

## 平成18年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所 長 西 島 正 弘

平成18年6月30日付けで長尾 拓所長が内閣府食品安全委員会委員として転出され、その後2ヶ月の間、外口 崇厚生労働省大臣官房技術総括審議官が所長事務取扱を務められた後、同年9月1日付けで私が所長を拝命しました。このような変化にもかかわらず、当研究所のおびただしい数の業務が滞りなく遂行されましたことに対し、職員の方々に感謝いたします。

私は、着任後早々に府中市の移転予定地を視察し、府中市長や府中市議会議員の方々とも面談しました。平成18年3月に行われた府中市民に対する説明会が十分な準備の下に行われた事により、府中市長をはじめとする関係者の方々から不安の声は聞かれませんでした。府中移転に関しては、昭和63年の閣議決定に従い、平成25年の移転を目指して、現在、粛々と準備を進めているところです。今後、府中市、関東財務局との協議の上、移転用地確定、用途地域変更を行い、次いで、詳細設計等を行い、平成23年度から建築着工を予定しています。しかし、多額の予算の確保など解決すべき問題もあり、実際の移転までにはまだ紆余曲折も予想されます。

10月末から11月上旬にかけては、地方衛生研究所（地研）全国協議会総会と全国衛生化学技術協議会に出席し、当研究所と地研との連携や、その中であって当研究所の職員の活躍ぶりを目の当たりにすることができました。平成18年5月29日から残留農薬等に関するポジティブリスト制が施行されましたが、この制度の試験法整備に向け、食品部では、地研及び食品衛生登録検査機関等の協力の下、残留農薬の一斉分析法や個別分析法を開発し、制度施行に多大な貢献をしてきました。国立衛研と地研とでは、検査法の共同開発や共同研究などが活発に行われてきておりますが、遺伝子組換え食品、残留農薬、食品添加物などの対策において、先端的技術を基盤とした高度かつ迅速な科学的な対応が求められる中、また行政のスリム化・効率化が叫ばれる中であって、今後も両者の一層の強固な連携が必要と考えます。

平成18年の秋以降、将来計画委員会により、5-10年先を見通した将来構想が検討され、今後、強化すべき、また、新たに取り組むべき主な研究分野として、①医薬品開発と承認審査業務の迅速化に資する研究、②先端医療の実現支援に関わる研究、③食の安心と安全確保に資する研究、④化学物質の安全性確保、⑤安全情報の評価

と発信、⑥社会問題への対応、⑦国立衛研の問題対応能力強化のための基礎研究の推進、が挙げられました。平成19年度の早い時期に最終案を完成させ、平成20年度の予算要求の基盤として使用する予定です。

平成18年度には新しい昇給制度に基づき研究者の評価が行われました。言うまでもなく、研究者の適切な評価は、研究者のモチベーションを高め、そのことにより研究所の研究レベルを向上させる上で極めて重要であり、研究業績の量と共に研究内容も評価する必要があります。平成18年度は新しい制度の下での初めての作業であり、試行的な面もありましたが、次年度以降も評価方法を検討しながら、適切な運用に努めたいと考えます。

平成19年2月20、21日に研究機関評価委員会（委員長 望月正隆 共立薬科大学学長）が開催され、当研究所の平成15年度から平成17年度の研究・試験・調査業務に係わる運営全体について総合的見地から評価がなされました。各研究部長等が実施状況を説明し、評価委員との質疑応答が行われ、その後、評価委員全員での討議が行われました。委員会からの正式な報告はまだ届いていませんが、評価報告書を待って、将来計画案と共に、今後の研究所の運営に反映させたいと思います。

総合科学技術会議において平成15年4月にまとめられた「競争的研究資金制度改革について」に基づき、厚生労働科学研究費補助金の執行体制について、厚生労働省の既存施設等機関の専門性に着目し、研究事業の内容に応じて、配分機関（Funding Agency）機能を付与することが検討されてきました。この方針に沿って、国立衛研においても、平成19年度からの「化学物質リスク研究事業」のFA体制開始に向けて準備を整えました。厚生労働科学研究費の適切な配分は極めて重要なことであり、厚生労働省傘下の研究機関の一つとして、国立衛研も、その専門的立場から、必要かつ可能な協力は行わなければなりません。しかし、FAの導入には、利益相反とならない課題の選考・評価方法、その結果蒙る当研究所の不利益の回避など、数々の解決すべき問題があり、今後の大きな課題です。

業務の円滑・効率的な運営のため、平成18年度は、1) FA業務のための総務部業務課業務係の所掌事務の見直し、2) 食品部の過大な業務量のための食品部・代謝生化学部の所掌事務の見直し、3) インビボ生殖毒性試験法がほぼ確立されたこと等による毒性部・薬理部の所掌事務の見直し、4) 化学物質等の人体に対する安全性評価を行うための代謝生化学部・薬理部の所掌事務の見直し、5) 安全情報処理システムを開発するため等の安全情報部・医薬安全科学部の所掌事務の見直しが検討され、

平成19年度から実施される予定です。新しい体制での関係職員のますますの活躍が期待されます。

今年度も本省等との併任、各種審議会への参画、医薬品医療機器総合機構や食品安全委員会の専門委員等を通じ、国立衛研の多くの職員が厚生行政に多大な貢献をし、さらに多くの研究業績を挙げることができました。以下にその詳細が報告されます。

## 総 務 部

### 部 長 市 山 一 聖

#### 1. 組織・定員

平成17年度末定員は、226名であったが、18年度においては、①いわゆる脱法ドラッグによる健康被害防止のための研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、②埋植医療機器評価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）、③ウイルス性食中毒の防御に係る研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研3級）、④毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備研究に伴う増として1名（室長・研3級）が認められた。

また、平成18年度見直し時期到来分の①インプラント用具の評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）については、5年後再々見直しに、②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定員1名（研究員・研2級）の見直し解除が認められた。

一方、第10次後期定員削減計画に基づき5名の削減が行われた結果、18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187名、計225名となった。

#### 2. 人事異動

(1) 平成18年6月30日付で長尾拓所長が退職し、平成18年7月1日から8月31日まで外口崇厚生労働省大臣官房技術総括審議官が所長事務取扱となった後、平成18年9月1日付で西島正弘所長が就任した。

(2) 平成18年9月1日付で高山昌也企画調整主幹が東北厚生局麻薬取締部長に配置換となり、山本弘史医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長が企画調整主幹に就任した。

(3) 平成19年3月31日付で高鳥浩介衛生微生物部長及び廣瀬雅雄安全性生物試験研究センター病理部長が定年退職し、同年4月1日付で小西良子衛生微生物部第四室長が衛生微生物部長に、西川秋佳安全性生物試験研究センター病理部第一室長が病理部長にそれぞれ昇任した。

(4) さらに平成19年4月1日付で鈴木和博代謝生化学部長

が遺伝子細胞医薬部長に配置換となり、大野泰雄副所長が代謝生化学部長の事務取扱となった。

#### 3. 予算

平成18年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成18年度予算は「平成18年度予算編成の基本方針（平成17年12月閣議決定）」にあるとおり、「歳出全般にわたる徹底した見直しを行い、一般歳出の水準について前年度よりも減額し、一般会計歳出についても厳しく抑制を図る」との方針から、全体で対前年度約1億2千万円の減額となっている。

個別の研究費については、「内分泌かく乱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」が平成17年度で事業終了となり、新たに18年度からは、「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」と「毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備研究」でそれぞれ26,084千円と36,153千円が認められた。

#### 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18年度は、厚生労働科学研究費補助金1,721,495千円及び文部科学省所管の補助金109,650千円（いずれも他機関配分額を含む）等について、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18年度海外派遣研究者は、延べ210名であった。内訳は二国間共同研究、学会への招へい又は参加が延べ172名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に1名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ37名であった。国際会議等への出席内訳は、ICH1名、IPCS2名、OECD5名、FAO/WHO合同会議10名、その他19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。以来、府中市、他関係機関と協議を重ねてきたところ、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。

府中市は、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り、また、用途地域の変更等が行われるよう地域別まちづくり方針の策定に向けての作業も進めているところである。当所では平成19年度において、測量、地質、土壌調査を行う予定であることから早期に区割りの決定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. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

厚生労働科学研究費補助金については、平成15年4月総合科学技術会議及び同年10月厚生科学審議会において、独立した配分機関（Funding Agency）にその配分機能を委ねる方向で検討することとされ、厚生労働本省所管課及び施設等機関の調整が得られたものから、平成18年度より段階的に施設等機関へ業務移管することとされた。

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任された。

これに伴い、平成19年3月30日付で研究費配分機能の総括・調整を行う研究事業企画調整官（プログラムディレクター）に山本弘史企画調整主幹を、研究費配分機能の運営推進を担当する研究事業推進官（プログラムオフィサー）に袴塚高志生薬部第二室長及び齋藤充生医薬安全科学部第一室主任研究官をそれぞれ任命した。

また、平成19年3月31日厚生労働省所管会計事務取扱規程（訓令）が改正され、補助金予算執行の適正化を図るため、新たに支出負担行為認証官が設置され、会計課長が指定された。

## 平成18年度予算額

事 項	平成17年度	平成18年度	対前年度差 引増△減額 (B) - (A)
	(A)	(B)	
	(千円)	(千円)	(千円)
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	3,450,967	3,326,014	△ 124,953
(項) 厚生労働本省試験研究所	3,384,563	3,295,336	△ 89,227
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	3,384,563	3,295,336	△ 89,227
既定定員に伴う経費	1,996,349	1,956,389	△ 39,960
増員要求に伴う経費	0	10,600	10,600
運営経費	117,114	125,553	8,439
基盤的研究費	237,742	226,638	△ 11,104
特別研究費	6,801	6,200	△ 601
安全性生物試験研究センター運営費	172,941	145,489	△ 27,452
施設管理事務経費	88,322	88,264	△ 58
受託研究費	112,976	107,711	△ 5,265
乱用薬物基礎研究費	16,658	15,982	△ 676
総合化学物質安全性研究費	106,328	94,571	△ 11,757
移転調査検討費	1,405	967	△ 438
共同利用型高額研究機器整備費	163,907	163,632	△ 275
研究情報基盤整備費	82,005	78,596	△ 3,409
内分泌かく乱性化学物質のリスク評価のための分子発	25,651	0	△ 25,651
生毒性学的手法開発研究費			
化学物質による緊急の危害	12,786	12,423	△ 363
対策を支援する知識情報基盤事業費			
競争的研究事務経費	87,640	58,191	△ 29,449
食品の安全性に関する情報の科学的・体系的	43,144	38,313	△ 4,831
的収集、解析、評価に係る研究事業費			
天然食品添加物の規格基準策定に関する研究	24,467	22,352	△ 2,115
費			
医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的	34,417	29,066	△ 5,351
的収集、解析、評価に係る研究事業費			
健康安全確保のための研究費	53,910	114,399	60,489
(項) 血清等製造及検定費	51,987	25,218	△ 26,769
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	51,987	25,218	△ 26,769
一般事務経費	11,782	5,770	△ 6,012
事業費	40,205	19,448	△ 20,757
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	14,417	5,460	△ 8,957
国立医薬品食品衛生研究所	14,417	5,460	△ 8,957
施設整備費経費			
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	184,919	158,778	△ 26,141
(項) 地球環境保全等試験研究費	96,063	87,056	△ 9,007
(項) 原子力試験研究費	88,856	71,722	△ 17,134

\* 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

## 概 要

我が国の医薬品の承認審査体制はここ数年の経過の中で大きく変化してきており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構という、医薬品の承認審査と安全対策を担当する専門の担当機関が設立された。一方長年当所の医薬品部門が担ってきた新薬の承認申請の際に行う特別審査は平成16年度申請分をもって廃止された。このような変化の中で、当部が医薬品行政において果たす役割については、より技術的専門性を高める必要があると考えており、今後は「医薬品の品質、特に製剤評価技術に関する高度な技術専門家集団」への変化が当部の目指すべき方向と考えている。とはいえ、同時に一斉収去試験のような検査業務はもちろん、医薬品行政に関連して生じる様々な技術的問題に即応できる幅広い行政支援能力を堅持することは、当所医薬品部門のもう一つの責務である。

医薬品規制に関連する課題も変化しつつある。一つは、「新健康フロンティア」あるいは「イノベーション25」といった、我が国の将来にむけた国家計画の中に、「医薬品開発の促進」あるいは「承認審査の迅速化」が大きく取り上げられたことである。この方針のもと、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」が関係省庁合同で作成され、その中に「新技術に対応した審査基準の策定」があげられている。このような背景の中、当部では「高機能性製剤の評価技術開発研究」を本格的に立ち上げる予定であり、その準備を進めている。二つには医薬品の品質管理システムの近代化を目指した「製剤開発」、「品質リスクマネジメント」、「品質管理システム」の三つのICHガイドラインが国際調和した（あるいは調和に近づきつつある）ことである。これらのガイドラインの相当部分については、従来のICH品質ガイドラインと異なり、承認要件として求められるものではなく、医薬品の品質確保アプローチの一つとして提示されたものである。しかし、特に欧米では今後強く推奨される品質管理のアプローチとなることが予想され、製薬企業あるいは規制当局へのインパクトは極めて大きいものと考えられる。これら新しいガイドラインのめざす方向は平成17年に施行された改正薬事法のめざす方向とほぼ一致するものといえるが、我が国の規制制度に取り込むにあたっては、解決すべき問題も様々にあり、医薬品の品質評価法を研究対象とする当部にとっても行政支援研究の重要な課題といえる。三つは我が国において、重要施策として大きく取り上げられている「後発医薬品の活用策」である。この問題については、当部は既に生物学的同等

性試験ガイドラインの作成、溶出試験企画の作成及び検証を行うとともに、品質再評価の実務に大きく貢献してきた。しかし、後発医薬品のさらなる活用に向けて、関連する行政支援研究を継続する予定である。

人事面では、平成19年4月1日付けで柴田寛子博士が研究員として採用された。平成18年12月1日付けで保立仁美氏が非常勤職員として採用された。平成18年6月1日付けで堤幸子氏が派遣職員として採用された。平成19年1月9日より林祥斗氏が派遣職員として採用され、3月31日をもって終了した。平成19年4月1日より大迫勉氏が派遣職員として採用された。さらに藤巻康人氏のヒューマンサイエンス振興財団の流動研究員としての任期が平成19年3月31日で終了した。

また、医薬品の品質保証の研究を推進するため、小嶋茂雄元薬品部長（医薬品医療機器総合機構顧問）を平成18年8月1日から、青柳伸男前薬品部長を平成19年4月1日から引き続き客員研究員として受け入れることとなった。さらに平成19年4月1日より田中光博士（東邦大学薬学部教授）を協力研究員として受け入れた。

宮崎玉樹主任研究官は、厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業研究推進事業研究者派遣事業によりミネソタ大学薬学部において、医薬品の安定性評価研究を行った（平成18年10月1日～平成19年3月30日）。

短期の海外出張については次のとおりである：川西徹部長はWHO-Biosimilarの国際一般名称に関する非公式会議に出席するためスイスに出張した（平成18年9月）。香取典子主任研究官は第16回ミクロソームと薬物酸化に関する国際シンポジウム（MDO2006）で研究発表のため、ハンガリーに出張した（平成18年9月）。檜山行雄室長は欧州における品質システム研究調査のため、ルクセンブルグ、英国、フランス、ドイツの行政機関に出張するとともに（平成18年9-10月）、ICH専門家会議出席のため、米国に出張した（平成18年10月）。四方田室長、吉岡室長、阿曾主任研究官、坂本知昭主任研究官、小出達夫主任研究官は米国薬学会年会で研究発表のため米国に出張した（平成18年10-11月）。坂本知昭主任研究官は共同研究のためイギリスに出張した（平成18年11月）。檜山行雄室長はISPE・PDA合同ICHQ8Q9ワークショップにおいて特別講演を行うため米国へ出張した（平成18年12月）。川西徹部長はWHO-Biosimilarの国際一般名称の非公式公聴会議へ出席するためスイスへ出張した（平成18年12月）。坂本知昭主任研究官は国内未承認輸入熱帯病治療薬の品質に関する調査のため中国へ出張した（平成19年1月）。伊豆津健一主任研究官は、医薬品の品質確保に向けた分析・評価法と行政科学についての研究集会（WCBP 2007）に参加のため、米国に出張した（平成19

年1月)。

## 業務成績

### 1. 一斉取締試験

イプリフラボン錠 11品目

### 2. 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

アリメマジン酒石酸塩10mg/g散, アリメマジン酒石酸塩2.5mg錠, エトポシド25mgカプセル, エトポシド50mgカプセル, エトポシド100mgカプセル, ニカルジピン塩酸塩20mg徐放性錠, ニカルジピン塩酸塩40mg徐放性錠の溶出試験規格の妥当性を検討し, 修正案を提案した。

### 3. 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, 42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。

### 4. 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, 医薬品等製造所のGMP/QMS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18年5月22日~6月22日)。

### 5. 国際協力

国際厚生事業団(JICWELS)の第22回アジア諸国薬事行政官研修(平成18年10月)および第17回必須医薬品製造管理研修(平成18年10月)に協力して, アジア諸国の薬事行政官ならびに医薬品GMP査察官に対する研修を行った。

### 6. その他

薬事・食品衛生審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議(医薬品局審査管理課, 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, 医薬部外品原料規格および殺虫剤指針の改正作業(医薬品局審査管理課), GMP専門分野別研修(医薬品局監視指導・麻薬対策課)ならびに日本工業規格(JIS)の改正作業(経済産業省)などに協力した。

またドリンク剤中で非意図的に生成するベンゼン含量の検査を行った(医薬品局安全対策課)。

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, 「製剤開発ガイドライン(Q8)の適用と品質概要(包括的QOS)の役割」のテーマで第5回シンポジウムを開催した(平成18年6月9日)。

## 研究業績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病(エイズ患者等免疫不全患者におけるクリプトスポリジウム感染症)用の未承認医薬品であるニタゾキサニド錠剤の品質に関する研究を行った。また, 近赤外分光分析法を導入し, 正規医薬品における指紋的なNIRスペクトルを詳細に解析することにより, 簡便な市場流通品の非破壊品質分析法を開発した(政策創薬総合研究事業)。

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, その解析方法の妥当性を示すとともに, 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研究を行い, 実例を提示した(政策創薬総合研究事業)。

超高速液体クロマトグラフィー(UPLC)技術を導入し, 従来の分離分析で迅速な分析が困難であった医薬品に適用し, HPLCの約1/7の分析時間を達成する分析法を開発した。また, 製造工程分析技術としての有用性について, 導入・実用化に向けた基礎検討を行った。

### 2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

局所皮膚適用製剤の溶出試験法につき検討し, メンブランフィルターを特殊な装置を用いなくても製剤に装着できる手法を開発した。また, ヘアレスマウスの皮膚を用いる膜透過試験を平行して実施し, 溶出試験におけるごく初期の放出挙動が, 膜透過試験の結果と類似することを示唆した。

近赤外分光分析法を用いた局方医薬品の基準・規格の設定及び品質の評価に必要なスペクトル解析及び評価手法について研究を行った。スペクトル前処理等が定量精度に大きな影響を与える可能性があることを示したほか, 多変量解析等の統計的推定手法を用いない, 特異性に優れ, より少ないサンプルセットで達成される定量手法が適用できる可能性を示した。また医薬品の定性分析に必要な吸収スペクトルの解析や理解に有用な波形の再現性及びピークシフト現象について詳細に検討した。

薬局方化学薬品, 生物薬品, 生薬等の一般試験法, 医薬品添加物各条, 一般名称等の国際調和に向けた試験研究を実施した。製剤試験関係では, 即放性製剤を対象に溶出規格の設定のあり方について検討するとともに, 溶出性の保証には, 製剤設計, 工程設計, 工程管理も重要であることを示した(厚生労働科学研究費補助金/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)

### 3. 医薬品の有効性, 安全性に関する薬剤学的研究

難溶性医薬品の溶出改善やリポソーム, 生体高分子の保存に用いられるガラス状態の非晶質固体の形成に, 複数の官能基を持つL-Arginineやクエン酸など添加剤との凍結乾燥が有効であり, 添加剤の組み合わせによる塩が

凍結乾燥ストレスに対するタンパク質保護作用を持つことを明らかにした。また、製剤の機能特性を決める固体の結晶性やガラス転移の評価法として近赤外分光法(NIR)を用いた非破壊での拡散反射測定が有用であることを示し、製剤設計と品質確保への応用を考察した(政策創薬総合研究事業)。

安息香酸とアスコルビン酸が添加されたドリンク剤では、ベンゼンが生成している製品があること、ベンゼンの生成は保存時間の経過をおって増加すること、この増加は低温保存、あるいは気相の酸素を除くことで防げること等を見いだした(一般用医薬品セルフメディケーション財団調査研究事業)。

バイオフィotonicsを利用して、医薬品あるいはその候補化合物による細胞障害をイメージングとして捉えるための方法の開発をめざし、一連のカスパーゼ活性化検出用プローブを設計、作成し、それらを用いたマルチカラーカスパーゼ活性化検出系等を確立した(政策創薬総合研究事業)。

抗体医薬等のFcドメイン含有タンパク質の体内動態を制御するための分子基盤研究を開始し、Fcドメイン含有タンパク質量のためのELISA系を構築した(文科省科学研究費補助金)。

医薬品の分子標的技術あるいは体内動態捕捉手法への応用をめざして超臨界ハイブリ量子ドット(QD)を用いた生体イメージング技術開発を行い、生物活性を消失させることなくTNF- $\alpha$ をQD標識する方法を見いだした(科学技術振興調整費)。

#### 4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

パクリタキセル投与患者のうち、シスプラチン併用の181名の非小細胞性肺癌患者について、体内動態パラメーターおよび副作用との相関を解析した。その結果、好中球および白血球の減少率とパクリタキセル及びその代謝物の6a-OH体のAUCとの間に有意な相関がみられ、これらのAUCが大きい患者ほど好中球および白血球の減少率が高い傾向が見られた。また、肝機能値(変化率)とパクリタキセルのAUCの間にも相関がみられ、総ビリルビンの増加率が大きい患者ほどパクリタキセルのAUCが小さい傾向がみられた。遺伝子変異と薬物動態の関連では、トランスポーター遺伝子ABCB1のいくつかの遺伝的変異が、パクリタキセルの代謝物のAUC等に影響を及ぼしていることが示された。また、CYP2C8のある種のハプロタイプを有する患者では、パクリタキセル代謝物3'p-OH体のAUCが有意に高いことが示された(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

$\beta$ -ガラクトシダーゼ凍結乾燥製剤の保存中の安定性を著しく改善するショ糖の作用は、タンパク質の局所

的分子運動性を抑制する作用に起因することが明らかになった。また、ゲル製剤においてもタンパク質の局所的分子運動性を抑制することがゲルに内包したタンパク質の安定化につながる可能性が明らかになった(厚生労働省科学研究費補助金/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)。

ニフェジピンとのmiscibilityが良いPVPを用いた固体分散体ではニフェジピンは過飽和溶解を示したのに対し、miscibilityが悪いポリアスパラギン分散体では、ニフェジピンはほとんど溶出せず、結晶化が観測された。薬物とのmiscibilityの良い添加剤を選択することが安定な固体分散体を得るために重要であることが明らかになった(政策創薬総合研究事業)。

ゲル化により、デキストランのガラス転移温度が上昇したことやタンパク質のカルボニル炭素のNMR緩和時間が大きくなったことから、ナノキャビティによるタンパク質の安定化はゲルマトリックスやタンパク質分子の運動性の抑制と関連することが示唆された(国立機関原子力試験研究費)。

薬物炭素のNMR緩和時間に及ぼす高分子添加剤および水分の影響の解析により、水は薬物-高分子間相互作用に影響を及ぼし、高分子による安定化効果を弱め、結晶化抑制効果を弱めることが明らかになった。

#### 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、欧州医薬品行政の枠組みの調査を通じ、国際的に医薬品が流通する過程における課題を抽出した。又、ICH Q9品質リスクマネジメントガイドラインの教育資料の翻訳に参画し、リスクマネジメントの適用例を示した。さらに変更管理ガイドラインの素案にICHの製剤開発およびリスクマネジメントの概念を取り入れ作成した。(厚生労働省科学研究費補助金/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)。

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究では、ICH製剤開発ガイドラインに示されたdesign space (DS), real time 品質管理などの手法に関連する課題を抽出した。実験スケールでの検討結果に基づく実生産スケールのDSの設定、並びに実生産で得られる経験の反映と、多岐に渡るそれぞれのケースに応じた申請書への記載の方法について、さらに具体化した検討が必要であることを確認した。又、工程毎に製品品質を微調整していきながら製品を完成させる仕組みを利用することにより、高品質な製品を効率的に製造できる管理戦略の構築が可能と結論した。(厚生労働省科学研究費補助金/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)。

我が国の処方記載の現状を実際の事例から調査したと

ころ、添加剤に関する処方中の適量や微量の記載、GMP上の運用という形で、すでにある程度の添加剤の処方幅を容認するシステムが存在することが明らかとなった。今後、処方成分量の幅記載の方法につき、海外の事例を参考に議論を継続し、製剤開発におけるフレキシビリティのあり方を整理する事が必要であると思われた。(厚生労働科学研究費補助金/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)

改正薬事法下における効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては、作成したチェックリストの有用性を明らかにすることを目的として、システム査察制度の目的である効率化を推進するため、GMP査察チェックリストと連動する新たなGMP査察メモの作成を検討した。改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方に関しては、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内でのQMS調査の現状をまとめ、さらに諸外国におけるQMS調査の方法に関して、米国FDA、オーストラリアTGA、欧州認証機関の監査手法に関して調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金/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)

経皮吸収製剤における品質確保における研究では、主薬を結晶とすることにより放出速度を制御する製剤設計をもつ全身作用型の経皮吸収製剤における品質確保のための基礎分析技術の開発を行った。近赤外分光分析、テラヘルツパルス分光分析・イメージング及び顕微レーザーラマン分光分析・マッピング技術等を導入し、品質システムにおける分析ツールとしての適用性について検討し、これらの分析技術を用いた経皮吸収製剤中の主薬の化学状態及びその分布の特異的検出法を開発した(厚生労働科学研究費補助金/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)。

探索的臨床試験における被験物質の品質確保に関する研究では、臨床試験における被験物質の品質確保の原則を確認し、それらは臨床試験段階の要求に応じ適用されるべきものであると結論した(厚生労働科学研究費補助金/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)。

#### 7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICHの医薬品品質システム(Q10)ガイドライン作成過程においては以下の3つの手法があることを調査した。

①GMPを補完するために、ISO9000の基準を出発点とする。②医薬品の品質システムとして説明・解析する。③製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびに機会を強調するために、科学を基礎とした要素を特定し充実させる(厚生労働科学研究費補助金/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)。

ICHにおいて国際調和されつつある医薬品品質ガイドラインQ8-10について、バイオ医薬品への適用についてまとめた。これらガイドラインの一般原則はバイオ医薬品においても適用できる点が多いものの、Design Spaceの適用はきわめて限定的と考えられ、我が国の承認制度への適用については今後の論議が必要であることを考察した(厚生労働科学研究費補助金/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

### 概 要

ゲノム情報やバイオインフォマティクス等の創薬基盤技術を活用した画期的な新規バイオ医薬品開発が進み非常に多くの製品が上市されるようになった。しかしその一方で、欧米に比べた我が国のバイオ医薬品の開発力の低下が指摘されるようになってきている。また、新たな特性解析技術、及び品質・安全性評価技術開発についても欧米が先行しているとも言われている。世界的にバイオ医薬品の開発競争が激化する中で、日本の国際競争力を高めるために、今、バイオ医薬品開発の初期段階から承認審査に至る創薬全般に渡る迅速化・効率化が求められている。

もう一つのバイオ医薬品の大きな潮流としてバイオ後続品(バイオシミラー)の取り扱いをどのようにするべきかについて、生物薬品を取り扱う規制当局やWHO、製薬企業を含めてグローバルな議論が展開されている。ヨーロッパ医薬品庁(EMA)は、バイオシミラーに関する品質ガイドラインに加え、ヒト成長ホルモンやエリスロポエチンなどのバイオシミラー開発のための非臨床試験及び臨床試験に関するガイドラインを出しており、すでにバイオシミラーとしてのヒト成長ホルモンを承認している。また、FDAはまだガイドラインを出すまでには至っていないが、活発な議論が継続されているようである。我が国においてもバイオシミラーの開発は既に進行中であり、評価指針の策定などが急務となっている。

新たなバイオ医薬品の開発動向として、患者数の少ないバイオオーファンドラッグや、組換え改変体などこれまでにない製品開発が欧米の製薬企業を中心に進んでいる。また、トランスジェニック動植物を用いたバイオ医薬品の開発も本格化しており、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。特に本年度は、トランスジェニック植物の評価法開発に伴う人員増が認められており、早急に研究整備が必要である。

