

平成 15 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

総 務 部

部 長 谷 田 修 司

平成 15 年度は、国立医薬品食品衛生研究所にとって、歴史的な年であった。

第一は、1875年からの歴史を持つ大阪支所が従来業務を終了し、法円坂庁舎を閉庁した。3月19日に関係者が集まり、閉庁式が行われた。大阪支所でお仕事をされた方々の思いを感慨深く拝聴した。16年度の大阪支所は、茨木市に建設された医薬基盤研究施設で、17年4月から独立行政法人医薬基盤研究所（基盤研）で予定されているトキシコゲノミクスやプロテオーム関連業務を開始する。

第二は、医薬品医療機器審査センターが国立衛研の枠から出て、独立行政法人医薬品医療機器審査総合機構の中核として移行することであった。審査センターはその準備に大きなエネルギーをさいた。医薬品の審査体制は、すっきりしたものになる。日本の製薬産業は先端的産業として社会的に期待が大きい。国立衛研はほぼ従来通り、審査に協力していく。

レギュラトリーサイエンスは、今や関係者に普通に使われる言葉になってきた。医薬品についていえば、良い薬を早く患者さんに届けるという大きな目標のもとで、企業、大学、行政がやるべきことをやり、国際調和もはかって進めていくキーワードでもある。

私たちがこの運動で目指した開かれた議論ができる場として、医薬品質評価、バイオロジクス、医療機器など独立したフォーラムが国衛研を中心に立ち上がっている。審査関連などの領域は当面、日本薬学会のレギュラトリーサイエンス部会の活動として行う。今後は、大学との連携も深めていきたい。

食品関係は相変わらず業務繁多である。特に、農薬等のポジティブリスト制導入により、全国の地方衛生研究所等に大変お世話になっている。さらに、内閣府に食品安全委員会ができてから、各種委員会で当所の研究者が活動している。食品関係で最大の問題は、米国のBSEである。食の安全について何が事実で、検査で何がわかるかなど、冷静な議論が新聞あるいは各種集会で行われ、リスクコミュニケーションが成立してきた。私たちが市民の信頼を得るよう、日々の業務を誠実に実行していかなければならない。

本研究所は各種競争的資金も獲得し、立派な研究業績を上げていることを付け加える。

1. 組織・定員

(1) 組織

国立試験研究機関再編計画の一環として、国立医薬品食品衛生研究所大阪支所の業務を展開的に改組し、平成 17 年度より、独立行政法人医薬基盤研究所（仮称）を開設するのに伴い、現在、本所で行っている基盤技術研究を平成 16 年 4 月より大阪支所で行うこととし、同支所の所掌事務を変更する。

それにより、薬品試験部、食品試験部、生物試験部が廃止され、基盤研究第一プロジェクトチーム、同第二プロジェクトチーム、同第三プロジェクトチームが設置される。

次に、平成 16 年 4 月に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と医薬品医療機器審査センターを統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立されることにより、医薬品医療機器審査センターを廃止し、同法人へ移管することとなる。

また、和歌山薬用植物栽培試験場長が充て職化されるのに伴い、種子島薬用植物栽培試験場に栽培管理室が設置される。

(2) 定員

平成 16 年度については、新規指定添加物の規格基準の設定に係る研究業務の強化に伴う増（研究員：研 2 級）、畜水産食品中の動物性医薬品等の残留基準ポジティブリスト化に伴う分析法開発業務に関わる研究体制の強化に伴う増（研究員：研 2 級）、医薬品の安全性に関する情報の収集・評価分析体制の強化にかかる研究業務の強化に伴う増（主任研究官：研 3 級）としてそれぞれ 1 名の定員が認められる。また、平成 16 年度見直し時期到来分のダイオキシン及び内分分泌攪乱物質の分析と評価研究業務強化に伴う増の定員 1 名（研究員：研 2 級）の見直し解除が認められる。

一方、前述の医薬品医療機器審査センターの廃止に伴い、行政職（一）8 名、専門行政職 51 名、医療職（一）11 名、計 70 名の定員が削減される。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る。よって、16 年度末の定員は指定職 3 名、行政職（一）40 名、行政職（二）14 名、研究職 218 名、計 275 名である。

2. 人事異動

(1) 15 年 3 月 31 日付で、持田秀男総務部長が退職し、同年 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、同年 3 月 31 日付で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、同年 4 月 1 日付で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。

(2) 16年3月31日付で、外海泰秀大阪支所長、小嶋茂雄薬品部長及び安藤正典環境衛生化学部長がそれぞれ定年退職し、同年4月1日付で早川堯夫副所長が、大阪支所長、薬品部長及び環境衛生化学部長の事務取扱となる。また、同年3月31日付で関田節子筑波薬用植物栽培試験場長が定年退職し、同年4月1日付で木内文之筑波薬用植物栽培試験場育種生理研究室長が筑波薬用植物栽培試験場長に就任する。一方、医薬品医療機器審査センターの廃止に伴い、同年3月31日付で豊島 聡医薬品医療機器審査センター長、赤川治郎審査第一部長、森 和彦審査第二部長及び辻村信正審査第三部長が退職し、同年4月1日付で、それぞれ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事、同新薬審査第二部長、同新薬審査第一部長、同新薬審査第三部長に就任する。

3. 予 算

平成15年度予算の概要は、別紙のとおりである。

人事院勧告に基づく人件費の削減や、物価の下落等を受けた積算の見直し等に伴い、既存経費が軒並み減額となる一方、医薬品や食品の安全性の確保に関わる3つの研究事業(計105,395千円)が新たに認められた。

また、医薬品医療機器審査センターが独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ移管されるにあたって必要な移転等の経費として、38,627千円が計上された。

このほか、平成15年1月末に成立した補正予算については、機器の購入やシステム開発等に充てる費用として計上された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、平成15年度に繰越されて執行された。

4. 医薬基盤技術研究施設

同施設は大阪府茨木市(国際文化公園都市:彩都)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、施設竣工した。

平成16年度は、従来の法円坂庁舎に替わる新しい大阪支所庁舎として供用されることとなるが、平成17年4月からは、独立行政法人医薬基盤研究所(仮称)に移管される予定である。

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遺伝子資源棟の新営工事に係る経費として947,396千円が認められ、平成15年度に工事を開始した。

平成16年秋の完成予定である。

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は、機関経理により行うこととなった。

平成15年度は、厚生労働科学研究費補助金2,811,674千円及び文部科学省所管の補助金120,965千円(いずれも他機関配分額を含む)について、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、厚生労働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15年度海外派遣研究者は204名であった。内訳は留学が4名、二国間共同研究、学会への招聘又は参加延べ135名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に11名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ54名であった。国際会議等への出席内訳は、ICH15名、IPCS10名、OECD5名、FAO/WHO合同会議8名、その他16名であった。

8. 国立医薬品食品衛生研究所の標準品の交付と事業の廃止について

平成15年度において、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64品目、色素試験用標準品38品目、計102品目(75,662千円の歳入)であったが、大阪支所の組織改編に伴い、平成16年3月31日をもって当該業務を廃止した。

なお、標準品の製造及び交付業務の大部分は平成16年4月1日から(財)日本公定書協会において行われることとなった。

9. 移転関係

平成15年度においても、引き続き移転に関する諸問題の早期解決に向け、関係機関である関東財務局、府中市、厚生労働省により協議を進めてきたところであるが、平成15年6月24日に財務省財政制度等審議会より、大規模の国有地の取扱いを従来の原則留保から原則利用(計画的有効活用)へと方針を変更し、地方公共団体に減額売却等とする答申がなされた。そのため、府中市は跡地の利用については従来の方針の継続留保から購入希望へと変更しており、今後とも、府中市と利用計画を進める必要があり、引き続き本年度も関係機関と協議を進め、区割りの決定、用途地域の変更等の手続きに着手することとなる。

また、平成16年度予算で基本構想作成等経費が認められた。

平成15年度予算額

別紙

事 項	平成14年度	平成15年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
	(A)	(B)	
	(千円)	(千円)	(千円)
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	7,001,110	7,372,943	371,833
(項) 厚生労働本省試験研究所	4,756,110	4,679,865	△ 76,245
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,756,110	4,641,238	△114,872
既定定員に伴う経費	3,164,645	2,996,160	△168,485
増員要求に伴う経費	0	42,594	42,594
振替定員に伴う経費	0	△20,171	△ 20,171
経常事務費	145,192	139,031	△ 6,161
基盤的研究費	257,195	255,183	△ 2,012
特別研究費	16,048	8,887	△ 7,161
標準品製造費	41,252	31,788	△ 9,464
安全性生物試験研究センター運営費	179,826	178,078	△ 1,748
薬用植物栽培試験場運営費	82,164	81,412	△ 752
施設管理事務経費	105,850	99,185	△ 6,665
受託研究費	121,882	121,061	△ 821
乱用薬物基礎研究費	17,023	16,843	△ 180
総合化学物質安全性研究費	118,089	114,187	△ 3,902
移転調査検討費	2,343	2,337	△ 6
共同利用型高価研究機器整備費	165,996	165,575	△ 421
培養生物資源保存管理基盤整備費	37,435	36,098	△ 1,337
研究情報活動費基盤整備費	78,342	85,431	7,089
摘出埋植医療用具の適合性 解析法研究費	44,764	0	△ 44,764
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	0	△ 33,881
内分泌かく乱性化学物質のリス ク評価のための分子発生毒性学 的手法開発研究費	28,171	27,330	△ 841
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 競争的研究事務経費	27,851	20,894	△ 6,957
食品の安全性に関する情報の科学 的・体系的収集、解析、評価に係 る研究事業費	88,161	89,675	1,514
天然食品添加物の規格基準策定に 関する研究費	0	44,294	44,294
医薬品の安全性に関する情報の科 学的・体系的収集、解析、評価に 係る研究事業費	0	24,837	24,837
埋植医療用具のリスク評価・管理 手法の構築・高度化に関する研究 費	0	36,264	36,264
独立行政法人移行準備に必要な経費	0	44,265	44,265
独立行政法人移行準備に必要な経費	0	38,627	38,627
(項) 血清等製造及び検定費	657,214	626,242	△ 30,972
医薬品の国家検定及び 検査等に必要な経費	657,214	626,242	△ 30,972
一般事務経費	12,990	12,974	△ 16
事業費	91,701	71,293	△ 20,408
医薬品医療機器審査センターに必要な経費	552,523	541,975	△ 10,548
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	1,587,786	2,066,836	479,050
国立医薬品食品衛生研究所 施設整備費経費	1,587,786	2,066,836	479,050
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	225,911	226,121	210
(項) 地球環境保全等 試験研究費	143,391	126,077	△ 17,314
(項) 国立機関原子力試験研究費	82,520	100,044	17,524

* 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
部長事務取扱 早 川 堯 夫

概 要

業務面では、前年度に続き、平成 15 年度は、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、3 薬局方（USP、EP、JP）の試験法の Interchangeability の問題について考察した。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マスターファイル制度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形解析に関する研究の一環として、ターゲットとする疾病の患者における薬物動態の検討を進めている。

平成 16 年 4 月 1 日における独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の発足、また、大阪支所の組織再編、医薬品の承認許可制度の抜本的な改正を伴う改正薬事法の施行、わが国の医薬品業界に対する国際化の大波など、薬品部を取り巻く状況は大きく変わってきている。こうした変化の中で、薬品部には、医薬品の品質保証の分野においてリーダーシップをとろうとする気構えとそのための積極的な活動が求められている。

人事面では、大きな変化のあった年であった。まず、小嶋茂雄部長が平成 16 年 3 月 31 日付けで定年退職された。36 年の長きにわたり、精励勤務し、数々の研究業績を挙げられ、当所の業務遂行と発展のために多大な貢献をされた。特に、平成 5 年以來の 11 年間、薬品部長の重責を担って医薬品の品質に関するレギュレーションにおいて指導的役割を果たし、ICH 及び薬局方の国際調和の進展、厚生労働行政に貢献されるとともに、所の発展に尽くされてきたことに感謝の意を表明するものである。

また、平成 15 年 10 月 1 日に、藤巻康人氏が任期（1 年）付き研究官として採用され、第 3 室に配属された。平成 16 年 4 月 1 日には、小出達夫主任研究官が大阪支所薬品試験部から薬品部第 3 室に配置換えとなった。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島由起子氏は、

平成 11 年 4 月から引き続いて第 1 室において薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究に従事している。

短期の海外出張については、次のとおりである：青柳室長は、国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究のため、ベルギーに出張した（平成 15 年 7 月）。吉岡室長、阿曾主任研究官および宮崎主任研究官は、米国薬剤学会年会（平成 15 年 10 月）における研究発表のため、米国に出張した。

檜山室長は、ICH 専門家会議による GMP ワークショップにおける講演と PAT（Process Analytical Technology）の実施状況視察のため、ベルギーおよびドイツへ出張した（平成 15 年 7 月）。また、国際薬剤師連合（FIP）主催の医薬品品質シンポジウムにおける招待講演のため、オランダへ出張した（平成 15 年 11 月）。さらに、ICH の品質リスク管理（Q9）専門家会議への出席、ならびに英国薬学会と米国薬学会の共催のアーデンハウスシンポジウムにおける招待講演のため、英国へ出張した（平成 16 年 3 月）。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬 35 件について試験した。

2. 一斉取締試験

アラセプリル錠 13 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主任研究官は、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各都道府県の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 15 年 5 月 12 日～6 月 13 日）。

4. 国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第 19 回アジア諸国薬事行政官研修（平成 15 年 7 月）および第 14 回必須医薬品製造管理研修（平成 15 年 11～12 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 15 年 7 月～平成 16 年 12 月の 6 ヶ月間、フィリピン食品医薬品局の Shemaine O. Ocheda 氏を同プロジェクトの研修員として薬品部に受け入れ、溶出試験、安定性試験など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 15 年 8 月 21 日～9 月 2 日の 2 週間にわたってフィリピンの Bureau of Food and Drugs（BFAD）に派遣した。

平成 15 年 9 月～平成 16 年 2 月の 6 ヶ月間、中国上海市薬品検験所の謝沐風氏を派遣研修生として受け入れ、医薬品の規格および分析法の開発・バリデーションに関する指導を行った。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議(医薬品局審査管理課, 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品局安全対策課), 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(医薬品局審査管理課), GMP 専門分野別研修(医薬品局監視指導・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。

マスターファイル検討会(医薬品局審査管理課)および登録試験機関基準検討会(医薬品局監視指導・麻薬対策課)に座長ならびに委員として参加し, 厚生労働行政の施策策定に協力した。

また, 医薬品の製造や品質確保に関心のある産官学の方が広く参加して, わが国における医薬品の品質保証のあり方について frank なディスカッションを行い, その成果を行政に生かせるような活動(米国の PQRI 的な活動)を行うことを目指して, 新たに医薬品品質フォーラム(代表世話人: 小嶋茂雄 徳島文理大学香川薬学部教授, 前国立医薬品食品衛生研究所薬品部長)を立ち上げ, 平成 16 年 1 月 22 日にその第 1 回シンポジウムを昭和大学上條講堂で開催した。

地方衛生研究所が溶出試験の一斉取締り試験を行う際に使用する標準品を用意し配布した。また, 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, 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, 引き続き安全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

薬局方国際調和の動きは必ずしも順調とばかりは言えないが, かなりの数の一般試験法ならびに添加物各条の調和が達成されて, 3 薬局方間でサインオフが行われつつある。こうしたことから 2003 年 11 月の ICH6(大阪)では, 調和が終わってそれぞれの薬局方が調和文書を取り込んだ段階において, 各極の行政当局が日米欧 3 薬局方の試験法や添加物各条を Interchangeable なものと認めるためには何が必要かについて関係者間で話し合いが行われた。その結果, ICH の場に 3 薬局方の試験法の Interchangeability について検討するための専門家会議(ICH-Q4)が設けられることとなり, 現在, その開催のための準備が行われている。本研究では, これまでの経緯を振り返る中で, この Interchangeability

の問題について考察した(厚生労働科学研究/医薬等医療技術リスク評価研究事業)。

3. 医薬品の有効性, 安全性に関する薬剤学的研究

徐放性製剤のスケールアップ, 製法変更に関する生物学的同等性試験法を確立すべく, FDA における製法変更のガイドライン, 国内の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインなどの整合性を考慮の上, in vitro 放出試験による同等性評価の適用範囲, 試験条件等について検討を行い, 最終的に製法の変更水準を 3 段階に分けた「徐放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」を確立した。また, ガイドラインの目的, 変更水準, 試験法等を解説した Q&A を作成するとともに, その英文版も作成した(厚生労働科学研究/医薬等医療技術リスク評価研究事業)。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

パクリタキセル投与癌患者血漿中の未変化体, 代謝物(6-水酸化体, C3'-p-水酸化体)および添加剤の定量を行い, 患者における薬物動態等と薬効, 副作用, 関連遺伝子(CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, ABCB1, HLA など)の SNP との関係を検討した結果, ABCB1 のいくつかのハプロタイプがパクリタキセル代謝物の血中濃度に影響を与えることが示唆された。しかし, これらの変異はパクリタキセル自身のクリアランスには影響を与えなかった。また, 代謝酵素 CYP3A4 の変異がパクリタキセルの CYP3A4 代謝物の血中濃度の低下の原因になることが示唆された。また, 代謝に影響を与える可能性のある併用薬の影響についても解析を行い, 安全性, 有効性の個人差を引き起こしている要因を明らかにするため, 探索的な解析を行った。カルバマゼピンについては, 患者より得られた血漿中の薬物濃度を測定し, 年齢によるカルバマゼピンの代謝活性の変化などを考慮しながら, 現在までに蓄積されたカルバマゼピン投与患者の遺伝子多型解析結果および PK 解析結果を統合し, CYP3A4 および EPHX1 のハプロタイプが PK 解析結果に及ぼす影響について詳細に検討した結果, EPHX1 のある種のハプロタイプは, カルバマゼピンの活性代謝物であるエポキシド体の代謝速度に影響を及ぼしていることが示唆された(薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業)。

凍結乾燥等により作成される非晶質固体の物性最適化に錯体形成による分子間相互作用の制御が有効であることを明らかにするとともに, 製剤の機能と有効性向上への活用を検討した。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

タンパク質凍結乾燥製剤の安定性に影響を与える分子運動の実体を明らかにする目的で, NMR 緩和時間で測定される分子運動と誘電緩和時間で測定される分子運動を比較検討した結果, NMR 緩和時間が反映する分子運動は, 誘電緩和時間で測定されるプロトンホッピングと同様に, 安定性を大きく支配する分子再配列の運動と連動していることが明

らかになり、NMR緩和時間が安定性の指標として有用であることが分かった（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

ポリビニルピロリドンと固体分散体にすることによって安定化させた非晶質ニフェジピンおよびフェノバルビタールについて、分子運動性の指標である緩和時間をAGV式に基づいて算出し、結晶化速度との関係を検討した結果、両者の温度依存性が一致し、安定性が分子運動性に密接に関連することが明らかになった（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

ショ糖、トレハロース、デキストランおよびショ糖-デキストラン混合物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について、保存安定性試験および動的粘弾性率測定を行った結果、動的粘弾性率測定に基づく製剤マトリックスの運動性がカチオン性リポソーム凍結乾燥製剤の保存安定性の評価に普遍的に適用できる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）。

メタクリル酸修飾デキストランを用い、低線量の線照射によってハイドロゲルマイクロスフェアを調製することができた。モデルタンパクとして β -ガラクトシダーゼを用いて検討したところ、メタクリル酸の修飾率を制御することにより、 β -ガラクトシダーゼの内包率が高く、適度な放出速度を有するマイクロスフェアを調製できることが明らかとなった（国立機関原子力試験研究費）。

ポリアクリル酸等の高分子添加剤とアセトアミノフェン等の非晶質薬物の固体分散体について、薬物-高分子間および高分子-水間の相互作用が非晶質薬物の結晶化速度に及ぼす影響を検討した結果、薬物と強固な相互作用を示す添加剤が結晶化抑制効果をもつことが分かった。固体分散体に吸着した水は系の運動性を高めるだけでなく、薬物-高分子間の相互作用を低下させることが明らかになった。

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、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を行い、GMPガイドライン案、技術移転ガイドライン案、品質試験室管理ガイドライン案および査察手法ガイドライン案を作成した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

上記の品質管理システムに関する研究において得られた製薬企業における技術情報の流れと薬事行政（医薬品の審査、製造所の監視指導）における情報の流れとを対比させて、承認書の役割の重要性について検討するとともに、承認書の製造方法欄に記載すべき項目を提案した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

マスターファイル制度に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、マスターファイル検討会

（座長：小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において、その具体的な内容の検討作業が進められて、指針案〔原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）〕がとりまとめられた。本研究では、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を、製剤の承認申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを実現するには、わが国の制度をどのようなものとするべきかについて検討した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

医薬品原薬製造における科学的品質保証を推し進めるため、安全情報部と協力して、固形製剤のスケールアップ・生産における近赤外分光法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について、官民共同で研究した（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）。

生 物 薬 品 部

部 長 川 西 徹

概 要

生物薬品の承認審査体制が大きく変化した。即ち、当研究所の医薬品医療機器審査センターが、平成16年4月1日をもって医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と統合して独立行政法人 医薬品医療機器総合機構に移行し、生物系審査部が新設され、今後医薬品の中で重要性を増すことが予想される生物由来製品の審査体制を強化するための準備が整った。もう一つ大きな変化は、新薬の承認審査において衛研の医薬品部門が担当してきた特別審査が同じく平成16年3月31日まで申請された製品をもって廃止された。当部は長年にわたり生物薬品の承認審査に深く関わってきているが、わが国における生物薬品の承認審査体制の強化の枠組みができつつあることは誠に喜ばしいことであり、承認審査体制の強化・充実が内容的にも実現してゆくよう、協力・支援してゆくことが重要と考えている。一方、新薬の規格試験法の試験を主な目的とした特別審査の廃止は、将来的に当部が果たすべき承認審査における役割の変化を象徴しているものと思われる。即ち製薬企業の技術レベルの向上によって、国が個別の製品の規格試験を自ら実施し確認する必要性は薄れ、むしろ物質面でも生産技術面でも多様化、高度化が著しい生物薬品の承認審査において、より高度な専門知識を動員しながら関与することが当部の役割であると思われる。そのためには、生物薬品の開発動向を常に捕捉し、医薬品として利用されるタンパク質等生体由来物質の構造解析法、機能解析法の高度化・標準化の基礎となる研究を展開しながら、その知識・経験を承認審査への協力・支援に生かすことが重要と考えられる。

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）が関係者の努力もあって11月のICH6でステップ2に到達することができた。最近承認申請されているバイオ医薬品の多くは、開発途上で製法変更をうけており、製法変更前後の製品の同等性/同等性評価は重要である。また生産方法に最新技術が動員されるバイオ医薬品の場合、認可された後も技術の進歩に伴い製法変更が望まれる場合が少なくない。したがって同等性/同質性評価法の確立、およびその国際調和は緊急な課題となっている。このガイドラインについては、引き続きステップ4に向けた検討が継続されるが、この後にはバイオ医薬品の後発品の同等性/同質性評価という次の課題が待っているものと予想される。

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、規制にかかわる諸問題について産官学を交えて広く討論する場を創成するために、昨年度よりバイオロジクスフォーラムの設立準備を行ってきたが、早川副所長を代表世話人、当部および遺伝子細胞医薬部を事務局として10月に設立を発表し、本年2月に第一回学術集会を開催した。集会へは約350名という多数の参加者があり、活発な討論が繰り広げられた。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、規制に関わる諸問題についてのオープンな討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、厚生科学課併任となっていた日向昌司主任研究官は平成15年6月1日付けで併任解除となった。平成15年10月1日付けで原園景研究員が主任研究官に昇格した。平成15年12月22日付けで山口彰子研究員が環境衛生化学部より異動になった。平成15年4月1日付けで河合洋研究員が主任研究官に昇格した。また、平成15年12月1日付けで橋井則貴博士がヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究事業流動研究員として採用された。平成16年4月1日付けで松石紫氏が科学技術振興機構技術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（ブラッセル：平成15年7月11日～7月19日）、製造方法の変更前後の生物薬品の同等性/同質性評価法に関する専門家会議に出席（ワシントン：平成15年9月21日～平成15年9月28日）、新見室長：IABS主催「生物薬品の特性解析および同等性/同質性評価に用いられる分析方法ワークショップ」に出席（平成15年6月10日～平成15年6月13日）。

業務成績

1. 特別審査 新薬10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35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、LC/MSを用いて糖タンパク質の部位毎の糖鎖構造を推定する方法を開発し、アポリポrotein B100の糖鎖結合部位毎の糖鎖を明らかにした（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

2) トロンボモジュリンの作用を仲介すると考えられるトロンピンがHUVECにおいて増殖促進をおこす条件について検討を行った（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

3) 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/Q-TOF MS/MSを用いて、糖ペプチドのペプチド部位および糖鎖構造を推定する方法を開発し、臍帯血由来alpha-fetoprotein、及びセルロプラスミン等に結合している糖鎖を明らかにした。また、血清タンパク質に応用し、血清タンパク質およびその糖鎖を明らかにできることが示唆された。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の開発を目的として、血中にあるタンパク質性医薬品のMS法による解析法の高感度化に成功した。小型肝細胞におけるアネキシンの発現がmRNAレベルで調節されていることをRT-PCR解析により明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）。

4) 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、安定同位体標識法を用いたLC/MSによる定量的糖鎖解析法を開発し、絨毛性性腺刺激ホルモンをモデルとして用いて、同分析法の糖鎖試験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/同質性評価における、米欧の現状について調査を行った。抗体医薬品の現状と問題点を検討した。作成法の違いによる各種抗体医薬品の有用性と問題点を明らかにするとともに、抗体医薬品の作用機序、抗体療法の現状および今後の課題について明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）。

5) 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質の変化について、単純タンパク質医薬品の検討を行った（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) 化学物質の安全性評価に関する検討を行う評価系として小型肝細胞の培養条件について基礎的検討を行った（厚生労働省特別研究費）。

2) 組織中の複数種のカパーゼの活性化、あるいは一酸化窒素とカルシウムイオンのリアルタイム同時画像化のための蛍光プローブを開発した（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化学的研究

- 1) 血管内皮細胞における VEGF 情報伝達系のプロテオーム解析について、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法の有用性を検討した。
- 2) 2次元電気泳動法で分離されたラット脳膜画分 GPI アンカー型タンパク質から糖鎖を切り出し、LC/MSを用いて糖鎖構造を解析した(文部科学省科学研究費補助金)。
- 3) 糖転位酵素遺伝子導入細胞をモデルとして、LC/MSを用いた糖鎖プロファイリング 2次元電気泳動法、レクチンプロットを組み合わせたグライコプロテオーム解析法を開発した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) プロテアソーム阻害剤存在下で培養した肝細胞の核抽出物において、グルコシルコリド受容体と結合した c-fos 及び c-jun レベルが増加していることを明らかにした。
- 5) トロンボモジュリンの作用がトロンビンの特異的阻害剤により阻害されることから、培養系に持ち込まれたトロンビンの機能を亢進することにより、マウス乳ガン MMT 細胞の浸潤を促進することが示唆された。
- 6) 細胞内カスペーゼ活性化をプレートリーダーを用いて高効率に検出、解析するシステムを検討した(HS 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究)。

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) トランスジェニック植物による抗体生産における問題点について検討した。
5. MF タンパク質科学による創薬研究
- 1) レポーターアッセイ系の改良により、リガンド候補化合物の検索が可能な核内受容体の種類を増やすとともに、見出したリガンド候補化合物について、作用機序を検討した。

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、無承認無許可医薬品に関する試験・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。

平成 15 年度当部の試験・研究業務で特筆すべきことは、まず、厚生労働科学研究医薬品等医療技術リスク評価研究事業として、一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評

価(EBM 確保)手法及び安全性確保等に関する研究及び、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)の有効性及び安全性等の評価に関する研究がスタートしたことである。前者は、一般用漢方処方の見直しを念頭にいた漢方処方に関する総合的な研究で、後者は、いわゆる食薬区分に関する総合的な研究である。平成 15 年度より厚生労働省の医薬食品局では、「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会及び、一般用医薬品としての生薬製剤(西洋ハーブ)の審査のあり方についての検討会等が開催され、天然物由来である漢方処方・生薬・ハーブ類・機能性食品について様々な議論が交わされているが、以上の研究は、これらの天然物の有効性・安全性評価と制度的な区分に関し深く係るものである。また、平成 15 年度の厚生労働科学研究特別研究事業として、特に生薬の品質確保を目的として生薬中の農薬分析に関する研究が遂行されている。

国際協力では、引き続き Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) の活動等に積極的に関与している。また、無承認無許可医薬品に関しては、本年度も医薬食品局監視指導・麻薬対策課及び地方衛生研究所等と連絡をとりながら、試験・研究を実施している。最近の特徴としては、通常の医薬品成分をいわゆる健康食品に意図的に添加する事例だけでなく、医薬品成分を一部改変した構造をもつ新規な成分を添加する事例が見られることであり、昨年度当部で検出、同定した *N*-ニトロソフェンフルラミンに引き続き、本年度もヒドロキシホモシルデナフィル、脱ジメチルシブトラミン等を同定、検出した。

平成 15 年度の人事面の移動は以下の通りである。平成 15 年 4 月 1 日付けで任期付きの연구원として採用された酒井信夫博士が平成 16 年 1 月より千葉大薬学部助手として転出した。また、平成 15 年 10 月 1 日より、系数七重博士が任期付きの연구원として採用された。また、平成 16 年 3 月 31 日付けで、主任研究官代田修博士が徳島文理大学香川校助教に就任するため退職した。また、同日付けで HS 財団の流動研究員であった田中理恵博士が退職した。さらに、平成 16 年 4 月 1 日付けで、内山奈穂子博士が任期付きの연구원として採用された。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、平成 16 年 4 月より、代田修博士を協力研究員として受け入れた。さらに、平成 15 年 5 月 6 日より 2 週間、シンガポールの Centre for Analytical Science, Health Sciences Authority の Ms. Low Min Yong を短期研修員として、平成 15 年 4 月 1 日より 4 ヶ月間、国際協力事業団フィリピン薬局方プロジェクトの研修生として、Ms. Cherry V. Alim を受け入れた。また、沖縄県衛生環境研究所担当官を対象に、沖縄県におけるマジックマッシュルームの生息地域の実態調査及び成分分析に係わる知識及び技術習得に関する研修を行った。

