

平成16年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所 長 長 尾 拓

平成16年度も国立医薬品食品衛生研究所にとって大きな変化の年であった。

まず、おめでたい話では、国立衛研は明治7年東京司薬所として出発して130年をむかえた。12月2日に日本薬学会長井記念会館で記念講演会を開催した。今回、特に100年から30年間の記録を整理した。130年の間、その時々々の社会の要請に適切に応えてきて現在のこの研究所がある。諸先輩をはじめ関係者に感謝したい。

大阪支所を核とし、17年4月に発足した独立行政法人医薬基盤研究所の設立に向け多くの関係者が携わった。医薬基盤研究施設で仕事の立ち上げをした方々、年が明けてから移動した細胞バンク、トキシコゲノミクスプロジェクト関係者の準備は大変であった。しかし、ソフト面は17年度にかなり持ち越しでしばらくご苦労が続くと思われる。細胞バンクはこれを機に新しいステージに進むことになる。また、薬用植物資源センターはつくばにできた先端的バイオ技術が使える研究施設もあり、日本で唯一の研究センターとして発展を期待する。一方で、今後とも国立衛研の生薬部との密接な連携は行政上も必須である。トキシコゲノミクスやプロテオームプロジェクトは今後、医薬基盤研の看板になる。国立衛研は継続している研究を通じて協力していく。

食品関係は前年に引き続き、残留農薬等のポジティブリスト制への移行に供う、多数の農薬分析法の開発の中心となっており、極めて業務繁多であるが、地方衛研等の協力を得て対応している。すべて出来上がるまではこの状態が続くことになる。一方、スギヒラタケで脳症が発症した可能性が報告され、社会的に関心が持たれた。その原因を研究する研究班が組織され、国立衛研も中核として参加している。

しばらく前から社会的問題になっているが、脱法ドラッグの取締りを国としても強化する方向にあり、我が研究所はその基礎になるデータ作成を担っており、行政への反映も早い。

レギュラトリーサイエンス活動は、日本薬学会の部会活動をきっかけに国立衛研をベースに各種フォーラムを立ち上げてきた。学会は産学官の連携をとるには障がない場である。学会に部会ができたことから大学にレギュラトリーサイエンスの拠点ができることは、自然の流れでもあった。このたび東京大学に拠点になりうる講座ができた。一つの目標が達成されつつあるといえよう。

国立衛研を中核支援機関とし、中国で2000年から始まったJICAのプロジェクトのGLP評価施設は2005年6月に終了。多くの関係者の熱意に満ちた努力により、国際協力の実が挙げられた。

この業務報告書は、国立衛研が医薬品食品を中心とし、国民の生活を守る中核的試験研究機関として、高い意識を持って、活発に職務を遂行していることを示すものである。

総 務 部

部 長 市 山 一 聖
(前部長 谷 田 修 司)

1. 組織・定員

(1) 組織

国立試験研究機関の重点整備・再構築の一環として、大阪支所を医薬品等の基盤的研究を行う研究施設に改組し、17年度より独立行政法人医薬基盤研究所（以下「基盤研」という。）へ移管するのに先立ち、これまで本所で行ってきた基盤技術研究を平成16年4月より大阪支所で行うため所掌事務の変更を行った。さらに、平成17年4月1日に基盤研が設立されたことに伴い、企画調整官、大阪支所及び薬用植物栽培試験場（北海道、筑波、和歌山及び種子島）を廃止し、基盤研に移管するとともに、安全性生物試験研究センター変異遺伝部第三室の業務である細胞バンク業務を移管した。

また、医薬品医療機器審査センターは、平成16年4月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に統合された。

(2) 定員

平成15年度末定員は、345名であったが、16年度においては、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として1名（研究員・研2級）、蓄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係る研究体制の強化に伴う増として1名（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伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

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泌攪乱物質の分析と評価研究業務強化に伴う定員1名（研究員・研2級）の見直し解除が認められた。

一方、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た。

さらには第10次定員削減計画に基づき、3名の削減が行われた結果、16年度末定員は指定職3名、行政職（一）

40名、行政職(二)14名、研究職218名、計275名となった。

2. 人事異動

(1) 平成16年7月1日付で、青柳伸男薬品部第一室長が薬品部長に、及び徳永裕司環境衛生化学部第二室長が環境衛生化学部長にそれぞれ昇任した。また、平成17年1月15日付で井上和秀代謝生化学部長が退職し、早川堯夫副所長が代謝生化学部長の事務取扱となった。

(2) 平成17年3月31日付で早川堯夫副所長が定年退職し、同年4月1日付で大野泰雄安全性生物試験研究センター薬理部長が副所長に昇任した。併せて、代謝生化学部長及び薬理部長の事務取扱となった。

また、平成17年4月1日付で中谷比呂樹企画調整官が国立がんセンター運営局長に配置換となった。

平成17年3月31日付で谷田修司総務部長が退職し、同年4月1日付で市山一聖医政局経済課首席流通指導官が総務部長に就任した。

平成17年4月1日付で國枝卓独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部長が企画調整主幹に就任した。

平成17年4月1日付で柴田敏郎北海道薬用植物栽培試験場長、木内文之筑波薬用植物栽培試験場長及び香月茂樹種子島薬用植物栽培試験場長が独立行政法人医薬基盤研究所に異動となった。

3. 予算

平成16年度予算の概要は、別紙のとおりである。

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係る予算を支出委任し、平成16年3月竣工した。

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たが、平成17年4月からは、基盤研に移管された。

5. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費の管理及び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、これらの事務を研究者の所属機関の長に委任し、当該機関の経理担当者等に事務を行わせる、いわゆる機関経理により行うこととなった。

平成16年度は、厚生労働科学研究費補助金3,069,540千円及び文部科学省所管の補助金100,735千円(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。

6. 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開催される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16年度海外派遣研究者は、延べ184名であった。内訳は留学が1名、二国間共同研究、学会への招聘又は参加が延べ116名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に9名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ58名であった。国際会議等への出席内訳は、ICH 1名、IPCS 5名、OECD 8名、FAO/WHO合同会議12名、その他32名であった。

7. 移転関係

当所の移転先については、平成元年に府中市米軍基地跡地に決定されたが、具体的な移転場所を決める区割りがなされないまま、今日に至っている。そのため、平成16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、厚生労働省との協議を進めてきたところである。また、府中市が平成15年6月の財務省財政制度等審議会答申を契機として跡地利用計画の策定に向けて進めつつあることから、当所としても早期に区割りの決定、用途地域の変更等が行われるよう引き続き関係機関と協議を進める必要がある。

平成16年度予算額

別紙

事 項	平成15年度	平成16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	7,372,943	4,806,823	△2,566,120
(項) 厚生労働本省試験研究所	4,679,865	4,513,756	△166,109
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,641,238	4,253,669	△387,569
既定定員に伴う経費	3,017,776	2,916,544	△101,232
増員要求に伴う経費	0	6,494	6,494
振替定員に伴う経費	0	△563,393	△563,393
経常事務費	139,838	143,643	3,805
基盤的研究費	255,183	254,762	△421
特別研究費	8,887	8,887	0
標準品製造費	31,788	0	△31,788
安全性生物試験研究センター運営費	178,078	178,008	△70
薬用植物栽培試験場運営費	81,412	81,432	20
施設管理事務経費	99,185	99,134	△51
受託研究費	121,061	118,222	△2,839
乱用薬物基礎研究費	16,843	16,822	△21
総合化学物質安全性研究費	114,187	114,018	△169
移転調査検討費	2,337	2,240	△97
共同利用型高額研究機器整備費	165,575	165,575	0
培養生物資源保存管理基盤整備費	36,098	36,015	△83
研究情報活動費基盤整備費	85,431	85,108	△323
内分泌かく乱性化学物質の リスク評価のための分子発 生毒性的手法開発研究費	27,330	27,290	△40
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	20,894	14,183	△6,711
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	89,675	88,475	△1,200
天然食品添加物の規格準備策定に 関する研究費	44,294	44,069	△225
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	24,837	24,797	△40
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	36,264	35,929	△335
医薬基盤技術研究施設運営費	44,265	0	△44,265
独立行政法人移行準備に必要な経費	0	355,415	355,415
試験研究所の再編成に必要な経費	0	72,600	72,600
試験研究所の再編成に必要な経費	0	187,487	187,487
(項) 血清等製造および検定費	626,242	91,447	△534,795
医薬品の国家検定及び 検査等に必要な経費	84,267	53,390	△30,877
一般事務経費	12,974	12,974	0
事業費	71,293	40,416	△30,877
医薬品医療機器審査センターに必要な経費	541,975	38,057	△503,918
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	2,066,836	201,620	△1,865,216
国立医薬品食品衛生研究所 施設整備費経費	2,066,836	201,620	△1,865,216
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	226,121	171,366	△54,755
(項) 地球環境保全等 試験研究費	126,077	92,011	△34,066
(項) 国立機関原子力試験研究費	100,044	79,355	△20,689

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 青 柳 伸 男

概 要

医薬品の承認基準及び薬局法の国際調和の進展、薬事法改正、医薬品医療機器総合機構の設立等、医薬品行政の近年の変革は極めて著しい。薬品部には、それら国内外の変革に即応し得る活動、業務が常に求められる。そのような状況の中、国際的には、製剤開発、品質リスクマネジメントに関するICHガイドラインの作成、薬局法製剤試験法の国際調和、WHOの生物学的同等性及び安定性試験ガイドライン作成に参画、協力すると共に、国内的には改正薬事法下における医薬品の効率的、効果的な品質保証を目指し、医薬品の品質保証システム、高度分析技術の利用した製剤設計及び工程管理手法の構築、医薬品の物性と安定性に関する試験、研究等を実施した。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）に関連する研究も最終年度を迎え、薬物動態の解析作業を行った。また、後発医薬品の品質保証を目指し、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの作成、溶出試験規格の作成及び検証を行った。

人事面では、平成16年7月1日付けで青柳伸男前薬品部第一室長が薬品部長に就任した。平成17年4月1日には、四方田千佳子前食品添加物部第一室長が薬品部第一室長に就任した。藤巻康人氏の第三室の任期付き研究官としての任期が平成16年10月1日より1年間延長された。中島由起子医薬品医療機器総合機構派遣研究員は、平成17年4月1日付けで、医薬品医療機器総合機構審査官として採用されたため、転出した。また、医薬品の品質保証の研究を推進するため、小嶋茂雄前薬品部長を8月1日から客員研究員として受け入れることとなった。

短期の海外出張については次のとおりである：青柳部長は、WHOと国際薬学連合（FIP）の共催による「医薬品の生物学的同等性及び互換性に関する行政的規制の諮問会議」に出席するため、スイスに出張した（平成16年8月）。また、韓国薬学会主催の国際シンポジウムにおける招待講演のため韓国へ（平成16年11月）、医薬品の品質に関するASEAN諮問会議における招待講演のためフィリピンへ（平成17年2月）、それぞれ出張した。吉岡室長及び阿曾主任研究官は、米国薬剤学会年会（平成16年10月）における研究発表のため、米国に出張した。吉岡室長は、WHOが開催する「世界全体の環境における安定性試験の議論に関する会議」に出席するため、スイスに出張した（平成16年12月）。檜山室長

は、PDA主催のアジア医薬品品質シンポジウムで「日本の薬事法改正と品質関連規制」の招待講演を行うため、シンガポールへ出張した（平成16年5月）。また、ICH品質リスクマネジメント（Q9）専門家会議への出席のため米国へ出張した（平成16年6月）。小出主任研究官は近赤外イメージング装置の医薬品の品質管理への応用の研究打ち合わせのためにイギリスへ出張した（平成16年9月）。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬16件について試験した。

2. 一斉取締試験

ジピリダモール錠 17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、坂本主任研究官及び小出主任研究官は、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13年5月10日～6月11日）。

4. 国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第20回アジア諸国薬事行政官研修（平成16年11月）および第15回必須医薬品製造管理研修（平成16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、溶出試験、生物学的同等性試験の講演を行うため、青柳部長は、フィリピン食品医薬品局に出張した（平成17年3月）。

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（医薬食品局審査管理課、医薬品医療機器総合機構）、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン作成作業、溶出試験規格作成、医薬品添加物規格および殺虫剤指針の改正作業（医薬食品局審査管理課）、GMP専門分野別研修（医薬食品局監視指導・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。

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94品目を用意し配布した。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、引き続いて安全情報部の協力の下に維持した。

産官学の方が参加し、品質保証のあり方について討論

する医薬品品質フォーラムに関しては、「承認書と品質保証」のテーマで第2回シンポジウムを開催した（平成16年9月7日）。また、欧米のICH専門家会議参加者を招き、「製剤設計・製造科学とリスク管理に基づく品質保証システム」のテーマで第3回国際シンポジウムを開催した（平成16年11月22日）。

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ニタゾキサニド経口懸濁液および注射用アテスネートの品質に関する研究を行い、注射用アテスネートについては国内における緊急供給体制を確保し、またニタゾキサニド経口懸濁液については、品質を確保するための規格及び試験方法を整備した（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）。

医薬品の製造プロセスにおいて製品品質を作りこむ Process Analytical Technology (PAT) の概念について、品質保証や製造プロセス各段階の視点から検討するとともに、各種分析法のPAT的な応用について検討した。また研究開発段階における近赤外分光法の具体的な応用について考察した。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

薬局方では、いくつかの製剤試験法が国際調和に達したが、多くの試験法は非調和項目を抱えたままの部分調和であり、日米欧3薬局方間の試験法の互換性が議論となっている。本研究では、国際調和された溶出試験法を取り上げ、判定法の問題点を検証すると共に、溶出試験条件の調和が必要であることを示した（厚生労働科学研究/医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

試料の前処理が不要で非破壊で測定可能な近赤外分光分析法について、医薬品分析への応用を目指して、その問題点を抽出し、定性的適用に関する研究では得られるデータの適切な解析手法について、また定量的適用に関する研究では得られるデータの信頼性確保に関する検討を行った。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

医薬品と添加剤の錯体形成や分子間相互作用を指標とした製剤設計が非晶質固体の結晶性など物性の最適化による品質確保や生体高分子構造安定化など機能付与に有効であることを明らかにした。またフーリエ変換赤外分光法を用いたアルブミン等血漿タンパク質の構造測定が薬物結合の検討に有用なことが示唆された。

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と癌患者における薬物動態と関連遺伝子のSNP、血清学的データ等との関係を検討した結果、いくつかの遺伝子のハプロタイプおよび喫煙、血清タンパク濃度等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。また、カルバマゼピン投与患者の血漿中の薬物濃度を測定し、関連遺伝子のSNPとの関係を検討した結果、EPHX1のある種のハプロタイプは、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）。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

NMR緩和時間および誘電緩和時間が反映する分子運動は、タンパク質およびDNAの安定性を支配する構造緩和の運動と連動していることが明らかになり、タンパク質およびDNAの凝集に繋がる分子運動の変化を検出するための指標として有用であることが分かった。さらに、デキストランハイドロゲルにタンパク質を内包し、分子運動を抑えることによって凍結乾燥時の失活を抑制できることが明らかになった。（厚生労働科学研究/医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

非晶質ニフェジピンおよびフェノバルビタールの運動性は、少量のポリビニルピロリドン(PVP)の添加によって低下し、その結果、薬物の結晶化が抑制されるメカニズムが、スピン・格子緩和時間およびケミカルシフトの変化から明らかになった。また、難溶性薬物の溶液型非晶質製剤の溶出挙動を解析するモデルを確立し、ニフェジピン/PVP 固体分散体からの薬物の溶出メカニズムを明らかにした。（官民共同プロジェクト研究/創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

γ 線照射を利用したナノキャビティをもつハイドロゲルの調製とタンパク質製剤への応用に関する研究を行い、ポリビニルアルコールはメタクリル酸を修飾することが可能であり、比較的低線量の γ 線照射によりゲル化できることを明らかにした。また、ポリビニルアルコールはポリエチレングリコール水溶液中でエマルションを形成することが明らかとなり、ハイドロゲルマイクロソファの基剤としての可能性が示唆された。（原子力試験研究費）。

薬物・高分子間相互作用に関する研究では、アセトアミノフェン誘導体（モデル薬物）と高分子添加剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン等）からなる非晶質分散体中の薬物の結晶化速度は、薬物・高分子間相互作用が強い系ほど小さいことが明らかになった。さらに、水・高分子間相互作用が薬物・高分子間相互作用に大きな影響を及ぼすことを明らかにした。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

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ガイダンス案、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を作成した。また、査察手法が

イド案を作成すると共に、含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験実施手順を作成した。本手順はGMP事例集へ収載される予定である(厚生労働科学研究/医薬等医療技術リスク評価研究事業)。

容器・包装にまつわる医薬品品質確保のあり方を研究事例、欧米企業の取り組み、また米国FDAガイドラインを参考に検討した。その上で容器・施栓系の承認書製造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)。

また、経皮吸収製剤の品質確保のための製剤評価法に関する研究において、モデル製剤を調製し、拡散セルを用いた *in vitro* 放出試験器における医薬品の放出特性に影響を与える因子を抽出した。さらに、拡散セルによる経皮吸収製剤の評価手法について、製剤間の差を適切に検出することが可能となる試験条件の設定方法ならびに得られる放出特性の評価手法について検討を行った。

科学的な検証・管理を基に優れた品質の医薬品を恒常的に生産出来る製造プロセスを構築し、医薬品の有効性、安全性を確保することを目的として、医薬品の設計段階及び実製造プロセスにおける評価に関する課題の抽出を行ない、その結果に基づき現時点で最も有用性が高いと思われる評価手法の検討を行った。その結果、製剤設計開発過程、製造工程内での *in-line* 制御について、そして逸脱、不具合の管理、原因追及などに、近赤外分光法をはじめとした新しい分析技術が利用できることが明らかとなった。また、近赤外分光法に用いる解析法および解析条件についての考察を行った。(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

当部の主たる業務は、タンパク質性医薬品を中心とした生物薬品の品質評価関連試験研究であるが、今日的課題としては、主に3つに分けられると考える。一つは物質的に新しいタイプの製品の品質評価法の開発・改良である。ゲノム創薬の進展を背景として新しい医薬品シーズの発見に伴い、新しいタイプの生物薬品が出現するであろう。またタンパク質機能ドメインを組み合わせた人工タンパク質が既に医薬品として登場しており、今後このような人工タンパク質が開発されよう。このような新しい生物薬品の申請に備え、品質評価法を準備する必要がある。二つには新しい製法の製品の出現、あるいは有効成分たるタンパク質は同じでありながら、製法の異なる製品の出現である。前者の例はトランスジェニック

動植物を利用して製造されたタンパク質性医薬品、後者の例はバイオジェネリックあるいはフォローオンバイオロジクスなどと呼ばれている後発タンパク質性医薬品がある。この課題に対しては、天然のタンパク質との同等性/同質性、あるいは製品間の同等性/同質性評価手法の確立が重要と考えられる。三つには感染性因子に対する安全性確保である。これには、混入した感性感因子の測定法の開発・改良、さらにはその不活化・除去技術の開発・改良があげられる。当部の試験研究の多くはこのような課題の解決を目標として進められており、今後もこれらの研究を継続的に発展させる予定である。

当部の業務に係る規制上の進展としては、平成16年11月に横浜でのICH専門家会議でQ5Eガイドライン「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価」がステップ4に達した。このガイドラインは上記二つめの課題に関連するものである。バイオテクノロジー関連の新技术が製造に利用される生物薬品においては、品質の改善およびコスト削減等を目的とした製造工程の変更が望まれることが少なくない。その場合、製造工程変更時に新薬と同等な非臨床・臨床試験データを求めることは合理的ではない。本ガイドラインはこのような製造工程変更前後の製品間の同等性/同質性評価の一般原則をまとめたものであり、今後の高品質、低コストのタンパク質性医薬品生産を促すことが期待される。

日本薬局方関連では、タンパク質性医薬品の5つの試験法が第14改正日本薬局方第2追補の参考情報に収載され、タンパク質性医薬品の一般試験法を飛躍的に充実させることができた。このことにより、第15改正日本薬局方以降に予定されているバイオテクノロジー応用医薬品の各条収載が促進されるだろう。

人事面では、平成17年1月17日付けで石井明子主任研究官が第二室長に昇任した。また平成17年1月1日付けで、鈴木琢雄博士が研究員として採用された。一方、平成17年3月31日付けで、河合洋主任研究官が城西国際大学講師就任のために退職した。平成16年4月1日付けで橋井則貴氏が科学技術振興機構研究員として採用された。また、平成17年4月1日付けで松石紫氏が非常勤職員として採用された。平成16年10月1日付けで野間誠司氏がヒューマンサイエンス財団の流動研究員として採用された。

海外出張は以下のとおりであった。川西部長は製造方法の変更前後の生物薬品の同等性評価に関する専門家研究グループ会議に出席した(米国ワシントン:平成16年6月5-11日)。原園主任研究官は日米糖質科学合同会議に出席・発表した(米国ホノルル:平成16年11月16-22日)。新見室長は第3回アネキシン国際会議に出席・発表した(スイスモンテペリタ:平成17年3月

19 - 26日)。

業務成績

1. 特別審査 新薬7件(平成16年3月31日以前に申請された製品)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28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(医薬品医療機器総合機構), 日本薬局方および試験法の改正作業, 国際調和作業(医薬食品局審査管理課)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) バイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発の一環として, LC/QqTOFMSを用いて, ヒトポリクローナル抗体試料中のIgG1, IgG2, 及びIgG4のFc糖鎖の概略を一齐に解析する方法を見出した。イオントラップ型質量分析装置による多段階MSを用いた糖ペプチドのペプチド同定, 及び糖鎖配列解析法を開発し, モノクローナル抗体等糖タンパク質性医薬品の品質評価に応用することを検討した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

2) 細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する研究の一環として, 効率的なゲル内糖タンパク質抽出法, 及びLC/MSによる糖鎖特異的検出法を見出し, 細胞・組織発現糖タンパク質の特性解析に応用した。

MALDI・TOFMSの高感度化および磁性粒子を利用した高効率分離法の開発により, 血中タンパク質のMSによる解析技術を確立した。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, 肝幹細胞分化誘導モデルを用い, 小型血球様細胞が肝細胞へ分化誘導される過程のマーカーとしてアネキシンが有用であることを示した。(厚生労働省科学研究費補助金)

3) 医薬品の品質規格に関わる国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として, Positive及びNegative両イオンモードにおけるフルMSスキャン及びデータ依存的多段階MSの連続測定による糖タンパク質性医薬品の効率的糖鎖プロファイリング法を開発した。製造工程が変更された生物薬品の同等性評価に関する国際調和ガイドライン作成後の課題について, 国際動向を調査, 検討した。肝幹細胞の細胞治療への応用について, その現状と問題点を調査, 検討した。(厚生労働省科学研究費補助金)

4) 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の一環として, 改正薬事法下での生物薬品に関する承認申請書記載事項の試案を作成した。(厚生労働省科学研究費補助金)

5) 米欧の薬局方と国際調和を図りながら日本薬局方の

改正を行う上での課題を整理した。(厚生労働省科学研究費補助金)

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) 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の一環として, 肝臓毒である四塩化炭素を投与したラットの肝臓より調製した肝細胞においてアネキシンの発現が上昇することを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)

2) カスパーゼの活性化, 一酸化窒素の生成, 及びカルシウムイオンの変動等を指標として, 細胞障害過程の高精度画像化を行った。(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) 蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法を用いて, 血管内皮細胞において, VEGFによってリン酸化されるタンパク質の解析を行った。

2) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究の一環として, 初代培養ラット肝細胞においてRNAiによりアネキシンの発現をノックダウンすると, HGF依存的DNA合成促進が顕著に抑制されることを明らかにした。

3) ラット脳に発現しているGPIアンカー型タンパク質Thy・1の部位特異的な糖鎖構造を明らかにした。(科学研究費補助金)

4) 自己免疫疾患モデルマウスでは, 糖鎖生成に関与する α -グルコシダーゼの発現が低下し, 糖鎖分布が異なっていることを見出した(厚生労働省科学研究費補助金)。

5) アセチルCoAトランスポータ遺伝子のイントロン部分をノックアウトした線虫株のプロテオーム解析を行った。(財公研CREST)

6) マウス腎臓メブリン等に非硫酸化HNK・1糖鎖が結合していることを明らかにした。

7) ペプチド修飾を設定したデータベースを用いることにより, Asn残基にHexNAcが結合したペプチドを同定出来ることを確認した。(科学研究費補助金)

8) 癌細胞の浸潤に関与する因子に関する研究の一環として, マウス乳ガンMMT細胞のトロンピンフリーの培養系において, トロンボモジュリンが浸潤促進作用を示すにはトロンピンの共存が必要であることを明らかにした。

9) GFP類による蛍光共鳴エネルギー遷移を利用した蛍光プローブを複数同時に用いて, 2種類のカスパーゼの活性化を同一細胞内で同時に可視化解析する技術を確立した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

10) 血管新生促進因子として作用する可能性に着目したトロンボモジュリンの機能に関する研究の一環として,

トロンビンの阻害剤であるヒルジン及び2%非動化FBSを添加したHUVECの培養系において、トロンボモジュリンは増殖を促進することを明らかにした。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

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

トランスジェニック植物を利用して製造された医薬品に関する開発動向調査を行った。

5. MFタンパク質科学による創薬研究

核内受容体を介して発現調節されている遺伝子群の発現量を測定することにより、レポーターアッセイ系で見出した核内受容体活性化化合物の標的細胞での作用を確認した。また、見出した化合物の効果が細胞種により異なることを明らかにした。

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16年度は、国の脱法ドラッグ及び無承認無許可医薬品対策が強化され、生薬部でも関連業務が大幅に増加した。都道府県の協力を得て行う脱法ドラッグ及び強壮用瘦身用(を標榜する)健康食品の買い上げ調査品目は321製品337試料となり、従来と比較すると2倍以上の品目数となった。また、地方衛生研究所への分析標品の配布件数も大幅に増加し、のべ178件となった。また、関連化合物の分析法の検討、新規脱法ドラッグ成分の同定(3-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butane)、これまで健康食品で未検出であった成分(強壮用健康食品からのホンデナフィル、コエンザイムQからのイデベノン)の同定等、厚生労働省より依頼される多数の業務及び、事前に予想される事象に対応する研究をこなした。また、これらの結果の一部は厚生労働省で報道発表され、新聞報道された。

生薬・天然物関連では、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業として「生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究」がスタートした。本研究は、当部と日

本漢方生薬製剤協会及び日本生薬連合会の6社7部門、2大学研究室の共同研究で行われるもので、生薬及び漢方処方について、ジェノタイプング技術と化学的な分析法を組み合わせた科学的な品質保証法の確立を目的としている。また、15年度より引き続き第14改正日本薬局方第二追補及び第15改正日本薬局方の策定作業及び関連した研究、一般用漢方処方210処方の見直しに関連した研究、健康食品の成分分析と基原種に関する研究、幻覚性天然物の成分と基原に関する研究、食薬区分に関連した研究等を遂行している。

国際協力では、引き続きWHO並びに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。

平成15年度の人事面の移動は以下の通りである。平成16年4月1日付けで任期付きの研究員として採用された内山奈穂子博士が、10月1日より同志社女子大学の特任助手として転出し、同日付けで当部の協力研究員となった。また、尾崎幸紘第二室長が平成17年3月31日定年退職した。8月1日付けで金益輝博士が、HS財団の流動研究員として、11月1日付けで松本輝樹博士が日本公定書協会の流動研究員として採用され当部に配属された。また、平成16年9月15日より、Zhengzhou大学化学部の副教授である、Da-Peng Zou博士を、1年間当部で天然薬物の化学的評価に関する研究を遂行するため協力研究員として受け入れた。さらに、国立医薬品食品衛生研究所の薬用植物栽培試験場が独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターに改組されたことに伴い、基盤研に移行した衛研の研究職員を平成17年4月1日付けで当部の客員研究員として受け入れた。また、下村裕子東京薬科大学名誉教授は、引き続き当部の客員研究員として生薬の鑑定に関する研究を遂行されている。

海外出張は、以下の通りであった。平成16年7月7日～10日生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会(FHH)Expert Working Group Meeting on Adverse Drug Reactionに出席(川原)。同年7月11～16日、WHOで作成中の、assessing safety and quality of herbal medicines with reference to contaminations and residueのガイドラインについて討論するためイタリアのロンバルディア州に出張(合田)。同年9月6日～11日、米国ミシシッピ大学で行われた「植物製品の品質評価に関する科学的アプローチ」に関するワークショップに参加するため、ミシシッピ州オックスフォードに出張(合田)。同年16年9月19～23日「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第2回Standing Committee」及び国際フォーラム参加するため中国上海に出張(合田、川原)。「脱法ドラッグの実態、規制の現状に関する調査」を行うため平成17年1月17日～21日に米国ワシントン

DCに、さらに平成17年2月2日～6日にベルギーのブラセルに出張（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、ボウイ、モクツウ、モッコウ）を含有する生薬製剤並びに生薬類（94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壯効果を標ぼうする製品（「強壯用製品」）、瘦身効果を標ぼうする製品（「瘦身用製品」）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。分析を行った製品は強壯用製品118製品（重複品を含む）、瘦身用製品108製品121試料（1製品に複数の試料があるものを含む）、脱法ドラッグ95製品98試料（1製品に複数の試料があるものを含む）である。これらの強壯用製品26製品から分析対象化合物が、脱法ドラッグ53製品より分析対象化合物が検出された。他方、瘦身用製品からは、分析対象化合物は検出されなかった。以上の結果は、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