以上のようないくつかの新たな潮流に対応し、かつより適切なバイオ医薬品の開発を促進するための規制に有用な技術開発、評価研究が当部に求められている。

人事面では平成19年4月1日付けて高倉大輔氏が派遣研究員として配属された。

海外出張は以下のとおりであった。山口部長はWHOのバイオシミラー製品の国際一般名称会議に出席した(スイス・ジュネーブ:平成18年9月2日~7日)。山口部長は、遺伝子治療薬の品質・安全性等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18年11月21日~28日)。山口部長は、欧州及びフランスでの細胞治療薬の規制動向調査及び規制に関する意見交換のためにフランス医薬品庁に出張した(フランス・パリ:平成19年3月3日~8日)。山口部長は、WHOのバイオシミラーガイドライン作成のための専門家会議に出席した(スイス・ジュネーブ:平成19年4月18日~26日)。

## 業務成績

### 1. 特別審査試験

新薬1件(平成17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25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や確認申請の専門協議(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の一環として、インスリン及びインスリンアナログを用いて、質量分析(MS)及びタンデム質量分析(MS/MS)のペプチド性医薬品の確認試験法としての有用性を検証し、高い併行精度で質量を測定できること、また、配列の違いを示唆するフラグメントイオンを観測できることから、確認試験法として有用であることを実証した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

2) 細胞組織利用医薬品の品質・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、① PEI磁気ビーズを用いて肝炎ウイルスの濃縮が可能であり、高感度スクリーニング法としての有用性を明らかにした。② LC/MS及びLC/MS/MSを用いた細胞中のN-グリコシルノイラミン酸微量定量法を開発した。また、LC/MSを用いた糖鎖のプロファイリングは細胞治療薬の特性評価法として有用であることを確認した。③ EPCの特性指標である

IL-8が、OECの遊走促進効果を持つことを見出し、EPCの産生するIL-8の機能的側面を明らかにした。また、血中単核球から血管内皮前駆細胞の誘導において、血小板が促進的作用を持つことを見出した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) 医薬品等の品質・安全性に係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、①タンパク質単独あるいは化学療法剤と併用した抗血管新生療法、核酸および細胞を用いた抗血管新生療法の非臨床および臨床の現状および問題点を明らかにした。②臨床開発段階でのバイオ医薬品のウイルス安全性確保のための方策やウイルスバリデーションスタディーに於ける社内データの活用に関する国際動向を明らかにした。③製造方法変更及び後発品開発において糖鎖の同等性/同質性評価が国際的重要課題となっていることを踏まえ、糖タンパク質性医薬品のINN等に関する調査を行い、JANやJPにおいて糖タンパク質性医薬品を定義づける際に必要となる点、並びに糖鎖の構造解析及び規格試験における重要ポイントを考察した。④トランスジェニック植物を用いて製造されるタンパク質性医薬品に関する欧米のガイドライン案を調査し、品質の一定性確保のための要件を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

4) 血漿由来製剤のウイルス安全性についての研究を実施し、ウイルスの核酸増幅検査の高感度化のために2価イオンを用いたウイルス濃縮法の開発を行うと共に、E型肝炎ウイルスの標準品作成のための基礎的検討を行った。(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を整理した。生物医薬品関連では、エリスロポエチンのように複雑な糖鎖修飾を受けたタンパク質について、MALDI-TOF MSを用いた分子量測定における共存物質の影響を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

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を実施し、医薬品等製造工程のPrP-Scクリアランス評価や除去工程に関する新規の知見や有用な結果が得られた。(厚生労働科学研究費補助金)

7) 生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究の一環として、C型肝炎ウイルスの高感度検出法について検討した。ポリエチレンイミン結合磁気ビーズは血漿中のHCVを効果的に濃縮可能で、検出感度は1 IU/mlでありgenotypeの異なるHCVも高感度に検出可能であ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)

### 2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) MALDI-TOF MSを用いた血中微量タンパク質の検出

技術に関する研究として、MALDI-TOF MSを用いた血中微量タンパク質の検出において、検出感度に影響する因子を検討した。

2) 超臨界ハイブリッドイメージングと疾病治療への応用として、各種結合法で、活性を有した状態でTNF- $\alpha$ をQD標識することに成功、さらに水溶性リンカーを用いることにより、細胞への適用に成功した。(科学技術振興調整費)

3) 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究の一環として、末梢血および臍帯血由来AC133陽性細胞からの血管内皮前駆細胞の分化誘導系において、トロンボポエチンが促進効果を持つことを見出した。(厚生労働省特別研究費)

4) Fcドメイン含有タンパク質医薬品の体内動態制御に関わる分子的基盤に関する研究の一環として、Fcドメイン含有タンパク質量のためのELISA系を構築した。(文部科学省科学研究費補助金)

5) 細胞治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の一環として、血管内皮前駆細胞(EPC)の特性解析を行い、EPCが高いIL-8及びMCP-1産生能を持つことを見いだした。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

6) HIV感染を阻害するシュードプロテオグリカン型薬剤の作用メカニズムの研究の一環として、シュードプロテオグリカンのモデルとして低分子量ヘパリンを用いて、質量及び硫酸結合数を測定する方法を見出した。(厚生労働科学研究費補助金)

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究

1) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究を実施し、70%部分肝切除および四塩化炭素投与ラット肝再生モデルにおいて肝臓におけるアネキシンA3の発現が増加することを明らかにした。

2) O-GlcNAc修飾プロテオームの迅速・効率的検出法の開発と機能解析に関する研究の一環として、WGAによるO-GlcNAc化ペプチドの分離とLC/MSによる解析を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)

3) グライコミクス及びプロテオミクスの手法を用いたバイオマーカーの探索に関する研究の一環として、レクチンカラムと電気泳動を用いて、大腸癌細胞から癌糖鎖抗原の一つであるシアリルルイス $x$ が付加した糖タンパク質を濃縮、分離、及び検出した。(文部科学省科学研究費補助金)

4) バイオフォトニクスを利用した組織細胞障害を視る、測る、解析する技術の開発の一環として、2種のFRET型プローブを使用して小胞体ストレスによる細胞障害の解析を行い、単一細胞における複数の反応の活性化状況の解析に成功した。また、その他の細胞障害解析用プロー

ブの開発、検討を行った。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

5) 細胞生存/死シグナルにおけるタンパク質プレニル化の役割に関する研究として、プレニル化阻害により誘導されるアポトーシス関連分子の探索におけるshRNAライブラリーの利用について検討した。(文部科学省科学研究費補助金)

6) 血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎研究を実施し、抗トロンビン抗体はトロンビンだけでなくトロンボモジュリンによるHUVECの増殖促進を抑制することを明らかにした。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

7) アネキシンA3を標的とした癌治療に関する基礎的研究を実施し、アネキシンA3の発現をmiRNA発現系で抑制したヒト肝癌由来HuH7細胞において、HGFによる増殖の促進が部分的に抑制されることを明らかにした。(厚生労働省がん研究助成金)

8) 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の一環として、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補として、34個のスポットの解析を行い、22個のタンパク質を同定した。(国立機関原子力試験研究費)

9) 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を実施し、G-CSFによる食細胞の機能分化の制御に於けるPKC $\zeta$ の役割について検討し、G-CSF刺激によりPKC $\zeta$ がダイナミックな細胞内分布の変化を起こすことを明らかにした。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品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たタンパク質性医薬品に関する研究の一環として、トランスジェニック植物を利用したタンパク質性医薬品の製造方法開発の現状と実用化に向けた課題に関する調査を行った。

2) 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を実施し、抗EGFR抗体の抗原に対する親和性を低下させないで、抗EGFR抗体と2-ニトロイミダゾール誘導体を効率良くカップリングさせる反応条件を確立した。また、EGFRを過剰発現するヒト乳癌由来MDA-MB-468細胞が低酸素条件下で放射線抵抗性を示す培養条件を確立した。(国立機関原子力試験研究費)

## 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等に関する試験・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18年度、薬事法改正があり、違法ドラッグ対策として、精神毒性を有し人に使用された場合に保健衛生上の危害のおそれがある物質について指定薬物に指定し製造、輸入、販売等を規制する指定薬物制度がスタートした。生薬部では、同制度の確立と実効ある実施のため、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に全面的に協力し、指定薬物を指定するために必要な科学的データの収集、分析用標品の合成・準備、分析法の確立等を行った。また、本制度の発足に伴い、指定薬物部会員として、合田と花尻室長が指名された。さらに、厚生労働科学研究費医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「違法ドラッグの依存性等に基づいた乱用防止対策に関する研究」がスタートするとともに、同特別研究事業として「違法ドラッグの有害性評価の方法に関する研究」が遂行された。

厚生労働科学研究費関係では、上記の他に、食薬区分、無承認無許可医薬品関連で、医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「専ら医薬品としての規制の範囲に関する研究」、生薬・漢方関連で、同事業「生薬及び漢方処方方の有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究」がスタートした。これらの研究のうち、ED治療薬類似無承認無許可医薬品（ノルネオシルデナフィル、カルボデナフィル、クロロプレタダラフィル、キサントアントラフィル等）の構造決定は、厚生労働省より迅速に報道発表された。また、Natural Medicinesに掲載された「味認識装置による漢方処方方の味の評価に関する研究」が平成17年度生薬学会論文賞を受賞した。さらに、平成16年度から実施された政策創薬総合研究事業「生薬及び漢方処方方の科学的品質保証に関する研究」の成果として、第15改正日本薬局方第一追補参考情報に「遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」が記載されることになった。

生薬の国際調和関係では、平成17年度に引き続き平

成18年度もWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) の Coordinating Member Partyとして、平成18年11月16日に三田会議所で Standing Committee Meetingを開催した。また11月15日に三田会議所でSub-Committee Meetingsを、11月17日に薬学会館長井記念ホールでFHH 2nd International Symposiumを開催した。さらに、WHO、JICWELS等の活動等に積極的に関与した。

平成17年度の人事面の移動は以下の通りである。平成18年10月1日付けで生薬部第3室研究員として、同志社女子大特任助手であった内山奈穂子博士が採用された。また、平成18年12月31日付けで公定書協会流動研究員であった松本輝樹博士が退職し、国立健康・栄養研究所研究員として転出した。さらに、HS財団流動研究員であった金益輝博士が平成19年3月31日付けで退職した。

海外出張は、以下の通りであった。

平成18年8月26日～9月2日、スロベニアのリュブリャナで開催されたThe Meeting of the International Association for Forensic Toxicologists 2006 (TIAFT 2006)に参加（花尻）、同年9月25日～27日台湾行政院衛生署管制藥品管理局が主催した台北でのシンポジウム“Hair as Specimen for Monitoring Drugs of Abuse and the Role of Laboratory in Substitution Therapy”に招待講演（2題）の講師として参加（花尻）、同年10月10日～13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」に関して開かれたシンポジウム（2006, International Symposium for Pharmaceutical Sciences in Beijing）で講演のためペキン大学に出張（合田）、同年10月23～25日WHO 第2回国際生薬規制調和ワーキンググループ会議（The Second WHO Working Group Meeting on International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines, IRCH）に参加（袴塚）。平成19年2月26日～3月3日、米国国立乱用薬物研究所（National Institute of Drugs on Abuse, NIDA）を訪問し、主に薬物態的・疫学的観点から見た米国における乱用薬物の研究手法について調査（花尻）。

## 試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. アリストロキア酸混入の恐れのある生薬（サイシン、ボウイ、モクツウ、モッコウ）を含有する生薬製剤並びに生薬類（70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（強壯用製品）、瘦身効果を標ぼうする製品（瘦身用製品）及び近年乱用が問題となっているいわゆる「違法ドラッグ」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、当部で医薬品成分等の分析試験を行った。分析を行った製品は、強壯用製品144製品（重複9製品、ただしこのうち3製品は外装が

異なる), 瘦身用製品62製品67試料 (重複製品及び1製品に複数の試料があるものを含む), 違法ドラッグ製品32製品38試料である。これらのうち, 強壯用製品29製品から分析対象化合物が, 1製品より新規化合物が検出された。また, 違法ドラッグ8製品9試料より分析対象化合物及び関連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, 厚生労働省が独自に買い上げた15製品31試料の違法ドラッグについても, 同様の分析試験を行い, カフェインを検出した1製品5試料を除く14製品26試料より麻薬成分, 指定薬物, 新規な違法ドラッグ成分を検出し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

3. あへん (国産あへん15件, 輸入あへん75件, 計90件) 中のモルヒネ含量について試験を行い, 結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

4. 新規鑑識用麻薬標準品として,  $\Delta$ 9-テトラカンナビノール (1 mg/mLメタノール溶液)

100 mLを調製し, 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85化合物を管理し, 平成18年度はのべ80化合物を全国の鑑識機関に交付した。

5. 違法ドラッグの麻薬指定調査のための分析用標品 (試験に供する標準試料) として, Salvinorin A 0.8 g及び2C-I塩酸塩 10 gを製造し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

6. 新規麻薬指定成分TMA-2及び3CPP, また各構造類似指定薬物TMA-6, 4MPP及びMBZP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。

7. 勃起不全 (ED) 治療薬類似化合物 (ヒドロキシホンデナフィル, イミダゾサガトリアジノン) 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。

8. 監視指導麻薬課から個別に依頼を受けた強壯用健康食品2製品につき, 成分分析を行い, ヒドロキシホンデナフィル及び新規化合物カルボデナフィルが含まれていることを医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また, 別に, 強壯用健康食品に含まれていたPDE5阻害物質FR226907 (キサントアントラフィル) の構造決定に協力した。

9. 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。特に, 指定薬物として緊急に対応すべき薬物及び植物をリスト化し, これらの薬物について有害性情報を収集整理し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した報告は, 平成18年11月に行われた薬事・食品衛生審議

会指定薬物部会において, 審議参考資料とされた。

10. 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, ホモシルデナフィル他) の配布を行うとともに, 違法ドラッグ成分, 強壯成分等の分析に協力した。

11. 厚生労働省大臣官房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。また, 日韓毒性関連合同レギュラトリー会議に協力した。

12. 薬事・食品衛生審議会の部会, 調査会等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, 動物用医薬品及び一般用医薬品の承認審査, 指定薬物の指定, 新開発食品の評価等に協力した (合田, 川原, 袴塚, 花尻)。また, 内閣府の食品安全委員会専門委員および厚生労働省医薬食品局長等が主催する各種検討会の委員として, 検討会に参画した (合田)。

13. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

#### 研究実績

1. 生薬の品質確保に関する研究として, カッコウの確認試験法, カッセキの性状と確認試験法を検討した。

2. 一般用漢方処方使用実態調査研究AUR (Actual Use Research) の結果解析を行うとともに, 新規AURの準備を行った。

3. 漢方処方の品質評価と味認識に関する研究として, 苓桂朮甘湯について処方の味を特徴付けている味要素についての検討を行った。また, 本処方の構成生薬のジュツに関してビャクジュツ及びソウジュツを配合したそれぞれの場合の味について比較検討を行った。

4. 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におけるTLC条件並びに定量法 (成分含量測定法) におけるHPLC条件等の各種分析条件の詳細について比較表の作成を行った。また, 昨年11月に東京で開催されたFHH 関連の会議並びにシンポジウムを事務局として運営するとともに参加した。

5. 理化学試験用標準生薬として, シャゼンシの規格並びに, 認定手続きを検討した。

6. 生薬の不純物に関する研究として, 重金属やヒ素が残留する可能性のある生薬について幅広く入手し実態調査を行った。また, 28種類の有機リン系農薬の分析法を検討するとともに, 15品目51検体の生薬について有機リン系農薬の残留実態調査を実施した。

7. 漢方処方の同等性並びに品質確保に関する研究として, 甘露飲, 烏薬順気散について, 構成生薬の確認試験法並びに定量試験法の確立を行った。また, 甘露飲につ

いては、小腸のトランスポーター分子の遺伝子の発現量に与える影響を検討するとともに、烏薬順気散については、構成生薬である、白僵蚕の確認試験法について検討し、指標成分として特異的成分の同定を行った。

(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)

8. 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 及び成分分析を行い、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確認した。また、ITS1 配列の違いを利用した PCR-RFLP 法による基原種鑑別法を開発した。

9. 薬局方参考情報への掲載を念頭に、ARMS 法によるビャクジュツのソウジュツに対する純度試験法について、6 機関による分析法バリデーション試験を行った。その結果、1 機関において、6 検体中 1 検体が、判定不能であった他は、全機関、全検体において正しい結果を導いた。また、陽性対象プライマーの設計等に課題があることを確認した。

10. 漢方処方局方記載に際し、キジツ配合処方の定量分析法等に関する検討を行った。キラルカラムを用いた HPLC 分析の結果、キジツ配合処方である大柴胡湯、排膿散及湯、五積散、茯苓飲、麻子仁丸中におけるナリンギン及びネオヘスペリジンのジアステレオマーが分離され、その定量が可能であることが示された。

11. 国内及び中国市場に流通する延命草並びに原料植物である *Isodon* 属植物の成分と基原種を、昨年度に引き続き 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、局外生規に不適合なものが存在することを確認した。

(以上厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業及び食品の安心・安全確保推進研究事業)

12. 専ら医薬品として区分されるロウハクカ (*Bauhinia variegata*)、ダミアナ (*Turnera diffusa*) 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成分研究を行い、前者より、新規化合物として 2 種の dibenzoxepin 誘導体及び 2 種の stilbene 系配糖体を単離した。

13. いわゆる健康食品から分離された ED 治療薬類似化合物 クロロプレタダラフィル、ノルネオシルデナフィル、カルボデナフィルの構造決定を行うとともに、ED 治療薬類似化合物の分析法について検討した。なお、クロロプレタダラフィルは、タダラフィルの合成前駆体であり、ノルネオシルデナフィル、カルボデナフィルは新規化合物であった。

14. ヨーロッパの薬草園より導入した *Arnica* 属植物種子及びヨーロッパ、アメリカ、日本に流通するアルニカ

フラワー市場品について、DNA 配列解析を行い、*Arnica* 属植物の塩基配列情報を整理するとともに、アルニカ製品の原料植物を鑑別した。その結果、欧米の薬局で購入したアルニカ製品 4 検体の基原は、全て EP の規定する *A. montana* ではなかった。

15. インターネット市場に流通する植物系違法ドラッグ、ボアカンガについて、LC/MS による含有アルカロイドの分析を行った結果、本製品に含まれるアルカロイドは、ibogaine 型と tabersonine 型に大別された。このものについて、DNA 配列解析による基原種鑑別を行った結果、いずれの成分型を有する製品も *Voacanga africana* あるいは、その近縁種を原料としていると推定された。他方、イボガを標榜する製品からは ibogaine は検出されず、代わりに reserpine が検出され、表示している植物と異なる植物の含有が疑われた。

16. 幻覚性植物 *Salvia divinorum* の指定薬物への指定に先立ち、園芸市場に流通する南米原産の *Salvia* 属植物を収集し、LC/PDA 分析により、幻覚性成分、salvinorin A の有無を調査した結果、園芸市場品に、salvinorin A を含むものはなかった。また、同じ試料を用い、文献既報の ARMS 法による *S. divinorum* の鑑別法の精度を検証した結果、本方法は、非常に高い精度で、*S. divinorum* とその他の同属植物を区別することが出来た。

17. 違法ドラッグ市場で主に「多幸福感とリラックスをもたらす」植物として流通している *Mitragyna speciosa* (クラートン) 中に存在する強いオピオイドアゴニスト作用を有する 7-hydroxymitragynine, mitragynine 及びその他アルカロイド成分について LC-MS を用いた分析法を確立し、標準植物抽出物及びインターネット流通製品中の各化合物の含有量調査を行った。また、外見上形態の異なる 2 種類のタイ産 *M. speciosa* (Big leaves 及び Small leaves)、さらに近縁種 *M. hirsuta* についても各成分含量を測定した。

18. 平成 18 年度に収去もしくは提供を受けた違法ドラッグ成分 11 化合物について、NMR により構造確認を行い、データを収集した。また、2C-E 塩酸塩を大量に製造し、これらの構造確認試験および品質試験を行い、分析用標品として確保した。

19. 国内で採集された疑マジックマッシュルーム 5 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、3 検体がサイロシン類を含有する種であると推定された。

20. 飛行時間型 (TOF) 質量分析計を用いた二次イオン質量分析 (SIMS) (TOF-SIMS) による新規な毛髪中薬物分析法を検討した。薬物中毒患者の頭髮切片試料を作成し、TOF-SIMS による頭髮中覚せい剤及び MDMA の検出法について検討した結果、切片作成法、分析条件等を

さらに検討することにより、毛髪中薬物の局在等について、可視的に評価を行える分析手法となりうる可能性が考えられた。

21.  $^2\text{H}$  NMRを用いメタンフェタミン (MA) 重水素同位体分布を調べることで、エフェドリン類由来の MA の起源の確認を行えることが判明した。また、日本での押収品を分析した結果、多くが天然物起源であり、一部が半合成品起源であることが推定された。

22. 緊急に対応すべき「指定薬物」候補化合物のうち、トリプタミン系11化合物、フェネチルアミン系12化合物、ピペラジン系2化合物について、有害性情報を収集整理するとともに、得られたデータ等から、物質の有害性の蓋然性について科学的に評価した。さらに、違法ドラッグ市場において植物系製品として販売されている9植物についても、指定薬物として規制の対象となりうるかを判断するための科学的データを収集することを目的とし、文献調査を行った。

23. 諸外国の乱用薬物の有害性評価手法の調査を行うことを目的として、主に薬物態的・疫学的観点から見た米国における乱用薬物の研究手法について調査・検討を行った。

(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、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)

24. 不眠に用いられている天然薬物について、マウスを用いたロコモーターアッセイにより運動量の変化を測定し、さらにラットを用いて脳波測定を行い、睡眠効果を調べた。その結果、2種の天然薬物に睡眠効果がみられた。さらに分離を行い単離した化合物についてスクリーニングを行ったところ、これら化合物にも睡眠効果が認められた。(文部科学省科学研究費)

25. 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16種79検体について食品衛生検査指針に記載される二酸化硫黄及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。また、残留二酸化硫黄量の多かった数種の生薬については、分光測色計を用いてそれら粉末の明度ならびに彩度について測定を行った。

26. 第15改正日本薬局方第一追補新規収載の生薬(サンザシ、ゼンコ、ドクカツ、ビャクゴウ、ヤクモソウ)の性状、内部形態を検討した。

27. 日本薬局方の収載候補品目である、桂枝茯苓丸エキス、半夏厚朴湯エキス、六君子湯エキス、真武湯エキス、八味地黄丸エキス、牛車腎気丸エキス等について、各種試験法の検討を行うとともに、原案の確認、修正を行った。

28. 違法ドラッグ成分過剰摂取による死亡事故における

生体試料中薬物分析及び製品分析を行い、原因化合物を特定した。

29. 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。主としてセリ科植物数種を対象に、生薬が粉末となった際出現する、同種組織の形態的特徴を比較し、鑑定のための特徴となりうる要素を一覧とするとともに、新たな基本組写真作成のための準備を行った。

30. 宮内庁からの移管生薬についてデジタルデータ化し、3個のファイルに取りまとめた。

## 遺伝子細胞医薬部

部長 鈴木 和博  
前部長事務取扱 大野 泰雄

### 概要

再生医療(細胞治療薬)や遺伝子治療薬等の先端技術応用医薬品の開発が重要であることは、総合科学技術会議からも経済界からも繰り返し提言されており、今般の「イノベーション25」や「新健康フロンティア」でも重要課題とされている。この領域においては、バイオ関連分野の基礎研究として毎年多くのトピックスが報告されている一方、医薬品としての開発も活発に展開されている。行政的なレギュレーションとしては、基本的考え方や注意点を網羅した「ヒト細胞組織利用医薬品等の指針」(医薬発第1314号)が大きな役割を果たしてきた。それは平成12年12月に発せられた指針だが、今般、その改訂作業が厚生労働省で行われている。今回の改訂では自己由来細胞を用いる場合と同種細胞を用いる場合についての要件を区別すること、さらに承認申請とは異なり確認申請に当たって求められる要件についてもよりわかりやすくすることを主眼としている。

一方、最近、細胞治療に関連して、薬事法上の規制を受けない「臨床研究」が膨大な件数にのぼっているが、その具体的な実施要項は機関ごとの審査にゆだねられている。未知・未経験の要素が多い細胞治療では、薬事法上の規制を受けない臨床研究においても一定の品質および安全性確保が必要として、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が平成18年7月に公布された。この指針は、臨床研究実施に当たっての要件をまとめたものであり、指針の多くの部分に1314号指針が引用されている。1314号指針に基づく規制と異なり、臨床研究の実施に対する強制力はないものの、本指針に基づく臨床研究が実施されていくことにより安全な細胞治療の開発を促すものと期待されている。

当部においては、遺伝子治療、遺伝子診断を含めた先端医療に用いられる製品の品質・安全性・有用性等を確保するための基盤技術の開発が重要な課題である。また、倫理面での社会的合意形成に貢献することも、規制面での様々な情報を発信していく作業も、積極的に担っていくことが求められている。

人事面としては、平成19年4月1日付で、鈴木和博元代謝生化学部長が当部長として配置換えにより就任し、大野泰雄副所長の事務取扱は解除された。また同日、内田恵理子第一室長が、厚生労働省大臣官房厚生科学課と併任になった。平成18年12月1日にプラバ・デュライサミー氏が賃金職員として採用され、平成19年3月31日付けで永田龍二主任研究官は退職し、細野哲司流動研究員は横浜薬科大学へ転出した。また、スレッシュ・ティルパッティ博士を引き続き流動研究員として受け入れた。

海外出張としては、平成18年9月に鈴木孝昌第三室長が米国環境変異学会に参加のためカナダのバンクーバーに出張し、11月には佐藤陽治第二室長が米国心臓協会科学部会に参加のため米国のシカゴへ出張した。

#### 業務成績

薬事・食品衛生審議会各種部会・調査会の委員会、(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、①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のヒト肝炎ウイルスへの応用を検討し、HAV, HBV, HCVに適用可能であること、HCVはジェノタイプが異なる場合でも濃縮可能であることを明らかにした。②未分化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因果関係を示す遺伝子群を同定した。③未分化細胞の免疫系に対する作用を予測するための細胞特性指標の探索を行うために、多変量測定デバイスを用いてデータベースの構築を行うとともに、多変量測定デバイスを用いて未分化細胞の品質評価を行うための技術的要件の検討を行った。(厚生労働科学研究費)

2) 医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究として、遺伝子治療による遅発性の有害事象に関する被験者の長期フォローアップ観察についてFDAのガイダンスを基に検討し、遺伝子治療薬による遅発性有害事象のリスクの評価法と被験者の長期フォローアップ観察実施の判断、長期フォローアップ観察の実施において考慮すべき点などを明らかにした。(厚生

労働科学研究費)

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として、ヒト血漿、血清に添加したアデノウイルスベクター及び増殖性アデノウイルスの感染性を高感度で検出するための条件を検討した。(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、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補として、22個のタンパク質を同定した。これらタンパク質の造血支持能への関与を検討した。(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、生物由来製品の安全性確保のためのウイルス検出技術の高感度化・高精度化及びウイルス不活化・除去技術の開発を検討し、PEI磁気ビーズによるウイルス濃縮法がヒト血漿中のウイルス濃縮に応用可能であること、ウイルス不活化法としてパーフルオロオクタン酸が有用であることを明らかにした。(政策創薬総合研究事業)

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、医薬品等製造工程のPrP-Scクリアランス評価や除去工程に関する新規の見解や有用な結果が得られた。(厚生労働科学研究費)

7) 細胞組織利用製品の品質・安全性評価に関する研究として、細胞組織利用製品の品質・安全性を担保するために必要な製品の規格・試験法及び製造工程の評価・管理法について、欧米を中心とした国際動向を調査した。(国立循環器病センター循環器病研究委託費)

2 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

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伴うL-plastinとカルシウム結合タンパク質との親和性の変化について検討した。(一般試験研究費)

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) 動脈血管に対する甲状腺ホルモンの直接作用の同定とその生理的役割の検討として、動脈血管における甲状腺ホルモンの直接的かつ生理的な標的遺伝子として新たに動脈繊維化に関わる遺伝子を同定した。(科学研究費補助金)

2) 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究として、神経細胞や心筋細胞等の分化・アポトーシスを規定する因子と核内受容体リガンドをはじめとする化学物質の相互作用について解析を行った。(厚生労働省特別研究)

4 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、MS/MS非依存の高感度プロテ

オミクス解析に向けた、データ処理支援ソフトウェア「mzMore」の開発を行った。(一般試験研究費)

