

平成17年度国立医薬品食品衛生研究所
業務報告にあたって

総 務 部

所 長 長 尾 拓

部 長 市 山 一 聖

17年度は、過去5年ほど厚生労働省研究機関内の見直しにより、食品部門の当所への集中があり、また、大阪支所を核とした独立行政法人医薬基盤研究所の設立など大きな組織改編が一段落した年である。

業務としては、残留農薬等のポジティブリスト制への移行にかかわる技術的問題を何とかクリアーし、実用レベルの解決をはかったことは特筆される。食品の安全性の面からも画期的な出来事である。今後も、関連業務は続くと思われるが、中心的に活躍された方々に感謝したい。

新しい室として、新規評価法開発室ができたことは、日本も欧米並みに代替法などを評価し、実用化に向けて歩み出したといえる。国立衛研だけでなく、関連学会や企業にも新たな活気が生まれたように思う。発展を期待したい。

レギュラトリーサイエンスは、国立衛研が中心になり各種フォーラムを立ち上げた。今後は医薬品の品質等から、より臨床試験の効率化に向けた動きが活発化すると期待している。3年経過し、薬学会の部会長も交替した。世話人メンバーも国立衛研中心から、大学や内外の製薬企業の関係者も増えてきた。目指した方向に近づいている。特に大学の拠点の充実が図られると全体がよい方向に廻っていく。産学官の交流が健全に行われていることはよいことである。

府中への移転問題は、17年度末に住民説明が行われる段階にきた。副所長をヘッドとして多くの所員が時間をかけてしっかりと準備し、予想以上の成果をあげられたことに感謝したい。一方で、当所の建物は長期的に手入れが行われておらず、国としては責任ある仕事をするには問題が無いとはいえない。細胞バンクやトキシコゲノミクスの大阪への移動にともなって空いた場所を有効活用して、当面の個別問題をささやかながら改善できた。

本年度の業務報告も、昨年130年記念事業の経験を生かして、本年も当所の行政貢献の具体的な数字を入れている。多くの所員が、医薬品、医療機器、食品、身近な化学物質など行政を通じて国民生活の安全に深く関わっていることに責任と誇りを感じる。

最後に食品衛生管理部の春日文子室長が日本学会議第20期会員（第二部）に選ばれ、平成17年10月より3年間の任期で健康・生活科学委員会で活躍していることをお知らせしたい。

1. 組織・定員

(1) 組 織

ア．企画調整主幹の設置

各研究分野の研究計画や行政機関との連絡調整、他の研究機関等との共同研究プロジェクトの調整、国際的な研究協力及び技術援助等の要請に対応し、研究機能を総合的に調整するため、平成17年4月1日に企画調整主幹を設置した。

イ．独立行政法人医薬基盤研究所設立に伴う組織再編

平成17年4月1日に企画調整官、大阪支所及び薬用植物栽培試験場を廃止し、安全性生物試験研究センター変異遺伝部第三室の細胞バンク業務と併に、独立行政法人医薬基盤研究所に移管した。

ウ．総務部庶務課の名称変更

平成17年4月1日に総務部庶務課を総務部総務課に名称変更した。

(2) 定 員

平成16年度末定員は、275名であったが、17年度においては、医療機器の力学試験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）、動物実験代替法のバリデーションと評価体制に係る研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研3級）が認められた。

また、平成17年度見直し時期到来分の遺伝子治療薬の試験研究体制の強化に伴う定員1名（主任研究官・研3級）、及び器具・容器包装中の内分泌かく乱化学物質に係る定員1名（研究員・研2級）の見直し解除が認められた。

一方、独立行政法人医薬基盤研究所の設立に伴い、企画調整官、大阪支所等の廃止や細胞バンク業務を移管したため、指定職1名、行政職（一）9名、行政職（二）9名及び研究職29名、計48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、17年度末定員は指定職2名、行政職（一）31名、行政職（二）5名、研究職188名、計226名となった。

2. 人事異動

(1) 平成17年10月1日付で、鈴木和博代謝生化学部第一室長が代謝生化学部長に昇任した。

(2) 平成18年3月31日付で青柳伸男薬品部長が定年退職し、同年4月1日付で川西徹生物薬品部長が薬品部長に、及び山口照英遺伝子細胞医薬部長が生物薬品部長

にそれぞれ配置換となり、大野泰雄副所長が遺伝子細胞医薬部長の事務取扱となった。

(3) さらに平成18年4月1日付で中澤憲一安全性生物試験研究センター薬理部第二室長が薬理部長に昇任した。

3. 予 算

平成17年度予算の概要は、別紙のとおりである。

施設費を除くと対前年度約11億7千万円の減額となっているが、これは独立行政法人医薬基盤研究所設立に伴い大阪支所が廃止されることとなったため、人件費、運営費、移転関係経費及び研究費(「培養生物資源保存管理基盤整備費」)の減額によるものである。

一方、新たな研究費として「国際動向を見据えた先端的安全性試験法の開発と評価に関する研究」と「健康食品による健康被害防止のための研究」でそれぞれ20,735千円と33,175千円が認められた。

4. 競争的研究費の機関経理

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

平成17年度は、厚生労働科学研究費補助金2,811,674千円及び文部科学省所管の補助金120,965千円(いずれも他機関配分額を含む)について、機関経理を行ったところである。

5. 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17年度海外派遣研究者は、延べ177名であった。内訳は二国間共同研究、学会への招聘又は参加が延べ149名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に5名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ23名であった。国際会議等への出席内訳は、IPCS 2名、OECD 6名、FAO/WHO合同会議3名、その他12名であった。

6. 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、その後、諸般の事情により具体的な移転計画が進展しないまま推移してきた。平成17年に漸く移転場所は基地跡地のほぼ中央とされたことから、平成18年3月に移転に関する府中市住民説明会を開催したところである。

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により跡地利用計画の策定に向けて進めつつあることから、平成18年度においては、区割りの決定、用途地域の変更等が行われるよう、引き続き関係機関である府中市、関東財務局等との協議を進める必要がある。

7. 国立研究機関長協議会

国立試験研究機関(25機関)及び独立行政法人(35機関)からなる国立研究機関長協議会の平成17年度代表幹事に当所が推薦され平成17年3月の総会において承認された。代表幹事として各国立研究機関が直面している諸問題への取り組みを支援するとともに、第3期科学技術基本計画策定に向けて要望書の取りまとめを行う等協議会としての必要な取り組みを行った。

事 項	平成17年度予算額			別 紙
	平成16年度	平成17年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	
	(A)	(B)	(B)-(A)	
	(千円)	(千円)	(千円)	
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	4,806,823	3,450,967	△1,355,856	
(項) 厚生労働本省試験研究所	4,513,756	3,384,563	△1,129,193	
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,253,669	3,384,563	△869,106	
既定定員に伴う経費	2,916,544	2,363,383	△553,161	
増員要求に伴う経費	6,494	4,971	△ 1,523	
振替定員に伴う経費	△563,393	△376,339	187,054	
経常事務費	143,643	121,448	△ 22,195	
基盤的研究費	254,762	237,742	△ 17,020	
特別研究費	8,887	6,801	△ 2,086	
安全性生物試験研究センター運営費	178,008	172,941	△ 5,067	
薬用植物栽培試験場運営費	81,432	0	△ 81,432	
施設管理事務経費	99,134	88,322	△ 10,812	
受託研究費	118,222	112,976	△ 5,246	
乱用薬物基礎研究費	16,822	16,658	△ 164	
総合化学物質安全性研究費	114,018	106,328	△ 7,690	
移転調査検討費	2,240	1,405	△ 835	
共同利用型高額研究機器整備費	165,575	163,907	△ 1,668	
培養生物資源保存管理基盤整備費	36,015	0	△ 36,015	
研究情報活動費基盤整備費	85,108	82,005	△ 3,103	
内分泌かく乱性化学物質の リスク評価のための分子発 生毒性学的手法開発研究費	27,290	25,651	△ 1,639	
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	14,183	12,786	△ 1,397	
食品の安全性に関する情報の科学 的・体系的収集、解析、評価に係 る研究事業費	88,475	87,640	△ 835	
天然食品添加物の規格準備策定に 関する研究費	44,069	43,144	△ 925	
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	24,797	24,467	△ 330	
健康安全確保のための研究費	0	53,910	53,910	
医薬基盤技術研究施設運営費	355,415	0	△ 355,415	
独立行政法人移行準備に必要な経費	72,600	0	△ 72,600	
試験研究所の再編成に必要な経費	187,487	0	△ 187,487	
(項) 血清等製造および検定費	91,447	51,987	△ 39,460	
医薬品の国家検定及び 検査等に必要な経費	53,390	51,987	△ 1,403	
一般事務経費	12,974	11,782	△ 1,192	
事業費	40,416	40,205	△ 211	
医薬品医療機器審査センターに必要な経費	38,057	0	△ 38,057	
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	201,620	14,417	△187,203	
国立医薬品食品衛生研究所 施設整備費経費	201,620	14,417	△187,203	
(移替予算)				
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	171,366	184,919	13,553	
(項) 地球環境保全等 試験研究費	92,011	96,063	4,052	
(項) 国立機関原子力試験研究費	79,355	88,856	9,501	

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 川 西 徹
(前部長 青 柳 伸 男)

概 要

医薬品の承認基準及び薬局方の国際調和の進展, 薬事法改正, 独立行政法人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, 品質システムに関するICHガイドラインの作成, 薬局方製剤試験法の国際調和に参画, 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, 高度分析技術を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, 経口製剤及び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改正, 溶出試験規格の作成及び検証を行った。今後は以上のような行政支援研究を継続的に発展させるとともに, 一方, 新しい機能性製剤の評価法開発研究等の展開も予定している。

人事面では, 青柳伸男部長が平成18年3月31日付けで定年退職され, 4月1日付けで川西 徹前生物薬品部長が就任した。青柳伸男氏は36年の長きにわたり, 精励勤務し, 数々の研究業績を挙げられ, 当所の業務遂行と発展のために多大な貢献をされた。特に, 医薬品の品質に関するレギュレーションにおいて指導的役割を果たし, ICH及び薬局方の国際調和の進展, 厚生労働行政に貢献されるとともに, 所の発展に尽くされてきたことに感謝の意を表するものである。また, 平成17年9月30日に, 藤巻康人氏の第三室の任期付き研究員としての任期が終了し, 10月1日よりヒューマンサイエンス振興財団の流動研究員として採用され, 更に平成18年4月1日より1年間, 継続されることとなった。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日から引き続き客員研究員として受け入れると共に, 青柳伸男前薬品部長を平成18年4月1日より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: 檜山行雄室長はICH専門家会議(平成17年5月)に出席するため, ベルギーに出張した。伊豆津健一主任研究官は米国

薬学会バイオ部門研究会(平成17年6月), コロラドタンパク質安定性会議(平成17年7月)で研究発表のため, 米国に出張した。四方田千佳子室長は, 第119回AOAC年会(平成17年9月)で研究発表のため, 米国に出張した。檜山行雄室長は研究調査及び国際製薬技術協会国際GMP会議(平成17年9月)における特別講演のため, スウェーデン, チェコに出張した。香取典子主任研究官は, 第13回国際薬物動態学会(ISSX)北アメリカ大会/第20回日本薬物動態学会(ISSX)年会合同学会(平成17年10月)で研究発表のため, 米国に出張した。檜山行雄室長, 坂本知昭主任研究官はFDAへの訪問, FDA/米国薬学会の医薬品審査ワークショップ(平成17年10月)への参加のため, 米国に出張した。檜山行雄室長はICH専門家会議(平成17年11月)に出席のため, 米国に出張した。吉岡澄江室長, 阿曾幸男主任研究官, 宮崎玉樹主任研究官は米国薬剤学年会(平成17年11月)で研究発表のため, 米国に出張した。伊豆津健一主任研究官は, 薬剤学・生物薬剤学・製材技術に関する世界会議(平成18年3月)で研究発表のため, スイスに出張した。坂本知昭主任研究官は, 開発段階における医薬品候補化合物の品質確保に関する調査(平成18年3月)のため, シンガポールに出張した。小出達夫主任研究官は共同研究(平成18年3月)のため, 英国へ出張した。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬5件について試験した。

2. 一斉取締試験

ノルフロキサシン錠 13品目

3. 医療用医薬品の品質再評価に係る溶出試験規格の妥当性検証

リン酸ジヒドロコデイン・dl・塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン錠, リン酸ジヒドロコデイン・dl・塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン散, オキシメテパノール錠, 塩酸セレギリン錠の溶出試験規格の妥当性を検討し, 修正案を提案した。

4. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

薬事法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち, 40機関につき, 外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を実施した。

5. 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17年5月16日～6月17日）。

6. 錠剤・カプセル状食品の原材料の規格及び試験方法の設定のガイドライン作成

健康食品の原材料化合物について、規格及び試験方法の設定の促進を目的としたガイドラインを作成した。（食品安全部基準審査課）

7. 国際協力

国際厚生事業団（JICWELS）の第21回アジア諸国薬事行政官研修（平成17年11月）および第165回必須医薬品製造管理研修（平成17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。

8. 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）（17年度該当なし）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194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、「科学とリスクマネジメントにもとづく品質保証 - 製剤開発から市販後変更管理まで -」のテーマで第4回シンポジウムを開催した（平成17年7月20日）。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

希少疾病（熱帯地域からの輸入感染症および輸入寄生虫症）用の未承認医薬品であるニタゾキサニド経口懸濁液及びニタゾキサニド錠剤の品質に関する研究を行った。また、未承認医薬品の品質確保のあり方について、輸入対象となる製剤を例として確保すべき品質の基準を検討した（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

近赤外分光法やその顕微技術、ラマン分光法等の新しい分析技術について、製剤設計開発過程、製造工程内での in-line 制御、そして逸脱、不具合の管理、原因追及などへの応用について引き続き検討を行い、実用化へ

近づけた。

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。そこで、国際調和された溶出試験法の判定基準について適用の際の問題点を示すと共に、ピーカーの形状が溶出試験の重要な変動要因になることを明らかにした。（厚生労働科学研究/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）

局所皮膚適用製剤の溶出試験法につき、諸外国の薬局方で取り上げられている試験方法を検討するとともに、製剤と試験液を隔てる合成膜の使用方法を改良し、種々の製剤に適用可能な試験方法を提案した。

局方医薬品分析への応用が期待される近赤外分光法について、品質管理の観点から具体的な適用手法について検討した。定性的には、ベースラインやピークシフトの問題からスペクトルの解釈に注意を要することを指摘した。また定量的には、多変量解析をはじめとする前処理によって結果の解釈が異なることが指摘され、定量の際に用いる検量線の精度など継続的に検討する必要性を示した。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

医薬品製剤の溶出挙動に及ぼす製剤因子の解明では、ノルフロキサシン錠をPTPシート状態で長期保存した場合に観察された溶出率の低下は、吸湿によるノルフロキサシンそのものの水和状態の変化に起因し、品質の確保には、吸湿を防ぐ包装が望まれることを示唆した。

高分子医薬品の製剤設計と品質管理を目的として、近赤外分光法を用いたタンパク質高次構造の非破壊評価について検討した。溶液の透過測定により得られる倍音および結合音領域の吸収が二次構造に対応することを明らかにし、凍結乾燥固体の拡散反射測定が乾燥ストレスによる高次構造変化の評価と添加剤選択の最適化に有用なことを示した。（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

医薬品の溶出性とバイオアベイラビリティの改善を目的とした非晶質固体製剤の評価に近赤外分光法（NIR）を用いた分子間相互作用の測定が有用であり、水素結合の変化が製剤設計の指標となることを明らかにした。

製剤の特性解析に関しては、非晶質固体の近赤外分光分析（NIR）により得られる分子間水素結合の強度がガ

ラス転移など物性変化と相関することを明らかにし、医薬品の生物薬剤学的特性の改善に向けた製剤設計指標としての活用について考察した。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

薬物の体内動態・薬力学と遺伝子多型との関係に関する研究では、パクリタキセル投薬患者の薬物動態等とCYP3A4の遺伝子変異および血清学的データ等との関係を検討し、CYP3A4の遺伝子変異がin vivoでCYP3A4酵素活性を低下させることを示した。また、血漿蛋白のアルブミンおよび α 1酸性糖蛋白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を示した。(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

インスリン凍結乾燥製剤の安定性は、インスリン分子の β 緩和に相当する運動を抑制して β 緩和が分解速度の律速段階となるような添加剤を加えることによって著しく改善されることを明らかにした。また、sucrose, isomaltose, isomaltotrioseなどの添加剤を用いて凍結乾燥再水和調製法によって調製したDNA封入リポソームは、高い遺伝子導入活性を有することを明らかにした。(厚生労働科学研究/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)

非晶質フェノバルビタールおよびニフェジピンの保存による結晶化はHPMCと固体分散体化することによって抑制されるが、PVPの安定化効果はHPMCより大きいことを明らかにした。PVPはHPMCより薬物のlocalな運動性を抑制する作用が大きいことを示唆し、安定性の高い非晶質製剤の処方設計に有益な知見を得た。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

ゲルの基剤としてメタクリル酸を修飾したポリビニルアルコールを用いることによって、デキストランを用いた場合と同様に、 β -ガラクトシダーゼを安定化することができた。ゲルに内包することによってタンパク質を普遍的に安定化できる可能性を示唆した。(原子力試験研究費)

構造の類似したジヒドロピリジン系薬物の結晶化は水分によって促進されるが、その促進効果はマトリックスの運動性の上昇によって説明できることを明らかにした。しかし、HPMC、PVP等の添加剤が共存する場合には、水は薬物-高分子間相互作用にも影響を及ぼし、高分子による安定化効果を弱め、結晶化を促進することを示唆した。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

医薬品の品質管理監督システムに関する研究では、医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針、技術移転指針、医薬品・医薬部外品GMP品質試験室管理指針を作成した。品質管理監督システムに必要な要素として、品質に対する経営者層のコミットメント、科学とリスクマ

ネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、企業集団内における知識・技術の伝達、及び企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。また、医薬品のGMP査察に関してサブシステムを再分類し、査察対象を提案すると共に、調査用チェックリストを作成し、その活用を提案した。(厚生労働科学研究/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)

Process Analytical Technology (PAT) に代表される新しい技術及び保証体系に対する製造法の承認書記述及びGMP管理に関する考察を行った。新技術・保証体系の導入にあたり、デザインスペースの構築・確保という開発行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が企業側には必須であり、一方、行政側においても、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制のGMP調査段階での評価が課題となると結論した。(厚生労働科学研究/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)

ニコチン経皮吸収製剤を例として、Franz型拡散セルを用いたin vitro放出性評価について、評価結果の信頼性を低下させる因子について要因分析手法を用いて検討した。その結果を用い、経皮吸収製剤の製造工程及び品質管理に適用できる簡便で鋭敏な製剤評価手法を開発した。(厚生労働科学研究/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)

生 物 薬 品 部

部 長 山 口 照 英
(前部長 川 西 徹)

概 要

生物薬品の品質関係の話題として、同等性・同質性の評価がクローズアップされている。バイオ医薬品は最新の技術を用いて開発・製造されるため、開発中においても、また認可された後にも、技術の進展に応じて、品質の改善あるいはコスト削減を目的とした製造工程の変更が望まれる場合が少なくない。最近開発された製品をみても、開発中に製法変更が行われていない製品はむしろ少ない。このような背景の中、一昨年バイオ医薬品の同等性・同質性評価ICHガイドラインが国際調和に達し、昨年4月国内通知され、これら製品の評価の基準として活用されている。このガイドラインでは同等性・同質性評価は、まず品質特性の比較を行い、その結果のみでは同等・同質と判断できない場合はさらに非臨床評価、臨

床評価と評価を進めるといふ考えが基本である。しかし特に欧米で既承認の製品の中には、品質特性の比較で多少の違いを認めても、臨床試験を積極的に活用して同等・同質性を主張する例が増えている。さらに後発バイオ医薬品が欧州で認可されつつあり、我が国でも近い将来、承認申請されることが予想されるが、これら後発バイオ医薬品の場合は、同等性・同質性を示すために、臨床試験データが必要なケースが増えることが予想される。

このような課題に対応するため、当部においては従来行ってきた生物薬品の特性解析技術や品質・安全性担保のために基盤研究をさらに進め、時代に即応した技術開発を行うことが求められている。さらに、品質特性と臨床での有効性・安全性評価試験とを繋ぐ評価手法の構築も重要な課題になりつつあると思われる。

また、一方で医療費抑制やより安全なバイオ製品の開発を目的として、トランスジェニック植物の利用が急速に進展しつつある。このような新たな製品開発の動向に対応するために体制作りも急務である。

人事面では平成18年4月1日付けで川西徹前部長が薬品部長へ配置換えになり、同日付で山口照英遺伝子細胞医薬部長が後任部長に就任した。また、平成17年11月1日付けで橋井則貴博士が研究員として採用された。平成17年11月1日付けで松石紫氏がCREST技術員として採用された。平成18年3月31日付けでHS財団流動研究員の野間誠司氏が退職した。

海外出張は以下のとおりであった。川西部長および新見室長は生物薬品の品質関連の課題に関する専門家研究グループ会議に出席した(米国シカゴ：平成17年11月7日～11日)。川西部長は欧州バイオシミラー製品のガイドラインワークショップに出席した(フランスパリ：平成17年12月7日～9日)。新見室長はFollow-on Biologics (Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点)ワークショップに出席した(米国ニューヨーク：平成17年12月11日～12月16日)。

業務成績

1. 特別審査

新薬3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22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に関

する研究として、ペプチドのMS/MSスペクトルの再現性および測定条件によるスペクトルの変動について検討し、MS/MSをペプチド性医薬品の確認試験法に応用する際の規格について考察した。糖ペプチドのLC/MSとエキソグリコシダーゼ消化を組み合わせ、糖タンパク質の糖鎖結合部位毎の糖鎖構造解析を行った。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

2) 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の一環として、LC/MSⁿを用いた糖鎖プロファイリングは、細胞組織発現糖タンパク質糖鎖の網羅的解析及び抗原特異的解析法として利用可能であることを確認した。本分析法は、細胞組織利用医薬品の特性解析、品質評価、同等性評価に応用できることが示唆された。血管内皮細胞の無血清培養系における組換え細胞接着タンパク質の有用性を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

3) 医薬品の品質規格に係わる国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、タンパク質性医薬品の同等性評価に関する問題について調査、検討した。絨毛性腺刺激ホルモンを用いて、LC/MSⁿ及びデータベース検索を利用した糖タンパク質性医薬品の構造特性解析法を開発した。血管新生に関する研究の現状と血管新生療法の現状と展望について調査、検討した。改変型タンパク質医薬品開発の国際的動向を調査し、品質・安全性確保に関する課題を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

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として、生物薬品の承認申請にあたっての申請書への記載例試案を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)

5) 日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究として、国際的な整合性をとりつつ局方改正を行う上での課題について整理した。生物医薬品関連では、タンパク質性医薬品の分子量試験をまとめるとともに、試験法の問題点を報告した。(厚生労働科学研究費補助金)

6) バイオ後発品の品質・有効性・安全性評価法に関する研究を実施し、バイオ後発品の評価において考慮すべきポイントをまとめた。MSを用いたペプチドマッピングは、タンパク質性医薬品の翻訳後修飾の解析に有用であり、バイオ後発品の同等性/同質性評価に応用可能であることを実証した。米国Follow-on Biologicsワークショップ(Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点)の会議内容をまとめたが、その結論は、Follow-on Biologicsと先発製品の構造、機能、純度における類似性の解明には、できるだけ多くの種類の直接的な分析手法を用いた解析の実施が必要であるというものであった。(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) 肝臓毒である四塩化炭素を投与した肝臓より調製した非実質細胞において、アネキシンA3の発現は変化しないことを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)
- 2) 血中の微量タンパク質を磁性粒子を利用して分離し、MALDI・TOFMSにより簡便迅速に検出、解析する方法を検討した。
- 3) TNF α 等の生理活性タンパク質を量子ドットにタグgingさせる方法の検討を開始した。(科学技術振興調整費)
3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究
 - 1) ラット脳に発現するIgLONの部位特異的糖鎖構造を明らかにした。(科学研究費補助金)
 - 2) 疾患関連グリコームの解析に関する研究の一環として、アルブミンを減少させたヒト血清を用いて、血清中の一部の主要な糖タンパク質(IgG, トランスフェリン, ハプトグロビン)の糖鎖結合部位毎の糖鎖の分子量(および単糖組成)を推測することが出来た。定量的糖鎖プロファイリング法を用いて、自己免疫疾患モデルマウスのグリコーム解析を行った。
 - 3) 遺伝子破壊による糖鎖機能の戦略的解明の一環として、アセチルCoAトランスポート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)
 - 4) 糖鎖生物学と神経科学の融合による神経糖鎖生物学領域の創成に関する研究の一環として、LC/MSを用いて、脳・神経特異的グリコーム解析を行った。(科学研究費補助金)
 - 5) O-GlcNAc プロテオームの網羅的解析を行うための試料調整法について検討を行った。(科学研究費補助金)
 - 6) ラット肝細胞の初代培養において、デキサメタゾンの添加、高細胞密度培養、EHS・Matri gel上での培養のような増殖が抑制される条件ではアネキシンA3の発現が抑制されることを明らかにした。
 - 7) 2% FCS存在下においてトロンボモジュリンは0.1 pg/mlでHUVECの増殖を約1.4倍促進し、その作用はトロンビンの阻害剤であるヒルジンによりコントロールレベルまで抑制され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)
 - 8) HuH7細胞のshRNAの発現系においてアネキシンA3の発現が顕著に低下し、部分的ではあるが細胞増殖が抑制されることを明らかにした。(厚生労働省がん助成金)
 - 9) 小胞体ストレスによる細胞組織障害を解析すると共に、小胞体ストレス関連のカパーゼの活性化を解析するための新規プローブ開発に着手した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)
 - 10) 血管内皮細胞および白血病細胞における新規プレニル化阻害剤FTIの作用プロファイルを解析した。(科学研究費補助金)

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究

- 1) トランスジェニック植物を利用して製造されるタンパク質性医薬品の製造方法に関して調査した。
- 2) アミノ基を介した抗体コンジュゲートの作製法について基礎的な検討を行った。また、組換えEGF受容体細胞外ドメインを抗原とした抗体遺伝子群を調製した。(国立機関原子力試験研究費)
5. MFタンパク質科学による創薬研究
 - 1) in vitroスクリーニングにより見いだしたFXR活性化化合物をマウスに投与し、in vivoでもFXRの活性化作用を示す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17年度も、引き続き国の違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さらに増加した。予算的には、無承認無許可医薬品監視指導関連の予算が平成17年度より本省で認められ、違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の麻薬指定調査の実施調査予算として支出委任されるとともに、国立医薬品食品衛生研究所の予算項目でも、新たに健康安全確保研究費が認められた。さらに、平成17年度の厚生労働科学研究費補助金特別研究事業として「麻薬の代替品として乱用が懸念される脱法ドラッグに関する研究」が、花尻室長を主任研究者として行われた。また、行政的には、脱法ドラッグ対策のあり方に関する検討会が開かれ、平成17年11月29日提言案が提出され、提言案に沿い、平成18年度国会で、違法ドラッグの規制強化が薬事法改正案に盛り込まれた。生薬部で行った業務は下に記すが、それ以外にも分析用標品の配布(41件)や、分析、構造決定関係の相談業務等、麻薬指定のための各種準備等、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。なお、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。

