

平成14年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所長 長尾 拓

平成14年度は、厚生労働省研究機関の組織改編の一環として、3研究部を国立感染症研究所と旧国立公衆衛生院から受け入れ、当所は必要な組織改変とかなり大幅な人事異動を行った。プレハブではあるが機能的な新研究棟も稼働した。移って来られた研究者はご心配もあったと思うが、当所のメンバーとして十分力を発揮されている。

ミレニアムプロジェクト、メディカルフロンティアの各大型研究に続いて、トキシコゲノミクスプロジェクトが発足した。当所と製薬企業17社によるプロジェクトで、新研究棟の一部と当所に隣接する建物も借りて立ち上げることができた。将来大阪の新研究施設に移ることになっている。このプロジェクトの核になる技術は毒性部が主として開発したものである。一方で企業側の積極性も目立っており、初めての産官学プロジェクトは今後の良いモデルになるであろう。

BSE問題を始めとして食品の安全性は国民の強い関心事であり、行政も大きく変わることになる。15年度に予定される国の新組織に向けて、当所においても計画と予算面の手当も積極的になされた。特に、内閣府にできる食品安全委員会と当所の関係は密接である。当所の仕事は従来の実験中心から、情報提供も大きな仕事になるため、改組および人的準備がなされ、かなり充実した体制で新年度を迎えられたと思う。具体的な取り組みは本号の特論に述べられている。

レギュラトリーサイエンスは、約15年前に内山充名 誉所長によって提唱された概念であり、当所の仕事の内容を的確に表している。平成14年度に日本薬学会は、我々の提案したレギュラトリーサイエンス部会の設立を承認し、長崎における第123回日本薬学会年会で部会として発足した。この1年間でレギュラトリーサイエンスという言葉は、周辺領域で我々の予想を超えて反響を呼び、定着しつつある。本年もその勢いは続いており、領域の拡大と、各種フォーラムも予定されている。さらに今後の発展に重要な大学における教育研究の拠点形成に繋がってきたい。

大阪支所は平成16年3月をもって現在の仕事を終了する。まだ少なからぬ仕事の本業務報告に掲載されている。国立医薬品食品衛生研究所としては、歴史の大きな転換点であるが、用賀の研究所に移られた方、地元で就職さ

れた方など各人の決断と関係者の尽力に感謝したい。

また本年は、医薬品医療機器審査センターも最後の年になるが、14年度の外的活動の一部を初めて業務報告に掲載することができた。

総務部

部長 谷田 修 司
(前部長 持田 秀 男)

1. 組織・定員

(1) 組織

医薬品及び食品の安全性に関する情報の専門的、客観的、科学的な収集・評価体制を整備するため、平成15年4月1日付けで安全情報部が設置（化学物質情報部の振替新設）された。

また、「食品安全行政に関する関係閣僚会議」において、食品の安全性に関するリスク評価を行う食品安全委員会（仮称）を新たに設置することが提言され、同委員会事務局の組織財源として、医薬品医療機器審査センター企画調整部が、平成15年7月1日付で廃止されることとなった。

(2) 定員

平成15年度については、安全情報部の設置に伴い、医薬品の安全性に関する情報の収集分析体制の強化に伴う増として1名、食品の安全性に関する情報の収集分析体制の強化に伴う増として6名の増員が認められた。また、食物アレルギー表示に伴う食品中の特定原材料検出法の開発に係る研究業務の強化に伴う増として1名、天然系食品添加物の化学的安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名、の定員が認められた。また、平成15年度見直し時期到来分の遺伝子治療薬の試験研究体制の強化に伴う定員1名の見直し解除が認められた。

一方、前述の食品安全委員会（仮称）事務局の設置に伴い、医薬品医療機器審査センター企画調整部長、主任研究官（研究職3級）、研究員（研究職2級）の3名が振替減とされた。また、第10次定員削減計画に基づき3名の定員が削減された。なお、14年度末の定員は指定職3名、行政職（一）49名、行政職（二）16名、研究職212名、専門行政職51名、医療職（一）11名、計342名である。

2. 人事異動

(1) 平成14年3月31日付で、首藤紘一所長、豊田正武食品部長が退職し、4月1日付で、長尾 拓副所長が所長に昇任した。また、3月31日付で早川堯夫生物薬品

部長が定年退職したが、4月1日付で副所長に就任し、米谷民雄食品添加物部長が食品部長に、棚元憲一衛生微生物部長が食品添加物部長に、森川 馨旧国立公衆衛生院衛生薬学部長が化学物質情報部長に、山本茂貴国立感染症研究所食品衛生微生物部長が食品衛生管理部長にそれぞれ配置換となり、川西 徹生物薬品部第三室長が生物薬品部長に、高鳥浩介衛生微生物部第三室長が衛生微生物部長に、奥田晴宏医薬品医療機器審査センター審査第一部審査管理官が有機化学部長に、山口照英生物薬品部第二室長が遺伝子細胞医薬部長に、長谷川隆一安全性生物試験研究センター総合評価研究室長が医薬安全科学部長にそれぞれ昇任した。

(2) 7月1日付で、菅野 純毒性部第一室長が毒性部長に、江馬 眞大阪支所生物試験部第一室長が総合評価研究室長にそれぞれ昇任した。

(3) 10月1日付で、井上和秀安全性生物試験研究センター薬理部第一室長が代謝生化学部長に昇任した。

(4) 15年3月31日付で、持田秀男総務部長が退職し、4月1日付で谷田修司医政局経済課首席流通指導官が総務部長に就任した。また、岡田敏史大阪支所長及び石綿肇大阪支所生物試験部長が退職し、外海泰秀大阪支所食品試験部長が大阪支所長に昇任した。また、森川 馨化学物質情報部長が安全情報部長に配置換となった。

3. 予 算

平成14年度予算の概要は、別紙のとおりである。

施設費を除くと対前年度1億円強の増額となっているが、これは組織再編に伴う定員の振替増による人件費の増額や、プレハブ研究棟(28号館)相当分の光熱水料の増額が認められたことによるものである。

また、従来より研究職員の定員に応じて経常事務費の中に計上されていた人当研究費については、平成13年度をもって廃止されたが、競争的資金の確保が困難である基礎的・基盤的研究の実施に必要な経費として、基盤的研究費257,195千円が、これに代わるものとして新たに認められた。

一方、平成15年1月末に成立した補正予算は、機器の購入やシステム開発等に充てる費用として、生物遺伝資源研究事業費262,500千円、トキシコゲノミクス研究事業費106,050千円、食品安全性確保研究事業費264,295千円、医療技術リスク管理研究事業費90,431千円、医薬品開発基盤技術研究事業費(創薬プロテオームファクトリー)4,322,273千円が計上されたが、全事業について入札等の調達手続きに時間を要することから、予算を平成15年度に繰越して、執行することとなった。

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)に設置するため、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。

平成14年度は、施設整備工事費(約15億円)による建物本体工事に入ったところである。また、平成15年度予算で施設整備工事費約20億円が計上されたところであり、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

その他の施設整備は、平成14年度の補正予算で筑波薬用植物栽培試験場生物遺伝資源研究棟の新営工事に係る経費として947,396千円が認められ、翌年度に予算を繰越して、工事に着手することとなった。

6. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費の経理に関する事務については、主任研究者及び分担研究者の事務負担の軽減を図るとともに、補助金の経理の透明化や早期執行を図る観点から、平成14年度からは全ての厚生労働科学研究費補助金及び文部科学省の科学研究費補助金等について、機関経理により行うこととなった。

平成14年度は、厚生労働科学研究費補助金2,278,438千円及び文部科学省所管の補助金92,800千円(いずれも他機関配分額を含む)は、機関経理を行ったところである。

7. 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14年度海外派遣研究者は、138名であった。内訳は留学が1名、二国間共同研究、学会への招聘又は参加延べ77名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に7名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ53名であった。国際会議等への出席内訳は、ICH 9名、IPCS 8名、OECD 6名、FAO/WHO合同会議5名、その他33名であった。

8. 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(178,971千円の歳入)である。

9. 移転関係

平成14年度においても、移転に関する諸問題の解決に向けて、関係機関である財務本省、関東財務局、東京都、府中市、厚生労働省と協議を進めてきた。また、東京都、府中市は跡地利用計画がないことから、当研究所が単独で計画を行なうことになるが、引き続き平成15年度も、関係機関との協議を進め、区割りの決定及び用途地域の変更等の手続に着手することとなる。

また、平成15年度予算では基本構想作成等経費が認められた。

平成14年度予算額

別紙

事 項	平成13年度	平成14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	6,454,854	7,001,110	546,256
(項) 厚生労働本省試験研究所	4,606,955	4,756,110	149,155
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,606,955	4,756,110	149,155
既定定員に伴う経費	3,160,730	2,939,492	△221,238
増員要求に伴う経費	0	8,676	8,676
振替定員に伴う経費	0	218,760	218,760
経常事務経費	346,824	142,909	△203,915
基盤的研究費	0	257,195	257,195
特別研究費	16,048	16,048	0
標準品製造費	42,267	41,252	△ 1,015
安全性生物試験研究センター運営費	183,643	179,826	△ 3,817
薬用植物栽培試験場運営費	95,996	82,164	△ 13,832
施設管理事務経費	106,398	105,850	△ 548
受託研究費	107,546	121,882	14,336
乱用薬物基礎研究費	17,023	17,023	0
総合化学物質安全性研究費	118,089	118,089	0
移転調査検討費	7,068	2,343	△ 4,725
共同利用型高額研究機器整備費	90,324	165,996	75,672
培養生物資源保存管理基盤整備費	37,800	37,435	△ 365
研究情報活動費基盤整備費	78,342	78,342	0
摘出埋植医療用具の適合性解析法研究費	44,762	44,764	2
遺伝子治療薬の品質、安全性等確保のための基盤研究費	33,881	33,881	0
内分泌かく乱性化学物質のリスク評価のための分子発	31,079	28,171	△ 2,908
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	30,590	27,851	△ 2,739
競争的研究事務経費	58,545	88,161	29,616
(項) 血清等製造および検定費	697,899	657,214	△ 40,685
医薬品の国家検定及び検査等に必要な経費	697,899	657,214	△ 40,685
一般事務経費	12,990	12,990	0
事業費	109,594	91,701	△ 17,893
医薬品医療機器審査センターに必要な経費	575,315	552,523	△ 22,792
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	1,150,000	1,587,786	437,786
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費経費	1,150,000	1,587,786	437,786
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	218,928	220,560	1,632
(項) 地球環境保全等試験研究費	132,236	138,040	5,804
(項) 国立機関原子力試験研究費	86,692	82,520	△ 4,172

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 小 嶋 茂 雄

概 要

平成14年度には、医薬品の品質規格に関する研究、製剤評価に関する研究、ならびに医薬品の品質管理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、公定書標準品のあり方ならびに整備の方策などについて検討を行った。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、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。医薬品の品質管理に関する研究では、医薬品の品質管理システムに関する研究ならびに Process Analytical Technology (PAT) の活用に関する研究を行った。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型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。

平成14年4月1日の厚生省試験研究機関の再編に伴い、従来、国立公衆衛生院衛生薬学部で行われてきたGMP関連の業務を薬品部第3室で引き継ぐこととなって1年が経過した。これまで規格・試験方法の検討が中心であった薬品部の業務にGMP関連の業務が新しく加わることになり、医薬品の品質保証の両輪となる品質規格と製造管理の2つの側面を検討できるようになった点は評価できるが、第3室のわずか2名でこの両輪を十分にこなしていくことはなかなか難しいことを痛感している。現実には、新しく加わったGMP関連の業務〔国立保健医療科学院の薬事衛生管理コース（地方薬務課の薬事監視員のGMP研修のためのコース）の設計と運営、ならびに平成17年7月の改正薬事法施行に向けて我が国における医薬品の品質管理システムを整備するために厚生省医薬局監視指導・麻薬対策課との協力の下に行われている厚生労働科学研究など〕にかなりの時間を割かざるを得ない状況にある。従来からの品質規格に関する研究も決してないがしるにして良いものではなく、両者を医薬品の品質保証の両輪としてバランスよく遂行していくための方策を考えなくてはならない。

人事面では、平成14年度には大きな動きはなかった。なお、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

員の中山由起子氏は、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。

短期の海外出張については、次のとおりである：坂本研究員は、経皮吸収に関する国際会議（平成14年4月）に参加のため、フランスへ出張した。阿曾主任研究員は、第29回コントロールリリース学会年会（平成14年7月）における研究発表のため、韓国に出張した。檜山室長は、FDAのGMPガイドライン運用に関する聞き取り調査のため、米国に出張した（平成14年9月）。

香取主任研究員は、第11回国際薬物動態学会（ISSX）北アメリカ大会（平成14年10月）に参加のため米国に出張した。吉岡室長は、米国薬剤学会年会（平成14年11月）における研究発表のため米国に出張した。青柳室長は、FDAにおける製法変更に関するガイドライン運用の実態を調査するため、米国に出張した（平成15年2月）。檜山室長は、WHOの医薬品規格専門家委員会（WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations）（平成15年3月）にアドバイザーとして出席のため、スイスへ出張した。

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

塩酸ジルチアゼム徐放錠 10品目。

3. 国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース（GMP研修コース）への協力

檜山室長および坂本研究員は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの主任ならびに副主任として、医薬品製造所のGMP査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった（平成14年5月7日～6月7日）。

4. 国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第18回アジア諸国薬事行政官研修（平成14年7月）および第13回必須医薬品製造管理研修（平成14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14年9月～平成15年3月の6ヶ月間、フィリピン食品医薬品局のRimando Annie Policarpio氏を同プロジェクトの研修員として薬品部に受け入れ、生物学的同等性および分析法バリデーションに関する指導を行った。また、フィリピン薬局方収載品目の分析法バリデーションに関する指導のための短期専門家として、坂本研究員を平成14年8月8日～9月21日の6週間にわたってフィリピンのBureau of Food and Drugs（BFAD）に派遣した。

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，医薬品添加物規格および殺虫剤指針の改正作業（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）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

皮膚適用剤の生物学的同等性試験ガイドラインの第1次案に寄せられたコメントを検討し，第2次案を作成して公表した。地方衛生研究所が溶出試験の一斉取組み試験を行う際に使用する標準品79品目を用意し配布した。また，第14改正日本薬局方第1追補掲載の参照外スペクトル（80品目）を作成した。

国立衛研および全国の地方衛研の間の双方向ネットワーク（衛研薬事ネットワーク）を，平成14年度も引き続き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。

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リアメット錠および注射用アテスネート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）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

公定書標準品のあり方，整備の方策，その実施方法などについて検討を行い，標準品の定義，標準品整備の要件ならびに標準品整備に関する提言を取りまとめた。この中で，標準品関係者間での標準品に関する共通理解を形成するため，日本薬局方調査会に標準品関連の事項を横断的に審議する常設組織（標準品委員会）を設けることを提案した（厚生労働科学研究／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，生物学的同等性評価における *in vitro/in vivo* 相関性の有用性について検討を行い，点推定しか与えない相関性のデータから生物学的に同等な溶出試験の条件，許容域を決めることは難しいことを示した。また，FDAにおける製法変更のガイドラインを運用の実態を調査し，最終的に製法の変更水準を3段階に分けた「通常製剤及び腸溶性製剤の製法変更に関する生物学的同等性試験ガイドライン案」を確立するとともに，ガイドラインの目的，変更水準，試験法等を

解説したQ&Aを作成した。更に，徐放性製剤の製法変更に関する同等性試験ガイドライン原案を作成した（厚生労働科学研究／医薬総合安全事業）。

生体異物排出機構の抑制を介した複合的影響の可能性を検討する目的でリコンビナントタンパク質を用いたP-gp薬物トランスポーター基質と阻害剤の検索を行い，医薬品や生活関連物質は個々の一般的な環境中濃度で機能に影響を与えないことが示された（環境省未来創造事業）。

凍結溶液中におけるタンパク質と低分子添加剤の混合性と高次構造安定化作用の関係を解明し，製剤設計への有用性を明らかにした。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

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，バクリタキセル，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して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

ポリビニルアルコールおよびメチルセルロース含有の β -ガラクトシダーゼ凍結乾燥製剤について，タンパク質の変性および凝集をKWW関数に基づいて速度論的に解析し，保存安定性と分子運動性との関係を検討した。その結果，凝集および失活の速度の温度依存性は，NMR緩和時間から測定した分子運動性が大きく変化する温度である T_{mc} 付近において大きく変化するを明らかにした（厚生労働科学研究／医薬安全総合研究事業）。

数nmのスケールで均一に分散しているニフェジピン-ポリビニルピロリドン固体分散体中のニフェジピンの結晶化速度は薬物単体の非晶質と比較して著しく減少することを明らかにした。わずかな量のPVPの添加によって非晶質ニフェジピンおよびフェノバルビタールを安定化することができた（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）。

ショ糖を添加剤として用いたカチオン性リポソーム凍結乾燥製剤は，凍結方法により保存安定性に差がみられた。その差は製剤のレオロジー特性に基づく分子運動性の違いによって説明することができた。レオロジー特性からみた製剤マトリックスの運動性は，凍結乾燥製剤の保存安定性を評価する上で有用な指標であることが明らかとなった（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

生分解性ポリマーであるポリアスパラギン誘導体を用い，温度応答性ハイドロゲルを調製することができた

(国立機関原子力試験研究費)。

ポリビニルピロリドン等の高分子添加剤と水との相互作用について、時間領域反射法を用いた誘電緩和測定を行ったところ、高分子との相互作用の強さが異なる2種類の水が存在することが示唆された。相互作用の強い水と弱い水との比は高分子および相対湿度によって異なること、相互作用の強い水の量は水分吸着等温線における単分子層吸着量とほぼ一致することを明らかにした。

6. 医薬品の品質管理に関する研究

医薬品の開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く状況や技術に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、グローバルに通用する指針として提供することを目的として、医薬品の品質管理システムに関する研究(品質システム、薬事法制・ガイドラインのあり方、技術移転・変更管理、試験室の管理・市販後安定性試験)を行った(厚生労働科学研究/医薬安全総合研究事業)。

医薬品原薬製造における科学的品質保証を推進するため、化学物質情報部と協力して、原薬の物性制御を目指した結晶形の探索方法の検討、動物試験・臨床初期・スケールアップの各開発段階における不純物コントロール、近赤外を用いた工程管理技術、分析法の開発・バリデーションなどを官民共同で研究した(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

米国FDAが現在推し進めつつあるProcess Analytical Technology(PAT)を活用した医薬品の品質管理戦略に着目して、FDAによるPAT推進の背景や欧米製薬企業のPAT活用戦略を把握するとともに、医薬品の品質管理におけるPAT活用の意義ならびに問題点を考察した。また、日本におけるPATに関する研究事例を紹介し、今後の我が国におけるPAT活用の方向性についても考察した(厚生労働科学研究/医薬安全総合研究事業)。

生 物 薬 品 部

部 長 川 西 徹

概 要

最近の新しいタンパク質性医薬品の申請状況をみると、その大きな特徴としてハーセプチンに代表されるようなヒト化抗体を含めたヒトモノクローナル抗体、およびヒト生理活性タンパク質を大きく改変した新しいタンパク質性医薬品の出現があげられる。前者についてはアミノ酸配列ではヒトと同一であるものの、最新の組換えタンパク質生産技術を駆使して開発・製造され、さらには生産効率の改善等を目指し、生産へのトランスジェニック動植物の利用等もはかられている。したがって特に糖鎖の差異あるいは汚染物質の問題等、製法に応じた

品質評価が必要とされる。後者については天然のタンパク質中の数個のアミノ酸の変換、あるいはポリエチレングリコール等の付加にとどまらず、複数の生理活性タンパク質の機能を医薬品として利用するため、それらの部分構造を融合させた新たなタンパク質が製品として開発されている。このようなタンパク質の品質を評価し、さらにその品質を管理するには、製品に応じた品質評価・管理ストラテジーが必要と考えられる。生物薬品部の役割としては、そのための基盤となる研究を行うことにある。即ち、構造体としてのタンパク質の解析技術(高次構造解析および糖鎖構造解析)、生理活性物質としてのタンパク質の機能解析技術(臨床効果に直結した生物活性解析)の高度化をめざした研究に重点をおきながら、さらに新たな生物薬品開発の基盤となるタンパク質を中心とする生理活性物質に関する基礎的研究を推進することにあると考え、研究をすすめている。

国際調和関係では、ICH・Q5E(製造方法の変更に伴う生物薬品の同等性/同質性評価ガイドライン)の作成にむけ全面協力し、コンセプトペーパーの作成に引き続き、ガイドライン本体の作成作業を精力的に進捗させている。薬局方の国際調和においては一般試験法で大きな進展がみられた。まず調和に達していたSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法を14局第一追補の参考情報に収載させるとともに、タンパク質量法、ペプチドマッピング法、アミノ酸分析法、等電点電気泳動法、キャピラリー電気泳動法の合計5つの試験法について調和に達し、現在同方参考情報収載をめざして翻訳作業を行っている。この結果、薬局方の生物薬品関係の一般試験法の整備が一挙に進むことになる。

21世紀に入り、バイオテクノロジーを利用して開発された遺伝子、タンパク質、細胞、組織製品等が本格的に医療に応用されようとしており、産業界においてもその期待が高まっている。このような背景の中、わが国における医療用の生体由来製品(バイオロジクス)の開発、規制について広く議論する場として、バイオロジクスフォーラムの設立がはかられ、遺伝子細胞医薬部とともに当部がその事務局となる予定である。今後バイオロジクスフォーラムが、バイオロジクスの開発情報、規制に関わる緒問題についてのオープンな議論の場として活用され、わが国における有用かつ安全なバイオロジクス開発に貢献できるように展開できればと考えている。

人事面では、平成14年11月1日付けで日向昌司氏が厚生科学課併任となった。平成15年3月31日付けで長きにわたり当部に多大な貢献をされた太田美矢子主任研究官が定年退職した。また新見伸吾第2室長が第3室長に配置換えになり、石井明子研究員が主任研究官に昇格した。さらに原園景研究員が大阪支所生物試験部から異動した。平成14年12月31日付けで非常勤職員の柴山理

恵氏が退職した。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支援研究者として在籍していた伊藤さつき氏が平成15年1月1日付けで科学技術振興事業団重点研究支援協力員として採用された。平成15年3月31日付けで袁進氏は日中笹川医学研究者（中国医学研究生）として一年間の研修を終え帰国した。平成15年4月1日付けで橋井則貴氏がヒューマンサイエンス財団の流動研究員として採用された。

海外出張は以下のとおりであった。川西部長：製造方法の変更前後の生物薬品の同等性評価法に関する専門家研究グループ会議に出席（ワシントン：平成14年9月7日～9月14日）、生物薬品の同等性/同質性の科学的評価法に関する会議に出席・講演（プラハ：平成15年2月25日～3月2日）、石井研究員：創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業により米国スタンフォード大学医学部で細胞生物学的手法を用いたバイオテクノロジー応用医薬品の評価方法に関する研究に従事（平成14年9月23日～平成15年3月22日）。

業務成績

1. 特別審査 新薬6件について審査した。
2. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約30品目の新薬および医療用具の承認審査に関わる専門協議（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）、日本薬局方規格および試験法の改正作業、国際調和作業（医薬局審査管理課）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特性解析及び品質評価技術の開発の一環として、安定同位体標識化合物を内部標準物質としたLC/MSによる糖タンパク質性医薬品の単糖組成分析法を開発した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

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基盤研究の一環として、LC/MSを用いた電気泳動ゲル内タンパク質の一次構造及び糖鎖を含む翻訳後修飾解析法を開発した。細胞・組織由来目的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、各種FIAsH反応性タグペプチドをTNF- α に付加させる方法の検討を行い、タグペプチドの付加法の最適化を行った。annexin がラット小型肝細胞の特性指標として有用である可能性を免疫化学的検討から示唆した。（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、遺伝子組換え型及び脳下垂体由来甲状腺刺激ホルモンを用いて、LC/MSを用いた糖鎖プロファイリング及び糖ペプチドマッピングの生

物薬品の特性・品質解析、品質評価法、及び同等性・同質性評価法としての有用性を評価した。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について、最近の欧米の動向を調査するとともに、わが国に相応しい評価法を検討した。多機能性バイオテクノロジー応用医薬品の標準品とバイオアッセイの設定について、肝細胞増殖因子を例として調査研究を行い、他の生物薬品にも適用できる共通の留意事項を明らかにした。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、アデノウイルスベクターに混入する増殖性アデノウイルスの迅速・高感度検出法について検討を行い、infectivity PCR法の有用性を示した（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) ウロキナーゼ受容体、組織プラスミノゲン活性化因子およびマトリックスメタロプロテアーゼ-9のmRNA発現は、肝障害の指標となりうることを示唆する結果を得た（厚生労働省特別研究費）。

2) ミトコンドリア機能、カスパーゼ活性化、一酸化窒素等の画像化による肝細胞、内皮細胞等の細胞障害解析法の開発を開始した（厚生労働省科学研究費補助金）。

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物学的研究

1) 糖鎖の異なる4種類のヒト型フォリスタチンを分離し、それぞれ生物活性が異なることを明らかにした。

2) グルココルチコイドによる特異的な遺伝子発現促進のプロテアソーム阻害剤による抑制は共役抑制因子として作用するAP-1の構成成分であるc-fosの分解抑制によることを示唆する結果を得た。

3) ピリジルアミノ化及びLC/MS/MSを用いた組織・細胞由来複合糖質の糖鎖プロファイリング及び構造解析法を開発した（文部科学省科学研究費補助金）。

4) トロンボモジュリンがマウス乳癌MMT細胞の浸潤を促進することを明らかにした。

5) 細胞死に関わるカスパーゼによって特異的に切断される各種ペプチドおよびGFP類を結合させた融合タンパク質を作製し、カスパーゼの活性化を色の変化で捉えるプローブを開発した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究）。

6) GFP類とsrc homology domainを含むチロシンリン酸化反応検出用融合タンパク質を作製し、培養細胞に適用して発現させ、インビトロでチロシンリン酸化反応を蛍光変化で捉えることに成功した（文部科学省科学研究費補助金）。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究

1) 哺乳類の機能性タンパク質を植物で発現させる方法

に関する調査を行った。

5. MFタンパク質科学による創薬研究

1) 核内受容体 (RXR α , RAR, FXA) へのリガンド候補化合物の検索用レポータープラスミドを最適化させ、リガンド候補の検索を行い、複数種の新たなリガンド候補化合物を見出した。

生 薬 部

部 長 合 田 幸 広

概 要

当部では生薬、生薬製剤の品質確保と有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和を遂行している。さらに厚生労働省の共同利用型機器の管理・運営のとりまとめを行っている。平成14年度の組織再編により、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ため、当部の所掌業務が大きく広がった。

平成14年度当部の業務で特筆すべきことは、以下の二点である。まず、中国から輸入されたダイエットを目的とした未承認医薬品及び健康食品による健康被害の究明のため、部を上げて取り組んだこと、第二は、平成14年3月に西太平洋地区の5カ国6地域（日本、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、香港）のregulatory authorities と the relevant research institutions の関係者により発足したWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) のNomenclature and Standardizationに関するFHH Sub-Committee (Sub-C) Meetingを、平成14年5月21日から24日にかけて主催したことである。

前者は、有機化学部、毒性部の協力を得て、N-ニトロソフェンフルラミン (NFF) が、肝障害の原因物質である可能性が非常に高いことを明らかにし、その概要は、平成15年2月12日、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課から報道発表された。なお本研究は、厚生労働科学特別研究費「未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究」で遂行された。後者のFHH Sub-C Meetingは、当所28号館の会議室で開催し、参加者は、5カ国6地域、1国際機関33名（オブザーバー1名）であった。本会議では、お互いの局方について比較を行い、局方間の類似点と差違について、各国が良

く認識する必要が議論され、そのためのExpert working group (EWG) を設立することが了承された。さらに平成14年度の活動として、(1)各国の局方中に収載されている生薬の、名称と基原植物の比較、(2)各国の局方中の生薬のモノグラフ中の分析方法の比較、(3)各国の局方中の生薬及び、生薬分析に関する分析標準品のリスト化、(4)各国の局方中のvalidationされた生薬分析法のリスト化、(5)生薬の一般試験法に関する情報集積（局方収載、未収載を問わず）に関する5つのEWGが設立されることになり、各EWGの責任者と、各国のcontact personが決定された。さらに、本会議の決定に対応し、厚生労働科学特別研究として、生薬規格の国際調和に関する研究事業を遂行し、日本の薬局方の生薬規格等について国際的な発信を行った。

平成14年度の人事面の移動は衛研報告の120号に既に記載済みであり、退職者等はなかった。平成15年度では、4月1日付けで任期付きの研究員として、酒井信夫博士が採用された。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。同博士は引き続き、生薬の鑑定に関する研究を遂行されている。また、JICAのフィリピン薬局方プロジェクトの長期研修員として、Ms. Mieres Caroline Imelda Bandayrelを受け入れた（平成14年8月12～9月19日）。

海外出張は、以下のとおりであった。合田幸広：韓国食品薬品安全庁で開催された、International Seminar on Harmonization of Oriental Herbal Medicinesでの講演（ソウル、大韓民国、平成14年9月25日～27日）、花尻瑠理：アメリカ薬剤学会で発表（トロント、カナダ、平成14年11月9日～16日）。