海外出張は、以下のとおりであった。平成15年11月25～29日、中華人民共和国雲南省昆明市で行われた Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicine (FHH) Standing Committee 参加(合田,川原)。なお、本会議は、同年6月に開催予定される予定であったが、SARSの影響で11月開催となった。平成16年香港生薬規格に関する国際助言委員会(IAB: International Advisory Board on Hong Kong Chinese Material Medica Standards)参加(合田)。平成16年2月29日～3月7日「欧州におけるボーダーライン製品の取扱状況に関する調査研究」のために、プラハ、ジュネーブ、パリに出張(花尻)。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. アリストロキア酸混入の恐れのある生薬(サイシン、ポウイ、モクツウ、モッコウ)を含有する生薬製剤並びに生薬類(103品目)についてアリストロキア酸の分析試験を行い、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
2. いわゆる健康食品のうち強壮効果を標ぼうする製品(「強壮用健康食品」)、瘦身効果を標ぼうする製品(「瘦身用健康食品」)及び近年乱用が問題となっているいわゆる「脱法ドラッグ」を対象として47都道府県の協力の下、無承認無許可医薬品等の買い上げ調査が実施され、当部で医薬品成分の分析試験を行った。買い上げられた製品は、計283製品(重複を除くと273製品)である。強壮用健康食品は、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルについて分析を行い、計91製品のうち8製品から、シルデナフィル、及びタダラフィルを検出した。また、韓国で最初に検出されたホモシルデナフィルについてもシルデナフィルが検出された1製品で存在を確認した。瘦身用健康食品は、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、シブトラミンおよびオリストットに関し計143製品(重複を除くと136製品)について分析を行った結果、これらの成分は検出されなかった。いわゆる「脱法ドラッグ」は、 α -メチルトリプタミン、5-MeO-DiPT、2C-T-2、2C-I、1A-ブタンジオールに関し計49製品(重複を除くと46製品)の分析を行い、3製品から5-MeO-DiPTが検出された。また調査対象医薬品成分以外の医薬品成分として1製品よりエフェドリン、ブソイドエフェドリン及びメチルエフェドリンが検出された。以上の結果は、医薬安全局監視指導・麻薬対策課に報告した。
3. あへん(国産あへん16件、輸入あへん84件、計100件)中のモルヒネ含量について試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. 新規鑑識用麻薬標準品として、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン塩酸塩(TMPP)及びアミネプチン塩酸塩を製造した。また、鑑識用麻薬標準品として78薬物を管理し、必要に応じて全国の鑑識機関に交付した。
5. 富山県薬事研究所で検出された成分について、脱N-ジメチルシブトラミンと構造決定するとともに、福島県で摘発

された健康食品よりこれまで知られていなかった無承認医薬品成分としてヒドロキシホモシルデナフィルを同定した。なお、これらの内容については本省より報道発表され、新聞報道等が行われている。また、脱N-ジメチルシブトラミンを始めとする未承認医薬品成分の分析法を作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

6. 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識法マニュアルを作成した。(医薬食品局監視指導・麻薬対策課)
7. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集(医薬食品局監視指導・麻薬対策課及び東京税関)に協力した。
8. アマメシバ等、植物由来のいわゆる健康食品の安全性等に関する調査及び分析に協力した。(内閣府食品安全委員会、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)
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. International Forum on Control of Precursors for ATS(主催:医薬局監視指導・麻薬対策課、関東信越厚生局麻薬取締部及びJICWELS)に協力した。
11. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会、委員会の委員(合田、尾崎、川原、花尻)として日本薬局方の改訂作業、動物用医薬品の承認審査、新開発食品の評価等に協力した。また、厚生労働省医薬食品局長等が主催する各種検討会の委員(合田)として、検討会に参画した。
12. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究実績

1. 一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) 研究班を立ち上げ、研究方法の詳細について決定し、決定した内容についてまとめた「一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) 調査計画書」、「調査説明書及び同意書」、「調査記録票」及び「調査協力者日誌」をほぼ完成させた。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
2. WHOが推進するHATCプロジェクトへの協力を行い、228の漢方処方についてコードを割り振った。また、同時にWHOに報告の際使用する漢方処方のローマ字表記法についても検討を行い、ヘボン式を基本としてハイフンなしの表記法を採用することとした。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
3. 各国の薬局方に収載された生薬関連一般試験法及び生薬の形態記載の比較を行った。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
4. 一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究として、現在の疾病構造にあわせ、より現代のニーズに即した一般用

漢方処方とすることを目的とし、「新一般用漢方処方」及び「新一般用漢方処方・新規収載候補処方のしぼり及び効能効果案」を作成した。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

5. 生薬 11種(ケイヒ, オウギ, ピワヨウ, オンジ, ボタンピ, サイシン, サンシュユ, ソヨウ, チンピ, タイソウ, カンゾウ)121検体について,有機塩素系12種,有機リン系22種,ピレスロイド系3種の農薬の残留実態調査を行った。また,国内で生産される生薬について,栽培時に使用されている農薬について調査し,作物ごとに食薬区分にもとづき区分し,作物名,科名,学名,局方及び局外生規に収載の有無,生薬名,利用部位について整理した。(厚生労働科学研究費・特別研究事業)

6. 日本薬局方調査会生薬等委員会において審議されている14局第二追補,新規収載予定16品目のうち,確認試験等の設定が終了した12品目(インヨウカク,ウコン,ウヤク,カンキョウ,クコシ,ジコッピ,シツリシ,ジャショウシ,ソボク,ニンドウ,ブシ,ブシ末)が第二追補に新規収載されることとなった。これらのうち,ジコッピ及びクコシ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。またヘンズ及びウヤクの新規確認試験法における指標候補成分について構造解析を行った。

7. FHH参加国及び地域において,独自の薬局方を保有している日本,中国,韓国,ベトナム4カ国のうち,英語版が完成している日本,中国,韓国3カ国の生薬に関する一般試験法を精査し,各国の生薬試験法の各項目について試験法の設定の有無,試験方法について比較表を作成した。また,上記4カ国の薬局方より,基原植物を基準に共通生薬リストを作成し,基原植物と生薬名が1対1対応となっている28品目について局方の英語版について性状の記載に関して比較を行った。

8. 「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に例示される品目及び新規に専ら医薬品であるかどうか判断が求められた品目について,その品目が「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行った。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

9. セイヨウサンザシ葉にはアルカロイドが含まれる可能性が低いことを明らかにするとともに,3-O-caffeoyl-quinic acid他フェニルプロパノイド配糖体を単離構造決定し,セイヨウサンザシ葉中に医薬品として取り扱うべき成分が含まれている可能性は低いことを示した。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

10. 専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)について,欧米諸国における取り扱い状況を調査することを目的とし,今年度はフランス,スイス並びにチェコ共和国を訪問し,各国の食薬区分状況を調査した。また,日本における食薬区分対象製品について,各国市場における流通状況を調査するとともに,各製品の買い上げ調査を行った。(厚生労働

科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

11. 強壯用健康食品中に違法に添加される可能性がある3種の強壯薬(シルデナフィル,バルデナフィル,タダラフィル)のLC/MSによる一斉分析法を検討した。市販強壯用健康食品に適用した結果,製品中薬物の定量値のパラッキは低く,LC/MSによる一斉分析法は十分な定量精度であった。また,強壯薬の類似体も同時に検出できることが示唆された。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

12. 強壯用健康食品より,新規無承認医薬品成分ヒドロキシホモシルデナフィルを同定した。(厚生労働科学研究費・医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

13. 薬物分析における頭髪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,国立衛研研究倫理委員会で許可されたプロトコルに従い,専用病院において覚せい剤乱用患者から体毛試料を採取し,薬物分析を行った。(厚生科学研究費・医薬安全総合研究事業)

14. 規麻薬指定3薬物(BZP,TFMPP及びアミネブチン)の分析法に関する研究として,平成14年度に新規麻薬指定となった3薬物(1-ベンジルピペラジン,1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン塩酸塩及びアミネブチン塩酸塩)について,各定性・定量分析法を検討した。(厚生科学研究費・医薬安全総合研究事業)

15. 幻覚性キノコ(いわゆるマジックマッシュルーム)の成分であるサイロシピンおよびサイロシンを免疫学的手法で検知するため,昨年度に引き続いてサイロシンをモチーフとしたハプテンを多数合成し,それらを用いて免疫を行い,抗サイロシン抗体生産ハイブリドーマのクローニングを行った。(厚生科学研究費・医薬安全総合研究事業)

16. 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。サイロシン類を含有しない*Psilocybe*属キノコのrRNA配列を解析し,その結果に基づき,昨年度,構築した鑑定法をより精度の高いものと改良した。(厚生科学研究費・医薬安全総合研究事業)

17. 幻覚性キノコ(いわゆるマジックマッシュルーム)中の麻薬成分であるサイロシン,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)

18. 健康被害が発生したアマメシバ製品の大量抽出を行い,その成分について活性炭クロマト,シリカゲルクロマト並びにLPLCによる分取を行った。この結果,新規化合物と考えられる1種を含む数種の化合物を単離し,それらの構造解析を行った。(食品等試験検査費)

19. いわゆる健康食品について,インターネットを通じて買い上げを行い,成分プロファイリング分析を行い,これら商品の品質及び安全に対する妥当性を調査した。(食品等試験

検査費)

20. 既存添加物「ユーカリ葉抽出物」規格作成に関する基礎的研究を行い、同製品中に含有される化合物の化学構造をLC/MSを用いて解析し、没食子酸、エラグ酸に加え、6種のMacrocarpal類が含まれることを推定した。(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究事業)

21. 既存添加物「アルカネット色素」規格作成に関する基礎的研究を行い、同色素中の主色素成分がヒドロキシナフトキノンのエステル化体であり、それら化合物の立体がalkannin型(S-体)ではなくshikonin型(R-体)であることを明らかにした。(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究事業)

22. 塩酸ゲムシタピンについて、実際に患者から得られた血漿中薬物及び代謝物濃度を測定し、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)

23. サトイモ中の抗高脂血症作用本体 monogalactosyl diacylglycerol (MGDG) 類及び、digalactosyl diacylglycerol (DGDG) 類の合成を行い、任意の位置に任意の脂肪酸を導入したDGDGの合成法を確立した。得られた化合物について抗高脂血症活性を測定したところ、ジガラクトシルグリセロールに一定の長さのアシル基をもつDGDGが強い活性を示した。また、数種のブラジル産植物抽出物が抗高脂血症活性を持つことを明らかにした。(創薬等HS総合研究事業)

24. 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、4種の新規citerodane型diterpenoid配糖体を単離し、それら構造を決定した。

25. 炎症の治療に用いられている漢方薬で抗炎症作用を示した甘草と桔梗からなる桔梗湯の成分で、特に、桔梗に含まれる成分のイヌリンの抗炎症作用について検討した。また桔梗湯の熱水抽出エキスに含まれるイヌリン含有量を検討した。

26. 宮内庁からの移管生薬に関して日本薬局方(一局)との整合性について検討を行った。

27. 徳川家康の薬「烏犀圓」中の配合生薬について引き続き形態学的確認を行った。「烏犀圓」の配合生薬58生薬のうち、生薬自体が不明のもの、鏡検による組織判定が困難なもの(水銀のみ理化学的に確認)6生薬を除き、52生薬について明らかにした。

遺伝子細胞医薬部

部長 山口 照 英

概 要

ポストゲノムの大きな動きとして、ゲノム機能、遺伝子調節ネットワーク、多型解析などの研究が急速に進んでいる。このような研究の進展を背景に、昨年の6月にまとめられた

科学技術会議の「平成16年度の科学技術に関する予算、人材等の資源配分の方針について」の中で、ライフサイエンスの重要課題として、再生医療、遺伝子治療等を中心とした新しい治療技術の開発がうたわれている。特に、再生医療、細胞治療薬の開発はめざましいものがあり、実施中・実施計画段階にある臨床研究の数は200を超えると報告されている。また、遺伝子解析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や関連する技術開発が活発に行われている。

遺伝子治療薬に関しては、一昨年よりICHの中に遺伝子治療専門家グループが発足し、昨年のICH6において遺伝子治療に関するサテライトワークショップが開催された。本ワークショップでは、フランスにおけるレトロウイルスベクターによる遺伝子治療の副作用としての白血球発症の詳細な解析報告やウイルスベクターの放出など非常に重要な課題について活発な討議が行われた。我々も、「日本における遺伝子治療の現状」及び「ウイルスベクター中に含まれる増殖性ウイルスの新規高感度検出法」について報告した。このシンポジウムの成果等を踏まえ、毎年遺伝子治療の品質・安全性等の評価技術に関してワークショップを開催することや専門家協議を行い最先端の技術や安全情報を共有していくことが確認された。このような専門家グループへの積極的な貢献を含め遺伝子治療薬の安全性や品質等の確保のための技術開発を行ってきた。

再生医療、細胞治療薬の開発や基盤研究については、ミレニアムプロジェクトの再生医療で重点的に取り上げられ、16年度はその最終年度になる。このミレニアムプロジェクトのなかでも再生医療分野は非常に評価が高いとされている。さらに、FDA等でも細胞治療薬に関するIND申請等、数多くのガイドラインやトークペーパーが出されており、我が国においても科学の進歩に即応したガイドライン等のバージョンアップが求められている。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は2期目の研究が開始された。このなかで高感度ウイルス手法のさらなる進展や感染性PCRの有用性の解明、shorta-tandem-repeat (STR)を用いた細胞の純度や同一性の確認手法の開発、さらにはヒト血管内皮前駆細胞の特性解析や心筋細胞や神経細胞の分化誘導系の開発を進めることができた。

体外診断用医薬品は薬事制度の改正に伴い、要大臣承認薬、第3者認証品目、自己認証品目に分類されることになっている。このようなクラス分類を行うことによってより合理的な規制を行うに当たり、適切なクラス分類や自主点検の方法を検討するために体外診断用医薬品品質確保検討委員会が設置され、承認不要体外診断薬の品質確保のためにどのような施策が必要なのかについて検討が開始されている。このような従来からある診断用医薬品の品質や有効性確保のために必要な施策に対して科学的根拠を提示するための検討

を行うとともに、遺伝子マイクロアレイやタンパク質アレイといった先端技術を利用した新たな診断技術の品質や有効性評価手法の開発も積極的に取り組んできた。

人事面に関しては、平成 16 年 3 月 31 日付で遺伝子細胞医薬部第 2 室長の宮澤宏氏が徳島文理大学薬学部教授として転出された。当部主任研究官の永田龍二氏は平成 15 年 7 月 1 日付けで審査センター併任が解除された。また平成 16 年 1 月 1 日付けで本省厚生科学課科学技術調整官に併任となられた。平成 16 年 4 月 1 日付で当部主任研究官の水口裕之氏が大阪支所基盤研究第三プロジェクトチーム副プロジェクト長(遺伝子細胞医薬部併任)に、同川端健二氏が同プロジェクトチーム主任研究官(遺伝子細胞医薬部併任)に、櫻井文教氏が同プロジェクトチーム研究員(遺伝子細胞医薬部併任)に異動された。平成 15 年 11 月より日本公定書協会流動研究員として樂洋博士を迎え、DNA マイクロアレイ解析を中心とした研究に従事している。

海外出張は以下の通りであった。鈴木室長:ヨーロッパ環境変異学会にて発表(英国;平成 15 年 8 月 23 日~9 月 2 日);中国環境変異学会にて発表(中国;平成 16 年 11 月 16 日~11 月 23 日)

業務報告

1. 国際協力

平成 15 年 11 月 1 日より平成 16 年 4 月 30 日まで韓国 KFDA の洪正熙氏を迎え、体外診断薬の承認申請に関わる研修および細胞の遺伝的同一性の解析に関する研究及び研修を行った。平成 16 年 1 月より平成 16 年 4 月まで、韓国 FDA より蔡奎漢氏を迎え、わが国の医薬品の承認審査に関する研修を行った。またこの間、平成 16 年 1 月より 2 月までは薬品部で 4 月は医薬安全科学部で研修を行った。

2. その他

薬事・食品衛生審議会各種部会や調査会での基準や指針の作成及び改正等へ参画するとともに、審査センター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関する基盤研究として、PEI 磁気ビーズを用いたウイルス濃縮において、抗ウイルス抗体を添加することによりさらに効率良くウイルスを濃縮可能なことを見いだした。また、PEI 磁気ビーズによるウイルス濃縮法をヒト感染性ウイルスの高感度検出に適用するために、培養細胞に HCV や HBV をスパイクする検討を行い、濃縮可能な条件を明らかにすることができた。マイクロアレイ、STR マーカーを用いて細胞の遺伝的同一性の検索を行い、その有用性を確認するとともに、染色体の欠出や数的変化の検出にも応用可能。サイトカインアレイを用いた細胞由来タンパク質プロファイル迅速解析法が製造工程における特性・品質評価試験法として有

用であることを明らかにした。ヒト血液幹細胞から血管内皮前駆細胞(EPC)への分化誘導系の解析より、EPC の細胞指標として、CD31 に加え Lox-1 やコネキシン 37 が有用であることを明らかにした。マウス胚性腫瘍細胞 P19 から、心筋筋タイプの心筋細胞およびニューロンタイプの神経細胞へ効率よく分化誘導させる系を確立した。また分化誘導時におけるタンパク質発現の変動を解析した。

2) 国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究の一環として、細胞治療用医薬品の新薬治験申請におけるガイドラインを中心にの最近の動向を検討し、我が国における細胞治療薬の IND 申請に必要なデータについて有用な情報が得られた。遺伝子治療用ウイルスベクターの品質・安全性確保に関する欧米の最新の動向を検討し、レンチウイルスベクターの品質・安全性確保において考慮すべき点を明らかにするとともに、レトロウイルスベクターによる重篤な副作用の発症機構と安全性確保のための方策を示した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) 遺伝子治療用ウイルスベクターに混入する増殖性ウイルスの迅速・高感度検出法の開発を目指して、ガラスビーズを用いた新規ウイルスゲノム抽出法によりウイルス感染細胞から効率よくウイルスゲノムを回収する方法を確立した。(文部科学省科学研究費補助金)

4) 細胞治療、再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究として、幹細胞、前駆細胞の増殖支持能を有するストローマ細胞の有効性、安全性から見た放射線照射の最適条件を明らかにした。(国立機関原子力試験研究費)

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、前年作製した抗 L-plastin モノクローナル抗体を用いた解析より、L-plastin とカルシウム結合蛋白質 S100A8 が結合することが明らかになり、L-plastin の活性酸素生成酵素の制御に S100A8 が関与する可能性が示唆された。

2) 顆粒球コロニー刺激因子に関する研究として、好中球への分化誘導に伴い、p70S6K や STAT3 等のシグナル分子が不平等分配されることを明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金)

3. 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、PKCi に対する siRNA を用い手 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 PKCi 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、心血管筋収縮関連遺伝子・タンパク質発現を指標とした核内受容体リガンドの毒性・血管形成異常の病

理生化学的解析・評価法の検討を行い、評価の指標となりうる遺伝子を同定した。(厚生労働省特別研究)

3) 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は、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解析し、内因性甲状腺ホルモンよりも甲状腺ホルモン誘導体 DITPA が心筋収縮性に選択的に作用するのは筋小胞体カルシウムポンプへの作用の差に基づくことを明らかにした。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

4) 心筋細胞の分化に対する細胞外環境の影響に関する研究としては、幹細胞 CL6 からの心筋細胞分化効率幹細胞と細胞外マトリクスとの接着に依存することを明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金)

5) 細胞分化誘導時における DNA 複製関連因子の機能に関する研究としては、神経細胞への分化誘導時に DNA 複製をはじめとする増殖関連因子の発現変動を解析した。

4. 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は、甲状腺ホルモンは動脈硬化病態の一つである血管石灰化を抑制する働きを持つことを明らかにした。(メディカルフロンティアプロジェクト)

2) 遺伝子制御薬剤の効率スクリーニング系の開発としては、プロテオミクス技術を用いて、cisRA 等による血球系細胞の分化誘導時における網羅的蛋白質発現の解析を行い、分化誘導の非常に早い時期にカテプシン D の特異的な誘導が起こることを明らかにした。(メディカルフロンティアプロジェクト)

5. 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 2次元電気泳動法の代替法としての 2次元液体クロマトグラフィーによるタンパク質の分離手法の有用性に関して、基礎的な検討を行った。

2) Affymetrix 社 GeneChip を用いた網羅的遺伝子発現解析における独自のデータ解析手法を確立するとともに、定量的 RT-PCR 法を用いたチップデータの信頼性に関する検討を行った。

3) グリタゾン系糖尿病治療薬の肝毒性の予測における遺伝子発現解析の有用性を調べる目的で、マウスに 3 種のグリタゾン系薬剤を投与した際の肝臓における遺伝子発現変化を GeneChip を用いて解析した。また、同じ薬剤に関して共同研究機関にて得られたヒト初代培養肝細胞でのデータとの比較を行い、マウスとヒトおよび *in vitro* と *in vivo* でのデータの比較およびブリッジングに関して検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金)。

療 品 部

部 長 土 屋 利 江

概 要

平成 17 年度施行される大幅な薬事法改正にむけて、生物試験、ゴム材料、透析器、血液回路、歯科関連などの JIS 化作業が着々と進められている。また、原材料記載要領(案)や整形外科関連審査ガイドライン(案)がまとめられた。これらの作業に当部が重要な役割を果たすと共に、平成 16 年度も、同様な作業が継続される。

Tissue Engineering 技術を使用した細胞組織医療機器や先進的医療機器の我が国での開発を促進するために必要な課題に関する講演依頼が多い。日常の研究においても、安全性評価を基盤とすることにはかわりはないが、開発への道筋も示すことが、特に医療機器の場合求められている。従来路線の継続では、我が国発の医療機器開発はますます遠ざかる感がある。

医療機器・医療材料は、大学の工学部が主体となって教育し、製造しており、機械的な面を重視して部品を組み立て、最後に最終製品について安全性を評価するフローとなっているため、最後につまずくことが多く、安全で有用な医療機器を効率良く開発するシステムとなっていない。医療機器開発は、従来の逆フローでおこなうべきである。そのためには、設計の段階から、安全性を正しく評価できる人材が各工学部にいる必要があるが、現実には、そのような教育がなされていない。日本発医療機器開発が進まない要因の一つになっているように思える。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。

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、昨年度から、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が、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 月に独立法人化し、医療機器の審査体制が構造的にも人的にも一層充実されることとなっているが、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においても、バランスのとれた、多分野の人材の増員が、急務である。

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。当部の研究により、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、家庭用品規制法に基づく法規制を改正した。

人事面では、平成 15 年 10 月 1 日付けで、お茶の水女子大

学助手澤田留美氏が採用された。平成16年1月1日付けで、東京大学より、中村直仁氏が採用された。松岡厚子主任研究官は、平成15年10月1日付けで第三室長に昇任した。分子毒性の専門家として配属された高橋芳樹氏は、平成16年4月1日付けで毒性部へ配置換えとなった。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、平成15年9月30日付けで2年間の研究を終了し、就職のため、平成16年5月1日付けで退職された。遺伝子組込型バイオ肝の開発で成果をあげられた。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」を引き続き研究し、多くの成果をあげ、平成15年3月31日付けでリサーチレジデントの任期を終えた。引き続き研究を継続している。平成14年9月からナノ流動研究員として採用された柳樂 勤博士は、「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、帰国のため、平成15年6月6日付けで退職した。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（前半6ヶ月）とナノメデシン研究事業（後半6ヶ月）の派遣研究者として、米国ミシガン大学歯学部 David J. Mooney 教授の研究室で1年間の研究を終え「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」テーマの基、新たな技術を身につけ帰国した。土屋は、JICA の依頼で、北京へ出張し、医療機器の生物学的安全性と GLP に関する講演を行った。また、シドニーで開催された第7回世界バイオマテリアル学会でバイオ軟骨に関する講演、マレーシアで開かれた国際学会 IC-BITE04 では、医療機器の生物学的評価に関する講演と日本の医療機器規制環境の再編および国際標準化に関する講演を行った。

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) 細胞毒性試験を担当した。平成15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：セバシン酸ジブチル、酢酸ジエチレングリコールモノブチルエーテル

細胞毒性試験：メチレンビスチオシアネート、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジソブチレート、4,4'-チオビス(3-メチル-6-tert-ブチルフェノール)。

2. 細胞・組織医療機器、国際調和、国内基準

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 (Izmir, 2003.9, 土屋)

TC150WG11 (Tissue Engineered Implants) に出席した。日本側からは土屋、大串、藤澤 (産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター) 堤 (京都大学再生医科学研究所) が出席した。[General requirements for safety, marking and for Information to be provided by the manufacturer] の文書化作業を行った。

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」タンパ会議 (Tampa, 2003.11, 土屋, 中岡), ソールトレーク会議 (Salt Lake, 2004.4, 土屋) 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・組織利用医療機器の上市化に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の3年間の調査が終了した。次年度以降も、引き続き、新たな研究班を立ち上げ、再生医療製品のガイドライン等の作成に向けた作業が継続される予定となっている。

3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

医療用具及び医療材料の基本的な原材料記載要領に関する研究会議を4回開催した。薬品部からは、土屋(座長)佐藤、配島がメンバーとして参加し、文書化作業に積極的に対応し、最終案を作成できた。

平成15年10月25日医療機器フォーラム設立記念シンポジウムを開催した。テーマは「21世紀の医療機器「Tissue Engineering 開発と評価」」である。約200名の参加者を得た。講師は、いずれも日本を代表する研究者であり、会場内は熱気に満ちていた。平成16年2月WHOに招かれ標準化について講演した。

ISO/TC194 国内委員会は、委員長土屋、事務局長中村でスタートし、数回の国内検討委員会を開催した。TC194 内にも、新たに Tissue Product Safety をあつかう sub-committee が設置される。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、伊佐間) 日本工業標準調査会 (生物安全性試験項目・歯科材料・ゴム製品・透析器・血液回路等の JIS 化: 土屋、配島、鹿庭)、医療用具技術専門委員会 (土屋、配島)、人工骨・骨補填剤の臨床評価ガイドライン (土屋、佐藤)、など医療機器等の各種規格・基準ガイドライン作成検討委員会に出席した。医療機器・医療材料・細胞組織医療機器の薬事・食品衛生審議会の専門協議、5つの部会 (医療材料、医療機器・体外診断薬、医療機器安全対策、生物由来技術、化学物質安全対策)、細胞組織小委員会、医療機器クラス分類等小委員会、家庭用品調査

会・化学物質規制法に関する厚生科学審議会などに療部品の多くのメンバーが協力した。

研究業務

I. 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

I-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の作成をめざし、3種類の試験法のガイドライン（案）の提示とバイオ軟骨等の従来の機器では測定が困難な組織工学製品について、新しい力学試験機器の開発に成功した（厚生労働科学研究費）。

I-2. 血液接触型プラスチック製医療用具からの可塑剤の溶出評価に関する研究

煩雑な溶出試験を実施することなく、PVC製医療機器からの可塑剤溶出リスクを評価する簡易分析法の有効性を確認した。また、PVC製品からの可塑剤溶出動態に及ぼす熱処理および光照射処理の影響について検討した結果、同製品からの可塑剤溶出は紫外線照射による表面架橋処理により制御できることを見出した（厚生労働科学研究費）。

I-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

キチン類からのLPS回収法の最適化と同材料に混入するLPSの不活化法について検討した。また、アルカリ処理は各スポンジの構造や機能を大きく変化させることなく、混在するLPS量を低減する処理法として有用であることが判明した。次亜塩素酸ナトリウム処理はスポンジ構造に影響を与えるが、LPS不活化効果に加え、材料の種類により分解性の向上、異物反応の低減を期待できることが判明した（厚生労働科学研究費）。

I-4. 医用材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

マウスに試験物質を腹腔内投与し、血清中の抗体価を測定する方法を開発した。陽性反応を誘導するのに必要な投与量、誘導された抗体価および反応率からタンパク質のアレルギー性を比較した。一方、popliteal lymph node assayは低分子量化学物質に対する試験法として有用であった（厚生労働科学研究費）。

I-5. 医療用具・医療材料の発癌性試験法の開発に関する研究

組織工学に使用される生分解性材料ポリ-L-乳酸の粒子状の形態のものがin vitro発癌活性を有するか否かを、BALB/3T3細胞を用いるトランスフォーメーション試験で検討した。その結果、40 mg/plateまでの試験濃度において濃度依存的な形質転換率の増加が観察され、陽性と判定した（厚生労働科学研究費）。

I-6. 正常ヒト骨芽細胞を用いたチタン合金の骨組織適合性

評価に関する研究

Ti-6Al-4V合金、バナジウムを含まないチタン合金、バナジウムとアルミニウムを両方とも含まないチタン合金の正常ヒト骨芽細胞の増殖及び分化に及ぼす影響を比較検討した（厚生労働科学研究費）。

I-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

モデル材料を作成し、遺伝毒性試験法のひとつとしての染色体異常試験の有用性を検討した。日本のガイドラインに従って、モデル材料の培地および有機溶媒抽出物で試験を行った結果、有機溶媒抽出物で陽性結果を得、リスク評価のためのハザード検出を行うためには、有機溶媒抽出の実施も必要と考えられた。Ames testでは、モデル材料を生食、綿実油およびDMSOの3種類の抽出液を用いて試験した結果、日本およびISO試験法に記載されているDMSO溶液が適切な抽出溶媒であることを確認し、1種類の試験溶液で評価可能である（厚生労働科学研究費）。

I-8. 放射線照射をうけた天然医療材料の組織再生に及ぼす影響評価に関する研究

1) ガンマ線照射を施したコラーゲン、アルギン酸スポンジの生体親和性を埋植試験により評価した。また、ガンマ線を照射したコラーゲンスポンジはヒト正常骨芽細胞の増殖と分化を顕著に促進することを見出した（原子力研究費）。

2) 医用材料（キチン）存在下でのガンマ線照射に伴うエンドトキシンの活性変化及び材料の物理化学的变化、正常ヒト骨芽細胞に及ぼす影響、ラット皮内への埋移試験について検討した（原子力研究費）。

I-9. 発生毒性物質のin vitro試験に関する研究

I-9-1. 発生毒性物質含有生分解性高分子材料の脳・神経細胞への影響についての研究

人工脳硬膜として脳内へインプラントされる生分解性高分子材料の分解産物であるオリゴマーの影響についてヒト神経培養細胞を用いて検討すると共に、ヒト神経への影響を検討する評価法の確立を試みた（経常研究費）。

I-10. 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

Ti-Zr-Nb系チタン合金について、合金材料の上で培養した正常ヒト骨芽細胞の増殖及び分化を指標として生体適合性を評価した（特別研究費）。

II. バイオ人工臓器に関する基礎的研究

II-1. 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、同じ培地を使用しても静置培養と動的培養では、著しく細胞の増殖及び分化に及ぼす影響が異なった。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場合には、培養過程で増加する強度変化を明らかにできなかったが、新力学試験機器を用いて体積弾性率を測定し

た結果,培養過程でのバイオ軟骨の力学強度変化を感度高く非侵襲的に測定できることが明らかになった(HS受託研究費)。

II-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クシン遺伝子を導入し,肝機能の発現変化を解析した結果,細胞膜にコネクシン32蛋白とともに,細胞接着因子の発現も観察された。両蛋白が協調的に肝機能に関与していることが示唆された(科学技術振興調整費)。

III. 細胞・組織加工医療用具の品質等の確保・評価技術の開発に関する研究

III-1. 組織加工医療用具とウイルス感染動態に関する研究

生分解性高分子ポリマーからなる3次元スポンジに感染細胞が一つ汚染している場合,確立したPCR法で検出できた(厚生労働科学研究費)。

III-2. 組織加工医療用具に起因する免疫反応解析と評価に関する研究

ラットの同系,異系ラット由来免疫担当器官の細胞を免疫隔離膜の存在下 *in vitro* 系を用いて培養し,免疫隔離膜の評価と評価指標を示した。(厚生労働科学研究費)

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

正常ヒト間葉系幹細胞(hMSC)の癌化の可能性について検討した。ヌードマウスを用いた *in vivo* の系では,癌細胞と同様に増殖能を持つ幹細胞のみ,または同時に生分解性医用材料(PLLA)を,皮下に injection したところ,16週間過ぎても腫瘍形成は全く認められなかった。また *in vitro* の系では,hMSCの継代数の違いやPLLAとの相互作用によるhMSCの遺伝子発現の変化についてDNAチップを用いて検討した(厚生労働科学研究費)。

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

軟骨細胞の分化指標として, Collagen Type II と Aggrecan gene の mRNA をリアルタイムPCRで測定する方法と遺伝子発現産物の測定法について検討した(厚生労働科学研究費)。

