

平成13年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告に当たって

前所長 首藤 紘一
所長 長尾 拓

もっとも大きな出来事は、平成14年度における厚生労働省の研究機関の組織再編の一環として、国立公衆衛生院と国立感染症研究所からの3研究部の受け入れと伊豆薬用植物栽培試験場の廃止が決定され、それに関わる研究部の振り替え新設、所掌の変更、人員の再配置について平成14年4月に向けての具体的な作業が行われたことである。この結果、新しい組織は次ページのとおりである。

この再編の国立医薬品食品衛生研究所にとっての第一の特徴は食品部門の拡充である。また、医薬品の安全性にかかわる情報科学を所掌の一部とする医薬安全科学部が設置されたことも特筆すべきである。伊豆試験場の廃止が和歌山試験場の廃止に先行したが、和歌山試験場については平成16年度に計画されている大阪支所の廃止のうちに考慮されるべきであろう。

研究部の転入に伴い、約3000m²の研究棟が、仮設とはいえ立派なものが完成した。対比して従来の建物の老朽化と不効率さがさらに目立つのであるが、長らく凍結状態にあった府中への移転問題が具体化しつつある。土地問題の決着には時間を要するものと見られるが、平成14年度の重要案件となろう。

医薬品医療機器審査センターは医薬品機構とともに平成16年度をめどに独立行政法人となることとなった。本研究所の業務にも直接間接に影響がでると思われる。

各研究部の業務は以下に報告されるが、その合間を縫って、ミレニアム(薬剤反応性遺伝子解析プロジェクト)、メディカルフロンティア(蛋白質科学研究による疾病対策・創薬等推進事業)という課題プロジェクトに加え、新たに、トキシコゲノミクスプロジェクトが産官共同の指定研究として発足した。これらは課題研究としての成果が期待されるとともに、本研究所のこれからの技術基盤となるものである。多くの行政科学研究も時々刻々変化しており、その変化に追いつくためにもこのような新しい研究に関与していかねばならない。時間的人的資源の不足する中ではあるが、先端研究への関わりは本研究所の使命達成のために不可欠である。また、長期的にもこの研究所が平成16年発足予定の医薬基盤技術研究施設(仮称)と補完的に創薬とかわることが求められる。

一方、このたびの再編においてこの研究所の食品衛生分野の重みが大きくなった。多岐にわたる食品衛生の問

題には社会的な関心も高まっているが、現体制では情報分野等に欠けているところもあり、人的資源の増強と再配置が必要であろう。

平成16年の大阪支所の廃止もあと二年となり、新しい組織が有効に働くよう職員一同が努力していく時である。

総務部

部長 持田 秀男

1. 組織・定員

(1) 組織

国立試験研究機関の重点整備・再構築の一環として、平成14年4月1日付けで国立公衆衛生院より衛生薬学部及び衛生獣医学部を国立感染症研究所より食品衛生微生物部を受け入れ、伊豆薬用植物栽培試験場を廃止し、遺伝子細胞医薬部、食品衛生管理部及び医薬安全科学部が新設されることとなった。

また、ゲノム科学、たんぱく質科学等の成果を活用し、産官学の連携による画期的な医薬品や医療用具の開発につながる医薬基盤技術研究の推進が喫緊の課題となっている。これらを総合的に実施するための研究施設を平成16年度に独立行政法人として「医薬基盤技術研究施設(仮称)」を発足させることとしているが、当該研究施設全般にわたる統括・調整を行う企画調整官が新設されることとなった。

(2) 定員

平成12年度末定員は、323名であったが、組換え食品の遺伝子解析及びアレルギー性評価に係わる研究業務の強化に伴う増として1名、治験有害事象の処理体制の強化に伴う増として1名、計2名の増員が認められた。

その一方で、第10次定員削減計画に基づき3名の定員が削減されたことにより、平成13年度末定員は、指定職2名、行政職(一)49名、行政職(二)16名、専門行政職61名、研究職194名、計322名となった。

また、前述のとおりの組織再編等により、平成14年4月1日付けで国立公衆衛生院より10名、国立感染症研究所より9名、国立医療・病院管理研究所より1名、合計20名の定員の振替増及び伊豆薬用植物栽培試験場廃止に伴う場長ポスト1名の振替減が行われる。

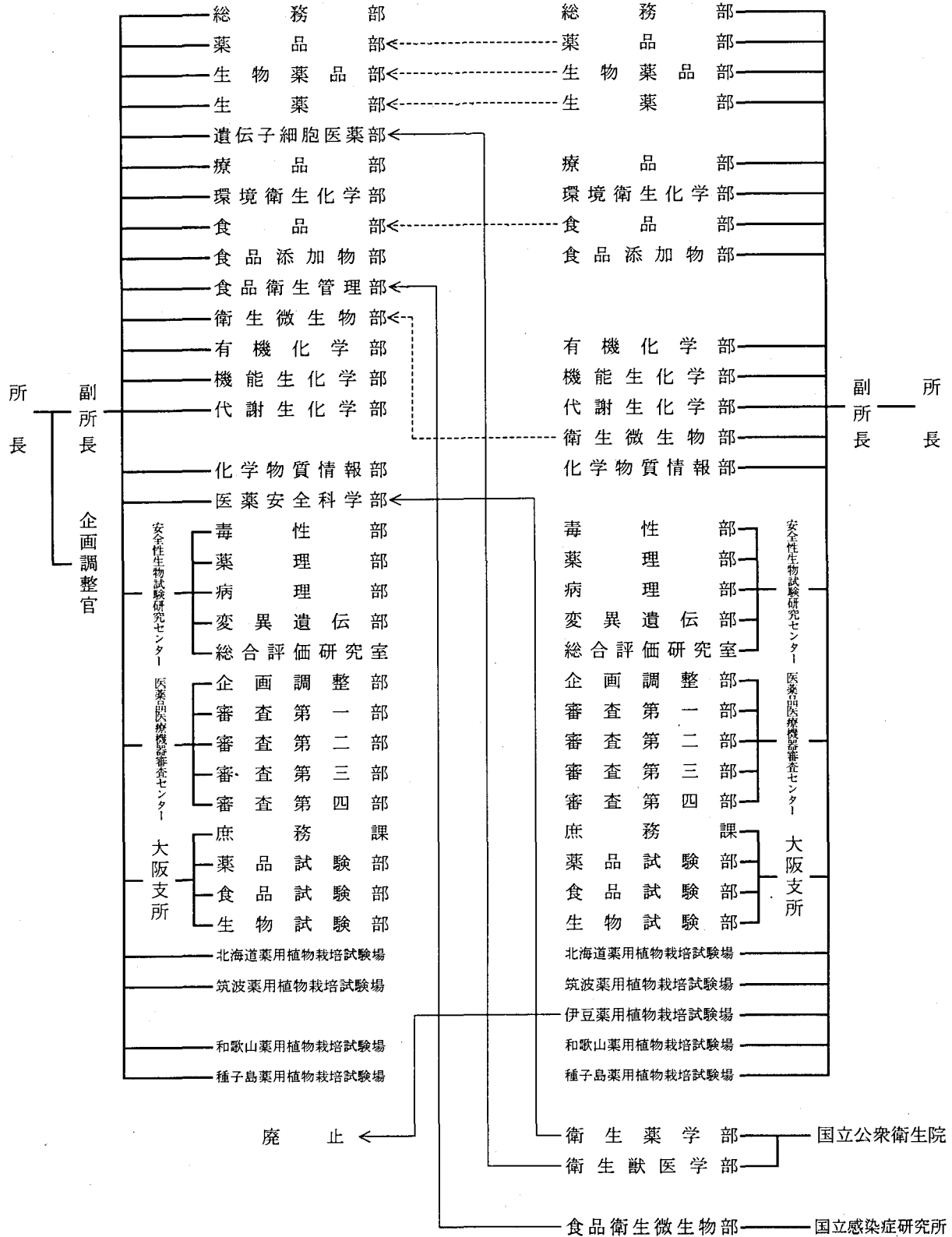
2. 人事異動

平成13年4月1日付けで三瀬勝利副所長、黒川雄二安全性生物試験研究センター長及び長田 守総務部長が退職し、同日付けで持田秀男厚生労働省医政局経済課首席流通指導官が総務部長に就任し、合田幸広食品部第三室長が生薬部長に、関田節子生薬部第二室長が筑波薬用植

国立医薬品食品衛生研究所 組織新旧対照表

新(平成14年度以降)

旧(平成13年度まで)



----- 所掌事務の一部変更
 ----- 廃止、振替新設

平成13年度予算額

別紙

| 事 項 | 平成12年度 | 平成13年度 | 対前年度差 引増△減額 |
|---|-----------|-----------|----------------|
| | (A) | (B) | (B)-(A) |
| | (千円) | (千円) | (千円) |
| (組織) 厚生労働本省試験研究機関 | 5,233,559 | 6,454,854 | 1,221,295 |
| (項) 厚生労働本省試験研究所 | 4,535,023 | 4,606,955 | 71,932 |
| 国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費 | 4,535,023 | 4,606,955 | 71,932 |
| 既定定員に伴う経費 | 3,184,847 | 3,156,481 | △ 28,366 |
| 増員要求に伴う経費 | 0 | 4,249 | 4,249 |
| 経常事務費 | 346,348 | 346,824 | 476 |
| 特別研究費 | 16,048 | 16,048 | 0 |
| 標準品製造費 | 42,490 | 42,267 | △ 223 |
| 安全性生物試験研究センター運営費 | 184,525 | 183,643 | △ 882 |
| 薬用植物栽培試験場運営費 | 97,539 | 95,996 | △ 1,543 |
| 施設管理事務経費 | 102,598 | 106,398 | 3,800 |
| 受託研究費 | 107,546 | 107,546 | 0 |
| 乱用薬物基礎研究費 | 17,022 | 17,023 | 1 |
| 総合化学物質安全性研究費 | 118,086 | 118,089 | 3 |
| 移転調査検討費 | 1,415 | 7,068 | 5,653 |
| 共同利用型高額研究機器整備費 | 90,413 | 90,324 | △ 89 |
| 培養生物資源保存管理基盤整備費 | 38,077 | 37,800 | △ 277 |
| 研究情報活動費基盤整備費 | 78,343 | 78,342 | △ 1 |
| 摘出埋植医療用具の適合性解析法研究費 | 44,765 | 44,762 | △ 3 |
| 遺伝子治療薬の品質、安全性等確保のための基盤研究費 | 33,882 | 33,881 | △ 1 |
| 内分泌かく乱性化学物質のリスク評価のための分子発化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業 | 31,079 | 31,079 | 0 |
| 競争的研究事務経費 | 0 | 30,590 | 30,590 |
| (項) 血清等製造および検定費 | 698,536 | 697,899 | △ 637 |
| 医薬品の国家検定及び検査等に必要な経費 | 698,536 | 697,899 | △ 637 |
| 一般事務経費 | 12,990 | 12,990 | 0 |
| 事業費 | 109,991 | 109,594 | △ 397 |
| 医薬品医療機器審査センターに必要な経費 | 575,555 | 575,315 | △ 240 |
| (項) 厚生本省試験研究所施設費 | 0 | 1,150,000 | 1,150,000 |
| 国立衛生試験施設整備費経費 | 0 | 1,150,000 | 1,150,000 |
| (移替予算) | | | |
| (組織) 厚生労働本省試験研究機関 | 223,690 | 218,928 | △ 4,762 |
| (項) 地球環境保全等試験研究費 | 106,662 | 132,236 | 25,574 |
| (項) 国立機関原子力試験研究費 | 117,028 | 86,692 | △ 30,336 |

* 予算額については両年度とも当初予算額

物栽培試験場長に昇任した。

同年7月1日には、長尾 拓東京大学大学院薬学系研究科教授を副所長に迎え、井上 達安全性生物試験研究センター毒性部長が安全性生物試験研究センター長に昇任した。

同年10月1日には、石綿 肇食品添加物部第一室長が大阪支所生物試験部長に昇任した。

同年11月30日には、宮田直樹有機化学部長が退職した。

平成14年2月1日には、谷本 剛大阪支所薬品試験部第二室長が大阪支所薬品試験部長に昇任した。

同年3月31日付けで首藤紘一所長が退職し、早川堯夫生物薬品部長及び豊田正武食品部長が定年退職となったが、早川堯夫生物薬品部長は同年4月1日付けで副所長に就任予定である。

医薬品医療機器審査センターにおいては、平成13年7月6日付けで浜田 淳企画調整部長の厚生労働省大臣官房付への配置換えに伴い、姫野孝雄内閣府参事官を企画調整部長に迎えた。

3. 予 算

(1)平成13年度予算の概要は、別紙のとおりである。

なお、平成13年度の新規事業予算としては、いわゆるケミカルハザードへ対応するため、危害事例の分析、健康危害対策に関する情報の調査研究及び情報利用のためのシステム構築等を行う「化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業」の経費として、30,590千円が認められている。

その他、競争的研究に係る機関経理事務経費として、58,545千円が新たに計上された。

4. 医薬基盤技術研究施設

同施設は大阪府茨木市（国際文化公園都市：彩都）内に設置することとなり、平成13年4月から国土交通省近畿地方整備局に支出委任し、本施設に係る各種打合わせを関係者（厚生労働省、近畿地方整備局、国立感染症研究所、大阪府、当所）と頻繁に行っているところである。

平成13年度においては、施設整備費（約9億円）による設計及び土地調査を行ったところである。また、平成13年度補正予算施設整備費の一部（約48億円）が追加された。また、平成14年度予算で施設整備工事費約15億円が計上されたところである。

平成13年7月から設計を着手し、同年8月下旬から造成工事を開始、平成14年3月工事業者が決定した。

平成14年度から本施設の建物本体工事に入る予定であり、平成15年度末の完成を目指している。

5. 施設整備等の状況

平成13年度の補正予算で次の施設整備費が認められたが、(2)と(3)については、翌年度に予算を繰越し、工事

に着手することとしている。

- (1) 医薬基盤技術研究施設建設工事
（補正予算額 [改革推進公共投資施設費]
：4,809,000千円）
- (2) 種子島薬用植物栽培試験場温室設置工事
（補正予算額 [改革推進公共投資施設費]
：68,250千円）
- (3) 筑波薬用植物栽培試験場資源保存棟設置等工事
（補正予算額 [改革推進公共投資施設費]
：206,850千円）

6. 国際協力

国際交流としては、厚生行政に関する国際会議への科学専門家としての参加、技術指導、国際学会あるいは外国での学会での発表及び招待講演、並びに外国人研究生の受け入れを行っている。

平成13年度海外派遣研究者は、110名であった。内訳は留学が6名、二国間共同研究、学会への招聘又は参加延べ59名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に10名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ34名であった。国際会議等への出席内訳は、ICH 8名、IPCS 10名、OECD 7名、FAO/WHO 合同会議3名、その他7名であった。

7. 国立医薬品食品衛生研究所標準品交付の状況

現在、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（194,406千円の歳入）である。

8. 移転関係

平成13年度においても、移転に関する諸問題等について、関係機関である財務本省、関東財務局、東京都、府中市、厚生労働省との協議を進めてきた。東京都及び府中市においては、跡地利用の計画は当面はないとのことであり、当研究所のみが先行する見通しである。また、平成14年度予算で基本構想作成経費及び土地調査が予算措置されたので、区割りの決定、用途地域の変更等の手続きに着手することとなる。

薬 品 部

部長 小嶋茂雄

概 要

平成13年度には、引き続き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。また、平成11年度に開始し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）に関連する研究も継続して実施した。医薬品の品質規格に関する研究では、不正医薬品の簡易識別法の開発などの

研究を行った。製剤評価に関する研究では、経口固形製剤のスケールアップ、製法変更の際の生物学的同等性を確保するための研究や溶出試験の適性化に用いる溶出試験用カリブレータを開発するための研究、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。麻薬および依存性薬物に関する研究では、毛髪分析による薬物使用の鑑定法の研究などを行った。また、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）に関連する研究では、薬剤反応性遺伝子の多形解析に関する研究の一環として、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進めている。

厚生省試験研究機関の再編が平成14年4月1日に現実のものとなった。医薬品分野では、この再編で国立公衆衛生院衛生薬学部が当所に移管されて、医薬品の安全性情報の解析評価、薬剤疫学的手法や薬物動態の解析による問題の掘り下げを業務とする「医薬安全科学部」に再編された。これまで衛生薬学部で行われてきたGMP関連の業務については、薬品部第3室で引き継ぐこととなった。一方、麻薬室が薬品部から生薬部に移管されて、麻薬関連の試験検査業務が生薬部に一元化されることになった。また、生物薬品部から「遺伝子細胞医薬部」が独立することになった。今回の再編によって、医薬品関連の部がこれまでの3部から5部に増えて、国立衛研の業務が医薬品の承認だけでなく、市販後の製造管理や安全対策にまで広がったことになる。形の上からはバランスがかなり良くなったように感じられるが、この業務の広がりに見合うだけの人員は手当てされていない。新しい業務が課せられたところに配置された人達にはその分野を積極的に開拓していくことを期待したいが、人が足りないという壁を何とかしないとこうした新しい業務も結局思うように展開できずに終わってしまうのではないかと危惧される。薬品部も、これまで規格・試験方法の検討が中心であった第3室の業務にGMP関連の業務が新しく加わることになり、医薬品の品質管理の両輪となる規格に基づく品質試験と製造管理を一元的に検討できるようになったが、そのための人員増はなく、第3室のわずか2名で新しい業務にも対応することになる。このGMP関連の業務への対応も含めて、薬品部の今後の方向について部内でも十分検討する必要があると考えられる。

人事面では、前述の機構再編と中原雄二麻薬室長の退職に伴う人事異動により、薬品部の人事配置にも大きな変化が生じた：長く麻薬室長を勤めてこられた中原雄二氏が平成14年3月31日付で退職され、後任の室長（機構の再編で麻薬室が薬品部から生薬部に移管されて生薬部第3室となったため、生薬部第3室長）には、花尻瑠理薬品部主任研究官が平成14年4月1日付で就任した。

麻薬室所属の最所和宏研究員も、麻薬室の生薬部への移管に伴い、同日付で生薬部第3室に配置換えとなった。また、鹿庭なほ子薬品部第3室長が新設された医薬安全科学部第3室長に平成14年4月1日付で配置換えとなり、その後任には檜山行雄国立公衆衛生院衛生薬学部薬品化学室長が同日付で就任した。

なお、大阪支所薬品試験部の宮崎玉樹主任研究官が、平成13年7月1日付で薬品部に配置換えとなった。また、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・創薬推進事業の医薬品機構からの派遣研究員の中島由起子氏は、平成11年4月から引き続いて第1室において薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究に従事している。平成13年4月から同プロジェクトの研究のために派遣されていた加藤史江氏は同年12月付で退所した。

長期の海外出張では、平成12年7月より米国カンザス大学 Lunte 教授の下で薬物および生体分子の高感度高性能分析と体内動態特性の解析に関する研究を行っていた花尻瑠理主任研究官は、平成13年9月に帰国した。

短期の海外出張については、次のとおりである：鹿庭室長は、DIA Workshop on Drug Dissolution Testing: Current Status and Future Challenges（平成13年6月）において招待講演を行うため、英国へ出張した。また、鹿庭室長、香取主任研究官および中島派遣研究員は、6th International ISSX Meeting（平成13年10月）に参加するため、ドイツに出張した。

小嶋部長および吉岡室長は、ICH6準備会議（品質分野）（平成13年2月）に出席するため、ベルギーに出張した。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬50件について試験した。

2. 一斉取締試験

アジマリン錠（溶出試験） 2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、医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した（国産あへん15件、輸入あへん91件、合計106件）。

4. 国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第17回アジア諸国薬事行政官研修（平成13年6月）および第12回必須医薬品製造管理研修（平成13年10月）に協力して、アジア諸国の薬事行政官ならびに医薬品製造管理者に対する研修を行った。

国際協力事業団のフィリピン薬局方プロジェクトに協力して、平成13年6～12月の6ヶ月間、フィリピン食品医薬品局の Rosario M. dela Cruz 氏および Yolanda O. Zurita の両氏を同プロジェクトの研修員として薬品部に受け入れ、薬局方制定に必要な試験技術に関する指導を

行った。

5. その他

薬事・食品衛生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医薬局安全対策課），日本薬局方，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（医薬局審査管理課），GMP専門分野別研修（医薬局監視指導・麻薬対策課），麻薬および乱用薬物に関する情報収集（医薬局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（通商産業省）などに協力した。また、ISO/TC69国内対策委員会に参加し，国際標準規格の作成および日本工業規格（JIS）の作成に協力した。

平成12年度までの厚生科学研究により国立衛研および全国の地方衛研の間に構築された双方向ネットワーク（衛研薬事ネットワーク）を、医薬品を巡る種々の情報ならびに検査データや試験法などに関する情報の交換の場として、化学物質情報部の協力の下に維持した。地方衛生研究所が溶出試験の一斉取り締まり試験を行う際に使用する標準品59品目を用意し配布した。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病（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フラジール注射液およびエガテン錠の品質に関する研究を行い，国内におけるこれらの未承認医薬品の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）。

発展途上国で不正医薬品の発生事案が多い医薬品（抗生物質，合成抗菌薬，抗マalaria薬など15種類，69医薬品について，簡易識別法の開発研究を行い，WHO研修会用資料として編集・製本した（国際協力事業団／不正医薬品対策に関する研究）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

第14改正日本薬局方（日局14）に向けて化学合成医薬品各条の改正と新規収載に関する検討を行う中で提起された①紫外吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採用，②赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し，ならびに③ICHの原薬の不純物ガイドライン（Q3A）に基づいた類縁物質規格をもつ新規原薬が日本薬局方収載の俎上に上ってくる場合に備えた日本薬局方の類縁物質規格のあり方についての検討などを行った（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

経口固形製剤のスケールアップ，製法変更に関する生物学的同等性試験法を確立すべく，*in vitro*溶出試験による同等性評価法について検討を行い，難溶性医薬品で

あっても界面活性剤を添加しない条件で試験を行えば，生物学的同等性が保証し得ることを明らかとした。また，溶出試験の変動要因について検討を行い，ビーカーの形状の相違が試験結果に影響することを示した（厚生科学研究／医薬安全総合研究事業）。

溶出試験の変動要因を明らかにし制御することを目的として，試験液の脱気方法と溶存酸素量，溶出率との関連について，4研究室間で共同研究を行った。USP方式，He還流方式，大日本精機方式は溶存酸素量が低く脱気の高さが高いことが判明した。NIHS方式，FDA方式は溶存酸素量からみた場合には脱気の高さが低かった。しかし，プレドニゾン錠（USPカリプレータ）の溶出率は無脱気の試験液およびFDA方式で脱気した試験液を用いた場合に比較して，USP方式，He還流方式，大日本精機方式およびNIHS方式による脱気では低く，溶存酸素量は溶出試験液の脱気の高さの指標としては適当でないことが判明した（厚生科学研究／医薬安全総合研究事業）。

溶出試験の適性化に用いる溶出試験用カリプレータを開発し，その有用性を検討した。溶出試験用カリプレータ候補製剤ST1は，回転軸の中心線からのズレ，脱気の高さなど，溶出試験条件の正常な状態からの逸脱に対して溶出率が変化し，カリプレータとしての有用性が示された。しかし，USPのカリプレータであるプレドニゾン錠に比較して，条件の変動に対する溶出率の変動が小さく，カリプレータとしての性能はプレドニゾン錠には及ばなかった。また，局所点鼻薬の生物学的同等性の評価方法について調査を行った。局所点鼻薬では，ヒトを対象とした適切な生物学的同等性試験法が存在しないために，製剤の物理化学的特性の同等性を評価することが重要であることが明らかとなった（医薬品機構／生物学的同等性評価方法に関する研究）。

薬剤疫学的手法の一つである母集団薬物動態試験法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，同手法を用いて患者を対象とした臨床薬物動態試験を実施する上での問題点を明らかにするために，製薬会社を対象にアンケート調査を行った。患者を対象とした臨床薬物動態試験を実施する際には，データの質の確保が重要であること，データの質を確保するためには治験コーディネータが設置され，SMOと提携している病院を対象とすること，医療従事者および医薬品の開発に携わる人々の教育の重要性，採血現場におけるSOPと記入用紙などの工夫が必要であることなどが明らかになった（医薬品機構からの受託研究）。

医薬品や生活関連化学物質の環境中への排出による生体影響の可能性について，排出量に対する代謝の影響を調査し環境中濃度推定への有用性を明らかにした（環境省未来創造事業）。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

ミレニアムプロジェクトにおいて、患者から採取した血液中の薬物およびその代謝物の濃度を測定するため、パクリタキセル、塩酸ゲムシタピン、カルバマゼピンについて、その代謝経路を調査し、生体試料中の分析法を確立、バリデーションを行った。また、塩酸イリノテカンおよびカルバマゼピンについては患者より得られた血漿および尿中の薬物濃度を測定し、薬物動態解析を開始した（薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業）。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

デキストラン等の高分子添加剤を用いたタンパク質凍結乾燥製剤について、その安定性と密接に相関し、正確な安定性評価に活用できる分子運動性のパラメータの探索を行った。その結果、NMR緩和測定によって得られる実験系スピン-格子緩和時間 (T_1) および回転軸系スピン-格子緩和時間 ($T_{1\rho}$) が、それぞれ時間軸の異なる運動を反映し、凍結乾燥製剤の分子運動性の指標として活用できることを明らかにした（厚生科学研究/医薬安全総合研究事業）。

NMRスピン拡散によるプロトン緩和時間の平均化の現象を観察することによって、薬物と高分子添加剤からなる固体分散体の均一性を評価する方法を開発した。この方法は、従来のDSCによって測定されるガラス転移温度に基づいて均一性を評価する方法と比較して、1オーダー高い精度で固体分散体の均一性を評価できることを明らかにした。また、この方法を用いて、研究対象のニフェジピン-ポリビニルピロリドン混合系が数nmのスケールで均一に分散した固体分散体であることを明らかにした（官民共同プロジェクト研究/創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

DNA-カチオン性脂質複合体のモデルとしてカチオン性リポソーム凍結乾燥製剤の保存安定性について検討し、保存によるリポソームの粒子径の増大が製剤の T_g すなわち運動性と関連することを明らかにした。また、液体窒素で急速に凍結した製剤の方が粒子径の増大の速度が大きく、凍結方法によって安定性に差があることが示された（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 線照射によって調製した刺激応答性ハイドロゲルは、重合開始剤を用いる従来法に比較してより均一なゲルネットワークを有することが、デキストランやポリアスパラギンなどの生分解性ポリマーを用いたハイドロゲルにおいても明らかとなった（国立機関原子力試験研究費）。

6. 麻薬および依存性薬物に関する研究

薬物中毒の頻度の高いシルデナフィルをラットに投与し、その毛髪から投与薬物および代謝物を確認した。シルデナフィル摂取患者のヒト毛髪からも、親化合物およ

びその代謝物を検出し、毛髪によるシルデナフィルの薬物中毒診断の有用性を示した。

還元反応を経由したTMS誘導体化法による11種類のベンゾジアゼピン系向精神薬のGC/MS高感度分析法を開発した。

生 物 薬 品 部

前部長 早川 堯 夫
部長 川西 徹

概 要

ポストゲノムの流れが本格化しつつある。そのような状況の中、明らかにされた遺伝子あるいはタンパク質の構造・機能解析をもとに、今後多くの新規化学合成医薬品、タンパク質性医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品、核酸医薬品、診断用医薬品等が開発されるものと予想される。さらにトランスジェニック動物/クローン動物やトランスジェニック植物を利用するなど、新しい製造方法による生物薬品の開発も活発になることが予想される。

このような新しい医薬品開発を促進させるための基盤技術開発として、当部では次世代遺伝子治療薬の開発基盤研究を行い、標的細胞指向性や目的遺伝子発現調節機能を備えたベクターを迅速、簡便に構築する遺伝子導入技術を開発してきた。また新しいタイプや製法による医薬品が出現した場合に備え、その品質・安全性・有効性の評価法の開発研究も行ってきた。例えば、細胞・組織加工医薬品等に関する研究においては、各種ウイルス検出法の高感度化に成功し、今後のウイルス安全性試験への応用をめざしている。さらに、糖タンパク質の解析に関しても、質量分析法を利用した迅速、簡便、高精度、高感度な解析法の開発を進めてきている。

このように、当部では新しい時代に備えるべく準備を進めてきたが、生物薬品周辺領域の今後の発展/拡大を考えると、一つの部での対応はもはや困難となってきた。そこで、平成14年4月の所内の組織再編にあわせて、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品および診断用医薬品に関する研究、試験業務は新設された遺伝子細胞医薬部の業務とし、生物薬品部は主としてペプチド・タンパク質性医薬品の品質に関わる研究・試験業務を担当することとなった。

新生物薬品部は組織細則上では平成10年10月1日に旧遺伝子治療薬室が創設される以前の状態からさらに診断用医薬品室を切り離した3室体制に戻ることになる。しかし、ゲノム時代の次はタンパク質の時代であることを考えれば、生物薬品の品質・安全性評価、および品質・安全性評価法の開発を主たる業務とする当部の重

要性は今後増すことはあっても、けっして減ることはないと考えられる。今後は、従来の生物薬品部の有してきたタンパク質の各種特性解析技術に加えて、高次構造解析技術、糖鎖構造解析技術およびタンパク質機能解析技術の開発に重点をおきながら、ペプチド・タンパク質性医薬品の品質評価法に関する研究をさらに推進する予定でいる。

人事面では、生物薬品部長として平成3年より11年間在任した早川堯夫は平成14年3月31日をもって定年退職し、4月1日付で副所長に採用された。平成14年4月1日付で川西徹第三室長が部長に昇任し、新見伸吾診断用医薬品室長が第二室長に異動した。また山口照英第二室長は遺伝子細胞医薬部長に昇任し、内田恵理子遺伝子治療室長、押澤正主任研究官、水口裕之研究員、技術補助員の細野哲司氏、同村岡ひとみ氏、ヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究支援者伊藤さつき氏、及び機構派遣研究員豊田淑江氏が同部に異動した。平成13年10月1日付で賃金職員の櫻井文教氏が日本公定書協会の医薬安全総合研究推進事業リサーチ・レジデントとして採用された。同じく平成13年10月1日付で鈴木琢雄氏が機構派遣研究員として採用された。平成14年3月31日付でヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究事業流動研究員日向須美子氏が退所した。また平成14年4月1日より中国から日中笹川医学研究者（中国医学研究生）として袁進氏を受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。早川部長および川西室長：生物薬品の品質・製法の同等性・同質性に関する専門家研究グループ会議に出席（ベルギー：平成14年2月2日～平成14年2月9日）；山口室長：細胞組織利用医薬品の品質・安全性に関する専門家研究グループ会議に出席（ベルギー：平成14年2月2日～平成14年2月9日）；水口裕之研究員：第4回アメリカ遺伝子治療学会で発表（米国：平成13年5月29日～6月5日）。

業務成績

1. 特別審査 17件
2. その他

薬事・食品衛生審議会各種部会・専門協議、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（いずれも医薬局審査管理課）、科学技術会議政策委員会／革新技術審査委員会、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
 - 1) バイオテクノロジー応用医薬品等の評価技術の開発に関する研究の一環として、①キャピラリーLC/MS及びLC/MS/MSを用いた微量糖タンパク質糖鎖構造解析法を開発し、NS0細胞産生肝細胞増殖因子の糖鎖構造を

解析した。②遺伝子組換えフォリスタチンをモデルとして用い、表面プラズモン共鳴イムノアッセイによるタンパク質性医薬品の迅速定量法を開発した（HS財団創業等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