平成18年3月31日に第15改正日本薬局方が告示されたが、局方関連の研究業務に、生薬部は様々な形で関与している。生薬関連では14局と比較して新たに32生薬が各条に追加されたが、別に6漢方処方エキスが新規収載されたことは特筆すべきことである。

また、平成15年度からスタートした厚生労働科学研究「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価手法及び安全性確保等に関する研究」が終了し、698ページからなる「新一般用漢方処方の手引き案」(新210処方案)が完成した。また、同様に平成15年度～17年度の厚生労働科学研究「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)の有効性及び安全性等の評価に関する研究」で行われた「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査も終了し同報告(418ページ)も完成した。なお、これらの両研究は、どちらも引き続き平成18年度からの新規厚生労働科学研究で引き継がれることが決まっている。

当部では食品関係についても、違法ドラッグ、食薬区分だけでなく、基原植物の同定や分析法の確立等、天然物衛生化学の立場より研究参加を行っている。これらの研究のうち丸山研究員が行った「DNA解析を基礎とした違法キノコ及び食用色素の基原の鑑定に関する研究」は行政判断に直結する優れた研究成果として、2006年度の食品化学学会の奨励賞が内定している。

国際調和関係では、2005～2006年に日本がWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)においてCoordinating Member Partyとなったため、生薬部が事務局となり平成17年5月29日～30日に三田会議所でStanding Committee Meetingを開催した。また、国際協力として引き続きWHO、FHH、JICWELS等の活動等に積極的に関与している。

平成17年度の人事面の異動は以下の通りである。平成18年1月1日付けで生薬部第2室の室長として、東京理科大学薬学部助教授の袴塚高志博士が採用された。また、平成18年3月31日に任期付きの研究員であった系数七重博士が、任期満了に伴い退職し、武蔵野大学薬学部助手として転出した。なお、系数博士は、引き続き当部の協力研究員となった。また、平成16年9月15日より、協力研究者として在部したZhengzhou大学化学部の副教授であるDa・Peng Zou博士が、1年間の研究を終了し平成17年9月9日に帰国した。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、下村裕子東京理科大学名誉教授は、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17年8月29日～9月2日、KFDAにおいて「日本の違法ドラッグの流通実態」に関する講演を行うとともに、NISI Symposium & TIAFT 2005 meetingに参加するため韓国ソウル市に出張(花尻)、平成17年9月10日～17日に119th AOAC Annual Meeting & Expositionに参加するため米国オーランド市に出張(花尻)、平成17年10月2日～9日、イタリア、サレルノ市で行われた第4回“Selected medicinal plants”に関するWHO専門家会議に出席(合田)。同年11月7日～11日、中国、香港で行われた香港生薬規格に関する第3回国際助言委員会への出席(合田)。同年11月27日～12月2日、カナダ、オタワで行われた天然薬物の規制に関する国際協力のためのWHO専門家会議に出席(川原)。平成18年3月2日～4日、中国ペキンで行われたアジア研究教育拠点事業「生薬の標準化」に関するプロジェクトの打ち合わせ会議でペキン大学に出張(合田)。

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(91品目)についてアリストロキア酸の分析試験を行い、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

2. いわゆる健康食品のうち強壮効果を標ぼうする製品(「強壮用製品」)、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壮用製品139製品、瘦身用製品67製品76試料(1製品に複数の試料があるものを含む)、違法ドラッグ70製品である。これらのうち、強壮用製品25製品から分析対象化合物が、違法ドラッグ27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。また、麻薬成分が検出された違法ドラッグ製品2製品及びヨヒンビン含有が疑われた2製品については、別途分析を行い、結果を報告した。

3. 厚生労働省が横浜市で行った薬事法第69条第3項に基づく違法ドラッグ製品の立ち入り検査の収去物等、厚生労働省より分析依頼のあった製品(亜硝酸エステル含有違法ドラッグ製品7製品、その他64製品、計71製品)について、含有薬物の同定を行った。その結果、71製品中70製品から違法ドラッグ成分が検出された。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。

4. あへん(国産あへん16件、輸入あへん80件、計96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。

5. 新規鑑識用麻薬標準品として、2C・T・7塩酸塩10gを製造し、各種定性データと共に医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、鑑識用標準品として81化合物を管理し、必要に応じて全国の鑑識機関に交付した。

6. 違法ドラッグの麻薬指定調査のための標準試料の確保として、TMA・2他4製品の製造を行うとともに、MBDB塩酸塩、3CPP塩酸塩、ケタミン塩酸塩の確保を行い、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

7. MBDB、メチロン及びHMDMA等メチレンジオキシアニフェタミン系違法ドラッグについて、定性・定量分析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。

8. ED治療薬類似化合物(ホンデナフィル類)の定性及び定量分析法を作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

9. 監視指導麻薬課から依頼を受けた痩身を標榜する健康食品「天天素清脂こう囊」の分析を行い、フェノールフタレン、マジンドール、シブトラミンを同定した。また同様に依頼を受けた強壯を標榜する「ターミネーター」の分析を行いアミノタダラフィルを同定した。

10. 監視指導・麻薬対策課より依頼のあった健康食品「若の華」についてDNA並びに成分分析を行い、原料植物が*Pueraria candollei* var. *mirifica* (Basionym: *P. mirifica*, Leguminosae)であることを明らかにするとともに、含有成分9化合物(本植物に特有の活性成分4化合物を含む)を同定した。

11. プソイドバルデナフィル及びアミノタダラフィルについて定性、定量分析法を作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

12. 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。

13. 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。

14. 錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性確保手法の検討のため、プロファイル分析、形態分析(鏡検)、DNA解析について、プエラリア、コンドロイチン硫酸、ウコン、雪茶等それぞれ具体的な対象例を挙げて、一定の品質が保証されるための試験法を例示した。

15. 厚生労働省国際課国際協力室が行う、アセアン伝統薬製造品質管理研修に協力した。

16. 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、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)。

17. 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. 猪苓湯を用いて、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)を行うとともに、加味逍遙散、葛根湯及び猪苓湯のAURの結果の比較を行った。

2. 日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の最新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。また、昨年6月に東京で開催された第3回FHH Standing・Committeeに事務局として開催するとともに参加した。

3. 一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究では、疾病構造の変化に対応した新規処方の収載、基本処方と類方を組み合わせた処方記載、「証」の概念に対応した「しぼり」の導入、現代に即した効能・効果の見直し、日本薬局方に対応した構成生薬の表記等を特徴に持つ、「新一般用漢方処方の手引き案」(新210処方案)を完成させた。(以上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. 漢方処方の局方収載に際しトウヒ、キジツ及びキジツ配合処方の指標成分について検討を行った。その結果、キラルカラムを用いたHPLC分析を行うことで、naringinは生薬、漢方処方中での定量が可能であることが示された。さらに、フラバノン配糖体 neohesperidin の diastereomer の分離も naringin と同時に可能になった。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。

5. 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及びUPLC/MS分析を行い、各原植物の遺伝子型とエレウテロサイドBの有無の間に相関関係があることを明らかにした。(以上創薬等HS総合研究事業)

6. 生薬・延命草の確認試験法作成の基礎的検討を目的とし、原料植物である*Isodon*属植物の成分と基原種を、LC・MS分析及びDNA配列解析により調査した。その結果、中国産の延命草には、局外生規に不適なものが存在することを確認した。また、既存添加物「ヒキオコシ抽出物」についても同様の検討を行った。(以上創薬等HS総合研究事業及び、厚生労働科学研究費食品の安心・安全確保推進研究事業)

7. 医薬品の監視等の観点から漢方処方味の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。今年度は最も繁用されている漢方処方の一つである葛根湯について検討を行い、その結果、葛根湯独自の味に大きく寄与しているのはマオウであり、さらにカクコンの旨味とカンゾウの渋味が加わって、処方である葛根湯の味を構成していることが示された。

8. 「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される品目及び新規に専ら医薬品であるかどうか判断が求められた331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い、「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査報告を完成させた。

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、3種の新規iridoid誘導体及び1種のcucurbitacin誘導体を含む16種の化合物を単離し、それら構造を決定した。

10. 専ら医薬品として区分されるカガミグサの安全性を評価する目的で、日本において入手したカガミグサ (*Ampelopsis japonica* Makino) の成分研究を行い、リグナン配糖体、スチルベン系化合物、カテキン類などの化合物を単離し、それらの構造を決定した。

11. ヨーロッパの市場より入手したアルニカ関連製品について、*Arnica* 属全草試料との比較分析並びに、ヨーロッパ薬局方 (EP) に対応した分析を行った。その結果、フランスの薬局で購入した1製品が、*Arnica* ではなく、EPの純度試験法で混入を制限しているメキシカンアルニカ *Heterotheca inuloides* 由来のものである可能性が非常に高いことを示した。また、LC/MSの結果から、別な1製品は、EPで規定している *Arnica montana* ではなく、*A. chamissonis* Less., ssp. *foliosa* である可能性が示唆された。また、これらの結果は、DNAの配列解析による基原種分析でも支持された。

12. 無承認無許可医薬品の疑いのある健康食品に含まれていたED治療薬類似構造を持つ4化合物につき、ヒトPhosphodiesterase 5阻害活性試験を行った。その結果、これらの化合物が同程度に活性を示すことができることを明らかにした。さらに、これらの化合物の分析法についても合わせて検討を行い、10分以内に対象とした4化合物が良好に分離、検出できる系を確立した。(以上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研究事業)

13. 違法ドラッグ市場に流通する植物系ドラッグのうち、ダツラ、モーニンググローリー、ハワイアンウッドロー

ズについて、基原植物標品のDNA配列情報を整備すると共に、その情報に基づき、上記違法ドラッグの市場品の基原種鑑別を行った。その結果、上記商品の基原種は、概ね、商品名から予想される植物であった。

14. 強力なエストロゲン活性を有する植物ガウクルア (*Pueraria mirifica*) について、活性成分の分析法の開発を行うと共に、本法を実際に市場に流通している製品分析に応用し、ガウクルア含有を標榜する製品中の活性成分の含有量を検討した。ガウクルア標準植物試料の抽出物についてLC・MS分析を行った結果、代表的なイソフラボン類とともに、エストロゲン活性を有する特異成分 *miroestrol*, *deoxymiroestrol*, *kwakhurin* 及び *isomiroestrol* が検出された。本法を実際の製品分析に応用した結果、17製品中8製品のみ上記4成分が検出された。また、製品によってこれらの化合物の含量に大きな違いがあることが判った。

15. 健康被害が報告されたガウクルア含有製品について、DNA分析を行い、基原植物 (*Pueraria candollei* var. *mirifica* (Basionym: *P. mirifica*, Leguminosae)) を同定した。また、成分分析を行った結果、*P. mirifica* の含有成分9化合物(本植物に特有の4化合物を含む)を確認した。

16. 覚せい剤乱用歴推定における頭髪以外の体毛試料の有用性を明らかにすることを目的とし、実際の覚せい剤乱用患者について頭髪及びそれ以外の部位の体毛を採取して、体毛中メタンフェタミン及び代謝物アンフェタミンについてGC・MSを用いて分析し、各薬物濃度と患者の薬物使用歴を比較検討した。その結果、陰毛及びすね毛は頭髪に匹敵する濃度が検出され、覚せい剤の使用歴推定のための有用な分析試料であることが明らかとなった。またあわせて、MDMA、コカイン及び大麻使用が疑われる薬物中毒患者の頭髪試料についても、GC・MSを用いた毛髪中の各薬物の分析を行った。その結果、薬物の使用が疑われる時期に相当する頭髪の部位からMDMA及び代謝物が検出され、毛髪分析の有用性が示された。

17. 有色ラットに新規麻薬指定化合物MBDBを投与し、血漿中、尿中及び毛髪中薬物濃度をGC・MSにより検討した。血中から毛髪への移行性を示す指標として血漿中AUC値に対する毛髪中濃度の比[Hair]/AUCを求めたところ、MBDBはAP、MA及び他のメチレンジオキシフェネチルアミン系麻薬化合物と比較して高い値を示し、毛髪への移行性が極めて高いことが示唆された。このことから、MBDBは、ヒト試料においても過去の薬物使用歴を推定するための毛髪分析に適した薬物であると考えられた。また、本分析法をMBDB及びBDBを添加したヒトコントロール尿試料及び頭髪試料に応用したところ、十分定性分析が可能であることが示され、本分析法

はヒト尿及び毛髪試料にも適用可能であることが示唆された。

18. 水素原子の同位体 (^2H) 比をNMRにて測定するメタンフェタミンの天然同位体分別分析により、調製法の異なるメタンフェタミンを区別出来るかどうかフィージビリティースタディーを行った。

19. 国内の違法ドラッグ市場に流通する植物系ドラッグのうち、麻薬成分であるジメチルトリプタミンを含有すると思われる品目について、DNA分析による基原種鑑別及びGC/MSによる成分分析を行った。

20. 国内で採集された疑マジックマッシュルーム6検体について、DNA配列解析による種の鑑定を行った。その結果、5検体がサイロシン類を有する種であると推定された。

21. 違法ドラッグ成分メチロンについて、本化合物の将来的な法規制化を視野に入れ、分析用標準化合物を大量製造し、定性試験結果を示した。また、覚せい剤や他の代表的なメチレンジオキシフェネチルアミン系麻薬との各種識別法を提示した。

22. 違法ドラッグ成分メチロンのラット尿中代謝物を調査した。尿中からの薬物の抽出は、固相抽出法により、精度良く分析することが可能であった。また、メチロン投与ラット尿のメチロン及びその代謝物の分析をおこなった。

23. メチロンのラットにおける生体試料中薬物分析法及び生体内挙動(血中、尿中、毛髪中)を検討した。また、薬物の血中から毛髪への移行性の大きさを表す指標値として、薬物投与ラットの血中濃度時間曲線下面積に対する毛髪中薬物濃度の比 [Hair]/AUC 値を求め、覚せい剤やエクスタシー等、他の代表的な構造類似麻薬の値と比較した。

24. 違法ドラッグ製品について、近年新しく開発されたイオン化法 Direct Analysis in Real Time (DART) と精密質量分析 TOFMS (飛行時間質量分析) を組み合わせた薬物のスクリーニング法を検討し、製品の形態や含有化合物による影響を検討した。また、本分析法の結果を GC-EIMS (ガスクロマトグラフ/電子イオン化/質量分析) による成分分析法の結果と比較した。

25. 違法ドラッグ市場での流通が懸念される代表的な6種類の低級亜硝酸エステルの簡便な確認分析法を確立することを目的とし、ヘッドスペース注入法を用いた GC-MS 分析について検討を行った。また、確立した分析法を実際に違法ドラッグ製品の成分分析に適用した。(以上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研究事業、厚生労働科学研究費特別研究事業、健康安全確保研究費及び乱用薬物基礎研究費)

26. 既存添加物名簿収載品目リストに収載されている

「ハウセンカ抽出物」について成分検索を行い、新規ナフトキノ誘導体を含む19種の化合物を単離し、それらの構造を明らかにした。(以上厚生労働科学研究費食品の安心・安全確保推進研究事業)

27. 二酸化硫黄汚染が懸念され、かつ食品としても流通する可能性のある生薬15種72検体について食品衛生検査指針に収載される二酸化硫黄および亜硫酸塩類の定量法を適用し、二酸化硫黄の残留濃度を測定した。

28. 第十五改正日本薬局方の生薬等に関する規格について検討した。また、第十五改正日本薬局方第一追補新規収載候補生薬のうち8品目(カッコウ、ドクカツ、ニクズク、ハトムギ、ビャクゴウ、ヤクモソウ、リュウガンニク、ワキョウカツ)の基原植物について、鏡検により内部形態を把握し、鑑定するための規格案を検討した。

29. パキスタン市場に流通するセロリ種子のDNA分析を行った結果、セロリとは別のセリ科植物 *Seseli diffusum* が混入していることを確認した。

30. 宮内庁からの移管生薬について、これまで標本目録と照合出来なかった標本についてその由来等を検討した。

31. 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、再検討を行った。出現する組織が類似する生薬について、各々の組織ごとに比較検討を行い、鑑定のための特徴となりうる要素を検討した。また、全蝸末の鑑定基準となる組写真を作成し、鑑別をするための視点をまとめた。

遺伝子細胞医薬部

事務取扱 大野 泰雄
(前部長 山口 照英)

概要

内閣府総合科学技術会議や経済界も含め、より優れた医療を国民へ提供するとともに国内産業育成のために細胞治療薬(再生医療)や遺伝子治療薬等の先端技術応用医薬品の開発促進を図るべきとの提言が繰り返されている。特に、細胞治療(再生医療)の開発は、薬事法上の治験以外の臨床研究を含めて、ここ数年膨大な数に上ってきている。このような大きな期待もあって、医薬品としての品質・安全性確保を目的として細胞治療薬等の先端技術応用医薬品の治験前に課せられている確認申請に対する不満も高い。しかし、多くのケースでは確認申請に必須のデータ等がそもそも提出されておらず、それが結果的に審査の遅れをもたらしているという現状が、社会的には充分理解されていないように思われる。一方、人的な審査体制が不足していることも事実であり、先端

技術応用医薬品の開発促進のためには、阻害要因の1つのみを解決するだけでは不十分であり、総合的な方策が求められる。細胞治療薬や遺伝子治療薬等の承認が世界的にも進んでいないことから、これは我が国特有の現象ではなく欧米でも同様の現状に直面していると考えられ、このような先端技術応用医薬品を広く普及させるために超えなければならない「壁」ともいえる。

昨年、韓国で開発に成功したと報道されたヒトES細胞のクローン化技術に科学的根拠がないとの結論が出され、国際的に大きな話題となった。また、この研究開発の過程においても倫理的な問題があったことが指摘されている。このような事件が起きた背景として、先端医療技術開発の過剰な競争があるようにも思われる。一方、ヒト幹細胞を用いた臨床研究での有効性や安全性を確保するために設置された厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会」において今年初めに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」案がまとめられ、現在、本案に対する意見の公募も終了し、公布に向けての最終作業が進められている。本指針は、薬事法上の治験以外の臨床研究として実施される細胞治療や再生医療を適用対象としているが、このような指針が作成された背景としては、細胞治療や再生医療等の先端医療技術には未知・未経験の要素が多く、医療行為であっても医師の裁量だけでなく患者保護の観点から安全性や適切な有効性指標を求めべきという考えが底流にある。遺伝子治療を含めた先端医療にも用いられる製品の品質・安全性・有用性等の確保のための基盤技術開発が当部における重要な課題であり、得られた成果はより合理的な規制を行うために提言していく必要がある。また、先端技術医薬品の開発における倫理性の確保などの社会的な合意形成にも当部は積極的に関与していくことが求められている。

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し、ウイルス安全性の確保や細胞の品質・特性解析法の開発に関する有用な成果が得られつつある。一方、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の遺伝子治療専門家会議に参加し、腫瘍溶解性ウイルスに関するワークショップの開催や遺伝子治療薬の生殖細胞への伝達リスクに関するICH見解案の作成等の取り組みを欧米とともに進めている。また、国内における遺伝子治療の開発状況に関して、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て、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る。また、ゲノムアレイやプロテオーム技術を用いた体外診断用医薬品の実用化をめぐる動きも活発であることから、このような診断技術の評価に関する取り組みも国研として急務である。このため当部では新たな診断技術の品質確保や有効性・有用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、平成18年4月1日付で山口照英部長が生物薬品部長に配置換になった。平成18年2月1日付で田邊思帆里研究員が採用され、第2室に配属された。スレッシュ・ティルパッティ博士が平成17年10月1日に、また、細野哲司博士が平成17年11月1日にそれぞれ(財)ヒューマンサイエンス財団流動研究員として採用された。(財)ヒューマンサイエンス財団流動研究員であった竹本浩博士が平成17年6月30日付で退職された。

海外出張は以下のとおりであった。山口部長：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)；ICH遺伝子治療専門家会議出席(米国；平成17年11月6日～11月12日)。鈴木室長：第9回国際環境変異原学会サテライトシンポジウム出席(米国；平成17年8月29日～9月4日)；第2回中国伝統医薬品の近代化に関する国際会議出席(中国；平成17年9月24日～10月1日)。

業務成績

生物由来技術部会、医薬品等安全対策部会、同伝達性海綿状脳症対策調査会、医療機器・体外診断薬部会、血液事業部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の委員会、(独)医薬品医療機器総合機構における日本薬局方原案委員会等の各種委員会・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の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究として、ウイルスの高感度検出のためのポリエチレンイミン(PEI)磁気ビーズによるウイルス濃縮法を検討し、PEI磁気ビーズ単独では濃縮できないポリオウイルスが免疫複合体の形成により濃縮可能であること、また、ヒト感染性ウイルスのA型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスがPEI磁気ビーズで濃縮可能であることを明らかにした。CGHやSNPアレイを用いた染色体解析技術に関する検討を行い、これらが染色体のコピー数変化やヘテロ接合性の消失をゲノムワイドに検出するために有用であることを示した。未分化な幹細胞において特定の細胞への分化を予測するための細胞特性指標の探索を行い、発現量が心筋分化能と有意な相関を示す遺伝子群を同定する

とともに、脂肪細胞分化を制御する細胞膜イオンチャネルを同定した。(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、遺伝子治療薬の生殖腺への移行リスクを最小限にするための調査研究を行い、非臨床試験の実施スキームのあり方について現時点での国際的な合意点を明らかにした。遺伝子治療薬の新薬治験申請に必要な化学・製造・品質管理に関する情報について米国食品医薬品局(FDA)のガイダンス案を基に検討し、新薬治験申請における遺伝子治療薬の品質・安全性確保において考慮すべき点を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

3) アデノウイルスベクター及び増殖性ウイルス放出の高感度検出系の開発を目的とした研究として、アデノウイルスベクター及び増殖性アデノウイルスを効率よく細胞に感染させる方法を検討し、PEI磁気ビーズを利用した強制感染系により感染性を増強可能であることを明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金)

4) 細胞治療・再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究として、造血支持能をもつOp9細胞・Swiss・3T3細胞と支持能をもたないNIH・3T3細胞との間で形質膜画分の蛍光標識2次元ディファレンスゲル電気泳動解析を行い、得られた600前後のスポットから、Op9・Swiss・3T3に共通し、NIH・3T3よりも発現の高いたん白質として40個程度のスポットを見出した。(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、ウイルスの不活化・除去技術の開発に関する検討を行い、PEI結合カラムが生物由来製品のウイルス除去工程として適用可能なこと、また、ペンタデカフルオロオクタン酸によりエンベロープウイルスが効果的に不活化可能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、医薬品等製造工程中のろ過工程における異常型プリオンの除去効率に関する文献等を精査した結果、医薬品等の製造で通常用いられるろ過条件下では、孔径の小さなろ過膜(例えば15 nm)によるろ過が異常型プリオン除去に有効であること、等の傾向を具体的に明らかにした。医薬品等の異常型プリオン安全性を確保するための新たな方策として、最近報告されたウシやヒトの血液中に微量存在する異常型プリオンを検出するための試験方法が有望な候補の1つとなることを明らかにした。(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、多形核白血球の活性化に關するL-plastinとカルシウム結合たん白質

との結合様式について検討した。(一般試験研究費)

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、初期血管内皮前駆細胞(EPC)の産生するサイトカインの解析を行い、EPCがIL-8及びMCP-1の両ケモカインの極めて高い産生能をもつことを見出した。(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、好中球の分化・増殖に重要な役割を果たすサイトカインであるG-CSFのシグナル伝達カスケードにおいてPI3K・PKC ζ ・P70S6Kがその中心として機能していることを見出した。(一般試験研究費)

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、その機能的役割の詳細を明らかにした。(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の心筋細胞分化過程に必須となる細胞外マトリクス関連分子を同定し、インテグリン情報伝達系との関連性を示唆する結果を得た。(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、血管平滑筋における甲状腺ホルモンの生理的標的遺伝子としてmatrix GLA protein(MGP)遺伝子を初めて同定し、甲状腺ホルモンはMGPの発現調節を介して動脈硬化病態の1つで動脈瘤の原因ともなる血管の石灰化を抑制することを明らかにした。((独)医薬基盤研究所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、プロテオーム解析技術を用いて網羅的たん白質発現解析法を確立するとともに、発現に差異が見出されたたん白質の高感度解析法を確立した。((独)医薬基盤研究所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、Q-TOF型タンデム質量分析装置の特性解析を行い、網羅的プロテオミクス解析に向けた条件設定及びTOFマス依存的比較による選択的ペプチド同定法に関する検討を行った。(一般試験研究費)

2) 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、SNPs 検出用 GeneChip を使ったチップデータの評価を行うとともに、染色体コピー数変化検出への応用に関して検討を行い、Bac クローンを使ったアレイ CGH 法の結果との比較を行った。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

3) 非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発を目的とした研究として、安全性の予測に有効な尿中マーカーの検索を行うため、nano・LC・MS/MS 測定によりラット尿中のたん白及びペプチドを網羅的に解析するための試験系を構築した。(厚生労働科学研究費補助金)

療 品 部

部 長 土 屋 利 江

概 要

平成 17 年度は、改正薬事法が施行され、クラス の医療機器は、欧州の制度と同様の第三者機関による認証制度が導入された。この認証には、JIS 規格等が必要となり、JIS 等の迅速処理事業がスタートしている。リスクの高いクラス 及び の医療機器は、大臣承認により認可される。大臣承認医療機器は、総合機構によって審査され、必要な承認審査ガイドライン等の作成作業も行われている。これらは、いずれも、既存の医療機器を対象とした認証・承認のための規格・ガイドライン作りである。

ところが、我が国の医療機器の多くが、輸入品である。日本発の医療機器開発と審査を加速させるため、平成 17 年度から次世代医療機器評価指標作成事業がスタートした。本事業では、審査のための評価指標を厚生労働省が担当し、開発のための評価指標を経済産業省が担当することとなった。厚生労働省と経済産業省の合同検討会が 17 年度に 3 回開催されている。合同検討会において次世代医療機器 5 分野と各分野の次世代医療機器が決定された。厚生労働省と経済産業省との共同作業は、省庁の壁を越えた画期的な事業であり、大学、民間企業、関係省庁からの期待は大きい。