マウスの神経幹細胞は, TGF β の存在下,神経分化マーカーを発現すると共に,テロメラーゼ活性発現抑制が生じることが明らかになった。

IV. 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

IV-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(厚生労働科学研究費)。

IV-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的手法により解析した(厚生労働科学研究費)。

V. 微生物および微生物由来物質に関する研究

V-1. リムルス試験の分析法バリデーションに関する研究

マイクロプレート法および試験管法を利用した比濁法リムルス試験の分析精度を比較検討したと共に,エンドポイント比色法リムルス試験の分析精度を評価した(厚生労働科学研究費)。

VI. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

VI-1. 医用材料の物性・生物試験データベースに関する研究

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

VI-2. インプラント用具の埋植情報の集積と分析に関する研究

埋植心臓弁,ステント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・医療機関に依頼して行った(経常研究費)。

VI-3. 摘出インプラントの分析法の開発に関する研究

眼内レンズ屈折手術学会を中心として,摘出眼内レンズの試料収集法,標準的分析法を確立し,年間百例程度の分析を行った。また,摘出胸骨ワイヤーの分析などに着手した(経常研究費)。

VI-4. 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

米国の膨大な不具合報告データの検索を容易にするために,一部の用具分類別の検索システムを構築すると共に,Web公開を目指した整備を行った(経常研究費)。

VI-5. 整形外科インプラントの不具合データに関する研究

過去十数年間の人工股・膝関節,接合材の国内文献収集を行って,不具合の年度別集計を行うと共に,米国の不具合報告データとの比較を行った(厚生労働科学研究費)。

VI-6. 医療用具有害事象に相関する遺伝子多型の同定に関する基礎研究

ポリ乳酸埋植後1ヶ月では,発癌性高感受性マウスでは,コネクシン遺伝子発現抑制と発がん性に関連するサイトカイン TGF β の産生量が有意に増加した。発癌性低感受性マウスでは,コントロール群とポリ乳酸群ではこれらの変化はなかった。更に, *in vitro* で細胞に TGF β を添加すると,コネクシン遺伝子および蛋白の発現が有意に抑制されることを初めて明らかにした(厚生労働科学研究費)。

VII. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性情報に関する研究

VII-1. 接触アレルギーに関する情報の収集・提供に関する研究

1) 日本接触皮膚炎学会が刊行している「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,新たな接触アレルゲンに関する情報収集を進め,ゴム添加剤(メルカプトベンゾチアゾール系及びチオウレア系加硫促進剤, p-フェニレンジアミン系老化防止剤),接着剤成分(p-tert-butylphenol formaldehyde resin)等の日本語版,英語版について,2004年版の改定準備を行った(移替予算)。

2) 家庭用不快害虫殺虫剤に関する「安全確保マニュアル作成の手引き」の作成の検討を分担した(移替予算)。

3) 「化学物質の分類・表示に関する国際調和システム(GHS)に準拠した職業性アレルギー疾患の原因物質の特定及び予防ガイドラインの作成」に向けて,感作性化学物質リスト作成の検討を分担した(移替予算)。

VII-2. 抗菌防臭加工剤に関する情報の収集・提供に関する研究

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,ゴム・プラスチック手袋,家庭用繊維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)。

VII-3. 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究

消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査,メーカー・業界団体への問い合わせ,オンラインデータベース等を用いた情報収集,市販抗菌加工製品の店頭調査および抗菌剤の分析調査,抗菌加工製品によるアレルギー性接触皮膚炎(ACD)等の原因究明の取り組み等の結果から,有機系抗菌剤による抗菌加工製品によるACD事例が複数発生していた,抗菌剤の成分名,皮膚感作性等の有害性情報,具体的な健康被害事例の発生実態等が製品表示として具体的に記載されていない等の現状を確認できた(厚生労働科学研究費)。

VII-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

家庭用繊維製品について,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,家庭用繊維製品による健康被害としては,アレルギー性接触皮膚炎(ACD)が主であった,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,家庭用繊維製品では,ACD等の慢性的な健康被害に関する情報が製品表示,繊維加工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(厚生労働科学研究費)。

VIII. 家庭用品に含まれる化学物質の皮膚暴露における安全性に関する研究

膝用サポーター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)。

IX. 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

1) セバシン酸ジブチルのGC-MSを用いた分析法を策定し,防虫加工繊維製品中の含有量を求めた(移替予算)。

2) 酢酸ジエチレングリコールモノブチルエーテルのGC-MSを用いた分析法を策定し,7種の家庭用塗料と床用ワックスに適用した.その結果,水性塗料1検体に含有されていることを確認した(移替予算)。

3) 乳幼児用繊維製品中のホルムアルデヒドの規制値を16 ppm, HPLC法を確認試験法として併記する基準法を作成した.地方衛生研究所と共同で,繊維製品のホルムアルデヒド加工/移染判別法のバリデーションを行った(移替予算)。

4) クレオソート油中のベンズ(a)アントラセン,ベンゾ(a)ピレンおよびジベンズ(a,h)アントラセンの含有量を50 ppm,クレオソート処理木材中の含有量を10 ppm以下に規制することを決定し,これらの試験法を開発した(移替予算)。

5) 金属芯を用いたろうそくの実態調査を行った.鉛を含有した金属芯が販売されているほか,亜鉛やすずを主とした金属芯を使用したろうそくが輸入品として販売されていた.鉛芯のろうそくを燃焼させると,空气中に鉛が放散することを確認した(移替予算)。

X. 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,メチレンビスチオシアネートおよび4,4'-チオビス(3-メチル-6-tert-ブチルフェノール)は強い細胞毒性物質,2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートは中程度の細胞毒性物質として判定された(移替予算)。

環境衛生化学部

前 部 長 安 藤 正 典
部長事務取扱 早 川 堯 夫

概 要

人事面では,平成15年7月1日付で埴岡伸光第一室長が岡山大学薬学部へ異動になった.これに伴い,9月1日付けで神野透主任研究官が第一室長に昇任した.12月22日付で山口彰子研究員が生物薬品部に異動になった.平成16年3月31日付で安藤正典部長が定年退官した.35年5ヶ月の長きにわたり,精励勤務し,数々の研究業績を挙げられ,当所の業務遂行と発展のために多大な貢献をされた.特に,平成5年4月以来当部部長として,部を生活関連化学物質の経気道,経皮,経口暴露評価研究で国内外をリードする存在とされた.千葉大学講師内山茂久博士を昨年度に引き続き協力研究員として受け入れ,室内空气中化学物質の暴露評価に関

する共同研究を実施した。

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あるいは分析化学的に評価する研究を実施した。

室内空気に係わる分野では、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」に関して、A大学と室内環境に係わるアレルギー疾患の発症メカニズム解決のため遺伝子多型とアレルゲンと発症の関係について研究を進めた。厚生労働科学研究「化学物質過敏症等室内空気中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究」において、国民の関心が高い室内空気質のガイドラインの設定のため、揮発性有機化学物質の個人暴露調査を室内空気中化学物質安全対策事業（厚生労働省生活衛生局化学物質安全対策室）と当所暴露評価研究における研究組織と内容を合わせて実施した暴露研究では、室内空気に係わる研究として室内化学物質の分析方法の開発やそれを用いた全国の実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、これらの情報を基に、室内空気中化学物質の暴露によるリスク評価を行った。

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。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、平成14年度に終了したが、医科大学と化粧品企業との共同研究であるアトピー性皮膚炎をケアするための評価指標の確立について、多くの成果を上げて終了した。国際的共同研究として、平成15年10月、日本学術振興会外国人特別研究員として、Tarit Roychowdhury 博士を2カ年間招聘し、ヒ素の暴露による健康影響に関する研究でインド・バンガラディシュ - 日本との多国間共同研究を行った。

水道に係わる分野では、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専門委員会や生活環境審議会水道部会を通して根拠資料の作成と審議を行い、水質基準の改正に協力した。また、水道水質基準改訂に伴う検査方法として農薬類、金属類、マイクロシスチン、非イオン界面活性剤、一般有機物等の微量の測定方法及び精度管理の体制に関する告示に協力した。水道法20条登録機関の申請と審査を睨んだ精度管理を厚生労働省と共に実施した。

遺伝子多型に関連する分野では、昨年度に引き続き、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の機能解析に関する研究として、(1) 異型 UGT1A9 の機能解析、(2) 異型 UGT2B4 および UGT2B7 の機能解析および (3) UGT の発現制御に関する研究を行った。

業務成績

1. 室内空気関係

東京都内3カ所（霞が関、北の丸公園、新宿御苑）の国設自動車排ガス測定所において、自動計測器による大気汚染物質（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、浮遊状粒子物質）の常時測定を実施した（環境省環境管理局自動車環境対策課）

2. 化粧品・医薬部外品関係

化粧品に添加されていることが禁止されている成分である塩酸テトラカイン及びエストリオールの試験法を作成し、報告した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課）医薬品製造業等一斉監視指導品目として、日本全国の化粧品製造工場で製造されたクリーム80品目について、クリーム中のビタミンK1の確認試験を実施した結果、調査した全ての製品にビタミンK1を検出されなかった。（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）

化粧品に添加することが制限されている成分である安息香酸ナトリウムの試験法を作成し、報告した。（日本薬学会環境・衛生部会試験法委員会）インド・タミルナドゥ州ナマカール地区を訪れ、地下水及び住民の尿・毛髪並びに食物中のヒ素調査を行った。

3. 水質関係

農薬の分析法の確立では、水質管理目標設定項目としての101農薬に対する分析法を検討し、整理した。69農薬についてガスクロマトグラフ-質量分析法により28農薬について液体クロマトグラフ-質量分析法による一斉分析法として作成した。（厚生労働科学研究費：厚生労働省健康局水道課）

水道水質検査精度管理調査では20条指定機関165機関、水道事業体141機関、公的試験機関52機関に対して、塩素イオン、フッ素イオン、硝酸性窒素、プロモホルム、プロモジクロロメタン、テトラクロロエチレンの6項目について外部精度管理調査を行い、統計解析を行った。（厚生労働省健康局水道課）

水質検査の精度保証体制の整備と登録制度の確立のため具体的な方向性を検討した。（厚生労働省健康局水道課）水質基準項目の省略の判断とするための水質検査計画の具体的内容を検討した。（厚生労働省健康局水道課）

研究業績

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) 空気中カルボニル化合物の分析方法に関する研究

カルボニル化合物の2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体の光や酸による異性化反応を明らかにし、異性体比の制御コントロールする手法を確立した。この手法を用いることにより、C1～C10までのカルボニル化合物を精度よく同時定量することが可能になった。また、2,4-ジニトロフェニルヒドラジンはカルボン酸（低級脂肪酸）と反応して安定なヒドラジド誘導体を生成することを発見し、カルボン酸類、

アルデヒド類及びケトン類の同時分析法を確立した。さらに、生活活動・室温等で化学物質の濃度の変動を少なくするため1週間の長期間モニタリング用の拡散サンプラーを開発した。

(2) カルボニル化合物の暴露評価に関する研究

カルボニル化合物用拡散サンプラーDSD-DNPHを用いて全国調査を実施した。4年間の調査でホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドを含む主要なカルボニル化合物濃度にはほとんど変動がみられなかった。また、主要な放散源の一つである家具内部のホルムアルデヒド濃度を測定し、室内濃度への寄与を検討した結果、1000 µg/m³以上の濃度を示す場合もあり、家具からの放散が室内濃度に大きな影響を及ぼす住宅が存在することが確認された。(厚生労働科学研究)

(3) 空气中揮発性有機化合物 (VOC) の分析方法に関する研究

種々の炭素系吸着剤について各VOC成分の破過容量を測定し、吸着特性について検討を行った結果、テルペン類やスチレン等の二重結合を有する化合物が他のVOCと全く異なる破過容量を示すことが明らかになった。そこで、複数の炭素系吸着剤を充填した多層捕集管によりCFC-12 (b.p. -29.8) からテトラデカン (b.p. 254) までのVOCの同時測定を可能にした。(厚生労働科学研究)

(4) 窒素酸化物測定用サンプラーの開発

トリエタノールアミン含浸シリカゲルおよび過マンガン酸カリウムを使用した一酸化窒素・二酸化窒素測定用サンプラーを開発した。このサンプラーを用いて室内空気を測定したところ、ストーブの使用により窒素酸化物濃度が500 ppbを超えることが明らかになった。(厚生労働科学研究)

2) 室内空気中の化学物質の安全性評価に関する研究

環境化学物質に対する応答性に影響を及ぼし得る異物代謝酵素等の発現量の個体差を網羅的かつ定量的に検討するために、10名のヒト肝臓由来 total RNA について cytochrome P450、UDP-グルクロン酸転移酵素等の異物代謝酵素 35 遺伝子、MRP2/ABCC2やMRP1/A等のトランスポーター6遺伝子及び異物代謝酵素・トランスポーター遺伝子の転写制御に関与するPCR、CAR等の核内レセプター (15 遺伝子) の計56 遺伝子のmRNA発現量をreal-time PCRで定量した。その結果、56 遺伝子中の42 遺伝子で3~10 倍の遺伝子発現量の個体差が認められることが明らかになった。

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)化粧品に配合が禁止されているビタミンK1の液体クロマトグラフ法による試験法を検討し、市販クリーム中の実態調査に応用した。

(3)化粧品に用いられている界面活性剤のCHO細胞を用い

た安全性評価法に関する検討を行った。

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

コラーゲンゲルあるいはコラーゲンスポンジ膜上に繊維芽細胞で裏打ちされた角化細胞を培養し、三次元培養皮膚モデルを作成した。この皮膚モデルを用い、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。(厚生労働科学研究補助金)。

3)インド及びバングラデシュにおけるヒ素暴露評価に関する研究

前年度に引き続いて、インド・タミルナドゥ州及びバングラデシュ・ジョソール県サムタ村及びマルア村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。(科学研究費補助金：特別研究員奨励費)

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培養皮膚モデルを構築し、その免疫染色状態を観察した。またSDS、DNCBなどの化学物質を暴露して細胞毒性やサイトカイン放出量、免疫機能発現への影響を検討した。

3. 水道水質関係

1)臭気官能試験(厚生労働科学研究費)

フェノール水溶液の塩素処理により、短時間に塩化フェノールが生成し、臭気をより強く感じることを臭気官能試験によって明らかとした。塩素化フェノールを含む供試水を実際に口に含んで感じる臭気を調べたところ、従来の鼻で感応する方法に比べ数倍から数十倍の低濃度で臭気を感じることが明らかとなった。

2)有機リン系農薬およびオキソンのコリンエステラーゼ阻害活性評価(厚生労働科学研究費)

有機リン系農薬オキソンのコリンエステラーゼ阻害活性の評価系を設定した。有機リン系農薬のオキソン体の中で、コリンエステラーゼ活性を強く阻害する群とほとんど阻害しない群およびその中間の群の3群に区別できることが明らかとなった。塩素処理によるオキソン体の生成は速やかに起こることがわかった。

3)多環芳香族炭化水素類の分析法の確立(厚生労働科学研究費)

液体クロマトグラフ/質量分析計による、フルオランテンが0.05mg/L、ベンゾ(b)フルオランテンが0.02mg/L、ベンゾ(k)フルオランテンが0.01mg/L、ベンゾ(a)ピレンが0.01mg/L、ベンゾ(ghi)ペリレンが0.001mg/L、インデノ(1,2,3-cd)ピレンが0.001mg/Lを検出下限値とする分析方法を作成し

た .この方法では ,ベンゾ(b)フルオランテン ,ベンゾ(k)フルオランテンは分離することはできなかった .ベンゾ(a)ピレンを塩素と接触させると ,時間の延長とともにベンゾ(a)ピレンは減少し ,一塩素化体および二塩素化体と推測されるピークの面積値が増加することが明らかとなった .

4) 浄水工程におけるエストロゲン様活性物質の挙動 (厚生労働科学研究費)

汚泥・脱水ケーキ・浮上物質及び浄水場送水や返送水等に含有されている有機物質のエストロゲン様活性を評価した .水道原水に含まれるエストロゲン様活性物質は汚泥や浮上物質等に凝集・除去される .そのエストロゲン様活性は試料採取の時期や流域の環境に影響されて大きく変動する可能性が示唆された .浮上物質に含まれるエストロゲン様物質は ,汚泥に比べ水道原水からの濃縮率が高いことがわかった .

5) コールタールエナメル塗装板からのエストロゲン様活性物質の溶出 (厚生労働科学研究費)

コールタールエナメル塗装ガラス板からの1mg/L塩素水もしくはミネラルウォーターへの溶出成分を評価した .溶媒抽出法と固相抽出法のどちらも塩素水よりもミネラルウォーターを用いた方が高いエストロゲン様活性を示した .溶媒抽出法と固相抽出法を比較した場合 ,溶出水に関わりなく固相抽出法により調製した方が高いエストロゲン様活性を示した .

6) 水道水源流域における親水性難分解有害物質の挙動 (環境省地球環境保全等試験研究費)

臭素酸イオン ,アクリルアミドモノマーの水道水源域における実態調査を行った .アクリルアミドモノマーは ,今回測定した地点では0.07mg/Lが最大値であった .臭素酸イオンは ,事業所排水の影響を受け変動する可能性が示唆された .また ,浄水処理工程では ,使用される次亜塩素酸ナトリウムに含まれる不純物としての臭素酸が浄水中の臭素酸イオンに影響を及ぼすことが明らかとなった .

7) 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 (環境省地球環境保全等試験研究費)

マウス幹細胞を各器官の原始細胞へ分化させる in vitro の条件を検討した .アフリカツメガエル雄成熟個体に対して ,17 エストラジオール ,ビスフェノールAおよびオクチルフェノールが雌特異的タンパク質ピテロジェニンの誘導を引き起こす最低作用容量を検討した .

8) 温度応答性ポリマーによる環境汚染物質の同定・評価 (科学研究費)

温度応答性ポリマーを応用した液体クロマトグラフ用カラムを用い ,LC/MS法による8農薬の分析法を確立した .4種の温度応答性ポリマーを比較検討した結果 ,DMAPAAm (分子量 : 10,000) が結合能および結合量において ,最も適切に特異的タンパク質を結合することができることが明らか

となり ,その結合および脱離の条件を検討した .

9) 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 (MF タンパク質科学)

ヒト脂肪前駆細胞が ,脂肪細胞へ分化を決定する際に鍵として転写発現する遺伝子をDNAチップにより検索した .

10) ウレア系およびスルホニルウレア系農薬8種類の環境での存在量と塩素処理生成物の生物活性

ウレア系およびスルホニルウレア系農薬8種類について ,全国12水道事業体の水道原水及び浄水における実態調査を行った .ダイムロンとジウロンの2農薬は検出頻度が高いが ,濃度は低いレベルで年間を通じて検出されていた .ダイムロンは浄水工程で除去できている結果を得たが ,ジウロンについては十分に除去できないことが示唆された .8農薬の塩素処理による生成物の検討を行った結果 ,塩素化体を検出した農薬もあったが ,反応生成物には細胞毒性 ,変異原性 ,エストロゲン受容体結合性に対する影響は認められなかった .

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析

1) UDP- グルクロン酸転移酵素 (UGT) の機能解析に関する研究

(1) 異型 UGT1A9 の機能解析

「薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」で日本人から見出されたUGT1A9の新規一塩基多型についてCOS-1細胞で発現させた組換えタンパク質を用いて機能解析を行い ,SN-38グルクロン酸抱合活性の V_{max}/K_m が野生型の30%程度まで低下することを明らかにした .

(2) 異型 UGT2B4 および UGT2B7 の機能解析

ヒト肝臓cDNAから野生型UGT2B4およびUGT2B7をクローニングした .UGT2B7については日本人で見出された一塩基多型を導入した異型UGT2B7安定発現細胞株 (Flp-In-293細胞)を樹立した .

2) UGTの発現制御に関する研究

UGT1A1遺伝子上流のPBREM (Phenobarbital Responsible Enhancer Module)を介して転写制御に関与する核内レセプターCAR (Constitutive Androstane Receptor)遺伝子のクローニング及び機能解析を行った .その結果 ,従来から報告されているCAR (SV0)の他に ,12塩基あるいは15塩基が挿入されたSV1 ,SV2をはじめ両者が挿入されたSV3及びExon7が欠失したSV4の計4種類のスプライス変異体が存在することを発見した .

食 品 部

部 長 米 谷 民 雄

概 要

食の安全に注目が集まる中で ,当部は食品部門の中心とし

て、例年以上に多数の業務を実施した。特に厚生労働本省の依頼による業務は益々大規模なものとなり、これまでも増して全国の地方衛生研究所や検査機関と協力体制を組んだ、わが国の総力を挙げての試験研究業務となっている。そのような中で、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た。さらに、残留動物用医薬品業務の緊急性が総務省に認められ、研究員が増員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、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、健康食品の有害物質の分析、有害重金属等の食品中有害物質の分析法の改良と実態調査、各種汚染物質の摂取量調査、食品アレルギー表示に伴う特定原材料検出法の開発及び評価・分析値の信頼性保証に関する研究などである。それに加えて、ヒュ・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、平成15年10月の食品部第四室の増設に伴い、松田りえ子第2室長が第4室長に配置換えになり、宮原誠主任研究官が第2室長に昇格した。その第4室研究員として、吉岡靖雄博士が平成16年4月1日付けで採用された。また、長岡恵研究員と堤智昭研究員が平成16年4月1日付けで主任研究官に昇格した。さらに、生活安全総合研究事業リサ・チ・レジデントとして、菊地博之氏が平成15年10月1日付けで採用された。また、台湾行政院衛生署薬物食品検驗局のWu Tsung Hsi氏を遺伝子組換え検知技術の研修のため受け入れた（平成15年7月27日～8月24日）。

海外出張としては、米谷民雄部長（平成15年8月23日～8月31日）と堤智昭研究員（平成15年8月21日～8月31日）がダイオキシン国際会議2003に出席のため、米国に出張した。穂山浩室長と渡邊敬浩研究員は、遺伝子組換え食品の検知法の講演と技術研修支援のため、フィリピンに出張した（平成15年7月6日～12日）。また穂山浩室長は、遺伝子組換え食品の検知技術の講演のため、韓国に出張した（平成15年11月25日～28日）。松田りえ子室長は第25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16年3月7～14日）。天倉吉章主任研究官が平成15年9月1日から平成16年8月31日までの予定でワシントン州立大学に留学中である。

業務成績

(1) 食品の消費期限や賞味期限等の、期限表示を設定するためのガイドラインの策定につき検討を実施した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(2) 食品衛生法の残留農薬基準ポジティブリスト化に伴う試験法整備を目的として、GC/MSによる畜水産物中の残留

農薬一斉分析法を検討した。また、LC/MSによる新規農薬の分析条件を検討した。さらに、地方衛生研究所及び食品衛生検査指定検査機関等の協力の下に個別分析法及びGC/MSによる一斉分析法の検討を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(3) 食品衛生法の残留農薬基準告示（11農薬）に伴い、通知試験法の作成に協力した（医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(4) 地方衛生研究所職員2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（医薬食品局食品安全部監視安全課）。

(5) 食品衛生法の残留動物用医薬品基準ポジティブリスト化に伴う試験法整備を目的として、畜水産食品中の残留動物用医薬品分析法を検討した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(6) 「緊急時における畜水産食品中の新たな残留物質に関する検査法迅速作成ガイドライン」作成に協力した（医薬食品局食品保健部監視安全課）。

(7) 照射食品の安全性に関する文献調査を行い文献を採取した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(8) 地方衛生研究所8名を対象に遺伝子組換え検査法の研修を実施した（医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(9) 地方自治体衛生研究所および指定検査機関を対象に遺伝子組換えトウモロコシ定量法の外部精度管理を実施した（医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(10) 遺伝子組換え食品を用いた加工食品の実態検査を行った（医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(11) 健康食品アマメシバの有害成分の研究を行った（医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(12) スタック品種遺伝子組換えトウモロコシの実態調査を行った（医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(13) 大豆およびトウモロコシ加工食品中に含まれる遺伝子組換え食品の定量法の開発を検討した（医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(14) 国立保健医療科学院主催食品衛生管理コ-ス（平成16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）。

(15) 食品中の無機ヒ素の分別定量法に関して、文献調査を実施した（食品等試験検査費、医薬食品局食品保健部基準審査課）。

(16) 食品中の鉛濃度実態に関する調査報告を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品保健部基準審査課）。

(17) 缶詰中のスズ濃度の実態に関する調査報告を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品保健部基準審査課）。

(18) 小麦中カドミウムの実態調査に関する報告を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品保健部基準審査課）。

(19) 食品からのセレン及びクロムの一日本摂取量に関する調査報告を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品保健部監視安全課)。

(20) 食品からの硝酸塩摂取量に関する調査報告を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品保健部監視安全課)。

(21) 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者研修会(平成16年2月)において, 測定の不確かさの推定について講習を行った。

(22) 保健医療科学院食肉衛生検査コース(平成15年6月)において, 残留抗菌性物質の生化学的検査法について, また, 分析法の評価について講習を行った。また, 同食品衛生管理コース(平成16年1月)において, 汚染物の摂取量調査について講習を行った。

(23) 薬事・食品衛生審議会の農薬・動物用医薬品部会, 食品規格部会, 添加物部会, 新開発食品調査部会, また, 残留農薬等分析法検討会, 第8版食品添加物公定書作成検討会, 既存添加物安全性評価検討会, 香料評価法検討会(以上厚生労働省医薬食品局食品安全部)や外部精度管理調査評価委員会(厚生労働省委託)に協力した。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, 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(以上農林水産省), 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), 農用地土壌及び農作物のダイオキシン類等に関する検討会(環境省委託), 内分泌攪乱化学物質等による食事調査ワーキンググループ会議(環境省委託), 神奈川県化学物質等環境保全対策委員会(神奈川県)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) 農薬及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

前年度に市販食品の残留農薬調査を行った試験溶液をGC/MS(SCAN)で再測定し, 調査対象外の農薬及びその他の化学物質の検索を行った。その結果, ベンゾフェノン, パラジクロロベンゼン, クレゾール及びリン酸トリブチルが肉類及び魚介類から高頻度で検出された(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。

(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スターラーバー抽出法を検討し, 抽出条件の最適化を行った(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。

2. 食品汚染物の調査, 監視及び検知システムの確立とその

応用

(1) ダイオキシン類測定法の開発・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, コプラナーPCBsに対するモノクローナル抗体を用いた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。その結果, コプラナーPCBs由来の毒性等量を把握するスクリーニング法として有用であることを明らかにした(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。

(2) 食品中ダイオキシン類のリスク低減化に関する研究

Ahイムノアッセイを用いて, ダイオキシンの毒性発現に対する植物性食品成分物の影響を検討し, フラボン類, フラボノール類, アントラキノン類などがTCDDによるアッセイ系活性化を抑制する結果を得た(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。

(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ーによってダイオキシン類の一日摂取量を調べ, 平成14年度は1.49 pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。

3. 畜水産食品中の残留動物用医薬品分析法に関する研究

畜水産食品に残留する, 合成抗菌剤のエンロフロキサシン, シプロフロキサシンおよびカルバドックスの代謝物であるキノキサリン-2-カルボン酸の分析法を開発した(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。

4. 照射食品の検知法の開発(国立機関原子力試験研究費)

(1) ESRを用いた検知法について検討を主におこなった。

魚介類, 骨付き肉等について, 線量依存性, シグナルの保持性など検知に必要な種々の特性を調べその有用性と限界を明らかにした。

(2) 照射食品中の蛋白質の変成を免疫化学的に調べ, その検知への可能性を検討した。

(3) 照射食品のDNA断片化を指標とする検知法を検討し, さらに検討を要することが明らかになった。

(4) 電子線照射における線量測定法について検討し, 標準的な方法を確立した。

5. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質(アレルゲン)の確定, 予防・治療法の確立に関する研究(厚生労働科学研究費)

アレルゲンの抗原解析を行った。主要アレルゲンは鶏肉ではトリ血清アルブミン, 果物では低分子量タンパク質, 甲殻類及び軟体動物ではトロポミオシン(TM)であった。魚類血合筋のアレルゲン性は普通筋より弱いこと, ホタテガイTMはメイラード反応に伴い特異的IgEに対する反応性が高まることが明らかにされた。

6. 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(厚生労働科学研究費, 食品安全確保研究)

(1) 安全性審査を終了した遺伝子組換えジャガイモ全8系

統を対象とした定性検知法を開発した。本検知法には8系統を網羅的に検知するためのスクリーニング法、導入されている recombinant DNA に特異的な方法、系統に特異的な方法が含まれる。開発した全ての方法の妥当性を検証するため、 β 機関参加の協同試験を実施した。

(2) 遺伝子組換えジャガイモ NewLeaf ならびに NewLeaf Plus 特異的定量系に加え、スクリーニングを目的とした Cry IIIA 定量系を新たに開発し、これに基づく標準プラスミド DNA 分子の改良を行った。また、未加工ジャガイモから PCR に適合した質をもつ DNA を安定して抽出可能な方法として、CTAB 抽出液を用いた方法を開発した。これら開発された方法を用い、内標比の算出試験、得られた内標比の検証試験 (in house validation) を実施した。

(3) 遺伝的特性を複数併せ持つ新たな遺伝子組換えトウモロコシ品種 (スタック品種) の検知法を開発した。

(4) 現在までに定量分析法が開発されている 6 系統の遺伝子組換え作物 (トウモロコシ 5 系統およびダイズ 1 系統) を対象に、スクリーニング試験を行うことが可能な競合 PCR 法の原理に基づく簡易型定量分析法の開発した。

(5) 遺伝子組換え食品の加工影響を科学的に数値化し、対象検体における定量可能性を明らかにするための検証法について検討をおこなった。

(6) 現在までに開発され公定法とされている遺伝子組換えトウモロコシ 5 系統およびダイズ 1 系統を対象とした定量分析法における安定性の向上を目的に、使用試薬等についての改良を行った。また、改良後の定量分析法を用いてコラボレーションスタディーを実施し、その妥当性について検証した。さらに定量分析実施可能な定量 PCR 機器の拡充を目的に、基幹機種を用いた検証試験を実施した。

(7) モデル加工食品を使用した遺伝子組換え食品定量分析法の適用可能範囲の検証

現行の定量分析法の加工食品への適用可能性について検証するため、複数のモデル加工食品を対象とし検証した。

7. 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 (厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)

遺伝子組換え食品のアレルギー性評価のための動物モデルの検討を行った。

8. 担子菌類中の有害物質の評価に関する研究 (厚生労働科学研究)

(1) 担子菌類中の有害成分と考えられている agaritine と、その代謝物を化学合成した。また agaritine の LC/MS/MS を用いた高選択的高感度分析法を開発した。この方法を用い Agaricus 属キノコおよび Agaricus 属以外の各種キノコを分析し、キノコ製品中およびマッシュルーム (Agaricus bisporous) 中の含有量を明らかにした。

(2) アガリクスを含めたキノコ類中の金属を、化学形態も含めて解析することにより、キノコ類を評価することを目的とした。対象元素を選択するために、きのこ類中の金属につ

いて文献調査を行い、有害金属と必須金属の両方に関する情報を収集することができた。

9. 新開発食品の安全性・有効性に関する研究 (HS 財団受託研究)

(1) - カロチン及びβカロテンを混餌投与して、抗アレルギー活性を評価した。- カロチン摂取は、免疫により Th2 側にシフトした Th1/Th2 バランスを Th1 側へ調節することで、即時型アレルギー反応を抑制することを明らかにした。

(2) リンゴ縮合型タンニン (ACT) を OVA の経口摂取感作誘導 W/W マウスに経口摂取させ検討した。その結果、ACT は経口感作誘導による TCR γ -Tcell の減少を抑制することにより、経口感作を抑制し、経口免疫寛容を誘導する可能性が示唆された。