2) 細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する研究の一環として、①ポリエチレンイミン（PEI）磁気ビーズやスルホン酸磁気ビーズを用いることによりNAT法によるウイルス検出の高感度化に成功した。PEIセファロースの利用により細胞分画からのウイルスの除去に成功した。②Gバンド解析、Competitive Genome hybridization解析、マルチカラーFISH、c-mycプローブFISHを適切に組み合わせることにより、染色体転座などの細胞特性変化を的確に解析できる手法を確立した。③細胞由来タンパク質プロファイル迅速・高感度解析法の一環として、2次元電気泳動での特定タンパク質の帰属決定にMSが有用であることを明らかにした。トロンボモジュリンをモデルタンパク質として用いて、キャピラリーLC/MSを用いたペプチド/糖ペプチドマッピングが、細胞由来微量タンパク質の一次構造、及び糖鎖構造を含む翻訳後修飾の解析法として感度・迅速性に優れていることを確認した。④細胞・組織由来生理活性タンパク質の新規体内動態解析法を開発を目的として、FlAsH反応性タグペプチドをモデル目的タンパク質であるTNF- α 等に付加させた融合タンパク質を作製、目的タンパク質の機能に大きく影響することなくタグペプチドを付加させる方法を見出し、タグペプチドが蛍光標識に利用可能であることを確認した。⑤AC133陽性ヒト血液幹細胞より血管内皮細胞を誘導する系を確立するとともに、AC133陽性細胞から誘導されるCD31強陽性細胞が血管内皮前駆細胞であることを明らかにした。また、annexin IIIがラット小型肝細胞の有用な特性指標となる可能性を見出した（厚生労働省科学研究費補助金）。

3) 医薬品の品質規格に関わる国際動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、①細胞・組織利用医薬品の品質や安全性確保のための試験法や基準の設定、さらには規制のあり方について、CPMPのガイドラインを中心に国際動向の調査研究を行った。②遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保の基準や試験法に関する研究として、レトロウイルスベクターに混入する増殖性レトロウイルスの迅速、高感度検出法について検討した。③製造方法が変更されたバイオテクノロジー医薬品の変更前の製品との同等性/同質性に関する評価法を確立するため、欧米の現状の調査研究を行い、我が国の現状と比較、考察した。④LC/MSを用いた糖鎖マッピング及び糖ペプチドマッピングにより、類似糖タンパク質のモデルとして用いた3種類のエリスロポエチンの糖鎖構造や不均一性の違いを識別できることから、糖タンパク質性医薬品の糖鎖部分の同等性/同質性評価法として有用であるこ

とを示した。⑤生物薬品の統一力価試験法と標準物質の確立方策についてヒトトロポモジュリンを例として検討し、他の生物薬品等にも適用できる共通の留意事項を明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) 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研究の一環として、多形核白血球よりL-plastinを精製し、L-plastinの単クローン抗体を作製した。この単クローン抗体を用いて好中球の活性化におけるL-plastinの役割についての解析を行った。

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

1) 糖タンパク質の糖鎖合成に関わるGnT-III遺伝子は、HGFレセプターであるc-Metの糖鎖をBisect化し、c-Metの自己リン酸化反応を亢進することを明らかにした。

2) HGFシグナルの抑制に必要なガングリオシドの糖鎖構造はGM1の糖鎖構造であり、シアル酸結合数の増加により抑制効果が増強されることを明らかにした（文部科学省科学研究費補助金）。

3) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化についての研究の一環として、HL-60細胞の好中球分化の過程で出現するトランスフェリン陽性細胞と陰性細胞を用いた分化・増殖シグナルの解析より、好中球分化・増殖にはPI3K-PKCi-p70 S6キナーゼシグナル系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

4) タンパク質チロシンリン酸化画像化用プローブ開発をめざし、GFP類、src相同ドメイン、チロシン含有ペプチド鎖からなる各種融合タンパク質を作製し、チロシンリン酸化反応検出能を検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

5) 種々の細胞の細胞質およびミトコンドリアに選択的にCa²⁺蛍光プローブYellow cameleonを発現させる方法を確立し、さらに汎用レーザーを用いた共焦点レーザー顕微鏡による高分解能細胞内カルシウムイオン測定法を確立した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

6) プロモーター、ホルモン応答性配列、蛍光タンパク質遺伝子を組み合わせた計10種類のレポータープラスミドを試作し、蛍光タンパク質発現を指標にしたレポーターアッセイが核内受容体へのリガンド候補化合物の検索に利用可能であることを確認した（医薬品機構受託研究費）。

7) グルココルチコイドによるチロシンアミノトランスフェラーゼmRNAレベルの上昇がプロテアソームの阻害剤により抑制されることを明らかにした。

8) 初代培養ラット肝細胞においてEGF依存的なDNA合成の促進をアクチビンABは阻害するが、アクチビン

Bは阻害しないことを明らかにした。MRC-5細胞におけるTPA依存的なHGF産生促進をアクチビンA, AB, Bが阻害し、その阻害はHGFmRNAレベルの低下によることを明らかにした。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品の有用性確保に関する基礎的研究

1) 次世代遺伝子治療薬の開発基盤研究の一環として、①相同組換え法によってgutlessアデノウイルスベクターを作製した。②インテグリン指向性のアデノウイルスベクターを開発し、遺伝子導入効率の点で極めて優れていることを明らかにした（厚生科学研究費補助金）。

2) 癌への特異的標的化を可能とするアデノウイルスベクターシステムの開発の一環として、自殺遺伝子やサイトカイン遺伝子を用いた癌遺伝子治療応用実験に成功した（文部科学省科学研究費補助金）。

3) 外来遺伝子の発現調節を有した高効率遺伝子導入・発現系の開発の一環として、テトラサイクリンの遺伝子発現制御系を搭載したアデノウイルスベクターシステムを開発した（厚生科学研究費補助金）。

4) 低酸素センサーを介する虚血性および変性性神経疾患の機序解明と新規治療薬開発の一環として、マイクログリア細胞等への高効率な遺伝子導入が可能なアデノウイルスベクターを開発した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

1) 四塩化炭素投与ラット肝疾患モデルにおいてウロキナーゼ受容体mRNAが上昇することを明らかにした（厚生労働省特別研究）。

2) 新規グルココルチコイド受容体と既知受容体をクロマトグラフィー上で分離させる条件について検討を行った。

生 薬 部

部 長 合 田 幸 広

概 要

当部では、主として生薬の規格・試験法に関する研究、生薬成分、生薬資源及び天然有機化合物に関する試験、研究、生薬薬理学的研究並びに、食薬区分に関する調査、研究を行っている。また、国際的交流として、WHO西太平洋事務局と協力し、中国、韓国、シンガポール、ベトナム、香港とWestern Pacific Regiona Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)を設立した。さらに、JICAのプロジェクト（フィリピン薬局方制定）に関する協力を行っている。

人事面では、空席であった第二室長に、平成13年7月1日付けで川原信夫主任研究官が昇格した。また、9月

30日付けで、李宣融臨時職員が退職した（平成14年3月31日まで派遣研究員として在籍）。さらにHS財団の流動研究員として、平成13年10月1日付けで、田中理恵博士が採用された。

平成14年4月の組織再編では、麻薬、向精神薬関連の所掌が薬品部から当部に振り替えとなった。これに伴い、従来薬品部に所属していた麻薬室が生薬部第三室として移管され、花尻薬品部主任研究官が、生薬部第三室長に、最所薬品部研究員が、生薬部主任研究官に昇格した。また、所掌業務の見直しに伴い、川原第二室長が第一室長に、尾崎第一室長が第二室長に配置換えとなった。さらに、丸山卓郎博士が第一室の研究員として、城崎裕子が共同利用型機器担当の臨時職員として採用された。

海外出張は、以下のとおりであった。合田幸広：生薬の規格並びに規制方法の調和に関するワーキンググループ会議（ソウル，大韓民国，平成13年11月26日～12月1日），生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会（the Western Pacific Regional Forum on Harmonization of Herbal Medicine, FHH）設立準備会議（北京，中国，平成14年3月6日～11日）。

所外研究員等としては、昨年に引き続き、下村裕子東京薬科大学名誉教授を客員研究員として受け入れた。なお、下村裕子博士は、平成13年11月3日、勲四等宝冠賞を受賞された。

業務実績

1. アリストロキア酸混入の恐れのある生薬（サイシン、ポウイ、モクツウ、モッコウ）を含有する生薬製剤並びに生薬類（48品目）についてアリストロキア酸の分析試験を行い、結果について医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
2. 無承認無許可医薬品に関する買い上げ調査を行い、各都道府県より収去された試料123検体についてシロシン、シロシピン、メスカリン、GHB、GBL、BD、AMT及びエフェドリンの分析試験を行い、結果について医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
3. 国立医薬品食品衛生研究所標準品ギンセノシドRb1、Rg1について純度試験を行った。
4. 鑑定用麻薬サイロシンおよびサイロシピンを標準品として製造した。
5. 生薬の国際調和のための国際会議に出席し、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、香港、日本の5カ国6地区からなる生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会（FHH）を設立した。
6. 医薬局監視指導・麻薬対策課より依頼のあった90品目について、食薬区分を目的として文献調査を行った。
7. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会、委員会の委員等として日本薬局方の改訂作業、動物用医薬品の承認審査、新開発食品の評価等に協力した。また、農林物資

規格調査会の専門員として、JAS規格の改正作業に従事するとともに、JAS分析試験ハンドブックの改訂作業に協力した。

8. 厚生労働省の共同利用型大型機器の運用、更新、選定等に協力した。

研究業績

1. 第14改正日本薬局方第一追補に新規収載予定生薬15種のうち、ビワヨウについて確認試験法の検討を行い、指標成分の分離・同定並びに逆相TLCを用いた新規確認試験を設定した。同時に本生薬の成分検索を行い、1種の新規化合物を含む数種のflavonoid配糖体を単離し、その構造を決定した。また、新規収載予定生薬15種の各種試験法について検討した。（医薬局審査管理課に報告）
2. 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 *Canna angustifolia* の成分検索を行い、数種のkaurane型diterpenoidを誘導体を単離しその構造を決定した。またペルー産薬用植物 *Gentianella nitida* の成分検索を行い、1種の新規化合物を含む数種のiridoid配糖体並びに1種の新規sesquiterpenoid誘導体を単離し、その構造を決定した。
3. 薬用植物栽培・品質評価指針（part 10）収載生薬（アミガサユリ、ウスバサイシン、ウツボグサ、オオバコ、カンゾウ、テンダイウヤク、ヒナタイノコズチ）の調査を行い、指針原案を作成した。また、既収載8品目（オオカラスウリ、クマコケモモ、コガネバナ、センブリ、ブクリョウ、ボタン、ムラサキ、モッコウ）については指針に基づいた確認栽培試験を行い、栽培法の検証を行った。（厚生科学研究・厚生科学特別研究事業）
4. 生薬の滅菌法の一つとして、放射線照射滅菌の有効性・安全性の検討を行い、照射前後で変化の認められたオウバク多糖に関して、構成糖のグルコース比が低下することや照射により多糖を構成する糖の一部が切断されることを明らかにした。（原子力試験研究）
5. 臨床で炎症の治療に用いられている漢方薬で既にその効能、効果の評価として顕著な抗炎症作用を示した桔梗湯の薬理作用発現機序、さらに、その構成生薬の甘草と桔梗に含まれる成分の相互作用について検討するために、桔梗の含有成分の桔梗サポニンとイヌリンを桔梗熱水抽出エキスからブタノール分画、さらに、アセトン沈殿により分離し桔梗粗サポニンとイヌリンを得た。
6. 幻覚性キノコ（いわゆるマジックマッシュルーム）の成分であるサイロシンおよびサイロシピンの大量合成法を確立した。また、シロシン及びシロシピンを含む幻覚性キノコの鑑定法に関して検討を行った（厚生科学研究・医薬安全総合研究事業）

7. 合成的手法とCDを組み合わせてフィリピン生薬 Sambong から得られた新規ジテルペンの立体構造を決定した。(特別研究)
8. 新機能素材の抗高脂血作用解明のための研究として、サトイモをとりあげ、活性成分として monogalactosyl diacylglycerol (MGDG) 及び, digalactosyl diacylglycerol (DGDG) を単離した。さらに、構造確定のため、各種脂肪酸側鎖をもつ MGDG の合成並びに DGDG の合成検討を行った。(創薬等 HS 総合研究事業)
9. 遺伝子組換え食品の検知技術開発のための基礎的研究として、市販のダイズ加工品を用い、DNA を抽出し、加工により遺伝子がどの程度断片化するか検討した。さらに、実際に GM ダイズ含量既知のダイズ製品を調製し、加工により GM 比率が変化するかどうか検討した。(厚生科学研究・ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
10. 理化学試験用標準生薬の可能性を検討する目的で、モクツウ、センキュウ、ジオウ等について産地の異なる数ロットの形態、TLC、HPLC の結果等を比較した。
11. 一般用医薬品として「一般用漢方処方の手引き」に示された 210 の処方の見直しについて検討するため、協力医療機関における直近 2 年間に処方された漢方処方について整理分類等を行い、今後必要とされる漢方処方を調査した。(厚生科学研究・医薬安全総合研究事業)
12. 世界各地より種子導入した大麻 (*Cannabis sativa*) の細胞核 DNA 量をフローサイトメーターを利用して測定し、大麻の形態形質と DNA 量の変異が関連していることを明らかにした。さらに DNA 量から形態形質に関する予測について検討した。

遺伝子細胞医薬部

部長 山口 照 英

概 要

ポストゲノムを迎えて、プロテオミックスやトラスレーショナルリサーチに基づくテーラーメイド医療、あるいは新たなバイオ医薬品創製を目指した活発な医薬品開発が急テンポで行われようとしている。さらには、21世紀の画期的な先端医療として遺伝子治療、細胞治療、再生医療等の研究・開発が急速な進展を見せている。これらの先端医療に用いられる遺伝子治療薬、細胞・組織利用医薬品等の品質、有効性、安全性等を確保し、本格的な実用化を推進するためには国レベルでの試験研究体制の整備が必要とされるようになった。また、遺伝子技術の進歩によりテーラーメイド医療のための遺伝子診断薬の開発もめざましい進展を見せている。このようなわが国における遺伝子治療薬、細胞・組織利用医薬品、診断薬等の開発や実用化のための品質、安全性面での基盤

を確立することを目的として、本年4月に組織再編に伴い生物薬品部を主な母体として遺伝子細胞医薬部の振替新設が認められた。

遺伝子細胞医薬部は、3室から構成され、第1室は生物薬品部の遺伝子治療薬研究室が当てられた。第2室は、大阪支所生物試験部第2室の振り替え新設により、細胞・組織利用医薬品等の品質・安全性等の確保に関する研究を行う室として設置が認められた。第3室は、生物薬品部、診断用医薬品室が当てられた。さらに、細胞・組織利用医薬品等の品質・安全性等の確保に関する研究体制の強化のために、平成14年度10月から第2室に主任研究官の増員が認められた。

ミレニアムプロジェクトのヒトゲノム・再生医療のプロジェクトとして次世代遺伝子治療薬の開発基盤研究及び細胞・組織加工医薬品・医療用具に関する品質確保に関する研究を開始して2年が経過したが、順調な成果が得られている。前者の研究においては、高効率・高発現可能な細胞指向性のある発現ベクターや発現制御可能なベクターの開発が進んでいる。また、後者の研究プロジェクトに関しては、NAT法を用いたウイルス検出の高感度化技術をほぼ確立することができた。

現在までに遺伝子治療臨床研究は11プロトコール、30名以上に実施されているほか、平成13年度には7件の新規申請が提出されるなど、遺伝子治療分野はさらに急速な展開をみせている。ここに来て、遺伝子治療が研究の段階から実用化の段階に入ってきたといえるようになった。一方、細胞・組織加工医薬品としては、現在まで4件の確認申請が出されており、さらに一件の承認申請が出され、順調に進めばここ1-2年で我が国に初の細胞治療薬の承認がでる可能性がある。このように遺伝子治療薬や細胞・組織利用医薬品の実用化に向けてさまざまな臨床研究や企業活動が大きく展開されている状況にあって、その品質や安全性等をどのように確保していくかについて最新の科学的根拠に基づいた施策が求められている。また、ここ数年のうちに実用化されてくるであろう遺伝子診断等についても同様に最新の科学的根拠に基づいた施策が求められている。国研として、このような革新的医療に用いる医薬品の品質管理や安全性確保のためにさまざまな基礎的研究を行うとともに国際協力等を通じて、行政に科学的根拠の提供していくことが求められている。

遺伝子細胞医薬部の役割としては、このような急速に進展している遺伝子治療薬や細胞・組織利用医薬品等の開発を巡る状況に適切に対応していくために、これらの先端医薬品の品質や安全性に関わる評価技術に関する研究を積極的に推進していく必要があるのは当然であるが、このような複合的な先端医療の評価には幅広い観点からの基礎研究を展開していくことも重要である。さら

には、革新的な遺伝子治療薬用ベクターの開発など先導的な研究を行うことにより、より有用性の高い治療薬のシーズを提供していくことも重要な役割であろう。

人事面に関しては、第1室の室長として、生物薬品部内田恵理子遺伝子治療薬研究室長が異動となられ、水口裕之研究員が生物薬品部より異動になられた。また、川端健二研究員が本年4月1日より第1室の研究員として採用された。第2室長には、国立公衆衛生院から宮澤宏室長が着任された。また、代謝生化学部の佐藤陽治研究員が主任研究員として昇格されるとともに遺伝子細胞医薬部に異動となられた。第3室長として変異遺伝部の鈴木孝昌主任研究員が昇格された。また、押澤正主任研究員が生物薬品部から異動になられた。生物薬品部非常勤職員の細野哲司氏と村岡ひとみ氏が異動になられた。さらに、ヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究支援者伊藤さつき氏、及び機構派遣研究員豊田淑江氏、日本公定書協会の医薬安全総合研究推進事業リサーチレジデント櫻井文教氏が生物薬品部から遺伝子細胞医薬部に異動になられた。

療 品 部

部 長 土 屋 利 江

概 要

平成13年度は、Tissue Engineering 領域の国際的標準化に向けた活動がにわかに具体的に動き出した年であった。2001年9月キャンベラで開かれたISO/TC150インプラント技術委員会でTissue Engineered Implants がWG11としてとり上げられた。リーダーは、オーストラリア人である。その半年後の2002年3月には、ベルリンで開催されたISO/TC194 医療用具の生物学的評価の技術委員会でもWG15のTask ForceとしてTissue Engineeringをとり上げ、オランダ人がリーダーとなった。各個別医療用具の他の技術委員会でも関心を示していることから、ISOの世界で幅広く議論される可能性がでてきた。グローバルハーモナイゼーションの動きの中で、先端的な医療用具の扱いをどのように進めるのか、現在、日欧米の規制環境、ガイドライン等について、調査する作業がはじまっている。わが国でも、細胞・組織を利用したtissue engineering の今後の急速な進歩・普及に対応すべく、医薬安全総合研究事業で、細胞・組織利用医療用具評価手法に関する研究班が組織された。大学・産業界を中心にした開発競争が繰り広げられる中で、細胞・組織利用医療用具の安全性と標準化といった基盤研究の充実の必要性が国内外で話題になった年である。

当部の主要研究業務である医療用具および家庭用品の

安全性を中心にした研究に加えて、平成12年度より、スタートしたヒトゲノム・再生医療研究事業が2年目を迎え、安全性に加えて、一定レベルの品質を確保できるための定量的な指標が、各製品で欠如していることから、この方面の評価手法を更に進展させる必要がある。

人事面では、平成13年6月1日付けで、松岡厚子主任研究員が変異遺伝部から療品部へ異動した。長年培われた細胞遺伝学技術を医療用具、細胞・組織利用医療用具の異分野で更に進展すべきである。2002年1月から6か月の予定で、日本学術振興会スウェーデン派遣研究者としてStockholm UniversityのWallenberg Laboratoryへ出張し、医療用具由来オリゴマーでしばしば誘発する「染色体異数性誘発機構に関する研究」に着手している。「1999年1月より科学技術特別研究員として採用され、当部の研究に貢献した市川明博士は、「遺伝子組込型人工臓器の安全性・有効性評価に関する研究」を2001年10月31日付けで終了し、京都繊維工芸大学助手に採用された。1999年4月よりHS流動研究員として活躍されていた朴正雄博士は、2001年10月1日付けで医薬安全研究事業リサーチレジデントとして採用され、「医療用具の有効性・安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究」を新たに開始した。1999年12月24日付けでSTAフェローとして採用されたMd. Shahidur Rahman博士は、「Studies on the development of useful and safety tissue engineered artificial organ for xeno- and allo-transplantation」の研究について2年間の任務を終え、2001年12月25日付けでHS流動研究員に採用され「生体適合性・機能性に優れた材料と評価技術の開発に関する研究」を新たに開始し、ヒト軟骨細胞の培養用3次元担体や分化促進因子に関する研究に従事している。2001年10月1日付けでYasmin Banu博士は、HS流動研究員として採用され、「生体適合性・機能性に優れた材料と評価技術の開発に関する研究」を開始し、免疫隔離膜の評価手法に関する研究に主に従事している。2001年11月1日付けでAhmed Saifuddin博士は、医薬安全研究事業リサーチレジデントとして採用され、「医療用具有害事象に相関する遺伝子多型の同定に関する基礎研究」を開始した。医療用具不具合因子について、新たな視点からその本質に迫る研究をスタートさせた。2001年10月1日付けで楊軍博士は日本学術振興会外国人特別研究員に採用され「各種遺伝子導入による肝細胞のスーパー化と体内埋め込み人工肝臓の開発」研究を開始している。平成13年6月から客員研究員として10ヶ月間在籍した西谷孝子博士は、「各種人工血管材料によるフローシステムでの血小板活性化反応」について研究した。矢上健研究員は、科学技術庁長期在外研究員として平成12年7月15日より、米国ノースイースタン大学生物学部のJames M. Manning教授と「胎児型ヘモグロビンと

成人型ヘモグロビンの間に生理学的な特性の差異を与える分子メカニズムの解明に関する研究」を1年6ヶ月行い帰国した。これまでの研究を礎にして、平成14年から新規にスタートした萌芽的先端医療技術促進事業「ナノレベルイメージングによる分子の機能および構造解析」で医療材料学分野に新たな切り口を開くことを期待する。

業務成績

1. 家庭用品関係

家庭用品に関わる毒性試験計画の一環として、(1)計画の策定、(2)分析法の作成、(3)試験物質の純度検定及び安定性試験、(4)細胞毒性試験を担当した。平成13年度の分析法設定、細胞毒性試験品目は以下の通りであった。

分析法作成：抗菌剤のN,N'-hexamethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide(HMBCDPB), zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)(ZPT)。

細胞毒性試験：防カビ剤の4-chloro-3-methylphenol(PCMC), 4-chloro-3,5-dimethylphenol(PCMX), chloroacetamide(CAA), スコーチ防止剤のN-(cyclohexylthio)phthalimide(CTP)。

「平成13年度家庭用品に係る健康被害病院モニター報告」に関して、皮膚科モニター病院連絡会、小児科モニター病院連絡会、吸入事故等分科会に参画し、報告結果の検討、原案の作成・とりまとめ等に携わった。また、「家庭用カビ取り・防カビ剤安全確保マニュアル作成の手引き」に関して、検討会に参画し、関連資料の調査、原案の作成・とりまとめ等に携わった。

2. 国際調和、国際基準

医療用具関係国際標準化機構技術委員会への参加：

ISO/TC150「インプラント」年次総会 (Canberra, 2001.9, 土屋)

ISO/TC194「医療用具の生物学的評価」年次総会 (Berlin, 2002.3, 土屋)

スペインでの透析器による50名死亡事故の教訓から、医療用具のすべての生物学的評価基準にリスクマネジメントを導入する方向付けが決定された。ISO10993が単なる試験法の基準ではなく、生物学的リスクを評価し管理するために必要な手順とそのための試験系に位置付けた点で大きな転換である。

2. 細胞・組織利用医療用具関係

以下の国内外の会議に出席した。

国際：ISO/TC150 WG11「Tissue Engineered Implants」設立 (Canberra, 2001.9, 土屋) ISO/TC194 WG15 TF「Tissue Engineering」(Berlin, 2002.3, 土屋)

国内：厚生科学研究(医薬安全総合研究事業 主任研究者 桜井靖久 東京女子医科大学名誉教授)細胞・組織利用医療用具評価手法に関する研究班会議(班長：岡野光夫 東京女子医科大学 先端生命医学研究所長)国

内外の細胞・組織利用医療用具技術の現状把握と、日米欧における規制、ガイドライン等について比較検討した。

3. 医療用具関係国内基準改訂等

医療用具及び医療材料の基礎的生物学的試験ガイドライン改訂版作成検討会を平成14年2月19日と同5月22日の2回開催した。生物安全ガイドラインのpart 1に相当する部分を生物安全評価の基本的考え方について記載した文書とし、part 2以降の各試験法と分けることを提案し、了承された。この提案は、各試験法について適宜改正しやすくするためである。改正作業を進める事務的な手続きについて、医薬安全局審査管理課で検討することとなった。医療用具GLPについても現在検討中である。(班長 土屋)

ISO/TC194国内委員会(土屋)、ISO/TC150国内委員会(佐藤)、バイオマテリアル学会標準化委員会(伊佐間)日本工業標準調査会(JIS関連)医療用具技術専門委員会(土屋)等の各種委員会に出席した。医療用具、細胞組織医療用具の薬事・食品衛生審議会の専門協議、各部会、小委員会などに協力した。

研究業務

I. 医用材料などの安全性・生体適合性に関する研究

I-1. 血液接触型プラスチック製医療用具からの可塑性の溶出評価に関する研究

実際の使用条件に近似させた方法により、日本で使用されている主な血液透析回路および人工心肺回路からのフタル酸エステル溶出実験を行い、時間平均曝露量の評価を行った(厚生科学研究費)。

I-2. 天然由来医用材料のエンドトキシン汚染と不活化に関する研究

種々の温和な化学処理によるエンドトキシンの活性変化を検討した結果、酸性電解水処理を初めとした幾つかの処理法が天然医用材料に混入するエンドトキシンの不活化に応用できる可能性を見出した(厚生科学研究費)。

I-3. 医用材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

試験溶液の動物への投与法の検討と有用な指標の探索を行った。マウスにタンパクアレルゲンOVAをアジュバントとともに腹腔内投与すると、血清総IgE抗体濃度が増加した。アジュバントなしでは対照群と差はなかった。脾臓重量並びに脾臓リンパ球のCon A刺激によるサイトカイン産生に変化はないが、OVA刺激によるIL-4産生はOVA濃度と投与回数に依存して増加した(厚生科学研究費)。

I-4. 放射線照射をうけた天然医療材料の組織再生に及ぼす影響評価に関する研究

天然医用材料に混入するエンドトキシンをガンマ線照射により不活化する条件を検索するため、リムルス活性およびヒト細胞に対するサイトカイン産生誘導能を指標として、種々の照射条件下におけるエンドトキシンの活

性変化を精製エンドトキシンレベルおよび菌体レベルで追跡した。また、コラーゲン膜上で培養した骨芽細胞の増殖及び分化の測定法について検討した（原子力研究費）。

I-5. 金属酸化微粒子の生体適合性評価に関する研究

酸化チタンは、アナターゼ型およびルチル型ともに軟骨分化・増殖阻害作用は弱く、酸化ジルコニウムでは、更にその作用は弱いことが明らかになった（科学技術振興調整費）。

I-6. 医療用具・医療材料の有効性・安全性評価に関する研究

生分解性材料の微細粉をラット皮下に埋植した結果、埋植量に応じて、著しい浮腫反応が観察された。整形インプラントの力学的強度を3通りの手法を用いて評価した（厚生科学研究費）。

I-7. 発生毒性物質の *in vitro* 試験に関する研究

超分子フラーレン誘導体は、ヒト軟骨細胞の増殖に影響を与えない濃度において分化を抑制した。

I-8. 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究：金属製医用材料のヒト骨芽細胞の骨分化機能に及ぼす影響評価

各種金属イオンについて、正常ヒト骨芽細胞における増殖阻害強度及び分化阻害強度を明らかにした。さらに、正常ヒト骨芽細胞の増殖及び分化を指標として、歯科鑄造用金銀パラジウム合金の毒性評価を行った（特別研究費）。

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

種々の医用材料からなる粒子状物質が細胞の恒常性維持に必要な機能である細胞間連絡機能と骨分化とに与える影響を正常ヒト骨芽細胞を用いて *in vitro* で調べた。その結果、ハイドロキシアパタイトからなる微粒子が両機能を促進すること、分化とともにコネキシン43が発現していくことが認められ、材料の細胞間連絡機能に与える影響と骨芽細胞の分化への影響との関連を示すことができた（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

チロシンリン酸化によるギャップ機能阻害を受けない変異型CX43遺伝子を導入した細胞株を樹立し、ポリウレタン構成成分のギャップ結合機能影響を評価した。CX43高発現細胞でギャップ機能阻害抑制効果を確認した。変異型CX43では、強い抑制効果を示した。また、発癌剤である3-MCによる形質転換試験でもギャップ機能阻害抑制効果と同様に、形質転換を顕著に抑制することを初めて明らかにした（医薬品機構基礎研究プロジェクト）。

II-3. 生体適合性・機能性に優れた材料と評価技術の開

発に関する研究

多糖類含有培地で、動的条件下でヒト軟骨細胞をコラーゲンハニカム3D構造体で培養すると、軟骨分化レベルおよび圧縮弾性率が著しく向上した。ヒト皮膚細胞でギャップ結合機能を特異的に亢進あるいは抑制する3種の新規多糖類を見出した（HS受託研究費）。

II-4. 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

軟骨分化および機能維持にどのようにコネキシン遺伝子が発現するか検討するために、マウス軟骨前駆細胞にCX43遺伝子を導入し、インシュリンによる軟骨分化誘導に対する反応性を検討した（科学技術振興調整費）。

III. 細胞・組織加工医療用具の品質等の確保・評価技術の開発に関する研究

III-1. 組織加工医療用具とウイルス感染動態に関する研究

コラーゲンハニカムをスキャホールドとするバイオ皮膚モデルで、感染細胞の動態及びHIV-1の検出に応用できた。低分子量生分解性ポリマーは、種類によりHIV-1の増殖に影響することが明らかになった（厚生科学研究費）。

III-2. 組織加工医療用具に起因する免疫反応解析と評価に関する研究

免疫隔離膜に異系免疫担当器官を封入し、レシピエントの腹腔内に長期間埋入し、レシピエント側の血液学的検査を詳細に検討した（厚生科学研究費）。

III-3. 組織加工医療用具適用時の癌化予測のための評価技術の開発に関する研究

ヒトテロメラーゼ触媒サブユニット遺伝子 (hTERT) プロモーター領域の様々な断片長のルシフェラーゼコンストラクトを複数種のヒト癌細胞にトランスフェクションした。癌細胞には、250塩基からなるコアプロモーター領域があることを明らかにした。正常細胞では、プロモーター活性は検出されなかった（厚生科学研究費）。

III-4. 幹細胞や前駆細胞分化誘導系を用いたハイブリッド型再生組織および器官の品質確保技術と評価法に関する研究

種々の生分解性オリゴマーについて比較した結果、ラットおよびヒト細胞間では、軟骨分化や細胞増殖に及ぼす影響が著しく異なることが明らかになった。ヒト肝細胞株は、ある種の多糖類の存在下、動的培養を行うと増殖の亢進作用が認められ、NH₃濃度を一定レベル以下に保持し、肝機能改善が観察された（厚生科学研究費）。

IV. 微生物および微生物由来物質に関する研究

IV-1. リムルス試験の分析法バリデーションに関する研究

カイネティック比色法リムルス試験の分析精度は、実際に繰り返し測定を行うことなく、測定装置のノイズの

SD, ピペット誤差および検量線データ(試薬反応性)から予測できることを明らかにした(厚生科学研究費)。

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

医療用具に使用される素材としては各種高分子, ステンレススチールなどの金属類がある。滅菌バリデーションで使用される生物指標菌は濾紙あるいはポリスチレン担体に塗布された物であるが, 製品汚染菌であるバイオペーデン菌が付着する素材は濾紙あるいはポリスチレンに限定されていない。素材の違いに拠ってバイオペーデン菌の抵抗が異なるか否かについて検討し, ステンレススチール担体の場合の菌の抵抗が一番高く, 高分子では親水性ほど低くなる傾向が見られた。またある素材では滅菌で菌生育阻害物質が見られたため, 抵抗値は低くなった。素材と菌抵抗値との関係について更に因果関係を研究する。

VI. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

VI-1. 医用材料の物性・生物試験データベースに関する研究

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

VI-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

埋植心臓弁, 及びステントの登録システムの作成, 眼内レンズ摘出事例のデータベースの維持を各学会・医療機関に依頼して行った(経常研究費)。

VI-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, 摘出眼内レンズの物理化学的分析, レンズ表面, 及び周辺組織の病理分析を行い, 試料収集法, 標準的分析法をほぼ確立した(経常研究費)。