我が国では、日本人の体型にあった小型の人工心臓ポンプが複数の企業等で開発され、治験の段階にあること、再生医療においても、細胞シート工学技術などが開発され、治療効果のあるわが国独自の再生医療製品が実現可能となりつつあることなど、省庁の壁を越えて、専門家が力を合わせ、夢のある次世代医療機器の評価指標を作成し、開発・審査の迅速化をはかることという本事業の主旨において、関係者は一致した。先を行く医療機器をリードして、製品化させることに療品部は力を注ぐべき

であると常々考えており、次世代医療機器審査 WG の 5 分野において、その企画・運営の要となる事務局を療品部で担当することを提案され、その任を担うこととした。初年度においては、審査 WG の座長、審査委員、事務局担当者ともに、年度末の多忙な中、全力で報告書をまとめ上げた。

開発の早期の段階から、産官学による連携が重要であり、その趣旨で立ち上げたヒューマンサイエンス振興財団の官民共同研究「幹細胞等を用いた医療機器の開発と評価技術の標準化」が 2 年目を迎えた。研究成果発表会を 2006 年 2 月に開催した。これまで困難であった軟骨再生においては、新たな材料設計がキーポイントとなり、大型動物モデルでの成功とその評価技術において飛躍的な進展がみられた。

当部の柱の一つであるレギュラトリーサイエンス総合研究事業・医療機器・医療材料の安全性評価手法開発の研究成果発表会を 2006 年 3 月に開催した、関心の高い企業関係者の参加と活発な質問があった。当部の人員の少なさは、関係紙に紹介されており、企業・大学・独立法人の開発分野の人数に比して、異常と表現してもよい。たとえば、経済産業省・産業技術総合研究所の医療機器と再生医療分野のみに限っても 120 名の職員が在籍されており、療品部は、医療機器関連 4 室あわせて、たったの 8 名である。公務員の削減が一層叫ばれる中であっても、抜本的な増員対策を関係各位に願います。先端の機器の医療への貢献と医療機器産業の盛衰に関わる問題であるといっても過言ではない。

療品部で、17 年間熱き情熱をもって研究され、冷静かつ個性ある研究(特にラテックスアレルギーに関する研究など)をされた矢上健主任研究官が他界された。これからますます期待されていた矢先の出来事である。ご冥福をお祈りする。

人事面では、平成 18 年 3 月 1 日付けで、加藤玲子氏および迫田秀行氏が研究員として採用された。両氏の活躍を期待する。

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、新規材料により皮膚角化細胞の分化促進効果のシグナル伝達系を解析し、キーとなるシグナル分子を明らかにしつつある。

平成 16 年 4 月 1 日からナノ流動研究員として採用されている玉井将人博士が、既存のハイドロキシアパタイトを超える二つ目の新規セラミックスの開発に着手した。

平成 17 年 8 月 1 日付けで、東京工業大学からフシバイ博士がゲノム再生医療研究事業「感染リスク排除・同一性の確保・免疫反応・がん化等の抑制及び培地等による有害作用の防止に関する研究」のリサーチレジデントとして採用され、傾斜化技術による生体類似組織構築等を目的とした安全安心材料の開発に関する研究を行ってい

る。また、同研究事業で、平成17年8月1日付けでバヌ・ナスリン氏が、平成18年4月1日付けで、福井千恵氏が研究支援者として採用された。

土屋は、ASTM 2005年11月、2006年5月会議、ISO TC150韓国Gyeongju会議、土屋、松岡、中岡は、ISO TC 194オランダユトレヒト会議に出席し、国際標準化のための文書化作業に携わった。

業務成績

1. 家庭用品関係に関わる毒性試験

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17年度の分析法設定、分析法の改定、細胞毒性試験品目は以下の通りであった。

分析法の作成：ジエチルセバケート

分析法の改定：1)塩化水素又は硫酸、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム、2)トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物

細胞毒性試験：2-メルカプトピリジン・N-オキシドナトリウム、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジベンジルジチオカルバミン酸亜鉛。

2. 細胞・組織医療機器、国際調和、国内基準

国際調和

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（Gyeongju, Korea, 2005.10.10・14, 土屋）に出席した。ISO/TC194「医療機器の生物学的価」年次総会（ユトレヒト、オランダ、2005.6.27・7.1, 土屋、松岡、中岡）およびTC194 SC1会議（ロンドン、2006.4.3・7, 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「General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer」の文書化作業が引き続き行われた。

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。材料系、骨系分野から標準化が進んでいる。

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」ガラス会議（2005.11.8・10, 土屋）、トロント会議（2005.5.15・18, 土屋）では、3次元スキャホールド構造解析、分子量測定法、軟骨、皮膚、骨、心臓など重要な緊急性を要する標準化作業が先行している。ASTM F04の新企画、細胞シグナルのTFリーダーを依頼された。

国内基準

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17年は、再生医療品のin vivoとin vitroでは、異なる結果が得られる因子として、スキャホールド合成時に使用される触媒の影響評価を考慮することが重要であること、適用される細胞・組織により、その触媒の影響は異なることなどを明らかにした。原材料記載の段階で、触媒の構造と含量の明示は、必須である。著名な複数の癌細胞においても、軟寒天コロニー形成法でコロニーを形成しないことを再確認した。ヌードマウス移植試験は、腫瘍化リスクのある細胞において検査することは必須である。

3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

平成17年10月22日第3回医療機器フォーラムを開催した。

豊島 聡 医薬品医療機器総合機構審査担当理事の開会の辞、長尾 拓 国立医薬品食品衛生研究所長の特別講演「レギュラトリーサイエンスとは」が行われた。「製品実現を効率的に進めるためには（研究から臨床）」を第3回フォーラムのテーマとした。臨床研究から臨床試験までを医療機器審査管理室 山本室長、東野補佐、研究開発振興課 岡田課長補佐、医薬品医療機器総合機構 松浦審査役が講演、日本発小型人工心臓ポンプ開発と実用化の講演は感動を与え、リン脂質ポリマーバイオマテリアルの創製と産業化の講演は、熱意ある研究者の日夜の努力が企業を動かし、海外で多くの製品を上市していた。日本人の体型にあった小型の人工心臓ポンプの開発は、次世代医療機器評価指標作成事業・人工心臓審査WGの発足となり、開発者の努力と技術力はいかされた。本フォーラムの活動は、学会とは異なった実と魅力あるものとした。

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個別WG（EOG、埋植試験、動物組織安全性等）を開催した。TC194では、SC1（Medical Devices utilizing animal tissues and their derivatives）が設置されWG1～3までの三つの文書は、DIS Stageである。（2006年4月ロンドン会議、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）、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（土屋）、個別医療機器のJIS化（土屋、配島）、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法（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出席、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), 医療機器クラス分類・基準等検討小委員会, 医療機器承認基準等審議会(総合機構) 医療機器GLP評価委員会(総合機構), 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17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った(佐藤)。平成18年4月より医療機器GLP評価委員会が開催され, 毎月1回定期的に評価が行われている。平成18年5月29・31日GLP査察を行った(土屋)。

4. 次世代医療機器評価指標作成事業

平成17年度より5年間の予定で事業がスタートした。厚生労働省・経済産業省との合同検討会で, 具体的な次世代医療機器を決定する。再生医療, 体内埋め込み型材料, 体内埋め込み型能動型機器, ナビゲーション医療, リポゾーム等のデリバリーシステムの5分野において, 次世代型にふさわしい医療機器の評価指標を作成する5分野の審査ワーキンググループの企画運営等の事務局を療品部で担当し, 初年度の報告書を完成した(土屋, 佐藤, 配島, 中岡, 澤田, 加藤, 迫田)。

研究業務

I. 次世代医療機器評価指標作成事業

I-1 再生医療WG

温度応答性培養皿を利用して作製した自己骨格筋芽細胞シートを実際に医療機器として審査する場合の問題点を列挙し, 審査ガイドラインの作成のための参考資料として報告書にまとめた(移替予算)。

I-2 体内埋め込み型材料WG

生体親和性インプラントの評価指標を作成するために, その研究に携わっている医学, 工学の専門家の方々に依頼し調査及び討論を行った。まず, 対象を人工股関節に絞り, その審査ガイドライン案の作成に取りかかった(移替予算)。

I-3 体内埋め込み型能動型機器WG

人工心臓に関する問題点の抽出, 関連規格・基準及び海外における承認審査の現状調査, 国内外の心不全患者の動向調査, 総合機構及び関連企業へのヒヤリング等を実施し, 次世代型人工心臓を安全且つ速やかに末期的心不全患者へ応用するための審査ガイドラインの基礎を作成した(移替予算)。

I-4 ナビゲーション医療WG

ナビゲーション医療の問題点を抽出した後, 審査の迅速性・新技術に対する法的責任・技術革新に伴うガイドラインの更新などを念頭に置き, マトリクスを作成して, それをベースに検討を行った(移替予算)。

I-5 リポゾーム等のデリバリーシステムWG

リポゾーム等を用いた様々なデリバリーシステムの評価指標を作成するために, 抗がん剤デリバリー及び人工

酸素運搬体に関する専門家の方々に依頼し調査及び討論を行った。さらに, その結論を提言する報告書を作成した(移替予算)。

II. 医療機器・医療材料の安全性・生体適合性に関する研究

II-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

低線量の紫外線を長時間照射したPVCシートには細胞毒性及び染色体毒性が発現するが, 高線量の紫外線を短時間照射することにより毒性発現を伴わずに表面加工できることを見出した。低線量紫外線を長時間照射した際に認められる毒性はPVC又はDEHPから誘導される化学物質に由来することが明らかになった(経常研究費)。

II-2 医用材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

感受性物質投与によるマウスリンパ球の表面抗原の変化をFACSで解析した(厚生労働科学研究費)。

II-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

骨芽細胞の骨形成機能を促進する金属元素を添加した各種チタン合金の骨分化機能に及ぼす影響を正常ヒト骨芽細胞を用いて評価した(特別研究費)。

II-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・回収報告及び金属アレルギーを調査すると共に, 埋植用のNi関連合金を製造した(厚生労働科学研究費)。

III. 感染リスク評価に関する研究

III-1 感染因子含有材料のin vivo 動態評価手法の開発

皮下適用材料及び骨充填材料のLPS規格値を定量的に解析し, 腹腔適用材料についても同規格値を設定する必要があることを見出した。また, 抗LPS・抗菌剤の化学合成を行い, in vitro 抗菌活性とLPS中和活性を評価し, ゼラチン誘導体からの徐放システムを確立した(厚生労働科学研究費)。

III-2 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ホルムアル

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、ホ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)。

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

IV・1 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

5ヵ月間継代培養を続けたヒト間葉系幹細胞の染色体標本を用いてc-mycをプローブに解析した結果、増殖が殆ど停止する5ヵ月後の細胞では、培養開始直後に比べて異常頻度が有意に上昇していることが判明した(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

ヒト間葉系幹細胞(hMSC)がin vitroで継代培養を続けることによりその増殖能が低下し老化することを明らかにした。さらに老化に関わる遺伝子の一部を明らかにした(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

合成した機能性多糖からなるゲルと相互作用した細胞の分化挙動を検討した。また、細胞挙動がMTT試薬を用いた細胞数評価に与える影響を検討し、種々のMTT試薬による細胞数測定の有効性を評価した(HS受託研究費)。

4) 神経再生の評価技術開発

ヒト神経系細胞の評価系において、細胞の生存率に及ぼす影響について、2種の方法で比較し、簡単なMTT評価法では、正確でないことが判明した(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

ヒト心細胞への物理的ストレスで増加する老化に関連するサイトカインの産生を修飾多糖が抑制した(HS受託研究費)。

IV・2 感染リスク排除・同一性の確保・免疫反応・がん化等の抑制及び培地等による有害作用の防止に関する研究

1) ヒト間葉系幹細胞の癌化に対する危険性について

幹細胞の癌化の危険性について、in vitroの系で簡便に調べる方法を探るために、幹細胞と腫瘍細胞における遺伝子発現について比較検討し、指標となる遺伝子の候補をいくつか見いだした(厚生労働科学研究費)。

2) 組織工学用スキャホールドのエンドトキシン試験法

の確立と感染リスクの排除

ヒト単球様ライン化細胞 Mono Mac-6 株から誘導したLPS高感受性の亜株であるMM6-CA8を使用し、各種菌体成分及び固形材料に対する同細胞の応答性を評価した。また、ハイドロキシアパタイトに対するLPS吸着能を評価した(厚生労働科学研究費)。

3) 同種細胞再生医療における免疫反応制御と安全性確保のための監視システムに関する研究

移植待機中と移植後の抗HLA抗体を測定し、移植後の拒絶反応を含めた臨床的パラメーターとの関係を検討した(厚生労働科学研究費)。

4) 幹細胞の同一性検査に関する研究

骨髄由来間葉系幹細胞のマーカー候補遺伝子を同定した(厚生労働科学研究費)。

5) 血液幹細胞の培養工程・凍結保存等の高い安全性確保に関する研究

さい帯血の中の間葉系細胞の回収率はさい帯血の容量、分娩からフィコール分離までの時間が影響することが明らかになった(厚生労働科学研究費)。

6) 染色体異常、DNA損傷単一細胞除去による安全性確保技術に関する研究

個々の細胞のDNA構造正常性評価法を開発し、DNA保護を考慮した培養技術の最適化を目指し、single cell pulse field electrophoresis(SCPFGE)法を開発した(厚生労働科学研究費)。

7) 有害性作用を防止し有効性の高い再生医療用傾斜機能材料の開発に関する研究

特殊なシート上で、生分解性合成高分子と天然材料からなる傾斜化材料を作成できた。骨髄由来間葉系幹細胞のマーカー候補遺伝子を同定した(厚生労働科学研究費)。

IV・3 先端技術を活用した医療機器の評価に関する研究

1) 細胞組織利用医療機器のガイダンス案作成に関する研究

ASTMの軟骨の力学試験方法について調査した。ASTMでは、侵襲的で測定に時間のかかる方法を採用しているため、バイオ軟骨、再生軟骨を評価する方法として適切ではなかった(厚生労働科学研究費)。

2) 細胞組織医療機器の承認申請マニュアルに関する研究

in vitroとin vivoの結果の相違の溝を埋める因子を明確にし、それらを承認申請マニュアルとして記載すべき点について、細胞レベルと材料レベルで明らかにした(厚生労働科学研究費)。

V・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

V・1 ナノテクノロジーを利用した材料の生体に対する影響解析

2種類の細胞接着ペプチドを導入した多糖材料が細胞

機能に与える影響を検討すると同時に、各々のペプチド末端に蛍光色素を導入してナノイメージング手法による細胞・ペプチド間相互作用を検討した（厚生労働科学研究費）。

V・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り引き起こされるヒト皮膚角化細胞の分化促進に関わる遺伝子シグナルの一部を明らかにした（厚生労働科学研究費）。

V・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

石灰化を促進する無機イオンをハイドロキシアパタイトセラミックス構造中へ導入し、石灰化を促進する新規セラミックスの開発に成功した（厚生労働科学研究費）。

VI．インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

VI・1 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

眼内レンズ摘出事例のデータベースの維持を眼内レンズ屈折手術学会に依頼して行った（経常研究費）。

埋植心臓弁、ステントの埋植情報の追加入力、眼内レンズ摘出事例のデータベースの維持を各学会・医療機関に依頼して行った（経常研究費）。

VI・2 摘出インプラントの解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）。

VI・3 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

2005年までの米国の膨大な不具合報告のデータベースを構築すると共に、不具合の機器別傾向を明らかにした。同時に国内データについても集計を試みた（経常研究費）。

VII テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

VII・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

人工心臓弁置換した際の血栓形成の原因となる遺伝子を探るため、昨年度に引き続き新たに4遺伝子（計6SNP）を選択し、健常人のDNAを用いてタイピングを行った（厚生労働科学研究費）。

VII・2 パンヌス発生遺伝子解析に関する研究

異物反応応答性サイトカイン遺伝子を選択し、健常人のDNAを用いてタイピングを行った（厚生労働科学研究費）。

VIII．家庭用品に含まれる化学物質の安全性情報に関する研究

VIII・1 接触アレルゲンに関する情報の収集・提供に関する研究

1) 日本接触皮膚炎学会「アレルゲン解説書」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「アレルゲン解説書」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）。

VIII・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）。

VIII・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（厚生労働科学研究費）。

VIII・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。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(厚生労働科学研究費)。

IX. 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、引き続いて検討を進めた。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)。

X. 家庭用品中の化学物質の細胞毒性に関する研究

ニュートラルレッド法により、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

概要

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。9衛生研究所の協力を得て、50家屋の室内外空気中の窒素酸化物及びオゾン濃度について実態調査を実施した。また、家庭用品50品目について小形チャンバー法による放散試験を実施した。

医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、ユビデカレノン(コエンザイムQ10)含有化粧品を選定し、ユビデカレノン含有量の最大配合量が守られているか確認した。

水道に係わる分野では、水道水水質管理目標設定項目の農薬類としてあげられている101農薬の試験法について検討を行い、確度と精度がより高い方法を作成した。フェンチオンおよびその酸化生成物の分析方法とコリン

エステラーゼ活性阻害作用に対する影響を検討した。都市域を流下する河川や水再生センターの流入水、放流水を対象に、11種の医薬品の固相抽出・LC・MS/MS法による分析方法を確立し、存在実態や挙動を調査し、水道原水に影響を及ぼす発生源について考察した。また、浄水工程を想定した塩素処理による医薬品の挙動を評価した。多環芳香族炭化水素類6種の塩素置換体の分析方法を確立し、多環芳香族炭化水素類6種の塩素処理における生成挙動を明らかにした。

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管井戸の掘削地域として、チャパйнаワブガンジ地区チュナカリ村を選定し、ヒ素被害の21家族90名のヒ素被害状況並びに尿及び毛髪を採取し、尿中のヒ素代謝物、8-OHdG量並びにポルフィリンの測定と毛髪中のヒ素量の測定を行った。

人事面では、平成18年4月1日付で香川聡子主任研究官が採用された。平成18年7月1日付けで食品部の長岡恵主任研究官が食品部との併任の形で当部に着任した。千葉大学工学部内山茂久博士及び武蔵野大学薬学部大河原晋博士を昨年度に引き続き協力研究員として受け入れ、室内空気中化学物質の暴露評価並びに毒性発現機構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招へいしたTarit Roychowdhury博士は平成17年10月、2年間の研修を終了し、帰国した。

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。(環境省水・大気環境局大気環境課)

家庭用品50品目について小形チャンバー法による放散試験を実施し、70種類の揮発性有機化合物並びにアルデヒド類20化合物の放散量を測定した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、ユビデカレノン(コエンザイムQ10)含有化粧品を選定し、ユビデカレノン含有量の最大配合量が守られているか確認した。(医薬品審査等業務庁費、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

2) 化粧品に配合が禁止されている二硫化セレン及びモノフルオロリン酸ナトリウムの試験法を作成し、報告した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課)

3. 水質関係

1) 水道水質基準項目中のクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、

トリクロロ酢酸の3項目と、クロロジプロモ酢酸、ジクロロプロモ酢酸、プロモ酢酸の合計6物質について、LC/MSによる一斉分析試験方法を検討した。油類の分析方法に関して、国内外で使用されている試験方法の情報を収集し、整理した。(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199機関、水道事業体115機関および公的研究機関35機関に対して、アルミニウム、銅、1,4-ジオキサン、全有機炭素量(TOC)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) 水道水および水道原水に係るダイオキシン類の試験方法を見直し、改正に向けた改訂案の原稿を作成した。(食品等試験検査費、健康局水道課)

4) 全国の環境分析機関を対象として実施した、環境測定分析用統一試料による外部精度管理調査結果について、分析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) ダイナミックヘッドスペース・GC/MSによる家庭用品中揮発性有機化合物の網羅的分析法を確立し、20品目の家庭用品から放散する化学物質について調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) リモネンの酸化生成物である4・アセチル・1・メチルシクロヘキセンを合成し、加熱脱着・GC/MS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分析化学的研究

(1) Real-time PCRによるN・メチル・D・アスパラギン酸レセプターサブタイプ変異体mRNAの分別定量法を開発した。

(2) ピレスロイド系殺虫剤の解毒代謝に関与する加水分解酵素遺伝子をクローニングし、昆虫細胞による発現系を構築した。(科学研究費補助金)

3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) パッシブサンプラーによる室内外空气中オゾン及び窒素酸化物の全国調査を実施した。

(2) 12家庭において居間、寝室、台所及び浴室空气中のトリハロメタン濃度を測定し、暴露評価を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) 公衆浴場5施設で浴室内空气中のトリハロメタン濃度を測定し、レジオネラ対策としての塩素消毒によるクロロホルム生成の実態を明らかにした。(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) タール色素赤色226号及び赤色228号の定性・定量法としてTLCとHPLCの分析条件を確立するとともに、市販チークへの応用を検討した。

(2) 化粧品基準の改正により配合制限量が決められたユビデカレノンについて、種々化粧品中の分析法を開発した。

(3) 化粧品に配合が禁止されている二硫化セレン及びモノフルオロリン酸ナトリウムの試験法を確立し、市販シャンプー及び歯磨き中への応用を検討した。

(4) 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。

2) 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、ヒト皮膚線維芽細胞から成る三次元培養ヒト皮膚モデルに、硫酸ニッケル、塩化コバルト、シナムアルデヒドなど6種類の皮膚感作性物質及びSDS、DMSO、Tween20、Tween80の4種類の非感作性物質を暴露してサイトカイン放出量や免疫機能発現への影響を検討した。更に*in vivo*評価法であるLLNA(local lymph node assay)との相関性について基礎的検討を行った。

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の農薬類としてあげられている101農薬の試験法について検討を行い、確度と精度がより高い方法を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) フェンチオン、フェンチオンスルホン、フェンチオンスルホキシドおよびそれらのオキソン体について、GC/MSおよびLC/MSによる検査方法案を作成した。また、コリンエステラーゼ活性の阻害能を指標として、これらの物質の生体影響を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) 多環芳香族炭化水素類6種の塩素置換体のGC/MSおよびLC/MSによる分析法を確立し、多環芳香族炭化水素類6種の塩素処理における生成挙動を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

2) マウス幹細胞分化系を用いた環境汚染物質の発現影響評価系の構築

マウス幹細胞から神経系原始細胞、心筋原始細胞などに分化移行させるための培養条件を確立し、細胞分化移行の指標となる遺伝子の同定を行った。心筋原始細胞に分化したことの指標となる遺伝子としてGATA4遺伝子を同定した。GATA4遺伝子転写制御遺伝子を単離し、評価系構築のために使用するプラスミドを構築した。(環境省地球環境保全等試験研究費)

3) 医薬品の環境影響評価法に関する研究

医薬品の環境影響評価の対象となる医薬品の種別に関する案を作成し、生物蓄積性・濃縮性について環境影響評価のための指針に関する調査を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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細胞の白血球分化過程において、指標となるCD18の転写発現に及ぼす環境汚染物質について評価した。(科学研究費補助金)

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

都市域を流下する河川や水再生センターの流入水、放流水を対象に、11種の医薬品の固相抽出・LC・MS/MS法による分析方法を確立し、存在実態や挙動を調査した。それらの結果から、河川水中に存在する医薬品類の放出源を考察した。また、浄水工程を想定した塩素処理による医薬品の挙動を評価した。(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管井戸の掘削地域として、チャパイナワブガンジ地区チュナカリ村を選定し、ヒ素被害の21家族90名のヒ素被害状況並びに尿及び毛髪を採取し、尿中のヒ素代謝物、8-OHdG量並びにポルフィリンの測定と毛髪中のヒ素量の測定を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

5. 家庭用品、医療機器関係

1) 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

抗菌剤含有繊維製品からの人工汗、人工唾液、エタノール溶液、タンパク含有溶液など各種溶媒による溶出試験を行い、溶出溶媒の妥当性について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

2) 医療材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

感作性物質及び刺激性物質によるリンパ節細胞の活性化能についてマウスの系統差、並びにB細胞数及びCD4/CD8細胞数の変化について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 米 谷 民 雄

概 要

近年、食品の安全性に国民の関心が非常に高まっている。そのような状況のもとで、当部は全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関と協力体制を組み、わが国の総力を結集した試験研究体制の中心となり業務を遂行している。食品の安全・安心を確保するための規格・基準・表示等に関連して、標準分析法の設定や検知法の開発を国の中心となり遂行している。大阪支所食品試験部の廃止や農薬等のポジティブリスト制度の導入により、業務はますます肥大化している。加えて、スギヒラタケ、アガリクス、Bt10のような大きな事例を含め、突発事例への対処は後を絶たない。さらに、当部を経由して外部に委託される研究の数も大変多く、事務量も膨大となっている。当然ながら、各研究員個人が抱えている業務の数・量も半端なものではない。

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等の検出法の開発・評価、分析値の信頼性保証に関する研究などである。

人事面では、第一室の天倉吉章主任研究官が平成18年3月31日付けで退職し、松山大学薬学部にて助教授として赴任した。また、第四室の吉岡靖雄研究員が同日付けで退職し、大阪大学臨床医工学融合研究教育センターにて特任講師として赴任した。同氏の後任として千葉大学大学院薬学研究院助手の酒井信夫博士が平成18年5月1日付けで第四室研究員として採用された。近藤一成主任研究官は、スギヒラタケの成分分析や健康食品を担当するため、平成17年4月1日付けで第二室から第三室に配置換えになった。長岡恵主任研究官は、食品中の有害金属に加えて環境中の有害金属も担当するため、平成17年7月1日付けで環境衛生化学部に配置換えとなり、引き続き食品部併任となった。渡邊敬浩研究員は、平成17年10月1日付けで主任研究官に昇格した。また、組換え食品の遺伝子解析及びアレルギー性評価に係わる研究業務の強化に伴う増(5年後見直し)の見直し解除が認められた。科学技術振興事業団重点支援協力研究員の佐藤雄嗣氏が平成17年12月31日付けで退職した。食品の安心・安全確保推進研究事業リサ・チ・レジデントの菊地