(3) コンドロイチン硫酸を連続投与して *in vivo* の抗アレルギー活性を評価した。即時型アレルギーに対する CS の経口的活性を評価したところ、即時型反応に抑制が認められ、抗アレルギー活性の賦与が示唆された。またこれらの活性は、Th2 型タイプのサイトカイン抑制によるもので、能動的な全身性の過剰免疫抑制による可能性が示唆された。

10. 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 47 カ所での食品中汚染物検査データ 22 万件を収集し、食品中の汚染物の検出率、複数の汚染物による汚染状況を調査した。汚染物摂取量調査では、全国 10 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・食品安全確保研究)。

11. 分析値の信頼性確保に関する研究

(1) 均一化した魚試料を用いて、ダイオキシン分析の内部精度管理法を検討した。粉碎した茶試料を用いて β 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。ダイオキシン分析精度管理試料 (魚) を作製した (厚生労働科学研究費食品・食品安全確保研究)。

(2) 非競合 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) 分析の不確かさの推定方法を検討した。

12. 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

食品中特定原材料検出のための ELISA キット 10 種類の inter-laboratory validation を実施した (厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。

13. 必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究
2002～2003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・食品安全確保研究)。
14. 食品香料の規格および摂取量に関する研究
18類の食品香料約3000化合物について,食品香料の規格のあり方を検討するために,国内各社で設定されている規格を調査した。また,各化合物につき,年間使用量およびPCTT法による推定摂取量を求めた。(厚生労働科学研究費・食品安全確保研究)。
15. 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
チオレドキシシン過剰発現および遺伝子欠損マウスなどとの比較を含め,骨髄細胞における必須金属や硫黄の存在状態分析を,HPLC/HR-ICP-MS法により解析した。
16. 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を改訂するために,ICP-MSを用いるウラン測定法とプルトニウム測定法につき検討した。

食品添加物部

部 長 棚 元 憲 一

概 要

当部における主要業務は,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。加えて「食品添加物公定書」の改訂及び「食品中の食品添加物分析法」に関する調査・研究を行った。

近年頻発している食品添加物関連の社会問題に対する行政対応として,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等の作業に追われた。また当部の大きな業務の一つである食品添加物公定書編纂に関しては,第8版の改訂を目指して食品添加物公定書検討委員会及び作業部会を結成し,活発な改訂作業を行った。平成17年3月を目途にまとめる予定となっている。上記の未指定添加物の国主導による指定化,既存添加物の公定書への掲載等を含め,近年の添加物問題を反映して多大な規格基準策定作業が集約されることになる。

人事面では,平成15年10月1日付で多田敦子博士が国立がんセンター研究所から第2室に異動した。また同博士は平成16年4月1日付で主任研究官に昇格した。

海外出張としては,秋山卓美主任研究官が米国ワシントン州立大学生物化学研究所における一年間の留学を終え平成15年8月3日に帰国した。また,河村葉子第三室長が第61

回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためローマ(平成15年6月9日～21日)に出張した。

業務成績

(1) 食品中の食品添加物の分析法では,強化剤L-アスコルビン酸2-グルコシドの食品中の分析法,セミマイクロポストカラム誘導体化HPLCによる生鮮野菜中の亜塩素酸塩の分析法を策定した(食品添加物策定費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(2) 未指定添加物の確認試験法に関する検討では,地方衛生研究所2機関,指定検査機関3機関の参加により,サイクラミン酸とTBHQのLC/MS,GC/MS,GC/FIDによる確認試験法のバリデーションを試みた(未指定添加物対策費,医薬食品局食品安全部監視安全課)。

(3) 新規指定添加物の規格設定では,L-アスコルビン酸2-グルコシド,リン酸三マグネシウム等につき規格の設定に関する検討を行った。(食品添加物策定費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(4) 国際的な食品添加物の指定に関する調査では,国際的に汎用されている4種のポリソルベート,11種の加工デンプン,6種香料等につき,国主導で規格設定に関する検討を実施した(食品添加物策定費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(5) 食用黄色5号アルミニウムレーキの純度試験中,副成色素の試験法を検討した(食品添加物策定費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(6) マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調査では,地方衛生研究所6機関の参加により,保存料と着色料の摂取量調査を実施した(食品添加物の一日摂取量調査費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(7) 第8版食品添加物公定書作成準備のため,改正すべき品目の各条,及び新規収載候補とされる既存添加物品目の規格試験法案の妥当性について検討し,内容を整備した(食品添加物基準策定費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(8) 器具及び容器包装の告示試験法のうち,有害試験の使用や精度管理等で問題がみられた10試験法について,改正案を作成した(容器包装規格基準等作成費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(9) 紙製器具及び容器包装に含有されるビスフェノールA,ベンゾフェノン類等の溶出について調査を実施した(容器包装規格基準等作成費,医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(10) 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(医薬食品局食品安全部基準課),新開発食品検討調査部会新開発食品評価第一調査会(医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室),医薬品添加物規格検討委員会(医薬食品局審査管理課),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,国際調和検討委員会,伝達性海綿状脳症対策調査会,保険医療専門調査会(医薬食品局審査管理課),

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，第 8 版食品添加物公定書作成検討委員会及び同作業部会，内閣府食品安全委員会における遺伝子組換え食品等専門調査会，器具・容器包装専門調査会，及び新開発食品専門調査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

標準添加法を用いたヘッドスペース - GC/FID (MS) による天然香料中の残留溶媒分析法の共同実験を行った (厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(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

食品添加物「ルチン(抽出物)」のうち「ソバ全草抽出物」の成分分析法を開発するために，ソバ植物体中のフラボノイドの HPLC 分析を行った (厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(3) 天然食品添加物の規格基準策定に関する研究

天然着色料タマネギ色素の主成分の分析を行った。各種増粘多糖類の構成糖の分析を行った (一般研究費)。

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に関する研究

ソルビン酸の行政試験結果をデジタル収集し，食品中のソルビン酸含有状況をデータベース化した。食品をマーケットバスケット法による食品群へ組み替えて一日摂取量を推定したところ，マーケットバスケット法や，生産量統計から得られている値とほぼ同等な値となった。(厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)

(2) 食品中の未指定添加物の分析法の開発

未指定添加物の分析法として，チリ製品中のスダン色素，牛乳中の亜塩素酸の分析法を作成した (厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(3) 既存添加物の安全性確保上必要な品質問題に関する研究

突然変異原性試験実施品目メバロン酸，没食子酸，ログウッド色素等の既存添加物の成分研究を行った (厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

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

塩化ビニル及び塩化ビニリデン試験法について，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，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(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，合成樹脂規格及び溶出試験法について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提案した (厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(3) リサイクル包装材の安全性確保に関する研究

我が国の再生ポリエチレンテレフタレートについて，残存する揮発性物質，アルデヒド類，オリゴマー，金属類等について調査を行った (厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(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，上市前の玩具 500 検体の調査を行うとともに，規格値及び補正值について検討を行った (厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(5) ポリエチレンテレフタレート中のホルムアルデヒド，アセトアルデヒド及びオリゴマーに関する研究

ポリエチレンテレフタレート (PET) 中のホルムアルデヒド，アセトアルデヒド及びオリゴマーの分析法を確立し，容器包装中の残存量を分析するとともに，PET ボトル入りミネラルウォーター中の含有量についても調査し，これらに影響を与える因子を明らかにした。

(6) 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，人由来のレセプターを介したレポータージーンアッセイにより，エストロゲン活性及び抗アンドロゲン活性を検討した (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遺伝子を導入したトランスフェクタント株における遺伝子発現を解析した (厚生労働科学研究費，医薬食品局審査管理課)。

5. その他の研究

(1) 無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究

医薬品の無菌製造法に関する日本版「無菌医薬品製造に関するガイドライン」案を作成した。さらに国際規格を反映した日局微生物試験法の充実を目指し，「微生物の迅速検出法の日局導入」，「日局指定菌株の特性と維持管理」の日局導入評価研究を行った。(厚生労働科学研究費，医薬食品局審査管理課)

(2) エイズおよび関連する新興・再興ウイルス感染症の医薬品候補物質のスクリーニングと新薬開発に向けた研究

企業，大学及び国公立研究所から寄せられた合計 443 サンプルについて抗 HIV 活性スクリーニングを行い，マイクロプレート法，Magic-5 アッセイそれぞれ 15 サンプルに活性が認められた。さらに，特に強い作用を示した薬剤について作用機作，及び薬剤耐性臨床分離株に対する作用等の検討を加えた。(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 15 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、カピ毒の検査法に関する研究を進展させた。業務関連では貝毒検査の制度管理、世界各国の乳及び乳製品の微生物規制状況調査を行った。また、保健医療科学院において開催された食肉衛生検査コース、食品衛生管理コース、食品衛生監視コースにおいて山本茂貴部長、五十君静信第 1 室長、町井研士第 2 室長が副主任を務めコースの運営に参加し、講義も担当した。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) カンピロバクターの病原性に関する研究 4) 貝類における腸炎ピブリオ、カキにおけるノロ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 15 年 8 月より、朝倉宏博士を研究員として採用した。また、奥谷晶子博士、山崎学博士を厚生労働科学研究費補助金の流動研究員として引き続き採用した。静岡県から 1 名、岡山市から 1 名、韓国から 2 名、法政大学から 1 名の研究生、東京家政大学から 3 名の実習生を受け入れた。海外出張に関しては、山本茂貴部長が平成 16 年 3 月 1 日から 6 日まで第 4 回食品及び栄養安全に関するアジア会議に出席のためインドネシアに出張した。また、平成 16 年 3 月 27 日から 4 月 1 日まで第 36 回 Codex 食品衛生部会に出席のため米国ワシントン DC に出張した。五十君静信第 1 室長は 2 月 1 日から 2 月 7 日まで FAO/WHO の *Enterobacter sakazakii* の専門家会議に出席のためスイスジュネーブに出張した。また、3 月 1 日から 7 日まで遺伝子組換え体の環境放出および食中毒に関する情報交換のため米国ワシントン DC に出張した。鈴木穂高研究員は平成 16 年 3 月 15 日から 1 年間ペンシルベニア大学へ出張した。

研究業績

平成 15 年度は 1. 食品中の微生物のリスク評価に関する研究 (厚生労働科学研究) タイにおける赤貝消費に伴う腸炎ピブリオのリスク評価を昨年度に継続して行い、日本でのリスクアセスメントモデル構築の基礎とした。カキにおけるノロ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基礎となる。

2. ピブリオバルニフィカスによる重篤な疾病に関する研究 (厚生労働科学研究) 汽水域に生息する魚介類はピ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。15 年度はこれま

での全国患者発生推計等疫学的調査と、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 10 年で 90 例ほどの患者発生があり、年間 170 名の患者発生が推計された。また、有明海沿岸地域で特に多くの患者が報告されており、十数%が死亡していた。死亡した患者はいずれも肝硬変等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研究 (厚生労働科学研究) 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確認されなかった。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が分離された。特に肉類の汚染率は高かった。一方、病原性の強い血清型の分布は食品によって異なることが明らかとなった。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事から、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。8. 食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究 (厚生労働科学研究) 食品におけるカンピロバクターおよびリステリアの耐性株の出現につき検討を行った。

衛生微生物部

部 長 高 鳥 浩 介

概 要

当部の主要業務は、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であり、構成する 4 室でそれぞれ継続実施してきた。

人事では、平成15年10月1日付けで相原真紀博士が研究員として採用され、第三室に配属された。

客員研究員として小沼博隆教授(東海大学海洋学部)、協力研究員として服部誠助教授(東京農工大学)、角田正史助教授(北里大学医学部)、太田利子助手(相模女子大学)を受け入れ、前年に続いて精力的に共同研究を進展させた。

高鳥は、国立保健医療科学院の併任、食品衛生に関する自治体職員の指導を担当した。それに併せて小西、工藤は国立保健医療科学院研修講師、宮原は地研職員を対象とした衛生微生物技術協議会講師として赤痢菌の新検出法を紹介し、工藤は食品衛生指定検査機関協会微生物研修会講師として派遣された。

高鳥、小西は第38回日米有毒微生物専門部会(UJNR)の日本側委員として参加した。会期は11月10-14日、科学セッションは当所の講堂で開催し、細菌、マイコトキシン等に関する研究報告を行った。

食品安全委員会専門委員、薬事・食品衛生審議会臨時委員、農林水産消費技術センター食品安全管理システム(ISO/TC34WG8)専門分科会委員などに協力した。

海外出張では、小西はJICA技術移転でマレーシア・クアラルンプールに7/22 - 8/30出張し、マイコトキシン技術指導を行った。小西、宮原は11月23-28日に国際医療団による技術指導の講師として、フィリピンのマニラ National Institute of Health, University of the Philippines に出張し、小西はマイコトキシンと真菌、宮原は食中毒細菌の講義と実習を行った。宮原は、9月14-18日に The 117th AOAC International Annual Meeting and Exposition に参加した。

業務成績

1. 規格・規準・行政試験研究など

乳・乳製品の微生物規準等の検討

昭和26年厚生省令第52号に規定された乳・乳製品である生乳、牛乳等の規格の見直し作業を進める検討に入った。魚介類中の微生物規準等の検討

コーデックスにおいて進められている腸炎ビブリオと魚介類のリスク評価に資するデータ収集について協力した。リンゴ果汁中に含まれるパツリンの分析法の策定とコラボラティブ試験

リンゴ果汁中のパツリンの規格基準が設定されるのに伴い、パツリンの分析法の策定と妥当性試験を12機関で行った。

国内流通食品・食品原料のマイコトキシン汚染実態調査

我が国で流通している食品・食品原料のマイコトキシン汚染実態を把握するために全国を5ブロックにわけ調査を行った。対象食品・食品原料およびマイコトキシンは以下の通りであった。リンゴ製品(リンゴジュース、リンゴジャム、幼児用リンゴ製品)などのパツリン、ベビーフード中のデオキシニバレノール、小麦粉中のデオキシニバレノール、コーン製品(コーンフレーク、スイートコーン、ポップコーンな

ど)中のフモニシン汚染を測定した。

トータルダイエツト標品中のカビ毒汚染調査

国民のカビ毒に対する暴露実態を把握するために国民栄養調査の結果から作られたトータルダイエツト標品に含まれるフモニシン、ゼアラレノンの汚染量を調査した。

生乳中のアフラトキシン M1 汚染調査

乳牛飼料のアフラトキシン B1 汚染検出率が高いことを受けて、全国120箇所の生乳生産業者から生乳を定期的に採取し、アフラトキシン M1 の測定をおこなった。

2. その他

JICA 派遣研修生の技術講習を行った。

研究業績

厚生労働科学研究

「サルモネラ制御に関する食品の高度衛生管理に関する研究」

サルモネラ食中毒の原因食品として鶏卵を用いた食品が重要であるが、鶏卵の取り扱い及び液卵の製造について調査解析を行った。鶏卵の生産・流通における管理の重要性と液卵における製造工程の高度衛生管理の重要点を整理し、安全な食品の供給について明らかにした

「食品企業における健康危機管理に関する研究」

調査研究として「食品に付着・汚染する真菌の研究」を行った。備蓄玄米と前年産玄米の真菌汚染検査から、真菌定量と同定を行い備蓄米での真菌汚染の現状を報告した。

「抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究」

抗菌剤として生活用品で用いられるイミダゾール系防黴剤(TBZ)及び界面活性剤(塩化ベンザルコニウム)の真菌による抵抗性を *in vitro* で検証し、抗菌剤入り生活用品には添加量で必ずしも効果期待できないことが分かった。

「居住環境に基づく感染性疾患とその予防に関する研究」

居住環境にみる真菌の迅速かつ簡易な手法の評価を二重蛍光染色法及び市販ファンギフローラ Y による蛍光測定から良好な結果が得られた。また、感染性疾患との関わりから環境中の真菌の動態を把握した。居住環境の中でも湿性な環境である水系環境は特異な真菌生態を有していることがわかった。

「かび毒試験法の改良に関する研究」

オクラトキシンの分析法のコラボラティブ試験を行った。小麦、コーン、干しぶどうおよび生コーヒについてイムノアフィニティ法と多機能カラム法を検討するために妥当性試験を6機関で行った

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

「健康被害をもたらす有害生物の制御・処理技術の開発に関する研究」

室内空気中のアレルゲンとしての真菌細胞の粒径分布を電気シグナルで測定するための研究を行い真菌細胞の粒径測定とその分布を解析することが可能となった。

「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」

食中毒予防効果のある糖ペプチドの検索および食中毒細菌と結合能力のある糖ペプチドを用いた食中毒の新規検査法の開発を行った。糖ペプチドと食中毒細菌との特異的な結合作用を利用して、腸管内で結合し感染予防効果を有する糖ペプチドをダイズ、チーズホエーなどの食品成分からその効果を明らかにし、さらに腸管出血性大腸菌と特異的に結合する鶏卵由来のオボムチン糖ペプチドを用いて、食中毒の新規検査法の開発を行った。

「医薬品等における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」

ヒトの CD14, TLR2, TLR4, MD-2 といった分子を連結したキメラプラスミドを細胞に導入することでヒトでの活性を正しく反映した菌体成分検出系を構築し得ることを示した。

「Toll-like receptor 4 結合分子 MD-2 の機能解析と創薬への応用」

エンドトキシンの認識にかかわる CD14, TLR4, MD-2 分子のうち MD-2 はエンドトキシン認識に加え TLR4 の機能発現にも必須であることを明らかにした。

日本学術振興会科学研究

「感染症に対する内分泌かく乱物質の影響についての研究」

内分泌かく乱作用を有すると考えられる化学物質のうちカルバリルとアラクロールについて、エンドトキシンにより誘発される一酸化窒素産生に対する抑制作用機序を検討し、エンドトキシンにより活性化される NF- κ B の抑制が原因であることを突き止めた。

「真菌性ズーノーシスの多様化とその発症要因の解明」

住環境にみる真菌性ズーノーシスおよび原因真菌について公衆衛生学的観点から菌学・生態学、疫学、病態的研究を行い、真菌症の多様化を確認した。特にズーノーシス症例が従来の報告と比較してどのように変化しているか重点的に調査研究した。

「外断熱工法と居住空間のカビ防止に関する研究」

外断熱工法および内断熱工法による真菌汚染の被害程度を住宅及び病院で比較した。その結果外断熱工法による真菌汚染は一般に低いことが分かった。

環境省「感染症に及ぼす内分泌かく乱物質の影響に関する研究」

内分泌かく乱作用を有すると考えられる化学物質のうちいくつかはエンドトキシンの致死活性を上昇することを見出した。

新興感染症に関する研究として伝達性海綿状脳症に関連するプリオン蛋白質の特異性を解析し、ヒトグリオブラストーマ細胞株 T98G が産生する酵素処理抵抗性プリオン蛋白質は細胞膜上に存在して非イオン性界面活性剤に可溶性である事を明らかにした。

有 機 化 学 部

部 長 奥 田 晴 宏

概 要

平成 15 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 4) MF タンパク質科学による創薬研究 5) 医薬品の品質確保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、「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」、「超短半減期核種の新規導入反応の開発及び PET 用イメージング剤への応用」に関する研究を行った。今年度新たに「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」を実施した。

人事としては、山越葉子主任研究官が退職され、カリフォルニア大学サンタバーバラ校研究員となられた。併せて、研究の進展に伴い、丹野主任研究官が第一室に、袴田研究官が第二室の所属となった。

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。

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）、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。新たに協力研究員として貝沼（岡本）章子助教授（東京農業大学応用生物科学部）、西川可穂子博士（防衛医科大学校）の参画を得て、NMR を用いた研究を実施している。

国際会議のための外国出張としては、奥田が平成 15 年 7 月 13 日より 17 日（米国、ワシントン DC）および平成 16 年 3 月 15 日～21 日（英国、ロンドン）で開催された日米 EU 医薬品規制調和専門家会議に出席した。

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

奥田、末吉客員研究員及び栗原第二室長は厚生労働省日本薬局方部会名称調査会あるいは化学薬品委員会委員として、日本薬局方の規格の作成、並びに収載品の化学名や構造式の決定と改正に従事した。奥田はまた、医薬部外品及び化粧品部会の臨時委員あるいは新医薬品の専門委員等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) 設計に基づきクマリン誘導体の合成を検討した。(一般研究費,平成14-15年度)
- 2) ヒドロキシアミジン類および関連誘導体を合成した。さらに,合成した化合物にフェントン反応を行ない,NO関連の生理活性に有望であることを見出した。(一般研究費,平成14-15年度)
- 3) 合成したフラレン誘導体を前駆体として用いて医療材料に用いるための高分子化を検討した。前年度に続き,新規な水溶性医療材料を指向したアミジノ誘導体を合成した。(一般研究費,平成14-15年度)
- 4) グリコシド結合開裂をトリガーとしてハイドロキノンまたはキノンを解離する化合物群の設計・合成を行った。(一般研究費,平成15年度)
- 5) 光照射下,NOを発生する化合物として2-アミノ9-ニトロアクリジンN-オキシドを合成した。(一般研究費,平成11-16年度)
- 6) 抗腫瘍活性化合物として分子内にN-オキシド基を持つ水溶性化合物を合成した。(一般研究費,平成13-16年度)
- 7) カテキンの立体構造を平面に固定した平面型カテキンの細胞膜透過性を増強させる目的で,アルキル側鎖を有する誘導体を合成した。(文部科学省科学研究費補助金,平成14-16年度)
- 8) 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を骨格とした化合物群の合成を行った。(一般研究費,平成14-16年度)
- 9) 抗エストロゲン作用をメカニズムとする抗腫瘍薬の開発を目的として,タモキシフェンの作用機構と毒性発現機構に基づいた誘導化を行った。(厚生労働科学研究費補助金,平成14-16年度)
- 10) 紫外線照射によって引き起こされるラジカル毒性の化学的解析を行った結果,フラボノイド系抗酸化剤がその予防に有効であることが予測された。(厚生労働科学研究費補助金,平成14-16年度)
- 11) 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)
- 12) 固相担体をシリル源とする簡便なアセタール化反応を検討した。(一般研究費,平成15-16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) 赤ワインの抗酸化成分のレスベラトロールは銅イオン存在下,塩基選択的にDNA損傷を誘発することを明らかにした。(一般研究費,平成9-16年度)
- 2) カテキンやケルセチン等,代表的なフラボノイドについて抗酸化作用とprooxidant効果を解析して,構造との関係について検討を行った。(一般研究費,平成12-16年度)

3) 光アレルギーが問題となっているニトロムスク系香料は,還元剤存在下,光照射すると活性酸素を発生してDNA障害を引き起こすことを明らかにした。(一般研究費,平成14-16年度)

4) psilocinの有機酸素ラジカルに対する反応を速度論的に解析して,ラジカル消去能と構造との相関を検討した。(厚生労働科学研究費補助金,平成14-16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) 走査型トンネル顕微鏡(STM)による解析により適した分子を合成した。(一般研究費,平成13-15年度)
 - 2) 高分解能核磁気共鳴装置(NMR)を用いたP2X受容体のATP結合部位の立体構造解析を行った。(一般研究費,平成13-15年度)
 - 3) VDR(ビタミンDレセプター)の新規リガンドの合成を行った。(一般研究費,平成14-15年度)
 - 4) 自己組織化し,ヘリックス構造を形成す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)
 - 5) 前年度に設計した包接化合物の化学合成を行った。(厚生労働科学研究費補助金,平成14-15年度)
 - 6) 不溶性でX線解析の困難なP2X受容体の立体構造を類似の参照タンパクを用いてホモロジーモデリングした。(一般研究費,平成15年度)
 - 7) pH変化に耐性のある細胞を用いて,細胞内と細胞外のpH変化について,³¹P-NMRにより解析した(一般研究費,平成15年度)
 - 8) タモキシフェンとその誘導体,および代謝モデル反応によって合成した酸化体のDNA損傷能を金属イオン存在下,解析した。(一般研究費,平成14-16年度)
 - 9) 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と特異的に相互作用するhexopyranoseを有する化合物群の合成を行った。(一般研究費,平成14-16年度)
 - 10) アンカー型ビタミンD3アナログの設計と合成を行った。(文部科学省科学研究費補助金,平成15-16年度)
4. 医薬品の品質確保に関する研究

1) CTD様式申請における製造方法の変更に関する研究を行った。(厚生労働科学研究費補助金,平成15-17年度)

以上の研究は,清水健彦,樋口 創(芝浦工業大学工学部:浦野四郎教授),野本哲史,増田 雄(日本大学生物資源科学部:奥忠武教授),山本恵美子(共立薬科大学薬学部:望月正隆教授),中村友里子(東京理科大学理学部:斎藤慎一助教授)及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は日本農芸化学会2003年大会(横浜)日本ビタミン学会第55回大会(島根),第13回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(千葉),第10回日本がん予防研究会(札幌),第25回日本フリーラジカル学会(東京),12th Workshop on Vitamin D(Maastricht, The Netherlands),第40回化学関連支部合同九州大会(北九州市),第62回日本癌学会総会(名古屋),第52回応用糖質科学大会(仙台),The

ASBMR 25th Annual Meeting (Minneapolis, USA), 第 18 回生体機能関連化学部会・第 7 回バイオテクノロジー部会(熊本), Fifth AFMC international Medicinal Chemistry Symposium AIMECS 03 (京都), 第 36 回酸化反応討論会(東京), 第 40 回ペプチド討論会(千葉), 第 29 回反応と合成の進歩シンポジウム(岐阜), 天然有機化合物討論会(京都), 第 47 回日本薬学会関東支部大会(東京), IKCOC-9 (京都), Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research, Asia (ソウル, 韓国), 10th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (Seattle, USA), 日本環境変異原学会第 32 回大会(津), 日本フリーラジカル学会関東部会(東京), 第 1 回日本カテキン学会(横浜), 日本化学会第 84 春季年会(西宮), 日本薬学会第 124 年会(大阪), 日本農芸化学会 2004 年度大会(広島)で発表した。

また論文発表としては, Chem. Res. Toxicol., J. Org. Chem., Biosci. Biotech. Biochem., J. Nat. Prod., J. Appl. Glycosci., Chemistry Eur. J., Bioorg. Med. Chem. Lett., J. Bone Miner. Res. Suppl., Tetrahedron Lett., Peptide Science, Mutat. Res., Org. Biomol. Chem., Chem. Biochem. Interactions, ファルマシア, ビタミン, 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 15 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関する研究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, 昨年度に続き, 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の研究を進めた。

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型を明らかにした。今後の薬剤の安全性評価や適正使用に必要とされる多くの基盤的情報が得られている。

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。本年度においては, 人事院の監査を受けた。

外国出張は, 以下の通りである。澤田部長, ICH 免疫毒性専門家会議に出席(平成 15 年 10 月 7 日～10 月 11 日, ロンドン); 澤田部長, 韓国医薬品庁国際シンポジウムで発表(平成 15 年 11 月 5 日～7 日, ソウル); 中村研究員, 第 60 回米国アレルギー学会で発表(平成 16 年 3 月 19 日～23 日, サンフランシスコ)。

研究業績

1. 免疫系細胞の機能に関する研究

(1) 「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ドランス案の作成を行うと共に 2003 年 ICH 大阪会議で免疫毒性試験がトピックス化されたことに伴い, ICH でのガイドライン作成に向けたアンケート調査を開始した(厚生科学研究費)。また, 含窒素系農薬とフタル酸エステルをモデル系として, 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, 転写因子 Egr-1 の発現変化が有用なマーカーとなり得ることを示唆する結果を得た(厚生科学研究費)。さらに, 環境要因と小児のアレルギー発症との関係を調べるため, 多摩市と旭川市の 3 歳児 147 名を対象にアレルゲン特異的 IgE 抗体価等を指標とする疫学的調査研究を行った(厚生科学研究費)。

(2) 遺伝子組換え食品に発現されている導入タンパク質のアレルギー性評価に関する研究として, 以下の検討を行った(厚生科学研究費, 重点支援研究費)。

1) アレルゲン予測の解析法の検討。既存アレルゲンと新規タンパク質の相同性を検討するための種々のバイオインフォーマティクス手法を比較検討した。また, B 細胞エピソードの相同性も考慮に入れたバイオインフォーマティクス手法の開発に着手した。

2) 食物アレルギー動物モデルの開発。マウスを用いる経口感作について, 数種の系統の間の易感作性の相違や投与時の溶媒の影響について検討を行った。卵白アルブミンを抗原とした経口感作では, マスト細胞の欠損している W/W^v マウスが, 最も被感作能が高いことを明らかにした。また, 平成 15 年度より, 動物モデルを用いる食物アレルギータンパク質の評価に関する国際共同バリデーション試験に参加し, 検討を開始した。

3) アレルゲンの分解性試験。タンパク質の人工胃液によるインビトロ分解性試験に関する国際標準プロトコール作成に関与した。また, 卵白中の主要なアレルゲンであるオボムコイドを用いて, 人工胃液により分解された断片と卵白アレルギー患者血清の反応性について検討を行い, 分解による反応性の変化を詳細に検討した。

4) 新規産生タンパク質と患者血清との反応性に関する検討。新規産生タンパク質 CP4-EPSPS, CryIAC に対するアレルギー患者血清中 IgE 抗体の反応性を, ELISA 及びウエスタ

ンプロット法で検討し、いずれのタンパク質に関しても、陰性の結果を得た。

5) 遺伝子組換え新規蛋白質の大腸菌での調製。組換え Cry1Ab 及び Cry9C タンパクの大腸菌における発現を検討した。

(3) 環境化学物質並びに薬物による過敏症亢進に関する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ともに、それら因子の産生を制御する転写因子等を中心に DNA マイクロアレイを用いて解析を行った(特別研究費、文部科学省科学研究費)。また、イヌのマスト細胞に存在する高親和性 IgG 受容体の構造解析並びに受容体を介する情報伝達系の解析手法を検討した(文部科学省科学研究費)。

(4) 薬物アレルギーのインビトロ試験法を開発する目的で、薬物のタンパク質付加体生成の検討を行った。また、II 型主要組織適合性抗原(MHC class II)結合性ペプチドへの薬物の結合を、RI 標識ペプチドを用いて評価する系を開発し、薬物のペプチド結合性とアレルギー性との相関を解析した。

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

中枢神経系における OBCAM(オピオイド結合性細胞接着分子)の機能解明を目的として、ウシ及びラット脳より GPI アンカー型糖タンパク質の抽出及び OBCAM の精製法を検討し、さらに糖鎖解析を行った(文部科学省科学研究費)。

3. モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究

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 に TAT ペプチドを連結させて RI 標識した。これをマウスの腹腔内に投与し、脳内移行性を検討した。

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)につき、以下の研究を行った。

(1) 前年度に引き続き、抗不整脈薬、ベータ遮断薬、ステロイド薬、抗てんかん薬等の薬剤反応性遺伝子(CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, EPHX1, ABCB1, SLC22A1, SLC22A2, NR3C1, AHR, SCN5A 等)につき、一塩基多型等を主とする多型解析をダイレクトシーケンシング法により行った。また、ABCB1, UGT1A1, UGT2B4, UGT2B7, CYP3A4, CYP3A5 等の一部の遺伝子については、見いだした一塩基多型等を利用して、遺伝型(ハプロタイプ)の同定・分類を行った。

(2) 心臓のナトリウムチャンネル SCN5A 遺伝子において新たに見いだしたアミノ酸置換を伴う一塩基多型に関して機能解析を継続し、機能変化を示すものを見いだした。また、CYP1A2, CYP2C8, SLC22A1, SLC22A2, AHR, GR 遺伝子で見いだされた新規多型についても機能解析を開始した。

(3) 薬物トランスポーター MDR-1(ABCB1)及びグルクロン酸抱合酵素 UGT1A7-10 の遺伝子多型の迅速・簡便な遺伝子診断法に関する検討を加えた。

代謝生化学部

部長 井上 和 秀

概 要

平成 15 年度の研究業務として、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、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、特記事項はなかった。