3. あへん（国産あへん15件、輸入あへん84件、計99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、塩酸*N,N*-ジイソプロピル・5-メトキシトリプタミンを製造し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、鑑識用麻薬標準品として79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. シルデナフィル類似物質の分析として、個別に依頼を受けた4製品につき成分分析を行い、ホンデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、ホモシルデナフィルが含まれていることを医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、依頼を受けたコエンザイムQ10含有健康食品2品目について成分分析を行い、医薬品成分であるイデベノンが含まれていることを明らかとし、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

6. 5-MeO-DIPT, AMT, 2C-I, 2C-T-2, 2C-T-4, 2C-T-7について、定性・定量分析法並びに各薬物の解説を記したマニュアルを作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

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・麻薬対策課及び地方厚生局麻薬取締部）に協力した。

8. 地方衛生研究所等に対し、分析用標品（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、オリスタット、シルデナフィル、バルデナフィル、タダ

ラフィル、ホンデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、イデベノン、コエンザイムQ10他）の配布を行うとともに、脱法ドラッグ成分、強壯成分等の分析に協力した。

9. 錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャートの作成、植物や地衣由来の健康食品の安全性等に関する調査及び分析に協力した（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）。

10. International Forum on Control of Precursors for ATS（主催：医薬食品局監視指導・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. シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルについて、定性及び定量分析法を作成し、医薬食品局長に報告した。

12. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会、委員会の委員及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員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（合田、川原、尾崎、花尻）。また、内閣府の食品安全委員会専門委員および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として、検討会に参画した（合田）。

13. 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. 加味逍遙散及び葛根湯を用いて、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）を行った。また、猪苓湯について、AURの研究方法の詳細について決定した。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業）

2. 日本、中国、韓国3カ国の薬局方に収載された共通生薬の確認試験法並びに定量法の詳細に関する比較表を作成するとともに、FHHの活動に参画した。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業）

3. 一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究では、従来の210処方について、まず漢方処方の本来の考え方に従い、全ての処方に、「しぼり」を入れ、処方毎に処方に適した人を特定し、「しぼり」と連動した効能効果を記述した。また、現代人に合った効能を盛り込むとともに、よりきめの細かい表現を用いた解説を行った。さらに、原典等の誤りを訂正するとともに、局方の記述に対応して用法用量の記載の変更を行い、一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案を作成した。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業）

4. 日本薬局方に収載予定の生薬ジコッピ、クコシの確認試験法について検討を行った。（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合

事業)

5. 日本薬局方に収載予定の漢方処方について、各種定量用標準品の選定、純度に関する検討を行った。チンピに関しては hesperidin を指標成分と想定し、市販の六君子湯、釣藤散、補中益気湯の乾燥エキスを用い、HPLC による分離条件の検討、diastereomer の相対比および含量を測定した。さらに、他のフラバノン配糖体 (narirutin, neohesperidin, naringin) についても分離条件を検討した。また、各種漢方処方中の生薬の確認試験法等の検討を行った。(創薬等HS総合研究事業)

6. 生薬の科学的品質保証のあり方に関する基礎研究として、市場に流通する生薬・シゴカのDNA分析を行い、シゴカの基原種には、エゾウコギと共に同属の近縁植物が存在することを明らかにした。(創薬等HS総合研究事業)

7. 医薬品の監視等の観点から漢方処方の味を規格化することを目的として、近年開発された味認識装置を用いて、漢方処方の味について一定の数値に基づいた規格化が可能であるか検討を行った。その結果、味認識装置を用いた測定によって味の違いを数値で表現することが可能であることが示された。このことから、漢方処方について客観性のある味の測定が可能であると考えられた。(厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)

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・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)

9. 専ら医薬品として使用される成分本質リストに収載されているコオウレンについて、専ら医薬品として判断すべき成分が含有されているか確認する目的でチベットコオウレンの成分検索を行い、数種の既知化合物とともに、2種の新規 phenylpropanoide 誘導体及び1種の iridoide 誘導体を単離し、それら構造を決定した。(厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)

10. 米国及び欧州連合本部の薬物規制関係機関を訪問し、各国の未承認医薬品の実態及び規制の現状について情報収集を行い、欧米諸国における未承認医薬品(脱法ドラッグを含む)の取り組み(法規制化)を調査研究した。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

11. いわゆる脱法ドラッグ市場において、麻薬様作用を標榜し販売されている植物由来製品について、植物の基原及びその薬理作用を調査し、それら製品に含有されている植物が「専ら医薬品として使用される成分本質(原

材料)」に該当するか検討を行った。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

12. ビターオレンジ (*Citrus aurantium*) 含有製品中に含有される3種のアドレナリン作用性アミン(シネフリン、チラミン、オクトパミン)のHPLCによる一斉分析法の検討を行い、十分な定量精度を有する分析法を開発した。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

13. 21種類のインドールアミン系及びフェネチルアミン系脱法ドラッグについて、LC・MS並びにGC・MSを用いた一斉分析方法を検討し、脱法ドラッグとして市場に流通している幻覚性薬物の実態調査に有用である分析法を開発した。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

14. 覚せい剤中毒患者の頭髪及び体毛試料(脇毛、陰毛、臍毛、腕毛)を採取し、毛髪中薬物分析を行った結果、頭髪と同時にすべての体毛試料中からも薬物が検出された。特に、陰毛、すね毛及び腕毛では、試料によっては頭髪中濃度以上の薬物が検出され、過去の覚せい剤使用を推定するのに、頭髪と同様、体毛試料も有用性が高いことが明らかとなった。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

15. フェネチルアミン系乱用薬物の Profiling Analysis に関する基礎研究として、押収された覚せい剤メタンフェタミン中の水素原子の同位体比をNMRを用いて測定することで、位置特異的に定量可能である天然同位体分別分析のフィージビリティースタディーを行った。検討にあたり、メタンフェタミンの重水素標識体をI-エフェドリンから合成して²H NMRで分析すると共に、4種類の覚せい剤押収品について測定を行い、それぞれの化合物が特徴的なスペクトルを呈することを明らかとした。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

16. MBDBと称して流通していた未知化合物の構造決定を行い、現在までに流通実態が報告されていないMDP・3・MBを同定した。また、本化合物と類似構造を有する麻薬、脱法ドラッグ及び覚せい剤との各種識別法について検討した。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

17. 脱法ドラッグ製品の日本国内における流通実態を調査することを目的として、代表的な脱法ドラッグ成分36種類について、GC・MSによる各種一斉分析法を検討し、実際の脱法ドラッグ製品中の薬物の分析に応用した。また、これら脱法ドラッグのうち、新規に麻薬に指定される予定のAMT及び5・MeO・DIPTについて、各種分析データを検討し、類似構造を有する他の脱法ドラッグとの識別法を検討した。(厚生労働科学研究費・医薬品

医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

18. インターネット市場に流通するベニテングタケ関連製品について、実態調査を行い、上記商品の基原種が、*A. muscaria*あるいはその変種であると推察される結果を得た。また、上記商品の添加物質として、5-MeO-DIPT, AMTなどのトリプタミン類やharmine, harmalineなどの β -carboline類の存在を明らかにした。(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

19. 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)

20. 近年いわゆる痩身用健康食品として広く販売されている雪茶について成分検索並びにプロファイル分析を行った。この結果、各種雪茶製品中には主要二次代謝産物として4種のdepside誘導体が含有されていることが明らかとなった。またこれらの化合物はRTECS検索において問題となる毒性データは存在しなかった。(食品等試験検査費)

21. ガウクルア(*Pueraria mirifica*)に含まれる強力な女性ホルモン様活性を示す特異成分miroestrol及びdeoxymiroestrolに着目し、*Pueraria mirifica*含有製品中の両化合物のLC-MSによる分析法を確立すると共に、国内流通品17製品を買い上げ、当該成分の含有量を測定した。その結果、特異的な成分が検出されない製品が多数あることが判明した。また、DNA分析による基原種の調査を行った結果、上記商品は*P. mirifica*を含有せず、他の植物由来である可能性が非常に高いことが明らかとなった。これらの製品の中には、*Pueraria mirifica* 100%を標榜しているものも存在した。(食品等試験検査費)

22. ビターオレンジ(*Citrus aurantium*)国内流通品18製品を買い上げ、当該成分の含有量をHPLCにより定量分析した。その結果、すべての製品からシネフリンが検出され、製品情報に記載された1日推奨摂取量を考慮して比較したシネフリンの1日あたりの摂取量は、製品により2300倍以上の差があることが明らかとなった。(食品等試験検査費)

23. 既存添加物名簿収載品目リストに収載されている「ユーカリ葉抽出物」並びに「ホウセンカ抽出物」について成分検索を行い、「ユーカリ葉抽出物」より主化合物として没食子酸, フラボノイド誘導体等とともに新規grandinol類縁配糖体を単離、構造決定した。また「ホウセンカ抽出物」から新規ナフトキノン誘導体を含む数種の化合物を得、それらの構造を明らかにした。(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進事業)

24. 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、同色素の主色素成分の5種の立体異性体比を決定すると共に、原料粉末のDNA分析により、基原種の調査を行った。(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進事業)

25. 宮内庁からの移管生薬について、標本目録より、生薬の生産地(出港地)の検討および確認を行った。

26. 徳川家康の薬「烏犀圓」中の配合生薬について、配合される生薬と類似する生薬の顕微鏡的な異同について、主としてセリ科植物を対象に検討した。製剤中に配合される全蝸末を鑑定する際、指標となりうる組織について検討を加え、鑑別の基準となる組写真の作成に取り組んだ。

遺伝子細胞医薬部

部長 山口 照 英

概 要

細胞治療薬や遺伝子治療薬などの先端医薬品の開発では、非常に多様な動きが見られるようになっている。韓国で再生医療への活用を目指したヒトES細胞のクローン化技術の開発が行われていることが明らかになり、再生医療への実現の可能性や倫理的側面についても多くの議論を巻き起こしている。再生医療への大きな期待の一方で、ヒトES細胞の利用や中絶胎児を用いた研究等、倫理面や社会科学的な側面からの議論が必要な要素も多く、国民の合意が得にくい一面があることも現実である。さらに、平成16年9月末に高度医療についての構造改革特区制度が認められるようになったが、この高度医療には、脊髄損傷患者への神経再生といった再生医療や肺がんや先天性免疫不全症などの遺伝子治療等も含まれるとされている。実際に、このような構造特区の実現の可能性がどの程度あるのかはともかく、今後も細胞治療薬(再生医療)や遺伝子治療薬の先端医薬の開発は、大学や医療機関等での臨床研究やベンチャー企業による医薬品開発など様々な形で進められていくものと考えられる。また、医薬品としての開発でなく医療技術の開発といった観点からの開発も含まれており、目指している中身もそれぞれ多様である。しかしながら、このような革新的医療では開発形態や開発ゴールが異なっても、その有効性はもとより治療を受ける患者における安全性や治療薬としての品質は同じレベルで最大限担保される必要がある。このような先端医薬品の品質、安全性、有用性の確保は当部における重要な課題である。また、上記のような細胞治療薬や遺伝子治療薬等の先端技術をめぐる社会的な合意形成にも当部は積極的に国研として関与していくことが求められている。

一方、衛研ではこの間の大きな変化として、平成17年4月に独立行政法人医薬基盤研究所(基盤研)が発足した。基盤研に参加するため当部より3名の研究者が平成16年1月より大阪支所基盤研究第三プロジェクトに異動となるとともに当部との併任となっていたが、平成16年9月1日付で併任が解除され、当部での研究成果を踏まえて、今後は遺伝子導入技術開発を通じた創薬基盤研究に携わることになった。先端技術医薬品では、その品質・安全性確保において、安全設計を考慮した創薬開発が非常に重要な位置を占めており、基盤研とは今後とも緊密な協力関係を維持していくことが有用と考えられる。

ミレニアムプロジェクトの中の「ゲノム・再生医療プロジェクト」の一環として行われた「再生研究」が平成16年度で終了し、ウイルス安全性や細胞特性指標の評価技術等めざましい成果が得られた。さらに、平成17年度より3年間の予定で、「細胞組織利用医薬品の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究」が厚生労働科学研究事業としてスタートすることになり、これまでの成果を基礎としてさらなる研究の発展を目指すことになっている。一方、遺伝子治療をめぐると専門家会議が日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の傘の下に設置されて2年が経過したが、この間、X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)遺伝子治療で発症した白血病に関する問題やウイルス放出の検出等活発な討議が続けられ、いくつかの到達点がICHホームページ上に公開されている。当部でも国内の遺伝子治療の現状に関して、厚生科学課とのタイアップの成果に独自の調査結果を加え、当部のホームページで公開している。また、遺伝子治療の安全性に関わる研究成果についても同時に公開している。このような情報の発信・共有は、遺伝子治療における安全性確保に関して、非常に重要な役割を担っていると考えられる。国研として、このような革新的医療の品質管理や安全性確保のために様々な基礎的研究を行うとともに、国際協力等を通じて行政に科学的根拠を提供していくことが求められている。また、ゲノムアレイ等を用いた診断用医薬品の実用化をめぐる動きも活発であり、このような診断技術の評価に関する取り組みも急務である。このために創薬等ヒューマンサイエンス研究事業等を通じて新たな診断技術の品質や有効性の評価手法について研究を進めている。

人事面に関しては、上記のように平成16年9月1日付で水口裕之主任研究官、川端健二主任研究官、櫻井文教研究員の遺伝子細胞医薬部の併任が解除された。平成16年10月1日付で遺伝子細胞医薬部第2室長に佐藤陽治主任研究官が昇格した。また、平成16年9月1日付で永田龍二主任研究官の本省大臣官房厚生科学課科学技術調整官の併任が解除された。また、平成16年8月より(財)ヒ

ューマンサイエンス流動研究員として竹本浩博士が採用された。平成17年4月より薬洋博士が(財)ヒューマンサイエンス流動研究員として採用された。

海外出張は以下の通りであった。山口部長：ICH遺伝子治療専門家会議出席(米国；平成16年6月6日～6月11日)；ICH遺伝子治療専門家会議出席(ベルギー；平成17年5月8日～5月14日)；鈴木室長：生物薬品に関する国際的ハーモナイゼーションに関するシンポジウム(韓国；平成16年10月27日～30日)。

業務成績

生物由来技術部会、医薬品等安全対策部会、医療機器・体外診断薬部会、伝達性海綿状脳症対策調査会、日本薬局方調査会、安全性技術調査会等の薬事・食品衛生審議会各種部会・調査会、厚生科学審議会科学技術部会、(独)医薬品医療機器総合機構における各種委員会・専門協議などに協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療薬及び細胞・組織利用医薬品の特性と品質評価に関する研究

1) 細胞組織利用医薬品・医療用具の品質・安全性等の確保に関する基盤技術開発研究として、PEI磁気ビーズを用いたウイルス濃縮の最適条件を明らかにすると共に、ウイルス免疫複合体を形成することによりさらに効率よくウイルスを濃縮できることを見いだした。また、ウイルスの感染性の迅速・高感度な検出に感染性PCR法が非常に有用であることを明らかにした。マイクロアレイを用いた発現解析が、細胞の表現形質としての同一性、及び機能性の保証において有益な情報をもたらすことを、モデル細胞を用いて確認した。無担体等電点電気泳動とSDS-PAGEを組み合わせた細胞由来たん白質解析法が細胞の特性・品質評価に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を効率よく増幅させるには細胞濃度が重要なことを明らかにした。マウス胚性腫瘍細胞株であるCL6細胞から複数の子株クローンを単離し、分化効率の異なる心筋細胞分化モデル系を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)

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として、動物由来細胞治療用医薬品に関するEUガイドラインを中心に最近の国際動向を調査研究し、品質や安全性確保に必要なデータや長期フォローアップについて有用な情報を得た。遺伝子治療用医薬品に関して、腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌治療の現状、腫瘍溶解性ウイルスの欧米における臨床開発動向及び国内の研究状況並びに今後の課題について明らかにした。(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的とした研究と

して、これまでに確立した感染性PCR法とウイルスゲノム抽出法により、遺伝子治療用ウイルスベクターに混入する増殖性レトロウイルス及び増殖性アデノウイルスを従来法よりも迅速・高感度に検出可能であることを明らかにした。(文部科学省科学研究費)

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としてSwiss-3T3細胞がOP9細胞と同程度の造血支持能を有することを明らかにした。また、造血支持能のないNIH-3T3細胞との比較により造血支持能に関与する分子の探索を行った。(国立機関原子力試験研究費)

5) 生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究として、ポリエチレンイミン(PEI)を結合した磁性粒子によるウイルス濃縮法をヒトウイルスへ適用する際の条件を明らかにした。また、PEI結合カラムによりウイルスが除去可能であることを明らかにした。生物由来製品のウイルス安全性評価を行い、効率的な不活化・除去工程を考慮した製造工程の設計が重要な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)

6) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン除去工程評価の方法に関する研究として、既に上市されている細胞培養技術応用医薬品等について、文献等公表資料に基づく調査研究を行い、これら製品では異常プリオンに関して一定の安全性が確保されていると推定されること、及び類似の製造工程であっても各工程の種々のパラメータの違いにより実際の除去/不活化能が大きく異なることを確認した。文献等の調査研究に基づき、細胞培養技術応用医薬品等の製造工程における異常プリオン除去/不活化能の評価を行う際に考慮すべき要点を明らかにした。さらに、これを踏まえて、実生産規模の製造工程を適切に反映するクリアランス試験用スケールダウン試験系の設計も行った。(厚生労働科学研究費補助金)

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) 多形核白血球機能の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学的研究として、前年度に明らかにしたカルシウム結合たん白質S100A8に加え、S100A9がL-plastinに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とS100A9が関与する可能性を示唆した。

2) 細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発を目的とした研究として、プロテインアレイを用いてヒト血管内皮前駆細胞の産生する増殖因子等の網羅的解析を行い、その有用性を明らかにした。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

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、好中球への分化過程における増殖制御にPKC ϵ が重要な役割を果たすこと、また、G-CSF刺激によりp70S6Kと複合体を形成することなどを明らかにした。

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・たん白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、評価の指標となり得る遺伝子を同定し、その機能的役割を解析した。(厚生労働省特別研究)

3) 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、幹細胞CL6の心筋細胞分化における細胞外マトリックス関連分子の役割を解析した。(文部科学省科学研究費補助金)

4. MFたん白質科学による創薬研究

1) 核内受容体とそのリガンドによる心筋梗塞病態の抑制に関する研究として、甲状腺ホルモンは血管平滑筋において骨細胞分化関連遺伝子を選択的に制御して、動脈硬化病態の1つ、血管石灰化を抑制す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)

2) 遺伝子制御薬剤の効率的スクリーニング系の開発を目的とした研究として、プロテオミクス技術を用いることにより、核内受容体リガンドやアンタゴニストによる発現制御の網羅的プロファイリングが可能な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、オンラインナノLC・MS/MS及びオフラインナノLC・MALDI・TOF/TOF質量分析を用いた多角的たん白発現解析による網羅的なたん白発現解析手法に関して、基礎的な条件検討を行った。

2) DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の有効性に関する研究として、統計学的手法に頼らない独自のマイクロアレイデータ解析法を確立した。また、マイクロアレイデータの信頼性の検証のため、定量的RT-PCR法を用いた解析結果との比較検討を行った。

3) プライマリーヒト肝・腎細胞を用いた薬剤暴露、遺伝子発現に関する研究として、糖尿病治療薬及びタモキシフェン誘導体による遺伝子発現変化をマウスを用いて解析した。また、GeneChipを用いたヒトとマウスでの遺伝子発現データのブリッジング手法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)

4) プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究として、DNAマイクロアレイを使った診断技術の1つとして注目されているアレイCGH(Comparative Genome Hybridization)法の有用性とそのデータの評価に関して検討を行った。(創薬等ヒューマンサイエンス

総合研究事業)

療 品 部

部 長 土 屋 利 江

概 要

医療機器の抜本的な薬事法改正が平成17年度4月施行された。昨年度に引き続き、JIS化作業が進められている。また、平成17年度からの改正薬事法で制定された大臣承認にかかる高度管理医療機器において重要な承認基準原案作成作業も急ピッチで行われつつある。当部が重要な役割を果たすとともに、平成17年度は、GLP、GCPなどの法改正にともなう施行のための委員会が開催される予定となっている。

Tissue Engineering に関しては、わが国の研究活動は高いが、製品化が遅れている感がする。開発現場での知見を製品にもっていくまでには、多くのプロセスと留意すべき事項があり、それらが、開発・研究サイドに理解されていない。材料開発から前臨床・臨床評価と製品化の上では、これらのフローの質的向上とスムーズな連携が必要である。現状では、先端医療機器の製品化は、なかなか困難であろうと思われる。平成16年度からのヒューマンサイエンス振興財団の研究事業において、再生医療に関心の高い企業8社、再生治療技術と経験があり、わが国を代表する大学の臨床医と当部で産官学共同研究体制を初めて立ち上げることができた。予算は他省の同規模の研究プロジェクトに比べて、一桁低く、厳しい状況にあるが、アクティビティの高いわが国の再生医療のパワーを、なんとか製品化につなげるためには、様々な面からの育成支援が一刻も急がれると考える。2004年度研究成果発表会を2月に開催し、事業参加に関心の高い出席者からの活発な討論もあり、順調にスタートした。継続と創意工夫が重要である。

当部は、これまで、医療機器の生物学的評価など主に横断的なガイドライン作成にかかわり、ISOTC194などの国際会議では、ISO標準化文書づくりに積極的に参画してきている。わが国をはじめ米国、欧州各国の規制に、ISO標準化文書が大きな影響を及ぼす状況にある。当部も、あらゆる局面で積極的に国際標準化を念頭に研究と活動を展開する方針である。何のための規制なのかと考えると、日本初の医療機器開発のための技術支援・材料開発も重要であり、論文のみならず、国内外の患者様に安全で有効な医療機器をお届けするためにも、新規材料開発への努力も重要であると考えられる。

医療機器は、細胞・組織・遺伝子などバイオテクノロジー技術利用・環境応答性のインテリジェントマテリア

ルの開発と導入・電気駆動装置の高性能化・小型化など、多くの技術要素が組み込まれつつある。最近では、コンピューターを導入した自動手術支援機器開発やコンピューターシミュレーションによる評価を重視した医療機器の規格整備と製造承認などの新たな国際動向がある。これらの先進的医療機器開発・評価技術において必須な要素となる人材を早急に当部に配置する必要がある。これらの人材は、承認審査・安全対策・日本初医療機器開発と産業化など、厚生労働省の医療機器行政への貢献は大きいことは、関係者には容易に理解されることと思う。

人事面では、平成16年12月31日付けで、中村直仁研究員が、企業の実験室へ就職された。あたらしい職場での活躍を期待する。

平成17年4月1日付けで、20年間当部の研究・行政両面で活躍した五十嵐良明主任研究員が環境衛生化学部第二室長に昇進し、配置換えとなった。新たな部での活躍が楽しみである。

平成14年9月からナノ流動研究員として採用されている柳楽勤博士は、皮膚角化細胞の人工フィーダーの開発をはじめ、多くの業績を上げつつある。

平成16年4月1日付けで、京都工芸繊維大学から玉井将人博士が 萌芽的研究事業「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」の流動研究員として採用された。ハイドロキシアパタイトを超える新規セラミックス開発に成功しつつある。

平成16年8月1日付けで長幡操博士とリュピン博士がヒューマンサイエンス振興財団研究事業「幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化」の流動研究員に採用され、平成17年3月31日付けで両博士ともに退職された。長幡博士は、藤田保健衛生大学で、リュピン博士は、中国の大学で引き続き、研究を継続されている。長幡博士は、シグナル伝達において、リュピン博士は、精度の高い実験技術において、卓越した能力を示された。

平成16年10月1日付けで、楊軍博士が厚生科学研究医薬品・医療機器等レギュラリーサイエンス総合研究事業「先端技術を活用した医療機器の評価に関する研究」のリサーチレジデントに採用され、平成17年3月31日退職された。楊博士は、以前から当部で行っていたパイオ肝の細胞接着分子に着目した研究を行った。中国の病院の研究部門で引き続き肝臓の研究をされる。

土屋は、ASTM 2004年11月、2005年5月会議、ISO TC194 ノルウェートロムゾ会議、ISO TC150バンクーバー会議に出席し、国際標準化のための文書化作業にたづさわった。伊佐間主任研究員は、中国成都で開催された第6回アジア生体材料シンポジウムに(2004年7月)参加し、放射線照射 PLLA シート上における骨芽細胞分化とアパタイト形成について発表した。

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16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：4,4'-チオビス(3-メチル-6-tert-ブチルフェノール)

細胞毒性試験：ナフテン酸亜鉛、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート、ジエチルセバケート

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（バンクーバー、2004.9.13・17、土屋）に出席した。ISO/TC194「医療機器の生物学的評価」年次総会（トロムゾ、2004.6.28・7.2、土屋、松岡、中岡）およびTC194SC1会議（ワシントン、2005.3.8・11、土屋、中岡）に出席し、標準化文書作りに関わった。TC194年次総会では、ISO/TC150 WG11も同時開催され京都大学 堤定美教授（ISO TC150の国内委員長）も出席し [General requirements for safety, marking and for Information to be provided by the manufacturer] の文書化作業が行われた。

物質・材料研究機構主催のVANAS・TEMPS会議（土屋、伊佐間）に参加した。骨系分野から標準化を進めている。

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」ワシントン会議（2004.11.8・12、土屋）、リノ会議（2005.5.18・20、土屋）標準化会議では、軟骨、皮膚、骨、心臓など重要な標準化作業が行われている。緊急性を要する標準化文書が先行している。

厚生科学研究：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「先端技術を活用した医療機器の評価に関する研究」分担研究者（土屋利江）は、平成16年度から3年間、再生医療技術の把握と、諸外国における最近の規制、ガイドライン等に関する情報を収集する。各個別細胞組織医療機器の国際的専門家・学識経験者とともに、再生医療製品に必要なガイドライン・承認申請マニュアル（案）などの検討・作成に必要な体制を構築した。平成16年は、軟寒天コロニー形成試験とヌードマウス移植試験についてガイドライン（案）を記載した。

3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

平成16年10月23日第2回医療機器フォーラムを開催した。テーマは、「医療機器・細胞組織医療機器の前臨床試験等について」である。長尾所長の開会の辞、医療機器の破損事故を防止するための「不具合対策講座」、「コンピューターシミュレーションによる先進的医療技術への貢献と課題」、「前臨床試験としての動物モデル」

等を企画した。本フォーラムの規約と組織体制を公表し、承認を得た。学会とは異なった魅力あるフォーラム作りを目指す。

ISO/TC194国内委員会（土屋委員長）は、年、数回の国内検討委員会や必要に応じてWG（EOGや埋植試験、動物組織安全性）の個別班会議を開催した。TC194では、SC1（Medical Devices utilizing animal tissues and their derivatives）が設置されWG1:Application of risk management, WG2:Controls on sourcing, collection and handing, WG3:Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and Transmissible Spongiform Encephalopathy agents.では、欧州規格原文の全面的な改訂作業が2回の会議で行われている（2004、6月トロムゾ会議、2005、3月ワシントン会議 土屋、中岡）。

ISO/TC150国内委員会（佐藤）、バイオマテリアル学会標準化委員会（土屋）日本工業標準調査会：医療機器・医療材料の生物学的評価・歯科材料の生物学的評価・コンドーム・透析器・血液回路等のJIS化（土屋、佐藤、配島、中岡）、医療用具技術専門委員会（土屋）、承認基準原案作成委員会（土屋）、人工股関節の衝撃試験標準化委員会（佐藤）など各種規格・基準・ガイドライン作成委員会に出席した。医療機器・医療材料・細胞組織医療機器（生物由来製品）医薬品の専門協議への参加、薬事・食品衛生審議会の6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、器具・容器包装）、細胞組織小委員会、医療機器クラス分類・基準等検討小委員会、GCP等検討小委員会、家庭用品調査会などに療品部の多くのメンバーが協力した。平成16年度特別課程薬事衛生管理コース（国立保健医療科学院）において、医療機器部分の講義・査察演習の企画運営を行うと共に、講義を行った（佐藤）。NEDO事業「生体親和性材料」技術委員会（土屋、伊佐間）に出席し、専門家としての意見を述べた。

研究業務

・医療機器・医療材料の安全性・生体適合性に関する研究。

・1. プラスチック製医療機器からの添加剤溶出を制御する表面加工法の開発に関する研究

PVC製品に紫外線を照射すると可塑剤溶出は制御できるが、新たな毒性が発現することが判明した。この毒性は、アルゴンガス中で紫外線照射を行うことにより低減されると共に、照射後、還元処理を施すことにより消失することを見出した。また、単純組成のPVCシートは紫外線照射により毒性を発現しないことから、その他の添加剤が毒性発現に関与していることが明らかになった（経常研究費）

・2. 医用材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究 Balb/c系マウスの脾臓細胞について、ヘルパーT細胞

サブセットのFACS測定における染色条件の最適化を行った(厚生科学研究費)。

・3. 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究: 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

新規に開発されたバナジウムとアルミニウムを含まないチタン合金およびニッケルを含まないステンレス合金の骨分化機能に及ぼす影響を評価した。(特別研究費)

・4. Ni含有金属材料等の安全性評価手法の開発に関する研究

金属・合金材料関連機器の不具合・回収報告を調査すると共に、金属・合金に関する試験規格を調査した。また、埋植用のNi/Ti合金を製造した(厚生科学研究費)。

・感染リスク評価に関する研究

・1. リムルス試験の分析法バリデーションに関する研究

時間到達法によるカイネティック比濁法リムルス試験の定量精度を向上させる手法について検討した。(経常研究費)