博之氏が平成18年3月31日付けで退職した。このように、この一年間に大きな異動があった。

海外出張としては、米谷民雄部長（平成17年8月20日～8月28日）及び堤智昭主任研究官（平成17年8月20日～8月28日）がダイオキシン国際会議2005（25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants & POPs）で研究成果発表のため、トロント（カナダ）に出張した。同部長（平成17年9月8日～9月17日）が第11回高分子金属錯体に関するIUPAC国際シンポジウム（11th IUPAC International Symposium on Macromolecule·Metal Complexes）で研究成果発表のため、ピサ（イタリア）に出張した。また、同部長（平成18年2月5日～2月12日）は第9回クロマトグラフィーの応用技術に関する国際シンポジウム及び第8回抽出技術に関する国際シンポジウム（HTC·9/ExTech 2006）で研究成果発表のため、ヨーク（英国）へ出張した。宮原誠室長（平成17年7月30日～8月6日）は第28回国際ESRシンポジウム参加のため、デンバー（米国）に出張した。穠山浩室長（平成17年9月10日～9月17日）は第119回AOACインターナショナル年会でシンポジウム招待講演のため、また松田りえ子室長（平成17年9月10日～9月17日）及び渡邊敬浩主任研究官（平成17年9月10日～9月17日）は同年会で研究成果発表のため、オランダ（米国）に出張した。近藤一成主任研究官は2nd International Symposium on Recent Advances in Food Analysisで研究成果発表のためケベック（カナダ）（平成17年10月8日～10月15日）へ、51st International Conference on Analytical Sciences and Spectroscopyで研究成果発表のため、プラハ（チェコ）（平成17年11月1日～11月6日）へ出張した。佐々木久美子室長（平成18年4月18日～4月21日）は残留農薬等のポジティブリスト制度説明会で講演のため北京（中国）に出張した。松田りえ子室長（平成18年5月14日～21日）及び渡邊敬浩主任研究官（平成18年5月14日～21日）は第27回コーデックス分析法サンプリング部会に参加するため、ブダペスト（ハンガリー）に出張した。堤智昭主任研究官（平成17年10月8日～平成18年7月1日）は米国カリフォルニア大学デービス校環境毒性学研究室でのダイオキシン類に対する高感度レポーターゼンアッセイの開発に関する研究のため留学中である。

業務成績

1. 残留農薬基準ポジティブリスト制度施行に向け試験法整備を目的として、地方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による農産物、畜水産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・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

2. 残留農薬通知試験法として、GC/MS一斉試験法、

LC/MS一斉試験法及び各種の個別試験法を作成した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

3. 残留動物用医薬品の試験法を検討し、クロルプロマジン試験法、ピルリマイシン試験法を作成した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

4. 畜水産食品に残留する抗生物質、合成抗菌剤、寄生虫用剤、ホルモン剤等の分析法を作成した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

5. 食品中の無機ヒ素の選択的試験法の開発及び実態調査を、無機ヒ素摂取量に寄与の大きいと予想されたヒジキ、米、飲料水を対象に実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

1) ヒジキでは、調理品を含めたヒジキ中の無機ヒ素量、戻し過程における無機ヒ素減少率について解析した。

2) 米中の無機ヒ素定量法につき、還元気化・コールドトラップ・原子吸光法及びHPLC/ICP·MS法を採用し、ヒ素をほぼ100%抽出するための方法を確立した。

3) 飲料水については市販飲料水66種中のヒ素を化学形別に定量した。

6. 食品中汚染物質の公定試験法の見直しを、清涼飲料水中ヒ素及びスズの試験法、玄米中カドミウム試験法、農産物中鉛及びヒ素試験法について実施し、試験法ができあがったものについてはコラボレーションを行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

7. 野菜中の硝酸塩の季節変動に関する調査報告を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

8. 弁当中の芳香族炭化水素に関する実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

9. 食品中のフランの一日摂取量を調査するために、油脂成分を多く含む食品中のフランを分析した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

10. トリプトファン製品等によるEMSに関して、2005～2006年に報告された論文を検索し、内容を整理した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

11. 小麦製品からのクロルピリホスメチル摂取量に関する調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

12. モンテカルロ法による鉛摂取量の推定を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

13. 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)。

14. 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法が正確に運用されているか、また運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、参加30機関の遺伝子組換えトウモロコシ定量の外部精度管理試験を実施した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課新開発保健対策室)。

15. 加工品中の遺伝子組換えダイズの定量モニタリング調査を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

16. スタック品種トウモロコシを含む試料に対応した新しい検査法を導入する際の影響に関する調査を行った。一般に流通しているトウモロコシのスタック品種の流通実態に関する調査を実施し表示制度への影響を調査した。また理化学的な検査の信頼性評価のみならず、検査粒数, サンプリングの方法等について統計学的な考察を加え, 様々な観点から検査の方法について検討し, 科学的な判定基準を設定した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

17. 安全性未承認遺伝子組換えナタネの検知技術開発を目的とした基礎的検討を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。

18. 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を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

19. 医薬食品局食品安全部基準審査課主催の, 食品に残留する農薬等のポジティブリスト制度導入に伴う試験法説明会において, 開発した試験法について解説した(平成18年1月)。

20. 食品衛生登録検査機関協会の残留農薬・残留動物用医薬品研修会において, ポジティブリスト制度のために開発した試験法について解説した(平成18年3月)。

21. 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会(平成17年8月)において, 測定の不確かさの推定について講習を行った。

22. 保健医療科学院食品衛生管理コース(平成18年1~2月)において, 講義を行った。

23. 薬事・食品衛生審議会の農薬・動物用医薬品部会, 食品規格部会, 添加物部会, 新開発食品調査部会, 表示部会, また, 残留農薬等分析法検討会, 残留農薬等公示分析法検討会, 特別用途食品(個別評価型病者用食品)評価検討会, 食品添加物安全性等評価検討会(以上厚生労働省医薬食品局食品安全部), 食品の表示に関する共同会議委員(厚生労働省・農林水産省合同)や外部精度管理調査評価委員会(厚生労働省委託)に協力した。他省庁関係では, 食品安全委員会専門調査会(内閣府), 中央環境審議会土壌農薬部会農薬専門委員会, ダイオキ

シン類環境測定調査受注資格審査検討会(環境省), 農業資材審議会農薬分科会, 農業資材審議会飼料分科会, 農林物資規格調査会, 動物用抗菌性物質製剤調査会, 動物用一般用医薬品調査会, 動物用医薬品再評価調査会, 動物用医薬品残留問題調査会, 飼料分析基準検討会, ISO/TC34/WG7遺伝子組換え分析法専門分科会, 科学的食品表示検証技術確立推進委員会(以上農林水産省, 農林水産省委託), 化学物質魚介類汚染調査検討会(水産庁委託), 内分泌攪乱化学物質等による食事調査技術検討会(環境省委託)に協力した。

研究業績

1. 加工食品中の残留農薬分析法の開発に関する研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

分析対象農薬を約60農薬から約180農薬に拡大するとともに, より精製効果の高い方法について検討し, 簡便で迅速な植物油中の残留農薬GC/MS一斉分析法を開発した。また, 開発した植物油の残留農薬GC/MS一斉分析法に大量注入・GC/MS法を適用しその有用性を示した。更に, 製粉化穀類, 果実果汁, 乾燥果実及びトマト加工品中の残留農薬GC/MS一斉分析法を開発した。

2. 食品中ダイオキシン類分析の迅速化・信頼性向上に関する研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

魚中のダイオキシン類分析のスクリーニング法として, 2種類の市販バイオアッセイキット(EnBio PCB ELISAキット及びAhイムノアッセイキット)を組み合わせた測定法を検討した。

3. ダイオキシン類の摂取量等に関する研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

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16年度調査では1.41 pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした。

4. 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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

魚介類のダイオキシン類汚染実態調査を行った。また, ダイオキシンの浄化技術として, 植物の膜輸送システム(ABC膜タンパク質の排出機構)の適用性について予備実験を行った。

5. 電子線による照射食品の検知に関する研究(国立機関等原子力試験研究)

シクロブタノン法を中心に検討し, 牛, ぶた, とりなどの獣肉類について, その適用が可能である事が分かった。

6. 放射線照射食品の検知に関する研究 TL法(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

都立産業技術研究所と共同で, 香辛料やハーブ類を中心にTL法について分析法の手順等を検討し, その原案

を作成した。

7. 放射線照射食品の検知に関する研究 微生物法（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

30種類以上の香辛料について，照射，非照射の試料中の耐熱細菌や一般生菌数を測定することにより，数kGy照射された香辛料の検知が可能であることが分かった。

8. アレルゲンの抗原解析及びその低減化に関する研究（厚生労働科学研究費，免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

1) ニジマスコラーゲン $\alpha 2$ 鎖の主要なIgE結合エピトープの絞込みに成功した。

2) 甲殻類アレルギー患者の一部はアルギニンキナーゼのほかに20 kDaの新規アレルゲンを認識した。

3) アニサキス新規アレルゲンを同定し，そのリコンビナント体がアニサキスアレルギーの診断・治療に応用可能であることが示唆された。

4) スルメイカ・トロポミオシンはメイラード反応の進行に伴って，ペプシン消化性が低減した。しかし，メイラード反応により起こったアレルゲン性の低下は，ペプシンによるTMの消化後も維持されていた。

5) ふきのとうのアレルゲンとして，22 kDaと10 kDaの2つの強い抗原を見出した。

6) 病害被害を受けたリンゴにおいてアレルゲンタンパク質の増大が認められた。

7) ダイズの油脂や乳化剤の存在下で腸管からのアレルゲン吸収が著しく増加し，逆に食物繊維存在下で抑制されることが明らかとなった。

8) ピーナッツの主要アレルゲンAra h1の立体構造解明を目的に，リコンビナント体を大腸菌で作製し結晶を得た。

9) そばのアレルゲンに関して加熱処理によりペプシン消化性が低下することが判明した。

9. バイオテクノロジー - 応用食品の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 安全性未審査遺伝子組換えトウモロコシ(Bt10系統)を対象とした検知技術の開発

遺伝子組換えトウモロコシ(Bt10系統)は安全性審査に諮られていないことから，国内流通が禁止されている。そこで，Bt10系統特異的検知技術の開発と標準化を試みた。

2) 安全性未審査遺伝子組換えコメを対象とした検知技術の検討

安全性未審査遺伝子組換えイネの検知を目的に，発現タンパク質であるCry1Acタンパク質を標的タンパクとするラテラルフロー法が，コメを対象とした検知に適用可能であるかの検討を行った。

3) LightCycler systemを用いた遺伝子組換えダイズ定量

分析法の改良

安全性審査を終了した遺伝子組換え作物を対象とした定量分析法として，LightCycler systemを用いた定量PCR法の改良について検討した。

4) ABI PRISM 7500を用いた遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズを対象とした定量分析法の開発

遺伝子組換え作物を対象とした定量PCR法の適用可能機種拡大を目的に，複数挙げられる定量PCR機器のうち比較的安価なABI PRISM 7500を用い，遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズを対象とする定量PCR法について開発を検討した。

5) 新たに安全性審査を終了した遺伝子組換えトウモロコシ(3系統)を対象とした定量分析法の開発とT25系統を対象とした定量分析法の改良

2001年以降に安全性審査を終了した遺伝子組換えトウモロコシ5系統のうち，MON863，NK603，TC1507系統及びT25系統を対象に新たな定量PCR法を開発し，その標準化を行った。

6) シリカベースレジソタイプキットを用いたダイズからのDNA抽出法の改良

シリカベースタイプレジソタイプキット法をより短時間かつ安価に実施可能とすることを目的に改良を検討した。

10. 組換えDNA技術応用食品検査の信頼性確保に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

精度管理上管理すべき要因の一つとして，異なるDNA抽出法が分析結果に与える影響について明らかにすることを目的とし，各DNA抽出法を用いて抽出されたDNAの質ならびに収量，DNA分解の程度，さらに定量PCR法により得られた分析結果(定量値)について詳細な解析を行った。

11. 食品中に含まれるアレルギー物質の検査法開発に関する研究（厚生労働科学研究費，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) ダイズELISA法の開発の検討に関して，ダイズアレルゲンのひとつであるGlymBd30Kをターゲットとした抗体を調製し，サンドイッチELISA系を構築した。

2) クルミの2Sアルブミンを高純度(95%以上)に精製し，その精製抗原をウサギに免疫して得られた抗血清を2Sアルブミンで固相化したカラムに通し，特異抗体を得た。その抗体を固相化し，一部を酵素標識してサンドウィッチの系を試作した。

3) ダイズPCR法の検討において，検出限界及びダイズ特異性の検証によって1対のダイズ検知プライマーを選抜した。このプライマーはGlycine max repetitive sequenceを検知するもので，検出限界は小麦粉中のダイズ粉の混入量として10 ppm(ダイズタンパク質とし

て3.5 ppm)であることが確認された。

4) エビPCR検知法に関して、甲殻類のエビとカニのうち、エビの確定試験法に必要とされる性能を有するPCR検知法を開発した。

5) 水晶発振子を用いたバイオセンサー法による食物アレルギーの簡易測定法の開発の基礎的検討を行った。

6) キウイ検知のための指標タンパク質として、主要アレルギーであるアクチニジンを選択し、サンドイッチELISAによりアクチニジンを感度良く検出できるようになった。

7) マタタビ属の植物ならびにその近縁植物、各種果物の遺伝子配列を解析して、キウイPCR検出のための検知用プライマーを設計した。

8) 食品中のエビ・カニの検知法の開発研究を行った。

12. 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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

1) UV・HPLC法を用いたアガリクス茸(*Agaricus blazei* Murrill)を含む健康食品製品中のアガリチンの簡易分析法を開発した。

2) アガリクス茸を含む食品摂取によるリスク評価を行った。同じ*Agaricus*属であるマッシュル・ム(*Agaricus bisporus*)とそれに含まれるフェニルヒドラジン誘導体の毒性情報から、アガリクス茸のリスク評価を検討した。

3) アガリチンの体内動態を解明するため、合成アガリチン標準品をマウスに投与し、血中への移行をLC/MS/MS法を用いて経時的に分析した。

4) アガリクス中の細胞毒性成分について検索し、数種のエルゴステロール類を単離したが、強い毒性を持つ化合物は見つからなかった。

5) アガリクス健康食品中の有害成分とされるアガリチンと関連化合物について、特別な試料前処理を必要としないDMEQ・COCl₂を用いた簡便・選択的・高感度な一斉分析法を確立した。

6) アガリクス健康食品及びアガリクス茸を含めたキノコ類につき、ICP発光分光法により有害・必須金属濃度を分析した。アガリクス健康食品中のCdの存在状態を調べるために、Cd濃度の高い製品につきHPLC/HR・ICP・MS法を用いて、キノコ中の有害・必須金属の化学形や存在状態につき解析を行い、Cdはキノコ中でタンパク質に結合していることが示された。また、Cd濃度が高かった健康食品につきフォローアップを行ったところ、Cd量が昨年度の指導のとおり値が低いことが示された。

13. スギヒラタケの有害成分に関する研究(厚生労働科学研究費, 厚生労働科学特別研究事業)

1) スギヒラタケ成分の天然物化学的研究においては、スギヒラタケ中のUV検出成分として、3種の新規共役ケトン型脂肪酸を単離した。平成17年度産試料中には

分子量610と考えられる成分の減少以外に、低分子成分の年度差はほとんど見られなかった。PC12細胞に対して毒性を発現する成分は見られなかった。

2) スギヒラタケ成分の衛生学的研究においては、スギヒラタケ中のシアニオン及びチオシアン酸イオンを初めて定量した。平成16年度産は17年度産に比べ、比較的高値で検出されたと考えられた。また、新規スギヒラタケレクチンの詳細な糖結合特異性を解明し、赤血球表面などに含まれるポリラクトサミン鎖及びそれを含む糖タンパク質との相互作用を定量的に示した。さらに、メタボローム手法を用いてスギヒラタケ中に含まれている代謝産物を網羅的に分析し、採取地域による代謝産物の差を検出し、その差異を地域間で比較することにより、原因成分の推測を行った。

14. 特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

1) 食品機能成分中で高分子物質のような消化管から吸収困難な健康食品の有効性の機序を解明することを試みた。今年度は機能成分の例としてリンゴプロシアニジンの有効性を題材に種々検討した。ACTは食物抗原経口感作を抑制し、食物アレルギー・状態成立への誘導を阻害する可能性が示唆された。DSS誘発性大腸炎モデル・オキサゾロン誘発大腸炎モデルを用い、リンゴプロシアニジンの大腸炎発症抑制作用を検討したところ、ACT摂取は両モデルとも大腸炎発症抑制効果を示した。

2) 健康食品として用いられているウコン属植物の成分をLC・MSによる分析で総体的に把握するとともに種間並びに種内での成分の変異の程度を明らかにするために、ウコン32系統を同一条件下で栽培し、成分分析用の根茎のサンプルを調製した。

15. 日常食の汚染物質摂取量及び汚染物モニタリング調査研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

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44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カ所各食品を通常の調理法に従って調製したトータルダイエツト試料中の汚染物濃度を測定して、1日当たりの汚染物摂取量を推定した。

16. 魚介類中のメチル水銀試験法の改良に関する研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

魚介類中のメチル水銀の公定分析法の改良を行うため

に、環境省法をベースにした方法について検討し、さらに、昨年度検討した改良法で検量線用の標準溶液を試験溶液と同様の操作で調製する方法について検討した。

17. 乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の暴露調査に関する研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

乳幼児は成人とは食品の摂取形態が違うことから、食品中に含まれる化学物質の摂取量推定においては、成人の摂取量調査とは別に評価しておく必要がある。そこで、無機化合物として無機ヒ素を、有機化合物としてフランを選び、分析法の文献調査および分析法の検討を実施し、フランについては代表的な粉ミルクとベビーフード製品につき、予備的な実態調査を実施した。

18. 食品中に残留する農薬等の規格基準に係わる分析法における不確定要素に関する研究(厚生労働科学研究費, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

1) 農薬等の分析値の不確かさ推定法に関して調査を行った。

2) 標準添加法の不確かさ及び検出限界を推定する方法を確立した。

19. 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外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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)。

2) FUMI理論により推定したクロマトグラフィピーク面積の標準偏差の信頼性に関する研究を行った(HS財団受託研究)。

3) 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)。

20. 酸化的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などとの比較を含め、骨髄細胞の必須元素やSH酵素を中心に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食品添加物(国際汎用添加物)の国主導による指定に向けた検討、さらに既存添加物の安全性の見直し等の業務に追われた。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、平成17年5月の最終検討委員会をもって第8版の改訂作業を終え、平成18年度中の告示に向けて最終の整備を行った。国際汎用添加物の指定、既存添加物の新規収載等をはじめ、近年の添加物問題への対応の多大な成果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ついて試験法の大幅な改正を含む改正案を作成した。それを基に平成18年3月告示改正が行われた。

人事面では、平成18年1月1日付けで伊藤裕才博士が第二室研究員として採用された。

海外出張としては、河村葉子第三室長が第65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17年6月5日~18日)に出張した。

杉本直樹主任研究官が平成17年10月1日より平成18年3月31日まで米国食品医薬品局(FDA)・食品安全応用センター(CFSAN)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、BHT, BHAについてHPLCによる定量法を検討した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 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1機関, 指定検査機関4機関の参加により、スーダン色素及びパラレッドの分析法を策定した(未指定添加物対象対策費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。

(3) 国際的に汎用されている食品添加物の指定に向けた規格基準及び試験法の設定では、アスコルビン酸カルシウム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・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(4) 食品添加物中の残留溶媒分析法に関する研究では、ヘッドスペース・GC法と蒸留・GC法について比較検討を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(5) 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、栄養強化剤及び乳化剤の摂取量調査を実施した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(6) 食品添加物の規格基準の改良では、タール色素の確認試験について検討した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(7) 第8版食品添加物公定書作成検討会での審議結果を反映させて、第8版食品添加物公定書案の内容及び表記を整備した(一般試験研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(8) ポリ乳酸の個別規格設定のため, D体含量, 分子量, 粘度などの基本的な性状について試験を行うとともに, 現行の合成樹脂の規格基準に準じた蒸発残留物, 過マンガン酸カリウム消費量, 金属溶出量などの試験を行った(容器包装規格基準等作成費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(9) ガラス, 陶磁器, ホウロウ引き製器具・容器包装の規格及び試験法の見直しのため, 市販のガラス, 陶磁器, ホウロウ引き製品について溶出試験を行い, カドミウム, 鉛などの溶出量を調査した(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

(1) 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の継続, 香料化合物245品目の個別規格化の検討及び129品目の自主規格の完成, 香料データベースへの欧米の情報の追加等, 国際整合に向けたツールを充実させた。残留溶媒試験へのHS・GC法の適用性を検討し, 赤外吸収スペクトル測定法の最適化の重要性を示した。規格分析法へのNMRの利用では, H・NMRが含量の推定に応用可能であること等を示した。食品添加物の食品中での消長, 変化を追跡する研究は, ソルビン酸及び次亜塩素酸ナトリウムについてを実施した(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) 既存添加物の成分と品質評価に関する研究

既存添加物の多くで公的品質規格が未整備なままである。特に成分研究が遅れている酸化防止剤, 苦味料, 増粘多糖類, ガムベースに重点を置き, 添加物の有効性(活性)を測定する手法を積極的に利用することによって含有成分を解析し, 品質評価の指標となる成分を明らかにするとともに, 既存添加物製品の品質や機能特性を簡便に評価する方法を開発する研究を開始した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(3) 既存添加物の成分規格の設定に関する研究

新たに流通が確認された既存添加物品目の成分研究を行った。グレープフルーツ種子抽出物流通品の成分研究を行った。また, グレープフルーツ種子抽出物が配合された市販製品の成分組成を分析調査した。食品添加物公定書未収載の既存添加物の業界自主規格試験法の妥当性を検証・評価した。

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) キャップシーリング中のセミカルバジドに関する研究

瓶詰食品のキャップシーリングの発泡剤であるアゾジカーボンアミド及びその分解物であるセミカルバジドについて, 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)。

(2) 器具・容器包装の規格基準のハーモナイゼーションに関する研究

ガラス, 陶磁器, ホウロウ引き製品の規格基準をISO規格と整合化する場合の問題点等を検討し, 改正原案を作成した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(3) 紙製器具・容器包装の安全性確保に関する研究

紙製品の自主規格作成に向けて, ポジティブリストについて検討を行い, 古紙の回収, 再生方法, 紙中のダイオキシン, PCB等について調査を行った(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

(4) 合成樹脂のリスク評価法に関する検討

合成樹脂のリスク評価法のうち暴露量の推定法について, 米国FDA, 欧州委員会, 国内の業界団体等の方法を調査した(食品安全委員会)。

3. 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指針」の英訳版を作成した。さらにパラメトリックリリースの適用促進を目指して「最終滅菌法による無菌医薬品の製造指針(案)」の高圧蒸気滅菌部分を作成した。新しい最終滅菌法としてパルス光照射を取り上げ, その滅菌効果を菌種及び容器・容量について検討した。細菌迅速試験法を日局に取り込むに当たり, 試験法の再現性, 精度, 感度, ラボ間のばらつき等の検証を行い, 蛍光活性染色法やマイクロコロニー法が, 迅速かつ簡便な細菌試験法として実施可能であることを実証した。また, 日局指定菌株5株及び8株について, それぞれ抗菌剤及び抗生物質に対する感受性測定により, 特性と維持管理に関する研究を行った。(厚生労働科学研究費, 医薬食品局審査管理課)

(2) エイズ医薬品候補スクリーニング研究

1企業, 7大学及び1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5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32の物質に活性が認められた。また昨年度の陽性サンプルにつき作用機作の検討を行った。新規スクリーニング法として開発したGFP発現を指標とする方法, 及びリアルタイムPCR法を応用した方法の検証を行い, 抗HIV剤スクリーニングへの応用が可能で

あること、さらに、後者は新たな作用領域の推定にも応用できることがわかった。(厚生労働科学研究費、医政局研究開発振興課)

食 品 衛 生 管 理 部

部 長 山 本 茂 貴

概 要

平成17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、貝毒検査における精度管理に関する研究、遺伝子組換え微生物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)食品由来の2類感染症のリスクアセスメントモデル構築に関する研究、5)食品の微生物学的リスク評価に関するを行った。人事面では、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。山崎学博士と石和玲子博士を賃金職員として採用した。岡山県、岡山市などから全部で7名の研究生、実習生1名を受け入れた。海外出張に関しては、山本茂貴部長、五十君静信第1室長は平成17年9月3日から9日までオーストラリアで開催された第13回カンピロバクター・ヘリコバクター及びその類縁菌の国際ワークショップに参加した。五十君静信第1室長はその他に、平成17年8月28日～9月2日までオランダで開催された第8回乳酸菌シンポジウムに参加した。春日文子第3室長は、平成17年4月10日から16日までマレーシア国クアラルンプールへ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派遣、平成17年10月30日～11月11日までアメリカ、ウィンターグリーン国際食品微生物規格委員会年次会議出席、平成17年12月6日～12月10日までイタリア、ローマの食品微生物学的リスクアセスメント国際教材に関する評価会議出席、平成17年12月14日～12月19日までアメリカ、ホノルルの環太平洋化学会(International Chemical Congress of Pacific Basin Societies(Pacificchem 2005))における

シンポジウムでの講演、平成18年2月19日～2月24日までオーストラリア、シドニーの第2回国際食品微生物学リスクアセスメント学会プレカンファレンスワークショップ(2nd International Conference on Microbial Risk Assessment: Foodborne Hazards. Pre-conference workshop on microbiological risk assessment)での講演を行った。鈴木穂高主任研究官は9月4日から18日まで、ベルギーのゲント市にVose ConsultingのQuantitative Risk Analysis Animal Health & Food Safety講習会を受講した。

業務成績

食品等の調査として、厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課の依頼により対EU輸出用ホタテの検査法の精度管理として下痢性貝毒の検査用試料を作製し、精度管理を行った。

研究業績

平成17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魚卵製品等の無調理摂取食品におけるリスクキャラクターゼーションを行った。3.畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究 検討委員会を組織し、畜水産食品の微生物検査法がどうあるべきかを議論し、標準法作成方法の方針を決定し、それに従って実際の検査法の作成を開始した。4.乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の暴露調査に関する基礎的研究 乳幼児食品中の病原微生物の汚染実態を明らかにする。エンテロバクターサカザキ、サルモネラ、リステリア等を対象とし、乳幼児食品の実態調査を開始した。5.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 サルモネラとカンピロバクターの抗体を用いた高感度かつ迅速に検出する手法を検討し、リスクマネージメントへの応用につき検討を開始した。6.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 マーカー遺伝子のmRNA発現解析は、ウシ由来O157株における多様な毒素産生性と高い相関性を示し、遺伝子検査における有用性が考察された。7.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 OmpW欠損株は、VNC期に移行せず、環境適応機構として生じるVNC期のBiomarkerとして有用であることを明らかにした。8.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。9.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. 呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発 乳酸菌組換え体を用いて、経口により腸管粘膜からTh.1型の免疫反応を与える宿主ベクター系の検討を行った。

アフラトキシンの検出に関する研究として、1. 食品中のカビ毒の毒性及び暴露評価に関する研究 主要なカビ毒(アフラトキシン類、オクラトキシンA、フモニン)による食品の汚染実態調査を行った。2. 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 *Morganella 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。3. 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。4. 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。5. 穀類及び穀類製品に含まれるデオキシニパレノールの分析法開発 GC・FIDとGC・MSの測定結果を比較検討を行った。