VI-4. 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

米国の膨大な不具合報告データの検索を容易にするために, 一部の用具分類別の検索システムを構築すると共に, 細分類別の統計解析を行った(経常研究費)。

VI-5. 整形外科インプラントの不具合データに関する研究

過去数年間の人工股・膝関節の国内文献収集を行なうと共に, 日本整形外科学会のアンケートの解析, 米国の整形外科用具不具合データの集計解析を行った(厚生科学研究費)。

VI-6. 医療用具有害事象に相関する遺伝子多型の同定に関する基礎研究

医療用具の不具合と関連する異物反応高誘発群, 低誘発群のマウス2系統に生分解性材料を1ヶ月間皮下に埋植した。2系統マウスでのインプラント周囲組織の細胞の形態的性状, 生化学的性状を調べた結果, 不具合反応と関連するサイトカイン産生量に差異が認められた(厚

生科学研究)。

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. 接触アレルギー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「接触アレルギー解説書」において, 家庭用品関連化合物のうち, ゴム添加剤, 染料・着色剤・抗菌剤・防カビ剤, 消臭剤等について, 日本における接触皮膚炎の発生状況, 原因究明の取り組み, 原因製品における表示などの実態について情報収集を進め, 日本語版, 英語版の作成・改定準備を引き続いて行った(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について, 市場調査を行い, データベース化した。特に, 失禁ケア製品における抗菌加工・消臭加工について, 加工剤の種類, 成分名等に関する製品表示, 化学物質等安全データシートの内容を調査した(移替予算)。

VII-3. インターネットを利用した家庭用品の安全性及び事故事例情報の収集提供に関する研究

NIHS家庭用品のホームページにおける全国衛生化学技術協議会家庭用品部門の活動内容の更新及び家庭用品試験品目の追加を行った。また, リンクの更新を行った(移替予算)。

VIII. 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

プラスチック製眼鏡フレームの先セルによる接触皮膚炎事例において, ベリノン系油性染料のC.I. Solvent Orange 60, C.I. Solvent Red 179ともにアレルギー性物質で, 原因化学物質となっていたこと, さらにC.I. Solvent Orange 60感作患者はC.I. Solvent Red 179に交差感作性を示したが, C.I. Solvent Red 179感作患者はC.I. Solvent Orange 60に交差感作性を示さなかったことを明らかにした(移替予算)。

イヤホンゴムリングによる接触皮膚炎事例において, ゴム老化防止剤の*N*-isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamineが原因化学物質となっていたことを明らかにした。また, その改良品の開発について, 継続して取り組んでいる。ネオプレン(ポリクロロプレン)製の釣り用タイツによる接触皮膚炎事例において, チオウレア系ゴム加硫促進剤のdiethylthioureaが原因化学物質となっていたことを明らかにした(移替予算)。

革製サンダルによる接触皮膚炎事例において, なめし剤由来のクロムだけでなく, 接着剤成分の*p*-tert-butylphenol formaldehyde resinが原因化学物質となっていたことを明らかにした(移替予算)。

IX. 家庭用品に含まれる化学物質の呼吸器系暴露に係わ

る安全性に関する研究

IX-1. 家庭用品による家庭内空気の汚染に関する研究

寝具類について、製品表示の調査、メーカーへの問い合わせ等により、そばがら・ヒノキチップ・備長炭等の天然系素材、ポリエチレン、ポリエステル、ウレタンフォーム等のプラスチック系素材が主に使用されていることを明らかにした(移替予算)。

IX-2. 室内空気物質のアレルギー反応に及ぼす影響に関する研究

ホルムアルデヒド及びパラジクロロベンゼンのタンパクアレルギー反応に及ぼす影響を見るため、効率的な動物への感作方法を検討し、同時に *in vitro* サイトカイン産生に及ぼす影響を検討するための試験条件の設定を行った(厚生科学研究費)。

X. 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

抗菌剤 *N,N'*-hexamethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridium bromide) 及び zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide) の分析法を策定し、市販塗料並びにシャンプーへ適用した(移替予算)。ホルムアルデヒド公定法の改定の準備として、標準液を用いてアセチルアセトン法での吸光度と濃度の関係を調べた(移替予算)。

XI. 家庭用品中の化学物質の細胞毒性に関する研究

ニュートラルレッド法を用いて検討した結果、防かび剤3種、4-chloro-3-methylphenol, 4-chloro-3,5-dimethylphenol 及び chloroacetamide は中程度の細胞毒性強度、ゴムスコーチ剤 *N*-(cyclohexyl)thiophtalimide は強い細胞毒性強度をもつことがわかった(移替予算)。

環境衛生化学部

部長 安藤 正典

概 要

平成14年3月に松村年朗室長が定年退官した。4月に環境衛生化学部第3室塩岡伸光主任研究官が同部第1室長に昇格した。第2室内野 正研究員が主任研究官に昇格した。第1室研究員として大野彰子氏が入所した。また、千葉大学講師内山茂久氏を室内空気中アルデヒドに関わる問題に従事するため協力研究員として受け入れた。

前年度に引き続き経気道暴露媒体としての室内空気、食品を除く経口としての水道水及び経皮の暴露としての化粧品・医薬部外品などの媒体特有の経路からの生活関連化学物質の安全性評価を生物学的にあるいは分析化学的に評価する研究を実施した。

他機関とのプロジェクト研究は、文部科学省科学技術振興調整費による「皮膚を守る総合研究」、文部科学省革新的技術開発研究費による「DNAチップを用いた環

境汚染化学物質に関連する疾病の遺伝子多型の検索とリスクアセスメントにおける不確実性の理論的検証研究」、及び厚生科学研究「化学物質過敏症等室内空気中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究」等について大学や地方衛生研究所等の協力を得て主催した。

室内空気に係わる課題では、文部科学省革新的技術開発研究費「DNAチップを用いた環境汚染化学物質に関連する疾病の遺伝子多型の検索とリスクアセスメントにおける不確実性の理論的検証研究」では、室内環境に係わるアレルギー疾患の発症メカニズム解決のため遺伝子多型とアレルゲンと発症の関係について研究を着手した。厚生科学研究「化学物質過敏症等室内空気中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究」において、国民の関心が高い室内空気質のガイドラインの設定のため、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。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。

水道に係わる課題では、水道法の改正に伴う検査体制や検査方法の開発の必要性から、全国水道事業体25機関の協力を得て5年の歳月をかけて上水試験方法(日本水道協会)を改訂した。また、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、我が国の汚染実態の調査すると共に、水道水質基準改訂に向けた研究を実施した。また、微量の測定方法及び精度管理の体制を確立し、厚生省と共に水道法20条指定検査機関に対して精度管理を実施した。

医薬部外品・化粧品などの経皮暴露に係わる分野では、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基礎的研究、診断機器の開発、疾病の発症要因及び皮膚をケアする機能性化粧品の開発など、多くの医学、工学、薬学等の大学と企業など30機関との共同研究を引き続き実施した。

国際的共同研究としては、ヒ素の暴露による健康影響に関する研究でインド・バンガラディッシュー日本との多国間共同研究を西ベンガル州jadavpur大学と研究を継続し、Jadavpur大学postdoctoralを2年間研究に従事させたこと及び本格的にインド・バンガラディッシュー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。

業務成績

1. 空気関係

前年度に引き続き、東京都内3カ所（霞ヶ関、北の丸公園、新宿御苑）の国設自動車排出ガス測定所において、各種自動計測器を用いて大気汚染物質（一酸化炭素、窒素酸化物、二酸化硫黄、炭化水素、オゾン、ホルムアルデヒド、浮遊粒子状物質）の常時測定を実施した（環境省環境管理局自動車環境対策課）。

2. 水道水質関係

(1) 分析測定精度管理

1) 水道水質検査精度管理調査

全国152指定機関に対してクロム、鉛、シマジン、チオベンカルブの統一試料を配布し、得られた測定結果に基づいて、水質検査精度管理調査のとりまとめを行った。分析精度の確保に関して考察を行い、今後の分析に対する提言を行った。（厚生労働省健康局水道課に報告書を提出）

2) 環境測定分析統一精度管理

環境試料分析機関に対して送付した統一試料の分析結果をとりまとめ、異常値発生の要因解析を行った。特に、エチルベンゼン、塩化アリルおよび塩化ビニルについての詳細検討とノニルフェノールに対する正準判別分析、分類樹モデル、重回帰分析及び回帰樹モデルによる解析を行い、異常値発生要因の検討を行なった。（環境省環境管理局に報告書提出）

3. 化粧品・医薬部外品関係

1) 医薬品製造業等一斉監視指導による化粧品への使用実態調査

医薬品製造業等一斉監視として、化粧品中の（パラオキシ安息香酸エステル類）パラベン類の定量試験を実施した。対象品目は、平成13年7月～8月にかけて、日本全国の化粧品製造工場で製造された化粧水205品目、乳液1品目、クリーム2品目、化粧品ゲル1品目及びシャンプー1品目であった。全ての製品が、パラベン類の配合上限1%以下であった。全製品でメチルパラベンが検出され、一部製品ではパラベン類と防腐剤のフェノキシエタノールの両者が検出されたことを報告した。（厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課）

2) プレドニゾロン及びデキサメタゾンの試験法の開発

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プレドニゾロン及びデキサメタゾンの試験法を作成し、報告した。（厚生労働省医薬局審査管理課）

研究成績

1. 室内空気関連

1) 室内空気汚染物質の分析化学的研究

(1) 空気中に含まれる可塑剤の分析法に関する研究

建材中の可塑剤から放散するフタル酸エステル類の

GC分析法を確立した（室内環境学会）。

(2) 空気中の有機リン化合物の分析に関する研究

室内空気中の粒子状有機リン酸エステル類（トリブチルホスフェート、トリス（2-クロロエチル）ホスフェート、トリクレジルホスフェート等）の粒径別測定法を検討した（大気環境学会）。

(3) 空気中のアルデヒド類の分析法に関する研究

o-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジル) ヒドロキシアミン含浸シリカゲルカートリッジ捕集-HPLC法を開発した（大気環境学会）。

2) 建築物内における空気質の衛生管理基準設定に関する研究

(1) オフィス及び居住環境内における揮発性有機化合物（VOC）の調査研究

一般住宅及びオフィスビル内の人々を対象に、準揮発性有機化合物、揮発性有機化合物及び粒子状有機物質の室内空気中濃度及び個人暴露の実態調査を行った（厚生科学研究費）。

(2) 呼吸器疾患関連危険因子の調査研究

居住環境内における粒子状酸性物質（蟻酸、亜硝酸）の実態調査を既築及び改築住宅を中心に行った（大気環境学会）。

3) 建築内空気質の安全性に関する研究

(1) 建築用資機材の有害化学物質の放散量に関する研究

加熱脱着法を用いて内分泌攪乱化学物質として注目されているフタル酸エステル類の放散量試験を行い、居住環境内では粒子状及びガス状が常に混在していることを明らかにした（室内環境学会）。

(2) 家庭用品に使用される化学物質の安全対策調査

神経毒性や発ガン性が指摘されている有機リン酸エステル類の一般住宅及びオフィスビル内における粒子状及びガス状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等の放散量を昨年度に引き続き明らかにした（大気環境学会）。

(3) 化学物質過敏症患者宅の化学物質汚染の調査研究

化学物質過敏症との関連性が指摘されている、ガス状酸性物質及び揮発性有機化合物の実態調査を既築及び改築住宅を中心に行った（厚生科学研究費）。

(4) 大気中多種化学物質暴露と疾病要因解明の研究

室内外の多種化学物質についてTVOC計、ホルムアルデヒド計、温度計、湿度計、窒素酸化物計、二酸化炭素計等各種自動計測器及びマニュアル法を用いて、実態調査を行った。

(5) 化学物質過敏症等室内空気中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究

室内空気中総揮発性化学物質（TVOC）のマトリックス及び存在状況と発生要因別化学物質の国勢に関する研

究, 室内空气中カビ由来化学物質の存在状況に関する研究, 化学物質過敏症の発症要因化学物質の検索に関する研究, 病院等多量放散施設における室内空气中化学物質の調査と評価に関する研究, 室内空气中化学物質の免疫学的評価に関する研究, 生体反応性化学物質としてのアルデヒド類の挙動に関する研究, 室内空气中化学物質の加熱脱着法に関する実態調査研究, 全国における室内空气中化学物質の実態に関する研究などについて大学, 地方衛生研究所の協力を得て実施した。(厚生科学研究費)

2. 水道水質関係

1) 水道水質関係

(1) 水道水質管理のための有機物質に関する研究

過マンガン酸カリウム消費量, BOD, TOC, DOC, 紫外線吸光度, 総トリハロメタン生成能, TOX生成能, 濁度, 色度, AOCを検討項目として取り上げ, それぞれの項目の浄水工程における水質把握や水質管理の指標としての数値に対する科学的根拠の検討を行なった。平成12年度, 水道事業体で測定された有機物指標の項目から, 重複する項目について過マンガン酸カリウム消費量との関係を中心に相互比較を行った。

過マンガン酸カリウム消費量が浄水工程に従って減少することから, 現在の浄水工程の水質管理指標として長期間継続して使用されてきていることは適切な選択であり, 数値の持つ意味が重要であることが認められた。(厚生科学研究「WHO飲料水水質ガイドライン改訂等に対応する水道における化学物質等に関する研究」)

(2) 浄水処理過程における生物障害に関する研究

浄水処理過程における生物障害の実態調査と解析を行い, ガイドライン作成のための資料を収集した。

(3) 水道用品の安全性に関する研究

水道用塩化ビニール管の接着剤の衛生性に関する規格案の情報を整理し, 安全性と衛生性に対する検討を行なった。

2) 水道水の安全性評価に関する研究

(1) 有機化学物質の日本における存在状況の把握

WHO飲料水水質ガイドライン改訂に際して, ガイドライン(値)策定の対象となっている14化学物質について, 日本の実態を把握するために資料を収集した。

日本で基準項目となっている四塩化炭素, トリクロロエチレン, テトラクロロエチレンの3化学物質については, 平成11年度の水道水源域と浄水における検出頻度および濃度について, 日本水道協会の水道水質データベースをもとに資料を整理した。

揮発性有機化学物質に区分される, 塩化ビニルモノマー, o-ジクロロベンゼン, 1,2,4-トリクロロベンゼン, ヘキサクロロブタジエン, エピクロロヒドリンについては, 環境省による化学物質の実態調査の結果を整理し

た。

フルオランテン, ベンゾ(a)ピレン, ベンゾ(b)フルオランテン, ベンゾ(k)フルオランテン, ベンゾ(ghi)ペリレン, インデノ(1, 2, 3-cd)ピレンの多環芳香族炭化水素類に属する6化学物質については, 環境省による実態調査, および水道水源水域及びその浄水を対象に平成9年度厚生労働省で行った6化学物質の実態調査を整理した。(厚生科学研究「WHO飲料水水質ガイドライン改訂等に対応する水道における化学物質等に関する研究」)

(2) 農薬類の分析優先順位づけに検討

水質汚濁性農薬354農薬について, 全国総使用量, ADI, 水溶解性, 水/オクタノール係数等の要素を用い, 農薬に関する分析対象プライオリティリストの作成を試みた。

その結果, 262農薬について, 全国総使用量をADIと水溶解性の積で除した数値を基にした分析対象プライオリティリストを作成し, 提言した。また, そのリストにあがった農薬の分析法について整理した。(厚生科学研究「WHO飲料水水質ガイドライン改訂等に対応する水道における化学物質等に関する研究」)

(3) 内分泌かく乱化学物質の水道中の挙動と対策等に関する調査研究

水道水に混入してくる可能性がある内分泌かく乱化学物質が, 浄水処理過程でどのように推移するかを把握するため, エストロゲン受容体との競合的結合親和性を指標とした蛍光偏光度法を用いて, 浄水処理過程における試料水のエストロゲン様活性の変動を評価した。また, 蛍光偏光度法のモニタリング法としての有効性と問題点について, 評価を行なった。(厚生科学研究「内分泌かく乱化学物質の水道中の挙動と対策等に関する調査研究」)

(4) 水道水源水域等における親水性かつ難分解有害化学物質の動態と水道のリスク評価に関する研究

1,4-ジオキサン及びメチル-tert-ブチルエステル(MTBE)について, 全国水道原水91地点の存在実態調査のとりまとめを行った。

1,4-ジオキサンの陰膳方式による食品摂取量調査を行った。得られた結果では, 食品による摂取は1地区を除き認められなかった。(国立研究機関公害防止等試験研究「水道水源水域等における親水性かつ難分解有害化学物質の動態と水道のリスク評価ならびに制御に関する研究」)

(5) 内分泌かく乱化学物質の発生期に及ぼす影響に関する研究

Xenopus初期胚に17β-エストラジオール(E2), ビスフェノールAまたは4-tert-オクチルフェノールに暴露すると, 発生時に形態異常が生じた。そこで, E2暴露

により発現に変化が生じる遺伝子を蛍光ディファレンシャル・ディスプレイ法またはDNAマイクロアレイ法を用い、網羅的に調べた。発現の変化が見られた遺伝子について、リアルタイムPCR法によって、半定量的に発現量を測定し、変化の有無や強弱を詳細に確認した。

マウス胚幹細胞に対する、 17β -エストラジオール(E2)、ビスフェノールAまたは4-tert-オクチルフェノールの細胞致死濃度を決定した。(国立研究機関公害防止等試験研究「水域環境における内分泌かく乱化学物質の次世代への影響評価法確立に関する分子遺伝学的研究」)

(6) 環境汚染物質による健康影響評価に関する研究

ラット肝細胞を用いて、ヒ素を曝露した際のタンパク質リン酸化状態及び遺伝子発現について検討を行った。

1,4-ジオキサン及びフェノバルビタールに曝露したラット肝細胞の遺伝子解析を行い、G0/G1シフトあるいはG1/Sシフトの指標となる遺伝子の発現量が増加することを明らかにした。

(7) 環境汚染化学物質の遺伝子多型の検索と環境リスク評価に関する研究

アレルギー性疾患との関係が疑われる13遺伝子の21SNPsについてTaqMan MGBプローブアッセイ法を確立した。

農薬等の解毒代謝に関与するCYP2B6をクローニングし、既知のSNPを導入した発現ベクターを作成した。

3) 所内プロジェクト研究

(1) 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

a) UDP-グルクロン酸の機能と発現制御機構に関する研究

UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9及びUGT1A10をクローニングし、既知のSNPを導入した。

UGT1Aの発現制御に関与するCARをクローニングし、レポーターアッセイによる機能解析を行った。

b) SXR遺伝子の転写発現機構に関する研究

SXR遺伝子の転写開始点から上流4500ntの間にntの間に、転写活性を促進するシグナルが存在する領域が2ヶ所と、転写活性を抑制するシグナルが存在すると推測された領域が1ヶ所存在することを明らかにした。

(2) MFタンパク質科学による創薬研究

PPAR γ またはRXR α と相互作用をする物質の探索試験系を確立した。試験系は、遺伝子発現活性を検出の対象作用とするルシフェラーゼの誘導能を指標とした試験系である。RXR α の新規合成アゴニストを検討した結果、単独ではPPAR γ のアゴニストと同様の遺伝子発現増強作用を示した。PPAR γ のアゴニストと併用すると、相加的に作用する物質と相加的以上に作用を示す物質の2種類が存在することが明らかとなった。

3. 化粧品など経皮暴露関連

1) 化粧品・医薬部外品原料の規格に関する研究

(1) 防腐剤の一種であるパラベン類及びフェノキシエタノールの化粧水中での分離・分析法として液体クロマトグラフ法による方法を確立した。

(2) クリーム及び化粧オイル中の2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾールの分離・定量法を確立した。

2) 化学物質の皮膚安全性評価に関する研究

3次元ヒト皮膚培養モデルを用いた経皮吸収試験に関する研究では、3次元ヒト皮膚培養モデルのTESTSKIN及びVitrolife-Dermisを用い、安息香酸ナトリウム、レゾルシン、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル及び4-クロロ-m-クレゾールの経皮吸収を検討し、モルモットの腹部剥離皮膚を用いた結果と比較検討した(厚生科学研究補助金)。

3) 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

化粧品で既に接触皮膚炎の症例が報告されている化学物質を含む44物質について、肥満細胞の脱顆粒を用いる評価系並びにPorkweed mytogenで活性化された脾細胞からのIgM産生能に及ぼす評価系を用い、化学物質の影響を検討した。同時に、上記の18成分について、ヒト角化細胞からのサイトカイン放出量を利用した評価系を用い、化学物質の影響を検討した。

4) 地下水利用に伴う広域的ヒ素汚染に対する地球環境保全のための環境計画に関する研究

インド西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域の皮膚がんなどのリスクアセスメントに資するため、住民から採取した尿・毛髪あるいは地下水のヒ素汚染地域で住民が食する米、野菜等の食物またはヒ素汚染地下水を灌漑に用いている地域での灌漑用水、耕作地での土壌の調査及び検体中のヒ素化合物の分析を行った(環境省地球環境総合推進費)。

食 品 部

部長 米谷民雄
前部長 豊田正武

概 要

当部における主要業務は、残留農薬や残留動物用医薬品の分析法の作成と見直し、ダイオキシン類の汚染実態や摂取量調査、トータルダイエットスタディ、照射食品の検知法の開発、遺伝子組換え食品の検知法の開発、食品アレルギー表示に伴う特定原材料検出法の開発などである。それに加えて、ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究として「新機能素材の食品化学的評価と分析に関する研究」を行っている。

人事面では、当部の部長を6年間務められた豊田正武部長が平成14年3月31日をもって定年退官され、後任として平成14年4月1日付けで米谷民雄食品添加物部長が転任した。空席であった第三室長に穂山浩主任研究官が平成13年8月1日付けで昇任した。また、遺伝子組換え食品業務の緊急性と重要性から第三室の増員が認められ、渡邊敬浩博士が平成13年10月1日付けで採用された。免疫・アレルギー等研究推進事業リサーチ・レジデントの五十鈴川和人氏が平成13年12月31日付けで退職した。張替直輝氏が科学技術振興事業団重点支援協力研究員に平成13年10月1日付けで採用された。和久井知世子氏が生活安全総合研究事業のリサーチ・レジデントとして平成14年1月1日付けで採用された。

海外出張としては、穂山浩室長は、遺伝子組換え食品の日本の表示制度と検知法について講演するため、台湾に出張した(平成13年11月18日~22日)。また、米国スクリプス研究所に留学していた近藤一成研究員が1年間の予定を終え平成14年4月15日に帰国した。

業務成績

- (1) 地方衛生研究所、厚生労働省食品衛生検査指定検査機関の協力の下に、残留農薬告示分析法の見直しに関する研究を実施し、エトキシキン、ピリフェノックス等の告示試験法改正案を作成した(食品等試験検査費、医薬局食品保健部基準課)。
- (2) 食品衛生法の残留農薬試験法としてジチオカーバメート系4農薬の試験法を開発した。さらに地方衛生研究所等の協力の下に12農薬の告示試験法案を作成するとともに告示試験法に関する講習会に協力した(食品等試験検査費、医薬局食品保健部基準課)。
- (3) 各2週間、3回に分けて地方衛生研究所職員7名を対象に、食品中ダイオキシン分析法講習会を実施した(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (4) 有機フッ素化合物であるperfluorooctane sulfonateの食品汚染等に関する文献調査を行うとともにLC/MSによる分析を検討した(化学物質安全対策室)。
- (5) 食品中の残留動物用医薬品のモニタリング法改訂に伴い、新たに6項目を追加した(食品等試験検査費、医薬局食品保健部基準課)。
- (6) トータルダイエット試料分析およびモニタリングデータから、クロルデン類およびアルドリンの一日摂取量を推定した(食品等試験検査費、医薬局食品保健部監視安全課)。
- (7) 照射香辛料類の検知法に関するデータベースを作製した(食品等試験検査費、医薬局食品保健部監視安全課)。
- (8) 食品中の残留動物用医薬品の試験法について、食肉衛生検査所員等3名に対し技術研修を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (9) 食品中の動物用医薬品の残留基準設定に伴い、栃木県食鳥検査関係研修会、食品衛生指定検査機関協会研修会において、残留動物用医薬品の試験法の技術指導を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (10) 厚生労働省食品保健講習会(2002.3)において、平成13年度に告示される残留農薬試験法の概説及び変更点、残留動物用医薬品分析法、アレルギー特定原材料検出法、アフラトキシン試験法について、それぞれの技術講習を行った(医薬局食品保健部)。また、指定検査機関による残留動物用医薬品研修会(2002.3)においてアフラトキシン試験法についての技術講習を行った。
- (11) 遺伝子組換え食品の検知法について横浜検疫所センター2名、神戸検疫所センター1名に対し技術研修を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (12) 安全性未審査の遺伝子組換えジャガイモおよびそれを原料とする製品の調査を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (13) 市場で見つかった安全性未審査の遺伝子組換えパパイアの確認を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (14) 安全性審査中遺伝子組換えジャガイモ(NewLeaf Y)の調査を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (15) 食品衛生法およびJAS法で遺伝子組換えに関する表示が義務付けられている大豆およびトウモロコシを主な原材料とする加工食品24食品群の74商品を定量PCR分析を行い調査した(医薬局食品保健部企画課)。
- (16) 所内共通機器の維持、管理を行った(放射能汚染食品等試験用低放射能測定機器および微量成分測定用LC-MS)。
- (17) 残留農薬暴露評価調査会、食品残留農薬実態調査、加工食品残留農薬実態調査、農薬摂取量調査(いずれも医薬局食品保健部基準課)、農薬登録保留基準分析法策定分科会(環境省水環境部農薬環境管理室)精度管理調査会(医薬局食品保健部監視安全課)、動物用抗菌性物質製剤調査会、動物用一般用医薬品調査会、動物用医薬品再評価調査会(農林水産省生産局畜産部衛生課薬事室)に協力した。ISO/TC34国内対策委員会の遺伝子組換え分析法に係わる専門分科会(医薬局食品保健部企画課)に協力した。CODEX第3回バイオテクノロジー応用食品特別部会および検知法ワーキンググループに日本代表で参加した。

研究業績

1. 食品中の農薬の残留とその変動に関する研究

- (1) 農薬およびその他の化学物質による動物性食品の複合汚染に関する調査研究

超臨界流体抽出およびGC/MS(SIM)測定を用いた肉類中の残留農薬の多成分分析法を開発した(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

- (2) 残留農薬分析の効率化と精度向上に関する研究

トマト、レモン、ほうれんそうを用いて130農薬の添加回収試験を行い、超臨界流体抽出法と有機溶媒抽出法の比較検討を行った。さらに実試料を用いて両試験法の比較検討を行った（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

2. 食品汚染物の調査、監視及び検知システムの確立とその応用

(1) ダイオキシン類の汚染実態の把握および摂取量低減化に関する研究

培養細胞を用いてレポータージーンアッセイによる市販魚中のダイオキシン類を検出する迅速法の検討を行った。また、ダイオキシン類簡易測定バイオアッセイ法を一次スクリーニングとして用い、各種食品抽出物によるダイオキシンの毒性発現抑制の可能性について検討を行った（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(2) ダイオキシン類の摂取量等に関する研究

ダイオキシン類およびコプラナーPCBの一日摂取量を調べ、平成12年度は1.45 pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした。また、個別食品におけるダイオキシン類の異性体組成を解析し、食品における汚染因子を推定した（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(3) 鯨類由来食品中の有害物質によるヒト健康に及ぼす影響に関する研究

鯨類由来食品中のPCBおよび水銀濃度について実態調査を行い、ヒト健康に及ぼす影響について検討を行った（厚生科学研究特別研究費）。

3. 食品中の残留動物用医薬品の分析法に関する研究

(1) 食品中の動物用医薬品の残留基準設定に伴い、シロマジン等4項目の残留試験法を開発した（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

4. 日常食の汚染物質摂取量および汚染物モニタリング調査研究

(1) 国内に流通している食品に含まれる汚染物質の量と、その摂取量を明らかにするために、全国の衛生研究所の協力を得て、汚染物モニタリング調査と、マーケットバスケット方式による汚染物摂取量調査を実施した。汚染物モニタリングにおいては、全国50カ所での食品中汚染物検査データ22万件を収集し、食品中の汚染物の検出率、複数の汚染物による汚染状況を調査した。汚染物摂取量調査では、全国十カ所で各食品を通常の調理法に従って調製したトータルダイエット試料を調製し、その汚染物濃度を測定して、1日当たりの汚染物摂取量を推定した（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

5. 精度管理に関する研究

(1) 9機関についてダイオキシンの外部精度管理を行った（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(2) FUMI理論で推定したピーク面積標準偏差推定値の変動とノイズパラメータの関係を検討した。LAL試験の精度予測および解析法の改善を行った。粉末X線回折測定

の精度予測および検出限界の推定を行った（HS財団受託研究）。

6. 照射食品の検知に関する研究

(1) 照射食肉の検知に関して、実際の食肉についてコメントアッセイ法が適用可能であることを示した。また、シクロブタノンの分析条件を検討し、実際の食品について実用性を調べたところ、さらに検討が必要であることが分かった（国立機関原子力試験研究費）。

(2) X線照射食品の検知に関する基礎的な検討として、X線照射における基礎的な問題点を検討した。また、照射時間等実用上の問題点を明らかにした。

(3) 電子線照射食品の検知に関する基礎的な検討として、深度分布等電子線の特徴を明らかにした。

(4) 照射食品の安全性について、文献調査を行った。

7. 新開発食品の安全性・有効性に関する研究

(1) 新機能素材の食品化学的評価と分析に関する研究

(i) 血清中リンゴポリフェノールの高感度分析法を開発し、経口投与後の血中濃度を追跡した（HS財団受託研究）。

(ii) 培養OVA感作脾細胞を*in vitro*でOVA再刺激した際に、コンドロイチン硫酸が共存するとTh1レスポンスを増強することを示した。また、コンドロイチン硫酸添加によるIFN- γ サイトカイン産生とmRNAの増大を確認した（HS財団受託研究）。

(2) 原因食品中のアレルギー誘発物質の解明に関する研究

ソバアレルゲンに関して、ソバアレルギー患者血清と反応する111kDaのタンパク質の存在を明らかにした（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(3) バイオテクノロジー応用食品等の安全性評価に関する研究

(i) 安全性審査を終了した遺伝子組換えジャガイモNewleaf Plusならびに審査中遺伝子組換えジャガイモNewleaf Yのそれぞれについて定性PCR検知法を開発した（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(ii) ジャガイモ加工原材料について調査を行った結果、調査に供した54検体については当該遺伝子組換えジャガイモが混入している検体がないことを示した（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(iii) 安全性審査を終了した遺伝子組換えジャガイモNewleaf PlusならびにNewleafについて、定量分析法開発のための検討を行った（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(iv) マイクロキャピラリー型リアルタイム定量PCRシステムを用いた定量分析法開発のための検討を行った（厚生科学研究費生活安全総合研究）。

(v) 通知されたDNA技術応用食品の検査方法に示されている酵素免疫測定法（ELISA）法と定量的PCR法を用

いて遺伝子組換え大豆を検体とした測定を行った場合の測定値比較を行った(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(vi) 表示義務制度施行以前ならびに以後の市販豆腐を検体とし、定性PCR法並びに定量的PCR法を用いた調査を行い、表示義務精度の与える影響についての検討を行った(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(4) 遺伝子組換え食品の腸内分解性・アレルギー性に関する研究

(i) B10マウス, BNラットを用いてCBH351混合飼料経口投与によるアレルギー性評価を行った(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(ii) 大腸菌にCry9C蛋白質を発現させる系を構築し、大量に発現させた(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(5) 遺伝子組換え食品検査の信頼性確保に関する研究

トウモロコシ, ジャガイモの定性試験において、遺伝子組換え食品検査法の外部精度管理を行った(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(6) 食品アレルギー表示に伴う特定原材料検出法の開発に関する研究

(i) 人血清を用いた卵, 乳のサンドイッチELISA法およびイムノプロットング法を確立した。患者のアレルギー反応に即した食品中の特定原材料混入を検出するためには有効な手段であると思われる(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(ii) 特定原材料の総タンパク質を定量する方法として複合抗原認識抗体を用いたELISA法と精製抗原認識抗体を用いたELISA法の2種類の方法を開発した。また、食品の抽出液に添加する方法でその両方法の10機関によるinter-laboratory validationを検討した。また実際に10 μ g/gのモデル加工食品を作製し、同様に4機関によるinter-laboratory validationを行った(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(iii) 卵, 乳の2品目の総タンパク質を定性する方法としてウェスタンプロットング法を確立した(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(iv) 落花生の特異的遺伝子を定性的に検知するPCR法を確立した(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