・2. エンドトキシン規格値の設定に関する研究

医用材料のグラム陰性細菌汚染による生体影響を評価し、科学的根拠に基づいたエンドトキシン規格値を設定することを目的として、種々の量のエンドトキシン又は菌体を添加したコラーゲンを試料としてラット埋植試験を行い、組織や臓器への影響、創傷治癒および骨再生に対する影響について検討した(厚生科学研究費)

・3. 医療用具の製造現場であるクリーンルームの清浄度維持管理に関する研究

1) クリーンルーム内の汚染菌の検出法に関する研究

医療用具は最終的には滅菌され、 10^{-6} の無菌性保証水準を達成した後出荷される。空中浮遊菌、落下菌、付着菌などは測定機器ならびに使用される培地ならびに培地メーカーに拠って結果が異なる。再現性と相関性の良い結果を得るためにクリーンルーム内の汚染菌の検出法について検討した。汚染菌の多くは損傷菌であることが分かった(経常研究費)

2) クリーンルームの新規滅菌法に関する研究

クリーンルームの滅菌方法としては従来はフォルムアルデヒドが主に用いられていたが、その残留限度の厳しさ(0.25 ppm以下の要求)からオゾン、過酸化水素、過酢酸、二酸化塩素などのより安全な滅菌方法に変わりつつある。新規滅菌方法の最大の欠点は表面滅菌に過ぎないことである。そこでこれらの滅菌法の利点を活かし、弱点を克服するための方法について種々検討し、フォルムアルデヒドガス滅菌法に勝るとも劣らない方法を確立することに成功した(経常研究費)。

・細胞・組織利用医療機器の安全性・有効性・品質等の確保・評価技術の開発に関する研究

・1. 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

ヒアルロン酸存在下でのガンマ線照射処理に伴うエンドトキシンの活性変化、材料の物理化学的变化および正常ヒト骨芽細胞に及ぼす影響について検討した(原子力研究費)

・2. 幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化

1) 染色体レベルでの評価技術の開発と標準化

正常ヒト間葉系幹細胞をin vitroで継代し、継代に伴って増殖速度は低下し、細胞形態も紡錘形から扁平で伸展した形態へ変化することを確認した。倍加時間が長い幹細胞について低濃度長時間のコルセミド処理により染色体標本を作製し、染色体数および構造異常の観察を行った(HS受託研究費)。

2) 遺伝子発現レベルでの評価技術の開発と標準化

幹細胞の遺伝子発現を調べることによって幹細胞の安全性を評価する方法の確立を目指して検討を行った。16年度は、1) 正常ヒト間葉系幹細胞(hMSC)と2種類の癌細胞との遺伝子発現の比較、2) hMSCの継代数の違いによる遺伝子発現の変化についてReal time RT-PCRを用いて検討した。その結果、幹細胞と癌細胞では細胞増殖や発癌に関わる遺伝子の発現のパターンに差がみられその特徴の違いは明らかであった。しかし一方で、hMSCをin vitroで培養を続けることによってその増殖能は低下し、遺伝子発現レベルも変化することも確認された(HS受託研究費)

3) 組織再生評価及び新規材料の開発に関する研究

組織再生を目指した機能性材料を使用した場合、細胞数などの評価が困難になる可能性があるため、その適切な研究試料として、また、新規な再生医療用材料として、機能性を持つ多糖材料の合成を行い、その材料との相互作用による細胞機能への影響を検討した。合成した材料の1つを用いて幹細胞の軟骨細胞への分化誘導を試みたところ、軟骨分化マーカー発現が増大することが認められた(HS受託研究費)

4) 神経再生の評価技術開発

ヒト神経細胞の評価系について遺伝子系を中心に検討し、数種の組織工学用原材料について評価した(HS受託研究費)。

5) バイオメカニクス適合性の分子解析手法の開発と標準化

心筋の正常細胞に物理的ストレスを与え、ストレス応答シグナルの伝達分子をリアルタイムRT-PCR等を用いて解析した(HS受託研究費)。

・ナノレベルイメージングによる医療材料/細胞界面分子の機能と構造解析

・1. ナノテクノロジーを利用した材料の生体に対する

る影響解析

機能性をもつ官能基やペプチドを導入した多糖材料の合成を行い、その材料が細胞機能に与える影響について検討した。その結果、特定の官能基を有する場合には、種々の細胞機能を促進すること、複数の機能性ペプチドを特定の比率で導入したゲル上では、軟骨細胞の分化が著しく促進されることを見いだした。(厚生科学研究費)

・2. 分子解析等に基づく材料界面細胞の発現分子イメージング

修飾ヒアルロン酸による早期遺伝子変化を網羅的に解析し、ヒト皮膚角化細胞の分化促進因子を明らかにし、新規ナノ材料を開発する。

・3. 高機能ナノセラミックスとナノ層状空間による分子輸送システムの創製

人工骨補填材として汎用されているハイドロキシアパタイト等を超える高機能ナノセラミックスの開発と成長因子結合ナノ層状空間による高効率輸送システムの合成を試みる。

・インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

・1. インプラント機器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)。

・2. 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、年間百例程度の分析を行った(経常研究費)。

・3. 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、一部の機器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)。

・テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

・1. 医療機器に併用される抗血液凝固療法最適化に関する研究

人工心臓弁を体に埋植した際の血栓形成の原因となる遺伝子多型を探索することを目的として、16年度は広く日本人のバックグラウンドデータを得るために、日本人の健常人の血液由来のDNAを用いて検討した。ターゲットとした遺伝子は、抗血液凝固薬であるワーファリンの関連遺伝子など7遺伝子で、これまでに日本人で報告されているSNPを中心に計23SNPを選択し、タイピングを行った。その結果、23SNPのうちの2SNPは、100検体全てがWild Typeであったが、他の21SNPはそれぞれmutantが検出され、その頻度はWild Typeが54.5%~99.5%とそれぞれのSNPにより異なった。(厚生科学研究費)

・2. パンヌス発生遺伝子解析に関する研究

DNAマイクロアレイで解析するに十分量のmRNAを

パンヌス組織から採取できなかった。

・家庭用品に含まれる化学物質の安全性情報に関する研究

・1. 接触アレルギーに関する情報の収集・提供に関する研究

1) 日本接触皮膚炎学会「アレルギー解説書」において、家庭用品関連化合物のうち、ゴム添加剤(メルカプトベンゾチアゾール系・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-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂)等の日本語版、英語版について、2005年版の改定準備を行った(移替予算)。

2) 家庭用不快害虫用殺虫剤に関する「安全確保マニュアル作成の手引き」の作成の検討において、市販製品における製品情報の実態調査を実施した結果、不快害虫用殺虫剤の有効成分について、製品表示あるいはメーカーのホームページに掲載されていることが確認できた(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、日本接触皮膚炎学会「アレルギー解説書」等を参照しながら、感作性化学物質リストの作成を進めた(移替予算)。

・2. 抗菌防臭加工剤に関する情報の収集・提供に関する研究

メーカーへの問い合わせ・ホームページ検索・市販製品の表示内容の調査等により、特に、ゴム・プラスチック手袋、家庭用繊維製品等に使用されている天然有機系抗菌剤・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結果、含有成分が明らかでない抽出物・エキス等の使用頻度が高くなってきていることが確認できた(移替予算)

・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

消費者アンケート調査、メーカーへの問い合わせ、オンラインデータベース等を用いた情報収集、市販製品の店頭調査等により、失禁ケア用品等において天然有機系抗菌剤の使用頻度が高かった、消費者アンケート調査により、抗菌加工製品による健康被害事例では原因究明がほとんど行われなかったことを確認できた。抗菌剤の皮膚感作性評価法としてモルモットマキシミゼーションテスト法(GPMT法)の代替試験法として、非放射性リンパ節増殖法(LLNA法)の妥当性を検討した。抗菌加工試作品(人工皮革)を用いた溶出試験法の確立を進めた(厚生科学研究費)。

・4. 家庭用品における製品表示と理解度との関連及び誤使用・被害事故との関連の検証に関する研究(分担研究): 家庭用ゴム・プラスチック・繊維製品に起因す

るアレルギー性接触皮膚炎等の慢性的な健康被害に関する原因究明及び発生防止のための情報提供手段としての製品表示の評価に関する研究として、めがね部品、装身具等の身の回り品について、消費者アンケート調査、製品表示のチェック、分析調査等により、身の回り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は原因不明のままであった、身の回り品では、ACD等の慢性的な健康被害に関する情報が製品表示、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が確認できた(厚生科学研究費)。

・家庭用品に含まれる化学物質の皮膚暴露における安全性に関する研究

- 1) 高濃度の塩素イオンが残留していた、ゴム手袋による接触皮膚炎事例について、引き続き検討を進めた。ゴム手袋のアセトン抽出物の分析調査を実施したが、患者でのパッチテストが実施できなかったことから、原因化学物質の最終的な確認ができなかった(移替予算)。
- 2) 人工皮革(ポリ塩化ビニル)製の椅子張り地による接触皮膚炎事例において、抗菌剤の2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジンが原因であったことを確認できた(移替予算)。
- 3) 電子顕微鏡用オイルによる接触皮膚炎事例において、オイル成分が原因化学物質となったことを確認できた。オイル成分について、皮膚刺激性、皮膚感作性を中心に安全性評価を実施し、代替オイルの選定を進めている(移替予算)。

・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により、ナフテン酸亜鉛及び2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレートは中程度の細胞毒性、ジエチルセバケートは弱い細胞毒性物質と判定した。(移替予算)

環境衛生化学部

部 長 徳 永 裕 司
部長事務取扱 早 川 堯 夫

概 要

人事面では、平成16年7月1日付で早川堯夫部長事務取扱が解除となり、徳永裕司第二室長が環境衛生化学部長となった。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。日本学術振興会外国人特別研究員として、平成15年10月に招へいた

Tarit Roychowdhury博士と一緒にヒ素の暴露による健康影響に関する研究をインド-日本との二国間共同研究として実施した。

室内空気に関わる分野では、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、常時測定を実施した。6衛生研究所の協力を得て、50家屋の室内外空气中の揮発性有機化合物約130物質について実態調査を実施し、TVOC測定対象化合物の選定を行った。また、生活環境化学物質の暴露評価に関連して、インターネットを通して全国から約250名のボランティアを募り、秋季及び冬季にパッシブサンプラーによる室内外空气中の二酸化窒素及びカルボニル化合物濃度の実態調査を実施した。

化粧品・医薬部外品に関わる分野では、日本全国の化粧品製造工場で製造されたアイシャドーおよびアイライナー100品目について、タール色素の一斉収去試験を実施した。

水道に係わる分野では、水道水水質管理目標設定項目中の101農薬について、一斉分析法、個別分析法の検討を行った。有機リン系農薬25種について、コリンエステラーゼ活性阻害能を用いた急性毒性に及ぼす農薬の作用の比較検討を行った。マウスES細胞の心筋細胞および神経細胞への分化を移行させるための培養条件を確立した。心筋細胞への分化移行の指標となる遺伝子としてGATA4遺伝子を同定し、分化の進行に従って発現誘導をおきることを明らかにした。

バングラデシュの地下水のヒ素汚染地域でのヒ素被害住民の調査と安全な水を供給するための深層井戸の掘削地域を調査するため、マトラブ地区およびチャパイナワブガンジ地区を訪れ、住民のヒ素被害状況並びに掘削地域の選定を行った。

哺乳動物細胞及び昆虫細胞で発現させた異型CYP2C8の機能解析を行い、R186Gのアミノ酸置換によって酵素活性が野生型の10~20%程度に低下することを明らかにした。

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

化粧品に添加することが禁止されている成分であるアセトヘキサミド及び塩酸シプロヘプタジンの試験法を作成し、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アイシャドーおよびアイライナー 100 品目について、タール色素の確認試験を実施した結果、調査した全ての製品に不適品はなかった。(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

3. 水質関係

1) 水道水質基準における水質管理目標設定項目中の有機リン系農薬 9 種のオキシソロン体について、GC/MSによる一斉分析試験方法を検討した。(食品等試験検査費, 健康局水道課)

2) 水道水質検査における登録検査機関 187 機関, 水道事業体 97 機関および公的研究機関 25 機関に対して, 臭素酸, クロロ酢酸, ジクロロ酢酸, トリクロロ酢酸の 4 項目について統一試料外部精度管理調査を行い, 統計解析, 分析技術向上と信頼性確保のための検討を行った。(食品等試験検査費, 健康局水道課)

3) 全国の環境分析機関を対象として環境測定分析用統一試料を用いて外部精度管理調査を実施し, 臭気強度測定に関して精度に影響を及ぼす要因解析を行った。(環境省環境管理局総務課環境管理室)

研究業績

1. 室内空気関係

1) 生活環境化学物質の分析化学的研究

(1) 6 衛生研究所(岩手県環境保健研究センター, 山梨県衛生公害研究所, 滋賀県立衛生環境センター, 神戸市環境保健研究所, 高知県衛生研究所及び福岡市保健環境研究所)の協力を得て, 50 家屋の室内外空気中の揮発性有機化合物約 130 物質について実態調査を実施し, TVOC 測定対象化合物の選定を行った。また, 10 家屋において, 室内外の粒子状及びガス状多環芳香族炭化水素並びに粒子状金属の実態調査を実施した。

(2) 主に浴室内で使用される家庭用品から放散される化学物質について加熱脱着 GC・MS による網羅的な分析法を確立し, 環状シリコン及び抗酸化剤等の測定を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

(3) α -ピネンの酸化生成物であるピノンアルデヒドを合成し, 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体化による分析法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) インターネットを通して約 250 名のボランティアを募り, 秋季及び冬季にパッシブサンプラーによる室内外空気中の二酸化窒素及びカルボニル化合物濃度の実態調査を実施した。

(2) 水道水中の消毒副生成物について経気道暴露量を評価するために, 加熱脱着 GC・MS による浴室空気中トリハロメタン類の分析方法を確立した。5 家庭について予備的な調査を行い, 入浴様式によって暴露量が大きく異なることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。

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確認・分析を紫外可視吸収スペクトル測定法, 薄層クロマトグラフィーおよび液体クロマトグラフィーで検討し, 市販のアイシャドーおよびアイライナーの実態調査を行った。

(2) 化粧品に配合が禁止されているアセトヘキサミド及び塩酸シプロヘプタジンの試験法を確立し, 市販化粧水, 乳液およびクリーム中への応用を検討した。

(3) 医薬部外品に用いられている美白成分の B16 メラノーマ細胞のメラニン産生への影響評価に関する検討を行った。

(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に SDS, DNCB などの皮膚感作性物質を暴露して免疫発現やサイトカイン放出量への影響を検討し, in vitro 評価法に関する基礎的な知見を得た。

3. 水道水質関係

1) 水質基準の見直し等に関する研究

(1) 水道水水質管理目標設定項目中の 101 農薬について, 固相抽出 - GC/MS による 68 農薬の一斉分析法, 固相抽出 - 誘導体化 - GC/MS による 4 農薬の一斉分析法, 固相抽出 - HPLC による 4 農薬の一斉分析法, 固相抽出 - HPLC による 2 農薬の個別分析法, 誘導体化 - HPLC による 2 農薬の個別分析法, HPLC - ポストカラム法による 3 農薬の一斉分析法と 2 農薬個別分析法, 固相抽出 - LC/MS によるポジティブモード 22 農薬とネガティブモード 13 農薬の一斉分析法, 固相抽出 - LC/MS による 2 農薬の同時分析法, LC/MS による 4 農薬の一斉分析法, 2 農薬の LC/MS による個別分析法をそれぞれ確立した(厚生労働科学研究費)。

(2) 水道水質基準における水質管理目標設定項目中の有機リン系農薬 25 種について, コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害能を測定し, 阻害活性 20% を基準にして, 急性毒性に及ぼす作用の比較検討を行った。P = S の構造に比べ, P = O の構造を有する物質の方が毒性を強く示すことを明らかにした。15 種のオキシソロン体の ChE 活性阻害能と ADI の間には相関が示唆された。それぞれの有機リン系農薬が低濃度であっても, 共存させることにより理論値とほぼ一致する相加作用を示すことを明らかにした(厚生労働科学研究費)。

(3) 全国 12 カ所の水道原水と浄水を対象として, ウレア系, スルホニルウレア系, 有機リン系農薬およびそれら有機リン系農薬のオキシソロン体 20 種の存在実態を調査した。原水および浄水ともジウロンが最も検出率が高かった。有機リン系農薬のオキシソロン体の検出は, 原水中の

プロチオホスオキソンが15.9%であったことを除き浄水においても10%未満と比較的低いことが明らかとなった。農薬検出の変動は、使用時期に対応して検出された。原水ではイソフェノス、ダイアジノン、ジウロンが設定値の1%を超えて検出されたが、浄水ではジウロンを除く全ての農薬で設定値の0.1%未満であった(厚生労働科学研究費)。

2) 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

マウスES細胞の心筋細胞および神経細胞への分化を移行させるための培養条件を確立した。心筋細胞への分化移行の指標となる遺伝子としてGATA4遺伝子を同定し、分化の進行に従って発現誘導がおきることを明らかにした。メダカ成魚に対する 17β -エストラジオール、ビスフェノールAおよび4-*t*-オクチルフェノールの3物質の混合暴露の影響を検討し、それぞれ単独では影響を及ぼさない濃度においても繁殖能力や次世代胚に有害な影響を及ぼすことを明らかにした(環境省地球環境保全等試験研究費)。

3) 水道におけるフタル酸ジ・2・エチルヘキシルの濃縮機構等に関する研究

汚泥、脱水ケーキ、浮上物質および浄水場送水や返送水に含まれる有機物質のエストロゲン様活性を評価し、浄水過程におけるエストロゲン様活性物質の挙動を明らかにした。汚泥や浮上物質等に選択的にエストロゲン様活性物質が凝集されることが明らかとなった。また、 17β -エストラジオール、エチニルエストラジオールおよびビスフェノールAの濃度を測定し、エストロゲン様活性に対するそれぞれの寄与を検討した。一方、多環芳香族炭化水素類の塩素処理生成物のGC/MS法及びLC/MS法による分析法を確立し、浄水中遊離塩素濃度レベルにおいて塩素置換体が短時間に生成することを明らかにした(厚生労働科学研究費)。

4) 温度応答性ポリマーを用いた環境汚染物質暴露評価

ヒト白血病細胞由来樹立株HL60細胞の好中球様細胞への分化過程において、分化の指標となるタンパク質としてCD18を同定した。代表的な環境汚染物質50物質について、細胞致死率が約20%となる濃度で暴露した際のCD18発現に及ぼす影響を検討し、ベンゾ(a)ピレンやチウラム等が発現を減少させ、クロロピリホス等の有機リン系農薬もしくはそのオキソン体、ハロアセトニトリル、ビスフェノールAや4-*t*-オクチルフェノールなどの内分泌かく乱化学物質が発現を増加することを明らかとした。また、分化誘導の開始前にこれらの化学物質を作用させることにより、CD18の発現に及ぼす影響が増強する傾向を認めた(科学研究費)。

5) 水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究

環境水中の畜産用抗生物質、消毒薬、医薬品等の分析法について、高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計による分析方法を確立した。前処理法として固相抽出法を詳細に検討し、回収率の高い方法を確立した。正確で再現性の高い分析結果を得るためには、標準添加法による定量法が最も適していることを明らかにした。確立した分析方法を適用し、東京都内に位置する8箇所の水再水センター流入水および放流水を対象に12種の医薬品などについて存在実態を調査した。その中で、検出頻度においても、流入水および放流水中の濃度においても、ベザフィブレートが調査した中で最も高い値を示した(環境省地球環境保全等試験研究費)。

4. 地下水のヒ素汚染関係

1) インド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・西ベンガル州の地下水のヒ素汚染地域を対象に被害住民の尿、毛髪中あるいは食物中のヒ素汚染調査並びにヒ素汚染地下水を灌漑に用いている地域での土壌、農産物中のヒ素汚染調査を行った(科学研究費：特別研究員奨励費)。

2) バングラデシュにおける地下水のヒ素汚染地域において地下水を水道水源とする実現可能性評価に関する研究

バングラデシュの地下水のヒ素汚染地域でのヒ素被害住民の調査と安全な水を供給するための深層井戸の掘削地域を調査するため、マトラブ地区およびチャパイナワブガンジ地区を訪れ、住民のヒ素被害状況並びに掘削地域の選定を行った(厚生労働科学研究費)。

5. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

1) UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の機能解析に関する研究

昆虫細胞で発現させた3種類の異型UGT2B7の機能解析を行い、I192G>A(D398N)の変異によって酵素活性が完全に欠損することを明らかにした(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)。

2) 異型CYP2C8の機能解析に関する研究

哺乳動物細胞及び昆虫細胞で発現させた異型CYP2C8の機能解析を行い、R186Gのアミノ酸置換によって酵素活性が野生型の10~20%程度に低下することを明らかにした(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)。

食 品 部

部 長 米 谷 民 雄

概 要

食の安全が注目される中で、当部は多岐にわたる食品の規格・基準や表示等に関連して、標準分析法の設定や評価手法の開発を国の中心として遂行している。この数

年、大阪支所食品試験部が廃止されたこともあり、多大な業務を実施している。なかでも、厚生労働本省の依頼による業務が歴大なものとなっているため、全国の地方衛生研究所や登録検査機関と協力体制を組み、わが国の総力を挙げた試験研究体制をとっている。業務の重要性から、平成16年度には残留動物用医薬品担当の研究員が増員され、また、食物アレルギー担当の研究員が補充された。

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、ダイオキシン類の汚染実態や摂取量調査、食品中有害金属の分析法の改良と実態調査、各種汚染物質の摂取量調査、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、一般食品や健康食品中の有害物質の分析、食品アレルギー表示に伴う特定原材料検出法の開発・評価などである。それに加えて、ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究として「医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究」を行っている。

人事面では、残留動物用医薬品担当の第2室研究員として坂井隆敏博士が平成16年10月1日付けて採用された。

海外出張としては、米谷民雄部長（平成16年9月5日～9月11日）、松田りえ子室長（平成16年9月5日～9月11日）及び堤智昭主任研究官（平成16年9月5日～9月12日）がダイオキシン国際会議2004で研究成果発表のため、ドイツ連邦共和国（ベルリン）に出張した。米谷民雄部長（平成16年9月18日～9月23日）、穠山浩室長（平成16年9月22日～9月26日）及び渡邊敬浩研究員（平成16年9月18日～9月26日）が第118回AOACインターナショナル年会で研究成果発表のため、米国（セントルイス）に出張した。また、穠山浩室長がAACC/TIA合同年会におけるシンポジウム招待講演のため、米国（サンディエゴ）に出張した（平成16年9月19日～22日）。長岡恵主任研究官はヒトにおける微量元素研究のための国際研究集会で研究成果を発表するため、タイ（バンコク）に出張した（平成16年11月6日～11月14日）。また、同主任研究官は第6回アルミニウムに関するキール会議で研究成果を発表するため、ポルトガル（ブサコ）に出張しBest Presentation賞を受けた（平成17年2月24日～3月4日）。松田りえ子室長が第26回コーデックス分析法サンプリング部会に参加のため、ハンガリー（ブダペスト）に出張した（平成17年4月4日～8日）。また、穠山浩室長と渡邊敬浩研究員は遺伝子組換え食品検知法の講演および技術支援のため、タイに出張した（平成16年8月15日～22日）。天倉吉章主任研究官はワシントン州立大学への1年間の留学を終え、平成16年8月31日に帰国した。

業務成績

(1) 食品衛生法の残留農薬基準ポジティブリスト制導入

に伴う試験法整備を目的として、都道府県の衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等の協力の下に、GC/MS、LC/MSによる畜水産物、農作物中の残留農薬一斉分析法及び個別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）。

(2) 都道府県の8機関の衛生研究所むけに、厚生労働省通知検査法の遺伝子組換え食品の研修を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(3) 遺伝子組換えトウモロコシ検査法の外部精度管理試験を行った。公定法とされている定量PCR法が正確に準用されているか、また準用に当たり機関間でのばらつきが生じていないか等を調査するため、遺伝子組換えトウモロコシを対象とした33機関参加の外部精度管理試験を実施した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(4) 分別・不分別の輸入トウモロコシ検体を対象に、スタック品種トウモロコシの実態調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(5) 食品期限表示を設定するための基礎的検討を行い、また、「食品期限表示の設定のためのガイドライン」案を作成した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(6) 錠剤やカプセル状の形態をした健康食品の過剰摂取による健康被害を防止する目的で、「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャート」を作成した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室）。

(7) 食品からのトリアルキル錫の一日摂取量に関する調査報告を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

(8) 多量に摂取される米・麦等の食品及び乳幼児食中の鉛濃度の実態に関する調査研究を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(9) 食品中の硝酸塩の調理加工による変化に関する調査研究を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

(10) アレルギー物質を含む食品の検査方法を評価するガイドライン策定のための事前調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(11) アレルギー物質を含む食品の検査方法における標準液の規格策定を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(12) JECFAのPTWI（暫定耐容週間摂取量）ではヒ素は無機ヒ素として設定されているため、食品中の無機ヒ素の分別定量法について検討した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(13) 清涼飲料水中のカドミウム、鉛、ヒ素、スズ試験法

科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

ダイオキシン及びコプラナーPCBの国民平均1日摂取量は、平成15年度調査では1.33 pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした。

6. 個別食品のダイオキシン類汚染実態調査(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

魚介類、肉類について、ダイオキシン類の実態調査を行った。また、魚介類の部位別分析を行った。

7. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質(アレルギー)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・食品の安全性高度化推進研究)

(1) 甲殻類・軟体動物のアレルゲンは、欧米の患者だけでなく日本の患者においてもトロポミオシンであることが判明した。甲殻類トロポミオシン特異的抗体の作製に成功し、甲殻類トロポミオシンの特異的検出法への応用が期待された。

(2) チェリー、スイカ、バナナに反応する患者血清を用いて、チェリーの30 kDaのタンパク質をThaumatococcus protein (Pru a 2)、スイカの60 kDaのタンパク質(Cit 1 Bd 60K)をヒートショックプロテイン60(HSP60)と同定した。また、チェリーのThaumatococcus proteinはメロンの30 kDa付近のIgE結合タンパク質と交差反応性があることが判明した。更に、新規バナナアレルゲンも同定した。

(3) そば加熱処理によりアレルゲンが変化することが示唆された。

8. 遺伝子組換え体の検知に関する調査研究(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

(1) 平成15年以降に安全性審査を終了した3系統の遺伝子組換えトウモロコシ(MON863, NK603, TC1507系統)を対象とした新規定量検出法を開発し、また既存のT25系統を対象とした定量検出法の改良を行った。

(2) 昨年度開発した遺伝子組換えトウモロコシ・スタック品種を対象とした検出法を用い、各種輸入トウモロコシ検体を試験することにより、その実施例を蓄積した。

(3) 遺伝子組換えトウモロコシ5系統(Mon810, GA21, T25, Bt11, Event176系統)、及び遺伝子組換えダイズ(Roundup Ready soy)を対象とした定量PCR法について、適用可能機種を拡充を目的に、複数機種を用いた試験を行い、測定値の比較検討を行った。

(4) 加工食品中の遺伝子組換え食品の定量的検出を目的に、新規定量PCR法を開発し、調製した複数のモデル加工食品について試験する事により、加工影響を評価し、精度の高い定量検出技術を開発するための基礎的知見を得た。

(5) 情報の得られない遺伝子組換え食品を対象とした検出技術の開発を目的とし、これまでに開発された遺伝子組換え食品について網羅的な文献調査を行い、それらに

導入されている遺伝子種、導入方法等について有益な情報を得た。

9. 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・食品の安全性高度化推進研究)

植物油アジュバンドを用いて卵白タンパク質であるオボムコイドをマウスに経口感作してアレルギー性評価モデルの研究を行った。

10. 食品中のアレルギー物質の同定と表示方法に関する研究(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

(1) エビとカニのトロポミオシン(TM)を特異的に検出可能なポリクローナル抗体の調製を目的に、ブラックタイガー精製TM及びTM配列内合成ペプチド(6種類)をウサギに免疫した。

(2) 精製TMに対する抗体調製において、マガキTM及びホタテTMを用いて吸収したところ、軟体動物のTMに対する反応性は著しく減弱したが、エビ・カニ類の筋組織抽出液中TMに対する反応性は保持した。従って、調製された抗体はエビ・カニ類のTMに対して特異性の高い検出に適用できることが示唆された。

(3) 調製したペプチド抗体の中には、甲殻類に高い特異性を示すものが存在した。

(4) PCRを用いた検出法の検討では、エビのTM cDNA配列より、エビを特異的に検出する検出primer対を設計した。作成した6種類のprimer対を用いて、甲殻類および軟体動物のゲノミックDNAをPCR反応に供した結果、エビ検体のうちクルマエビ属にのみ増幅を示すprimer対が得られた。

11. 担子菌類中の有害物質の評価に関する研究(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

(1) 平成16年度に確立したagaritine分析法について、低回収率を示したサンプルについて再検討した。また、吸収・代謝・分布・排泄等の研究に用いるために分析の前処理法を検討し、血漿中のagaritine分析を行い、経時変化を調べた。

(2) アガリクス属キノコ由来の健康食品について、金属の多元素同時分析を行った結果、Cdの値が高いアガリクス健康食品があった。

12. 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(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

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48カ所での食品中汚染物検査データ30万件を収集し、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9カ所で各食品を通常の調理法に従って調製したトータルダイエット試料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。

