

## 平成19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19年度は、参議院選挙の後、夏に安倍首相が辞任し、代わって福田内閣が誕生し、厚生労働大臣も柳澤大臣から舩添大臣に代わるなど政治・行政面で大きな変化があった。世の中では食品関係の偽装事件が多発し、その年を象徴する漢字として「偽」が選ばれてしまった年でもあった。一方で、京都大学の山中伸弥教授等による、人工のヒト多能性幹細胞（iPS細胞）作製の成功という喜ばしいニュースもあった。

国立衛研においては、以下の各部からの報告にある通り、今年度も、医薬品・医療機器分野、食品分野、生活関連分野、生物系・安全性分野、安全情報関連分野、並びに総務部のすべての部において、試験・研究・調査等の数多くの業務が滞りなく遂行された。これらの中には、大きな社会問題となったことに関わるものも含まれる。平成20年1月に発生した中国産冷凍ギョーザによる健康被害事件では、その原因が有機リン系殺虫剤のメタミドホスの混入と考えられたことにより、食品部、安全情報部ではメタミドホスの毒性などに関する情報収集と発信に向け活発な活動がなされた。米国で中国産ヘパリンを材料としたヘパリン製剤による死亡事件が発生し、我が国でも製品回収が行われ、生物薬品部では原因究明と安全性確保への対応に中心的役割を果たした。タミフルと脳症との関係に関する問題では、「リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ」において大野副所長は座長として、中澤薬理部長は委員としての重責を果たした。

平成19年度に国立衛研全体として取り組まれた事項は次の通りである。

- (1) 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てきたが、平成18年度に実施された国立衛研の機関評価の結果も取り入れ、将来計画をとりまとめ、厚生労働省の関係部局に提出し、意見を求めた。今後、関係部局からの意見も考慮して、最終化する予定である。
- (2) 近年、図書購入費の高騰が顕著であり、各部の必要性を踏まえて、平成20年以後購入図書的大幅の見直しを行った。これにより多数の継続購入を断念せざるを得なくなった重要図書が多く生じた。今後、いかに予算を確保するか考える必要がある。また、厚生労働省のインターネット環境の一体化が検討されているが、

研究機関における特性から難しい問題も多い。

- (3) 平成18年度以来準備を進めてきた、利益相反に留意した課題の選考と評価を1つの目標とするFA体制導入に関しては、平成19年度から「化学物質リスク研究事業」のFA業務を開始した。関係者の努力により、研究者への研究費の早期の配分など、FA業務は順調に進行した。
- (4) 平成18年度より開始された研究者の業績評価に基づく給与への反映については、昨年度と同様に、誌上发表や行政報告などの研究業績や行政への協力、業務の特徴などを総合的に評価し、実施した。なお、研究については、必ずしも単年度で成果がでるものではないことも考慮した。また、平成19年度より定年職員の再雇用の検討を行い、平成20年度より1名（療品部家庭用品室の鹿庭室長）採用し、従来の研究業務を継続して進めると共に、後継者への技術等の移転を行い、またプログラムオフィサーとしてFA業務を分担させることにした。
- (5) 平成18年度は研究費の不正使用やデータの捏造や改ざん、盗用等の研究者の不祥事が社会的に大きな問題となった。そこで、国立衛研においても適正な研究倫理基準を示し、それを維持・確保するため、研究者倫理基準を作成し、平成19年4月1日より施行した。また、平成19年6月18日には研究者教育セミナーを開催し、国家公務員倫理規定や研究者倫理基準、有害物質や個人情報、遺伝子組み換え実験、病原体、動物実験等の安全管理や適正な実施に関する規定等、研究者としてわきまえておくべき事柄について教育した。社会の信頼を得ることは国立衛研の研究を実施する上で極めて重要なことであり、今後も継続して実施して行く所存である。
- (6) 国立衛研にとって大きな事業となる府中移転に関しては、米軍跡地の区割りがほぼ確定し、平成20年度予算に解体物工事経費等が計上されることになった。移転の具体化に伴い、周辺住民の理解を得るために、平成20年3月23日から25日の3日間、2年ぶりに、府中市の生涯学習センターで住民説明会を実施した。住民からは主にバイオセーフティー実験施設に関する懸念が示された。国立衛研としては、WHOや国の基準に従い、地震や災害時にも周辺住民に迷惑をかけないような安全な施設とすると共に、管理を徹底し、うっかりミスが起これぬように、また、起きては大丈夫なような施設の設計や運営を行わなければならない。府中市との安全協定やバイオセーフティー実験の第三者評価も住民の懸念への対応に重要と思われた。P3レベルの実験施設は我が国に100近くあるが、いずれも適

正に管理され、周辺住民の健康に悪影響を及ぼしたことは無いが、今後も理解を求めるための活動を丁寧に進める必要がある。なお、現在の施設の老朽化と狭隘は相変わらず大きな問題であるが、府中移転までの対応として、一部の会議室をつぶし、研究者一人あたりの面積が特に狭かった薬品部と食品添加物部の使用に供することとした。

大野副所長は日本動物実験代替法学会、日本学術会議およびAlternative Congress Trustとの共催で第六回国際動物実験代替法会議を主催した。これには多数の国・地域（34ヵ国／1地域）から1,036人（国外440人、国内596人）の参加があり、動物実験に関する3Rの原則に関する研究および実験動物の福祉に関する研究が数多く発表・討議された。なお、開催にあたっては、安全性生物試験研究センターを中心に多くの職員が協力した。

西島は、被験者の保護及び治験の信頼性確保を前提として、より円滑に治験を実施するための方策を検討する「治験のあり方に関する検討会」、並びに薬事・食品衛生審議会の薬事分科会委員の利益相反に関するルールを策定する「審議参加と寄附金等に関する基準策定ワーキンググループ」に委員として参加した。前者では、ICHのGCPには冒頭に被験者の保護に関する記載があるのに対し、我が国のGCPの省令には記載がないことを含め、ICHのGCPとの相違点やその他の円滑に治験を実施するために必要な事項について、5回に亘り検討が行われ、ここでの提言を踏まえて、平成20年2月29日付けで改正GCP省令等が公布された。後者では、近年、産官学連携活動が盛んになったことにより、公の立場としての責任と個人が得る利益とが衝突・相反する「利益相反（Conflict of interest：COI）」が問題視されるようになってきたため、これを適切にマネジメントする方策が議論された。8回に亘る議論の結果、「審議参加に関する遵守事項」が纏められ、平成20年3月24日の薬事分科会で承認された。なお、公的研究である厚生労働科学研究についても、利害関係が想定される企業等との関わり（利益相反）について適正に対応するため、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針」が平成20年3月31日に厚生科学課長から発せられている。公的立場にある国立衛研の職員においても、科学的判断が「利益相反」により歪められることのないよう注意を喚起したい。

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、並びにWHO、OECD、ICH等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に多大な貢献

をした。また、合田生薬部長が日本生薬学会より学術貢献賞を、林変異遺伝部長が米国環境変異原学会よりアレキサンダー・ホレンダー賞を、土屋療品部長が米国の医療用外科材料の国際標準化に関する学会（American Society for testing and materials, International committee F04）よりRobert E. Fairer Awardを受賞し、吉岡薬品部第二室長は米国薬学会よりフェローの称号を授与された。これらは、国立衛研の研究レベルが高いことを示すものであり、今後も研究所のミッションを支える先導的な研究が一層活発に行われるよう取り組んでいきたい。

## 総 務 部

部 長 千葉 信雄  
前部長 市山 一聖

### 1. 組織・定員

平成18年度末定員は、225名であったが、19年度においては、①新世代バイオ医薬品の品質・安全性評価手法の開発に関する研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、②植物由来違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）、③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）、④ナノマテリアルの健康影響に必要な研究業務体制の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、平成19年度見直し時期到来分の①細胞・組織利用医薬品等の試験研究体制の強化に伴う定員1名（主任研究官・研3級）、②畜水産食品中の動物性医薬品等の残留基準ポジティブリスト化に伴う分析法開発業務に関わる研究体制の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、それぞれ3年後再見直しに、③ダイオキシン及び内分泌攪乱物質の分析と評価研究業務強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、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6名の削減が行われた結果、19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185名、計223名となった。

### 2. 人事異動

- 平成19年7月6日付で山本弘史企画調整主幹が国立がんセンター中央病院薬剤部長に配置換となり、伏見環医薬食品局安全対策課長が企画調整主幹に就任した。
- 平成19年9月30日付で市山一聖総務部長が退職し、

同年10月1日付で千葉信雄医政局経済課首席流通指導官が総務部長に就任した。

また、同年10月1日付で手島玲子機能生化学部第一室長が代謝生化学部長に昇任した。

- (3) 平成20年3月31日付で徳永裕司環境衛生化学部長、米谷民雄食品部長、林真安全性生物試験研究センター変異遺伝部長及び江馬眞安全性生物試験研究センター総合評価研究室長が定年退職し、同年4月1日付で西村哲治環境衛生化学部第三室長が環境衛生化学部長に、松田りえ子食品部第三室長が食品部長に、能美健彦安全性生物試験研究センター変異遺伝部第二室長が変異遺伝部長に、広瀬明彦安全性生物試験研究センター総合評価研究室主任研究官が総合評価研究室長にそれぞれ昇任した。

### 3. 予 算

平成19年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成19年度予算は「平成19年度予算編成の基本方針(平成18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、一般歳出及び一般会計歳出について厳しく抑制を図る」との方針から、裁量的経費は対前年度約6千万円の減額となっているが、非裁量的経費(施設整備費等)が増額となったため、全体としては2億3千万円の増額となっている。

個別の研究費については、新たに19年度からは、「ナノマテリアルの健康影響評価手法の開発に関する研究」25,236千円と「安心安全次世代医療機器事業費」18,021千円がそれぞれ認められた。

### 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19年度は、厚生労働科学研究費補助金1,678,662千円及び文部科学省所管の補助金70,760千円等、総計2,207,722千円(いずれも他機関配分額を含む)について、機関経理を行ったところである。

また、平成19年度において、競争的研究資金等の適正な運営・管理を行う観点から、「競争的研究資金等の取扱いに関する規程」を定めるとともに、「競争的研究資金等の不正使用の把握及び調査並びに内部監査に関する細則」、「競争的研究資金等に係る物品等の検収業務に関する細則」、「競争的研究資金等に係る物品等の発注業務及び研究協力謝金等の取扱いに関する細則」を整備し

た。

### 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19年度海外派遣研究者は、延べ206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174名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に2名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ30名であった。国際会議等への出席内訳は、IPCS3名、FAO/WHO合同会議8名、その他19名であった。

### 6. 移転関係

当所の移転については、平成15年6月の財務省財政制度審議会答申「大口返還財産の留保地の今後の取扱いについて」により、平成20年までに基地跡地の利用計画の具体化が必要の旨の答申を受けたことに伴い、これまで当所・府中市・財務省関東財務局立川出張所の三者で区割り等について検討を重ねてきたところ、平成19年11月に、区割りについての三者事務レベルでの合意が得られた。これにより、平成18年3月に開催した第1回府中市住民説明会に引き続いて、平成20年3月に第2回住民説明会を開催し、移転概要及び今後の予定等について説明した。住民説明会においては、当所のバイオセーフティ関連施設等に係る安全対策への不安の声が寄せられたことから、今後は、地域自治会への説明やきめ細かな情報提供を行うこととしたところである。

なお、平成20年度は、測量、地質・土壌調査、生態系調査の各種調査等を行うこととしている。

### 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、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)に伏見環企画調整主幹を、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)に袴塚高志生葉

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。

## 8. 一般公開の開催

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施されており、平成19年度は7月27日（10:00～16:00）に開催した。見学者数は172名であった。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「食品添加物について—その安全性確保—」と「ジェネリック医薬品の話」の講演を行った。