2) 非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発として、ラット尿プロテオミクス解析の高感度化に向けた、サンプルの前処理法の検討及び、安定同位体ラベルによる正確な定量比較法の確立を行った。(厚生労働科学研究費)

3) DNAマイクロアレイを用いた染色体解析技術の応用に関する研究として、CGHアレイおよびSNPアレイを用いて、HL60細胞におけるc-myc遺伝子の増幅単位をシークエンスレベルで解明した。(一般試験研究費)

#### 5 次世代医療機器評価指標に関する研究

テーラーメイド医療用診断機器 (DNAチップ) に関する研究として、DNAチップを応用した診断装置から得られる情報の信頼性を確実にするために留意すべき事項を整理した。DNAチップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標 (案) を作成した。

## 療 品 部

療品部長 土屋利江

### 概 要

次世代医療機器事業が、2年目を迎え、本格的な評価指標作りが、進んでいる。本年度は、2年間検討した高機能人工心臓システムと、平成18年度からスタートしたDNAチップ・遺伝子型判定装置において、各評価指標の最終案を作成した。今後、医薬品医療機器総合機構・審議委員会での評価指標案の審議とパブコメが行われ、厚生労働省・医療機器・体外診断薬部会での報告後、正式な室長通知となる予定である。次世代医療機器事業によって、先頭に行く優れた次世代型医療機器の開発と製品化が迅速に進むと思われる。(1) ナビゲーション医療、(2) 体内埋め込み型材料、(3) 体内埋め込み型能動型機器、(4) 再生医療、(5) テーラーメイド医療用診断機器の5分野にわたる事業が、関連する学会・雑誌・新聞等で取り上げられており、評価指標作成事業への期待は大きい。

3年間行っ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」は、大きな成果を得ることができた。第1に、豚モデルでの軟骨再生に成功し、優れた担体を開発した(特許出願)。検討した生分解性高分子系材料での軟骨再生には、品質・安全性上、超えるべき課題があることも判明した。第2に、産官学連携で行った心筋再生医療研究は、わが国発の細胞シート技術の開発研究と併せて、トランスレーショナル研究が進み、3年目には、ヒトで

の臨床研究の段階に到達することができた。その結果、次世代医療機器事業の再生医療分野の最初の評価対象となった。第3に、骨再生においては、人工骨単独での治療効果と細胞含有人工骨での治療効果について、定量的臨床評価法を開発した。第4に、軟骨再生の評価方法について、MRI、超音波、各種物理的試験を実施し、組織学的評価・生化学的評価との関係を明らかにした。

各個別臓器の再生治療において、複数の治療法が開発されつつあり、今後は、治療効果、治療法の非侵襲性、コスト、技術的な難易度などが、国際的に競われる時代となりつつある。わが国においては、ヒト間葉系幹細胞のアロ移植が確認申請を通過し、本格的な再生医療時代に入った感がする。関係者の社会的な待望と、ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業で3年間行ったヒト間葉系幹細胞を用いた基盤的研究等が治療のリスクに比べ、ベネフィットがあることを間接的に理解される状況となったといえる。これらの製品の品質と安全性を担当する当所の責務は大きい。当部における、この分野での組織増員はこれまでになく、わが国発の独創性のある高い再生医療技術を迅速に円滑に進める上でも、この分野の組織増強をお願いしたい。

平成18年度で終了したレギュラトリーサイエンス総合研究事業では、生物学的安全性評価手法を開発するとともに、人工関節の疲労特性解析や不具合整形インプラントの材料分析により、耐久性と寿命に関する研究を本格的に始動させた。我が国の現行ガイドラインやISO 10993-1で導入が検討されているリスクマネジメントに必要な基盤的研究として、平成19年度から、医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発を行うこととなった。この分野における先端的評価技術導入とリスクの定量的評価がキーポイントとなる。

人事面では、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、新規材料で誘起されるヒト皮膚角化細胞の分化促進のシグナル伝達分子や、温度応答性ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAAm)表面固定培養皿によるヒト皮膚繊維芽細胞のギャップ結合機能亢進作用を明らかにするなど、多くの業績をあげ、平成18年8月末、就職のため、退職された。

平成16年4月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は、当部で、細胞培養技術を習得し、骨分化促進する新規人工骨を開発した。平成18年12月末、再生医療関連企業への就職のため、退職された。

平成17年8月から、再生医療事業のリサーチレジデントとして採用されているフシバイ博士は、PNIPAAm材料と多糖体の傾斜化技術を開発し、現在は、優れた組織再生用3次元複合化担体の開発を行っている。また、同事業で、平成17年8月からバヌ・ナスリン氏が、平成18

年4月から長谷川千恵氏が研究支援者として採用されている。

平成18年4月からヒューマンサイエンス振興財団・政策創薬総合研究事業の流動研究員として採用された山田貴史博士は、神経再生材料等の評価技術の開発に関する研究を開始した。平成19年4月から、療品部の非常勤職員として採用され、神経行動学、神経分子生物学を柱に独創性のある研究を展開している。

平成18年4月からヒューマンサイエンス振興財団・政策創薬研究事業の流動研究員として採用されたチョンクヨン博士は、再生医療品の力学測定と力学適合性解析手法の開発に関する研究を開始した。平成19年4月から再生医療等研究推進事業のリサーチ・レジデントに採用され、再生医療品の力学的適合性に関する研究を継続している。再生医療の未開拓分野の新規展開が期待される。

土屋は、ASTM2006年11月会議に出席した。2007年5月Robert Fairer Awardを受賞した。2006年8月21~23日韓国チェジュ島で開催された第7回アジア生体医用材料学会に出席し発表を行った。ISO TC194年次総会（医療機器の生物学的評価）米国シカゴ会議（2006年7月）に、土屋、松岡、加藤の3名が、TC194ベルリン会議（2007年2月）には、土屋、松岡が出席し、日本の試験法等の細胞毒性、遺伝毒性、感作性の国際標準化文書作成に貢献した。ISO TC150オーストリア ウィーン会議（2006年9月）、土屋、中岡、迫田の3名が出席した。TC194 SC1 (Tissue safety products) ベルリン会議（2006年12月）に中岡が出席し、日本の現行規制との国際調和に努力した。

## 業務成績

### 1. 家庭用品関係に関わる毒性試験

家庭用品に関わる毒性試験計画の一環として、(1) 計画の策定、(2) 分析法の改定、(3) 細胞毒性試験を担当した。平成18年度の分析法の改定、細胞毒性試験品目は以下の通りであった。

分析法の改定:GC-MSを用いた分析法の改定について文献調査等の検討を実施した。

細胞毒性試験:BIT-8, 3-メルカプトプロピオン酸エチル。

### 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/TC194「医療機器の生物学的評価」年次総会（シカゴ、2006. 7. 10-7. 14, 土屋、松岡、加藤）に出席し、標準化文書作りに関わった。ISO/TC194 (SC1)「動物組織安全性」会議（ベルリン、2006. 12. 4-7, 中岡）に出席し、動物由来のウイルス、TSEの混入・感染リスクを考慮した安全性評価のための標準化文書作成に携わった。ISO/

TC194 WG5（細胞毒性）、WG6（遺伝毒性、発がん性、催奇形性）、WG8（感作性）会議（ベルリン、2007. 2. 5-9, 土屋、松岡）に出席し、日本の試験法の詳細をWG5、6、8の各付属文書に記載する事が国際的に受け入れられた。ISO/TC150「外科用インプラント」年次総会（Vienna、2006. 9. 10-14, 土屋、中岡、迫田）に出席し、インプラント材料や組織工学を利用した細胞組織利用医療機器の評価のための標準化文書作成に参加した。

ASTM 米国組織工学標準化5月会議（トロント2006. 2. 15-19, 土屋）、11月会議（アトランタ、2006. 11. 13-17, 土屋）ギャップジャンクション等の標準化文書作成を進めた。

### 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18年度、再生医療の早期ガイドライン化研究班を組織し、軟骨再生、骨再生、角膜再生、歯科領域再生の4つのWGを設立した。軟骨再生、骨再生は、政策創薬総合研究事業での成果を元に、ガイドライン作成を進めた。

角膜再生は、細胞シート技術、前臨床、臨床評価を中心にガイドライン作業をすすめている。平成19年度も引き続き開催して、最終案をまとめることとなった。歯科領域においては、歯槽骨再生と歯周組織再生について、調査し、それらを基にまとめることとなった。

### 3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

TC194/SC1（動物組織安全性）では新たにWG4「TSE除去」が立ち上げられ、その討議が始まった。また、WG1~3までの三つの文書はFDISとなり文書化の最終段階を迎えた（Berlin、2006. 12. 4-7, 中岡）。

ISO/TC194国内委員会（土屋、松岡、中岡、加藤）、ISO/TC150国内業務委員会（土屋、中岡、迫田）、日本バイオマテリアル学会標準化委員会（土屋、中岡）、ISO/TC210 国内委員会（土屋）、日本工業標準調査会・医療用具技術専門委員会（経済産業省）（土屋）、医薬品医療機器総合機構・医療機器承認基準等審議委員会（土屋）、医器工・医療機器承認審査等ガイドライン（案）委員会（土屋、配島）委員として出席し、国際調和、国内基準、承認審査ガイドライン作成に貢献した。

### 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、本年度は2年目にあたる。今年度は、再生医療（心筋再生・細胞シート）、体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）、体内埋め込み型能動機器（高機能人工心臓システム）、ナビゲーション医療（手術ロボット）、テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）の5分野において、評価指標を作成した。5分野の審査ワーキンググループ

(WG) の企画運営等の事務局を担当し、平成18年度報告書を完成した（土屋，佐藤，配島，松岡，中岡，澤田，加藤，迫田，鈴木）。

## 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

平成17年度に引き続き、間葉系幹細胞等を用いた細胞シートないし細胞移植等に関わる最新の情報についての調査と、平成17年度に作成した報告書の内容を基に最終的な評価指標の素案作りを行った（移替予算）。

#### I-2 体内埋め込み型材料WG

WG内にBMP含有人工骨、人工股関節のコンピュータシミュレーション及び人工軟骨用新規材料を対象としたtask forceを立ち上げ、各々の評価指標作成のための討議、調査を行った。BMP含有人工骨に関しては、具体的な評価指標案を作成した（移替予算）。

#### I-3 体内埋め込み型能動型機器WG

全置換型人工心臓や両心補助人工心臓を含め、臨床試験に移行するための諸条件などについて詳細に検討し、道標となる包括的且つ国際調和を重視した評価指標（最終案）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に関する医師及び機器の責任分担に配慮した審査マトリクスを作成し、モデル機器の各枠への当てはめ事例に基づき、マトリクスの明確化を行った（移替予算）。

#### I-5 テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）

##### WG

DNAチップを応用した診断装置から得られる情報の信頼性を確実にするために留意すべき事項を整理した。ジェノタイピング（ホスト側）、ジェノタイピング（感染症）、発現プロファイリングおよび解析装置のタスクフォースに分れ、調査、討論を行ない、発現プロファイリング以外の項目について評価指標（最終案）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 金属材料の化学的及び生物学的安全性評価手法の開発に関する研究

新規開発したTi-Zr-Nb合金をラット大腿骨に埋植し、軟X線観察、病理組織検索及び引抜強度測定を実施して骨組織適合性を評価した（厚生科学研究費）。

#### II-2 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究:骨接合材料の高度安全性評価手法の開発

試験材料のラット大腿骨埋植実験及び引抜試験の予備検討を行った（特別研究費）。

#### II-3 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

Ti/Ni合金、Ti、Ni、Ti-6Al-4V合金を最大16週間動物に埋め込み、炎症の程度と溶出試験等との対比を行った。Niの毒性を再確認したが、本実験条件では、Ti/Ni合金には特に問題はなかった（厚生労働科学研究費）。

#### II-4 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

可塑剤を殆ど溶出しなると共に、市販PVC製品と比較して、生物学的安全性や血液保存性に優れ、且つ同等の耐久性と柔軟性を持つ新型PVC製血液バッグを試作した（経常研究費）。

### 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

皮下及び腹腔内適用材料と骨再生用基材に関するエンドトキシン規格値の提案を行った。グラム陽性菌体はグラム陰性菌体と同等の皮下炎症誘導能を持つが、骨再生に大きな影響を及ぼさないことが判明した。またCAP-18/LL-37類縁体は顕著なin vivo抗菌活性を示し、新規抗菌成分として有効であることが確認された（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

医療機器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。製造環境中の空中浮遊菌、落下菌、付着菌などの多くは、必ずしも健常菌とは限らない。損傷菌は富栄養な培地で無いと十分な生育が認められない。培地に種々の損傷回復剤を添加して添加前後での菌数の比較から有効な損傷回復剤を調べた。その結果、乳酸カルシウム、L-アラニン、複合アミノ酸、グルコース、ピルビン酸などの添加が損傷回復に有効であることが判明した。これらの損傷回復剤を添加した非選択培地を用いることで製造環境内の菌数の正確な把握が可能となった（厚生労働科学研究費）。

#### III-3 医療現場で使用される医療機器の滅菌に関する研究

近年過酸化水素プラズマを用いた滅菌法が医療現場で使用されている。しかしこの方法は、従来の滅菌方法よりは滅菌時間が短縮されたが、毒性ガスの残留の問題もあり、また滅菌効果も従来法に比べ劣しくない。窒素ガスをプラズマ化した窒素ガスプラズマを滅菌法として採用した。その結果、Geobacillus stearothermophilus ATCC 7953のSAL10-6の迅速な達成（約10分）が可能となり、エンドトキシンの5対数不活化も達成された。同時に従来法に比べて素材の劣化が認められなかった。内視鏡内部の滅菌や異常プリオン不活化などの可能性を今後検討する（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

再生医療で実施される、ヒト間葉系幹細胞のin vitro培養期間中の安全性評価法として、遺伝子座特異的DNAプローブ (c-myc, p53等) を用いるFISH法による染色体異常解析が適切であることを見出し、観察細胞数及び統計手法も含めて標準的な方法を提案した (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

FGF-2はヒト間葉系幹細胞におけるTGFβからのシグナル伝達系へ作用して細胞周期に影響を与える事によってhMSCの増殖能維持や老化抑制などの効果を発揮する可能性を見出しFGF-2が細胞組織利用医療機器の材料としてヒト間葉系幹細胞を用いる際に、細胞を効率的に増殖させるために有効な増殖因子であることが示された (HS受託研究費)。

##### 3) 組織再生評価及び新規材料の開発に関する研究

機能性多糖材料を用いて幹細胞を3次元培養したところ、平面培養に比べて様々な遺伝子の発現が変化していること、また、その変化は材料の機能性よりも培養状態の変化の影響が大きいことを示唆する結果を得た (HS受託研究費)。

##### 4) 神経再生の評価技術開発

新規多糖類がヒトアストロサイトの培養系において、細胞の増殖、再分化能およびギャップ結合細胞間連絡機能を亢進させた。神経再生材料として期待される (HS受託研究費)。

##### 5) 臨床評価法の開発と標準化

心筋再生、軟骨再生、骨再生について臨床評価方法を検討し、定量的な評価方法等を提案した (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

ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) の継代培養中の遺伝子発現の変化についてDNAマイクロアレイを用いた網羅的解析を行い、複数の個体間の共通性を見出すことでマーカー遺伝子の探索を行った。 (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

ヒト細胞を使用したin vitro発熱試験 (HCPT) に使用するヒト単球様 MM6-CA8 細胞の特性を評価したと共に、同細胞と類似した特徴を持つTHP-1細胞の反応性を検討した。また、HCPTをLPS吸着性材料と市販創傷被

覆剤に適用し、その有用性を評価した (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

アロ間葉系幹細胞移植による免疫応答において、アロ間葉系幹細胞は、免疫原性が低く、将来的に他家細胞移植は、自家細胞に代替しうることを示唆された (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

マーカー候補遺伝子の有用性を多数の骨髄由来間葉系幹細胞を用いて検定・証明した。細胞集団の均質性を証明する方法を開発した (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

さい帯血からの間葉系細胞を分離するために、時間、容量、培養液、酸素濃度などの影響因子を明らかにする。さい帯血由来間葉系コロニー形成細胞の確実で効率的な単離、増殖させる方法を開発、改良した (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

前年度開発した2軸型SCPFGEをさらに発展させた3軸型装置を開発し、細胞1個に由来するDNAfiberを2次元展開したDNAfiber arrayを開発する (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

温度応答性材料と生体適合性の高い機能性材料との傾斜化技術を開発した (厚生労働科学研究費)。

##### 8) 間葉系幹細胞の免疫制御 (寛容) システムに関する研究

間葉系幹細胞 (MSC) の活性化T細胞への抑制効果 (細胞増殖、サイトカイン産生への影響) を確認した上で抑制に関わる分子の同定を試みた (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

細胞組織利用医療機器で、臨床研究が進んでいる角膜再生、軟骨再生、骨再生について、前臨床、臨床評価ガイドライン (案) を作成した。歯科領域については、歯槽骨再生、歯周組織再生について、前臨床、臨床評価法の調査を行った (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

各種セラミックス多孔体について、ヒト骨芽細胞を、4種類の方法で、播種した。播種方法により、細胞の導入率が著しく異なり、その結果、培養過程での細胞増殖度と、セラミックス培養物の圧縮強度との間に一定の関係があった (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

蛍光色素を利用したナノイメージング手法により、細胞と多糖担体に導入したペプチド間との相互作用を検討するとともに、その担体を利用した2次元、3次元培養で確認された細胞分化増強との関連性を検討した（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ヒト皮膚角化細胞において早期に発現する遺伝子群の詳細についてDNAチップを用いて網羅的に解析し、新しいシグナル伝達分子を明らかにした（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

既存のリン酸カルシウム系セラミックスを凌駕する新規複合セラミックスの開発とその骨分化促進機構についてナノレベルイメージング技術を用いて明らかにした（厚生労働科学研究費）。

## VI. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

### VI-1 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

2006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行った（経常研究費）。

### VI-2 埋植医療機器の不具合情報に関する研究

医療機器の不具合報告の海外実態情報の収集と内外の比較検討を行い、日米の類似性と英国の特色を明らかにすると共に、各々の利点・欠点を整理した（厚生労働科学研究費）。

### VI-3 摘出インプラントの分析法の開発に関する研究

不具合により抜去された人工膝関節の分析を行った。全ての試料で酸化劣化が観察された。酸化劣化の程度と部材の損傷の程度に関連性があることが確認された。

### VI-4 医療機器・医療材料の耐久性に関する研究

長寿命化を目指した次世代型人工関節の開発に伴い重要性が増している摺動面材料の疲労特性評価方法について、簡便かつ応用範囲の広い方法を新規に開発し、疲労特性パラメータの推定が可能であることを確認した。

## 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

人工心臓弁の機能不全の主な原因の一つと考えられる血栓形成について、その原因となる日本人の遺伝子多型

を探索することを目的として人工心臓弁の機能不全の患者および人工弁の不具合が認められない患者の血液を用いてSNP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

人工心臓弁の機能不全の主な原因の一つと考えられるパンヌス形成について、その原因となる日本人の遺伝子多型を探索することを目的として人工心臓弁の機能不全の患者および人工弁の不具合が認められない患者の血液を用いてSNP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、抗菌剤（2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン（TCMSP）等、抗菌剤関連化合物の日本語版、英語版について、2007年版の改定準備を行った（移替予算）。

2) 日本産業衛生学会・許容濃度等委員会・感作性物質分類小委員会における「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、従来の疫学的情報、ヒトでのアレルギー性接触皮膚炎等の事例研究に加えて、毒性試験情報を併用した、感作性物質の分類に関する新しい基準の確立を進めた（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

頻発したアレルギー性接触皮膚炎事例の原因化学物質と特定された抗菌剤TCMSPについて、メーカーに対して、TCMSPに関する皮膚感作性試験情報、ヒトにおける健康被害情報等を提供し、原因究明、患者救済等をフォローアップした（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研究

抗菌加工製品（人工皮革）からの有機系抗菌剤の溶出挙動について、20%エタノール、人工汗、人工唾液等を溶出溶媒として、有機系抗菌剤のTCMSP、ベンゾイソチアズリン-3-オン（BIT）について検討した結果、いずれも溶出挙動はほぼ同じであった（移替予算）。

## 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

デスクマットによるアレルギー性接触皮膚炎事例が頻発したことに関連して、原因化学物質となった抗菌剤TCMSPに関する安全性情報を提供するとともに、抗菌剤・抗菌加工製品の安全性評価、代替製品の検討、患者

救済の進め方等、フォローアップをデスクマットメーカーに協力しながら進めた（移替予算）。

#### X. 家庭用品中の化学物質の細胞毒性に関する研究

ニュートラルレッド法により、BIT-8は強い細胞毒性物質、3-メルカプトプロピオン酸エチルは中程度の細胞毒性物質と判定した（移替予算）。

#### XI. 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

- 1) 分析法の改定:GC-MSを用いた分析法の改定について、文献調査等の検討を進めた（移替予算）。
- 2) ベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤 Tinuvin 320 の溶出試験を実施した（移替予算）。
- 3) メッキの有無について検討するために鉛含有金属アクサセリーの溶出試験を実施した（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およびオゾン濃度について実態調査を実施した。また、30品目の芳香剤・消臭剤について小形チャンバー法（JIS A 1901）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、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシルを試験物質として選定し、化粧品中への最大配合量が守られているか調査した。

水道に係わる分野では、登録検査機関203機関、水道事業体148機関および公的研究機関45機関に対して、ヒ素、セレン、四塩化炭素、トリクロロエチレンおよびベンゼンの5項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質検査の分析技術向上と信頼性確保のための改善点の提言をおこなうとともに、数箇所の検査機関の実地調査を実施した。

バングラデシュの地下水のヒ素汚染地域の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18家族の78名に安全な水を供給し、ヒ素被害状況並びに尿および毛髪中のヒ素代謝物および8-OHdG量の測定を行った。

徳永部長は、平成18年7月2日~7月15日までJICA短期専門家としてインドネシア共和国医薬品食品管理研究所に派遣され、同研究所および支所の研究者を対象に医薬

品分析（高速液体クロマトグラフィー）を指導した。

人事面では、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、室内空气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。

### 業務成績

#### 1. 室内空気関係

1) 東京都内3カ所（霞が関、新宿御苑、北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定所において、自動計測器による大気汚染物質（二酸化硫黄、一酸化窒素、二酸化窒素、一酸化炭素、光化学オキシダント、非メタン炭化水素、メタン浮遊粒子状物質、ホルムアルデヒド）の常時測定を実施した。（環境省水・大気環境局大気環境課）

2) 30品目の芳香剤・消臭剤について小形チャンバー法（JIS A 1901）による放散試験を実施し、70種の揮発性有機化合物及びTVOC並びに17種のカルボニル化合物を定量した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）

3) 120品目のハンドスプレー型家庭用品・化粧品についてダイナミックヘッドスペース-GC/MS法による放散試験を実施し、70種の揮発性有機化合物及びTVOCを定量した。（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、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシルを試験物質として選定し、化粧品中への最大配合量が守られているか調査した。（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）

2) 青色2号アルミニウムレーキ試験改定に係わる定量法の妥当性の確認を行った。（厚生労働省医薬食品局審査管理課）

#### 3. 水道関係

##### 1) 水道水質検査の精度管理に関する研究

登録検査機関203機関、水道事業体148機関および公的研究機関45機関に対して、ヒ素、セレン、四塩化炭素、トリクロロエチレンおよびベンゼンの5項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質検査の分析技術向上と信頼性確保のための改善点の提言をおこなうとともに、数箇所の検査機関の実地調査を実施した。（厚生労働省健康局水道課）

### 研究業績

#### 1. 室内空気関係

##### 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究

(1)120品目のハンドスプレー型家庭用品・化粧品について、ダイナミックヘッドスペース-GC/MS法による4-アセチル-1-メチルシクロヘキセンの測定を行った。

(2) 超小形チャンバー $\mu$ CTEによる放散試験法について

検討を行い、30品目の建材・家庭用品から放散される70種の揮発性有機化合物及びTVOCを定量した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) TRP (transient receptor potential) V3のクローニングを行い、C末端領域を欠失した新規スプライス変異体が存在することを明らかにした。

(2) 一塩基多型に起因する異型加水分解酵素 (CES1) を哺乳動物細胞で発現させ、ペルメトリン加水分解活性を速度論的に解析した。(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) 地方衛生研究所9機関と共同で、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) 加熱脱着-GC/MS法による浴室空气中ハロアセトニトリル類の分析法を確立し、暴露評価を実施した。(厚生労働科学研究費)

(3) 神奈川県内の公衆浴場6施設で浴室空気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)

## 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) 青色2号アルミニウムレーキ中の青色2号の改良定量法を策定した。

(2) 紫外線吸収剤の液体クロマトグラフィーを用いた一斉分析法を確立し、含有量と紫外線防止指標との関係を検討した。

(3) カーボンブラック中のベンゾ (a) ピレンのHPLC及びGC-MSによる分析法を策定した。

### 2) 新規皮膚感作性試験法のバリデーションに関する研究

非アイソトープ-local lymph node assay (LLNA) の catch-up validationに参加し、ATP量を指標とした改良法の有用性を評価した。

### 3) 化粧品に配合が禁止されている成分の分離・分析法に関する研究

化粧品に配合が禁止されている硫化カドミウム及び水銀の試験法を確立し、市販無機顔料及び美白クリームへの応用を検討した。

### 4) 生活関連化学物質の皮膚感作性等のインビトロ評価法に関する研究

コラーゲンビトリゲル薄膜を培養担体とし、樹状細胞を含む新規な3次元培養ヒト皮膚モデルを構築し、DNCBによるCD86発現強度やサイトカイン放出量等について検討を行った。(科学研究費補助金)

## 3. 水道関係

### 1) 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

水質管理目標設定項目101農薬にリストされている有機リン系農薬のうち、チオノ型の9種および検討対象農薬第2候補群と第3候補群の有機リン系農薬8種について、LC/MS法による分析方法を確定した。これらの農薬について、塩素処理によるオキソソ体生成の有無を検討した。ピリミホスメチルおよびクロルピリホスメチルについてはオキソソ体の生成を明確とし、強いコリンエステラーゼ阻害活性を明らかとした。カルバメート系農薬9種のLC/MS法による分析法を確定した。フェンチオンに関連した6種の物質について、全国11箇所の水道原水の実態調査を行った結果、高濃度で検出される箇所が存在することが認められた。(厚生労働科学研究費)

### 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

マウス幹細胞から心筋、神経系細胞、血管系細胞等に分化させる培養条件を確定した。それぞれの組織に分化移行をしたことを評価できる指標遺伝子GATA-4、HNF-4等を同定し、その遺伝子翻訳領域および制御領域の一部を分離・増幅した。また、分化の過程で重要な役割を果たすと推測されているAhR遺伝子とその制御領域を分離した。未分化細胞に対する環境汚染化学物質51種の致死毒性を調べ、最大無作用濃度を算出した。(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

医薬品の生物蓄積性・濃縮性、環境影響評価や低濃度長期摂取による生態系やヒトへのリスクに関する文献を調査し、整理した。(厚生労働科学研究費)

### 4) 飲料水に係る健康危機の適正管理手法の開発に関する研究

国内で発生した化学物質による水質事故例を整理し、原因を明らかとした。これまでの事故発生事例を参考にして、発生を未然に防ぐ対策や発生時の対応策を解析した。事故発生現場で、緊急に原因物質を探索する簡易分析方法について整理を行った。有害物質を経口摂取した場合に引き起こされる健康影響について、情報を収集し、解析を行った。(厚生労働科学研究費)

### 5) 多環芳香族炭化水素類塩素置換体の発生期に対する影響

6種の多環芳香族炭化水素について、塩素置換体の至適生成条件を確定した。本反応条件では、原体は経時的に減少し、原体の減少と並行して一塩素置換体が生成することを明らかとした。また、B[k]FとB[a]Pは二塩素置換体の生成も認められた。発生段階の組織分化過程における影響を評価するために、マウスES細胞から心筋細胞もしくは神経細胞へ分化させる培養条件を確立し、in vitro評価系を構築した。マウスES未分化細胞に対して、

6種全ての塩素置換体は24時間暴露により細胞傷害性を示し、原体に比べ強いことを明らかとした。(科学研究費補助金)

#### 6) 発生・分化・生育を規定する因子と医薬品の影響評価に関する研究

水道原水から検出実態のある医薬品類を整理し、その代謝産物や処理生成物を文献調査した。胎性幹細胞から心筋に分化したことを示す指標遺伝子としてGATA-4, Nkx-2などの遺伝子, 神経性細胞の分化指標遺伝子としてNkx2. 2, Nkx2. 4, Nkx2. 9, Tlx, NeuN, Dvl1等, その他分化誘導を評価する遺伝子としてOCT-4, Sox-9などの遺伝子を確定した。(特別研究)