13. 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。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・食品の安全性高度化推進研究)。
- (2) 検量線の不確かさ推定法について検討した(HS財団受託研究)。
- (3) 放射線医薬品分析の分析法バリデーションに関する基礎的検討を行った(HS財団受託研究)。
- (4) イムノアッセイ法の分析法バリデーションに関する基礎的検討を行った(HS財団受託研究)。

14. 必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

2003～2004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痛症候群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。

15. メチル水銀分析法の検討(厚生労働科学研究費・食品の安全性高度化推進研究)

魚介類中のメチル水銀分析法の公定法は、抽出過程でエマルジョンが形成するなどの問題点が指摘されている。そこで、改良法について検討した。

16. 照射生鮮食品の検知に関する研究(原子力試験研究費)

- (1) ESR法による照射ドライフルーツ類の検知可能な保存期間を調べた。十分に乾燥した試料を乾燥状態で保存すると1年あまりシグナルが観測可能であった。
- (2) 量子子反応を利用する検知法の基礎検討を行ったところ、中性子発生装置の再現性に難があり、装置の選定などさらに検討する必要があることが分かった。
- (3) 細菌を利用する検知法を検討した。染色法を検討したところ、生菌数の試験についてはマイクロ培養法が優れていることが分かった。

17. 電子線照射食品の検知に関する基礎的な検討(原子力試験研究費)

比重の異なる食品について、線量測定法を検討し、比重だけでなくその形の影響を強く受けることが分かった。

18. 酸化ストレスの分子標的と個体レベルでの障害性発現機構に関する研究(文部科学省科学研究費補助金)

チオレドキシシン過剰発現及び遺伝子欠損マウスを用いて、抗酸化システムで重要な役割を担う金属酵素やSH化合物について、HPLC/HR・ICP・MS法により解析した。

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、香料を含む化学的合成添加物や天然添加物、器具・容器包装、玩具等に関する試験・研究業務である。加えて「食品添加物公定書」の改訂作業及び「食品中の食品添加物分析法」に関する調査・研究等を行った。

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、引き続き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通して、活発な改訂作業を行った。平成17年5月に最終検討委員会を終え、告示に向けての最終のまとめを行うことになっている。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収載等を含め、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。また、食品衛生法の器具・容器包装の規格基準における試験法の大幅な改正に向けて検討を行った。

人事面では、平成17年4月1日付で四方田千佳子第一室長が薬品部第一室長に配置換えとなった。それに伴い佐藤恭子主任研究官が第一室長に昇格した。また、平成17年4月1日付けで六鹿元雄研究員が主任研究官に昇格し、佐々木千絵博士が第一室研究員として採用された。

海外出張としては、棚元憲一部長が欧州薬局方(EP)主催の国際会議に出席のためブタペストに(平成16年10月3日～9日)、河村葉子第三室長が第63回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためジュネーブ(平成16年6月6日～19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、ビオチンの誘導体化HPLCによる定量法を検討した。さらに、電気伝導度検出イオンクロマトグラフィーによるカズノコ加工品中の残留亜塩素酸ナトリウムの定量分析法を策定した(食品添加物分析法策定費、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、パラオキシ安息香酸メチルの分析法を策定した(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、ナタマイシン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, ステアリン酸カルシウム, ヒドロキシプロピルセルロース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) ビール中のオルトフェニルフェノールの含有量実態調査を実施した(食品添加物策定費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (6) 食品中の残留溶媒分析法に関する研究では, 製造基準で残留限度値の定められている6種類の溶媒の分析法についての共同試験を実施した(食品添加物規格基準策定費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (7) 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, 酸化防止剤, 防ばい剤, リン酸化合物, プロピレングリコールの摂取量調査を実施した(食品添加物一日摂取量調査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (8) 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(食品添加物規格策定費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- (9) 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試験法のうち, 新たに6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)。

研究業績

1. 食品添加物の規格基準に関する研究

国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究

食品添加物の国際整合の動きの中で, 食品添加物の規格試験法の国際化を目指した調査研究を推進した。食品添加物の生産量統計を基にした摂取量調査, 香料の品質規格の自主整備に向けた諸外国の規格の比較検討, 日欧米三極での香料の使用量調査のためのデータベースの構築, 残留溶媒試験に関する規制及び分析法の調査研究, 赤外吸収スペクトルの適用拡大, LC/NMRの規格試験法への適用の可能性の検討, 食品添加物の食品中での消長, 変化を追跡する研究を実施した(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. 食品添加物等の安全性に関する研究

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

これまでに毒性試験の行われた品目(ウルシロウ, オゾケライト, ホホバロウ, 魚鱗箔等)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) ポリエチレンテレフタレート中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドに関する研究

ポリエチレンテレフタレート製ボトル入りミネラルウォーター中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒド含有量に対する微生物の影響を明らかにした。

(2) ポリ乳酸に関する研究

個別規格設定のため, ポリ乳酸の材質試験, 溶出試験等を行い, またその分解性を明らかにした。

(3) エポキシ化大豆油に関する研究

キャップシーリング及びラップフィルムに含有されるエポキシ化大豆油について, その残存実態を明らかにした(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(4) 抗菌表示された合成樹脂製器具中の金属に関する研究

抗菌表示された合成樹脂製器具中の金属について検討したところ, 抗菌剤の主成分とされている銀のほか, 亜鉛やチタンが検出された(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) 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

ガラス, 陶磁器, ホウロウ引き製品に関連する3種類のISO規格について検討した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(6) 器具・容器包装関連化学物質の内分分泌攪乱作用に関する検討

合成樹脂やゴムの原料, 添加剤等について, 酵母Two-Hybrid試験によりエストロゲン活性を検索した。

4. 食品添加物の有効性に関する研究

アマチャ甘味成分の生合成に関する研究

アマチャの甘味成分の生合成解明と大量生産を目的として無菌培養系と形質転換系を確立した。リゾビウムを用いた形質転換法により, ポリケチド合成酵素遺伝子を導入することに成功した(上原記念生命科学財団研究奨励金)。

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

「無菌操作法による無菌医薬品の製造」に関する指針案を作成し, 監視指導・麻薬対策課に提出した。FDAガイドラインやEU・GMP同様, 日本版無菌ガイドラインとして製薬企業や薬事監視の場で活用されることが期待される。無菌製造の一例としてパルス光滅菌によるインフルエンザHAワクチンの無菌性保証及び有効性を検討した。細菌迅速試験法として, マイクロコロニー法を検討し, そのプロトコールの標準化を行った。さらに同法を用いた特定細菌の定量法についても検討を行った。

また、日局指定菌株の特性と維持管理に関する研究として局方に収載されている25種26株のうち16細菌株について市販同定キットを用いた性状調査を行った。(厚生労働科学研究費, 医薬食品局審査管理課)

(2) エイズ医薬品候補物質のスクリーニングを基盤とした、抗エイズ新薬開発に関する研究

1企業, 4大学及び2国公立研究所から寄せられた合計505サンプルについて抗HIV活性スクリーニングを行った結果、マイクロプレート法では11サンプルに、またマクロファージ好性ウイルスの増殖抑制においても27サンプルと、延べ38の物質に活性が認められた。スクリーニング法開発としてGFP発現を指標としたindicator cell lineを開発したが、HIVの感染を迅速かつ特異的に検出する事が可能であることから、抗HIV剤スクリーニングへの応用が可能である。また、リアルタイムPCR法を応用した薬剤のスクリーニング法を検討した結果、今回設計したプライマーとプローブは、抗ウイルス薬の薬剤効果判定に有効である事を確認した。この方法は、新たな作用領域の推定にも応用できる。(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16年度は、食中毒菌に関する基礎的研究、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、カビ毒の検査法に関する研究員毒検査における精度管理に関する研究、遺伝子組み換え微生物応用食品の安全に関する研究を進展させた。業務関連では貝毒検査の精度管理、乳児用調製粉乳中のエンテロバクターサカザキ汚染実態調査、冷凍食品の規格に関する調査を行った。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、食品衛生監視指導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た。また、前記3名に加え春日文子第3室長が講義を担当した。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)BSEの検査月齢変化によるリスク変動に関する研究、5)ピブリオバルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究を行った。人事面では、平成16年10月1日付けで春日文子が安全情報部第2室長から食品衛生管理部第3室長に配置換えとなり、平成17年4月1日付けで鈴木穂高研究員が主任研究官に

昇格した。山崎学博士と金台運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。岡山県、岡山市、(財)食品薬品安全センター日本冷凍食品検査協会、日本食品衛生協会からそれぞれ1名の研究生、実践女子大学と東京農業大学から2名ずつ、東京家政大学と麻布大学から1名ずつの実習生を受け入れた。海外出張に関しては、山本茂貴部長は平成16年6月14日から16日まで「畜産物の検査と衛生に関する国際セミナー」で発表するため韓国に、平成16年11月6日から14日まで第39回UJNR有毒微生物専門部会出席のため米国アトランタに、平成17年3月12日から21日まで第36回Codex食品衛生部会に出席のためアルゼンチン ブエノスアイレスに出張した。五十君静信第1室長は平成16年9月10日から17日までスウェーデン ウプサラで開催された第15回International Symposium on Problems of Listeriosisに、引き続き19日までデンマークコペンハーゲンにてデンマーク政府とのリステリア国際研究につき打合せを行い、平成16年10月4日から10月9日まで遺伝子組換え微生物の安全性に関する情報収集で米国ノースカロライナ大学およびイリノイ大学を歴訪し、平成16年11月6日から14日まで第39回UJNR有毒微生物専門部会出席のため米国アトランタに出張した。春日文子第3室長は平成16年10月10日から23日まで国際食品微生物規格委員会年次会議ならびに中国食品科学技術院との合同シンポジウムに参加するため中国杭州ならびに北京に、平成16年12月4日から10日までSRA年次会合出席のため米国パームスプリングスに、また平成17年4月10日から16日までJICAマレーシア食品衛生強化プロジェクトにおける短期専門家としてマレーシア国クアラルンプールに出張した。岡田由美子主任研究官は平成16年9月10日から17日までスウェーデン ウプサラで開催された第15回International Symposium on Problems of Listeriosisに参加した。伊藤嘉典主任研究官は平成16年11月1日から12月28日までベトナム社会主義共和国ハノイに出張し、JICAベトナム社会主義共和国食品工業研究所強化計画に参加し、マイコトキシン分析技術の定着ならびに応用技術の指導を行った。鈴木穂高研究員は平成17年3月14日ペンシルベニア大学への1年間の出張から帰国した。

研究業績

平成16年度は以下の研究を行った。食中毒菌に関する基礎的研究として、

1. 食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究
食品からのカンピロバクターの検出法を確立し、鶏肉を中心とする市販食品からのカンピロバクターの分離を試み耐性獲得状況の検討を行った。
2. 無調理摂取食品におけるリステリア食中毒の予防に関する研究

イクラ、スモークサーモン等の無調理摂取食品における製造工程のリステリアの汚染実態を明らかにした。

3. 食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用

食中毒起因細菌の病原因子等をマーカーとし、食品中における当該細菌の存在を特異性高く、高感度かつ迅速に検出する手法を検討し、対象とする抗原を特定した。

4. ウシ由来腸管出血性大腸菌 O157 の食品汚染制御に関する研究

ウシ、食肉、ヒト臨床由来株について、病原遺伝子の保有状況を調査した。また、毒素型の分布の相違と一致する遺伝子の保有を明らかにした。

5. 食品中における腸管出血性大腸菌 O157 の VNC 期特異的検出法に関する研究

VNC 期への誘導が食品中に含まれる複数のストレス因子により生じることを示した。さらに蘇生能を有した VNC 期で有意に発現する因子の同定を行った。

6. 食鳥肉のカンピロバクター菌による食中毒の制御に関する研究

食鳥肉中のカンピロバクター汚染実態を調べると、高率、高濃度に汚染されていた。

7. リステリアの環境抵抗性に関する研究

リステリアの 2 種の σ 因子コード遺伝子の欠失変異株を作成し、その食塩及び低温耐性能の変化とその機構について解析した。

10. 人畜共通感染症原因菌の疫学及び原因菌の環境適応に関する分子遺伝学的研究

リステリアの食塩耐性に関わる遺伝子 *rel* の発現調節機構を σ 因子コード遺伝子の欠失変異株を作製して解析した。

11. ビブリオバルニフィカス (Vv) による重篤な感染症に関する研究

Vv 感染症は年間 20 例程度発生していた。患者や由来株における PCR 法を確立し、特異的なプライマーを開発した。食品からの Vv の分離法を開発し、それに基づいて魚介類を調査した。その結果、海水温が 20 を超える海域から分離され、貝類を中心として魚貝類から分離された。肝硬変、肝癌、アルコール性肝炎などの肝臓に基礎疾患を持つ人が重篤な敗血症に陥る可能性が高いことが明らかとなった。

アフラトキシンの検出に関する研究として、

1. 腸内細菌によるアフラトキシン B1 の分解に関する研究

腸内細菌 *Morganera morganii* の産生する beta-phenyl ethylamine がアフラトキシン B1 を分解することから芳香族アミンによるアフラトキシン B1 の分解産物について検討し、8 種類のアフラトキシン B1 分解産物が得られた。

2. 食品中のアフラトキシン分析法に関する研究

イムノアフィニティーカラム法について検討した。

3. 牛乳及び乳製品中のアフラトキシン M1 の汚染調査
牛乳中のアフラトキシン M1 実態調査を行った。

4. 穀類及び穀類製品に含まれるデオキシニバレノールの分析法開発

GC・FID と GC・MS の測定結果の比較検討を行った。

食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、

1. 食中毒菌のリスクアセスメントに関する研究

BSE の定性的リスクアセスメントモデルを構築し、検査月齢を 20 ヶ月以上に変更した場合のリスクの変化を検討した。その結果、ほとんどリスクの変化は無いことが推測された。

2. 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

市販食品のリステリアによる汚染に関する文献調査から、発生リスクを検討する基礎データを作成した。

3. 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
食肉用家畜ならびに家禽の疾病のうち、ヒトへの感染がはっきりしない疾病、ならびに家畜および家禽に対しては明らかな疾患を起こさないものの、ヒトへの健康被害を起こす病原体の汚染に関する文献調査をおこなった。

4. 食品由来のリスクの解析と管理、情報交換、教育に関する総合的研究

食品安全確保システムについて包括的に情報収集を行い、体系的な整理と課題の抽出を行なうと共に、BSE プリオンへのヒトへの暴露をモデルに解析手法の開発した。

5. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究のうち、リスク評価のための基礎データ収集として、食品微生物に起因する急性胃腸炎疾患の実被害数推定のため研究を行った。

遺伝子組み換え微生物応用食品の安全性に関する研究として、

1. 遺伝子組み換え微生物の安全性に関する研究

乳酸菌およびモデル組換え乳酸菌を用いて、動物腸管内での遺伝子の漏出、免疫源となる微生物の安全性をどのように評価して行くべきかを示した。

2. バイオテクノロジーを利用した食品汚染微生物の制御に関する研究

乳酸菌表層に、病原関連因子を遺伝子組換えにより固定化発現し、より効果の高い組換えワクチンの開発を試みた。作出した組換え体を動物に投与することにより、その免疫効果を検証した。

貝毒検査における精度管理に関する研究として、

1. 麻痺性貝毒検査におけるマウスへの試験液注射時間帯の違いによるマウスの感受性の差に関する研究

麻痺性貝毒検査法において、マウスへの接種時間につ

いては特に規定されていないが、マウスの生理的な状況によって毒素への感受性が変わる事を推測し、ゴニオトキシンを用いて、空腹時と満腹時で、毒素への感受性に差が有る事を実証した。

2. 下痢性貝毒検査用精度管理試料作成にかかわる種々問題点解決のための研究

下痢性貝毒検査用資料は、-20 程度の冷凍庫で長期保存をすると、遊離脂肪酸が生成され、その影響で、マウスを用いた試験で擬陽性の判定が出る事が知られている。精度管理用の試料を配布する時の予備試験として、擬陽性の判定の原因となり得る遊離脂肪酸の簡便な測定法について検討した。

食品等の調査として、

1. 対EU輸出用ホタテの検査法の外部精度管理

下痢性貝毒の検査用資料を作製し、外部精度管理を行った。

衛 生 微 生 物 部

部 長 高 鳥 浩 介

概 要

当部における主要業務は、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代謝産物に関する試験研究である。健康被害の視点から重要な業務を担っておりこれらの責務を構成4室で実施し、医薬品、食品等の安全にかかわる微生物やその代謝物の試験研究を精力的に遂行してきた。この一年間の衛生微生物部の概要をまとめた。

人事面では、平成16年4月1日付けで大西貴弘研究員が主任研究員に昇格した。

職員以外の動きでは、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(東京農工大学農学部)、角田正史助教授(北里大学医学部)、太田利子助手(相模女子大学学芸学部)、畑尾史彦助手(東京大学医学部)を受け入れ、共同研究を進展させた。

所外業務として、高鳥部長は国立保健医療科学院を併任して食品衛生に関する自治体職員の指導を担当した。それに併せて宮原室長、小西室長は同院の研修講師をした。高鳥部長と小西室長は、11月第39回日米有毒微生物専門部会(UJNR)日本側委員として米国アトランタ・米国疾病センター(CDC)に出張し、食品衛生行政の意見交換ならびに細菌、マイコトキシン等に関する研究報告を行った。高鳥部長は、4月JICA支援による食品安全国家プログラムの事前調査として、食品安全に関わる検査技術支援と衛生管理手法の強化プロジェクトを

協議するためチリ共和国、また、6月文部科学研究課題のマイコトキシン調査でタイに出張した。小西室長は、12月中国北京で行われたアフラトキシンにかかわる食品中の分析法研修会、3月米国ニューオーリンズで開催された米国毒性学会に発表のため出席し、さらに4月マレーシアでJICA支援によるマイコトキシン研修指導を行った。

委員審査委員等では、食品安全委員会専門委員、薬事・食品衛生審議会臨時委員、(独)医薬品医療機器総合機構専門委員、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、学校給食衛生管理推進指導者派遣・巡回指導委員、国際酪農連盟日本国内委員会微生物・衛生専門委員、農水省地域食料産業等再生のための研究開発等事業評価委員等として協力した。

業務成績

1. 注射薬2件について特別審査を行った。
2. 調理工程におけるカビ毒減衰に関する試験および加工食品中のカビ毒分析法の開発

食品中に含まれるカビ毒の中で、オクラトキシンA及びフモニシンについて、調理工程における減衰率の比較検討を行った。また、分析法が確立していない加工品に含まれているカビ毒(アフラトキシン,オクラトキシン)に関する分析法の開発を行った。

3. 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トリコセセン系マイコトキシンの汚染量を調査した。

4. TSY株の保存

現在真菌923株を保存し日本生物資源学会のもとで菌株譲渡を行っている。

5. その他

JICA派遣研修生に対して食品微生物およびカビ毒の技術講習を行った。

研究業績

1. 内毒素に関する研究

(1) 内分泌かく乱作用が疑われている化学物質18種について、内毒素により引き起こされるマクロファージからのTNF- α および一酸化窒素産生に与える影響を検討し、いくつかの化学物質がこれらの産生を増加または減少させることを見出し、内分泌かく乱物質が内毒素により引き起こされる感染症に影響を与える可能性があることを示唆した。

(2) マクロファージをTLR2, TLR4およびTLR9の刺激薬で持続的に刺激すると、TLRの刺激伝達の刺激伝達で必要不可欠な役割を果たしているIRAK-4蛋白が減少することを見出し、各TLR間の交叉耐性の成立にこの

IRAK・4蛋白の減少が関与している可能性を指摘した。

(3) 弱いアゴニスト活性を有する化学合成 lipid A 誘導体 ER・803058 が毒性が低く過剰な免疫抑制も引き起こさずにエンドトキシン耐性を誘導できることを見出した。

2. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究

我が国でまだ基準値が設定されていないが国際的に対応が急がれているカビ毒を対象に、基準値設定の根拠となる科学的基礎データを得た。トータルアフラトキシン、オクラトキシンA、フモニシンの3種類のカビ毒を対象とした汚染実態調査、わが国の国産小麦で汚染が問題になっているニバレノールの慢性毒性試験、モンテカルロ・シミュレーション法による日本人のナッツ類からのアフラトキシンB₁暴露量の推定、トータルアフラトキシンの毒性評価に関する文献調査をおこなった。

3. カビ毒試験法の改良に関する研究

食品中のカビ毒汚染はヒトや産業動物に健康被害を起こすことが知られている。近年分析法の発達により、単一の食品に複数のカビ毒が汚染していることが報告されるようになり、複合汚染による健康への影響も国際機関の毒性評価において問題になりつつある。しかし、現在のところ複数のカビ毒の分析の方法はほとんど開発されていない。本研究では、穀物に多く汚染事例のあるフザリウム属カビ毒7種類を1回の前処理で一斉分析できる方法を確立した。

4. スギヒラタケ中の有害成分の分析に関する研究

東北・北陸地方を中心に発生している急性脳症の原因究明にあたり、発症への関与が疑われているスギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*) について、付着あるいは着生している主要なカビの分離、ならびにスギヒラタケのカビ毒汚染を調べた。その結果、*Trichoderma* 属菌と *Cladobotryum* 属菌が分離された。カビ毒汚染に関しては、供試したスギヒラタケ6検体のうち2検体から免疫毒性のあるトリコテセン系マイコトキシンが検出された。また、腎毒性のあるシトリニンと免疫学的検出法では同様に反応する物質が6検体のうち5検体から検出されたが、確認試験の結果シトリニンではなかった。今後はシトリニン類似物質の同定とその毒性および急性脳症との因果関係を検討する必要がある。

5. 細菌性食中毒の予防に関する研究

生食用の食肉、野菜、香辛料とかかわる腸管出血性大腸菌およびサルモネラ食中毒予防に関する基礎研究を開始した。また近年問題視されてきているカンピロバクター、ビブリオ、リステリアについてもそれぞれ原因食品での生態及び検査手法に関して地研の協力を得ながら研究をはじめた。16年度から3カ年の予定であり、初年度はリスクアセスメントのための基礎データを収集した。

6. 食品に付着・汚染する真菌の研究

現在の玄米の真菌汚染状況を40～50年前の状況と比

較し、ほとんど改善されていないことを明らかにした。また、国産玄米の一部から *P. islandicum* が分離され、分離された株に毒素産生能がある可能性を示唆した。

7. 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に用いられている抗菌剤および防カビ剤のカビ抵抗性を検証した。

8. 居住環境に基づく感染性疾患とその予防に関する研究

住環境中の真菌の制御管理として掃除機、空気清浄機、除湿器等による真菌除去効果を検討し、真菌の具体的な制御について提案した。

9. 空調システムにおける微生物汚染の実態と対策に関する研究

酵素抗菌フィルタ、イオンクラスターによる微生物汚染の抑制効果について検証した。

10. 真菌性ズーノーシスの多様化とその発症要因の解明

ズーノーシス原因真菌の生物活性と起病性との関係について検討した。

11. 外断熱工法と居住空間のカビ防止に関する研究

季節的なカビ測定により断熱工法の違いによるカビ発生への影響を検討した。

12. 形質転換実験系における発がんプロモーターによる遺伝子発現変化の解析

発がんプロモーターによって発現が変動する遺伝子として上昇するもの7、低下するもの6を報告した。

13. プリオン蛋白の細胞内動態と食品試験への応用及び異常型プリオンの処理方法の能力評価に関する試験研究

ヒトグリオブラストーマ細胞株 T98G がスプライス変異型プリオン蛋白質の mRNA を発現する事を明らかにし、スプライス部位を横断したエクソン結合部位に特異的な配列を有するプライマー (exon-exon junction primer) を設計してスプライス変異型 PrP の mRNA を検出する RT-PCR を確立した。

有機化学部

部長 奥田晴宏

概要

有機化学部では医薬品等の各種化学物質の有効性及び安全性に関する有機化学的試験及び研究を行うとともに、生理活性物質の合成、構造と機能、反応性、構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的研究を実施している。

平成16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」, 「核内レセプター変異疾患に対する薬物の分子設計と合成」及び「不正薬物流通に関する研究」を行った。

人事としては, 丹野雅幸主任研究官が平成17年3月31日をもって定年退職された。丹野主任研究官は昭和47年4月国立衛生試験所に入所され, 以来33年にわたって当部で活躍され, NOの化学を初め多くの業績をあげられ, 当部の発展に多大の貢献をされた。平成17年度以降は客員研究員として研究協力をしていただくこととなる。丹野主任研究官の退職により当部は部長を含め4名の体制となる。研究官の新規採用による研究体制の立て直しが急務である。

研究員の受け入れに関しては, 昨年度に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授), 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(勲乙卯研究所研究員)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。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)は, 協力研究員としてリンのNMRに関する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16年6月6日より10日まで米国, ワシントンDC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, 「製剤開発」ガイドライン作成に関する検討に協力した。また, 栗原室長が平成16年9月5日より10日までチェコ, プラハで開催された28th European Peptide Symposiumに出席, 計算機を用いたオリゴペプチドのコンフォメーション予測に関する発表を行った。

厚生労働省試験研究機関共同利用大型機器(傾斜磁場型600 MHz核磁気共鳴装置)及び所内共同利用機器(500, 400, 400 MHz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。

業務成績

(独)医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の規格の作成及び収載品の化学名や構造式の決定と改正並びに新医薬品審査, 医薬品一般名称(JAN)の作成に協力した(末吉, 栗原, 奥田)。また, 薬事食品衛生審議会薬事分科会化粧品・医薬部外品部会, 毒物劇物調

査会活動, 食品安全委員会, 国際調和作業に協力するとともに(以上奥田), 東京税関業務部分析部門の活動に協力した(福原)。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) 抗腫瘍活性を指向したN-オキシド基を持つ種々のアミドキシム誘導体を合成した。(一般研究費, 平成13・16年度)

2) 乳ガン治療薬のタモキシフェンの酸化代謝物と類似構造を有する抗酸化剤レスベラトロールについて毒性軽減と抗酸化能の増強を目的とした誘導化を行った。(厚生労働科学研究費補助金, 平成14・16年度)

3) 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い, 標的タンパク質に結合する有用な化合物が得られた。(一般研究費, 平成14・16年度)

4) 植物から抽出されるキサントン誘導体は, リボフラビンの光増感作用によるDNA損傷を強力に抑制することが明らかとなり, 太陽紫外線発がんや光過敏症に対する化学予防剤への応用の可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金, 平成14・16年度)

5) 昨年度に引き続き, 固相担体をシリル源とする簡便なアセタール化反応の条件を検討した。(一般研究費, 平成14・16年度)

6) スチルベンのニトロ誘導体が, 光照射下, 効率良くNOを発生することをESR測定により明らかにした。(一般研究費, 平成11・17年度)

7) 固相反応によるFDGの新規合成法を開発した。(文部科学省原子力研究費, 平成14・17年度)

8) N結合型糖鎖の鍵化合物である, 糖アスパラギン酸誘導体を合成するため, ダイレクトN-グリコシル化反応の検討を行った。(一般研究費, 平成14・17年度)

9) 可食植物からの抗酸化成分の探索及び代表的なフラボノイド系抗酸化物質を医薬品シーズとした誘導化を行った。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業, 平成16・18年度)

10) リスクフリーな固相担持試薬の開発を検討した。(一般研究費, 平成16・18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の類似体を合成して, DNA損傷反応についての構造活性相関を検討した結果, 4位の水酸基が活性酸素の生成に関与していることが明らかとなった。(一般研究費, 平成9・17年度)

2) ビタミンEのラジカル消去作用について溶媒影響を検討した結果, 非プロトン性溶媒と水やアルコール等のプロトン性溶媒ではラジカル消去機構が異なることを明

らかにした。(一般研究費,平成12・16年度)

3) 大気汚染物質として代表的なジニトロピレンはニトロソ体へと還元代謝されると活性酸素を発生して塩基選択的DNA損傷を引き起こすことを明らかにした。(一般研究費,平成14・17年度)

4) 合成麻薬MDMAのプロファイリングに資する不純物情報の収集を目的として,現在公開されている合成ルートを試み,反応過程で生じる副生成物を明らかにした。(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) 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化合物が得られた。(一般研究費,平成14・16年度)

2) 2位にハイドロキシアルカンを持つリガンドの設計と合成を行った。(文部科学省原子力研究費,平成15・16年度)

3) タモキシフェンの活性代謝物である4-ヒドロキシタモキシフェンについて毒性軽減を目的とした誘導化を行った。(一般研究費,平成14・16年度)

4) A環修飾ビタミンDの設計および合成を行った。(一般研究費,平成16・17年度)

5) キラルアミノ酸によるオリゴペプチドのシュミレーション予測とX線構造の結果がよく一致することを明らかにした。(一般研究費,平成16・17年度)

6) 糖鎖プロセッシング酵素阻害剤の高速スクリーニングに適した基質の設計を行った。(一般研究費,平成16・17年度)

4. MFタンパク質科学による創薬研究

1) PPARのリガンドの合成を行った。PPARのX線構造を基にリガンドの設計を行った。(基盤研究推進事業,平成13・17年)

5. 医薬品の品質確保に関する研究

1) 改正薬事法下における製造方法に関する承認内容と軽微変更の取扱いを検討した。(厚生労働科学研究費補助金,平成15・17年度)

2) わが国のキラル医薬品に関する承認審査の現状を分析した。(厚生労働科学研究費補助金,平成15・18年度)