業務成績

1. アリストロキア酸混入の恐れのある生薬（サイシン、ボウイ、モクツウ、モッコウ）を含有する生薬製剤並びに生薬類（80品目）についてアリストロキア酸の分析試験を行い、結果について医薬安全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、各都道府県より買い上げられたいわゆる脱法ドラッグ50品目50検体、痩身用健康食品115品目117検体について、それぞれ、1-ベンジルペラジン、 α -メチルトリプタミン、5-メトキシ-ジイソプロピルトリプタミン、 γ -ブチロラクトン、1,4-ブタンジオール及び、ノルエフェドリン、エフェドリン、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、脱エチルフェンフルラミン、シブトラミン、マジンドールの分析試験を行い、結果について医薬安全局監視指導麻薬対策課に報告した。またその際、試験検査用標準品として、脱エチルフェンフルラミンを製造した。

3. 健康食品中の未知成分の分析を行い、医薬安全局食品保健部新開発食品保健対策室に報告した。
4. 生薬分析用アリストロキア酸Iの準備調製を行った。
5. あへん（国産あへん16件、輸入あへん100件、計116件）中のモルヒネ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。
6. 新規鑑識用麻薬標準品として、塩酸 α -メチルトリブタミン（10g）及び1-ベンジルピペラジン（10g）を製造した。また、鑑識用麻薬標準品として75薬物を管理し、必要に応じて全国の鑑識機関に交付した。
7. 植物薬中の医薬品原料等について、承認内容に逸脱があるかどうか検討を行い、結果を医薬安全局監視指導麻薬対策課に報告した。
8. 医薬安全局監視指導麻薬対策課より依頼のあった約40品目について、食薬区分を目的として文献調査等を行った。
9. 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た。
10. 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。
11. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理、更新等のとりまとめを行った。

研究業績

1. 未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因解明のための研究において、収去品の大量抽出並びに、*N*-ニトロソフェンフルラミンの大量分取を行った。さらに、他の未知成分について抽出エキスの成分検索及び単離化合物の構造解析を行った。（厚生労働科学研究費・特別研究事業）
2. 未承認医薬品中の医薬品成分（*N*-ニトロソフェンフルラミン、シブトラミン、チロキシン等）の分析法について検討した。（厚生労働科学研究費・特別研究事業）
3. 生薬規格の国際調和に関する研究において、将来的な国際調和を踏まえ、各国の薬局方について共通点と相違点を認識することを目的として、日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の薬局方に収載された試験法並びに規格値について比較表を作成した。また、バリデーションされた分析法についても比較表の作成を行った。（厚生労働科学研究費・特別研究事業）
4. DNA配列の違いを利用した幻覚性キノコ（いわゆるマジックマッシュルーム）の鑑定法について検討を行った。各種幻覚性キノコ及び代表的な食用キノコ類のrDNA配列を解析し、国内に流通する幻覚性キノコの分類を行うと共に、TaqMan PCR法を利用した簡易鑑定法を開発した。（厚生労働科学研究費・医薬安全総合研究事業）
5. 幻覚性キノコの成分であるサイロシピンおよびサイロシンを免疫学的手法で検知するため、サイロシンをモチーフとしたハプテンを合成した。（厚生労働科学研究費・医薬安全総合研究事業）
6. 第14改正日本薬局方第二追補に新規収載予定生薬17種のうち、ジコッピについて確認試験法の検討を行い、TLCを用いた新規確認試験を設定した。（医薬局審査管理課に報告）
7. 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、1種の新規 norkaurane 型 diterpenoid 及び1種の新規 sesquiterpenoid を含む数種の kaurane 型 diterpenoid を単離し、その構造を決定した。
8. ハーブの成分研究の一環としてオータムセージ（*Salvia greggii*）の成分検索を行い、新規化合物を含む数種の clerodane 型 diterpenoid を単離し、その構造を決定した。
9. 過去に宮内庁から移管された生薬標本を整理し、生薬標本目録との照合を行った。
10. 臨床で炎症の治療に用いられている漢方処方で抗炎症作用を示した桔梗湯の構成生薬のカンゾウの抗炎症作用を検討した。ラットを用い綿球に試料を直接浸潤する局所投与により、高感度で抗炎症作用を検討する方法を確立し、この方法によりカンゾウの含有成分のグリチルリチンに抗炎症作用が認められた。
11. 「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、210処方のかかえる問題点を整理するとともに、新規に、一般用に加えるべき漢方処方について調査した。また、漢方処方のATC分類（Anatomical Therapeutic Chemical Classification）作業に協力した。（厚生労働科学研究費・医薬安全総合研究事業）
12. 徳川家康の薬「烏犀圓」中の構成生薬について引き続き、形態学的に確認を行った。
13. 麻薬及び向精神薬、覚せい剤、大麻等の依存性薬物について、定性・定量分析法、生体試料分析法並びに各薬物の解説を記した鑑定法マニュアルを作成した。（医薬局監視指導麻薬対策課に報告）
14. マジックマッシュルーム中の麻薬成分であるサイロシピン、サイロシピン及びそれらの代謝物について、血液、尿、毛髪等の生体試料中薬物分析法を検討した。（乱用薬物基礎研究費）
15. 薬物分析における頭髮以外の体毛利用の有用性について、実際の覚せい剤乱用者の試料を用いて基礎的検討を行うために、法規制薬物の中毒患者から体毛試料の提供を受けるにあたり生じる可能性のある倫理問題及びその対処法について、医療・科学・法律の専門家の意見をもとに検討を行い、本研究における試料採取のプロトコ

ールを作成した。(厚生労働科学研究費・医薬安全総合研究事業)

16. 患者から採取した血液中の薬物及びその代謝物濃度を測定するため、塩酸ゲムシタピンについて、生体試料中の分析法を確立し、そのバリデーションを行った。また、実際に患者から得られた血漿中薬物濃度を測定し、薬物動態解析を行った。(薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業)

17. 輸入あへんの分析法バリデーションに関する研究として、日本薬局方及び英国薬局方の定量法の相違による定量値への影響、再現性等について検討を行った。

18. 抗高脂血作用成分としてサトイモから単離された、monogalactosyl diacylglycerol (MGDG) 類及び、digalactosyl diacylglycerol (DGDG) 類を合成し、活性の検討を行った。(創薬等HS総合研究事業)

遺 伝 子 細 胞 医 薬 部

部 長 山 口 照 英

概 要

2003年4月にヒトゲノム情報の完全版が発表され、ポストゲノムは新たな時代を迎えようとしている。ゲノム情報に基づく新規医薬品の開発やテーラーメイド医療の開発に加え、プロテオミクスやメタボノミクス等、今までにない発想に基づく医薬品創製や診断技術の開発が進んでいる。一方では、ゲノム情報解明の急速な進歩や幹細胞学、再生医学の急速な進展により、遺伝子治療、細胞治療薬、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、安全性等を確保することがこれらの医薬品が国民に受け入れられ、有用な医療技術として発展していくのに最も求められていることである。

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、遺伝子細胞医薬部が昨年4月に(生物薬品部を主な母胎として振替)新設され1年が経過した。この間、遺伝子治療に関する日米欧のハーモナイゼーションに関する取り組みとして、ICHに新たな検討グループが作られた。また、薬事法の改正を受けて、生物由来製品の安全性確保の新しい枠組みが作られようとしている。診断用医薬品についても、薬事法改正に伴って診断情報リスクに基づくクラス分類と分類されたクラス毎に適切な規制を行うとい

う新たな行政施策が採られようとしている。

ミレニアムプロジェクトの中のゲノム・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3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を行うことができた。また、後者の研究プロジェクトに関しては、ウイルス感染性を高感度に検出する感染性PCRの開発やヒト血管内皮前駆細胞の特性指標の探索が進んだ。

最近の遺伝子治療臨床研究に関する大きなニュースとして、レトロウイルスを用いたフランスでの遺伝子治療における2件の白血病発症が挙げられる。先天性免疫不全症の唯一の根治治療として良好な結果が得られていたことから、よりその衝撃は大きく、メディアにも大きく取り上げられた。しかし、このような致命的な先天性疾患に関して現時点では治療法として他の選択肢がない場合には、完治する可能性とその副作用とのリスク・便益を図りながら治療法開発を進めていくことが求められるであろう。一方、細胞・組織加工医薬品としては、現在まで5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得られる可能性がある。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。国研として、このような革新的医療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、行政に科学的根拠を提供していくことが求められている。

人事面に関しては、水口裕之研究員が平成14年4月1日付で主任研究官に昇格されるとともに、平成14年7月に第7回日本遺伝子治療学会学会賞、9月に第2回万有薬剤学奨励賞、平成15年3月に平成15年度日本薬学会奨励賞を受賞された。平成14年12月1日付で審査センター審査第1部GCP査察官の永田龍二氏が当部主任研究官に配置換えとなった(審査センター併任)。また日本公定書協会医薬安全総合研究事業リサーチ・レジデントとして研究に従事してきた櫻井文教氏が平成15年4月1日付で第1室の研究員として採用された。平成15年4月1日付で川端健二研究員が主任研究官に昇格した。また、平成15年1月1日付で非常勤職員の細野哲司氏が日本学術振興会の特別研究員として採用され、同日付で豊田淑江氏及び古田美玲氏が重点研究支援協力員として採用された。平成15年1月、機構派遣研究補助員森聡子氏が退職された。

海外出張は以下の通りであった。水口主任研究官：第5回アメリカ遺伝子治療学会で発表（米国；平成14年6月5日～6月9日）；山口部長：遺伝子治療国際シンポジウム及び専門家協議に出席（米国；平成14年9月7日～14日）；山口部長：遺伝子治療国際シンポジウムで発表（韓国；平成14年10月22日～24日）。

業務報告

薬事・食品衛生審議会各種部会・専門協議などに協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療薬及び細胞・組織利用医薬品の特性と品質評価に関する研究

1) 細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保にする基盤研究の一環として、指向性細胞へのウイルス感染と感染細胞からポリスチレン球を用いた核酸抽出法を行い、さらに抽出したウイルスゲノムをPCRで検出する感染性PCRを開発した。前年度に確立したG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手法の正常細胞への適用について検討した。細胞由来タンパク質プロファイルの迅速・高感度解析法の開発として、培養上清に分泌される増殖因子等をイモビリン2次元電気泳動で分離し、MSを用いてその帰属を決定する方法を確立した。昨年に引き続いて臍帯血由来AC133陽性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。多分化能を有するヒト及びマウス胚性癌細胞を用いて、効率よく神経細胞に分化する系を確立した。（厚生労働省科学研究費補助金）

2) 医薬品の品質規格に係わる国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、ヒト由来の細胞・組織を用いた細胞治療用医薬品の製造と品質に関する米国、EU等の最近の動向を検討し今後とるべき方策を明らかにした。遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する国際的動向を踏まえた研究として、Infectivity PCR法によりアデノウイルスベクターに混入する増殖性アデノウイルスを従来法よりも迅速・高感度に検出可能であることを明らかにした。（厚生労働省科学研究費補助金）

3) ウイルス安全性に関する研究として、NAT法を医薬品のウイルス安全性試験に適用するための考慮すべき要素について検討した。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

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生化学的研究として、多形核白血球よりL-plastinを精製し、L-plastinの単クローン抗体の作製を行った。作製した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) 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として、HL-60細胞の好中球分化におけるG-CSF依存的な増殖促進のシグナル解析を行い、好中球分化・増殖にPKC δ の細胞内局在のダイナミックな変化が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

2) 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として、心肥大の発症および維持をもたらす要因としての心筋小胞体カルシウム制御遺伝子の発現異常の役割を検討した。（厚生労働省特別研究）

3) 血管平滑筋細胞内カルシウム制御系遺伝子および細胞分化に対する甲状腺ホルモンの作用に関する研究として、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網羅的に評価し、甲状腺ホルモンの血管平滑筋機能および病態における役割を検討した。（文部科学省科学研究費補助金）

4) 新規心不全治療薬としての核内受容体作動性遺伝子制御薬剤の開発に関する研究として、心筋細胞において甲状腺ホルモンとその誘導体による遺伝子発現誘導作用を網羅的に解析し、甲状腺ホルモン誘導体の収縮関連遺伝子選択性を検討した。（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

5) 哺乳類細胞のDNAポリメラーゼ ϵ の機能に関する研究として、DNAポリメラーゼ ϵ 及び相互作用する因子の細胞内挙動を解析し、転写制御およびクロマチンの構造変換への役割を検討した（文部科学省科学研究費補助金）

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品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として、複数の外来遺伝子を挿入できるアデノウイルスベクターの開発を行い、その諸性質を検討した。各種転写活性化因子の系統的機能評価を行い最適な発現効率をもつ遺伝子導入ベクターを開発した。ファイバーのHIループ領域とC末端領域に同時に外来ペプチドを挿入できるファイバー改変アデノウイルスベクターの開発に成功した。（厚生労働省科学研究費補助金）

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を目指して、アデノウイルス受容体と結合できないアデノウイルスベクターの開発に成功し、その遺伝子導入特性を解析した。（文部科学省科学研究費補助金）

3) 外来遺伝子の発現調節能を有した高効率遺伝子導入・発現系の開発を目指して、発現を正に制御できる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の改良を行った。（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

4) 低酸素センサーを介する虚血性および変性神経疾患の機序解明と新規治療薬開発を目的として、マイクログリア細胞における各種改変アデノウイルスベクターの遺伝子導入活性を検討した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

5. MFタンパク質科学による創薬研究

1) 核内受容体とそのリガンドによる心筋梗塞病態の抑制に関する研究として、甲状腺ホルモン的心筋芽細胞におけるnon-genomic作用の情報伝達系を解析し、心筋病態における役割を検討した。(医薬品機構受託研究費)

2) 遺伝子制御薬剤の効率的スクリーニング系の開発を目指して、ピアコア等を用いて核内受容体リガンドの効率的スクリーニング系の開発を行った。(医薬品機構受託研究費)

6. 診断用医薬品に関する基礎的研究

1) プロテオミクス手法を応用した新しい診断指標の確立に関する研究として、網羅的タンパク質発現解析手法として、2次元電気泳動法に関して検討を行い、発現差の見られたスポットからのMALDI-TOF/TOF型質量分析装置による同定に関する基礎検討を行った。

2) DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の有効性に関する研究として、Affymetrix社GeneChipおよびスライドタイプのオリゴDNAマイクロアレイを用いて、網羅的遺伝子発現解析を行うとともに、データ解析に関する基礎的検討を行った。

療 品 部

療品部長 土 屋 利 江

概 要

平成17年度、大幅な薬事法改正が施行される。これは、医療機器関連にかかる安全対策の抜本的見直しに伴うもので、人体へのリスクに応じた安全対策を講じるための医療機器のクラス分類を行うとともに、低リスク医療機器にかかる第三者認証制度や、高リスク医療機器にかかる販売許可制度が導入される。

組織工学医療用具は、細胞組織医療機器として医療機器に分類される。また、生物由来の医療機器・医薬品は、ヒトや動物由来の原料を用いた製品によるエイズやヤコブ病感染問題の反省を受けて、生物由来製品というカテゴリーを新設し、感染防止対策を柱とした改正を行った。

細胞組織医療機器のみならず、新医療機器も健全に発展する上で安全性・有効性評価にかかわる基盤的技術の確立や、試験法・ガイドライン等の徹底は特に必要である。

また、医療機器の安全性・有効性・品質管理、GMP、

GCPなど医療機器に関するこれらの重要な領域での専門家の育成を行うことが安全で有効な医療機器の開発を加速する。

本年度からはじまる医療機器の基準・ガイドラインを作成するための17の検討委員会に、療品部からの部員が参画する。また、国立保健医療科学院で行われている薬事衛生管理コースへ医療機器関連コースの充実を目的として、今年度から、佐藤道夫埋植医療用具室長が副主任として参画している。1年ごとに、充実をはかっているもの、研究員の絶対数が不足している。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が平成16年4月に独立法人化すると共に、医療機器の審査体制が構造的にも人的にも充実がはかられている。医療機器審査の科学的評価の土台の一翼を担っている当部の充実は、急務であり、関係する方々へのご協力を御願いとすると共に、療品部員が一丸となって、国内的にも国際的にもアピールする必要がある。

家庭用品では、化学物質審査規制法が改正され、環境中への動植物への影響評価、難分解・高蓄積性物質への規制の導入、事業者の有害性情報の報告義務付けなど化学物質の審査・規制制度の見直しが行われた。家庭用品の木材防腐処理品クレオソート油中に発がん性物質を高濃度検出し、厚生労働省では、現在、家庭用品規制法に基づく法規制を検討している。

人事面では、平成15年4月1日付けで、矢上健研究員は、主任研究官に昇任した。北海道大学薬学部助手高橋芳樹氏が生物薬品部との併任で採用された。松岡厚子主任研究官は平成14年1月から6ヶ月間、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、「染色体異数性誘発機構に関する研究」を終了し帰国した。朴正雄博士は、平成13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引き続き採用され、「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」を行い、平成14年10月多くの研究成果をあげ、韓国に帰国された。Md. Shahidur Rahman博士は、平成13年12月25日付けでHS流動研究員として引き続き採用され「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、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、多くの研究成果をあげて平成15年1月カナダのマニトバ大学医学部で研究を行うこととなった。平成13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従事し、平成14年8月からカナダのマニトバ大学医学部で研究を行うこととなった。平成13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」を引き続
ぎ研究している。平成13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、着実に研究成果をあげている。
平成14年9月からナノ流動研究員として柳樂 勤博士が
採用され、「新規組織代替材料の有効性・安全性評価手
法の開発に関する研究」に参画し、感染リスクがなく、
安全で有効かつ温度応答性新規人工フィーダーとその評
価手法の開発に着手している。平成15年1月1日付けで
Susan Matthew博士が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
手法の開発に関する研究」に従事している。中岡竜介主
任研究官は、平成15年4月14日より、ヒューマンサイ
エンス研究事業派遣研究者として、米国ミシガン大学歯
学部 David J. Mooney 教授の研究室へ、「DDS組込型組
織工学材料の開発と評価技術の開発に関する研究」で出
張している。

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14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：防カビ剤の 4-chloro-3-methylphenol
(*p*-chloro-*m*-cresol, PCMC), 4-chloro-3,5-dimethylphenol
(*p*-chloro-*m*-xylenol, PCMX)

細胞毒性試験：diethylene glycol mono-*n*-butyl ether
acetate (DEGBEA), di-*n*-butyl sebacate (DBS), octylated
diphenylamine (ODPA), styrenated diphenylamine (SDPA)

2. 国際調和、国際基準、細胞・組織医療機器

医療機器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 (Alexandria,
2002. 9, 土屋)

TC150WG11 (Tissue Engineered Implants) に出席し
た。日本側からは土屋、大串 (産業技術総合研究所テイ
ッシュエンジニアリング研究センター) 小川 (旭光学株
式会社) 堤 (京都大学再生医科学研究所), 酒井 (東レ
株式会社) が出席した。まず ASTM Committee F04 の取
り組みの報告後、日本側から土屋が Reform of biological
products regulation in Japan and Principle of good tissue
practice (GTP) for cellular and tissue based products に
ついて、大串が骨関節の再生医療に関する日本側の取り
組み、小川が骨再生材料ハイドロキシアパタイトの有効
性についてそれぞれ講演し、わが国の存在感をアピール
できた。WG11 だけで、8カ国、31名の出席し、わが国
への関心は高かった。

米国試験材料規格協会 (ASTM F04)「組織工学製品
の標準化委員会」マイアミ会議 (Miami, 2002. 11, 土屋),
カンザス会議 (Kansas, 2003. 5, 土屋)

平成14年11月の標準化会議では、シンポジウムが開
催された。土屋は gap junction が製品の安全性において
有用な指標となる内容の発表を行った。その結果、平成
15年5月の標準化会議で、gap junction の標準化作業を
開始する方針がコア委員会から伝えられたため、ドラフ
ト案を作成した。標準化会議では、軟骨、皮膚、骨、心
臓弁など重要な標準化作業が急ピッチではじまっている。

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 先端生命医科学研究所長) 細胞・組
織利用医療用具技術の近い再生医療技術の把握と、諸外
国における最近の規制、ガイドライン等について調査検
討した。

3. 医療機器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年度も開催し、生物学的
安全性ガイドラインの part 1 に相当する部分を生物学的
安全性評価の基本的考え方について記載した文書と、
part 2 以降の各試験法と分け、平成14年度内に全面的な
改正作業を終えた。平成15年3月26日日本医療機器関
係団体協議会主催で、ガイドライン改正内容の説明会を
土屋、依木、鈴木、(以上国立衛研、生物学的安全性)
東 (審査管理課, GLP) で行った。約700名の出席であ
った。

ISO/TC194 国内委員会は、委員長を中村から土屋へ
交代し、各WG活動を強化するために2人体制にした、
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 (土屋)、日本工業標準調査会 (JIS 関連：
土屋、配島、伊佐間)、医療用具技術専門委員会 (土屋、
伊佐間、中岡) 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

・医療機器・医療材料の力学的試験と安全性・生体適
合性に関する研究

・1. 整形インプラントの力学的試験のガイドライン化
に関する研究

整形インプラントの力学的試験のガイドライン化のた
めに、8種の試験法に絞り込み、その草案作成のための
試験内容の検討と会議を開催し、有用性等について議論
した。国際的に優れた試験法のガイドラインを作成する
(厚生科学研究費)。

・2. 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

PVC製医療用具に適用する医薬品の物性を指標として、煩雑な溶出実験を行うことなく可塑剤(DEHP)溶出度を予測する簡易評価系の開発を行った(厚生科学研究費)。

・3.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

コラーゲンおよびアルギン酸塩製品から効率良くエンドトキシンを回収する新規前処理法を開発した。また、低濃度のアルカリ処理により、材料の物性を保持した状態で、混入しているエンドトキシンを特異的に不活化できる可能性を見出した(厚生科学研究費)。

・4.医用材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

医用材料による即時型アレルギーを評価する手法の確立を目的として、試験物質の投与方法の違いによる各種指標の変化について検討した。OVAの投与回数は3回として最終投与から1週間後に血清IgE抗体価を測定するのが最も適切と考えられた。その際にアジュバントと一緒に腹腔内投与した時が感度よく検出でき、免疫反応を起こすには1回当たり1~10 μ g必要であった。感作の判定指標としては総IgE抗体価、抗原特異的血清IgE抗体価の他、抗原刺激による脾臓リンパ球のIL-4やIL-10産生量の測定も有効であった。Popliteal lymph node assay(PLNA)の可能性について、OVA及びcyclohexidine gluconateを用いて検討した(厚生科学研究費)。

・5.放射線照射を受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

医用材料存在下でのガンマ線照射によるエンドキシンの活性変化、照射材料の分子量変化と生体適合性に関する性状変化について検討した(原子力研究費)。

・6.医療用具・医療材料の有効性・安全性評価手法の開発に関する研究

遺伝毒性試験のためのモデル材料として4,4'-メチレンジアニリン(MDA)含有ポリウレタンを作成し、その培地抽出液と有機溶媒抽出物の染色体異常試験を実施すると共に抽出物中のMDAおよびPTMGの定量を行った。その結果、溶出量の差はあるものの、添加したMDAだけでなく材料中の成分も溶出されてくることが明らかとなり、染色体異常試験ではそれらの物質の複合効果を検出していることが考えられた。

・7.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

可及的に少量の医療材料で、感作性試験を実施できるサンプル調製法をモデル材料を用いて明らかにし、新試験法に採用した。モデル材料を皮膚貼付や、皮下と筋肉内に埋植し、組織反応の違いを明らかにした。

合金材料からの抽出サンプル調製液について細胞毒性試験を行い、適切なサンプル調製方法を示した。

遺伝毒性物質含有材料について、ISOの方法に従って

試験した結果、検出系によってはサンプル調製方法を改善する必要性が明らかになった(厚生科学研究費)。

・8.発生毒性物質のin vitro試験に関する研究

金属触媒の種類により、軟骨分化や神経分化に及ぼす影響は著しく異なった。

・9.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

パナジウムを含まないチタン合金は、従来のTi-6Al-4V合金に比べて、正常ヒト骨芽細胞の増殖及び分化を促進させることを明らかにした(特別研究費)。

・バイオ人工臓器に関する基礎的研究

・1.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

ヒト軟骨細胞分化は、添加した成長因子の違いにより、著しく異なった。ヒト軟骨細胞の力学的評価について、圧弾性率で測定した。正常ウシ軟骨組織の強度と比較した。ソフトコンタクトレンズ用ケア溶液は、ヒト眼組織の細胞(角膜上皮、実質、内皮)に著しい細胞毒性やギャップ機能抑制を示した(HS受託研究費)。

・2.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

肝細胞株に各種コネキシン遺伝子を導入し、肝機能の発現変化を解析した結果、あるコネキシン分子種は、重要な肝機能に関係していることを明らかにした(科学技術振興調整費)。

・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

・1.組織加工医療用具とウイルス感染動態に関する研究

生分解性高分子ポリマーからなる3次元スポンジでの感染細胞の動態とHIV-1の増殖動態はポリマーの種類により異なった(厚生科学研究)。

・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

ラットに同系、異系ラット由来免疫担当器官を12週、24週埋入するin vivoモデル系を用いて、免疫隔離膜の評価と評価指標を示した(厚生科学研究)。

・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

げっ歯類で発癌性が知られている医用材料上で形成された形質転換巣について、1176個の癌関連遺伝子をもつDNAチップを用いた遺伝子発現解析を行い、最も顕著に発現亢進が認められたのは3種の癌遺伝子であることが判明した。また、発現変化を示した遺伝子群でその産生タンパクの機能に認められた共通点は骨形成への関与で、既に報告されているラットを用いた材料の埋植試験での骨肉腫を含む腫瘍発生を裏付けるものであった

(厚生科学研究)。

・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

軟骨前駆細胞では、コラーゲンタイプⅡの発現と共に、軟骨型プロテオグリカン産生による分化誘導が認められた。トランスグルタミナーゼ活性は、軟骨分化との相関性が認められなかった(厚生科学研究費)。

・ナノレベルイメージングによる医療材料/細胞界面分子の機能と構造解析

・1. ナノテクノロジーを利用した材料の生体に対する影響解析

微細表面加工に利用されている自己組織化膜を利用して、まず単一の官能基のみを持つ表面を調製し、その表面との相互作用による細胞の変化を観察することで表面の性質が細胞に与える影響について考察した(厚生科学研究費)。

・2. プロテオーム解析に基づく材料界面細胞の発現分子イメージング

性質の異なる材料表面上で培養した細胞について、発現している蛋白質の差異をプロテオミクスの手法により解析する(厚生科学研究費)。

・微生物および微生物由来物質に関する研究

・1. リムルス試験の分析法バリデーションに関する研究

到達時間法を利用した比濁法リムルス試験の分析精度を評価した。また、カイネティック比色法リムルス試験データを用いたモデル解析により、到達時間法および反応速度法の分析精度を比較検討した(厚生科学研究費)。

・医療用具の滅菌バリデーションにおけるバイオバーデン菌抵抗性の変動要因の究明ならびに滅菌後の品質の確保

医療用具に使用される素材に拠って滅菌に対する抵抗性が異なる。素材の極性と抵抗性との関係をオゾン滅菌ならびに過酸化水素滅菌について調べた結果、素材の接触角とバイオバーデン菌の抵抗値との間には良好な相関性が認められた($r = 0.9$)。ポリサルフォンにオゾン滅菌した場合には、芳香族ハロゲン化合物ならびに bisphenol S が形成され、これらの化合物は *Micrococcus luteus* に顕著な生育阻害作用を示した。

・インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

・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)。

・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, ステンツの埋植情報の追加入力, 眼内レ

ンズ摘出事例のデータベースの維持を各学会に依頼して行った(経常研究費)。

・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、摘出眼内レンズの試料収集法、標準的分析法をほぼ確立した。また、摘出金属材料の分析に着手した(経常研究費)。

・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)。

・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、接合材の国内文献収集を行うと共に、米国の不具合報告データの用具別・材料別・年度別集計解析を行った(厚生科学研究費)。

・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

医療材料埋植後6ヶ月では、1ヶ月と同様コネクシン遺伝子発現と発がん性に関連するサイトカインの産生量に変化が認められた。10ヶ月では、コネクシン遺伝子の発現に関しては対照群と差異はなかった(厚生科学研究費)。

・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

・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、日本における接触皮膚炎の発生状況、新たな接触皮膚炎アレルギーに関する情報収集を進め、ゴム添加剤(チオウレア系加硫促進剤の diethylthiourea)、接着剤成分(*p*-tert-butylphenol formaldehyde resin)、防ダニ剤(dibutyl sebacate)等について日本語版、英語版の作成・改定準備を行った(移替予算)。

・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

メーカーへの問い合わせ・ホームページ検索・市販製品の表示内容の調査等により、失禁ケア製品に使用されていた抗菌剤・消臭剤の種類、成分名等の製品情報について実態調査を行った(移替予算)。

・3. 木材防腐剤クレオソート及びクレオソート処理品の安全性に関する調査研究

消費者でのアンケート調査、木材防腐剤(缶入り)・木材防腐処理品の製品表示のチェック、分析調査等により、(1)クレオソート処理品として枕木や杭等が市販されていたが、ヒトが皮膚接触する可能性が高いプランター・ラティス等のガーデニング用品、遊具等としてはほとんど市販されていなかった。(2)木材防腐処理品による健康被害としては、臭気成分による化学物質過敏症・呼

吸器障害が主であり、皮膚障害の発症は少数であった。(3)木材防腐処理品には健康被害の原因となりうる防腐剤の成分表示、健康被害の症状、緊急の対処法等が具体的に記載されていない場合がほとんどであった。(4)健康被害が発生した場合、ほとんどの場合健康被害の原因化学物質はわからないままであった。(5)化学物質過敏症・呼吸器障害・皮膚障害等の健康被害に関して、製品表示、化学物質等安全データシート(MSDS)が健康被害防止のための情報提供の伝達手段として十分に活用されていなかったことを確認できた。(6)クレオソート含有の木材防腐剤(缶入り)のほとんどが、「クレオソート中のベンゾ(a)ピレン濃度は50 ppm以下とする」というEUの新たな規制値を超えるベンゾ(a)ピレンを含有していた(厚生科学研究費)。