#### 7) ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関する基盤研究

気管内投与したフラーレンもしくは皮膚塗布した酸化チタンの実験動物体内の組織分布を解析した。実験動物について、経口投与の溶剤の相違による取り込み率の比較を行った。培養細胞系において、フラーレンの水分散剤の比較検討を行い、取り込み能からリポソームの優位性を認めた。また、その結果よりフラーレンの短期細胞暴露による影響は低いと推測された。酸化チタンを単層培養細胞に暴露した結果、細胞の種類により細胞毒性影響が異なり、粒子径が小さい程培養細胞に対する細胞毒性が強く、細胞内に移行しやすいことが示唆された。その細胞毒性発現にスーパーオキシド等、酸化ストレスの増大が関与している可能性が示唆された。カーボンナノチューブの透過型電子顕微鏡による解析方法を確立した。(厚生労働科学研究費)

#### 8) 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

15種類の医薬品およびパーソナル製品起源の化学物質について、多摩川流域の水再生センターの流入水、放流水および水再生センターの下流域の河川水について平成18年12月、平成19年1月、2月に採水し、実態調査を行った。また、上記対象物質について浄水工程を想定した塩素処理を行い、各物質における処理性の評価、活性炭処理等の追加処理の必要性等について考察した。さらに、3年間で得られた研究成果については総括を行った。(地球環境保全等試験研究費)

#### 9) 生体試料中フラーレン類の高感度測定法の開発と健康影響評価

無修飾のC60について生体試料を対象試料とした液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計(LC-MS/MS)を用いた高感度分析法およびin vivo系での投与試験を想定した生体試料からの抽出を含む前処理法を検討した。高感度分析法についてはLC-MS/MSのAPCIネガティブイオンモードで、分離カラムはDevelosil RPFULLERENE、

移動相はトルエン、アセトニトリルを用いた条件で分析可能であった。臓器組織からのC60の抽出については、トルエンを用いて振とう抽出することで良好な回収率を得ることができ、さらにC70をサロゲート物質として用いることで、組織からのC60の回収率を補正することが可能であった。(科学研究費補助金)

#### 4. 地下水のヒ素汚染関係

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йнаワブガンジ地区チュナカリ村を選定し、ヒ素被害の18家族の78名ヒ素被害状況並びに尿および毛髪を採取し、ヒ素被害状況並びに尿および毛髪中のヒ素代謝物および8-OHdG量の測定を行った。(厚生労働科学研究費)

#### 5. 化学物質の暴露評価手法の開発に関する研究：化学物質、特に家庭内の化学物質の暴露評価手法の開発に関する研究

家庭内で用いる化学物質として、フタルスリンおよびレスメトリンを含むエアゾール剤を取り上げ、モデルルームを用いた放散試験の実施と防虫剤のp-クレゾールを用いた経皮吸収性に及ぼす水溶液あるいはケロシンの影響を検討した。(厚生労働科学研究費)

#### 6. 医療材料の免疫原性評価手法の開発に関する研究

医療機器の各種溶媒での抽出液の適用方法について検討し、リンパ節細胞の活性化反応を調べた。この方法を用いてタンパク性医療機器について皮膚感作性を評価した。(厚生労働科学研究費)

## 食 品 部

部 長 米 谷 民 雄

### 概要

食品の安全性に関し国民の関心が高いなかで、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、わが国の食品衛生に関する理化学的試験研究体制の中心となり業務を遂行している。食品の安全性を確保するための規格基準の設定や表示の検証に関連して、標準分析法の設定や検知法の開発を行っている。また、実際に日本人が各種有害物質をどの程度摂取しているかの摂取量調査についても、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関の協力をえて実施してきている。1977年から実施している汚染物の一日摂取量調査や、近年のダイオキシン類の摂取量調査は、わが国の行政施策

を行う上での基本データとなっている。また、汚染物のモニタリング調査では、これまでに400万件を超えるデータが集積されている。さらに、最近の農薬等のポジティブリスト制度に対応するための分析法開発においても、国内の中心となり作業を遂行中であり、中国においても研修を実施している。加えて、当部を経由して外部に委託している研究の数も所内最多で、随意契約や競争入札への研究サイドとしての対応も膨大な量になっている。

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と摂取量の調査、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。

このような肥大化した食品部の業務を低減し、代謝生化学部の業務を強化する目的で、平成19年4月1日付けで新開発食品関連の遺伝子組換え食品、食品アレルギー、健康食品に関する業務が、代謝生化学部に移管された。事件対応業務が多い新開発食品関連業務が移管されたため、当部は食の安全確保に対し、これまでよりも若干ではあるが長期的展望をもって対応できるようになった。

この業務移管に関連して、当部の第三室と第四室の業務が再編され、新第三室の業務は「食品中の重金属、天然有害物質、異物並びに化学性食中毒に関する理化学的、生化学的試験及び検査並びにこれらに必要な研究を行うこと」とされた。

人事面では、第一室の佐々木久美子室長が平成19年3月31日付けで定年退職した。永年の勤務に対して表彰がされ、また、引き続き客員研究員として協力を得ている。後任には、4月1日付けで根本了主任研究官が昇格した。その他、上記の業務移管に関連し、穂山浩室長、近藤一成主任研究官、酒井信夫研究員が代謝生化学部に異動したが、今年度の業務は食品部のある2号館で遂行する予定である。

海外出張としては、米谷民雄部長（平成18年5月20~26日）及び長岡恵主任研究官（平成18年5月20~26日）が第9回生物学・医学における金属イオンに関する国際シンポジウムで研究成果を発表するため、リスボン（ポルトガル）に出張した。同部長（平成18年8月20~27日）及び堤智昭主任研究官（平成18年8月20~27日）はダイオキシン国際会議2006で研究成果発表のため、オスロ（ノルウェー）に出張した。宮原誠室長（平成18年7月23日~7月27日）はESR試験法に係わる情報収集及び討論並びに研究発表のため、ブレケンリッジ（米国）に出張した。渡邊敬浩主任研究官（平成18年9月16日~9月23

日）は第120回AOAC国際シンポジウムで研究成果を発表するため、サラゴサ（スペイン）に出張した。佐々木久美子室長（平成18年11月5~11日）及び村山三徳主任研究官（平成18年11月5~11日）は残留農薬等に係るポジティブリスト制度中国技術研修で講演のため、北京、青島、福州（中国）に出張した。松田りえ子室長及び渡邊敬浩主任研究官（平成19年3月2日~8日）は第28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。また、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ジーンアッセイの開発に関する研究を終え、帰国した。

#### 業務成績

1. 残留農薬等のポジティブリスト制度に係わる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及び個別分析法（12項目）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. 食品・添加物等の規格基準一般規則8に係る物質に関する調査研究として、食品中に天然に含まれるニコチン、ジベレリン、フッ素、臭素、鉛、ヒ素、及び牛の天然型ホルモンに関する文献調査及び実態調査を実施した（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）。
4. 食品の加工工程における農薬濃度の変動について把握するため、加工係数等に関する文献調査を実施した（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）。
5. 残留動物用医薬品の試験法を検討し、クリスタルバイオレットおよびメチレンブルー試験法、ツラスロマイシン試験法等を作成した（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）。
6. 残留動物用医薬品の既存試験法を再検討し、クロラムフェニコール試験法、マラカイトグリーン試験法等を改訂した（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. 畜水産食品に残留する抗生物質、合成抗菌剤、寄生

虫用剤、ホルモン剤等のポジティブリスト対応分析法を作成した（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）。

8. 遺伝子組換え食品検査法の外部精度管理のため、複数機関による遺伝子組換えダイズ定量法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食品保健対策室）。

9. 米国産安全性未審査の遺伝子組換えコメ（LL rice）の検知法の開発とモニタリング試料の確認試験、及び中国産安全性未審査の遺伝子組換えコメ（Bt rice）の検知法の開発とモニタリング試料の確認試験を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

10. スモーク製品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）。

11. 野菜製品中の硝酸塩濃度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）。

12. 貝類中のカドミウム濃度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）。

13. 食品中からのフラン摂取を評価するために、食品中の濃度に関する調査を実施した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

14. 水産加工食品中に含まれるアレルギー物質に関する研究として、網で分別せずに捕獲した魚介類に含まれるエビ・カニ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）。

15. 清涼飲料水中のカドミウム、鉛、ヒ素、スズ試験法、寒天中のホウ素試験法、農産物中の鉛及びヒ素試験法の見直しに関する報告を行った（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）。

16. 食品中の無機態・有機態別ヒ素分析法の改良に関する報告を行った（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）。

17. モンテカルロ法による米からの無機ヒ素摂取量の推定に関する報告を行った（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）。

18. 食品からのトランス脂肪酸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）。

19. 食品中のダイオキシン類測定法に関する検証を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

20. 食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会（平成18年8月）において、試験法の妥当性の評価について講習を行った。保健医療科学院食品衛生管理コース（平成19年1月）において、汚染物の摂取量調査について講習を行った。また、同管理コース（平成19年2月）で食物アレルギー及び遺伝子組換え食品の表示と検知法について講義を行った。JICA特別研修コースで遺伝子組換え食品について講義を行った。

21. ジャガイモの芽止めのために放射線照射を行っている土幌の食品照射施設での線量管理の見直しのために、ESR試験法を開発し、そのコラボ研究を行った。その実用性を確認するため同所において試験的運用を行い、従来から使用されているフリッケ線量計と比較した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

22. 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、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（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）、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）、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）、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）に協力した。

#### 研究業績

1. GC/MSによる加工食品中の残留農薬分析法の開発（厚生労働科学研究、食品の安心・安全確保推進研究事業）加工食品中の残留農薬分析の一層の迅速化・効率化を図るために、以下の新規技術の活用について検討し、これらの新規技術が加工食品中の残留農薬分析の迅速化・効率化に有効であること及びその適用範囲を明らかにした。

1) stir bar sorptive extraction法を用いる果実果汁中の残留農薬GC/MSスクリーニング分析法について検討し、その適用範囲を明らかにした。

2) 測定時間の短縮に有効なlow-pressure GC（LP-GC）測定の最適条件について検討するとともに、GC/MS/MS法の残留農薬分析への適用を図るためにMS/MS測定条件の最適化を行い、両手法を組み合わせたLP-GC/MS/MS

分析法を開発した。

3) 超臨界流体抽出法を用いる製粉化穀類中の残留農薬スクリーニング分析法について検討し、その適用範囲を明らかにした。

2. 畜水産食品中の残留農薬の実態調査 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

東京 (国立医薬品食品衛生研究所) 及び愛知 (愛知県衛生研究所) の2地域で、市販の畜水産食品中の残留農薬の実態調査を行った。東京では51検体275農薬について、愛知では60検体208農薬の調査を実施したところ、農薬が東京では51検体中12検体から痕跡量~33 ng/g検出され、愛知では60検体中15検体から痕跡量~44 ng/g検出された。

3. 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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

表面プラズモン共鳴センサー装置 (ピアコア) を用いた市販魚中のコプラナー PCBsスクリーニング法を開発し、従来法との比較を行った。高速溶媒抽出法を用いて、トータルダイエツト試料中のダイオキシン類を迅速に測定するHRGC/HRMS法を開発した。

4. 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, 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 PCBsの国民平均1日摂取量は、平成17年度調査では1. 20 pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした。

5. 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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

魚介類等 (42検体) 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、タバコ (野生株, MRP1株) 及びシロイヌナズナ (野生株, MDR1株) へのダイオキシン類取り込み量を測定し、野生株と形質転換株での吸収除去能の差を評価した。

6. 電子線照射生鮮食品の検知技術開発のために熱発光法による検討を行い、基礎的なデータの収集を行った。発光量測定の安定化を図る必要があり、定量分析を行うことがきわめて困難であることが分かった (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)。

7. 照射食品検知法のうちTL法について検討を行い、必要な機材の開発、照射線量の管理法等を検討して検知法を作成し、10種余りの香辛料について実験室内平行再現性を確認し、5種類の香辛料について検疫所など10機関によるコラボ研究などを行い、再現性に乏しい本法の利点と限界を調べた (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)。

8. 照射食品検知法のうち微生物学的な検知法について、真菌数に対する加熱・放射線照射の影響を調べ、検知に

スクリーニング法として利用できる可能性を示した (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)。

9. アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究 (厚生労働科学研究, 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

1) 実験動物を用いた食品成分の感作抑制に関する研究を行い、アルファカロテン、ベータカロテン摂取群において血清中抗原特異的IgE及びIgG1抗体価の抑制が確認された。

2) 魚卵の抗原解析を行い、イクラ中の主要抗原がコンポーネントと呼ばれるピテロジェニン断片であることを確認した。

3) 豆乳, ゴボウ, バナナ, ローヤルゼリーの主要抗原を同定した。

10. 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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

1) 前年度に作製した抗未変性アクチニジンモノクローナル抗体を用いて、検知範囲の異なる2種類のサンドイッチELISAと、イムノクロマトキットを構築した。

2) キウイフルーツPCR検知法が、実際に市販されている製品中のキウイフルーツやサルナシを検知できる性能を有することを確認した。

3) バナナの試験法の確立を指向し、検知ターゲット分子として33-35 kDaのキチナーゼを精製するとともに、そのIgE結合性を確認した。

4) ダイズELISA法について検討し、新規抽出法を用いることで、高感度に食品中の大豆を検知することが可能となった。

5) クルミ特異的なELISA測定系を構築した。

6) ダイズPCR法を確立し、幅広い食品に適用できることを確認した。

7) クルミPCR法を確立し、幅広い食品に適用できることを確認した。

8) 前年度より開発を進めてきたエビのPCR検知法について、感度と特異性の検証を行ない、平成19年度に予定している同検知法のバリデーション準備を整えた。

11. モダン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, 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コメ (LLRice601系統) を対象とした検知法を開発した。さらに、本技術の妥当性を2分析機関による共同試験によって確認した。

2) ビーフン等の加工品中の中国産安全性未審査遺伝子組換えコメ (Bt rice) を解析した。また、その検知法を開発した。

3) キャピラリー型リアルタイムPCR機器を用いた遺伝

子組換えトウモロコシ定量分析法について改良を行い、再現性良く定量を可能にした。

4) 試験所間試験による遺伝子組換えダイズ定性試験法の妥当性確認を行った結果、GMダイズの定性分析法の検知下限は0.1%であることが示され、妥当性の検証がなされた。

5) 既知遺伝子組換え作物に関するデータベースを整備した。

6) トウモロコシ加工食品からのDNA抽出精製法を比較検討した。

12. 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，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) コンドロイチン硫酸（CS）の抗アレルギー作用に関する検討では、即時型アレルギーに対するCSの経口的活性を評価し、抗アレルギー活性の賦与を示唆した。

2) Wistarラットにクルクミノイド6.59 mg/gを含むウコン5,000 mg/kgを単回投与しても急性経口毒性は認められず、安全性が検証された。

13. カロテノイド摂取による食物アレルギー感作成立の抑制に関する研究

リコピン等のカロテノイド類の経口摂取は食物アレルギーの感作成立の抑制効果があることを明らかにした。

14. 健康食品による健康被害防止のための研究

天然食用キノコを用いた健康食品について、産地、年度別の成分変化についてHPLCおよびLC/MSを用いて検討した。また、*in vitro*で毒性評価を行った。

15. 日常食の汚染物質摂取量および汚染物モニタリング調査研究（厚生労働科学研究・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47カ所での食品中汚染物検査データ38万件を収集し、食品中の汚染物の検出率、複数の汚染物による汚染状況を調査した。汚染物摂取量調査では、全国9カ所で各食品を通常の調理法に従って調製したトータルダイエツト試料中の有機塩素系農薬、有害金属、PCB等の汚染物濃度を測定して、1日当たりの摂取量を推定した。

16. 分析値の信頼性確保に関する研究

1) 均一化した魚試料を用いて、ダイオキシン分析の内部精度管理法を検討した。ダイオキシン分析精度管理試料（魚）を作製した（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）。

2) クロマトグラム上のピークを検知する新たなアルゴリズムに関する研究を行った（HS財団受託研究）。

17. 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実要素に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 農薬等の分析法のバリデーションを標準化するためのガイドラインを作成した。

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、実験的検証を行った。

18. 健康食品として利用される硫酸化多糖類の構造と機能に関する研究（文部科学省科学研究費）

1) L-セレクトリンと相互作用を示す糖鎖のスクリーニングを行い、その構造を各種分析機器を用いて明らかにした。

2) コンドロイチン硫酸を構成する分子群を化学的に調製し、活性発現に必要な「糖鎖コドン」について詳細に検討した。

19. 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、マウス骨髄細胞の必須元素やSH酵素を中心に、HR-ICP-MS法により解析を実施した。

20. 化学形に依存したヒ素の骨髄への影響に関する研究（厚生労働省特別研究費）

化学形に依存したヒ素の骨髄への影響について検討するため、各種化学形のヒ素の分析法を検討した。

21. メチル水銀試験法の改良と魚肉中水銀分布調査への応用（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 魚介類中のメチル水銀分析法として高濃度塩酸性トルエン抽出-システイン・アセテート溶液転溶-塩酸性トルエン再抽出-キャピラリーカラム-ECD-GC法を採用し、同時に、環境省法と同様な抽出処理した検量線を用いる方法を検討した。

2) この方法について、メバチマグロ乾燥粉末試料を用いて、3機関による共同試験を実施した。

22. 乳幼児食品中の有害化学物質の分析に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 無機ヒ素の分別定量に水素化物変換-コールドトラップ-原子吸光法を採用し、ひじきを含む乳幼児食26検体を分析した結果、一部で高い濃度のものがみられたが大部分は低い値であった。

2) フランについて、特別用途の乳児用調製粉乳、妊産婦・授乳婦用粉乳、高齢者用食品、病者用食品（低ナトリウム食品、糖尿病食調製用組合わせ食品）につき分析を行った。

## 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。

国民の食の安全を確保するため、近年頻発している食品添加物関連の社会問題に対する行政対応として、引き続き香料の安全性評価法の検討、国際的に安全と認められ、広く使用されている未指定添加物の国主導による指定化、さらに既存添加物の安全性の見直し等の業務を遂行した。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15年来の改正作業の集大成として、平成19年3月30日付けで第8版食品添加物公定書が告示された。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、近年の添加物諸問題に対する対応の多大な成果が集約されている。

人事面では、平成19年3月31日付けで川崎洋子主任研究官が定年退職した。

海外出張としては、棚元憲一部長が、白血球生物学及び国際エンドトキシン自然免疫学会の共催の国際学会で研究発表のためサンアントニオ（平成18年11月8日~13日）に、また日本薬局方の国際化と国際整合のため、ハノイ（平成19年1月28日~2月4日）に出張した。河村葉子第三室長が第67回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためローマ（平成18年6月18日~7月1日）に出張した。

## 業務成績

- (1) 食品中の食品添加物の分析法では、ネオテーム等甘味料の分析法について検討を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (2) 未指定添加物の分析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、食品中のオレンジIIの分析法を検討した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。
- (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、リン酸一水素マグネ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。重金属規格と微生物限度規格について海外規格との国際的整合化の推進をめざして、規格のあり方、試験法の基本方針、技術的問題点などを検討した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (4) 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、甘味料の摂取量調査を実施した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

- (5) 食品添加物の規格基準の改良では、タール色素の純度試験（重金属、塩化物及び硫酸塩等）について検討した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (6) 清涼飲料水中のベンゼンに関する研究では、清涼飲料水中のベンゼン濃度の実態調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (7) 近年、毒性試験の行われたモンタンロウとダイズサポニンの成分解析を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (8) 第8版食品添加物公定書案に厚労省および食品安全委員会における審議結果を反映させて、第8版食品添加物公定書告示文書として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）。
- (9) ポリ乳酸の個別規格設定のため、乳酸、ラクチド、オリゴマー、並びに溶出物をアルカリ分解した総乳酸量の試験法を確立し、各種条件下でそれぞれの溶出量を測定した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (10) 合成樹脂について、蒸発残留物試験における油脂及び脂肪性食品の代替溶媒とオリーブ油による総移行量を測定し、代替条件を検討した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (11) 各種瓶詰食品中のセミカルバジド含有量を測定するとともに、キャップシーリング中のセミカルバジド及びヒドロラジカルボンアミドの分析を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (12) 木製玩具中のホルムアルデヒド及び揮発性物質について分析を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

## 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

食品添加物の規格及びその試験法等の国際整合を目指し、食の安全性確保のため、その基盤となる調査研究を推進した。香料化合物の生産使用量・摂取量調査、生産量統計を基にした指定添加物及び既存添加物の摂取量調査、香料化合物の自主規格作成を行った。また、増粘安定剤の残留溶媒分析法については、酵素を用いたヘッドスペース-GC法の有用性を示した。さらに、<sup>1</sup>H-NMRによるポリソルベートの定量法の検討を行い、定量NMRが食品添加物中の特定の置換基の含量を簡便に測定する方法として非常に有効であることを明らかにした。食品

添加物の食品中での消長，変化を追跡する研究は，次亜塩素酸ナトリウム処理によるハロ酢酸等の生成について検討した（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

#### (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行った（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

#### (3) 既存添加物の成分規格の設定に関する研究

グレープフルーツ種子抽出物流通品及び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（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。グルコサミン含有糖類の成分規格試験法の開発研究とタマネギ色素の成分研究を行った（一般試験研究費）。

### 2. 器具・容器包装等に関する研究

#### (1) 器具・容器包装中の残存物質に関する研究

紙製品中の芳香族第一級アミン及びアゾ色素の分析法を確立し，各種紙製品の分析を行った（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

#### (2) 金属製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

金属製器具・容器包装製品や素材中の有害金属等の分析を行い，食品衛生法におけるこれらの規格基準の検討を行い，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

紙製器具・容器包装，原紙，古紙原料となる雑紙等について，重金属，ホルムアルデヒド等の分析を行った。また，食品用途の原紙及び紙製品について業界自主基準の検討を行った（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

#### (4) フッ素樹脂加工された食品用器具・容器包装の安全性に関する研究

国内で市販されている様々なフッ素樹脂加工された食品用器具・容器包装を対象として，フッ素樹脂の熱分解物の分析を行い，これら製品使用時の安全性を検討した（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

#### (5) 合成樹脂のリスク評価法に関する検討

各種合成樹脂の接触係数，分配係数，溶出試験法等を検討し，合成樹脂の暴露量評価法をまとめた（食品健康影響評価技術研究，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

日局第15改正第1追補収載予定の3局調和「非無菌医薬品の微生物学的試験」導入後の微生物限度値設定に向け，米国薬局方の現状を調査した。同じく第2追補収載予定の「細菌迅速検出法」の測定誤差につき，統計的解析を行った。無菌操作法による無菌医薬品関連では，まず「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」における無菌操作法中の重要工程である，ろ過滅菌に関し，欧米およびISOとの比較を行った。またパラメトリックリリースの適用に向けて，主に凍結乾燥製剤のリスク解析を行った。さらにヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究として，国内で使用されている無菌医薬品製造用のアイソレータの運転状況についてアンケートを実施し，結果の分析を行った（厚生労働科学研究費，医薬食品局審査管理課）。

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

2企業，6大学及び1国公立研究所から寄せられた合計322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29サンプルと，延べ34の物質に活性が認められた。加えて，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で約200サンプルの抗HIV活性を調べ，6サンプルについて抗HIV-1活性を見いだすとともに，ファーストスクリーニングとして大量のサンプル処理に適していることを確認した。また昨年度の陽性サンプルについて，セコンドレセプターへの作用，逆転写酵素阻害活性，巨細胞形成等の作用機作の検討を行った（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18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，冷凍食品の規格基準に係る試験検査を行った。さらに，未開封調製粉乳のA型ボツリヌス菌検査を行い，陰性であることを平成18年11月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安

全課に報告した。

また、国立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。前記3名に加え春日文子第3室長も講義を担当した。また、町井研士第2室長は、専門課程選択科目の「環境リスク学I」において、「身のまわりの毒性物質 (1) 天然毒」の講義を担当した。

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研究を行った。

人事面では、平成19年1月第4室長として野田衛博士を採用した。第4室は食品のウイルスに関する研究を行う室であり、ウイルス性食中毒対策の根拠となる研究を行う。また、金台運博士、石和玲子博士を厚生労働科学研究費補助金の流動研究員として採用した。石原朋子博士、中川路子氏を賃金職員として採用した。岡山県や岡山市、大学などから全部で8名の研究生を受け入れた。

海外出張に関しては、山本茂貴部長は、平成18年10月2日~8日にイタリア・トリノで開催されたprion2006に食品安全委員会から派遣された、平成18年11月13日~18日、平成19年1月8日~13日フランス・パリにおいて開催されたBSEステータス評価のアドホック委員会にOIEに招聘され参加した。平成19年3月15日~21日にタイ・バンコクのカセサート大学およびタイ・チェンマイのチェンマイ大学を訪問し、今後の研究計画について打ち合わせを行った。また、五十君静信第1室長とともに平成18年11月5日~13日にアメリカ・ワシントンDCで開催されたUJNR日米会議および第10回国際シンポジウムに参加した。五十君静信第1室長は、その他に、平成18年8月28日~9月4日までイタリア・ボローニアで開催された第20回国際ICFMHシンポジウムに参加した。町井研士第2室長は、平成18年9月4日~8日までデンマーク・コペンハーゲンで開催された、国際有害藻類研究会 (ISSHA) 主催の国際有害藻類学会及び平成19年3月18日~24日にニュージーランド・ブレナムで開催された国際貝類安全会議 (ICMSS) に出席し、それぞれ発表を行なった。春日文子第3室長は、平成18年4月2日~9日にドイツ・キールで開催された微生物学的リスク評価の結果に基づく実際のリスク管理戦略に関するFAO/WHO合同専門家会議に出席、平成18年8月7日~9日にモンゴル・ウランバートルへ日本学術会議派遣団として国際モンゴル会議に出席、平成18年8月11日~20日にカナダ・カルガリーならびにグェルフ市に於いて開催された国際食品保全学

会 (IAFP) 年次会議で発表、ならびにカナダ公衆衛生局で講演した。平成18年10月17日~29日に南アフリカ共和国・ケープタウンで開催された国際食品微生物規格委員会 (ICMSF) 年次会議出席、平成18年11月6日~11日、アメリカ合衆国・ワシントンDCで開催された日米天然物会議有毒微生物部会 (UJNR) 第10回国際シンポジウムで講演した。さらに、平成18年12月4日~7日、フランス・パリへ日本学術会議担当者として「持続可能な開発のための教育地域拠点推進委員会」に出席した。岡田由美子主任研究官は平成18年11月6日~11日、アメリカ合衆国・ワシントンDCで開催された日米天然物会議有毒微生物部会 (UJNR) 第10回国際シンポジウムで講演した。

#### 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麻痺性、下痢性、記憶喪失性貝毒の検査用試料を調整し、精度管理を行った。

冷凍食品の規格基準に係る試験検査として、冷凍食品の規格基準の改正を検討するための基礎データ収集のため、冷凍食品の内容と輸入・流通実態調査、冷凍食品における微生物ならびに微生物毒素汚染検査を行なった。さらに、乳児ボツリヌス症発生事例に関連し、未開封調製粉乳のA型ボツリヌス菌検査を担当し、その検査結果を平成18年11月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告した。

#### 研究業績

平成18年度は以下の研究を行った。

(1) 食中毒菌に関する基礎的研究として、1. 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。2. 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 前年度に続き、乳幼児食品中のエンテロバクターサカザキの汚染状況を把握すると共に、同菌の熱抵抗性に関連する遺伝子の同定を行った。3. 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 国内の患者由来株の分子疫学的調査を行った。4. 食品からの食中毒起因細菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネジメントへの応用 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、リスクマネジメントへの応用につき検討した。5. 食鳥肉のカンピロバクターによる食中毒の制御に関する研究 約80%の鶏がカンピロバクターに感染していた農場が全体の80%であった、中には汚染のない農場もあった。さらに、カナダのリスクアセスメントモデルを利用し、日本のデータを用いて定量的リスクアセスメントを試みた。

チラー水の塩素濃度の維持が重要であった。6. リステリアの環境抵抗性に関する研究 リステリアの*sigL*遺伝子欠失変異株の食塩耐性の機構を解析し、カルニチン利用能との関連性を明らかにした。

(2) 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およ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）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 ROSA Aflatoxin Test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バ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した。6. 近赤外波長領域を利用した選別機によるDON・NIV汚染小麦の選別 近赤外波長領域を利用した選別機によるDON・NIV汚染小麦の選別について検討した。