		平成19年度予算額		別紙
事 項		平成18年度 (A)	平成19年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	3,326,014	3,553,195	227,181
(項)	厚生労働本省試験研究所	3,295,336	3,293,738	△ 1,598
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	3,295,336	3,293,738	△ 1,598
	既定定員に伴う経費	1,966,668	2,011,608	44,940
	増員要求に伴う経費	0	8,456	8,456
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	125,874	124,613	△ 1,261
	基盤的研究費	226,638	201,315	△ 25,323
	特別研究費	6,200	6,072	△ 128
	安全性生物試験研究センター運営費	145,489	140,006	△ 5,483
	施設管理事務経費	88,264	72,546	△ 15,718
	受託研究費	107,711	104,678	△ 3,033
	乱用薬物基礎研究費	15,982	14,455	△ 1,527
	総合化学物質安全性研究費	94,571	82,987	△ 11,584
	移転調査検討費	967	839	△ 128
	共同利用型高額研究機器整備費	163,632	156,593	△ 7,039
	研究情報基盤整備費	78,596	73,477	△ 5,119
	化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業費	12,423	11,397	△ 1,026
	競争的研究事務経費	58,191	56,787	△ 1,404
	食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に係る研究事業費	38,313	34,332	△ 3,981
	天然食品添加物の規格基準策定に関する研究費	22,352	20,169	△ 2,183
	医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に係る研究事業費	29,066	26,404	△ 2,662
	健康安全確保のための研究費	114,399	147,004	32,605
(項)	血清等製造及検定費	25,218	17,454	△ 7,764
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	25,218	17,454	△ 7,764
	一般事務経費	5,770	5,299	△ 471
	事業費	19,448	12,155	△ 7,293
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	5,460	242,003	236,543
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費経費	5,460	242,003	236,543
(移替予算)				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	158,778	118,983	△ 39,795
(項)	地球環境保全等試験研究費	87,056	72,696	△ 14,360
(項)	原子力試験研究費	71,722	46,287	△ 25,435

\*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

医薬品を巡る環境の変化は著しいものがある。製薬企業の国際化はいわゆる先進国ばかりでなく、経済発展の著しいアジア圏等も巻き込むようになっており、医薬品原薬や医薬品添加剤の供給先は多岐にわたるようになっている。このような背景の中、グリセロールへのジエチレングリコールの混入事件、さらには今現在対応が迫られているヘパリンへの異物混入事件などは、従来の医薬品評価や医薬品品質管理体制では防ぎ得ないケースが生まれつつあることを示している。また、これらの事例は、医薬品の品質評価法および品質管理手法を主たる研究対象とする当部にとって、新たな課題が生まれつつあることを示している。一方、ICHでは品質関連のテーマとしてQ8-Q10が合意段階（あるいは合意近く）にある。これらは従来の品質テーマと異なり、特定の技術的課題を扱ったガイドラインというより、むしろ医薬品品質管理の新しい方策を提示したものである。即ち出荷規格試験を中心とした品質管理から、科学的な製法開発によって得られた知識に基づいて実施される工程管理においた品質管理への移行を推奨している。これらのガイドラインの内容の多くは、医薬品認可の必須要件として示されているものではない。しかしこの手法の普及は、当部が長年改正作業を支えてきた日本薬局方にも質的变化を促すと思われる。これらの問題の解決には、以前にも増して知恵と工夫が必要とされよう。

第2室の吉岡澄江室長が平成20年3月31日付で定年退職された。38年の長きにわたり、当所薬品部において医薬品の品質確保に関する職務に精励され、特に医薬品安定性試験法の国際調和、薬局方の国際調和の進展、及び医薬品添加剤の規格設定基準の策定等、厚生労働行政に貢献されるとともに、所の発展に尽くされてきたことに感謝の意を表するものである。吉岡室長の後任には4月1日付で阿曾幸男主任研究官が昇任した。

平成19年6月1日付けで高瀬葉月氏が非常勤職員として採用された。平成19年5月31日をもって堤幸子氏が派遣職員の任期を終了した。平成19年8月6日より水飼恵子氏が派遣職員として採用された。平成20年4月1日付けで齋藤はる奈氏が派遣職員として採用された。

また医薬品の品質保証の研究を推進するため、協力研究員であった田中光博士（東邦大学薬学部教授）に平成20年4月1日より客員研究員として、同じく平成20年4月1日より荒戸照世博士（医薬品医療機器総合機構審査役）に協力研究員として協力をお願いした。

宮崎玉樹主任研究官は、ミネソタ大学薬学部Suryanarayanan教授の招聘により、昨年度に引き続き同教授の下で医薬品の安定性評価研究を行った（平成19年4月14日～平成19年10月13日）。

短期の海外出張については次の通りである：檜山行雄室長は第二回世界薬学会議（PSWC2007）で招待講演のためオランダに出張した（平成19年4月）；川西徹部長はWHO-Biosimilarに関する非公式会議および生物学的製剤の国際一般名称に関する専門家会議へ出席するためスイスへ出張した（平成19年4月）；檜山行雄室長はICH専門家会議出席のためベルギーに出張した（平成19年5月）；香取典子主任研究官は第8回欧州臨床薬理学会（EACPT2007）で研究発表のため、オランダに出張した（平成19年8月）；檜山行雄室長はAPEC主催ICHワークショップで教育講演を行うため韓国に出張した（平成19年9月）；坂本知昭主任研究官は赤外ミリ波テラヘルツ波国際学会医学薬学応用部会で研究発表のためイギリスへ出張した（平成19年9月）；檜山行雄室長は米国における品質システム研究調査およびPDA・FDA合同会議で招待講演を行うため米国に出張した（平成19年9-10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スイスへ出張した（平成19年10月）；四方田千佳子室長は、韓国薬学会での招待講演及び韓国FDA訪問のため韓国へ出張した（平成19年10月）；吉岡澄江室長、檜山行雄室長、阿曾幸男主任研究官、宮崎玉樹主任研究官、小出達夫主任研究官は米国薬剤学会年会で研究発表のため米国に出張した（平成19年11月）；檜山行雄室長はISPE年会において特別講演を行うため米国へ出張した（平成19年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19年12月）；伊豆津健一主任研究官は、医薬品分析とレギュラトリーサイエンスに関する研究会（WCBP 2008）に参加するため米国に出張した（平成20年1月）。

## 業務成績

## 1. 一斉取締試験

テブレノン細粒 8品目、塩酸スルプリド錠 2品目、塩酸ドキシサイクリン 6品目、塩酸ペンタゾシン錠 1品目、塩酸ミノサイクリン顆粒 2品目、カルベジロール錠 9品目、臭化水素酸デキストロメトルファン散 5品目、ゾテピン錠 5品目、ハロペリドール細粒 6品目、ハロペリドール錠 14品目、マレイン酸レボメプロマジン細粒 1品目、マレイン酸レボメプロマジン錠 6品目、マレイン酸レボメプロマジン顆粒 1品目、アルプロスタジル注射剤 7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

エルゴタミン酒石酸塩、無水カフェイン、イソプロピルアンチピリン錠の溶出試験規格の妥当性を検討し、修正案を提案した。

## 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、69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19年5月21日～6月22日)。また四方田室長、吉岡室長、檜山室長、香取主任研究官、坂本主任研究官、小出主任研究官は上記コース中の講義の講師を務めた。

## 5. 国際協力

国際厚生事業団(JICWELS)の第23回アジア諸国薬事行政官研修および第18回必須医薬品製造管理研修(平成19年11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(医薬食品局審査管理課、医薬品医療機器総合機構)、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン作成作業、溶出試験規格作成、医薬品添加物規格および殺虫剤指針の改正作業(医薬食品局審査管理課)、GMP専門分野別研修(医薬食品局監視指導・麻薬対策課)ならびに日本工業規格(JIS)の改正作業(経済産業省)などに協力した。

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、「改正薬事法下での品質保証」(平成19年9月11日)、「ICHQ8及びQ9の具体的課題事例とガイドラインの適用」(平成19年12月7日)をテーマにそれぞれ第六回、第七回のシンポジウムを開催した。又、ICHQ10ステップ2案の説明会を平成19年8月29日に行った。

## 研究業績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究

後発医薬品の品質確保のため、市販注射剤の純度試験の実施方法について検討し、モデルケースとしてリトドリン塩酸塩注射剤の純度試験を試みた。

稀少疾病(赤痢アメーバ感染症)用の未承認医薬品であるパロモマイシン(カプセル)の品質に関する研究を行った。また、超高速液体クロマトグラフィー/質量分析計(UHPLC/MS)を導入し、研究班で供給する医薬品中のパロモマイシンの品質解析及び類似薬物との迅速分離手法の開発を行った(政策創薬総合研究事業)。

近赤外イメージングシステムを利用した医薬品品質評価の応用として、異なる造粒条件で作製されたモデル製剤より得られた各構成成分のイメージデータの中で、賦形剤である乳糖の変化を統計学的手法により数値化することによって製剤の溶出性と関連づけることができ、造粒工程の評価に用いることが可能であることを示した。また、UHPLCを用いて合成工程のリアルタイム分析を試み、1分析当たり1分間以内での原料及び生成物の定量的リアルタイム解析を達成するとともに、合成副生成物等10種類の不純物について、1分析当たり3分以内で0.1%以下のレベルまで特異的検出が可能な経時的解析を達成した。これらの研究成果は、合成工程のプロセス解析工学(PAT)におけるUHPLCの有用性の高さを示すものである(政策創薬総合研究事業)。

UHPLC技術を、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た。キノロン系合成抗菌薬の同時スクリーニング手法の開発について検討し、8分以内での13種類のキノロン系化合物の同時迅速スクリーニング条件の開発及び16種類のキノロン系医薬品の簡易定量法の開発を行った。

### 2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

近赤外分光(NIRS)分析法を用いた医薬品の基準・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。抗菌スペクトルが広いことから臨床上広く適用されているレボフロキサシン(光学活性体)及びオフロキサシン(ラセミ体)についてNIRS分析による定性的評価手法について検討した。

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。医薬品添加剤関係では、機能性関連特性(FRC)の局方記載に関する賛否両論をまとめ、FRCの意義を考察した。また製剤試験関係では、溶出試験のキャリブレーション手法につき、FDAのメカニカルキャリブレーションのためのガイドライン案を精査するとともに、USPキャリブレーター錠によるケミカルキャリブ

レーションの限界について考察した（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）。

### 3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

リポソーム製剤の血中薬物放出性を予測可能な *in vitro* 評価法の設定を目的に、試験液に塩化アンモニウム、ヒト及びマウス血清・血漿を添加して薬物放出性を評価したところ、塩化アンモニウムを添加すると血中薬物放出性を反映する評価法を設定できる可能性が示された。さらに、血清・血漿を添加した場合、ヒトとマウスで顕著に薬物放出性が異なることが判明した（政策創薬総合研究事業）。

多孔性PET膜上に卵黄フォスファチジルコリン小胞（ベジクル）を展開した人工膜を作製し、モデル薬物の溶液およびリポソームについて吸着と透過性測定から高機能製剤評価への応用を検討した。プロプラノロールやカルバマゼピンなど低分子医薬品で、他の評価法を用いた報告と同様な経時的な透過が観察された。一方でDDS製剤の評価には対象に応じた膜の構築が課題となることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

経口固形製剤の評価法として従来から提案されている消化管内を模した試験液について詳細に再検討し、より簡便な調製法を提案すると共に、現在我が国で使用されている界面活性剤溶液との関連性を明らかにした（厚生労働科学研究費補助金／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の研究のために、Fcドメイン含有タンパク質と胎児性Fc受容体との結合性の評価系を作成した（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、超臨界ハイブリ量子ドット（QD）を結合させたTNF- $\alpha$ の細胞内動態を画像によって捉えることに成功した（科学振興調整費）。

### 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について、薬物動態に影響を与える可能性のあるトランスポーターMRP2およびOATP8、および酵素、トランスポーターの発現を制御する核内レセプターPXR、CARの遺伝子多型とパクリタキセルおよび代謝物の薬物動態、副作用の相関解析を行い、OATP8およびPXRの遺伝子多型が、代謝物の薬物動態および有害反応に影響を与えていることを示唆する結果を得た（医薬品機構基礎研究推進事業研究費）。