・4. 家庭用品における製品表示と理解度との関連及び誤使用・被害事故との関連の検証に関する研究(分担研究): 家庭用ゴム・プラスチック・繊維製品に起因するアレルギー性接触皮膚炎等の慢性的な健康被害に関する原因究明及び発生防止のための情報提供手段としての製品表示の評価に関する研究

消費者でのアンケート調査、製品表示のチェック、分析調査等により、(1)家庭用ゴム製品による健康被害としては、手袋によるアレルギー性接触皮膚炎(ACD)が主で、ラテックスアレルギーは稀であった。(2)ほとんどの場合健康被害の原因はわからないままであった。(3)家庭用ゴム手袋では、ACD・ラテックスアレルギー等の慢性的な健康被害に関する情報が製品表示、ゴム添加剤の化学物質等安全データシート(MSDS)に具体的に記載されておらず、健康被害防止のための情報提供の伝達手段としてほとんど有効に活用されてこなかったことを確認できた(厚生科学研究費)。

・家庭用品に含まれる化学物質の皮膚暴露の安全性に関する研究

膝装具のポリクロロブレンフォームラバー製パッドによる接触皮膚炎事例において、チオウレア系加硫促進剤のdiethylthioureaが原因化学物質となっていたことを確認した(移替予算)。

ポリクロロブレンフォームラバー製ウェットスーツによる接触皮膚炎事例において、使用された接着剤成分の*p*-*tert*-butylphenol formaldehyde resin (PTBP-FR)が原因化学物質となっていたことを確認した(移替予算)。

衛生加工された敷き布団の綿布による接触皮膚炎事例において、防ダニ剤として使用されたdibutyl sebacateが原因化学物質となっていたことを確認した(移替予算)。

手形採取用発色液による接触皮膚炎事例において、発色剤として配合された硫酸第二鉄により発色液の液性がpH約2.0と強い酸性になっていたことにより刺激性皮膚炎が発症したものと推定できた(移替予算)。

・家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

防カビ剤の4-chloro-3-methylphenol (*p*-chloro-*m*-cresol)と4-chloro-3,5-dimethylphenol (*p*-chloro-*m*-xylenol)のGC-MS及びHPLCでの同時分析法を作成した。

家庭用品公定法の繊維製品中のホルムアルデヒド量を現行の吸光度差から濃度で規制することを受け、地方衛研とのクロスチェックを行うとともに、HPLC法についても検討した(移替予算)。

11. 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細胞毒性強度を調べたところ、styrenated diphenylamine (SDPA)は中程度、diethylene glycol mono-*n*-butyl ether acetate (DEGBEA)、di-*n*-butyl sebacate (DBS)及びoctylated diphenylamine (ODPA)はいずれも弱いことがわかった(移替予算)。

環境衛生化学部

部長 安藤 正典

概要

平成14年3月に関田 寛主任研究官が定年退官した。また、千葉大学講師内山茂久氏を室内空气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。

当部が主任研究者として実施した他機関とのプロジェクト研究は、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气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。また、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」は、医学部、薬学部、工学部などの大学と化粧品企業等約30機関との共同プロジェクト研究を実施し、多くの成果を上げて終了した。

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

多型とアレルギーと発症の関係について研究を進めた。厚生科学研究「化学物質過敏症等室内空气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气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とを合わせて実施した。さらに、これを受けて、現在室内空气中化学物質としての総揮発性有機化合物（TVOC）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、水道水質基準の改正作業に伴う基準値設定情報の整理、検査体制や検査方法の開発、精度管理および精度保証体制の考え方などについて10回に及ぶ専門委員会や生活水道部会の資料の作成と審議を通して、水質基準の見直しの考え方を整理した。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、水道水質基準改訂のための研究を実施した。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、医薬部外品としての殺虫剤の等の改訂に関する暴露並びに指針についての考え方を整理した。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は終了した。

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・バングラディッシュ・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・バングラディッシュヒ素汚染地域の人の血液、尿、爪、毛髪及び食物等の試料についてヒ素の形態分析を行った。

業務成績

室内空気関係

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）。

化粧品・医薬部外品関係

平成14年度、環境第二室では、医薬品製造業等一斉

監視指導品目として、口紅中のタール色素類の定性試験を実施した。対象品目は、平成14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口紅165品目であった。調査した製品の内、1品目が表示異なるタール色素が用いられていた。また、6品目が、表示してある一部のタール色素を検出することが出来なかった。この結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。

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ヘキサクロロフェン及びピロガロールの試験法を作成し、報告した。（厚生労働省医薬局審査管理課）

医薬部外品としての殺虫剤指針の改訂作業を行った。水道水関係

水道水質検査精度管理調査を厚生労働大臣指定検査機関158機関および一定規模以上の水道事業者等が所有する46項目の水質検査が可能な機関のうち協力頂いた155機関について行い、検査結果の統計的解析および評価を行い報告した（厚生労働省健康局水道課）。

研究成績

1. 室内空気関係

1) 室内空気汚染物質の分析化学的研究

(1) 空気中のアルデヒド類の分析法に関する研究
ジニトロフェニルヒドラジン（DNPH）カートリッジを用いてアルデヒド類のHPLC一斉分析法を確立した。また、アクティブサンプリング法および拡散サンプリング法による屋内、屋外の測定結果は、ほぼ一致した良好な相関関係が得られた（厚生労働科学研究費）。

(2) 空気中の揮発性有機化合物（VOC）の分析法に関する研究

アクティブサンプリング法によるVOCの一斉分析法を検討した（厚生労働科学研究費）。

2) 室内空気中の化学物質の安全性評価に関する研究

(1) 殺虫剤、防蟻剤のヒトにおける毒化反応および解毒反応に関する異物代謝酵素に関する研究

ヒトではフェニトロチオンはシトクロムP450によりフェニトロチオン・オキシソンおよび3・メチル・4・ニトロフェノールに代謝されることを肝ミクロソームでのin vitro試験から明らかにした（産官学提携イノベーション創出事業費）。

(2) 防虫剤の代謝経路に関する異物代謝酵素系に関する研究

ヒトおよびラットにおけるp・ジクロロベンゼンの主代謝物は5・ヒドロキシ体であり、その代謝反応はCYP3Aサブファミリー分子種により行われることを肝ミクロソームでのin vitro試験から明らかにした（厚生労働科学研究費）。

(3) 肺に発現するCYP1B1に関する研究

ラット肺のCYP1B1 mRNAやタンパクレベルの定量法（RT・PCR法、ウエスタンブロッティング法）を確立した

(厚生労働科学研究費)。

(4) 有機溶剤のヒトにおける代謝に関する研究

トルエンはCYP2E1およびCYP2B6によりベンジルアルコール、*o*-クレゾールおよび*p*-クレゾールに代謝されることをin vitro試験(ヒト発現系シトクロムP450)から明らかにした(産官学提携イノベーション創出事業費)。

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品原料の規格に関する研究

(1) 化粧品に用いられているタール色素の分離・分析法を薄層クロマトグラフ法, 液体クロマトグラフ法で検討し, 市販の口紅及び化粧水の実態調査を行った。

(2) 化粧品に用いられている紫外線吸収剤の分離・分析法の検討を行った。

2) 三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

三次元ヒト皮膚培養モデルのEPI・606及びVitrolife・skin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での結果と比較検討した。(厚生科学研究補助金)。

3) 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

前年度に引き続いて, インド西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域を対象に被害住民の尿, 毛髪中あるいは食物中のヒ素汚染調査並びにヒ素汚染地下水を灌漑に用いている地域での土壌, 農産物中のヒ素汚染調査を行った。(環境省地球環境総合推進費)。

4) 三次元皮膚培養細胞に対する各種化学物質の影響評価に関する研究

ヒト表皮角化細胞, ヒト樹状細胞, ヒト皮膚繊維芽細胞から成る三次元皮膚培養細胞を構築し, その形態や分化状態を観察した。

3. 水道水質関係

1) 水質基準及び試験方法の設定に関する研究

(1) 農薬類の分析について:

ウレア系農薬(シデュロン, ダイムロン, ジウロン)およびスルホニルウレア系農薬(ベンスルフロメチル, イマゾスルフロメチル, ピラゾスルフロメチル), 8種類のLC/MS法による一斉分析法を設定した。(厚生労働科学研究「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) 有機物指標について

特定物質の標準溶液を作成し, 全国水道事業体に協力をしていただき過マンガン酸カリウム消費量と全有機炭素量として測定を行った, 両手法による有機物質の把握に関して検討した結果, 全有機炭素量の方が, 理論計算

値との一致度が過マンガン酸カリウム消費量に比べ優れていることが明らかとなった。(厚生労働科学研究「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) 臭気について

標準物質の統一試料を全国11事業体に配布し(2回), 官能試験を実施していただいた。官能可能濃度, 感じる臭いの種類等, 個人差による相違が大きいことが明らかとなった。また, 時期によっても感じ方が異なる場合があることが認められた。カビ臭については比較的まとまった回答が得られたが, 化学物質については個人的ばらつきが大きかった。(厚生労働科学研究「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) 水道水の安全性評価に関する研究

(1) 環境汚染物質による健康影響評価に関する研究

核内レセプター依存的な転写活性化を引き起こす水域環境汚染物質のスクリーニング法を開発するために, hCARの機能発現に関与するコアクティベーター(PGC-1)のクローニングを行った。

(2) 環境汚染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

モノメチルヒ素還元酵素GSTO 1・1をクローニングし, 既知の一塩基多型を導入して機能解析を行った。

(3) アフリカツメガエルの初期発生期に対する内分泌かく乱化学物質の影響

17β-エストラジオール(E2), ビスフェノールA(BPA), 4-tert-オクチルフェノール(OP)の曝露により, 転写量が増減する12遺伝子を同定した。9遺伝子は増加し, 3遺伝子は減少した。作用は, OP > E2 > BPAの順に影響が高かった。初期発生期の段階で3種の化学物質曝露による異常誘発に, エストロゲン受容体αの関与する経路と受容体の関与しない経路があることを明らかにした。OPやBPAで見られた異常誘発は受容体を介さない経路で起きている可能性が示唆された。これらの化学物質の曝露について, 四細胞期と神経胚期の間が感受性の高いことを明らかにした。(国立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」)

(4) ヒメダカの初期発生期に対する内分泌かく乱化学物質の影響(熊本県立大学との共同研究)

受精卵を用いた14日間の曝露においては, 孵化率の最大無作用濃度はOP > E2 > BPAの順で, 影響が弱くなっていた。死亡率も同様の傾向が認められた。孵化後24時間の稚魚を用いた96時間曝露の死亡率の最大無作用濃度はOP > E2 > BPAの順であった。(国立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」)

(5) 親水性かつ難分解性有害化学物質の動態

LC/MS法によるアクリルアミドモノマーの分析方法を検討した。臭素酸の全国的な水道水源域の実地調査を行った。(国立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性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」)

(6) 浄水場汚泥および浮上物質のエストロゲン様活性の評価

10事業体11試料の浄水場汚泥および浮上物質から調製した抽出濃縮試料について、GC/MS法による含有物質の検索を行ったが、特異的な物質の同定は出来なかった。

浮上物質(1試料)および汚泥(3試料)に関して、エストロゲン受容体結合能と対応する誘導酵素活性を指標としてエストロゲン様活性の有無を評価した。(厚生労働科学研究「水道におけるフタル酸ジ・2・エチルヘキシルの濃縮機構等に関する研究」)

3) 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

(1) UDP・グルクロン酸の機能と発現制御に関する研究

UGT1A3, 1A4及び1A6をクローニングした。

COS-1細胞で発現させた変異型UGT1A9(D256N)及びUGT1A10(M59I及びT202I)の機能解析を行い、野生型と比較してUGT1A9 D256及びUGT1A10 T202Iではグルクロン酸抱合活性が低下することを明らかにした。

4) MFタンパク質科学による創薬研究

(1) 糖尿病等代謝疾患関連遺伝子の発現制御薬剤の探索と評価

PPAR γ およびRXR α への親和性の差違と転写活性への作用を、合成化学物質のリガンドを用いて比較検討した。また、天然有機物質の受容体リガンドとしての活性スクリーニングを行った。

5) その他

(1) AOCの全国実態調査結果と有機物との関係：

阪神水道事業体と共同研究

(2) 1,4-ジオキサンおよびMTBEの全国実態調査の結果

6) 香川聡子博士がInternational Symposium on Bio-Trace Elements 2002でモノメチルヒ素還元酵素GSTO 1・1に関する研究成果を発表し、Best Poster Award(YIES)を受賞した。

食 品 部

部 長 米 谷 民 雄

概 要

食の安全が注目されるなかで、当所食品部門の中心的

な部として、例年にもまして多数の業務を実施した。特に、昨年4月に報告された食品中のアクリルアミドの問題に対しては、迅速に対応した。組織に関しては、食品アレルギー業務の緊急性・重要性が総務省に認められ、平成15年10月に食品部第四室が増設されることになった。

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、アクリルアミド、有害重金属、放射性物質等の食品中有害物質の分析法の改良と実態調査、各種汚染物質の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、健康食品の有害物質の分析などである。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、空席であった食品部第三室研究員に長岡恵博士が平成15年4月1日付けで採用された。また、科学技術振興事業団重点支援協力研究員の張替直輝氏が平成14年7月31日付けで退職し、代わりに佐藤雄嗣氏が平成14年8月1日付けで科学技術振興事業団重点支援協力研究員として採用された。食品・化学物質安全総合研究事業リサーチ・レジデントの和久井千世子氏が平成15年3月31日付けで退職した。

海外出張としては、松田りえ子室長は第24回コーデックス分析法サンプリング部会に参加するため、ハンガリーに出張した(平成14年11月16日～24日)。礪山浩室長は、OECD第7回新規食品・飼料の安全性に関する会議に出席するため、フランスに出張した(平成15年2月11日～15日)。村山三徳主任研究官は、畜水産食品中残留動物用医薬品の日本の規格基準、試験法、検査体制について講演するため、台湾に出張した(平成14年9月17～21日)。

業務成績

(1) 厚生労働省食品衛生検査指定検査機関の協力の下に、食品衛生法の残留農薬試験法の見直しに関する研究を実施し、メトプレン、トリフルミゾール等の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農薬試験法への5農薬の追加を検討した。さらに動物性食品への残留農薬基準設定を目指し、50農薬のGC/MSによる測定条件を検討した(食品等試験検査費、医薬局食品保健部基準課)。

(3) 地方衛生研究所職員3名を対象に、食品中ダイオキシン分析法講習会(2週間)を実施した(医薬局食品保健部監視安全課)。

(4) 味噌、醤油、日本酒中のコウジ酸に関する調査報告

- を行った(食品等試験検査費,医薬局食品保健部基準課)。
- (5) 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者研修会(平成14年7月)において,理化学検査手法の精度管理における留意点について講習を行った。
- (6) 保健医療科学院食品衛生化学コース(平成15年2月)において,コーデックスにおける分析法について講習を行った。
- (7) 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2名に対し技術研修を行った(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新規残留基準設定に伴い,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。
- (9) 厚生労働省食品保健講習会(平成15年2月)において,平成14年度に告示された残留動物用医薬品分析法について技術講習を行った(医薬局食品保健部)。
- (10) 厚生労働省食品保健講習会(平成15年2月)において,平成14年度に通知されたアレルギー物質特定原材料検出法について,技術講習を行った(医薬局食品保健部)。
- (11) HACCP連絡協議会主催第4回HACCP専門家講師フォローアップ講習会で技術講習を行った。
- (12) 国立保健医療科学院主催食品衛生管理コース(平成15年2月)で食物アレルギー及び遺伝子組換え食品の表示と検知法について講義を行った(国立保健医療科学院)。
- (13) 遺伝子組換え食品の検査法について各地方衛生研究所から12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)。
- (14) 横浜検疫所のモニタリングで検知した安全性未審査の遺伝子組換えトウモロコシの確認を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (15) 横浜検疫所のモニタリングで,分別流通管理されたトウモロコシに安全性審査済みの遺伝子組換えトウモロコシの5%以上混入が検出されたため,その確認を行った(医薬局食品保健部企画課)。
- (16) 安全性未承認遺伝子組換えパパイアの定性試験法及び安全性審査済み遺伝子組換え大豆の定量試験法の外部精度管理を行った(医薬局食品保健部監視安全課)。
- (17) アガリクス中の有害物質含有量の調査を行った(医薬局食品保健部基準課)。
- (18) 厚生労働省食品保健講習会(平成15年2月)において,食品中のアクリルアミドについて講習を行った(医薬局食品保健部)。
- (19) 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)。
- (20) ISO/TC69国内委員会第4分科会委員として協力した。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(農林水産省)に協力した。

- (21) コーデックス第4回バイオテクノロジー応用食品特別部に日本代表で参加した。
- (22) 薬事・食品衛生審議会の残留農薬部会,添加物部会,ダイオキシン特別部会,新開発食品調査部会,残留農薬暴露評価調査会,残留農薬調査会,精度管理調査会,組換えDNA技術応用食品評価調査会に協力した。また,残留農薬安全性評価委員会,残留農薬分析法検討委員会,健康食品等健康危害管理実施連絡会議および同幹事に協力した(いずれも厚生労働省医薬局食品保健部)。他省庁関係では,中央環境審議会土壌農薬部会,農薬専門委員会,農薬登録保留基準設定技術検討会分析法策定分科会,ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会(環境省),農業資材審議会農薬分科会,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,動物用医薬品残留問題調査会(農林水産省),農作物等有害物質総合調査検討会(重金属)(農林水産省委託),化学物質魚介類汚染調査検討会(水産庁委託)に協力した。

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)測定を用いたレバー中の残留農薬分析法を開発した。また,市販の肉類,動物内臓,魚介類について汚染実態調査を行った(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

- (2) 残留農薬分析の効率化と精度向上に関する研究

残留農薬分析の効率化のためにGC/MSにおける昇温気化大量注入法の導入を検討し,分析条件の最適化を行った(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

2. 食品汚染物の調査,監視および検知システムの確立とその応用

- (1) ダイオキシン類測定法の開発・改良に関する研究

市販魚中のダイオキシン類を検出する迅速法としてAhイムノアッセイを検討し,従来法である高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計(HRGC/HRMS)の測定結果と比較した。また,食品中のダイオキシン類分析におけるアルカリ分解の影響について評価を行った(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

- (2) 食品中ダイオキシン類のリスク低減化に関する研究

ダイオキシンの毒性発現に対する植物性食品抽出物の影響を検討するために先ず植物性食品成分自体のバイオアッセイ系への影響(アッセイ系活性化作用)を検討した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

- (3) ダイオキシン類の摂取量等に関する研究

トータルダイエットスタディによって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,1.63

pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

(4) 食品中アクリルアミドの含有量および調理加工による増減に関する研究

LC/MSおよびGC/MSによる食品中のアクリルアミド分析法をそれぞれ確立し、各種食品179試料のアクリルアミド含有量を調査した。さらに加熱調理によるアクリルアミド生成についてモデル試料、農産物粉体および生鮮農産物を用いて検討した（厚生労働科学特別研究）。

3. 食品中の残留動物用医薬品の分析法に関する研究

(1) 食品中の残留動物用医薬品の残留基準設定に伴い、ストレプトマイシン等3項目の残留試験法を開発した（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

(2) 食品中の残留動物用医薬品のモニタリング拡充のため、アバメクチン等14項目の残留試験法を開発した。

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) 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

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45カ所での食品中汚染物検査データ20万件を収集し、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ツト試料中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（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

(2) 鉛摂取量の信頼性確保のために、食品中の鉛分析の技能試験を実施した（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

(3) マグロ類からの水銀及びメチル水銀摂取量推定に関する研究

マグロ中の水銀およびメチル水銀濃度と、国民栄養調査から集計した年代別マグロ摂取量に基づき、マグロからの水銀およびメチル水銀の一日摂取量を推定した（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

5. 精度管理に関する研究

(1) 8機関についてダイオキシン分析の外部精度管理を行った。外部精度管理試料（茶）を作製した（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

(2) HPLC分析における内部標準法の精度推定を行い、精度の観点から内部標準法を評価した。競合ELISA法の誤差構造を検討し精度予測を行った。（HS財団受託研究）。

(3) 遺伝子発現解析データにおける変化の有意性の評価法を検討し、コントロールとトリートメント各1回のデ

ータから、有意な発現変化を選択する方法を開発した。

6. 食品成分の構造と機能に関する研究

(1) ポリフェノールの抗アレルギー作用に関する研究
ブドウ種子由来プロシアニジン高分子画分がキナーゼ活性化に影響することなしに、肥満細胞からのメディエーター遊離を抑制することを示した（特別研究）。

7. 新開発食品の安全性・有効性に関する研究

安全性未承認遺伝子組換えパパイヤの定性試験法および安全性審査済み遺伝子組換え大豆の定量試験法の外部精度管理を行った。

(1) 新機能素材の食品化学的評価と分析に関する研究

(i) リンゴポリフェノールの腸管免疫担当細胞への影響を検討した（HS財団受託研究）。

(ii) コンドロイチン硫酸の抗アレルギー・活性と活性構造相関を評価した（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

ソバアレルギーに関して、ソバアレルギー患者血清と反応する111 kDaのタンパク質の存在を明らかにした（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

8. 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

(1) 遺伝子組換えジャガイモ定量分析法の開発と評価

安全性審査を終了した遺伝子組換えジャガイモNewLeafならびにNewLeaf Plusのそれぞれについて、定量PCR法を用いた分析法確立のための検討を昨年度に継続して行い、定量用プライマー対、プローブセットに加え、定量用標準分子を開発した。さらにスクリーニングを目的とし、Cry IIIAを標的遺伝子とした定量系の開発も行った。また、ジャガイモを対象に既存法を用いた場合、定量分析法に供するのに適したDNAを抽出することが困難であったため、DNA抽出法の検討を行った。さらに、開発された定量分析法の評価を行うに当たり必要となる疑似混入試料についての検討を行った（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

(2) 遺伝子組換えジャガイモ定性分析法の開発

遺伝子組換えジャガイモNewLeafならびにNewLeaf Plusに加え、平成15年2月現在、審査継続中であるNewLeaf Y3系統中2系統が承認の見通しとなった。このことを受け、NewLeaf Y系統別特異的定性検知法の開発を行った。またさらに、モニタリングを目的とし、上記NewLeafならびにNewLeaf Plusを含む安全性審査を終了した品種についても定量分析法の一部を準用し、定性分析法への適用可能性についての検討を行った（厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究）。

(3) 安全性審査が終了していない食品の簡易定性法の確立と評価

新たに抗ウイルス性遺伝子組換えパパイヤの簡易検知

法としてGUS(β -glucuronidase)アッセイによる組織化学的検知法を確立した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

(4) 遺伝子組換え食品定量分析法における加工影響の評価

現在までに開発されたトウモロコシ5品種を対象とした定量分析法の適用範囲は、穀物に限定されている。これは理論上、加熱等の加工を受けた食品においては測定対象であるDNAが変質し、真値を求めることが難しいと予想されるためである。この点について知見を深めることを目的に、遺伝子組換えトウモロコシGA21穀粒を原材料としたモデル加工食品を作製し、加工による定量値への影響を、原材料を対象とした場合に得られる定量値との比較として調査した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

(5) 新規遺伝子組換え食品の定量分析法の開発

平成15年2月現在、新たな遺伝子組換えトウモロコシとしてMON863, TC1507, NK603の3品種が安全性審査を終了し、法的に流通可能な状態となっている。このため、今後これら新品种が実際に国内流通することが予想され、それらをモニタリングする必要が生じる。そこで、新品种遺伝子組換えトウモロコシ3品種を対象にした定量分析法開発のための検討を行った(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

(6) 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

大腸菌で発現させたCry9Cタンパク質の人工胃液、人工腸液による分解性試験をおこなった(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

9. 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

(1) 平成14年度の実績から通知法案を作成した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

(2) 食品中特定原材料のPCR法およびウエスタンブロット法のinter-laboratory validationを検討した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

(3) 食品中特定原材料のイムノクロマト検出法の開発を検討した。

10. 天然有害化学物質に関する研究

食品中のパツリンの標準分析法を確立することに協力した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

11. 必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究

2001~2002年度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およびアニリン添加ナタネ油による有毒油症に関する文献を調査した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

12. 食品香料の規格および摂取量に関する研究

食品香料の規格のあり方を検討するために、18類の香料化合物約2000化合物に設定されている国内各社の規格を調査した。また、食品衛生法の別表第2の78品目について、年間使用量およびPCTT法による推定摂取量を求めた。さらに、一般食品添加物の確認試験に赤外吸収スペクトル法を採用する際の、参照スペクトルのあり方について検討した(厚生労働科学研究費食品・化学物質安全総合研究)。

13. HPLC/HR・ICP・MS法による金属と食品成分・生体成分の結合の解析

マウス骨髄細胞中の必須金属および硫黄の存在状態を、HPLC/HR・ICP・MS法により解析した。また、ヒト血清中におけるバナジウムのトランスフェリンへの結合状態を解析した。

14. 放射性物質試験法に関する研究

衛生試験法・注解の放射性物質試験法に収載するための、ICP・MSを用いたプルトニウム測定法の妥当性、特にウランとの分離法について検討した。

食 品 添 加 物 部

部 長 棚 元 憲 一

概 要

平成15年4月1日付で久保田浩樹研究員、杉本直樹研究員、秋山卓美研究員が主任研究官に昇格した。生活安全総合研究推進事業のリサーチ・レジデントとして研究に従事してきた長岡恵博士は、平成15年4月1日付で当研究所食品部に採用され、異動した。

海外出張としては、秋山卓美研究員が平成14年8月3日より一年間の予定で米国ワシントン州立大学生物化学研究所に留学中である。棚元憲一部長がPDA・USP 合同会議で招待講演のため米国(フロリダ、フォートマイヤーズ、平成14年5月19~24日)に、エンドトキシン国際学会での成果発表のため米国(ワシントン、平成14年7月17~23日)に、さらに薬局方国際調和の専門家会議出席のためフランス(ストラスブルク、平成15年1月12~17日)にそれぞれ出張した。河村葉子第三室長が第59回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためジュネーブ(平成14年6月3日~15日)に、またACS年会で招待講演のため米国(ボストン、平成14年8月17~25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。平成14年度は食品に関する社会問題が大き

く取り沙汰され、食品添加物関連においても、未指定添加物である香料使用による大量回収問題、同じく輸入食品中の未指定添加物フェロシアン化物事件、既存添加物のコウジ酸発ガン性疑惑等多数の問題に対する行政対応に追われた。これらの事件に対する行政対応措置として、それぞれ根本的な香料の安全性評価法の検討、国際的に安全と認められ、広く使用されている未指定添加物の国主導による指定化、さらに既存添加物の安全性の見直し、といった大きな政策が打ち出され、その流れに乗って今年度以降も引き続き当部はその対応に追われることになる。

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、食品中から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TBHQ及びサイクラミン酸を取り上げ、食品中の分析法を改良し、地方衛生研究所2機関、指定検査機関3機関の参加による共同実験を実施した（未指定添加物対策費、医薬局食品保健部監視安全課）。
- (3) 新規指定食品添加物「フェロシアン化物」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) 小麦中の過酸化ベンゾイルのHPLCによる定量法及びLC/MSによる確認試験法を作成し、安息香酸と分別定量が可能であること、過酸化ベンゾイルは小麦に添加されると急速に分解して一部は安息香酸となることを示した（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日摂取量調査では、地方衛生研究所6機関の協力の基に、アセスルフアムカリウム、スクラロース、キシリトール等の8種の甘味料の摂取量を求めた。また、添加物としての表示があった個別食品中含量も同時に測定して計算上の摂取量を求め、食品群として測定した値と比較検討した（食品添加物基準策定費、医薬局食品保健部基準課）。
- (6) 健康食品素材としても用いられる天然甘味料テマリョウチャ抽出物中の加水分解型タンニンの構造について検討した。また同時に本抽出物の確認試験法を開発した（食品添加物基準策定費、医薬局食品保健部基準課）。
- (7) 乳幼児用玩具へのフタル酸エステル類の使用規制に関連して、市販玩具の材質及びポリ塩化ビニル製品における可塑剤について調査を行った（容器包装規格基準等作成費、医薬局食品保健部基準課）。
- (8) 薬事・食品衛生審議会における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）、新開発食品検討調査部会新開発食品評価第一調査会（医薬局食品保健部新開発食品保健対策室）、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、生物試験法委員会、総合委員会、PDG関連調整会議、伝達性海綿状脳症対策調査会、保険医療専門調査会（医薬局審査管理課）、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構技術評価委員会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) 食品香料の規格定量法及び不純物に関する研究

天然香料中の残留溶媒の分析法としてヘッドスペース・GC/FID（MS）法による限度試験法を作成し、妥当性を検討した（厚生労働科学研究費、医薬局食品保健部基準課）。

(2) 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

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、天然添加物中のアレルギー物質検出法としてマウス膝窩リンパ節測定法を検討した。食品添加物公定書の中で有害試薬を使用している試験法の代替試験法案の適用可能性を調査した（厚生労働科学研究費、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) 行政検査を基にした摂取量の推定に関する研究