(3) 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の日本における浸透状況を把握するとともに、赤痢・コレラを中心としてその解析手法に関する改良・新規構築を行なった。2. vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究 vCJDの発生に関する疫学情報を検討した。海外旅行者からのvCJDの発生を定量的に予測した。BSEサーベイランス手法についてBSurvE法を用いて日本のBSE発生予測を行った。3. 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。4. 食品由来のリスクの解析と管理、情報交換、教育に関する総合的研究 食品安全確保システムについて包括的に情報収集を行い、体系的な整理と課題の抽出を行うと共に、BSEプリオンタンパクのヒトへの暴露をモデルに解析手法の開発を行った。5. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究のうち、リスク評価のための基礎データとして、食品微生物に起因する急性胃腸炎疾患の実被害数推定を行った。6. 定量的リスク評価に応用可能な手法の探索、分析及び開発に関する研究 確率論的リスク評価のための、データの確率論的解析技術向上のために、データの数学的特性や適切な確率分布について分析し、応用可能な確率論的手法の開発を行った。7. 輸入食品における

食中毒菌サーベイランス及びモニタリングシステム構築に関する研究 輸入食品の食中毒菌汚染実態を調査した。海外での実態調査について情報を収集した。輸入チーズにおけるリステリア汚染が検出された。タイにおいてサルモネラ、腸管出血性大腸菌O157の汚染実態を調査した。8. 生食用カキに起因するノロウイルスリスク評価に関する研究 新たに開発したアミラーゼ処理を導入したカキからのノロウイルス濃縮法におけるポリエチレングリコール沈殿の至適化を行い、回収率を向上させることができた。

(4) 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ナチュラルチーズの製造工程における、リステリアの増殖促進及び抑制要因について解析を行った。

(5) 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、新たな宿主株の作成と、治療効果につき検討するとともに、その安全性につき検討した。3. バイオテクノロジーを利用した食品汚染微生物の制御に関する研究 サルモネラのワクチン開発につき、組み込む抗原の特定と、乳酸菌組換え体の作成および効果に関する評価を行った。

(6) 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. 検査機関の信頼性確保に関する研究 下痢性貝毒試料調整用の無毒試料を-60℃に長期間保存してもマウスへの毒性が発現しないことを確認した。3. 麻痺性貝毒検査用精度管理試料作製にかかわる種々の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事を、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 小 西 良 子  
前部長 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る。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とり、食品微生物およびその毒素の規格基準に関連して、標準分析法の設定、新規検査法の開発およびその評価のための妥当性試験を、国の核となり遂行している。また、当部は、厚生労働省の研究所の中で唯一、医薬品・食品・環境中の危害真菌を扱う部署であることから、地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関への教育やレファレンスラボとして機能すべき使命を持っている。今後その需要は増える一方であることから、充実させていかなければならない課題といえる。

今年度行った業務内容は以下の通りである。

医薬品、医薬部外品分野では、これらに混入する発熱物質の品質検査およびその毒性機序の基礎的研究を行っている。特にグラム陰性細菌の外膜構成成分である細菌内毒素に関する研究は、先見性のある研究を進展させた。食品の分野では、微生物の検出技術及び機器などの急速な進歩を背景に、いまだ古い手法によって検査法が設定されている食中毒細菌に対して、標準検査法の見直しを行なっている。また、腸管出血性大腸菌O26及びO111の検出方法の設定を行った。食品中のカビ毒に関しては、平成17年度後半にアメリカ産のトウモロコシのアフラトキシン汚染が問題となったことから、トウモロコシ中のアフラトキシン簡易測定法の確立と妥当性試験を行った。また、国際的動向を受け、幾つかのカビ毒に対して基準値設定を踏まえての科学的根拠を提供するための研究を前年度に引き続き精力的に進展させた。さらにプリオンに関しても昨年に続きその研究を進展させた。

人事面では、当部の部長を5年間務められた高鳥浩介部長が平成19年3月31日をもって定年退官され、後任として平成19年4月1日付けで小西良子当部第4室長が昇任した。また、第3室の酒井綾子室長が平成19年3月31日をもって定年退官された。第3室の相原真紀研究員は、平成18年4月15日から約1年間育児休暇を取得したことから、同日付けで朴奉柱博士を育児休暇に伴う任期付き研究員として採用した。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、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）とともに、前年に続いて精力的に共同研究を進展させた。

海外出張としては、高鳥前部長が平成18年6月25日～29日フランスのパリで行なわれた国際医真菌学会議に出席し、今日課題とされる健康被害の現状について情報収集した。小西部長が、平成19年3月21日～25日まで開催された米国毒性学会に研究成果発表のため、米国シャーロットに出張した。高鳥前部長および小西部長が第41回日米有毒微生物専門部会（UJNR）の日本側委員として平成18年11月7-12日、米国ワシントンDCにて開催された第10回International Symposium on Toxic Microorganismsに参加し、研究成果の講演を行った。また、高鳥前部長、小西部長、酒井第3室長が平成18年12月12日～15日、タイのバンコックで開催された「マイコトキシン研究に関する国際シンポジウム」に出席し、研究成果を発表した。室井第1室長、大西主任研究官、杉山主任研究官は11月9～11日まで、米国サンアントニオで開かれたJoint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and Innate Immunity Societyに参加し研究発表を行った。工藤主任研究官は平成18年8月11日～18日、カナダのカルガリーで開催された International Association for Food Protectionに参加し、研究成果を発表した。

国内出張として、室井、大西は11月16～17日まで東京で開催された第12回エンドトキシン研究会、および、3月26日～28日まで大阪で開催された第80回日本細菌学会総会に参加し研究発表を行った。宮原第2室長、酒井第3室長、松谷主任研究官および菊池主任研究官は平成18年6月19日～23日に京都市で開催された20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congressに参加し研究発表を行なった。

所外業務として、高鳥前部長は、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、小西部長、宮原第2室長は同院の研修講師となった。

## 業務成績

## 1. 審査

なし。

2. 食品からの腸管出血性大腸菌O26及びO111の検出方法の開発について遺伝子検査法および培養法を組み合わせた食品からの腸管出血性大腸菌O26及びO111の検出法を開発し、妥当性試験を行った。（食品等試験検査費）

3. トータルアフラトキシンの分析法の確立について前年度に続き、トータルアフラトキシン測定に対応できる免疫アフィニティ法を前処理に用いた分析法により妥当性試験を行った。（食品等試験検査費）

4. 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について小麦に汚染するトリコテセン系カビ毒の一斉分析法をLC/MSによ

り確立し、市販の小麦製品を対象に実態調査を行った。また昨年度に続き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B1汚染実態調査を行った。(食品等試験検査費)

5. トウモロコシのアフラトキシンB1の簡易迅速測定法の妥当性試験について米国産トウモロコシのアフラトキシンB1汚染が増加したことを受け、トウモロコシのアフラトキシンB1の簡易迅速測定法の評価および妥当性試験を行い、通知法を作成した。(食品等試験検査費)

6. カット野菜・果実(スプラウトを含む)の微生物学的衛生実態調査等に係る試験検査についてカット野菜・果実を対象にPCRなどで実態調査を行なった。(食品等試験検査費)

#### 7. その他

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、日本薬局方部会生物試験法委員およ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試験法の改正作業、国際調和作業、対外診断薬の承認審査に関わる専門協議に従事した。また、JICA派遣研修生のマイコトキシン技術講習を行った。

### 研究報告

#### 1. 内毒素に関する研究

(1) 非病原性細菌の感染症発症を誘導する要因としての内分泌かく乱物質の作用に関する研究

内分泌かく乱作用が疑われている37種の農薬または樹脂関連化合物について、細菌菌体成分により惹起される自然免疫応答に対する効果を検討し、14種の化合物が内毒素または細菌由来リポペプチドにより誘発される転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化に影響を与えることを見出し、これらの化合物が非病原性細菌に対する自然免疫による防御機構に影響を与える可能性があることを示唆した。(地球環境保全等試験研究費)

(2) ヒトにおける活性を反映したエンドトキシン検出法の開発に関する研究

内毒素の活性中心であるリポドAの前駆体リポドIVaのヒトとマウスでの認識の違いが、内毒素受容体複合体蛋白の一つであるMD-2の57, 61, 122番目のアミノ酸が作り出す立体構造の違いに起因していることを見出し、ヒトにおける内毒素認識機構の特異性を指摘した。

(3) 細菌内毒素によるマクロファージ活性化における2つの刺激伝達系の役割に関する研究

細菌毒素の受容体であるToll-like receptor 4 (TLR4)の2量体化によりMyD88依存性の刺激伝達系が活性化されたが、MyD88非依存性の刺激伝達系の活性化は起こらず、これらの伝達系が異なる機序で制御されていること

を明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金)

#### 2. 衛生微生物の遺伝子検出法研究

(1) 生菌数測定のための遺伝子検出による迅速定量法  
食品中の生菌の種類を同定し、適切な遺伝子検出方法を確立した。(文部科学省科学研究費補助金)

#### 3. 食品微生物に関する研究

(1) 畜水産食品の試験方法に関する研究

3年予定の2年目に入り、標準法検討委員会の活動が本格化し、ホームページ上に情報公開された。この研究班の活動について、多くの人が気づいてくれるように期待しているところである。サルモネラ・黄色ブドウ球菌・腸炎ビブリオの3菌種について食品からの検査法を標準化するための検討を行っている。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 食中毒菌の検査法に関する研究

食中毒細菌の遺伝子検出または培養法について迅速な方法を検討した。(HS財団受託研究費)

(3) 細菌性食中毒の予防に関する研究

腸管出血性大腸菌及びサルモネラ、ビブリオ・バルニフィカスについて検出方法を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

4. In vitro実験系を用いる発癌及び発癌促進・抑制に関する研究

(1) v-Ha-ras遺伝子導入Bhas42細胞を用いる発がん物質の短期アッセイ系の確立とその国際協力による評価研究  
既知発がんプロモーター、発がんイニシエーターについてBhas42細胞を用いる形質転換試験を実施し、この方法が発がん物質の短期検索法として有用であることを確認した。

(2) マイコトキシン等の形質転換活性に関する研究

種々のマイコトキシンについて形質転換活性を調べ、フモニシンB1, T-2トキシンに形質転換促進作用が認められた。

#### 5. 生物ゲノムの分子生物学的研究

(1) 繰返し配列による細菌ゲノムの再編成

種々のプラスミドを作成し転写因子蛋白質の発現を試みた。

(2) 真核生物の反復配列の転写機構

真核生物と原核生物の反復配列の転写装置を比較し、進化的観点から共通性を検討・考察した。

#### 6. 医薬品・食品中の真菌に関する研究

(1) 食品から分離される真菌DNA塩基配列による同定法に関する研究

Fusarium属では、リボソームRNA遺伝子のITS1, ITS2及びD2領域塩基配列をGenBankデータベースと比較することで、約半数の株は種レベルまでの同定が可能であった。塩基配列のみによって種レベルまでの同定を達成できな

かった株も、塩基配列に基づいて候補となる種を絞ったうえで形態学的方法を実施することで同定が容易になった。

#### 7. 真菌の生態および制御に関する研究

##### (1) 真菌の分類法および同定法に関する研究

現在TYS（国立医薬品食品衛生研究所株）954株を保存しており、その保存・性状確認を行った。

##### (2) カビによる室内空気感染に関する研究

室内空気中のカビに関する調査研究および情報収集を行い、アレルギーの原因となるカビを動物実験系を用いて探索した。（文部科学省科学研究費補助金）

#### 8. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

(1) 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究  
食品に汚染するカビ毒の主要なものに対して詳細な実態調査を行い、かつニバレノールに関しては毒性試験を行った。（厚生労働省科学研究費補助金）

(2) 食品を汚染する複数のカビ毒による健康被害と防御法に関する研究

発ガン性カビ毒であるアフラトキシンとトリコテセン系カビ毒の1種であるT-2トキシンが共汚染すると、アフラトキシンの発ガン性が高まる可能性があることをin vitro, in vivo実験系で明らかにした。また、土壤微生物やカビが他の真菌から産生されるカビ毒を抑制する作用があることを明らかにした。（文部科学省科学研究費補助金）

#### 9. 新興感染症に関する研究

(1) 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

マウスモノクローナル抗体HPSV178を用いたイムノブロット法で、ヒトグリオブラストーマ細胞株T98Gが産生するスプライス変異型プリオン蛋白質を確認した。（厚生労働省科学研究費補助金）

(2) 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、その特異性を調べた。（国立機関原子力試験研究費）

(3) プリオン蛋白質mRNA翻訳領域の選択的スプライシングに関する研究

ヒトのスプライス変異型プリオン蛋白質mRNAを特異的に測定する定量的RT-PCR法を構築し、その発現と酵素処理耐性プリオン蛋白質産生の相関を見いだした。（文部科学省科学研究費補助金）

## 有機化学部

部長 奥田 晴 宏

### 概 要

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

平成18年度は新人職員正田卓司研究員が当部一室に配属され、久しぶりに部長以下5名体制となり、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。一方、平成19年度3月31日をもって第二室主任研究員袴田 航主任研究員が日本大学生物資源科学部専任講師に転出され、当部は再び厳しい状況を迎えることとなった。袴田主任研究員は当部で着実な業績を挙げてこられ、また当部の運営面でも多大な貢献をされた。今後の更なる発展を期待する次第である。

平成18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) 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。「抗エイズ薬を目指したウイルス糖鎖構造制御による宿主免疫の賦活化・機能化分子の開発」、「発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究」、「PET薬剤の固相合成システムの確立」、「違法ドラッグの依存性等に基づいた乱用防止対策に関する研究」、「医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究」

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) ヒューマンサイエンス振興財団創薬プロテオームファクトリー研究員）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メタボロミクス・プロテオミクスに関する研究に従事された。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、奥田がシカゴ

((米国), 平成18年10月23日~26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。また, ブラッセル ((ベルギー) 2月12~2月13日) で開催されたICH準備会合に出席した。

また, 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42回 (平成18年4月4日~4月6日), 第43回 (平成18年 11月14日~11月16日) 国際一般名称 (INN) 専門家会議に出席し, INNの策定作業に従事した。

学会発表のための国際出張としては袴田主任研究員が平成18年7月23日~7月28日 ウィスラー (カナダ) で開催されたXXIIIrd International Carbohydrate Symposiumで厚生労働科学研究費補助金 エイズ・肝炎・新興再興感染症研究事業に係る研究科課題「抗エイズ薬を目指したウイルス糖鎖構造制御による宿主免疫の賦活化・機能化分子の開発」の研究成果報告を, また栗原室長, 袴田主任研究員は平成18年9月3日~9月8日グダンスク (ポーランド) で開催された29th European Peptide Symposiumで「ペプチドのコンフォメーション制御」に関する研究について発表した。また奥田は平成18年6月25日~28日プサン (韓国) で開催された18th International Symposium on Chirality (Chirality 2006; ISCD-18) でキラル医薬品の規制状況に関して講演した。

厚生労働省の共同利用型大型機器 (NMR) の管理・運営を行った。なおバリアン400MHzNMRは平成18年度予算により更新され, 高感度プローブ付600MHzNMRが設置された。

#### 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会化粧品・医薬部外品部会, 毒物劇物調査会活動, 食品安全委員会, 国際調和作業, WHO事業に協力した。さらに副生する特定化学物質の削減を目的とする「副生する特定化学物質のBAT削減レベルに関する評価委員会委員」(厚生労働省・経済産業省・環境省) に委員として協力した。

#### 研究業績

- 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) 天然ポリフェノールとして代表的なカテキンやレスベラトロールについて機能性食品成分としての安全性と有効性を検討した。(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)
- 2) マイクロ波合成装置が固相前駆体合成反応を加速させることを明らかにした。(一般研究費, 平成16-18年度)
- 3) 糖鎖プロセッシング酵素の基質候補化合物の合成を

完了した。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17-18年度)

4) 放射線増感剤の作用メカニズムにおいて, 活性酸素の関与を明らかにした。(一般研究費, 平成18年度)

5) 光照射下, アントラキノン誘導体へと変換して一重項酸素を発生するニトロアントラセン誘導体について, がん遺伝子に対するDNA損傷能を解析した結果, 一重項酸素障害に特徴的なグアニンに対する選択的な切断反応が進行していることがわかった。(一般研究費, 平成11-19年度)

6) 肝障害モデルのラット尿についてNMRによるメタボロミクスを行い, 肝障害による内因性代謝物への影響を検討した。(厚生労働科学研究費補助金, 平成17-19年度)

7) 放射線増感作用を有する2-ニトロイミダゾールと抗体との間のリンカー構造について検討を行い, 誘導体の合成を行った。また, 2-ニトロイミダゾールの反応性について検討した結果, 光照射下, DNA切断反応が進行することを明らかにした。(国立機関原子力試験研究費, 平成17-20年度)

8) 平面固定型カテキンの体内動態を制御させる目的で, 側鎖にアミノ基やアルコールを有する誘導体を合成した。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17-18年度)

9) 糖鎖プロセッシング酵素の立体構造を基に, ファーマコフォアモデルを使い *in silico* スクリーニングを行った(厚生労働科学研究費補助金, 平成18-20年度)

10) 細胞間情報因子 (糖鎖) 制御物質の作用機序をタンパク質の立体構造等に基づき解析を行った。(厚生労働省特別研究費, 平成18-20年度)

11) 固相合成に用いるレジンの検討, 固相と薬剤をつなげるリンカー部の検討を行った。(国立機関原子力試験研究費, 平成18-22年度)

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

1) アガリクスに含まれている成分「アガリチン」の大量合成法について検討した。(厚生労働省, 移替え予算, 平成17-18年)

2) レスベラトロールの4位の水酸基のオルト位にメチル基を有する誘導体はラジカル消去活性が飛躍的に増強していることを明らかにした。(一般研究費, 平成9-19年度)

3) 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素への一電子還元反応が進行してスーパーオキシドが発生することを明らかにした。(一般研究費, 平成12-19年度)

4) フェナンスレンおよび含窒素フェナンスレンのニトロ体を合成して, 構造と変異原性との相関について検討した。(一般研究費, 平成14-19年度)

5) NMRを利用した不正流通薬物の新しい定性・定量法

を確立して、錠剤中のMDMAの分析を行った。(厚生労働科学研究費補助金, 平成14-19年度)

6) N-ニトロソ化合物は銅イオン存在下, 一酸化窒素およびヒドロキシルラジカル様活性酸素を発生してDNA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年度)

7) 既知の化合物との構造類似性に基づいたファーマコファフィンガープリント法による評価法の検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金, 平成18-20年度)

### 3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) タモキシフェンの代謝物である4-ジヒドロキシタモキシフェンと毒性軽減を目的とした誘導体について, 金属イオン存在下, DNA損傷能を明らかにした。(一般研究費, 平成14-18年度)

2) 非天然型のリガンドを合成し, 変異レセプターにおいて強力な活性があ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17-18年)

1) アミロイド線維化阻害活性を有すると予想される環状置換アミノ酸含有ペプチドの合成を行った。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17-18年度)

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

1) キラルスイッチ医薬品の品質保証システムに関して国際的比較を実施した。(厚生労働科学研究費補助金, 平成16-18年度)

2) Baseline approachとしての原薬・製剤開発研究のあり方に関する問題点を抽出した。(厚生労働科学研究費補助金, 平成18-20年度)

以上の研究は, 深井直樹(芝浦工業大学工学部:浦野四郎教授), 立山香織(日本大学生物資源科学部:奥忠武教授), 三浦啓司(東京理科大学理学部:斎藤慎一助教授), 寺山直樹(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28回日本フリーラジカル学会学術集会, 津(2006. 5), 第4回次世代を担う有機化学シンポジウム, 大阪(2006. 5), 18th International Symposium on Chirality(2006. 6), 第20回国際生化学・分子生物学会議/第11回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者連合会議, 京都(2006. 6), 18th International Symposium on Chiralityブサン(2006. 6), XXIIIrd International Carbohydrate Symposium, Whistler(2006. 7), 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」18年度(第4回)夏期シンポジウム, 浜松(2006. 8), XIII Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International, Davos, Switzerland(2006. 8), 29th European Peptide Symposium, Gdansk(2006. 9), バイオ関連化学合同シ

ンポジウム, 京都(2006. 9), 第43回ペプチド討論会・第4回ペプチド工学国際会議, 横浜(2006. 11), 第55回日本応用糖質科学会平成18年度大会, 大阪(2006. 9), 第2回分子情報ダイナミクス研究会, 大阪(2006. 9), 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第30回大会, 東京(2006. 10), 第33回核酸化学シンポジウム, 大阪(2006. 11), AsCA06/CrSJ (Joint conference of the Asian Crystallographic Association (AsCA) and the Crystallographic Society of Japan (CrSJ)), 筑波(2006. 11), 13th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine, Denver, USA(2006. 11), 第45回電子スピンスサイエンス学会, 京都(2006. 11), 日本環境変異原学会第35回大会, 堺(2006. 11), 第7回製剤機械技術シンポジウム, 名古屋(2006. 11), 第32回反応と合成の進歩シンポジウム, 広島(2006. 12), 第18回ビタミンE研究会, 長崎(2007. 1), 日本農芸化学会2007年度大会, 東京(2007. 3), 日本薬学会第127年会, 富山(2007. 3) ISPE日本本部2007年度年次総会, 東京(2007. 4)で行った。

また論文発表としては, Bioorg. Med. Chem., Tetrahedron, Anticancer Res., Peptide Science 2005, Chem. Pharm. Bull., Journal of Applied Glycoscience, 医薬品研究, 並びに平成18年度政策創薬総合研究事業実績報告書, 厚生労働科学研究費補助金報告書, 国立機関原子力試験研究費成果報告書, 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18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。内容的には, 前年度と同様に, 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, 第二世代にあたるモダンバイオテクノロジー応用食品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, アレルゲノーム手法によるアレルゲンの網羅的解析方法の検討を主に行ない, 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、引き続き「薬物応答予測プロジェクト」を行うための所内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た。これまでに約56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ており、今後の医薬品の安全性評価や適正使用に必要なとされる多くの基盤的情報がさらに蓄積されている。

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。

外国出張は、以下の通りである。斎藤室長及び前川主任研究官、第16回マイクロソームと薬物酸化に関する国際シンポジウムで発表（平成18年9月2日～9日、ハンガリー・ブダペスト）：中村主任研究官、第63回米国アレルギー喘息免疫学会で発表（平成19年2月22日～3月1日、アメリカ・サンディエゴ）：手島玲子室長、Codex委員会バイオテクノロジー応用食品部会（TFFBT）の作業部会出席（平成19年5月6日～11日、カナダ・オタワ）。

## 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の邦文化を行い、さらに、皮膚感作性試験ガイドラインの改定案の作成を行った（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HBCD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並びに既存のアレルゲン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、文部科学省科学研究費、特別研究費）。

a) 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要な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マティクス手法の比較検討を行い、新たな相同性検索機能の追加を行った。さらに、アレルゲンデータベース（ADFS）の拡充を図るため、アレルゲン情報並びにエピトープ情報の追加を行った。

b) 成長ホルモンを導入した遺伝子組換えあまごのアレルゲノーム解析を実施し、4種のアレルゲンを同定した。なお、遺伝子組換えの有無によるこれらのアレルゲンの量的変動は見られなかった。

c) そばの主要アレルゲンの組換えタンパク質、並びにその変異体の作成を行い、人工胃液等による消化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タンパク質とアレルギー患者血清中IgE抗体の反応を調べるため、大腸菌を用いて抗原（Cry1F、Cry3Bb1）の発現を行った。

4) 消化管免疫細胞及び肥満細胞分化を規定する因子の探索のため、骨髄由来幹細胞の培養並びに分化条件の検討を行った。

5) 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。

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) 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抗体の作製を行い、塩基性ペプチドを結合させ、膜透過性を調べた。（国立機関原子力試験研究費）。

### 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」（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) 引き続き、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25の遺伝子を対象に、シーケンシングにて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) CES2、DCK等につき、インビトロで野生型及び変異型酵素を発現し、その発現量変化等を解析し、機能変化を示す多型を同定した。また機能低下を伴う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行い、他の基質を用いて得られた結果とは異なる解析結果を得た。

2) 多型情報の得られた遺伝子（CYP2D6等）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に関する7種の遺伝子につきシーケンシングにて遺伝子多型を同定した。さらに推定したハプロタイプの数種と薬物応答性が相関することを見いだした。また同薬の二次無効発現に関連すると思われる約15遺伝子の多型につき解析し、数種の多型が二次無効発現と相関することを見いだした。またCYP2C19遺伝子で見いだされた新規多型2種につき、機能解析を行い、1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) 昆虫細胞発現系にて野生型及び変異型（CYP3A4\*16）酵素を発現し、マイクロソーム画分を調製した。さらにこれら発現酵素を用いて、複数の基質につき機能解析を行

い、その基質特異性を詳細に明らかにした。さらに、薬物トランスポーターの遺伝子多型について、タイピング法を開発した（厚生労働科学研究費）。

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、昨年度調製した野生型及び変異型cDNA発現プラスミドを哺乳動物細胞にトランスフェクションし、その発現を確認した。また、UGT1A1のハプロタイプと健常人における総ビリルビン値との相関解析を行い、UGT1A1の3'-非翻訳領域で見いだされた多型群のハプロタイプ (\*1B) が他のハプロタイプ (\*60) と同一染色体上にある場合、総ビリルビン値上昇の一因と成り得ることを明らかにした（文部科学省科学研究費）。

6) テーラーメイド医療用診断機器としてのDNAチップの承認申請において考慮すべき事項の検討を行い、「DNAチップを用いた遺伝子多型判定装置に関する評価指標案」の作成に協力した（次世代医療機器評価指標策定事業）。

7) 重症薬疹（SJS/TEN）発症に関与する遺伝因子を明らかにする目的で、患者検体につきHLA型の判定を開始した（厚生労働科学研究費）。

#### RI管理業務

1. 平成18年1月に密封線源の管理状況を文部科学省に提出した。平成18年度は、放射線業務従事者101名、取扱等業務従事者8名の登録があった。

### 代謝生化学部

部長事務取扱 大野 泰 雄  
（平成19年4月1日以降）  
前部長 鈴木 和 博  
（平成17年10月1日～平成19年3月31日）

#### 概 要

細胞の分化・機能発現・情報伝達に関する研究、脂質の代謝・輸送の制御に関する研究、ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発、ならびに抗がん剤応答遺伝子多型の解析に関する研究を行った。

組織面では平成19年4月1日付けで、生化学的色彩の強い食物アレルギーと遺伝子組換え食品を含む新開発食品に関する試験及び研究業務を食品部から代謝生化学部に移管するため、第二室の所掌が「新開発食品等に関する代謝生化学的試験及びこれに必要な研究に関すること」と変更された。また、新たに「食物や医薬品等によるアレルギーに関する代謝生化学的試験及び研究に関すること」を所掌とする第三室が設置された。なお、第二室の所掌であった、業務関連物質の生体内動態に関する研究

は薬理部に移管された。

人事面では平成18年7月1日付けで安達玲子主任研究官が第一室長となり、鈴木和博部長の第一室長併任が解除された。ヒューマンサイエンス財団流動研究員であった為広紀正博士は、平成18年11月1日付けで米国ボストンのハーバード大学医学部へ転出した。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19年4月1日付けで、鈴木和博部長は遺伝子細胞医薬部長に異動となった。また、上記、組織改定の一環として、最上知子第二室長が第一室長に、安達玲子第一室長が第三室長に、佐井君江主任研究官および奥平桂一郎研究員が第一室に異動となった。また、食品部からは種山浩室長、近藤一成主任研究官ならびに酒井信夫研究員が代謝生化学部に異動となり、それぞれ、第二室長、第二室員、及び第三室員として配属された。

平成18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、佐井君江主任研究官が、ブダペスト（ハンガリー）で開催された第16回ミクロソームと薬物酸化に関する国際シンポジウムにおいて、抗がん剤解毒酵素の遺伝子多型による薬物動態への影響に関する研究発表を行った（2006年9月3日～7日）。

#### 研究業績（平成18年度）

##### 1. 細胞の分化・機能発現・情報伝達に関する研究

- (1) 食細胞の重要な情報伝達系因子であるSrcファミリーチロシンキナーゼが下流のアダプタータンパク質Cblのチロシンリン酸化において果たす役割について、RNA干渉法を用いて解析した。（文部科学省科学研究費）
- (2) 食細胞の分化時における遺伝子発現に対する酸化ストレス誘起性物質の効果を検討した。（地球環境保全等試験研究費）
- (3) 好中球の*in vitro*分化系を構築し、化学物質の影響評価の基礎条件を検討した。（厚生労働省特別研究費）