### 5. 薬品の物性と安定性に関する研究

種々の糖を含有する $\beta$ -ガラクトシダーゼ凍結乾燥製剤の凝集速度は、等温マイクロ熱量測定により算出した構造緩和時間と関連せず、構造緩和時間よりも小さなスケールの分子運動性の指標であるNMR緩和時間と関連することが明らかになった。スケールの小さな運動性を抑制することがタンパク質の安定化に結びつくことが明らかになった（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）。

$^{19}\text{F}$ -NMR緩和測定によって、難溶解性薬物のモデルであるフルフェナム酸の結晶化過程を明らかにすることができた。また、フルフェナム酸の運動性を強く抑制する添加剤ほど結晶化抑制効果が大きいことがわかった。

$^{19}\text{F}$ -NMRは感度や選択性に優れるため、フッ素を含有する難溶解性薬物の製剤中の物性や安定性評価に有用であることが明らかになった。また、リン酸カルシウム水和物の脱水過程は非晶質状態を経て起こること、このような物理的安定性を評価する上で粉末X線回折や比表面積測定が有用であることが明らかになった（政策創薬総合研究事業）。

$\gamma$ 線照射によって、デキストラン分解酵素であるデキストラナーゼを内包するデキストランゲルの調製法を確立した。デキストラナーゼの内包量に応じて、モデルタンパク質である $\beta$ -ガラクトシダーゼの放出速度が制御できることを明らかにした（国立機関原子力試験研究費）。

### 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、米国食品医薬局の審査および監査部門を訪問し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。変更管理システムガイドライン案をICHの製剤開発、リスクマネジメントガイドラインの概念を取り入れ、わが国の薬事制度を考慮しつつ作成した。又、本研究で作成した指針・ガイドラインの英語訳を作成し、海外への広報活動に努めた（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）。

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、モデル製剤を設定し、製剤処方及び製造工程のリスク評価、重要工程の特定及び重要工程が錠剤の品質特性に及ぼす影響の検討を行った。その結果を基に、管理戦略としてのDesign Space (DS)の検討及び構築、重要工程のリアルタイムモニタリング手法の検討及び構築、管理戦略適用後のリスク評価を盛り込んだMock P2 (CTD第2部品質に関する概括資料2.3.P.2製剤設計の経緯)を作成し、ICH Q8に取りあげられているQuality by Design, DS, 継続的なReal

Timeの品質保証, 及びContinual Improvementという概念の一例を示した。(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)。

製剤開発における処方成分量の幅記載について, 承認事例を参考に, 取り上げ方と記載方法を検討し, 処方量記載のフレキシビリティの望ましいあり方を検討した。(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)

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, 昨年度作成した品質管理監督システムに関わるGMP査察メモを試用し, その評価も含め, 残りのシステムに関するGMP査察メモを作成した。また, 本研究が提唱し, すでに導入が決まっているシステム査察制度の実施にあたっての問題を抽出したところ, システム査察全般の体系化が課題として挙げられた。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, 調査対象ごとにGMP査察メモを作成した。また, 既にシステム査察手法を導入している海外事例 (FDA) 等から, システム査察導入への課題を調査し, GMP/QMS調査要領と本研究班のチェックリスト・査察メモとの連携を目指した。(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)

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認のための基礎分析技術の開発を行った。テラヘルツパルス分光イメージング, 顕微レーザーラマン分光イメージング及び顕微赤外分光イメージング技術を用いたTDDS製剤中の主薬結晶の解析に関する研究を継続的に行った。また, 近赤外分光分析/イメージング手法を導入し, 結晶化過程の解析及び終末点の予測を可能とする特異的検出方法を開発し, これらの品質特性上, 機能性を有するTDDS製剤の品質保証に貢献する分析手法の導入を行った(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)。

マイクロドーズ探索的臨床試験における被験物質の品質確保に関する指針を作成するとともに治験薬GMP通知案作成に貢献した(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) ガイドライン案に対する一般からの主要意見には以下の論点があることを調査した: ①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それらの機会

を強調するためには, 具体的な議論が必要であること; ②ガイドライン案にある「上級経営陣」の機能は, 地域により組織的に異なることが明らかであるため, 具体的な説明・教育が必要であること; ③ガイドライン案に適用が任意であるとされている一部分は, 地域によっては法的な要件となっている(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の考え方をバイオ医薬品に応用する場合の可能性と問題点について分析, 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

医薬品開発や生産におけるグローバル化はバイオ医薬品にも及んでおり, 国際共同治験や世界市場を見据えた生産拠点の多様化などの取り組みが, 欧米ビッグファーマばかりで無くわが国の製薬企業においても活発化している。化学薬品の後を追うように, 欧米の製薬企業が中国やインドなどの中進国でのバイオ医薬品の生産拠点を活用するなどバイオ医薬品の開発を含めた変化が起りつつある。国内製薬企業による抗体医薬等の有望なパイプラインを持つ欧米製薬企業のM&Aも活発化している。いずれこのような動きの中から新しいバイオ医薬品が生まれてくる可能性も高く, 世界レベルでの開発動向を見据えたバイオ医薬品評価法の開発や規制のあり方を常に考えておく必要がある。

このようなバイオ医薬品をめぐるもう一つの新たな波として, 1990年前後に承認されたバイオ医薬品の特許期間等の消滅が上げられる。この第1世代のバイオ医薬品の特許消滅を受けて, バイオ後続品の開発が世界的に進められるようになって来た。このバイオ後続品(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 (EPO) などの製品ごと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やEPO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。一方で、WHOも独自にガイドライン策定の動きを開始しているが、先進国でのバイオ後続品の議論と異なり、WHO案では十分な数の既承認薬を持たない開発途上国の動向も考慮しているために先進国での議論との間にずれが見られる。いずれにしても、今後バイオ医薬品の中にバイオ後続品の占める割合が大きくなっていくことは避けられない状況になりつつあり、その品質や安全性確保のあり方、承認申請ばかりでなく承認後を含めた有用性や安全性確保のための要件について明らかにしていくことが求められている。

一方、バイオ医薬品の新たな領域として免疫制御に関連するバイオ医薬品が数多く開発、あるいは候補品が開発パイプラインに登場しつつあることがあげられる。TNFやIL-6に関連する一連の製品から、がん免疫ワクチンやその複合製品など開発が進められており、特にEUでは関連する指針の策定も進められている。これらの製品の中では、重大な有害事象が見られたTGN1412のようなケースもあるが、ある意味では免疫制御に関する裾野の広がりを示している事故であったともいえる。今後も、免疫制御を目的とするバイオ医薬品が開発が進むと考えられ、その開発動向と安全性評価のあり方について先導的な研究が必要とされている。

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20年2月1日付で、多田稔氏が研究員に採用され、第2室に配属された。また、豊田淑江氏、村岡ひとみ氏が非常勤職員として、平成20年1月17日、平成20年4月1日にそれぞれ採用された。さらに、伊藤さつき氏、古田美玲氏が、それぞれ平成19年11月1日にヒューマンサイエンス振興財団流動研究員として採用され、生物薬品部に配属された。平成19年11月1日に高倉大輔氏が財団法人日本公定書協会リサーチ・レジデントとして配属された。平成19年11月1日に篠原聡氏が重点支援研究員として配属され、平成20年1月から非常勤職員として配属された。平成20年1月21日に徳田敬代氏が非常勤職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）。山口部長は、欧州遺伝子治療・細胞治療学会のサテライトシンポジウムおよび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（ロッテルダム：平成19年10月28日～11月3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ポールエーリッヒ研究所に出張した（ドイツ・ランゲン：平成20年3月16日～19日）。川崎室長は、バイオ医薬品の一般名称に関する意見交換のために第45及び46回医薬品国際一般名称専門家会議に出席した（スイス・ジュネーブ：平成19年11月18日～23日及び平成20年4月1日～4日）。川崎室長は、ヘパリンによる有害事象発症を受けたFDA主催のヘパリン国際会議出席のために米国に出張した（米国・ワシントン：平成20年4月16～20日）

## 業務成績

### 1. 大阪地方検察所からの鑑定依頼

ヒト成長ホルモンに関する鑑定依頼を受け、試験を行い、その結果を鑑定書として提出した（平成20年2月1日）。

### 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、体外診断薬、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。

米国で起きたヘパリン投与を受けた患者死亡事故を受け、安全対策課、審査管理課へ協力し、ヘパリン不純物の解析を行った。今後、ヘパリンの局方各条の改正案を作成予定である。

## 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及び品質・安全性評価法の開発の一環として、①ウイルスクリアランス試験にNATを導入するための条件を明らかにするとともに、ウイルスクリアランス試験に用いる感染性の高感度試験法を開発した。②質量分析法（MS）及びタンデム質量分析法（MS/MS）を用いたペプチド／タンパク質医薬品の確認試験法を作成し、他機関共同検定により実行可能性を検証した。（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、①LC/MS及び同位体標識フェニルヒドラジンを用いた定量的糖鎖プロファイリング法を開発し、細胞表面糖鎖のプロファイリングに応用できることを確認した。②臍帯血AC133陽性細胞由来CD31強陽性血管内皮前駆細胞（early EPC）の誘導にトロンボポエチン（TPO）が有用で

- あること、TPOはVEGF非存在下でも有効であることを見出し、early EPCの新たな誘導法を確立した。また、early EPCとは異なる性質を持つ高増殖性の血管内皮前駆細胞 (OEC) の特性指標候補分子を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 3) 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を行い、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質22種類について、抗体やsiRNA等を用いて機能解析を行い、4種類のタンパク質が造血支持能に関与する可能性を示した。
- 4) 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ヒトCD28に対するアゴニスト抗体TGN1412の臨床試験で重篤な有害事象が発症したことを踏まえ、その原因と今後このような従来のバイオ医薬品に無いような新規の薬理作用や強いアゴニスト作用を持つバイオ医薬品を開発するうえで留意すべき事柄について明らかにした。②バイオテクノロジー応用医薬品等のJAN申請/届出において本質及びアミノ酸配列等を記載するにあたって、考慮すべき事項や要素について考察した。③トランスジェニック植物を用いて製造された組換えタンパク質について、意図しない免疫原性を中心に、植物特有の翻訳後修飾が医薬品としての品質・安全性に与える影響を考察した。④タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生療法として低分子化合物の分子標的薬をとりあげその非臨床及び臨床の現状及び問題点を明らかにした。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 5) 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、HEV参照品作製の一環として、HEV (Ⅲ型) を感染させたSPFブタ由来HEVの濃縮法について検討し、PEI磁気ビーズを用いることによりHEVの効率的な濃縮が可能であり、HEVの検出感度が向上することが示された。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 6) 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究として、欧米のバイオ後続品の評価法について調査研究を行い、バイオ後続品に求められる要素を明らかにした。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 7) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適応に関する研究の一環として、①バイオ医薬品の原料/原材料あるいは中間工程製品等に適用可能な検出法や試料調製法に関して試験/研究を行った。②界面活性剤を利用したプリオンタンパク質の精製法を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 8) 生物薬品の日局新規収載品目及び収載見直し既収載品目の選定に関する研究を実施し、インスリン関連医

薬品の日局収載状況及び販売状況を調査し、遺伝子組換え型インスリン関連医薬品の日局新規収載の必要性を考察した。(財団法人日本公定書協会補助金)

- 9) 低分子量ヘパリンの同等性/同質性評価に関する研究を行い、LC/MSを用いた低分子量ヘパリンの同等性/同質性評価法を開発した。(厚生労働本省医薬品等審査業務庁費)