8. 天然有害化学物質に関する研究

(1) 食品中の有害物質の評価に関する研究として、環食128号に替わるアフラトキシン検査法改正案を作成した。また作成したアフラトキシン検査法の妥当性を評価する目的で、5機関によるinter-laboratory validationを行った(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

(2) アフラトキシンM1の汚染実態調査として、全国の2地区から集められた50検体のアフラトキシンM1の汚染実態調査を行った(厚生科学特別研究事業)。

(3) 中毒原因物質の同時分析法のマニュアル作成に関す

る研究として、中毒の原因となるかび毒(アフラトキシン, オクラトキシンA, パツリン, シトリニン, フザリウムトキシン)の分析法マニュアルを作成し、関連した毒性情報をまとめた(厚生科学研究費生活安全総合研究)。

食品添加物部

部 長 棚 元 憲 一
前部長 米 谷 民 雄

概 要

平成14年4月1日付で、米谷民雄前部長が食品部長へ転任し、同日付で棚元憲一前衛生微生物部長が後任部長に就任した。また、平成13年10月1日付けで石綿肇第一室長が大阪支所生物試験部長に昇任し、その後任として12月1日付で四方田千佳子大阪支所薬品試験部第一室長が配置換えとなった。その間、米谷民雄部長が第一室長事務取扱を命ぜられた(10月1日~12月1日)。科学技術特別研究員として研究に従事してきた長岡恵博士は、平成14年1月1日より生活安全総合研究推進事業のリサーチ・レジデントとして採用され、引き続き研究に従事している。

海外出張としては、河村葉子第三室長が第57回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためローマ(平成13年6月4日~6月16日)に、また、山崎壮第一室長がFAO/WHO合同食品規格委員会第34回食品添加物汚染物質部会及び特別作業部会に出席のためオランダ(平成14年3月7日~3月16日)に出張した。

当部における主要業務は、香料を含む化学的合成添加物や天然添加物、器具・容器包装、玩具等に関する試験・研究業務であるが、その他に、「食品添加物公定書」及び「食品中の食品添加物分析法」に関する調査・検討を行った。

業務成績

(1) 地方衛生研究所、厚生労働省指定検査機関の協力の下に、食品中の食品添加物分析法の検討を行った(食品添加物基準策定費, 医薬局食品保健部基準課)。

(2) 未指定添加物としてポリソルベートを取り上げ、HPLCによる食品中のポリソルベートの分析法を改良し、クリーミングパウダー及びレトルトパウチカレーからの分析を可能とした(未指定添加物対策費, 医薬局食品保健部基準課)。

(3) 新規指定の食品添加物「次亜塩素酸水」の規格基準及び試験法の設定に関する検討を行った(食品添加物基準策定費, 医薬局食品保健部基準課)。

(4) 市販パン中の小麦粉改良剤臭素酸カリウムのポストカラムHPLC法による分析法を改良し、一層の高感度分

析を可能とした。また、定性及び定量を目的としてICP-MSを用いた高感度分析法を開発した（食品添加物基準策定費，医薬局食品保健部基準課）。

(5)マーケットバスケット方式による食品添加物の1日摂取量調査のために、食品中の総リン酸塩の簡便な定量分析法を検討した。その結果、市販の強陰イオン交換カートリッジを用いることにより、迅速な分析法が確立された（食品添加物基準策定費，医薬局食品保健部基準課）。

(6)天然酸化防止剤の有効成分の同定及びその有効性を評価するために、不飽和脂肪酸の自動酸化抑制活性、フリーラジカル消去活性及び生体内活性酸素消去活性を指標とした簡便かつ迅速な活性測定法の開発を行った（食品添加物基準策定費，医薬局食品保健部基準課）。

(7)食品製造企業における食品添加物の使用実態を食品分類別に調査する計画に協力した（食品添加物規格策定費，医薬局食品保健部基準課）。

(8)ポリ塩化ビニル製器具・容器包装及びおもちゃにおけるフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)及びフタル酸ジイソノニルの試験法を確立した（容器包装等試験検査費，医薬局食品保健部基準課）。

(9)薬事・食品衛生審議会における新開発食品検討調査部会及び同新開発食品評価第1調査会（医薬局食品保健部新開発食品保健対策室）、添加物部会及び同食品添加物調査会、器具容器包装部会（医薬局食品保健部基準課）、医薬品添加物規格検討委員会（医薬局審査管理課）、日本薬局方部会医薬品添加物調査会、医薬品名称調査会（医薬局審査管理課）等における具体的作業に協力した。

研究業績

1. 食品添加物の規格基準に関する研究

(1)食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究

食品香料の規格のあり方を考えるために、諸外国における香料規格の考え方を調査するとともに、流通量調査による暴露量評価をおこなうために、適切と考えられる摂取量推定法を国際的に調査した（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(2)食品香料の規格定量法及び不純物に関する研究

第7版食品添加物公定書の製造基準には一部の天然香料等の残留溶媒限度値が設定されているが、分析法は記載されていないため、残留溶媒の分析法として、ヘッドスペース-ガスクロマトグラフィーについて検討し、残留溶媒試験法（案）を作成した（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(3)天然添加物の規格設定及び有害試薬使用の排除のための研究

既存添加物自主規格案の規格試験法の問題点を検討し、将来公的規格基準を設定する場合の検討課題をまとめた。天然添加物中の不純物及び添加物本体のアレルゲ

ン性に関する規格設定の必要性を検討することを目的に、アレルゲン性検出法の予備検討を行った（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

2. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1)1998年度（平成10年度）の行政検査を基にした保存料の摂取量の推定

1998年度の行政検査結果のデータ解析を実施した（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(2)パン中の臭素酸カリウムの残留量実態調査

市販パン中の小麦粉改良剤臭素酸カリウムの残留量実態調査を実施したところ、すべての検体で臭素酸カリウムは検出されなかった（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(3)食品中の未許可添加物の分析法の開発

油脂のシネルギストであるチオジプロピオン酸の分析法を検討した。アセトニトリル・水混液による抽出及び陰イオン交換カートリッジでのクリーンアップ後、HPLCにより定量した。油脂中からの妨害成分の除去が良好であり、精度の高い分析法が確立された。また、輸入食品中の未指定着色料である耐酸性コチニールの構造決定を行った（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(4)配糖化された食品添加物に関する研究

酵素を用いて配糖化された食品添加物の有効性と安全性に関する研究の一環として、ウコン色素の主色素成分クルクミンの配糖化を試みた。合成したクルクミンモノグルコシドに酵素を用いてグルコースを付加することにより、クルクミンマルトシドなどの水溶性の高い配糖体を得ることができた。

3. 器具・容器包装等の安全性に関する研究

(1)ポリ塩化ビニル製ラップフィルム中のノニルフェノール及び可塑剤の溶出に関する研究

ポリ塩化ビニル製ラップフィルムに残存するノニルフェノール、アジピン酸エステル等について、食品擬似溶媒、ナタネ油及び食品を用いて溶出試験、移行試験を行い、それらの溶出傾向を明らかにした（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(2)器具・容器包装の規格基準のハーモナイゼーションに関する研究

器具・容器包装の規格基準について、諸外国の調査を行い、欧米と我が国の相違点、問題点を抽出した（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(3)リサイクル包装材の安全性確保に関する研究

リサイクル包装材の海外での使用状況、安全性確保のための法規制、ガイドライン、認可状況等を調査した（厚生科学研究費，医薬局食品保健部基準課）。

(4)器具・容器包装の規格試験法の精度向上に関する研究

ポリ塩化ビニル中のクレゾールリン酸エステルの試験

法を開発した (厚生科学研究費, 医薬局食品保健部基準課).

(5) 使い捨て手袋中の残存物質に関する研究

非フタル酸エステルを使用したポリ塩化ビニル製手袋, 及びニトリル手袋中の未知物質の同定を行った.

(6) おもちゃからのフタル酸エステル類の溶出に関する研究

軟質玩具の素材調査並びにポリ塩化ビニル製玩具中のフタル酸エステル類及びその他の可塑剤等の含有量調査を行った. 検出された可塑剤はシミュレーション溶出試験法により溶出量を測定し, 含有量と溶出量の関係を調べた (厚生科学研究費, 医薬局食品保健部基準課).

4. 食品の安全性に関する研究

(1) 異常型プリオン蛋白質汚染のインビトロ高感度検出法の開発

異常型プリオン蛋白質に高感受性培養細胞株を開発するために, ウシプリオン蛋白質を発現するトランスフェクタントの作製を行った (厚生科学研究費, 医薬局審査管理課).

(2) HPLC/ICP-MS法による金属と生体成分・食品成分・食品添加物の結合の解析

トランスフェリン(Tf)の糖鎖がアルミニウム(Al)-Tf結合に与える影響を調べるために, 正常Tfとシアル酸欠損TfのAl結合能を, Alの高感度分析が可能な高分解能(HR) ICP-MSを検出器とするHPLC法 (HPLC/HR-ICP-MS法)を用いて調べた. シアル酸の欠損及びシウ酸の存在により, Alへの結合能が増加することを明らかにした (科学技術振興費).

(3) 放射性物質試験法に関する調査研究

衛生試験法の放射性物質試験法に収載するための, ICP-MSを用いたウランの測定法の妥当性を調べた.

(4) 必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究

2000~2001年に公表された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を調査した (厚生科学研究, 医薬局食品保健部監視安全課).

食品衛生管理部

部 長 山 本 茂 貴

概 要

当部は, 平成14年4月1日付けで新設された. 当部の所掌は, 食品等の製造工程における微生物及び有害物質の制御, 安全性評価, 規格基準その他の食品等の衛生管理に関する情報の収集, 調査及び研究並びに食中毒に関連する微生物の試験及び検査並びにこれらに必要な研究で, 3室より構成されている.

山本茂貴部長は国立感染症研究所の旧食品衛生微生物部長より, 五十君静信第1室長, 春日文子主任研究官(7月1日付けで第3室長に配置換え), 伊藤嘉典主任研究官, および鈴木穂高研究員は国立感染症研究所の旧食品衛生微生物部より, 町井研士第2室長および岡田由美子主任研究官は旧国立公衆衛生院衛生獣医学部より配置換えとして, 平成14年4月1日付けで就任した. 第1室では乳および食肉(これらの食品を含む)の製造工程における微生物および有害物質の制御に関する調査および研究を, 第2室では水産食品その他の食品の製造工程における微生物および有害物質の制御に関する調査および研究を, 第3室においては, 食品等の衛生管理に関する情報の収集, 調査および研究, 並びに食中毒に関連する微生物の試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っている.

衛 生 微 生 物 部

前部長 棚 元 憲 一
部 長 高 鳥 浩 介

概 要

平成13年度も医薬品, 食品等における微生物学的試験及び研究を発展させた. 業務関連では前年度に引き続き, 特別審査, 規格基準関連業務, さらには各種調査会等に貢献した. 研究業務は1) 内毒素に関する研究, 2) 赤痢菌, サルモネラ菌等食中毒菌に関する研究, 3) 真菌に関する研究, 等を行った.

人事面では国立試験研究機関の再編の影響で当部には大きな動きがあった. まず平成14年4月1日付けで棚元部長は食品添加物部長に配置替えとなり, 高鳥浩介第三室長が部長および第三室長(併任)となった. さらに国立感染症研究所および国立公衆衛生院との微生物関連部門の再編の結果, 新規に第四室が設置され, 感染研より当研究所に配置換えとなった小西良子室長が担当することとなった. なお当部には小西室長に加え同じく感染研から加登通正, 工藤由起子両主任研究官が加わった. 平成12年4月より14年3月31日までヒューマンサイエンス流動研究員及び非常勤職員として研究に従事した台湾の洪志駿博士が2年間の研究を終え帰国した. また平成13年4月より掛谷知志博士, 同10月より相原真紀博士, さらに平成14年4月より志水美文博士をヒューマンサイエンス流動研究員として迎えた.

海外出張に関しては, 高鳥浩介室長が平成13年8月23日より25日まで, 第2回アジア・太平洋医真菌学会出席のため中国昆明に出張した. さらに同室長は平成14年3月3日より8日まで, 第5回国際クリプトコックス・クリプトコックス症会議出席のためオーストラリ

ア・パースに出張し、それぞれ研究発表を行った。

業務成績

1. 審査

合計6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(医薬局、HS財団)、医薬品、医療用具等の無菌性保証の方法及びその妥当性に関する研究(医薬局)、腸炎ビブリオの検査法の設定に関する研究(医薬局食品保健部)、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、食品からの赤痢菌に関する研究(医薬局食品保健部)、生活環境中の汚染物質の測定マニュアル(公害健康被害補償予防協会)等が行われた。

3. その他

薬事・食品衛生審議会の各調査会(医薬局審査管理課、医薬局食品保健部)、HACCP技術者講習、食品保健特殊技術講習(医薬局食品保健部)、日米有毒微生物専門部会(UJNR)に協力した。

研究業績

1. 内毒素に関する研究

(1) 内毒素によるマクロファージ活性化における Toll 様受容体4 (TLR4) 結合蛋白 MD-2 の役割について検討し、MD-2の26番と114番目のアスパラギンがグリコシル化を受けていることを見出し、このグリコシル化が内毒素によるマクロファージ活性化に必須であることを証明した。

(2) 内毒素によるマクロファージ活性化に携わる分子群を同定するため、内毒素に非感受性の培養細胞に各種菌体成分認識に関わる分子を発現させ、内毒素によるマクロファージの活性化にはCD14、TLR4およびMD-2が必須であることを見出した。

(3) サルモネラリポドAがマウスマクロファージ細胞では強い活性を示すにもかかわらず、ヒトマクロファージ細胞では活性を示さないという動物種特異的反應の分子機構について解析し、TLR4も関与するものの、MD-2がこの種特異的反應の主因であることを突きとめた。

2. 食中毒菌に関する研究

(1) 食品からの *Vibrio parahaemolyticus* (TDH陽性) 検出法を検討した結果、魚介類を30℃で3時間培養後、アルカリペプトン水で前増菌(35℃・18時間)、食塩ポリミキシンブイオンで選択増菌(35℃・18時間)を2回繰り返してTCBS寒天平板培地で分離する方法が最も優れていることを見出した。

(2) 昨年11月に勃発した赤痢菌(*Shigella sonnei*)による食中毒事件は感染者は30都府県で187人に達したが、原因食材と疑われた生食用カキからの赤痢菌検出が出来

なかった。当部では、当該カキをBPW (Buffered Peptone Water) で前増菌(35℃・20時間好気培養)後、その培養液1 mlを *Shigella* broth に接種して44℃・20時間嫌気培養を行い、その培養液をマッコンキー寒天平板およびCHROMagarO157TAM寒天平板に画線塗抹し35℃・20時間培養するという新しい検査法を導入し、わが国で初めて食品から赤痢菌を検出することに成功するとともに、厚生労働省が行った原因食品(韓国産カキ)の輸入禁止措置をサポートすることができた。

(3) サルモネラ特に *Salmonella Enteritidis* (SE) の低温下での卵での増殖動態に関する研究を行った結果、6℃の低温でも、卵の卵黄成分の供給下ではSEは長く生き残ること、殻付き卵においてもSE接種後の10℃保存においては保存実験最長84日目でも106倍ものSEの増殖が見られた。従って殻付き卵では温度管理を怠れば、爆発的な増殖を起こして、食中毒の原因となりうることを明らかにした。

4. 真菌に関する研究

主に3課題について研究を実施してきた。

1) 真菌による健康被害研究: アレルギー、中毒、感染症と真菌の関連性について生物学的観点から研究を進めており、特に呼吸器系・感覚器系アレルギーと真菌に関する研究は外部研究機関と協力することによって多くの成果が得られ、報告してきた。

2) 真菌の生態および生物多様性研究: 生態および多様性研究として真菌分離および菌株の維持・保存(登録TSY)・分譲を行い、多くの真菌株を収集してきた。さらに研究生に対し真菌学の教育指導をおこなった。

3) 真菌試験の規格基準: 工業製品、食品、生活環境での真菌試験の規定に関しJISおよびISOの抵抗性試験および環境微生物測定基準マニュアル作成、さらに真菌毒素の規格基準に関わった。

有機化学部

部長 奥田晴宏
前部長 宮田直樹
合田幸広

概要

当部では主として医薬品等の各種化学物質の有効性・安全性に関する有機化学的試験・研究を行うとともに、生理活性物質の合成、構造、反応性、構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的な研究を行っている。

有機化学部長として平成4年4月1日より10年間活躍された宮田直樹博士が平成13年11月30日をもって退職され、名古屋市立大学大学院薬学研究科教授へ転出され

た。平成13年12月1日より、合田幸広生薬部長が有機化学部長を併任されたが、平成14年4月1日付けをもって医薬品医療機器審査センター審査第一部審査管理官であった奥田晴宏が昇任した。また平成14年1月1日付けで理化学研究所基礎科学特別研究員であった袴田航博士が研究官として採用された。

平成13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と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前年度から引き続き、厚生科学研究費補助金による「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」、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高度化とその有用性の実験的検証」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。

国際会議のための外国出張としては、宮田前有機化学部長が、平成13年4月22日より4月29日までスイスに出張し、ジュネーブのWHOで開催された32th Consultation on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (32回医薬品国際一般名 (INN) 策定委員会) に出席した。

研究員の受け入れに関しては、平成13年3月31日付けで退職された末吉祥子博士に客員研究員として引き続き研究に参画していただいた。また昨年度同様、流動研究員として中西郁夫博士 (科学技術振興事業団科学技術特別研究員) が抗酸化剤の健康影響にかかわる科学的解析に関する研究に従事した。また、寒水壽郎博士 (医薬品機構派遣研究員) は、核内レセプターのリガンド分子の合成研究を行った。さらに協力研究員として西尾俊幸博士 (日本大学生物資源科学部助教授) が引き続き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。また新たに協力研究員として田中直子博士 (帝京大学医学部助手) の参画を得た。

厚生労働省試験研究機関共同利用大型機器 (傾斜磁場型600MHz核磁気共鳴装置) 及び所内共同利用機器 (500, 400, 400MHz核磁気共鳴装置) の管理は、栗原第二室長及び福原第一室長が行った。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。

宮田前有機化学部長、末吉客員研究員及び栗原第二室長は厚生労働省日本薬局方部会名称調査会あるいは化学薬品委員会委員として、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。宮田前有機化学部長は更に名称調査会新薬名称分科会委員

として医薬品の一般名 (JAN) の決定に、また、世界保健機構/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。また末吉客員研究員は日本製薬団体連合会の製剤委員会医薬品添加物検討会に出席し、「医薬品添加物の記載名称リスト」の作成に協力した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) 生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: ポリアゼン類を無溶媒条件下で反応させる新規な合成法を確立した。(一般研究費, 平成11-13年度)

2) 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: フラーレン結合ポリマーを用いた固相精密合成法により, フラーレンをアミノ酸残基とするオリゴペプチドの合成法を確立した。(科学技術庁振興調整費, 平成11-13年度)

3) 新規ヒドロキシルラジカルドナーの開発: N-オキシド化合物が還元条件下, 生成するラジカルアニオンをESRで明らかにした。さらにN-オキシド化合物からのヒドロキシルラジカル発生能と還元特性との相関について検討した。(文部省科学研究費補助金, 平成12-13年度)

4) 一酸化窒素・ヒドロキシルラジカル同時発生化合物の開発: 一酸化窒素・ヒドロキシルラジカル同時発生化合物を開発し, 活性種の発生過程を明らかにした。(文部省科研費補助金, 平成12-13年度)

5) 鑑識用麻薬等の標準品製造: シロシンおよびシロシビンの従来法を改良し効率的合成法を確立した。(厚生労働省移替予算, 平成13年度)

6) 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: HIVプロテアーゼとのドッキングスタディを基に分子設計した阻害剤の合成を行った。(国立医薬品食品衛生研究所特別研究, 平成9-14年度)

7) 光活性型NOドナーの開発: 昨年度合成したアントラセンのニトロ誘導体は, 光照射によって, NOを発生してアントラキノン誘導体が生成した。また, 同様の反応をDNA存在下行うと強力にDNA鎖が切断することが明らかとなった。(一般研究費, 平成11-14年度)

8) 光照射をトリガーとするエンジン分子の設計と合成: 化学計算を用いて, 光照射をトリガーとするエンジン分子の設計を行った。(科学研究費補助金, 平成13-14年度)

9) ヒドロキシルラジカル発生を利用したNOドナーの開発: シアノ誘導体をヒドロキシアミンと反応させてアミドキシム誘導体を合成し, 得られた化合物をフェントン試薬で酸化して, NOが遊離することを明らかにした。

(一般研究費, 平成13-14年度)

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) 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: キノンやニトロアレーンの活性酸素毒性が, 電気化学的手法を用いた活性酸素種 (スーパーオキシド) の定量化の手法によって予測できることが明らかとなった。(厚生科学研究費補助金, 平成11-13年度)

2) ポリヒドロキシ芳香族炭化水素の生体に及ぼす影響に関する研究: NADH存在下, キノンからの活性酸素生成機構について詳細な解析を行った。さらに, キノンの構造とDNA切断活性との相関を明らかにした。(一般研究費, 平成9-14年度)

3) 抗酸化剤の有効性と安全性に関する研究: カテキンが塩基性条件下, 活性酸素を発生することを明らかにした。さらに活性酸素生成機構について詳細な解析を行った。(一般研究費, 平成12-14年度)

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) コンピュータ分子設計法の高度化とその有効性の実験的検証: 高い生物活性を有していたレチノイド活性候補化合物を基にさらなる構造の最適化を行った。(医薬品機構基礎研究推進費, 平成9-13年)

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: 転写調節因子のDNA結合ドメインのペプチドモチーフを導入するDNA切断活性を有するアミノ酸を合成した。(一般研究費, 平成9-13年度)

3) 光励起されたC60, C70の生体分子との反応に関する研究: シクロデキストリンで水溶化したC60を用いて, 生理的条件下での光励起C60の生体作用の活性種の生成と生成速度とを明らかにした。(一般研究費, 平成10-13年度)

4) NMRを用いたATP受容体の結合活性に関する研究: P2X受容体のATP結合部位を明らかにするため, 高分解能NMRを用い, 数種のオリゴペプチドあるいはポリペプチドとATPの結合能について検討した。(一般研究費, 平成13年度)

5) ナノテクノロジーを用いた分子のコンフォーメーション変化の解析: コンフォーメーション変化を起こす分子の解析をナノテクノロジーを用いて行うため, 人工超分子の合成を行った。(一般研究費, 平成13年度)

6) C60内包型新規超分子化合物の合成: 分子力場法を用いてC60と各種包接化合物のバインディングアフィニティーについて検討し, 新規包摂化合物をデザインし, 基本骨格を合成した。(文科省科研費補助金, 平成13-14年度)

7) MFタンパク質科学による創薬研究: 核内レセプターRAR, RXRのリガンド候補化合物を合成した。(医薬品機構基礎研究推進費, 平成13-17年)

以上の研究は, 島田知一実習生 (芝浦工業大学工学部応用化学科生物化学研究室: 浦野四郎教授), 秋野加美実習生 (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), 及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は第23回磁気共鳴医学会・第5回SFRR Japan 合同学会 (横浜), 日本ビタミン学会第53回大会 (淡路島), 第79回有機合成シンポジウム (東京), CBI学会2001年大会 (東京), 18th International Congress of Heterocycle Chemistry (横浜), 26th International Symposium on Macrocyclic Chemistry (福岡), 8th International Conference on Environmental Mutagens (奈良), 第38回ペプチド討論会 (長崎), 第34回酸化反応討論会 (名古屋), Tateshina Conference on Organic Chemistry, 1st (蓼科), 第27回反応と合成の進歩シンポジウム (仙台), 第16回生体フリーラジカル研究会 (東京), 第18回日本薬学会九州支部大会 (熊本), 2002年度日本農芸化学会 (仙台), 日本化学会第81春年会 (東京), 日本薬学会第122年会 (千葉) で発表した。また論文発表としては, Methods in Enzymology, Mutation Research, Mutagenesis, J. Am. Chem. Soc., Chem. Lett., J. Mat. Chem., Chem. Biol., Helv. Chim. Acta., J. Org. Chem., Peptides, Nucleoside Nucleotides and Nucleic Acids, Heterocycles, 核磁気共鳴と医学, JCPE Journal等の学術誌並びに厚生科学研究報告書, 医薬品機構研究成果報告書, 科学技術庁科学技術振興調整費 (総合研究) 成果報告書, 文部科学省科学研究費報告書 (基盤研究) などに発表した。

機 能 生 化 学 部

部 長 澤 田 純 一

概 要

平成13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等を継続して行ったが, 主たる研究内容は, 薬物アレルギー, 食物アレルギー, 神経接着分子に関わるものであった。また, 薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業を行うプロジェクトチームの核の一つとして, 遺伝子多型解析及び異型遺伝子の機能解析等を継続した。また, 手島第一室長を中心にRI管理に関する業務を行った。

人事面では, 平成13年7月1日付けで, 大阪支所薬品試験部より前川京子研究員を迎えた。また, 平成14年4月1日付けで, 中島治研究員が, 主任研究官に昇任した。

海外出張としては、澤田部長が第6回ICH会議（平成14年2月）に出席するために、ベルギーに出張した。

研究業績

1. 免疫担当細胞の機能に関する研究

(i) 免疫毒性試験法及び化学物質（ダイオキシン等）による免疫毒性に関する調査研究を継続した。加えて、国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究の中で、免疫毒性試験法の標準化に関する調査研究を行い、免疫毒性試験法ガイダンス中間案の作成を行った（厚生科学研究費）。また、含窒素系農薬をモデル系として、化学物質の複合投与によるアレルギー亢進の有無を検討した（厚生科学研究費）。

(ii) 環境化学物質並びに薬物による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を行うと共に、それら因子の産生を制御する物質の探索を行い、さらにDNAマイクロアレイを用いて細胞内遺伝子発現に関する検討を行った（特別研究費、文部科学省科学研究費）。また、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に、アレルゲンの調製、インビトロ分解性試験法の開発、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を行った（厚生科学研究費）。さらに、環境要因と小児のアレルギー発症との関係を調べるための疫学的調査研究を行った（厚生科学研究費）。

(iii) 薬物アレルギーの *in vitro* 試験法を開発する目的で、不活性薬物の代謝活性化に関する薬物代謝酵素の種類につき、その同定を行った。また試験法の条件検討を行った（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) ウシ脳より OBCAM（オピオイド結合性細胞接着分子）を精製し、糖鎖解析を行った。

(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。さらに改良を施した二次元電気泳動とファーウェスタン法を組み合わせ、その蛋白質の性質を詳細に検討した。

(iv) GPI アンカー型糖蛋白質の生合成に関与していると考えられている小胞体シャペロン・カルネキシンの機能を他のシャペロン蛋白である Bip と比較すると共に、リフォールディングへの関与につき検討した（文部科学省科学研究費）。

3. モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究

(i) 血液脳関門透過性抗体を調製する目的で、抗モルヒネモノクローナル抗体の scFv と、血液脳関門透過性運搬体としての3種類のペプチドとの融合タンパクを大腸

菌中で発現させた。（国立機関原子力試験研究費）

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

ミレニアムプロジェクトの一環として、薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業（医薬品機構基礎研究推進事業研究費）を遂行し、以下の研究を行った。

(i) 抗不整脈薬、ステロイド薬、抗てんかん薬等の薬剤反応性遺伝子につき、一塩基多型を主とする多型解析を行った。

(ii) 抗喘息薬ジプロピオン酸ベクロメサゾンの標的受容体であるグルココルチコイド受容体につき、新たに見いだした一塩基多型に関して機能変化を解析した。

(iii) 抗てんかん薬カルバマゼピンの解毒代謝に関与するエポキシド加水分解酵素につき、新たに見いだした一塩基多型に関して機能変化を解析した。

代 謝 生 化 学 部

部 長 澤 田 純 一

概 要

平成13年度の研究業務として、白血球の運動代謝制御に関する研究、刺激に対する細胞の情報伝達・機能発現機構に関する研究、脂質・脂溶性薬物の代謝・動態に関する研究、細胞内カルシウム動態の制御と循環器病態に関する研究、ならびに薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究等を行った。また、当部は、本年度より開始された厚生労働省のメディカルフロンティア・プロジェクトに参加することになり、核内受容体とそのリガンドに関する研究を開始した。人事に関しては、平成14年4月1日より、佐藤陽治主任研究官が遺伝子細胞医薬部へ異動した。

研究業績

1. 白血球の運動代謝制御に関する研究

(1) 血球の活性化時におけるFアクチン形成に対するLIMキナーゼ発現ベクターの影響を検討した。（ヒューマンサイエンス振興財団委託金）

(2) アクチン結合タンパク質コフィリンのアンチセンスオリゴヌクレオチドを利用し、白血球の機能発現とアクチン動態との関連について検討した。（ヒューマンサイエンス振興財団補助金）

(3) インテグリンCD18およびコフィリンの発現に対する内分泌攪乱物質の影響を検討した。（環境省公害予算）

2. 刺激に対する細胞の情報伝達、機能発現機構に関する研究

(1) 食細胞の機能蛋白発現に関与する転写因子PU.1の活性を測定するルシフェラーゼベクターを構築し、それを導入した安定細胞株を樹立した。（環境省公害予算）

(2) LIM キナーゼおよびそのドミナントネガティブ変異体の発現による細胞内蛋白のリン酸化変動を検討した。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)

(3) 心臓洞房結節単離細胞の形態的特徴の相違によりエンドセリンに対する電気生理学的反応が質的に大きく異なることを明らかにした。(試験一般)

(4) ラットを用いて、覚醒剤長期投与による脳内メッセンジャーRNAの発現変動をDNAチップを用いて一斉解析した。(ヒューマンサイエンス振興財団国際共同研究)

3. 脂質・脂溶性薬物の代謝・動態に関する研究

高脂血症の予防・治療薬の開発に関する研究として、肝ミクロゾームトリグリセリド転移タンパク(MTP)がVLDL形成中間体へのトリグリセリド積込過程に機能することを明らかにした。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)

4. 細胞内カルシウム動態の制御と循環器病態に関する研究

(1) 心筋小胞体機能不全と心肥大発症および心不全発症との関連をトランスジェニック動物を用いて検討した。(厚特研)

(2) 甲状腺ホルモンの血管平滑筋細胞における遺伝子発現制御作用を評価し、平滑筋細胞内カルシウム制御機能への影響の可能性を検討した。(文科研)

(3) 心筋細胞において甲状腺ホルモンとその誘導体の遺伝子発現効果を比較し、甲状腺ホルモン誘導体の遺伝子選択性を検討した。(ヒューマンサイエンス振興財団補助金)

5. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

抗癌剤イリノテカンとその代謝産物の分析法の確立、ならびにファーマコキネティクス(PK)解析法を検討し、イリノテカン投与患者の生体試料を用いたPK解析を開始した。(医薬品機構研究費)

6. 核内受容体とそのリガンドによる心筋梗塞病態及び動脈硬化の抑制研究

(1) 心筋細胞における核内受容体刺激による遺伝子制御作用を抑制するためにはRXRアンタゴニストが有効であることを示した。(医薬品機構研究費)

(2) HDL新生反応に必須の膜トランスポーターABCA1の発現促進にLXR/RXRならびにPPAR γ /RXRを活性化するRXRアゴニストが有効であることを示した。(医薬品機構研究費)

化学物質情報部

部 長 森 川 馨

概 要

化学物質のリスク評価に関連した国際協力研究、およ

び被害を想定した健康危機管理対応事業を継続すると共に、化学物質プロファイル等の安全性情報の作成・提供システム構築を進めた。当所の研究情報ネットワークを進展させるとともに、創薬と化学物質の安全性に関する分子レベルでの理論的研究を進めた。

支援業務(業務成績)