##### 2. 脂質の代謝・輸送の制御に関する研究

- (1) 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) カルシウム拮抗剤の膜トランスポーター ABCA1発現促進作用を担う遺伝子プロモーター応答領域を同定した。また 2) 脂質輸送担体の発現制御を担う核内受容体について、FXRリガンドの構造活性相関およびLXRリガンドの組織選択的活性制御機構を解析した。（ヒューマンサイエンス振興財団委託金）
- (2) グアニン交換因子（GEF）が細胞のABCA1の発現を増加させてHDL形成を促進することを明らかにした。（文部科学省科学研究費）
- (3) ABCA1相互作用タンパク質として新たに13種のPDZタンパク質を同定した。（ヒューマンサイエンス振

興財団委託金)

3. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発  
腸管膜細胞モデルを用いたナノマテリアルの透過吸収評価系を確立した。(厚生科学研究費補助金)

4. 抗がん剤応答性遺伝子多型の解析に関する研究

抗がん剤イリノテカンの不活性化にかかわるUGT1A1遺伝子多型について、欧米人に多く見られるUGT1A1\*28に加えて、日本人を含む東アジア人に特徴的なUGT1A1\*6も、活性体の血中濃度の上昇ならびに重篤な有害事象の発現に関与することを明らかとした。(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業務を行っている。平成18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おこなった。さらに、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19年3月31日付で石光進第四室長が退職した。

### 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などの国際機関及びFDA、MHRAなどの海外の政府・研究機関等から出される安全性情報および海外の学術誌において報告された安全性情報を収集し、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、規制機関情報については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

食品の安全性確保のための情報の総合的な収集・提供体制をベースに、国際機関や外国の関連機関などの最新情報をモニターした「食品安全情報」を定期的に発行すると共に食品安全上の新たな課題等について詳細な調査を行い、行政のリスク管理に反映させると共に、webによる情報提供を行った。

#### 3. 化学物質の安全性に関する国際協力

#### 1) 国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD) の作成

CICADとして出版された化学物質のうち、10物質について全文翻訳を行い、当所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10物質(新規あるいは更新)のICSC原案を作成した。また、新規76物質ならびに更新85物質(計161物質)のICSCを日本語に翻訳し、ホームページ上で提供した。ポーランドのウッジ(2006年4月)ならびにイタリアのラベンナ(2006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。

#### 3) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) への対応

毒物および劇物の有害性情報の収集・評価を行い、GHS分類を実施した。また、GHS文書の日本語訳、GHS分類マニュアルおよび分類指針の作成/更新を支援した。スイスのジュネーブで開催された第11回(2006年7月)および第12回(2006年12月)GHS小委員会に、森田健主任研究官が出席した。さらに、ハンガリーのブダペストで開催された化学物質安全性に関する第5回政府間フォーラム(IFCS 5, 2006年9月)に、森田健主任研究官が出席した。

#### 4. 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。

#### 5. 図書・情報サービス

##### 1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌7タイトルを新規に購入し、5タイトルを中止し、単行本140冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は210タイトル、管理している単行本は13,525冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から721件の依頼を受け、外部へ1,721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

国立医薬品食品衛生研究所報告(平成18年、第124号)の作成と配布に関し、当所の国立衛研報編集委員会に協力して行った。

### 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26報(総ページ数675ページ、規制機関情報234件、文献情報41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webでの情報提供を行った。平成18年の医薬品安全性情報へのアクセス件数は、月平均3万7千件であった。医薬品の安全性に関して、国際的に問題となった事例としては、COX-2選択的阻害薬およびNSAIDの心血管系の安全性、分子標的薬imatinibやtrastuzumabの心毒性、natalizumabの進行性多巣性白質脳症、高齢者での抗精神病薬の使用による脳血管事象・死亡率の増加、小児での注意欠陥多動性障害（ADHD）治療薬の使用による心突然死等が挙げられた。これらの有害事象については、さらに詳細な調査、検討を行い、情報提供を行った。

## 2) 大規模副作用症例データベースの解析、評価に関する研究

海外の安全情報として、現在FDA等規制機関で公開されている大規模副作用症例データベースは重要な情報源である。本研究では、これら大規模副作用症例データベースをどのように統計学的に、また医学的に解析・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を行った。本年度は、米国FDAで公開されている大規模副作用症例データベースAERSを用いて、HIV治療薬およびADHD（多動性障害）治療薬の副作用について解析を行った。自発報告による大規模な副作用症例データベースの解析は、大規模データとしての悉皆的特性から自発報告データの欠点を上回る利点を持ち、市販後医薬品の有害事象検出の重要なツールであるにとどまらず、臨床現場における医薬品の安全性の実態および医薬品の特性把握において重要な知見を提供することを示した。

## 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:患者における医薬品の副作用情報

患者向け安全性情報の提供体制および患者の副作用情報に対する認識について、諸外国と日本との比較検討を行った。医薬品の副作用への理解と副作用情報提供への充足度に差が見られた。また、英、米、カナダでは、医療者向けと連動して患者への医薬品安全性情報が多く出されていた。また、英国では患者用医薬品情報として、医療者用添付文書に準ずるもの以外にも、Medicine Guides等複数の情報源を利用できる状況にあった（厚生労働科学研究費）。

## 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、アラート情報及び文献等を調査・収集し、「食品安全情報」（隔週刊）を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開しており、アクセス件数は各号1万~1万6千件である。また、国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等に

ついて、網羅的に情報を収集し、詳細に検討した。また、食中毒事件調査結果詳報データベース、食品添加物データベース及びwebで提供している食品関連情報の内容を更新した。

### 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、ここで構築したメーリングリスト及びwebページを利用して、食品の安全性に関わる国内外の最新情報やアラート情報の関係機関間における共有を図った。国際機関及び日本の農薬及び動物用医薬品のADIや評価状況を調査してデータベース化し、webページより提供した。また急性下痢症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およびそのデータ解析のパイロットスタディを行い、M県の急性下痢症疾患の実被害数推定を行った（厚生労働科学研究費）。

### 3) 輸出国における農薬及び動物用医薬品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、前年度の規制状況等に関する調査に引き続き、わが国の輸入量の多い農畜水産物や原産国を中心に各国における農薬の使用状況、及び動物用医薬品の残留モニタリング検査結果等の調査・分析を行った（食品等試験検査費）。

### 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ジュネーブでのCodex第29回総会（平成18年6月）に出席、及びタイ国のCodex Contact Point（平成19年1月）で調査を行った（厚生労働科学研究費）。

### 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。我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、我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、死滅に関する調査を行った（厚生労働科学研究費）。

#### 6) 諸外国の微生物サーベイランスシステムの調査に関する研究

我が国の微生物モニタリングシステム構築の基礎資料を作成するため、アメリカ、カナダ、EC、イギリス、アイルランド及びデンマークの微生物モニタリングの実施状況を調査した。

ECでは、過去のトレンドを解析するための微生物モニタリングを行い、米国USDAはHACCP等の特定のリスク管理措置の効果をモニターするための微生物モニタリング、及び国産または輸入のハイリスク食品に関してモニタリングが行われていた。トレンド解析のためのモニタリングが行われていた食品は、卵、食肉等の動物性食品が多かった。本研究に伴い豊福肇主任研究官がアメリカ農務省及び食品医薬品庁で調査を行った（平成18年11月）（厚生労働科学研究費）。

#### 7) 食品中の残留動物用医薬品のリスク評価のための文献調査

ニトロフラン類（フラゾリドン、ニトロフラゾン、フルルタドン、ニトロフラントイン）及びその主な代謝産物（AOZ、セミカルバジド、AMAZ、AHD）のリスクを評価するための基礎資料として、これらの物質の毒性、使用状況、暴露状況等に関する文献や評価資料を収集し、レビューを行った（食品等試験検査費）。

### 3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）に基づく毒物及び劇物の危険有害性分類への対応  
約360品目の毒物及び劇物のうち、約260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）、吸引力呼吸器有害性）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。これにより約360品目の毒物及び劇物のGHS分類が完了した（業務庁費）。

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8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（業務庁費）。

#### 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40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

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（厚生労働科学研究費）。

#### 4) 化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究

化学物質の危害及び対応に関する国内外の最新情報を調査し、重要な課題・化学物質について精査した。また健康危機管理情報webページの掲載情報及びデータベースの追加・更新を行った。大規模災害等の対応について、専門家や関係者による専門家会合を開催し、問題点や課題等について検討した。

#### 5) 健康危機管理情報の網羅的収集/評価及び統合/提供に関する調査研究

化学物質の健康危機管理情報について米国を中心に、緊急時の対応に関する情報の提供形態及び内容について調査・検討を行った（厚生労働科学研究費）。

#### 4. 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（財公研）。

## 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室及び第4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。非実験系では主に添付文書による情報提供について、また、実験系では主にポストミレニアムプロジェクトとして薬理遺伝学的研究、および、重症薬疹の発症と遺伝子変異との関連性に関する研究を行っている。

平成18年度に行った主要な研究は次の5項目である。薬効および副作用発現の人種差に関する研究では、血清ビリルビン値に及ぼす日本人固有のUGT1A1の遺伝子多型の同定に関する研究を行い、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CYP3A4の活性レベルと関連するバイオマーカーの探索を2種類の誘導剤を用いて検証する研究を行った。薬物応答予測プ

プロジェクトでは、抗がん剤の薬物動態、抗腫瘍効果および副作用発現と遺伝子多型との関連解析を、医薬品の薬物動態相互作用についての研究では、薬物トランスポーター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およびP-糖タンパク質の誘導能の評価系の確立に関する研究を行った。また、重症薬疹と遺伝子マーカーに関する研究ではスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)あるいは中毒性表皮壊死融解症(TEN)を発症した患者からの血液提供システムを完成させた。

人事面では、平田睦子研究補助員が平成18年7月31日付けで退職し、同8月1日付けで総合評価研究室のリサーチレジデントとして採用された。齋藤充生主任研究官は平成18年10月1日付けで厚生労働省医薬食品局安全対策課課長補佐との併任となり、さらに平成19年3月30日付けで厚生労働科学研究補助金 化学物質リスク研究事業の研究費配分機能に係わる研究事業推進官となった。佐伯真弓博士は平成18年10月1日付けで厚生労働科学研究補助金の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業のリサーチレジデントとして採用された。平成19年4月1日付けで安全情報部第5室が当部に移管され、林譲室長、中野達也主任研究官、瀬川勝智研究補助員の3名全員が当部第4室へ異動した。なお、三宅真二第1室長は平成19年度においても引き続き併任として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)付参事官を務めている。

海外出張としては、長谷川隆一部長は欧州トキシコロジー学会(平成18年9月、クロアチア)に出席し、研究成果を口頭発表した。

厚生労働科学研究補助金による研究事業では、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」、政策創薬総合研究事業として「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」、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」、並びに、地域健康危機管理研究事業として「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」を行った。また、独立行政法人医薬基盤研究所の保健医療分野における基礎研究推進事業として「抗がん剤の薬物応答予測法の開発と創薬への応用」の研究を行った。

## 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、医療機器GLP評価委員会に出席し、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、昨年度に引き続き、「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」及び同Q&Aの作成作業を行った。

3. 安全対策課からの依頼業務として、横紋筋融解症の原因となるスタチン系薬剤6成分について、電子カルテ等の病院情報システムを用いて医療機関での使用量、服用患者数、自覚症状、臨床検査値などについての情報を収集、解析するためのパイロット調査を実施した。

### 4. 食品安全委員会

肥料・飼料専門部会および薬剤耐性菌に関するワーキンググループに参加し、肥料・飼料についての安全性の評価を行った。

## 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) 一般用医薬品(OTC)の配合成分間における相互作用に関する調査

OTCの総合感冒薬に配合されている有効成分間における薬物相互作用の有無を明らかにするため、総合感冒薬に配合されている有効成分を網羅的に調査した。さらに各成分の薬物動態に関連した情報についてもできる限り収集し、配合成分同士による薬物動態への影響を推定した。

b) 市販後医薬品の安全性研究について

2006年中に承認された新有効成分含有医薬品は日本で20成分、米国で24成分、EUで25成分であった。また、新有効成分含有医薬品の2003~2006年までの市販後調査・研究の公約率は日本で91%、米国で81%、EUで72%であった。一方、2005年~2006年に2極または3極で共通して承認された新有効成分含有医薬品の一部について市販後調査・研究の内容を詳細に比較したところ、共通した内容は少なかった。

2. 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

日本人におけるUGT1A1の活性低下に係わる遺伝子多型を確認する目的で、UGT1A1の遺伝子多型と血中総ビリルビン濃度との関連について検討した。また、UGTの分子種のプロモーター領域や3'UTR領域の変異がUGT活性の人種差に及ぼす影響について検討する目的で、ヒューマンサイエンス振興財団より入手したヒト肝組織を用いて、予備的検討を行った。血中総ビリルビン濃度との関連解析より、白人種及び黒人種と異なり、日本人においては、Block 1の#28及び#6をそれぞれ単独で2本、または両者を同時に有している場合に、UGT1A1の活性が低

下することが確認された。また、#60と#IBが染色体上に同時に存在している場合には、染色体の片方が#28、#6又は#60-#IBである場合に、UGT1A1の活性低下に相加的に作用することが明らかになった。ヒト肝組織16検体を用いた予備検討の結果、用いた手術により切除したヒト肝組織のサンプルでは、UGT1A1の一部の多型の頻度が、健常人のものとは有意に異なっていた。

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

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、メタボロミクス的手法により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及びデキサメタゾン処理を行ったラットとコントロール・ラットの尿中の生体成分をHPLC/TOF-MSにより分離し、主成分分析等の多変量解析を行った。メタボロミクス的手法が、コントロール群とCYP3A誘導群を識別する上で、分析条件の変更や誘導実験の時期に影響されずに、ロバストな結果を与えることを確認した。また、PXRリガンドによる誘導と関連するバイオマーカー候補を検出した。

### 4. 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, ゲムシタビンのPK/PDと遺伝子多型との関連解析

5FUの抗腫瘍効果および副作用発現とTYMSの遺伝子多型との関連解析, イリノテカンの薬物動態, 副作用発現とABCBI, ABCG2, および, CYP3A4のハプロタイプとの関連解析, ゲムシタビンの薬物動態, 抗腫瘍効果及び副作用発現とCDA, DCK, hENT1, CNT1, CNT3, DCTDおよびDNA修復遺伝子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薬物動態の検討

オキサリプラチン服用患者の血液中のオキサリプラチン及びその代謝物の測定を行った。

#### c) 抗糖尿病薬の有効性と安全性に影響を及ぼす遺伝子多型の探索

抗糖尿病薬グリメピリド服用患者での血糖低下作用と関連する遺伝子多型を薬物代謝酵素, 薬物トランスポーター, スルフォニルウレア受容体等の遺伝子を対象として探索した。

### 5. 有害事象に関わる薬物動態相互作用に関する研究

#### a) 薬物トランスポーター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

日本, 米国, 英国の添付文書の薬物トランスポーターに関する記載状況を調査するとともに, 薬物トランスポ

ーターを介した薬物相互作用による有害事象の公表研究文献を収集・解析した。こうした情報の各国での共通記載は少なく, 有害事象の記載もわずかであった。

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の誘導現象を評価するための*in vitro*アッセイ系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VDRとPXRを共発現させ, 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, リガンド非依存下のPXRとVDR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。一方, リガンド非存在下のVDRはPXRによるCYP3A4遺伝子の転写に影響を及ぼさなかった。以上の結果から, PXRとVDRを同時に発現させた際のCYP3A4遺伝子の転写活性化の様式はPXRあるいはVDRをそれぞれ単独で発現させた場合と大きく異なっていることが示唆された。

#### 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 (T3) によるMDR1遺伝子の発現誘導が甲状腺ホルモンレセプター (TR) を介して行われることを明らかにした。また, T3応答領域がMDR1遺伝子の約8kb上流に位置することが判明した。この領域は, TRと同じく核内受容体のメンバーであるPregnane X receptorやConstitutive Androstane Receptorの結合領域とオーバーラップしていることが判明した。現在, ゲルシフトアッセイなどの手法により, この領域に結合する核内受容体群の解析を行っている。

### 6. 重症薬疹発症に関連する遺伝子マーカーの探索に関する研究

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹 (スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死症 (TEN)) があり, 重篤な場合には死に至り, また, 眼や肺に重い後遺症が残り, その後のQOLが著しく低下することがある。SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で, ケース・コントロール研究を開始した。平成18年度は主として, 文献調査を行うとともに, プロトコ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行った。

### 7. その他の研究

#### a) ST合剤服用中のリウマチ患者におけるスルファメトキサゾールの薬物動態

リウマチ患者のニューモシスティス肺炎の治療や予防に用いられるST合剤 (スルファメトキサゾール-トリメトプリム合剤) の副作用を最小限に抑え, 有効性を維持する方法を開発することを目的として, ST合剤服用者のスルファメトキサゾールおよびトリメトプリムの薬物動態

を検討した。HPLC/MSを用いた分析法を確立し、ST4 剤服用者の血液中及び尿中のスルファメトキサゾール、トリメトプリムおよびこれらの代謝物を測定した。

#### b) 化学物質のリスク評価に関する研究

18種の工業化学物質について、新生児試験結果と若齢ラット試験結果の比較検討を総括的に行い、公表した。感受性比較のため新生児及び若齢ラットの推定無毒性量 (pNOAEL) と推定確実中毒量 (pUETL) を予備試験および本試験の両結果に基づいて求め、比較した。その結果、pNOAELあるいはpUETLの比 (若齢ラット/新生児ラット) は、それぞれ6または5物質で2倍未満 (新生児ラットで低感受性または若齢ラットと同等)、11物質で2-8倍 (新生児ラットで明らかに高感受性) であった。一方、例外的に1物質についてのみ、新生児ラットで腎毒性が発現した。

### 安全性生物試験研究センター

安全性生物試験研究センター長 井 上 達

#### 試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連 (麻薬・劇毒物等を含む関連物質の安全性評価 (リスク・アセスメント)、ならびにGLPの審査業務)、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、および、4) 生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価と、それら全般に渡る試験手法の開発・改良、ならびにそれらのリスク管理に関連する諸課題によって構成されている。

医薬品関連については、安全センターは平成16年4月に発足した独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査担当各部門に内部審査の形で事前審査等に協力している。GLPの審査については、これまでの医薬品安全に加えて、今年度は新たに医療機器の審査がはじまったが、1年を通じてほぼ軌道に乗った。他方、平成17年度より発足している医薬品の環境影響リスク評価手法に関する調査研究については、最終年度の平成19年度に向けて、最終稿の作成が進んでいる。尚、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の活動として、医薬品評価フォーラムが新たに始められる運びとなり、第1回フォーラムは来る平成19年8月に開催される。尚、医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業については、調査業務として次項に記載する。

食品・食品添加物関連については、まず食品安全フォーラムが当18年度も12月6日長井記念ホールで盛会の内に終了した。参加者は、昨年よりも増加し、本フォーラム

の定着傾向が窺われた。つぎに食品・食品添加物の安全性評価については、ウルシロウ、酵素分解ハトムギ抽出物、コメヌカ酵素分解物など計7品目について、90日間以上の反復投与試験と変異原性試験の成績が得られ、検討・評価された。香料の検討については、ピラジン類のうち、2, 3-ジメチルピラジンなど4品目、バレル化合物の内、バレルアルデヒド、イソバレルアルデヒドなどを括ってそれぞれについて検討を行った。尚、今後の食品添加物の安全性評価については、平成19年度以降は、あらたな枠組みで臨むことで検討中である。

平成18年5月29日付けで施行された残留農薬規制のためのポジティブリスト制は、食品分析分野での測定法の公定化が引き続き進められており、順調に進行している。食品分野では、アガリクス、大豆イソフラボンなどのリスク評価が行われた他、栄養補助食品全般にわたっての安全性に関する目配りの必要性が話題となった。尚、来たる平成19年度には、一部、対象を定めた放射線照射の食品への適用の安全性評価と判断が求められようとしている。

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、食品安全委員会の所掌に移行したが、当・安全センターの研究職員は引き続きこれに日夜、協力している。尚、これらの中で、当センターは、クロルピリホスのヒト・ボランティアによるデータの見直し等、若干の品目の評価と管理の考え方についてad hocの形で協力を行った。忌避剤としてのディートについては、参加事業者による自主的な試験が進められている。

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が行われている。化審法関連では、分解性・蓄積性、あるいは遺伝毒性にかかる (Q) SARのデータの試行的提示が始まっている。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。ナノマテリアルの安全性評価についても、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。尚、化審法の枠組みについては、これまでの経過に照らした見直しも、近く、始められようとしている。欧州EUにおける化学物質の登録・評価・認可・制限に関する制度 (REACH) の開始に伴う本邦への影響についても、議論が始まっている。

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，小島薬理部新規試験法評価室（JaCVAM担当室）長），発生神経毒性試験法の検討（江馬総合評価研究室長），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でトキシコジェ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られている（センター長・毒性部長）。欧米日間の医薬品許認可要件に関する国際協調のための研究活動ICH（医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業）に関しては，厚生労働科学研究費「国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究 上田班」と連携して，トピックとしては臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期に関する課題（M3），遺伝毒性試験の改善に関する課題（S2）を取り上げ，また，抗がん剤についての安全性試験，バイオテクノロジー医薬品の安全性試験については，今後の取り扱いを含めて継続審議と研究を進めてゆくことで，進められている（10/24, Chicago;5/7-11, Brussels）。尚，平成19年度より当該厚生労働科学研究費は，井上を主任研究者として新規発足した。

業務活動総括: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とリスク管理である。このため安全センターの各部では，昨年も記したように先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。例えば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ジェノミクスについては，2001年以来昨年のハワイにおける日米シンポジウムに至るまでの通算5年間にわたって国際シンポジウムを主催してきた。そうした中でトキシコジェノミクスは，毒性部には担当室が新設され，平成19年5月には米国EPAのホストによるOECD/IPCSのワークショップが開催されるなど，具体的な日常課題として進展しつつある。平成19年度は新たにナノテクノロジーに関する人員増も認められ，この領域における研究も陣容の不足はあるものの着実に進展している。尚本年度は，「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」の平成17年の一部改正（法律第68号）に基づいて，厚生労働省による動物実験等の実施に関する基本指針の通知（6/1付）があり，所の動物実験規定の大幅改定が行われ，4月1日付を以て，所長の指示に基づく動物実験の適正化のための審査が開始されることになった。5月現在，新たな規定に基づく審査が進行中である。

人事と研究交流等の行事:最後に安全センターの人事では，平成19年3月31日付をもって廣瀬雅雄病理部長が

定年退官し，後任に，西川秋佳同部第1室長が翌4月1日付にて就任した。また，室長人事では，小泉修一薬理部第1室長および小澤正吾同第2室長が山梨医科大学と岩手医科大学に教授として，渋谷淳病理部第2室長が東京農工大学に准教授として，それぞれ転出した。尚，高仲正元薬理部長が叙勲を受けた。

以上により，平成19年5月末現在のセンターの構成は，4部1省令室で，室数は昨年の11月1日薬理部に新規試験法評価室の1増，および毒性部におけるトキシコジェノミクス室の1増により，1昨々年の変異遺伝部細胞バンクの基盤研への移行に伴う1減と併せると，15室となっている。また，人員枠については，ナノマテリアルに関する対応の為の増が実現している。これに対する人員については，選考中の人事もあり，5月末現在，センター長1，部長4，省令室長1，室長11，主任研究官19，研究員6，動物飼育長1で，客員研究員を合わせると総計56名である。この他，協力・流動研究員2，研究生・実習生10，および，技術・事務補助員16の他，30名の短時間勤務職員等が在籍している。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他，新たな室の新設も進み，18年度中端以降は再び15室体制も回復している。他方，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，総合評価研究室のさらなる増員などは，依然としてセンターの希求する将来へ向けての緊要な課題である。

尚，平成18年6月，大森義仁第2代センター長が逝去された。

研究交流等の招聘行事について特筆すべき点は，韓国KFDA/NITRと当所NIHS/CBSRによる日韓毒性関連合同レギュラトリー会議が開催されたことである（11/28-29）。この合同レギュラトリー会議は，毒理学研究院院長のSoo Young Choi博士以下7名の韓国側研究者の訪日によって実現したもので，2003年3月Ki-Huo Yang所長の訪問を受けて以来の研究交流となった。その他の学術交流について経時的に主なものを列挙すると，Enric Mayolas博士らスペイン・カタルニア州厚生省訪日団（6/9），国際生命科学財団（ILSI）のMike Holsapple博士（6/27），北京協和医科大学の実験動物学者Wu FanおよびZuo Conglin両教授（8/8），英国バーミンガム大学のKevin Chipman教授（12/13），などを迎え，引き続き活発な学術研究交流を行っている。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については，今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算による種々の国際機関での行政関連会議（ICH，OECD，JECFA，JMPR，IPCS等）あるいは各種学術関連集会等に対して，積極的な安全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

されるのでここでは省略する。尚、本年は、センター長は、本邦国内で行われたギャップジャンクション国際会議 (11/20-22, 東京) や国際生化学・分子生物学会議 (6/18-21, 京都) の他、クロアチアにて開催された欧州毒性学会議 (9/20-21), および、欧州連合とフィンランド科学アカデミーが共催したウェイブリッジ会議10周年の内分泌かく乱化学物質に関する国際ワークショップに招待されそれぞれ出席した (11/9-10)。また、化学物質安全対策室の業務に関連して、OECDの内分泌かく乱化学物質関連の数次にわたる集会に出席している (4/4-5, ワシントンDC; 4/26-27, サンドバーグ; 1/17-18, リュブリャナ; 3/27-30, パリ)。

## 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、一般化学物質 (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加え、近年では新規物質 (ナノマテリアル等) 対応を含む安全性評価のための毒性学分野の諸試験、実験動物の開発と飼育管理、これらに必要な各種の研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、並びに必要な毒性試験法開発研究、等であり、これらを下から支える毒性発現機構の解明と安全性予測技術の開発のための基盤研究を加えて、センター内はもとより、所内関連部署及び厚生労働省との連携のもと、これらを遂行している。

体制面では、平成18年10月1日付にて、毒性部第五室 (所掌業務:先端生命科学技術を取り入れた分子毒性学的試験及びこの研究に関連すること) が室長1名とともに認められ、3年ぶりに六室体制に復帰した。当該室長には同日付にて北嶋聡主任研究官が昇格した。また、第四室の所掌業務に後世代に及ぼす影響に関する試験及び研究に関すること (薬理部より移管) が追加された。

人事面では、上記平成18年10月1日付北嶋室長の昇任に加え、8月1日付けにて前川昭彦博士 ((独) 製品評価技術基盤機構化学物質管理センター安全審査課技術顧問) を客員研究員として迎え、研究協力を仰ぐこととなった。また、中津則之流動研究員 ((社) 日本食品衛生協会、化学物質リスク推進事業 (若手研究者育成活用事業) がリサーチレジデントとしての研究期間を終了した (3月31日付, (独) 医薬基盤研究所基盤的研究部トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト 特任研究

員に採用 (4月1日付))。高橋芳樹主任研究官が10月31日付にて退職した。非常勤、賃金職員等として、古川佑介技術吏員が入所 (4月1日付) し、生見まり子事務補助員、今井あや子技術吏員が退職した (3月31日付)。

国外から、Miriam Jacobs博士 (OECD環境局テストガイドライン専門顧問, 6月20日~29日) を招聘し、わが国がリードラボを勤めるin vitro試験法のOECDガイドライン化を視野に入れた国際バリデーションのための具体的な研究打合せを行った。また、Sean Kennedy博士 (Environment Canada, National Wildlife Research Centre, Carleton University, 11月13日)、根岸正彦博士 (NIEHS遺伝薬理学部部長, 2月1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、第一回アジア太平洋薬物動態学会 (5月24日~26日, 韓国・済州島) に於ける招待講演のほか、第4回アジア毒性学会 (6月18日~20日, 中国・珠海市)、及び第46回米国トキシコロジー学会学術年会 (3月25日~29日, 米国・NC州シャーロット) に出席し、研究成果の発表を行った。また、カロリンスカ研究所 (4月25日, スウェーデン・ストックホルム)、米国国立衛生研究所及びUC-Irvine校を訪問 (11月26日~12月3日) し、調査及び情報交換/共同研究打合せを行った。OECD/WHO/IPCS関連では、EDTA第四回 (4月4日~5日, 米国ワシントン)・第五回 (1月17日~18日, スロベニア・リュブリャナ) VMG-mammalian (ヴァリデーションマネジメントグループ/動物試験) 会合、第9回内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するEDTAタスクフォース会合 (4月26日~27日, スウェーデン)、第四回VMG-NA (ヴァリデーションマネジメントグループ/非動物試験) 会合 (12月12日~14日, 東京) 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、第4回国際幹細胞研究会議 (6月29日~7月1日, カナダ・トロント)、第26回ハロゲン化残留有機汚染物質に関する国際シンポジウム (ダイオキシン2006) (8月21日~25日, ノルウェー・オスロ)、米国癌学会特別会議「発がん研究におけるマウスモデル (10月25日~28日, 米国・ボストン) への出席と発表を行った。高木篤也第三室長は、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (10月2日~14日, イタリア・ローマ) のため出張したほか、第46回米国毒性学会学術年会 (3月25日~29日, 米国・NC州シャーロット) に参加し発表を行った。