## 2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

- 1) 血中微量タンパク質の代謝に関する研究として、磁性粒子を利用したタンパク質分離とMALDI-TOF MSにより、血中微量タンパク質の代謝を検討した。
- 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、水溶性リンカーを介してQD標識することにより、TNF- $\alpha$ の受容体への結合や細胞内への輸送の可視化に成功した。(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、AC133陽性細胞由来血管内皮前駆細胞において、トロンボポエチンのシグナルにSTAT3とAktが関与していることを見出し、VEGFのシグナルとの相違点を明らかにした。(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、表面プラズモン共鳴法によりFcドメイン含有タンパク質とFcRnの結合性を測定する系を確立し、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、およびFc融合タンパク質医薬品とFcRnの相互作用特性を解析した。(科学研究費補助金)
- 5) 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、質量約5,000Daの低分子量グリコサミノグリカンの構造特性解析方法を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)

## 3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究

- 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行い、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アネキシンⅢの発現が増加する肝臓の細胞は肝細胞であることを明らかにした。
- 2) 核内糖タンパク質の網羅的解析法の開発の一環として、LC/MSを用いた糖タンパク質消化物の分析において、親水性相互作用トラップカラムは、糖ペプチドを優先的に検出するのに利用可能であることを確認した。
- 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、大腸癌細胞に発現しているシアリルルイスx付加糖タン

パク質をレクチンカラムとサイズ排除HPLCを用いて濃縮することができた。(科学研究費補助金)

- 4) 細胞内反応を可視化し解析する技術の開発の一環として、2種のFRET型細胞障害解析プローブを用い、プロテアソーム阻害剤による細胞死誘導経路の解析を行なった。
- 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、血管内皮細胞のアポトーシスおよび管腔形成に対するプレニル化阻害薬の影響を検討した。(科学研究費補助金)
- 6) アネキシンⅢ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Ⅲの発現をmiRNA発現系で抑制したHuH7細胞におけるHGFによる増殖促進の抑制においてERKの活性化は抑制されないことを明らかにした。(厚生労働省がん助成金)
- 7) 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において、多形核白血球のカルシウム結合タンパク質の機能について検討した。

#### 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、種々のトランスジェニック植物を用いて産生されたタンパク質性医薬品に関する研究の現状を調査し、糖鎖修飾をはじめとする翻訳後修飾の品質・有効性・安全性への影響を考察した。品質評価系の構築に向けてモデル植物としてヒメツリガネコケを用いたタンパク質発現系について調査を行った。
- 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、2-ニトロイミダゾールの低酸素放射線増感作用は、低酸素条件の細胞に対する毒性発現が主で、放射線感受性への関与は少ないことを明らかにした。また、比較的低濃度でも、低酸素下で十数時間以上作用させることで毒性を示すことを明らかにした。(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19年度で特筆すべきことは、一般用医薬品部会において、いわゆる一般用漢方処方「210処方」の見直しが正式にスタートしたことである。生薬部では、平成18年に厚生労働科学研究の成果として「新一般用漢方処方の手引き案」を完成させたが、本見直しに連動して同処方案が行政レベルで検討される点を考慮して、一般用としてより相応しい効能・効果を再検討し、表現、用語等の統一をはかり、さらに旧字体も含めて完全にデジタル化した「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を完成させた。また、西洋ハーブ類についても、ダイレクトOTCとしての製造販売承認申請時の取扱方法について審査管理課長通知が出され、部会審議や本通知に対応して、政策創薬総合研究事業として「西洋ハーブ及び新一般用漢方処方構成生薬の品質確保と評価に関する研究」が新たにスタートした。また、審査管理課関連では、日本薬局方の第二追補に関する原案の審議がほぼ終了し、その内容は日本薬局方フォーラムで公開される。第二追補では、厚生労働科学研究費等で医薬基盤研究所薬用植物資源センターと共同で検討した理化学試験用の標準生薬が初めて採用されることになっている。

麻薬対策課関連では、指定薬物対策が本格化し、第一次指定32品目を対象に、地方衛研担当者に対し分析・鑑定に関する研修を行うとともに、分析用標品の公立機関への配布体制を確立した。また、新たに5品目が指定薬物部会で指定が適当と判断され、平成19年12月12日に指定薬物として公布(20年1月11日より施行)されたが、これらの薬物について、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、指定薬物であった3品目(2C-T-2, 2C-T-4, 2C-I)は、平成20年1月18日より麻薬指定され、そのための必要な対応を行った。また、新規厚生労働科学研究として、「乱用薬物の分析・同定に関する研究」がスタートした。監視指導関連では、平成19年4月17日に、医薬品の範囲に関する基準が改正され、新規追加、区分変更の結果、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト収載品目数が321成分となった。生薬部では、所掌にないが、国立医薬品食品衛生研究所のミッションのひとつと考え「科学的な知見に基づく食薬区分」に関し厚生労働科学研究等で対応している。近年、特にED治療薬類似無承認無許可医薬品の摘発が増えているが、平成19年度では、チオデナフィ

ル、ホモチオデナフィル、ノルホンデナフィル、ウデナフィル、ニトロデナフィルが新たに強壯を標榜する健康食品より検出同定され、報道発表等がなされた。さらに、買い上げ調査品より、論文報告され医薬品としての開発が中止された化合物であるものと推定されるチオキナピペリフィルが新たに検出、同定されるなど、本問題は全く沈静化されていない。

生薬の国際調和関連では、Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)の日本事務局として、FHHの活動に関与するとともに、平成19年10月7日-9日韓国ソウル市で開催されたStanding Committee Meeting, Sub-Committee I meetingに参加した(合田、川原)。またASEAN伝統薬製造品質管理研修等JICWELSの活動等に積極的に関与した。さらに、JSTアジア研究教育拠点事業「日中における薬用植物の育種と標準化および創薬に関する研究教育交流拠点」に協力した。

学会関連では、平成20年1月より、日本食品化学学会の編集委員会事務局が生薬部内に置かれることになった。また、合田は「生薬及び関連物質の品質確保と安全性・有効性に関する研究」で平成19年度日本生薬学会学術貢献賞を受賞した。さらに、当部で研究を行った「Chemical constituents of "Garden Balsam Extract" as a natural food additive」が日本食品化学学会第2回論文賞を受賞した。

平成19年度の人事面の移動は以下の通りである。平成19年3月30日付けで、袴塚室長が厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」の研究事業推進官を命じられ、平成20年3月31日まで同官を務めた。平成19年3月31日付けで、共同利用型機器担当の非常勤職員であった城崎裕子が退職し、後任に大屋のぞみが採用された。平成19年10月1日付けで生薬部第3室研究員として、緒方潤博士が採用された。また、平成19年4月1日付けで、河村麻衣子が非常勤職員で採用された。さらに、平成19年4月1日付けで国立医薬品食品衛生研究所派遣研究員となった末永恵美博士が、平成19年10月1日付けでHS財団流動研究員に採用された。また、平成19年10月1日付けで公定書協会流動研究員に採用された遠藤明仁博士、金益輝博士は、それぞれ同年12月31日付け、平成20年3月31日付けで退職した。さらに、短時間勤務非常勤職員であった安食菜穂子博士が平成20年10月30日付けで退職し、後任に細江潤子修士が採用された。

FHH関連以外の海外出張は、以下の通りであった。8月25日～9月1日、米国のシアトルで開催されたThe Meeting of the International Association for Forensic Toxicologists 2007 (TIAFT 2007)に参加し、研究発表を行った(花尻)。9月2日～9月6日、オーストラリ

アのケアンズで開催されたWorld Sleep' 07 (The 5th World Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies)に参加し、研究発表を行った(内山)。

#### 試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 重金属及びヒ素混入の恐れのある生薬(サイシン及びオウレン)を含む漢方・生薬製剤並びにそれらの原料生薬81品目について重金属及びヒ素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。なお、1品目において承認書で定められたものより高濃度の重金属が検出された。
2. いわゆる健康食品のうち強壯効果を標ぼうする製品(強壯用製品)、瘦身効果を標ぼうする製品(瘦身用製品)及び近年乱用が問題となっているいわゆる「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を実施し、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169製品(重複を除くと151製品)、瘦身用製品71製品76試料(1製品2試料2, 1製品4試料1)、違法ドラッグ製品42製品47試料である。これらのうち、強壯用製品24製品から分析対象化合物が、5製品より新規化合物が検出された。また、違法ドラッグ14製品17試料より麻薬、指定薬物及び違法ドラッグ成分等が検出された。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、強壯用製品に含まれていたPDE5阻害物質KF31327(チオキナピペリフィル)の構造決定を行った。
3. あへん(国産あへん12件、輸入あへん78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、2C-T-2(塩酸塩)10gを製造し、各種定性データと共に医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、鑑識用標準品として90化合物を管理し、平成19年度はのべ62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のための分析用標品として、2C-C(塩酸塩)2gを製造し、定性・純度試験を行うとともに、2C-I(麻薬)、2C-B(麻薬)との識別法を検討した。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。
6. 平成17年度新規麻薬指定成分ケタミン及び平成19年度新規麻薬指定成分オリパビンについて、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. 指定薬物の分析用標品として、5-MeO-DPT(塩酸

- 塩), 5-MeO-DALT (塩酸塩), 5-MeO-AMT (塩酸塩), DIPT (塩酸塩), 5-MeO-DET (塩酸塩), 5-MeO-MIPT (塩酸塩), 4MPP (二塩酸塩), BDB (塩酸塩), 5-MeO-DMTの9化合物を製造・確保し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また, 指定薬物分析用標品として36化合物を管理し, 平成19年度はのべ175化合物を全国の28分析機関(科捜研, 税関, 地方衛生研究所)に配布した。
- 平成20年1月に新たに指定薬物に指定された5化合物(DOI, bk-MDEA, bk-MBDB, indan-2-amine, MDBP)について分析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。
  - 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, 平成18年に薬事法が改正されたことに伴い新しく導入された指定薬物制度に対応し, 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。本報告は, 平成19年9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, 審議参考資料に本研究結果が直接利用された。
  - 指定薬物分析鑑定法に関する講習会を11月5日~11月9日に18県の担当者を対象として実施した。
  - 勃起不全(ED)治療薬類似化合物(ニトロデナフィル及びウデナフィル)の分析法を作成し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - 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, キサントアントラフィル, イデベノン, ユビデカレノン他)の配布(のべ98件)を行うとともに, 違法ドラッグ成分, 強壮成分等の分析に協力した。
  - プエラリア・ミリフィカ及びハナビラタケについて, 毒性情報等に関する文献調査を実施するとともに, 有害成分の分析方法について検討し, 医薬食品局食品安全部新開発食品保健対策室に報告した。
  - 社団法人国際厚生事業団及び厚生労働省国際課国際協力室が行う, アセアン伝統薬製造品質管理研修に協力した。
  - 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(合田)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等の委員として, 審議に参画した(合田, 花尻)。

- 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

- 生薬の品質確保に関する研究として, カッセキ, ハトムギ, チンピ等の試験法等を検討した。また, 漢方処方の方局方取載のためのWG会議をとりまとめた。
- 猪苓湯について, 東京地区で一般用漢方処方使用実態調査研究AUR(Actual Use Research)を実施した。
- 漢方処方の品質評価と味認識に関する研究として, 半夏厚朴湯エキスを試料とし, 味認識装置を用いて漢方処方の味を広く, 定常的に測定するための至適濃度条件の検討を行った。
- 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生薬関連一般試験法について比較表を作成した。また, 昨年9月にソウルで開催されたFHH関連の会議に参加し, 活動報告等を行った。
- 理化学試験用標準生薬として, シャゼンシ, ゴシツの規格並びに, 認定手続きを検討した。
- 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, 生薬中の残留二酸化硫黄に関するより簡便な測定法の確立を目的として, 分光測色計による生薬の明度( $L^*$ )及び彩度( $C^*$ )と残留二酸化硫黄濃度の関係について, 検討を行った。
- 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として, 「新一般用漢方処方の手引き案」の見直し及び改変を行い, 同時に原稿の完全電子ファイル化を実施し, 「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を完成させた。また, ヒト小腸上皮細胞様株細胞Caco-2を用いて漢方処方甘露飲の有効性・安全性について検討した。さらに, 漢方処方麗沢通気湯の品質評価について検討し, TLCによる構成生薬確認法を確立した。
- 一般用漢方処方の有用性及び安全性に関する研究として, ヒト腸内常在菌の育成に対する漢方処方の影響について検討し, 小承気湯, 葛根黄連黄芩湯, 大黃甘草湯, 梔子柏皮湯等がある種の乳酸菌及びビフィズス菌の生育を阻害することを見出した。
- 医療用漢方処方後発品の同等性確保に関する研究として, 葛根湯及び半夏厚朴湯を材料に, 漢方処方エキス収量を指標とする品質評価法について検討した。
- 依頼のあった新規な植物由来物質16品目及び化学物質7品目, 動物由来物1品目の本質について専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるかどうか調査を行った。