食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、1. 食品由来の2類感染症のリスクアセスメントモデル構築に関する研究 赤痢、コレラ、腸チフス、パラチフスAのこれまでの発生状況を調査し赤痢、コレラについてリスク因子として食品との関連を調べたところ、畜水産食品を原因とするものが多く見られた。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ささないものの、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. ウイルス性食中毒の予防に関する研究 ノロウイルス感染に関するリスクモデルを作成した。5. 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プリオンのヒトへの暴露をモデルに解析手法を開発した。6. 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。

食品製造の高度衛生管理に関する研究として、1. ナ

チュラルチーズの製造工程の衛生管理に関する研究 未殺菌乳を原料とする2種のナチュラルチーズの製造工程におけるリステリアの消長を明らかにした。

遺伝子組換え微生物の安全に関する研究として、1. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究 作出した乳酸菌組換え体をモデル組換え体とし、免疫系への反応において観察された非意図的な免疫反応について検討を行いその試験法を検討した。2. 乳酸菌組換え体を用いた頭頸部進行癌の遺伝子治療の研究 乳酸菌へ組み込む遺伝子を検討し、治療に達する株の作成と、その治療効果につき検討するとともに、ワクチンとして用いた場合の安全性につき検討を開始した。

貝毒検査における精度管理に関する研究として、1. 貝毒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 標準毒であるサキシトキシンにおいて、マウスの空腹時と満腹時で、毒素への感受性に差が有る事を証明し、検査における注意点を国際学会で発表した。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 下痢性貝毒検査用試料における遊離脂肪酸生成に関しては、保管温度を - 60 以下にまで下げると、マウスを用いた試験での擬陽性判定が出ない状態が確保でき、ある程度の長期保存が可能である事が、例数は少ないが、実証された。また、特にEU輸出対応の為の検査試料における、OAの添加量等についても、例数は少ないが、一定の条件が明らかとなった。3. 麻痺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 天然の高度に毒化したホタテ試料を無毒の試料と混合調整し、標準試料とすることが、可能であることを、小規模で作製した試料について、少数例で確認した。

衛 生 微 生 物 部

部 長 高 鳥 浩 介

概 要

当部の主要業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、食品等に関連する有害微生物およびその産物に関する試験研究であり、本年度の部内における人事、業務、研究等を報告する。

人事面では、平成17年4月1日付けで、杉山圭一研究員が主任研究官に昇格した。

客員研究員として小沼博隆教授(東海大学海洋学部)、協力研究員として服部誠助教授(東京農工大学)、角田正史助教授(北里大学医学部)、太田利子助手(相模女子大学)、畑尾史彦助手(東京大学医学部)、リサーチレジデントとして窪崎敦隆氏を受け入れ、前年に続いて精

力的に共同研究を進展させた。

所外業務として、高鳥は、国立保健医療科学院を併任し、食品衛生に関する自治体職員の指導を担当し、小西、宮原は同院の研修講師となった。

高鳥、小西は第40回日米有毒微生物専門部会(UJNR)の日本側委員として参加した。会期は11月14～18日、科学セッションは宮城県松島で開催し、細菌、マイコトキシン等に関する研究報告を行った。

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

海外出張では、高鳥、小西は2月21～25日までギリシャ・アテネで開かれたアスペルギロシス会議で発表し、その後小西は2月28日までドイツ・クルンバッハでドイツ連邦食品衛生研究所のガレイス所長と研究打ち合わせを行った。また、3月5～9日まで米国サンディエゴで開かれたアメリカ毒素学会に発表のため出席した。宮原は、9月10～15日119回AOAC会議でアメリカ、オランダに出張、松谷は7月2～7日第30回FEBS会議でハンガリー、ブダペストに出張し、それぞれ講演した。工藤は、5月韓国・ソウルで開催された第8回国際緑茶シンポジウムで招待講演した。

高鳥、工藤は、3月22～26日タイの魚介食品衛生調査としてビブリオ等細菌性食中毒の情報収集とカセサート大学で講演を行った。

業務成績

1. トータルアフラトキシンの分析法の確立

現在アフラトキシンの公定法としてはアフラトキシン B_1 を対象としていることから、トータルアフラトキシン測定に対応できる分析法を確立する必要がある。わが国で汚染事例が多い食品を対象にトータルアフラトキシン分析法を確立し、妥当性試験を行った。

2. 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テセン系マイコトキシンの汚染量を調査した。

3. カビ毒一斉分析法の開発とチョコレート中のアフラトキシン分析法の開発および汚染調査

コメに汚染が危惧されているペニシリウム属カビ毒(黄変米毒など)とアフラトキシンおよびオクラトキシンAを同時に分析する方法を開発した。また、ベネズエラ産のカカオ豆からアフラトキシン B_1 が検出されたことから、チョコレートに関してその分析法を確立し、わが国に流通しているチョコレート中のアフラトキシン B_1 汚染実態調査を行った。

4. カビ毒のリスクプロファイルの作成

わが国で問題になる可能性のあるカビ毒10種類を対象にリスクプロファイルを作成した。これらの知見は今後の基準値作成に資される。

5. 清涼飲料水の規格基準に関する調査研究

清涼飲料水規格基準の改定を検討するために、紫外線殺菌、オゾン殺菌、フィルター除菌について加熱殺菌との同等性を試験した。また、各国の清涼飲料水規格基準の調査を行った。

6. EHEC検査法に関する研究

EHEC0157, 0126, 0111の食品からの検査法について検討した。

7. TSY株の保存

現在真菌954株を保存し日本生物資源学会のもとで菌株譲渡した。

8. その他

JICA派遣研修生のマイコトキシン技術講習を行った。

研究業績

1. 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にもかかわらず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ることを目的として、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パ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小麦類からのデオキシニパレノール暴露量の推定、オクラトキシンAの毒性評価に関する文献調査を行った。

2. 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2種の農薬カルバリルとアラクロールが異なる機序により転写因子NF- κ Bの活性化を抑制することにより、内毒素によって誘発されるマクロファージからの一酸化窒素産生を抑制することを解明した。

(2) 内毒素の活性中心であるリピドAの前駆体リピドIVaがヒトとマウスの細胞で異なる反応を示すのは内毒素受容体複合体の構成成分であるMD-2蛋白の動物種間の構造の違いに起因し、リピドIVaの活性発現に必要なMD-2上のアミノ酸配列がリピドAの活性発現には必ずしも必要ではないことを見出した。

3. 畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究

標準検査法設定を目的としたサルモネラ、腸炎ビブリオと黄色ブドウ球菌の検査法を検討した。多くの専門家に標準検査法のご概念および各検査法の妥当性等に関して諮問してもらう会議も分担研究として設定した。

4. 冷凍食品の微生物衛生管理に関する研究

病原微生物は冷凍食品中での保存期間により、如何なる経過をたどるかについて検討を行った。

5. 生物ゲノムの分子生物学的研究

大腸菌のRNAポリメラーゼと新規転写因子の相互作用部位を解析した。また、この大腸菌転写因子と、種々の真核生物のRNAポリメラーゼ転写因子との類似性を、アミノ酸配列レベルで指摘した。

6. 真菌のDNA塩基配列による同定法に関する研究

市販玄米から分離された真菌について *Fusarium* を中心に検討し、28SリボソームRNA遺伝子D2領域塩基配列を用いる同定法では、属レベルまで同定可能であることを確認した。

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

抗菌剤および抗菌加工製品の抗菌性の効果について確認試験を行った。

8. 空調システムにおける微生物汚染実態と対策に関する研究

空調システム内微生物汚染の季節別検証を行い、空調システムの微生物汚染に対して工学的な対策と維持管理のあり方について提案した。

9. 外断熱工法と居住空間のカビ防止に関する研究

外断熱工法によって変化する環境因子とカビ発生との関連性を検討した。

10. 培養細胞形質転換試験に関する研究

コード化された12化合物について *v-Ha-ras* 遺伝子導入Bhas 42細胞を用いる形質転換試験を14試験研究機関の協力で実施し、本法が発がん促進物質の短期アッセイ系として有望であることが示された。

11. プリオン蛋白に関する研究

「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・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」を行った。スプライス変異型プリオン蛋白質のC末端を認識するマウスモノクローナル抗体を調製し、免疫染色法でこの蛋白質がヒトグリオブラストーマ細胞株T98Gの核に存在することを確認した。

12. 神経変性疾患の放射標識抗体を用いた非侵襲性診断に関する研究

マウスプリオン蛋白質に相当するペプチドでニワトリを免疫し、その脾細胞から抗体遺伝子を調製して抗プリオン蛋白質1本鎖抗体(scFv抗体)を樹立した。

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

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17年度は部長以下4名の人員で当部は運営され極めて厳しい状況にあったが、業務あるいは研究業績欄に記載したように多くの成果を挙げることが出来た。幸い、平成17年秋に新研究員の公募を行うことが出来、平成18年4月以降は5名の体制で有機化学部の活動が可能となる。

平成17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。これらのテーマに関連する下記の多くの研究が本年度から新たに研究費を獲得し、スタートした。「ゲノムバイオ時代の新世代医薬品の品質安全性確保総合戦略」、「非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発」、「ラジオイムノセラピーに適した放射線増感剤・抗体コンジュゲートに関する研究」、「天然フラボノイドの立体構造固定による新機能発現と医薬品への応用」、「糖鎖プロセッシング酵素を分子標的とする創薬探索」、「N-ニトロソ化合物による肝障害機構の解明」、「紫外線照射における健康影響とその予防に関する研究」、「核内レセプター変異疾患に対する治療薬の分子設計と合成」、「アミロイド線維の凝集が関与するフォールディング病への有機化学からのアプローチ」。

うれしいニュースとしては、福原室長が「抗変異原物質をめざしたカテキン類の平面固定化反応に関する研究」で日本環境変異原学会奨励賞を受賞した。

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及び丹野雅幸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(財)乙卯研究所研究員)がそれぞれ抗酸化剤の有効性と安全性に関する研究及びオキシコレステロールの研究に従事された。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を用いた生体機能解明のための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、奥田がベルギー、ブラッセル市(平成17年5月8日~12日)及び米国、シカゴ市(平成17年11月6日~10日)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。さらに奥田は

WHOの臨時委員としてスイス、ジュネーブ市で開催された第41回国際一般名称(INN)専門家会議(平成17年11月29日~12月1日)に出席し、INNの策定作業に従事した。

また栗原室長は、平成17年12月14日~19日まで米国、ホノルル市で開催されたPACIFICHEM 2005に出席しビタミンD3誘導体に関する研究報告を行った。

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

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(独)医薬品医療機器総合機構専門協議において新医薬品審査および医薬品一般名称(JAN)の作成に協力した。また、薬事食品衛生審議会薬事分科化粧品・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、WHO事業に協力した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) PET薬剤固相前駆体の合成の効率化法を開発した。(文部科学省原子力研究費,平成14~17年度)

2) 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・グリコシル化の反応条件の検討を行った。(一般研究費,平成16~17年度)

3) NO発生能を有するニトロアントラセン誘導体は、光照射によってNOを発生した後、アントラキノン誘導体へと変換して活性酸素を発生することを明らかにした。(一般研究費,平成11~18年度)

4) ポリフェノールの有効性や安全性を高める可食成分を明らかにした。また、フラボノイド系抗酸化物質について抗酸化能の増強を目的とした誘導化法を検討した。(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)

5) 固相担体に基質を結合させた求核置換反応を開発した。(一般研究費,平成16~18年度)

6) 基質分子と酵素のドッキングを行い、マンノトリオースを基質候補化合物とし、合成を開始した。(文部科学省科学研究費補助金,平成17~18年)

7) ラットの尿中代謝成分の定性・定量がNMRによって解析可能であることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金,平成17~19年度)

8) 放射線増感作用を有する2・ニトロイミダゾールに、抗体とのカップリング用反応基と酸性条件で解離可能な構造を有する側鎖を導入した。(文部科学省原子力研究費,平成17~20年度)

9) 平面固定型カテキンの体内動態を制御させる目的で、

側鎖への置換基導入法について検討を行った。(文部科学省科学研究費補助金,平成17~20年)

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) レスベラトロールの抗酸化能の増強と毒性の軽減を目的として、4位の水酸基のオルト位にメチル基を有する誘導体を合成した。(一般研究費,平成08~18年度)

2) ビタミンEはアルカリ条件下で脱プロトン化反応が進行すると酸化電位がマイナスシフトすることによって抗酸化能が飛躍的に増強することを明らかにした。(一般研究費,平成12~18年度)

3) N・オキシド構造を有する芳香族炭化水素は一電子還元後、好氣的条件下ではスーパーオキシドを発生し、また嫌氣的条件下ではヒドロキシルラジカルを発生することを明らかにした。(一般研究費,平成14~18年度)

4) NMRを利用した錠剤中のMDMAの定性・定量法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金,平成14~18年度)

5) N・ニトロソ化合物は銅イオン存在下、DNA鎖を切断することを明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金,平成17~19年)

6) アガリクスに含まれている成分「アガリチン」を合成した。(厚生労働省,移替え予算,平成18年)

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) 非天然型ビタミンDレセプターリガンドの設計および合成を行った。(一般研究費,平成16~17年度)

2) 主鎖にキラル中心を持たないキラルアミノ酸のオリゴペプチドの合成及び構造解析を行った。(一般研究費,平成16~17年度)

3) 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分子設計を終了した。(一般研究費,平成17年度)

4) タモキシフェン代謝物である3,4-ジヒドロキシタモキシフェンの合成及び毒性軽減を目的とした誘導化を行った。(一般研究費,平成14~18年度)

5) カテキンおよび平面型カテキンのがん細胞に対する影響を検討した結果、平面型カテキンが強力な細胞増殖阻害作用を示すことを明らかにした。(一般研究費,平成17~19年度)

6) 1位を修飾したアンカー型ビタミンD₃アナログの設計と合成を行った。(文部科学省科学研究費補助金,平成17~18年)

7) 細胞機能制御(アポトーシス等)を誘導するバイオプローブの開発を行った。(一般研究費,平成17~19年度)

8) ペプチドシーケンスとらせん構造変化の解析を行った。(文部科学省科学研究費補助金,平成17~18年)

4. MFタンパク質科学による創薬研究

1) ATPと結合するタンパクの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) 軽微変更の範囲について具体的な運用策を検討した。
(厚生労働科学研究費補助金, 平成15~17年度)

2) 諸外国におけるキラル医薬品の規制状況を分析した。
(厚生労働科学研究費補助金, 平成16~18年度)

以上の研究は, 多田文子, 田村 藍(芝浦工業大学工学部: 浦野一郎教授), 重永志保, 増田 雄(日本大学生物資源科学部: 奥忠武教授), 石川亜紀, 境 保統(東京理科大学理学部: 斎藤慎一助教授), 飯岡雅也(工学院大学工学部: 南雲紳史助教授)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, 第3回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京(2005.5), International Society of Cancer Prevention Symposium (ISCaP), Kyoto(2005.5), 第27回日本フリーラジカル学会学術集会, 岡山(2005.6), 第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(SRM2005), 大阪(2005.6), 第11回日本がん予防研究会, 岐阜(2005.7), 化学関連支部合同九州大会, 福岡(2005.7), 第4回医薬品品質フォーラム, 東京(2005.7), 第4回国際核酸化学シンポジウム, 福岡(第32回核酸化学シンポジウム)(2005.9), 第13回糖質関連酵素化学シンポジウム, 津(2005.9), 日本応用糖質科学会平成17年度大会, 津(2005.9), 第64回日本癌学会学術総会, 札幌(2005.9), 第20回生体機能関連化学シンポジウム, 名古屋(2005.9), 第49回日本薬学会関東支部大会, 東京(2005.10), 第42回ペプチド討論会, 大阪(2005.10), 第31回反応と合成の進歩シンポジウム, 神戸(2005.11), 第24回メディシナルケミストリーシンポジウム, 大阪(2005.11), 第34回日本環境変異原学会, 東京(2005.11), 12th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), Austin, Texas, USA(2005.11), 第15回固形製剤処方研究会シンポジウム, 大阪(2005.11), 第22回日本薬学会九州支部大会, 福岡(2005.12), 第13回ICH即時報告会, 東京(2005.12), 第5回医薬品添加剤セミナー, 東京(2006.2), PACIFICHEM 2005, Honolulu, Hawaii, USA(2005.12), 第20回日本フリーラジカル学会関東支部会, 東京(2005.12), 第17回ビタミンE研究会, 徳島(2006.1), XXth Annual Meeting of the Oxygen Club of California, Santa Barbara, California, USA(2006.3), 日本農芸化学会, 京都(2006.3), 日本薬学会第126年会, 仙台(2006.3), 東薬工研修講演会, 東京(2005.3), 第19回インターフェックスジャパン専門技術セミナー, 東京(2006.5)で行った。

また論文発表としては, *J. Am. Chem. Soc., Tetrahedron, Nucleic Acids Symposium Series, Peptides, Peptide Science,*

Genes and Environment, Bioorg. Med. Chem., Org. Biomol. Chem, Bioorg. Med. Chem. Let., J. Appl. Glycosci., 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17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, 薬物応答関連遺伝子の多型解析に関する研究を継続して行った。内容としては, 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物応答関連遺伝子の多型解析に主たる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試験系の検討・開発を行った。具体的には, 相同性検索に用いるためのアレルゲンデータベースの拡充, アレルギー患者血清を用いる抗原性評価手法の検討を主に行ない, 実際の安全性評価に応用しうる成果が得られている。

薬物応答関連遺伝子の多型解析に関しては, 「薬物応答予測プロジェクト」を行うためのプロジェクトチームの中核として, 主として抗がん剤および糖尿病薬への応答性に関連する遺伝子の多型解析及び機能解析を主として担当し, これまでに約40種の薬物応答関連遺伝子につき詳細な遺伝子型を明らかにした。今後の医薬品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蓄積されている。

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。本年度は, 平成17年6月に施行された放射線障害防止法の改正に伴って, 国立医薬品食品衛生研究所放射線障害予防規程の改定, 文部科学省への核種等の変更申請を行い, 承認を得た。

人事面では, 平成17年4月1日付で, 中村亮介研究員が主任研究官に昇格した。

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17年5月8日~14日, ベルギー・ブリュッセル): 澤田部長, OECD第10回新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合(平成17年6月19日~24日, フランス・パリ): 澤田部長, OECD第11回新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合(平成18年3月5日~10日, ドイツ・ベルリン): 中村主任研究官, 第19回国際アレルギー学会で発

表（平成17年6月26日～7月1日，ドイツ・ミュンヘン）。

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」を行った。また，ICH免疫毒性ガイドライン案（Step 2）に対するパブリックコメントに基づいてガイドライン案の修正を行い，最終案（Step 4）の作成を行った（厚生労働科学研究費）。
 - 2) 「胎児期・新生児期化学物質暴露による毒性評価手法の確立に関する研究」の一環として，甲状腺機能障害活性を有する化学物質並びに臭素化難燃剤の免疫毒性試験を行った（厚生労働科学研究費）。
 - 3) 遺伝子組換え食品に導入され発現しているタンパク質のアレルギー性評価法に関して，以下の研究を行った（厚生労働科学研究費，重点支援研究費）。
 - a) 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，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，アレルゲンデータベース（ADFS）の拡充を図るため，エピトープ情報の追加，新たな相同性検索機能の追加を行った。
 - b) 食物アレルギー動物モデルの開発のため，数種のタンパク質を用い，マウスを用いる経口感作の条件検討を行った。
 - c) そばの主要アレルゲンの組換えタンパク質を作製し，人工胃液等に対する分解性及びそばアレルギー患者血清との反応性について検討を行った。
 - d) 遺伝子組換え食品に導入されている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，改良ELISA法で検討し，陰性の結果を得た。
 - 3) 化学物質等の過敏症亢進活性の評価法開発を目的に，マスト細胞の遺伝子発現へのフタル酸エステル，デキサメサゾン等の影響を，網羅的発現解析により検討し，タンパク質の発現により確認した（特別研究費）。
 - 4) 培養細胞を用いたアレルゲン性評価試験法の開発のため，IgE受容体と増殖因子受容体とのキメラ受容体遺伝子を作製し，細胞に発現させて機能解析を行った（厚生労働科学研究費）。
 - 5) イヌのマスト細胞に存在する高親和性IgG受容体の構造解析を行い，受容体の多型の存在を確認するとともに，受容体架橋形成に伴う情報伝達への影響を，種々の生理活性物質に関して検討した（文部科学省科学研究費）。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を行った（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

- 1) 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，ラット脳よりGPIアンカー型糖タンパク質の抽出・精製法を検討し，糖鎖解析を行った（文部科学省科学研究費）。
- 2) 血液脳関門透過性抗体の調製を目的に，ニワトリ抗マウスプリオンscFv抗体の作製を行った（原子力試験研究費）。
3. 薬物応答関連遺伝子の多型解析に関する研究
 - 1) 「薬物応答予測プロジェクト」（基盤研保健医療分野における基礎研究推進事業）の一環として，以下の研究を行った。
 - a) 抗がん剤（イリノテカン，パクリタキセル，ゲムシタピン，5-FU系抗がん剤，オキサリプラチン）の応答性・副作用に関連する約20の遺伝子を対象に，一塩基多型を主とする多型の検出を行った。また数種の遺伝子多型に関して，迅速・簡便なタイピング法を開発した。
 - b) 機能低下を伴うCYP2C9の5種およびCYP3A4の2種（*11, *18）等の遺伝子多型につき，インビトロ発現系を利用した基質特異性解析を開始した。
 - 2) 多型情報の得られた遺伝子について，検出された遺伝子多型を利用して，遺伝型（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）。
 - 3) インスリン分泌促進型経口糖尿病薬の応答性及び二次無効に関連する約10の遺伝子を対象に，遺伝子多型の検出を行った。検出された多型を利用して，ハプロタイプの同定・分類等を行った。またCYP2C9遺伝子で見いだされた新規多型7種につき，機能解析を行い，4種の多型が機能低下を伴うことを見いだした（厚生労働科学研究費）。
 - 4) CYP1A2の遺伝子多型3種につき，その活性低下の機構を明らかとした。またCYP3A4につき，酵母発現系および昆虫細胞発現系の比較を行い，後者の有用性を示唆する結果を得た。さらに，薬物トランスポーターABCG2の遺伝子多型の一部については，タイピング法を開発した（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。
 - 5) UGT1A1の3'・非翻訳領域で見いだされた多型群の機能解析のため，得られたcDNAクローンに変異導入を行い，変異体発現プラスミドを調製した（文部科学省科学研究費）。

RI管理業務

1. 平成17年6月に施行された改正放射線障害防止法に基づいて，国立医薬品食品衛生研究所放射線障害予防規程を改定した。同時に，核種等の変更申請の作業を行い，文部科学省の承認を得た。

代 謝 生 化 学 部

前部長事務取扱 大野 泰雄
(平成17年4月1日～9月30日)
部長 鈴木 和博
(平成17年10月1日以降)

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・輸送の制御に関する研究, 抗がん剤応答性遺伝子多型の解析に関する研究, 動脈硬化の核内受容体を介する改善に関する基礎研究を行った。

人事面では平成17年10月1日付けで鈴木和博第一室長が部長となり(第一室長併任), 大野副所長の部長事務取扱は解除になるとともに, 奥平桂一郎研究員が採用された。基盤研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。帝京大学薬学部の小野景義教授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。

平成17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, 最上知子室長が, パンプ(カナダ)で開催されたKeystone Symposia 2006で核内受容体新規リガンドの発見について発表するため出張した(3月18日～24日)。

研究業績

1. 白血球の運動代謝制御に関する研究

(1) 白血球のケモタキシス機能獲得に対する重金属類の影響を検討した。(環境省地球環境保全予算)

2. 刺激に対する細胞の情報伝達, 機能発現機構に関する研究

(1) 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と下流のアダプタータンパク質との関連を調べるため, アダプタータンパク質Cblのチロシンリン酸化を特異的に検出する系を確立した。(文部科学省科学研究費)

(2) 食細胞のカルシウム応答およびサイトカイン産生に対する酸化ストレス誘起性化学物質の効果を検討した。(環境省地球環境保全予算)

3. 脂質の代謝・輸送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の発現調節におけるコレステロール代謝産物の立体構造の役割を明らかにした。(2)カルシウム拮抗剤が末梢マクロファージのHDL生産を促進する現象に関して, 脂質

輸送担体ABCA1遺伝子プロモーターの活性化を見いだした。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)

4. 抗がん剤応答性遺伝子多型の解析に関する研究

日本人のDNA試料を用いて, 抗がん剤イリノテカンの不活性化にかかわるUGT1A分子種の遺伝子多型を解析し, 日本人に固有の遺伝子型(ハプロタイプ)の特徴を明らかとした。これらの遺伝子多型と抗がん剤イリノテカンの体内動態との関連を網羅的に解析した結果, 欧米人に多い遺伝子多型に加えて, アジア人に特徴的な遺伝子多型の一つが, 不活性代謝産物の生成低下に密接に関わることを明らかとした。(基盤研基礎研究推進事業)

5. 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) 昨年度までに発見したRXR共役型核内受容体リガンドのマウスでのHDL産生促進作用, 抗動脈硬化作用を見いだした。

(2) HDL形成を担う膜輸送担体ABCA1の組織選択的な発現制御に関わるプロモーター領域を見いだした。(基盤研基礎研究推進事業)

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, 体系的な情報の集積, 解析, 評価, 提供及びそれらに係わる研究を業務としている。平成17年の業務としては, 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行った。また, 所内の研究情報基盤としてのネットワークの整備及び図書サービス業務等を行った。

人事面では, 平成17年7月1日付で竹村玲子第一室長が採用され, 平成18年3月31日付で辻澄子第五室長及び天野博夫主任研究官が退職した。

支援業務(業務成績)

1. 医薬品の安全性情報に関する業務

医薬品の安全性に関する情報について, WHO, 米FDA, 英MHRAなどの国際機関及び海外規制機関から出される安全性情報及び海外の学術誌において報告された安全性情報を収集, 解析, 評価し, 「医薬品安全性情報」として隔週でとりまとめ, 医薬品安全行政に役立てると共に, ホームページ上に公開した。

2. 食品の安全情報に関する業務

食品の安全確保のための情報の総合的な収集・提供体制として、食品の安全性に係わる国際機関や外国の関連機関、文献などの最新情報、規制情報、アラート情報等をモニターした。さらに、重要な情報を調査し「食品安全情報」として隔週発行し、行政のリスク管理に反映させると共に、ホームページ上に公開した。

3. 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（7物質）及び全訳（10物質）の翻訳を行い、ホームページに掲載した。

2) 国際化学物質安全性カード（ICSC）の作成

日本分担分15物質（新規あるいは更新）のICSC原案を作成した。また、新規50物質並びに更新33物質のICSCを日本語に翻訳し、ホームページ上で提供した。スイスのジュネーブ（2005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。また、WHO化学物質の安全性に関する国際協力に関して、森川部長が、WHO国際化学物質安全性プログラム顧問会議第6回常任委員会に出席した（タイ：平成18年3月21日～3月23日）。