### 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、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トキシコゲノミクスに関する研究として、「化学物質リスク評価の基盤整備におけ

るトキシコゲノミクスの利用に関する研究-反復暴露影響及び多臓器連関性（発達過程を含む）に重点を置いた解析研究-」（厚生労働科学研究費）を開始した。これに先立ち、「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）を継続しており、シックハウス症候群を考慮した極低濃度のホルムアルデヒド・アセトアルデヒド・トルエン及びキシレンの吸入暴露実験を行い、肺および肝臓の吸入暴露に関わる遺伝子発現変動の解析とともにデータベース化を行っている。

## 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、トランスジェニックラットを用いる遺伝子突然変異試験を開始した（医薬食品局食品安全部基準審査課）。加えて、健康食品コエンザイムQ10（CoQ10）を中心に反復投与時ならびにその中断（退薬）時における、行動学的解析ならびにマウス肝臓・心臓・脳など多臓器にわたる遺伝子発現変動解析を検討した（食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会）。

食品添加物については、既存添加物ジャマイカクシア抽出物の長期毒性試験及び国際的に汎用されている香料7品目の90日試験を実施した。また、8品目についての試験を開始した（医薬食品局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

4化学物質について、*in vitro*皮膚腐食性試験、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、あるいは文献調査を実施し、急性毒性に関する情報を得、その結果を報告した（医薬食品局審査管理課）。

### 2) プラスティック製医療機器の安全性に関する試験

フタル酸エステルDEHPとその活性代謝産物MEHPのマウスを用いた反復経口投与毒性試験およびマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析に先立ち、基礎情報を得るために、文献検索および予備実験を行った。

## 調査業務

### 1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

#### 1) 内分泌関係

従来の多世代繁殖毒性試験の限界を認識し、その改良を含む試験法開発を進めている。具体的には一生涯（発生、発達、成熟、老化）の全ての段階に於いて内分泌かく乱作用により懸念される毒性指標（神経・行動、免疫毒性等、高次生命系及びその成熟に対する障害に焦点を当てた、従来の多世代繁殖試験の指標に限定されない一連の指標）を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」の開発を行う。この詳細試験は、厚生労働省の内分泌か

く乱化学物質・試験スキームに則り、内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について、ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである。これをもって、経済協力開発機構（OECD）の第9回内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するEDTAタスクフォース会合、及び第5回第6回ヴァリデーショナルマネジメントグループ/動物試験会合に参加し、国際協調の場に於いて、リードカンントリーとして内分泌かく乱化学物質に関する試験法の開発のガイドライン作成に取り組んでいる。Hershberger試験は、Phase3の結果が公表され、各試験機関の相関性、検出結果は良好であった。子宮肥大試験はピアレビューが終了し、ガイドライン案作成終了段階に達し、追加データ等の検討を行った。

#### 2) 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。

#### 3) 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。

#### 4) 残留農薬の安全性評価

世界各国で使用されている農薬についての安全性評価のため2006年度はイタリア・ローマのFAO本部で開かれたFAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）にて討議を行った。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、Acute RfD設定の国際間の比較を行い、相違点を明らかにした。

## 研究業務

### 1. 毒性試験法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。

平成18年度は、多数の既存化学物質を可及的速やかにより正確、安価に評価するための基盤研究として実施し、平成17年度に終了した「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」の成果を受け、「化学物質リスク評価の基盤整備におけるトキシコゲノミクスの利用に関する研究-反復暴露影響及び多臓器連関性(発達過程を含む)に重点を置いた解析研究-」(厚生労働科学研究費)を開始した。これは、先行研究に於いて構築した約90種類の化学物質を対象にした単回(急性)暴露マウス肝トキシコゲノミクスデータベースに対し、反復(慢性)暴露データベース、多種臓器間の連関性を検討するトキシコゲノミクスデータベースを新たに構築し、臓器内の遺伝子発現部位(細胞別、或は組織内領域別)の可視化をハイスループット性を以て実施するハイスループット *in situ hybridization* データベースを加え、データベースの検証と有機的活用を促進するための個別テーマに則った基盤研究、及び、大量データから生物学的に有意な情報を効率的に抽出するインフォマティクス開発研究を配し、安全性評価に於けるトキシコゲノミクスの有機的利用を相乗的に促進させるものである。NTTコムウェア・日本NCRと共同実施してきたデータベース解析に関する研究を引き続き実施し、その第五段階を終了した。

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(地球環境保全等試験研究費)。

## 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及び同期しない遺伝子の機能クラスターを抽出し、これらの発現相関を評価する手法の開発を検討した。

## 3) タール色素等毒性試験法のための研究

「タール色素」に関する安全性確保の観点から、「赤色226号」に関し、実際にマウスに投与し、ダイオキシン様生体影響を中心に、肝臓における遺伝子発現変動解析を検討した。その結果、高用量でもダイオキシン様作用を示さないことが示唆された。

## 4) ナノマテリアルの安全性評価に関する調査研究

高生産量(HPV)ナノマテリアルに対する安全性評価手法の開発検討を優先して行うことを通して、ナノマテリアルの安全性評価に必要な条件を探ることを目的に、ナノマテリアルの短期発がんモデルとして、雄p53(+/-)マウスにマルチウォールカーボンナノチューブ(MW-

CNT)、フラーレン、青アスベストをそれぞれ単回腹腔内投与し、26週間観察した。その結果、MWCNT群で腹腔内に中皮腫が発生し、その程度はアスベストと同程度であることを明らかにした。一方、フラーレン投与群では発がん性は観られなかった。

## 5) 毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備研究

行政対応に耐えうる実用性を備えた毒性オミクスシステムの構築を目的として、当毒性部で得られた毒性オミクス情報を元に、網羅性、定量性、再現性、互換性の向上に必要な基本的精度管理研究、毒性評価に必須なITシステムの開発研究、血清に関する毒性プロテオミクスの開発研究を行った。加えて、脳などを含む多臓器に関する毒性ゲノミクス研究(反復暴露を含む)の実験体制の確立に必要な基礎的検討を行った。

## 2. 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・維持を行った。

### 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、これまでに構築した、マウス雌について性周期変動に伴う視床下部、下垂体、卵巣、子宮、膣の網羅的遺伝子発現値データベースと、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たデータベースを元に、*Estrogen receptor alpha*のcDNAをノックインしたマウスの妊娠維持不良を解析した。

(2) 飼料中植物性エストロゲンのC57BL/6マウス経胎盤・経母乳暴露による仔動物への影響を検討した結果、通常飼料CRF1はphytoestrogen low diet (PLD)に比し、出生時の体重の高値、雄PND30で精巣及び精巣上体絶対重量の低値、雌PND21で多卵性卵胞の発生の増加がみられた。

(3) 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 $\alpha$ 、 $\beta$ 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 $\alpha$ 、ER $\beta$ 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及び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)。

(4) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で、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、分化マーカー発現定量、DNAマイクロアレイ等を用い継続実施した。Bisphenol Aのマウス胎生14日由来神経幹細胞のアストログリア分化影響について検討した。

(5) エストロゲン受容体の生体機能に関する知見、特に、エストロゲン受容体のスプライシングバリエーションの機能を個体レベルで調べ、受容体結合性化学物質の生体影響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変更による影響を個体レベルで調べている。

(6) 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系による相互作用因子探索により、新たにアゴニスト型ERとの相互作用が認められた2配列について、28化合物のSPRスクリーニングアッセイを実施してその有用性について確認した。(厚生労働科学研究費)。

(7) 3D-QSAR:これまでのER $\alpha$ 、ER $\beta$ 系に関する研究成果をもとに、同じく内分泌かく乱化学物質の作用の標的であるアンドロゲン受容体(AR)に対し、化学物質の結合強度予測を実施した。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を用いて核内受容体PPAR $\alpha$ リガンドである、clofibrate投与による遺伝子発現変動による分子ネットワークを生成し、その分子ネットワークに対するカノニカルなパスウェイ、病態イベント、生体イベント、Gene Ontologyに関するプロファイリングを行い、フェノタイプの変化が顕著でない比較的低用量の化合物の毒性予測に有用であることが示唆された(厚生労働科学研究費)。

(8) 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、明暗往来試験、高架式十字迷路試験、驚愕反応試験、恐怖条件付け試験、プレパルス驚愕抑制試験、ケージ内活動量測定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、化学物質暴露による脳高次機能への影響についての解析を実施した。

(9) 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、複数種の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するとともに脳構造解析を実施した。

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ラジオールがこの外脳症発生を亢進すること、及び薬酸投与によって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18年度は神経管閉鎖前後の胎生7.5日および9.5日の胎仔における網羅的遺伝子発現解析を継続して進めた。

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なうとともに、種々の核内受容体の発現パターンを明らかにした(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13.5、14.5、15.5日齢のマウス胎児の口蓋を対象にマイクロアレイ解析を実施した結果、Cyp1a1、Ahrr、Cyp1b1、TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase(Tiparp)等のTCDDにより誘導されることが知られている遺伝子が対照群に比較して顕著に増加し、胎児口蓋がTCDDの標的部位であることが遺伝子レベルでも確認された。また、細胞増殖の制御に関与するCDKインヒビターや血管形成阻害因子の増加も見られ、口蓋裂との関連が強く示唆される結果が得られた。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、TCDDの影響は明らかではなかった。TCDD単回投与マウス肝のマイクロアレイデータを対象に癌関連遺伝子の変化を検索した結果、癌抑制作用が示唆されているTIP30をTCDDが顕著に誘導することを明らかにした。

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。Mesp2が欠損した場合に、Mesp1の発現レベルが上昇し、体節形成異常、パターン形成異常の多くが部分的に回復することがわかった。またMesp2の発現領域でlunatic fringeを発現するだけでは、体節境界の形成は起こらないことが示された。さらにDhl1遺伝

子座にDII3をロックインしたマウスを作製し、解析を開始した。

(2) マウスのトランスジェニック胚や生化学的手法を用いて、遺伝子発現制御に関わるゲノム上の小配列(エンハンサー)の同定と解析を行った。Mesp2遺伝子発現に必須である転写因子Tbx6の抗体を作製し、免疫染色、クロマチン免疫沈降等の実験で良好な結果を得た。

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、モデル催奇形性物質としてShhシグナル阻害剤サイクロパミンを妊娠マウスに投与した際の、胚における網羅的遺伝子発現変動解析を実施した。その結果、むしろ別のシグナルカスケードに影響を与えていることが示唆された。

## 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として、マウス胎児脳発達に伴う遺伝子発現変化のデータベースを構築した。このデータベースを元に、胎児神経幹細胞に化学物質を暴露させた際の影響を検討する目的で、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) 「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継続実施した。記憶障害を引き起こすことが知られているDomoic acid (DA)が、成人期投与より子ども期投与の方が、認知障害の程度が激しく、かつ多動を伴う行動変化を引き起こすことが明らかとなった。また、DAの脳に対する影響を網羅的遺伝子発現解析により調べた。

(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、「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)の分担研究として脳形成・発達過程における神経伝達物質シグナルの外因性かく乱による脳障害に関する研究を実施した。特に胎生期および子ども期マウスへのドーモイ酸暴露による神経系への影響について検討した。

## 4. 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(文部科学省・国立機関原子力試験研究費, 厚生労働科学研究費, 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、前駆細胞に局限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。ここでは網羅的遺伝子発現解析法を用いて、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遺伝子発現変化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捉えることにより、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。ここでは障害機構のなかでも酸化的障害に注目し、放射線为例に照射後の遺伝子発現プロファイルの解析を進め、各群を構成する個別別のプロファイルを主要因解析(PCA)することで照射線量毎のクラスターとして分離すること、この分離にはgene ontology解析から酸化的ストレス関連分子が寄与することなどを見出した。

2) 造血幹細胞維持機構/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(文部科学省・国立機関原子力試験研究費, 学振科研補助 基盤研究C)

細胞間連絡を司るギャップ結合分子、コネクシン(Cx)は、多細胞生物における増殖・分化やアポトーシスの制御、電解質や代謝バランスの同調、など様々な細胞の恒常性維持制御に寄与する。上皮細胞系並びに間葉系充実組織での発現が知られる反面、造血前駆細胞における知見は乏しく、Cx43における造血支持細胞との結合が知られるのみである。ここでは、新たにCx32の造血前駆細胞特異的な発現を発見し、さらにこのものの、造血維持・白血病抑制作用を、Cx32欠失マウスを用いることにより明らかにした。また、BUUV法やセル・ソーターを用いた造血幹細胞動態解析により、Cx32は造血幹細胞動態に抑制的に機能していることを明らかにしつつある。

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, HS委託研究)

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ニン(Trx)、異物代謝関連分子としてのアリア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Trx過剰発現動物における生体応答遺伝子態様を検討し、野生型動物で検出されなかった。野生型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。更に、異物代謝シグナルと活性酸素種消去系シグナルの関連を示唆する結果が出たことに基づいて、これに重点を置き、未熟造血幹細胞分画を含む、造血組織での酸化的ストレス下における発現遺伝子の解析を進めている。

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．18年度においては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継続した．

## 薬 理 部

部 長 中 澤 憲 一

### 概 要

平成18年4月1日付けで中澤前第二室長が薬理部長に昇進した．

平成18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，薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究，および医薬品の中枢性副作用回避に関する基礎的研究に関する薬理学的研究を行った．

行政協力の面では，昨年に引き続き，新医薬品の承認審査，農薬のADI決定のための作業，新規及び既存化学物質の安全性評価，GLP評価などに協力した．その例として，（独）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中澤部長，小澤室長及び紅林室長が薬事・食品衛生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農薬専門調査会専門委員会には中澤部長および小澤室長が協力した．厚生労働省，環境省，および経済産業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，（独）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の評価には中澤部長が協力した．

人事面では，また，小泉第一室長が平成19年1月1日より山梨大学医学部教授，小澤第三室長が平成19年4月1日より岩手医科大学教授として転出した．非常勤職員として新井晶子氏が平成18年10月より採用され，また，平成19年3月をもって，酒見和枝氏が退職した．

薬理部員の海外出張としては，短期の海外出張として，中澤部長がICHシカゴ会議（M3部門;10月23 -26日）に出席した．紅林第四室長はハンガリー・ブダペスト市で開催された第16回マイクロソームと薬物代謝についての国際シンポジウム（9月3日-9月7日）に参加し，「ラット単離肝細胞におけるアクリルアミドからグリシダミドへの代謝と細胞毒性」について発表した．宮島主任研究官は，平成19年3月24日-31日，アメリカシャーロットにおいて開催された，第46回アメリカトキシコロジー学会年會に出席し，ヒト肝由来細胞株におけるCYP分子種の遺伝子発現制御機構についての研究成果を発表した．小泉第一室長は，フェラーラ（イタリア）で開催された第8回国際アデノシン・ATPシンポジウムに参加し，「ATPによるアストロサイト-血管周皮細胞コミュニケーション」の演題で発表を行った（5月23日-6月2日）．小澤第三室長は第1回アジア太平洋薬物動態学会ミーティング（韓国・済州島;5月24日-5月27日）に出席し，薬物動態能の人種差と医薬品開発に関して講演を行った．石田主任研究官は第1回アジア太平洋薬物動態学会ミーティング（韓国・済州島;5月24日-5月27日）に出席し，肝細胞の三次元培養系に関する発表を行った．小澤第三室長は第16回マイクロソームと薬物酸化的代謝に関する国際シンポジウム（ハンガリー・ブダペスト市;9月3日-9月7日）に参加し，日本人に認められるCYP2D6遺伝子多型に関する講演を行った．佐藤主任研究官は北米神経科学学会2006（米国，アトランタ市;10月13日-18日）に参加し，レトロウイルスを用いた脳のプロジェクター細胞についての発表を行い，また，ウイルス実験に関する研究打ち合わせとして，米国ニューヨーク市に出張した（10月18日-21日）．大久保技官も北米神経科学学会に出席し，「リボポリサッカライドによるラットアストロサイトのP2Y受容体機能変化」について発表を行った．小島第五室長は代替法に関し，1) 5月10日-5月13日 韓国毒科学会（大邱）において招待講演，2) 10月17日-10月21日 第2回北京実験動物科学国際フォーラムにおいて招待講演（中国，北京），3) 10月31日-11月5日 CAAT25周年シンポジウムへの招待参加による国際交流（米国，ボルチモア），4) 11月28日-12月2日 米国SACATM（Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods）会議における講演（米国，ノースキャロライナ州，リサーチトライアングル）を行った．

その他の特記事項として，小島第五室長は第20回日本動物実験代替法学会（東京）においてゴールデンプレゼンテーション賞を受賞し，また，米国SACATMのメンバーとして登録された．簾内主任研究官は毒性QSAR開発プロジェクト（仮称）に11月より参加している．

## 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

不死化ヒト肝実質細胞を三次元高密度培養し、薬物代謝・動態関連遺伝子の発現及び細胞機能の変化を検討した。ヒト肝癌由来細胞の三次元高密度培養を継続し、CYP3A4以外の薬物代謝・動態関連遺伝子の発現及び機能変化の機構を検討した。各種ヒト肝初代培養細胞の薬物代謝酵素誘導能を解析した。新規CYP発現系の薬物代謝能を測定した。慢性C型肝炎患者の肝薬物動態関連遺伝子発現と病態との関連の調査を継続し、新たに、CYP3A4, NTCP, OATP-Cの発現低下を見出した。(委HS)

(2) 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

作成したガイドラインに従って安全性薬理試験を進める上での問題点を探った。(厚生労働科学研究費)

(3) 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ニコチン様アセチルコリン受容体に対する非ゲノムの作用を検討した。(厚生労働科学研究費)

(4) 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

LLNA-DA法とLLNA-BrdU法の皮膚感作性試験代替法としての妥当性を多施設バリデーションで検討した。また、光毒性試験代替法の改善されたプロトコールについて検討し、必要があった場合には簡便なバリデーションを行った。(厚生労働科学研究費)

(5) 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

3次元培養条件が確立された細胞について、リファンピシン以外のCYP3A4誘導剤による遺伝子発現プロファイルの変化を調べる。薬物代謝動態関連遺伝子とヒストン修飾やDNAメチル化との関連についてHepG2以外の細胞について調べる。(厚生労働科学研究費)

(6) 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

アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたイオン・チャンネル型ATP受容体に対するフラーレンの作用を検討した。(厚生労働科学研究費)

2. 医薬品等の中核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、分子メカニズムには、C線維のメカノセンサーの感受性亢進が関与するが、このメカノセンサーの実態とその感受性亢進メカニズムを明らかとした。(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/P2Y1受容体刺激により、酸化ストレスに対して抵抗性を獲得したアストロサイトが、ニューロンの障害に対してどのような作用を呈するかを明らかとした。(文部科学省科学研究費)

(3) ATPセンサー P2受容体-メカノセンサー相互作用による情報制御に関する研究

ミクログリアのP2Y6受容体が死んだ神経細胞やその破片を貪食によって排除する脳内センサーとして働いていることを明らかとした。(文部科学省科学研究費)

(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

アストロサイトの可塑的变化が、シナプス伝達の効率に果たす役割を明らかとした。(文部科学省科学研究費)

(5) アストロサイトのエストロゲン膜受容体を介したエストロゲンの脳神経機能調節機構の解明

Xenopus oocyte に L-gluトランスポーターを強制発現させトランスポーター電流を記録するという実験系を立ち上げた。タモキシフェンおよびその類縁化合物がエストロゲン同様 mER $\alpha$  を介して L-glu トランスポーターを阻害することを見いだした。(文部科学省科学研究費)

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

モデルペプチドとリガンドとの相互作用についてコンピュータを用いてシミュレートし、モデルを提案した。(一般試験研究費)

(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

アゴニスト、アンタゴニストなどのリガンドの種類とタンパク質像の変化を観察した。(厚生労働科学研究費)

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

PrometryneおよびAmetryneのラット肝細胞培養液中にグルタチオン抱合に由来する代謝物を確認した。(一般試験研究費)

(2) ライフステージに対応したアクリルアミドの体内動態の特性に関する検討

幼若雌性ラットに14C-アクリルアミドを経口投与し尿糞呼気への排泄ならびに体内動態を検討した。(厚生労働科学研究費)

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) 化学物質曝露がヒト肝細胞の薬物代謝誘導機能に及

## ばす影響

食品添加物等の化学物質曝露による、ヒト肝細胞における薬物代謝酵素誘導関連遺伝子の変動について検討した。(一般試験研究費)

### (2) 化学物質の発生毒性に関与する分子の同定

プロテオミクス解析により、セレンへの曝露により培養ラット胚において発現に変化の認められるタンパクを同定した。ラット胚本体および卵黄囊膜のプロテオームの比較によりそれぞれに特異的に発現するタンパクを同定した。(一般試験研究費)

## 6. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

### (1) 遺伝子コピー数多型に基づく薬物動態関連遺伝子の個人差解析

ヒトゲノムDNAに存在する遺伝子コピー数多型のデータベースを薬物動態関連遺伝子を中心に整理し解析した。その結果に基づき、遺伝子コピー数多型を測定するためのプローブの設計を行った。(文部科学省科学研究費)

## 7. 医薬品の中樞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

免疫抑制剤及び非ステロイド性抗炎症薬の病態時での作用を評価するin vitro BBB病態モデルを作成した。病態時のBBB機能障害機序にアストロサイト及び血管周皮細胞から産生・放出されるMMP-9が関与していることを明らかとした。(厚生労働科学研究費)

## 病 理 部

部長 西川 秋 佳  
前部長 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、動物発がんモデルに関する研究、発がん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19年3月31日付けで広瀬雅雄部長が定年退職し、内閣府食品安全委員会委員に就任した。また、渋谷淳第二室長が退職し、東京農工大学大学院共生科学技術研究院准教授として着任した。平成19年4月1日付けにて広瀬、渋谷両博士を客員研究員として迎え、引き続き研究協力を仰ぐこととなった。一方、平成19年4月1日付けで西川秋佳第一室長が病理部長に就任し、平成19年6月1日付けで梅村隆志主任研究官が第一室長に昇進

した。更に、平成18年5月1日付けで高橋美和研究員が着任した。また、平成18年8月20日付けで非常勤職員の蓮村麻衣が退職し、平成19年4月1日付けで森川朋美、前田真智子、木島綾希及び伊勢山紀世佳が採用された。一方、日本食品衛生協会リサーチレジデントの禹桂炯博士が平成18年6月5日付けで退所した。また、平成18年6月16日付けで賃金職員の高木富貴子が退職し、平成18年9月1日~11月17日まで亀田成彬が、平成18年11月1日~平成19年3月28日まで岡村真吾が、平成19年1月1日~3月14日まで河村裕子が勤務した。

短期海外出張として、西川秋佳第一室長は、イタリア・ローマで開催された「第67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18年6月26日~6月29日)。また、渋谷淳第二室長は、フランス・リヨンで開催された「国際がん研究機関 (IARC)、ヒト発がんリスク評価に関する科学者ミーティング」に参加し、討議を行った(平成18年6月14日~21日)。さらに、今井俊夫第三室長ならびに梅村隆志主任研究官は米国・シャーロットで開催された第46回米国トキシコロジー学会(平成19年3月25日~3月29日)に出席し、発表および討議を行った。

## 研究業績

1. 食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理に資する総合研究(厚生労働科学研究費補助金)

1) アクリルアミドの乳幼児期投与による発がん性及びばす影響を検討するための予備実験として、アクリルアミドをラットの出生直後から12週間投与した結果、精巣及び心毒性の可能性を示す所見が得られた。乳幼児期投与による多臓器中期発がん性試験法を用いた実験を開始した。

2) ラットにおけるアクリルアミドの妊娠・授乳期曝露による神経および精巣毒性を病理組織学的に検討した結果、母動物では神経障害が確認されたが、児動物では体重低値が認められたものの、神経・精巣毒性作用は確認されなかった。

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、肝・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、他の全身諸臓器における発がん性の検索を継続するとともに、トウガラシ色素、レバミゾール、塩化マグネシウム、N-アセチルグルコサミン、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ツヤプリシンの試験が終了し、没食子酸についてはラット90日間反復投与毒性試験および1年間投与の慢性毒性試験を終了し、

病理組織学的検索を開始した。

3. 既存添加物の慢性毒性や発がん性に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

1) トコトリエノールのラット発がん性試験の病理組織学的検索を開始した。

2) アカネ色素によるラット腎発がん性に酸化ストレスの関与する可能性が示唆され、アカネ色素の腎発がん過程早期にみられた変化の出現にルシディンが関与する可能性は低いことが見出された。

3) アカネ色素投与早期に認められた腎皮質の変化 (近位尿細管上皮細胞の空胞変性, 好塩基性変性) は、アリザリンとルシディン配糖体により誘発され、その発現に酸化ストレスが関与すること、髄質の尿細管変化 (核の大小不同, 細胞増殖活性亢進) はルビアディンに起因し、ルビアディンの直接的DNA損傷がアカネ色素の腎発がんに関与することが示唆された。

4. 食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究 (厚生労働科学研究費補助金)

1) 亜硝酸とカテキン併用投与による前胃発がん促進作用への酸化ストレスの関与を検討した結果、酸化DNA損傷が誘発され、その関与の可能性が示された。

2) DHPNでイニシエーション処理した逆流性食道炎モデルラットを作成し、亜硝酸とアスコルビン酸の併用投与による食道発がん修飾作用を検討した結果、そのプロモーション作用が明らかとなった。

3) ラット二段階発がんモデルを用いて、亜硝酸とアスコルビン酸の併用投与による前胃発がんイニシエーション作用を検討した結果、そのイニシエーション作用は明らかとはならなかった。

5. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

ニバレノールの90日間反復投与毒性試験の評価を終了した。血液学的検査で雄の100 ppmおよび雌の6.25 ppm以上で白血球数減少が用量依存性に認められ、組織学的変化は雌雄の100 ppmで造血・免疫系臓器, 下垂体, 雌性生殖器官を中心に観察された。

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

1) スルファジメトキシンによるラット甲状腺二段階発がんモデルにおいて、腫瘍化形質獲得関連候補遺伝子についてリアルタイムPCRによる発現レベルの検証と免疫染色による発現局在解析を行った結果、腫瘍の進展過程にはcyclinB1およびcdc2の発現増加による増殖活性の増強, Pvr13の発現減少による細胞間接着の消失, ceruloplasminの発現増加による細胞内ホメオスタシスの変動の関与が示唆された。

2) ラット二段階肝発がんモデルを用いて、フェンベン

ダゾールによる発がんプロモーションの早期に特異的に変動する遺伝子群を同定し、リアルタイムPCRによる発現レベルの検証と免疫染色による発現局在解析を行った結果、GST-P陽性細胞巣の中に、transferrin receptor, Nr0B2, TGF  $\beta$  RIの共発現・発現増強を示すものが見出され、前がん病変の多様性が腫瘍への進展過程に関与する可能性が推察された。

3) ジサイクラニルをB6C3F1系gpt deltaマウスに投与して、肝臓における細胞増殖活性並びに導入遺伝子変異体の変異スペクトラムを解析した。

7. 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 (厚生労働科学研究費補助金)

1) ラット甲状腺二段階発がんモデルを用いて、コウジ酸により形成された腫瘍特異的プロファイリングを行った結果、コウジ酸による腫瘍進展過程には、鉄や銅の輸送亢進, IL-6が関与する補体の活性化, がん抑制作用の破壊やがん遺伝子の活性化の関与する可能性が示唆された。

2) ラット二段階発がんモデルを用いて、フェノバルビタールによる発がんプロモーションの早期に特異的に変動する遺伝子群を同定し、リアルタイムPCRによる発現レベルの検証と免疫染色による発現局在解析を行った結果、GST-P陽性細胞巣の中に、transferrin receptor, Nr0B2, TGF  $\beta$  RIの共発現・発現増強を示すものが見出され、前がん病変の多様性が腫瘍への進展過程に関与する可能性が推察された。

8. 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 (厚生労働科学研究費補助金)

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、離乳時での脳海馬でのマイクロアレイ解析により、脳障害指標候補遺伝子としてニューロンのマイグレーション等の発達に関連する遺伝子を多数見出した。また、脳梁におけるマイクロアレイ解析による白質障害指標の探索を行った結果、ミエリン形成や細胞移動に関連する遺伝子を多数得た。