2003年度に実施予定としている地方公的機関による食品中の食品添加物含有量測定データのデジタル収集、データベース化のために、データ収集用ファイル、データベースファイル等のシステムを整備した（厚生労働科学研究費、医薬局食品保健部基準課）。

(2) 食品中の未許可添加物の分析法の開発

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（厚生労働科学研究費、医薬局食品保健部基準課）。

(3) 天然添加物の化学的安全性確保に関する研究

ラット90日間反復投与毒性試験実施品目のキダチアロエ抽出物、ジャマイカカссия抽出物等9品目の既存添加物の成分研究を行った（厚生労働科学研究費、医薬局食品保健部基準課）。

3. 器具・容器包装等に関する研究

(1) 器具・容器包装の規格試験法の精度向上に関する研究

ポリ塩化ビニルのジブチルスズ化合物試験法について、安全性が高くしかも高精度である代替法を確立した（厚生労働科学研究費、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

合成樹脂製器具・容器包装の規格基準のうち、ポジティブリスト及び溶出試験法について、諸外国の調査を行い、欧米と我が国の比較を行い、我が国におけるこれら

の方向性を検討した(厚生労働科学研究費, 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

米国, ドイツ及び欧州連合におけるリサイクル包装材の安全性確保のための法規制及びガイドラインを精査し, それらをもとに, 我が国のリサイクルプラスチックの食品用途への使用に関する基本的な考え方をまとめた(厚生労働科学研究費, 医薬局食品保健部基準課)。

(4) 国際標準化機構における玩具の規格基準に関する研究

玩具からのヒ素, カドミウム, 鉛, 水銀等8元素の溶出限度を定めているISO 8124-3について, その内容, 試験法の検討, 我が国で流通する玩具の試験等を行った(厚生労働科学研究費, 医薬局食品保健部基準課)。

(5) 紫外線吸収剤及びベンゾフェノン誘導体のエストロゲン活性に関する研究

食品用途の合成樹脂に使用される紫外線吸収剤及びベンゾフェノン誘導体について, 酵母Two-Hybrid試験によりエストロゲン活性を調べたところ15化合物で検出された。また, 構造活性相関についても検討した(文部科学省科学研究費)。

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株の作製を行った(厚生労働科学研究費, 医薬局審査管理課)。

5. その他の研究

(1) 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

医薬品製造における無菌操作法で重要である, ろ過滅菌やSIP/CIPの無菌性検証を中心に, 付随する微生物管理手法について研究を行った。各種無菌関連試験法, ガイドラインの作成, さらには微生物モニタリング法の開発等に大きな成果を得た。また製薬用水の現状分析を行い, 局方整備及び国際調和の問題点を提示した。(厚生労働科学研究費, 医薬局審査管理課)

(2) エイズ医薬品候補スクリーニング研究

企業および大学より提供された230検体についてマイクロプレート法, magic-5アッセイ, 巨細胞形成による抗HIV活性スクリーニングを行った。magic-5アッセイでは14サンプルにおいて, マイクロプレート法ではそのうち13サンプルにおいて, 巨細胞形成においてはさらにそのうちの11サンプルにおいて抗HIV活性が認められた。(厚生労働科学研究費, 医政局研究開発振興課)

食 品 衛 生 管 理 部

部 長 山 本 茂 貴

概 要

平成14年度は, 食品等製造工程における微生物制御のための研究, 食品における微生物学的リスクアセスメントに関する研究を発展させた。業務関連では貝毒検査の制度管理, 魚介類におけるサルモネラ属菌の汚染実態調査を行った。調査研究として, 1) 食品由来リステリア症に関する研究, 2) サルモネラ菌の制御に関する研究, 3) 鶏卵におけるサルモネラ, 貝類における腸炎ビブリオ, カキにおける小型球形ウイルスのリスクアセスメントに関する研究を行った。

人事面では, 平成14年4月より, 重松美加博士(国立感染症研)を共同研究員として, 奥谷博士を厚生科学研究補助金により流動研究員として, 15年4月からは春日文字第3室長が安全情報部第2室長に配置換えとなった。また, 山崎学博士を同補助金の流動研究員として迎えた。

海外出張に関しては, 山本茂貴部長が平成14年5月27日から30日まで, FAO/WHOによる食品のバイオテロ対策に関する会議出席のためスイスジュネーブに出張した。さらに, 平成14年11月10日から16日まで第37回UJNR有毒微生物部会日米合同会議出席のため米国サンフランシスコに出張した。五十君静信第1室長は平成14年部長と同じくUJNRで出張した。春日文字第3室長は2002年5月9~12日, 中国, 北京FAO(国連食糧農業機関)/WHO(世界保健機関)/ILSI(国際生命科学研究所)による微生物学的リスクアセスメントに関するワークショップでの講演(中国予防医学アカデミー栄養食品衛生研究所からの招聘)のため出張, 2002年7月23~28日, アメリカ, メリーランド州アデルフィへ第1回微生物学的リスクアセスメントに関する国際学会での講演(FDAの食品衛生応用栄養部とメリーランド大学の合同研究所(JIFSAN)からの招聘)のため出張した。2002年11月1~15日, チリ, プコン国際食品微生物規格委員会(ICMSF)年次会議出席(国際食品微生物規格委員会(ICMSF)からの招聘)のため出張した。2003年1月6~11日, マレーシア, クアラルンプールへ国際協力事業団マレーシア食品衛生プロジェクト指導(国際協力事業団短期専門家としての派遣)のため出張した。

業 務 成 績

乳等省令の改正の根拠となるQ熱病原体の死滅温度に関する検討

貝毒の精度管理に関する業務(第2室), 青森県衛生研究所による貝毒検査の精度管理を行った。

研究業績

平成14年度は

1. 食品中の微生物のリスク評価に関する研究（厚生科学研究）

タイにおける赤貝消費に伴う腸炎ビブリオのリスク評価を行い、日本でのリスクアセスメントモデル構築の基礎とした。カキにおける小型球形ウイルス（ノーウォーク様ウイルス）のリスクプロファイルと汚染実態並びに食中毒実態調査を行い、汚染ウイルス量の実態および発症ウイルス量の実態を調査した。ここでの手法は今後食品微生物の規格・基準策定の科学的根拠を与える元となる。

2. ビブリオバルニフィカスによる重篤な疾病に関する研究（厚生科学研究）

汽水域に生息する魚介類はビブリオバルニフィカスに汚染されていることがあり、肝臓に肝硬変などの疾患を有する人が生の魚介類を喫食することにより、重篤な敗血症を発症し、死に至ることがある。14年度はこれまでの発生動向等疫学的調査と、食品からの検査法の検討および食品や患者由来株の遺伝子解析を行った。その結果、過去20年で100例ほどの患者発生が報告されており、十数%が死亡していた。死亡した患者はいずれも肝臓に疾患を有していた。遺伝子解析では、食品及び患者由来株を比較するためのPCRを開発した。また、食品からの菌株分離を効率よく行う方法を開発した。

3. 食品中のリステリアによる健康被害に関する（厚生科学研究）

全国2500カ所以上の病院にアンケート調査を行い、食品由来のリステリア症発生について調査を行った。リステリア症は年間約80例ほど発生しているが、食品との関連を示唆する症例は無かった。肉類、及び乳製品の一部及び生鮮魚介類の一部からはリステリアモノサイトゲネスが分離された。特に肉類の汚染率は高かった。

4. 食品および環境中の食中毒原因菌の病原因子に対する免疫学的高感度検出法に関する研究（HS財団）

サルモネラ菌の特定タンパク質を解析し、病原性発現の新たなメカニズムの解明に糸口を与えた。また、そのタンパク質を対象として免疫学的診断法の開発を行った。

5. 食中毒菌および毒素のレセプター結合能等を応用した検査法の開発とその評価法の確立（HS財団）

これまで、微生物の検査法として培養法や免疫学的方法が数多く開発されてきたが、食中毒菌に特有の糖鎖や毒素に結合するレセプターを応用して食品及び環境中の食中毒菌を検出する方法を開発するための基礎的研究を行った。

6. 食品中のアフラトキシン分析法に関する研究

多機能カラムを用いる分析法には、種々の欠点が指摘されていることから、イムノアフィニティークラム法及び

その他の方法のうちイムノアフィニティークラム法について検討した。

7. 牛乳及び乳製品中のアフラトキシンM1の汚染調査

昨年度分析した全ての牛乳からアフラトキシンM1が検出されたことから市販されている牛乳、或いは乳製品の全てがアフラトキシンM1汚染を受けている可能性が大である。その由来は輸入されたコーンなどの配合飼料と推定されることから、これらの因果関係をも明らかにするために牛乳中のアフラトキシンM1実態調査を行っている。

衛生微生物部

部長 高鳥 浩 介

概 要

当部は、平成14年4月から4室体制となり、各室で所掌事務のうち医薬品、医薬部外品、化粧品、医療用具、食品等に関連する有害微生物およびその産物に関する試験研究を実施してきた。

人事では、平成14年7月酒井綾子主任研究官が第3室長に昇格し、高鳥浩介室長併任解除となった。また15年3月小沼博隆第2室長が退職、東海大学海洋学部教授として転出され、同年4月宮原美知子主任研究官が第2室長に昇格した。平成14年2月杉山圭一研究員が新たに加わった。また退職された東海大学小沼博隆教授は、客員研究員として承認され継続して食品微生物、特に食中毒細菌に関する研究に従事されることとなった。

高鳥部長は平成14年4月和光市に移転した国立保健医療科学院（旧国立公衆衛生院）との併任となり、食品衛生に関する自治体職員の指導を担当すること、および15年2月24日付けで岐阜大学大学院連合獣医学研究科の客員教授（併任）となった。

海外出張では、高鳥部長、小西室長は14年11月10～16日 毎年日米交互に開催している37回日米有毒微生物専門部会（UJNR）に出席するためカリフォルニア州（Emeryville）に出張し、日本における食品微生物およびマイコトキシンの実情を報告し、意見交換を行った。小西室長は、14年9月26～30日イラン国からの要請で輸出規制の対象となっているイラン産ピスタチオのアフラトキシン汚染の現状および視察でテヘランに出張した。室井室長および大西研究員は14年7月18～21日第7回国際エンドトキシン学会出席のため Washington DCに出張し、研究発表を行った。高鳥部長、工藤主任研究官は平成14年9月25～29日 チュニジア（Tunis）での27回世界獣医学会議に出席し、それぞれ研究発表を行った。小西室長は15年3月11～15日ソルトレイク（ア

メリカ)で開催されたアメリカ毒素学会で発表した。

業務成績

1. 審査

注射薬10件について特別審査を行った。

2. 規格・規準・行政試験研究など

平成14年5月に設定された小麦のデオキシニバレノールの暫定基準値を受けて発足した厚生厚生労働科学研究・特別研究「小麦等のデオキシニバレノールに係わる規格基準設定のための緊急調査」を分担して、分析法の設定と妥当性確認試験、小麦粉の実態調査、小麦製粉工程による減衰率、小麦製品調理工程による減衰率を行った。分析法の設定と妥当性確認試験を行い、多機能カラムおよびUV・HPLC法を用いる分析法において良好な成績が得られた。小麦粉の実態調査、小麦製粉工程による減衰率、小麦製品調理工程による減衰率を明らかにし、基準値設定のための知見を得ることができた。

厚生労働科学研究「調理施設と食品製造業における衛生管理に関する研究」として液卵製造業におけるサルモネラコントロールに関する研究を行った。

厚生労働科学研究「居住環境に基づく感染性疾患とその管理に関する研究」で感染性疾患を伴う環境性真菌による健康被害について文献調査を行った。

厚生労働科学研究「食品中の有害物質等の評価に関する研究」の分担研究「かび毒試験法の改良のための研究」をおこなった。パツリン、オクラトキシンの分析法の確立をおこなった。パツリンの分析法としてUV・HPLC法、オクラトキシンの分析法としてイムノアフィニティ法を確立した。

厚生労働科学研究「食品企業における健康危機管理に関する研究」に協力する調査研究を行い、地方自治体試験研究機関における真菌検査の状況を把握するとともに真菌による苦情・事故の年内変化や苦情・事故を起こしやすい菌種を明らかにした。

厚生労働科学研究(肝炎等克服緊急対策研究事業)「プリオン病の診断技術の開発に関する研究」の分担課題「Proteinase K処理抵抗性プリオン蛋白質の調製とELISA標準品への適用」を実施した。

厚生労働科学研究(肝炎等克服緊急対策研究事業)「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」の分担研究として「イムノアッセイの標準品として用いるProteinase K処理抵抗性プリオン蛋白質の調製」を実施した。

厚生労働科学研究「生活環境中の脂溶性化学物質の感染抵抗性に及ぼす影響」の主任研究者として、トリブチルスズの日和見感染抵抗性への影響および神経毒性を明らかにした。

ヒューマンサイエンス振興財団「医薬品等における汚染菌および汚染菌体成分検出のための正当な評価と新試

験法の開発に関する研究」および、「Toll-like receptor 4結合分子MD-2の機能解析と創薬への応用」を行った。

ヒューマンサイエンス振興財団「健康被害をもたらす有害生物の制御・処理技術に関する研究」として住環境にみる有害生物として細菌、真菌、ダニを特定し、その生態を調査した。生態研究からさらに有害生物による被害とその制御に関する基礎研究を行った。

ヒューマンサイエンス振興財団「食中毒菌および毒素のレセプター結合能を応用した検査法の開発とその評価法の確立」の分担研究者として、食中毒菌と特異的に結合する糖ペプチドの検索を行い、病原大腸菌O-157と特異的に結合する有用な糖ペプチド2種を見出した。

3. その他

薬事・食品衛生審議会の調査会並びに臨時委員を務めた。

地方自治体職員(岡山県)に真菌検査法の研修を行った。

研究業績

1. 内毒素に関する研究

(1) 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応の分子機構について解析し、MD-2の動物種による違いが主因であることを突きとめた。

(2) エンドトキシンの活性中心はリポドA部分にあるとする従来の定説とは異なり、サルモネラエンドトキシンのヒトマクロファージ細胞での活性には少なくとも2分子の糖が結合している必要があることを見出した。

(3) TLR4/MD-2またはTLR2を介するNF- κ Bの活性化にはマウスCD14の異なる領域が必要であり、35-44, 151-153, 235-243および273-275のアミノ酸がエンドトキシンとの結合およびTLR4/MD-2へのエンドトキシンの受け渡しに重要な役割を果たしていることを明らかにした。

2. 食品微生物に関する研究

(1) 食品からの赤痢菌検出法の新方法について21カ所の試験研究所との協力でコラボレーション・スタディを行った。その結果、従来用いられていたアメリカBAM法に比して、検出感度が良好であることが確認された。さらに、赤痢菌に関して検出用分離平板寒天培地についての検討や、保存における挙動に関して検討を行った。

(2) 病原性細菌の腸管出血性大腸菌O157, O26, 腸炎ピブリオなどの検出法の検討や、それら病原細菌によって引き起こされる食中毒に対する衛生管理法や殺菌法などについて検討を行った。

3. 真菌に関する研究

(1) 住宅の断熱材の位置とカビ発生に関する研究で住環境にみる真菌の生理活性を研究した。住環境にみる主要

真菌に限って、生物学的特性の研究を行った。

(2) ズーノシス原因真菌の住環境生息性と分布拡大として住環境にみる病原性真菌の生態を知り、真菌による健康被害について調査研究した動物由来真菌の住環境生息性と病原性との関わりを研究した。

4. 微生物毒に関する研究

(1) トータルダイエツスタディーの一環として、パツリンの摂取量についての基礎的研究をおこなった。

(2) パツリンの摂取量についての基礎的研究として、リング加工食品中のパツリンの抽出法を検討した。

5. プリオンに関する研究

ヒト・グリオブラストーマ細胞株 T98G が蛋白質分解酵素処理抵抗性プリオン蛋白質 (PrP^{res}) 産生し、Proteinase K 消化等の前処理法を含めた食品試料のイムノアッセイに適用可能なことを見いだした。

6. In Vitro 実験系を用いる発癌及び発癌促進・抑制に関する研究

異種の発がんプロモーターが、共通して細胞形質転換のプロモーション期に増殖に関連するネズミ核タンパク質 NP95 の発現増強を誘発することを明らかにし、その発現増強を発がんプロモーター検索のための指標の1つとして活用できる可能性を示した。

有機化学部

部長 奥田 晴宏

概要

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、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」並びに本年度新たに開始したプロジェクトとして「プライマリーヒト肝・腎細胞を用いた薬剤曝露、遺伝子発現に関する研究」、「紫外線照射における健康影響とその予防に関する研究」及び「未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究」等を実施した。また、調査業務として無許可製造医薬品の特性解析を薬品部、環境衛生部と協力して実施した。

国際会議のための外国出張としては、奥田が、平成14年9月9日より9月12日まで米国に出張し、ワシントンDCで開催された日米EU医薬品規制調和国际会議に出席した。また、平成15年3月16日より3月20日まで英国に出張し、ABPI Japanese CMC/Quality Forumにお

いて現在の承認審査システムと品質に関する要求事項に関して講演した。また学会発表のために外国出張としては、栗原室長が、27th European Peptide Symposium (Sorrento, Italy) で研究発表するため2002年8月30日～9月9日イタリアに出張した。

研究員の受け入れに関しては、昨年度から引き続き末吉祥子博士に客員研究員として、研究に参画していただいた。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)及び田中直子博士(大妻女子大学家政学部助教授)が引き続きNMRを利用した研究に従事された。また新たに協力研究員として中西郁夫博士(放射線医学総合研究所研究員)及び治京玉記博士(財乙卯研究所研究員)が参画され、それぞれ抗酸化剤の有効性と安全性に関する研究及びオキシコレステロールの研究に従事された。

所内共同利用機器である400 MHz核磁気共鳴装置の管理は、栗原及び福原両室長が行った。

奥田、末吉客員研究員及び栗原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。奥田はまた、医薬部外品・化粧品部会の臨時委員あるいは新医薬品部会の専門委員として該当品目の審査に協力した。

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) サイトカラシン類 L-696, 474 構造を基に、分子設計した HIV プロテアーゼ阻害剤の合成を行い活性を評価した。(厚生労働省特別研究費, 平成9～14年度)

2) 光照射下におけるアントラセンのニトロ誘導体の NO 発生能は、ニトロ基の付加位置によって大きく異なった。また、NO の発生能と DNA 切断活性は相関することを明らかにした。(一般研究費, 平成11～15年度)

3) 光照射をトリガーとするエンジン分子の設計と合成を行った。(文部省科学研究費補助金, 平成13～14年度)

4) 抗腫瘍活性化合物としてアミドキシム誘導体を合成した。(一般研究費, 平成13～16年度)

5) カテキンのラジカル消去能の増強を目的として、カテキンの立体構造を平面に固定した平面型カテキンを合成した。平面型カテキンは天然型カテキンと比べて非常に強力なラジカル消去能を有することがわかった。(文部省科学研究費補助金, 平成14～15年度)

6) クマリンを母核とする機能性化合物を化学計算を用いて設計した。(一般研究費, 平成14～15年度)

7) 軟骨分化促進作用を有するフラレンの誘導体を合成した。(一般研究費, 平成14～15年度)

8) 新規な医療材料を指向した機能性有機化合物としてジヒドロピリジン誘導体を合成したが、種々の溶媒に難

溶性化合物であった。(一般研究費,平成14~16年度)
9) ヒドロキシアミジン類の合成を行い, NOの発生を調べることにより生体内でNADPHを介した活性酸素種の作用機序を明らかにした。(一般研究費,平成14~16年度)

10) 標的タンパク質に対する結合性を評価するために, 1-amino-2,6-anhydro-1-deoxy-D-glycero-D-ido-heptitol を骨格とし, かつ合成の効率化を考慮に入れた化合物群の分子設計を行った。(一般研究費,平成14~16年度)

11) タモキシフェン誘導体によるヒト肝培養細胞暴露時の遺伝子発現パターンの変動を検討することを目的として, タモキシフェン誘導体の簡易合成法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金,平成14~16年度)

12) 芳香族ニトロ化合物などの環境化学物質や光アレルギー性疾患に関連すると思われる食品や医薬品に紫外線を照射すると, ラジカルを発生して人への健康に影響を与える可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金,平成14~16年度)

13) 固相反応による¹⁸Fの導入反応を検討した。(文部科学省原子力研究費,平成14~17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) 水酸基の数および付加位置の異なるレスベラトロールのDNA損傷作用を解析した結果, 4-ヒドロキシルベン構造がDNA傷害に必須であることを明らかにした。(一般研究費,平成9~15年度)

2) カテキンのラジカル消去作用について金属イオン効果を検討した結果, カテキンはプロトン移動を伴う1電子移動反応によって活性酸素種を消去することを明らかにした。(一般研究費,平成12~15年度)

3) N-ニトロソフェンフルラミンの大量合成法を開発し, 毒性試験に供するため大量合成を実施した。(厚生労働科学研究費補助金,平成14年)

4) 加熱食品中に含まれるアクリルアミドの生成機序とその生成に関する情報調査を実施し, 本化合物はアルギニンと糖とのメイラード反応で生成することが判明した。(厚生労働科学研究費補助金,平成14年度)

5) 光アレルギーが問題となっているニトロムスク系香料について毒性発現機構を検討した結果, 還元剤存在下, 光照射によって活性酸素を発生することを明らかにした。(一般研究費,平成14~15年度)

6) 代謝モデル反応を用いた乱用薬物の検出法のための予備的検討を行い, psilocinは活性酸素種と速やかに反応して数種類の酸化分解物を生成することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金,平成14~15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) 転写調節因子のDNA結合ドメインモチーフに結合予

定のフェナジン骨格を有するアミノ酸は,還元剤存在下, また, 銅イオン存在下, 強力なDNA切断活性を示した。(一般研究費,平成9~14年度)

2) 新規C60内包型化合物を設計合成し, C60との結合性等をNMRなどを用いて解析した。(文部科学省科学研究費補助金平成13~14年度)

3) 光照射によりコンフォーメーションが変化する分子のSTMによる観察を試み, 更に観察に適した分子の設計を行った。(一般研究費,平成13~15年度)

4) P2X受容体のATP結合部位と推定されているポリペプチドの立体構造変化について高分解能NMRを用いて二次元応用測定を用いて解析を試みた(一般研究費,平成13~15年度)

5) PPARのX線構造を基にリガンドの設計を行った。(医薬品機構基礎研究推進費,平成13~17年度)

6) 化学的な代謝モデル反応を利用してタモキシフェンの酸化代謝物を合成した。(一般研究費,平成14~15年度)

7) 分子シャペロンが認識するN結合型糖鎖のプロセッシング酵素を特異的に阻害する化合物として, glucopyranoside および arabino-hexopyranoside を有する化合物の分子設計を行った(一般研究費,平成14~16年度)

8) VDR(ビタミンDレセプター)の新規リガンドの設計を行った。(一般研究費,平成14~15年度)

9) 自己組織化し, ヘリックス構造をとるペプチドの設計と合成を行った。(一般研究費,平成14~15年度)

10) 酵素のリガンド結合部位などを元に包接化合物を設計した。(厚生労働科学研究費補助金,平成14~15年度)

以上の研究は, 宮崎健太郎(芝浦工業大学工学部: 浦野四郎教授), 松崎亜香理(日本大学生物資源科学部: 奥忠武教授), 小山裕孝(共立薬科大学薬学部: 望月正隆教授), 古田奨(東京理科大学理学部: 椎名勇講師)及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果はThe 10th International Conference on the Cell and Molecular Biology of Chlamidomonas(Canada), 第9回日本がん予防研究会(熊本), 第23回フラーレン・ナノチューブ総合シンポジウム(松島), The 24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research(USA), 27th European Peptide Symposium(Italy), 応用糖質科学会創立50周年記念国際シンポジウム(東京), 第17回生体機能関連化学シンポジウム(大阪), 第52回錯体化学討論会(東京), 9th Annual Meeting of the Oxygen Society(USA), 第39回ペプチド討論会(神戸), 第46回日本薬学会関東支部総会・大会(東京), 第41回ESR討論会・第7回in vivo ESR研究会連合討論会(東京), 日本癌学会第61回総会(東京), 第16回基礎有機化学連合討論会(東京), 第28

回反応と合成の進歩シンポジウム（東京）、第35回酸化反応討論会（京都）、日本環境変異原学会31回大会（東京）、第19回日本薬学会九州支部大会（福岡）、第17回日本フリーラジカル学会関東支部研究会（東京）、第14回ビタミンE研究会（名古屋）、日本薬学会第123年会（長崎）、理化学研究所 基礎科学特別研究員成果発表会（和光）、日本ビタミン学会第55回大会（島根）、12th Workshop on Vitamin D（The Netherlands）、日本化学会第83春季年会（東京）、日本農芸化学会2003年度大会（藤沢）等で発表した。

また論文発表としては、*Helv. Chim. Acta.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *FEBS letters*, *Peptide Science*, *Anti-Cancer Drugs*, *J. Am. Chem. Soc.*, *J. Chem. Soc.*, *Perkin, J. Phys. Chem. A*, *Mutation Res.*, *Chem. Res. Toxicol.*, *Biol. Pharm. Bull.*, *Org. Biomol. Chem.*, *J. Org. Chem.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Fullerene Nanotubes and Carbon Nanostructures*, *FEMS Microbiology Ecology*, 季刊フラーレン, 医薬品研究等の学術誌並びに科学技術研究費補助金報告書, 厚生労働科学研究費補助金報告書等に発表した。

機能生化学部

部長 澤田 純一

概要

平成14年度の研究業務として、4つの大課題、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、薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究を継続して行った。

昨年度と同様に、内容的には、遺伝子組換え食品のアレルゲン性に関する研究及び薬剤反応性遺伝子の多型解析に大きな重点を置いて業務を行った。

遺伝子組換え食品の安全性に関しては、アレルゲン性評価のための種々の試験系の検討・開発を行うと同時に、組換え食品に発現されている導入タンパク質のアレルゲン性が低いことを明らかにする等、消費者の不安の解消のため、全力を注いできた。

薬剤反応性遺伝子の多型解析に関しては、「薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」を行うためのプロジェクトチームの中核として、多型解析及び機能解析を担当し、日本人の薬剤反応性遺伝子の詳細な遺伝子型を明らかにする等、今後の薬剤の適正使用に必要とされる多くの基盤的情報が得られつつある。

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が、本年度は、放射線障害防止法に基づく定期施設検査を受けた。

研究業績

1. 免疫担当細胞の機能に関する研究

(i) 「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」の一環として、「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遺伝子発現の面から検討した（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、組換えCryIAbタンパクの大腸菌における大量発現等のアレルゲンの調製、インビトロ分解性試験法の開発及び国際的バリデーション試験への参画、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、重点支援研究費）。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、多摩市と旭川市の3歳児を対象に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、試験法の条件及び適応範囲につき検討を行った（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) 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。

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ペプチドとの融合タンパクを培養細胞に添加し、細胞内への透過性を検討した（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、以下の研究を中心に行った。

(i) 前年度に引き続き、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。また、一部の遺伝子については、見出した一塩基多型をもとにハプロタイプ解析を行い、遺伝子型の同定並びに分析を行った。

- (ii) 心臓のナトリウムチャネルSCN5Aにつき、新たに見いだした一塩基多型に関して機能解析を開始した。
 (iii) グルクロン酸抱合酵素UGT1A1の遺伝子多型につき、タイピング法を開発した。

代謝生化学部

部長 井上 和 秀
 前部長 澤 田 純 一

概 要

平成14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、薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究、ならびにMFタンパク質科学による創薬研究等を行った。人事に関しては、平成13年4月1日より澤田純一機能生化学部長が代謝生化学部長を併任されていたが、平成14年10月1日より、薬理部第一室長であった井上和秀が部長に就任した。また、平成15年2月1日付けで、小野景義主任研究官が千葉大学大学院薬学研究院助教授として転出となった。

研究業績

1. 白血球の運動代謝制御に関する研究

- (1) 白血球の運動活性に対するLIMキナーゼ(野生型および変異体)発現の影響を検討した。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)
 (2) 白血球の分化(機能的成熟過程)におけるコフィリンの発現レベルの変動を検討した。(環境省公害予算)
 (3) 白血球の機能蛋白の発現に対する内分泌攪乱物質の影響をDNAアレイ,リアルタイムPCR法で解析した。(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導入した安定細胞株を用いて,種々の内分泌攪乱物質の影響を検討した。(環境省公害予算)
 (2) 情報伝達系チロシンキナーゼの食細胞機能発現における役割を解析するため,アンチセンスオリゴヌクレオチドを利用する実験系の構築を行った。(ヒューマンサイエンス振興財団補助金)
 (3) インディルビンの食細胞分化に対する影響を活性酸素産生能を指標に検討した。(厚生労働科学研究)
 (4) 心筋の虚血に伴う中間径フィラメントの挙動を免疫蛍光染色法により解析し, α B-Crystallinの局在変化とその意義を明らかにした。(試験一般)

- (5) ラットを用いて,覚醒剤亜慢性投与による脳内各部位の主な伝達物質受容体蛋白の局在の変動を,免疫蛍光染色と共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いて解析した。(ヒューマンサイエンス振興財団国際共同研究)

3. 脂質の代謝・動態の制御に関する研究

高脂血症の予防・治療薬の評価・開発に関する研究の一環として,コレステリルエステル合成阻害薬は肝からのVLDL分泌低下に有効であるが,細胞に過剰の脂肪酸が供給されるとその効果は失われ,逆にトリグリセリドに富むVLDLの分泌が促進され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. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