11. 専ら医薬品として区分されるダミアナ (*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ドラージェンドルフ試薬陽性成分の精製を行った。
12. 千葉県において強壯を謳った「いわゆる健康食品」から検出された未知化合物について、各種NMR測定による構造解析を行い、その構造をコショウ科植物キンマの主要成分であるdemethyleugenolと決定した。
13. いわゆる健康食品中のED 治療薬類似化合物チオデナフィル、ホモチオデナフィル、ノルホンデナフィルの単離、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、ノルホンデナフィル、ホモチオデナフィルは新規化合物であった。
14. 健康食品として流通するトケイソウ属植物関連製品の安全性評価のため、DNA配列解析による基原種調査を行った。
15. ARMS (Amplification Refractory Mutant System) 法による指定薬物、*Salvia divinorum*の鑑別法について、分析法の改良を行うとともに、分析法マニュアルを作成した。また、分析の際の陽性コントロールとして各検査機関へ配布するため、*S. divinorum*を栽培し、葉、約50枚を採集した。
16. 植物系違法ドラッグ、クラートン (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) について、DNA塩基配列解析による基原種鑑別を行った。また、植物系違法ドラッグ市場に流通するロータス系製品について、DNA配列解析による基原種鑑別を行った。
17. 植物系違法ドラッグ製品の流通実態調査を目的とし、2004年から2007年に実際に市場に流通していた植物違法ドラッグ製品127種を入手し、LC-MSによる成分分析を行った。
18. 植物系違法ドラッグ製品の簡易スクリーニング法を開発することを目的とし、DART (Direct Analysis in Real Time) -TOF/MSによる分析法を検討した結果、試料を短時間に前処理なしで直接測定することが可能であることが示された。
19. 代表的な違法ドラッグ成分について、Gタンパク質結合受容体とCa<sup>2+</sup>感受性発光蛋白エクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いたAequorin/GPCRs cell-based Ca<sup>2+</sup> functional assayを行い、各化合物のGPCRs 活性の特性を検討した。
20. 37指定薬物のうち、亜硝酸エステル類及びSalvinorin Aを除く29化合物について呈色試験及びTLCを検討した結果、これら試験により薬物がある程度絞り込むことが可能であることが明らかとなった。
21. 平成18年度に買い上げられた違法ドラッグ製品中から7種の違法ドラッグ成分を同定することを目的とし、GC-MS, LC-MS分析と共に、NMRによる分析を行った。その結果、MDPV, bk-MBDB, bk-MDEA, N-OH-MDMA, N-Me-4-FMP, 5-MeO-EIPTおよびindan-2-amineであることが明らかとなった。なお、今回初めて5-MeO-EIPTが同定された。
22. 埼玉衛生研究所で買い上げ調査を行った製品中から未知の亜硝酸エステル化合物が検出され、NMR等各種分析データの結果から、*sec-butyl nitrite*と同定した。また、北海道麻薬取締部が収去した製品中から未知の化合物が検出され、NMR等各種分析データの結果から、*diphenyl prolinol*と同定した。
23. 分析用標品として使用する目的で、指定薬物の一つであるMIPTの合成を行い、その構造確認および品質試験を行った。
24. 興奮系違法ドラッグである、2種類のフッ素置換アンフェタミン誘導体を動物に投与し、その脳波の変化の有無を検討した。その結果、両化合物ともに被験動物の脳波に有意な変化を与えることが明らかとなった。
25. メチルフェニデート (リタリン, MPH) 中毒患者における薬物使用歴推定のための毛髪中薬物分析法を開発した。
26. 2C-I投与ラットにおけるGC-MSを用いた生体試料中薬物分析法及び生体内挙動 (血中, 尿中, 毛髪中) を検討した結果、2C-Iの血中から毛髪への移行性は極めて高いことが明らかとなった。
27. 麻薬として規制されている5-MeO-DIPTと指定薬物として薬事法下で規制されている同化合物の異性体である5-MeO-DPT のLC-MS/MSを用いたラット毛髪中及び血漿中の高感度迅速分析法を開発し、本法による両化合物の摂取識別法を確立した。
28. 将来の麻薬あるいは指定薬物への移行に備え、幻覚性物質含有植物の種子を購入し、発芽試験を行い、その種を同定、推定した。  
(以上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、健康安全確保研究費及び乱用薬物基礎研究費)
29. 遺伝子情報を利用した生薬の純度試験法の開発を目的に、PCR-RFLP法による刺五加のマンシュウウコギ類に対する純度試験法について検出限界を検討した結果、本方法は、少なくとも5%の近縁植物の混入を検出可能である事を確認した。
30. 西洋ハーブの品質確保に関する研究として、欧米の薬局方等を参考にしながら、国内に健康食品として流通するノコギリヤシのGC/MS分析を行い、また、ブラックコホシユ、チェストツリー、イチヨウ葉及びビ

ルベリーについてはTLCあるいはLC-ELSDによる分析を行い、それぞれの製品の品質評価を行った。また、チェストツリー及びビルベリーについてARMS法あるいはPCR-RFLP法による遺伝子鑑定法を確立した。

(以上厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)

31. 不眠に用いられている天然薬物のうち、ユリ科植物の抽出エキスおよびその単離化合物にマウスに対する鎮静効果を見いだした。また、その睡眠効果についても検討を行った。(文部科学省科学研究費)
32. 第15改正日本薬局方第二追補新規収載の生薬の性状、内部形態を検討した。
33. 第15改正日本薬局方第二追補新規収載品目である、真武湯エキス、八味地黄丸エキス、牛車腎気丸エキス等漢方処方エキスについて、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。
34. 徳川家康の薬「烏犀圓」に配合される生薬について、類似する生薬の異同に対する疑問点の解明を行うとともに植物を基原とする生薬について鑑別の特徴となる要素の整理を行なった。また類似する組織を比較するために必要となる写真を順次デジタル化し、基本組写真の作成に取り組んだ。さらに、東京国立博物館における大徳川展への資料の提供を行なった。
35. 宮内庁からの移管生薬についてJP1の生薬と同じ場所に存在した生薬標本の起原について検討した。

## 遺伝子細胞医薬部

部長 鈴木 和博

### 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いる。最近では、人工多能性幹細胞(iPS細胞)が多くの注目を集めることに象徴されるように、社会的にも大きな期待が寄せられていることは論を待たない。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。我が国においては昨年10月に、重症熱傷治療用培養皮膚製品が本邦初の細胞組織加工医薬品として承認された。

行政面では、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、その改定作業が行われ、本年3月

に「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方」が出され、それを分かりやすく解説したQ&Aも追って公開された。それは自己由来細胞を用いる場合の、確認申請で求められる要件を整理したもののだが、同種(他家)の場合についても、きわめて近いうちに改訂結果が公表される見込みである。免疫応答や感染のおそれが、自己由来と同種由来では大きく異なるので、科学的な整理が進んだレギュレーションと言えよう。

当部においては、遺伝子治療、遺伝子診断を含めた先端的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、スレッシュ・ティルパッティ博士を引き続き(財)日本公定所協会からの流動研究員として受け入れた。賃金職員として勤務していたブラバ・デュライサミーを平成19年4月より短時間非常勤職員として6月まで採用した。短時間非常勤職員吉田ひろみは、平成19年5月より(株)SCIVAXへ異動した。

海外出張としては、鈴木孝昌室長が、平成19年7月にカナダ、モントリオールで開かれた国際毒性学会(International Congress on Toxicology)、平成20年1月にインド、ナグプールで開かれた“International Conference on Toxic Exposure Related Biomarker, Genome and Health Effects”、および平成20年3月に米国、サンフランシスコにて開催された日米医学協力研究会環境ゲノミクス・疾病専門部会の研究発表会“Gene-Environment Interactions: Oxidative Injury as a Central Mechanism of Disease Meeting”に参加し、研究発表、打ち合わせ等を行った。

### 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医療機器承認基準等審議委員会、日本薬局方原案委員会等の各種委員会、体外診断用医薬品等に関する専門協議などに協力した。

### 研究業績

#### 1 遺伝子治療薬及び細胞・組織利用医薬品の特性と品質評価に関する研究

1) 細胞組織利用医薬品の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究として、ドナーのウイルススクリーニング試験に適用可能なウイルス濃縮法の開発を検

討し、ポリエチレンイミン磁気ビーズによるウイルス濃縮法はHCVの高感度検出及びHBVの低濃度キャリアの検出に、抗HBV抗体とZnCl<sub>2</sub>によるウイルス濃縮法はHBVウィンドウ期の高感度検出に有用であることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

- 2) 国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究として、遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスやベクターのshedding(体外排出)試験の現状と、sheddingのリスク評価について検討し、sheddingの非臨床試験計画や、臨床試験計画で考慮すべき事項及び問題点を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) 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タンパク質22種類について、抗体やsiRNA等を用いて機能解析を行い、4種類のタンパク質が造血支持能に関与する可能性を示した。(一般試験研究費)
- 4) バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発に関する研究として、バイオ医薬品のウイルスクリアランス工程評価に有用なウイルス感染性の高感度検出手法を検討し、感染性PCR法、ポリエチレンイミン(PEI)磁気ビーズによる培養上清からのウイルス濃縮法及びPEI磁気ビーズによるウイルス強制感染法を確立した。(政策創薬総合研究事業)
- 5) 細胞組織加工医薬品の特性解析技術の開発を行い、「未分化細胞の分化能評価のための細胞特性指標探索法の開発に関する研究」として、分化に至るために重要な役割を果たすマーカー遺伝子やマーカータンパク質、目的の方向に分化する細胞を識別する指標となるマーカー遺伝子およびタンパク質の同定を行う方法を検討した。具体的には、細胞特性解析システム構築のモデルケースとして未分化細胞からの心筋細胞分化系を取り上げ、未分化細胞中に存在し、かつ心筋細胞への分化に寄与する遺伝子群を同定し、その生理的役割を評価した。また、「網羅的遺伝子発現解析による細胞組織加工医薬品の品質特性探索法の開発に関する研究」として、細胞組織加工医薬品の品質特性探索法を開発するために、ヒト骨髄幹細胞を例に、網羅的遺伝子発現解析を品質特性探索に応用する際の技術的要件を明らかにした。さらに、*in vitro*での培養歴の特性指標を探索し、細胞の体外培養における継代数と非常に強い相関を示す遺伝子発現の検出にも成功した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 6) 「細胞組織加工製品の品質・安全性確保基準に関する研究」として、アカデミアと連携したトランスレーショナルリサーチにも規制サイドとして参画し、再生

医療技術および細胞組織加工製品の実用化促進のための研究を行った。具体的には、細胞組織加工医薬品・医療機器(細胞・組織加工製品)の品質及び安全性確保基準についての規制動向を調査し、わが国における細胞組織加工製品実用化の上での制度上の問題点を明らかにした。(国立循環器病センター循環器病研究委託費)

- 7) 継代培養に伴う染色体のコピー数変化を示したヒト間葉系幹細胞株に対し、その発生の経時変化を追跡する目的で、異常を示した染色体セントロメア特異的FISH法を用いた染色体解析を行い、比較的培養初期から異常を検出した。(厚生労働科学研究費)