1. 化学物質の安全性に関する国際協力

1) 国際簡潔評価文書(CICAD)の作成

第9回最終原案検討会議(オタワ, 2001年10月)に関沢室長が出席し、当所で作成したDiethyl phthalateのCICAD原案を含む8物質群のCICAD原案について、リスク評価と最終検討を行った。当所ホームページ上のこれまで出版されたCICADの和訳、及びCICAD作成の基礎となる国際機関や各国の評価文書リストに関するデータベースの内容を更新した。

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21物質のICSC原案を作成した。2001年10月(ポーランド)、2002年3月(カナダ)の原案検討会議に山本主任研究官が出席した。また、約480物質のICSCを日本語に翻訳し、ホームページ上で提供した。

3) 化学物質のリスク評価手法のハーモニゼーション

健康と環境へのリスクの統合的な評価手法開発のために2001年4月にIPCS(国際化学物質安全性計画)が主催したワークショップでの討議を基に検討を進め、成果をWHO(世界保健機関)の報告書としてまとめたほか、国際的な学術誌に投稿した。

4) 半導体産業で使用される化学物質の安全性データ集作成

IPCSにおける化学物質安全情報提供の一環として表記データ集を作成するためデータを収集し、説明文を作成した。

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

GINCホームページの作成及び管理を継続した。また2001年4月にアジア地域の化学物質管理および農薬中毒に関する情報交換と協力についてのGINC東京会議を開催し、15ヶ国30数名が参加した。

2. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌18タイトルを中止、14タイトルを新規に購入し、単行本227冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は309タイトル、管理している単行本は11,948冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から861件の依頼を受け、外部へ1,454件を依頼した。

2) 図書情報検索サービス

ネットワーク対応図書管理システムについてハードおよびソフトの更新を実施した。電子ジャーナルの採用を

増加させた。

3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

当所の国立衛研報編集委員会に協力し、第119号の作成と配布に協力した。

3. 研究情報基盤の整備

全所的ネットワークのセキュリティ強化のため、ユーザ登録者の確認、所外からのPPP接続廃止、及びネットワークセキュリティ監査を実施した。また所内情報およびICHなど厚生労働省からの依頼情報を含めNIHSホームページを介して外部に発信する情報を充実した。

研究業績

1. 創薬と安全性研究を支援する基盤コンピュータシステムの研究

内分泌攪乱関連物質の構造データを含むデータベース、及び第十四改正日本薬局方英文版をWWW上で公開した。また日本薬局方及び日本医薬品一般的名称のデータベース化を継続して行った。

2. 新しい分子計算法の開発

タンパク質やDNAのような巨大分子系を計算できるフラグメント分子軌道法 (FMO法) プログラムの開発を継続し、核内受容体タンパク質とリガンド分子の結合性予測に適用した。

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関する知識ベースの開発を継続し、酵素データベースの構築を開始した。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した。

4. 化学物質の安全性に関する研究

1) 内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究—特に低用量・複合効果作用機構について

内分泌かく乱化学物質による「低用量影響」に国民の関心が寄せられたため、研究班を組み文献を精査し、厚生労働省検討会の分担報告を作成した。低用量における生体影響の実験的事実は認められたが、影響の性質、作用メカニズム、用量-反応関係などを検討した結果、現時点で確認されたデータからは有害影響を及ぼしているとはいえず、たとえば人の曝露がもっとも大きい場合のひとつである血液透析チューブ樹脂製品からのビスフェノールA溶出については、適切な代替製品がない中で有益性に比べてリスクは無視しうるものと考えられた。(厚科研)

2) 環境中の複合化学物質による次世代影響リスクの評価とリスク対応支援

環境中に排出され、あるいは生体内に存在する化学物質が人と野生生物の次世代に及ぼす有害影響の可能性について、実測データとその解析から、従来のリスク評価を書き換える可能性を示す新しい知見を得た。(厚移替)

3) 「化学物質の毒性情報等提供システムの調査・検討」

として、フッ化水素、クロロピクリン、ジクロロメタンについて前年度に引き続き毒性情報に関する毒性プロファイルを含む化学物質プロファイルを作成した。(厚移替)

4) 「化学物質管理能力強化ネットワークのためのプロジェクトインベントリー」の構築を行った。(厚移替)

5. 化学分析と情報

化学物質の測定から得られる情報の量と質に関する研究を行った (HS委託)

医薬安全科学部

部 長 長谷川 隆 一

概 要

当部は、平成14年4月1日付けで新設された。当部の所掌は、医薬品の安全性に係わる情報の解析・評価に関する研究、薬剤疫学的手法を用いた医薬品の有効性、安全性に関する研究、副作用発現の予測・防止等医薬品の安全性確保に必要な試験研究で、3室より構成されている。

長谷川隆一部長は安全性生物試験研究センター総合評価研究室長との併任として、浦野勉第一室長は医薬品医療機器審査センター審査官と併任として、鹿庭なほ子第三室長は薬品部第三室長より、頭金正博主任研究官および黒瀬光一主任研究官は旧国立公衆衛生院衛生薬学部主任研究官より、高橋登主任研究官は厚生労働省医薬局審査管理課より配置換えとして平成14年4月1日付けで就任した。また、吉谷隆志氏および杉山永見子氏は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・創薬推進事業の研究補助員として、アデコ・キャリアスタッフ (派遣会社) より平成14年4月1日付けで派遣された。

安全性生物試験研究センター長

井 上 達

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品 (麻薬、劇毒物を含む) 関連、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、4) 生活化学物質関連、及び、5) 新規ならびに既存の諸々の化学物質の安全性評価などの諸課題からなる。

1) の医薬品関連については、安全センターは内部審査に協力する形で審査センター各部の担当する申請書類の事前審査等を進めてきた。現在審査は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。なお内部審査体制のあり方については、審

査センター及び安全センターの担当者間で引き続き迅速化と円滑討議のための協議が行われている。また本年度は、医薬品の非臨床試験ガイドライン解説書の改訂作業も進行した。麻薬、劇毒物については、毒性部において、系統的な点検作業が実施されており、詳細は当該項目を参照されたい。

2) の食品・食品添加物関連については、従来のいわゆる食検費にもとづく各種食品・食品添加物の変異原性試験（変異遺伝部）や、亜慢性試験（毒性部・病理部）が継続している。加えて本年度は、これらの課題に対して厚生科学研究の形での既存食品添加物のあらたな安全性点検事業を準備する方向で検討が始動した。「食品の安全性」巡る話題では、るい瘦効果をうたったいわゆる健康食品ガルシニアの2年間慢性毒性試験（毒性部）における精巢毒性所見を、厚生労働省が中間結果段階で公表したことが注目される（平成14年3月）。“その時点で知り得た限りでの情報のいち早い開示”というあらたに安全センターに求められている時代の要請に真摯に対峙して立ち向かう決意を新たにさせられた。

3) の農薬・残留農薬関連では、安全センターならびに食品部の各委員と、大学等の外部委員の協力による安全性評価（いわゆる農薬安評）が行われてきた。これと併せて既存審査品目の中から内分泌かく乱性の危惧の指摘されている物質を抽出して、文献調査を加味した現段階で可能な再審査の準備も始まった。

4) の生活化学物質関連では、フタル酸の安全性評価が進み、調理用手袋、おもちゃへ限定した規制など基準値の検討が進んでいる。

5) 最後に新規ならびに既存化学物質関連の化学物質安全評価については、安全センターが大学関係者と共に協力してきた化審法による化学物質の安全性審査作業に関連して、その電子化計画が進行している。また本年度は、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約）の採択に伴って生じた、本邦で未規制であった2物質（トキサフェンおよびマイレックス）の第1種指定化学物質指定の検討が始まり、これにも参画している。

調査業務としては、種々の国際機関（ICH、OECD、JECFA、IPCS等）での各々の行政関連国際活動に対応したリスクアセスメント業務がある。OECDにおける内分泌かく乱関連や、皮膚刺激性関連の試験法の検討、JECFAの継続的な個別審議課題など取り扱い業務は膨大であるが、その詳細についてはここでは記録を割愛する。ICH（医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業）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）の安全性部門として、発がん性（S1B）、遺伝毒性（S2B）、安全性・一般薬理試験（S7B）、境界領域の非臨床試験と

臨床試験開始のタイミング（M3）などの4分野について、ガイドライン作成等専門家会合の開催・討論が行われている。なお、平成13年度からは引き続き新たな研究班が発足した。毒性関連のOECDテストガイドラインのコメント対応は、13項目のガイドライン項目に対してあらたなナショナルエキスパートを置くことで、その纏め役として国立衛研の14名、外部からの9名の専門家が協力する方向であらたな人選に入っている。

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る。このため安全センターの各部では、先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善を常に積極的に推進するよう努めるとともに、前述の「食品の安全性」を巡って象徴的に明らかになったような、ハザードとリスクの独立したいち早い情報開示というあらたな要請に真摯にこたえてゆくよう努力を傾けたい。

なお、昨年度指摘したcDNAマイクロアレイを応用したトキシコゲノミクスプロジェクト研究は、今般平成14年度をもって当所を中心としたプロジェクト研究として、新規発足の運びとなった。新世紀にふさわしい第一歩がいよいよ始動しようとしていることを慶びたい。

最後に安全センターの人事面では、平成13年7月、黒川雄二センター長の勇退後、空席となっていたセンター長職に井上 達が着任し、首藤所長による同、事務取扱が解除となった。なお、毒性部長は、井上 達の兼職。これに先立つ平成14年6月、安全センター変異遺伝部主任研究官松岡厚子は、療品部主任研究官への配置換え、病理部主任研究官の小野寺博志は、医薬品医療機器審査センター審査第一部への併任としてそれぞれ異動した。明くる平成14年は、4月1日付で、安全センター総合評価室長谷川隆一が、所の機構再編成に伴って発足した医薬品安全科学部の初代部長として、また安全センター変異遺伝部主任研究官鈴木孝昌は、遺伝子細胞医薬部第三室の室長としてそれぞれ異動した。尚、総合評価室長は長谷川部長の兼職。また、当所から厚生科学課への併任出向には、平成14年5月1日から安全センター薬理部の宮島敦子が対応することとなった。

以上により、平成14年5月末現在のセンターの構成は、4部、1省令室、16室となり、センター長1、部長3（欠員1）、省令室長（兼職）、室長16、主任研究官21、研究員7、動物飼育長1、で、総計49名（前々年度より5名欠員）で、この他、協力・流動研究員8、研究生・実習生17、および、技術・事務補助員20、客員研究官10が在籍する。尚、安全センターの組織については、毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室の増員が、依然として安全センターの希求する将来へ向けての課題となっている。

海外出張としては今期も厚生労働省・文部科学省等の

関連予算による、種々の国際機関での行政関連会議 (ICH, OECD, JECFA, IPCS等) あるいは各種の学術関連集会等に対して、安全性生物試験研究センターを構成する研究員は積極的に貢献した。国際協力事業団 (JICA) による中国の医薬品審査事業の援助のための訪中も相互に数次にわたって行われている。それらの個々については、各部の業務報告を参照されたい。(センター長井上の海外出張等についても、毒性部長事務取扱としての業務と重複することが少なくないので、本年度については毒性部の項に一括して記載した。)

毒 性 部

部長事務取扱 井 上 達

概 要

7月1日にて毒性部長の井上 達は安全性生物試験研究センター長に着任、併せて毒性部長事務取扱併任となった。10月1日付で、梅村隆志主任研究官は、病理部主任研究官へと異動した。ヒューマンサイエンス財団流動研究員として平成11年4月より研究に従事していた北林あや博士は10月1日付けにて米国NIEHS博士研究員として転出し、同HS流動研究員としては、14年4月27日よりあらたにLi Guang-Xun博士が韓国の延世大学医学部より来日した。12年11月22日よりJICA派遣研究員として在籍した中国薬品生物製品検定所のHuo Yan (霍艶) 修士及びLi Bao Wen (李保文) 学士は、10月27日で研究を終了して帰国した。短期研修では、同じくJICA関係で、マラヤ連邦よりMurizal Zainol氏 (9月3日より10月12日)、タイ王国よりNavakanit Sachanonta氏 (10月15日～11月16日) ならびに中国よりWen-Ping Fan氏が在籍した。

農水省農業検査所からの本年度の研修には、佐々木隆氏が来所した (9月17日～12月12日)。また、科学技術振興調整費知的基盤研究に関連して特別研究員として研究に従事してきた鈴木幸子博士は、3月31日付けでこれを終了し、あらたに同科振費バイオストレス研究のために引き続き在籍することとなった。尚、非常勤、賃金職員あるいは派遣職員として國 豊博、松田菜恵、寺坂勝利、中村祐子、森田紘一、藤平千鶴子、宇佐美好子、相田貴美代、山内千春、見城美奈子、赤倉健嗣らの技術吏員及び、勝 紀子、長野葉子、村上由紀子の事務吏員があらたに業務に参加し、上野克典、上原 泉、新澤靖子、桜井玲子、和田郁子の各員が退職した。

業務関連での海外出張では、井上 達 部長は、欧州連合の招きによる内分泌障害性化学物質に関するワークショップへの出席 (6月17日～21日、スウェーデン王国バルスタ市)、IARC-WHO主催の栄養とがんに関する

欧州会議への出席 (6月21日～26日、フランスのリヨン市)、WHO/IPCSの内分泌かく乱化学物質に関するアセスメント文書出版運営委員会への出席 (7月14日～20日イタリア国オルタ・サン・ギリオ)、ギャップ結合国際会議の運営委員ならびに研究発表 (菅野、平林、両室長同行：8月4日～9日米国ハワイ州ホノルル)、ダイオキシン類による内分泌かく乱物質および細胞間連絡作用に関する研究交流 (9月6日～9日、韓国ソウル市)、またダイオキシン2001：第21回塩素化環境汚染物質に関する国際シンポジウムへの出席と発表 (菅野室長、金子室長、高木主任研究官ら同行：9月10日～14日、慶州市)、OECDにおける第33回化学品合同委員会特別課題「リスクアセスメントにおけるトキシコゲノミクスとプロテオミクス：その利用と意義」での講演 (2月5日～8日、パリ市)、“OECDの環境化学物質の生体障害性に対する新手法改良手法などの実効性確認と行政対応に関する専門家会議”での講演と討議 (菅野純室長、高木篤也主任研究官同行、3月4日～10日、ストックホルム市)、また、米国の代替試験法に関する各省間調整委員会 (ICCVAM) へのパネル専門家としての出席 (5月19日～24日、ノースカロライナ州リサーチトライアングルパーク市) 等のためそれぞれ出張した。菅野 純 第1室長は、その他、内分泌かく乱化学物質に関するOECD/EDTA運営グループの第5回会議への出席 (5月28日～29日、パリ市へ)、米国NIEHSのトキシコゲノミクスセンターのレンモンドテナント所長らとの研究交流 (7月18日～21日、ノースカロライナ州リサーチトライアングルパーク市) の為それぞれ出張した。川崎 靖第3室長は、斎藤実主任研究官と共に、JICAの短期派遣専門家として中国・医薬品安全性評価管理センターにおける非臨床試験のGLP指導のために11月5～17日および平成14年3月18日～4月5日の2回にわたって北京へ出張した。平林容子機器試験室長は、マウス先端研究会議での発表 (7月31日～8月10日、米国メイン州バー・ハーバー) 引き続き国際ギャップ結合会議での発表 (8月4日～9日、ハワイ州ホノルル市)、また、幹細胞に関するキーストンシンポジウムでの聴講と発表 (3月16日～24日、コロラド州キーストン) などのためそれぞれ出張した。金子豊蔵動管室長は、先のダイオキシン国際シンポジウムの他、JICAの中国医薬品関連プロジェクトでの実験動物棟建設にあたっての援助のため10月18日～27日、北京市へ出張した。高橋 雄および北嶋 聡の両主任研究官は、マウス分子遺伝会議での発表のためハイデルベルグ市へ (8月22日～26日) 出張。高木篤也主任研究官は、既述の同行出張の他、FAO/WHO合同残留農業専門家会議への出席 (9月17日～24日、ジュネーブ)、OECD第6回GLPトレーニングセミナーの受講 (3月18日～22日、ノースカロライナ州ローリー市) な

どの為それぞれ出張した。

試験業務

1. 既存化学物質（希土類元素など）の毒性試験

- 1) 希土類元素（Y, La, Eu, Gd）単回及び28日間投与試験を行い、血清および臓器内の希土類元素を測定した。
- 2) マラカイトグリーンについてラットによる28日間強制投与試験報告書を作成した。
- 3) 酸化的障害物質（パラコート）のマウスを用いた単回投与試験を行い終了した。（科学技術振興調整費 知的基盤整備推進制度）。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して、プロポリス、ガルシニアエキス、セイヨウオトギリソウについて、ラットによる12ヶ月間の慢性毒性試験を行っている（食品保健部新開発食品保健対策室）。また、食品添加物として、コメヌカ抽出物について、ラットによる90日間反復投与毒性試験を実施した（食品保健部基準課）。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

六塩化タングステン及びキシレノールの経口・経皮急性毒性試験及び皮膚刺激性試験を行った（医薬局審査管理課化学物質安全対策室毒物劇物係）。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 放射線照射食品の安全性評価

頭記について、次の諸点について昨年度まとめた検討結果が報告書として提出された。すなわち照射食品では、放射化残留線量と放射線分解物の影響が検討対象となること。前者では問題になる線量に至らないという認識、後者では放射線分解物が、①食品の特定成分を欠失（もしくは欠乏）させる場合と、②何らかの生体障害性変性産物を生ずる場合が挙げられ、①ではビタミン類の破壊、アミノ酸の分解、また②では過酸化物質・ラジカルの生成などが変異原性・発がん性を示す可能性などが検討の対象となり得る。（食品保健部）。

2) 健康食品「アガリクス茸」に関する安全性の観点から、アガリクス属キノコに関する毒性関連の文献を調査した。現在商品販売されている「アガリクス茸」に関する毒性情報はなかった。

3) 内分泌関係

化学物質の内分泌かく乱作用を評価するための毒性試験法は未だ確立されておらず現在、OECDなどの国際機関との連携を取りつつ、あるいは、リードカントリー・リードラボラトリーとして、EDCsスクリーニング法の開発・評価プロジェクトの展開に参加してきている。High Throughput Prescreening(HTPS)、げっ歯類子宮増殖試験、Hershberger試験等の高次Screening試験などを含む諸試験を米国EPAや他の研究機関と協力体制の

もとに、化学物質の内分泌かく乱メカニズムに着眼したスクリーニング手法の開発を推し進めている。

内分泌かく乱作用は受容体原生毒性をその特徴とし、一般的に従来の毒性学の用量反応パターンが当てはまらないものであり、この特性において低用量問題は内分泌かく乱作用解明の核心問題である。当研究所は、これに関する研究を進めている。又、厚生労働省「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」において、スクリーニング/テストングに関するスキーム作りに際しての科学的進言を行った。

4) 「タール色素」に関する安全性の観点から、皮膚感作性およびその代替法に関する文献を調査した。タール色素全83品目について、ヒトでの皮膚感作性の有無ならびに実験動物を用いた感作性実験に関する文献調査をおこなうとともに、両者の比較・検討をおこないその結果を示すとともに、さらに動物代替法に関する調査も検討し、その有用性について報告した（医薬局審査管理課）。

5) 既存化学物質の安全性評価

産業用途などに用いられている既存化学物質のうち、生産量が多く、これまでに安全性の評価が行われていない物質について、ラットにおける28日間試験および簡易生殖試験の結果より毒性の有無と無影響量をもとに、安全性の評価のための調査を行っている。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) ヒト型免疫系再構築マウスの開発

これまで作製したHLA遺伝子座導入マウスES細胞をさらに改良し、よりHLA遺伝子座に局限したHLA遺伝子座導入マウスES細胞を用いて、トランスジェニックマウスを作製した。また、キメラマウス骨髄を他のマウスへ移植する条件を確立した。ヒト型免疫系再構築マウスについて、「ヒト6番染色体断片を含むキメラ動物」として特許を出願（平成13年11月2日出願，出願番号：特願2001-337829）した（医薬品機構基礎研究）。

2) 複合的に作用する毒物活性の評価系開発

複数の毒物が同時に作用する環境における毒性評価法の開発を検討する。平成13年度はH12年度に引き続き酸化的ストレス反応に関わる毒物として、シアン化ナトリウム（ミトコンドリア障害）、パラコート（活性酸素誘発）及び2-デオキシグルコース（解糖系障害）の3剤を組み合わせin vitroにおける毒性のメカニズム面からの評価を進めている。

3) 化学物質等の環境リスク対策の基盤研究としてのトキシコゲノム研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行なっている。

既に内分泌シグナルや発生・分化、発がんにおける遺

伝子発現プロファイルを得、新たに見出された関連遺伝子情報などを元に基礎的研究を行なっている。また並行して行なっている既知毒物における情報を統合した知識データベースを構築し、今後問題になりうる未知の新規毒物に充分対応できる全ゲノムを網羅したマイクロアレイを志向した毒物検査解析システムの開発を検討している。

2. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

1) 化学物質や放射線による細胞障害機構、とくにテロメア及びテロメアーゼの変化に関する研究 (学振科研補助 基盤研究C, 科技庁国研原子力)

細胞寿命や発がんに関与す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、実験動物及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と障害発現機序との関連について解析をすすめている。

2) プロモデオキシユリジン投与 (BrdUrd) と近紫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 (特研・遺伝子発現班, 科技庁国研原子力)

BUUV法について、近紫外線照射装置を開発し、従来法で得た結果との比較検討を進めた。

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のであり、遺伝子改変動物の病態生理面での特徴を明らかにし、それら遺伝子改変動物を用いた発がん性試験を行い、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、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。

平成13年度の研究結果は、1) p53欠失マウスのフェノールフタレインに対する発がん特性の検討を含むp53欠失C3H系マウスの遺伝子傷害性化学物質に対する発がん検出系の樹立、2) 特異な遺伝子傷害性発がん様式を示すp53欠失でのベンゼン吸入暴露による白血病誘発と、C3H/HeとC57BL/6のp53欠失マウスにおける系統差について、および、3) マイクロアレイを用いたエピジェネティック発がんの遺伝子発現の特質についての3点からなる。

(1) p53ホモ欠失C3H系マウスの遺伝子傷害性化学物質に関する発がん検出系の樹立：p53欠失マウスは、遺伝子傷害の修復不全が発がん性を亢進させるものである。例外と考えられているフェノールフタレインについて、p53のホモ欠失およびヘテロ欠失の双方を用いて発がん

性を検討した。今回、ホモ欠失群での腫瘍発生が先行して観察され、少なくともホモ欠失については、おそらくフェノールフタレインの遺伝子傷害性の特性に基づく修復不全が関与して発がん性に至るものと考えられ、先に観察されているヘテロ欠失マウスにおける相反した結果は、この化学物質の特性にかかわる発がん性の修飾結果と推測している。

(2) C3H/HeとC57BL/6のp53欠失マウスにおける系統差：p53欠失マウスでは双方の系統とも遺伝子用量に反比例して高い白血病誘発感受性が放射線に対してもベンゼンに対しても観察されたが、C3H/He系の方が対照群における自然発生の発がんカーブとの乖離が顕著であった。

(3) マイクロアレイを用いたエピジェネティック発がんの遺伝子発現の特質：マイクロアレイを用いたエピジェネティック発がんの遺伝子発現の特質について調べると、p21/waf1のような遺伝子での発現の亢進が観察された。経時的に観察を行うと、サイクリン関連キナーゼなど細胞周期制御関連遺伝子の消長も観察された。

(4) c-Ha-ras遺伝子導入マウスを用いた2段階肺発がんモデルでプロモーターとしてBHTを組み合わせて肺発がん物質短期検出系rasH2/BHTモデルの樹立を目指し、種々被験物質についてその感受性を検索し、標準プロトコルを確立した。

4) 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 (学振科研補助 基盤研究C)

アリールヒドロカーボン受容体 (AhR) を介するシグナルが、造血並びに造血前駆細胞に与える影響について、解析する目的で、このAhR遺伝子欠失 (KO) マウスの造血幹細胞動態の解析を進めた。また、酸化ストレス機構をみるベンゼンを投与したAhR-KOマウスでは造血毒性が除去され、このときp21の発現がwild typeマウスでは上がるのに対して、AhR-KOではこの発現上昇が観察されないことを見いだした。さらにこのようなAhRシグナルの関与下でのベンゼンの酸化ストレスが、Trxの過剰発現系で、同じく、しかし別の機構をもって緩和されることを見いだした。

5) 発がんプロモーター作用の研究：特に細胞間連絡 (GJIC) の白血病発症への防護と促進の二面的役割 (学振科研補助 基盤研究B)

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、ミシガン州立大学のJ. Trosko博士、ソウル国立大学のKS. Kang博士との国際交流の一環として研究を進めている。造血幹細胞の増殖制御は、上皮系の細胞と同様の機構が存在し、我々はTGF- β の抑制制御が、造血幹細胞に認められることを明らかにしてきた。細胞間連絡を司るギ

ヤップ結合分子, コネキシン (Cx) の造血機能への関与を示す知見は乏しいが, Cxの43についてはRosendaalらが, 32については我々が, いずれもそれらの欠失(KO) マウスで一端を明らかにしてきた。さらに, Cx32が白血球化学発がんへの防護と同時に促進という異なった二面性の作用を持つことを示唆する結果を得た。

6) 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(食品保健部)。

3. 生殖・発生障害に関する基礎的研究

1) 初期中胚葉に発現するMesp1の心臓・血管形成における機能解析, ならびにCre-loxPシステムを利用した心臓中胚葉におけるMesp1発現細胞の細胞系譜解析を詳細に検討した。また体節形成に必須の転写因子Mesp2の役割について, Notchシグナル系及び分子時計との関係の遺伝学的解析, 相同遺伝子ノックインによる機能解析, サブトラクション法による下流遺伝子の探索とその完全長のクローニングに関する研究を行った。

4. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

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

薬物摂取経路が静脈内投与に限定されていたアカゲザルによる薬物自己投与試験法を, 経口投与も出来るような試験法に改善した。(監査指導・麻薬対策課)。

2) 内分泌障害性化学物質の作用機序と検出系の確立に関する研究

外来性エストロゲン様物質がエストロゲン受容体(ER)に作用することによって, 蛋白の誘導, そして最終的に障害の発現へと至るのであれば, 障害が発生する手前の段階, すなわちmRNAの発現の段階での変化を内分泌かく乱化学物質の評価の指標とする事が出来る可能性がある。今年度は, その足がかりとして, 卵巣摘出マウスを用いた子宮肥大試験においてER α を介するエストロゲン応答遺伝子を整理し, エストロゲン作用を検出するための遺伝子マーカーを探索することを目的とした。内分泌かく乱化学物質による遺伝子発現変動パターンを網羅的に解析するため, 卵巣摘出マウスに17 β -estradiol (E2)を単回投与し, 遺伝子群発現の経時的変化を, GeneChipおよびガラス型マイクロアレイを用いて, 網羅的に解析した。更に, 変化のみられた遺伝子に関しては, 定量RT-PCRを行ない確認した。

(1) OECD/EDTAの押し進める子宮肥大試験及びHershberger試験法の適用に関する研究: 子宮肥大試験につい

ては, プレバリデーション第2ステップの終了を受け, 論文作成を進めた。

(2) 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の高スループット化を進めた。

(3) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で, 神経系発達の初期における内分泌かく乱物質の影響を検索すべく, マウス胎児より神経細胞を分離・初代培養して得られるニューロスフィア培養系によるDNAマイクロアレイ等の手段を加えた解析を引続き進めている。

3) 神経管閉鎖における性ホルモンとp53のシグナルクロストーク

p53欠失マウスの系に於いてエストラジオールがこの外脳症発生を亢進することを見出した。この系をモデルに用い, 発生初期中枢神経系における性ホルモンの作用点を検索し, 性ホルモンと発生調節機構との新たな生理的相互作用を葉酸などの外的要因を含め, 引続き検討している。

4) 表面プラズモン共鳴高速分析法

エストロゲンレセプターを介した内分泌かく乱作用が疑われる化合物について, これまでに開発した表面プラズモン共鳴装置による分析法を用いて, 個々の化合物の差異についてレセプター立体構造に与える影響を想定した検討を進めている。また, 他の核内レセプターについて同様のアッセイ系を構築するための開発研究を行った。

5) 3D-QSAR

内分泌かく乱化学物質の標的であるエストロゲン受容体とリガンド結合体の立体構造解析に基づく結合自由エネルギー計算によるコンピューターを用いたリガンド候補化合物の理論検索を行っている。今年度は5万余種の化学物質が登録されているデータベースよりアンタゴニスト作用が予測される化合物のバーチャルスクリーニングにより化合物の検索を行った。また, そのいくつかについてレポーター遺伝子アッセイにより実際のアゴニスト・アンタゴニスト活性の検討を行った。

6) 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。この細胞及びそれらから得られる胚葉体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引続き開発している。

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, ダイオキシン類およびフタル酸エステル類の体内動態についての調査研究, 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大野部長, 井上室長, 中澤室長, 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協力している。

人事面では, 科学技術特別研究員および医薬品機構派遣研究員として平成10年よりATPと痛みの関係についての研究を行い, 大きな業績を上げてきた津田誠博士が3月31日付けで退任し, カナダ・トロント大学生理学教室に留学した。村山典恵博士は一昨年度より継続して医薬品機構派遣研究員として採用され, 引き続き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。

平成13年度の長期海外出張としては, 宮島敦子技官は5月10日より10月9日ま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「薬物代謝酵素誘導に関わる核内受容体に関する研究」を行うために出張した。

国際会議のための短期海外出張としては, 大野部長がOECDの主催でドイツの動物実験代替法に関する研究機関であるZEBETの支援でベルリンで開催された「皮膚腐食性試験ガイドラインに関する拡大専門家会議」に出席し, 各国から寄せられたガイドライン案に対するコメントに基づく修正案の作成に関与した(11月1-2日)。また, 同様にOECDの主催でスウェーデン農林水産省支援でストックホルムで開催された「有害性評価のための新試験法および改訂試験法のバリデーションと行政的受け入れに関するOECD会議」に出席し, 主に動物実験代替法の行政的受け入れに関する討議に参画した(3月6-8日)。中澤室長は安全性薬理に関するICH作業グループ(S7B部門)に属しており, ICH-6およびその準備会議のために東京(平成13年5月21-24日), オタワ(平成13年8月21-23日), ブリュッセル(平成14年2月3-7日)で開催された会議に出席し, 安全性薬理試験の一環としてのQT延長評価試験方法について検討した。国際学会への出席としては, International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) と Canadian Council on Animal Care (CCAC) の共催でケベックで開催された「行政試験と動物福祉についての国際シンポジ

ウム(6月20日-6月24日)」に参加し, 「ICHの活動の動物実験代替への貢献」について講演した。また, 小澤室長はフランスのLa Grand Motteで開催された第12回国際チトクロムP450会議に参加するために出張し(9月11日-16日), ヒトを含めチトクロムP450の分子進化, 発現調節, 遺伝子多型やそれらの薬剤反応性等との関連に関する貴重な情報を収集した。また, 佐藤研究官はサンジェゴで開催された(11月9日-16日)北米神経科学学会第31回年会で「苔状繊維-CA3シナプスに対するエストロゲンおよびその類縁物質の作用」について発表する予定であったが, ニューヨークでのテロ事件のため渡米できず, キャンセルした。また, 大野部長は米国, ボルチモアで開催された(12月9日-12月13日)国際薬物相互作用シンポジウムに参加し, 薬物相互作用に関する我が国の取り組みについて講演する予定であったが, 前項と同様の理由で渡米できず, 発表スライドと原稿を主催者に送付し, 代読していただいた。また, 大野部長はイギリスの倫理委員会制度について調査するために渡英した(5月7日-13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

(1) 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究

ラット胚タンパクの二次元電気泳動による分析に必要なサンプルの前処理法及び泳動条件を確立した(厚特研)。

(2) インフォームドコンセントに基づいた外科手術切除ヒト組織のネットワーク体制の確立とヒト肝細胞を用いた試験系のバリデーション研究

手術により摘出したヒト組織を適切に研究利用するためのスキーム(インフォームドコンセント, 保管, 輸送, 配分等)を確立した。また, 手術により摘出したヒト肝臓から肝細胞を調製するための方法について, ウサギおよびイヌ肝臓断片を用いて検討し, 長時間輸送された5g程度の断片からviabilityの良い肝細胞を調製できることを確認した(委HS)。