抗がん剤(イリノテカン)投与患者(約80名)の生体試料を用い,イリノテカン及び代謝産物の薬物動態解析結果と当薬剤の薬剤反応性遺伝子(薬物代謝酵素,薬物トランスポーター等)の遺伝子多型との関連を調べた。その結果,薬物動態異常(代謝率,腎排泄等)に相関する複数の薬物代謝酵素または薬物トランスポーターの遺伝子多型が明らかとなった。(医薬品機構研究費)

5. 核内受容体とそのリガンドによる動脈硬化の抑制研究

- (1) RXRアゴニストPA024はマクロファージでのHDL新生の促進と細胞内コレステロール低下に極めて有効であることを見いだした。
 (2) FXRリガンドのin vitroでの新たな評価系として,表面プラズモン共鳴センサーを利用したレセプター・コアクチベーター結合アッセイ系を確立した。
 (3) 胆汁酸の生合成中間体が強力なFXR内因性リガンドであることを見いだした。(医薬品機構研究費)

6. 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,神経系モデル細胞PC12細胞を用いて,特にRARおよびRXRに的を絞り検討した。RAR及びRXRを刺激する9-cisレチノイン酸がチャンネル型ATP受容体P2X2mRNA,受容体蛋白質を増加させ,このP2X2受容体チャンネルを介する,内向き電流,カルシウム流入,さらにこのカルシウム依存的神経伝達物質放出を増大させることを明らかとした。(医薬品機構研究費)

7. 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では,病態難治性疼痛モデルの神経因性疼痛,アロディニアの病態には,脊髄後角ミクログリアでのp38リン酸化が深く関与することが示された。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)
 (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・行動薬理学的研究では,慢性神経疼痛モデルで

は脊髄内グリア細胞が活性化されることを明らかにした。(文部省科学研究費)

安 全 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事業、および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提供システムの構築を行った。当所の研究情報ネットワークを進展させると共に、化学物質の安全性評価のための基礎的研究および医薬品の適正使用のための医薬品情報に関する研究等を行った。

支援業務(業務成績)

1. 国際化学物質安全性計画(IPCS)の計画諮問会議(北京, 2002年7月)に森川, 関澤が出席し, IPCSの活動方針について討議した。

2. 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

CICADとして出版された化学物質の翻訳, 及びCICAD作成の基礎となる国際機関や各国の評価資料のデータベース化を行い, 当所ホームページに掲載した。第10回最終原案検討会議(モンクスウッド, 2002年9月)に関澤, 林が出席し, 7化学物質のCICAD原案について, リスク評価と最終検討を行った。

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6物質のICSC原案を作成した。また, 約120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) GINC(Global Information Network on Chemicals)プロジェクトの推進

2002年7月アジア太平洋地域の化学物質の安全性に関する情報交換と協力について, 第8回GINC東京会議をIPCSと共同開催し, 10ヶ国50数名が参加した。また, GINCホームページの内容を更新した。

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

化学物質安全情報の一環として半導体産業で使用される化学物質の安全性データ集の作成を行った。

3. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌4タイトルを中止し, 単行本148冊を購入した。この結果, 購入中の雑誌は305タイトル, 管理している単行本は12,096冊となった。文献の相互貸借事業に関しては, 外部から548件の依頼を受け, 外部へ1,720件を依頼した。

2) 図書情報検索サービス

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120号の作成と配布に協力した。

4. 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を行い, ネットワークセキュリティ対策を実施した。また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. 化学物質の安全性に関する研究

1) 化学物質の毒性情報等提供システムの調査研究

事故例の多い化学物質について詳細な毒性情報等を調査し, 化学物質プロファイルを作成した。また, 総合的な化学物質情報提供ポータルサイトを構築し, 化学物質に関する法規制データベースその他の化学物質関連情報を収載した。

2) 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の研究

化学剤の物性・毒性情報を調査し, 健康危機管理情報webページに追加すると共に, 薬毒物分析に関するシミュレーションシステムの設計を検討し, 有機リン化合物, 覚醒剤, シアン化合物の分析法を収載した試作版を構築した。また薬毒物分析, 救急医療, 中毒情報その他の専門家等による専門家会合を開催し, 化学災害や化学テロなど緊急時における対応について検討した。

3) 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生体影響, とりわけ低容量における影響のうち, 免疫系及び神経行動への影響を中心に検討した。

4) 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

環境中の複合化学物質による次世代影響リスクを評価するスキームを構築し, いくつかのグループの化学物質についてリスク評価を行った。

5) 内因性リガンドの存在を前提とするダイオキシンリスクの再評価に関する研究

アリルハイドロカーボンレセプターに対して強力なリガンドとして体内に見出したインディルピンの生理的な機能の解明とダイオキシンとの相互作用について研究を行った。

2. 医薬品の適正使用および医薬品のプロセスバリデーションに関する研究

1) 医薬品安全性情報を支援する情報システムに関する研究

国際機関や外国政府・研究機関から公開される、医薬品の安全性に関わる情報のデータベース化についてプロトタイプを作成した。また日本薬局方及び日本医薬品一般名称のデータベース化を継続して行った。

2) 日本における医薬品の適正使用に関する調査研究

日本で使われている主要な医薬品に関して、WHOのATC/DDDシステムを用いて日本における医薬品の使用実態を海外の使用実態と比較を行い、日本における医薬品使用の違いを明らかにすると共に適正使用に向けての提言を行った。

3) 医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究

医薬品原料となる原薬のプロセスバリデーションに関する研究として、不純物プロフィール、結晶系や粒子径等の同等性保証に重点を置き、合成、晶析、精製工程等の原薬製造プロセスにおいて、研究開発段階にも重点を置き、どのようなデータに基づいてプロセスを構築し、またプロセスの妥当性を評価するかについて研究を行った(HS委託)。

4) 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質確保のあり方に関する研究

徐放性固形製剤におけるスケールアップ及び処方変更等の製造工程の変更に伴う医薬品品質の同等性保証に関する研究を行なった。

3. 生体分子の構造と機能に関する研究

医薬品の分子レベルでの作用メカニズムを解析するための非経験的フラグメント分子軌道(ab initio FMO)法プログラムについて開発を行った。また、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、酵素やトランスポーターについてのデータを収集した。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. 化学分析と情報に関する研究

分析法の評価法の検討として、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

当部新設初年の平成14年度は、各研究室の研究業務内容ならびに研究の方向性を明確化することを目的に各種の検討を行った。当部の所掌は医薬品の適正使用のための基礎的研究である。第1室は行政部門から出向した室長と主任研究官1名で構成される非実験系の室で、市販後医薬品の安全対策を支援する研究を行うことが期待

されている。しかしながら、この種の研究は当研究所にはなかったこと、情報の入手が容易でない上に、本来は本省業務であるとの指摘も受け、研究方針の決定に困難を窮めているのが現状である。医薬品の安全対策においては、科学的アプローチが非常に重要であることは議論の余地はなく、そのためには製薬企業からの副作用等臨床情報が必要である。ところが、これらの個々の情報は製薬企業の財産であること、さらにそれらの情報に基づいた行政対応は製薬企業との直接討議を通して成り立つもので、研究所の立場から容易に意見を挟める状況ではない。こうしたことから、現在は公開された情報(専門誌及び学会発表)に基づいた薬物代謝に関わる医薬品の相互作用解析に関する研究をテーマとすべく検討中である。第2室は室長、主任研究官1名及び研究協力者2名からなり、糖尿病治療薬の血中動態と代謝関連遺伝子の解析を行うための基礎的研究、並びにミレニウムプロジェクト/薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業の一環として、対象医薬品代謝関連遺伝子の1塩基置換解析および遺伝子発現調節領域の解析を行った。第3室は室長及び研究協力者2名からなり、同プロジェクト研究の一環として、抗がん薬及び抗てんかん薬の血中薬物濃度分析法の検討、患者における薬物血中濃度の測定、および薬物動態の解析を行った。また厚生労働科学研究の一環として、薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する予備的研究を行った。

人事面では浦野勉第1室長は平成14年7月1日付けで医薬品医療機器審査センター審査官との併任を解除されたが、本省医薬品安全対策業務との関係を密にするために平成14年10月1日付けで安全対策課との併任として業務している。頭金正博主任研究官は、平成14年7月1日付けで第2室長に就任した。また、池田仁子博士は平成14年8月1日付けで医薬品機構派遣研究員としてミレニウムプロジェクト/薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業の研究を行っている。吉谷隆志氏は平成14年9月17日に学位を取得したことにより、平成14年11月1日付けで医薬品機構派遣研究員となった。Todd J Stedeford博士は平成14年11月1日より日本学術振興会の外国人特別研究員として研究に従事していたが、平成15年5月末日をもって研究を終了し帰国した。高橋登主任研究官は平成15年4月1日付けで環境省環境管理水環境部土壌環境課農薬環境管理室農薬専門官として出向となった。小泉睦子技術補助員は平成14年7月1日付けで総合評価研究室より当部に配置転換となり、医薬品安全対策支援研究の補助を行っている。

海外出張としては、次のとおりである。長谷川部長は長尾所長と共に米国食品医薬品局を表敬訪問した(平成14年7月、米国)。また、長谷川部長は「幼児の化学物質暴露におけるリスク評価のための科学的原則と方法

論」についてのWHO IPCS会合（平成14年10月，スイス）に出席し，長谷川部長及び小泉技術補助員は「42nd Annual Meeting of Society of Toxicology」（平成15年3月，米国）に出席し，それぞれ発表した．鹿庭第3室長は「American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition」（平成14年11月，カナダ）に出席し，発表した．高橋主任研究官は「CIOMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics holds second meeting」（平成14年8月，ドイツ），「WHO International Pharmaceutical Monitoring Meeting」（平成14年9月，スイス）および「CIOMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics holds third meeting」（平成15年2月，米国）に出席した．

プロジェクト研究としては，厚生労働科学研究補助金の特別研究事業として「諸外国における医薬品安全対策の緊急調査研究」，および「薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究」，食品・化学物質安全総合研究事業として「フタル酸／アジピン酸エステル類の生殖器官障害に関する調査研究 発達期ないし有病時曝露による影響評価」及び医薬安全総合研究事業として「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」，ヒューマンサイエンス基礎科学研究事業として「CYP2C9の遺伝的多型がグリメピリドの薬物動態に与える影響」，及び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を行った．

業務成績

1. 医薬品・環境化学物質の安全性評価に関する業務

a) 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会，中央環境審議会環境基準専門委員会，医薬品GLP評価委員会，新医薬品添加物専門協議に出席し，安全性の評価を行った．

b) ICH Q3C/M: Impurity: Residual Solvents(Maintenance) 専門家ワーキンググループにおけるレポートとして，維持管理文書の最終化，3種の残留溶媒の基準値改訂について討議し，2種の溶媒について改訂値の承認を行った (Pharmeuropa, 15, 365-372(2003))．

c) ICH E2E: Pharmacovigilance Planningの専門家ワーキンググループ会合に参加し，討議した．

2. 皮膚適用剤の生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会に参加し，第二次案の作成およびQ & A案の作成に携わった．

3. 日本薬局方製剤委員会に参加し，改訂作業を行った．

研究業績

1. 医薬品安全性情報の解析評価の方法に関する研究

a) 医薬品の安全対策規制に関する諸外国との比較研究
米国及びEU，カナダ，オーストラリア，日本の市販

後医薬品の安全対策に関する規制について調査し，副作用症例報告，安全性定期報告，報告期限等について比較検討した．各国共に基本的にICH E2A, E2Cの成果に基づき市販後の制度が定められており，報告の範囲や期限等で差異が見られた．

b) 諸外国における医薬品安全対策の調査研究

諸外国で副作用等安全性上の問題で販売中止された医薬品についてWeb情報等公表資料を基に調査し，当該医薬品が我国で販売されている場合，販売継続の理由を含め我国における医薬品の市販後安全対策上の状況について検討した．諸外国で問題となった点については，添付文書中での注意喚起や情報提供，当局からの継続理由の公表が行われており，国内での医薬品安全対策状況が明らかとなった．(厚労科学特別研究補助金)

2. 科学・技術等の環境変化に対応する新たな行政戦略に関する研究 - Pharmacogenomics (PGx) の活用に関する政策研究 -

医薬品開発におけるPGxの利用について，CIOMS (国際医科学協議会)における検討及び薬事規制当局が関与する海外及び国内における検討の進捗状況を比較し，我が国における医薬品開発にPGxを有効利用するために今後必要となる検討プロセスについて検討した．CIOMSは，2002年2月に産官学のメンバーから成るファーマコ・ジェネティクス/薬剤経済 ワーキンググループを設置し，用語の定義，規制の展望，倫理問題，経済的影響，データベース，関係者の教育等，PGxに関する諸問題について多角的な検討を進めている．米国においては，2002年5月にFDA (食品医薬品局)と製薬業界がPGxに関する公開ワークショップを共催し，PGxに関する問題点の把握を含め多角的な検討を行っており，薬事規制当局と製薬業界の間に共通認識を形成するためのプロセスを機能させている．一方，我国においては，PGxの有効利用に向けて薬事規制当局と関係者による多角的検討と共通認識形成のための場が存在していない．我国における医薬品開発へのPGxの有効利用に向けて，そのような場を早急に立上げる必要があると考えられた．

3. グリメピリドの薬物動態に与えるCYP2C9遺伝的多型の影響

ヒトでのグリメピリドの薬物動態に与えるシトクロムヒトP450 2C9 (CYP2C9) の遺伝的多型の影響を調べるため，遺伝子組換え酵素を用いてグリメピリド水酸化活性を測定した．その結果，CYP2C9*1とCYP2C9*3とではグリメピリド代謝のKm値には大きな違いは見られないが，変異型による最大代謝速度は野生型に比べ，およそ4分の1に低下していることがわかった．このことは，CYP2C9の遺伝的多型がグリメピリドの体内動態に影響を与えている可能性を示唆している．スルフォニルウレア剤のプロトタイプであるトルブタミドもCYP2C9によ

って代謝されるが、トルブタミドの水酸化では、 V_{max} には差はないものの K_m には約10倍の差があると報告されている。従って、CYP2C9によるこれらスルフォニルウレア剤の酸化反応の反応機構は異なっていることが示唆された。

4. 薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究 - UDP Glucuronyl Transferase 1 (UGT1) について -

白人、黒人、日本人各150人より得られた末梢血から抽出したDNAを用いて、UGT1A1*28、UGT1A1*27、UGT1A1*6について、パイロシークエンス法で遺伝子型を測定し、各SNPの発現頻度の相違を検討した。UGT1A1*6では、日本人において発現頻度が高く、一方、UGT1A1*28では、黒人において変異型の頻度が高かった。このことから、主としてUGT1A1によって代謝される薬物では、有効性や安全性の面において、人種差が生じる可能性が示唆された。

5. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

a) 遺伝子多型の解析に関する研究

薬剤反応性遺伝子の発現調節に関わる因子である、ヒトPXR (Pregnane X Receptor) およびヒトCAR (constitutive androstane receptor) の遺伝子多型の解析を行った。アミノ酸置換を伴うPXR遺伝子の多型に関しては機能解析を行い、活性の低下を伴うことを見出した。また、PXR遺伝子の転写調節領域の解析を行い、PXRの発現に必要な領域を検討した。

b) 薬物の体内動態に関する研究

i 抗がん剤：塩酸イリノテカン (CPT-11) - 平成13年度に引き続き、約80人の患者の血中イリノテカンおよび代謝物濃度を測定し、薬物動態と薬物代謝関連遺伝子多型との関連を検討している。UGTおよびMDRの遺伝子多型と薬物動態との間に関連が見られた。

ii 抗がん剤：塩酸ゲムシタピン (dFdC) - 平成14年度から、患者の血中ゲムシタピンおよび代謝物濃度および血中シチジンデアミナーゼ活性の測定を開始した。約40人分の患者の測定が終了した。

iii 抗がん剤：パクリタキセル - 平成14年度から、患者の血中パクリタキセルおよび2種の代謝物濃度の測定を開始した。約80人分の患者の測定が終了した。

iv 抗てんかん薬：カルバマゼピン (CBZ) 及びフェニトイン (DPH) - 平成13年度に引き続き、血液中のカルバマゼピンおよびその代謝物の濃度およびフェニトイン濃度を測定した。カルバマゼピンの薬物動態とCYP3A4およびエポキシドヒドロレーズの多型との関連を検討した。

v 抗てんかん薬：バルプロ酸 - LC/MSによるバルプロ酸およびその代謝物の定量法の検討を行い、LC/MSによって検出可能であることを確認した。

6. その他の研究

a) シトクロームP450発現調節に関わるPXR, CAR, VDRの役割に関する研究

ヒトCYP3A4等の薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの誘導に重要な働きをしているpregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR), vitamin D3 receptor (VDR)の恒常的発現細胞株の樹立を試みた。その結果、PXRおよびCARの恒常的発現細胞株の樹立に成功した。また、これらの細胞株ではヒトCYP3A4遺伝子の転写活性化が観察された。

b) 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質確保のあり方に関する研究

徐放性製剤について、製造工程等の変更の程度と品質に与える影響の程度について検討を行い、変更時に要求する生物学的同等性および安定性に関する試験項目を決定した。

c) 母集団薬物動態学試験の実施における問題点

製薬会社の臨床薬物動態担当者を対象にアンケート調査を行い、それに基づいて、母集団薬物動態試験の動向と同試験を実施する際の問題点を明らかにした。

d) 新生児における化学物質の毒性発現の感受性に関する研究

3・Aminophenol及び3・methylphenolについて、新生児試験と若齢動物試験(同系5週齢の動物を用いた28日間投与試験)の結果に基づいて毒性学的比較解析を行い、学術誌に公表(J. Toxicol. Sci., 27, 411-421 (2002), J. Toxicol. Sci. 28, 59-70 (2003))ならびに米国トキシコロジー学会(3月, ソルトレイクシティ, 米国)で発表した。

e) フタル酸/アジピン酸エステル類の生殖毒性に関する調査研究

フタル酸/アジピン酸エステルについての文献検索を実施し、発育期曝露による生殖系への影響並びに種差あるいは曝露時期による感受性の差に関する情報を収集・解析した。フタル酸エステルは主にDEHP及びDBPの研究が報告され、妊娠期・授乳期曝露による次世代雄生殖器への影響はテストステロンの合成低下によること、また若齢げっ歯類雄の精巣毒性はセルトリ細胞への影響であることの確認結果が報告された。また、DEHPはマーモセットでは精巣を含む如何なる臓器への影響も認められないとの確認実験もなされた。アジピン酸エステルに関しては2000年にDEHAのIARCが発刊され、発生毒性試験等で、高用量投与により妊娠率の低下、内臓奇形等が認められたが、生殖系への明確な影響はないことから、フタル酸エステルの生殖系への影響と共通性は少ないと推定された。なお、DINPについては毒性解析評価を行い、学術誌に公表した(日本食品化学学会誌, 9, 39-45 (2002))。

安全性生物試験研究センター

センター長 井 上 達

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連(麻薬、劇毒物などの物質、GLPの審査などを含む)、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、4) 生活化学物質を含む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に協力している。現在審査は順調に行われており、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。昨年度は、医薬品の非臨床試験ガイドライン解説書の改訂が行われたが、今年度はこれにもとづいて、名古屋で開催された第29回日本トキシコロジー学会にM.E. Cosenza氏(アムジェン)やJ. Cavagnaro氏(元FDA・CEBR)らを招いて、バイオ医薬品の安全性試験での採るべき方策などについての討論会が開催された。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いるが、今年度は、後述4)の化学物質と併せて、トキシコジノミクスを用いた予知毒性学的探索研究へ向けての方策の検討が始動した。

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)などによる点検作業が継続してきた。しかし、現在、食品安全委員会の設置や食品安全法の大改正など、食品分野に於ける安全性措置について準備が進んでおり(平成15年5月国会通過)、今年度から来年度にかけて歴史的に大きな節目を迎えようとしている。安全センターは、これまでの食の分野に於ける諸方面での貢献について内閣府準備室のスタッフに説明をするなど、立ち上げに貢献している。今ひとつ特筆すべきできごととして、食品の調理・加工中に生成するアクリルアミドの問題が起こった。これに対しては米谷食品部長を主任研究者として緊急に成立した特別研究に対応し、当センターは事実の解明とリスク評価の方向性を明らかにすべく積極的に貢献した。食品関連ではこの他、今年度から香料についての食品添加物の安全性に関する検討が始まっている。

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。今年度は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が抽出され、文献調査も行った。これら残留農薬の安全評価についても、次年度には、前述の食品安全委員会のもとで新たな審査体制が構築されるものと想

定されている。

4) の生活化学物質関連で特記すべき事項としては、長年、経済産業、環境、および厚生労働の各省で個別に行われてきた新規化学物質の化審法評価が、経産・環境・厚生労働の三省合同審査の方向で準備が進んだことである。これには、各省における評価過程での“文化”の違いのようなものも見られないではなかったが、審査基準の客観化など各省の事務方による長時間にわたる検討により、遂に合同評価の運びに至った。内分泌かく乱化学物質に関する研究については引き続き進んでいるが、これについては、各部のそれを参照されたい。なお、これとの関連で、引き続きフタル酸の安全性評価が進み、医療用挿管チューブなどについての規制の検討が進んだ。

調査業務としては、種々の国際機関(ICH, OECD, JECFA, JMPR, 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行われている。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、平成13年度から引き続き新たな厚生科学研究:医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究推進班が発足し、そ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。毒性関連のOECDテストガイドラインのコメント対応業務について、今年度より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名の専門家の協力を求めることで、体制づくりが進行した。

当安全センターの試験・研究・調査の各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、前述の通り一昨年度来提案してきたcDNAマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクスのプロジェクト研究の、平成15年度からの発足が決まった。昨年開始した医薬品評価のためのトキシコゲノミクスプロジェクトとともに、新世紀にふさわしい動向と云えよう。また、医薬品機構による当所における初の大型プロジェクト(平成9~13年)「ヒト型試験系の樹立-その個体および細胞内発現系-」(主任研究者井上達)が終了し、11

月末「ヒト型モデル動物」(シュプリンガーフェアラーク東京)が記念出版された。

最後に安全センターの人事と研究交流等行事について略記する。人事では、平成14年7月1日、菅野 純毒性部第一室長が毒性部長に昇任し、井上センター長による同事務取扱が解除となった。また同日付けにて、総合評価室長(政令室)に江馬 眞大阪支所室長が着任した。これに伴って長谷川隆一医薬安全科学部長の同室長併任が解除された。これに先立って、金子豊蔵動物管理室長37年2ヶ月に及ぶ勤務を終え、前日6月30日付けにて定年を前に勇退、JICA日中友好プロジェクト・医薬品安全性評価管理センターへの協力のために北京へと転出した。後任には配置換えにて川崎 靖毒性部第三室長が就任した(尚、金子前・動管室長には、永年勤続表彰が授与された)。10月1日には井上和秀薬理部室長が安全センターを転出し、代謝生化学部長に昇任した(後任室長には小泉修一主任研究官が昇任)。また同日付けにて安全性情報科学部の拡充が断行され、これに伴って関係研究職員の配置換え(毒性部の項参照)が行われたほか、明るく3月31日付には毒性部の機器試験室が廃止となった。なお翌4月1日にはトキシコジノミクス・プロジェクト研究の併任として、毒性部に漆谷徹郎博士が東京大学薬学部より赴任した。

以上により、平成15年5月末現在のセンターの構成は、4部、1省令室、15室(1室減)となり、センター長1、部長4、省令室長1、室長16(内1名併任)、主任研究官19、研究員8(内、1名併任)、動物飼育長1、で、総計50名(内2名は併任と任期付き:(昨年度より1名欠員)で、この他、協力・流動研究員11、研究生・実習生10、および、技術・事務補助員15、客員研究官8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。

研究交流等行事については、まず元動物管理室長を勤めた堀内茂友先生が日本実験動物学会の功労賞を受賞された(5月23日)。また中国医薬品評価管理センターより Rui·Chang Xing センター長(7月25日)、米国NCT副所長のJ.K.Selkirk 博士(11月18日)、米国EPAのGary Timm氏およびJames Kariya氏(11月22日)、ZebetのH.Spielmann博士(12月6日)、ミシガン州立大学のT.Zacharewski助教授(11月16~25日)らの各氏がセンターの招きで来所した。国内来所者として特記すべき事項には、阪大・動物センターの黒澤努助教授と、食薬センター小野宏所長の特別講演(それぞれ12月10日および2月5日)がある。10月23~24日には、当安全性生物試験研究センターも共催の形で、岡崎の基生研の講堂に内外270名の参加者を集めてトキシコゲノミクス国際フォーラム2002が開催された。また3月24日に

は懸案であった韓国毒性学研究センターと当安全センターの交流研究会が実現した。韓国側からは、Ki·Hwa Yang 所長をはじめ、Dong·Deuk Jang 病理部長、Kwang-Sik Choi 生殖発生毒性室長、Jae·Ho Shin 内分泌攪乱担当主任研究員(他、ソウル大学獣医学部より Woo·Suk Hwang 教授および Dae·Yong Kim 准教授)、当所からは、米谷食品部長の他、井上センター長、菅野毒性部長、大野薬理部長、廣瀬病理部長、林変異遺伝部長、江馬総合評価室長、川崎動管室長、および韓国語に堪能な児玉毒性部室長(動管兼務)が出席し、午前中・三田共用会議所、午後・用賀本所に分けて、研究の紹介と相互交流を行った。

当センターからの海外出張には、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, JMPR, IPCS 等)あるいは各種学術関連集会等に対して、安全性センター構成するメンバーは積極的に参加した。それらについては各部の報告に記載されるので省略する。なお、センター長は、米国代替法省庁調整会議(5月ノースカロライナ)、WHO/IPCS(6月ジュネーブ)、WHO(12月ロンドンおよび1月ジュネーブ)、JICA(1月北京)、SOT(3月ソルトレイクシティ)、およびカナダ、ニューオーリンズ、ワシントンD.C.での学術関連集会などのためにそれぞれ出張した。

毒 性 部

部 長 菅 野 純

概 要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医療用具、医薬部外品、毒物・劇物、生活関連化学物質、食品や食品添加物などに関する安全性評価のための毒性分野の諸試験、及び動物実験における機器試験法の開発、実験動物の開発と飼育管理、並びにこれらに必要な研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、毒性発現機構の解明と安全性予知技術の開発のための基盤研究、並びに必要な毒性試験法開発研究、等である。厚生労働省との連携のもと、6室体制でこれらの業務を遂行している。尚、平成15年3月31日付で、毒性部機器試験室が廃止され、平成15年度より5室体制へと移行することとなった。

人事面では、平成14年7月1日付けにて菅野純毒性部第一室長が毒性部長に就任し、それに伴い井上達センター長は毒性部長事務取扱を免じられた。また、金子豊蔵動物管理室長が医薬品安全性評価管理センター日中友好プロジェクト参画(国際協力事業団、JICA)のために勇

退（6月30日付）され、その後任に川崎靖第三室長が就任した。11月1日付にて、児玉幸夫第四室長が第三室長へ、平林容子機器試験室長が第四室長へと配置換え、また12月1日付にて小川幸男主任研究官が第一室長に昇任した。平成15年3月31日をもって内田雄幸主任研究官が定年退官され、先の金子博士とともに永年勤続表彰を受けた。9月30日～11月1日までPSG芸術科学大学（インド）Rajaguru Palanisamy博士をUICC（International cancer fellowships administered by International Union against Cancer）研究員として、また日本公定書協会流動研究員として平成15年1月より同Palanisamy博士及び2月より中津則之博士を迎え、トキシコゲノミクスを中心とした研究に従事している。当部に平成10年9月～12年12月まで滞在したことのあるソウル大学Byung・Il Yoon博士を平成14年8月12日～平成15年1月31日の半年間、非常勤研究員として迎えた。平成15年3月3日より中国医薬品安全性評価管理センターのXie Yin（謝寅）学士がJICA派遣研究員として研修を開始した。短期研修では、同じく中国医薬品安全性評価管理センターのXing Rui Chang氏が在籍（7月25日～8月2日の研修期間の内の8月1日のみ）した。農水省農薬検査所からの本年度の研修には、横山央子氏が来所した（9月17日～12月12日）。また新たに食品農薬品安全性評価センターより研修生として向井大輔博士が来所（10月1日～3月20日）。尚、非常勤、賃金職員等として吉木健太、安部麻紀らの技術吏員及び、木越恵子の事務吏員があらたに業務に参加し、赤倉健嗣技術吏員が退職した。

業務関連での海外出張では、菅野純部長は、環境化学物質の生体影響についてWHO/IPCS（ジュネーブ）を訪問し（8月8～10日）、担当者との情報交換、ダイオキシン2002：第22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（平林室長、高木主任研究官ら同行：8月11日～17日、スペイン・バルセロナ）、内分泌かく乱化学物質に関する学術年会（10月16～21日、米国ルイジアナ州ニューオーリンズ）への出席と発表、Affymetrix社を訪問（11月5～10日、米国アリゾナ州スコッツデール）しトキシコゲノミクス研究について最新の情報収集、韓国・国立毒性研究所の招聘による内分泌障害性化学物質に関する国際シンポジウム（12月2～4日、韓国・ソウル）における講演、OECD関連では内分泌かく乱化学物質におけるOECD/EDTA/VMG（運営グループ）の第5回会議に出席（3月16～19日）し本邦の現状について報告するとともに会議の議長を務めた。その他、平林容子機器試験室長（11/1付けにて第四室長に配置換え）は、第16回国際マウスゲノム会議に出席・発表（11月11～16日、米国テキサス州サンアントニオ）、第44回米国血液学会に出席発表（12月7～10日、米国ペンシルバニア州、フィラデルフィア）