## 2 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

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、多形核白血球のカルシウム結合タンパク質の機能について検討した。(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

細胞組織加工製品の有効な利用には移植を受ける患者側の病態との関連も十分に理解することが重要であるとの観点から、その一環として、循環器領域における病態生理学的研究、特に、血管病態に対する核内受容体リガンドの作用の研究を実施し、甲状腺ホルモンの血管平滑筋への作用について詳細に検討することにより、血管石灰化および繊維化に関連する甲状腺ホルモンの生理的な標的遺伝子を多数同定することに成功した。(文部科学省科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業)

## 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、質量分析データの効率的解析のためのソフトウェア「mzMore」のプロトタイプが完成し、ノンラベル法によるマーカー検出に応用した。(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、ラット尿中の高発現量タンパク質除去のための抗体カラムを作成し、その効果について検討を行った。また、肝毒性物質処理したラット尿サンプルから、数種の毒性マーカー候補タンパク質を同定した。(厚生労働科学研究費)
- 3) SNPおよびCGHアレイを用いた染色体異常の解析法に関する研究として、骨髄由来間葉系幹細胞の培養に伴う染色体コピー数変化の検出を行い、各種アレイ間のパフォーマンスの比較を行った。(一般試験研究

費)

- 4) 癌遺伝子の増幅メカニズムに関する研究として、HL-60細胞と同様にc-myc遺伝子増幅をdouble minute染色体として持つCOLO320DMおよびKY821細胞についてアレイCGH解析を行い、それぞれ異なる増幅様式を示すことを明らかにした。(厚生労働科学研究費)

## 療 品 部

療品部長 土屋 利江

### 概 要

医療ニーズが高く、実用可能性のある日本発の医療機器、体外診断薬および再生医療品の開発と審査の迅速化を目的として実施している次世代医療機器事業が、3年目を迎えた。今年、念願の「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」と「DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標」が正式な室長通知として公表された(平成20年4月4日付)。また、平成19年度本事業成果により、骨折整復支援装置、関節手術支援装置、骨形成因子含有人工骨、重症心不全細胞治療用細胞シートおよび角膜上皮細胞シートの5つの評価指標(案)をまとめる事が出来た。これらの5つの評価指標についても、室長通知として公表される日は、近いであろう。

最近、医療機器開発が盛んになったといわれている。大変うれしい次第である。再生医療分野においても、バイオ皮膚が第1号の製造承認を得た。アロのヒト間葉系幹細胞は、急性期の免疫拒絶作用を緩和する効果が期待されているが、確認申請を通過した。アロのヒト体性幹細胞の実用化の時代に入ったと言える。また、これらの幹細胞の培養に適した無血清培地が、我々の再生医療事業研究班で開発され、公表し、大きな反響を呼んでいる。フィーダー細胞も異種細胞からヒト細胞に置き換わりつつある。

山中教授の発見したiPS細胞の発表(2007年末)以来、再生医療事業に、大きな期待が寄せられている。総合科学技術会議にiPS細胞WGが設置された。本WGは、iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展を見据えた、iPS細胞の効率的な進展を図るために立ち上げられた。オールジャパン体制で、国難を乗り越え、世界にも貢献できれば、わが国の復活と世界平和への明るい希望の道が開けるものと考える。

人事面では、平成20年3月31日付で、家庭用品第二室

長として、長く活躍された鹿庭正昭氏が定年退官され、化学物質関連予算のプログラムオフィサーとして、再任用された。長年蓄積された経験は、貴重であり、家庭用品においても御協力を御願います。理化学試験室長の新谷英晴氏も、同日付で、定年退官された。新谷氏はポリウレタン等高分子材料の理化学的試験、溶出物などについて、長年研究された。これまでの業績をもとに、社会で活躍される。

第2室の後任として、伊佐間主任研究官が昇任した。理化学試験室は、平成20年4月1日付で、第4室に組織改正が行われた。細胞組織医療機器専任の室となる。第4室長には、中岡竜介主任研究官が昇任した。両氏は、療品部で10年以上、個性を活かした研究をされている。今後は、室長として、飛躍的な進展が期待される。

新人の採用に関しては、平成19年7月1日付で、石川格博士が採用された。コンピューターシミュレーション技術を用いた医療機器のリスク評価手法の開発と確立を目指している。本手法は、規制・産業界側ともに、必要な技術として早期開発・確立が望まれている。同年12月1日付で、植松美幸博士が採用された。循環器系手術とリアルタイム診断に必須の画像化技術開発で中核病院と共同研究を実施している。リスクの高い循環器系医療機器の不具合の低減化に必要な試験法開発と確立を目指している。

平成19年10月1日付で、Jung Yeon-Suk博士が、リサーチレジデントとして採用され、医用材料のアレルギー試験法開発に取り組んでいる。平成20年4月1日付で、西川竜平博士が非常勤職員として採用され、米国での3年間の研究実績から、多能性細胞に関する研究に着手した。

Saifuddin Ahmed博士およびNasreen Banu医師の両氏が、7年間の長きにわたり当部で活躍され、平成20年3月末、母国バングラデッシュで大学の先生として着任のため、帰国された。

Jung Duk-Young博士は、平成20年3月末、リサーチレジデントの任期を終了し、東北大学・加齢医学研究所に就職された。流動研究員のフシバイ博士は、平成19年9月末、東京工業大学で特任助教として就職のため、退職された。

ストックホルム大学のAgneta Onfelt博士を、厚生労働科学研究の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で2週間招聘することができた。ナノマテリアルの細胞内取り込みについて、共焦点顕微鏡で観察することができた。

第1回アジアバイオマテリアル会議(2007年12月)に伊佐間が出席し発表した。ISO TC194年次総会(医療機器の生物学的評価)韓国チェジュ会議(2007年10月)に、

土屋, 松岡, 加藤の3名が出席し, 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中国天津会議 (2007年9月), 土屋, 中岡, 迫田の3名が出席し, 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規制基準調査

家庭用品に含まれる有害物質の基準設定に必要な有害物質に関する分析法の設定及び有害物質含有家庭用品規制法が定める試験法の改訂の検討を行うために必要な調査を実施した. 重大製品事故等の原因及び対策について検討した. また, アクセサリー類等を除く金属製品に含有する鉛量に関する試買調査を実施した.

### 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): TC194/SC1 (動物組織安全性) では, WG4が新たに設立され, BSE除去方法に関する文書を作成する事となった. ISO/TC150「外科用インプラント」年次総会 (天津, 2007年9月, 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 (デイトン2008年5月, 土屋), ギャップジャンクション等の標準化文書投票結果について, 方針を立てた.

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で平成18年度から開始した再生医療の早期ガイドライン化研究班では, 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, 平成19年度ガイドライン案を担当室へ送付する. 角膜再生は, 角膜上皮細胞シート化技術を中心にガイドライン作業をすすめているが, 平成19年度以降は, 次世代医療機器事業, 再生医療分野で評価指標を作成する事となった. 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, 臨床評価等が残された.

### 3. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

ISO/TC194「医療機器の生物学的評価」年次総会 (チェジュ, 2007年10月1日~10月5日, 土屋, 松岡, 加藤) に出席し, 標準化文書作りに関わった. WG5 (細胞毒性), WG6 (遺伝毒性, 発がん性, 催奇形性), WG8 (感作性) 会議に出席し, 日本の試験法の詳細をWG5, 6, 8の各付属文書に記載した.

TC194/WG11では新たに4つのTFが立ち上げられ, TF 2において, DEHPの化学分析に関する Technical

Specificationの素案を作成した (土屋, 薮島). また, TC194/WG16が新設され, 発熱性試験に関する Technical Specificationの作成が始まった (土屋, 薮島). ISO/TC194国内委員会 (土屋, 松岡, 中岡, 加藤, 薮島), ISO/TC150国内委員会 (佐藤), 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, 薮島) 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.

平成19年10月27日に第5回医療機器フォーラムを開催し, 「新しい制度とテクノロジーによる医療機器開発戦略」をテーマとした. 実用的な疲労試験法開発, 最先端のコンピューターシミュレーション技術, 無血清培地開発, 安全なフィーダー細胞, 軟骨, 心筋再生細胞シートのアロ移植など最新の成果発表があり, 狭い会場は熱気に包まれた.

### 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3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), ナビゲーション医療 (手術ロボット [整形外科分野, 軟組織対象の2分野]) において, 評価指標を作成した. 今年度は4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19年度報告書を完成した (土屋, 佐藤, 薮島, 中岡, 澤田, 加藤, 迫田, 石川, 植松).

## 研究業績

### 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年度より検討を進めていた「重症心不全細胞治療用細胞シート」についての最終的な評価指標素案を作成した. また, 平成19年度より新規で「角膜上皮細胞シート」についての検討を行い, その評価指標素案も作成した (移替予算).

I-2 体内埋め込み型材料WG: 昨年度, task forceで討議されたBMP含有人工骨を取り上げ, その評価指標作成のための討議, 調査をさらに行い, 最終案となる具体的な評価指標案を作成した (移替予算).

I-3 ナビゲーション医療 (整形外科対象) WG: 整形外科分野でのナビゲーション医療機器に関するものとして, 「骨折整復支援装置」及び「関節手術支援装置」についての評価指標を作成した (移替予算).

I-4 ナビゲーション医療 (軟組織対象) WG: 軟組

織に適用するコンピュータ支援手術装置のための評価指標案を作成した（移替予算）。

## II. 医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究

II-1 プロテオミクス解析による医用材料のリスクアセスメント手法開発：ヒト正常骨芽細胞に対するスルホン化材料の影響を評価するため、モデル材料としてスルホン化プレートを作製し、同細胞に対する作用機序を遺伝子レベルで解析した（厚生科学研究費）。

II-2 ヒト単球由来細胞などによるアレルギーのリスクアセスメント手法開発：ヒト細胞株を用いた試験法（h-CLAT）により医用材料の感作性の評価ができるかの検討をおこなった結果、今回用いた複数の医用材料は感作性マーカーであるCD54の発現を上昇させる（厚生科学研究費）。

II-3 炎症反応のリスクアセスメント手法開発：ヒト単球由来細胞を用いて解析を行うための条件設定を行った。また、モデル材料表面として自己組織化膜を用いた種々の単一官能基表面調製検討を行い、6種類の官能基表面を調製した（厚生労働科学研究費）。

II-4 ナノマテリアルの遺伝毒性を指標とするリスクアセスメント手法開発：ナノマテリアルの分散液調整法を検討した。細胞毒性を実施した結果、小さい粒子が強い細胞毒性を示す傾向がみられた（厚生労働科学研究費）。

II-5 骨系材料の骨結合能によるリスクアセスメント手法開発：擬似体液中におけるTi-Zr-Nb合金のアパタイト形成能を、フーリエ変換赤外光音響分光法を用いて、定量的に評価した。Nb含量の増加と共にTi-Zr-Nb合金のアパタイト形成量は減少した（厚生科学研究費）。

II-6 不具合報告データ解析による医療機器のリスクアセスメント手法開発：2007年までの米国の不具合報告のデータベースを構築すると共に、心臓血管系を中心として不具合の機器別傾向を明らかにした。埋め込み型機器の電気関連の不具合、薬物放出型ステントでの閉塞が多かった（厚生労働科学研究費）。

## III. 安全性評価・材質改変に関する研究

III-1 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）：骨結合材料の細胞毒性を高感度に検出するための試験方法について検討した（特別研究費）。

III-2 プラスチック製医療機器からの添加剤溶出を制御する表面加工法の開発に関する研究：PVC製品に低線量紫外線を長期間照射した時に生じる細胞毒性物

質を単離精製し、MS及びNMR解析により同定した（経常研究費）。

## IV. 感染リスク評価に関する研究

IV-1 ヒト細胞に対するエンドトキシン規格値の設定に関する研究：ヒト正常骨芽細胞に対するエンドトキシンの影響を評価した結果、同細胞の分化進行は低濃度のエンドトキシンにより顕著に阻害されることが判明した（経常研究費）。