3) 化学品の分類及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分類マニュアル及び分類指針の作成/更新を支援した。スイスのジュネーブで開催された第9回（2005年7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。ドイツのボン（2005年5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、3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216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683件の依頼を受け、外部へ1,591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123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する海外規制機関や国際機関の最新の勧告、緊急情報、規制情報及び学術情報を調査・収集、解析・評価し、「医薬品安全性情報」を25報（総ページ数595ページ、規制機関情報257件、文献情報51件）を発行すると共に、海外規制機関や国際機関の医薬品安全性情報についてはホームページを通じて、情報提供を行った。平成17年度1年間の医薬品安全性情報へのアクセス件数は、平成17年度発行分については89,560件、総アクセス数は219,707件であった。現在、「医薬品安全性情報」に掲載の情報についてデータベースの構築を行っている。また、本年は高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1）の人への感染拡大が懸念されたことから、危機管理の一環として抗ウイルス薬タミフル及びneuraminidase inhibitorの有効性と安全性に関して行政報告を行った。

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

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及び海外規制機関情報をもとに、これらの臨床データをどのように医学的にまた統計学的に解析・評価し、日本の医薬品の安全性・有効性に役立てていくか検討した。データ評価及び解析法に関しては、大規模臨床試験データの安全性評価、メタアナリシス研究における間接比較、交絡調整法としての共分散分析と一般化加法モデル、及び市販後安全性調査結果の検討、また、疾患領域毎に循環器、精神神経疾患、癌、呼吸器、内分泌、眼科疾患などについてEBMに基づいて安全性・有効性の評価を行った。

3) 診療ガイドラインの薬物療法における安全性情報の検討：喘息の事例

診療ガイドラインは、医療において医療者と患者が適切な判断を行う上で重要な役割を担っている。本研究では国内ガイドラインにおける薬物療法の安全性に関する記述内容を検討した。喘息診療ガイドラインを例として、喘息の長期管理に関する薬物療法の推奨薬剤であるフルチカゾン（吸入ステロイド薬）、サルメテロール（ベータ2刺激薬）、テオフィリン（キサンチン誘導体）、ザフィルルカスト（抗アレルギー薬）の安全性情報について、国内外の機関からの安全性情報などを調査し比較検討した。

医薬品の安全性に関する研究に伴い、森川部長が第

13回コクラン会議(オーストラリア:平成17年10月22日~10月26日),竹村室長が英国医薬品医療機器庁及び欧州医薬品庁での専門家会議に出席した(英国ロンドン:平成18年1月27日~2月3日)。

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(隔週)発行した(26報/年)。特に重要な情報及び緊急性の高い情報について精査し問題点を検討した。食中毒事件調査結果詳細(平成18年5月現在62件)に関する行政・研究機関向けデータベースを構築し, 病原菌, 原因食品等のkeyword検索をできるようにした。食品添加物データベースの内容を更新すると共に香料関連サイトを作成した。また「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

国及び地方衛研, 検疫所, 保健所等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し, パイロット版を構築して試験運用を開始した。国際機関や日本の農薬のADIを調査し, Webで利用可能なデータベースを構築した。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積極的サーベイランス及びそのデータ解析, 特にM県の臨床検査機関データに基づく同県内のサルモネラ, カンピロバクター及び腸炎ビブリオによる急性胃腸炎疾患の実被害数推定を行った。

3) 輸出国における農薬等の使用状況等に関する調査研究

ポジティブリスト制の導入に伴う輸入食品検査のより効率的かつ効果的な検査体制の確立をはかるため, 農薬等や品目検討の基礎的データとなる各国の農薬の規制及び使用状況, モニタリング調査結果等の情報を調査・検討した。

4) 食品安全施策等に関する国際協調のあり方に関する研究(国際規格採用過程における各国の対応と国際協調に関する研究)

WTOのSPS協定でCodexの食品規格が国際規格とbenchmarkされて以降, Codex規格の重要性はますます増している。本研究では, 食品安全の国際動向をめぐる情報を収集・調査し, 国際協調のあり方について検討し, わが国の食品安全の関係者によるコーデックス活動への基盤づくり, 及びコーデックス活動に関する情報収集と情報交換, 食品の安全に関するリスクコミュニケーションのあり方を研究した。

本研究に伴い豊福肇主任研究官がオランダ, デンマーク, フランス及びWHO, FAO(平成17年5月), オ-

ストラリア, ニュージーランド(平成18年2月), 米国, カナダ(平成18年3月)の各Codex Contact Pointsを訪問し調査を行った。

5) 乳幼児における有害微生物の汚染および健康被害情報に関する研究

乳幼児は乳児用調製粉乳を介し*Enterobacter sakazakii*及び*Salmonella*に感染し, 特に新生児, 低体重出生児等は死亡例を含む重篤な症状を呈することが報告されている。わが国ではこれらの病原体による乳幼児の感染は報告されていないが, わが国での実態を明らかにする必要がある。また, Codexでの衛生規範の改定及び微生物規格の見直し作業もふまえ, 諸外国における疫学情報, *E. sakazakii*の製造過程での生残, 死滅に関する情報等に関する調査を行った。本研究に伴い, 豊福肇主任研究官がFAO/WHO合同専門家会合(平成18年1月ローマ)及びCodex食品衛生部会素案策定のための作業部会(平成18年5月オタワ)に出席した。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 化学品の分類及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のうち約100品目について, 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)情報を入手し, GHSに基づく分類を行うとともにデータベースの構築を行った。

2) 毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集・評価

国連輸送で危険物とされているものなど4物質について, 物性, 急性毒性及び刺激性に関する情報を収集・評価し, 毒劇物指定に係る評価原案を提供した。

3) 家庭用品中化学物質のリスク評価に関する総合研究

日本の室内空気中で平成17年に検出された31品目の揮発性有機化合物について健康有害性情報を入手し, GHSに基づく分類を行った。GHS分類は, 国内外のデータベース及び文献調査により有害性情報を収集・評価した後, 国連から出版公表されているGHS文書とGHS関連省庁等で作成された分類マニュアル及び技術上の指針に基づいて実施した。

4) 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, その遺伝毒性の生物学的閾値の可能性を評価するために, 小核試験の統計学的検出力を検討するとともに, モデル化合物による閾値の存在を明らかとした。

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した．また健康危機管理情報webページ，薬毒物分析法webシステム等を更新した．薬毒物分析，救急・災害医療，中毒情報その他関連分野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収集・分析・提供のあり方について検討した．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に関する研究

医薬品の分析法バリデーションに関する研究を行った．また，日本薬局方名称データベース（JPDB）及び日本医薬品一般名称データベース（JANDB）を継続して開発・公開した．さらに，フラグメント分子軌道（Fragment Molecular Orbital; FMO）法に基づいた，タンパク質やDNAのような生体高分子と化学物質の相互作用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．非実験系では文献情報の添付文書への反映状況並びに情報提供のあり方を解析し一定の成果が，また，実験系ではポストミレニアムプロジェクトとしてオキサリプラチンの薬理遺伝学的試験の基盤整備を行い，さらに重症薬疹と遺伝子変異に関する研究を開始したところである．しかし，非実験系の室長は平成18年4月から内閣府総合科学技術会議参事官との併任となり，戦力の大幅なダウンとなっている．調査業務としては，厚生労働省医薬食品局安全対策課より委託された医薬品の使用実態調査事業を，また，審査管理課より委託されたスイッチOTCに関する調査を実施した．

平成17年度に行った主な研究内容は次の4項目である．医薬品の薬物動態相互作用についての研究では，グルクロン酸抱合に関わる相互作用の添付文書記載状況調査，文献情報の収集・整理・解析，並びにヒト培養細胞を用いたCYP3A4誘導能の評価系の確立に関する研究を行った．また，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の手法の開発に関する研究ではラットを用いてPCN誘導剤の影響を主成分分析等で解析し，抗糖尿病薬グリメピリドによる血糖降下作用の発現に影響を与える患者背景因子に関する研究を行った．さらに，グリメピリド服用患者で見いだされた薬物代謝酵素の新規遺伝子多型について，組換えタンパク質を用いて，酵素活性に与える影響を解析した．

人事面では，杉山永見子研究補助員は平成17年9月30日付けで非常勤職員を退職し，平成17年10月1日付けで研究補助員（WDBからの派遣職員）として採用された．また，加藤日奈氏は平成17年11月22日付けで研究補助員（WDBからの派遣職員）として採用された．三宅真二第1室長は平成18年4月1日付けで内閣府総合科学技術会議事務局の政策総括官（科学技術政策担当）付参事官との併任となった．農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課動物医薬品安全専門官で当部との併任であった齋藤充生技官は，平成18年4月1日付けで農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課動物医薬品安全専門官から厚生労働省医薬食品局安全対策課課長補佐，さらに同日付で当部主任研究官に就任した．石田順子博士は平成18年3月31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を退職し，引き続き，当部の研究補助員（WDBからの派遣職員）として採用された．

海外出張としては，長谷川隆一部長は国際トキシコロジー学会（平成17年9月，ポーランド）及び米国トキシコロジー学会（平成18年3月，米国）に出席・発表した．頭金正博第2室長及び鹿庭なほ子第3室長はJoint Meeting of 20th Japanese Society of Study of Xenobiotics and 13th North American Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics（平成18年10月）に出席・発表した．

厚生労働科学研究補助金による研究事業では，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として「有害事象に関与する薬物動態相互作用に関する研究」，「国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性及び安全性の評価に関する研究」および「薬物動態関連遺伝子多型の人種差に関する研究」，健康科学総合研究事業として「最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究」，並びに特別研究事業として「麻薬の代替品として乱用が懸念される脱法ドラッグに関する研究」，創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業として「医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用」，及び保健医療分野における基礎研究推進事業として「抗ガン剤の薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用」の研究を行った．また，平成18年度からは厚生労働科学研究補助金による萌芽的先端医療技術推進研究事業として「重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究」を開始している．

業務成績

1. 医薬品等の安全性評価に関する業務

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会並びにその調査会、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。

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、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」及びQ&Aの改訂作業、皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン及びQ&Aの作成作業、並びに、皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン作成を行った。また、「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」及びQ&Aの改訂作業を行った。

3. 審査管理課からの依頼業務として、日本と海外で医療用医薬品から、OTCに移行したスイッチOTC等の承認に関する情報等について調査し、我が国の承認審査との比較・分析を行った。

4. 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し、12医薬品の処方せん数、処方量について調査した。今後は電子カルテ等の病院情報システムを用いて継続的にスタチン系薬剤の使用実態、副作用発生数等について調査し、当該医薬品の副作用報告等との比較を行う予定である。

研究業績

1. 医薬品の安全性に関わる情報の収集・評価・解析研究

a) CYP3A5 SNPs データベースの構築

薬物動態研究者が利用しやすいCYP3A5遺伝子多型のデータベースを作成するため、これまでに公表されているCYP3A5の遺伝子多型に関する情報を網羅的に収集し、すべてのSNPsについて統一した位置情報で表記した。さらに *in vitro* および *in vivo* での酵素活性に与える情報についてもできる限り収集し、薬物動態にあたる影響を推定した。

b) 医薬品副作用のメカニズム研究に関する文献の調査解析

PubMed及び医中誌検索により、医薬品による副作用に関連する実験的研究論文を検索し、その内容を検討した。1997年以降、2005年まで、13薬剤の緊急安全性情報が出され、そのうち10薬剤に関して、副作用に関連する実験的研究論文が発表されていた。論文発表数はTroglitazoneを除くと、1報から最大5報であり、緊急安全性情報発出日からの時間経過とは相関はなかった。Troglitazoneの論文発表数は29報とその数が突出していた。その理由としては、この薬が既に市場撤退していること及び薬効に優れた点が多いことなどが考えられる。

c) 医薬品の環境影響評価法に関する研究

医薬品は人が使用した後、未変化体または代謝物が環境中に放出されるので、それらの毒性的暴露から水生

物を守るためにヒト用医薬品の環境リスク評価が必要である。米国ではすでに、EUでは案の段階であるが、新医薬品申請時に使用予定量に基づいた環境リスク評価の文書を提出することになっている。そこで、環境リスク評価を検討するための基礎情報として、2つの医薬品群、2005年売り上げ高医薬品トップ20および新有効成分医薬品(2004年および2005年)、について調査解析を行った。米国では評価の対象が直接ヒトに投与する成分であるが、EUでは活性成分あるいは活性代謝物とされており、希少疾病用医薬品、ビタミン、アミノ酸、ペプチドおよび蛋白は除外している。このEUの条件に基づけば、今回調査した成分のおよそ半分が環境リスク評価の対象となることが判明した。

d) 日米欧における新有効成分医薬品の承認状況と市販後調査・研究

2005年に承認された新有効成分医薬品数は日本17成分、米国20成分、EU18成分であった。また、2002年～2005年の間に日本と少なくとも1つの他の地域で承認された新有効成分医薬品53成分のうち、2005年までに米国との共通承認が53成分、EUとの共通承認が25成分あったが、日本とEUだけの共通承認はなかった。また米国とEUのみの共通承認は26成分であった。一方、2極または3極での共通79成分のうち、日本での先行承認は3成分、米国先行は62成分、EU先行は14成分であった。

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、CYP2C9の遺伝子多型に加えて、投与前のHbA1c値、スルフォニルウレア剤の使用歴、性別が血糖降下作用に影響を与えることがわかった。従って、これらの背景因子を有する患者ではグリメピリドの投与による低血糖症の危険性が高いと考えられた。(Diabetes Res Clin Pract, 72, 148-154 (2006)).

3. 薬効及び副作用発現の人種差に関わる遺伝子多型に関する研究

抗ヒスタミン剤やイミプラミンなどの抗うつ剤やアンドロゲン類などのグルクロン酸抱合を担っているUGT1A4の遺伝子多型の人種間差を調べるために、日本人256人について、UGT1A4の5'上流域、エクソン1及びイントロン部分の遺伝子多型を調べ、主たる多型について、文献で報告されている日本人以外の結果と比較した。合計19箇所の変異が検出され、アミノ酸変異やフレームシフトを伴う新規のSNPも検出されたがいずれも頻度は低かった。欧米人において検出され、*in vitro* 実験で活性が変化すると報告されているP24Tは、今回のサンプルからは検出されなかった。一方、同じく欧米

人において検出され、*in vitro* 実験で活性が変化すると報告されているL48Vは日本人においても検出され、そのアレル頻度は約13%であった。両多型の頻度は欧米人の頻度の報告値とは異なり、また、ハプロタイプにも人種差があると考えられた。

4. 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の手法の開発に関する研究

薬物代謝の約1/3を担っているCYP3A4の個人間変動は大きく、薬物を投与する前に個人のCYP3A4の活性レベルを予測することは困難であるため、メタボロミクスの手法によりCYP3A4の活性レベルを事前予測できるバイオマーカーを探索する方法を検討した。モデルとして、肝臓におけるCYP3Aの発現レベルを直接測定できるラットを対象に、PCN処理を行ったラットとコントロール・ラットの尿中の代謝物をHPLC/TOF・MSにより分離し、主成分分析等の多変量解析を行い、メタボロミクスの手法によりCYP3A活性の高い処理群と対照群とを識別できることが確認された。

5. 薬物応答予測プロジェクトにおける研究

a) 5FU, イリノテカン, ゲムシタピンのPK/PDと遺伝子多型との関連解析

5FUの抗腫瘍効果及び副作用発現とTYMS (thymidylate synthase) の遺伝子多型との関連解析, イリノテカンの薬物動態, 抗腫瘍効果及び副作用発現とUGT1A1, UGT1A7, 及びUGT1A9のハプロタイプとの関連解析並びにトランスポーターABCG2の遺伝子多型との関連解析, ゲムシタピンの薬物動態, 抗腫瘍効果及び副作用発現とDCK及びhENT1の遺伝子多型との関連解析を行った。

b) オキサリプラチンの臨床試験のための基盤整備

オキサリプラチンのPK/PDと遺伝子多型との関連解析を行うための基盤整備として、臨床試験のプロトコールの作成及び血漿中薬物濃度の測定のための分析法の確立を行った。

c) CYP2C9とCYP2C19の新規SNPsの探索と機能解析

抗糖尿病薬グリメピリド服用患者でのCYP2C9およびCYP2C19の遺伝子多型を探索し、新規に見いだした6種類の遺伝子多型については組換えタンパク質を作成してジクロフェナクとグリメピリドを基質として酵素活性を測定した。

6. 有害事象に関わる薬物動態相互作用に関する研究

a) グルクロン酸転移酵素を介した医薬品相互作用に関する文献情報と添付文書情報の比較研究

第二相薬物代謝酵素の代表として、グルクロン酸抱合酵素について、添付文書の記載状況を日本、米国、英国について調査し、併せて、グルクロン酸抱合を介しての薬物相互作用についての公表研究文献を収集し、グルクロン酸抱合反応を介しての薬物相互作用についての情報

を解析した。その結果、緊急に改正すべき事項はなかったが、一部機序等の記載がないものも見られた。

b) 医薬品の薬物動態相互作用の評価系確立に関する研究

医薬品の相互作用に影響を及ぼすCYP3A4などの誘導現象を評価するための*in vitro* アッセイを構築することを目的とした。ヒト肝癌由来培養細胞株HepG2に、核内受容体のCAR, VDR, PXRを種々の組み合わせで共発現させ、CYP3A4のプロモーター領域を用いたレポータープラスミドで転写活性を測定した。その結果、これらの受容体はリガンド存在下で相加的にCYP3A4遺伝子の転写を活性化したが、リガンド非依存下ではPXRとVDRは、CARによるCYP3A4遺伝子の転写活性を抑制することが明らかとなった。

c) 薬物トランスポーター遺伝子MDR1の発現調節に関する研究

甲状腺ホルモンによるMDR1遺伝子の発現誘導を大腸癌由来の株化細胞であるLS180細胞を用いて解析した。甲状腺ホルモンによる早い応答性から、MDR1の発現誘導は甲状腺ホルモンによってダイレクトに転写レベルで行われていることが示唆された。

7. 重症薬疹に関する研究

重症薬疹発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を開始するために、文献調査を行うとともに、プロトコールを作成し研究倫理申請を行い、症例集積のための基盤整備を開始した。

8. 化学物質のリスク評価に関する研究

a) 6種の化学物質に対する新生児ラットの感受性解析に関する研究

2-クロロフェノール, 4-クロロフェノール, p-(α,α -ジメチルベンジル)フェノール, (ヒドロキシフェニール)メチルフェノール, トリチルクロライド, 1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの新生児ラット感受性を若齢ラットと比較したところ、殆どの場合、新生児が若齢より2~5倍高感受性であった。例外として、トリチルクロライドについては若齢ラットの方が新生児ラットよりも明らかに感受性が高いという結果が得られた。(Congenit Anom, 45, 137-145 (2005)).

b) 2種のブチルフェノールに対する新生児ラットの感受性解析に関する研究

2-tert-ブチルフェノールと2,4-ジ-tert-ブチルフェノールの毒性発現は新生児と若齢ラットで類似しており、前者は中枢神経抑制作用が、後者はそれに加えて肝及び腎毒性の発現が見られた。これら2物質に対する新生児感受性は4~5倍高い値であった。(Congenit Anom, 45, 146-153 (2005)).

9. その他の研究

a) メチロンの代謝経路と代謝物に関する研究

メチロンは、麻薬及び向精神薬取締法で規制される

MDMA, カチノンあるいはメトカチノンに類似した構造を有する化合物で、覚せい剤の代替物として乱用されている。メチロン服用後のヒトにおける代謝物を推定するために、肝ミクロゾーム、ヒトの肝代謝酵素を発現させた昆虫細胞ミクロゾームを用いて、*in vitro*代謝実験を行った。また、メチロンの代謝に関与する酵素を同定するために、P450・Glo™アッセイを行った。P450・Glo™アッセイにより、メチロンはCYP2D6による代謝を最も強く阻害することから、主としてCYP2D6により代謝を受けることが推定された。肝ミクロゾーム及びCYP2D6を発現させた昆虫細胞ミクロゾームによる代謝実験の結果、代謝物としてN・脱メチル体(2・amino・1・[3,4-methylenedihydroxyphenyl]・propan・1・one)及びメチレンジヒドロキシ部分の開裂と脱メチルの両者が起きた代謝物(2・amino・1・[3・methoxy, 4・hydroxyphenyl]・propan・1・one)が同定された。

b) ファーマコゲノミクスの動向調査

医薬品の開発や使用におけるファーマコゲノミクスの利用に関する情報の収集・整理を行った。CIOMS(国際医科学協議会)のファーマコゲノミクスワーキンググループ報告書(Pharmacogenetics-Toward improving treatment with medicines)の翻訳を行った。

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)に関連する諸課題からなる。

1) の医薬品関連については、安全センターは内部審査の形で協力してきたが、平成16年4月以来、医薬品総合機構の審査担当各部門に協力して事前審査等に参画している。GLPの審査については、これまでの医薬品安全に加えて、医療機器の審査がはじまった。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(Step4文書)が最終段階に達した。医薬品については、欧米日間の医薬品許認可要件に関するいわゆるICHの安全性分野の見直し討議が来年度より開始の見通しとなりその準備が進んでいる。他方、医薬品の環境影響リスク評価手法に関するad hoc調査は終了し、平成17年度より正規研究班が発足している。VCJDについては、日本人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、平成17年5月にJICA主催の「日中韓」国際GLPシンポジウムが開催され、以て医薬品の安全性に関する技術指導プロジェクトが終了し、現地の金子豊蔵プロジェクトリーダーが無事帰国した。

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(長尾 拓部会長)を安全センターが企画し、食品関係各部の協力により、11月29日長井記念ホールにて盛會に終了した。食品分野に於ける安全措置については、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の援助に深く貢献している。食品・食品添加物の安全性評価としては、オゾケライト、ウルシオウなど10品目について検討が行われ、香料については、ピラジン類9品目を括ってそれら個別の検討を行った。平成15年5月30日以来3年をかけて準備されてきた残留農薬規制のためのポジティブリスト制への移行については準備が終了し11月29日に官報に収載され、この程平成18年5月29日をもって施行の運びとなった。食品分野では、昨年度のスギヒラタケに起因死亡事故の解明はついていないが、今年は特保や健食分野で、アガリクス属キノコや、ダイズイソフラボンなどの、摂取法の如何によって危惧される健康障害の可能性が取り上げられた。

3) の農薬・残留農薬関連での安全性評価業務(いわゆる農薬安評)は、一昨年度より食品安全委員会の所掌に移行し当・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。また忌避剤としてのディートが検討品目として浮上した。

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済・環境・厚労の三省合同で審査しているが、9月30日既存化学物質の審査がはじめて公開されたほか、蓄積性、分解性や変異原性の(Q)SAR予測の試みがはじまった。また、2-(2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4,6-ジ-tert-ブチルフェノールが化審法第1種特定化学物質に指定された。また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)への取り扱い基準の国際化への準備が進んでいる他、ナノマテリアルの安全性評価については、日本学術会議や日英会議など国際間協調討議が進み、省際研究、厚生労働科学研究なども進行中であり、当センターはその中心的役割を果たしている。内分泌かく乱化学物質研究関連では、OECDとの協力活動の中で本邦の1世代試験の提案が米国などとの共同研究として進んでいる。

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(大野副所長)、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（能美変異遺伝部室長）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。

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。例えば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については、2001年以来国際シンポジウムを主催してきたが、今回はハワイのカウアイ島にて日米シンポジウムを開催し、これにて一応の終了とした。同プロジェクト研究は3年目を終了し、継続中である。あらたにナノテクノロジーに関する検討もはじまっている。

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、室人事ながら11月1日付けにて発令された新規試験法評価室の発足を特記しておきたい。これは、かねて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）のための核となるべき担当室であり、歴史的に大きな意義をもつものであり、当センターとして同室がかかえる世界代替法会議主催への協力など努力を傾けてゆきたい。その他、降矢 強客員研究員の実験動物学会功労賞の受賞、(財)食品薬品安全センターが創立30周年を迎えたこと、などが注目される。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、全室数は1昨々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室となったが、前述のとおり11月1日薬理部に新規試験法評価室が発足し小島 肇氏が着任したので、センター長1、部長4、省令室長1、室長14、主任研究官20、研究員7、動物飼育長1で、客員研究員を合わせると総計59名である。この他、協力・流動研究員11、研究生・実習生10、および、技術・事務補助員14の他、31名の賃金職員が在籍する。安全センターは、人事の凍結が解除され徐々に、欠員の補充がなされつつある。

尚、すでに毒性部にトキシコジェノミクス室の新設が認められており新室長の選考も始まったので、18年度半ばには再び15室体制が回復する見通しである。安全センターの組織については、頭記のように2室増が認められたものの、変異遺伝部の1室減や毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室の増員などが、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、ニューヨーク州立大学Stony Brook校のNoy Rethidech博士（12/13）、米国CDCの毒物疾病登録機構（ATSDR）のBruce Fowler博士（3/19～31、23日来所）、中国実験動物学会のZhao Ji-Xun博士とZhong Yang-He博士（5/18）がそれぞれ来所した。

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會等に対して、積極的な安全性センターを構成するメンバーの参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるので省略する。なおセンター長は、OECDの内分泌かく乱関連の会議（4/3～7, Washington, DC, および4/24～29, Sundbyberg, Sweden）へ出張した。また、中国へのJICA援助終了シンポジウムのために北京へ（5/22～26）、韓国リスク解析センターの開所式記念シンポジウムへの出席と講演のためにソウルへ（7/10～12）、その他、国際毒性学会連盟事務局の活動など種々の国際学会活動のためそれぞれ出張している。

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、医療機器又は衛生材料、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17年7月1日付けにて毒性部主任研究官として種村健太郎博士を迎えた。平成17年4月1日付けにて漆谷徹郎博士（同志社女子大学薬学部教授）及び小野敦博士（医薬基盤研究所基盤研究部出向）を客員研究