(3) 内分泌攪乱物質のヒトへの影響を指向した試験系の開発研究

脳機能維持型標本に対する各種内分泌攪乱化学物質の影響を検討し, その作用機序を解明した(厚科研)。

(4) 動物を用いたヒト型薬物代謝酵素誘導能検索法と薬物動態における変動巾を規定する因子に関する研究

2種のフッ化ピリミジン系抗腫瘍プロドラッグの代謝活性化に関与する分子種を同定した(委HS)。

(5) 化学物質の総合的安全性評価手法に関する研究

文献的な調査の結果, 医薬品のヒトにおける半減期はとラットの2-4倍, イヌの1-4倍であった。また, 中にはラットおよびイヌの30倍以上の薬物もあることが明

らかになった(厚移替)。

(6) 薬剤反応性とその作用機序に関する研究

糖尿病治療薬の薬物作用点の蛋白質をコードする遺伝子の多型につき調査的研究を行った(試一般)。

(6) 動物実験代替法の開発と利用に関する調査研究

動物実験代替法学会の協力を得て代替法評価委員会を組織し、光毒性試験代替法について文献調査した。Balb/c 3T3細胞を用い、neutral redの細胞内取り込みを指標とする方法が施設間バリデーションにより評価された唯一の方法であったことから、これに関する文献についてデータの信頼性、再現性、in vivoデータとの相関性等について総合的に評価した。また、動物実験代替法を巡る欧米の状況について調査した。皮膚吸収性試験、光毒性試験代替法について実験的に検討した(厚科研)。

(7) 医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究

安全性薬理試験の一環としてのQT延長評価試験方法について検討した(厚科研)。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

(1) 難治性疼痛に関与するATP受容体の機能解析と医療への応用研究

ATP誘発急性アロディニア発症にATP受容体P2X₂₊₃受容体ヘテロマーが深く関与していること、脊髄損傷モデルでP2X₃受容体mRNAが変化することが明らかとなった。また、ATP放出リアルタイム画像化の技術基盤を築いた(委HS)。

(2) 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

アンチセンスオリゴ法を用いて、ATP誘発アロディニアの責任受容体がP2X₃およびP2X₂のヘテロマーであることを明らかにした(文科研)。

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

(1) 受容体タンパク質における分子相互作用に関する研究

イオン・チャネル型ATP受容体の細胞外領域のモデルペプチドを設計し、これを合成した(試一般)。

(2) 分子可視化法応用による受容体構造-機能相関の研究

GFP連結型ATP受容体を作成し、この被修飾タンパク質が通常受容体チャネル機能を有することを確認した(文科研)。

4. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

1. 食品添加物の安全性評価における代謝の役割に関する研究

ジフェニル(DP)によるCYP4A酵素活性および蛋白質は、雌BDF1マウスにおいて強く誘導されたが、DP代謝に関しては、CYP2Bの関与が強いことを示した。また、ビフェニルの代謝をラット、サル及びヒトの凍結融

解肝細胞の浮遊培養法で検討したところ、主代謝物は4-hydroxy-DPのグルクロニドであることが示唆された(試一般)。

2. 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究

トリアジン系農薬の代謝に関与するP450分子種について検討し、CYP1Aが関与することを確認した(厚科研)。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

(1) 残留農薬の相乗毒性に関する薬物動態学的研究

MBI, 4-MMBI, 5-MMBIの代謝をラット肝ミクロソーム及びCYP抗体を用いて検討した結果、CYP2C分子種が関与していることを示した(厚科研)。

(2) 植物エストロゲン及び代謝物の細胞機能に及ぼす影響に関する研究

ビスフェノールAや植物エストロゲンの代表的化合物のエストロゲン作用は細胞毒性が発現する濃度より低い濃度で生じることを明らかにした(文科研)。

6. 薬物反応性の遺伝多型に関する薬理学的研究

1) 薬剤反応性遺伝子多型の解析に関する研究

抗癌剤及び循環器病薬等に関して、薬剤反応性遺伝子解析系を用いて新規薬剤反応性遺伝子多型を見出した(財公研)。

2) 多型性薬物代謝酵素の多型解析に関する研究

フッ化ピリミジン系抗癌プロドラッグの代謝活性化に関与する薬物代謝酵素機能を解析しうる培養細胞系を確立した(財公研)。

7. タンパク質科学による創薬研究

1) 遺伝子発現の制御による脳卒中発症後の神経機能障害防御研究

脳卒中後の神経機能障害予防に機能しうるATP受容体発現制御を担う核内受容体を、特にRARおよびRXRに的を絞って検討し、RAR及びRXRがATP受容体サブクラス、P2Y₁₁のmRNA及び受容体タンパクを増加させ、これがP2Y₁₁受容体の機能亢進を引き起こすことを明らかとした。また、ATP受容体サブタイプ全ての遺伝子について核内受容体結合部位の可能性サイトを検出した(財公研)。

8. 調査に関する業務

(1) ダイオキシン類の健康影響に関する総合的評価研究

ダイオキシン類のトキシコキネティクスに関する最近の文献を調査し、報告した。特に、妊娠ラットに単回投与した時の胎児の曝露量が慢性投与時とは異なるとのデータが示されたことから、この結果に基づいて過去の評価結果を見直した(厚科研)。

(2) フタル酸エステル類のトキシコキネティクスについての研究

ジブチルフタレートの内動態について調査した。投

与量の多くがモノエステル体として速やかに消化管吸収され、大部分が24時間以内に尿中に排出された。肝臓、腎臓、血漿、子宮、胎盤に多く分布した。胎児での分布は母体血漿の約半分程度であった。なお、他のフタル酸エステル類と同様にラットでペロオキシソーム増生作用を示した。

(3) 臨床薬物動態試験ガイドランスに関する調査研究

薬物動態学会、臨床薬理学会、および製薬協の協力を得て、厚生労働省の通知「医薬品の臨床薬物動態試験について」の英訳および解説書を作成した。

(4) 薬物相互作用検討ガイドランスに関する調査研究

薬物動態学会、臨床薬理学会、および製薬協の協力を得て、厚生労働省の通知「薬物相互作用の検討方法について」の英訳および解説書を作成した。

(5) 麻薬鑑定信頼性向上に関する研究

本省の担当部局及び麻薬取締官事務所と協力し、GLP基準を参考にした基準案を作成した。

病 理 部

部 長 広 瀬 雅 雄

概 要

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

人事面では、古川文夫主任研究官が平成13年9月1日付けで、有村卓朗研究官が平成14年3月31日付けで退官した。また、食品衛生協会リサーチレジデントの高橋則行博士は平成14年3月31日付けで退所した。非常勤職員の佐藤奈美が平成14年3月31日付けで、賃金職員の松永弥智代が平成14年2月21日付けでそれぞれ退職した。代わって平成13年10月1日付けで梅村隆志主任研究官が毒性部より異動となり、非常勤職員として原綾乃が平成14年4月1日付けで、蓮村麻衣が平成14年5月1日付けで採用された。また、HS振興財団の流動研究員として小野瀬純一博士が平成14年4月1日付けで着任した。さらに賃金職員として伊勢山紀世佳が平成14年4月1日付けで採用された。

短期海外出張は、西川秋佳第一室長が、イタリア・ローマで開催された「第57回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)」に出席し、討議を行った(平成13年6月5日～14日)。また、フランス・パリで開催された「第6回腫瘍予知と介入法に関する国際シンポジウム」に出席し、討議を行った(平成14年2月9日～2月

12日)。

研究業績

1. ラットの自然発生に関する研究

LECラットの肝炎発症前後の肝細胞における熱ショック蛋白の細胞局在を免疫電顕的に検索した。

2. 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)

コプラナーPCBやダイオキシン類(臭化ダイオキシンを含む)の発がん性に関する文献収集を行い、その発がん影響の可能性を調査・検討し、ダイオキシン類は非遺伝子傷害性機序により各種臓器に発癌性を示す化学物質であることを確認し、それらの最小発癌用量を中心に文献調査結果をまとめ、総合的に評価した。

3. 食品添加物の毒性並びに発癌性の研究(食品等試験検査費)

1) 12ヶ月間慢性毒性試験およびがん原性試験ではキシロースに癌原性のないことが明らかとなり、硫酸アンモニウム、塩化マグネシウムおよびアカネ色素は動物実験を終了した。N-アセチルグルコサミンで試験を開始した。

2) ラット・90日間反復投与毒性試験ではトウガラシ色素、モリン、レバミゾールで試験が終了し、最終評価を実施する。デュナリエラカロデン、カテキンおよび西洋わさび抽出物で試験を開始した。

3) コウジ酸の肝発がんプロモーション作用の有無を検討するため、ラット肝二段階発がんモデルで検索を行った結果、プロモーション作用を有することが明らかとなった。

4) ヒノキチオール的心臓毒性を解析するため、ラットを用いて2週間までの短期間投与を行ったが、明らかな心毒性は認められなかった。

4. 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究(厚生科学研究補助金)

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、8-OHdGの測定などを開始した。

2) MNNGでイニシエーション後、亜硝酸と共に種々の用量のアスコルビン酸を投与した結果、用量相関的な前胃発がんプロモーション作用が認められた。

3) DHPNとアミトロールによるラット甲状腺発がんに対し、四塩化炭素による肝障害は影響せず、過塩素酸カリウムによる甲状腺障害は腫瘍の発生を増強することを明らかにした。ブロムエチルアミンによる腎障害は甲状腺障害を増強したが発がんには影響しなかった。

5. 内分泌かく乱物質の人体影響に関する調査研究(厚生科学研究補助金)

1) ラット乳腺腫瘍に対する卵巣摘出、5FU、タモキシフェン、COX-2インヒビターであるニメスリドあるい

はメカブ抽出物による増殖抑制，退縮のメカニズムを明らかにするための動物実験を開始した。

2) 内分泌攪乱物質の甲状腺発がん修飾作用の検出力をさらに高める実験法の改良のため，卵巣摘出ラットにDHPNでイニシエーション処置後，合成エストロゲンとプロピルチオウラシル，スルファジメトキシシン，過塩素酸カリ，ヨード欠乏食あるいは過塩素酸カリウムを併用する実験を行った結果，特にプロピルチオウラシルとの併用で甲状腺腫瘍の発生が顕著に促進されること明らかにした。

3) 幼若ラットに対する抗甲状腺剤であるサルファディメトキシシン，プロピルチオウラシルないし内分泌攪乱作用のあるゲニステイン，アトラジンと28日間投与し，病理組織学的に生殖器に対する影響を検索した結果，明らかな作用を認めなかった。

4) エストラジオールないしジェニステインの反復投与ラットでの $\alpha 2u$ -グロブリンの肝・腎における発現解析を行った結果，その発現量には用量依存性の変動は認めなかった。

5) ラットに対する14日間のテストステロンないしエストラジオール反復投与例の肝臓における網羅的遺伝子発現解析を行った結果，雌でテストステロンに反応する遺伝子が多数見出されたものの，雄でエストラジオールに反応する遺伝子は見出されなかった。

6. 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（厚生科学研究補助金）

1) 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，脳の性分化臨界時期における視床下部性的二型核でのアポトーシスを解析した結果，対照と差は認められず，脳の性分化かく乱指標になりえないことが明らかとなった。

2) メトキシクロール，ジイソニルフタレート，ビスフェノールA，ノニルフェノール，ジェニステインの混餌投与による周産期曝露実験の結果，下垂体でのゴナドトロピン陽性細胞数の変動が性成熟後の内分泌影響に良く相関することが示された。

3) 餌中に含まれる植物性エストロゲンの，エチニルエストラジオールによる周産期曝露に対する修飾作用を検討した結果，植物性エストロゲンを含む飼料にエチニルエストラジオールを添加した場合に性成熟後の内分泌影響が強く現れる事が判明した。

7. 医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究

ヒトプロト型c-Ha-ras導入トランスジェニック(rasH2)マウス，p53ノックアウトマウス(p53KO)マウスやXPAノックアウトマウスについての短期発がん性試験系に関する実験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結果rasH2マウ

スとp53KOマウスが発がん物質の検出に有用であることを確認した。

8. 発癌メカニズム解明のための新手法に関する研究（文部科学省科学研究費）

1) ラット肝発がんモデルを用いて，フェノバルビタール投与により発現増加を示した遺伝子群をcDNA subtractionにより得，ノザン解析によるスクリーニングにより，プロモーション活性の短期検索指標として有効と考えられる12候補遺伝子を得たが，各種非遺伝子障害性発がん物質の短期投与例では，一定の発現パターンを示さなかった。また，二段階モデルにおいて，GST-P陽性肝細胞巣と局在が一致する遺伝子が見出された。

2) 肝中期発がん性試験法を用いて，各種非遺伝子障害性肝発がん物質を投与した動物での肝臓におけるp53遺伝子下流に位置する蛋白質の発現挙動を検索した結果，化学物質により発現パターンは多様で，非遺伝子障害性肝発がん物質に共通の傾向は認めなかった。

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

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，ベ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，その遺伝子産物を特定できなかったが，その発現特性から，ベルオキシゾーム増殖過程に関与するものの，その発がん過程には積極的に関与しない遺伝子産物である可能性が指摘された。

2) 各種非遺伝子障害性肝発がん物質の短期投与例での肝臓における網羅的遺伝子発現解析を行い，各発がん物質に共通した発現挙動を示す遺伝子群を得たが，投与1年目では発現挙動が遺伝子により異なっていた。

10. 非可逆的な細胞増殖過程を規定する細胞因子の発現解析

発がんプログレッションの指標を明らかにするため，DHPNとスルファジメトキシシンによる甲状腺発がんモデルを検索した結果，短期間で高頻度に浸潤性増殖を示す細胞が出現することを明らかにした。

11. がんの化学予防効果の検索モデルの検討に関する研究（厚生労働省がん助成金）

1) 開発した中期腫瘍発がんモデルを用い，従来の長期実験の結果との整合性を検討し，このモデルの有用性を検討した。既知の腫瘍発がん修飾因子を検出可能かどうか追究する。

2) 免疫組織化学的手法を用いて，ハムスター腫瘍発がんモデルにおける有用なマーカーを検討した結果，cyclinD1が初期腫瘍性病変に陽性であった。

12. in vivoでの突然変異と発がんの関連に関する研究（厚生労働省がん助成金）

1) gpt delta マウスを用いて、臭素酸カリウムの変異原性と発癌性を検討した結果、いずれも陰性であった。

2) gpt delta ラットにおいて、臭素酸カリウムは腎での変異原性を増加させた。

13. 導入遺伝子を生体内探索子とする内的発がん分子機構の解明

1) レポーター遺伝子導入ラット・マウスを用いて、脂質過酸化生成物の変異原性と発がん性を比較する実験を開始した。

14. 未規制化学物質の基準化に関する研究

gpt delta マウスを用いて塩素処理水副生成物MXの変異原性と発がん性を検討した結果、明らかな影響はなかった。

15. 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付加体の経時的な発現パターンを明らかにした。

3) タバコ煙は肝薬物代謝酵素系に影響してMeIQxによるラットの肝発癌を促進することを明らかにした。

16. 食品の発癌抑制に関する研究

1) PhIP 投与終了後からカカオポリフェノールを与えた結果、乳腺腫瘍発生の抑制傾向が認められた。

2) ラット多臓器発癌モデルにおいて、カカオポリフェノールの投与により肺発がんが抑制された

3) PhIPを用いたラット二段階発がんモデルを用いて、リグナンの一つであるトラキロサイトをイニシエーション期あるいはプロモーション期に与え、その乳腺発がん修飾作用を調べる動物実験を終了した

4) DMH/DMBAを用いたラット二段階発がんモデルを用いて、共役リノレン酸の一つであるエレオステアリン酸をプロモーション期に投与した時の大腸/乳腺発がんに対する修飾作用を調べる動物実験を終了した。

5) ラット肝中期検索モデルを用いて、ビール乾燥粉末の修飾作用を検討した結果、影響は見られなかった。

17. 食品中内分泌かく乱物質等の発がん修飾作用に関する実験的研究 (厚生科学研究費助成金)

1) ICRマウスの子宮腫瘍モデルを用い、内分泌攪乱作用のあるリグナンおよび合成エストロジェンの影響を検討する。

2) ラットDHPN甲状腺発癌モデルを用いて、ゲニステイン、ノニルフェノールおよびアトラジンの修飾作用を検討した結果、いずれにも影響はみられなかった。

3) ラットDHPN甲状腺発癌モデルを用いて、エストラジオールの修飾作用を検討した結果、低用量でも長期投与により促進影響を示すことを明らかにした。

4) ラットDMBA乳腺発癌モデルを用いて、アトラジン

の及ぼす影響を検討する実験を行った結果、発がんを増強する作用があることを明らかにした。

5) 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に対する修飾作用を検討する実験を行った結果、そのような作用はみられなかった。

6) ラットDMBA乳腺発がんモデルを用い、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した結果、弱いエストロゲン様作用をもつことが示唆された。

7) エチルニトロソ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、子宮発がんに対するホルモン前投与の影響を検討した結果、そのような作用はみられなかった。

8) 雄p53欠損CBAマウスにジメチルニトロサミンでイニシエーション後、ジエチルヘプチルフタレートと26週間混餌投与した結果、肝発がん修飾作用はみられなかった。

9) 雌rasH2マウスにエチルニトロソ尿素を一回投与後、リセリンないしフェノールフタレインを26週間投与した結果、発がん感受性は増強されない事がわかった。

18. 食品による膀胱発癌に関する研究 (食品等試験検査費)

1) ベンジルイソチオシアネート (BITC) とアリルイソチオシアネート (AITC) のイニシエーション作用検索結果を考慮して、フェネチルエチルイソチオシアネート (PEITC) の投与期間を長くした膀胱発癌イニシエーション作用の有無を検索し、弱いながらもイニシエーション作用を認めた。

2) 低用量の遺伝毒性膀胱発がん物質と種々の用量のBITCの同時投与により、BITCの用量に相関した膀胱腫瘍発生の抑制がみられた。

3) 高用量の遺伝毒性膀胱発がん物質を与えた後、低用量の同発がん物質およびBITCを同時投与したとき、膀胱発がんを強く促進した。

19. 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

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、および培養細胞研究資源の収集、保存、開発のシステム構築に関する研究を行った。国際協力事業として、国際協力事業団に協力し、マレーシアおよび中国への遺伝毒性試験に関する技術移転のプロジェクトに参画した。

平成13年10月には4年に1度開催される国際環境変異原学会が我が国（静岡）で開催された。当部としては最も関連の深い国際学会であり、部を挙げてその開催に協力した。また、同学会のサテライト会議として、染色体異常に関する国際シンポジウムを主催した。ニューヨークでのテロの直後にも係わらず、海外からも多くの参加者があり、成功裏に終えることが出来た。別途サテライト会議として主催を予定していた「遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ」を、米国FDA関係者等がテロの影響で参加できなくなったために直前になって開催延期を余儀なくされた点は残念であった。なお、本ワークショップは平成14年の6月に英国プリモスで開催されることになった。

食品添加物である食用赤色2号が単細胞ゲル電気泳動法（コメット法）で陽性になったとの論文が公表され、当部を中心として再現性、およびトランスジェニックマウスを用いて生体内で遺伝子突然変異が誘発されるか否かについて検討を加えた。その結果、用いた試料では陰性の結果が得られ、試料のロット差と共に試験結果の解釈を如何に行うかの検討が必要である点が明らかになった。

1998年9月より開始されたHFSP（Human Frontier Science Program）国際共同研究が2002年2月をもって終了した。この間に大腸菌からヒトにいたる新しいDNAポリメラーゼ（Yファミリー）の存在を明らかにし、これが変異誘発において重要な役割をはたしていることを示した。これに代わり2001年より、ヒューマンサイエンス振興財団の国際研究グラント事業を開始した。

細胞バンク事業におけるヒト由来培養細胞のクロスコンタミネーションに関して検討を続けてきたが、STR-PCR法を使った解析で、多数の培養細胞がHeLa細胞のコンタミであるという事実が、JCRB細胞バンク、理研細胞バンク、ATCC（米国）、DSM（ドイツ）、ECACC（英国）などの研究で明らかになった。日本では、JCRB細胞バンク（当部第三室）が非常に大きな貢献をしており、実験手法、結果等非常に詳細な情報をホームページを通じて公開している。

また、ヒトゲノム研究の進展に象徴される急速な医学生物学研究の進歩は、生物界の一員である動物種としてのヒトという側面と、一見相反するよう思われるヒトのことはヒトでしか理解できないという結果を突きつけている。特にヒトゲノム研究の成果は、医療というマーケットを背景に、ヒトを研究するための環境を整えつつ

ある。科学的側面ではヒトという種に対応することと、市民を巻き込むという側面で倫理といわれるものに係わらざるをえない時代となりつつある。当部では国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会設立の準備段階から深く係わり、現在も当委員会の事務局として委員会の準備、議事要旨の作成等において中心的な役割を果たしている。

行政支援業務として薬事・食品衛生審議会臨時委員として、医薬品、食品関連物質、工業化学品等の生活関連物質の安全性を確保するための厚生行政に協力した。また、OECD毒性試験法ガイドラインの改訂に伴い、「新規化学物質にかかわる試験の方法について」（化審法ガイドライン）のうち、「げっ歯類を用いる小核試験」の改訂を検討会を組織して行った。その作業が完了し、平成13年11月21日付けで厚生労働省医薬局長、経済産業省製造産業局長、環境省総合環境政策局長連名で「新規化学物質等に係る試験の方法について」の一部改正等について通知が出された。

人事面では、平成13年4月1日より松井道子元主任研究官を引き続き客員研究官として迎え、化審法に基づく新規化学物質の安全性評価のための予備審査で、細菌を用いる復帰突然変異試験の評価を担当していただいた。平成13年6月1日付けで第一室松岡厚子主任研究官が当所療品部第三室に配置換えとなった。第二室の山田雅巳主任研究官が平成13年4月1日から厚生労働省大臣官房厚生科学課へ9ヶ月間出向し、平成14年1月1日付で厚生科学課併任解除となり、業務に復帰した。第三室においては非常勤職員の飯塚了太氏が3月31日付で退職した。第一室の鈴木孝昌主任研究官が平成14年4月1日付で、新設の遺伝子細胞医薬部第三室長に配置換えとなった。

短期海外出張としては、能美室長は6月15日から6月20日までイタリアのトリノで開かれた第1回HFSP受賞者年会に出席し、引き続き21日から24日までナポリの国立生化学蛋白質酵素研究所を訪問しセミナーと打ち合わせを行った。本間室長は平成13年10月28日から11月3日まで中国上海に出張し、ICEMの上海サテライトミーティングに参加し、「ウェルナー症、ブルーム症患者由来Bリンパ球における染色体不安定性」について講演した。林部長は平成13年12月2日から8日までマレーシア・シャーラムに出張し、JICAが進めるマレーシア化学物質リスク管理プロジェクトにおける遺伝毒性試験に関する技術移転の短期専門家として指導を行った。増井主任研究官は平成14年1月20日から31日まで英国のロンドンおよびケンブリッジを訪問し、ヨーロッパと英国におけるゲノムを対象とした大規模コホートに関する倫理的、法的、社会政策的に関する意見交換を行った。本間室長は平成14年2月22日から3月9日まで中国北京

に出張し、国際協力事業団による中国医薬品安全性評価管理センタープロジェクトの一環として「第一回遺伝毒性ワークショップ」を主催した。能美室長と鈴木主任研究官は平成14年2月23日から2月27日まで米国ハワイに出張し、日米医学協力研究会ゲノミックス・発がん専門部会日米合同会議に出席し、講演、討論を行った。能美室長は引き続き2月28日から3月9日まで米国ロサンゼルスに出張し、カリフォルニア州立大学ロサンゼルス校を訪問し、分子毒性学セミナーで発表を行うと共に共同研究の打ち合わせを行った。山田主任研究官は、平成14年3月9日から16日までイタリアのナポリに出張し、HS国際研究 Grant 事業の分担研究者である Francesca M. Pisani 博士を訪れてセミナーおよび、研究打ち合わせを行った。林部長は平成14年3月13日から17日までカナダのオタワに出張し、Health Canada と ILSI が主催する化学物質の遺伝毒性によるクラス分けの戦略に関するパネル討論に参加した。引き続き、林部長は平成14年3月18日から22日までインドのラクノーに出張し、インド環境変異原学会において日本環境変異原学会会長として招待講演を行った。

研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究

天然添加物（アウレオバシジウム培養液）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。その結果、染色体異常を誘発しないことが明らかとなった（生活衛生局食品化学課）。

2. 既存天然添加物等の変異原性を中心とした安全性研究

アマシードガム、コメヌカ抽出物について、それぞれ小核試験、染色体異常試験を行った。また、食用赤色2号についてトランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験を行った。その結果、全ての試験において遺伝毒性の誘発は認められなかった。

3. ハイ・スループット遺伝毒性試験系の開発

大腸菌 DNA ポリメラーゼ II および DNA ポリメラーゼ IV を発現するサルモネラ株を樹立し、その感度を従来からの株と比較した（HS財団受託研究費）。

4. ダイオキシン類の変異原性に関する研究

ダイオキシン類の毒性に関しては1997年に発行された IARC モノグラフに取り上げられており、その中に遺伝毒性に関しても詳しく述べられている。それ以降ダイオキシン類が直接 DNA に傷害を与えなかったとする報告はあるが、遺伝毒性を示唆する報告は殆どなされていないのが現状である。一部二次的な作用を示す報告がなされているが、現状においても当時の結論である「ダイオキシン類には直接的な遺伝子傷害性はないものと考えられる」を覆すような情報は得られていない。（厚生科学研究費補助金）。

5. ヘテロサイクリックアミンの新しいトランスジェニックマウスモデルに対する変異原性の分子解析

アミノフェニルノルハルマンの投与により誘発される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）。

6. 動物による発がん性評価のための新手法の確立とその意義に関する研究

腎障害で問題となった生薬の混在物であるアリストロキア酸の遺伝毒性についてトランスジェニックマウスを用いた変異原性試験を行い、生体内での遺伝子突然変異誘発性について検討した。その結果、腎臓、前胃および膀胱において強い突然変異誘発性が確認された。AT から TA へのトランスバージョン型変異が特徴的であった（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バリデーションに関する研究

日本環境変異原学会 MMS 研究会の共同研究の一環として、当部で開発した *gpt delta* トランスジェニックマウスを用いる *in vivo* 突然変異誘発系のバリデーション研究を継続して行った。

8. 遺伝子変化を指標とした環境化学物質による発がんリスク評価および機構解明のための手法の開発に関する研究

突然変異解析のための標的遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（MutaTM Mouse）を用いて、ジベンゾ [*a, l*] ピレン等の環境化学物質により誘発される遺伝子変化の特徴を塩基配列レベルで明らかにした（環境省国立機関公害防止等試験研究費）。

9. DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現変化を指標とした遺伝毒性の検索

ヒト培養細胞 TK6 およびその p53 変異体である WTK-1 細胞を用い、 γ 線照射後の遺伝子発現変化を網羅的に解析し、p53 変異による影響について検討を行った。

10. 生殖細胞に対する遺伝毒性の評価法に関する研究

アリストロキア酸などトランスジェニックマウスを用いた試験で体細胞に変異原性を示したいくつかの化合物について、精巣における変異原性を解析したが、いずれも明らかな活性は認められなかった。

11. 多臓器小核試験に関する研究

日本環境変異原学会 MMS 研究会の共同研究の一環として、幼若ラットの肝臓を用いた小核に関する共同研究に参加し、本試験法の確立と普及をめざし、基礎的な検討を行った。被験物質として肝発がん物質であるジメチルニトロソアミンおよび麩酸を用い、肝臓における小核の誘発ならびに末梢血での小核誘発性を検討したところ、肝細胞においてジメチルニトロソアミンは用量依存的な小核の誘発が確認できたが麩酸の小核誘発性は確認できなかった。

12. In vivoでの突然変異と発がんの関連に関する研究

腎臓における腫瘍発生に種差（ラット>マウス）の認められる臭素酸カリウムによって誘発される突然変異をgpt deltaマウスおよびラットを用いて解析した。

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

ICHにおける遺伝毒性の試験等に関するメンテナンスではin vitro小核試験が検討課題の1つとなっている。本試験法はin vitro染色体異常試験の代替法として関心が高まっているが、試験法の確立に至っていない。手法の問題として最も関心の高いサイトカラシンBの使用に関する検討を行った。その結果、サイトカラシンB処理の如何にかかわらず、陽性物質による小核誘発性は確認されたが、細胞毒性の指標に関する検討が必要であることが判明した（厚生科学研究）。

14. ヒトリンパ球細胞を基礎とした遺伝毒性試験系の構築

ヒトリンパ球細胞TK6, WTK-1を用いて、遺伝子突然変異、染色体異常、DNA損傷を総合的かつ同時に検討可能な多指標試験系を構築するため、共同研究を組織してモデル化合物を用いて検討を開始した。具体的な指標としては、チミジンキナーゼ部位の突然変異誘発性、小核誘発性、およびコメット法によるDNA損傷性を用いた。

15. 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

DinBタンパク質とDNAとの結合について検討を行い、二本鎖DNAよりも単鎖DNAにより良く結合することを明らかにした。（原子力国立機関原子力試験研究費、文部科学省）。

16. 好熱性誤りがちDNAポリメラーゼの結晶構造解析に関する基礎的研究

好熱古細菌 *Sulfolobus solfataricus* P1由来のDinBホモログ（Sso DNA pol Y1）を精製し、そのポリメラーゼ活性がPCNAとRFCにより上昇することを明らかにした（HS財団受託研究費「国際研究 Grant 事業」）。

17. プラスミドを用いたin vitro突然変異検出系を用いた変異誘発機構に関する研究

M13一本鎖ファージを用いた変異検出系にラットS9による代謝活性化系を導入し、ベンツピレン等の変異原性の検出を試みたが、S9自身の毒性が強いために、さらに工夫が必要であることが判明した。

18. ほ乳類細胞におけるDNA 2本鎖切断修復に関する研究

ヒトリンパ球細胞の薬剤選択マーカー遺伝子にI-SceI制限酵素部位を導入し、DNAの2本鎖切断の修復を解析できる系を確立した。DNAの2本鎖切断を発生させ、その修復機構を解析した。

19. トランスジェニックマウスより得られる変異スペクトルデータベースの構築と公開

当研究室にて得られたMutaTMMouseおよびBig Blue[®]マウス由来のcII遺伝子突然変異体に関するデータを用いデータベースの構築を行い、WWWへの公開している。新しく得られたデータの追加を行い、現在までに、自然突然変異および化学物質処理による突然変異体を含め、1753個について、データベースへの登録を終え、インターネット上に情報を公開した。

20. 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

2001年度より、ヒト組織・細胞の公的研究資源化の問題について、これまでの研究を基礎として本格的に始めた。特に正常ヒト上皮細胞を細胞バンクへ提供していただく際の提供者への説明義務をどのように果たすかについて、ビデオ作成を含めた設計を行っている。2002年度は人による説明とビデオによる説明を組み合わせたものを完成させて、実際に病院での説明としての評価へ入ることを目標とする。（HS財団受託研究費）。

21. 生命科学研究に必須な培養細胞研究資源管理基盤の整備に関する総合的研究

STR-PCR法を利用したヒト培養細胞の相互混入（クロスコンタミネーション）の有無についての検討を平成11年度より実施してきたが、平成13年度末までに当該細胞バンクで保存している300種のヒト由来細胞について調査し、16種が他の細胞と同一のものであるという結果が確定した。また、この研究を通じてある種の細胞では培養の経過とともにSTR-PCRのパターンが変わることを発見し、その原因が細胞における染色体の変動と関連していることを明らかにした。

培養細胞保存管理のためのコンピュータシステムの再構築を継続して実施した。内部管理用ファイルサーバならびに情報公開用WWWサーバをLINUX化し、クライアントをWINDOWS98とした。新規受入細胞は49種。品質管理の実施は49種。（厚生科学研究費補助金事業）。

22. 上皮細胞の増殖停止機構の解析に関する研究

Eti遺伝子の細胞増殖抑制がp53遺伝子の発現状況に依存することが明らかになったことを受け、2001年度には抗体による染色法と、その組織での発現パターンをタックマンにより比較した。2002年はその結果を基礎にヒト組織の中での発現について解析する予定である。（文部省科学研究費補助金）。