以上の研究は,今井耕平,川村義彦(芝浦工業大学工学部:浦野四郎教授),山内明日香,増田 雄(日本大学生物資源科学部:奥忠武教授),小原美紀,松村友博(東京理科大学理学部:斎藤慎一助教授)の学部学生あるいは大学院生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は,日本ビタミン学会第56回大会(長岡),第14回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(静岡),第26回日本フリーラジカル学会(山形),第11回日本がん予防研究会(東京),IUPAC ICOS-15(Nagoya),28th European Peptide Symposium(Praha),第2回医薬品品質フォーラム(東京),日本応用糖質科学会平成16

年度(第53回)大会(鹿児島),第12回糖質関連酵素化学シンポジウム(鹿児島),第30回反応と合成の進歩シンポジウム(札幌),APIPS-JPS 2004(Fukuoka),第43回電子スピンスイエン学会年会(東京),第37回酸化反応討論会(大阪),第33回日本環境変異原学会(長崎),PDA製薬学会第12回年会第3回医薬品品質フォーラム国際シンポジウム(東京),11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine(Virgin Islands),第23回メディシナルケミストリーシンポジウム(筑波),日本レチノイド研究会第15回学術集会(東京),第19回日本フリーラジカル学会関東支部会(東京),第3回 ISPE日本本部冬季大会(東京)第16回ビタミンE研究会(山口),日本PDA製薬学会 技術教育委員会セミナー,日本化学会第85春季年会(神奈川),日本薬学会第125年会(東京),2005年度農芸化学会大会(札幌)で行った。

また論文発表としては,Mutat. Res., Bul. Chem. Soc. Jpn., ITE Lett. Batt. New Tech. Med., Polycl. Aromat. Comp., Chem. Res. Toxicol., Org. Biomol. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett., Angew. Chem. Int. Ed., J. Org. Chem., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Peptide Science, J. Carbohydr. Chem., J. Appl. Glycosci., Biochem. Biophys. Res. Commun., 医薬品研究等の学術誌,単行本並びに創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業,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16年度の研究業務として,3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,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評価に関する研究及び薬剤反応性遺伝子の多型解析に大きな重点を置いて業務を行った。

遺伝子組換え食品の安全性に関しては,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・開発を行ったが,新たに相同性検索に用いるためのアレルゲンデータベースの構築を行なった。

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中,約

30種につき詳細な遺伝子型を明らかにした。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、平成17年3月25日に文部科学省の立ち入り検査を受けた。

外国出張は、以下の通りである。澤田部長、ICH S8(免疫毒性)専門家会議に出席(平成16年6月6日~12日、米国・ワシントン)；澤田部長、OECD第9回新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合(平成16年10月10日~15日、フランス・パリ)；手島室長、第10回国際毒科学会で発表(平成16年7月12日~17日、フィンランド・タンペレ)；手島室長、ILSI・HESIタンパク質アレルゲン性評価技術委員会で発表(平成17年2月21日~25日、スペイン・マヨルカ)；斎藤室長及び前川主任研究官、第8回国際臨床薬理会議で発表(平成16年8月1日~6日、オーストラリア・ブリスベン)；中村研究員、第12回国際免疫学会で発表(平成16年7月18日~23日、カナダ・モントリオール)。

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、ICHでのガイドライン作成に向けたアンケート調査を行い、その結果を基にICHガイドライン案(Step 2)の作成を行った(厚生労働科学研究費)。また、マスト細胞の活性化シグナル伝達を解析するため、抑制制御分子SLAP並びにCISHの発現制御システムの構築に着手した(文部科学省科学研究費)。

(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(厚生労働科学研究費、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、相同性検索に用いるため、エピトープ情報も加味したアレルゲンデータベース(ADFS)の構築を新たに行なった。

2) 食物アレルギー動物モデルの開発。数種のタンパク質を用い、マウスを用いる経口感作を行い、投与時の溶媒の影響について検討した。

3) アレルゲンの分解性試験。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、卵白アレルギー患者血清と反応しうる分解断片の大きさについて検討を行った。

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、Cry1Ab、PATに対するアレルギー患者血清中IgE抗体の反応性を、

ELISA及びウェスタンブロット法で検討し、いずれのタンパク質に関しても、陰性の結果を得た。

(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い、バイオマーカーの探索もあわせて行なった(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)。

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)。

また、血液脳関門透過性抗体を調製する目的で、ニワトリ抗マウスプリオンモノクローナル抗体のscFvの作成に着手した(経常研究費)。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

(1) 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。

a) 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、糖尿病薬等の薬剤反応性遺伝子(CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, EPHX1, ABCB1, ABCC8, SLC22A1, SLC22A2, NR3C1, AHR, SCN5A等)につき、一塩基多型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。

b) 薬物トランスポーターMDR-1及びグルクロン酸抱合酵素UGT1A3, UGT1A6の遺伝子多型につき迅速・簡便な遺伝子診断法に関する検討を行った。

c) SLC22A2及びAHR遺伝子で見だされた新規多型につき、機能解析を行い、SLC22A2で2種、AHRで2種の多型が機能低下を伴うことを見いだした。

d) SCN5Aのある種のプロタイプが不整脈発症と負に相関することを明らかにした。

(2) CYP1A2で見いだしていた遺伝子多型につき、in vitro機能解析を行い、3種の多型いずれもが顕著な機能低下をもたらすことを見いだした(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

(3) CYP1A2, UGT1A4, UGT1A6, NR3C1等の遺伝子につ

いて、見いだした一塩基多型を利用して、遺伝子型（ハプロタイプ）の同定・分類等を行った（厚生労働科学研究費）。

代謝生化学部

部長 井上 和 秀
前部長事務取扱い 早川 堯 夫
（平成17年1月16日～3月31日）
部長事務取扱い 大野 泰 雄
（平成17年4月1日～9月30日）

概 要

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，脂質の代謝・動態の制御に関する研究，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，薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究，動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究，および脳卒中発症後の神経機能障害防御に関する基礎研究を行った。

人事面では津田誠博士が平成16年4月1日に研究員として，採用された。井上和秀部長が平成17年1月15日に退職し，九州大学大学院薬学研究院・医療薬科学部門・薬効解析学分野教授に就任した。これに伴い3月31日までは早川堯夫副所長が，4月1日以後は大野泰雄が代謝生化学部事務取扱いを勤めている。また，津田誠研究員が同教室助手に就任するため，3月31日に退職した。医薬品機構派遣研究員である為広紀正博士は動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究を継続している。千葉大学薬学部の小野景義助教授〔平成17年4月1日より帝京大学薬学部・医療薬学（ ）講座・薬理学（ ）教室教授に就任〕は心筋細胞の運動代謝機構に関する共同研究を行うため，継続して客員研究員を勤めている。なお，医薬品機構派遣研究員である藤下加代子研究生，戸崎秀俊研究生，篠崎陽一研究生は4月1日より薬理部に所属を変えた。

平成16年度においては，代謝生化学部員の長期海外出張はなかった。国際学会のための短期海外出張としては，鈴木和博室長が12th International Conference on Second Messengers and Phosphoproteinsにおいて白血球の走化性におけるcofilin/LIM-kinaseの役割について発表するため，モンリオール（カナダ）に出張した（8月2日～6日）。佐井君江主任研究官は第7回国際薬物動態学会（ISSX）に参加し，ミレニアムプロジェクトの研究テーマのひとつであるUGT1A1ハプロタイプのイリノテカン体内動態への影響について発表するため，バンクーバー（カナダ）に出張した（8月28日～9月4

日）。井上和秀部長および津田誠研究員は日本学術振興会日本-カナダ医学研究協力事業共同研究に基づく研究討議参加のためトロント（カナダ）（それぞれ9月9日～14日および9月9日～22日）およびサンジエゴ（10月23日～28日）に出張した。

なお，篠崎陽一研究生は第78回日本薬理学会年会において年会優秀発表賞を受賞した（平成17年3月22日）。

研究業績

1. 白血球の運動代謝制御に関する研究
 - (1) コフィリンsiRNAによる白血球の運動活性の変化を検討した。（文部科学省科学研究費）
 - (2) 白血球のケモタキシスを簡便に測定する手法を開発した。（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) 食細胞の重要な情報伝達因子であるSrcファミリーチロシンキナーゼが活性酸素産生・貪食等の細胞機能発現において果たす役割について，RNA干渉法（siRNA）を用いて検討し，キナーゼ間での機能の違いについて解析を行った。（文部科学省科学研究費）
 - (2) 食細胞の活性酸素産生およびカルシウム応答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

脂質輸送の制御による生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究として，(1)肝での胆汁酸排出ポンプBSEPの発現を促進するコレステロール代謝産物を同定した。(2)カルシウム拮抗剤が末梢マクロファージの脂質輸送担体ABCA1の発現を増加しHDL産生を促進させる現象を見いだした。（ヒューマンサイエンス振興財団委託金）
4. 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についての研究では，アロディニア形成に関与するミクログリア内情報伝達系にLynが関与していることを明らかとした。（文科省科学研究費）
 - (2) 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，過酸化水素水によるアストロサイト細胞死がATP受容体刺激により抑制されることが明らかとなった。（文部科学省科学研究費）
5. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

日本人のDNA試料を用いて，抗がん剤の体内動態に影響を及ぼす薬物代謝酵素ならびに薬物トランスポーターの遺伝子配列を調べ，それぞれの遺伝子について日本人のハプロタイプを解析した。さらに，抗がん剤（イリノテカン）およびその代謝産物の薬物動態ならびに副作用と，これらのハプロタイプとの関連を調べた結果，代

謝率、腎排泄等の異常ならびに副作用と相関する複数のハプロタイプが明らかとなった。(医薬品医療機器総合機構研究費)

6. 動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究(MFタンパク質科学による創薬研究)

(1) HDL産生を促進する新規リガンドとして同定したサブタイプ特異的LXR α アゴニストに関して、キメラレセプター及び変異体を構築し、特異的活性化に関わるレセプター構造とアミノ酸残基を明らかにした。

(2) 体外へのコレステロール排泄の制御に関わるFXRについて、両生類・魚類のコレステロール分解産物からアゴニスト・アンタゴニストを見だし、A/B環の立体配置が活性発現に重要な役割を果たすことを明らかにした。(医薬品機構研究費)

7. 脳卒中発症後の神経機能障害防御に関する基礎研究(MFタンパク質科学による創薬研究)

レチノイドによるP2X₄受容体発現メカニズムとして、RAR結合モチーフを遺伝子上に見出した。(医薬品機構研究費)

安全情報部

部長 森川 馨

概要

安全情報部は、医薬品、食品、化学物質の安全性確保のための安全性情報の科学的、体系的な情報の収集、解析、評価及び提供を業務としている。平成16年は、前年度に引き続き、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とも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おこなった。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16年10月1日付で春日文字第二室長が食品衛生管理部第三室長・安全情報部併任となり、豊福肇医薬食品局食品安全部監視安全課課長補佐が第二室主任研究官に配置換となった。平成17年3月31日付けで中田琴子第五室長が退職し、平成17年4月1日付けで辻澄子第一室長が第五室長に配置換となった。

支援業務(業務成績)

1. 化学物質の安全性に関する国際協力

1) 国際簡潔評価文書(CICAD)の作成

CICADとして出版された化学物質について、要約(9物質)の翻訳を行い、当所ホームページに掲載した。第12回最終原案検討会議(ハノイ、2003年9月)に、石光

進室長が出席し、8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16物質(新規あるいは更新)のICSC原案を作成した。また、新規68物質ならびに更新99物質のICSCを日本語に翻訳し、ホームページ上で提供した。ハンガリーのブダペスト(2004年4月)ならびにドイツのサンクトオグスチン(2004年10月)でのICSC原案検討会議に森田健主任研究官が出席し、最終検討を行った。さらに、2004年4月のICSC原案検討会議に先立ち同所で開催されたICSC翻訳ワークショップ(2004年4月)に森田健主任研究官が出席し、日本における翻訳状況を説明した。

3) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム(GHS)への対応

GHS文書の日本語訳、GHS分類マニュアルおよび分類指針の作成を支援した。スイスのジュネーブで開催された第7回(2004年7月)および第8回GHS小委員会(2004年12月)に、森田健主任研究官が出席した。

4) 世界健康安全保障行動グループ(GHSAG)のケミカルイベントに関する専門家会合への対応

ケミカルイベントに関する化学物質リスト作成のためのクライテリア作成等を支援した。米国のワシントン(2004年7月)、フランスのパリ(2004年12月)及びスイスのジュネーブ(2005年3月)で開催された専門家会合に、山本都室長が出席した。

2. 研究情報基盤の整備

昨年度に引き続き、国立医薬品食品衛生研究所ネットワーク(NIHS・NET)の整備及び運用管理を行った。また、ネットワークセキュリティ監査を行い、セキュリティ強化のための対策を行った。

3. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌1タイトルを新規に購入し、38タイトルを中止し、単行本134冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は218タイトル、管理している単行本は12,397冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から334件の依頼を受け、外部へ1,296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122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「医薬品安全情報」として定期的に発行（24報）すると共に、Webホームページを通じて、海外からの医薬品安全情報を提供した。また、これらの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の解析・評価を行った。

(2) EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究

医薬品の安全性・有効性を確立するための海外の大規模臨床データの解析、評価として、海外で得られている大規模無作為化比較試験、コホート研究などの臨床データの解析・評価に関する研究を行った。また、具体的に疾患別に、循環器疾患、精神神経疾患、癌、呼吸器疾患などについて日本における治療法とも比較しながら、報告されたデータに基づいてEBMの立場から医薬品の安全性、有効性を評価、検討した。

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」を定期的に発行した（26報）。食中毒事件調査結果詳細の行政・研究機関向けデータベースを構築した。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更新すると共に、「食品安全情報」及びその他の食品関連情報をWebホームページより提供した。

2) 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

国や地方衛研、検疫所、保健所が食品関連情報を共有し効率的に利用するネットワークシステムの在り方について検討すると共に各機関の情報ニーズや保有する情報の調査を行った。また急性胃腸炎疾患の実被害数推定のための情報収集体制を目的とした下痢症アクティブサーベイランスデータベースシステム、およびそのデータの集計システムを構築した。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 不快害虫用殺虫剤の安全確保マニュアルに関するデータベースの作成

不快害虫用殺虫剤は昆虫や木材害虫を適用対象とし家庭用として販売されている殺虫剤であり、殺虫剤に使用されている37品目の殺虫成分について物理化学的性状、毒性情報等のデータを引き続き収集し、安全性確保マニュアルのデータベースの更新を行った。

2) 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

食品中汚染化学物質、医薬品中不純物等について、その遺伝毒性の閾値の取扱いに関する国際動向を調査するとともに、化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）において有害性分類に加えられた生殖細胞

変異原性について、欧州連合、ドイツおよび米国の考え方を調査した。

3) ヒト型 *in vitro* 遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究

ヒト細胞を用いる *in vitro* 遺伝毒性試験の有用性について、マウスに生殖細胞変異原性を示す化学物質を調査抽出し、得られた一連の指標による結果の評価を行った。

4) 家庭用品中化学物質のリスク評価に関する総合研究

国際がん研究機関は昨年ホルムアルデヒドの発がん性分類を「グループ2A（恐らくヒト発がん性がある）」から「グループ1（ヒト発がん性がある）」に分類したことから、その情報を収集し、約280報の文献を入手し、特に重要と考えられる約60報の文献について要旨の日本語訳を行った。

5) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）に基づく毒物及び劇物の危険有害性分類への対応

約360品目の毒物及び劇物について、GHSに基づき物理化学的危険性及び健康有害性（急性毒性、皮膚腐食性/刺激性、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性、呼吸器感作性又は皮膚感作性、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性、特定標的臓器/全身毒性（単回及び反復暴露）、吸引性呼吸器有害性）情報の入手、分類を行うとともにデータベースの構築を行っている。

4. 健康危機管理に関する研究

1) 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

化学災害・化学テロなどの起因物質となり得る化学物質の物性・毒性情報、事故・事件事例及び国内外の最新情報を調査すると共に、健康危機管理情報webページを更新した。また、中毒事例が多い薬毒物の迅速分析法等を収載した薬毒物分析法webシステムを更新した。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、緊急時対応における問題点や課題等について検討した。

2) 健康危機管理情報の網羅的収集と評価に関する調査研究

化学物質に関する健康危機管理情報の現状と課題を検討した。また緊急時の対処に係わる国内外の情報を収集・調査した。

5. 生体分子の構造と機能および分析法バリデーションに関する研究

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* を継続して開発・公開した。フラグメント分子軌道法を用い、タンパク質と化学物質の相互作用に関する研究を行った。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

当部は非実験系（第1室）と実験系（第2及び第3室）の2部門からなっており、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。

平成16年度に行った主な研究内容は以下の通りである。非実験系では文献情報の添付文書への反映状況を解析し、また、医療機関への添付文書に関するアンケート調査を行い、その結果を解析した。実験系では、糖尿病治療薬の適正使用に関する基礎的研究では、薬剤投与と患者のCYP2C9遺伝子多型や他の患者背景因子について解析を行った。ミレニアムプロジェクトは、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、並びに薬物動態および遺伝子発現調節領域の解析を行った。平成16年度は本プロジェクトの最終年度に当たり、代謝関連遺伝子の多型、薬物動態及び薬効・副作用の相関に関する総合的な解析も行い、数々の有用な結果が得られた。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7箇所の遺伝子多型をマーカーとしてハプロタイプ解析を行い、その構造と頻度を検討した。平成16年度より新規に医薬品局安全対策課並びに審査管理課より調査事業が委託され、調査を行った。

人事面では、吉谷隆志博士（独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査官）は平成16年6月1日付けで協力研究員となり、研究業務を支援している。池田仁子博士は平成16年9月30日付けで転出し、国立がんセンター研究所の任期付き研究員に就任した。石田順子博士は平成16年11月1日付けで創薬等ヒューマンサイエンス研究のリサーチレジデントとして採用された。杉山永見子研究補助員はミレニアムプロジェクト/薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業が平成17年3月31日で終了したため退職し、平成17年4月1日付けで当部の非常勤職員として採用された。齋藤充生主任研究官は平成17年4月1日付けで農林水産省消費・安全局衛生管理課家畜衛生専門官との併任となった。

海外出張としては、長谷川部長及び平田睦子研究補助員は国際トキシコロジー学会（平成16年7月、フィンランド）に出席・発表した。また、長谷川部長は韓国トキシコロジー学会（平成16年11月、韓国）にて招待講演を行った。三宅真二第1室長は韓国食品医薬品局主催の生薬製剤に関する国際セミナー（平成16年9月、韓国）

で講演を行った。鹿庭なほ子第3室長及び黒瀬光一主任研究官は7th ISSX (International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting に出席・発表した。

業務成績

1. 医薬品等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、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・討議し、11月に大阪で開催されたICH EWGでステップ4となった。

2. 生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会に参加し、幾つかの生物学的同等性試験ガイドライン及びQ&Aの改訂・作成作業を行った。

3. 日本薬局方製剤委員会に参加し、主として溶出試験及び製剤総則の改訂作業を行った。

4. 審査管理課からの依頼業務として、日本と海外で承認された新有効成分医薬品について、開発期間・承認審査の期間を調査し、我が国の承認審査との比較・分析を行った。

5. 安全対策課からの依頼業務として、医療機関を対象とした医薬品使用実態調査を実施するための検討を行った。

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 (J Clin Pharm Ther, 30,21-37 (2005), Drug Safety, in press)

a) 日本におけるスタチン系薬剤の添付文書の評価と改訂案

スタチン系薬剤の添付文書における薬物動態相互作用の記載を抽出し、文献情報に基づく作用機序及び定量的値の反映状況を評価すると共に、より適切な改訂案を作成した。

b) スタチン系薬剤による横紋筋融解について

スタチン系薬剤並びに他剤との相互作用による横紋筋融解症の発現情報について、文献検索及び日本の副作用症例報告情報の解析を行い、日米比較を試みた。

c) Ca拮抗剤と他剤との臨床薬物動態相互作用について

文献情報を基に、日本、米国および英国の添付文書における薬物動態学的相互作用の記載状況の比較研究を行った。

d) 医薬品添付文書等の情報提供に関するアンケート調査

医療従事者への添付文書等による有用な情報提供のあり方の調査のため、日本病院薬剤師会の協力を得て、添付文書情報の利用方法、必要とされる情報のあり方等についてアンケート調査を実施した。

2. グリメピリドの薬効発現に及ぼす2型糖尿病患者の背景因子に関する研究

スルフォニルウレア系抗糖尿病薬グリメピリドを服用している患者での血糖低下作用に与える患者背景因子の影響を調べた。その結果、投与前のHbA1c値、スルフォニルウレア剤の使用歴、性別がグリメピリドの薬理作用に影響を与えることが明らかになった。(Diabetes Research and Clinical Practice in submission)

3. UGT1A1のハプロタイプ頻度の人種差

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7箇所の変異を決定した。これらの変異をマーカーとして人種ごとにハプロタイプを推定し、ハプロタイプの構造および頻度を人種間で比較したところ、ハプロタイプの分布は人種間で有意に異なっていた。ハプロタイプ分布の人種差はUGT1A1によって代謝・解毒される有効成分の薬物動態の人種差の主要な要因に成り得ることが示唆された。(Drug Metab Dispos, 33, 458-465 (2005))

4. 薬剤反応性遺伝子の多型に関する研究

a) ヒトPXR遺伝子の解析

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、遺伝子型の同定及び分類を行った。また、PXR遺伝子の発現調節領域の解析を行った。(Mol Cell Biochem, in press)

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、遺伝子型の同定及び分類を行った。また、アミノ酸置換を伴う新規SNPs由来の変異体CARの機能解析を行った。(Mol Genet Metab, in press)

b) 薬物の体内動態・臨床効果に関する研究

i. ゲムシタピンの薬物動態・臨床効果に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響

患者256人の血中ゲムシタピンおよび代謝物、並びに、血漿cytidine deaminase gene (CDA) 活性測定を終了した。CDAのSNPである208G > Aをホモ接合体で有する1名の患者のAUCは、同SNPを保有しない患者の平均AUCの約5倍の値を示した。この患者は重篤な副作用の発症が見られたが、これは、ゲムシタピンの暴露量が著しく高かったためと考えられた(Clin Cancer Res, 11, 2620-2624 (2005))。現在、薬物動態、薬効、副作用に及ぼすCDA、活性化酵素DCKおよびヌクレオシド・トランスポーターENTの遺伝子多型の影響を検討している。

ii. イリノテカン(CPT・11)の薬物動態・臨床効果に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響

患者177人の血中CPT・11及び3種の代謝物の測定を終了した。CPT・11の薬物動態とUGT1A1のハプロタイ

プと遺伝子多型との関連について、また、MDR1のハプロタイプの構造について学術誌に発表した(Clin Pharmacol Ther, 75, 501-515 (2004), Annals of Human Genetics in submission)。引き続き、現在、全患者のデータを用いて、UGT1A1, MDR1, カルボキシ・エステラーゼ, CYP3A4などの遺伝子多型とイリノテカンの薬物動態・臨床効果との関連の解析を行っている。

iii. 抗がん剤：パクリタキセル

患者240人の血中パクリタキセル及び3種類の代謝物の濃度の定量を終了した。現在、MDR1, CYP3A4, CYP2C8の遺伝子多型とパクリタキセルの薬物動態・臨床効果との関連の解析を行っている。

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及びブロック3における幾つかのハプロタイプが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(Eur J Clin Pharmacol, 61, 25-34 (2005))。

5. 患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究

メタボロミクス的手法を用いて個人間変動の大きいCYP3Aの活性レベルの指標となるバイオマーカーを網羅的に検索する研究に着手した。PCN処置を行ったラットと未処置ラットの肝臓中のCYP3A1及びCYP3A2のmRNAをRT-PCR法で測定したところ、PCN処置をすると、mRNAのコピー数は、CYP3A1では平均約38倍、CYP3A2では平均約5倍増加し、PXRリガンドによってCYP3Aが誘導されていることが確認できた。

6. 化学物質のリスク評価に関する研究

a) 新生児ラットの化学物質感受性解析に関する研究

1,3-ジプロモプロパン及び1,1,2,2-テトラプロモエタンについて、新生児及び若齢ラット毒性試験結果を詳細に比較・解析した(J Toxicol Sci, 30, 29-42 (2005))。

b) リスクアセスメントにおける不確実係数に関する研究

ジエチルヘキシルフタル酸、トルエン、塩化ビニルの基準値について、不確実係数の適正の再検討を行った(Congenit Anom, 44, 51-59 (2004), J Toxicol Sci, 29, 535-553 (2004))。

7. その他の研究

a) ファルネノイドX受容体(FXR)の新規生理機能の探索

副腎においてFXRによって発現が制御されているCYPの誘導機構を解析した。(Biochim Biophys Acta, 1727, 141-144 (2005))

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

Pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR) およびビタミンD3受容体(VDR)を発現するHepG2細胞株を用いて、CYP3A4の誘導における役割を解析するとともに、CYP3A4の発現誘導に関するアッセイ系の樹立を試みた。

c) Pharmacovigilance (PV) の日・米・欧の比較検討

日米欧3極におけるPV活動の現状を比較検討した。

d) 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化学物質の安全性を評価するため、ヒト末梢血リンパ球中のCYP1A1およびCYP1A2 mRNAを定量した。その結果、これらの発現量には大きな個人差があることがわかった。

e) ファーマコゲノミクスの動向調査

CIOMS(国際医科学協議会)の報告や関連するFDAのガイダンスに関して情報の収集・整理を行った。

f) CYP3A4に関するSNPsデータベースの構築

CYP3A4遺伝子のSNPsに関する主なデータベースに掲載されている変異位置情報や酵素活性の変動を調査した。

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性管理(リスク・マネジメント)に関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の形で協力してきたが、平成16年4月より改組発足した医薬品総合機構の審査担当各部門に対して新たな体制で事前審査等に協力を開始した。これに先立って年度当初の6月下旬にはよりよい体制作りを目指して新・総合機構との打合せが行われた。尚、医療機器についてもGLPの審査が行われることになり、これに向けての評価委員会の改組についても協力した。医薬品審査国際協調に関する研究活動では、S8免疫毒性試験ガイドライン(Step2文書)が作成された。医薬品の環境影響リスク評価手法に関するad hoc予備調査が引き続き1年間続行され、平成17年度よりの正規研究班の発足にこぎつけた。またこの期、日本人vCJD症例の発生に伴って輸血等に関する対応が進んだ。JICA支援では、JICA主催の日中韓国際GLPシンポジウムの開催(平成17年5月)の準備が現地の金子プロジェクトリーダーの企画の元に進展

した。

2) の食品・食品添加物関連については、まず、平成17年度の食品安全フォーラムを安全センターで企画することとなり、来る11月29日の開催に向けて事業計画が策定された。食品分野に於ける安全性措置については、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会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貢献している。食品・食品添加物の安全性評価としては、ログウッド色素、没食子酸など9品目について検討が行われ、香料については、アルコール・アルデヒド類、ピラジン類などに括って検討が行われた。変異原性の評価を含む評価基準を策定し、さしあたり流通頻度の高い物質の中から必要な試験を昨年に引き続いて継続的に進めている。尚、当センターで試験を行った「アカネ色素」や、安全性評価を行ったPyrolizidine Alkaloids(コンフリー)について、厚生労働省としての規制が行われた。残留農薬規制のポジティブリスト制への移行に向けて引き続き準備が進められている。食品分野では、スギヒラタケに起因するとされる死亡事故が発生し、対応研究の検討も行われた。

3) の農薬・残留農薬関連では、安全センターならびに食品部の各委員と、大学等の外部委員の協力によって行われてきた安全性評価業務(いわゆる農薬安評)は昨年度より食品安全委員会の所掌に移行している。当・安全センターのメンバーは、引き続きこれに日夜、協力している。その他、農薬の中からジコホルとヘキサクロロブタジエンが化審法第1種特定化学物質に指定された。また、残留農薬のポジティブリスト制への移行に向けて分析法の開発が進んでいる。

4) の生活化学物質関連では、平成15年4月より化審法評価を経産・環境・厚労の三省合同で審査している。ジコホルとヘキサクロロブタジエンの化審法第1種特定化学物質への指定については前述の通り。この間、化学物質の安全性を巡っては、グローバルハーモナイゼーションシステム(GHS)への協調行動に基づいて、表示や取り扱い基準の国際的統一の準備が始まった他、ナノマテリアルの安全性評価の問題が、日本学術会議や、国際間協調の面から検討課題として浮上し、省際研究、厚生労働科学研究などが成立した。また内分泌かく乱化学物質研究関連では、検討会報告書の追補その2およびその別冊が作成され、平成9年より継続している当該研究のマイルストーンとなった。

調査業務としては、種々の国際機関(ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等)での各々の行政関連国際活動に対応したリスクアセスメント業務が行われている。OECDにおける内分泌かく乱関連(菅野毒性部長)や、皮膚粘膜刺激性試験(大野薬理部長)、発生神経毒性試験法の検討(江馬評価研究室長)、遺伝子改変動物を用

いた遺伝毒性試験法の検討(能変異遺伝部室長)など、その都度の検討課題は多岐にわたる。WHO/IPCSとOECDはJointでトキシコゲノミクスの化学物質の安全性へのマイクロアレイなどゲノム科学の利用の検討を始め、これへの対応も積極的に進めている(センター長・毒性部長)。ICH(医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業)に関しては、本年度から引き続き新たな厚生科学研究:医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究推進班が発足し、その安全性部門として、発がん性(S1B)、遺伝毒性(S2B)、安全性・一般薬理試験(S7B)、境界領域の非臨床試験と臨床試験開始のタイミング(M3)などの4分野について、ガイドライン作成等専門家会合の開催・討論が新たに始まった。時宜に応じてアクリルアミド問題のようなad hoc会合への対応が続けている。