及び関連情報交換のため米国ミシガン州立大学（12月11～13日、米国ミシガン州イーストラッシング）を訪問した。高木篤也主任研究官は、既述の同行出張の他、第42回米国奇形学会（6月21～29日、米国アリゾナ州スコッツデール）への出席・発表、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（9月15日～27日、イタリア・ローマ）のため、それぞれ出張した。五十嵐勝秀主任研究官は、日本学術振興会日米がん研究協力事業による米国国立環境健康研究所・国立トキシコゲノミクスセンターとの共同研究のため、7月28日～9月28日まで米国ノースカロライナ州リサーチトライアングルに滞在し技術の習得に努めた。またクロマチンの修飾を介した転写制御に関するキーストンシンポジウム（3月10～17日、米国ニューメキシコ州サンタフェ）に参加し討議を行った。小野敦研究員は分子細胞生物学に関するシンポジウム（3月24日～4月1日、米国コロラド州キーストン）の聴講と討議のため出張した。高橋雄主任研究官はマウス分子遺伝会議での発表のため（8月27日～9月3日）、また北嶋聡主任研究官は心臓血管に関する会議での発表のため（5月29日～6月4日）、それぞれ米国ニューヨーク州コールドスプリングハーバーへ出張した。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

本年度は個別的な試験の実施はなかったが未検討の多数の既存化学物質を可及的速やかに評価するための基盤研究開発に向けての諸手法導入の検討を行った（平成15年度厚生労働科学研究費補助金への新規申請を行った）。

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、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い、また、ガルシニア抽出物の報告書を作成した。遺伝子組換えトウモロコシについて、ラットによる慢性毒性・発がん性併用試験を継続中である（食品保健部新開発食品保健対策室）。またガルシニア抽出物の主成分ヒドロキシクエン酸の精製毒性について追加検討し、その報告書を作成した。

食品添加物として、ジャマイカカシヤ抽出物、サンダラック樹脂及びグレープフルーツ種子抽出物について、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）。

また、健康食品に混入していた未承認医薬品（N・ニトロソフェンフルラミン）のラットによる28日間反復投与毒性試験を行い、その報告書を作成した（医薬局監視指導・麻薬対策課）。

3. 医薬品及び医療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

1,3-ジクロロ-2-プロパノールの経口・経皮急性毒性

試験及び皮膚刺激性試験を行った。

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) 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、特に子宮肥大試験のリードコントリー・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)、げっ歯類子宮肥大試験、Hershberger試験等の高次Screening試験など、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。特に子宮肥大試験については、そのOECDテストガイドライン化に向けての最終段階に入った。

内分泌かく乱作用は受容体原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必ずしも当てはまらず、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継続している。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の際に際しての科学的進言を行ってきたが、本年度は詳細試験の概念的プロトコールとして「げっ歯類生涯試験」を含む「拡張試験スキーム」を提案した。

2) 「タール色素」に関する安全性研究

いくつかのタール色素について、その構造式から予想されたところのアリルヒドロカーボン受容体(AhR)に対する反応性の可能性を、試験管内実験にて検討することを開始した。

3) 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) 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14年度は平成13年度に引き続き酸化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(解糖系阻害)の3剤を組み合わせ、アポトーシス指標の他、マイクロアレイを用いて*in vitro*における複合毒性の分子メカニズム評価を進めている。

2) 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を元に基礎的研究を行っている。また並行して行っている既知毒物の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志向したマイクロアレイを用いた毒物検査解析システムの開発を検討している。平成14年度はマイクロアレイ解析精度の向上を図り、従来にないデータ標準化法の開発に成功した。今後この標準化法を用い、精度の高いデータを集め、データベース構築を行っていく。

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(科技庁国研原子力, 特研・遺伝子発現班, HS振興財団)

造血細胞は、未分化な造血前駆細胞からさまざまな分化系列の細胞までを含む。このため、従来の末梢血のモニターだけでは、化学物質や特に低線量域の放射線による前駆細胞に限局した潜在的な障害性を予測することが困難である。こうした予測困難にして特殊なアッセイ系でのみ検出可能であったような、造血器、特に造血幹細胞での障害性を検知する為の指標として、特に細胞周期関連遺伝子を対象とした遺伝子チップによる、遺伝子の発現変異を取り上げ、下記2)の近紫外線を用いた新しい造血幹細胞の細胞周期測定法(BUUV法)で得られる結果を踏まえた解析を進めている。

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、ほぼ完成の域に達した。

3) 遺伝子改変動物の発がん特性に関する研究(学振科研補助 基盤研究C)

本研究課題は発がん試験法の改良に当たり、特に遺伝子改変動物を導入することによる改善の可能性を探るものであり、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14年度の研究結果は、a. 促進加齢モデルマウス

としての *klotho* 遺伝子変異マウスの発がん特性の骨髄移植系を用いた検討, b. 種々の DNA 障害の遺残と遺伝的不安定性を誘発することが知られる *p53* 欠失マウスの発がん態様への *klotho* 遺伝子変異の与える加算効果の検討, 及び, c. 酸化的ストレス緩和モデルマウスであり, 個体レベルでの寿命延長が観察されている *thiore-doxin* 遺伝子過剰発現マウスにおけるベンゼン誘発白血病発症の緩和現象と, その分子背景基盤としての遺伝子発現変異の観察, d. エピジェネティック発がんの過程で機能的に発現が下降することの知られる細胞間結合単位を構成する *connexin* 分子の急性障害性と発がんにおける2面的な役割の *Connexin32* 欠失マウスを用いた検討, e. ダイオキシン受容体遺伝子欠失マウスの造血前駆細胞の BUUV 法を用いた細胞動態解析などを含む。

4) 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。

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, 正常胚と *Mesp2* 欠損胚によるキメラ解析, 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 cDNA 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

アカゲザルによる胃内薬物自己投与試験法の改善を検討した。(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

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 17β -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, 子宮以外の臓器として, 肝臓, 腎臓, 海馬, 視床下部を選び, 同様に網羅的遺伝子発現変動検討を開始した。

(1) OECD/EDTA の推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, OECD におけるテストガイドライン化に供

すべきマウスの反応性データのとりまとめを行った。

(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化学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ェア培養系による DNA マイクロアレイ等を用いた解析を進めている。

(4) エストロゲン受容体の生体機能に関する知見, 特に, エストロゲン受容体のスプライシングバリエーションの機能を個体レベルで調べ, 内分泌障害性化学物質の作用機序解明の一助とするため, エストロゲン受容体遺伝子改変マウスを作製し, 受容体遺伝子の発現機序の改変による生体影響を調べている。

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, および葉酸投与によって *p53* 欠失マウスの外脳症発生が抑制されず, かえって増悪することを見出した。これら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化学物質の新規無細胞高速分析法としてこれまでに開発を進めてきた表面プラズモン共鳴分析法の確立と検証のため, *in silico* 解析により作用が予測された化合物を中心に約 100 種の活性未知化合物についてエストロゲン α 受容体 ($ER\alpha$) 作用の解析を行い, 細胞を用いたアッセイ系と相関する結果を得た。あわせて, $ER\beta$ 受容体測定系構築に向けた基礎的検討を行った。

5) 3D-QSAR

内分泌かく乱化学物質の計算探索と評価のためエストロゲン受容体 α ($ER\alpha$) 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り, $ER\alpha$ に結合する可能性のある化学物質各々の立体構造情報に基づいた理論的な結合定数 (RBA 値) の予測を行ったところ, 活性既知の化合物群では予測値と実測値の相関は良好であった。さらに, *in silico* 抽出された活性未知化合物について HTPS スクリーニングデータをもとに, 予測精度の向上のための検討を進めた。

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様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。

7) 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ための実験的基盤研究の分担研究として種々のダイオキシン類の口蓋裂誘導能の比較並びに, その作用機序を明らかにするため, 胎児上顎部でダイオキシンにより影響を受ける遺伝子をマイクロアレイを用いて網羅的に検索した。

薬 理 部

部 長 大 野 泰 雄

概 要

有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究, 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究, 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究, 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究, およびメディカルフロンティア(MF)タンパク質科学による創薬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, 香料の安全性評価及び安全性薬理試験のGLP調査に関する調査研究を行った。また, 昨年に引き続き, 新医薬品の承認審査, 農薬のADI決定のための作業, 新規及び既存化学物質の安全性評価, 医薬品および一般化学物質の安全性試験に関する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, 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, 井上和秀第一室長が平成14年10月1日付けで代謝生化学部長に昇任した。これに伴い, 小泉主任研究官が11月1日付けで第一室長に昇任した。宮島敦子研究官が大臣官房厚生科学課に派遣され, 科学技術行政に協力した(平成14年5月1日~11月30日)。宮島敦子研究官は「ブルーム症候群原因遺伝子の酵母相同遺伝子SGS1の機能解析」に関する研究で東京大学より博士の学位を授与された。また, 平成14年7月1日付けで主任研究官に昇任した。流動研究員としては, 医薬品機構より平成12年度より派遣され, 薬物代謝酵素の遺伝多型についての研究に従事してきた村山典恵博士が上智大学生命科学研究所に就職することとなり, 平成14年9月一杯で退任した。また, 国立精神・神経センター免疫部に在籍していた多田 薫博士はHS流動研究員として平成14年4月1日付けで採用され, 「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」に関する研究に従事している。同様に中国北京大学の何晋徳博士は「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医学研究利用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」の研究のために

1年間の予定でHS財団より派遣され, ヒト肝臓組織の薬物代謝関連酵素の発現の個体差に関する研究を行っていた。しかし, SARSの流行に伴い, 北京大学附属人民医院での医療に従事するため急遽帰国することとなり, 平成15年4月30日付けで退任した。がんセンターに在籍していた久保 崇博士はミレニアムの流動研究員として採用され, 11月1日より薬理部で「遺伝子発現における, エクソン, イントロンSNPの意義」について研究を開始した。

平成14年度においては, 薬理部員の長期海外出張はなかった。国際学会のための短期海外出張としては, 大野部長が国際代替法会議(8月11日~15日)のため米国ニューオーリンズに出張し, 日本における代替法研究について講演した。また, 分子生物薬理学国際会議(1月21日~25日)において我が国の薬物相互作用検討ガイドラインについて講演するため, 米国ホノルルに出張した。国際会議のための出張としては, 大野部長が3月4日~5日にパリのOECD事務局で開催された“ Consultation between Members of the Working Group on GLP and ECVAM/ ICCVAM on the need for further guidance on the application of the Principles of GLP to in vitro studies ”会議に参画するため, フランスへ出張した。また, 3月17日~18日に同OECD事務局で開催された“ Meeting of the validation management group for non-animal testing (VMG non-animal) of the task force on endocrine disrupters testing and assessment(EDTA)”, 引き続き3月19日~20日に開催されたOECD会議“ Drafting working group meeting on the draft GD34 “ The development, validation and regulatory acceptance of new and updated test methods in hazard assessment ”に参画した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

(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

手術により摘出された7例のヒト肝臓片から, 肝細胞を調製しCYP3A4酵素活性等を測定した。CYP3A4活性は十分高い値が得られ, 代謝研究への利用が可能となった。また, 各施設における倫理申請内容についてアンケート調査を行った。各施設において要求される倫理申請項目は, 施設の組織構成により申請先に違いが認められたが, 倫理申請項目はほぼ同様であることが判明し, プ

ロトコール修正時の取り扱いに実質的な差があることが判明した(委HS)。

(3) ヒト肝細胞の薬物動態研究における有用性に関する研究

ヒト初代培養肝細胞を用いたCYP1A活性誘導系について詳細な検討を行い、多施設におけるCYP1A誘導能評価のバリデーションのための試験プロトコルを確立した。また、CYP2D6のPoor metabolizer (PM)およびExtensive metabolizer由来のヒト凍結肝細胞を用いて、Dextromethorphan代謝に関するバリデーションを行った結果、PM由来の肝細胞を用いることでPMの体内動態を予測することが可能であるとの結果を得た(委HS)。

(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種類のフツ化ピリミジン系抗癌プロドラッグの代謝活性化に關する複数の代謝酵素の寄与度を明確にした(委HS)。

(5) 化学物質の総合的安全性評価手法に関する研究

薬物代謝の反応系に細胞の可溶性分画や血清アルブミンを添加することにより、Km値やKi値が変化することが有ることを示し、蛋白と結合していないフリーの薬物濃度のみからの計算では必ずしもin vivoを予測できない可能性があることを示した(厚移替)。

(6) 動物実験代替法の開発と利用に関する調査研究

日本動物実験代替法学会と協力し、また、臨床医師や毒性学者の協力を得て、3T3細胞を用いneutral red取り込みを指標とする光毒性試験法(3T3-NR法)を詳細に検討した。その結果、この方法は光毒性の有無を判定する方法としては、再現性およびヒトでの結果との対応性が高く、行政試験法として適切であると考えられた。しかし、個々の評点については施設間のばらつきが大きいこと、その原因として不溶性被験物質の溶解方法の差が考えられること、また、3T3-NR法を実際に使用する際の問題点を明らかにした(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

ICHでの検討の基礎として、安全性薬理試験の一環としてのQT延長評価試験の実施について検討した(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) 難治性疼痛に關するATP受容体の機能解析と医療への応用

病態難治性疼痛モデルの神経因性疼痛、アロディニアの病態には、脊髄後角ミクログリアでのp38リン酸化が深く関与することを示した(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・行動薬理学的研究慢性神経疼痛モデルでは脊髄

内グリア細胞が活性化されることを明らかにした(文科研)。

(3) 発達期中枢神経系におけるエストロゲンの作用に関する研究

アストロサイトによる神経伝達物質グルタミン酸の取り込みがエストロゲンにより阻害されることを見出した。また、アルファタイプ膜エストロゲン受容体を介した作用であることを明らかにした。(試一般)

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・チャンネル型ATP受容体の細胞外領域のモデルペプチドの構造についてNMR解析を行なった(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連結型改変ATP受容体の細胞内分布を観察し、非機能型変異体が細胞膜上に発現していることを確認した。このことから、機能の失活が構造異常によるものと推定された(文科研)。

(3) 原子間力顕微鏡等を利用した受容体タンパク質の研究

原子間力顕微鏡観察の標本となるヒスチジンタグ付き受容体タンパク質を得るためのプラスミドを設計・作製した。

4. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

(1) 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究

PrometrynのラットおよびヒトミクロソームおよびCYP発現系を用いた代謝実験においてCYP1Aの他、3A4(ないしは2C)により代謝されることが示された(厚科研)。

(2) 環境汚染化学物質の安全性評価における代謝の役割に関する研究

ラット及びマウスでピフェニルの尿中代謝物2-および4-hydroxybiphenyl sulfateおよび4-および4,4'-dihydroxybiphenyl glucuronideをLC/MS等で確認した。また、農薬として使用されているLinuronはヒト初代培養肝細胞において、ラットと同様にCYP1A誘導作用を示したが、その細胞毒性は、ラットより弱いことが確認された(試一般)。

(3) 環境汚染化学物質の相乗毒性に関する薬物動態学的研究

ラットにおける、2-Mercaptobenzimidazole (MBI)、4-及び5-methyl-2-mercaptobenzimidazole (4-MMBI及び5-MMBI)の代謝について、肝ミクロソームを用いて検討した結果、代謝には、flavin-containing monooxygenase (FMO)およびCytochrome P450分子種が関与していることが示唆された。また、ヒト非凍結

肝細胞において5・MMBIはCYP3A4を誘導し、ラット *in vivo* 実験ではCYP2Bを誘導した結果と異なっていた(試一般)。

5 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

(1) 薬剤反応性遺伝子多型の解析

抗癌剤及び循環器病薬等に関して、薬剤反応性遺伝子多型の解析をした。昨年度中に見出した新規薬剤反応性遺伝子多型と薬剤反応性との関連づけられる多型を見出した(財公研)。

(2) 多型性薬物代謝酵素の多型解析

フッ化ピリミジン系抗癌プロドラッグの主要代謝活性化酵素遺伝子を明確にし、その多型の判定法の確立を行った(財公研)。

6. MFタンパク質科学による創薬研究

1) 脳卒中発症後の神経機能障害防御に関する基礎研究

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、神経系モデル細胞PC12細胞を用いて、特にRARおよびRXRに的を絞って検討した。RAR及びRXRを刺激する9-cisレチノイン酸がチャネル型ATP受容体P2X2mRNA、受容体蛋白質を増加させ、このP2X2受容体チャネルを介する、内向き電流、カルシウム流入、さらにこのカルシウム依存的神経伝達物質放出を増大させることを明らかとした(財公研)。

7. 調査に関する業務

(1) 香料の安全性評価に関する研究

香料の安全性評価における米国の方式について調査し、その妥当性について厚生労働省の担当部局にコメントした。

(2) 安全性薬理へのGLP適用に関する研究

医薬品機構の担当部局とともに、安全性薬理試験実施機関へ実地調査し、GLP対応の安全性薬理試験を調査するためのチェックリストを作成した。

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、畝山智香子主任研究官が平成15年4月1日付けで安全情報部へ異動となった。一方、平成15年4月1日付けで曹永晩研究員が着任した。また、リサーチ

レジデントとして李京烈博士が平成14年9月16日より日本学術振興会外国人特別研究員として、瀧上周博士が平成14年12月16日よりトキシコゲノミクス・プロジェクトの公定書協会・流動研究員として、神吉けい太博士が平成15年1月1日より日本学術振興会特別研究員として着任した。さらに賃金職員として森川朋美が平成14年4月1日付けで、前田真智子が平成15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、スイス・ジュネーブで開催された「第59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14年6月4日～6月13日)。また、広瀬雅雄部長、渋谷淳第二室長が、中国・北京で開催された国際協力事業団の協力事業である中国医薬品安全性評価管理センター・プロジェクトの「病理組織評価および発がん性評価に関するシンポジウム」のシンポジストとして講演を行った(平成14年6月9日～6月15日)。広瀬雅雄部長は、スイス・ジュネーブで開催されたWHO/FAO専門家会合「食品中アクリルアミドについて」に出席し、討議を行った(平成14年6月25日～27日)。さらに、西川秋佳第一室長及び渋谷淳第二室長が米国・ソルトレークシティで開催された第42回米国トキシコロジー学会に出席し、発表及び討議を行った(平成15年3月9日～3月13日)。

研究業績

1. ラットの自然発生肝病変に関する研究

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内局在を免疫電顕的に検索し、HSP60は肝炎発症直前よりミトコンドリアに強発現することを明らかにした。

2. 食品中生成物質による臓器障害の抑制に関する研究(厚生科学研究費補助金)

アクリルアミドによりラットに誘発される精巢ないし神経障害に対する抗酸化物質の抑制効果を検討し、PEITCあるいはHTHQが部分的に障害を抑制することを明らかにした。

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、硫酸アンモニウムにはがん原性のないことが明らかとなり、トウガラシ色素・アカネ色素の慢性毒性試験、塩化マグネシウムのがん原性については実験を終了し最終評価中である。また、レバミゾールのがん原性試験を開始し、N・アセチルグルコサミンの試験は継続中である。

2) ラット・90日間反復投与毒性試験ではデユナリエラカロテンの試験が終了し、最終評価した。モリン・カテキン・ヒメマツタケ抽出物の90日試験については最終評価中である。

3) ヒノキチオールの心臓毒性を解析するため、ラットの16週間投与実験を行ったが、明らかな毒性はみられなかった。

4. 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究(厚生科学研究費補助金)

1) 亜硝酸とアスコルビン酸をラットに併用投与した結果、前胃及び腺胃上皮における8-OHdGの有意な増加がみられたが、エリソルビン酸ナトリウムあるいはヒドロキノンとの併用投与では顕著な変化はみられなかった。

2) 亜硝酸とアスコルビン酸などの抗酸化剤との反応によるNOなどのラジカル産生をESRにより検出した。

3) DHPNとアミトロールによるラット甲状腺発癌に対してインドメタシンによる小腸障害時には抑制的に働くことが示された。

4) ラットDHPN甲状腺発癌に対してパラアミノ安息香酸は血中TSH上昇を介して促進的に働くことを明らかにした。

5) DENとDMHによる肝・大腸発癌モデルに対してIQと亜硝酸を複合投与することにより、大腸発癌が促進された。

6) 胃酸分泌低下+小腸障害モデルラットにおいて、Bt蛋白質の反復投与による明らかな影響は認められなかった。

5. 内分泌かく乱物質の人体影響に関する調査研究(厚生労働省がん助成金, 厚生科学研究費補助金)

1) ラット乳腺腫瘍モデルに対する5FU, タモキシフェン, ニメスリドなど各種化学物質の1週間処置により、細胞増殖抑制がみられたが、アポトーシスの関与は認められなかった。

2) 合成エストロジェンを授乳期・乳幼児期に投与したラットでは、DHPN甲状腺発癌に対する影響はみられなかったが、DMBA乳腺発癌の促進されることが示された。

3) エストラジオールを28日間反復投与したラット肝の網羅的遺伝子解析を行った結果、雌で用量依存的に発現上昇する遺伝子が多数得られ、エストロゲン作用の検出指標になり得ることが示された。

6. 化学物質による内分泌中枢かく乱作用の評価に関する研究(厚生科学研究費補助金)

1) フタル酸エステル類による脳の性分化障害を規定する遺伝子を網羅的に探索するため、エチニルエストラジオール, DEHPの周産期曝露実験とエストラジオール, フルタミドの新生児ラットでの単回投与実験を終了するとともに、メタカーン固定法を利用しパラフィン包埋した肝切片を用いてマイクロアレイ解析のバリデーションを行った。

2) メトキシクロール, ジイソノニルフタレート, ジェニスタインの周産期曝露例での、脳の性分化臨界時期に

おける視床下部性的二型核における、エストロゲン応答性遺伝子の発現解析を行った結果、メトキシクロール, ジイソノニルフタレートの曝露を受けた雄でGAT-1 mRNAの発現低下を認めた。エチニルエストラジオール曝露を受けた雄ではプロジェステロン受容体mRNAの発現低下を認めた。

3) 植物性エストロゲン非含有の基礎飼料にジェニスタインを添加し、エチニルエストラジオールの影響に対する修飾作用を検討した結果、明らかな修飾作用は認められなかった。

7. 発癌メカニズム解明のための新手法に関する研究

肝薬物代謝第 相酵素群の転写因子であるNrf2を欠損したマウスにペンタクロロフェノールを投与した結果、毒性発現強度はホモ>ヘテロ>野生型となり、ペンタクロロフェノールの解毒機構に第 相酵素群の関与が示された。

8. 動物による発がん性評価のための新手法確立とその意義に関する研究(文部科学省科学研究費)

各種非遺伝子障害性肝発がん物質の28日間, 1及び2年間投与例での肝臓における網羅的遺伝子発現解析を行った結果、各発がん物質に共通した発現挙動を示す遺伝子群は殆ど得られず、投与1年目で発現挙動の変動を示す遺伝子が最も多いことを明らかにした。

9. 非可逆的な細胞増殖過程を規定する細胞内因子の発現解析研究(厚生労働省がん助成金)

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ンによる甲状腺発がんモデルを検索した結果、 β -カテニンの異常局在が腺癌の浸潤性増殖に関与することを明らかにした。

10. 酸化的ストレスの発癌過程に及ぼす影響に関する研究

臭素酸カリウムをラットに4週間投与した結果、発がん用量以上で腎DNA中の8-OHdGが増加したことから、腎発がん過程への酸化的DNA損傷の関与が示された。

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) 独自に開発したハムスター中期膀胱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た結果、既知の膀胱発がん修飾因子を効率よく検出できることを明らかにした。

2) ラットに大腸発癌物質であるDMHと大腸炎誘発剤であるDSSを併用投与することにより、短期間で腫瘍性病変が誘発されることを明らかにした。

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)

gpt deltaラットにおいて、臭素酸カリウムによる腎での変異原スペクトラムは、通常の酸化的DNA障害とは

異なる可能性が示唆された。

13. 導入遺伝子を生体内探索子とする内的発癌分子機構の解明(文部科学省科学研究費)

レポーター遺伝子導入ラットを用いて、種々の肝発がん物質の変異原性と発がん性を比較する実験を開始した。

14. 喫煙による発癌の修飾に関する実験的研究(喫煙財団委託研究費)

1) ニコチンをラットに投与し、肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討した結果、CYP1A2が増加し、複数のヘテロサイクリックアミンの変異原性を上昇させることを明らかにした。

2) タバコ煙曝露によりハムスター肝CYP2A8(ヒトCYP2A6に相当)が顕著に増加することを明らかにした。

3) 肺発癌物質短期検出系rasH2/BHTモデルを用いることにより、ベンツピレンの肺発がん性を9週間で検出することを可能にした。

15. 食品の発癌抑制に関する研究(厚生科学研究費補助金)

1) 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た結果、明らかな乳腺発がん修飾作用はみられなかった。

2) 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た。

3) ラットDMBA乳腺発癌モデルを用いて、リグナンの一種であるアークチンの及ぼす影響を検討した結果、明らかな発癌修飾作用は認められなかった。

16. 食品による膀胱発癌に関する研究

1) 高用量の遺伝毒性膀胱発癌物質を与えた後、低用量の同発癌物質およびBITCを同時投与すると、膀胱発癌が強く促進されることを明らかにした。

2) 3種の遺伝毒性膀胱発癌物質とBITCの短期間同時投与により、膀胱上皮の細胞増殖活性が亢進することを明らかにした。

17. 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。

18. 血管新生抑制物質のin vitro安全性評価予測システムの構築に関する研究(厚生科学研究費補助金)

血管新生抑制物質のin vitro安全性評価予測システムを構築する目的で、腫瘍細胞と初代培養血管内皮細胞(正常ヒト臍帯静脈由来のHUVECs)の共培養系を確立し、共培養することにより血管内皮細胞の増殖が加速されることを見出した。

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(JICA)に協力し、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14年6月には前年度に日本で開催が予定されながら、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を延期した「遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ」が英国のプリモスで開催され、当部からは林部長以下本間室長、能美室長、鈴木主任研究官(現遺伝子細胞医薬部、第三室長)が出席し、それぞれの作業グループでの討議に参加した。

食品添加物である食用赤色2号、コウジ酸、パツリン等の遺伝毒性が問題となり、生体を用いる単細胞ゲル電気泳動法(コメット法)の陽性の解釈等が議論を呼び、化学物質特に食品関連等の遺伝毒性をどのように評価し、解釈するかが重大関心事となった。これを受け、日本環境変異原学会の中に化学物質の遺伝毒性を考える戦略に関する臨時委員会を林部長を中心に組織し、検討を開始した。

平成10年9月より開始されたHFSP(Human Frontier Science Program)国際共同研究の過程で見いだされた新しいDNAポリメラーゼ(ファミリーY)の機能に関する研究を進め、これがDNA上の損傷のみならず酸化されたヌクレオチドプールに由来する変異誘発にも関わることが明らかにした。この成果は能美室長により第1回日米DNA修復会議(H14, 10)で発表され、EMBO reports誌に発表された。また原子力基盤クロスオーバー研究・放射線障害修復交流委員会主催の「放射線リスク研究の革新的技術に関する国際シンポジウム」(H15, 3)においても発表された。遺伝毒性のリスク評価を行う際に障害となる動物種差の問題を克服するため、*gpt* deltaトランスジェニックマウスに組み込んだものとのレポーター遺伝子を導入した変異検出用トランスジェニックラットを、当部第二室と明治製菓安全性研究所が共同で開発した。この成果は日本学術会議トキシコロジー研連シンポジウム(H14, 12)において発表された。

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、いくつかの培養細胞株がクロスコンタミネーションを起こしていたという事実が、JCRB細胞バンク、理研細胞バンク、ATCC（米国）DSMZ（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STR・PCR法を使った解析により、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的研究の進歩は、生物界の一員である動物種としてのヒトという側面と、一見相反するように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、化学物質のがん原性を *in vitro* で評価する細胞形質転換法の OECD 毒性試験法ガイドライン化に向けた検討を検討会を組織して行った。また、化審法の改正作業に伴い、新規化学物質、既存化学物質の遺伝毒性関連事項ならびに定量的構造活性相関（QSAR）に関する事項の検討に協力した。

人事面では、平成14年4月1日付けで鈴木孝昌主任研究官が遺伝子細胞医薬部第三室長に配置換えとなった。平成14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員として迎え、化学物質の遺伝毒性に関する構造活性相関を検討するためのデータ入力等を担当していただいた。平成14年4月より、麻見安雄博士を第2室の流動研究員として迎えた。

短期海外出張としては、林部長、本間室長および能美室長は4月27日から5月2日まで米国のアンカレッジで開催された第33回米国環境変異原学会に出席した。林部長は6月3日から6月7日までスイスバーゼルで開催された Chemcon 2002 に出席し、日本の化審法における遺伝毒性評価法に関する講演を行った。細胞バンクの業務に関連の深い米国のオーランドで開催されたインビトロバイオロジー学会に増井主任官が6月25日から29日まで出席し、ATCC、DSM等との情報交換をおこなった。田辺主任研究官は、6月25日から6月30日まで米国フロリダ州、ボールドで開催された World Congress for In