23. 生物系研究資源データベース構築に関する研究

昨年に引き続き約500レコードの画像データを蓄積し、WWWサイトを通じて公開した。他の培養細胞研究資源機関との情報レベルの連携を確立するために、科学振興事業団の生物系研究資源データベースにおける情報収集ロボットが識別するためにBRnetタグを培養細胞

情報のファイルに追加するよう、データベース管理プログラムを修正した。WWWサーバをバックアップするシステムを改善し、細胞バンク情報サーバを2台のLINUXコンピュータを並行して運用するシステムに改善した(科学技術振興調整費, 科学技術庁)。

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。

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ならびに新生児に対する毒性発現特性に関する研究を行っている。

人事面では、長谷川隆一室長は平成14年4月1日付けで、当所に新設された医薬安全科学部長に就任するとともに、総合評価研究室長との併任となった。鎌田栄一主任研究官は平成13年4月2日より継続して厚生労働省医薬局審査課化学物質安全対策室化学物質審査官との併任として、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。

海外出張としてはOECD関連で、長谷川室長が「第12回高生産量化学物質初期評価会議」(平成13年6月, フランス), 「第13回高生産量化学物質初期評価会議」(平成13年11月, スイス), また、長谷川室長および小泉技術補助員が「第14回高生産量化学物質初期評価会議」(平成14年3月, フランス)に出張した。長谷川室長は「ICH」(平成14年2月, ベルギー)および「第41回米国トキシコロジー学会」(平成14年3月, 米国)に出張した。広瀬明彦主任研究官が「第21回ダイオキシン国際シンポジウム」(平成13年9月, 韓国)および「第9回国際簡潔評価文書(CICAD)最終レビュー会議」(平成13年10月, カナダ)に出張した。

化審法GLPの査察には、当室から3カ所、延べ3名が参加した。

業務業績

1. OECD高生産量化学物質の初期評価文書の作成及び発表

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、本年度は日本政府担当

分として3物質の初期評価文書を作成し、2001年6月および2002年3月に開催された第12回および14回初期評価会議に提出・討議した。このうち、*o*-Phthalonitrileは産業界(BASF)が原案を作成し、日本政府が再評価して提出・討議し、*o*-Toluenesulfonamideおよび2-Methyl-2-propenenitrileは日本政府単独で作成・評価・提出した化学物質で、いずれの評価結果も合意された。また、2002年11月および2002年3月に開催された第13回および14回初期評価会議には、日本産業界が原案を作成し、日本政府がピアレビューした10物質、Docosanoic acid, 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazine, 2-Hydroxyethyl methacrylate, 1,3-Bis(aminomethyl) benzene, 5-Ethylidene-2-norbornene, 1,3,5-tris(2-Hydroxyethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 2-Dimethylaminoethyl methacrylate, 3,5,5-Trimethyl-1-hexanol, 2,2,6,6-Tetramethyl piperidin-4-ol, Tris(2-ethylhexyl) benzene-1,2,4-tricarboxylateを提出し、評価会議での討議を支援した結果、いずれも評価結果が合意された。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日制定され、昭和49年4月施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」〔化審法〕は、難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について、毒性試験(いわゆるスクリーニング毒性試験)実施を要求している。この試験結果から新規化学物質は、指定化学物質または白物質として公表されている。この試験結果の評価作業を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成13年度は計122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を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成13年度は13物質についての56試験の試験計画書確認作業、16物質についての61試験のピアレビュー及び評価作業を行った。

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の電子化が進められており、それに伴う新規化学物質の届け出様式の電子化整備およびバリデーション作業、並びに評価作業に関わる電子化整備に協力した。

5. その他(各種調査会等)

薬事・食品衛生審議会の医薬品添加物調査会、化学物質調査会、PRTR対象物質調査会及び残留農薬安全性評

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、食品添加物調査会、生活環境審議会水道部会水道管理専門委員会、化学物質安全対策部会のダイオキシンの健康影響評価に関するワーキンググループおよび化学物質安全性評価検討会〔環境省〕の活動に協力した。

研究業務

1. 化審法における既存化学物質および新規化学物質の毒性評価に関する研究

新規に入手した既存化学物質の61試験データおよび新規化学物質の122試験データをデータベースに入力し、前年度までに入力したデータと共に解析した結果、シクロヘキシルシクルヘキシルベンゼンやアダマンタンを基本骨格とする新規化学物質には、その側鎖によって強い毒性を示す場合もあることが判明した。

2. 化学物質の乳幼児における毒性発現に関する研究

新規に確立した新生児試験法を用いて行った20種の化学物質の出生直後から21日目までの動物への投与試験のうち、p-(α,α -Dimethylbenzyl) phenol, 4-Nitrophenol, 2,4-Di nitrophenol, 2-Chlorophenol, 4-Chlorophenolおよび4,4-Isopropylidene bis(2,6-dibromophenol)について学会発表した。また、同じ化学物質を用いた新生児試験と幼若動物試験(同系6週齢の動物を用いた28日間投与試験)結果の第1回毒性比較解析を4-Nitrophenolおよび2,4-Dinitrophenolについて行い、学術論文誌への掲載ならびに米国トキシコロジー学会で発表した。

3. ラット α 2u-グロブリンの分析手法に関する研究

雄ラット尿から α 2u-グロブリンに対するウサギ抗血清を使用し、腎組織標本上で免疫組織学的に同定できる手法の汎用性を確認するために、腎障害がみられるが好酸性小体が見られない個体の組織標本にたいし本法を適用したところ、染色性のないことが確認され、本法の有用性が示された。

4. 内分泌かく乱化学物質の毒性評価に関する研究

内分泌かく乱化学物質のうち、Di(2-ethylhexylphthalate)(DEHP)およびDiisononyl phthalate(DINP)について、乳幼児が玩具を通して摂取した際の健康影響を懸念して一般毒性、エストロゲン様作用、生殖発生への影響を文献調査・評価し、1日耐容摂取量の提案を行い、厚生労働行政に貢献した。また、DINPについては、日本食品化学学会誌に投稿するため、代謝、発がん性、生殖、発生毒性、精巣毒性に関して、情報の収集・整理・再評価をおこなった。

また、内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究の“低用量問題に関する文献調査”の分担としてvom Saalらのグループによる5報告について、試験条件における問題点と、結果の解析における問題点に分けて検討

した。後者については、用量-作用曲線パターン、閾値の有無、反応オシレーション(逆U字現象など)の有無、反応における相加・相乗性の有無を中心に検討を加えた。〔厚生科学研究分担研究〕

5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成13年度は、近年内分泌かく乱作用の疑いのもたれている化学物質の内、Bisphenol A, Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)およびDinonyl phthalate (DINP)の内分泌系への毒性情報を中心に調査し、まとめると共にDEHPとDINPに関しては現時点での1日耐容摂取量(TDI)の算定を行い、Bisphenol Aについては特に低用量影響に関してまとめた。〔厚生科学研究分担研究〕

6. ダイオキシンの毒性評価に関する研究

平成13年度までに公表されたダイオキシン類(ポリ塩化ダイオキシン, ポリ塩化ダイベンゾフラン, コプラナーPCB及びポリ臭化ダイオキシン)の文献情報を収集し、評価した。また、平成10年の我が国のダイオキシン類のTDI再設定以後各国および国際評価機関で評価されたダイオキシン類の許容摂取量設定文書についての解析を行った。さらに、米国ナッシュビルで開催された「米国トキシコロジー学会第41回年会」(平成14年3月)に出席し、最新の情報の収集を行った。〔厚生科学研究主任研究〕

また、ダイオキシン類の健康影響、特にそのTEFを中心としたリスク評価の為の実験的基礎研究の分担研究として、リスク評価の国際的動向に関する調査のため、韓国慶州で開催された「第21回ダイオキシン国際シンポジウム: Dioxin2001」に出席し、最新の情報の収集を行った。〔厚生科学研究分担研究〕

医薬品医療機器審査センター

センター長 豊 島 聡

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13年度の審査センター業務はおおむね順調に推移した。7月の人事異動により浜田淳企画調整部長が出向し、後任に姫野孝雄企画調整部長が就任した。また、平成14年4月の人事異動により、山本弘史審査第二部長が出向し、後任に森和彦審査第二部長が就任した。増員も1名が認められ、定員は70名となった。4月中旬から下旬にかけて基礎研修を行った。

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が、平成14年度要求において2名の増員が認められたが、定員削減で1名減員となった。

また、平成11年11月に中央薬事審議会の審査関係の調査会は廃止され、平成12年度から①重要な問題点については、審査チームと薬事食品衛生審議会から指名された専門委員とで協議を行う（専門協議）、②申請企業との面接審査会を経て、承認の可否に関する基本的な方向性を検討する、③審査センターの承認の可否についての判断を審査報告書にまとめる、という一連の審査体制が整備され、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いききたい。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 | 姫野孝雄 |
| (前企画調整部長) | 浜田淳 |
| 審査第一部長 | 平山佳伸 |
| 審査第二部長 | 森和彦 |
| (前審査第二部長) | 山本弘史 |
| 審査第三部長 | 橋爪章 |
| 審査第四部長(併) | 豊島聰 |

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、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おり、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ている。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が、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、必要に応じて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た参考情報として、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13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14,495件に上る。これらは、更に本省において、必要なものは薬事食品衛生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3,054件の届出があった。また、治験中の副作用報告として19,615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29ヵ所に対してGCP査察を、市販後調査に係るGPMSP査察を5ヵ所に対して実施した。

医薬品再審査については73品目、医薬品再評価については826品目の処理を行った。

大 阪 支 所

支所長 岡田敏史

平成13年度は、大阪支所の発展的改組による「医薬基盤技術開発研究所（仮称）」（基盤研）の創設に向けた動きが具体化した年となった。基本設計も終わり、現在、近畿整備局による工事着工の寸前まできている。第2次補正予算により前倒しで工事費が予算化されたこともあって、今後、建設に向けての動きの加速されることが予

測される。

こうした動きを踏まえ、平成16年3月、大阪支所改組に向けての準備作業を躊躇なく進めてゆく必要があることから、各部が法律又は行政通知等に基づいて行っている業務等について、整理の方向を示すとともに、必要に応じて、関連する行政部局又は担当課と相談することにより、それぞれの業務についての整理の方向を定めた。

試験検査業務については、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ほか、後発医薬品の再評価事業の一環として、指定医薬品に対する一斉取締り試験が行われた。また、標準品製造業務は、例年どおり行われたが、一方で、平成16年3月の改組に向けて、業務の委譲先を確定し、平成14年以降の委譲計画を定めた。

平成13年度の国家検査、製品検査、標準品製造等についての大阪支所全体としての業務実績は、次のとおりである：食用タール色素の製品検査162件、一斉取締り試験58件について実施し、全品合格であった。また、標準品については、医薬品試験用標準品39品目につき、計7,236個を製造した。

平成13年度には、厚生科学研究費補助金による研究9課題、文部科学省科学研究費補助金による研究1課題、環境省地球環境研究総合推進費による研究1課題を実施したほか、食品等試験検査費による研究4課題を実施した。その他、薬品試験部及び生物試験部は、医薬局監視指導・麻薬対策課による「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13年7月1日付けで宮崎玉樹薬品試験部主任研究官が本所薬品部へ、前川京子薬品試験部技官が本所機能生化学部へそれぞれ配置換えとなった。また、平成13年12月1日付けで四方田千佳子薬品試験部第一室長が本所食品添加物部第一室長へ配置換えとなった。平成13年10月1日付で石綿 肇食品添加物部第一室長が生物試験部長に、平成14年2月1日付で谷本 剛薬品試験部第二室長が薬品試験部長にそれぞれ昇任した。

平成14年4月1日付で村井敏美生物試験部第一室長が退職した。

薬 品 試 験 部

部 長 谷 本 剛
前部長（支所長事務取扱）岡 田 敏 史

概 要

平成13年度は研究面では、医薬品の品質規格及び試験法に関する研究、医薬品の品質確保に関する研究、リポソームの薬物輸送担体としての応用に関する研究、アポリポ蛋白質脂質膜結合機構に関する研究、熱帯病治療

薬の開発に関する研究、糖尿病合併症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などを行い、厚生科学研究費補助金による医薬安全総合研究事業の1課題に主任研究者及び分担研究者として参加し、それぞれに着実な成果をあげることができた。

業務面では、標準品製造、新規標準品の制定、一斉取締り試験、指定検査機関の技能試験などの業務を行った。標準品の需要は年々増加し、13年度も約7000個が交付され、海外からの問い合わせも増加してきている。医薬品の品質評価技術の進歩に伴って新規標準品の確立要望が増加してきているが、13年度はエンジンの品質試験用標準品2品目を制定した。酵素剤であるカリジノゲナーゼ製剤の一斉取締り試験を実施したが、すべて規格に適合していた。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。また、2年後に予定されている大阪支所の閉鎖に伴う業務の整理、移管が検討されているが、当部が担当している標準品製造交付業務は厚生労働本省との協議により年次計画で日本公定書協会に移管されることが決定された。この決定に従い、移管全体計画及び平成14年度移管計画を策定し、関係機関との協議を開始した。

その他、薬事・食品衛生審議会の各種調査会における審議及び日本薬局方、日本薬局方外医薬品成分規格の改正作業、医薬品の承認審査に係わる専門協議等の行政への協力を行った。また、国際協力事業団の研修事業に協力した。

人事面では、平成13年4月1日付けで宮崎玉樹技官が主任研究官に昇格した。平成13年7月1日付けで宮崎玉樹主任研究官が薬品部に、前川京子技官が機能生化学部に配置換えとなり、同年12月1日付けで四方田千佳子第一室長が食品添加物部第一室長に配置換えとなった。平成14年2月1日付けで谷本剛第二室長が薬品試験部長に昇任し、同年4月1日付けで齊藤博幸技官が第一室長に昇任した。平成14年3月31日付けで田頭洋子技術補助員が退職し、同年5月20日付けで森田有紀子が技術補助員として採用された。米国ペンシルバニア大学に留学していた齊藤博幸技官はアポリポ蛋白質Eと脂質及び細胞表面レセプターとの相互作用に関する1年間の研究を終えて平成13年7月16日に帰国した。

短期海外出張では、齊藤博幸技官がアポリポ蛋白質Eとヘパリンの相互作用に関する共同研究で米国ペンシルバニア大学に出張した（平成14年2月24日～3月9日）。

業務成績

1. 一斉取締り試験

平成13年度の一斉取締り試験は、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。後発品の多いタンパク性医薬品であるカリジノゲナ

ーゼ製剤25検体（錠剤22検体，カプセル剤1検体，注射剤2検体）を収去し，定量試験及びキニン遊離活性試験を行った。定量試験及びキニン遊離活性試験はすべての検体が規格に適合した。また，各製剤に使用された原薬の適格性を確認する目的で，純度試験としてのキニナーゼの試験を実施したところ，いずれの検体も日局「カリジノゲナーゼ」の規定に適合し，各製剤には適切な原薬が使用されていることが推定された。

2. 標準品製造

医薬品試験用標準品35品目，合計4313個の製造を行い，6品目のロット更新を行った。また，ニンジンの品質評価に用いるギンセノシドRb1標準品及びギンセノシドRg1標準品の2品目を平成13年度の新規標準品として制定した。なお，これら標準品の官報告示は局方収載時に行われることになる。

3. 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。指定検査機関である都道府県薬剤師会附属試験検査センター53機関及び参加を希望する地方衛生研究所18機関を対象として，UV測定による医薬品分析の技能試験を実施した。また，後発医薬品の再評価事業の一環として，地方衛生研究所の溶出試験技術の向上を図るために，地方衛生研究所27機関及び参加を希望した薬剤師会試験検査センター26機関を対象として，溶出試験に限定した技能試験を実施した。

4. 国際協力

国際厚生事業団がWHOから依頼された「不正医薬品対策マニュアル」改訂事業への協力要請を受け，同マニュアルの改訂を行った。国際協力事業団の第12回必須医薬品製造管理研修（平成13年11月）に協力し，アジア諸国の薬事行政官等に対する研修を行った。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の各種調査会における審議及び日本薬局方，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。また，中央薬事審議会臨時委員として医薬品の承認審査に協力し，これに係わる専門協議等に専門家として参加した。ISO/REMCO国内対策委員として標準物質規格に関する検討に協力した。

研究業績

1. 医薬品の分析化学的研究

(1) 医薬品の規格及び試験法作成に関する研究

(1)-1 日局一般試験法の改正及び新規設定に関する研究：日局一般試験法「ビタミンA定量法」の改正案を作成した。この改正案にはビタミンAのHPLC法による定量法を取り入れ，薄層クロマトグラフ用酢酸レチノール標準品及び薄層クロマトグラフ用パルミチン酸レチノール標準品に代えて酢酸レチノール標準品及びパルミチン酸レチノール標準品を使用するように改めた。また，昨年に引き続き，生物薬品の品質評価のための「アミノ酸分析法」の国際調和のための作業を行った。

(1)-2 医薬品試験への機器分析法の応用に関する研究：高分子物質の分子量評価法として，ウシ血清アルブミンを校正物質としたデュアル検出器によるタンパク質分子の分子量評価が有用であることをモデルタンパク質としてミズ環状ヘモグロビンをを用いて明らかにした。

(1)-3 製剤原料の品質確保に関する研究：原薬GMPガイドラインがICHで調和されたことをうけ，製造工程管理への不純物プロファイルの適用を国内に導入するために，不純物プロファイルの作成方法や不純物プロファイルの同等性評価基準などを作成した（厚生科学研究費補助金）。

(1)-4 溶出試験の変動要因の解明とその制御に関する研究：内服固形製剤に対する溶出試験のデータの変動要因を指定検査機関による共同実験で得たデータの統計的解析によって検討した。その結果，溶出試験結果の施設間でのばらつきには，①UV測定に依存する要因が大きい場合がある，②溶出液の脱気状態が溶出率に影響を及ぼすことが明らかとなった（厚生科学研究費補助金）。

(1)-5 迅速分析法の作成に関する研究：ビタミンA及びビタミンD配合製剤の迅速分析法の確立を目的に検討を行い，HPLC法によるビタミンA及びDの同時分析法を確立し，迅速分析法案を作成した。

(2) 標準品の品質規格の設定に関する研究：(2)-1 ギンセノシドRb1標準品及びギンセノシドRg1標準品の各候補品について，生薬部及びその他の外部機関を含む複数機関での共同実験による品質評価を行い，ニンジンの品質試験用標準品として確立した。

(2) 標準品の品質規格の設定に関する研究：

(2)-2 脳下垂体後葉標準品はウシ脳を原料として製造していたが，BSE問題の発生によりウシ脳の入手が困難になったことなどのために，この標準品に代えてオキシトシン標準品及びバソプレシン標準品を新たに制定することとし，そのための基礎的な検討を開始した。

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) リポソームの薬物キャリアーとしての応用に関する研究

カチオニックリポソームとプラスミドとの複合体の物性について，リポソームの構成脂質の影響を比較検討した結果，コレステロールがプラスミドの発現効率を著しく上昇させることが明らかになり，そのメカニズムとして複合体と赤血球との相互作用が重要であることを見いだした。

3. 創薬基盤技術の開発に関する生物化学的研究

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

糖尿病合併症発症へのポリオール経路の関与を、RT-PCR法で明らかにした糖尿病合併症好発組織及びその他の組織におけるアルドース還元酵素 (AR) 及びソルビトール脱水素酵素の mRNA の発現量から推定し、AR阻害剤による糖尿病合併症治療は生体内 AR 量を指標として行うことが必要であることを示唆した。

(2) 熱帯病に対する新たな治療薬の開発に関する研究

リーシュマニア治療薬の開発を目的として、伝統的に南米で用いられている薬用植物、*Elephantopus mollis* より単離した抗リーシュマニア活性をもつセスキテルペン類の作用機序を検討し、これらセスキテルペン類の抗リーシュマニア活性がグルタチオンやシステインなどの SH 化合物で完全に阻害されたことから、細胞内 SH 基との相互反応が作用発現に関係していることが推測された。

(3) モデルペプチドを用いたアポリポタンパク質脂質膜結合機構に関する研究

前年度に引き続きアポ A-I ペプチドの脂質膜結合の分子論について、超遠心分離法、蛍光分光法、NMR 測定などを併用して検討した結果、アポ A-I ペプチドの両親媒性ヘリックスは、膜中心位から約 1 nm の距離に結合し運動性が束縛された状態にあるが、膜中にコレステロールが存在すると、さらに約 1 nm 水相側に押し出され、運動性が高い状態で結合することが明らかとなった (文部省科学研究費)。

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、食品添加物等の安全性に関する研究、残留農薬の分析等に関する研究、輸入食品検査に関する研究、特定保健用食材の安全性の確保に関する研究、内分泌かく乱物質の食品汚染実態及び摂取量に関する研究、食品用器具・容器包装の安全性確保に関する研究等を行った。人事面では平成 14 年 3 月末に開原亜樹子、海野有紀子両技術補助員が退職したのに伴い、同年 4 月から中野真希技術補助員が採用された。

海外出張では津村ゆかり主任研究官が平成 13 年 9 月 9 日から 13 日まで第 115 回 AOAC 国際会議 (米国ミズリー州カンザス市) に出席し、発表した。また、同主任研究官は平成 13 年 11 月 9 日に韓国ソウル市の食品医薬品安全庁で開催された内分泌かく乱物質シンポジウムに招待され、講演した。石光 進室長が平成 13 年 7 月 1 日か

ら 28 日まで、また吉井公彦研究官が 7 月 30 日から 8 月 24 日まで、それぞれマレーシア国食品衛生プログラム強化プロジェクトの短期専門家として、国際協力事業団を通じて派遣された。

業務成績

1. 製品検査

タール色素及びタール色素レーキ 162 検体 (平成 13 年 4 月 1 日～平成 14 年 3 月 31 日) について検査を行った。全検体が合格となった。

研究業績

1. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1) 食品添加物の製品検査等の規格に関する試験法の作製
食用赤色 104 号 (R-104) 及び 105 号 (R-105) は、ダイオキシン類の先駆体の一つで第一種特定化学物質であるヘキサクロルベンゼン (HCB) を不純物として含有する可能性がある。第 7 版食品添加物公定書では HCB に対する規格は設けられていないので、平成 10～13 年度の R-104 及び R-105 の製品検査合格検体について HCB 含量実態調査を行った。その結果、R-104 及び R-105 の全検体から 0.16～32.86 $\mu\text{g/g}$ の HCB が検出された。実態調査から算出した色素由来 HCB の一日摂取量は、水質基準に基づいて算出した飲料水由来の HCB 摂取量と比較して、非常に少ない量 (約 1/1000) であり問題のない量であった。別に、平成 11 年度の不適検体食用青色 1 号アルミニウムレーキの付随色素を単離し、その構造を同定した。

(2) 食品中の添加物の分析法に関する研究

「第 2 版食品中の食品添加物分析法」によるフェノール系酸化防止剤 (BHA, BHT, TBHQ, PG, NDGA) は UV 検出 HPLC 法となっているが、試料によっては妨害の影響を受け、定性・定量のできない場合がある。カラムの選択、蛍光検出器の併用を検討した結果、UV 検出で妨害の多いオリーブ油、パスタソース、ピーナツバター、チューインガムなどについても良好に検出でき、BHA, BHT, TBHQ は GC-MS で PG, NDGA は LC-MS で確認する方法を作成した。また、既存法に C18 ミニカラムによる精製を追加することにより、抽出された油脂分の 97% を除去することができ、HPLC 分析時間を大幅に短縮すると共に、妨害ピークの少ないクロマトグラムを得ることができた。

(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

ブドウ種子抽出物の主要な有効成分はプロアントシアニジンを主体とするポリフェノールであるが、成分の化学種は多種多様であり分別定量は非常に困難である。そこで、カテキン類やプロアントシアニジン類等の 3-O-flavanol に極めて特異的なバニリン-塩酸法でブドウ種子抽出物中のポリフェノールを総フラバノール量として

カテキン換算で算出する方法について検討した。また、低分子のポリフェノールについてはHPLCにより定量した。ブドウ種子抽出物に含まれるポリフェノールの一部はgallic acidと結合してgalloyl化しているため、タンナーゼで加水分解することによりgalloyl化率の測定も行った。さらに、食品中のブドウ種子抽出物を定量する場合を想定して、その精製法についても検討した。

2. 残留農薬の分析等に関する研究

(1) 残留農薬基準告示分析法に関する研究

除草剤フェノキサプロップエチルの作物残留分析法を作成した。フェノキサプロップエチルは作物中でフェノキサプロップ、6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-2-オン (CDHB) 等に分解することが知られている。本法では酸分解で全てCDHBとし、Sep-Pak Plus Alumina N ミニカラムで精製後、UV検出器付きHPLCで測定する方法を作成した。本法を各種残留基準設定対象農作物に適用し、添加回収率、精製度、検出下限ともほぼ良好な結果を得た。

(2) 残留農薬告示分析法見直しに関する研究

1) テクロフタラムの現行試験法は、試料調製後GC-ECDで測定するとなっているが、本農薬はインサートへの吸着があり再現性に問題があることから、HPLCへの適用性について検討した。試料調製法は現行の試験法を準用し、HPLC条件を種々検討した。その結果、玄米を対象農産物として0.2 ppm添加した時の回収率は95%以上であり、妨害もなくHPLCへの適用が可能との結論を得た。

2) ピリフェノックス試験法の共同試験による評価を行った。改良試験法 (GC-ECD法) に従い、きゅうり、トマト、りんご、いちごに各0.1 µg/g、茶に0.5 µg/g添加した場合の添加回収率は69.7~122.8%であった。試料については定量に妨害するような夾雑ピークは認められず、良好な結果が得られた。

(3) 残留農薬分析の効率化と精度向上に関する研究

柑橘類中のN-メチルカルバメート (NMC) 系農薬21種及びそれらの代謝物又は異性体12種を、ジクロロメタンを用いずに同時に定量する方法を検討した。レモン、オレンジ、グレープフルーツ各20 gをアセトン抽出、次いで酢酸エチルで再抽出し、Supelclean ENVI-Carb及びMega Bond Elut SAXの2種のミニカラムを組み合わせて精製した。NMCはポストカラム反応蛍光検出HPLCで定量した。オレンジを試料とした場合は、すべてのNMCについて妨害ピークの影響を受けずに測定することができたが、レモン及びグレープフルーツでは、それぞれ8種または10種のNMCについて妨害ピークとHPLCの保持時間が一致し、正確な定量値が得られなかった。これらについては、LC/MS (SIM) を用いて定量した。その結果、ほとんどの場合に試料由来の妨害成

分の影響を受けることなくNMCの定量ができた。

3. 輸入食品検査に関する研究

小麦中マラチオンの酵素分解による生成物の同定と分解系の検索を行った。小麦中のマラチオンは小麦抽出液により主に α 及び β -マラチオンモノカルボン酸に分解し、同時に少量のデスメチルマラチオンとマラチオンジカルボン酸も生成することがLCMS等による分析で明らかとなった。 α 及び β -マラチオンモノカルボン酸を小麦抽出液と反応した場合、マラチオンジカルボン酸が生成し、それ以上の分解は見られなかったことから、マラチオンジカルボン酸がこの分解系の最終産物であると考えられた。また、この系に関与する酵素はカルボキシルエステラーゼと推測された。

4. 特定保健用食材の安全性の確保に関する研究

1) タンニン酸をラットに経口投与し、その代謝について調べた。Wistar系雄性ラットに1g/kg/10 mLの用量でタンニン酸 (TA) を強制経口投与し、血清、尿及び糞中のTA代謝物濃度及び糞中へのTA排泄量の経時変化を調べた。血清からはごく微量の4-O-methyl gallic acid (4-OMGA) 及びpyrogallol (PY) が検出されが1日以内に消失した。投与したTAのうち0.35%がTA代謝物、即ちgallic acid (GA), PY, 4-OMGAとしてほぼ24時間以内に尿中へ排泄され、糞中へは54時間以内に0.21%が代謝物即ちGA, PYとして、42.0%がTAとして未変化のまま排泄された。

2) ブドウ種子ポリフェノールを含有する健康食品中のプロシアニジン含量をバニリン-塩酸法により定量した。単純な組成の健康食品については表示量と同程度のプロシアニジンが検出された。しかし、共存エキスにより着色している場合や蛋白質を多く含む食品中のプロシアニジンの定量値は表示より低かった。特に高タンパク食品の場合、本法によるプロシアニジン分析は困難であり、ブドウ種子ポリフェノールが蛋白質と結合する可能性が示唆された。

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

輸入瓶詰め食品103検体のキャップシーリングの材質試験及び同食品中可塑剤の汚染濃度を測定した。その結果、韓国産焼き肉のたれ、香港産豆板醬からDEHP、コロンビア産アンデスポテトからDBP等が比較的高濃度に検出されるケースが認められた。しかし、摂取量から勘案して、TDIに抵触するような食品は見られなかった。食品用PVC製手袋規制後の病院給食を用いたフタル酸エステル類の一日摂取量調査を、平成11年度手袋規制前に行った新潟、愛知、大阪3病院の給食 (各一週間分計63食) で再度実施した。その結果、DEHPの平均一日摂取量は160 µgであり、平成11年度の値519 µgに比して大幅に減少 (69%減) していた。このことは、DEHP

含有PVC製手袋の規制効果が現れたものと考えられた。
6. 食品用器具・容器包装等の安全性確保に関する調査研究

フタル酸エステル類以外の可塑剤について、日本国内で販売されている各種食品中濃度を、GC/MSにより測定した。測定対象はアジピン酸エステル類3種（DEHA, DINA, DAA）及びその他の可塑剤3種（DBS, ATBC, DALG）の計6種類である。市販のアルコール飲料11検体、油脂類17検体、乳製品9検体、菓子類9検体、ファーストフード9検体、即席食品14検体、乳児用粉ミルク6検体、ベビーフード18検体の計93検体を調査した。その結果、カップ入りの日本酒から最高7.30 $\mu\text{g/g}$ のATBCが検出された。この容器のふたに使用されているキャップライナーから、重量比で30～48%のATBCが検出され、これが日本酒に移行したものと考えられた。また、ベビーフード2検体から5.47及び4.76 $\mu\text{g/g}$ のDALGが検出された。これは原料の豆腐に消泡剤として使用された食品添加物グリセリン脂肪酸エステルと考えられた。

生 物 試 験 部

前部長（支所長事務取扱） 岡田 敏 史
部長 石 綿 肇

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、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、既存化学物質の生殖発生毒性に関する研究、ダイオキシン類の健康影響に関する総合評価研究、環境中の複合化学物質による次世代リスクの系統的評価と対応支援、内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究などを行った。また、厚生省特別研究「遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究」に参加し、それぞれ着実に成果を上げることができた。

人事に関しては、平成13年10月1日より石綿肇食品添加物第一室長が部長となった。また、平成14年4月1日付けで村井敏美第一室長が退官された。氏は長年にわたり当部において医薬品生物学とエンドトキシンの研究について成果を挙げられた。後任に江馬真第二室長が就任し、部長が第二室室長を併任した。

江馬 真室長は2001年ヨーロッパ毒性学会に参加し、トリフェニルスズの胚致死作用に対するプロゲステロンの抑制効果について研究発表を行った（平成13年9月13日～16日、トルコ）。また、第41回米国毒性学会でジフェニルスズによる着床阻害の作用機序について発表

した（平成14年3月17日～21日、米国）。さらに、同室長は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短期派遣専門家として生殖発生毒性試験に関する調査を行った（平成14年3月28日～4月12日）。

業務成績

1. 一斉取締試験

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、後発品の多い注射剤のうち、輸液製剤（マルトース注射剤等）33件について無菌試験及び発熱性物質試験を実施した。その結果、全品目が各試験に適合することが認められた。

2. 標準品製造

エンドトキシン10000標準品ほか5品目、計2,923個の製造を行った。なお、エンドトキシン100標準品及びエンドトキシン10000標準品についてはロット更新を行った。

3. 国際協力

平成12年度より開始された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への協力を行った。

4. その他

薬事・食品衛生審議会の新薬の承認審査における専門協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。また、残留農業安全性評価委員会、新開発食品調査部会、食品添加物調査会及び残留農業調査会（食品保健部）、並びに農業資材審議会飼料分科会等（農林省畜産部）の活動に協力した。