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、昨年も記したように先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。すなわち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・プロジェクト研究は2年目を終了した。一昨々年開始した医薬品評価のためのトキシコゲノミクス・プロジェクトは3年を終了し大いに進展し注目を集めている。

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の特筆すべき点として、4月1日付けにて大野泰雄薬理部長の副所長への昇任が発令された。安全センターからの副所長就任は初めてのことであり、安全センターの所全体に対する責務が高まっていることを反映した結果と理解することもできる。尚、昨年度は部長・室長における定年退官等の人事はなかった。

以上、平成17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1昨年度の毒性部における1減に引き続き変異遺伝部細胞バンクが基盤研へ移行したことにより14室となり、センター長1、部長4、省令室長1、室長14、主任研究官19、研究員5、動物飼育長1で、客員研究員を合わせると総計50名である。この他、協力・流動研究員8、研究生・実習生10、および、技術・事務補助員17の他、30名の賃金職員が在籍する。尚、昨年度より要求していた本邦における代替試験法のバリデーション評価(JaCVAM)のための担当室の薬理部への増が認められ、新室長の選考も始まったので、17年度半ばには再び15室体制となる見通しである。安全センターの組織については、頭記のように1室増が認められたものの、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経時的に主なものを列

挙すると、欧州食品安全庁副長官Herman Koeter氏(7/2)、カリフォルニア大学アーバイン校Bruce Blumberg博士(8/2)、中国医薬品安全性評価管理センターJICAプロジェクト李 佐剛博士(8/24~25)、同孟建華博士(10/18-11/12)、韓国医師協会会長Jae-Jung Kim博士(10/8)、ドイツ連邦フラウンホーファー研究所Juergen Borlak博士(3/14~20)、ミシガン州立大学James E. Trosko博士(4/1~30)などの外国研究者を短・中期招聘し、またソウル大学からはJi-Won Jung博士をリサーチレジデントとして長期招聘したほか、10月のトキシコゲノミクス国際フォーラム関連では、Juergen Borlak、前出、Daniel A. Casciano, NCTR/FDA、Tim Meredith, WHO/IPCS、Bruce Blumberg、前出、Richard Brennan, Iconix Pharmaceuticals、Y. Doug Dolginow, Gene Logic、Anoop Grewal, Silicon Genetics、David R. Goodlett, ワシントン大学、Thomas B. Knudsen, ルイビル大学、B. Alex Merrick, NCT, NIEHS、Terrence J. Monks, アリゾナ大学、Joseph D. Paulauskis, Pfizer Global R & D、Kenneth S. Ramos, ルイビル大学、Ilya Shmulevich, MD アンダーソン、Guido Steiner, F. Hoffmann-La Roche、およびWeida Tong, NCTR/FDAの各氏を迎え、活発な学術研究交流を行った。

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、WHO/IPCSの主催する国際化学物質安全性国際協調運営会議(10/24~27, Cincinnati, Ohio, U.S.A.)、欧州連合による内分泌かく乱に関する国際会議における招待講演(1/24~26, Brussels, Belgium)、OECDの内分泌かく乱関連のVMG会議(1/27~29, Paris)、および国際協力機構日中友好プロジェクト主催シンポジウム(5/22~26)などの国際協調会議に出張したほか、韓国毒性病理学会(5/13~16, Daegu)、韓国生化学・分子生物学会(5/26~27, Seoul)、国際トキシコロジー学会(7/10~17, Tampere, Finland)、タイ王国国際科学会議(10/24~27, Bangkok, Thailand)、他4件の学術関連集会へ出張した。

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16年4月1日付にて児玉幸夫第三室長が動物管理室長へ移動し、8月1日付にて高木篤也主任研究官が第三室長に昇任した。4月1日付にて、相崎健一博士、山本雅也博士が主任研究官に昇任、また主任研究官(併任)として高橋芳樹博士(大阪支所基盤研究第二プロジェクトチーム)を迎えた。平成17年3月31日付にて、漆谷徹郎博士(大阪支所基盤研究第一プロジェクトチームプロジェクト長、毒性部併任)、水川裕美子博士(大阪支所研究第一プロジェクトチーム研究員、毒性部併任)が退職(同志社女子大学就任)された。小野敦主任研究官は、平成17年4月1日付にて医薬基盤研究所基盤研究部に出向のため、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免ぜられ、後任として山本雅也主任研究官が任ぜられた。また、客員研究員の内藤克司元毒性部第一室長が退所された(平成10年4月1日~平成17年3月31日)。平成16年10月18日より11月12日まで中国薬品生物製品検定所薬品安全性評価監視センターの孟建華学士がJICA派遣研究員としてGLP管理に関する研修を行った。JICAより李佐剛氏の訪問を受けた(9月24日)。独立行政法人農薬検査所からの本年度の研修には、鶴澤絵美氏が来所した(9月13日~12月10日)。尚、非常勤、賃金職員等として、木村智秋事務補助員が退職(6月30日付)し、後任に吉澤みちる氏が入所した(7月1日付)。中村祐子、井上玲子技術補助員が退職(平成17年3月31日付)し、内山美樹氏が入所(4月1日)した。国外から、Bruce Blumberg博士(カリフォルニア大学Irvine校、8月2日)、Hoil Kang博士(韓国FDA/NITR、10月18日~22日)、Kayo Arima博士(カリフォルニア大学Irvine校、1月5日)、Juergen Borlak博士(フラウンホーファー研究所 Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin、3月16日~17日)を招聘し研究交流を行った。

業務関連での海外出張では、菅野純部長は、第19回マレーシア薬理学・生理学学会学術会議(5月17日~18日、マレーシア・クアラ Lumpur)における内分泌かく乱化学物質にかかる医薬品開発をテーマとした講演、第10回国際トキシコロジー会議への出席と発表(7月10日~15日、フィンランド・タンペレ)、韓国FDA/NITRトキシコゲノミクス学会における招待講演(11月18日

~19日)のほか、米国アフィメトリクス社及びカリフォルニア大学Irvine校・Dr. Bruce Blumberg博士の研究所訪問(1月10日~15日)を行った。OECD/WHO/IPCS関連ではECVAM(欧州代替法バリデーションセンター)会議(9月2日~3日、イタリア・イスプラ)、及び第二回VMG・NA会合(ヴァリデーションマネジメントグループ/非動物試験)(11月4日~5日、フランス・パリ)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。その他、漆谷徹郎博士は第44回国毒性学会学術年会(3月6日~10日、米国・ニューオーリンズ)へ出席、発表を行った(水川裕美子研究員同行)。平林容子第四室長は、第2回国際幹細胞研究会議学術年会(6月10日~13日、米国・ボストン)、国際トキシコロジー会議(7月10日~15日、フィンランド・タンペレ)への出席と発表、また、国際シンポジウム「ベンゼン毒性に関する最近の進歩」(10月9日~12日、ドイツ・ミュンヘン)における招聘演者としての出席・講演の他、幹細胞の分子制御に関するキーストンシンポジウム(2月10日~15日、カナダ・バンフ)に参加し発表を行った。高木篤也第三室長は、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(9月20日~29日、イタリア・ローマ)のため出張したほか、第44回国毒性学会学術年会(3月6日~10日、米国・ニューオーリンズ)へ出席し情報収集を行った。高橋雄主任研究官、北嶋聡主任研究官、及び安彦行人研究員はマウス分子遺伝会議(9月1日~5日、米国・コールドスプリングハーバー)での発表のため出張した。また、五十嵐勝秀主任研究官は幹細胞(Stem Cells)機能制御機構に関するキーストンシンポジウム(2月10日~15日、カナダ・バンフ)に出席し研究成果の発表を行った。安彦行人研究員は細胞極性と非対称細胞分裂に関するキーストンシンポジウム(3月4日~9日、米国・アイダホ)に出席し情報収集を行った。

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、昨年度から開始した、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として期待される「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16年度厚生科研費補助金)を継続した。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

遺伝子組換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。健康食品の安全性に関して、プロポリス、セイヨウオトギリソウについて、ラットによる12ヶ月間の慢性毒性試験を行っている。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継続中である(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90日試験により検討した。また、13品目についての試験を開始した(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

2・トリフルオロメチルアニリンのラットにおける急性経口毒性試験・急性経皮毒性試験および急性皮膚刺激性試験を実施し、報告した(医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室)。

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を終え、ガイドライン作成作業に入った。

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、中間報告追補その2の作成作業を行った。

2) タール色素

「タール色素」に関する安全性確保の観点から、試験管内実験からアリルヒドロカーボン受容体(AhR)と反応することが示唆されたタール色素の1つ「青色201号」につき、実際にマウスに投与し、遺伝子発現変動という新しい視座から、ダイオキシン様生体影響の有無を検証した。その結果、高用量の「青色201号」は、生体内(in vivo)においても、AhRを活性化し得ることを明

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2004年度はイタリア・ローマのFAO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。

5) 農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究の分担研究として、残留農薬等の急性参照用量(Acute RfD)に関連する情報を収集・整理するため、JMPRにおけるAcute RfD設定のためのガイダンス(2002)、ならびに同じくJMPRにおけるコリンエステラーゼ阻害の解釈について情報を収集した。

6) ナノマテリアルの安全性評価に関する調査研究

ナノマテリアルの有害性については、直接的に取り上げられることが少なく、ナノテクノロジーに対する期待が大きいくだけに、そうした生体影響の大枠を明らかにし、ナノテクノロジーの利用が安心して進められるように対応することが求められている。そのために必要な緊急調査と、将来に課される必要な詳細検討を行った。

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基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元に、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16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「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)を継続的に推進した。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

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4月から平成16年3月までに28化合物を加え、計54化合物についての実験を実施した。またNTTコムウェア・日本NCRと共にデータベース構築に関わるシステムを立ち上げ、その第三段階を終了した。現在、アンスーパーバイズドクラスタリングの新解析手法が稼働し、さらには複数化合物間で同期発現する遺伝子群抽出手法の基本アルゴリズムを完成させた。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い、解析を一部開始した。

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16年度は複合毒性の分子メカニズム評価の基本技術として、各条件のマイクロアレイ解析データから遺伝子の機能クラスタを抽出し、これらの発現相関を解析する手法の開発を検討した。

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、野生型及びASK1 ノックアウトマウスにParkinsonism 誘発物質であるMPTP投与し、運動機能検査を行うとともに肝臓および脳黒質の各組織について遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果、ASK1 ノックアウトマウスは野生型に比べ神経症状が軽微である傾向を示した。更に、MPTPによって発現変動を起こす遺伝子群の中に、肝臓特異的、脳特異的なものが認められ、かつその一部がノックアウトマウスと野生型で異なることを見いだした(厚労省科研費)。

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, 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測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、明確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、既に報告の見られる造血幹細胞特異的発現遺伝子リストと照合しつつ解析を進めている。

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)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を観察したが、この背景としてp53が関与することを、p53欠失動物を使った解析で、予想通り細胞回転の停止が見られなかったことから、背理的に明らかにした。(2)チオレドキシシン過剰発現マウスの骨髄細胞が定常状態でp21を過剰発現していることを明らかにし、これを反映すると考えられる幹細胞動態の抑制状態を見いだした。(3)白血病誘発線量(300cGy)照射後の幹細胞動態について、遅延障害としての幹細胞数低下を相補する動きと解釈される細胞回転分画の増加を明らかにした。

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3項目が含まれる。(1)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、ホモ欠失を含む骨髄移植系を用いた検討、並びに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、(2)酸化ストレス緩和モデルマウスであり、個体レベルでの寿命延長を示すチオレドキシシン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p53欠失による修飾現象、その分子背景基盤としての遺伝子発現変異や酸化ストレス応答の観察、(3)自然発症性に胸腺腫によって早期に死亡するp53欠失マウスを、胸腺を欠失しているヌードマウスにバッククロスさせることを通じた、新たな発癌モデルマウスの樹立の試行。

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

(1) 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, Notchシグナル系遺伝子を発現する新規ノックインマウスの解析, 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, なら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.

(2) マウスのトランスジェニック胚や生化学的手法を用いて, 遺伝子発現制御に関わるゲノム上の小配列(エンハンサー)の同定と解析を行った. 体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子について, その上流に別の転写因子Tbx6が結合すること, またその結合配列がMesp2の発現に必須であることを発見した.

(3) 毒性発現メカニズムに支えられた新たな発生毒性評価系を確立する目的で, 心臓中胚葉形成に必須である転写因子Mesp1, Mesp2ダブル欠損胚(dKO胚)をモデル胚として用いて, 発生毒性に関わる遺伝子発現変動解析を野生型胚との比較により検討し, その妥当性を示した. さらにこの技術の応用として, Mesp1, Mesp2の新規シグナルカスケードの探索にも着手した.

2) 子供の化学物質による健康影響に関する研究

(1) 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究を立ち上げるために, マウス胎児発達に伴う遺伝子発現変化のデータベース構築に着手し, 胎児神経幹細胞に化学物質を暴露させた際の影響を解析した.

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. また, プロテオミクス手技を用いた血液解析を検討した.

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基盤整備として, メスマウスの性周期毎の各臓器における遺伝子発現値を網羅的に解析した. 性周期として, 発情前期, 発情期, 発情後期, 発情間期の4周期を対象に, 視床下部, 下垂体, 卵巣, 子宮, 膣の5臓器をPercollome手法を用いて解析した.

(2) 内分泌かく乱化学物質低用量暴露の遅発性影響を検討する試験系の開発を目的とし, CD-1マウスを用いPND(postnatal day)1~5の5日間, 低用量のDESを投与した. 更にPND18~20の3日間DES投与し, 雌性生殖器への影響を検討した.

(3) 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.

(4) 従来の多世代繁殖毒性試験の限界を認識し, その改良を含む内分泌かく乱化学物質の有害性確定試験法の開発を進めている. 具体的には一生涯(発生, 発達, 成熟, 老化)の全ての段階に於いて内分泌かく乱作用により懸念される毒性指標(神経・行動, 免疫毒性等, 高次生命系及びその成熟に対する障害に焦点を当てた, 従来の多世代繁殖試験の指標に限定されない一連の指標)を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」の開発を行う. この一環としてBisphenol Aの低用量試験を実施した.

(5) ホルモン様活性を有する化学物質検出系として, Luciferase遺伝子をレポーターとするヒト由来細胞(HeLa cell)を用いたエストロゲンレセプター α , β 受容体活性検出系およびCHO細胞を用いたアンドロゲン受容体, 甲状腺受容体活性検出系を開発し, 化合物スクリーニングを実施して高速スクリーニング試験法としての検証を行った.

(6) 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, マウス胎児脳細胞を分離・初代培養(ニューロスフェア培養)して得られる神経幹細胞を対象とした解析を, DNAマイクロアレイ等を用い継続している.

(7) 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, スプライシングバリエーション発現パターンの改変による生体影響を調べている.

(8) 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. 本年度はこれまでに構築したエストロゲン受容体 β (ER β)測定系を用いて100化合物のER β 活性測定を実施し, 高速スクリーニング系としての検証を行った. また, 新たに甲状腺受容体(TR)測定系の検討を行うとともに, アポ型エストロゲン受容体の特異的に認識するペプチドを用いた受容体作用検出系を構築し, ハイスループットアッセイ系への応用について検討を行った.

(9) 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 β (ER β)リガンド結合体の立体構造解析に基づくドッキングモデルを構築して結合自由エネルギー計算により約2万化合物のin silicoスクリーニング計算によりER β に対する結合活性値予測を行った. また, パスウェイスクリーニング系構築のため核内受容体リガンドにより変動する遺伝子ネットワーク解析を行った.

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欠失マウスの外脳症好発モデルに於いてエストロ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。平成16年度は特に神経管閉鎖直前の胎生8.5日の胎仔に注目し、マイクロアレイを用いて遺伝子発現変動を網羅的に検索した結果、神経管閉鎖不全に関与していると思われる候補遺伝子の抽出に成功した。

4) 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。

5) 内分泌かく乱化学物質(ダイオキシン類を含む)の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究の分担研究として、受容体シグナルを介した奇形発生メカニズムの解析のため、3種類の異なった核内受容体を介した口蓋裂誘導物質を対象にそれらの標的遺伝子の同定を開始した。また、受容体原性シグナルを介したエビジェネティック発がんの分子機能解析のため、短期発がんモデルであるTg.ACマウスを用いてTCDD投与による前胃発がん性試験を開始した。

6) 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、塩素イオンチャンネルとして重要な役割を果たしていると思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を作製した。前年度得たキメラマウスの掛け合わせによってノックアウトマウスが出生し、外見上はほぼ正常に生育していることから、parchorinの欠損は生体の基本的な生理機能には致命的な影響を与え無いと考えられた。以後、そのフェノタイプを詳細に解析する予定である(文部科学省科研費)。

薬 理 部

部長事務取扱い 大野 泰 雄

概 要

平成16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

イクスに関する研究、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、ミレニアムプロジェクトによる薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する遺伝薬理学的研究、メディカルフロンティア(MF)タンパク質科学による創薬研究、および医薬品の中枢性副作用回避に関する基礎的研究に関する薬理学的研究を行った。

行政協力の面では、昨年に引き続き、新医薬品の承認審査、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。ちなみに、医薬品医療機器総合機構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た。また、内閣府食品安全委員会の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専門委員会、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には大野部長および小澤室長が協力した。厚生労働省、環境省、および産業経済省による新規および既存化学物質の安全性評価には篠内主任研究官が、医薬品医療機器総合機構による医薬品GLPおよび厚生労働省による化学物質GLPの評価には大野部長が協力した。なお、JECFAの動物薬会議は今年度開催されなかった。

人事面では、大野部長が平成14年4月1日副所長に昇任した。なお、後任部長が決まるまで、引き続き薬理部事務を取り扱う。医薬品医療機器総合機構の荒戸照代主任専門員は、昨年に引き続き協力研究員として「承認審査資料における薬物相互作用及び薬理用量と臨床用量の相関に関する調査研究」を行った。また、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16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。また、以前HS流動研究員として薬理部に在籍していた多田 薫博士はメディカルフロンティアプロジェクト「蛋白質科学研究による疾患対策・創薬等推進事業」の博士研究員として再度薬理部に採用された(平成16年4月1日)。また、韓国ソウル大学農学部鄭址元博士は厚生労働科学研究の化学物質リスク研究推進事業のリサーチ・レジデントとして採用され、平成17年3月より「内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズム(低用量効果・複合効果を含む)に関する総合研究」を開始した。

薬理部員の長期海外出張としては、佐藤薫研究員が医療機器センター・萌芽の先端医療技術推進研究事業の支援を受け、「神経細胞のmigrationとそれに関わる分子のリアルタイムイメージング技術の開発および異常migrationの分子機構解析」の研究を行うため、平成16年10月8日より平成17年3月31日まで米国コロンビア大学神経病理部ゴールドマン研究室に出張した。短期の

海外出張としては、大野部長は「前臨床試験における動物福祉と行政コンプライアンスのバランスに関する会議」での講演およびdata interpretation procedureに関するOECD会議への出席するため、6月28日から7月4日まで米国（デトロイト）およびドイツ（ベルリン）に出張した。中国北京市で開催されたJICA主催の第7回日中医薬品安全性評価学術シンポジウム「GLPと医薬品審査」で安全性薬理試験のGLP査察について講演するため、中国に出張した（10月16日～20日）。また、「第五回国際動物実験代替法会議準備会議」に出席するためドイツに渡航した（10月21日～25日）。中国上海市における研究目的のためのヒト組織供給体制を調査するため11月4日から5日まで渡航した。また、「ICCVAM眼刺激性試験代替法評価会議」に出席するため米国（ベセスダ）に出張した（1月9日～16日）。中澤室長が、医薬品の心毒性評価のための実験方法に関する日欧米合同会議（ICH S7B）のため米国ワシントンに出張した（6月6日～6月12日）。また、小泉室長が米国チャペルヒルで開催されたPurines 2004に参加し「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」について発表した（6月5日～11日）。また、神経因性疼痛発症メカニズムを解明するための日本・カナダ共同研究において、脊髄ミクログリアP2X4受容体の関与に関する研究の進捗状況の報告及び実験技術の取得を行うためトロントに出張した（9月9日～14日）。また、同研究成果を米国サンジエゴで開催された第34回米国神経科学学会で発表した（10月23日～28日）。宮島主任研究官は米国ニューオーリンズで開催された第44回米国トキシコロジー学会に参加し、日本人ヒト肝組織における薬剤反応性遺伝子の発現解析により得られた研究成果を発表した（3月5日～12日）。また、佐藤 薫研究員は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の作用メカニズムについて、上記第34回北米神経科学学会で発表した（10月22日～29日）。

また、大野部長は薬理部員の協力を得て、「先端医療と創薬へのヒト組織利用」をテーマに第11回HAB研究機構学術年會を主催した（5月18日と19日）。

研究業績

1. 有効性安全性評価のための科学技術開発に関する研究

(1) 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究

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

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

手術により摘出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たところ、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かった。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）。

また、日本人肝組織中P450レベルについて検討したところ、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かった。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、これらの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) プリン受容体を介した生体調整機能の解明と医療への応用P2Y2受容体作用薬UTPが、小型一次求心性神経末梢端に存在し、皮膚から放出されたATPがこのP2Y2受容体を刺激することにより、神経因性疼痛アロディニアが形成されることを明らかとした。

(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とした(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

アストロサイトの自発的なATP放出能の存在を明らかとし、これにより、興奮性シナプス伝達が恒常的に抑制性の制御を受けていることを明らかとした(文科研)。

(5) アストロサイトは、ATPで刺激により酸化還元反応に関与する遺伝子群の発現亢進させ、過酸化水素等の酸化ストレスに対する抵抗性を獲得す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発現系マイ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の代謝を肝マイ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、0.1~10 mg/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

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

(1) 遺伝子発現の制御による脳卒中発症後の神経機能障害防御研究

核内受容体RXRに作用する9cis-retinoic acidが、脳卒中及び脳卒中後の慢性疼痛発現に強く影響するグリア細胞のP2X4受容体制御に関わることを明らかとした。(財公研)。

8. 医薬品の中枢性副作用回避に関する基礎的研究

血液脳関門破綻に基づく医薬品副作用の予測系の確立に関する研究において、中枢神経系を構成する周皮細胞とアストロサイトが細胞外ATPを介してコミュニケーションを取っていること、さらにアストロサイトがP2Y1受容体を介して細胞外ATPシグナルを受容し、酸化ストレスに対する抵抗性を獲得していることを明らかとした。このようなアストロサイトのATP/P2Y1シグナルがBBB機能維持に重要な役割を果たすと考えられた。

病 理 部

部 長 広 瀬 雅 雄

概 要

前年度に引き続き、化学物質の毒性・発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、今沢孝喜主任研究官(大阪支所基盤研究第一プロジェクトチーム主任研究官併任)が平成17年4月1日付けで医薬基盤研究所基盤研究部基盤研究第一プロジェクトサブリーダーとして着任した。一方、平成16

年4月1日付けで井上薫研究員が、平成17年1月1日付けで高見成昭研究員が着任した。また、日本学術振興会外国人特別研究員の李京烈博士が平成16年9月30日付けで退所した。さらに、賃金職員の郷原麻美が平成17年3月31日付けで退職した。

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「第三回韓国国家トキシコロジープログラム国際シンポジウム」に出席し、講演を行った（平成15年10月12日）。また、カナダ・オタワで開催された「食品中に含まれる化学物質のリスク解析と情報交換に関するワークショップ」に出席し、発表・討議を行った（平成16年3月23～24日）。西川秋佳第一室長は、スイス・ジュネーブで開催された「第63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16年6月7日～6月19日）。また、米国・シアトルで開催された第3回国際カンファレンス「癌予防研究のフロンティア」（平成16年10月15日～10月21日）に出席し、発表および討議を行った。さらに、西川秋佳第一室長、今井俊夫第三室長ならびに梅村隆志主任研究官は米国・ニューオリンズで開催された第44回米国トキシコロジー学会（平成16年3月6日～3月10日）に出席し、発表および討議を行った。また、梅村隆志主任研究官は米国・コロンバスで開催された「水道水中の低濃度臭素酸のヒト危険度評価の国際会議」に出席し、討議を行った（平成17年2月10日～13日）。

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巣ないし神経障害に対して、腸管内でのアクリルアミドの吸収を阻害する目的で、クロロフィリン、キチンや各種食物繊維の併用投与による抑制効果の有無を検討した結果、いずれも明らかな抑制効果を示さなかった。

2) MNUによるイニシエーション処置後のアクリルアミド飲水投与によるラット乳腺発がんモデルを用いて、HTHQ、 α -トコフェロール、PEITC、クロロフィリンの効果を検討した結果、第 相酵素誘導及びCYP2E1阻害作用のあるPEITCのアクリルアミド乳腺発がん作用に対する抑制効果を示唆する結果を得た。

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、アカネ色素が腎発がん標的性ととも肝発がん標的のあることを明らかにし、レバミゾール、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、がん原性試験は実験を終了し最終評価中である。西洋わさび抽出物は13週間予備試験を終了し、がん原性試験を開始した。トコトリエノールは慢性毒性試験を

終了し、がん原性試験を継続中である。

2) ラット・90日間反復投与毒性試験ではタデ酸試験が終了し、メチルチオアデノシン、エラグ酸、ダイズサボニン、ハウセン抽出物の試験を開始した。

3) アカネ色素による腎発がん性に関して、NOを介した酸化ストレスの関与の可能性が示された。

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) DENとDMHの誘発によるラット肝・大腸発がん、IQが促進的に作用することが明らかとなり、さらに大腸への作用には酸化ストレスの関与の可能性が示された。

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したが、その影響を明らかにできなかった。

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. 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）

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結果、明らかな影響はみられなかった。

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) フタル酸ジイソノニルのラットを用いた周産期暴露実験を行い、雄性児の乳頭・乳輪の出現（生後14日目）、離乳児での精巣の精子分化障害が最低用量群以上で用量依存性に認められ、雄の性分化障害が示唆された。

2) フタル酸ジエチルヘキシルのラットを用いた周産期暴露実験を行い、雄性児の乳頭・乳輪の出現（生後14日目）、離乳時での精巣の精子細胞の分化障害が最低用量からみられ、雄の性分化障害が示唆された。

3) エストロゲン作用による脳の性分化障害を規定する遺伝子を探索する目的で、エチニルエストラジオールの周産期暴露例としてエストラジオールベンゾエートの新生ラットでの単回大量投与例の生後2日目の視床下部内側視索前野でのマイクロアレイ解析により得られた特異的な発現変動遺伝子について、それらの変動をリアルタイムRT-PCRで検証した。

4) 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探索する目的で、フルタミドの新生ラットでの単回大量投与例の生後2日目の視床下部内側視索前野でのマイクロアレイ解析により得られた特異的な発現変動遺伝子について、それらの変動をリアルタイムRT-PCRで検証した。

5) フタル酸ジエチルヘキシルの周産期暴露例の生後2日目の視床下部内側視索前野での部位特異的なマイクロ

アレイ解析により得られた脳の性分化障害関連候補遺伝子の発現状況をリアルタイムRT-PCRで検証した。

6. 発癌メカニズム解明のための新手法に関する研究

1) Nrf2欠損マウスへのペンタクロロフェノールの投与により肝DNA中の8-oxodGレベルが顕著に上昇する機序について、その野生型では投与によりNrf2制御下のNQO1ならびにUDP-GT酵素の誘導が観察されたことから、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が重要な役割を演じていることが示された。

2) Nrf2欠損マウスにIQを混餌投与するとその野生型に比較し肝腫瘍の発生が増加する機序として、野生型ではIQ投与によりUDP-GTが誘導されたことから、IQの代謝排泄の低下による可能性が示唆された。

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、マイクロアレイに網羅するメチル化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)

1) マウス甲状腺二段階発がんモデルの確立のため、イニシエーターとしてDHPNとMNUを、プロモーターとしてSDMとPTUを用いて検討したが、腫瘍は殆ど誘発されなかった。

2) ラット甲状腺発がんに対するiNOS及びCOX-1/COX-2の影響を検討した結果、発がん過程にみられるT細胞主体の被膜炎部位にiNOSが発現し、NOS阻害剤の発がんプログレッションに対する抑制効果を明らかにした。一方、COX-1/COX-2阻害剤は明らかな影響を示さなかった。

9. 酸化ストレスの発癌過程に及ぼす影響に関する研究(文部科学省科学研究費)

Nrf2欠損マウスに腎発がん剤である鉄ニトリロ三酢酸を投与した結果、腎臓において組織学および生化学的な毒性発現が野生型に比べてより早期に強く起こった。Nrf2欠損マウスでは、生体内抗酸化物質の減少やその合成酵素の活性低下が起こることから、腎発がんに関与する酸化ストレスの制御下にNrf2を介したメカニズムが重要である可能性が示唆された。

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) ラット大腸発がん中期モデルを確立する目的で、DMH-DSSモデルに関して、弱い大腸発がん修飾物質あるいは短期指標であるACFと腫瘍発生との間に明らかな関連性の示されていない物質を用いてその有用性を

検討した結果、発がん修飾物質を鋭敏に検出可能な中期発がん試験法となりうることが示された。

2) ラット大腸発がん中期(DMH-DSS)モデルを用いて、ムラサキトモロコシ色素の修飾作用を検討した結果、抑制効果はみられなかった。

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)

B6C3F1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、肝における酸化DNA損傷と欠失変異の上昇がみられた。これらの影響はC57BL/c系に比べてより感受性が高かった。

12. 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) ニコチン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) タバコ煙による肝薬物代謝酵素誘導の発現時期について検討した結果、曝露後6時間において有意な誘導が認められた。