## V. 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

V-1 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新規発熱性物質試験の有効性評価が終了した。同試験法は抽出操作が不要であり、広範囲の発熱性物質を高感度で探知できると共に、ヒトに対する安全性を直接評価できることが確認された（厚生科学研究費）。

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が示唆された（厚生科学研究費）。

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した。（厚生科学研究費）。

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：さい帯血由来間葉系コロニー形成細胞の確実に効率的な単離、増殖させる方法を開発、改良した（厚生科学研究費）。

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：細胞1個に由来するDNAfiberを2次元展開したDNAfiber arrayを開発した。（厚生科学研究費）。

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: 間葉系幹細胞の免疫抑制効果に関わる因子の探索を行い, 複数の候補遺伝子を得た。また, 無血清培地での培養でもその免疫抑制効果は維持されることが確認された(厚生科学研究費)。

9) 新しい無血清培地のヒト間葉系幹細胞における増殖能評価に関する研究: 間葉系幹細胞増殖用の新規無血清培地STK2の増殖能に関する検証を行った。その結果, STK2の増殖能が, 従来の血清含有培地DMEM・MSCBMと比較して優れていることを確認した(厚生科学研究費)。

#### VI. インプラント機器の適合性解析法開発に関する研究

VI-1 植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び安全性情報の提供のあり方に関する研究: 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, 日米の類似点・相違点と英国の特色を整理すると共に, 各々の利点・欠点を明らかにした(厚生労働科学研究費)。

VI-2 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に対して力学試験を適用した。酸化劣化に伴い疲労特性の低下が見られた。酸化劣化した試料では, 準備段階で破損する事例が多く, 注意を要することがわかった(移替予算)。

VI-3 抜去インプラントの不具合要因分析によるリスクアセスメント手法開発に関する研究: 不具合品の収集を行った。一部について非破壊的な分析を行った。抜去インプラントに力学的試験を適用する際に問題となる, 試験片寸法のばらつきについて検討を行い, 試験片寸法に影響されないパラメータを発見した(厚生科学研究費)。

VI-4 整形インプラント製品の機械的適合性評価: 整形インプラント製品のうち, 人工股関節で近年急速に普及している, 架橋ポリエチレンを対象とした。試作品を分析したところ, 劣化なく架橋が施されていることが確認された。繰り返し疲労試験により若干の疲労特性の低下が見られた(経常研究費)。

#### VII. テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

VII-1 医療機器に併用される抗血液凝固療法最適化に関する研究: 人工心臓弁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, 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, 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(厚生科学研究費)。

#### VIII. 医療機器の適正使用に関する研究

VIII-1 医療機器の製造工程に対する監査手法に関する研究: 保健医療科学院での薬事衛生管理コースの医療機器部分の企画設計を行うと共に, 監査手法の情報収集を行った(経常研究費)。

#### IX. 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

IX-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, 染料(ソルベントオレンジ60)等, 抗菌剤関連化合物の日本語版, 英語版について, 2008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)。

IX-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)。

X. 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: めがねフレーム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染料(ソルベントオレンジ60)に関する安全性情報を提供するとともに, 原因究明, 患者への対応等を皮膚医と協力しながら進めた(移替予算)。

XI. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究: デスクマット, スプレー式接着剤及び組み立て式ベッドの使用に伴う重大製品事故等の原因及び対策について検討した(移替予算)。

Ⅻ. 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究：住宅用及び家庭用洗剤並びに有機スズ化合物の分析法について文献調査を実施した。アクセサリー類等を除く金属製品に含有する鉛量に関する試買調査を実施し、文具及び事務用具（56%）、家具等付属品（40%）及び裁縫用小物用具（21%）に鉛を含有する製品が多いことを確認した（移替予算）。

## 環境衛生化学部

部 長 西村 哲治  
前部長 徳永 裕司

### 概 要

当部は、室内空気、水道用水、化粧品および医薬部外品に含まれる化学物質の理化学的な試験・調査研究ならびに衛生学的な試験と検査基準に関して、地方衛生研究所と協力をしながら、国民の安全を確保するために生活環境関連の安全性に係る研究業務を遂行している。

室内空気に関わる分野では、大型家具および家電製品等の家庭用品から放散される揮発性有機化合物（VOC）を把握するため、大型チャンバー法による放散試験を実施した。また、東京都内の霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園の国設自動車排ガス測定局において、大気汚染物質の常時監視を実施した。

化粧品・医薬部外品に関わる分野では、医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、中国産練り歯磨きのジエチレングリコールの配合の有無を調査した。また、化粧品に配合が禁止されている成分である酢酸鉛のキャピラリー電気泳動による分析法及び酢酸プレグネロンとその類似物質のHPLCによる分析法を策定した。ステロイド薬剤配合の疑いのある市販クリームを分析し、吉草酸ベタメタゾンと同定した。さらに、裁判の鑑定品として分析依頼を受けた成長ホルモン製剤について溶媒組成を明らかにした。

水道に関わる分野では、水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象として、登録検査機関204機関、水道事業体135機関および公的研究機関44機関に対して、鉄およびフェノール類の2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行った。また、水質基準等検査方法検討調査として、ポリカーバメートとイミノクタジン酢酸の分析方法について、高感度・高選択性で現行の方法よりも低い定量下限値を分析できる方法を調査検討して整理した。

厚生労働省関係の委員会等においては、薬事・食品衛

生審議会の化粧品・医薬部外品部会、化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会、取扱技術基準等調査会、殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会、医薬部外品原料規格検討委員会に協力した。水質基準逐次改正検討会、水道水質検査精度管理検討会、水道水質検査法検討会、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検討会で協力した。

西村室長は、平成20年3月25日、韓国で開催された国際シンポジウム「安全な飲料水の進歩に向けた将来の方向」に招待され、講演をおこなった。

人事面では、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、生活環境化学物質の毒性発現機構に関する共同研究を実施した。

平成20年3月には、徳永裕司部長が定年退官となった。

### 業務成績

#### 1. 室内空気関係

1) 家庭用品から放散される揮発性有機化合物（VOC）の種類と量を把握するため、タンス、机等の大型家具およびテレビ、コンピュータ等の家電製品10製品を選び、大型チャンバー法による放散試験を実施し、揮発性有機化合物70物質並びにTVOCの放散速度を測定した。（家庭用品等試験調査費、医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）

2) 東京都内の霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園の国設自動車排ガス測定局において、自動計測器による大気汚染物質である二氧化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質の常時監視を実施した。霞ヶ関の国設自動車排ガス測定局ではPM2.5とホルムアルデヒド、北の丸公園の国設自動車排ガス測定局ではホルムアルデヒドを上記の常時監視項目に追加して実施した。（環境省環境保全費、環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

#### 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、中国産練り歯磨き中にジエチレングリコールの配合がないかどうか調査した。（医薬品審査等業務庁費、医薬安全局監視指導・麻薬対策課）

2) 化粧品に配合が禁止されている成分、酢酸鉛のキャピラリー電気泳動による分析法、及び酢酸プレグネロンとその類似物質のHPLCによる分析法を策定した。さらに、鑑定品として分析依頼を受けた成長ホルモン製剤についてグリセリンとエタノール含量を明らかにした。（医薬品審査等業務庁費、医薬安全局審査管理課）

3) 薬事・食品衛生審議会の化粧品・医薬部外品部会、化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会、取扱技術基準等調査会、殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会、医薬部外品原料規格検討委員会に協力した。

### 3. 水道関係

- 1) 水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象として、登録検査機関204機関、水道事業体135機関および公的研究機関44機関に対して、鉄およびフェノール類の2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行った。(食品等試験研究費水道水質分析に係る外部精度管理調査費、健康局水道課)
- 2) 水質基準等検査方法検討調査として、ポリカーバメートをアルカリ分解後に誘導体にしてガスクロマトグラフィー・質量分析計で測定する方法、イミノクタジン酢酸を極性化学物質の新たな前処理および分離方法を応用した分析方法について、高感度・高選択性で現行の方法よりも低い定量下限値を分析できる方法を調査検討して整理した。(食品等試験研究費水道管理調整費、健康局水道課)
- 3) 水質基準逐次改正検討会、水道水質検査精度管理検討会、水道水質検査法検討会、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検討会に協力した。

## 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  
室内空気中のジハロアセトニトリル類について加熱脱着-GC/MSによる分析法を確立した。
- 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究
  - (1) 室内空気中の化学物質の毒性発現機構に関して、イオンチャンネルTRPV3のアゴニストであるカンファーによるヒト表皮角化細胞の細胞内カルシウム濃度のオシレーションおよびMAPキナーゼの活性化を明らかにした。
  - (2) ピレスロイド系殺虫剤に対する感受性個体差に関して、HPLCによるプロフルトリン代謝物の測定法を確立し、CES1及びCES2によるプロフルトリン加水分解活性についてペルメトリンとの差異を明らかにした。(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) 生活環境におけるバイオサイド、特にピレスロイド系殺虫剤の暴露評価について、サンプリング方法に関する基礎的な条件検討を行った。

- (2) 公衆浴場等におけるレジオネラを消毒する際の副生成物であるハロ酢酸類に関して、公衆浴場浴槽水中濃度の調査を実施し、入浴に伴う経皮暴露量の推計を行った。(厚生労働科学研究費)
- (3) 化学物質の暴露評価手法に関して、プラレトリンを含む液体蚊取り剤、イミプロトリン及びフェノトリンを含むゴキブリ用エアゾール剤を対象に、モデルルームでの放散試験を実施した。(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) 化粧品に配合が禁止されている成分の分離・分析法に関して、ステロイド薬剤配合の疑いのある市販クリームを分析し、副腎皮質ホルモンである吉草酸ベタメタゾンと同定、定量した。
    - (2) 化粧品基準のポジティブリストに記載されている成分の分離・分析法に関して、紫外線吸収剤2,2'-メチレンビス(6-(2Hベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール及び2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステルのHPLCを用いた分析法を策定した。また、グリセリン中のジエチレングリコールの定量法としてGC-FIDを検討した。
    - (3) 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して、コラーゲンビトリゲル薄膜を培養担体とし、免疫担当細胞を含む新規な3次元培養ヒト皮膚モデルを構築した。この3次元培養ヒト皮膚モデルを用いて、皮膚感作性が報告されている生活関連化学物質を暴露して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。また免疫担当細胞の代わりに正常ヒトメラノサイトを含む新規な3次元培養ヒト皮膚モデルの構築を試みた。(科学研究費補助金)
  - 2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究
    - (1) 化粧品及び医薬部外品中の半揮発性成分の健康影響に関して、けい皮化合物の皮膚感作性をin vitro及びin vivo試験法で評価し、それぞれの強度を比較した。けい皮アルデヒドの皮膚感作性強度が最も強く、アルキル基置換によって強度が変化することを明らかにした。
    - (2) 化粧品及び医薬部外品成分の安全性評価のための動物実験代替法に関して、Local lymph node assay (LLNA)-BrdU法の第二次バリデーション研究に参加し、ELISAを用いる本法の課題点について明らかにした。
- ### 3. 水道関係
- 水道水の安全性評価に関する研究として以下の項目を