Vitro Biology 2002 に出席し、発表を行った。林部長、本間室長および能美室長は6月29日から6月30日まで英国のプリモスで開催された第3回遺伝毒性試験に関する国際ワークショップに参加し、組織員、副座長としてワークショップを成功に導いた。また、本間室長は引き続き開催された第25回英国環境変異原学会に出席し、発表を行った。能美室長は第25回英国環境変異原学会に出席したのち、王立癌研究財団クリアホール研究所を訪問し、原子力基盤クロスオーバー研究の一環として酸化的DNA損傷と自然突然変異に関し打ち合わせを行った。能美室長とGruz研究員は、9月22日から26日までイタリアのナポリで開かれた第4回極限環境微生物国際会議に出席し、発表を行うと共に、国立生化学蛋白質研究所（ナポリ）を訪問しヒューマンサイエンス国際共同研究事業に関する共同研究の打ち合わせを行った。増井主任研究官は11月24日から11月30日まで英国ロンドンに出張し、英国におけるゲノム研究と医療・薬物副作用情報の収集のための倫理的・法的・社会的枠組みに関する調査研究を行った。引き続き、増井主任研究官は12月16日から12月21日まで英国ロンドンに出張し、英国におけるバイオバンクとゲノムコホート研究のための倫理的・法的・社会的枠組みに関する調査研究を行った。林部長は12月2日から4日まで中国深川で開催された毒性と薬理に関する日中合同国際会議に参加し、環境変異原に関するワークショップの座長をすると共に講演を行った。本間室長は平成15年1月19日から1月25日まで中国北京に出張し、「中国医薬品安全性評価管理センター日中友好プロジェクト」における運営指導（中間調査）を行った。本間室長は平成15年2月4日から3月9日まで米国ジェファーソンに出張し、萌芽的先端医療技術推進研究事業トキシコゲノミクス分野における外国への日本人研究者派遣事業として、DNAマイクロアレイ技術を用いた培養細胞における遺伝子発現解析技術の確立に関する研究を行った。林部長は2月6日から2月16日までインドに出張し、ラクノーで開催されたコメット試験に関する国際ワークショップで講演すると共に、引き続きコルカタで開催された第28回インド環境変異原学会に参加、講演を行った。増村研究員は2月20日から2月27日まで米国サンタフェで開催されたキーストーンシンポジウムに参加し、発表を行った。林部長は3月30日から4月4日までイタリアミラノに出張し、OECD主催の第一回（定量的）構造活性相関に関する臨時専門家会議に出席した。

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（ブラジルカンゾウ抽出物）について哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を行った。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（医薬局

食品保健部基準課)。

2. ハイ・スループット遺伝毒性試験系の開発

大腸菌DNAポリメラーゼを発現するサルモネラ株を樹立し、ペンツピレンに対する感度が従来からの株よりも優れていることを明らかにした(HS財団受託研究費)。

3. 個体レベルで見る遺伝子再編成と発がんに関する研究
p53を欠損した*gpt delta*トランスジェニックマウスにUVB照射を行った(厚生労働省がん研究助成金)。

4. ヒトがん発生に係わる環境要因及び感受性要因に関する研究

7種類の発がん性ニトロソ化合物についてサルモネラYG7108株に対する変異原性を検索した(厚生労働省がん研究助成金)。

5. *In vivo*での突然変異と発がんの関連に関する研究

臭素酸カリウムによって*gpt delta*ラットの腎臓に誘発される点突然変異のスペクトルを解析した(厚生労働省がん研究助成金)。

6. 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。

7. 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(MutaTMMouse)を用いて、ニトロソジエタノールアミン、フラゾリド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)。

8. 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TK6細胞を用いて遺伝子発現解析における細胞同調の効果を、 γ 線をモデルとして検討した。細胞の同調により誘発、もしくは抑制される遺伝子と放射線による細胞毒性、遺伝毒性誘発性の相関を明らかにした。

9. 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、基礎的な検討を行うと共に、これまでの共同研究によって得られたデータを論文として公表するための作業に着手した。

10. 遺伝子欠損マウスを用いた大気からの変異原性物質暴露の鋭敏な検出と影響評価

*gpt delta*マウスにディーゼル排ガスを暴露し、肺と肝臓における遺伝子突然変異を検出した(文部科学省科学

研究費)。

11. ヒトリンパ球細胞を基礎とした遺伝毒性試験系の構築

日本環境変異原学会MMS研究会の共同研究の一環としている研究の継続であり、今年度は、ヒトS9を導入することにより、ヒト型薬物代謝能を有し、遺伝子突然変異、染色体異常誘発性、DNA損傷性を総合的に評価可能な試験系を構築し、いくつかの代表的な変異原物質を用いたバリデーションスタディを行った。

12. *In vitro*小核試験の確立と結果の評価に関する研究

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のみならず、異数性誘発に関する検出系としての関心が高まっている。本年度は、化学物質の異数性の誘発に関する検討を行い、FISH法も含めた複数の試験法について比較検討を行った。その結果、*in vitro*と*in vivo*でかなりの差が認められ、染色体の数的異常誘発性を的確に検出できる試験系の確立が必要であることが判明した(厚生労働科学研究費)。

13. 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

ヒトDinBホモログであるDNAポリメラーゼ κ 遺伝子のクローニングを行い、発現系の構築を行った(原子力国立機関原子力試験研究費、文部科学省)。

14. 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

鋳型鎖上のヒポキサンチン部位で好熱古細菌のBファミリーDNAポリメラーゼが複製を停止することを明らかにした(HS財団受託研究費「国際研究グラント事業」)。

14. ほ乳類細胞におけるDNA 2本鎖切断修復に関する研究

DNAの2本鎖切断の修復機構(組換え型、再結合型)を解析し、それぞれの機構の寄与率を明らかにした。DNAの2本鎖切断によってもたらされる最終的なゲノム変化を塩基配列レベル、および染色体レベルで解析した。

15. 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

前年度に引き続き、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った。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。

16. 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14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、18種について他の細胞と同一のものであるという結果が確定した。これ以外の細胞株はクロスコンタミネーションが無く安心して使える細胞であることを確定した。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。

STR・PCR実験は昨年度までに当該細胞バンクで保有しているヒト細胞株のうちおよそ400株について終了した。これらの結果はクロスコンタミネーションの排除に有効に利用できることからそのデータベース化を進めるため、細胞管理プログラムの改修を実施した。これを通じて、該当データを一般の研究者が利用できるように公開するシステムを確立した。

新規受入細胞はヒト由来細胞を中心に35種。品質管理の実施は65種（厚生労働科学研究費補助金事業）。

17. 培養細胞研究資源の整備に関する研究（基盤整備）

40・50種の培養細胞を新規に登録する。その際、マイコプラズマの汚染、DVDVによる汚染の除去を実施した。また、ヒト培養細胞については、STR・PCR法を利用して相互の汚染（クロスカルチャーコンタミネーション）の排除を検討し、培養細胞データベースの維持管理を実施した。また、ヒト培養細胞を扱う上での倫理問題を検討した。

18. ヒト組織の創薬研究資源化に関する研究

ヒト組織を厚生労働省細胞バンク（JCRB）へ提供いただく際に、提供者の理解と意思決定を支援して、適切なインフォームド・コンセントが行なわれる必要がある。そこで、支援のための説明補助ビデオ、説明文書、説明項目チェックリスト、意思表示書を作成した。

総合評価研究室

室 長 江 馬 眞

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。

江馬室長は大阪支所生物試験部より配置換えとして平成14年7月1日付けで就任した。これに伴い平成14年4月1日から当室長との併任となっていた長谷川隆一医薬安全科学部長の併任が解除された。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省生活化学安全対策室化学物質専門官との併任として新規化学物質および既存化学物質の安全性試験結果の予備評価に従事している。

本年度は昨年度に引き続き、安全性生物試験研究センターの各部と連携して、化審法に基づく新規および既存化学物質の安全性評価および現在進行中のOECD高生産量既存化学物質の安全性点検作業に関する業務を行っており、また研究面では内分泌かく乱化学物質、環境化学物質および水道汚染物質の毒性評価に関する研究を行っている。

海外出張としてはOECD関連で、江馬室長が「第15回高生産量化学物質初期評価会議」（平成14年10月、米国）に出席した。また、江馬室長は「JICA：医薬品安全性評価管理センター日中友好プロジェクト運営指導（中間報告）調査団」（平成15年1月、中国）として北京に、「第60回食品添加物に関するFAO及びWHO合同専門家会議」（平成15年2月スイス）および「第42回米国内毒素シコロジ学会」（平成15年3月、米国）に出張した。

広瀬主任研究官は、「第22回ハロゲン化有機環境汚染物質とPOPSに関する国際シンポジウムDIOXIN 2002」（平成14年8月、スペイン）、「第3回IUCALDユーザーグループ専門家会議」（平成14年9月、フランス）および「第10回国際簡潔評価文書（CICAD）最終レビュー会議」（平成14年9月、イギリス）に出席した。

化審法GLPの査察には、当室から2カ所、延べ2名が参加した。

業務業績

1. OECD高生産量化学物質の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、初期評価文書を作成し、2002年10月に開催された第15回初期評価会議に提出・討議し、DiisopropylbenzeneおよびCyclohexeneは健康影響と環境部分ともに合意された。日本産業界が作成した評価文書について日本政府はその原案作成に協力すると共に提出前の評価および評価会議での支援を行った。その結果、提出された2-Methyl-2-propenamide, m-Cresol, 6-tert-butyl-, Triacetone, Hydrochloric acid, Calcium chloride および 1,3-Isobenzofurandione, tetrahydromethylはいずれも合意された。また、日本政府はドイツ企業が作成したC.I. Pigment Yellow 53およびC.I. Pigment Brown 24の原案に日本政府の試験データを入れて修正・完成させた評価文書についても合意された。第16回初期評価会議は2003年5月末に開催されることになっており、Hexadecanoic acid, 2-sulfo-, 1-methylester, sodium salt および Disodium succinateの2

物質について文書を作成し、1,1,2-Trichloroethaneおよびp-tert-Butylphenolについては追加データを入れて文書を修正し、提出した。また、産業界の作成した4-Aminotoluene-3-sulfonic acid, N-tert-butylbenzothiazole-2-sulphenamide, 2-Dimethylaminoethylacrylate, o-Acetoacetoluidideおよびm-Toluic acidに関する文書の原案作成、評価に協力支援を行った。

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14年度は計131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14年度は13物質についての32試験の試験計画書確認作業、16物質についての35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、化学物質調査会及び残留農薬安全性評価委員会、医薬品GLP評価委員会、食品衛生分科会 添加物部会食品添加物調査会、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、生活環境審議会水道部会水道管理専門委員会および化学物質安全性評価検討会〔環境省〕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35試験データおよび新規化学物質の131試験データをデータベースに入力し、今後、QSAR解析用にデータベースの構造の変更作業を行った。

2. 化学物質の乳幼児における毒性発現に関する研究

出生直後の動物に対し適切かつ可能な化学物質の投与方法や投与期間の設定等の検討を行い、新生児試験法の確定を行った。その結果に基づいて、14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、および同じ化学物質を同系の6週齢の動物の28日間投与試験を受託試験機関に依頼し、両者の試験結果を比較しながらピアレビューを行った。

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を開発中であるが、14年度はさらなる汎用性を確認するため、腎組織標本のプロテアーゼ処理の有無について検討し、プロテアーゼ処理によりコントラスト増強効果で視認性が上がることが確認された。

4. 内分泌かく乱化学物質の毒性評価に関する研究

フタル酸/アジピン酸エステル類の生殖期障害に関する調査研究において、最新のエストロゲン様作用、生殖発生毒性への影響や毒性発現メカニズムに関する文献調査および整理をおこなった〔厚生科学研究分担研究〕。また、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おいて、ビスフェノールAを取り上げ、in vivoとin vitroの内分泌かく乱作用を検証した報告やBPAの暴露量および体内動態に関する約80の文献情報等を収集し、低用量影響に関する評価を行った。この成果は、日本食品化学学会誌に投稿・受理された。〔特別研究分担研究〕

5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成14年度は、WHO飲料水ガイドラインの改訂作業に伴い我が国の水道水質基準も改訂することになっているが、その作業過程において、基準項目等を設定する化学物質の選定と、それらの基準値等設定のための毒性情報収集及び評価を行い、基準値や目標値等の提案を行った。また、メチル-tert-ブチルエーテルの毒性情報について取りまとめを行い、水環境学会誌に投稿・掲載された。〔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

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において、14年8月にスペインで行われたダイオキシンシンポジウム2003に出席し、海外における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集した〔厚生科学研究分担研究〕。内因性リガンドの存在を前庭とするダイオキシンリスクの再評価に関する研究においては、雄生ラットの血中、尿中及び主要器官のインディルピンの分析と解析を行うための動物実験計画を策定した。〔厚生科学研究主任研究〕

また、平成9年に設定されたダイオキシン類に対するTDIの再評価を行うにあたり、厚生労働省内にダイオキ

シンの健康影響評価に関するワーキンググループが設置され、当室では主に最近の海外動向や生殖発生毒性に関する情報提供を行うと共に、その報告書の取りまとめに協力した。

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は発足以来、国立医薬品食品衛生研究所各部や厚生労働省、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構など各方面のご支援をいただき、平成14年度の審査センター業務はおおむね順調に推移した。

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い（専門協議）、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し、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いたい。

なお、平成14年度の人事関係については、8月30日付異動により橋爪章審査第三部長が出向し、後任に辻村信正審査第三部長が就任され、定員については、増員2名・定員削減1名で71名となり、職員の資質向上のため4月中旬から下旬にかけて基礎研修を行った。

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
審査第一部長	平山 佳伸
審査第二部長	森 和彦
審査第三部長	辻村 信正
（前審査第三部長	橋爪 章）
審査第四部長（併）	豊島 聡

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労働省への送付、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、腫瘍用薬、抗生物質製剤、化学療剤などを、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、泌尿生殖器官用薬等を、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の参考情報として、適宜活用をはかっているところである。

以上のほか、後発品の審査、海外を含めたGCP査察の実施、再審査・再評価関係の審査事務などもしかるべく実施した。

業務実績

平成14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、審査結果を厚生労働省に送付した品目数は、医薬品、医薬部外品及び医療用具の合計で11,600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3,038件の届出があった。ま

た、治験中の副作用報告として22,884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30カ所に対してGCP査察を実施した。

医薬品再審査については156品目、医薬品再評価については566品目の処理を行った。

大 阪 支 所

支所長 外 海 泰 秀
前支所長 岡 田 敏 史

概 要

平成14年度は、大阪支所の発展的改組による「(独)医薬基盤研究所(仮称)」の創設に向けた動きが具体化して一部動き出し、建物の工事は着々と進んで来ているものの、中身について再度議論の戦わされた年でもあった。

こうした動きを踏まえ、平成16年3月末をもって大阪支所法円坂庁舎を完全に閉庁とするための諸作業を、躊躇なく進めた。具体的には医薬標準品の日本公定書協会への移管を進めたこと、色素標準品の移管準備を行ったこと、食用タール色素製品検査の委譲先を確定し、技術移転計画を作成するなど移管の具体化を進めたこと。また、図書の整理、重要物品である機器類の廃棄を極力行ったことなどがある。

試験検査業務については、食用タール色素の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通りに行われたが、一方で、平成15年度の委譲計画を定めた。

平成14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、次の通りである：食用タール色素の製品検査157件、一斉取締り試験19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43品目につき、計5,222個を製造した。

平成14年度の厚生労働科学研究費補助金による研究7課題、文部科学省科学研究費補助金による研究1課題を実施したほか、厚生労働省特別研究1課題、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通りである。

人事面において平成15年3月31日付けでの退職者は、

岡田敏史支所長、石綿 肇生物試験部長、中村優美子食品試験部主任研究官、中川ゆかり生物試験部主任研究官であり、4月1日付けでの本所への配置換え者は、辻澄子食品試験部室長(食品試験部併任)、石光 進食品試験部室長、原園 景生物試験部技官、松本竜希庶務課事務官、また、近畿厚生局への出向は津村ゆかり食品試験部主任研究官であった。また、外海泰秀食品試験部長が大坂支所長(食品試験部長及び生物試験部長事務取扱)に昇任し、漆谷徹郎氏が生物試験部第一室長(毒性部併任)に採用され、斎藤博幸薬品試験部室長は薬品部併任となった。

薬 品 試 験 部

部 長 谷 本 剛

概 要

平成14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、日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究、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、標準品の品質標準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、一斉取締り試験などの業務を行った。日本薬局方における標準品の充実に伴い標準品の需要は年々増加しているが、標準品製造業務が日本公定書協会に順次移管されていることから、14年度は約6,600個が交付された。BSE問題に対応した新規標準品の確立が必要となり、そのための基礎的検討を開始した。遺伝子組換え医薬品であるヒトインスリン製剤の一斉取締り試験を実施したが、収去検体すべてが規格に適合していた。また、来年度に予定されている大阪支所の閉鎖に伴う業務の整理・移管のうち、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となり、14年度は14品目を移管した。

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、国際厚生事業団の研修事業に協力した。

人事面では、平成14年10月1日付けで斎藤博幸第一室長が第二室長に配置換えとなり、谷本 剛の第二室長併任が解除された。

短期海外出張では、谷本剛が外国薬局方調査のためにフランス及び米国に出張した(平成14年12月8日～12

月18日)。

業務成績

1. 一斉取締試験

平成14年度の一斉取締試験は、前年度に引き続き後発医薬品の再評価事業の一環として行われることとなった。国家検定が廃止され、2年間の国家検査期間を終了して1年を経た医薬品として、遺伝子組換えヒトインスリン製剤19検体(注射剤)を収去し、定量試験及び純度試験を行った。いずれの試験においてもすべての検体が規格に適合した。

2. 標準品製造

医薬品試験用標準品38品目、合計4902個の製造を行い、8品目のロット更新を行った。この内、センナ等の品質評価に用いるセンノシドA標準品及びセンノシドB標準品の2品目は日局14第一追補公布後の平成15年1月より交付を開始した。

3. 国際協力

国際協力事業団の第13回必須医薬品製造管理研修(平成14年10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。国際協力事業団のフィリピン薬局方制定プロジェクトに関連してフィリピン薬局方標準品の製造に関する研修のために、平成15年3月から6ヶ月間の予定で研修生1名を受け入れた。ICH舞浜会議のPDG会議にJP委員として谷本が出席した。

4. その他

薬事・食品衛生審議会の各種調査会において、日本薬局方の改正作業(医薬安全局審査管理課)や医薬品の承認審査(審査センター)に協力した。また、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、日局14第一追補に反映させた。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 動物組織を用いない医薬品品質試験法の確立に関する研究：BSE問題に関連して、ウシの脳及び全血を試薬として用いるヘパリン製剤の品質試験法の代替法として抗Xa活性測定法を基本原理とした生化学的試験法を確立した。

(2) 医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究

(2)・1 薬事法改正を踏まえた日局の質的向上に関する研究：改正薬事法で承認内容の軽微な変更は届出や事後報告でよいとされ、日局等の公的基準書の作成にもこの法改正の趣旨を反映させていくために、製造施設、製造方法、成分及び分量又は本質、規格及び試験方法のそれぞれについて変更事項の届出や事後報告の範囲を検討し、変更重度区分と各区分における変更事項の試案を作成した。(厚生労働科学研究費)

(2)・2 日本薬局方作成基本方針を踏まえた日局の質的向上に関する研究：収載品目の充実に関しては、わが国で使用されている医薬品の日局、局外規、USP及びEPへの収載状況を分析し、それに基づいて保健医療上重要な医薬品や繁用されている医薬品の収載品目選定指針(案)を作成した。また、これらの重要医薬品を日局に全面的に収載していくための新たな審議システムを構築した。標準品の整備・充実に関しては、日本における標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討した結果、日本の状況は欧米に比べて著しく立ち後れていることが明確となり、標準品整備体制の強化の必要性を厚生労働省に提言した。(厚生労働科学研究費)

(2)・3 先進諸外国における薬局方の作成等に関する調査研究：日局の質的向上に資する目的で、国際的な薬局方であるUSP及びEPの組織、運営形態、局方作成システムなどについて詳細に調査し、外国薬局方作成での長所を日局作成に反映させるための提言を行った。(厚生労働科学研究費)

2. 創薬基盤技術の開発に関する生物化学的研究

(1) 南米産薬用植物由来セスキテルペンの抗リーシュマニア作用に関する研究

リーシュマニア治療薬の開発を目的として南米産薬用植物 *Elephantopus mollis* より単離したセスキテルペン Elephantopin の抗リーシュマニア活性は、構造活性相関試験などから活性化メチレン基が細胞内還元性物質と反応することにより引き起こされると考えられた。またDNAの分断化によるものと思われるリーシュマニア核内の変性が観察され、これらのことから細胞内還元性物質の枯渇によるアポトーシスであることが推測された。

(2) アポリポタンパク質Eの脂質及び細胞受容体結合の分子機構

血中や脳内でのコレステロール転送を担い、その遺伝子多型がアルツハイマー病発症に深く関わることが知られているアポEの脂質結合の分子論について、大腸菌発現系によって得た3種類のアポE分子多型、アポE2、E3、E4を用いて検討した。超遠心分離法、超高感度マイクロカロリメータなどによる測定によって、アポE4

が他の多型に比べて脂質親和性が高いことを見出した。さらにアポE4変異体を用いた検討から、アポE4のC末ドメインの構造が他の多型とは異なることが明らかとなり、アポE4による脂質代謝異常の分子機構に示唆を与えた(文部省科学研究費)。

3. 標準品に関する研究

脳下垂体後葉標準品はウシ脳を原料として製造しているが、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、それぞれの原料を入手し、力価の値付けのための国内共同検定を行った。

食 品 試 験 部

部 長 外 海 泰 秀

概 要

昨年に引き続きタール色素及びレーキの製品検査、輸入食品検査を行うと共に、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、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15年4月1日付けで石光 進第一室長、辻 澄子第二室長が本所安全情報部へ配置換えとなり、辻室長は食品試験部併任となった。津村ゆかり主任研究官は近畿厚生局麻薬取締部へ出向し、中村優美子主任研究官は退職して、高槻市職員となった。また、平成15年3月から古川みづき技術補助員が採用された。

海外出張では外海泰秀部長が平成14年8月4日から9日まで第10回IUPAC農薬化学国際会議(スイス、バーゼル市)に出席し、発表した。

業務成績

1. 製品検査

タール色素及びタール色素レーキ157検体(平成14年4月1日~平成15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

カラムスイッチングイオンクロマトグラフィーを用いて、食用タール色素アルミニウムレーキ(色素レーキ)中の水溶性塩化物及び水溶性硫酸塩測定法を検討した。溶離液、カラム温度設定等の条件を改良し、再現性の良い測定条件を作成した。この方法を用いて、平成10~

13年度の色素レーキ製品検査依頼検体合計82検体中の水溶性塩化物及び水溶性硫酸塩含有量を測定した。その含量が第6版食品添加物公定書(食添)規格値の上限である2.0%(両者の合計値)を越えた検体は4検体あった。しかし、第7版食品添加物公定書(食添)ではこの規格が削除されているため違反とはならず、国際規格も現存するため今後検討の余地を残していることが判明した。

(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)の試験溶液調製法に安定剤としてアスコルピン酸(AsA)を加える方法を検討し、LC/MSで昨年度の5種フェノール系酸化防止剤全てを定量・確認する方法を再検討した。更に、TBHQ以外の未指定フェノール系酸化防止剤であるトリヒドロキシブチロフェノン(THBP)、ヒドロキシメチルブチルフェノール(HMBP)、没食子酸オクチル(OG)及び没食子酸ラウリル(DG)について、改良試験溶液調製法の適用並びにLC/MS及びGC/MSによる確認法を検討した。

試験溶液調製法の検討では抽出用混合溶媒に0.1% AsAを添加することが有効であることを明らかにし、新たに追加した4種の酸化防止剤についても適用できることを確認した。LC/MS(ESI)ではOG及びDGの[M-H]⁻が観察でき、GC/MS(EI)ではTHBP及びHMBPのフラグメントイオンが観察できた。

(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

タンナーゼの酵素活性測定の簡便な方法は、タンニン酸にタンナーゼを作用させ310 nmの波長での吸光度の減少によるものであるが、この方法は特異性が必ずしも高いとは言えない。そこで、より精度の高い方法としてタンニン酸にタンナーゼを作用させて生じる没食子酸をHPLCで測定する方法について検討を加えた。この方法での至適pHは5.0であり、pHが高くなると活性が減少した。至適温度は30 °Cであったが、45 °Cまで安定であった。タンニン酸の加水分解はタンナーゼ添加のごく短い時間から起こるが反応時間2時間で生ずる没食子酸量が最大となり、タンナーゼが充分存在する環境下では基質(タンニン酸)と生成物(没食子酸)との間に広い範囲で直線関係が成立した。

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

除草剤チフェンスルフロメチル及びピラゾスルフロエチルの作物残留分析法を作成した。両農薬はスルホニルウレア系でクロルスルフロメチルと同系統なので、4者の同時分析法を作成した。本法では試料からの抽出液をシリカゲル、フロリジル及び

SAXミニカラムで精製後、UV検出器付きHPLCで測定する方法とした。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) 残留農薬分析の効率化と精度向上に関する研究

LC/MSは、目的化合物の特異的な m/z をモニターすることにより、妨害ピークの少ないクロマトを得ることができるが、一方、作物由来成分によるイオン化抑制あるいは増強を受け易く、分析値がばらつくことがしばしば見られる。エマメクチン安息香酸塩をモデルとして、 C_{18} カラムのみで簡便に精製後標準添加法を用いてLC/MSで測定する試験法を作成した。このことにより作物由来成分によるイオン化の妨害を効果的に相殺することができ、添加回収率において良好な結果を得た。また、蛍光誘導体化法とは異なり、本法ではエマメクチン B_{1a} や8,9-Z異性体がアミノ体に、FA体がエマメクチン B_{1b} に変化する現象が見られなかったため、代謝物それぞれの個別分析も可能であった。さらに、本法は同じマクロサイクリックラクトン系化合物であるミルベメクチン、アバメクチン及びイベルメクチンの同時分析も可能であった。

3. 輸入食品検査に関する研究

マラチオンを分解する小麦由来酵素は、昨年度行った代謝物の結果から、カルボキシルエステラーゼと考えられた。本年度は、カルボキシルエステラーゼを非変成で電気泳動後ザイモグラフィを行い、本酵素の活性を観察した。分子量約4万5千前後にカルボキシルエステラーゼ活性があり、これはカルボキシルエステラーゼの単量体と考えられた。また、本酵素は凝集しやすく、多くのカルボキシルエステラーゼ活性は、約12万から30万までの分子量帯に見られた。

(2) 中国産野菜等輸入食品中の残留物質の一斉分析法の開発に関する研究

国内の8検査機関の参加を得て、農作物中の104種農薬の残留スクリーニング分析に関わる試験技能評価を試みた。評価項目は、検出下限値・内部精度評価(添加回収試験)・外部精度評価とした。104項目の農薬に関して、GCの検出下限値及び添加回収率から、農作物中における一斉残留スクリーニングがまったく不可能であると考えられるものはなかった。一部の作物中で検出が難しいと考えられるものは6項目あった。ブライندスパイク(添加量は残留基準値程度)による外部精度評価の結果、農薬の検出効率の推定値は、機関によって65%から100%までの開きがあった。また、含有されていない農薬を検出と判定した頻度は、5回の試験で15農薬の誤検出をした機関がある一方で、全く誤検出のない機関もあった。参加各機関の多成分農薬スクリーニング技能水準にはかなり開きがあることがうかがえた。今後の課

題として、妨害ピークを減らしてGCの状態を悪化させないための試験溶液精製過程の追加や、データ解析の自動化等が考えられた。また、モニタリングの大規模な実施に対応できる継続的な技能評価方法としては、食品分析技能評価スキーム(FAPAS^R)への参加、あるいは国内で我が国の実状に応じた外部精度管理の枠組み整備等が有効と考えられる。

4. 特定保健用食材の安全性の確保に関する研究

ブドウ種子ポリフェノール(GSP)の脂質代謝に及ぼす影響及びその代謝についてラットを用いて調べた。GSPは用量依存的に体重増加を抑制し、血清トリグリセライド濃度を低下させたが、血清及び肝臓コレステロール、糞中ステロイド排泄には顕著な影響を及ぼさなかった。GSP 1.0 g/kg投与時には血清及び尿中から(+)-catechin(CT)、(-)-epicatechin(EC)、3'-O-methyl-(+)-catechin(3'-OMCT)、3'-O-methyl-(-)-epicatechin(3'-OMEC)が検出された。これらの血清中濃度は投与3時間後に最大となった。尿中への排泄は大部分が投与25時間に起こり、投与量に対する尿中への排泄率は投与49時間以内で0.040-0.088%(w/w)、合計0.254%(w/w)であった。さらに、GSPに含まれる低分子化合物(gallic acid, CT, EC)、GSP、GSP高分子分画(GSPH)をラットに投与し、投与2.25時間後の血清中の代謝物濃度及び尿中への排泄を調べた。GSPH投与ラットの血清からは代謝物は検出されず、投与量に対する尿中への排泄率は投与49時間以内で計0.017%(w/w)であった。

5. 食品用器具・容器包装等の安全性確保に関する調査研究

新潟・愛知・大阪の3病院の給食(各一週間分)を試料として、器具・容器包装に由来すると考えられる3種類の可塑剤、すなわちアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHA)、アジピン酸ジイソノニル(DINA)及びO-アセチルクエン酸トリブチル(ATBC)による汚染実態を調査した。3病院における検出濃度の平均値は、DEHAは4.7~12.7 ng/gの範囲内であって大差がなかったが、DINAは2病院で10及び18 ng/gであったのに対し1病院で895 ng/g、ATBCは2病院で2.2及び3.8 ng/gであったのに対し1病院で956 ng/gであり、調理施設による差が見られた。DINAが高濃度で検出された給食の調理施設においてはポリ塩化ビニル製ラップフィルムが、ATBCが高濃度で検出された給食の調理施設においてはポリ塩化ビニリデン製ラップフィルムが使用されており、各々の調理過程で食材がこれらと接触することによる汚染の可能性が考えられた。各可塑剤の一日当たりの摂取量を3病院の平均として算出した場合、DEHA 12.4 μ g、DINA 459 μ g、ATBC 414 μ gとなり、高濃度の混入が見られた病院の結果を除外して算出した場合は、