3) 肺発がん物質短期検出系rasH2/BHTモデルを用いて、6種の既知肺発がん物質を9週間で検出できた。

13. 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し、データ入力を行うとともに、安全性評価業務と評価手法の研究を継続した。

変 異 遺 伝 部

部 長 林 真

概 要

昭和59年(1984年)に設立された細胞バンクは、当部第三室として人由来の培養細胞を中心に収集、管理、保管、分与に関する業務を担当してきた。我が国における本格的細胞バンクとして、がん研究を始め多くの研究分野に実験材料としての培養細胞を提供し、研究の基盤を支えてきた。これまでに上げてきた業績は多いが、特に品質管理の面でクロスコンタミネーションの同定法の開発ならびに現状把握において大きな成果を上げ、当該分野において重要な役割を果たした。また、情報管理の面においても、いち早くコンピュータ管理によるデータベースの構築、インターネット上への公開等常に指導的な立場を顕示してきた。今般、医薬基盤研究所の発足に伴い生物資源研究部細胞培養研究室として平成17年4月1日付けで大阪に移転した。従って、変異遺伝部は、第一室および第二室の構成となった。

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を継続中である。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助成金「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」を立ち上げて検討している。これまでに、海外から遺伝毒性分野の専門家を招聘し、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開催した。引き続き、コンサルタントとの意見交換を行うと共に、腎臓を標的とするがん原性が見つかったアカネ色素の発がん機構を解明すると共に、生体内での遺伝毒性を評価するため、トランスジェニックマウスならびに不定期DNA合成試験を行い、検討した。

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」を開始して研究を継続している。昨年度までは細菌を用いる復帰突然変異試験結果との相関を中心に検討してきたが、今年度はほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果との相関についても検討を開始した。

放射線によるDNA損傷のモデルとして、制限酵素によるDNA切断を利用した系を確立した。制限酵素I・*Sce*I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。また、複数のI・*Sce*I配列を導入し、低線量放射線の線量依存性モデルを構築した。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であり、細胞死やDNA修復の研究に有用であるだけでなく、低線量放射線のリスクの評価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。本試験系を利用し、食品添加物や、加熱食品中に含まれるアクリルアミドなどの遺伝毒性のリスク評価を行った。

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「国際研究グラント事業」)。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研究を終了した後、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に実施している。昨年度までの調査によって明らかになったところでは564種類のヒト細胞についての調査を完了し43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明らかとなり、クロスコンタミネーションが確立する経過を確認することが出来た。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2005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、ボルチモア)で重要課題として取り上げる予定である。

さらに、一昨年から調査を進めていた新しいタイプの細胞汚染については培地中のカルシウムとタンパクとの

特別な複合体の可能性が浮上してきたのでさらに岩手大学の原澤亮教授と共に研究を進めている。これは、これまで多くの研究室で観察していたにもかかわらず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注目されつつある。

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重要課題として、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資料を作成した。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研究倫理と係わらざるをえない時代となりつつある。当部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。また医薬基盤研の設立にあたり、市民受容性を確保するための役割を期待されている。

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。

人事面では、平成16年8月1日付けで小原有弘研究員が採用となり、第三室において細胞バンクの業務を開始した。平成16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、林部長が4月10日から4月17日まで米国に出張し、ILSI/HESI主催のDNAアダクトワークショップに出席し、講演を行った。増井徹主任研究官は5月22日から5月28日まで米国サンフランシスコに出張し、米国インビトロバイオロジー学会に出席し細胞のクロスコンタミネーションに関する発表を行った。能美室長は、平成16年6月4日より6月9日まで第二回日米DNA修復会議(米国ハワイ州)に参加し招へい講演を行った。増井徹主任研究官は8月22日から28日までアイスランドのレイキャピックに出張し、欧州バイオバンク構想に関するディスカッションに参加した。林部長は9月19日から9月25日までフランスとドイツに出張し、OECD主催の(Q)SAR作業会議とDEREKの欧州地区の専門家会議に出席した。本間室長は9月28日から10月6日まで米国に出張し、米国環境変異原学会のサテライト会議「ポストゲノム時代における人生殖細胞変異原性の評価」に参加し、引き続き第35回米国環境変異原学会に参加し、発表した。能美室長は10月1日から

10月9日まで第35回米国環境変異原学会に出席し、評議員会をはじめ各種委員会(編集委員会、広報委員会、ICEM準備会)に参加するとともに一般講演を行った。林部長は11月7日から12日まで英国に出張し、コバンス社ならびにLhasa社において研究打ち合わせ、ならびに染色体異常誘発性に関するDEREKシステムの適用に関する研究を行った。能美室長は11月11日から11月13日までコロンビア大学(米国ニューヨーク州)にてセミナーを行い、14日から21日まで米国微生物学会主催の「DNA修復と突然変異」に関する国際会議(バミュダー)に参加してポスター発表を行った。また、能美室長は12月12日より18日までWHO/IPCS「トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験と毒性試験における利用」に関するEHC文書のとりまとめ会議に参加した。平成16年12月19日から23日まで、日米がん研究セミナー(米国ハワイ州)にて招へい講演を行った。林部長は平成17年1月23日から27日まで米国に出張し、Multicase社において染色体異常誘発性に関するMCaseシステムの適用に関する研究を行った。林部長は2月9日から13日までイタリアに出張し、ECVAMが主催する細胞形質転換試験に関する国際バリデーション研究の運営者会議に出席した。本間室長は3月6日から12日まで米国に出張し、米国毒科学会第44回年次総会に参加し、発表を行った。山田雅巳主任研究官は平成17年3月15日から22日までキーストン・シンポジウム(米国ニューメキシコ州)に参加しポスター発表を行った。

研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究

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、実際に試験すると共に変異原性試験の総括を行った。当該年度は、2,5-ジメチルピラジン、メチルピラジン、ゴマ油不けん化物、スクレロガム等24品目に関して検討した(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うと共に、遺伝毒性に関してまとめられたデータベースを用い、マウスリンフォーマTK試験と染色体異常試験、ならびにがん原性等との関係について考察した(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。海外の専門家から提出された報告書に対応したほか、アカネ色素のがん原性に関する機構を解明するため、トランスジェニックマウスを用いて、がんの標的臓器である腎臓での変異原性について検討した。また、遺伝毒性の

閾値問題に関するシンポジウムを開催した（厚生労働科学研究費）。

4. ハイ・スループットヒト型遺伝毒性試験系の開発

ヒトDNAポリメラーゼ κ の発現プラスミドを構築した（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ヘテロサイクリックアミン（IQ）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

ベンツピレンに高感受性を示すサルモネラ株を樹立した（厚生労働省がん研究助成金）。

7. がん化学予防の短・中期検索モデルの開発に関する研究

*gpt delta*トランスジェニックラットと*Hras* 128ラットとの交配を行い、変異誘発に対する*Hras*遺伝子の導入効果について検討した（厚生労働省がん研究助成金）。

8. 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

ディーゼル排ガスを暴露した*Nrf2*欠損*gpt delta*マウスの肺における突然変異を検索した（文部科学省科学研究費）。

9. 食餌中の栄養素組成の変動操作のみで誘導される内因性発がんの機構に関する研究

コリン欠乏食の投与により誘発される肝発がんと突然変異との相関についてSD系*gpt delta rat*を用いて検討した（文部科学省科学研究費）。

10. ヒト型*in vitro*遺伝毒性試験の確立と結果の評価に関する研究

ヒト培養細胞による、小核試験、遺伝子突然変異試験系のプロトコールを確立し、いくつかの化学物質を試験し、そのバリデーションを行った（厚生労働科学研究費）。

11. トキシコゲノミクス手法を用いた変異原性毒性の生体防御反応の研究

ヒト培養細胞を、各種の遺伝毒性物質で処理し、化合物特異的に発現、もしくは抑制される遺伝子群の同定を行う（厚生労働科学研究費）。

12. 高機能保持ヒト肝細胞組込細胞チップとナノセンサーによる新薬開発に薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発

高機能保持ヒト肝培養細胞の特性を生化学的、および細胞遺伝学的に検討した（HS財団受託研究費）。

13. ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション

ヒトリンパ芽球細胞を用いて、コメット試験、小核試験、遺伝子突然変異からなるマルチエンドポイントの遺伝毒性試験系を確立し、そのバリデーションを行った（HS財団受託研究費）。

14. 化学物質の作用を勘案した放射線生物影響評価法の開発に関する研究

タバコに含まれるニトロサミンと低線量率放射線の複合影響について*gpt delta*マウスを用いて検討した（原子力国立機関原子力試験研究費）。

15. 酸化ストレスを介したゲノム不安定性誘発機構に関する基盤的研究

酸化ヌクレオチドがゲノムの自然突然変異に及ぼす影響について検討した（HS財団受託研究費）。

16. 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

構築したDNA2本鎖切断（DSB）モデルを用いて、ほ乳類細胞でのDSBの大部分は、非相同型の末端結合によって修復され、短いDNAの欠失を引き起こすことを明らかにした（国立機関原子力試験研究費）。

17. アクリルアミドの遺伝毒性抑制に関する研究

アクリルアミドの代謝産物であるグリシダミドはアクリルアミドとは異なり、点突然変異を誘発する典型的な遺伝毒性物質であることが明らかとなった（厚生労働科学研究費）。

18. ナノマテリアルの安全性確認に必要な生体影響試験に関する緊急調査

ナノマテリアルの遺伝毒性に関する文献を収集し、現時点における情報のまとめを行った（厚生労働科学研究費）。

19. 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継続した。既存の予測システムとしてDEREK, MultiCaseおよびAdomeWorksを選択し、細菌を用いる復帰突然変異試験データおよびほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験結果の予測について検討した（厚生労働科学研究費）。

20. 培養細胞研究資源の整備に関する研究（基盤整備）

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

21. 人体由来資源の医学・生物学研究利用における研究者の倫理に関する研究

研究倫理指針によって、人体由来の組織・細胞及び病歴などの個人情報の研究利用に関する枠組みは作られてきたが、研究者は外的な規制に依存するようになり、今後の問題として指摘されている。この問題の現状について、国内外の調査研究を行った（HS財団受託研究費）。

22. 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

年間50種を目指して新規細胞を入手してその研究資源化を研究した。ヒト細胞のクロスコンタミネーションを防止するSTR・PCR法によるデータを分析して、培養細胞の安定性と不安定性の要因を探った。FITC法による染色体の分析とSTR・PCR法による結果を総合して細胞の性状確認を行った。培養細胞データベースの安定的運用を図るためのコンピュータシステムの開発を継続して実施した(厚生労働科学研究費)。

総合評価研究室

部 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及びこれらの化学物質による生殖発生毒性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、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引き続き採用された。

海外出張としてはOECD関連で、江馬室長が「第19回高生産量化学物質初期評価会議」(平成16年10月、ドイツ・ベルリン)、「第20回高生産量化学物質初期評価会議」(平成17年4月、フランス・パリ)に出席した。江馬室長は「イランのローヤン研究所の生殖に関するシンポジウム」(平成16年9月、イラン・テヘラン)においてモノブチルフタレートラット胎児の精巣下降不全及び肛門生殖突起間距離の短縮について講演し、引き続き「第24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16年9月、ドイツ・ベルリン)に出席した。また、「第25回米国トキシコロジー連合年会」(平成16年11月、米国・パームスプリングス)に出席し、紫外線吸収剤2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotiazoleのラットにおける発生毒性について発表し、「第44回米国トキシコロジー

学会」(平成17年3月、米国・ニューオルリンズ)に出席して1-butanol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、「OECDテンプレート調和専門家会議」(平成16年6月、フランス)、「化学物質特異的補正係数のためのIPCSガイダンス文書最終化会議」(平成16年12月、スイス)、「第64回FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議」(平成17年2月、イタリア)に出席した。また、第10回国際毒性学会(平成16年、フィンランド)、「第24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 2004」(平成15年9月、ドイツ)、「第25回アメリカンカレッジ毒性学会年会」(平成16年11月、米国)の各学会に参加し、発表を行った。平成17年1月には、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の一環として、共同研究を行っている米国MCASE社に出張し、研究打ち合わせを行った。

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16年10月に開催された第19回高生産量化学物質初期評価会議では、1物質の評価文書(Ethanol, 2-tert-butoxy-)及び独国と作成した評価文書(2-Hydroxy-3-naphthoic acid)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、日本産業界の評価文書2文書(Thiophene, tetrahydro-, 1,1-dioxide, Diallyl phthalate)が同会議で合意された。また、日本産業界がフランスと作成した評価文書(High Molecular Weight Phthalate Esters)も提出し合意された。第20回会議(平成17年4月)も同様の手順で進められ、日本政府から1文書(2-Furanmethanol, tetrahydro)、日本産業界から2文書(Phthalimide, Sodium nitrite)を提出し合意された。

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16年度は計272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16年度は12物質についての23試験の試験計画書確認作業、13物質についての23試験のピアレビュー及び評価作業を行った。

4. 化審法の届出業務の電子化に伴う業務

行政改革の一環として、新規化学物質の届出業務の電子化が進められており、それに伴う新規化学物質の届出様式の電子化整備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

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・運用に関してのプロジェクトチームに参画した。

6. OECDガイドラインドラフト426発生神経毒性試験に関する業務

ドラフトに対するコメントを事務局に送付し、事務局の対応案について検討し、平成17年5月に東京にて開催された専門家会議に出席してガイドライン化に協力した。

7. 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）、労働者の健康障害防止に係わるリスク評価検討会、食品添加物安全性検討会、水質基準逐次改正検討委員会、医薬品GLP評価委員会、化学物質安全性評価委員会、先天異常検討会、日本トキシコロジー学会、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13試験データ及び新規化学物質の20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。2,4,6-trinitrophenol, 1,3-Dibromopropane及び1,1,2,2-tetrabromoethane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（Congenital Anomalies: 44, 204-214 (2004), J.

Toxicological Sciences: 30, 29-42 (2005)）。

3. ラット α 2U - グロブリンの分析手法に関する研究

雄ラット尿から α 2U - グロブリンに対するウサギ抗血清を使用し、腎組織標本上で免疫組織学的に同定できる手法を開発中であるが、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（ダイオキシン類を含む）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い、発表した（Congress of the 5th Royan International Research Award, The 25th Annual Meeting of the American College of Toxicology, 環境ホルモン学会第7回研究発表会）[厚生労働科学研究分担研究]。「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[厚生科学研究主任研究]。また、本研究の分担研究として、16年9月にドイツベルリンで行われたダイオキシンシンポジウム2004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]

5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成14年の水質基準改定以後、水質基準の見直し等に資する最新の安全性情報を調査、収集整理するために、食品安全委員会での評価状況やWHOでの逐次改訂（ローリングリビジョン）作業を考慮しつつ、毒性情報や評価手法に関する情報を収集し、整理すると共に健康影響評価値の設定や基準改定のための検討を行っており、16年度は、日本の改訂版（2003）とWHOの第3版の主に健康リスクアセスメントの違いに起因していた基準値の差異を検証するとともに、ポリ塩化ビニル(PVC)水道管を含むプラスチック製品の安定剤として使用されている有機スズ化合物について、毒性情報を収集し整理した。（J Toxicol Sci., 29, 535-539 (2004)）[厚生科学研究分担研究]

6. 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、生殖毒性に関わる毒性発現メカニズムの解析として、ジブチルスズのマウス子宮に対する着床期遺伝子発現解析を行った。[厚生科学研究分担研究]。1-Butanolのラットにおける発生毒性及び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）のラットにおける生殖

発生毒性について検討し、学会発表し(The 25th Annual Meeting of the American College of Toxicology, The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology), 学術雑誌に公表した(Food and Chemical Toxicology, 43, 325-331 (2005)). 1,2,5,6,9,10-ヘキサプロモシクロドデカンの二世世代繁殖毒性試験, N,N'-ビス(2-メチルフェニル)グアニジンの出生前発生毒性試験の予備検討を行った。さらに有機スズの、生殖発生毒性に関するこれまでの論文情報を収集、整理し、学会発表を行った(24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Berlin, September, 2004)。

7. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノテクノロジーは、その新機能や優れた特性を持つ物質を作り出す技術により国家戦略としてその開発が進められており、その中心的な役割を果たす、ナノマテリアルの生体影響に関しては、多くの点で未知である。本研究では、これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行うことを目的としている。16年度は、「ナノマテリアルの安全性確認に必要な生体影響試験に関する緊急調査」の中で、ナノマテリアルの安全性確認に必要な生体影響評価に必要な基礎的情報を生殖発生毒性および化学物質総合評価の観点からの緊急調査を行った。[厚生労働科学研究分担研究]

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、評価に必要な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。16年度は、AMES試験及び染色体試験に対して、3つのSARモデル(DEREK, MULTICASE, AdmeWorks)を適用し解析した。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]。

大 阪 支 所

支所長事務取扱 早 川 堯 夫

概 要

大阪支所の廃止と医薬基盤技術研究所への移管に向けての作業において、平成16年3月19日に法円坂庁舎の

閉所式を行い、大阪支所は大阪府茨木市彩都に建設された施設に移転した。今年度は、旧大阪支所跡地に残された建築物の解体工事を行った。

平成16年度の研究業務は、支所の医薬基盤技術研究所への移管に向け平成16年4月1日付けで行われた組織改編に伴い、基盤研究第一プロジェクトチーム(漆谷徹郎プロジェクト長)、第二プロジェクトチーム(谷本剛プロジェクト長)、および第三プロジェクトチーム(早川堯夫プロジェクト長事務取扱)として実施した。その内容は厚生労働科学研究費補助金による研究が10課題、文部科学省科学研究費補助金による研究が8課題である。それらの成果については、以下の支所各プロジェクトによる業務報告に記載されている。なお、昨年度まで実施されてきた国家検査、製品検査、標準品製造等の試験検査業務は行わなかった。

人事面では、3月31日付けで庶務課庶務係長の栗野久子氏が定年で退職した。また、平成17年3月31日に大阪支所が廃止され、4月1日の(独)医薬基盤研究所(基盤研)の設立にともない、多くの人事がなされた。それらの内昨年度の国立衛研報告に記載されなかったところを下の表に示した。ながら国立衛研のために尽くしてくれた方々に感謝するとともに今後の基盤研での活躍を期待する。

氏 名	平成16年度人事異動 (4月1日より平成17年 3月30日まで)	3月31日付大阪支所での 旧職と同日発令辞令	4月1日付の新職
中島一登	庶務課長補佐より4/1昇任	庶務課長(退職)	基盤研総務部庶務課長
渡邊裕一	総務部会計課補佐より4/1配置換	庶務課長補佐(退職)	同庶務課長補佐、庶務係長併任
山田真弘	医政局経済課主査より4/1転任	庶務課会計係長(退職)	同庶務課人事給与係長
青山 功	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター事務部企画課経営企画室経営企画係長より3/1転任	支所付(退職)	同会計課経理係長
西塔 哲	健康局疾病対策課臓器移植対策室主査(指導係)より3/1転任	支所付(退職)	同会計課契約管理係長
曾我健太郎	医薬食品局監視指導・麻薬対策課より3/1転任	庶務課(退職)	同会計課(経理係)
井崎基輔	国立病院機構宇多野病院事務部管理課庶務班給与係より3/1転任	庶務課(退職)	同庶務課主査(人事給与係)
野原形太	医薬食品局安全対策課より3/1転任	庶務課(退職)	同会計課(契約管理係)
漆谷徹郎	生物試験部第一室長より4/1配置換	基盤研究第一プロジェクトチームプロジェクト長(退職)	同志社女子大学
谷本 剛	薬品試験部長より4/1配置換	同第二プロジェクトチームプロジェクト長(退職)	同志社女子大学
水澤 博	変異遺伝部第三室長より3/1配置換	同第一プロジェクトチーム副プロジェクト長(引継)、変異遺伝部第三室長併任	基盤研生物資源研究部長、同部細胞バンク研究リーダー併任
堤 康央	大阪大学大学院薬学研究所より4/1転任	同第二プロジェクトチーム副プロジェクト長(引継)	同基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクトリーダー
水口裕之	遺伝子細胞医薬部との併任を9/1解除 遺伝子細胞医薬部主任研究官より4/1配置換	同第三プロジェクトチーム副プロジェクト長(引継)	同基盤的研究部遺伝子導入制御プロジェクトリーダー
今澤孝喜	病理部主任研究官より7/1配置換	同第一プロジェクトチーム主任研究官(引継)、病理部併任	同基盤的研究部トキシコゲノミクスプロジェクト主任研究員
鎌田春彦	三重大学助手医学部医学科分子病態学講座より7/1採用	同第二プロジェクトチーム主任研究官(引継)	同基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクト主任研究員
角田慎一	(独)産業技術総合研究所生物機能工学研究部門より10/1採用	同第二プロジェクトチーム主任研究官(引継)	同基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクト主任研究員

川端健二	遺伝子細胞医薬部との併任を9/1解除 遺伝子細胞医薬部主任研究官より4/1配置換	同第三プロジェクトチーム主任研究官(引継)	同基盤的研究部遺伝子導入制御プロジェクト主任研究員
櫻井文教	遺伝子細胞医薬部との併任を9/1解除 遺伝子細胞医薬部より4/1配置換	同第三プロジェクトチーム(引継)	同基盤的研究部遺伝子導入制御プロジェクト主任研究員
小原有弘	変異遺伝部より3/1配置換	同第一プロジェクトチーム(引継),変異遺伝部併任	同生物資源研究部細胞バンク研究
高橋芳樹	療品部より4/1配置換	同第二プロジェクトチーム主任研究官(配置換),毒性部併任	安全性生物試験研究センター毒性部主任研究官
竹田武弘	理化学研究所科学総合研究センターより4/1採用	同第二プロジェクトチーム主任研究官(退職)	基盤研究基盤的研究部創薬プロテオミクスプロジェクト主任研究員

基盤研究第一プロジェクトチーム

プロジェクト長 漆 谷 徹 郎

概 要

法円坂の大阪支所が閉庁された後に平成16年度大阪府茨木市彩都に設立された医薬基盤研究施設は、次年度からの独立行政法人医薬基盤研究所としての開設を目指して業務を遂行してきた。

基盤研究施設のうち、第1プロジェクトチームはトキシコゲノミクスプロジェクトを遂行する部門である。本プロジェクトは長尾所長をプロジェクトリーダーとする製薬17社と国立医薬品食品衛生研究所の官民共同プロジェクトとして平成14年に発足した。合議により5年間で約150化学物質を選択し、ラットおよび培養系を用いた暴露実験を行い、肝・腎を主標的として発現プロファイルを可能な限り多数の遺伝子について採取し、データベースを構築する。同時に得られる、遺伝子発現データと個別対応の付いた古典的毒性学データ(病理組織、血液生化学データなど)、更に関連する化合物情報、文献情報等も解析の上整理・格納する。並行して、インフォマティクスを駆使し、多数のモジュールからなる解析・予測システムを構築する。ここにパスウェイ解析や基盤研究で得られた成果をフィードバックし、システムの充実・精度向上を図る。研究費のうち半額は厚生労働科研究費、残りの半額を参加企業で分担している。第1プロジェクトチームの正規職員は4名であるが、プロジェクトで雇用しているポスドク、テクニシャン、および参加企業から派遣されてくる研究員などを含めて、約25名が研究に従事するという大所帯である。

平成16年度は5年計画のプロジェクトの3年目に当たっている。発足以来用賀本所、およびそれに隣接した旧理想科学研究所を借用してプロジェクトを実施しており、プロジェクト本体の移転は研究の進捗に影響が大きいことから、移転は平成16年度末、すなわち17年3月とした。従って、研究以外の業務としては移転とその準備が最大のものであった。

プロジェクト発足当初、民間の参加するプロジェクトであることから、知的財産保護の立場から研究成果の公表は差し控える傾向にあった。しかしながら、社会に対する説明責任、及びトキシコゲノミクス手法のグローバル化の趨勢に対応するため、今年度からは積極的に成果を公表していこうという方針に転換した。この方針のもと、国内学会6演題、国外学会(アメリカトキシコロジー学会)5演題を発表し、更に国内でのシンポジウム4題、国際シンポジウム2題の発表を行い、プロジェクトの成果を広く国内外に知らしめた。

研究業務

前年度までに確立した手法を基に、本年度も着実にデータの蓄積がなされた。用量設定試験を含めて、*in vivo*の実験に着手した化合物は約100、うち、発現データが得られているものは約80である。*in vitro*の実験は、ラット初代肝細胞の実験完了が約60化合物、ヒト初代肝細胞は約50化合物が完了した。

現在 *in vivo* データのうち、単回投与・連続投与、血液学・生化学データ、病理データのフルセットが統合データベースに格納されたのは、約60化合物である。これらのデータに関して、その再現性、定量性、普遍性を検討したところ、非常に良好な結果が得られ、データベース中のデータの品質が、かなり高いことが確認された。

また平成15年度に完成した統合データベースのバージョン1.5は、検討を加え、バージョン2.0にグレードアップした。バージョン1.5において達成された機能、すなわち大量の遺伝子発現データと関連する情報を検索の上、解析のためにダウンロードする機能、および3種の大規模クラスタリングの機能に加え、各種統計テーブルが装備され、また検証用の定量的PCRデータ、および病理組織標本の画像データ、更に予測に必要なマーカー遺伝子リストをそれぞれ格納する機能を実装した。これらにより、以降の年度におけるデータ解析に大きな力となる。今年度は更に、データ解析に有用なツール類、および毒性予測システムのプロトタイプをエクセルベースで構築し、その試用を開始した。その時点までに得られているデータを用いて、解析・予測アルゴリズムの開発・改良を行い、次年度における本格システムへのグレードアップに備える。

以下に、各項目についての成果を述べる。

(1) 遺伝子発現解析実験のバリデーションと改良

本所28号館3階に、トキシコゲノミクスプロジェクト研究室を設置し、RNA抽出装置、Affymetrix社GeneChip遺伝子発現解析装置等の機器の配備、調整と整備を行い、共同プロジェクトとしての「産」の参加メンバーと共に実験手技を確立、種々の標準作業書を作成し、遺伝子発現データのバリデーションを行い、実験データを収集してきた。また、発現データの精度管理、定量的PCRに

よる遺伝子発現値の定量性の確認などに関して、種々の方法を検討し、評価法を確立した。また、15年度、本プロジェクトで使用しているGeneChipにバージョンアップがあり、新製品RAE230・2.0チップの互換性・再現性についての国際的 β テスト(全世界で5施設)に参加し、旧チップとのブリッジングに関する検討を行ったが、それ以後IVTキットの変更、フルイディクスプロトコール変更など、細かな技術的な変更が続いた。これらの変更による功罪について検討を行い、データベースの一貫性を担保しつつプロトコールの改良を続けてきた。

(2) 被験化合物選定

本プロジェクトの戦略として重要課題である被験化合物については、ラットとヒトとの毒性を考慮して、16年度までに約100化合物を選定し決定した。また、本プロジェクトの特徴である、「臨床開発段階で動物実験では予測し得なかった副作用のために開発中止をやむなくされた薬物」に関して参加企業16社から提供をうけ、10化合物について実験に着手した。

(3) *in vivo*・*in vitro*試験

*in vivo*試験は15年度までにプロトコールを確定し、試験を進めている。用量は溶媒対照+3用量とし、単回投与試験は、投与後3, 6, 9, 24時間後剖検。連続投与試験は、同用量を3, 7, 14, 28日連続投与後剖検。例数は5例とし、うち3例を遺伝子発現解析に用いる。すなわち、1化合物当たり動物数140, GeneChip解析数96である。15年度から、データ取得のスピードアップを企図して、動物実験委託施設を2施設から4施設へ増やしている。

ラット初代培養肝細胞およびヒト初代培養肝細胞による試験は、昨年度にプロトコールを確定し、本年度はラットについて約60, ヒトについては約50化合物の実験が終了している。

(4) データベース・バイオインフォマティクス

トキシコゲノミクスプロジェクト統合データベースシステムは、完成時には以下の3つの部分から構成される。

1. 遺伝子発現統合データベース

これは、*in vitro*の遺伝子発現データ群、および*in vivo*の遺伝子発現データを、関連する病理・生化学データ、化合物情報、病理組織写真などと関連づけて蓄積し、ユーザーの希望するデータを効率よく引き出すことのできるインターフェースを備える。また、次の2項目に対応するための各種統計テーブルも装備する。

2. 解析システム

研究者による化合物作用の理解を助けるため、各種統計解析ツール、クラスタリング解析ツール、および結果を可視化するツールからなる。16年度までに、3種類の大規模クラスタリングツールは実装したが、その他の解析ツールに関しては16年度はエクセルベースの試用版

とし、将来の本格稼働に備えて改良を重ねることとした。

3. 生体作用予測システム

病理組織所見や血液生化学所見と遺伝子発現変化を関連づけるアンカーリングツール、生体予測に有用な遺伝子リストを編集・登録するツール、新規データをクエリーとして登録できる機能を備えた生体作用予測ツールについて、本年度はエクセルベースの試用版を完成させ、来年度以降実際のデータを用いた検討を繰り返すことによりアルゴリズムの改良・見直しを行い、最終的な本格稼働に備えることとした。

以上、本システムが完成した暁には、データベース中のデータを選択或いはユーザー独自データをアップロードし、データベース内の情報を用いてその内容を解析したり、生体作用を予測したりし、その結果を研究者にわかりやすい形で表示することが可能となる。16年度未着手であって次年度から重点的に行うべき課題として、ラットおよびヒト一次培養肝細胞を用いた種差のブリッジングがある。これは、プロジェクトの医薬基盤研究所移設以降に基本的な戦略を策定し、ブリッジングツールのプロトタイプを構築する予定である。