研究業績

1. 白血球の運動代謝制御に関する研究

(1) 白血球のケモタキシス運動をペプチドで制御する手法を開発した。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)

(2) コフィリン結合蛋白を免疫沈降法で検討した。(文部科学省科学研究費)

(3) 白血球のアクチン制御蛋白の動態に対する内分泌攪乱物質の影響を検討した。(環境省地球環境保全予算)

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) 内分泌攪乱物質が食細胞機能に及ぼす影響について、蓄積したデータをもとに、総合評価を行った。(環境省地球環境保全予算)

(2) 食細胞機能発現における情報伝達系チロシンキナーゼの役割に関して、RNA 干渉法(siRNA)を用いて検討し、チロシンキナーゼ間の機能の違いについて解析を行った。(ヒューマンサイエンス振興財団補助金)

(3) 食細胞分化における転写因子の活性変動に対するインディルピンの効果を検討した。(厚生労働科学研究)

(4) 食細胞の活性酸素産生機能獲得に対する酸化ストレス誘起性化学物質の影響を検討した。(環境省地球環境保全予算)

3. 脂質の代謝・動態の制御に関する研究

肝からの VLDL 分泌の制御に関する研究では、コレステリルエステル合成阻害が肝中性脂質代謝に及ぼす影響を解析し、阻害による細胞内遊離コレステロール量の増加は核内受容体 LXR の活性化をもたらすものの、中性脂質合成を促進する転写因子 SREBP-1c の発現増加にはつながらないことを示した。(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を行い、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-タ-等)の遺伝子型(ハプロタイプ)との関連を調べた。その結果, 代謝率, 腎排泄等の薬物動態異常と相関する複数のハプロタイプが明らかとなった。(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) 末梢細胞へのコレステロール蓄積を防ぐにはHDLとして運び出す必要がある。この過程に必須の膜トランスポーター ABCA1 に着目し, 苔から抽出した化合物のなかから, 核内受容体 LXR を活性化し, マクロファージの ABCA1 遺伝子発現と HDL コレステロール排出を促進する化合物を見いだした。

(2) 新たなコレステロール低下薬として期待される FXR アゴニストについて, 生理的リガンドである胆汁酸の構造活性相関を解析し, 位の置換基効果を明らかにするとともに, 側鎖のアルコールへの転換が細胞への輸送効率増加によるリガンド活性の上昇をもたらすことを示した。

(3) 脳腫黄色腫症(CTX)や Zellweger 症候群などの先天性胆汁酸代謝異常で蓄積する胆汁酸生合成中間体が極めて強力な FXR リガンドであり, FXR 標的遺伝子の発現誘導を介して胆汁酸の生合成および細胞外への排泄を制御できることを明らかにした。(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制御研究

脳卒中で傷害を受けやすい海馬の神経機能はグリア細胞により制御されており, またその障害にはグリア細胞 P2X4 受容体が強く関係している。そこでグリア細胞の ATP 受容体発現を制御する核内受容体に関する研究として各種レチノイン酸受容体作用薬の P2X4 受容体遺伝子発現量に対する作用を検討したところ, 9-*cis* レチノイン酸が, ミクログリアの P2X4 受容体 mRNA 及びその機能を増大させることが明らかとなった。(医薬品機構研究費)

7. 医薬品等の中樞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, 脊髄後角の活性型ミクログリアに高濃度に発現した P2X4 の活性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) 難治性疼痛発現における ATP 受容体を介するグリア-ニューロン相互作用の役割研究では, 神経因性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。(文科省科学研究費)

(3) 細胞外 ATP を介したアストログリア-ニューロン相互調節機構の解明研究では, アストロサイト間の情報連絡“gliotransmission”は, 主にアストロサイトから放出された ATP によって形成されていた。アストロサイト由来 ATP は, 近傍シナプスにも作用し, 海馬の興奮性シナプス伝達を, きわめてダイナミックに抑制した。アストロサイトは自発的 ATP 放出能を有し, 海馬シナプス伝達を恒常的にも制

御していた。(文部科学省科学研究費)

安 全 情 報 部

部 長 森 川 馨

概 要

安全情報部は, 平成 15 年 4 月 1 日, 化学物質情報部から新たに医薬品, 食品微生物及び食品化学物質の安全性情報に関する業務が加わり 5 室体制となった。

主たる業務としては, 医薬品及び食品の安全性に関する海外からの緊急情報及び学術情報を「医薬品安全性情報」「食品安全情報」として定期的に発行すると共にホームページにおいて提供した。また化学物質の安全性に関する国際協力事業を行った。また, 所内の研究情報基盤としてのネットワークの整備及び図書サービス業務等を行った。

人事面では, 平成 15 年 4 月 1 日付で大阪支所の辻澄子室長及び石光進室長がそれぞれ第一室長及び第四室長, 旧化学物質情報部の中田琴子室長が第五室長, 食品衛生管理部の春日文子室長が第二室長に配置換となり, 山本都主任研究官が第三室長に昇任した。また, 同年 4 月 1 日, 畝山智香子主任研究官が病理部より第三室に配置換となり, 同年 6 月 1 日より 12 月 15 日まで厚生労働省大臣官房厚生科学課科学技術調整官併任となった。さらに図書室に大橋正広事務官が医薬品機構研究振興部から赴任した。また同年 4 月 1 日, 山本美智子, 瀬川勝智両名が技術補助員として採用された。同年 7 月 1 日付けで第二室に窪田邦宏研究員, 9 月 1 日付けで第四室に森田健主任研究官, 第三室に登田美桜研究員が採用された。さらに平成 16 年 4 月 1 日には大阪支所から天野博夫主任研究官が第一室に配置換となった。

支援業務(業務成績)

1. 第 4 回政府間化学物質安全性フォーラム(IFCS IV, バンコク 2003 年 11 月)に森川馨部長, 森田健主任研究官が出席し, 化学物質安全性に係る国際情勢に関し情報収集を行った。加えて, フォーラムに先立ち, 本邦のキャパシティビルディング活動をまとめ, 提供した。

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について, 要約(16 物質)及び全訳(7 物質)の翻訳を行い, 当所ホームページに掲載した。第 11 回最終原案検討会議(バルナ 2003 年 9 月)に, 石光進室長及び森田健主任研究官が出席し, 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

日本分担分 9 物質の ICSC 原案を作成した。また, 73 物質の ICSC を日本語に翻訳し, ホームページ上で提供した。へ

ルシンキでの ICSC 原案検討会議 (2003 年 5 月) に山本都室長が出席し、またブリュッセルでの ICSC 原案検討会議 (2003 年 11 月) には山本都室長、森田健主任研究官が出席し、最終検討を行った。

3. 食品微生物の安全性に関する国際協力

春日文字室長が、平成 15 年 5 月 6 日～10 日までポローニヤ大学獣医学部にて講義のため、同年 10 月 9 日～17 日までルガーノ(スイス)に国際食品微生物規格委員会(ICMSF) 年次会議参加のため、平成 16 年 1 月 27～31 日までコーデックスと加盟各国への科学的助言の提供に関する FAO/WHO 合同ワークショップ参加および微生物学的リスクアセスメントにおけるリスクキャラクターゼーションのガイドライン作成に関する会議参加のためジュネーブに、同年 2 月 29 日～3 月 5 日までアトランタにおいて FoodNet 様システムに関する国際会議ならびに関連学会に窪田邦宏研究員と共に出席した。また、同年 3 月 25 日～26 日までワシントン DC において ILSI の国際的な微生物学的リスクアセスメントのためのデータ収集に関する諮問委員会に参加した。

4. 研究情報基盤の整理

全所的ネットワークのセキュリティ強化のため、ユーザ登録の確認、パソコンの所内 LAN 接続時の MAC (Media Access Control) アドレス登録を必須にした。今年度から本格的にネットワーク監査を実施し、ネットワークセキュリティを強化した。

5. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌 18 タイトルを新規に購入し、61 タイトルを中止し、単行本 167 冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は 257 タイトル、管理している単行本は 12,263 冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から 408 件の依頼を受け、外部へ 1,612 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 121 号の作成と配布に協力した。

研究業績

1. 医薬品の安全性に関する研究

1) 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

医薬品の安全性に関し国際機関や海外の規制機関からの緊急情報及び学術情報を「医薬品安全性情報」として定期的に発行すると共に、海外からの医薬品安全性情報を提供するための Web ホームページを構築し、提供した。また、医薬品の安全性に関する内外の学術文献及び国際機関・外国規制機関からの安全情報に関するデータベースを構築した。

2) 医薬品の安全性、有効性評価に関する研究

現在、海外で問題となっている医薬品の安全性、有効性評

価に関する研究として、成人病予防のためのホルモン補充療法と副作用、小児大うつ病の薬物療法の有効性と安全性、米国における小児臨床試験への取り組みと有効性、安全性の評価について調査・研究を行った。

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

固形製剤のプロセスバリデーションの研究として、適切な製剤処方及び製法の予測、造粒工程のスケールアップ、機能性コーティング、技術移管、粉体の移送と飛散、近赤外分光法等の固形製剤製造プロセスにおける重要項目について、事例に基づいてバリデーションの実施方法、評価方法等に関して研究を行った。

2. 食品の安全性に関する研究

1) 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

食品の安全性に関する国際機関や各国機関の最新情報、規制情報、アラート情報等を調査・収集し、「食品安全情報」を定期的に発行すると共に、重要な情報及び緊急性の高い情報について精査し問題点を検討した。食品添加物及び残留農薬の規制値に関するデータベースを構築し、また食品微生物及び食品化学物質の安全性に関する情報の Web ホームページを構築した。

2) 食品中の化学物質のリスク評価のための文献収集

メチル水銀の毒性に関する情報、食品中のメチル水銀含量に関する情報及び残留ホルモン剤に関する文献を収集し、含有量や毒性など項目ごとにまとめ、問題点を検討した。

3) 食品の安全性に関する厚生労働科学研究

食品中の微生物のリスク評価に関する研究

タイにおける赤貝による腸炎ビブリオ感染のリスクアセスメントモデルを策定した。調理中の二次汚染に関する確率モデルを策定した。

容器包装詰低酸性食品のボツリヌス食中毒に対するリスク評価

容器包装詰低酸性食品のボツリヌス食中毒のリスクアセスメントのために、リスクプロファイル案を作成した。

保育所の給食システムに関する研究

協力調理場ならびに保育所において衛生管理手法を実施し、微生物検査による検証を行うとともに、それに基づき衛生管理マニュアルの変更を提言した。

食品を介する家畜・家禽疾病のヒトへのリスク評価及びリスク管理に関する研究

と畜場法や食鳥処理法での規制対象疾病も含め、家畜ならびに家禽の疾病について文献調査を行い、ヒトの健康に及ぼす危険性について見直した。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 不害害虫用殺虫剤の安全確保マニュアルに関する調査研究

家庭用品として不害害虫用殺虫剤に用いられている 37 化学物質について、物理化学的性状(沸点、融点、蒸気圧他)、

毒性(半数致死量,無影響量,無毒性量,最小毒性量,遺伝毒性,発がん性他)等の情報を収集し,安全確保マニュアルのデータベースを作成した。(移替予算)

2) 子供の健康と化学物質安全性に関する国際動向調査

子供に対する化学物質の安全性評価に関する国際的動向を行政的側面及び学術的側面から調査するとともに,問題となっている化学物質を整理し,各国の施策を比較検討することにより,今後必要とされる事項を検討した。

4. 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,有機リン系農薬,青酸化合物,覚醒剤など中毒事例が多い15種類の分析法を収載した薬毒物分析シミュレーションシステムを構築した。また薬毒物分析,救急・災害医療,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の緊急時対応における問題点等について検討した。

5. 生体分子の構造と機能に関する研究

タンパク質と化学物質の結合親和性に関するデータベースKiBank,及びフラグメント分子軌道法に基づいたタンパク質-化学物質相互作用解析システムABINIT-MPを開発・公開した。また,医薬品の分析法バリデーションに関する研究を行った。

医 薬 安 全 科 学 部

部 長 長 谷 川 隆 一

概 要

当部の研究業務は医薬品の適正使用についての基礎的研究を行うことにより,厚生労働行政のうち市販後医薬品の安全対策を支援することである。当部は非実験系と実験系の2部門からなっているが,現在までの研究内容が安全対策支援の面から必ずしも十分でないとの判断から,実験系研究員も直接的な安全対策支援研究に関与することとした。これは,研究内容の継続性の面からも重要である。現在新たに立ち上げを検討している内容は,厚生労働省に報告される副作用症例報告の活用方法の検討,企業による市販後安全性監視の現状解析と海外比較,患者の遺伝子多型情報に基づく薬剤の適正使用のためのガイドライン化の支援である。

平成15年度に行った主な研究内容は次の4項目である。医薬品の薬物動態相互作用についての研究では,スタチン系薬剤に注目し,添付文書の記載状況調査,文献情報の収集・整理・解析,医療機関への予備的アンケート調査を行った。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では,糖尿病治療薬を投与されている患者のCYP2C9の1塩基置換解析及びそれに伴う薬物動態と薬効の

解析を行った。ミレニアムプロジェクト/薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業の一環としては,昨年度に引き続き対象医薬品代謝関連遺伝子の1塩基置換,薬物動態および遺伝子発現調節領域の解析を行っている。また,薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究では,日本人,白人,黒人のUDPグルクロン酸抱合酵素の遺伝子多型の解析を行った。

人事面では,齋藤充生技官は平成15年10月1日付けで厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課より主任研究官に就任した。浦野勉第1室長は平成16年1月1日付けで医薬品医療機器審査センターに転出し,三宅真二技官は平成16年2月1日付けで医薬品医療機器審査センターより第1室長に就任した。吉谷隆志医薬品機構派遣研究員は平成15年11月1日付けで医薬品医療機器審査センター審査官として採用されたため,転出した。

海外出張としては,長谷川部長はICH Expert Working Group 会合(平成15年7月,ベルギー)に出席した。また,鹿庭なほ子第3室長は「Twelfth North American ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting」(平成15年10月,米国)に出席・発表し,「Thirty-third Annual Meeting of the Korean Society of Pharmaceutics (KSP)」(平成15年11月,韓国)にて招待講演を行った。

プロジェクト研究としては,厚生労働科学研究費補助金研究事業として「薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の添付文書等による適正な情報提供に関する研究」,「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」,および,「薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究」,創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業として「医薬品の適正使用に向けたヒト薬物代謝特性の解析・予測支援システムの構築とハイスループット試験系についての研究」,およ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 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。

c) ICH Q3C/M: Impurity: Residual Solvents (Maintenance) の専門家ワーキンググループのレポート(2001-2002)として,ICH 6(10月,大阪)で成果の発表を行った。

2. 皮膚適用製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,「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」及びQ&Aを公表した(2003年7月)。引き続き,皮膚適用製剤の処方変更及び剤形追加に関連する生物学的同等性試験ガイドラインを検討中である。

3. 日本薬局方製剤委員会に参加し,主として採取容量試験及び製剤総則の改訂作業を行った.

研究業績

1. 薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の添付文書等による適正な情報提供に関する研究

a) 薬物代謝酵素チトクロームP-450の医薬品添付文書中における記載状況

日本医薬品集データベース(2003年4月版)を用いて調査を行ったところ,9.3%の医薬品について関与するCYP分子種の記載が見られた.記載されているCYP分子種は,CYP3A4,CYP2D6,CYP2C9,CYP1A2,CYP2C19の順で多かった.このうち,相互作用の項にCYP分子種が記載されていたのは約60%であり,これ以外は,作用の項のみに記載されていた.CYPに関する記載は2000年から2003年の約3年間で2倍近く増加し,承認年別では,1991-96年で7-26%,1999-2002年で43-51%に記載がみられ,特に1997-1999年の間に大幅な増加が認められた.既に承認されている医薬品についても,CYPに関する情報の充実が必要と考えられた.

b) シトラスジュースと医薬品の相互作用に関する添付文書中の記載状況についての調査研究

シトラスジュースと医薬品の相互作用について公表文献より得られた情報と医薬品添付文書中の記載状況とを比較,検討した.グレープフルーツジュースは広範な医薬品に影響を及ぼすことが報告されていた.その他のシトラスジュースについても,数種の医薬品との相互作用が報告されており,添付文書による適切な相互作用情報の記載が必要であると考えられた.

c) スタチン系薬剤と他剤との臨床薬物動態相互作用について6種のスタチン系薬剤と他剤との薬物動態学的臨床相互作用に関する文献情報を収集・解析し,チトクロームP450による代謝,およびMDR1とOATP2のような薬物トランスポータに関する非臨床相互作用の情報から,臨床薬物相互作用の予測性を推測・考察した.予測は定量的には難しいものの,定性的には高い確度で可能であると考えられた.一方,CYPを介した相互作用について,文献情報と添付文書における記載状況の比較を行ったところ,相互作用の項で,CYP分子種名の記載がない,AUC変化率等の相互作用の程度の記載がない,減量等の具体的な対処方法の記載がないなどの事例が見受けられ,作用メカニズム及び定量的な増減について,情報提供が必要であると考えられた.

d) 医薬品添付文書等による情報提供に関する予備的アンケート調査

医療用医薬品の添付文書に必要とされる情報提供のあり方について検討するため,(社)日本臨床薬剤師会会員施設の40施設を対象に,パイロット調査を実施した.この結果を踏まえ,平成16年度に本調査を実施する予定である.

2. 医薬品副作用データベースの活用に関する研究

我が国の副作用報告制度は,平成15年10月より,国際整合性

のある情報内容を電子媒体で収集する体制に切り替わった.そこで,この新しい副作用データベースについて厚生労働省医薬食品局安全対策課と連携し,医薬品の市販後安全対策へ寄与することを目指した活用のための基礎的検討をおこなった.

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

グリメピリドを服用している糖尿病患者での薬物動態に与えるCYP2C9の遺伝子多型の影響を調べるため,野生型およびCYP2C9*3ヘテロ変異型の遺伝子型を有するグリメピリド服用患者での種々の薬物動態パラメーターを測定した.その結果,CYP2C9*3ヘテロ変異型遺伝子を有する患者でのAUCは野生型遺伝子を有する患者の約2倍程度に増加していることが明らかになった.また,CYP2C9*3ヘテロ変異型遺伝子を有する患者では,血糖値の低下作用が強く現れることがわかった.

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 -

白人種,黒人種,日本人各150人分の末梢血より抽出したDNAを用いて,UGT1A1のTATAボックス,ポジション211,686における遺伝子型をパイロシーケンス法で決定し,アレル頻度の人種間差を検討した.TATAボックスでは(TA)の繰り返し数の違いから4つのタイプの遺伝子型が存在し,検討した中ではアレル頻度の人種差が最も著しかった.また,211G>A(G71R)の変異は,日本人に特有であった.ポジション686における変異は各人種とも頻度は0に近かったが,黒人種においては新規の変異686C>T(P229L)が見つかり,*in vitro*機能解析の結果,P229Lは野生型に比較して,蛋白の安定性および酵素活性がともに低いことが示唆された.

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

昨年度に引き続き,薬剤反応性遺伝子の発現調節に関わる転写因子である,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.

i. PXR遺伝子の解析

多型解析を行い,得られたSNPを利用して,遺伝子型の同定および分類を行った.アミノ酸置換を伴う新規SNP4種の機能解析を行い,変異型PXRはDNA結合能および活性が低下することを明らかにした(Drug Metab. Dispos., 32, 149-154, (2004)).また,PXR遺伝子の発現調節機構の解析を行い,核内因子が結合するDNA領域を新たに同定した.

ii. CAR遺伝子の解析

多型解析を行い,得られたSNPを利用して,遺伝子型の同定および分類を行った.新たに発見した26種の新規SNPのうち,アミノ酸置換を伴う新規SNPが2種見出された(Drug Metab. Pharmacokinet., 18, 413-418, (2003)).現在,これら多型の機能解析を行っている.

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)
 昨年度に引き続き, 約 60 人の患者の血中 CPT-11 および代謝物 SN-38, SN-38G, APC 濃度を HPLC 法にて測定した。CPT-11 の薬物動態と *UGT1A1* および *MDR1* の遺伝子多型との関連について, 学術誌に発表した (Pharmacogenetics, 13, 741-754 (2003), Clin. Pharmacol. Ther. in press)。
- ii. 抗がん剤：塩酸ゲムシタピン (dFdC)
 昨年度に引き続いて, 約 110 人の患者の血中 dFdC および代謝物濃度を HPLC 法にて測定した。dFdC の代謝酵素をコードする遺伝子 CDA に変異 208G>A があると, dFdC の代謝速度が低下することが示唆された。
- iii. 抗がん剤：パクリタキセル
 昨年度に引き続き, 約 80 人の患者の血液中のパクリタキセルおよび 3 種類の代謝物の濃度を HPLC 法にて定量した。代謝物 3'-p-OH-paclitaxel の AUC は, *MDR1* *2/*2 の患者では同野性型ホモの患者よりも有意に増加する傾向にあったが, パクリタキセルの総クリアランスには両者で有意差は見られなかった。
- iv. 抗てんかん薬：カルバマゼピン (CBZ)
 CBZ の活性代謝物 CBZ-epoxide を代謝する酵素エポキシドヒドロラーゼをコードする遺伝子 *EPHX1* のハプロタイプを決定し, CBZ-epoxide の体内動態との関連を検討した。*EPHX1* のブロック 2 におけるハプロタイプ *2 およびブロック 3 におけるハプロタイプ *1c が CBZ-epoxide の体内動態に影響を及ぼしていることが示唆された。
6. その他の研究
- a) ファルネソイド X 受容体 (FXR) の新規生理機能の探索
 FXR によって発現が制御されている新規標的 CYP 遺伝子を探索したところ, 副腎で発現している CYP の誘導を調節していることを見いだした。
- b) CYP3A4 の誘導における PXR, CAR, VDR の相互作用機構に関する研究
 CYP3A4 の誘導における pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR) およびビタミン D3 受容体 (VDR) の役割を明らかにすることを目的とし, PXR および CAR をそれぞれ恒常的に発現する HepG2 細胞株を樹立した。
- c) 承認後の製法変更と品質の保持
 徐放性製剤について, 製造工程等の変更を行っても変更前の製剤の品質が保持されていることを確認するための方法を検討し, ガイドラインとしてまとめ上げた。
- d) 市販後医薬品安全性監視の計画のためのガイドライン
 ICH E2E のメンバーとして活動し, ガイドラインは 2003 年大阪での ICH 6 でステップ 2 に達した。現在はステップ 4 に向けてパブリックコメントの募集中である。ガイドラインは申請時情報の整理と市販後臨床調査・研究の計画策定を支援することを意図したものである。
- e) テトラプロモビスフェノール A (TBBPA) による予期されない新生児ラットでの腎毒性の発現に関する研究

TBBPA を新生児ラットに投与すると不可逆的な腎嚢胞を伴う腎毒性が発現するが, 若齢ラット (5 週齢) に 10 倍量以上の TBBPA を投与しても腎毒性の発現しないことを明らかとし, 学術誌に公表した (Toxicol Lett, 150, 145-155 (2004))。

f) 薬物代謝酵素遺伝子の発現を指標とする安全性評価に関する研究
 薬物代謝酵素遺伝子の発現量を指標として安全性を評価するためヒト薬物代謝酵素 mRNA の高感度特異的な定量法を作成した。

安全性生物試験研究センター

安全性生物試験研究センター長 井上 達

安全センターの試験・研究業務は, 1) 医薬品関連 (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に関わる安全性評価 (リスク・アセスメント) ならびにそれらの安全管理 (リスク・マネジメント) に関連する諸課題によって構成される。

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きた。これまで審査は順調に行われてきたが, 平成 16 年 3 月審査センターは改組, これまでの医薬品機構とともに再編され, 4 月より医薬品総合機構としてあらたな審査体制に入った。新年度早々にも新・総合機構との打合せも企画されており, 今後とも一層, 連絡を密にしてよりよい体制作りを目指すことになる。この間のその他の主な事項としては, 医薬品審査国際協調や ICH (大阪にて開催) に関連する安全性研究事業, 医薬品審査に関する審査センターと旧・機構有志による Q&A 懇談会への知的支援 (医薬品研究に連載), 医薬品の基剤やカプセルとの関連での (米国における発症問題を含む) 牛海綿状脳症への対応, 医薬品の環境影響リスク評価手法に関する ad hoc 予備調査 (主任研究者・井上 達), 薬店外での販売に関連した「医薬品のうち安全上特に問題がないものの選定」への実務的な協力, 米国 FDA でのゲノミクス資料の申請受理に対応した技術的検討, などが取り上げられた。

2) の食品・食品添加物関連については, 従来, 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) などの点検作業が継続してきた。食品分野に於ける安全性措置については, 昨年度は, 平成 15 年 5-7 月をもって食品安全基本法の発足や食品安全委員会の設置などがすすみ, 歴史的な節目の年となった。安全センターの各部長は専門研究者として, 食

品安全委員会の専門部にそれぞれ所属して、引き続き食の分野に於ける安全性面での貢献を開始した。当所は、これに対応して所内に長尾所長を中心に食品安全フォーラムを設置し、センターはその企画等に積極的に貢献した(12月7日、フォーラム開催)。この中で安全性評価のなされた食品・食品添加物のおもなものとしては、アクリルアミド、フロリドン、カドミウム、有機水銀、アマメシバ、ピロリジディンアルカロイド、などがあり、また、この期、残留農薬のポジティブリスト制への移行も実施された。これと併せて既存添加物489品目の安全性評価についても当センターは積極的に貢献してきたが、この間、流通実態調査にもとづく消除(24品目)、再調査(23品目)などの措置が進む中で、平成15年度は17品目の安全性確認作業(主任研究者 井上 達)が終了し、これまでの評価終了物質は32品目に達した。現在、試験・研究の既に進行中の14品目を含む61品目がデータの収集段階にある。香料の安全性評価についても変異原性の評価を含む評価基準を策定してさしあたり流通頻度の高い物質の中から必要な試験を開始した。

3)の農薬・残留農薬関連では、安全センターならびに食品部の各委員と、大学等の外部委員の協力によって行われてきた安全性評価業務(いわゆる農薬安評)が食品安全委員会に移行した。当・安全センターのメンバーは、引き続きこれを通じて農薬の安全評価に携わることとなったが、センター全体としての日常業務は終了した。

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、平成15年4月より経産・環境・厚生労働の三省合同審査の形で行われることになり審査基準の客観化などの作業もさらに進行した。また、この間、化審法に環境影響評価を加える改正も行われた。化学物質リスク評価推進事業報告の一環としてダイオキシン研究の到達点について講演会が開催された(2月駒場・3月仙台)。内分泌かく乱化学物質研究関連では、湘南国際村にて基礎科学シンポジウムを開催(主催:食品薬品安全センター)した。他、WHO/IPCSのグローバル・アセスメントのフォローアップ会議が東京で開催されこれに貢献した(12月8-9日)。

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り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、この期、JECFA, JMPR に対しては、毒性、薬理、病理、総合評価の各部門が協調してこれに貢献することが申し合わせられた。また11月、IPCSはトキシコジノミクスのワークショップをベルリンにて開催し、化学物質の安全性についてマイクロアレイなどゲノム科学が果たす役割についての検討をすすめた。ICH(医薬品等国際標準化イニシアチブ)促進事業)に関しては、平成16年度から引き続き新たな厚生科学研究:

医薬品等国際標準化イニシアチブ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・討論が行われることとなった。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いて活動がすすんでいる。

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。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が進んでいる(平成15年度発足:主任研究者・菅野 純)。1 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、進展が期待される。

最後に安全センターの人事と研究交流等の行事については、平成16年3月、川崎 靖動物管理室長(政令室)が37年余におよぶ勤務を終え退官し、後任に毒性部より児玉幸夫室長が配置換えにて就任した。以上の他には平成15年人事では部長・室長における特記すべき異動はなかった。尚、退官に先立ち川崎動物管理室長は、JICAのプロジェクトへの協力の一環として9月21日から12月28日までの3ヶ月間医薬品安全性評価管理センターへと出張し、中期発がん性試験の指導にあたった。

以上、平成15年5月末現在のセンターの構成は、4部、1省令室で、室数は昨年度の毒性部における1減により14室となり、センター長1、部長4、省令室長1、室長15(内1名併任)、主任研究官21(内1名併任)、研究員6(内1名併任)、動物飼育長1で、研究員を合わせると総計49名である。この他、協力・流動研究員12、研究生・実習生8、および、技術・事務補助員14、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。

研究交流等の招聘行事については、まず米国の非営利財団国際生命科学研究所から Michael Holsapple 博士が来所した(7月24日)4月28日 - 5月7日には、JICA 中日友好プロジェクトの受け入れ機関・中国医薬品評価管理センターより、李波副所長がGLP研修の一環として来日。長井記念館にて開催されたトキシコジノミクス国際フォーラム関連では、WHO/IPCS 課長 Tim Meredith 博士(10月8-12日)、トーマスジェファソン大学 Thomas Knudsen 教授(10月6-11日)、カリフォルニア大学アーバイン校助教授 Bruce Blumberg 博士(10月5-16日)、ソウル国立大学 Byung-Il Yoon 博士(10月1-14日)がそれぞれ来所し、所内外の研究者と交流、フォー

ラムでの発表などを行った。また11月25日には、Su Zhi 博士、Li Guilan 博士、He Qinghua 博士、Ahang Yong 博士の一行がWHOのスタディ・ツアーにて医薬品安全性試験ネットワーク・GLPシステム管理に関する研修の一環として来所、明るく3月3日にはJICAsの研修の一環として、国家薬品监督管理局(SDA)安全監督管理司より Bian Ahen Jia 副司長、How Renping 調査員が、薬品生物製品検定所の Wang Junzhi 博士とともに来所し、安全センター運営委員と情報交流した(世話人:本間変異遺伝部室長)。尚、トキシコ・インフォマティクスの研究者として招聘したテキサス大学 M.D. アンダーセン癌センターの Ilya Shmulevich 博士は、2月20-29日の日程で来日し、当センターにおける講演、討論など活発な研究交流を行った。

当センターからの海外出張については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算による、種々の国際機関での行政関連会議(ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS 等)あるいは各種学術関連集会等に対して、積極的な安全性センター構成するメンバーの参加がなされた。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、OECDの内分泌かく乱関連のVMG会議(4/13-17, Paris)、化学物質安全評価会議(9/20-24, Valhalla, NY)、WHO/IPCSのトキシコジノミクス検討会議(11/14-20, Berlin; 2/7-11, Geneva)、欧州代替法トキシコジノミクス会議(19/10-14, Ispra)、WHO/IPCS リスク評価運営委員会(2/17-20, Beijing)、へ派遣されたほか、ゴードン会議(6/21-28)、国際ギャップ結合会議(8/21-27)、韓国トキシコジノミクス国際フォーラム(10/12-13, Seoul)、がんとジノミクスに関する日米会議(1/22-31, Maui)、米国毒性会議(3/21-28, Baltimore)などの学術関連集会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、医薬部外品、化粧品、医療用具又は衛生材料、毒物・劇物、農薬、殺虫剤、家庭用品、容器包装等の生活関連化学物質、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、5室体制でこれらの業務を遂行している。