研究業績

1. 発熱性物質に関する研究

(1) エンドトキシン標準品に関する研究

日米各々の薬局方（JP及びUSP）エンドトキシン標準品の発熱活性を比較した結果、ウサギに対する発熱活性はJP標準品がUSP標準品の約1.5倍の活性を示すことが明らかとなったが、ヒトに対しては、両者はほぼ同等の発熱活性を示すことが示唆された。

(2) 微生物由来発熱性物質の免疫作用に関する研究

エンドトキシン以外の微生物由来発熱物質（ペプチドグリカン、 β クルカンなど）を同定・整理し、さらにヒトに対する免疫作用について検討した。その結果、ペプチドグリカンは非常に強いT細胞の機能抑制作用を示すことを明らかにした。

2. 医薬品等の有効性、安全性に関する研究

(1) 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

新規に開発したインビトロ発熱性物質試験法は、実際に医薬品や医療器具に汚染した発熱性物質を検出することが可能であり、さらにヒトに対する発熱活性を的確に評価できることが示唆され、非常に有意性、有用性が高

い試験法であることを明らかにした。

(2) 既存化学物質の生殖発生毒性に関する研究

トリブチルスズ及びジブチルスズはラットの妊娠初期に投与したとき著しい胚致死作用を示すが、これらの代謝物であるモノブチルスズ (butyltin trichloride) をラットの妊娠初期に投与したときには胚致死作用を示さないことを明らかにした (既存化学物質等の試験調査費)。

(3) ダイオキシン類の健康影響に関する総合評価研究

ポリクロロジベンゾダイオキシン、コプラナPCB及びペンタクロロジベンゾフランの生殖発生毒性に関する最新情報を収集し、これらの化学物質は実験動物において生殖発生毒性を示すことを明らかにした (厚生科学研究費補助金)。

(4) 環境中の複合化学物質による次世代影響リスクの系統的評価と対応支援

triphenyltin chloride (TPTCl) による脱落膜反応抑制及び着床阻害に対するプロゲステロンの影響を検討したところ、プロゲステロン投与によりTPTClによる脱落膜腫形成阻害が防御され、また、TPTClによる着床阻害が防御された。これらのことから、TPTClの着床阻害作用には子宮の脱落膜反応抑制とプロゲステロンレベル低下が関与していることが確認された (環境省地球環境研究総合推進費)。

3. 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究

アトピー性皮膚炎のモデル動物であるNCマウス由来の培養ケラチノサイトが、対照系統Balb/cマウスケラチノサイトには認められないインターフェロン γ 感受性を示すことを明らかにした。これら2系統のマウスケラチノサイトにおける遺伝子発現を比較して、前者において強く発現する遺伝子を見いだした。アトピー性皮膚炎との強い関連が示唆されている。インターフェロン γ に対する細胞の感受性とこの遺伝子との関係について検討を進めている (厚労省特別研究費)。

4. 食品添加物の安全性評価に関する研究

(1) 日本人における一人一日当たりの食品添加物の推定摂取量

食品添加物の安全性評価の一環として、全国地方自治体の行政検査結果を基にした摂取量調査、及び国内の生産量統計を基にした摂取量調査を行った。摂取量で、ADIを超えるものはなかった (厚生科学研究費)。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 柴 田 敏 郎

概 要

施設整備としては、作業舎内側ドアのアルミサッシ化

工事、2号宿舍の屋根葺き替え工事並びに1号宿舍屋根への雪止め用小屋根設置工事を実施した。

研究業務としては、厚生労働省医薬局監視指導麻薬対策課の委託研究による「けしの直接抽出法に関する研究」、厚生科学特別研究事業による「薬用植物の栽培・品質評価指針作成に関する研究事業」、並びに厚生科学研究費によるヒトゲノム・再生医療等研究事業「薬用生物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究」を実施し、各々報告書及び薬用植物栽培指針案を提出した。

一般市民への啓発活動として、第3回薬用植物に関するワークショップ「北方先住民族の有用植物とその利用法について—その2」を、平成13年8月25日～26日の2日間にわたり名寄市北国博物館と共同開催し、4名の講師による講演会ならびに中川郡美深町松山湿原における野外薬用植物観察会を行い、合計約100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、希望者に配布した。また、アイヌ民族により利用されてきた有用植物遺伝資源の保存と来場者への啓発のため専用コーナーを整備し、100種類の植物の植栽とラベルの作成、及び文献収集を実施した。

研究生の受け入れについて、平成14年4月22日より1年間の予定で石井妙子氏 (名古屋大学) を受け入れた。

海外出張では、柴田敏郎が第10回韓国薬用作物学会年会・国際シンポジウム2001での講演、韓国国立作物試験場での薬用作物セミナー講師、並びに同国内薬用植物栽培研究状況視察のため、平成13年11月1日～7日まで韓国に出張した。

業務成績

1. 種子交換

採取 241種 (筑波試験場へ送付)

受け入れ 69件 241種

分譲 69件 150種

2. 指導業務

415名の来場者に薬用植物の情報提供と指導、並びに105件の栽培指導を行なった。中川郡美深町の薬草園設立の指導、名寄市及び上川郡風連町における薬草生産栽培指導、並びに名寄市漢方研究会、同市薬草研究会、上川郡当麻町における薬草栽培について各々指導を行った。また、平成13年8月23日にけし耕作者及び関連機関に、平成13年10月30日にけし耕作希望者に対する講習会を試験場内にて実施した。

研究業績

1. けしの直接抽出法に関する研究

さっ果の採取時期がアヘンアルカロイド収量に及ぼす影響を明らかにするべく、現在生産栽培が行われている品種である一貫種及びアヘン多収系統である緑一貫の2品種を用いて、開花後7日から5日毎に37日目まで検討

した。その結果、果穀中のモルヒネ含量は、一貫種においては開花後日数の経過とともに増加する傾向が認められ、37日目が最高となったが、緑一貫においては22～27日目に最高に達し、その後は低下することが判明した。

2. 薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験

1) ウイキョウの栽培研究

昨年度に引き続き、カリウム施用量（4水準）及び栽植密度（4水準、計16試験区）が生育3年目株の生育及び種子収量に及ぼす影響を圃場にて検討した。その結果、10a当たり1,000～1,250株の栽植密度、1株当たり10～15gのカリウム施用量で効率良い栽培が期待できると考えられ、本結果は生育2年目とほぼ同様であった。10a当たり種子収量は、約50kgと推定された。3年生株における10a当たり施肥量を、窒素10～12kg、リン酸8～10kg、カリウム15～20kg、カルシウム10～15kgと推定した。

2) モッコウの栽培研究

主根が良く発達し分枝根の発生の少ない生薬の、1年収穫栽培生産技術を確認するため、深耕栽培の効果及び栽植密度の影響について検討した。実験は、播種前にトラクターにて20cmの深さに耕起した区、トレンチャーにて播種溝部を40cm及び60cmに深耕した区の計3区、発芽後株間を5、10、15cmとする計3区の組み合わせ合計9試験区を設定した。その結果、主根伸長は土壤の硬さが強く影響し、分枝根の発生には土壤の硬さと栽植密度が影響することが確認され、膨軟な土壤下で主根の伸長は良好となり分枝根の発生が抑制されることが認められた。収量はトレンチャー60cm・株間5cm区で最高を示した。主根中のcostunolide及びdehydrocostuslactone含量共に土壤硬度が大きい区で高まる傾向が見られたが、有意差は認められなかった。また、希エタノールエキス含量は試験区間に一定の傾向を認めなかった。

3) ヨロイグサの栽培研究

セル苗を利用した1年生栽培における栽植密度の影響について検討した結果、生育は9月以降10月下旬にかけて急速に進むこと、株間が広がるに従い根重は有意に増加することが判明した。8種のフロクマリン類及び希エタノールエキス含量は試験区間に有意な差を認めなかった。

3. マオウの国内栽培に関する研究

筑波試験場で栽培中のマオウ（EP-13系統）より株分けした苗を1999年6月2日に北海道試験場の圃場に定植し、3年間生育を調査した。その結果、雪の下で越冬した株は地上部がすべて枯れ、春にシュートが新たに萌芽することが繰り返し観察されること、地上部の乾物重は8月から10月にかけて緩やかに増加し、以後生育が停止する傾向が認められること、3年目で1株あたり20～50gの乾燥生薬（10a当たり換算収量は100～240kg）が

得られること、無機成分含有率と乾物重から換算した10a当たり施肥量は、3年目で、窒素4.5～5.4kg、リン酸2.0～2.4kg、カリウム3.8～5.0kg、カルシウム3.2～4.0kg、マグネシウム0.8～1.0kgと推定されること等が判明した。また、モンゴル産野生マオウの無機成分含有率を比較した結果、カルシウムが著しく高く、マグネシウムも比較的高かったが、リン酸やカリウムは顕著に低い特徴が認められた。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 関 田 節 子

概 要

生物遺伝資源の整備の重要性が認識され、昨年3月に閣議決定された第2期科学技術基本計画において、2010年を目途に世界最高水準を目指して、生物遺伝資源をはじめとする知的基盤の整備を進めることとされた。このため、生物遺伝資源等知的基盤関係省連絡会の下に中核的生物遺伝資源機関連絡会が設立され、当試験場が薬用植物の中核機関を担うこととなった。

人事面に関しては、平成13年10月1日付けで下村講一郎育種生理研究室長が退官し、平成13年8月1日付けで渕野裕之氏が主任研究官に採用された。また、平成14年4月1日付けで飯田 修伊豆薬用植物栽培試験場場長が栽培研究室長に、井上 修伊豆薬用植物栽培試験場圃場作業場長が圃場作業員に配置替えになった。高橋真理衣氏が平成14年4月1日よりヒューマンサイエンス研究財団ヒトゲノム・再生治療研究推進事業の支援研究員として採用された。研究生として別井史枝氏（筑波大学）、中根孝久氏（昭和薬科大学）、吉崎早矢香氏（東京理科大学）を受け入れた。

海外出張として、渕野裕之主任研究官がベトナムで開催された「第2回インドシナ薬学会議」に出席し、研究発表および討議を行った（平成13年10月19日～24日）。関田節子場長が韓国で開催された「生薬の規格に関する国際調和セミナー」において研究発表し討議した（平成13年11月1日～3日）。また、韓国で開催された「生薬の規格に関するWHO会議」（平成13年11月26日～12月1日）ならびに中国で開催された「薬局方生薬規格調和（FHH）設立準備会議」（平成14年3月7日～10日）に出席し意見交換、情報収集を行った。吉松嘉代主任研究官が、「乱用薬物の不正流通防止に関する研究」でオーストラリアの専門家と意見交換を行った（平成13年12月15日～21日）。施設関係では、平成13年度補正予算により資源保存棟の建設が決定した。

平成14年3月12日、筑波試験場会議室において、首藤所長・持田総務部長・合田生薬部長出席のもと、平成

13年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、13日に5場関係者により平成14年度研究計画を討議した。

また、平成13年7月12日に、薬用植物フォーラム：新世紀に求められる薬用植物2001をつくば市の文部科学省研究交流センターにて開催し、米谷民雄国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長・森田剛史厚生労働省食品保健部企画課新開発食品保健対策室専門官・鈴木建夫独立行政法人食品総合研究所理事長・西村弘行北海道東海大学工学部生物工学科教授・岩瀬久克三栄源エフ・エイ・アイ株式会社基礎研究部次長・本多泰揮花王株式会社スキンケア研究所主任研究員の招待講演と関田節子筑波薬用植物栽培試験場長の講演を行った。

業務成績

種子保管数 (貯蔵庫)

交換用種子保管数 (INDEX SEMINUM記載分) 1,286点
 13年度入手種子数 335点
 分譲種子件数 5,146点
 種子目録配布数 75ヶ国 442機関

遺伝子資源保存

低温保存試験用種子 152種 1,634点
 低温保存交換導入種子 約5,600点 (昭和63年～平成13年, 継続)
 超低温保存培養体 40点

研究業績

1. 薬用植物の栽培に関する研究

(1) けしの直接抽出法に関する研究 (委託研究)

2001年3月27日に播種し、開花後朔果を収穫し、果殻収量及びアヘンアルカロイド収量を調査した。この結果、直接抽出に適した収穫時期は開花後10日目から可能であることが明らかになったが、種子の収穫や果殻の乾燥などを考慮すると、開花後27日目ごろが望ましいと判断した。

前2年の選抜試験により、けし直接抽出に適用可能な13系統を選抜した。この13系統から、果殻中のアヘンアルカロイド含有率及び成分組成に特徴がある系統を選抜し、「南広3号」、「トルコ4-2」及び「CxIZ-10」の3系統が直接抽出法に適した系統と判断した。

(2) クソニンジンの栽培に関する研究

artemisinin抽出原料に適したクソニンジンの栽培方法を検討した。4月23日に播種し、畦幅100cm一定、株間距離、収穫時期をそれぞれ3条件設定し、乾燥葉の収量、artemisinin含量を検討した。収量は、株間75cmで開花期の試験区が最大 (237.6g/plant) となり、生育期間と株間の増加により乾燥葉の収量は増加する傾向が認められた。artemisinin含量は、生育期及び最盛期では約20.0 mg/gであったが、開花期では減少した。これらの結果から、栽培条件としては、畦幅100cm、株間75cm、収

穫時期を8月中～下旬とすることが望ましいと判断した。

2. 薬用植物の組織培養に関する研究

(1) 北京紅芯ダイコン不定根培養系の確立とアントシアニン生産

無菌的に発芽させた北京紅芯ダイコン (*Raphanus sativus* L. cv peking koushin) の幼植物体の根をナフトレン酢酸 (NAA) およびインドール酪酸 (IBA) (0.1, 0.5 mg/L) 添加1/2 Murashige & Skoog (MS) 液体培地, 14時間照明下あるいは暗所, 25℃で巡回培養 (100 rpm) して不定根培養を確立した。HPLC分析により主な赤色色素はpelargonidin類であり、栽培根と不定根では色素パターンが酷似していることを確認した。色素の定量は、吸光度測定により行い、pelargonidin及びcyanidin-3-glucoside相当量として算出した。照明下培養により、0.5 mg/L IBA添加1/2 MS液体培地にて4週間培養後、良好な不定根の増殖および色素生産が認められた。一方、暗所では、不定根の生育は良好であったが色素生産量が低く、栽培根とは異なり、光により色素生産が誘導されることが明らかとなった。色素含量は、凍結乾燥した不定根は約0.15%で、栽培根は約0.11%であった。さらに、本不定根エキスは栽培根と同等のラジカル捕捉活性を示し、脂質過酸化活性においては栽培根の3倍以上の抗酸化力が認められた。

(2) ビャクダン不定胚の超低温保存 (厚生科学研究費)

ビャクダン (*Santalum album*) 不定胚を前培養し、ガラス化液 (PVS2, WP培地で調製) (25℃, 20または30分間) 処理後、液体窒素中 (-196℃) に8日間保存した。保存した不定胚を解凍後、再培養を行い、前培養培地の種類とガラス化液処理時間が超低温保存後の再生率に及ぼす影響について調べた。再生後の不定胚の生育が良好だった前培養培地-ガラス化液処理時間 (分) は、0.1 M ショ糖-20分および0.2 M ショ糖+1 M グリセリン-20分であった。超低温保存した不定胚からは、正常な植物体が分化し、この精油成分は、GC-MS分析により未保存のものと変化がないことを確認した。

3. 逆相固相抽出によるアルカロイドの精製とHPLC分析 (厚生科学研究費)

尿試料あるいは血液試料中の乱用薬物分析に用いられている固相抽出カラムのケシ属植物試料への適用について検討した。抽出溶媒、固相抽出カラムおよびカラムの洗浄・溶出条件を検討した結果、約50mgの乾燥植物試料を5%酢酸溶液で抽出し、陽イオン交換型MCXを用いて精製 (洗浄: 0.1N塩酸溶液およびメタノール, 溶出: 1.4%アンモニアを含む95%メタノール溶液) すると、HPLCクロマトグラム上の妨害ピークが少なく、目的のアルカロイドが収率よく回収できることが判明した。この手法は、従来法の液相-液相分配による精製過

程で失われていたテバイン、パバベリン、サンギナリン等のアルカロイドを損なうことなく分離精製が出来るので、より優れた方法と考えられる。

4. 人工光室で生育したケシ植物体の形態とアヘンアルカロイド

人工光室、温度20℃/明(14時間)、17℃/暗(10時間)で、鉢栽培したケシ(*Papaver somniferum*)の形態と各生育期のアルカロイド含量を調べた。国内の空港で押収されたケシ果中の種子から生育した植物(No. 13)からは、2種類の植物体が生育し、紫花のものは主アルカロイドがモルヒネであるのに対し、赤花の植物の主アルカロイドはテバインで、オリバピンが検出された。観賞用として誤って栽培されることが多い八重咲きのボタンゲシには、幼苗期(播種後56日)のときから、モルヒネおよびコデインが検出され、特に根における含量が高かった(T:モルヒネ0.173%, コデイン0.073%; K:モルヒネ0.228%, コデイン0.061%)。食用種子の品種となっているケシIndia-1は、果殻中のコデイン含量は0.21%でモルヒネ含量0.15%よりも高く、India-2は、モルヒネ0.26%でテバイン0.23%とほぼ等しく、オリバピンも検出された。Turkey果殻のアルカロイド含量はIndia-2と同程度であったが、テバイン含量が低くオリバピンを含まない点が異なっていた。Franceは、モルヒネ含量が最も高く(1.57%)、オリバピンを含み、他の植物では検出されたパバベリン、ノスカピンが検出されなかった。

5. ケシ属植物の形態とアルカロイド

オニゲシ*Papaver pseudo-orientale*と規制植物であるハカマオニゲシ*P. bracteatum*は花と葉の形態が酷似しているが、花びらの色が前者は濃いオレンジ色でその基部に濃紫色の斑点があるのに対し、後者は深紅色で基部には黒紫色の鮮明な斑点があることで区別している。また、含有アルカロイドのパターンは全く異なっていて、前者は多数のピークが検出されるがテバインを含まず、後者は高濃度のテバインを含む。

ロンドンから導入した*P. orientale*を人工光室で生育した幼苗中にはテバインとオリバピンが検出された。そこで圃場で保存している植物について検討したところ、*P. orientale*と*P. pseudo-orientale*は花の色は共にオレンジ系で良く似ているが、含有成分は異なっていて前者にはテバインが含まれていた。現在*P. orientale*と*P. pseudo-orientale*は同じ和名オニゲシが使用されているが、両者はアルカロイド成分に大きな違いがあることが明らかとなった。

別に持ち込まれた鑑定試料は*P. pseudo-orientale*と同様、サンギナリンを含みテバインを含まないことを未熟果殻と乳液の含有アルカロイドを測定し確認した。

6. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(HS

研究国際グラント)

熱帯地方特有の感染症であるリーシュマニアに対して有効な化合物を植物成分から見つけるべく、多くの南米産薬用植物エキスの抗リーシュマニア活性を調べた。今年度はペルー産、ブラジル産、ボリビア産、ベトナム産の薬用植物について活性を検討した。またさらに植物以外にもカビ代謝産物についても検討を行った。その結果、植物からはペルー産のケシ科植物に強い活性が認められた。また、カビ代謝産物からは*Emericella striata*より得られたemestrinおよびemestrin B、*E. heterothallica*より得られたemethallicin AおよびB、さらに*E. nidulans*より得られたnidulalin Aに著しく強い抗リーシュマニア活性が認められた。

7. マオウ(*Ephedra distacya*)の栽培地及び時節変化にともなうエフェドリン、プソイドエフェドリンの含量(厚生科学研究費)

マオウの国内栽培の可能性を検討するために各栽培試験場(北海道、筑波、和歌山、種子島)において定植させた3年目の株を用い、月毎の総アルカロイド含量を検討した。北海道、筑波では1.5±0.4%であったが、種子島では0.8~1.6%と変動が大きく冬期に含量が高くなる傾向が見られた。また、3年生株では局方の基準値である総アルカロイド含量0.7%を充たす結果が得られ、国内栽培の可能性が示唆された。

8. ベトナム産牛膝*Achyranthes aspera*の成分について(厚生科学研究費)

ベトナム産*A. aspera*について成分を検索し、当栽培試験場にて栽培しているヒナタイノコズチ*A. fauriei* Leveille et Vaniotおよびマルバイノコズチ*A. fauriei* Leveille et Vaniot f. *rotundifolia* Ohwiとの成分の違いを検討した結果、*A. aspera*に含有されるecdysteroid類はecdysteroneであった。ヒナタイノコズチおよびマルバイノコズチに含有されるecdysteroid類は数種類含有されているが両者の間に大きな違いはなく、前者に最も含量の多いのはecdysoneであった。*A. aspera*は成分的には*A. fauriei*と重複しており、トウゴシツ*A. bidentata*等と同様、生薬牛膝として利用できる可能性が示唆された。

9. 生薬テンマ、キョウカツ、テンモンドウの確認試験の検討

テンマ、キョウカツ、テンモンドウに関して、日本薬局方収載のための確認試験の検討を行った。テンマはガストロジンを指標物質とし、抽出溶媒メタノール、抽出時間15分、シリカゲルTLC上展開溶媒酢酸エチル:メタノール:水(8:2:1)、10%硫酸噴霧後加熱しRf値0.4付近に赤紫色のスポットの検出を行うのが最適であった。キョウカツは、イソインペラトリンを指標物質とし、抽出溶媒ヘキサン、抽出時間10分、逆層TLC上展

開溶媒メタノール：水（9：1）、紫外線ランプ照射下でRf値0.5付近のスポットの検出を行うのが最適であった。テンモンドウは、指標物質を2種類のステロイドサポニンとし、抽出溶媒ブタノール：水（40：7）混液、抽出時間30分、シリカゲルTLC上、展開溶媒ブタノール：水：酢酸（10：6：3）とし10%硫酸噴霧後加熱しRf値0.42付近の赤褐色のスポットの検出を行うのが最適であった。

伊豆薬用植物栽培試験場

前場長 飯 田 修

概 要

伊豆薬用植物栽培試験場は平成14年3月31日を以て閉場となり、54年間に渡る業務を終了した。閉場に伴い、同年4月1日付けで飯田と井上修技官は筑波試験場に転任し、飯田は栽培研究室長を拝命した。また、山田和也技官と非常勤職員平山松子氏は、同年3月31日付けで退職した。伊豆試験場の物品等については、北海道試験場に備品を、筑波試験場に備品、植物・生薬の標本及び図書を、種子島試験場へは温室植物のほぼ全種類を移動することとし、5月下旬から6月上旬に各場へ荷を搬送する予定である。

平成13年11月10、11日の2日間に渡り、国立医薬品食品衛生研究所、伊豆薬用植物栽培試験場並びに南伊豆町役場の主催により薬用植物公開セミナー「薬用植物の宝庫 伊豆 IN 南伊豆町」を開催した。10日に講演会を、11日に観察会を行い、それぞれ300名、200名の参加者があった。会の開催に当たり、本所、大阪支所及び各栽培試験場から講師やスタッフとして多くの支援を頂いた。改めてここに感謝する次第である。

研究業務としては、厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「薬用生物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究」において、マオウの栽培に関する研究、伊豆半島の野生植物の採種並びに伊豆半島南端の走雲峡の植物に関する調査・研究を行い、厚生科学研究費補助金（特別研究事業）「薬用植物栽培・品質評価指針」では、アミガサユリの栽培指針を作成した。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」を行った。

業務成績

1. 種子交換

| | |
|----|----------------|
| 採種 | 261種（筑波試験場へ送付） |
| 内訳 | 野生植物 170種 |
| | 標本植物 82種 |
| | 温室植物 9種 |

2. 薬用植物の自生地調査

伊豆半島各地の野生植物の分布調査、とくに今年度は伊豆半島南端の走雲峡における調査を重点的に行った。

研究業績

1. マオウの栽培に関する研究

2000年2～6月に根挿した幼苗を用い、2000年9～11月及び2001年2～4月に毎月1回、15～20日の間に圃場に定植し、2001年12月11～25日に収穫した。

定植苗は全て活着し、温暖地では上記期間における定植は可能であった。定植後1年目の地上部収穫量は定植時期が早く、また定植苗が大きいほど多かった。1株当たり地上部の最高乾燥重量は、9月植えの209.33gであった。

2. クコ新品種の育成に関する研究

クコ *Lycium chinense* Miller 5系統とナガバクコ *L. barbarum* L.（中国新疆産）1系統を用い、前者を全て母親とする人工交配を行い、F₁雑種種子を得た。F₁種子を温室内で1年間育成した後圃場に定植し、F₁個体の外部形態を観察した。

F₁世代では母親の形質が強く現れ、いずれの個体にもトゲが見られ、目標とするトゲ無し個体は出現しなかった。F₁世代を自殖し、F₂世代の分離を確認するとともに交配親を逆にした交雑を行うことも有用と推察された。

3. けしの直接抽出法に関する研究

けしの秋まき栽培における、1) 収穫期とけし果殻中のアヘンアルカロイド含量の関係及び2) 栽植様式について検討した。

1) について、果殻中のモルヒネ含量は開花後7日が最も高く、以後順次低下し、開花後27～32日に再度高くなった。果殻乾燥重量は開花後17日で最大に達し、以後ほぼ横這いに推移した。果殻5果当たりのモルヒネ見込み生産量は、開花後32日が最も高く、次いで27日であった。

2) では、密植栽培により果殻及びモルヒネ収量は高くなるが、同一密度で栽培する場合、株間を狭く、畝間を広くする栽培様式を用いるのが良いことが明らかとなった。

和歌山薬用植物栽培試験場

場 長 関 田 節 子

概 要

人事関係については変更はなく、出納員として大阪支所の中島一登会計課長補佐が、支出負担行為事務補助として大阪支所谷本 剛薬品試験部長が担当した。

業務成績

1. 種子（種苗）交換業務

採種 90種（筑波試験場に送付）

2. 栽培業務

前年度と同様に、当帰、芍薬、牡丹等を中心に57種の種子採取用薬用植物の栽培を行った。

オートムーセージ *Salvia greggii* を、畝間50cm、株間30cm 畝数8本、一畝株数17株の条件で栽培し、草丈、生重量、乾燥重、枝数、開花日等について記録し、採取後乾燥し研究試料として供給した。

標本園植物91種、樹木園植物90種、温室植物110種の維持栽培を行った。

地域の薬用植物種の分布調査を行い、136種を記録した。見学者は、年間で106名を数えた。

地区のイベントに際しては薬用植物（10種）の鉢植えを貸し出した。

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 香 月 茂 樹

概 要

人事面では野崎トモ子技官が6月4日から6日まで用賀へ出張した。

施設環境整備として、伊豆試験場の閉場による移動植物の植栽場所として第5圃場の西側に圃場を新設した。中央農道脇に列植していたオオバユウカリを安全上、また試験圃場の使命を維持するため伐採し、その後、場内に散在していたカユブテヤナツメヤシ等を移植し、まとめた。

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、「テンダイウヤク」に関する原案を提出した。厚生労働省監視指導・麻薬対策課の委託研究「けしの直接抽出法に関する研究」、厚生科学研究費補助金により「薬用植物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究」、「マオウの国内栽培に関する研究」などを実施した。

鍋木絃一技官が平成13年3月9日～11日沖縄本島国頭村の山地植物、知念村の海岸植物の調査を行った。

気象面では、梅雨の期間は6月4日から7月18日の45日間で、総降雨量は403.5mmであった。最高気温の極値が8月9日35.2℃となり、従来の35.0℃を更新した。集中豪雨が9月2日にあり、16:00～17:00の1時間降雨量は125mmという強烈なもので、島内各所で大きな被害が発生したものの、試験場の被害は圃場の一部が若干崩壊した程度で軽微であった。台風関連の内容は下記のとおりである。いずれも、被害は栽培植物・樹木に生じただけで軽微であり、特に施設への被害はなかった。

8月19日～8月20日 11号

最大瞬間風速 29.9m/s・総降雨量 59.0mm

10月17日～10月18日 21号

最大瞬間風速 33.0m/s・総降雨量 69.0mm

業務成績

1. 種子交換

採種 443種（筑波試験場へ送付）

内訳 野生種 283種

栽培種 160種

露地 152種

温室 8種

受入 37件 81種

分譲 58件 263種

2. 指導業務

見学者 48件 153名以上

問い合わせ件数は69件以上あり、内訳（重複あり）は種苗の入手法23、栽培法18、鑑定20、薬効・用法15、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。

10月14日の漢方薬・生薬研修会薬草園実習で実習生2名を受け入れた。

研究業績

1. ケシの直接抽出法に関する研究

果実の生育段階と成分・収量の関係について検討した。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、2000年12月22日に播種した。肥料条件は基肥として窒素、リン酸、加里を成分量でそれぞれ4.68kg/10aを施用した。追肥として化学肥料（6.5-6-19）1000倍液を3月19日、4月4日に条間に施用した。果実は開花後8日、12日、17日、22日、27日、32日、37日に収穫した。草高・果実は開花後17日頃まで生長した。モルヒネ、総アヘンアルカロイドの量も、開花後17日頃まで増加した。1果中のアヘンアルカロイド中のモルヒネ含有率は登熟（27日目頃）後にやや減少傾向が見られた。

2. 薬用植物の栽培・品質評価法に関する研究

1) ウツボグサの栽植密度試験（株間：20・30・40・50cm）1992年島内自生株を採取し、株分けにより増殖していたものを試験に供した。施肥量は基肥として堆肥300kg/10a、窒素、リン酸、加里を成分量でそれぞれ3kgを全面に施した。追肥は化学肥料（6.5-6-19）1000倍液を春2度施した。個体間の生育差が目立った。収量は20～40cm区で生体重約270g/m²（乾物重約85g）、50cm区では約160g（同約55g）であった。花穂の数は20～40cm区で約700個、50cm区で450個であった。

2) ヒキオコシの経年栽培株の収量試験

ヒキオコシの挿し木・種子繁殖の3年目、株分けによる2年目の収量試験を実施した。施肥は4月23日に堆肥1000kg/10a、窒素、リン酸、加里を成分量で3.5kgを、7月16日に2kgを側条に施した。7月9日収穫の1株当たりの生体重は635g、844g、644g、乾物重は176g、231g。

181gで生乾率は約28%であった。10月16日収穫では生体重は409g, 494g, 322g, 乾物重は132g, 150g, 104gで生乾率は約31%であった。

3) テンダイウヤクの栽培に関する研究

種子繁殖したものを密植(株間20cm)粗放栽培し、播種後10年で収穫した場合、乾燥根重で50~75kg/10aと想定された。

3. 野生・未栽培種の栽培化に関する研究

北海道試験場からスペインカンゾウとウラルカンゾウのストロンの送付があり、2001年5月14日定植した。スペインカンゾウは順調に生育しているものの、ウラルカンゾウは数株が残るのみで生育も不良である。

4. 希少植物の保存及び保護に関する研究

わが国における保護上重要な植物として危急種のタチバナ、コウライタチバナ、ナルトオウギ、ヤクタネゴヨウを導入し増殖した。タカクマムラサキなど希少種を導入し増殖した。北限種：タンゲブ、クサトベラ、南限種：クララ、種子島・屋久島固有種：ヤクシマツツブキを導入した。

5. マオウの国内栽培に関する研究

3年生株では隣接株との区別が困難な状態にまで生育し、開花する株もあるが結実はしていない。総アルカロ

イド量は春から夏にかけて減少傾向が見られた。

6. 薬用植物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究

平成7年から冷蔵保存している種子141科795種(内栽培種311種)の採種記録(時期・場所)、保存状況のリストを作成した。種子島は大隅諸島と奄美諸島の間に位置する生物分布の区分線である渡瀬線に接する場所に位置し、気候的にも亜熱帯に近い暖温帯という環境に属し、露地において温帯性(日本本土)植物と熱帯・亜熱帯性植物が生育している大変貴重な状況が再認識できた。自生種で個体が地理的に孤立し、しかも自家不和合性その他の原因のため、結実不良の植物があった(アケビ、ヤクタネゴヨウ)。栽培種において、よく開花はするものの、結実しないものや結実歩合が低いものが見られた(ハマナス、マンゴー、レイシ、リョウキョウ等)。隔年結果する状況が観察された(カンラン)。種間雑種と思われる個体が観察された(ヒロハヤブニッケイ、カシワ×コナラ?)。希少植物の生育地(野生・栽培)の確認ができた(カンアオイ属、コウライタチバナ、タチバナ、ヤクタネゴヨウ、タカクマムラサキ、オキナワツゲ、カンラン)。