基盤研究第二プロジェクトチーム

プロジェクト長 谷 本 剛

概 要

平成16年度は、4月1日付けで大阪支所が法円坂庁舎(大阪市)から彩都庁舎(茨木市)に移転したことに伴い、医薬基盤研究施設の立ち上げとなった。この医薬基盤研究施設は、平成17年4月1日付けでの独立行政法人医薬基盤研究所へと改組され、医薬品開発に向けた基盤技術の開発研究とその振興、さらには研究資源の供給を目的とした研究拠点となる。

研究面では、疾患プロテオミクス研究基盤の確立に関する研究、疾患関連たんぱく質の機能解明のための基盤技術に関する研究、疾患関連たんぱく質の有効活用を目指した基盤技術に関する研究などを行い、厚生労働省科学研究費補助金(疾患関連たんぱく質解析研究事業、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)、文部科学省科学研究費補助金(若手研究A、特定領域研究C)等に主任研究者あるいは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。

人事面では、平成16年4月1日付けで大阪支所薬品試験部長の谷本剛氏がプロジェクト長(基盤研究第二プロジェクトチーム)として配置換えとなり、大阪大学大学院薬学研究科から堤康央氏が副プロジェクト長として赴任された。主任研究官として、4月1日付けで竹田武弘

氏（理研より）、7月1日付で鎌田春彦氏（三重大学医学部より）、10月1日付けで角田慎一氏（産総研より）が各々着任された。また平成17年3月31日付けで谷本剛プロジェクト長が退職された。約30年もの長きにわたり、研究職として精励勤務し、数々の業績をあげられると共に、大阪支所の業務等の遂行に多大な貢献をされた。心から敬意と謝意を表したい。なお平成17年4月1日付けの独立行政法人化に伴い、基盤研究第二プロジェクトチームは基盤研究第二プロジェクト（創薬プロテオミクスプロジェクト）に名称変更され、堤康央副プロジェクト長がプロジェクトリーダーに、主任研究官の竹田武弘氏、角田慎一氏、鎌田春彦氏は主任研究員となった。

機器設備面では、疾患関連たんぱく質の探索・同定のために質量分析機器（MALDI・TOF・TOF）やたんぱく質間相互作用解析機器などを導入した。

研究業績

(1) 疾患関連たんぱく質の探索とその機能解析技術の開発（厚生労働省科学研究費補助金疾患関連たんぱく質解析研究事業）

数多くの疾患関連たんぱく質の中から医薬品シーズ・創薬ターゲットとなり得るたんぱく質を迅速に絞り込んでいく技術といった「効果的かつ効率的な疾患プロテオーム解析基盤」を確立していくため、1) 白血病患者と健常人由来の臨床検体（細胞、血清、尿など）の供給・受入体制の確立、2) 組織・細胞レベル及び細胞小器官レベルでのたんぱく質の分離・抽出を行うための条件検討、3) 2DLC及び2DGEによるたんぱく質の分離・精製システムの立ち上げ、4) たんぱく質間相互作用解析のための疾患関連たんぱく質ライブラリの構築と、絞り込まれてきた疾患関連たんぱく質の機能解析とその有効活用を図っていくため、1) 種々たんぱく質に対する抗体を簡便に作製できる基盤技術の確立、2) たんぱく質の構造・活性相関を高速解析するための基盤技術の開発、3) 医薬品シーズとして利用可能なたんぱく質の安全性と有効性を向上させるための基盤技術（動態制御技術）の創出、4) 疾患関連たんぱく質の細胞内局在性を感度良く解析する技術の基礎検討を行い、当初計画通りの成果を得た。

(2) 薬物の細胞内トラフィックや生体内挙動を制御できるペプチド性DDSキャリアの創製システムの開発とその評価（厚生労働省科学研究費補助金創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

本研究ではファージ表面提示法を基盤として、蛋白性薬物を安全かつ効果的に細胞内送達できる新規キャリアペプチド（PTD）を迅速探索できるシステムの開発を目指した。その結果、既存のPTDを上回る新規PTDを複数見出すなど、平成16年度の研究計画を達成できた。

(3) 蛋白質のネオ・ダーウィニズム的進化戦略に基づく

革新的PEGylation法の確立（文部科学省科学研究費補助金若手研究A）

本研究は、我々が開発したwild型腫瘍壊死因子（TNF）と比較して同等の生物活性を持ったリジン欠損TNFを用いることで、初めて可能となるN末端アミノ基への部位特異的高分子バイオコンジュゲーションを試み、1) 従来までのランダムなバイオコンジュゲーションの問題点（比活性低下と作製されたバイオコンジュゲート体の不均一性）を一挙に解決できること、2) TNFの抗ガン蛋白質としてのポテンシャルが著しく向上できることなどを新たに見出した。

(4) 医薬価値に優れた機能性人工サイトカインの創出と癌免疫療法への応用（文部科学省科学研究費補助金特定領域研究C）

ファージ表面提示法を駆使した機能性人工蛋白質の創出システムを利用することでwild型と比較して、血中滞留性やレセプター親和性に優れ、10倍以上もの生物活性を持ったリジン欠損サイトカイン（TNF）を創出することに成功した。このリジン欠損TNFは、現存するTNF（TNF変異体や誘導体を含む）の中で、最も比活性に優れたものであった。

基盤研究第3プロジェクト

プロジェクト長 早川 堯 夫

概要

遺伝子やタンパク質の機能解明、遺伝子治療やワクチン開発に必須な遺伝子導入・発現制御技術の開発を行った。

人事面では平成16年8月31日付けで、水口裕之副プロジェクト長、川端健二主任研究官、櫻井文教研究員が遺伝子細胞医薬部の併任解除となった。本プロジェクトの支所での業務は平成17年3月31日大阪支所閉所に伴い、終了した。水口裕之副プロジェクト長、川端健二主任研究官、櫻井文教研究員は4月1日付けで独立行政法人 医薬基盤研究所 基盤研究部 基盤研究第三プロジェクトに移行した。

海外出張では櫻井文教研究員が16年6月2日から6月6日まで第7回アメリカ遺伝子治療学会（ミネソタ州、ミネアポリス）に出席し、発表した。

研究業績

1. 疾患関連遺伝子・タンパク質の機能解明のための基盤技術開発研究

35型アデノウイルスベクターの*in vivo*遺伝子導入特性を35型アデノウイルスの受容体であるヒトCD46を発現したトランスジェニックマウスなどを用いて解析し

た。アデノウイルスベクターに付与するリガンドの検索を目的として、癌表面分子に親和性のあるペプチドの同定を可能とする基盤技術開発を行った。アデノウイルスの標的細胞特異性を制御するファイバー部分を改変することで、標的細胞特異性を制御できるアデノウイルスベクターの開発を行い、様々な細胞への最適なベクターを検索した。遺伝子発現抑制型 (siRNA 発現) アデノウイルスベクターを開発し、特定の遺伝子・タンパク質の発現及び機能発現抑制状態を簡便・迅速に創出する技術開発を行った。各種幹細胞への最適な遺伝子導入法 (ベクター) の開発を行った。様々なプロモーターを有した35型アデノウイルスベクターを作製し、ヒト造血幹細胞を含む画分であるCD34陽性細胞での遺伝子発現効率を比較・検討した。

2. 個々の遺伝子導入系の特性を利用した新規遺伝子・タンパク質の機能解析システムの開発

幹細胞などの分化に関わる遺伝子の評価・検索を行った。ESTデータベースの検索などの方法によりアデノウイルス受容体 (CAR) と相同性を有するcDNA断片を検索した。

3. 医薬品候補化合物探索のための特異的細胞、動物評価系の開発研究

細胞や臓器 (肝臓など) での特定遺伝子の発現を抑制した細胞や動物の作製を目的に、siRNA発現アデノウイルスベクターを作製した。

4. 遺伝子治療や細胞治療 (再生医療) への応用研究

サイトカインやケモカインを発現する改良型アデノウイルスベクターを用いて癌に対する遺伝子治療応用研究を行った。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 柴 田 敏 郎

概 要

組織面では、国立医薬品食品衛生研究所北海道薬用植物栽培試験場は、平成17年4月1日より、独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター北海道研究部として、業務を遂行することとなった。

施設整備として、資料保存室屋根葺替え工事、堆肥舎鉄骨部の塗装工事、場内案内板の設置工事、温室窓への網戸設置工事並びに全宿舍浴室の改修工事を実施した。

平成16年9月8日に台風18号の襲来により瞬間最大風速30.1mを記録し、乾燥庫の屋根破損、運搬車用車庫の倒壊並びに薬用樹木13本の倒伏又は枝折れ等の被害が発生した。

研究業務としては、厚生労働省医薬局監視指導麻薬対

策課の委託研究による「けしの形質改変に関する研究」、厚生科学研究費によるヒトゲノム・再生医療等研究事業「薬用植物資源の確保と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」として、シソ科の多年草カキドオシ及びセリ科の多年草ヨロイグサ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6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(3)」を、平成16年7月31日～8月1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、4名の講師による講演会、並びに中川郡美深町函岳における野外薬用植物観察会を行い、延べ145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。

前年度までに育成を終了したハトムギの新品種はヒューマンサイエンス財団に譲渡され、平成16年9月27日に種苗登録申請が行われた (出願登録番号17498号)。

業務成績

1. 種子交換

採取 239種 (筑波試験場へ送付)

受け入れ 64件 64種

分譲 39件 95種

2. 指導業務

352名の来場者へ薬用植物の情報提供と栽培指導を行った。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を行った。

研究業績

1. けしの形質改変に関する研究

現在オーストラリアにてCPS生産用に使用されているケシ2系統のアヘン中のアルカロイド含有量について、現在国内で栽培されている一貫種及び一貫種から選抜した緑一貫の2系統と比較した。一貫種は切傷回数が増えるに従ってモルヒネ含有率が低下するが、オーストラリア2系統のモルヒネ含有率は、切傷1回目18.2%、切傷2回目14.2%、切傷3回目13.2%と一貫種、緑一貫に比べ高く、また、その減少率は4.5～4.9%で一貫種、緑一貫の8.1～9.4%に比べ小さかった。以上のように、オーストラリア2系統はアヘン中のモルヒネ含有率は一貫種及び緑一貫に比べて高く、切傷回数によるモルヒネ含有率の減少が少ない特性を有することが明らかになった。また、テバイン含量が高く、パパペリンやノスカピンを含有しない特性を持つことも判明した。

2. 薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験

(1) カキドオシの栽培研究

繁殖法及び生育特性に関する基礎的調査を行った結果、挿し木により短期間で極めて容易に増殖可能である

こと、生育は極めて旺盛で圃場定植47日目で1株当たり占有面積は1.8～2.6 m²に達すること、化成肥料が効果的であること、強い光強度下で良好な生育を示すこと、また、地上部の無機成分含有率は、N；1.6～3.0％、K₂O；3.1～5.6％、CaO；1.8～2.2％、MgO；0.3～0.7％、P₂O₅；0.3～0.7％であり、主要5成分ではカリウムの吸収が比較的高いことが明らかになった。

(2) ヨロイグサの栽培研究

前年度に引続き、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5試験区にて検討した結果、根の生育には施肥量による有意な差が認められ、根重は10 a当りの施肥量を窒素10 kg、磷酸12 kg、加里10 kgの割合で施した場合に最大となった。

以上の研究は厚生科学研究費によるヒトゲノム・再生医療等研究事業の一環として行った。

3. カンゾウの国内栽培に関する研究

同一系統を供試し、カンゾウの栽培地による生育・収量およびグリチルリチン含量の変動について調査を行った。A系統 (*Glycyrrhiza glabra*)、E系統 (*G. uralensis*) について、北海道試験場、東北大学薬用植物園、筑波試験場、大阪薬科大学、種子島試験場にて比較栽培を行った結果、3年生収穫期の地下部形質の内、ストロン長、根長及びストロンと根の合計乾物重は2系統ともにいずれも北海道試験場で最大値を示した。一方、グリチルリチン含量は、A系統では大阪薬科大学で最大を示し、ストロン；2.7％、根；2.6％と局方規定値を上回る値を示したが、他の栽培地では、北海道試験場；1.5～1.7％、東北大学薬用植物園；1.2％、種子島試験場；0.9％と局方値を下回った。E系統では北海道試験場で2.2％と最も高く、以下、大阪薬科大学；2.1％、筑波試験場；1.8％、東北大学薬用植物園；1.4～1.6％の順であり、生育とともに栽培地により大きく変動することが明らかとなった。

4. シャクヤクの調製法に関する研究

生薬芍薬は内部が粉状で充実し、白く仕上がった製品が上品とされ、現在国内栽培生産量が最も多い北海道では、冬期の降雪と気温の著しい低下のため、多くの場合機械乾燥され、仕上がった製品は褐色に変色し劣品とされている。北海道北部地域の気候に即した調製方法を確立するべく検討を行った結果、9月中旬に根を採取後、日陰又は低温で10月中旬まで貯蔵した後に周皮を除去して12月上旬まで屋外で風乾し、以後室内乾燥した後、1月中旬頃に30 程度で温風乾燥する方法により、変色が少ない、品質の一定した生薬の生産が可能と考えられた。

5. 北方系薬用植物資源の開発に関する研究

アイヌ民族により利用されてきた薬用資源植物の抗発ガンプロモーター活性についてスクリーニングを行った

結果、208検体中41検体に活性が認められ、特にオオヨモギ、ノコギリソウ、オオウバユリ等、キク科及びユリ科に属する植物に強い活性が認められた。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 木 内 文 之

概 要

独立行政法人医薬基盤研究所法が平成16年6月に公布され、薬用植物栽培試験場は平成17年4月1日より独立行政法人医薬基盤研究所に移行することとなった。これを受けて、医薬基盤研究所の設立並びに薬用植物栽培試験場の同研究所への移行に向けた準備が精力的に行なわれた。

人事面では、平成16年6月1日付けで吉松嘉代主任研究官が育種生理研究室長に昇格した。平成16年9月1日付けで淵野裕之主任研究官が厚生科学課併任となった(平成17年3月1日併任解除)。平成17年3月31日付けで関根勉圃場作業長が定年退職した。平成16年4月1日～平成17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、淵野裕之主任研究官がHS財団国際グラント研究により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17年3月11～21日)。

本年度の施設関係では、建設が進められていた「薬用植物資源研究棟」が完成し、平成16年10月4日に引き渡しを受け、育種生理研究室の機能を移して運用を開始した。

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「けしの形質改変に関する研究」、「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リード化合物の探索と作用メカニズムの解明」、ヒューマンサイエンス総合研究事業「メタボローム解析を基盤とした有用植物に関する研究」を実施した。

平成17年2月3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16年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、独立行政法人医薬基盤研究所への移行に関する経過説明、質疑応答(基盤研準備室から中谷室長、岡安室員が参加)等を行うとともに、平成16年度研究業務を報告した。次いで、2月4日、平成17年度の研究計画等を討議した。また、平成16年7月13日、薬用植

物フォーラム2004をつくば市の文部科学省研究交流センターにて開催し、白井清太氏(日本漢方生薬製剤協会) 姜東孝氏(株式会社栃木天海堂)、佐野喜彦氏(厚生労働省医政局研究開発振興課)、小峯喜美夫氏(農林水産省消費・安全局農産安全管理課)、渡辺高志氏(北里大学薬学部薬用植物園)、伊藤美千穂氏(京都大学大学院薬学研究科)、田村幸吉氏(丸善製薬株式会社)の招待講演を行った。

業務成績

1. 種子交換及び保存業務

交換用種子保管数(INDEX SEMINUM記載分) 882点

16年度入手種子数 1,207点

分譲種子数 4,533点

種子目録配布数 63ヶ国 415機関

遺伝資源保存数

低温保存試験用種子 2,644点

低温保存交換導入種子 6,797点

超低温保存培養体 60点

2. 指導業務

ミシマサイコ、トウキ(群馬県)、アマチャ(長野県)の現地栽培指導、栃木県及び茨城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. イソキノリンアルカロイド16種のHPLCによる同時定量法の開発とケシ属植物組織培養物のアルカロイドに関する研究

ケシ属植物への含有が報告されている16種のイソキノリンアルカロイドを同時分析するためのHPLC条件を検討し、全てのイソキノリンアルカロイドが良好に分離し、同時定量が可能である方法を確認した。ケシ(一貫種及びオーストラリア系統)及びオニゲシの種子を無菌的に発芽させた実生を材料に、カルス、不定胚及びシュート培養を誘導した。これらの組織培養物及び同栽培植物の果殻を乾燥後粉末にし、逆相固相抽出法によりアルカロイドを抽出・精製し、HPLC法により分析した。ケシ栽培植物の果殻のアルカロイド含量及びパターンは系統間で大きく異なっていたが、それらの組織培養物では差が認められず、いずれの系統からも magnoflorine, thebaine, sanguinarine の3種のイソキノリンアルカロイドが検出された。オニゲシ栽培植物果殻では、oripavine がほぼ単一成分として検出されるのに対し、その組織培養物では oripavine, magnoflorine, reticuline, thebaine, sanguinarine の5種のイソキノリンアルカロイドが検出された。(委託研究, 厚生労働科学研究費)

2. 植物二次代謝物生合成遺伝子の導入による成分改変

植物の作出

オウレン培養細胞からクローン化された norcoclaurine 6-O-methyltransferase (6OMT), 3'-hydroxy-N-methylcoclaurine 4'-O-methyltransferase (4'OMT) あるいはハナビシソウよりクローン化された berberine bridge enzyme 遺伝子等のイソキノリンアルカロイド生合成遺伝子が挿入されたバイナリーベクターを保有する組換えリゾビウム菌を用い、生合成能が改変されたケシ、オニゲシあるいはオウレン組換え植物体の作出を試みた。リゾビウム菌感染方法について検討したところ、いずれの植物種でも切片を植物ホルモン添加培地で前培養後、リゾビウム菌を感染させると選択培地上でのカルス形成が良好であった。ケシでは4'OMT及び6OMT遺伝子を導入した区において、特に生育良好なカルスが得られた。ケシ6OMTクローンについて、PCR法による導入遺伝子の確認を行った結果、13クローンのうち、5クローンから導入遺伝子が検出された(形質転換効率: 38.5%)。(文部科学省科学研究費)

3. ケシのリゾビウム形質転換体における形質変異原因遺伝子の探索

遺伝子組換え薬用植物の環境におよぼす影響の評価に係る研究の一貫として、ケシ形質転換体の遺伝子レベルでの評価を行った。ケシのリゾビウム感染による形質転換体においては花弁の形態異常および矮化、さらにはモルヒネの生産量の減少、モルヒネ生合成中間体であるテバインの高蓄積などが認められた。これらの形質変異はリゾビウム由来T-DNAのケシゲノムDNAへの挿入に因るものと考えられたため、その挿入部位の探索を行った。ケシ形質転換体のゲノムDNAライブラリーを鋳型としてインバースPCR、アダプター付加PCRを行い得られた増幅産物の塩基配列を解析した。その結果、T-DNAとケシゲノムDNAの配列を含む増幅産物がT-DNA3'末端部については4種、5'末端部については1種、得られた。このうち3'末端部と5'末端部の一組は同一T-DNA挿入部位の両端であることを野生株のゲノムDNAを鋳型としたPCRにより確認した。これらの結果は本ケシ形質転換体においてゲノム上に少なくとも4ヶ所のT-DNA挿入部位が存在することを示唆するものであり、これら挿入部位と形質変異との相関を精査中である。(厚生労働科学研究費)

4. 薬用植物の形質転換法に関する研究

既存の薬用植物に新規の二次代謝能を付加することを目標とし、薬用植物の効率的形質転換法について検討を行った。ダイオウ由来のベンザルアセトン合成酵素(BAS)、ピーナツ由来のステルベン合成酵素(STS)をリゾビウムを介してマルバダイオウに導入し、その二次代謝産物の生産プロファイルの改変を試みるため、リゾビウム感染に使用する植物組織(部位)に因るカルス化

および不定芽形成率の差異について調査した。感染に用いたマルバダイオウの部位（胚軸または子葉）別のカルス化および不定芽形成率を比較すると、*Rhizobium radiobacter* LBA4404/GUS株を胚軸に感染させた場合は、カルス化率100%であり、子葉に感染させた場合の13%と比較して高率であった。LBA4404/BAS株またはLBA4404/STS株を感染させた系列においても、カルス化率は胚軸を感染材料とした方が子葉を用いた場合と比較して高いことが判明した。しかし、導入遺伝子系列及び植物組織の種類に関わらず、不定芽形成率は概して低かった。（厚生労働科学研究費）

5. マオウの栽培に関する研究

マオウの国内栽培化を図るため、基礎的な栽培研究を継続している。圃場における生育と成分の季節変化と収穫後の再生量並びにポット（5000分の1アール）を用いた窒素肥料の影響について、定植後2年生株の調査を行った。圃場試験では、3月中旬、2年目の萌芽が開始し、地上部重量は6月以降順次増加し、11月に最大に達した。1株当たりの最大乾燥重量は347.70gであった。再生量は地際から10cmで切除した株が良好であった。窒素肥料は、1ポット当たり窒素成分0.5g及び1.0g区の成長が良好であった。2.5gの高濃度区では植物の先端部が枯れる症状を呈し、成長が抑制された。

6. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索

主に熱帯産の薬用植物からリーシュマニアに対する薬剤を開発することを目的とし、本年度はミャンマー、ベトナム、ネパール、ペルー、ブラジル産生薬について成分検索を行った。ミャンマー産の*Millettia pendula*の材の成分検索を行った結果、数種のpterocarpan系化合物と、紫色色素である新規化合物を単離した。ペルー産生薬*Eleutherine bulbosa*の成分を検索し、3種類のnaphthoquinone系化合物を活性化化合物として得た。またミャンマー産*Cordia fragrantissima*の材からは中程度の活性を示すcordiachrome Cを単離同定した。ペルー産生薬Yanaliのbenzophenanthridine型アルカロイド類の合成類縁体28種類に関して活性を検討したが、Yanali種子中に存在していた天然物が強い活性を示し、植物資源の利用が最も効率の良いものであることが裏付けられた。*L. erythrorhizone*に含まれるshikonin誘導体について活性を検討した結果、いずれにも強い活性が認められた。本植物は漢方薬「紫雲膏」の構成生薬の一つであり、安全性についても十分なデータがあることから、特許を出願した。（HS国際グラント研究）

7. 日本薬局方外生薬規格トウガシの確認試験法に関する検討

生薬トウガシは日本薬局方外生薬規格に収載されているが、日本薬局方に収載すべくその確認試験法の検討を行った。生薬トウガシ（冬瓜子）は冬瓜（*Benincasa*

cerifera Savi）の成熟種子であり、成分の報告はほとんどない。現在日本に流通しているトウガシ9種類はすべて中国産であり、それらの薄層クロマトグラフィーによる確認試験を検討した。各種展開溶媒を検討したが、産地によるばらつきはあまりないと考えられ、指標物質として蛍光化合物を設定することで確認試験法を確立することが可能となった。

8. メタボローム解析を基盤とした有用資源植物に関する研究

メタボローム解析の手法が生薬や植物エキスの有効性・安全性の評価並びにそれらの製品の品質管理の手段となりうるかどうかを検討することを目的に、北海道、筑波、種子島の3栽培地で各々2つの生育時期に採取したマオウのサンプル（合計6検体）のFT・MSデータについて主成分分析を行った。これらの検体は各々明瞭に区別ができ、各々の関係を見ると同一栽培地の検体は他の栽培地のものに比べ近い関係にあった。また、栽培地間で見ると筑波と種子島が北海道に比べより近い関係にあった。しかし、主成分分析では各栽培地或は開花期とその後を区別する特徴は見られず、これらを区別する特徴については、個々のデータを更に細かく検討する必要がある。FT・MSによる成分の網羅的分析は、薬用植物の栽培地や生育時期を区別する一つの手法となり得るものと考えられるが、各産地或は生育時期等を判別するには多くの検体を測定してデータを蓄積し、その中から各検体を特徴付ける成分パターンを抽出する必要があるものと思われる。（HS受託研究）

和歌山薬用植物栽培試験場

場 長 木 内 文 之

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、特記事項はなかった。

業務成績

1. 種子（種苗）交換業務

採種 115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。

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 香 月 茂 樹

概 要

行政改革の一環として組織改編が行われ、国立医薬品食品衛生研究所 種子島薬用植物栽培試験場は平成17年4月から独立行政法人 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター 種子島研究部としてその業務を遂行することとなった。

組織面では、平成16年4月から栽培研究室が新設された。

施設整備では、永年の念願であった合併浄化槽化が平成17年2月に完成し、今まで庁舎のみ水洗化（単独浄化槽）ができていたものが、資料庫・農具庫・官舎の汚水等を一括処理し、排水することが可能となった。農具庫の3カ所の全シャッターの腐食が進行していること、開閉に不具合が生じていることにより、うち2カ所を電動シャッターに交換し、1カ所をサッシ枠のガラス窓に改め、室内に間仕切りを設けた。温室暖房用燃料タンク2基が鉄製で、高温多湿と塩害による腐食の進行のため、ステンレス製に交換した。網室の老朽化のため、補修工事を実施した。

研究業務としては、厚生労働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」、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「けしの形質改変に関する研究」等を実施した。

気象面では、梅雨の期間は5月28日から7月11日の45日間で、総降雨量は447.0 mmであった。また、例年のない台風の度重なる襲来により、その対応に翻弄させられた。被害の程度は施設面ではほとんどなかったものの、防風林を兼ねた周囲の山林はシイ・カシ類の大径のものも倒伏・折損し、葉のほとんどが吹きちぎられたり、植栽している常緑樹が裸となった状態で越冬するなど、今までにない形の被害が発生した。平成17年5月現在、台風被害植物は枯死・枝枯れ・不開花・遅い萌芽等の症状が出現している。

台風関連の内容は下記のとおりである。

6月11日	4号
最大瞬間風速	30.8 m/s・総降雨量 183.0 mm
6月20日～6月21日	6号
最大瞬間風速	32.4 m/s・総降雨量 33.0 mm
7月31日	10号
最大瞬間風速	17.3 m/s・総降雨量 0.0 mm
8月28日～8月31日	16号

最大瞬間風速 48.8 m/s・総降雨量 351.5 mm

9月5日～9月7日 18号

最大瞬間風速 34.0 m/s・総降雨量 27.0 mm

9月29日 21号

最大瞬間風速 27.8 m/s・総降雨量 4.5 mm

業務成績

1. 種子交換

採種 231点（筑波試験場へ送付）

内訳 野生種 145点

栽培種 86点

露地 75点

温室 11点

受入 11件 43点

分譲 26件 104点以上

2. 指導業務

見学者 37件 143名以上

平成16年度の問い合わせ件数は35件以上あり、内訳（重複あり）は種苗の入手法10、栽培法10、植物鑑定11、薬効・用法12、加工・調製1、その他（開花期・栽培地・写真など）4件であった。平成17年5月にガジュツが健康食品としてテレビ放送され、その影響で公私を問わない問い合わせ（種苗の入手・効果の有無・市販品の信憑性など）が相次いだ。

10月3日の漢方薬・生薬研修会薬草園実習で1名を受け入れた。

研究業績

1. オミナエシの栽培に関する研究

栽培試験・特性調査を実施し、栽培指針を作成した。

2. ゴシユコの栽培に関する研究

ハマセンダンに平成16年8月に接ぎ木し、100%の活着率で、平成17年春の段階で良好に生育している。

3. リョウキョウの栽培に関する研究

平成15年4月に定植し、その後の生育は良好で、定植時の根茎の休眠芽の多少・地上部の有無は、生育への影響がほとんどなかった。

4. ケシの形質改変に関する研究

保存種子の生育への反応に関する試験を実施した。平成5年伊豆試験場産を継代栽培で平成6年・8年・12年・15年に採種したものを乾燥冷蔵（5 ± 2）したものをを用いた。種子の出来が不良の年以外は発芽は良好であった。その後の生育・収量には変化は見られなかった。10年間の乾燥冷蔵であれば、栽培に問題なく利用可能であることが確認できた。

5. 系統保存に関する研究

台木用のニッケイ・ジャワニッケイの実生苗を育苗した。

タチバナ・カラタチ・コウライタチバナ等の定植苗を圃場で管理した。台風・冬季の寒風・長期低温により、

枯死する個体があった。

絶滅寸前の串木野系統のカンランの1個体の穂木を平成15年に導入し、接ぎ木し2株が活着。平成17年5月、これより採穂し、切り接ぎを8株に実施した。

6. 薬用植物資源の保存及び保護に関する研究

ニッケイを平成15年11月と12月に採種し、常温・冷蔵でそれぞれ乾燥・湿潤状態で貯蔵し、発芽試験を実施した。常温保存であれば、乾燥・湿潤を問わず、約6ヶ月以降において発芽の可能性はほとんど無か皆無であった。冷蔵保存すれば、乾湿いずれにおいても発芽能力の延長が確認された。

7. 希少植物の保存及び保護に関する研究

九州各地に種苗が配布されていた熊本大学で保存されているキハダの母樹2系統が伐採されることとなり、平成15年4月に採穂し、ハマセンダンに仮接ぎした。活着し、良好に生育したため、これより採穂し平成16年4月に共台に本接ぎし、順調に1m以上に生育。これを落葉期の平成17年2月に熊本大学に返戻した。

ヤクシマツワブキの成株、シナクスモドキの果実・実生苗を、平成16年11月自生地にて採取。タカクマムラサキの穂木を、平成17年3月自生地にて6個体から採取し、挿し木した。