人事面では、平成15年4月1日付にて、産学官トキシコゲノミクスプロジェクトのサブリーダーとして漆谷徹郎博

士(大阪支所生物薬品部第一室長と併任)を、また、研究員として、安彦行人博士、水川裕美子博士(任期付き)を迎えた。小野敦主任研究官は、10月1日付をもって厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室化学物質審査官併任を任せられた。また、平成15年3月31日をもって川崎靖動物管理室長が定年退官され、永年勤続表彰を受けた。また、門馬純子博士(平成9.6.30まで毒性部に在籍、平成15.9.30に医薬品医療機器審査センター審査第四部主任審査官退職)が表彰を受けた。李光勲博士がHS流動研究員として在籍した(平成14年4月1日~平成16年3月31日)。第四室との共同研究のため、石川亜紀博士が協力研究員として在籍した(10月1日~3月31日)。平成15年3月3日より平成15年8月14日まで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派遣研究員として生殖発生毒性試験に関する研修を行った。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副センター長の李波博士が4月28日から5月7日までGLP管理について研修を行った。また中国医薬品监督管理局(SDA)より Bian Zhen Jia, Hou Renping, Wang Junzhi 氏の訪問を受けた(3月3日)。独立行政法人農薬検査所からの本年度の研修には、中村正宏氏が来所した(9月16日~12月12日)。また新たに京都大学大学院地球環境学舎より鍛冶晴菜環境マネジメント専攻インターン研修生が研修を行った(4月1日~6月30日)。尚、非常勤、賃金職員等として井上玲子、渡辺忍の技術吏員があらたに業務に参加し、藤平千鶴子、宇佐美好子技術吏員、長野葉子事務吏員が退職した。薬師寺都(6月1日~9月30日)、壺井和子(9月26日~3月31日)の事務補助を得た。国外から、Thomas B. Knudsen 博士(Thomas Jefferson University 教授、10月7日)、Tim Meredith 博士(WHO/IPCS、10月8日)、Timothy Zacharewski 博士(ミシガン州立大学助教授、10月8日)、Bruce Blumberg 博士(カリフォルニア大学Irvine校助教授、10月15日)、Stephen Safe 博士(Texas A&M University 教授、1月23日)、Richard Paules 博士(NIHS/NCT、1月30日)、Ilya Shmulevich 博士(テキサス大学、2月23日)を招へいし研究交流を行った。またOECDからRob Vissor 氏の来訪を受けた(10月20日)。

業務関連での海外出張では、菅野純部長は、韓国トキシコロジー学会学術年会(10月30~31日、韓国・ソウル)におけるトキシコゲノミクスに関する講演、アジアトキシコロジー学会第三回会議(2月1~6日)への出席と発表、分子細胞生物学に関するシンポジウム(2月28~3月4日、米国コロラド州キーストン)への聴講と出席(五十嵐、小野両主任研究官同行)、WHO/IPCS 関連ではトキシコゲノミクスに関する専門委員会(11月17~19日、ドイツ・ベルリン)及びそのFollow-up会議(2月9~10日、スイス・ジュネーブ)、及び癌に関するWorking Groupの専門委員会(米国・ワシントン、3月4~5日)に出席し、本邦の現状について報告するとともに当該研究についての検討を重ねた。そ

その他、川崎靖動物管理室長は、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参加(9月21～12月28日、中国・北京)し、指導に務めた。漆谷徹郎室長(大阪支所・併任)は、米国実験生物学連合会議及び壁細胞研究会(4月10～17日、米国・サンディエゴ)への出席と講演、Affymetrix社訪問(3月19～20日、米国アリゾナ州スコッツデール)、第43回米国毒性学会学術年会(3月21～25日、米国・ボルティモア)に出席・発表した。平林容子第四室長は、第一回国際幹細胞研究会議学術年会(6月7～13日、米国・ワシントン)に出席・発表した。また、ダイオキシン2003:第23回塩素化環境汚染物質に関する国際シンポジウム(8月24～29日、米国・ボストン)(高木篤也主任研究官同出張・発表)、カリフォルニア大学Irvine校Bruce Blumberg博士との研究交流並びに米国血液学会(12月4～10日、米国・サンディエゴ)に出席・発表を行った。高木篤也主任研究官は、既述の出張の他、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(9月15～24日、スイス・ジュネーブ)のため出張した。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

個別的な試験の実施はなかったが、本年度は未検討の多数の既存化学物質を可及的速やかにより正確、安価に評価するための手法導入として、「化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究」(平成15年度厚生労働省補助金)を開始した。

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、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。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っている。植物由来の健康食品について、ラットによる中期多臓器発がん性試験を開始した(食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。食品添加物については、既存添加物ジャマイカカシア抽出物の長期毒性試験及び国際的に汎用されている香料7品目についての安全性の検討を開始した(食品安全部基準審査課)。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

6品目について、毒物劇物指定に必要な毒性データの確保、検討を行い、報告した(医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室)。

2) 腐食性 *in vitro* 代替法試験法に関する基礎的検討

OECDテストガイドライン(Draft proposal for a new guideline 431)に準拠した *in vitro* 皮膚腐食性試験による腐食試験を上記1)の2品目を含む数品目の物質について実施した。

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確定試験としての毒性試験法は未だ確立されておらず現在、OECD

などの国際機関との連携を取りつつ、あるいは、リードカントリー・リードラボラトリーとして、内分泌かく乱化学物質(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 Through Put Screening(HTPS)、げっ歯類子宮肥大試験、Hershberger試験等の高次Screening試験などを含む諸試験を米国EPAや他の研究機関と協力体制のもとに、化学物質の内分泌かく乱メカニズムに着眼したスクリーニング手法の開発を推し進めている。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ピアレビューの最終段階に入った。

内分泌かく乱作用は受容体原性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ないものであり、この特性において低用量問題は内分泌かく乱作用解明の核心問題である。当研究所は、これに関する研究を継続している。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」の承認を受け、追補その2の準備作業に入った。

2) タール色素

「タール色素」に関する安全性の観点から、複数のタール色素について、その構造式から予想されたアрилヒドロカーボン受容体(AhR)に対する反応性を、試験管内実験にて検討し、実際、いくつかのタール色素がAhRと反応性を示すことを明らかにした。

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、これまでに十分な安全性評価が行われていない物質について、ラットにおける28日間試験及び簡易生殖試験の結果より毒性の有無と無影響量をもとに、安全性の評価のための調査を行った。

4) 残留農薬の安全性評価

世界各国で使用されている農薬についての安全性評価のため2003年度はスイス・ジュネーブのWHO本部で開かれたFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)にて討議を行った。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

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、新たに見いだされた関連遺伝子情報を元に基礎的研究を行っている。また並行して既知毒物の情報を基に、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きた(環境公害予算)。

平成15年度は、多数の既存化学物質を可及的速やかにより正確、安価に評価するための基盤研究開発に向けての手法導入として、「化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究」(平成15年度厚労科研費補助金)を開始した。これは、網羅的遺伝子発現プロファイリングを基にした化学物質トキシコゲノミクスデータベースを構築することにより、インフォマティクス技術を活用した化学物質の安全性評価の為に、より迅速、正確かつ安価な評価システムを構築することを目的とする。マイクロアレイを用いた形質非依存型トキシコゲノミクスのプロジェクトとして、従来にはないデータ標準化法である Percellome 手法を用いて、平成15年3月までに約25化合物についての実験を実施した。またNTTコムウェアと共にデータベース構築に関わるシステムを立ち上げ、その第一段階を終了した。現在、アンサーパーバイズドクラスターリングなどの新解析手法を開発中である。また、経気道暴露や経胎盤暴露による影響を含む、より広い対象を解析するための手法の開発を行っている。

2) 複合的に作用する毒物活性の評価系開発

複数の毒物が同時に作用する環境における毒性評価法の開発を検討する。平成15年度は前年度に引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(解糖系障害)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。特にパラコートによる遺伝子誘導パターンが典型的な酸化ストレス応答と異なるため、臓器特異性を含め追加検討を行っている。

3) 細胞内ストレス応答の毒性評価に関する研究

細胞内ストレス応答経路を解析するため、ワイルドタイプ、及びASK1ノックアウトマウスに毒性物質を投与し、各組織について遺伝子発現を網羅的に解析する。平成15年度はASK1ノックアウトマウスをSPF化したのち当所で繁殖を始めた。マウスが使用可能になるまでの間、正常マウスを用いたASK1関連遺伝子発現解析の対照実験、MPTP誘発性Parkinson病の条件検討を行った。

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に関する研究(文科省・国立機関等原子力試験研究、特研・遺伝子発現班、HS振興財団、学振科研補助 基盤研究C)

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を含む。このため、従来の末梢血のモニターだけでは、前駆細胞に限局した潜在性の障害や、前駆細胞への障害性の波及度を予知することは困難である。ここではcDNAマイクロアレイを用いて、考えられる障害性の可能な限り広範な対象を念頭に置いた網羅的な遺伝子発現を把握することによって、一見すると毒性指標とは思われないような通常

の遺伝子発現を若干上回る(下回る)レベルの包括的な遺伝子発現影響を毒性発現スペクトラムとして把握し、これらを通じてメカニズムや標的の評価も視野に入れた、これまで見落とされがちであった多面的な毒性の評価を可能とする予知技術を確立するための解析を進めている。化学物質としては、明らかな遺伝毒性物質であるところのベンゼンの、野生型マウスにおけるエピジェネティックな発がん機構と、p53欠失マウスでの遺伝毒性発がん機構という、特異な白血病発症機構に着目し、また放射線障害としてはガンマ線の全身暴露後の、末梢血数では完全に回復するものの、幹細胞数では明らかにその遅延性障害が見いだされるポイントを中心に解析を進めている。

2) 個体レベルでの造血幹細胞動態解析法(BUUV法)の開発に関する研究(特研・遺伝子発現班、文科省・国立機関等原子力試験研究、学振科研補助 基盤研究C)

本BUUV法を用いた造血幹細胞動態解析により、以下3点を明らかにした。(1)これまで報告結果が錯綜していたベンゼン暴露時の造血幹細胞動態について、本法により初めて、ベンゼンの吸入暴露時の造血前駆細胞の細胞回転の停止と、暴露の中断による急速な細胞動態の亢進の実態を明らかにした。(2)アリールヒドロカーボン受容体(AhR)欠失動物での定常状態の幹細胞動態の野生型との違いから背景的に、AhRシグナルの造血分化に果たす役割を明らかにした。(3)早老徴候を示すことが知られているklotho欠失マウスは、分化抗原陰性分画の細胞数や、未分化な造血幹細胞の数が多く、分化型の幹細胞の細胞回転分画が少ないことを明らかにした。

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。

本年度の研究成果には、以下5項目が含まれる。(1)がん原性試験の低用量・閾値問題について：MNUを用いた白血病誘発実験で、野生型では閾値の存在を示唆する統計的尤度を与えたが、p53遺伝子のヘテロやホモの欠失動物を用いると、修復不全が顕在化した形で、ここでは閾値の存在の肯定は明らかに困難であった。(2)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について、MNU単回投与により、ヘテロ欠失での個体レベルと、ホモ欠失を含む骨髓移植系を用いた検討、(3)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、および、(4)酸化ストレス緩和モデルマウス

スであり、個体レベルでの寿命延長を示す thioredoxin 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、並びに p53 欠失による修飾現象の観察、(5) 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、肺並びに造血器における、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。

3. 生殖・発生障害に関する基礎的研究

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、並びに当該遺伝子の機能解析のためのノックアウトマウスの作製に着手した。

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技術改善と薬物精神依存サルの作製・維持を引続き行った。(監視指導・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

(1) 内分泌かく乱化学物質による遺伝子発現変動パターンを網羅的に解析するため、卵巣摘出マウスに 17 β -estradiol (E2)、Bisphenol A、Genistein を単回投与し、投与後 2 24 時間の遺伝子群発現を、GeneChip を用いて、網羅的に解析した。臓器として、子宮に加えて、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。

(2) 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。

(3) 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、Luciferase 遺伝子をレポーターとして用いたエストロゲンレセプター beta サブタイプ蛋白を常時発現するためのプラスミドが導入されたヒト由来の細胞 (HeLa cell) を使用した、高速スクリーニング試験法の開発及びその検証を行った。

(4) 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ィア培養系による DNA マイクロアレイ等を用いた解析を継続している。

(5) 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、及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いだした。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。特に神経管閉鎖直前の胎生 8.5 日の胎仔に注目し、遺伝子発現変動を網羅的に検索している。

4) 表面プラズモン共鳴高速分析法

核内受容体の遺伝子転写メカニズムを応用した、内分泌かく乱化学物質の新規高速分析法構築のため、表面プラズモン共鳴バイオセンサーを用いて化学物質が受容体に与える影響の解析を行った。本年度は新たに最適化したエストロゲン受容体 (ER) 測定系を用いて、種々の化学物質が ER、ER それぞれに及ぼす変化の測定を行い、化合物ごとの ER 分子選択性の検討を行った。また、ER による遺伝子制御メカニズムの詳細を明らかにするため、リガンド結合 ER への DNA の結合及びコファクターの結合による双方の相互作用へ及ぼすアロステリック効果について解析を進めた。

5) 3D-QSAR

内分泌かく乱化学物質の計算探索と評価のため、これまでにエストロゲン受容体 (ER) 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 に結合する可能性があると予測された化合物群の中から任意に選び出された 100 化合物について、ER に対する結合活性値を予測し直すとともに、ER での検討から得られた知見を利用して新たにエストロゲン受容体 (ER) に対する結合活性値予測を行った。

6) マウス胚幹細胞は多分化能を有する胚盤胞内部細胞塊由来細胞である。この細胞及びそれらから得られる胚様体を利用して内分泌攪乱性化学物質の発生毒性への影響を評価する方法を形態及び遺伝子レベルで引続き検討している。

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と WHO-TEF との比較を行った。また、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。

8) 内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法として酵母を用いたステロイド受容体応答試験、肛門生殖突起間距離 (AGD)、陰茎包皮分離、膈開口、精子検査法、ラット新生児への経口投与方法、性的二型核の測定法について、検査法の普及に努めるためのビデオ撮影を実施した。

9) CLIC ファミリー蛋白質に属する parchorin は、水分移動組織特異的に発現し、塩素イオンチャネルとして重要な役割を果たしていると想定されているがその生理的意義は明らかでない parchorin の病態生理の解明のため、ノックアウトマウス作製を目指した。平成 15 年度においてはターゲティングベクター・組み換え ES 細胞の作製を経てキメラマウスを出生させた。以後、ノックアウトマウスを出生させ、そのフェノタイプを解析する予定である(文部科学省科研費)。

薬 理 部

部 長 大 野 泰 雄

概 要

平成 15 年度においては、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、医薬品等の細胞機能に及ぼす影響、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。これらの研究において特筆すべきことは、9 月 24 日に小泉修一第一室長が「アストロサイトによるダイナミックなシナプス伝達制御 - 細胞外 ATP の関与 -」に関する研究成果が認められ、日本神経化学会の最優秀奨励賞を受賞したこと、及び 10 月 9 日に小澤正吾第三室長が「日本人における疾病感受性遺伝子および薬物反応性遺伝子の多型」に関する研究成果が認められ、日本薬物動態学会の奨励賞を受賞したことである。

行政協力の面では、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、GLP 評価などに協力した。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専門協議に協力してきたが、平成 16 年度に医薬品の承認審査が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に一本化されことから、今後の見直しが予想される。なお、平成 15 年 9 月より内閣府食品安全委員会の専門委員会が、また、平成 15 年 10 月より厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の農薬・動物用医薬品部会が活動を始め、薬理部からも前者では動物用医薬品専門調査会、添加物専門委員会、及び農薬専門調査会に、後者では農薬・動物用医薬品部会および残留農薬安全性評価調査会での審議への協力を開始した。また、厚生労働省の担当部局と国立衛研との間で JECFA への協力体制が協議され、薬理部では動物薬の会議に参画することとなった。

人事面では、HS 流動研究員として平成 14 年 4 月より薬理部に所属し「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」に関する研究を行ってきた多田 薫博士は引き続き研究に従事した。ミレニアムの流動研究員として平成 14 年 11 月に採用されていた久保 崇博士は平成 15 年度も引き続き薬理部で「薬剤反応性遺伝子多型の機能解析」を行った。

平成 15 年度においては、薬理部員の長期海外出張はなかった。国際会議のための出張としては、大野部長は日本と ECVAM との代替法研究に関する協力について討議するために、イタリアミラノ郊外のイブスラに出張した(8 月 4 日～8 日)。また、上海薬学会主催の薬物相互作用に関するシンポジウムでの講演及び中国のヒト組織利用研究機関からのヒト肝細胞の入手についての法的及び倫理的妥当性についての調査のため、中国に出張した(3 月 4 日～6 日)。更に、イタリアのローマで開催された第 62 回食品添加物に関する FAO/WHO 合同会議(JECFA)に出席し、動物用医薬品の ADI 決定に参画した(2 月 4 日～12 日)。中澤室長は ICH の S7B「QT 延長を伴う心毒性の安全性薬理評価」のための審議のためベルギー(ブリュッセル)に出張した(7 月 13 日～20 日)。国際学会のための海外出張としては、小泉室長は英国ケンブリッジで開催された国際 Ca²⁺ シグナルシンポジウムに参加し、「海馬のシナプス伝達はグリア細胞により、ATP を介して即時的な制御を受けている」の演題で発表・議論を行った(9 月 4～6 日)。また、イタリアのカメリーノで開催された医化学・薬理学プリナージックシンポジウムに参加し、「海馬培養細胞における ATP 依存的シナプス伝達抑制」の演題で発表・議論を行った(9 月 11～13 日)。更に、米国ニューオーリンズで開催された北米神経科学会で「アストロサイト由来 ATP による恒常的なシグナル伝達制御」の演題で発表・議論を行った(11 月 8～12 日)。佐藤研究員も同学会に出張し「エストロゲンはアルファタイプ膜エストロゲン受容体を介してアストロサイトのグルタミン酸取り込みを阻害する」の演題で、発表・議論を行った。

研究業績

1. 有効性安全性評価のための科学技術開発に関する研究
(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ヒト肝臓片から肝細胞を調製し、共同研究施設への肝細胞の配布方法について、肝細胞の薬物代謝酵素活性を指標に検討した。また、日本人肝組織中 P450 レベルについて検討し、日本人肝組織の CYP3A4 レベルは欧米人に比べ低く、CYP3A5 レベルは相対的に高いことを示した。また、ヒト初代培養肝細胞を用いて、CYP3A 活性誘導系について詳細な検討を行い、確立した本試験系を用い

ることで多施設におけるCYP3A誘導能評価のバリデーションを行い、低濃度の誘導剤でも検出できることを明らかにした(委HS)。

(3) 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

フッ化ピリミジン系抗癌剤の有効性に関する遺伝子の多型を解析し、5-FUの作用点、チミジル酸合成酵素をコードするTYMS遺伝子の5'-非翻訳領域の繰り返し配列に多型があること、3回繰り返し配列にはg>cの一塩基多型があること、また、3回繰り返し配列をホモで有する細胞株はFUdRに対する感受性が低い事を示した(委HS)。

(4) 化学物質の総合的安全性評価手法に関する研究

食品成分と医薬品等との相互作用について調査した。また、特定保健用食品成分を整理し、薬物との相互作用の可能性について考察した(厚移替)。

(5) 動物実験代替法の開発と利用に関する調査研究

酵母光生育阻害試験と赤血球光溶血性試験を組み合わせた光毒性試験バッテリーについて文献的に評価し、水溶性の低い薬物に適応可能と思われること、false negativeが無いことを確認した。また、多施設による小規模バリデーションを実施し、先の評価結果を確認するとともに、評価における施設内および施設間のばらつきが少ない方法であることを明らかにした(厚科研)。

(6) 医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究

安全性薬理試験の一環としてのQT延長評価試験の実施および臨床試験との関わりについて検討した(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) 難治性疼痛に關与するATP受容体の機能解析と医療への応用研究

病態難治性疼痛モデルのアロディニアの病態に深く關与する脊髄後角ミクログリアでのp38リン酸化と疼痛発現との関連性を明らかにした(委HS)。

(2) 発達期中枢神経系におけるエストロゲンの作用

エストロゲンによるアストロサイトのグルタミン酸取り込み阻害作用の細胞内シグナル伝達経路を明らかにした(試一般)。

(3) 難治性疼痛発現におけるATP受容体を介するグリア-ニューロン相互作用の役割

難治性疼痛時の脊髄内ミクログリア細胞の動態を明らかとし、発現するATP受容体のサブクラスと痛みとの関連性を明らかにした(文科研)。

(4) グリア由来ATPによる即時的シナプス伝達制御に関する研究

グリア細胞(アストロサイト)間の情報伝達とATPとの関係を海馬初代培養細胞を用いて明らかとした(文科研)。

(5) 細胞外ATPを介したアストログリア-ニューロン相互調節機構の解明

アストロサイトから機械刺激に依存して放出されるATPが

シナプス伝達を制御していることを明らかとした(文科研)。

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

(1) 受容体タンパク質における分子相互作用に関する研究
ペプチドが一定の構造をとる条件を検索し、さらにATP受容体のモデルペプチドのプロトンシグナルをすべて同定した(試一般)。

(2) 原子間力顕微鏡等を利用した受容体タンパク質の研究
ヒスチジンタグ付き受容体タンパク質を発現・精製を行なうとともに、大気中で原子間力顕微鏡観察を行なった(厚科研)。

4. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

(1) 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究

PrometrynおよびAmetrynのヒトCYP発現系ミクロソームを用いた代謝実験においてCYP1A2, 3A4, 2C19等の代謝寄与率を算出した(厚科研)。

(2) 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、MBIおよび4-MMBI, 5-MMBIの代謝を肝ミクロソームを用いて検討し、代謝にはflavin-containing monooxygenase (FMO)およびCytochrome P450(CYP)分子種が関与していることを示した。また、ヒト非凍結肝細胞を用いて、4-MMBIおよび5-MMBIによる代謝酵素活性の誘導について検討した。5-MMBIはヒト非凍結肝細胞においてCYP3A4酵素誘導が観察され動物種により相違があることを明らかにした(試一般)。

(3) セミカルバジドの体内動態に関する研究

セミカルバジドの¹⁴C標識体を合成し、0.1-10mg/kgを経口投与時の血中動態について検討し、投与30分-1時間後にCmaxになること、また、血中濃度が用量に応じてほぼ直線的に増加することを示した。また、体内分布と生体成分との共有結合性について検討した(厚移替)。

(4) アクリルアミドの代謝と毒性抑制

アクリルアミドの代謝をラット肝細胞を用いて検討し、細胞中のグルタチオンの減少させることを示した。また、グリシダミドへの代謝にCYP2E1が関与していることを示した(厚科研)。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

(1) 化学物質に暴露したラット初期着床胚のプロテオーム解析による胚発育機能分子の探索

ラット初期着床胚のプロテオーム解析により、化学物質に暴露した胚において発現および機能に変化の認められるタンパクの検索法を確立した(文科研)。

6. 薬物反応性の遺伝多型に関する薬理学的研究

(1) 薬剤反応性遺伝子多型の解析に関する研究

抗癌剤及び循環器病薬等に関して薬剤反応性と関連付けられる多型の探索を継続した。また、薬剤反応性遺伝子多型の判定法の確立に着手した(財公研)。

(2) 多型性薬物代謝酵素の多型解析に関する研究

フッ化ピリミジン系抗癌薬の薬剤反応性関連遺伝子の多

型の遺伝子発現への影響を調べ、多型と薬効、副作用との関連を解析した(財公研)。

7. MF タンパク質科学による創薬研究

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

脳卒中で傷害を受けやすい脳部位『海馬』で神経細胞及び神経細胞の応答を制御するアストロサイトに注目し、海馬での ATP 受容体発現を制御する核内受容体を明らかとした(財公研)。

病 理 部

部 長 広 瀬 雅 雄

前年度に引き続き、化学物質の毒性・発がん性に関する病理学的研究、安全性評価のための新手法・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、小野寺博志主任研究官(医薬品医療機器審査センター審査第一部併任)が平成 16 年 3 月 31 日付けで退官した。一方、平成 16 年 4 月 1 日付けで井上薫研究員が着任した。また、トキシコゲノミクス・プロジェクトの公定書協会・流動研究員の瀧上周博士が平成 16 年 3 月 31 日付けで退所した。さらに、賃金職員として郷原麻美が平成 16 年 4 月 1 日付けで採用された。

短期海外出張として、広瀬雅雄部長は、韓国・ソウルで開催された「第一回食品中のアクリルアミドに関する国際シンポジウム」に出席し、講演を行った(平成 15 年 8 月 19 日～22 日)。西川秋佳第一室長が、イタリア・ローマで開催された「第 61 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 15 年 6 月 10 日～6 月 19 日)。また、西川秋佳第一室長が、タイ・バンコクで開催された第 3 回アジアトキシコロジー会議(平成 16 年 2 月 1 日～2 月 3 日)および米国・オーランドで開催された第 95 回米国癌学会(平成 16 年 3 月 27 日～3 月 30 日)に出席し、発表および討議を行った。さらに、渋谷淳第二室長及び今井俊夫第三室長が米国・バルチモアで開催された第 43 回米国トキシコロジー学会(平成 15 年 3 月 22 日～3 月 24 日)に出席し、発表および討議を行った。

研究業績

1. 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)

1) アクリルアミドの経口投与によってラットに誘発される精巢ないし神経障害に対して、抗酸化物質である - トコフェロール、ジアリルスルフィド、- リポイン酸の併用投与が抑制効果を示すかどうかの検討を行った結果、いずれも

病理組織学的に精巢障害を抑制することが明らかとなった。神経障害に関しては、- リポイン酸が部分的に神経症状を改善し、病理組織学的にも明らかな抑制効果を認めた。

2) アクリルアミドによる乳腺ないし甲状腺を標的としたラット発がん短期検出系の作出を目的として、MNUないし DMBA、DHPN をイニシエーターとした二段階発がん実験を行った結果、MNU との組み合わせにより乳腺発がん短期検出系を確立した。

2. 食品添加物の毒性並びに発がん性の研究(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、アカネ色素が尿細管上皮の腺腫、腺癌を誘発することを明らかにし、塩化マグネシウム・トウガラシ色素・N-アセチルグルコサミンの慢性毒性試験、がん原性試験ならびに西洋わさび抽出物の13週間予備試験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は継続中で、トコトリエノールの慢性毒性試験、がん原性試験を開始した。

2) ラット・90日間反復投与毒性試験ではモリン・カテキン・ヒメマツタケの試験が終了し、最終評価した。

3) ヒノキチオール的心臓毒性を解析するため、ラットを用いて最高28週間の投与実験を行ったが、明らかな心毒性はみられなかった。

3. 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併用投与したラット前胃における、各種ラジカルの生成部位を免疫組織化学的に検討した結果、明らかなラジカル生成は認められなかった。

2) DEN と DMH のラット肝・大腸発がんモデルを用いて、IQ の発がん作用に対する肝・腎障害の影響を検討する実験を開始した。

3) IQ と亜硝酸の複合作用による肝・大腸発がん増強機序に、酸化ストレス及び細胞増殖の関与している可能性が示された。

4) ファモチジン持続投与あるいは胃底腺切除ラットを用いて、Bt 蛋白質の反復投与時における生体に及ぼす影響を検索した結果、Bt 蛋白質の投与に伴う変化は認められなかった。

5) 大腸発がんプロモーターの併用により、食品中汚染物質 MeIQx がマウス大腸腫瘍を誘発しうることを明らかにした

6) 食品汚染物質 IQ はラットに肺発がん促進作用を示すことを明らかにした。

4. 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卵巣摘出、5FU、タモキシフェン、ニメスリドあるいはメカブ抽出物の1～3日間投与により増殖抑制が認められたが、アポトーシスの関与は認められなかった。

2) 低ヨード食を授乳期・幼若期に摂取させたラットに DHPN と DMBA で発がん処置した際の甲状腺及び乳腺に対

する発がん修飾作用を検討する実験を開始した。

3) ラットに対する28日間のメトキシクロール、ノニルフェノール、ジェニスタイン反復投与例の肝臓における網羅的遺伝子発現解析を行った結果、前年度エチニルエストラジオール投与例の検索により得られたエストロゲン作用の高感度指標候補遺伝子は同様に変動せず、それ以外の遺伝子でも物質間で共通に変動するものは得られなかった。

5. 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) フタル酸ジブチルを胎生期ないし授乳期ラットに混餌投与する実験を行い、新生期、離乳期、性成熟前後の時期で内分泌影響を検討した結果、今まで報告のない雌での下垂体機能を含む性分化影響を示すことが明らかとなり、雄では精巢そのものに対する影響は殆ど可逆性であったものの、今まで報告のない性成熟後での乳腺影響が最低用量より認められた。

2) フタル酸ジイソノニルのラットを用いた周産期曝露実験を行い、雄性児の乳頭・乳輪の出現(生後14日目)、離乳時での精巢の病理検索における精子細胞の分化の減少が最低用量以上で用量依存性に認められ、雄の性分化障害を示唆する変化と考えられた。

3) エストロゲン作用ないし抗アンドロゲン作用による脳の性分化障害を規定する遺伝子をマイクロアレイにより探索する目的で、エチニルエストラジオール(EE)の周産期曝露例とエストラジオールベンゾエート(EB)、フルタミド(FA)の新生ラットでの単回大量投与例の視床下部内側視索前野での部位特異的なマイクロアレイ解析を行った結果、EEによる脳の性分化障害にG蛋白質のシグナリングが介在している可能性が示唆され、EB、FAによる脳の性分化障害の初期にグルタミン酸受容体の関与している可能性が示唆された。

4) 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マイクロアレイにより探索する目的で、フタル酸ジエチルヘキシルの周産期曝露例の視床下部内側視索前野での部位特異的なマイクロアレイ解析を行った結果、雌で発現低下するものが最も多く、雌におけるこの神経核での性分化影響が示唆された。また、雄でDEHPにより発現低下したもののうち、エチニルエストラジオールと同様のG蛋白質シグナリングの構成要素が見出された。

6. 発癌メカニズム解明のための新手法に関する研究

1) 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、肝DNA中の8-oxodGレベルが顕著に上昇し、ペンタクロロフェノールによる酸化ストレスに対する防御機構にNrf2の関与する可能性が示された。

2) Nrf2欠損マウスにIQを混餌投与した結果、野生型に比較し肝腫瘍の発生が増加した。

7. 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)

マウスを用いたDNAメチル化を指標としたin vivo短期発がん性指標遺伝子の網羅的検索のためのメチル化配列特異的なマイクロアレイの開発を目的として、各種発がん物質を28日間混餌投与する動物実験を終了し、メチル化DNA断片のクローニングを継続した。

8. 発がんプログレッション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)

ラット甲状腺発がんモデルにおいて腫瘍細胞の増殖ならびに浸潤に対するCOX-1/COX-2発現との関連性を検討した結果、腫瘍細胞ではCOX-2の発現が低下することを明らかにした。また、発がんプログレッションと炎症との関連性を明らかにする目的で、F344(rnu/rnu)ラットを用いた実験を行った結果、T細胞免疫の関与する炎症との関連性が示唆された。

9. 酸化ストレスの発癌過程に及ぼす影響に関する研究
臭素酸カリウムを雌雄のラットに4週間飲水投与した結果、雌ラットにおいては、腎DNA中の8-oxodGの増加と腎尿管上皮細胞の増殖活性亢進との間に用量相関が認められ、細胞増殖の誘導に酸化ストレスの関与が示唆された。

10. 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は、修飾物質をイニシエーション期またはポストイニシエーション期に分けて投与することにより、それらの作用機序の解明にも有用である可能性を示した。

2) ラット大腸発がん中期モデルを確立する目的で、DMH-DSSモデルを用いて、ニメスリド、デオキシコール酸等既知の大腸発がん修飾物質の作用を検索する実験を行い、10-20週間で腫瘍性病変を最終指標とした検索が可能であることを示した。

11. 遺伝子改変動物を用いた突然変異と発がんに関する研究(文部科学省科学研究費)