DINA 20 μg , ATBC 5.6 μg となった。いずれの摂取量も、EUの暫定的な基準に照らして問題となる量ではなかった。

生 物 試 験 部

部長(支所長事務取扱) 外 海 泰 秀
前部長 石 綿 肇

概 要

前年度に引き続き、輸液製剤の一斉取締試験及び医薬品試験用標準品の製造を行うと共に、発熱性物質の規格及び分析法に関する研究、医薬品の有効性、安全性に関する研究、創薬研究及び創薬研究資源の開発に関する研究などを行った。また、厚生労働省特別研究「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あげることができた。

人事面では原園 景技官が本所生物薬品部へ配置換えとなり、漆谷徹郎氏が第一室長(毒性部併任)に採用され、中川ゆかり主任研究官が退職した。

業務成績

1. 一斉取締り試験

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)19件について無菌試験を実施した。その結果、全品目が各試験に適合する事が認められた。

2. 標準品製造

エンドトキシン10000標準品ほか4品目、計1,318個の製造を行った。

3. その他

新開発食品調査部会、食品添加物調査会及び残留農薬調査会(食品保健部)、並びに農業資材審議会飼料分科会(農林水産省畜産部)等の活動に協力を行った。

研究業績

1. 発熱性物質に関する研究

エンドトキシンの発熱活性に対して増強作用を示す物質を含む医薬品について、エンドトキシン規格値の設定方法を検討した。

2. 医薬品の安全性、有効性に関する研究

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と標準化に関する研究では、ヒト単球様細胞を指標細胞とするインビトロ発熱性物質試験法を確立し、その標準化に向けて、試験法の有意性、有用性を多角的に検討した。2) 既存化学物質の生殖毒性発現に関する研究では、butyl benzyl phthalateをラットの妊娠後期に投与したときの雄胎児の性分化に及ぼす影響について検討した。3) 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では、有機スズ化合物をラット

の妊娠初期に経口投与したときの影響を調べ、毒性影響の発現機序について検討した。

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、NC/Jicマウス皮膚由来培養ケラチノサイトより、インターフェロン γ の細胞増殖抑制作用に対する感受性の異なる2系統のクローンを分離した。RNAフィンガープリント法を用いて、両系統間での発現に差のある遺伝子を検索し、インターフェロン γ 高感受性系統においてより高い発現を示す、仮称IGSR・1遺伝子mRNAを新たに同定した。培養マウスケラチノサイトにおいては、オルターナティブスプライシングによる少なくとも3種のIGSR・1遺伝子ホモログ(IGSR・2, IGSR・2', IGSR・4)の存在が予測される。また、これら4種のmRNAからは、C末部分に共通配列を持つ3種のタンパク(仮称MASP・1, MASP・2, MASP・3)が翻訳されることが予測される。予測されたMASPタンパクの部分配列を認識する抗血清を作成し、ウェスタンブロッティング法を用いてマウスケラチノサイトにおけるIGSR遺伝子の発現をタンパクレベルで確認した。

4. 創薬研究及び創薬研究資源の開発に関する研究

ヒトc-erbB遺伝子の発現制御領域中に外来オリゴヌクレオチドと三重鎖を形成する部位が存在することを確認した。

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、2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」として、マオウの国内栽培に関する研究、セリ科植物分果の形態と分果中にみられる油管による識別研究並びに道北における野生薬用植物資源の分布調査を実施し、各々報告書を提出した。

一般市民への啓発活動として、第4回薬用植物に関するワークショップ「北方の薬草とその利用を考える(1)」を、平成14年7月27日～28日の2日間にわたり日本生薬学会北海道支部及び名寄市北国博物館と共同開催し、5名の講師による講演会ならびに名寄市ピヤシリ山における野外薬用植物観察会を行い、合計約130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。研究生として、平成14年4月22日より平成15年1月20日まで石井妙子氏（名古屋大学）を、平成14年9月9日より9月20日まで田中彰雄氏（富山県薬用植物指導センター）を受け入れた。

業務成績

1. 種子交換

採取 229種（筑波試験場へ送付）

受け入れ 53件 272種

分譲 62件 98種

2. 指導業務

440名の来場者へ薬用植物の情報提供と指導、並びに85件の栽培指導を行なった。中川郡美深町において薬草園管理指導、名寄市、上川郡風連町及び上川郡当麻町における薬草生産栽培者への栽培指導、並びに名寄市漢方研究会及び同市薬草研究会へ各々生薬、薬草に関する指導を行った。また、平成14年7月4日に道北ブロック保健所医療業務担当者15名に対するけし及び麻薬原料植物の講習会、並びに平成14年8月28日にけし耕作者及び関連機関に対するけし講習会を試験場内にて実施した。農薬取締法の改正に伴う薬用植物等のマイナー作物の農薬使用基準の適用を猶予する経過措置に関する指導を薬草生産者及び関係機関担当者へ行なった。

研究業績

1. けしの直接抽出法に関する研究

年間合計施肥量を同一にして追肥の施用効果について検討した結果、一定量を追肥として分与した場合にさつ果長が有意に増加することが認められたが、さつ果収量には差は認めなかった。追肥時期として3時期を比較したが、全量基肥とした場合と差は認められなかった。

高モルヒネ含量系統の育成をはかるべく、これまで自殖・選抜を繰り返した10系統及びCPS生産用に育成されたオーストラリア産2系統の比較栽培を行った結果、オーストラリア産2系統は極めてモルヒネ含量が高い系統（1.6～1.3%）であることが判明した。

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

本種の最適な収穫時期を設定するために、開花後の登熟期間が果実の色及び精油含量に及ぼす影響について、2年生600株を用いて検討した。その結果、登熟日数の経過とともにゆるやかに低下する傾向がみられ、生薬を目的とした分果の収穫は開花後50日目程度が好ましく、遅くとも56日目までには収穫を終了することが望ましいと考えられた。一方、増殖を目的とした果実の採取の場合には、完熟状態となる61日目以降が適当と考えられた。

生育や種子収量に及ぼす窒素の施用量や施用時期の影響について9試験区を設定して圃場試験により検討し

た。その結果、茎葉乾物重や窒素含有量でみられた窒素施用量の影響は、花房の数や乾物重には反映されておらず、本結果の範囲では、1株当たり10g程度が適量であり、施用方法として基肥と8月5日の追肥とに半量づつに分与する方法が効率的と考えられた。

2) ヨロイグサの栽培研究

1年生ヨロイグサ生根を種々の条件で保存した後乾燥し、それらの条件の違いがフロクマリン類、糖及び希エタノールエキス含量に及ぼす影響を検討した。その結果、収穫後屋外での自然乾燥の過程でショ糖が生成し、希エタノールエキス含量が増加することが判明した。また、収穫後一時的な低温での貯蔵により、エキス含量が増加することも判明した。一方、ヨロイグサのストレス化合物であるフロクマリン類の産生能は小さく、調製条件の違いによる含量の変動は他のセリ科植物より小さいと考えられた。

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、4年目の生育を調査した結果、これまでの3年間の生育に比べ4年目の生育の増加は著しく、特に茎数が3年目の3～4倍、地上部乾物重では約2倍となり、10a当たり収量は約414kgと推定された。4年目株の無機成分含有率と乾物重から計算した10a当たり施肥量は、窒素9.6～10.7kg、加里9.7～13.6kg、カルシウム7.6～8.3kg、マグネシウム2.0kgと推定された。また、モンゴル産栽培株の無機成分含有率は、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、この傾向はこれまでの野生株の結果と同様であり、生育地の土壌条件によるものと推定した。

4. カンゾウの国内栽培に関する研究

*Glycyrrhiza uralensis*及び*G. glabra*の2種5系統をストロンの切断により繁殖し、圃場で4年間栽培してグリチルリチン及び希エタノールエキス含量を調査した結果、いずれの種、系統における4年生株の根及びストロンにおいても、局方の基準値であるグリチルリチン含量2.5%を充たす結果は得られなかった。エキス含量は、*G. glabra*の1系統を除いて、局方の基準値を充たしていた。

5. *Artemisia*属植物に関する研究

生薬インチンコウの基原植物カワラヨモギについて、沖縄産カワラヨモギについて明らかにするべく石垣島での自生地調査を行い、4地点で株を採取し本土産、中国及び韓国産カワラヨモギとの比較を行った。その結果、頭花の大きさはいずれも本土産カワラヨモギに比べ大きい傾向にあり、2地点の個体の外部形態は、以前入手した久米島産に類似していた。ジメチルエスクレチン及びカピラリシン含量は共に極めて低く、生薬としては利用

できないものであることが判明した。葉緑体DNAの*rpl16*とPS-ID領域の塩基配列を比較した結果、4地点の個体は2グループに分かれたが、以前入手した久米島産の個体やヨーロッパから導入したリュウキュウヨモギとはいずれも異なるタイプであり、また、沖縄産カワラヨモギやリュウキュウヨモギは、日本本土、中国、韓国産のカワラヨモギと比べ、PS-ID領域の395番目の塩基に置換が認められた。なお、本土産カワラヨモギ内でも、PS-ID領域の374及び492番目以降の塩基の反復配列に種内変異が認められた。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 関 田 節 子

概 要

薬用植物の栽培及び野生薬用植物の採取に関するガイドライン (Good Agriculture and field Collection Practice : GACP) 作成がWHOにより提唱されてから1年半が経過した。我が国は、約10年前から当時の厚生省薬務局により栽培研究が続けられ、その成果が「薬用植物栽培と品質評価」Vol.1～Vol.10として発行されている。栽培研究は、生薬部、薬用植物栽培試験場5場、大学及び業界研究者が検討・実施し、次いで自治体薬務課を経て試験栽培が行なわれたものである。現在、これを基礎としてGACP日本案を作成すべく検討を行っている。また、平成14年12月に改正された農薬取締法の薬用植物への適用範囲と農薬使用指針作成の検討を含め、GACP検討会を医政局研究開発振興課と共に進めている。

人事面に関しては、平成14年9月1日付けで木内文之氏が育種生理研究室長に採用された(平成14年12月まで京都大学助教授を併任)。庶務係長の丸橋 弘氏が平成15年2月20日付けで退職し、平成15年4月1日に瀧田秀生氏が着任した。また、高橋真理衣氏が平成15年3月31日に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を退職し、技術補助員として採用された。研究生として受け入れを継続している中根孝久氏は平成14年12月1日よりお茶の水女子大学生活環境研究センター講師に採用された。

海外出張として、関田節子場長と淵野裕之主任研究官が韓国で開催された「Forum for Harmonization of Herbal medicines (FHH) sub-committee meeting (平成14年7月18～20日)」に出席し意見交換、情報収集を行った。関田節子場長は韓国で開催された「International Seminar on Harmonization of Oriental Herbal Medicines」(平成14年9月26日～27日)に出席し研究発表、意見交換を行った。また、WHOスイス本部で開催された

「Good Sourcing Practices (GSP) for Medicinal Plants」会議(平成14年10月27日～11月2日)に出席しドラフト作成についての意見交換を行った。さらに中国で開催された「International Conference on Modernization of Traditional Chinese Medicine : 中医薬現代化国際科技大会」(平成14年11月3日～6日)において研究発表、意見交換を行った。淵野裕之主任研究官がイタリアで開催された「ICS-UNIDO Workshop on EÁRegulations for Production and Marketing of Medicinal Plant ProductsÉÇ」に出席し、研究発表および討議を行った(平成14年11月17日～22日)。木内文之育種生理室長が第33回韓国生薬学会にて招待講演「Anti-parasitic Natural Products」を行った(平成14年12月5日～8日)。

研究業務としては、厚生技術研究費補助金により「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」を総括し、分担研究として「乱用薬物の不正流通防止に関する研究」、「生薬類の有効性の評価及びその保健衛生的観点からの活用の適正化に関する研究」、「医薬品基準のグローバル化と化学技術の進展を視野に入れた日本薬局方の改正と国際調和に関する研究」、「生薬規格の国際調和に関する研究」、他に厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課の委託研究「けしの直接抽出法に関する研究」及び「あへんモルヒネ含有率試験」を実施した。HS振興財団の国際グラント研究として「天然薬物からのリーシュマニア治療用リード化合物の探索と生体機能の解明」を、同若手研究者奨励研究「DNA塩基配列とSNPsによる生薬基原植物の鑑別」を行った。また、「遺伝子発現制御薬剤の創薬技術に関する研究」のサンプル試験を受け持った。

平成14年3月3日、筑波試験場会議室において、長尾所長、早川副所長、持田総務部長、合田生薬部長出席のもと、平成14年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、平成14年度研究業務を報告した。次いで、4日に4場関係者により平成15年度研究実行計画を検討した。

また、平成14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2002」をつくば市の文部科学省研究交流センターにて開催し、早川堯夫副所長の開会講演に続いて、益山光一厚生労働省医政局研究開発振興課先端技術専門官、池田秀子日本栄養補助食品協会員、丸山由紀子WHO医薬品部伝統医学専門官、佐竹元吉日本薬剤師研修センター参与、飯田 修筑波薬用植物栽培試験場栽培室長、鈴木幸子東京都薬用植物園栽培担当係長の招待講演を行った。

施設関係では、平成13年度補正予算による資源保存棟が平成15年5月に竣工し、平成14年度補正予算により生物遺伝資源研究棟の建設が決定した。

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

14年度入手種子数 820点

分譲種子件数 4,240点

種子目録配布数 73ヶ国 447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6,100点

（昭和63年～平成14年，継続）

超低温保存培養体 40点

研究業績

1. トウキ形質転換および非形質転換シュートの超低温保存に関する研究

薬用植物資源を極長期に保存するための超低温保存方法確立のため、ヤマトトウキ (*Angelica acutiloba*) 種子の形質転換及び非形質転換シュートを材料に、ガラス化法による超低温保存の基本操作における各種条件を検討した。解凍後再培養を行い再生率と成分のTLC及びGC-MS分析による評価を行った。その結果、非形質転換シュートでは、ショ糖とグリセリン（5%：5%）を含むMS培地で前培養後、脱水前処理無しで20分間のガラス化液処理（25℃）を行ったときに最も高い再生率（46%）が得られた。一方、形質転換シュートにおいては、ショ糖とグリセリンを（7.5%：7.5%）で行ったときに最も高い再生率（18%）が得られた。いずれの再生シュートも健全な植物体に生育した。TLC分析では両者はほぼ同じパターンで成分が検出されたが、GC-MS分析を行った結果、ligustilideとbutylidencphthalideの構成比が若干異なっており、形質転換体では前者に対する後者の割合が非形質転換シュートよりも減少していた。超低温保存後再生した形質転換シュートは、未保存対照の形質転換シュートと同じパターンを示した。（厚生科学研究）

2. ケシ属植物の遺伝的・形態的・植物化学的特性に関する研究

2-1. いわゆるボタンゲシの形態・アルカロイド

観賞用に輸入され、関東信越厚生局麻薬取締部から供与されたいわゆるボタンゲシ (*Papaver somniferum* “*Paeoniflorum*”) の種子試料には、薄茶の種子と濃茶の種子が含まれていた。選別して5寸鉢（赤玉土・腐葉土・クレハ培養土 - 3：3：1）に播種し、ファイトトロンで生育させたところ、発芽直後（播種後21日）の葉からアルカロイドが検出され、幼苗期（播種後44日）の根には、乾燥重量あたり約0.4%のモルヒネと約0.3%のコデインが検出された。開花は播種後100日目から始まり、一株に多数の花が付き、160日後にも開花する花が認められ、薄茶の種子からは桃～赤花の八重咲きが、濃茶の種子からは赤紫～濃紫花の八重咲きが開花した。

完熟期に収穫した果殻には、高含量のモルヒネが認められ、特に赤紫～紫花で高く、その含量は、乾燥重量あたり0.7～1.2%であった。

2-2. オーストラリア産ケシの形態・アルカロイド

けしがら濃縮物（Concentrate of Poppy Strew, CPS）の主生産国であるオーストラリアで食用種子として発売されているケシ (*Papaver somniferum*)（商品名：Mellow YellowおよびNATURES）（オーストラリア政府分析研究所から供与）の種子に含まれるアルカロイドを調査した結果、Mellow Yellowではアルカロイドが検出されなかった（同時に分析した伊豆試験場で2001年に採集した一貫種種子からも同様に検出されなかった）が、NATURESからは重量あたり0.008%のモルヒネが検出された。両者共にファイトトロン内で発芽し正常に発育した。特に発芽率と生育が良好であったMellow Yellowの播種後1か月の葉は、モルヒネ含量が高く乾燥重量あたり（以下同）0.16%でありコデイン及びテバインも検出された。更に、根ではモルヒネ0.25%、コデイン0.41%、テバイン0.15%でサンギナリンも検出された。12個体の花はいずれも薄紫一重で花弁の基部に紫の斑点があり背丈は67～91cmであった。2個体以外は複数の果実（2～4個）が付き、0.452～2.619%と高含量のモルヒネが検出されたが、根における含量は著しく低かった。圃場で春播き栽培を試みたところ、開花期が梅雨と重なったため果実が腐り正常果実が得られなかったが、北海道試験場では正常に開花結実し、いずれも一貫種よりはるかにモルヒネ含量が高く約1.0～2.0%であった。また、ファイトトロンでの結果と同様に、一貫種に検出されるパパベリン、ノスカピンが検出されなかった。

2-3. パパウエル属植物の形態・アルカロイド

パパウエル属植物の鑑定は花の色等の外部形態が重要な要素となる。*P. orientale*としてUniversity of Londonから導入し保存栽培を行っている13株のうち12株は橙花で花弁に斑点がなく、花の下に茎葉が認められなかった。しかし、1株は朱花で他の株に比べて赤味が強く、花弁に斑点があり、花の下に茎葉が認められた。また、6株にはオリパビンとデバインの両方が検出されたが、花の色が朱色であった1株はオリパビンが検出されず、*P. bracteatum*に高含量に検出されたデバインと共に*P. pseudo-orientale*に多量に検出されるアルカロイドが含まれていた。これらのことから、この株は*P. orientale*ではなく、*P. bracteatum*と*P. pseudo-orientale*の交配種であると推察された。（以上 厚生科学研究）

3. ケシ植物試料に含まれるケシアルカロイドの分析に関する研究

北海道、筑波、種子島各薬用植物栽培試験場におけるけしがら抽出物（CPS）の栽培条件がケシアルカロイド

収量に及ぼす影響について検討し、モルヒネ、コデイン、デバイン、パパペリン、ノスカピン、サンギナリンについてHPLC法により分析した。(委託研究)

4. 種子保存に関する研究

薬用植物資源の保存を目的に、種子の収集、保存、品種改良、品種の維持管理等を研究することにより、種子バンクの充実を図っている。植物は、種毎にその特質が異なり、種子を保存する条件によっては発芽力を維持できなくなる。従って長期の保存に耐えるようにするために、貯蔵温度、貯蔵容器等の最適条件を求め、定期的な発芽実験を行った。(厚生科学研究)

5. マオウ (*Ephedra distachya*) の国内栽培に関する研究

4年目の株について各場の経時変化を追った結果、個体差はみられるが、何れも局方の基準値である0.7%を十分越える値を示す結果を得た。北海道での栽培による越冬後のストロンと中国野生地のストロンでは形態的な差が観察され、馴化の可能性が推測された。モンゴルで栽培された *E. sinica* はそのほとんどが2%を越える高含量であり、植物の基原も局方収載品目に該当することから生産量と輸入経路が確保されれば日本で利用できる可能性が示唆された。(厚生科学研究)

6. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物に関する研究

リーシュマニアに対する薬剤を開発することを目的とし、ペルー、ボリビア、ミャンマー産の生薬を入手しそのエキスを作成後抗リーシュマニア活性のスクリーニングを行った。その結果ペルー産の *Valeriana* およびミャンマー産の *Chyi Thee* (ともに現地名) に強い活性が見いだされた。それらの活性成分を各種クロマトグラフィーにて精製単離しその化学構造を決定した。現在それらのエキスのマウスを用いた *in vivo* での検討を行っている。前年度報告済みのペルー産植物 *yanali* (*Bocconia pearcei* Hutchinson), *Lingua de vaca* (*Elephantopus mollis* H. B. & K.) についてはマウスにおける軟膏剤を用いた外用投与を検討したがいずれも強い活性はみられず、投与方法の改良を要することが明らかになった。(HS研究国際グラント)

7. 生薬の局方試験法に関する研究

7-1. 確認試験法に関する検討

Benincasa cerifera Savi を基原植物とするトウガシ(冬瓜子)についてTLC法の検討を行った。成分は *isomultiflorenyl acetate* が報告されているものである。指標物質の探索においてはまだ単離に至っていないが、現在日本に流通しているトウガシ9種類はすべて中国産であり(安徽省産2種類、河北省産2種類、四川省産1種類、広東省産2種類、浙江省産1種類、産地不明1種類)、各展開溶媒においてもいずれの試料もほぼ同様な

パターンを示すことから、指標物質を用いた確認試験法の確立は可能であると考えられた。

7-2. プシの薬局方収載に関する研究

現在流通しているさまざまなプシ製品はその製法、減毒法などが異なり、また基原も異なるためその定義等の整備が必要である。現在の市場調査から基原植物は *Aconitum carmichaeli* Debx. と *A. japonicum* Thunb. 2種に規定した。毒性の強いジエステルアルカロイドは修治を行うことにより低毒性のモノエステル体に変わる。HPLCでの定量試験においてジエステル体とモノエステル体8成分の同時定量は困難であることから、定量試験ではジエステル体で安全性を、有効性は比色定量法による総アルカロイド量を規定しさらにTLCによる確認試験でモノエステル体を検出することとして検討を進めている。(以上 厚生科学研究ならびに経常研究)

8. DNA塩基配列とSNPsによる生薬基原植物の鑑定

塩基配列情報に基づくイノコズチ属植物の鑑別方法を開発するために、6種のイノコズチ属植物の葉緑体DNA *rpl16* 領域、*rpl16-rpl14* 及び *atpF atpA* 介在配列領域の塩基配列を決定した。これらの領域では、5ヶ所で塩基の配列が異なり、この結果から、6種のイノコズチ属植物は、塩基配列情報に基づく識別ができることを明らかにした。(HS若手研究者奨励研究)

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技官、出納員とも変更はなかった。**業務成績**

1. 種子(種苗)交換業務

採種 92種(筑波試験場に送付)

2. 栽培業務

前年度と同様に、ジョチュウギク、カミツレ、ミシマサイコ、マオウ、コガネバナ等を中心に62種の種子採取用薬用植物の栽培を行った。

標本園植物95種、樹木園植物89種、温室植物118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、145種を記録した。見学者は、年間で132名を数えた。

和歌山県からの依頼により平成14年10月19日「薬草故郷づくりフェア」において筑波薬用植物栽培研究室 飯田 修室長が講演し、志賀幸生技官が見学を案内した。

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 香 月 茂 樹

概 要

施設整備関係では、老朽化していた収納乾燥庫（旧官舎：40.42 m²）を取り壊した。伊豆試験場の平成14年度閉場に併い管理植物の収容場所として、ガラス室の建設工事を実施し、C棟（165.375 m²、高さ7.3 m）が9月2日に、D棟（141.75 m²、高さ4.7 m）が11月22日に完了した。

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」を実施した。伊豆試験場の閉場に併い、植物の大きな移動が二度にわたって行われ、480点以上を受け入れた。

鍋木紘一作業長が9月10日にヌマガエルを場内で捕獲した。専門家による同定で間違いなく、種子島における初の確認記録（九州本土と奄美諸島ではふつうに見られるものの、薩南諸島は未確認の空白域であった）となり、地元紙にも掲載された。個体は液浸標本とし、西之表市の種子島開発総合センター（通称：鉄砲館）に展示してある。

備品については、官用車（ステーションワゴン）を低公害車へ更新した。万能倒立顕微鏡、高速振動試料粉碎机を購入した。

鹿による被害が島内では以前より知られていたが、種子島試験場においても平成14年度から侵入があり、栽培植物の一部が食害を被る事態が生じている。

気象面では、梅雨の期間は6月10日から7月22日の43日間で、総降雨量は748 mmであった。1時間降水量は6月17日に77.5 mmが記録された。台風の接近・通過は5個あり、内容は下記のとおりである。短期間における度重なる襲来、降雨量の少ない風台風などの影響により、樹木の脱葉・落葉・枝先の枯死の著しいものが発生した。この影響を受け、島内のサクラが秋に異常開花し、新聞・テレビで報道された。

6月10日～11日	4号
最大瞬間風速24.4 m/s・総降雨量 7.5 mm	
7月15日	7号
最大瞬間風速41.0 m/s・総降雨量 32.0 mm	
7月25日～26日	9号
最大瞬間風速31.8 m/s・総降雨量149.0 mm	
7月27日	11号
最大瞬間風速25.8 m/s・総降雨量 12.0 mm	
8月28日～31日	15号
最大瞬間風速33.0 m/s・総降雨量 18.0 mm	

業務成績

1. 種子交換

採種	325点	(筑波試験場へ送付)
内訳	野生種	195点
	栽培種	130点
	露地	124点
	温室	6点

受入	35件	96点 + 480点 (伊豆試験場受入分)
分譲	41件	155点以上

2. 指導業務

見学者 69件 495名以上

問い合わせ件数は52件以上あり、内訳（重複あり）は種苗の入手法12、栽培法15、植物鑑定12、薬効・用法8、加工・調整3、その他（植物の所在地・文献・販売先など）18件であった。

研究業績

1. けしの直接抽出法に関する研究

種子島は自然災害・病虫害の多発地域であり、しばしば壊滅的被害を被ることさえある。健全な生育と被害からの早期回復を期待し、植物活力剤の使用による影響を検証した。使用・不使用の差異は得られず、例年よりアルカロイドの含量が全般的に低かった。

2. オミナエシの栽培に関する研究

- 繁殖（実生と株分け）の相違と収量との関連に関する研究 -

花卉としての栽培はあるものの、生薬 敗醬根の生産としての栽培は行われていない。このため、生薬生産目的での栽培として繁殖法の相違が収穫物に及ぼす影響について検討した。施肥条件は基肥のみとし、堆肥2000 kg/10 a、苦土石灰100 kgを全面施肥とし、IB化成（10・10・10）50 kgを作条施肥した。栽植密度は条間70 cm × 株間30 cmとした。株分け苗は3月26日に定植。実生苗は3月25日播種、5月14日ポリポットに鉢上げ、6月19日に定植した。収穫は地上部が枯れた2003年2月に行い、地上部を除去し、洗浄した。抽苔は実生苗で0%、株分け苗で32%であった。根群の発達実生苗で著しく、抽苔株では貧弱であった。実生苗はばらつきが少なく良質な個体が多かったが、株分け苗ではばらつきが大きく、劣悪なものもあった。

3. サジモダカの種子島における栽培に関する研究

中国での自然分布は東北部～東部～南西部であるが、暖温帯である四川省や福建省で大規模に栽培され良品の生薬が生産されている。このような背景から、環境が類似する種子島での栽培法を探ることを目的として栽培試験を実施した。秋田県自生株（A）とフランス（F）から導入し栽培した、両個体の株分け苗を用いた。ワグネルポット（a/2000）用い、基肥（乾燥鶏糞200 g）のみとし、2001年9月20日定植し、終日日照を得られる場所まで水を張り管理した。抽苔したものは花茎が軟らかい

うちに除去し、地上部が枯死した2月に収穫した。病虫害はアブラムシ以外特になく、一般作物と比較し、栽培管理が容易な植物であった。発芽と生育のむらが大きく、その二点が今後の栽培上の大きな問題点であった。抽苔はAが0%、Fが66.7%であった。1株あたりの収量(乾物重)はAが $10.0 \text{ g} \pm 3.1 \text{ g}$ 、Fが $9.2 \text{ g} \pm 4.4 \text{ g}$ で大差なく、10 aあたりでは200 kgの収量が想定された。Fの塊茎の大きさ・重量とも抽苔株が未抽苔株より大で、重量では2倍以上であった。

4. マオウ (*Ephedra distachya*) の栽培に関する研究

- 生育の経年変化について -

春日部試験場由来で、筑波試験場で保存している個体の、1999年に導入してからの継続研究である。株毎の生育差が顕著であった。地下茎の伸長により生育域が拡大し、2002年1月以降、隣接株との領域が不明確となった。定植後、3年目(2001年)に開花株が見られた。成株の草丈は $64.9 \text{ cm} \pm 7.7 \text{ cm}$ であった。成株の乾燥歩留

は $37.4\% \pm 1.7\%$ で、季節による差異は認められなかった。種子島での生育の停止期間は、冬季の数ヶ月であった。

5. 薬用植物に使用されている農薬に関する研究

薬用植物の栽培上の登録農薬は数少なく、未登録農薬を使用してきた経過がある。社会環境の変化に伴い、不正使用が大きな社会問題となっており、現状把握のため使用農薬の実態を調査した。2003年2月10日現在で取りまとめた。200品目の植物について調査し、農薬との結びつきは2600件あり、89品目については農薬使用の有無や使用農薬の特定はできなかった。病名・害虫名が総称名や通称名で表記されているものも多かった。使用農薬が商品名と薬品名が混在していることも多かった。対象植物への農薬の種類・施用時期・施用方法等が薬用として考慮されていない場合も多く、今後検討する必要があると思われる。収穫時期を考慮すると、問題ではないかと思われる品目があった。