員に、水川裕美子博士(同志社女子大学薬学部助手)を協力研究員として迎え、引き続き研究協力を仰ぐこととなった。また、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)が併任解除となった。山本雅也主任研究官は、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が任ぜられた。中国動物実験学会より李根平氏らの訪問を受けた(10月17日)。独立行政法人農薬検査所からの本年度の研修には、村上カヨ氏が来所した(9月12日~12月9日)。尚、非常勤、賃金職員等として、勝紀子事務補助員が退職(10月31日付)し、その後任に菊池よし子氏が着任した(11月1日付)。吉木健太技術吏員が退職(9月8日付)し、辻昌貴氏が入所(9月5日)した。国外から、Bruce Blumberg博士(カリフォルニア大学Irvine校、11月21日~22日)を招聘し共同研究の継続を確認した。また、Jack Reynolds博士(Pfizer、10月5日)、Bruce A. Fowler博士(Agency for Toxic Substances and Disease Registry、3月23日)が来訪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、ゴードンリサーチカンファレンス“Toxicogenomics”(6月5日~10日、米国・ニューハンプシャー州)、第5回世界動物実験代替法学会(8月21日~24日、ドイツ・ベルリン)、第9回国際環境変異原学会サテライトシンポジウム“Toxicogenomics”(8月29日~9月2日、米国・ハワイ)への出席と発表、SETAC workshop(9月18日~9月21日、米国・ミシガン州)、韓国FDA/NITR国際シンポジウム(10月11日~12日、韓国・ソウル)、第2回CASCADE年次総会(2006年3月28日~31日、フランス・サンマロ)に於ける招待講演のほか、Juergen Borlak博士(フラウンホーファー研究所教授)(8月19日~20日、ドイツ・ベルリン)、Ilya Shmulevich博士(システム生物学研究所教授)(9月16日~17日、米国・シアトル)の研究所訪問を行った。OECD/WHO/IPCS関連ではWHO/IPCS癌リスク評価に関する会議(4月21日~23日、英国・ヨークシャー州)、及び第三回VMG・NA会合(ヴァリデーショナルマネジメントグループ/非動物試験)(12月14日~15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、平林容子第四室長は、ダイオキシン2005(8月20日~26日、カナダ・トロント)への出席と発表、また、国際シンポジウム「造血・悪性腫瘍及び放射線応答に関する病理生理・分子生物学」(5月8日~14日、米国・ニューヨーク)における招聘演者としての出席・講演を行った。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、スイス・ジュネーブ)のため出張したほか、第45回米国毒性学会学術年会(3月5日~9日、米国・サンジエゴ)に参加し発表を行った。また、国際

シンポジウム「第25回環境ハロゲン化有機汚染物質と残留性有機汚染物質」(8月21~26日、カナダ・トロント)に参加し発表を行った。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第15回国際発生生物学学会(9月3日~7日、オーストラリア・シドニー)での発表のため出張した。また、五十嵐勝秀主任研究官はキーストン分子細胞生物学シンポジウム(組織特異的核内受容体)(9月18日~23日、米国・ブリッケンリッジ)および、キーストン分子細胞生物学シンポジウム(発生におけるエピジェネティクスとクロマチン再構成)(1月19日~25日、米国・キーストン)に出席し発表及び情報収集を行った。

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」(厚生労働科学研究費)を継続した。

「化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発、高度化に関する研究」(厚生労働科学研究費)を開始し、シックハウス症候群を考慮した極低濃度ホルマリンの吸入暴露実験を開始した。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して、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実施した(食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。

食品添加物については、既存添加物ジャマイカカシア抽出物の長期毒性試験及び国際的に汎用されている香料13品目についての90日試験を実施した。また、5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

3化学物質についてラットにおける急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験および急性皮膚刺激性試験を実施した。また2物質について急性毒性に関する文献調査を行った。その結果を報告した(医薬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。また, 厚生労働科学研究費による研究において, 実際に低用量作用を検出する系の検討を進めた。

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, 「黄色 201 号」並びに「赤色 223 号」に関し, 実際にマウスに投与し, 遺伝子発現変動の観点からエストロゲン様生体影響の有無を検証した。その結果, 両化合物ともに高用量でもエストロゲン様活性を示さないことが示唆された。

3) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち, これまで我が国で製造, 輸入が行われたことがない新規化学物質, または生産量が多く, これまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について, 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, 指定化学物質や特定化学物質に相当するかについて安全性評価のための調査を行った。

4) 規制対象物質の GHS に基づく危険有害性分類事業

GHS (化学品の分類および表示に関する世界調和システム) の国内実施に向けた基盤整備として国が実施する約 1500 物質の分類に際しての急性毒性, 特定標的臓器/全身毒性の項目について, 実際の分類作業を検討し, 分類の指針を作成した。

5) 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 2005 年度はスイス・ジュネーブの WHO 本部で開かれた FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) に

て討議を行った。また, 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) に関連する調査研究として, 米国 EPA における Acute RfD 設定のためのガイダンス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

ナノマテリアルの健康影響の問題について国内及び, 米国, EU を始めとする諸外国に於いて実施されている各種プロジェクトの活動及び報告書作成等の取り組み状況を調査するとともに, ナノマテリアルの投与経路と体内分布に於ける基礎的検討を行った。

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 17 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開発研究「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」(厚生労働科学研究費) 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の, より迅速, 正確且つ安価な評価システムを構築することを目的とする。マイクロアレイを用いた形質非依存型トキシコゲノミクスのプロジェクトとして, 従来にないデータ標準化法である Percellome 手法を用いて, 平成 17 年 4 月から平成 18 年 3 月までに 27 化合物を加え, 計 79 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, その第四段階を終了した。現在, アンスーパーバイズドクラスタリングの解析手法が 2 種類稼働し, さらに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の実装を完了した。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, 解析を開始した。経胎盤暴露では, 化学物質非投与野生型胚・全胚における, 網羅的遺伝子発現変動データベースの構築を検討した。加えて, モデル発生毒性物質の具体的な適用を試み, その解析に着手した。

また、臓器内の遺伝子発現部位の可視化をハイスループット性を以て実施し、遺伝子発現の生物学的意義の解釈を形態学的に支援するハイスループット in situ hybridization (ISH) システムの立ち上げ準備を行った。

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17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同期して発現する遺伝子および同期しない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評価する手法の開発を検討した。

2. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

1) 化学物質や放射線による細胞障害機構に関する研究(文科省・国立機関等原子力試験研究, 特研・遺伝子発現班, 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、末梢血をモニターするといったことだけでは、前駆細胞に限局した潜在性の障害や、前駆細胞への障害性の波及度を予知することは困難である。ここではcDNAマイクロアレイを用いて、考えられる障害性の可能な限り広範な対象を念頭に置いた網羅的な遺伝子発現を把握することによって、一見すると毒性指標とは思われないような通常の遺伝子発現を若干上回る(下回る)レベルの包括的な遺伝子発現影響を毒性発現スペクトラムとして把握し、これらを通じてメカニズムや標的の評価も視野に入れた、これまで見落とされがちであった多面的な毒性の評価を可能とする予知技術を確立するための解析を進めている。化学物質としては、明らかな遺伝毒性物質であるところのベンゼンの、野生型マウスにおけるエピジェネティックな発がん機構と、p53欠失マウスでの遺伝毒性発がん機構という、特異な白血病発症機構に着目し、また放射線障害としてはガンマ線の全身暴露後の、末梢血数では完全に回復するものの、幹細胞数では明らかにその遅延性障害が見いだされるポイントを中心に、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、特に細胞周期関連分子に焦点を当てて解析を進めた。

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2点を明らかにした。(1)半年以上細胞周期に入らないdormantな分画が存在すること。(2)酸化的ストレス耐性モデルマウスとしてのチオレドキシソリン過剰発現マウスの未分化幹細胞の細胞動態が定常状態では抑制され、分化型前駆細胞ではむしろ急峻に回転していることを明らかにした。

3) 遺伝子改変動物を用いた発がん特性を含む生体異物

応答に関する研究(学振科研補助 基盤研究C)

これまで、酸化的ストレス関連分子としてのチオレドキシソリン、異物代謝関連分子としてのアリールヒドロカーボン受容体(AhR)、更にはp53などの遺伝子欠失並びに過剰発現動物における生体応答遺伝子態様を検討することで、野生型(WT)動物で検出されなかった、WT動物における恒常性維持機構の背景に隠れて潜む遺伝子の動きが導き出されることを明らかにしてきた。こうした成果に基づいて、特に酸化的ストレスに焦点を当て、さらに関連する生体異物応答に関与する分子種の解明を、チオレドキシソリン遺伝子変異マウスを駆使して行った。

4) 生物由来の医療機器に関わる国際的調和に関する研究-埋設型医療機器素材の安全性評価の再評価と国際調和(厚生労働科学研究費)

本研究課題は整形外科、循環器、口腔外科領域等において、人体に埋設される生体由来を含む種々の人工材料の安全性に関する従来の動物実験の問題点を見直すこと、および、可能性としての「細菌共存環境」がげっ歯類特有の異物好発がん性の誘因であることを検証することを目的とする。これにより、今後の埋設物安全性評価の正確性の向上が期待される。17年度においては無菌飼育室を整備し、無菌マウスに医療用埋設材料の移植手術を実施し、無菌環境下あるいは非無菌環境下で長期飼育を行い、その発癌率を比較する実験を開始した。

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を行った。Dll3ノックインマウスではMesp2欠損に伴う体節形成異常、パターン形成異常の多くが回復すること、この際Mesp1の発現レベルが変化していること等がわかった。

(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遺伝子の発現が、Notchシグナルによって転写因子Tbx6依存的に制御されていることを見いだした。

(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、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、その技術的妥当性を示した。さらにこの技術の応用として、Mesp1、Mesp2の標的分子の探索にもISHによるスクリーニングをはじめとして着手した。

2) 化学物質による子どもの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。アザシチジンを妊娠マウスに投与し、胎児脳における網羅的遺伝子発現を解析した。

(2) 本年度より開始された「化学物質による子どもへの健康影響に関する研究」研究班（厚生労働科学研究費）への分担研究として、化学物質の大人への影響評価結果を子どもへの影響評価に外挿するための研究を実施した。離乳直後個体へのヒドロキシクエン酸影響を網羅的遺伝子発現解析した。

(3) 化学物質による子どもの神経系への影響に関する研究を遂行する目的で、主に離乳から成熟までのマウスの情動・認知系行動を解析するためのマウス行動解析系を構築した。

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、依存性薬物を単回投与したサルの血液試料を用いてプロテオミクス解析手技を行った用いた血液解析を検討した。

2) 内分泌かく乱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、マウス雌について生後発達に伴う卵巣、子宮の遺伝子発現値を経時的かつ網羅的に取得しデータベース化した。その結果、卵巣機能に関わる遺伝子でER betaと同様の発現パターンを示すものが多いことが判明し、生後発達期の卵巣に於けるER betaの重要性が示唆された。

(2) 平成16年度に行った「CD・1マウス周産期に於ける低用量DES暴露が、思春期DES投与により遅発性に雌性生殖器に及ぼす影響の検討」の実験データを詳細に解析した。また、母マウスを交配前から離乳時まで一般飼料あるいはphytoestrogen low dietで飼育し、雌性仔の多卵性卵胞の発生を精査した。

(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い、OECD/EDTA (H18.4.26 ~ 27, Stockholm) の資料として提出した。

(4) 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、ER α , ER β 系につき*in silico*計算により活性が予測された化合物を中心に各71物質、ARおよびTR系につき、それぞれ50物質の測定を実施した（厚生労働科学研究費）。

(5) 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。特に、Bisphenol Aの影響について解析を始めた。

(6) 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、内分泌かく乱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。

(7) 表面プラズモン共鳴高速分析法：核内受容体作用物質による生体標的分子相互作用への影響の解析と評価手法の開発では、SPRバイオセンサーを用いた核内受容体相互解析系の拡張により、化合物特異的な受容体・共役因子間の相互作用変化と生体作用との関連解析にむけた化合物測定を進めるとともに、相互作用をより網羅的に解析する手法の検討を行った（厚生労働科学研究費）。

(8) 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 α, β (ER $\cdot \alpha, \beta$) 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 $\cdot \alpha, \beta$ 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うため、生物情報統合プラットフォームKeyMolnetを用いてestrogen receptor (ER), dihydrotestosterone receptor (DHTR), thyroid hormone receptor (TR) により制御されることが報告されている遺伝子の発現を異なる時系列、用量に対して観察した（厚生労働科学研究費）。

(9) 毒性発現メカニズムに支えられた新たな神経行動毒性評価系を確立する目的で、オープンフィールド試験、明暗往來試験、高架式十字迷路試験、驚愕反応試験、恐怖条件付け試験といった主に情動・認知系の行動を対象としたマウス行動解析系を立ち上げた。

(10) エストロゲン受容体の神経系に関する知見を個体レベルで調べ、神経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の行動解析を行った。また、それと並行して神経伝達物質調節機構への影響を検討した。

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17年度は特に神経管閉鎖前後の胎生7.5日および9.5日の胎仔に注目し、マイクロアレイ解析用のRNAサンプリングを進めた。

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かく乱化学物質の発生毒性への影響を評価する方法を遺伝子レベルで検討するため、マイクロアレイを用いた変動遺伝子のデータベースの作成を行った(厚生労働科学研究費)。

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(厚生労働科学研究費)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、TCDDを投与したマウス胎児口蓋における遺伝子発現の変化をマイクロアレイ法を用いて検索した。また、受容体原性シグナルを介したエピ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C57Bl/6マウスと交配したマウスを用いてTCDD投与による発がん性試験を実施した結果、胸腺リンパ腫の発生率の増加が認められた。

薬 理 部

部 長 中 澤 憲 一

概 要

平成17年度は大野副所長が薬理部長事務代行を務めていたが、平成18年4月1日付けで中澤第二室長が薬理部長に昇進した。

平成17年度においては、有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究、医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究、生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究、医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究、医薬品等の細胞機能に及ぼす影響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。特記事項として

は、第112回日本薬理学会関東部会を大野部長事務代行が主催し、これに多くの薬理部員が協力した(6月18日、タワーホール船堀)。また、新規安全性試験法のバリデーションと評価に関する室(JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)が平成17年度より設置された。また、日本動物実験代替法学会田中憲穂会長の協力を得て、またECVAMのT. Hartung所長、米国NICEATMのW. Stokes所長、ICCVAMのL. Schechtmann所長および朴 在鶴ソウル大学教授(韓国動物実験代替法学会長)の参画を得て、また、長尾所長の来席を得て、12月1日にJaCVAM開所記念シンポジウムを開催した。

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事務代行、中澤現部長、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簾内主任研究官が、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事務代行が協力した。

人事面では、平成17年4月1日に大久保聡子博士が第一室研究員として、11月21日に小島肇博士がJaCVAM室長として採用された。医薬品医療機器総合機構の荒戸照代審査役は、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、「薬剤反応性遺伝子多型の機能解析」に関する研究を行っていた久保 崇博士は平成17年に退職し、国立がんセンター研究所 ゲノム構造解析プロジェクト 任期付研究員として勤務することとなった。また、多田 薫博士は引き続き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研究を行った(平成16年4月1日)。また、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・レジデントとして引き続き「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」に関する研究において、生体ホルモンやベンゼン、ダイオキシンなどの異物受容体シグナルへの影響を検討している。また、帝京大学医学

微生物学教室の土屋朋子博士が協力研究員として認められ、細胞走化性測定装置を用いた毒性試験アッセイ系の確立に関する研究を開始した。

薬理部員の長期海外出張としては、佐藤薫主任研究官が創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業の支援を受け、「ヒト脳腫瘍オーダーメイド医療を目指した悪性 glioma の異常 migration のメカニズム解明」に関する研究を行うため、平成 17 年 4 月 15 日より平成 17 年 10 月 8 日まで米国コロ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、中澤室長が、医薬品の催不整脈性試験のための再分極の拍動間不均一性についての会合への出席のためオランダ・マーストリヒト市に出張した（4 月 13 日～4 月 17 日）。また、ICH の医薬品の催不整脈性試験の国際的ハーモナイゼーション協議のため、ベルギー・ブリュッセル市に出張した（5 月 8 日～5 月 14 日）。小泉室長がアムステルダム（オランダ）で開催された Euroglia 2005 において、「アストロサイトによる海馬シナプス伝達制御」についての招待講演を行うため出張した（5 月 17 日～27 日）。米国ハワイ州マウイで開催された 13 回北米 ISSX 並びに 20 回 JSSX 合同学会（10 月 24 日～10 月 27 日）にて紅林室長は「除草剤アメトリン及びプロメトリンのヒト肝ミクロソーム及びヒト型チトクロム P450 による代謝」について、簾内および宮島両主任研究官は「日本人肝組織における薬物代謝 CYP 酵素の発現と核内受容体のクロストーク」について発表し、小澤室長は「日本人における薬物代謝動態関連遺伝子多型について」について招待講演を行った。小泉室長はワシントン DC で開催された北米神経科学会において「P2Y2 受容体刺激によるメカニカルアロディニア発生機序の解明」について発表するため米国に出張した（11 月 12 日～18 日）。小澤室長は韓国・ソウルで開催された第 35 回韓国薬学会年会において、「化学物質毒性、疾病感受性、医薬品開発と薬物代謝動態の個体差、ならびに人種差」に関して講演した（12 月 1 日～3 日）。大野部長事務代行はソウルで開催された韓国動物実験代替法学会設立集会で代替法の現状と来年に予定されている国際動物実験代替法会議に関する講演を行った（1 月 20 日）。小島 肇室長は動物実験代替法に関する NICEATM との共同研究打ち合わせおよび第 45 回米国毒科学会参加のためノースカロライナ州 Research Triangle およびカリフォルニア州サンディエゴに出張した（3 月 1 日～3 月 10 日）。また、宮島主任研究官も同学会に参加し、「フッ化ピリミジン系抗癌薬の感受性予測におけるチミジル酸合成酵素およびジヒドロピリミジン脱水素酵素の遺伝子多型と発現量について」を発表した（3 月 5 日～8 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) 外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究

ヒト肝癌由来細胞を三次元高密度培養し、CYP3A4 を始めとする薬物代謝・動態関連遺伝子の発現を検討した。また、細胞が腫瘍特性を発現することを見出した。進行度の異なる C 型肝炎ウイルス感染者の肝生検検体を用い、薬物動態関連遺伝子 CYP1A2、CYP2E1、OCT1 の発現低下を見出した（委 HS）。

(2) 化学物質の総合的安全性評価手法に関する研究

いわゆるマイクロドーズ試験の安全性について評価するため、化学物質の急性毒性を網羅的に調査したところ、LD50 或いは LDLo が 20 mg/kg 以下とのデータは 187 件、2 mg/kg 以下は 53 件、0.2 mg/kg 以下は 14 件、0.02 mg/kg 以下は 9 件、0.002 mg/kg 以下はであった。0.2 mg/kg 以下の物のほとんどは Botulinum toxin や tetrodotoxin の様な毒素類、TCDD のような有機塩素化合物、リシン類、及び emetin や hemicolinium のような薬理作用発現物質であった（厚移替）。

(3) 安全性評価のための動物実験代替法の開発および評価体制の確立に関する研究

RI を用いない皮膚感作性試験代替法（ATP 含量を指標とする LLNA・DA 法）の多施設バリデーションを開始するための組織を構築し、プロトコールを作成した。BrdU 含量変化を指標とする LLNA・BrdU 法を一次評価し、多施設バリデーションで評価する必要があるとした。また、前年度に評価した光毒性試験代替法のプロトコールの改善結果を評価し、今後のバリデーションの必要性について議論した（厚科研）。

(4) 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 QT 延長評価試験の臨床との整合性を検討しガイドラインを作成した（厚科研）。

(5) 化学物質の標的としての膜機能タンパク質発現系を利用したリスク評価法に関する研究

アンチエストロゲンであるタモキシフェンおよびその類縁化合物のイオンチャネル形成型 ATP 受容体に対する非ゲノム的作用について検討した（厚科研）。

(6) ヒト肝 3 次元培養系を用いた新規医薬品毒性評価系に関する基盤研究

ヒト肝癌由来培養細胞株 HepG2 および日本人肝癌由来 Huh-7 につき、3 次元培養系およびスフェロイド培養系の至適条件を見出した（厚科研）。

(7) ナノマテリアルの細胞機能影響に対する評価手法の開発に関する研究

フラーレンを水溶液に分散させる方法を確立し、分散させたフラーレンの作用をアフリカツメガエル卵母細胞系で検討した（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受容体刺激によるアロディニア形成の、分子メカニズムとして、小型C線維に存在するメカのセンサーの感受性亢進が関与していることを明らかとした(委HS)。

(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

ATPはアストロサイトに作用し、酸化ストレスに対して抵抗性を示すチオレドキシニンリダクターゼ遺伝子の発現を亢進させること、またsrcチロシンキナーゼ-ERK1/2マップキナーゼ経路を抑制することにより、過酸化水素等の酸化ストレスからアストロサイトを保護することを明らかとした(文科研)。

(3) 脊髄グリア回路網による痛覚伝達回路制御に関する研究

神経因性疼痛は脊髄ミクログリアP2X₄受容体発現亢進により誘発されるが、このP2X₄受容体発現が亢進するメカニズムとして、脊髄内で増大する細胞外マトリックスフィブロネクチンが引き金となっていることを明らかとした(文科研)。

(4) グリア細胞の可塑性によるシナプス可塑性制御に関する研究

高頻度刺激、薬物等により、アストロサイトは非常に容易にその応答性を变化させる可塑的な変化を呈することが明らかとなった。また、応答性の变化によりそのアウトプット能の可塑的变化が引き起こされることを明らかとした(文科研)。

(5) 発達期中枢神経系におけるエストロゲンの作用

エストロゲンがエストロゲン受容体非依存的かつPKA依存的に歯状回顆粒細胞からのBDNF放出を促進し、海馬の苔状繊維-CA3シナプス形成を促進することを明らかにした。(文科研)

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

(1) 受容体タンパク質における分子相互作用に関する研究

改変前後のモデルペプチドの構造の変化をNMRのプロトンシグナルとして解析した(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

イオン強度を上げることにより一様に会合することを見だし、この条件下で解像度の高い像を得ることに成功した(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にラットに経口投与し、尿

中の代謝物をHPLC/MSを用いて検討した(試一般)。

(2) アクリルアミドの代謝と毒性抑制

アクリルアミド及びその代謝物グリシダミドが、神経機能に与える影響及びその毒性回避法について神経細胞を用い検討し、抗酸化剤が有効であることを明らかとした。また、N-acetylcysteineやmethionineがアクリルアミドおよびグリシダミドの肝細胞毒性を抑制することを示した(厚科研)。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

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

インジウムへの曝露により発現量が变化する胚タンパクを見だし、その一部を同定した(文科研)。

(2) 化学物質暴露がヒト肝細胞の薬物代謝誘導機能に及ぼす影響

農薬等の化学物質暴露が、ヒト肝細胞における薬物代謝酵素誘導関連遺伝子に及ぼす影響について明らかにした(試一般)。

6. 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

種々のRXR作用薬が動脈硬化、血管石灰化の予防に効果的であることが明らかとされたが、RXR作用薬は中枢のP2X₄受容体発現を亢進させることから、副作用として「痛み」が誘発される可能性がある。RXR作用薬のin vivo投与単独では、痛覚異常は誘発されないが、神経因性疼痛モデル動物の痛みを増大させる副作用を引き起こす可能性を示した(財公研)。

7. 医薬品の中枢性副作用回避に関する基礎的研究

(1) 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

BBBを形成するペリサイトが細胞から漏出したATPにより傷害を受けることを明らかとした。また通常のBBB機能に影響しない濃度の免疫抑制剤シクロスポリンAが、病態BBBモデルでは、その機能を増悪させることを明らかとした(厚科研)。

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、平成17年7月1日付けで日本食品衛生協会リサーチレジデントとして、禹桂炯博士が着任した。一方、日本学術振興会特別研究員の神吉けい太博士が平成17年12月31日付けで退所した。また、賃金職員として高木富貴子が平成17年4月5日付で採用された。

短期海外出張として、西川秋佳第一室長は、スイス・ジュネーブで開催された「第64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17年6月6日～6月18日）。さらに、西川秋佳第一室長、渋谷淳第二室長、今井俊夫第三室長ならびに梅村隆志主任研究官は米国・サンディエゴで開催された第45回米国トキシコロジー学会（平成17年3月5日～3月9日）に出席し、発表および討議を行った。

研究業績

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

1) アクリルアミドの経口投与によって誘発されるラット精巣・神経障害に対して、部分的な抑制効果を示した抗酸化物質のうち、 α -リポ酸とPEITCあるいは α -トコフェロールの組み合わせで抑制の相加相乗効果を検討した結果、精巣障害に対してのみ α -リポ酸とPEITCの組み合わせで抑制作用の相加作用が確認された。

2) MNU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、抗酸化、第 相酵素誘導あるいはCYP2E1阻害作用を期待して、インドール・3-カルビノール、 α -リポ酸、 18β -グリシルレチン酸、ジスルフィラムの効果を検討した結果、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、腎・腎発がん標的性のあることが示されたアカネ色素について、他の全身臓器における発がん性の検索を継続するとともに、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、トコトリエノール、西洋わさび抽出物の慢性毒性試験、がん原性試験は実験を終了し最終評価中である。

2) ラット・90日間反復投与毒性試験ではメチルチオアデノシン、エラグ酸、ダイズサポニン、ハウセンカ抽出物の試験が終了し、没食子酸、ツヤプリシンの試験を開始した。

3) ジャマイカカシヤ抽出物について、ラット肝中期発がん性試験法で肝発がんプロモーション作用の有無を検討した結果、高用量でプロモーション作用が確認された。

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) 亜硝酸ナトリウムとカテコール併用投与によるラット前胃発がん過程にNOを介した酸化ストレスが関与することを明らかにした。

2) アセトアミノフェン誘発マウス肝障害時に誘発されるNOとカテコールとの反応によりラジカルが発生し、酸化DNA損傷の生じることが明らかとなった。

3) ラット二段階発がんモデルを用いて、亜硝酸とカテキニン併用投与による胃発がん修飾作用を検討した結果、前胃に対する発がん促進作用を明らかにした。

4) 亜硝酸とアスコルビン酸併用投与は逆流性食道炎下の食道に対して粘膜の増殖性病変を誘発することから、食道への発がん性が示唆された。

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. 畜産食品中の残留動物用医薬品の安全性に関する研究（厚生科学研究費補助金）

1) ラット甲状腺二段階発がんモデルを用いて、スルファジメトキシン誘発甲状腺腫瘍とその周囲組織における発現遺伝子を、レーザーマイクロダイセクション法とマイクロアレイ法を併用して解析し、腫瘍化形質獲得に関連する発現遺伝子のプロファイルを得た。

2) ラット二段階発がんモデルを用いて、ベンズイミダゾール系駆虫薬のフェンベンダゾール誘発肝発がん早期でのマイクロアレイ解析の結果、 $TGF\beta$ シグナリング/Wnt経路を介した細胞増殖抑制関連遺伝子の発現増加、Wnt経路関連の細胞増殖に関連する遺伝子の発現減少が見出され、プロモーションを受けたこの時期の肝臓の大部分を占める細胞増殖活性の低い肝細胞のプロファイルを反映したものと考えられた。

3) 昆虫成長調節剤であるジサイクラニルをB6C3F1系 *gpt delta* マウスに投与した結果、雌雄の肝臓の8-OHdGの上昇と導入遺伝子の点突然変異頻度が上昇した。