1) gpt deltaラットを用いて、臭素酸カリウムの発がん性を検討する実験を継続した。

2) C57BL/c系gpt deltaマウスにペンタクロロフェノールを13週間混餌投与した結果、肝において変異原性は認められなかった。

3) 発がん分子機構の解明を目的として、Nrf2欠損gpt deltaマウスの作成を開始した。

12. 導入遺伝子を生体内探索子とする内的発がん分子機構の解明(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した結果、MeIQx、NPYR及びDEHPに特徴的な発がんの分子機構の存在する可能性が示された。

13. 喫煙による発がんの修飾に関する実験的研究(喫煙財団委託研究費)

- 1) MeIQx をラットに単回投与し, 肝薬物代謝系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た。
- 2) タバコ煙を曝露したハムスター肝 S9 により, タバコ特異的なニトロサミン NNK が活性化された。
- 3) 肺がん物質短期検出系 rasH2/BHT モデルを用いてメチルコラントレンの肺がん性を 9 週間で検出した。
14. 食品による膀胱発がんに関する研究(厚生科学研究費補助金)
- 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がん物質と BITC を短期間同時投与した時の, 膀胱上皮の細胞増殖活性を検討した結果, いずれも活性が亢進した。
15. 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。
16. 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たが, 指標とすべき腫瘍細胞での VEGF 産生を確認できなかった。

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。さらに, 平成 15 年度から厚生労働科学研究費の補助を受け, 遺伝毒性の評価, 解釈に関する研究, および構造活性相関に関する研究に着手した。国際協力事業として, 国際協力事業団に協力し, 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を継続中である。

食品添加物である食用赤色 2 号, コウジ酸等の生体内遺伝毒性が問題となったのをきっかけに, 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組織すると共に, 厚生労働科学研究費補助金「既存添加物における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究」を立ち上げて検討を開始した。我々の考え方, 研究方向を検証

してもらうため, 海外から遺伝毒性分野の専門家を 9 名招聘し, コンサルテーション会議を開催すると共に, 遺伝毒性の閾値問題を中心とした国際シンポジウムを平成 16 年 2 月に開催した。

一般工業化学物質に関しては, 化審法が改正され安全性の評価体制が変わりつつあるが, 既存物質に関する評価は約 2 万種類もあることから, 効率の良い方法が模索されている。平成 15 年度より厚生労働科学研究費補助金による「化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究」を開始した。既存の予測システムの評価と共に, 我々独自の新しいシステムの開発も行っており, 細菌を用いる復帰突然変異試験データに関するデータベースを用いてルール作りと検証を行っている。

放射線による DNA 損傷のモデルとして, 制限酵素による DNA 切断を利用した系の確立に成功した。制限酵素 I-SceI 配列(18bp)をヒト細胞の特定のゲノム部位に挿入し, その制限酵素を細胞内で発現させることにより, その部位に確実に DNA の 2 本鎖切断を導入することができる。これまでの遺伝子突然変異の研究は, 外来性の環境変異原物質を細胞に暴露し, ゲノム中に偶然に生じた DNA の変異を観察することにより, 変異原物質の DNA 損傷の程度や, その性質を予想するという, いわゆるレトロスペクティブな研究が主であったが, この系はゲノム中に生じた 2 本鎖切断型 DNA 損傷の運命を完全にトレースすることが可能となり, 細胞死や DNA 修復の研究に大きく貢献できることが期待できる。

ヒト型 *in vitro* 遺伝毒性試験系の確立を目指し, ヒト細胞, ヒト代謝系を基礎としたマルチエンドポイントからなる *in vitro* 遺伝毒性法の評価に関する共同研究を, 日本環境変異原学会・ほ乳類動物試験分科会の協力の基に, 進行中である。これまでの遺伝毒性試験は, バクテリア, 齧歯類細胞, 動物を用いて, 主として遺伝毒性の有無を判定するものであったが, 本研究ではヒト型試験系における反応性の特異性から, ヒトに対する遺伝毒性のリスク評価を目指すものである。

第 3 期クロスオーバー研究の最終年度として, 原子間力顕微鏡を用いウラシルを含む DNA 鎖に好熱古細菌の B ファミリー DNA ポリメラーゼが結合する様子を可視化した。この成果は放射線影響学会第 46 回大会および第 26 回日本分子生物学会年会で発表した。また, DNA 損傷部位を乗り越えて複製を続ける Y ファミリー DNA ポリメラーゼの酸化損傷 dNTP を取り込む特異性が, 染色体複製を行う DNA ポリメラーゼとは顕著に異なることを明らかにした(HS 財団受託研究費「国際研究 Grant 事業」)。この成果に関し, 能美室長は米国ニューメキシコ州にて開催されたキーストーン・シンポジウム(バクテリア・クロモソーム)で招へい講演を行った。Y ファミリー DNA ポリメラーゼのうち大腸菌 DinB(DNA pol IV)を発現するサルモネラ菌株については, 多環芳香族炭化水素の変異原性に対して高い感受性を示すことを明らかにした。この菌株はハイ・スループット試験の

テスター株として有用である（HS 財団受託研究事業）。また、開発した *gpt delta* トランスジェニックラットの評価を進め、ラットの腎に発がん性を示す臭素酸カリウムの変異原性を検出し変異スペクトルを決定した（厚生労働省がん研究助成金）。環境化学物質の遺伝毒性に関する基盤研究の進め方について論議するため、日本環境変異原学会に「将来構想委員会」を設置し討論を開始した。

細胞バンク事業においては、HeLa細胞のクロスコンタミネーションに関する調査終了後、他の細胞相互でのクロスコンタミネーションの発生についての調査を継続して実施してきた。調査は新規に収集した細胞と細胞バンク内で培養した細胞の全てについて網羅的な調査を実施している。昨年度までの調査によって明らかになったところではおよそ500種類のヒト細胞についての調査を完了した段階で24種の細胞についてクロスコンタミネーションがあることを明らかにした。また、そのうち1種類については、細胞バンク内部での細胞の取り違いによるものであることが強く示唆された。細胞のクロスコンタミネーションの問題は国際的にも大変深刻で2004年度に開催される国際インビトロバイオロジー学会（旧組織培養学会、サンフランシスコ）で重要課題として取り上げる予定である。

さらに、昨年度は新しいタイプの細胞汚染が1件発見された。細菌による培養細胞の汚染については、細菌の増殖能力が高いのが普通で、比較的早く発見されると信じられてきていた。しかし、増殖が極めて遅い細菌の汚染があるらしいことが示唆され、この場合発見が大変困難であることが次第に明らかになりつつある。こうしたものは、これまで多くの研究室で見逃されてきていた汚染で、事実を早急に明らかにしなければならない課題として浮上りつつある。

ヒト培養細胞を利用する上での研究倫理の課題については引き続き検討課題として、英国と米国を中心に情報収集にあたっている。こうした情報を参考にしながら、研究利用を目的に血液の利用を市民に依頼する場合の説明用ビデオの作成を試みた。ヒトゲノム研究の成果は、医療というマーケットを開拓することともなるので、ヒトを研究するための環境を整えなければならない。科学的側面ではヒトという生物種に対応することと、市民に協力を依頼する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、現在も当該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、食品安全委員会専門調査会委員として、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。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15年11月1日付けで田邊秀之主任研究官が総合研究大学大学院に意向となった。平成15年4月1日より松井道子元主任研究官を引き続き客員研究官として迎え、化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。

短期海外出張としては、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1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。林部長は5月9日から5月16日まで米国に出張し、第34回環境変異原学会年大会に参加し、評議員会をはじめ各種委員会に出席した。能美室長は5月9日から21日まで米国へ出張し、第34回環境変異原学会において発表を行い、コロンビア大学放射線腫瘍学部を訪問し「*gpt delta* トランスジェニックラットおよびマウスに関する」セミナーを行った。増井主任研究官は5月31日から6月5日まで米国のシアトルとポートランドに出張し、米国組織培養学会のプログラム委員会と培養細胞標準化委員会に出席し、主として再生医療分野における情報交換ならびに議論を行った。本間室長は日米がん研究協力事業による米国派遣研究者として6月7日より8月6日まで、カリフォルニア大学・リバーサイド校、セントジュード小児病院研究所、米国食品安全局・国立毒性学研究中心に出張し、ほ乳類細胞におけるDNA2本鎖切断修復機構の研究、および遺伝毒性試験法の標準化についての共同研究を実施した。グルーズ主任研究官は7月14日から8月7日までチェコ共和国プラハに出張し、プラハ国立植物試験研究所にて植物におけるDNA損傷耐性に関する研究打合せを行った。本間室長と山田主任研究官は8月23日から9月2日まで英国アバディーンに出張し、第33回ヨーロッパ環境変異原学会に参加した。それぞれ「ヒト細胞におけるDNA2本鎖切断修復機構」および「光照射に依存したベンツピレンのDNA付加体からの活性酸素の発生」に関する示説発表を行った。また、同時に開催されたマウスリンフォーマ試験法の国際標準化に関する会議にも出席した。林部長と田辺主任研究官は9月9日から9月14日にドイツエッセンに出張し、第6回染色体異常に関する国際シンポジウムにおいて「小核試験の長所と限界：造血組織以外を用いる小核試験のバリデーション」について講演を行った。能美室長は10月2日から10月12日までイタリアのローマ、ピサ、ナポリに出張し、HS財団国際研究 Grant 事業の一環として、ローマのイタリア国立衛生研究所、ナポリのCNR研究所を訪問し、突然変異タンパク質の構造解析に関する研究打合せを行った。また、第8回国際抗変異発がん抑制機構研究会に出席して「ヒト8-ヒドロキシグアニンDNAグリコシラーゼの遺伝的多型と変異抑制に関する」発表を行った。林部長は9月28日から10月3日に英国リーズに出張し、「化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究」を行うと共に、平成16年2月に開催される国際シンポジウムに関する打合せを行った。林部長は10月29日から11月1日

まで韓国ソウル市に出張し、日本環境変異原学会と韓国環境変異原学会共催のシンポジウムに参加し、「*In vivo* 小核試験 - 歴史的考察と現状」について招待講演を行った。また、両学会の協力関係について話し合った。本間室長は11月16日から11月23日まで中国成都に出張し、第4回中国環境変異原学会に参加し、「ヒト細胞での DNA2 本鎖切断の運命」に関する講演を行った。林部長は平成 16 年 1 月 20 日から 1 月 24 日に英国リーズに出張し、再度「化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究」を行うと共に、平成 16 年 2 月に開催される国際シンポジウムに関する最終打合せを行った。林部長は 1 月 31 日から 2 月 8 日にタイ国バンコクおよびチェンマイに出張し、第3回アジアトキシコロジー学会に参加し、「*In vivo* 小核試験の新しい展開」および「遺伝毒性試験結果の評価と解釈に関する戦略」に関する講演を行うと共に、アジア環境変異原学会連名の役員会を主催した。能美室長は2月2日から2月14日まで、原子力試験研究クロスオーバー研究の一環として、カナダ衛生研究所(Health Canada)、米国ネブラスカ大学でセミナーを行い、キーストン・シンポジウムにおいて「Y ファミリー DNA ポリメラーゼによる酸化損傷 dNTP の取り込み」に関する講演を行った。林部長は2月26日から3月3日に中国北京に出張し、「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」に関し、「GLP試験におけるコンピュータシステムとコンピュータバリデーション」に関する講演と指導を行うと共に、げっ歯類を用いる小核試験をはじめとする遺伝毒性試験に関して実技を含めた指導を行った。山田主任研究官は2月13日から2月20日までイタリア共和国及びドイツ連邦共和国に出張した。イタリアでは国立蛋白質素学研究所を訪れ HS 国際研究 Grant 事業における共同研究者(ピサーニ博士)と研究打ち合わせをするとともに、セミナーを行った。ドイツではダルムシュタット工科大学のシュレパー博士を訪れ、共同研究の可能性について議論するとともに、セミナーを行った。増井主任研究官は3月13日から3月21日まで英国ロンドン他に出張し、英国のヒト由来の研究資源を医学・生物学研究に利用するための社会基盤について、主としてヒト遺伝学知識研究普及施設を調査研究した。本間室長は3月21日から3月28日まで米国バルチモア、およびシカゴに出張し、第43回米国毒科学会に参加し、遺伝毒性によるリスク評価方法に関する情報交換を行った。また、アクリルアミドの遺伝子傷害性に関する共同研究の打ち合わせを行った。

研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究

既存添加物の内、変異原性試験で標準的組み合わせのそろっていないものに関し、実際に試験をすると共に、変異原性試験の総括を行った。平成 15 年度はヒキオコシ抽出物、サンダラック樹脂、複数ロットの木酢液、ヒメマツタケ抽出物、メバロン酸、ログウッド色素、グレープフルーツ種子抽

出物、および没食子酸に関して検討した(厚生労働科学研究費)。

2. 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する研究

抗菌剤の遺伝毒性に関し、これまでに行ってきた試験結果のまとめを行った。被験物質の性質上、細菌を用いる復帰突然変異試験では評価困難なものもあり、マウスリンフォーマ TK 試験による評価可能性について検討した(厚生労働科学研究費)。

3. 既存添加物における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究

日本環境変異原学会の協力を得て食品関連物質の遺伝毒性をどのように評価するかの戦略について検討した。コウジ酸をモデル化合物に選び、不足していると考えられる実験の追加をすると共に、毎月定例の班会議を持つと共に、海外の専門家を招聘してコンサルテーションを受けると共に、国際シンポジウムを開催した(厚生労働科学研究費)。

4. ハイ・スループット遺伝毒性試験系の開発

ヒト CYP1A1 と大腸菌 DNA ポリメラーゼ kappa を発現するサルモネラ株が、ベンツピレンをはじめとする多環芳香族炭化水素に高い感受性を示すことを明らかにした(HS 財団受託研究費)。

5. 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^{+/+} および p53^{-/-} gpt delta トランスジェニックマウスにアルキル化剤(DHPN)を投与した(厚生労働省がん研究助成金)。

6. 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

ニトロソ化合物により YG7108 株に誘発される変異スペクトルを解析した(厚生労働省がん研究助成金)。

7. *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 ラットに誘発される欠失型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)。

8. ヒト肝細胞を用いた新しい遺伝毒性試験系の開発

ヒト肝由来培養細胞株 FLC-4、HepG2 を用いた *in vitro* 小核試験法を確立した。また、薬剤選択マーカーを組み込んだ細胞を樹立し、遺伝子突然変異検出系を確立した(HS 財団受託研究費)。

9. 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の結果を総括した。

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

Nrf2 欠損 gpt delta マウスにディーゼル排ガスを暴露した

(文部科学省科学研究費補助金)。

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
ヒトリンパ球細胞WTK-1を基礎とした遺伝子突然変異試験の系にヒトS9を導入し、ヒト型薬物代謝能を有する系を構築した。これを用いてニトロサミン、ヘテロサイクリックアミン等のヒトに対する遺伝毒性を評価した。
12. *In vitro* 小核試験の確立と結果の評価に関する研究
ヒトリンパ芽球細胞株WTK-1を用いて、染色体異数誘発物質であるトリクロロフォンと、カルベンダジムの小核誘発性を検討した。異数性の確認にFISH法の導入を試みた。(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
好熱古細菌のBファミリーDNAポリメラーゼがDNA中のウラシルに結合する様子を原子間力顕微鏡により可視化した(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
好熱古細菌のYファミリーDNAポリメラーゼが8-oxo-dGTPを鋳型鎖のアデニンの向かい側に選択的に取り込む原因を検討した(HS財団受託研究費「国際研究 Grant 事業」)。
15. 超低線量放射線により誘発されるDNA2本鎖切断モデル細胞の構築と、それを用いたDNA修復の研究
ヒトリンパ球細胞株の特定の遺伝子領域に制限酵素部位I-SceIを導入することに成功した。この制限酵素を細胞内で発現させることにより、確実にヒトゲノム内に1つのDNA2本鎖切断を導入できることが明らかとなった(国立機関原子力試験研究費,文部科学省)。
16. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究
既存の予測システムの評価を行うと共に、新しいシステムの開発を開始した。既存の予測システムとしてDEREKを選択し、細菌を用いる復帰突然変異試験データについて検討した。また、我々独自のシステムとしてアドメワークスの開発に着手した(厚生労働科学研究費)。
17. 培養細胞研究資源の整備に関する研究(基盤整備)
分譲及びシードカルチャーの培養を123回実施し、全体で約5000アンプルを作成した。培養を通じて微生物汚染の調査、クロスコンタミネーションの調査を実施し、高品質細胞の提供基盤を確立しつつある。継続した調査によって国内で相当数のクロスコンタミネーションが発生していることが判明しつつある。
18. ヒト組織の創薬研究資源化に関する研究
これまでの研究倫理の調査研究成果とビデオ作成の経験を生かして、ヒトの組織の利用法として重要性を増した、ヒトゲノム研究について、一般市民への理解を得るためのパンフレットを制作した(HS財団受託研究費)。
19. 生命科学研究基盤である培養細胞の収集・保存・供給シ

ステムの整備に関する研究

平成15年度は23種の新規培養細胞の受入、研究資源化を完了した。マイコプラズマ汚染除去、クロスコンタミネーションの確認により新規登録数は目標には至らなかったが、品質管理のハードルを上げるに促ってこの傾向は顕著になりつつある。品質管理体制の整備を推進するに促って研究資源情報サーバの改善と情報量が拡大しつつある。画像データはH13年度末までに7800枚となり、ホームページ上で公開した。また、H13年度末までに培養細胞のクロスコンタミネーションが26種となっていることを確定した(厚生労働科学研究費)。

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。

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及び既存化学物質の安全性評価及び現在進行中の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、環境化学物質及び水道汚染物質の毒性評価に関する研究を行っている。

行政支援業務として、食品安全委員会、薬事・食品審議会、水質基準逐次改正委員会等の医薬品、食品関連物質、工業化学物質等の安全性確保のための厚生労働行政に協力した。

人事面では、鎌田栄一主任研究官は平成13年4月2日より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及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たが、平成15年10月1日に併任が解除された。また平成15年10月1日付けで日本食品協会化学物質リスク研究推進事業リサーチレジデントとして高橋美加博士が採用され、平成15年12月1日付けで事務補助員として松本真理子氏が採用された。

海外出張としてはOECD関連で、江馬室長が「第16回高生産量化学物質初期評価会議」(平成15年5月、フランス)、「第17回高生産量化学物質初期評価会議」(平成15年11月、イタリア)、「OECD高生産量化学物質のカテゴリー設定と使用に関するワークショップ」(平成16年1月、ベルギー)また江馬室長と松本事務補助員が「第18回高生産量化学物質初期評価会議」(平成16年4月、フランス)に出席した。松本事務補助員は評価会議に先だって行われた「IUCLIDの使用に関する講習会」にも参加した。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 生殖発生毒性シンポジウム」(平成15年10月、中国)の

演者として北京に、「第 23 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 2003」(平成 15 年 8 月, 米国)、「第 41 回欧州トキシコロジー学会」(平成 15 年 9 月, イタリア)に出張した。また「第 43 回米国トキシコロジー学会」(平成 16 年 3 月, 米国)において *thujaplicin* のラットにおける発生毒性について発表した。広瀬主任研究官は、「第 23 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 2003」(平成 15 年 8 月, 米国)と「第 43 回米国トキシコロジー学会」(平成 16 年 3 月, 米国)に出張した。また「第 4 回 IUCLID ユーザーグループ専門家会議」(平成 15 年 7 月, フランス)に出席した。

化審法 GLP の査察には、当室から 1 カ所、延べ 1 名が参加した。

業務業績

1. OECD 高生産量化学物質の初期評価文書の作成及び発表

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・提出し初期評価会議で討議している。平成 15 年 5 月に開催された第 16 回高生産量化学物質初期評価会議では 4 物質の評価文書 (*Butanedioic acid, disodium salt*・*Hexadecanoic acid, 2-sulfo-1-methylester, sodium salt*・1, 1, 2-Trichloroethane 及び *p-t-Butylphenol*) を提出し合意された。また日本産業界が提出した評価文書については、その原案作成に協力すると共に提出前の評価及び評価会議での支援を行った。その結果、日本産業界作成の 5 物質の評価文書 (2-(Dimethylamino)ethyl acrylate・*m-Toluic acid*・*N-tert-butyl-2-benzothiazosulfenamide*・*m-Toluenesulfonic acid, 6-amino* 及び *o-Acetoacetotoluidide*) も同会議で合意された。第 17 回会議 (平成 15 年 11 月) 及び第 18 回会議 (平成 16 年 4 月) も同様の手順で進められ、第 17 回会議では日本政府から 1 文書 (*Benzene, 1, 4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)-*)、日本産業界から 5 文書 (*Ammonium chloride*・*Cyanoguanidine*・*Phenol, 2, 4, 6-tribromo*・*Benzene, 1-chloro-2-(chloromethyl)-* 及び *2-Butanone oxime*) を提出し合意された。第 18 回会議では日本政府作成の 2 文書 (*N, N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide* 及び *3-Methoxy-3-methyl-1-butanol*)、日本政府の試験データを入れて修正・完成させた独国作成の評価文書 (*N-(1, 3-Dimethylbutyl)-N'-phenyl-1, 4-benzene diamine*) 及び日本産業界作成の評価文書 (*Calcium hypochlorite*) が合意された。また、日本産業界が米国と作成した評価文書 (*Short chain alkyl methacrylates esters*) またはベルギーと作成した評価文書 (*Gluconates*) も合意された。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和 48 年 10 月 16 日制定され、昭和 49 年 4 月施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」『化審法』は、難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について、毒性試験 (いわゆるスクリーニング毒性試験) 実施を要求している。この試験結果から新規化学物質は、指定化学物

質または白物質として公表されている。この試験結果の評価作業を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成 15 年度は計 127 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 15 年度は 13 物質についての 15 試験の試験計画書確認作業、16 物質についての 33 試験のピアレビュー及び評価作業を行った。

4. 化審法の届出業務の電子化に伴う業務

行政改革の一環として、新規化学物質の届出業務の電子化が進められており、それに伴う新規化学物質の届け出様式の電子化整備及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. 3 省共同化学物質データベース構築に伴う業務

平成 16 年度から実施する厚生労働省、経済産業省、環境省共同の化学物質データベースの構築・運用に関するプロジェクトチームに参画した。

6. その他 (各種調査会等)

食品安全委員会 (農薬専門調査会、動物用医薬品専門調査会、添加物専門調査会、器具・容器包装専門調査会)、薬事・食品衛生審議会 (化学物質調査会、水質管理専門委員会、化学物質審査規制制度の見直しに関する専門委員会委員会、家庭用品安全対策調査会、先天異常検討会)、水質基準逐次改正委員会、医薬品 GLP 評価委員会、化学物質安全性評価委員会、環境省ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会、経済産業省ミレニアム事業試験法開発委員会の活動に協力した。研究業務

1. 化審法における既存化学物質及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 12 試験データ及び新規化学物質の 127 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

化学物質を出生直後から生後 21 日までのラットに投与した新生児試験法と 6 週齢の同系ラットを用いた 28 日間投与試験の試験結果を比較して新生児の感受性について検討した。3-Methylphenol 及び tetrabromobisphenol A の新生児ラットと幼弱ラットとの毒性発現を比較検討した結果については学術誌に公表した (*J. Toxicol. Sci.*, 28, 59-70 (2003); *Toxicol. Lett.*, 150, 145-155 (2004))。

3. ラット 2U - グロブリンの分析手法に関する研究

雄ラット尿から 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、15年度は、免疫染色の定量性を確認するために、画像解析を行い、定量性のあることが確認できた。

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器障害に関する調査研究において、最新のフタル酸/アジピン酸エステル類に関する生殖発生毒性や毒性発現メカニズムに関する文献調査及び整理を行った(Reprod. Toxicol., 17, 407-412 (2003), 第43回日本先天異常学会にて発表)[厚生科学研究分担研究]。

5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成15年度は、昨年度の我が国の水道水質基準の全面的な見直し作業のために、化学物質の毒性情報収集・整理と健康影響評価値の算定を行った中で要検討項目となった、アクリル酸、酢酸ビニル、2,4-ジアミノトルエン、2,6-ジアミノトルエン、N,N-ジメチルアニリン、トリエチレンテトラミン、ヒドラジン、1,2-ブタジエン、1,3-ブタジエン、アセトアルデヒドの10物質について、さらに毒性情報を収集し、整理すると共に健康影響評価値の設定が行えるかどうかについての検討をおこなった。[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

厚生労働科学研究費「ダイオキシン類の健康影響とくにそのTEFを中心としたリスク評価のための実験的基盤研究」に引き続き「内分泌かく乱化学物質(ダイオキシン類を含む)の胎児・新生児によるリスク予測に関する総合研究」において、ダイオキシンによる奇形誘発に關与する遺伝子解析、ダイオキシンのエピジェネティックな発がん機構の解析モデルの検討などを継続している(DIOXIN 2003にて発表)[厚生科学研究主任研究]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、15年8月に米国ボスト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、雌雄ラットの血中、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(DIOXIN 2003にて発表)。[厚生科学研究分担研究]

7. 化学物質の生殖発生毒性に関する研究

化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究においては、マウスにおけるジブチルスズの着床阻害作用について検討した[厚生科学研究分担研究]。1-Butanolのラットにおける発生毒性、2-(3,5-ジ-tert-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロペンゾトリアゾール(CAS No. 3864-99-1)のラットにおける発生毒性及び生殖毒性について検討した。

8. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性を予測するにあたり、評価に必要不可欠である試験項目について、定量的構造活性相関予測やそれに関する研究領域において、国際的に使用されているいくつかの構造活性相関コンピュータープログラムの検証を行い問題点の洗い出しを行うと共に、予測精度を上げるためのアルゴリズムの改良を行っている。15年度は、AMES試験に対して3つのSARモデル(DEREK, MULTICASE, AdmeWorks)を適用し解析した結果、3つのモデルを組み合わせることによって、偽陰性を10%以下に抑えることが示された。また、DEREKおよびAdmeWorksのさらなる予測精度向上のためのプログラムの改良を行っている[厚生労働科学研究分担研究]。

医薬品医療機器審査センター

センター長 豊島 聡

平成9年7月に設立された医薬品医療機器審査センターは発足以来、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15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に当たってきたところである。

平成15年度の組織については、平成15年7月に企画調整部長の廃止に伴い企画主幹が設置され、審査業務室、審査情報室はセンター長の下に置かれた。定員は70名(厚生労働省併任の企画主幹を除く。)であった。人事関係については、平成15年8月29日付けで、平山佳伸審査第一部長が厚生労働省に異動し、後任に赤川治郎審査第一部長が就任し、また、姫野孝雄企画主幹が異動し、後任に青木重仁企画主幹が就任した。

なお、当審査センターは、平成16年4月の独立行政法人医薬品医療機器総合機構の発足に伴い廃止され、その業務と職員は同機構に引き継がれる。

企画主幹、審査第一部、審査第二部、
審査第三部、審査第四部

企画主幹	青木重仁
(前企画主幹・企画調整部長)	姫野孝雄
審査第一部長	赤川治郎
(前審査第一部長)	平山佳伸
審査第二部長	森 和彦
審査第三部長	辻村信正
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薬事食品衛生審議会薬事分科会の関係部会で審議が行われるが、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、審査業務課又は審査情報室においては、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、化学療法剤などを、審査第二部は、医療用新医薬品のうち循環器官用薬、中枢神経用薬、呼吸器官用薬、アレルギー用薬、泌尿生殖器用薬等を、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ての参考情報として、適宜活用を図っているところである。

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

業務実績

平成 15 年度における各業務の執行状況については次のとおりである。

製造又は輸入の承認申請について審査センターの審査を終了し、審査結果を厚生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 11,161 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 2,957 件の届出があった。また、治験中の副作用報告として 33,179 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 8 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 136 品目、医薬品再評価(品質再評価)については 933 品目の処理を行った。

大 阪 支 所

前支所長 外 海 泰 秀
支所長事務取扱 早 川 堯 夫

概 要

平成 15 年度は、大阪支所の法円坂庁舎の閉所に向けた動きが最終段階に入り、医薬品分析用標準品の日本公定書協会への移管を 3 度に分けて完了した。色素標準品については省令改正があり 22 品目を日本公定書協会へ移管した。また、食用タール色素製品検査の技術移転研修会を 2 度行い、委譲先を 4 登録検査機関に確定し、平成 16 年 2 月 27 日の改正法施行により移管を完了した。また、図書の整理、重要物品である機器類の廃棄等を極力行った。

試験検査業務については、標準品製造業務が例年通りに行われ、食用タール色素の製品検査が引き続き実施された。

平成 15 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 197 件について実施し、2 件が不合格となった。また、標準品については、医薬品試験用標準品 25 品目につき、計 2004 個を製造した。

平成 15 年度の厚生労働科学研究費補助金による研究 2 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 1 課題を実施した。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。

人事面では、平成 15 年 7 月 1 日付けで木下博貴技術補助員が採用され、平成 15 年 7 月 31 日付けで中野真希技術補助

員が退職し、平成15年12月31日付けで齊藤博幸薬品試験部第二室長が退職し、平成16年3月31日付けで外海泰秀支所長、吉井公彦食品試験部主任研究官、田中寿一生物試験部技官、酒井正行庶務課長、東野ミツ工事務官が退職し、同日付けで森田有紀子、村上美保、古川みづき、木下博貴の各技術補助員及び服部功寛、大城戸俊次、前田早織の各事務補助員が退職した。外海支所長は、38年の長きにわたり、研究職として精励勤務し、数々の研究業績を挙げられるとともに、支所の業務遂行と発展のために多大な貢献をされた。とくに支所長として支所の業務移管や整理、法円坂支所閉所という困難な時期を乗り切られた。酒井課長は35年3ヶ月、東野主任は37年にわたり、事務官として当所の業務に尽力され、その功労は大であり、心から敬意と謝意を表したい。吉井技官、田中技官はともに、平成16年4月1日より大阪府職員として採用された。今後の活躍を期待したい。また、平成16年4月1日付けで谷本剛薬品試験部長は大阪支所医薬基盤研究施設基盤研究第二プロジェクト長に配置換えとなり、小出達夫薬品試験部主任研究官は本所薬品部へ、天野博夫生物試験部主任研究官は本所安全情報部へ、高松明雄生物試験部技官は和歌山薬用植物栽培試験場へそれぞれ配置換えとなった。

また、平成16年3月19日には法円坂庁舎の閉所式をKKRホテル大阪で開催した。所長、副所長、総務部長並びに大阪支所現職員、旧職員とともに、来賓として近畿厚生局長、大阪府健康福祉部長、大阪府立公衆衛生研究所長、大阪医薬品協会会長を迎えて、記念式典を挙行了した。

薬 品 試 験 部

前部長 谷 本 剛

概 要

平成15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、厚生労働科学研究費補助金による医薬等医療技術リスク評価研究事業の2課題に主任研究者及び分担研究者として参加し、それぞれに着実な成果をあげることができた。

業務面では、主たる業務である標準品製造及び新規標準品の制定を引き続き実施した。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、15年度は約2,500個を交付した。また、脳下垂体後葉標準品の本質を合成ペプチドに変更する作業を完了させた。また、15年度末の大阪支所改組に伴う業務の整理・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日本公定書協会に完全移管されることとなり、平成15年7月及び10月にそれぞれ15品目及び13品目を移管し、平成16年3月に22品目を移管し、交付を廃止する14品目を除いたすべての品目が日本公定書協会に移管された。

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15年12月31日付けで齊藤博幸第二室長が退職し、大阪支所の組織再編に伴い平成16年3月31日付けで非常勤職員の村上美保、森田有紀子の両氏が退職し、平成16年4月1日付けで谷本剛部長は大阪支所医薬基盤研究施設基盤研究第二プロジェクト長に配置換えとなり、小出達夫技官は薬品部第三室に配置換えとなった。