2) 臭素化難燃剤のうちデカブロモジフェニールエーテル (DBDE) のラット周産期暴露実験を行い、暴露児動物の暴露終了時での海馬 (皮質) と白質のそれぞれに特異的なマイクロアレイ解析を行った結果、白質では抗甲状腺剤暴露例と共通に変動する遺伝子を多数見出したが、海馬では殆ど見出されなかった。

3) 臭素化難燃剤のヘキサブロモシクロドデカン (HBCD) のラット周産期暴露実験を行い、暴露児動物の発達障害を検討したところ、成熟後での検索により、白質形成の障害を高用量で認めた。

4) DBDEの乳幼児期投与による多臓器中期発がん性試

験法において、甲状腺及び腎臓における発がん感受性の低下を示唆する結果が得られた。次いで、プロピルチオウラシルとHBCDの幼若期暴露発がん性を検討する実験を継続し、抗甲状腺作用のある過塩素酸カリと臭素化難燃剤のテトラプロモビスフェノールA (TBBPA) の幼若期暴露発がん性を検討する実験を開始した。

9. 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 (文部科学省科学研究費)

無毒性量での合成フラボノイド誘導体混餌投与の結果、2-nitropropane高用量では酸化ストレスの抑制効果が一部認められたが、低用量では有意な差は認められなかった。

10. 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を目的として、メチル化配列特異的なマイクロアレイを用い、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、投与する発がん物質、非発がん物質の種類を増やして検討した結果、物質カテゴリー内で共通するプロファイルは得られなかった。

11. 個体レベルにおける多段階発がんに関する研究 (一般試験研究費)

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り誘発される被膜浸潤機序に対して、活性型ビタミンD3であるカルシトリオールによる抑制作用を見出した。

12. 酸化的ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究 (内閣府食品健康影響評価技術研究)

臭素酸カリウムを雌雄の*gpt delta*ラットに飲水投与し、同時に種々の抗酸化物質を与えた結果、アスコルビン酸の投与により酸化的DNA損傷が有意に抑制されたが、*in vivo*変異原性への影響は明らかとはならなかった。

13. 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究 (厚生労働省がん助成金)

1) ラット大腸中期発がん (DMH-DSS) モデルにおけるスルファサラジンの発がんプロモーション作用のメカニズムを明らかにする目的で、免疫組織化学及びリアルタイムRT-PCR法による検索を行った結果、iNOS mRNA及び蛋白発現の上昇を伴う炎症の増強によることを明らかにした。

2) ハムスター中期睪発がんモデルを用いて、ダイコンの成分であるMTBITCの投与実験を終了し、病理組織学的検索を開始した。

14. 食品添加物等の新機能性に関する研究 (創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

ラット中期大腸発がん (DMH-DSS) 試験法を用いて、既存添加物のイソクエルシトリンについて発がん抑制効

果の有無を検討した結果、明らかな作用を認めなかった。

15. 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 (一般試験研究費)

PhIPのマウス肝に対する発がん性を検討するため、肝発がんプロモーターを投与する二段階発がん実験を終了し、病理組織学的検索を開始した。

16. 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 (一般試験研究費)

酸化的DNA障害の修復に対するp53の関与を、*p53*遺伝子欠損*gpt delta*マウスを用いて、ペンタクロロフェノール投与で惹起される8-OHdGレベル上昇ならびに突然変異誘発性に対する*p53*遺伝子欠損の影響を検討した。マウス肝の8-OHdGの上昇は遺伝子型にかかわらず用量依存的に増加したが、突然変異誘発性に、遺伝子型、用量に依存する変化は認められなかった。

## 変 異 遺 伝 部

部 長 林 真

### 概 要

前年度に引き続き、研究面では、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基礎的研究、化学物質による遺伝毒性の構造活性相関に関する研究を行った。

2006年6月に横浜で開催されたICHの安全性に関するブレインストーミング会議において、遺伝毒性S2の見直しが決定され、厚生労働省がそのレポートを努めることが決定された。それを受けて、11月に米国シカゴにおいてEWGの会合が開催され、基本方針が決定された。既存のS2AとS2Bを合体させて一つのガイダンスにすること、*in vitro*試験における陽性率が非常に高く、それらの一部は安全性評価にとって意味の薄いものであるとの理解、また、動物愛護の観点から3Rを考慮すること、が確認された。現在、2007年5月のブリュッセル会議での議論をふまえてガイダンスの改訂作業中である。一般工業化学物質に関しては、化審法改正の見直しが迫っており、今後の安全性に関する評価体制についての議論が始まった。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おり、その一環として平成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、また、構造活性相関に関しては、第2期として平成18年度からは「化学物質リスク評価におけ

る(定量的)構造活性相関((Q) SAR)に関する研究を開始した。これまでの研究成果として、化審法の調査会において、参考資料としてではあるが、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を確立した。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切断領域の塩基特異性、DNA修復機構の細胞周期依存性、p53による修復の安定化機構を明らかにした。また、この系でDNA二本鎖切断の多くは完全に修復されることが観察され、DNA損傷による突然変異の発生には閾値が存在することが証明された。これらの研究成果を第36回欧州環境変異原学会、キーストーンシンポジウム等で発表した。また、遺伝毒性の指標の一つである小核の誘発機構について、ライブセルイメージング技術を導入し、解析を行った。核、チュブリン、中心体等が蛍光発光するトランスジェニック細胞を開発し、細胞分裂期に生じる小核の可視化、及びビデオでの撮影に成功した。今後、各種遺伝毒性物質によって誘発される小核の特徴について解析を進める予定である。

(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、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もとに共同研究を立ち上げ、これまで40種類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。もう一つの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、極小面積内にスフェロイド状に3次元培養することにより薬物代謝能が上昇することを見いだした。この方法を利用した新たな試験法の開発が期待できる。なお、これらHS受託研究試験は平成18年度をもって終了した。遺伝子損傷試験としてコメット試験が注目されている*In vitro*コメット試験の簡便化、ハイ・スループット化を目指して、ヒトリンパ球細胞を用いたコメット試験法の開発と、バリデーションを行った。*In vitro*コメット試験の結果はエームス試験の結果とよく相

関し、遺伝毒性試験法として利用できるだけでなく、試験条件(温度、pH)の違いによるコメット泳動のパターンから化学物質の特徴を知ることができるため、メカニズムの解析にも有効であることがわかった。また、新たな遺伝子突然変異の検出法としてDNAチップによるComparative Genomic Hybridization (CGH)を用いて、欠失領域の全ゲノムの網羅的解析方法を確立した。この方法を用いて、放射線によって誘発されるヒト細胞中での欠失領域のホットスポット、サイズ、特徴などを明らかにした。これらの研究成果は日本環境変異原学会第35回大会で発表された。

(3)に関しては、*in vitro*ヒト型試験系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。昨年度に引き続き、社会的に関心が高い、アクリルアミド・グリシダミド(食品中発生物質)、臭素酸カリウム(食品添加物)、カーボンナノチューブ・酸化チタン(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。

(1)に関しては、クロスオーバー研究の3年度目として、化学物質と放射線の複合影響について *gpt delta*マウスを用いて検討を進めた。タバコ特異的なニトロサミンNNKが $\gamma$ 線による欠失変異を抑制する機構を明らかにするため、欠失変異体の分子解析を行い、NNK処理の有無に関わらず、欠失変異体には接合部位に短い相同配列を持つものと、相同配列を持たないものがあることを明らかにした。この結果から、 $\gamma$ 線によって誘発される欠失変異体はDNA鎖の切断に基づく非同組換えの結果生じたものであることを示唆した。またNNK処理は、何らかの機構で非同組換えを抑制する可能性が示唆された(文部科学省原子力試験研究費クロスオーバー研究)。また喫煙と食品成分の複合影響について検討するため、NNKが誘発する突然変異に対するノビレチンの化学予防効果について、*gpt delta*マウスの肺における遺伝毒性を指標に検討し、NNKが誘発する遺伝毒性をノビレチンが抑制する結果を得た。この成果は第65回日本癌学会学術総会で発表した(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、PhIPを用いて検討した結果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）。

(2)に関して、DNA損傷の乗り越えに関与するマウスDNAポリメラーゼ $\kappa$ の活性中心部にあるアミノ酸をアラニンに置換したマウスES細胞を樹立した。この細胞をもとに、DNAポリメラーゼ $\kappa$ の活性を消失した*gpt delta*マウスを樹立する（HS財団受託研究費）。またプリン酸化修飾を主に修復する酵素Fpgグリコシラーゼとピリミジン酸化修飾を主に修復するEndoIII/EndoVIIIグリコシラーゼそれぞれまたは両方を不活化したサルモネラ株を作製した。これらの株を用いることでプリン、ピリミジンの酸化修飾を識別できるかを検討した。結果については日本環境変異原学会第35回大会で発表した（厚生労働省がん研究助成金）。

(3)に関して、ヒトDNAポリメラーゼ $\kappa$ の構造と機能について検討するため、112番目のチロシンをアラニンあるいはバリンに変えた変異体（Y112A, Y112V）を作製し、その損傷乗り越え活性に対する影響を検討した。Y112A, Y112VはDNA上のベンツピレン付加体を野生型と同程度かそれ以上の効率で乗り越えたが、チミングリコールの損傷乗り越え活性は大きく減弱していることを明らかにした（文部科学省科学研究費補助金）。*in vitro* gap filling assayの手法を用いてヒトDNAポリメラーゼ $\eta$ が酸化ヌクレオチドの誤った取り込みにより、ピリミジンの1塩基欠損や長い欠失を誘発することを明らかにした。成果については、第79回日本遺伝学会大会で発表した（HS財団受託研究費「国際共同研究事業」）。この他に、突然変異を細胞の表現型に依存せずに検出する手法（random mutation capture, RMC法）をヒト細胞DNAとバクテリアのDNAを用いて検討した（厚生労働省科学研究費および文部科学省科学研究費補助金）。

人事面では、平成19年3月31日にヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデントの高島良生が退所した。4月1日より協力研究員として新見直子、片淵淳を受け入れた。

短期海外出張としては、林部長は平成18年4月25日から29日までイタリアへ出張し、イスプラのJRCで開催された*in vitro*ほ乳類培養細胞を用いる試験系に関するシンポジウムにおいて講演を行った。林部長は5月9日から13日までイタリアへ出張し、ECVAMで開催された細胞形質転換試験のバリデーションマネジメント会議に出席した。林部長は再び6月7日から10日までイタリアへ出張し、OECD（経済協力開発機構）主催の（Q）SAR

Ad Hoc 会議に出席し、OECDの（Q）SAR Application Toolboxに関する議論を行った。林部長は6月18日から20日まで中国に出張し、第4回アジア毒性学会に参加し、*in vitro*試験の陽性結果の解釈とフォローアップ試験に関する講演を行った。引き続き林部長は6月20日から24日まで米国に出張し、ILSI/HESIが主催するワークショップに組織委員の一員として参加し、*in vitro*試験の陽性結果の解釈を中心に討議を行った。能美室長は6月29日から7月8日まで出張し、スウェーデン、カロリンスカ研究所で招聘講演を行い、共同研究について議論した後、チェコ共和国プラハにて開催された第36回欧州環境変異原学会にて招聘講演を行った。本間室長およびグルーズ主任研究官は7月1日から8日までチェコ共和国へ出張し、第36回欧州環境変異原学会にてポスター発表を行った。山田主任研究官は7月1日から12日まで出張し、同学会にてポスター発表を行ったのち、イタリアの国立衛生研究所で招聘講演を行い、共同研究者であるBignami博士と討論した。増村主任研究官は、9月1日より米国・シアトルに長期出張し、システムズバイオロジー研究所（Institute for Systems Biology）にて研究に従事している（平成19年8月31日帰国予定）。本間室長は9月11日から17日までドイツへ出張し、ハンブルグで開催された国際会議DNA Repair 2006に出席し、p53による遺伝的安定化機構に関する研究発表を行った。能美室長は9月15日から22日までカナダに出張し、第37回米国環境変異原学会評議委員会に出席するとともにポスター発表を行った。林部長は9月16日から23日までカナダに出張し、第37回米国環境変異原学会に参加し、遺伝毒性の構造活性相関に関する発表を行った。林部長は10月2日から7日まで米国に出張し、OECDと米国EPAが主催した細胞形質転換試験に関する専門家会議に出席し、試験系評価のための総説について討議を行い、10月15日から18日まで台湾に出張し、台北で開催されたGLP研修会において講演を行った。林部長は10月23日から11月5日まで米国に出張し、シカゴで開催されたICHに出席し、S2 EWGのラポータを努めた。引き続き、ボルチモアで開催されたCAAT主催のシンポジウムに出席すると共に、平成19年8月に東京で開催される第6回国際代替法会議の組織委員会を開催した。能美室長は10月22日から26日まで中華人民共和国に出張し、北京で開催された第20回CODATAにて招聘講演を行った。本間室長は10月23日から28日まで米国へ出張し、シカゴで開催されたICH国際会議の遺伝毒性専門家委員会に出席し、遺伝毒性試験ガイドラインの改訂作業に参加した。本間室長は平成19年1月6日から14日までインドへ出張し、コインバトールで開催された第32回インド環境変異原学会、健康と環境管理のバイオマーカーに関する国際会議に出席し、環境因子による突然変

異誘発機構に関する招聘講演を、また1月17日から24日までは米国へ出張し、コロラド州ブレッケンリッジで開催されたキーストーンシンポジウム（ゲノム不安定性と修復）に出席し、p53によるDNA2本鎖切断修復機構に関する研究発表を行った。林部長は1月22日から28日まで英国およびフランスに出張し、Lhasa研究所において構造活性相関プロジェクトの研究打ち合わせを行うと共に、Covance研究所を訪問し、IWGT等に関する打ち合わせを行った。引き続き、パリのOECDを訪問し、遺伝毒性のTG 47Xシリーズの更新について提案と意見交換を行った。山田主任研究官は2月3日から2月10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（哺乳類DNA修復）にてポスター発表を行った。林部長は2月19日から24日まで米国に出張し、クリーブランドのマルチケース社を訪問し、構造活性相関プロジェクトの研究打ち合わせを行うと共に、ワシントンDCにてILSI/HESIの組織委員会に出席した。本間室長は3月24日から30日まで米国へ出張し、ノースカロライナ州シャーロットで開催された第46回米国毒科学会に出席し、臭素酸カリウムの遺伝毒性誘発機構に関する研究発表を行った。林部長は3月27日から31日までフランスに出張し、OECDのWNT会議に出席し、今後の試験ガイドライン等に関する計画を討議した。

#### 研究業績

##### 1. 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

モデル化学物質および食品関連物質としてアクリルアミドについて低用量域での小核誘発性をフローサイトメータを用いて検討した。その結果、統計学的な評価を行うに当たって、細胞を単位とするか動物個体を単位とするかによって、評価が異なることが判明した（食品健康影響評価技術研究）。

##### 2. 食品添加物等における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究

DNA修復能を欠損したバクテリア株を用いて、遺伝毒性の閾値形成に及ぼすDNA修復の寄与について検討した（厚生労働科学研究費）。

##### 3. ハイ・スループットヒト型遺伝毒性試験系の開発

DNAポリメラーゼ $\kappa$ のDNAポリメラーゼ活性を不活性化させたES細胞を樹立した（HS財団受託研究費）。

##### 4. 個体レベルでの発がんの予知と予防に関する基盤的研究

タバコ特異的なニトロサミンNNKによるマウス肺での突然変異誘発に対するノビレチンの抑制効果について検討した（厚生労働省がん研究助成金）。

##### 5. 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

酸化ピリミジンの修復に関わるEndoIII/EndoVIIIグリコシラーゼを欠損させたバクテリア試験菌株を作製した（厚生労働省がん研究助成金）。

##### 6. 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、PhIPによる変異誘発に対する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）。

##### 7. 国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性および安全性評価等に関する研究

異数性誘発物質をモデル化合物として、ヒトリンパ芽球細胞株TK6、WTK-1での染色体の異数性、および倍数性誘発性の検出能力をバリデーションした（厚生労働科学研究費）。

##### 8. 化学物質リスク評価の基盤整備におけるトキシコゲノミクス利用に関する研究-反復暴露影響および多臓器関連性（発達過程を含む）に重点を置いた解析研究-

遺伝毒性物質、もしくは非遺伝的毒性物質をマウス投与し、それぞれの化合物に特異的に発現の亢進、抑制が見られる遺伝子群を同定し、そのメカニズムを明らかにした（厚生労働科学研究費）。

##### 9. DNA塩基配列変化を直接検出する遺伝毒性試験法の開発

DNA上の塩基配列変化を直接検出する手法（Random Mutation Capture, RMC法）を、ヒト細胞DNAを用いて検討した（厚生労働科学研究費）。

##### 10. 環境中の発がんおよび発がん抑制要因の検索とその作用機構の解明に関する研究

ヒトDNAポリメラーゼ $\eta$ が効率よく酸化dNTPを取り込むことを明らかにした（厚生労働科学研究費）。

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

より有用性の高い3次元培養ヒト肝細胞系を確立し、細胞毒性、遺伝毒性試験システムを構築することに成功した（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に関する研究

ヒト細胞、ヒト代謝系からなるヒト型試験系を用いて齧歯類動物発がん性を示さない遺伝毒性物質を中心に試験し、それら化学物質のヒトに対する安全性の評価を行った（HS財団受託研究費）。

##### 13. 遺伝毒性物質の閾値形成におけるトランスリジョンDNA合成の役割に関する研究

ヒトDNAポリメラーゼ $\kappa$ によるDNA上のペンツピレン付加体の乗り越えに関する活性について、野生型蛋白

質と変異型蛋白質について比較検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

14. 化学物質の作用を勘案した放射線生物影響評価法の開発に関する研究

タバコに含まれるニトロサミンNNKと $\gamma$ 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）。

15. 酸化ストレスを介したゲノム不安定性誘発機構に関する基盤的研究

酸化ヌクレオチド三リン酸をYファミリーDNAポリメラーゼが取り込むことで誘発される突然変異のスペクトルを検討した。（HS財団受託研究費）。

16. 超低線量放射線により誘発される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

開発したDNA二本鎖切断のモデル細胞系を用いて、相同組換え型修復に関与する遺伝子群の機構解析を行った。この系を用いて、哺乳類細胞での組換え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）。

17. 突然変異のスペクトラムを指標にゲノム不安定性を推測する環境モニタリングの研究

RMC法を、バクテリアDNAを用いて検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

18. 食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理に資する総合研究

ほ乳類でのアクリルアミドの代謝系を検討したところ、CYP2E1以外の代謝酵素の重要性が示唆された（厚生労働科学研究費）。

19. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関する基盤研究

ほ乳類培養細胞からなる遺伝毒性試験系を用いて、ナノ粒子からなるフラーレン、酸化チタンの*in vitro*遺伝毒性を評価した（厚生労働科学研究費）。

20. 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。一般毒性試験の*in silico*評価法の改良を行った。本年度は主として構造によるグループ化を含め、肝毒性の予測の可能性について検討した（厚生労働科学研究費）。

21. 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

昨年度に引き続き、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、検討成果を参考にして、モデル化合物群の分類を行った（厚生労働科学研究費）。

## 総合評価研究室

室長 江馬 眞

### 概要

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

本年度は前年度に引き続き、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、新生児動物における毒性影響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平田睦子博士が採用され、また、東京農工大学 原田友昭氏を平成18年10月より研究生として受け入れた。

海外出張としてはOECD関連で、江馬室長が「第23回高生産量化学物質初期評価会議」（平成18年10月、韓国 済州島）、「第24回高生産量化学物質初期評価会議」（平成19年4月、フランス・パリ）に出席した。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 2006」（平成18年8月、ノルウェー・オスロ）に出席し、「ジブチルスズのマウスにおける妊娠初期投与の妊娠阻害作用」について発表し「欧州トキシコロジー学会」（平成18年9月、クロアチア・ドブルブニク）にてジブチルスズのサルにおける催奇形作用について発表し、「米国毒性連合年会」（平成18年11月、米国・パーム・スプリングス）に出席し「ジオルトトルイジン」の催奇形性について発表した。また、「食品汚染物質と神経発生毒性障害に関する国際会議」に出席してポリソルベートの発生毒性試験結果について発表し、「高生産量化学物質のデータに関する第1回米国会議」に出席して「OECD高生産量化学物質初期評価会議における日本の貢献」について発表し、「米国トキシコロジー学会」（平成19年3月、米国・シャーロット）に出席して紫外線吸収剤の離乳前ラットを用いた毒性試験について発表した。瀬瀬主任研究官は、「WHO飲料水水質ガイドライン第3版への第2追補のための専門家会議」（平成18年5月、

ジュネーブ)、「第一回OECD工業用ナノ材料の安全性に関する作業部会」(平成18年10月, 英国)、「OECD工業用ナノマテリアルの安全に関する作業部会のサブグループ2, 3及び4の合同会合」(平成19年3月, ドイツ)に出席した。また、「第26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 2006」(平成18年8月, ノルウェー)、「欧州トキシコロジー学会」(平成18年9月, クロアチア)、「米国毒性連合」(平成18年11月, 米国)、「米国トキシコロジー学会」(平成19年3月, 米国)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18年10月に開催された第23回高生産量化学物質初期評価会議では, 日本政府として1物質 (Acetaldehyde oxime) 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 (Tridecylamine) の評価文書が同会議で合意された。第24回会議 (平成19年4月) も同様の手順で進められ, 日本政府から1物質 (2-sec-Butyl-4, 6-dinitrophenol) の評価文書, フィンランド政府及び工業界と日本政府との共同で1物質 (Iron salts and their hydrates) の評価文書, 日本産業界から提出された1物質 (N-(2-Octadecanoylamidoethyl) octadecanamide) 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, 124, 62-68, 2006; 化学生物総合管理, 2, 83-103, 2006; 化学生物総合管理, 2, 104-134, 2006; 化学生物総合管理, 2, 135-146, 2006; 化学生物総合管理, 2, 83, 147-162, 2006; 化学生物総合管理, 2, 83, 163-175, 2006; 化学生物総合管理, 2, 286-301, 2006; 化学生物総合管理, 2, 83, 302-312, 2006; )。

#### 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18年度は計345の新規化学物質についての評価作業を行った。

#### 3. 既存化学物質の安全性評価業務

1993年から開始されたOECD高生産量化学物質安全性点検計画の業務に関連した化合物と国内独自の既存点検物質のスクリーニング毒性試験を, 厚生省が国内の受託試験機関に委託している。これらの試験計画書の確認と最終報告書のピアレビュー及び評価作業を行うとともに, これら試験結果のデータベース化を行っている。平成18年度は37物質についての72試験の試験計画書確認作業を行い, その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. 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て平成18年10月に事務局からドラフトに対するコメントが求められ, 専門家から寄せられたコメントを整理して事務局に送付し, ガイドラインの最終化に協力した。コメントは学術誌に公表した (Cong Anom, 47, 74-76, 2007)。

#### 6. その他 (各種調査会等)

食品安全委員会 (農薬専門調査会, 動物用医薬品専門調査会, 添加物専門調査会, 器具・容器包装専門調査会, 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, (独) 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, (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構技術委員, (独) 国立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, (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究事業推進委員会, (財) 化学物質評価研究機構新エンドクリン事業委員会, (財) 石油活性化センター ETBEリスク評価及びETBE発癌性試験

検討委員会等の活動に協力した。

## 研究業績

### 1. 化審法における既存化学物質及び新規化学物質の毒性評価に関する研究

新規に入手した既存化学物質の12試験データ及び新規化学物質の18試験データをデータベースに入力し、今後、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結果と6週齢の同系ラットを用いた28日間投与試験の結果と比較して新生児の感受性について検討した。18種の化学物質に関して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 (Regr Toxicol Pharmacol, 47, 296-307, 2007)。

紫外線吸収剤2-(3, 5-ジ-tert-2-ヒドロキシフェニル)-5-ベンゾトリアゾール (DBHB) を5週齢ラットに投与したときには毒性が雄に強く発現したが、離乳前のラットに直接投与したところ毒性の雌雄差が減弱した。さらに、去勢した5週齢ラットにDBHBを投与したところ去勢雌で毒性が増強され、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 [厚生労働科学研究費]。

### 3. 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を実施した [厚生科学研究費主任研究]。また、本研究の分担研究として、18年8月にノルウェー・オスロで行われた第26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 [厚生労働科学研究費分担研究]。

### 4. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成15年の水質基準改定以後、食品安全委員会では実施された評価の状況やWHOでの逐次改訂作業 (ローリングリビジョン) を考慮しつつ、最新の毒性情報や評価手法に関する情報の収集及び整理を行い、健康影響評価値の設定や基準改定のための検討を行った。本年度は、食品安全委員会において清涼飲料水に係る化学物質の健康影響評価が行われている9物質について最新の評価結果と想定される基準値と平成15年度改訂基準値の比較検討を行うとともに、近年その環境汚染濃度の上昇が懸念されているヘキサプロモシクロドデカン (HBCD) 及びテトラプロモビスフェノールA (TBBPA) の毒性情報収集

及び整理を行った。その結果、食品安全委員会で評価が行われた9物質のうち、1, 1-ジクロロエチレン、ジクロロアセトニトリル及び抱水クロラルールについては評価が大きく変わっていたものの、それ以外の6物質については平成15年改訂時の評価との違いはほとんど認められなかった。HBCDについては肝臓及び甲状腺への影響が報告されており、最近報告された28日間反復投与試験では甲状腺重量の変化をもとにBMDLは1. 6 mg/kg/dayとされてる。一方、TBBPAの28日/90日間反復投与試験では1000 mg/kg/day投与によっても明確な有害影響は観察されていない。両物質共に胎児毒性/催奇形性は認められていないが、最近、神経発達への影響を示唆する変化が報告されている。 [厚生労働科学研究費分担研究]

### 5. 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26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。 [厚生労働科学研究費分担研究]。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、学術誌に公表した (Reprod Toxicol, 22, 30-36, 2007)。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、学術誌に公表した (Reprod Toxicol, 22, 672-678, 2007)。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、サルノ器官形成期に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。これらの結果については学術誌に公表した (Environ Toxicol, 22, 44-52, 2007; Reprod toxicol, 23, 12-19, 2007)。また、食品添加物として使われている polysorbate 80 のラットを用いた発生神経毒性について検討し、母体毒性を示す量では生後の児の条件回避反応が一過性に低下することを明らかにした (1st International Conference on Food Contamination and Neurodevelopmental Disorders)。

### 6. 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。18年度は、新規に開始した「ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関する基盤研究」の中で研究総括を行うと共に、英国で開催された「第一回OECD工業用ナノ材料の安全性に関する作業部会」および「OECD工業用ナノマテリアルの安全に関する作業部会のサブグループ2、3及び4の合同会合」で情報収集を行うと共に、米国で開催された「米国毒性連合年会」において本研究班での取り組みについての紹介および意見交換を行った。[厚生労働科学研究費主任研究]。また、科学技術振興調整費による、(独)物質・材料機構、(独)国立環境研究所、名古屋大学との共同調査研究「ナノテクノロジー影響の多領域専門家パネル」において、反復暴露および慢性暴露による生体影響評価に必要な影響検出試験法の標準化等にむけた適切なエンドポイントやその検出手法について、検討すべき論点の整理や、既存の試験法における問題点の整理を行い、優先的事項の提言を行った。また、OECDの作業部会のサブグループ会合の直前に行われた英国王立協会や日本学術会議などの各国のアカデミア共催による「OECD作業部会参加者とアカデミアによる討論会」に参加し、健康影響に関する意見交換を行った。

#### 7. 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。18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)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た。また、反復投与毒性、特に肝毒性に関しての構造活性相関モデル構築を行っている。[厚生労働科学研究費分担研究]。

#### 8. 医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究

日本で市販されている薬剤の内、米国及びオーストラリアで妊娠カテゴリーB, C, Dに分類され、日本で妊婦禁忌となっている医薬品について生殖発生毒性に関する動物試験結果を精査してカテゴリー分けの根拠について検討した[厚生労働科学研究費分担研究]。また、生殖発生毒性試験を評価する際の留意点について整理した(産科と婦人科, 74, 309-315, 2007)。

#### 9. 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、18年度は、17年度の結果を受け、i) TTC概念の適用について、化学構造的なアラート等や溶出濃度に依存した必要な毒性試験の妥当性を検証、ii) いくつかの溶出物質での各種毒性試験要求基準の実用性について検証、iii) 溶出試験法については、食品擬似溶媒についての妥当性と暴露量推定手法の検討を行った。その結果として、i) 暴露量に依存した初期毒性評価スキームを構築すると共に、ii) いくつかの物質についての妥当性を検証し、iii) 溶出試験の代替溶媒の選定と接触係数を用いた摂取量の算定法の設定を行った。これらの結果をもとに、iv) 評価手法の指針としてガイドライン原案作成を行った。[食品健康影響評価技術研究主任研究]