6. 医薬品等に見られる非遺伝子障害性発がん過程における分子機構の解明に関する研究（厚生科学研究費補助金）

1) ラット甲状腺二段階発がんモデルを用いて、コウジ酸誘発甲状腺腫瘍とその周囲組織における発現遺伝子を、レーザーマイクロダイセクション法とマイクロアレイ法を併用して解析し、腫瘍化形質獲得に関連する発現遺伝子のプロファイルを得た。

2) ラット肝二段階発がんモデルを用いたフェノバルビタール誘発肝発がん早期でのマイクロアレイ解析の結果、細部増殖抑制関連遺伝子の発現増加が見出された。一方で、鉄を介した細胞機能の亢進、Trans-Golgi networkで機能する分子やPIシグナルの異常を示唆する

発現変動が見出された。

7. 胎児期・新生児期化学物質暴露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究(厚生科学研究費補助金)

1) 抗甲状腺剤のプロピルチオウラシル, メチマゾールをラットに周産期暴露し, 成熟後に脳海馬ニューロンのマイグレーションの異常, 脳梁の発達や白質希突起膠細胞密度の低下を定量的に評価し, 発達期甲状腺機能低下に起因する脳発達影響評価系を確立した。

2) 臭素化難燃剤のうちデカブロモディフェニールエーテル(DBDE)のラット周産期暴露実験を行い, 暴露児動物の成熟後での大脳白質に対する影響を検討した結果, 低い投与量から影響が確認された。

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

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を作製し, 肝発がん物質投与マウスの肝臓でのメチル化DNAプロファイルを解析した結果, 発癌物質投与によりメチル化頻度の上昇, パターンの違いを見出した。

9. 個体レベルにおける多段階発がんに関する研究(厚生労働省がん助成金)

1) ラット甲状腺発がん過程における被膜炎と自己免疫との関連を明らかにするため, FCMによる免疫担当細胞の解析を行い, 血清中抗サイログロブリン抗体の発現を検索した結果, 自己抗体は検出されず, 被膜炎にはT細胞の介在する細胞性免疫が関与していることが示唆された。

2) ラット甲状腺二段階発がんモデルにおいて, スルファジメトキシンによるプロモーションで誘発される被膜浸潤がんでのPTEN, Akt関連分子の局在を見出し, 浸潤がんでのPI3K経路の活性化が示唆された。

10. 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品の影響評価に関する研究(厚生労働省特別研究)

ラット大腸発がん中期モデルのDSS発がんプロモーション過程での免疫組織化学的な経時的な検討を行い, 粘膜再生過程でβカテニン発現異常が見出された。

11. 発がんイニシエーション活性の臓器特異性に関する研究(文部科学省科学研究費)

ニトロソピロリジン投与ラット肝における特異的突然変異のメカニズムを検討した結果, アデニンまたはチミジンの修飾が優位に認められた。

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

1) B6C3F₁系gpt deltaマウスにペンタクロロフェノールを13週間投与した結果, 肝における酸化的DNA損傷と欠失変異の上昇が見られたが, クロノール増殖による

ノイズと判断され, 再解析の結果, 変異頻度の上昇は認められなかった。

2) 脂質過酸化生成物による*in vivo*突然変異とp53遺伝子を介した発がん機構を解析するために, p53遺伝子欠損gpt deltaマウスを用いてアクロレイン, クロトンアルデヒド, ヒドロキシノネールの単回経口投与と実験を実施したが, 遺伝子変異は増加しなかった。

13. 喫煙による発がんの修飾に関する実験的研究(喫煙科学研究財団研究助成金)

1) タバコ成分によるラットの肝薬物代謝酵素への影響検討した結果, ニコチンによってCYP1A1/2が誘導されることが示された。

2) タバコ煙による肝薬物代謝酵素の消失時期について検討した結果, 暴露期間によって消失時期が異なることが示された。

変 異 遺 伝 部

部 長 林 真

概 要

昭和59年(1984年)以来共に歩んできた細胞バンクは, 当部第三室としてヒト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が, 平成17年4月1日の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り, それぞれの業務を遂行している。

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を行った。

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, 平成15年度より「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(厚生労働科学研究費補助金)」が開始された。この研究では, 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した。昨年度で3年間の研究を終了し, 平成18年3月に国際シンポジウム「環境因子, 特に遺伝毒性発がん物質の閾値: 安全と安心の接点をめざして」を開催した。今年度からは第2期として同様のプロジェクトを立ち上げることができた。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17年度からは総合評価研究室と共同で, 厚生労働科学研究費補助金による化

学物質リスク研究事業「化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究」を開始した。本研究にはOECDも委託先として研究に参画し、国際的な共同研究を行っている。これまでの研究成果として、化審法の調査会において、参考資料としてはあるが、構造活性相関に基づくAmes試験の予測結果が公表されるようになった。

第一室ではほ乳類培養細胞を用いた(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価系の開発、(3)環境化学物質の遺伝毒性の評価の研究を引き続き行った。

(1)に関しては放射線によるDNA損傷のモデルとして、制限酵素によるDNA切断を利用した培養細胞系の確立した。本系はゲノムの特定領域にDNA二本鎖切断を発生させ、その修復と、突然変異のプロセスを完全にモニターすることができる。本系を利用し、DNA修復の細胞周期依存性、修復関連タンパクの役割を明らかにし、研究成果を第9回環境変異原国際会議、第34回日本環境変異原学会等で発表した。なお、本研究は文部科学省原子力試験研究として行っており、平成18年度は最終年度にあたる。

(2)ではHS財団受託研究として、ヒト細胞、ヒト代謝系からなるヒト型遺伝毒性試験系の確立とその評価に関する研究を行った。これまでの遺伝毒性試験は、バクテリア、齧げっ歯類細胞、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。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、共同研究を立ち上げ、これまで40化合物の化学物質を試験し、ヒトでの遺伝毒性の特異性を明らかにした。本研究の成果は第9回環境変異原国際会議、第45回米毒科学会で発表された。また、別のHS財団受託研究では、ヒト肝細胞からなる遺伝毒性試験系の確立の研究も継続中である。肝細胞は通常の培養では薬物代謝活性を消失するが、3次元培養することにより薬物代謝能が回復することを見いだした。3次元培養をプラスチックのチップ上で実現させ、試験系のハイスループット化を目指している。

(3)に関しては、上記の試験システムを実際の環境化学物質に適用し、それらの遺伝毒性の評価を行った。平成17年度は社会的に関心が高い、ヒ素化合物(海草中金属)、アクリルアミド(食品中発生物質)、アカネ色素(天然食品添加物)、臭素酸カリ(食品添加物)、フラボノイド(健康食品)、カーボンナノチューブ(微粒子ナノ物質)を試験した。これら化学物質の多くは遺伝毒性を示すが、ヒトでの代謝、および暴露量等を考慮すると、その遺伝毒性リスクは高くないものと評価された。なお、これら研究の大部分は厚生労働科学研究の一環として行われた。

第二室では(1)*gpt delta*トランスジェニックマウスおよびラットを用いて個体レベルでの変異解析を進めるとともに(2)ヒト遺伝子を用いた変異検出用テスター株を開発し遺伝毒性試験のハイ・スループット化を推進した。また(3)変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構について基盤的研究を継続した。平成16年1月より、能美室長は日本環境変異原学会の会長を務め、平成17年9月に米国サンフランシスコで開催された第9回環境変異原国際会議(9th ICEM)に出席し「環境と突然変異：分子からヒトまで」と題して全体講演を行った。

(1)に関しては、クロスオーバー研究の2年度目として、放射線医学総合研究所と共同し、低線量放射線と化学物質の複合影響について*gpt delta*マウスを用いて検討を進めた。特に喫煙と放射線の複合影響について検討するため、タバコ特異的なニトロサミンNNKと γ 線との複合効果について、マウス肺における遺伝毒性を指標に検討し、NNK処理が γ 線による欠失変異を抑制する結果を得た。この成果は放射線影響学会第48回大会で発表した(文部科学省原子力試験研究費クロスオーバー研究)。野生型およびp53遺伝子を欠失させた*gpt delta*マウスにDHPN(N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine)を投与し、肝臓における突然変異誘発と発がんとの相関を検討した。その結果、DHPNは肝臓においてp53に依存して修復酵素(*O*⁶-methylguanine methyltransferase)遺伝子の発現を上昇させることを明らかにし、これが変異および発がんの抑制に関与することを示唆した(厚生労働省がん研究助成金)。Sprague・Dawley系の*gpt delta*トランスジェニックラットと*Hras128*ラットとの交配を行った。*Hras128*ラットの乳腺では、導入した*Hras*遺伝子に変異が起こり、早期に乳がんが発症する。発がんとは直接関連のないレポーター遺伝子(*gpt*)についても早期に変異が起こるかを、メチルニトロソ尿素を用いて検討した。*Hras*遺伝子の導入は、*gpt*変異に対しては特段の促進効果を示さないことが示唆された(厚生労働省がん研究助成金)。*gpt delta*トランスジェニックラットの遺伝的背景をFischerに変えたF344系*gpt delta*トランスジェニックラットを用いて、コリン欠乏食の投与により誘発される肝がんと突然変異との関連について検討した。昨年度に検討したSprague・Dawley系*gpt delta*トランスジェニックラットとは異なり、F344系*gpt delta*トランスジェニックラットはコリン欠乏食の投与により有意に高い変異頻度の上昇を示した。以上の結果から、コリン欠乏食の投与により誘発される肝がんと突然変異には相関があること、またコリン欠乏食による遺伝毒性、発がん性の発現にはラットの種差が重要な役割を果たすことが示唆された(文部科学省科学研究費補助金)。(2)に関して、ヒトDNAポリメラーゼ κ 遺伝子を導入したマウス細胞株を樹立し、遺伝毒性試験のヒト型ハイ・スルー

プット化を推進した(HS財団受託研究費)。またアセチル転移酵素およびニトロ還元酵素遺伝子を不活化したサルモネラ株に大腸菌DNAポリメラーゼをコードする*dinB*遺伝子を導入し、ニトロ化合物やアミノ化合物に対する感受性を低減し、多環芳香族炭化水素に対する感受性を特異的に高めた指標菌株の開発を行った(厚生労働省がん研究助成金)。(3)に関して、大腸菌DNAポリメラーゼの酸化ヌクレオチドの取り込みの特異性が他のポリメラーゼとは異なることを明らかにし、酸化ストレスの亢進した菌株(*sod fur*株)の高い自然突然変異にDNAポリメラーゼおよびが関与することを明らかにした。また変異原性試験に汎用されるサルモネラ株のDNAポリメラーゼ遺伝子を系統的に破壊し、複数のDNAポリメラーゼが損傷の乗り越えに関与することを明らかにした(HS財団受託研究費「国際共同研究」)。

人事面では、平成17年3月31日付けで当部第3室に所属していた水澤博室長、増井徹主任研究官、小原有弘研究員が退職となり、高田容子、高野寿子臨時職員も退職となった。平成18年3月31日には北條麻紀臨時職員も退職となった。平成18年4月1日付けで安井学研究員が採用となり、第1室において業務を開始した。

短期海外出張としては、能美室長は平成17年8月11日から19日まで英国へ出張し、オックスフォードで開催されたゴードン研究会議「古細菌：生態、代謝、分子生物学」にて招へい講演を行った。林部長は8月16日から8月26日まで英国とドイツに出張し、SafePharm研究所を訪問し、遺伝毒性の構造活性相関に関する意見交換を行うと共に、Lhasa社にて協同プロジェクトの進捗状況の確認ならびに染色体異常誘発性予測の研究を行った。その後、ベルリンで開催された第5回国際代替法会議に参加し、*in silico*に関する発表を行い、座長を務めると共に国際組織委員とし会議に出席した。能美室長、本間室長、増村主任研究官は9月2日から9月8日まで米国サンフランシスコへ出張し、第9回環境変異原国際会議(9th ICEM)に参加した。能美室長は、会議において全体講演を、本間室長、増村主任研究官はポスター発表を行った。その後、能美室長、本間室長は引き続いて行われたサテライトシンポジウム(IWGT)では分科会の報告を行った。また、増村主任研究官は、その後、9月9日より9月30日までカナダ、オタワに出張し、カナダ衛生研究所(Health Canada)にてマウス生殖細胞に起こる変異検出法について研修を行った。林部長も9月8日から9月12日まで米国サンフランシスコに出張し、IWGT分科会に参加し、*in vivo*小核試験ワーキンググループのとりまとめを行った。本間室長は9月24日から10月1日まで中国成都に出張し、中国医薬品の近代化に

関する第2回国際会議に出席し、食品中に存在する遺伝毒性物質の安全性の評価に関して講演を行った。林部長は11月2日から11月7日まで中国重慶に出張し、環境と遺伝毒性に関する国際会議/中国環境変異原学会に出席し、遺伝毒性評価の戦略に関する講演を行った。林部長は11月23日から11月27日まで英国リーズに出張し、Lhasa社を訪問、協同プロジェクトの進捗状況の確認ならびに染色体異常誘発性予測の研究を行うと共に3年間のプロジェクトに関するまとめを行った。林部長は平成18年1月23日から1月26日まで米国クリーブランドに出張し、MultiCase社を訪問、染色体異常誘発性予測に関する協同研究の進捗状況に関して討論すると共に、3年間のプロジェクトに関するまとめを行った。林部長は2月6日から2月9日まで米国ワシントンDCに出張し、ILSI/HESIが主催する*in vitro*試験の陽性結果をどのように評価・解釈し、*in vivo*確認試験を行うかに関する臨時委員会に発起人として出席し、現状の分析と共に今後の進め方について議論した。林部長は3月1日から3月5日まで米国ワシントンDCに出張し、米国とカナダによる既存化学物質に関するワークショップに出席し、日本の化学物質行政における構造活性相関の利用状況について発表すると共に、今後の進め方についても討論した。本間室長は3月1日から3月10日まで米国カリフォルニア州リバーサイドとサンディエゴに出張した。カリフォルニア大学リバーサイド校のグロソフスキー教授と遺伝毒性メカニズムに関する共同研究の打ち合わせを行い、サンディエゴで開催された第45回米国毒科学学会に参加し、発表、討論を行った。能美室長は3月5日から3月12日まで米国へ出張し、カリフォルニア州ベンチュラで開催されたゴードン研究会議「DNA損傷、突然変異、がん」にて招へい講演を行った。林部長は3月18日から3月24日まで英国ウォルビックに出張し、英国トキシコロロジー学会/英国環境変異原学会合同会議に出席し、遺伝毒性試験に関する国際ワークショップでの*in vivo*小核試験ワーキンググループの討議内容について報告した。

研究業績

1. 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。さらに、構造との相関を(定量的)構造活性相関モデルを用いて検証した(厚生労働科学研究費補助金)。

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

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。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る試験系、多臓器に適應した不定期DNA合成試験系等を用いて検討を行うと共に、まとめの論文作成に着手した。また、がんの研究者と共同で、遺伝毒性発癌物質の閾値に関するシンポジウムを開催した（厚生労働科学研究費補助金）。

3. 環境化学物質の発がん性遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値の検討

マラリア原虫感染赤血球およびモデル化合物を用い、観察細胞数の増加に伴う検出力の上昇について検討した。また、モデル化合物について、低用量での小核誘発作用に関して、フローサイトメータを用いて検討した（食品健康影響評価技術研究）。

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ポリメラーゼを導入したマウス細胞株を樹立した（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および野生型*gpt delta*トランスジェニックマウスを用いてDHPN(N·bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine)に対するp53の変異抑制効果を検討した（厚生労働省がん研究助成金）。

6. ヒトがん発生に係わる環境要因及び感受性要因に関する研究

ニトロアレーン類に対する感受性を抑制し、多環芳香族炭化水素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*Hras128*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. 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F344系*gpt delta rat*を用いて検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

9. 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

ヒトリンパ球細胞株TK6, WTK1を用いて、染色体の異数性、および倍数性誘発性を検出する試験系を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

10. 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、化合物に対して特異的に発現、抑制される遺伝子群の発現パターンから、発現のフィンガープリントを作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

11. 高機能保持ヒト肝細胞組込型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

ヒト肝細胞の3次元培養法を確立した。3次元培養により高薬物代謝能を獲得することを確認した（HS財団受託研究費）。

12. ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション

ヒトの肝臓由来S9をヒト細胞系の試験系に適用し、ヒト型代謝系の特異性と有用性を検討した（HS財団受託研究費）。

13. 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 γ 線照射の欠失変異に対する複合影響について*gpt delta*マウスを用いて検討した（文部科学省国立機関原子力試験研究費）。

14. 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

酸化ヌクレオチド三リン酸の取り込みにおけるYファミリーDNAポリメラーゼの役割について検討した（HS財団受託研究費）。

15. 超低線量放射線により誘発されるDNA二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

DNA二本鎖切断(DSB)のモデル細胞系を開発した。この系を用いて、ほ乳類細胞での非相同型切断修復機構を明らかにした（文部科学省国立機関原子力試験研究費）。

16. アクリルアミドの遺伝毒性抑制に関する研究

CYP2E1を発現するトランスジェニック細胞を用いてアクリルアミドの遺伝毒性を評価したが、顕著な毒性の増強は認められなかった。アクリルアミドの毒性発現にはCYP2E1以外の機構が重要であることが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

17. 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を評価しうる培養細胞系を確立した。カーボンナノチューブの遺伝毒性はきわめて弱いことが証明された（厚生労働科学研究費補助金）。

18. 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。一般毒性試験に関する検討を行うと共に、システムを統合化し、既存化学物質の安全性に関する予測決定樹を構築し、総合評価を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

19. 化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究

20,000物質以上存在する既存化学物質を、構造、物性の類似性からカテゴリー化（グループ化）を、OECD/

HPVプログラムにおける考え方, 検討成果を基礎に, モデル化合物群の分類を行った(厚生労働科学研究費補助金).

総合評価研究室

室 長 江 馬 眞

概 要

総合評価研究室は, 安全性生物試験研究センターの省令室として, 3名で構成されている.

本年度は前年度に引き続き, 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, 水道汚染物質及びナノマテリアルの毒性評価及びこれらの化学物質による一般毒性及び生殖発生毒性に関する研究, 器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法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ている.

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21回高生産量化学物質初期評価会議」(平成17年10月, 米国ワシントン・DC), 「第22回高生産量化学物質初期評価会議」(平成18年4月, フランス・パリ)に出席した. また「OECD高生産量化学物質のカテゴリー評価に関する会議」(平成17年11月, フィンランド・ヘルシンキ)に出席し, OECD高生産量化学物質初期評価会議にフィンランドと共同提出を予定している鉄化合物に関するカテゴリー評価文書作成について打ち合わせを行った. 江馬室長は「第25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 2005」(平成17年8月, カナダ・トロント)に出席し, 「欧州トキシコロジー学会」(平成17年9月, ポーランド・クラコウ)にて1,3-di-o-tolylguanidineのラットにおける簡易生殖毒性試験の結果について発表し, 「米国トキシコロジー学会」(平成18年3月, 米国・サンディエゴ)に出席してジブチルスズのサルにおける催奇形性試験について発表した. 広瀬主任研究官は, 「日本学術会議 - 英国王立協会共同プロジェクト - ナノテクノロジーの健康, 環境, 社会的影響に関するワークショップ」(平成17年7月, イ

ギリス), 「第2回ナノテクノロジーと職業衛生の国際シンポジウム」(平成17年10月, 米国), 「産業用ナノマテリアルの安全性に関するOECDワークショップ」(平成17年12月, 米国), EFSA/WHO国際シンポジウム「遺伝毒性発がん性物質のリスクアセスメント - 新しいアプローチ - 」(平成17年11月, ベルギー)に出席した. また, 「第25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 2005」(平成17年8月, カナダ・トロント), 「欧州トキシコロジー学会」(平成17年9月, ポーランド・クラコウ), 「米国トキシコロジー学会」(平成18年3月, 米国・サンディエゴ)の各学会に参加し, 発表を行った.

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17年10月に開催された第21回高生産量化学物質初期評価会議では, 1物質(CAS No. 71-43-2: Morpholine, 4-ethyl)の評価文書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ピアレビュー及び評価会議での支援を行った. その結果, 日本産業界から提出された1物質(2-Propen-1-ol)の評価文書が同会議で合意された. 第22回会議(平成18年4月)も同様の手順で進められ, 日本政府から1物質(Bis(2-ethylhexyl)azolate)の評価文書, 韓国政府と日本政府との共同で1物質(4,4'-Oxybis(benzenesulfonyl hydrazide))の評価文書, 日本政府とドイツ企業との共同で1物質(Dicyclohexylamine)の評価文書(遺伝毒性を除く), 日本産業界から2物質(Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol及びTetramethylammonium hydroxide)の評価文書を提出し合意された.

高生産量化学物質の初期評価の概要及び会議の内容については学術誌に公表した(衛研報告, 123, 46-53, 2005, 化学生物総合管理, 1, 280-288, 2005, 化学生物総合管理, 1, 445-453, 2005).

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17年度は計289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、厚生労働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17年度は16物質についての23試験の試験計画書確認作業、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け出様式の電子化整備及びバリデーション作業、並びに評価作業に関わる電子化整備に協力した。

5. 3省共同化学物質データベース構築に伴う業務

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

ドラフトの最終化に向けた平成17年5月に東京にて開催された専門家会議において、懸案事項となっていた文献情報の整理等の作業を行い、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、汚染物質専門調査会及び、汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ）、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）、化審法GLP評価委員会、食品添加物安全性検討会、水質基準逐次改正検討委員会、化学物質安全性評価委員会、OECD高生産量化学物質初期評価文書レビュー委員会、GHS分類専門家委員会、化学物質による労働者の健康障害防止に係わるリスク評価検討会（職場における化学物質のリスク評価委員会、健康影響評価のためのタスクフォース、生殖毒性試験の評価に係わる専門家会議）、環境省新規POPs等検討会、環境省健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ、環境省未査定液体物質査定検討会、医薬品医療機器総合機構専門委員（新薬、医療機器、先天異常検討）、医薬品・医療機器GLP評価委員会、新エネルギー・産業技術総合開発機構技術委員、環境研究所ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会、国立成育医療センター成育サマリー検討委員会、化学物質評価研究機構内分泌かく乱化学物質に関する検討委員会等の活動に協力した。

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、QSAR解析用のデータベースに構造の入力作業を行った。

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-Chlorophenol, 4-Chlorophenol, p-(α,α -dimethyl-benzyl)phenol, (hydroxyphenyl)methyl phenol, Trityl chloride, 1,3,5-trihydroxybenzene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（Congenit Anom Kyoto, 45, 137-145, 2005）。また、3-ethylphenolと4-ethylphenolについても、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も学術誌に公表した（Congenit Anom Kyoto, 46, 26-33, 2005）。

紫外線吸収剤2-(3,5-ジ-tert-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールを6週齢ラットに投与したときには肝重量増加が雄のみに観察されるが、離乳前のラットに直接投与したところ肝重量増加は雌雄で認められた。さらに、去勢した6週齢ラットにDBHCBを投与したところ去勢雄で肝臓への影響が軽減され、毒性発現には内分泌学的性差が関与している可能性が示唆された「厚生労働科学研究」。

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ので、学術誌に公表した（J Toxicol Sci, 31, 35-47, 2006）。

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

「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関連して、マウス胎児の口蓋における遺伝子発現解析などを継続している「厚生労働科学研究主任研究」。また、本研究の分担研究として、17年8月にカナダ・トロントで行われた第25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「厚生労働科学研究分担研究」。

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、WHOでの逐次改訂作業を考慮しつつ、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、17年度は、2005年に公表されたWHOの水質ガイドライン追補版の評価手法の各物質における特徴の傾向を検証すると共に、PBDEの毒性情報について収集整理を行った「厚生労働科学研究分担研究」。

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い、その結果を「第25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」で学会発表した「厚生労働科学研究分担研究」。

紫外線吸収剤2-(3,5-ジ・tert-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールのラットにおける発生毒性について検討し、学術誌に公表した (Drug Chem Toxicol, 29, 215-225, 2006)。加硫促進剤として使われるジ・o-トリルグアニジン (DTG) の簡易生殖毒性試験において生殖発生毒性を示すことを明らかにした。またDTGのラット出生前発生毒性試験を行ったところ母体毒性を発現する投与量で催奇形性を示すことを明らかにした。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'-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾリルスルフェンアミドの二世世代繁殖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研究については、妊娠初期に投与したジブチルスズ (DBT) はラットにおけると同様にマウスにおいても胚致死作用を示し、サルの器官形成期にDBTを投与したときには、催奇形作用は認められなかったが、胚致死作用を示すことを明らかにした。

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。17年度は、「ナノマテリアルの安全性確認における健康影響評価手法の確立に関する研究」の中で研究総括を行うと共に、米国で開催された「第2回ナノテクノロジーと職業衛生の国際シンポジウム」、「産業用ナノマテリアルの安全性に関するOECDワークショップ」において海外動向調査を行った「厚生労働科学研

究主任研究」。また、科学技術振興調整費による、産業技術総合研究所、国立環境研究所、物質・材料機構と共同調査研究「ナノテクノロジーの社会受容促進に関する調査研究」において、毒性部と共に、健康影響に関する調査研究やワークショップの開催を行った。また、英国と日本各々で開催された日本学術会議と英国王立協会共同プロジェクトである「ナノテクノロジーの健康、環境、社会的影響に関するワークショップ」に参加し、健康影響に関する意見交換を行った。

8. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性を予測するにあたり、評価に必要不可欠である試験項目について、定量的構造活性相関予測やそれに関する研究領域において、国際的に使用されているいくつかの構造活性相関コンピュータープログラムの検証を行い問題点の洗い出しを行うと共に、予測精度を上げるためのアルゴリズムの改良を行っている。17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」。

9. 医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究

催奇形性のリスク評価基準作成のための生殖発生毒性試験のエンドポイントの整理を行った。また米国及び日本で市販されている薬剤の内、FDAにより妊娠カテゴリ-C (危険性を否定することができない) に分類されている9種類の医薬品について生殖発生毒性試験を精査してカテゴリ分けの根拠について検討した「厚生労働科学研究分担研究」。

10. 器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究

器具・容器包装に由来する化学物質による健康影響評価法検討の一環として、器具・容器包装に汎用される合成樹脂についてそのリスク評価手法の検討とリスク評価のためのガイドラインの提案を行うことを目的とする研究であり、17年度は、米国、欧州及び国内の業界団体における合成樹脂関連のリスク評価法について調査を行い、それらの比較検討の中から、我が国としての現状を考慮して問題点を整理した。また、FDAですでに導入されているTTCレギュレーションについて、基本となった考え方やそれに関する研究動向調査と予備的な検証により、内在する不確実性や問題点を明らかにし、我が国における合成樹脂のリスク評価法の基本的な方針を検討した「食品健康影響評価技術研究主任研究」。