短期海外出張では、谷本剛がPDG会合に出席するためにベルギーに出張し（平成15年7月13日～7月20日）、更に不正医薬品対策セミナーの講師としてラオスに出張した（平成15年12月7日～12月14日）。

業務成績

1. 標準品製造

医薬品試験用標準品は公定書協会にその製造と交付を順次移管し、その間に25品目、合計2004個の製造を行った。また、脳下垂体後葉標準品の本質をウシ脳下垂体アセトン粉末から化学合成したオキシトシンペプチド及びバソプレシンペプチドに変更し、平成16年2月より交付を開始した。

2. 国際協力

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、9月に研修を修了した。平成15年7月にブリュッセルで開催されたPDG会議、同11月に大阪で開催されたICH6及びPDG会議にJP委員として谷本剛が出席した。平成15年12月にラオスで開催された不正医薬品対策セミナーに谷本剛が講師として参加した。

3. 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（医薬食品局審査管理課）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

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、日局14第二追補に反映させることとした。() 脳下垂体後葉標

準品の本質が合成オキシトシン及びバソプレシンに変更されたことに伴い、オキシトシン注射液及びバソプレシン注射液の規格及び試験方法の変更を検討し、日局 14 第二追補に反映させることとした。() 脳下垂体後葉標準品の本質の一部を合成オキシトシンに変更され、オキシトシン注射液の規格試験法が改められたことから、オキシトシン原薬の日局収載が必要となり、「オキシトシン」の日局原案を作成し、日局 14 第二追補に反映させることとした。

(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 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、日局 15 には約 300 品目の新規収載が計画されており、これを実現するには原案審議体制の見直しが必要となり、原案の事前整備システムを導入した新しい効率的審議システムを構築した。更に原案整備の一定性を確保するためには原案評価指針の策定が必要と考えられ、日局原案評価指針(案)を作成した。標準品の整備及び充実に関しては、標準品整備をめぐる問題を日局標準品のあり方を踏まえて分析し、日局委員会における標準品設定の考え方や手順が不明確なこと、日局委員会と標準品製造機関との情報交換が乏しいこと、国際的整合性の確保に関する視点が欠落していること等を行政当局に提示した。更に、標準品の高度品質管理技法の確立の一環として、保存安定性の問題が懸念される生物薬品標準品の長期保存安定性予測システム及び *in vitro* 活性評価システムの構築を検討し、生物薬品標準品も本質的には速度論的解析が可能なことを実験的に示し、生物検定法による性腺刺激ホルモンの活性評価が培養細胞を用いて簡便かつ高感度に行えることを示した。(厚生労働科学研究費)

(2)-2 薬事法改正及び外国薬局方の現状を踏まえた日局の構成のあり方に関する研究：薬事法改正により日局 15 から 2 部構成が廃止されるため、日局の 1 部構成への移行にともなう薬局方全体の構成のあり方、薬局方の構成の変更に対応した通則の見直し、医薬品各条での医薬品の具体的な配列方法などについてそれぞれの試案を提示した。医薬品各条の構成及び配列に関しては、医薬品を 4 類に分類して収載するのが合理的であることを示し、その具体的な試案を提示した。(厚生労働科学研究費)

(3) 医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究
改正薬事法で承認内容の軽微な変更は届出の対象とされたが、届出の具体的な範囲は明確にされていない。そこで、特に製造方法に関してその承認の範囲と承認内容の軽微な変更の範囲について検討し、届出に該当する軽微な変更事項の試案を作成した。(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、*in vivo* において宿主細胞内の GSH によってその活性が阻害されるため、何らかの化学的修飾によりプロドラック化の必要性があることが考察された。

(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 の細胞受容体結合の分子論解明を目的として、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 並びにそれらの N 末、C 末側機能ドメインのヘパリン結合特性を検討した。リアルタイムな速度論的解析が可能な表面プラズモン共鳴 (SPR) 法による測定結果から、アポ E のヘパリン結合が従来の単一反応とは異なる二段階反応であることを見出した。さらに、アポ E 中のヘパリン結合主要アミノ酸残基であるリジンをアラニンに改変したアポ E 変異体を作製しヘパリンに対する結合を比較することで、ヘパリン結合部位の同定にも成功した(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下垂体後葉のアセトン乾燥粉末を原料として製造していたが、BSE 問題の発生によりウシ脳の入手が困難になったので、化学合成したオキシトシンペプチド及びバソプレシンペプチドを原料とした脳下垂体後葉標準品に改めることとし、それぞれの原料の力価を現行標準品を対照とした生物検定法で求めた。

食 品 試 験 部

前部長(支所長事務取扱) 外 海 泰 秀

概 要

昨年に引き続き食用タール色素及びレーキの製品検査並びに色素標準品原料の品質検査を行うと共に、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等を行った。製品検査の登録検査機関移管に向けて、平成 15 年 7 月 7 日～7 月 11 日に 5 機関各 1 名ずつ合計 5 名に対して、又平成 16 年 3 月 10 日及び 3 月 11 日に 2 機関各 2 名ずつ合計 4 名に対して、製品検査の技術指導を行った。

人事面では平成 15 年 7 月 1 日から木下博貴技術補助員が採用され、平成 15 年 7 月 31 日に中野真希技術補助員が退職した。平成 16 年 3 月 31 日付けで外海泰秀部長、吉井公彦主任研究官及び古川みづき、木下博貴 各技術補助員が退職し、辻第二室長が併任解除になった。

海外出張では外海泰秀部長が平成 15 年 6 月 1 日から 4 日

まで第3回環太平洋農薬国際化学会議（ハワイ州， Honolulu）に出席し，発表した。

業務成績

1. 製品検査

タール色素及びピタル色素レーキ 197 検体（平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日）について検査を行った。197 検体中 2 検体が不合格となり，他は全て合格であった。

研究業績

1. 食品添加物等の安全性に関する研究

食品添加物の製品検査等の規格に関する試験法の作成として，第 7 版食品添加物公定書に定めている食用青色 2 号（B2）の純度試験のうち，ペーパークロマトグラフィー（PC）による試験法の代替法として，HPLC による定性・定量法を作成した。また，B2 主色素（B2m），B2 異性体（B2iso）及び副成色素（B2sub）については，LC/MS の MS スペクトルによる確認法を作成した。この方法を用いて平成 10～14 年度の製品検査合格の B2，14 検体中の B2m，B2iso 及び B2sub を測定したところ，いずれも JECFA 及び CFR の規格を適合していることが判明した。その他，タール色素の規格に関する検討を行った。

2. 残留農薬の分析等に関する研究

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金による「残留農薬分析の効率化と精度向上に関する研究」を行った。LC/MS による農薬一斉分析確立を志向し，エレクトロスプレーイオン化（ESI）法を用いる質量分析検出及び農薬分離に適した分析条件（基本条件）を選定し 270 種の農薬を分析した。各分析データは，スペクトルスコピックアプローチ（検出・感度・定性），クロマトグラフィックアプローチ（分離・定性）により解析し，ESI-LC/MS 法による分析が可能か否かの判断を行った。全分析農薬数 270 成分中，検出可能農薬 229 成分，良好なピーク分離が期待できる農薬 198 成分，逆相系固相抽出法により濃縮・前処理が期待できる農薬 172 成分であることが判明した。全ての分析データは，マスクロマトグラフ及びマススペクトルをまとめデータ集（電子資料）を作成した。

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，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ーを行い，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。

生物試験部

前部長（支所長事務取扱）外 海 泰 秀

概 要

前年度に引き続き，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」に参加した。

人事面では天野博夫主任研究官が本所安全情報部へ，高松明雄技官が和歌山薬用植物栽培試験場へ配置換えとなり，田中寿一技官が退職した。

業務成績

なし

研究業績

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

培養マウスメラチノサイトにおいて，IGSR 遺伝子群のノックダウン実験を行った。IGSR-1 配列の siRNA 処置を行ったマウスメラチノサイトは対照配列 siRNA 処置細胞に比較して有意に細胞数が少なく，この遺伝子がマウスメラチノサイトにおいて何らかの生理的役割を果たしていることが示唆された。

2. 創薬研究及び創薬研究資源の開発に関する研究

アンチジーン法によるヒト c-erbB 遺伝子の発現抑制効果を検討した。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 柴 田 敏 郎

概 要

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」，厚生科学研究費補助金による「薬用植物の確保と遺伝子組み換え薬用植物の環境に与える影響に関する研究」として，セリ科の多年草ヨロイグサとウイキョウの生育特性に関する基礎的研究を実施し，各々報告書を提出した。

一般市民への啓発活動として，第 5 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 紫根」を，平成 15 年 8 月 2 日～3 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，3 名の講師による講演会，並びに名寄市ピヤシリ山における野外薬用植物観察会及び染色実習を行い，合計約 190 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。

実習生として，平成 15 年 8 月 1 日より平成 15 年 8 月 15 日まで齋藤裕子氏（中部大学）を受け入れた。

業務成績

1. 種子交換

採取 248 種 (筑波試験場へ送付)
受け入れ 44 件 67 種
分譲 33 件 71 種

2. 指導業務

380名の来場者へ薬用植物の情報提供と栽培指導を行なった。名寄市及び上川郡風連町のけし耕作者 5 名に対する栽培指導, 中川郡美深町において薬草園管理指導, 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現地栽培指導, 並びに, 北海道医療大学, 上川郡下川町教育委員会, 名寄市漢方研究会, 名寄市教育委員会及び中川郡美深町建設業組合の依頼により北方系生薬, 薬用植物に関する解説を行った。また, 平成 16 年 5 月 12 日に北海道高等学校理科研究会名寄支部会員 18 名に対して, 同支部の依頼により北方系生薬, 薬用植物に関する研修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マイナー作物の農薬使用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基肥と追肥の施用割合が生育, 果殻収量に及ぼす影響について 4 試験区を設定して検討した結果, 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, 10a 当たりの果殻, 果梗収量は施肥量間で有意な差はなかったが, 追肥割合の高い区において高収量を示した。モルヒネ含量は試験区間により有意差は認められなかったが, コデイン含量は, 追肥割合の高い試験区で含量が高く, 追肥の効果が示唆された。窒素含有率は葉 > 果殻 > 茎 > 根の順に高かったが, 施肥量の違いによる有意な差は認められなかった。また, 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。

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, 昨年追試を行った結果, 再現性が認められ, 生薬を目的とした分果の収穫は開花後 44 ~ 50 日目程度が好ましく, 遅くとも 55 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 60 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関して, 9 試験区を設定して 2 年生株について圃場試験により検討した。その結果, 春期の施用は茎葉の生育には貢献するが, 多量に施した場合, 茎葉が過繁茂状態となり, 種子重量の増加には影響が少ないと考えられ, 茎の倒伏が発生しにくい, 効率的な栽培には, 窒素肥料は春期には控え, 夏期に 1 株当たり 5 ~ 10g 程度施す方法が適当と考えられた。

(1) ヨロイグサの栽培研究

セル苗を利用した 1 年生栽培における施肥量の違いが収量に及ぼす影響について明らかにするため, 10a 当りの施肥量を窒素 5 ~ 15kg, 燐酸 6 ~ 18kg, 加里 5 ~ 15kg の範囲で 4 試験区を設定して検討した。根重は 8 月下旬から収穫期の 11 月にかけて大きく増加し, 収穫期の根重は窒素や加里を 7.5kg 以上, 燐酸 9kg 以上施した区で効果が認められた。また, 11 月の収穫期における 10a 当り窒素吸収量は根で 12.5 ~ 15.4kg, 地上部で 2.4 ~ 3.3kg を示した。

3. カンゾウの国内栽培に関する研究

(1) 種子繁殖による栽培法の検討

種子により繁殖させ, トレンチャーによる深耕栽培における生育, 並びに種子の発芽特性について検討した。その結果, 特に主根の発達が良好で, 9 月 25 日には地下部乾物重は 17g / 株に達した。グリチルリチンの含量を経時的に調査した結果, 9 月 25 日に最高値を示したが局方の基準値 (2.5%) を上回ることにはなかった。希エタノールエキス含量は, 生育の経過とともに順次増加する傾向が認められたが, 8 月, 9 月の試料では局方の基準値 (25.0%) を満たさず, 10 月になって満たすことが判明した。また, 種子の発芽について, 発芽適温は 25 °C であること, 市販の家庭用精米機での処理により容易に硬実性は打破されることが判明し, 発芽試験 14 日目には 80% 以上の高い発芽率が得られることが判明した。

(2) ストロンの繁殖による個体における栽培年数が生育及び品質に及ぼす影響

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 5 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, 4 年生までは, いずれの種, 系統における根及びストロンにおいても局方の基準値を満たす結果は得られなかったが, 5 年生ストロンでは *G. uralensis* の 3 系統で局方値を上回る値を示し (2.65 ~ 3.12%), 栽培年数が関与していることが判明した。なお, 根では 5 年生でも 1.48 ~ 2.00% で局方値に満たなかった。一方, 各系統の 5 年生の収量 (地下部乾物重) を比べた結果, *G. glabra* の 2 系統が (699 ~ 890g / m²) 3 系統の *G. uralensis* (693g / m² 以下) に比べ高い収量を示した。

4. ハトムギの新品種育成に関する研究

ハトムギは, 子実が意苡仁として漢方薬原料に, 種子はハトムギ茶として健康食品や食品に利用され, 毎年数百トンが使用されているが, 元来温暖な地域を好むため, 使用量の多くは中国やタイなどから輸入され, 北海道においてはこれまで栽培が不可能であった。北海道試験場において 20 年におよぶ選抜, 固定, 基準品種との比較試験を行った結果, 出穂期が早く, 成熟期が早い極早生品種で, 北海道北部地域においても栽培可能な品種の育成に成功し, 「北のはと」と命名した。本新品種は, 現在日本で登録されている品種の中では最北の場所 (北緯 44°22') で育成された品種で, 今後, 北

海道における大規模機械化栽培生産を可能にするものである。

5. セリ科植物分果中にみられる油管の分布について

セリ科植物には多くの重要な薬用植物が含まれ、分果の形態や分果中を通る油管の状態により分類されるが、植物図鑑等にはすべての種について詳細な記述はなされておらず、種の同定や識別に困難を伴うため検討を行った。その結果、シシウド属植物は、横断面全体の油管個数と合生面の油管個数により大きく4つに分類できること、日本産ミシマサイコは未熟の種子では油管は認められるが成熟種子では不鮮明になることが判明し、この性質は同属のホタルサイコや中国産の *Bupleurum* 属植物とは明らかに異なることが判明した。日本に野生する31属75種のセリ科植物の内、これまでに23属46種について明らかにした。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 木 内 文 之
前場長 関 田 節 子

概 要

厚生労働省の組織改編に伴い、独立行政法人「医薬基盤研究所」の設立がはかられ、幾多の紆余曲折を経て薬用植物栽培試験場は国立医薬品食品衛生研究所から医薬基盤研究所に所属替えとなることとなり、その準備が進められている。食の安全に関連して農林水産省は農薬取締法を改正し栽培作物に使用する農薬を登録制で管理することにした。この中で、国内栽培されている薬用植物に対しては明確な方針が示されていないが、平成15年3月に全ての作物と同等の措置をするとの見解が出され、マイナー作物と同様の問題点を抱えることとなった。そこで、筑波を中心に各薬用植物栽培試験場は厚生労働省医政局研究開発振興課と連携をはかり、関連企業団体を通じて栽培時の農薬事情について調査を行い、データのまとめ等により対策を講じている。

人事面に関しては、平成16年3月31日付で関田節子前場長が定年退官され、後任に木内文之育種生理研究室長が同年4月1日付で昇任した。また、同日付で菱田敦之研究員が主任研究官に昇格し、任期付研究員として河野徳昭博士が採用された。平成15年4月1日～平成16年3月31日まで中根孝久氏（お茶の水女子大学）を研究生として受け入れた。

海外出張として、関田節子場長が、ジュネーブWHO本部で開催されたWHO Consultation on Good Agricultural and Field Collection Practices for Medicinal Plants, WHO Working Group Meeting on Safety Assessment of Herbal Medicines（平成15年7月7-9日、10-11日）、韓国食品薬品安全庁によるInternational Seminar on the Harmonization of Oriental Herbal Medicine（ソウル、平成15年9月4-5日）及び生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会（FHH: Western Pa-

cific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines）（昆明、平成15年11月25-29日）で講演した。木内文之育種生理研究室長、淵野裕之主任研究官がアラブ首長国連邦の薬用植物利用の視察を行った（平成15年6月20-24日）。HS財団国際グラント研究により、関田節子場長、淵野裕之主任研究官が、またカラチ大学の招聘により木内文之育種生理研究室長が天然物化学国際会議ポストシンポジウム「世界のリ-シュマニア症、現状とそのコントロール」で講演した（カラチ、平成16年1月10-17日）。また、HS財団国際グラント研究により関田節子場長、淵野裕之主任研究官がペルーとの研究連絡会議に出席し発表と調査を行った（リマ、平成16年2月6-15日）。

本年度の施設関係では、「薬用植物資源研究棟」が平成15年11月11日に着工し、本年9月の竣工に向けて工事が進められている。

研究業務としては、厚生労働科学研究費補助金により「遺伝子組換え薬用植物の環境に与える影響に関する研究」、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」、「けしの栽培地等調査」及び「あへんのモルヒネ含有率試験」、ヒューマンサイエンス振興財団国際グラント研究「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」を実施した。

平成16年3月4日、筑波試験場会議室において、長尾所長・早川副所長・谷田総務部長・合田生薬部長出席のもと、平成15年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、独立行政法人所属替に関する経過説明、問題点、今後の要望について検討し、平成15年度研究業務を報告した。次いで、3月5日、独法化の対策、平成16年度研究実行計画を討議した。また、平成15年7月18日、薬用植物フォーラム2003をつくば市の文部科学省研究交流センターにて開催し、水沼周市氏（厚生労働省医政局研究開発振興課）、磯崎博司氏（岩手大学）、Sergio Pena-Neira氏（国連大学）、水上元氏（名古屋市立大学）、山路弘樹氏（株式会社ツムラ）、御影雅幸氏（金沢大学）の招待講演及び関田場長の研究報告を行った。

業務実績

1. 種子交換及び保存業務

交換用種子保管数（INDEX SEMINUM記載分）1,111点

15年度入手種子数 677点

分譲種子数 3,834点

種子目録配布数 73ヶ国 449機関

遺伝資源保存数

低温保存試験用種子 2,243点

低温保存交換導入種子 6,100点

超低温保存培養体 30点

2. 指導業務

ケン（岡山県）、ミシマサイコ、ハトムギ（茨城県）の現地栽培指導、群馬県及び栃木県薬務課などに対するけし及び

麻薬原料植物の講習会, 薬用植物生産者団体, 高校生などの施設見学, 一般市民に対する薬用植物に関する知識の普及(つくば科学技術週間一般公開, つくばちびっ子博士)などを行った。

研究業績

1. ケシ属植物の形態とアルカロイド

ケシ属 *Oxytona* 節の植物である八カマオニゲシ (*Papaver bracteatum* Lindl.) (PB) は, 法律により一般の栽培・所持が禁止されているが, 植物の形態的特徴が同節植物である *P. orientale* L. (PO) 及び *P. pseudo-orientale* (Fedde) Medw. (PPO) と酷似しているため, 特に栄養成長期においては判別が困難である。そこで, これらの植物及び PB と PPO の交配種について, 花の特徴と未熟果実から得られる乳液中のアルカロイド成分について調査した。PB, PO 及び PPO のほとんどの個体の花の特徴は, これらの植物の自生種について Goldblatt が報告した分類学的研究と一致し 3 種の判別が可能であった。また, 乳液に含まれる主アルカロイドも Goldblatt の報告通りであり, PB: テバイン, PO: オリパビン, PPO: イソテバインであった。PB と PPO の F1 交配種の花は両親の中間型で変化に富み, 乳液中にはテバインとイソテバインの両方が検出された。PO 及び PPO には例外的な個体も認められ, 乳液中にテバインを含むものが認められた。(厚生労働科学研究費)

2. ケシ形質転換体の形態とアルカロイド

日本産 *Agrobacterium rhizogenes* で形質転換したケシを用いた環境評価実験系の確立を目的に, その形態とアルカロイドを調べた。ケシ(一貫種)の形質転換体及び非形質転換体はファイトトロン内で正常に生育・開花したが, 開花までの日数及び草丈は大きく異なり, 非形質転換体は移植後 47 日後に開花し草丈が 60cm であったのに対し, 形質転換体では 71 日後に開花し草丈 38cm であった。また, 形質転換体の花卉には深い切れ込みが認められた。アヘン中の主アルカロイドには顕著な差が認められ, 非形質転換体ではモルヒネ(10.9%)であったのに対し, 形質転換体ではテバイン(16.3%)であった。(厚生労働科学研究費)

3. 物質輸送エンジニアリングによる新規有用植物の育種

植物有用二次代謝産物の蓄積・分泌に関わるトランスポーターの cDNA の導入により二次代謝産物を高蓄積する植物あるいは病虫害や環境ストレスに耐性を持つ植物を作成しこれを高度利用するための分子育種技術に係る基礎的知見を得ることを目的に, 遺伝子組換えオウレンの作出とその解析を行った。ベルベリン生産性オウレン培養細胞からクローン化された輸送体遺伝子 cDNA (*Coptis japonica* multidrug resistance 1, *Cjmdr*) をアグロバクテリウム (PMP90 株) を用いてセリバオウレン (*Coptis japonica* Makino var. *dissecta* Nakai) に導入し, 不定胚培養系 4 クローン(センス及びアンチセンス各 2 クローン)を得た。これらのクローンのうち, ゲノム PCR 等により外来遺伝子の存在

が確認出来たセンス 1 クローンから再生した植物体を土壌に移植し, ファイトトロン内で栽培したところ, 形態的变化は認められなかったが, 根, 葉柄, 葉における *Cjmdr1* mRNA の発現が低下していた。

4. ハトムギ育成系統の種苗特性調査

タイ国産ハトムギを父親に, 国内在来種(筑波系統)を母親として交配を行い, 新たな特長を持つハトムギを作出した(系統名: R-21)。新品種としての種苗登録を行うため, 岡山在来種を比較品種に用い, 種苗特性調査を行った。R-21 は葉身や葉鞘が赤紫色を帯び, 柱頭の色もまた濃赤紫色であり, 岡山在来種に比べ草丈が高く, 成熟時期はやや遅いなどの区別点がある。特に大きな特長は, 果実及び種子が大きいことであり, それぞれの 100 粒重(風乾重)は, R-21 では 17.0 ~ 20.5g と 12.0 ~ 14.5g, 岡山在来種では 10.5 ~ 12.0g と 6.5 ~ 8.0g であった。

5. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索に関する研究

熱帯地方特有の感染症であるリーシュマニア症に対する薬剤を開発することを目的とし, ペルー, ネパール, ミャンマー産の生薬ならびにミャンマー産樹木材 74 種のエキスの抗リーシュマニア活性のスクリーニングを行った。ミャンマー産ウルシ科 *Semecarpus anacardium* (現地名 Chi Thee) の堅果ならびにマメ科 *Millettia pendula* (現地名 Thinwin) の材のエキスの強い活性が見られたことから, 活性成分の単離・構造決定を行い, *S. anacardium* からは, urushiol 関連化合物 3 種を, *M. pendula* からは pendulone を得た。また, ペルー共和国と共同で現地薬用植物 *Piper angustifolium* (現地名 Matico) に関する成分研究を行い 2 種類の活性化化合物を単離し, ペルー側においてペルーリーシュマニア原虫を用いた活性試験が行われている。現在 *in vivo* における活性試験の検討を行っている。(HS 国際 Grant 研究)

6. 生薬ブシの薬局方収載に関する研究

現在流通しているブシ製品はその製法, 減毒法が異なっており, 薬局方収載にあたっては, それに応じた定義付けが必要となる。減毒法に応じてブシ 1, ブシ 2, ブシ 3 とし, それぞれに応じた性状, 総アルカロイド量, 灰分を規定した。安全性の確認として HPLC での定量試験法を検討したが, ジエステルアルカロイド 4 成分の同時定量は困難であることから, HPLC 法によるジエステル体の純度試験法として検討した。4 成分のそれぞれの限度値を減毒法に応じて規定した。

7. DNA 塩基配列と SNPs による生薬基原植物の鑑別

形態的にウスバサイシン, ケイリンサイシン, オクエゾサイシン及びウスゲサイシンと同定された標本の葉緑体 DNA の *rpl16* 及び *rpl16-rpl14* 介在配列領域の塩基配列を比較することにより, 1970 ~ 80 年代に「細辛」として収集されたものの, 生薬として加工されているため形態学的には基原植物の判別ができない標本の鑑別を行った。検討した標本 4 検体のうち 2 検体はウスゲサイシンの塩基配列と一致し, 他の

2 検体は 4 種のウスバサイシン属植物とは異なる塩基配列を示した。(HS 若手研究者奨励研究)

8. けしの直接抽出法に関する研究

けし直接抽出法に適した栽培条件を確立するため、選抜した系統を用い、春播き栽培における栽植密度とけし果殻及びアヘンアルカロイド収量との関係を検討した。morphine、codeine 及びアヘンアルカロイド総含量は栽植密度に影響されず、これらの単位面積あたりの収量は、けし果殻の収量に依存することが明らかになった。けし果殻の収量を増加させる栽培法として、分枝果の発生が少ない「南広3号」では、株間を5cm程度として主茎果数を増やし、分枝の発生が大である「トルコ4-2」では、株間10cm程度として分枝果の収量を増やす方法が有効であった。「南広3号」は、他の系統と比較し、株間5cm区のmorphine収量が最も高く、栽植密度が高い試験区でも枯死株数が明らかに少なかった。従って春播き栽培には、「南広3号」の畝幅70cm、株間5cmでの栽培が適すると結論した。(委託研究)

9. ショウマ類の成分分析

生薬ショウマの基原植物4種について、HPLC法及びLC/MS法により成分比較を行った。サラシナショウマ(*C. simplex*)の場合、産地によってcimifugin又はcimifugin glucosideを5 mg/g以上含むものと、ほとんど含まないものがあり、移植栽培後数年を経たものはcimifuginよりもcimifugin glucosideを多く含有する傾向があった。また、cimigenol及びcimigenol xylosideについては検出されても極少量であった。他の基原植物については、*C. foetida*及び*C. heracleifolia*は*C. simplex*と同じ傾向を示したが、*C. dahurica*にはcimifugin、cimifugin glucosideともほとんど含まれなかった。(厚生労働科学研究費)

和歌山薬用植物栽培試験場

場 長 木 内 文 之
前場長 関 田 節 子

概 要

前年度に引き続き、栄養体で保存している薬用植物を植栽し、シャクヤク、マオウ等数種の試験用薬用植物を栽培した。

人事面に関しては、平成16年3月31日付けで関田節子前場長が定年退官され、後任に木内文之育種生理研究室長が同年4月1日付けで昇任した。なお、今年度より筑波薬用植物栽培試験場併任から兼任に制度が変更された。また、同日付けで志賀幸生技官が種子島薬用植物栽培試験場に転任し、後任に大阪支所生物試験部高松明雄技官が着任した。

業務成績

1. 種子(種苗)交換業務

採種 90種(筑波試験場に送付)

2. 栽培業務

シャクヤク、ジョチュウギク、ミシマサイコ、マオウ等60種の種子採取用及び試験用(筑波に送付)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。

和歌山県の依頼により、平成15年11月15日の同県主催の「薬草フェア」で配布する薬用植物種子を準備した。

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 香 月 茂 樹

概 要

人事面では平成16年3月31日を以て鍋木紘一圃場作業長が定年退官となり、後任として同年4月1日付けで志賀幸生技官が和歌山試験場から配置換えとなった。

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。厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「薬用植物の保存と遺伝子組み換え薬用植物の環境に与える影響に関する研究」「マオウの国内栽培に関する研究」等を実施した。

種子島が自生北限となっているモンパノキの唯一の個体(1949年頃西之表市住吉海岸で発見され市の天然記念物に指定、自然界では1962年頃絶滅)を、取り木により200鉢あまりに増殖したものを島内1市2町に譲り渡し、各所に植栽された。この模様は、新聞・テレビで報道された。

備品については、プレハブ式冷蔵庫の老朽化(設定温度に対する異常反応、充填用フロンガスの製造中止、故障部品の調達の困難等)のため、更新した。

気象面では、梅雨の期間は6月9日から7月22日の44日間で、総降雨量は746.5mmであった。降霜が4回(12月21日、12月28日、1月31日、3月5日)、アラレ・ミズレが6回あつた。台風の接近・通過は4個あり、内容は下記のとおりである。

6月19日	9号
最大瞬間風速	25.1m/s・総降雨量 22.5mm
8月6日～8日	10号
最大瞬間風速	43.1m/s・総降雨量 72.0mm
9月12日	14号
最大瞬間風速	21.9m/s・総降雨量 1.0mm
9月19日～20日	15号
最大瞬間風速	24.1m/s・総降雨量 95.5mm

業務成績

1. 種子交換

採種 448点(筑波試験場へ送付)

内訳	野生種	268 点
	栽培種	180 点
	露地	172 点
	温室	8 点

受入	26 件	48 点
分譲	29 件	121 点以上

2. 指導業務

見学者 44 件 196 名以上

問い合わせ件数は 60 件以上あり、内訳（重複あり）は種苗の入手法 12、栽培法 22、植物鑑定 23、薬効・用法 11、加工・調整 5、その他（生産地・動物など）2 件であった。

10 月 5 日の漢方薬・生薬研修会薬草園実習で 6 名を受け入れた。

研究業績

1. けしの直接抽出法に関する研究

直接抽出法の場合、けしの形態からすると脇芽の摘蕾を実施せず、分枝も充実させて収穫した方が増収効果が期待できる。このため開花期に頂芽を除去し強制分枝を行ったが、この時期では大変遅すぎる結果となった。

2. オミナエシの栽培に関する研究

株分け繁殖の定植時の株の処理法を変えて収量に及ぼす影響について検討した。処理法にはほとんど関係なく、多くは抽苔した。また、種子繁殖法と比較し、欠株が多く、収穫物の品質のばらつきも大であった。

3. サジオモダカの子島における栽培に関する研究

夏までに播種した場合、抽苔が著しく、塊茎も市場品のように紡錘形や球形とはならず、生薬としては問題であった。

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。国内栽培においては優良系統を選択すれば、定植後 3 年目で 1 回目の収穫が、その後 2 年ごとに収穫が可能と推察された。しかし、収穫時期によってはしばしば採取後の枯死が見られた。

5. ヒキオコシの経年栽培に関する研究

挿し木・実生・株分けのいずれの繁殖法においても、適切な管理法（施肥法・採取時期等）により、5 年間は極端な減収もなく、栽培可能であった。

6. 栽培・野生薬用植物の発芽に関する研究

ニガキを 2002 年 7 月に採種し、常温・低温でそれぞれ乾燥・湿潤状態で貯蔵し、発芽試験を実施した。常温乾燥では早期に発芽能力が失われた。常温湿潤や低温貯蔵したものは、長期に亘って発芽した。

7. 系統保存に関する研究

ハマセンダンにホンゴシュユを 2002 年 3 月に接ぎ木したものは、翌年には開花・結実し、現在も良好に生育している。また、キハダを接ぎ木したのも生育は良好である。

串木野市の絶滅寸前のカンランの穂木を 2003 年 9 月に入

手し、共台による接ぎ木を行った。約 3% の活着率で、現在 2 株が生育している。

8. 薬用植物に使用されている農薬に関する研究

局方・局外生規収載の基原植物を中心に 230 点の植物について調査し、作物と農薬の組み合わせは 5349 組あった。94 点の植物については未栽培であったり、農薬使用の有無や使用農薬の種類の特定ができなかった。