実施した。

- (1) 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究として、有機リン系農薬のピリダフェンチオンおよびクロロピリホスメチルの塩素処理反応生成物を同定し、原体を含めた分析法を確立した。さらに、浄水工程におけるこれらの物質の挙動を検討した。また、高分子フッ素化学物質類の分析法を検討し、水道原水における実態を調査した。(厚生労働科学研究費)
- (2) 水道水源への人用医薬品等に由来する微量化学物質の排出状況および存在状況と制御方法に関して、人用医薬品9種について塩素処理による反応生成物の有無について調査し、そのうち2種について生成物を確認した。さらに、粉末活性炭による医薬品の処理性について評価し、良好な除去効果を確認した。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (3) 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として、心筋細胞や中胚葉分化細胞で特異的に発現する遺伝子の制御領域を、蛍光タンパク質遺伝子もしくはルシフェラーゼ遺伝子の転写制御部に挿入したプラスミドを構築し、マウス幹細胞に形質導入して発現影響評価系を構築した。これらの細胞を用いて、環境汚染物質の分化誘導過程における影響を評価した。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (4) 飲料水に係る健康危機の適正管理手法の開発に関して、化学物質による水質事故例を整理し、発生原因を解析した。発生原因の解析から、発生を未然に防ぐ対策や発生時の対応策を検討した。また、有機リン系農薬の水道水における潜在的リスクを分析し、緊急時の生体影響への評価手法を確立して調査対象とすべき有機リン系農薬の優先順位付けを行った。(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に関して、マウス幹未分化細胞、心筋細胞および神経細胞への分化誘導後の細胞に対する多環芳香族炭化水素類塩素置換体およびその原体の細胞毒性を検討した。さらに、塩素置換体の変異原性をumu試験により検討した。(科学研究費補助金)
- (6) 水道水異臭被害を及ぼす原因物質の同定・評価および低減技術に関して、揮発性有機化学物質の分析方法として、新しい技術であるダイナミック・ヘッドスペース・ガスクロマトグラフィー/質量分析法について、適用性について検討した。さらに、塗料および接着剤由来の水道水の臭気被害の原因となる可能性のある有機化学物質を同定し、分析方法を確立した。(厚生労働科学研究費)
- (7) 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して、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調査した。(厚生労働省試験研究費特別研究費)

- (8) 医薬品生態影響評価法の確立として、九州地方の下水処理場の放流口の下流6地点において河川水を春夏秋冬各1回ずつ採水し、13種類の医薬品について実態調査を行った。(財団法人化学物質評価研究機構(CERI)提案型共同研究助成金)

#### 4. ナノマテリアル関係

ナノマテリアルの健康影響評価手法に関する研究として以下の項目を実施した。

- (1) 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して、経口投与、気管内投与したフラーレンの実験動物体内への取り込み率の比較検討を行った。また、生体試料中のカーボンナノチューブの透過型電子顕微鏡による分析方法および体内分布に対する基礎検討を行った。さらに、in vitroスクリーニング手法の開発に向けて、細胞暴露のためのフラーレンおよびカーボンナノチューブの分散方法を検討した。(厚生労働科学研究費)
- (2) 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として、実験動物にC60を投与し影響評価試験を行うために、投与溶液の調整法を検討した。単回、反復の経口投与後のC60の体内分布を検討した。(科学研究費補助金)
- (3) ナノマテリアルの経皮的な吸収・分布及び皮膚上での存在形態に関して、酸化チタン6種の各種培養細胞内への取り込みについて検討した。さらに、酸化チタンをラットに28日間反復経皮暴露し、各臓器中のチタン濃度を分析した。(厚生労働科学研究費)

#### 5. 化学物質の暴露評価手法に関する研究

化学物質、特に家庭内の開発に関して、プラレトリンを含む液体蚊取り剤及びイミプロトリン及びフェノトリンを含むゴキブリ用エアゾール剤を対象にモデルルームでの放散試験を実施した。(厚生労働科学研究費)

#### 6. 薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究

抗がん剤の薬物応答予測法の開発と創薬への応用に関する研究として、既報の一塩基多型に起因する異型CES1の機能変化について検討を行った。

#### 7. チオレドキシシなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発に関する研究

皮膚炎治療に有効な抗酸化活性を有する各種活性物質

のin vitro評価法に関して、皮膚炎に有効な物質を検索するために、RBL-2H3に酸化ストレスとしてt-BuOOHを加え、脱顆粒に対する防御効果を指標として黒糖抽出物を評価し、数種の活性物質の構造を明らかにした。(HS委託研究)

## 食 品 部

部長 松田 りえ子  
前部長 米谷 民雄

### 概 要

食品に係わる多くの事件の発生により、食の安心・安全に関心が高まっている。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して、食品の安全性に関する試験研究を実施している。食品衛生法に基づく規格・基準に関連する、分析法の開発及び評価は業務の大きな部分を占めており、さらに規格基準のないダイオキシン類あるいは有害金属のような汚染物質による健康リスクの評価、危害防止のための分析法整備と汚染実態調査を実施している。特に農薬等の分析法開発研究業務は、平成18年度からのポジティブリスト制度施行に伴い大幅に業務量が増加したが、平成19年度には、高濃度の農薬に汚染された冷凍餃子による健康危害事件が発生し、このような事件に対処するため、加工食品を対象とした農薬等の分析法開発も加わり、さらに業務量が増加した。

当部においては、上述の食品中の汚染物質の分析法の開発等の他に、分析値の信頼性保証に関する研究、有害試薬を用いる既存の公定分析法の見直し、照射食品の検知法の開発を行っている。また、トータルダイエツト試料を用いた食品からの汚染物質の摂取量調査、全国の衛生研究所における食品汚染物質分析データを収集する汚染物モニタリングは、昭和52年から30年間継続して実施しており、トータルダイエツト試料分析を活用することで規格基準検討に資する知見を得るための試験として、トランス脂肪酸等の有害物の摂取量調査も実施した。

人事面では、平成19年3月1日付けで食品部第1室研究員として齊藤静夏博士が採用された。米谷民雄部長は平成20年3月31日付けで定年退官し、静岡県立大学に客員教授として赴任された。永年の勤続に対し表彰され、名誉所員の称号が授与された。後任には、松田りえ子第三室長が平成20年4月1日付けで昇格した。平成20年4月16日付けで長岡恵主任研究官が環境衛生化学部から異動となった。

海外出張としては、米谷民雄部長および長岡恵主任研

究官は、第3回医学・生物学における微量元素とミネラルに関する国際FESTEMシンポジウムで研究成果を発表するため、サンチャゴ・デ・コンポステラ(スペイン)に出張した(平成19年5月14日～21日)。宮原誠室長は第234回アメリカ化学会全国大会において研究成果を発表するため、ボストン(米国)に出張した(平成19年8月18日～26日)。松田りえ子室長(平成19年9月16日～21日)及び渡邊敬浩主任研究官(平成19年9月15日～21日)は第121回AOAC国際ショナル年会で研究成果を発表するため、アナハイム(米国)に出張した。米谷民雄部長および堤智昭主任研究官は、第3回最新の食品分析法に関する国際シンポジウムで研究成果を発表するため、プラハ(チェコ共和国)に出張した(平成19年11月6日～11日)。同部長および長岡恵主任研究官は、第10回クロマトグラフィーの応用技術に関する国際シンポジウム及び第10回抽出技術に関する国際シンポジウム(合同シンポジウム)で研究成果を発表するため、ブルージュ(ブリュッセル)に出張した(平成20年1月28日～2月2日)。渡邊敬浩主任研究官は第29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(平成20年3月9日～16日)。

### 業務成績

1. 残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法開発を目的として、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による農産物及び畜水産物中の残留農薬一斉分析法及び個別分析法の検討を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
2. GC/MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物)の対象農薬の拡大について検討した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
3. LC/MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物)の対象農薬の拡大について検討した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
4. 残留動物用医薬品の試験法を検討し、ドラメクチン、プラジクアンテル、ブリリアントグリーンの試験法を開発した。(食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費、厚生労働省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既存試験法を再検討し、一斉試験法に項目を追加すると共にマラカイトグリーン試験法を改訂した(食品・添加物等規格基準に関する試験

- 検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
6. 加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発を目的として，加工食品中に高濃度に残留する有機リン系農薬試験法の検討を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  7. 加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発を目的として，分析法の開発方針及び工程表を策定するとともに，加工食品の残留農薬等の分析における留意事項を作製した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  8. 食品・添加物等規格基準一般規則8に関連して，食品中のヒドロコルチゾン等の濃度の調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  9. 分析値の不確かさの運用に係る調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  10. 加工食品中のフランの実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  11. トータルダイエット試料を分析しトランス脂肪酸の一日摂取量を推定した（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  12. 野菜及びミネラルウォーター中の過塩素酸濃度の実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  13. 将来，特定の有害物質の汚染が明らかになった場合に，保管検体を用いてその暴露状況を把握することを目的に，当該年度の一日摂取量調査のための試料および個別食品を収集し保管した（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  14. 精米中の無機ヒ素および精米過程中における無機ヒ素の減衰について実態調査を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省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，農産物中の鉛及びヒ素試験法の見直しを行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  16. 頭足類およびその加工品，および二枚貝中のカドミウムについて実態調査を行った（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  17. 大豆類を含む乳幼児食，菓子及び豆乳中のアルミニウムの実態調査を行い，一日摂取量を推定した。また，調理過程中的アルミニウムの増減について検討した。（食品等試験検査費，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  18. 肉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，厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）。
  19. アラニン素子によるESR線量測定法について，試験法の手順書を作成し，コラボによりフリック線量計と同等の精度，再現性が得られることを確認した。また，土幌においてフリック線量計とESR法との平行性について検討した。（食品・添加物等規格基準に関する試験検査実施経費，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課）。
  20. 照射食品のリスクについては，通常の化学物質とは異なったリスクを検討する必要があることが分かった。香辛料等のリスク管理に必要な項目を調べた。（一般研究費）
  21. 食品照射のガイドライン作成に伴いISOの調査に対する検討を行い，放射化の点から意見を作成した。（一般研究費）
  22. 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品安全行政講習会（平成19年4月）において，残留農薬の検査法について講習を行った。また，厚生労働省医薬食品局食品安全部平成19年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会（平成19年8月）において，食品中の残留農薬の試験法評価ガイドライン及び不確かさを中心とした食品分析の動向について，並びに食品中の残留農薬の試験法について講習を行った。地方厚生局食品検査担当官技術研修会（平成20年1月）において，食品中の残留農薬の試験法評価ガイドラインについて講習を行った。保健医療科学院特別過程食品衛生管理コース（平成20年2月）において，食品中の汚染物モニタリング検査と摂取量調査について講習を行った。
  23. 薬事・食品衛生審議会の農薬・動物用医薬品部会，食品規格部会，添加物部会，新開発食品調査部会，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，加工食品中の残留農薬等分析法検討会，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委員（厚生労働省・農林水産省合同）や外部精度管理調査評価委員会（厚生労働省委託）に協力した。他省庁関係では，食品安全委員会専門調査会（内閣府），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、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）（以上、農林水産省委託）、化学物質魚介類汚染調査検討会（水産庁委託）、内分泌攪乱化学物質等による食事調査技術検討会（環境省委託）に協力した。

## 研究業績

### 1. 食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究（厚生労働科学研究費・食品の安心・安全確保推進研究事業）

畜水産食品中の残留農薬の実態把握及び公定試験法の検証について検討した。畜水産食品中残留農薬実態把握については、市販の牛、豚、鶏の筋肉、脂肪、肝臓（およびその他の内臓）、鶏卵、牛乳、蜂蜜及び魚介類について、H19年度は愛知で約280農薬/60検体について実施し、基準値未満であるが一部の食品からDDTなどの農薬が検出された。公定試験法の検証については、H19年度は厚生労働省で開発中の畜水産物を対象としたアセトニトリル抽出一斉試験法について検証試験を実施し、抽出時のセライト及び塩酸添加の影響、塩析時の塩酸添加の影響について検討した。

### 2. 食品中残留農薬等の汚染実態把握と急性暴露評価に関する研究（厚生労働科学研究費・食品の安心・安全確保推進研究事業）

- 1) 食品中の残留農薬の迅速で効率的なスクリーニング分析法を開発するために、GC/MS測定が適さないLC/MS測定対象農薬の超臨界流体抽出（SFE）法への適用可能性について検討した。その結果、GC/MS測定対象農薬の場合と異なり、LC/MS測定対象農薬では農薬のlog Pow（1-オクタノール/水分配係数）によらず低回収率となる農薬が多くみられた。そのため、LC/MS測定対象農薬については、これらの農薬により適したSFE条件の検討あるいは加圧液体抽出（PLE）法の適用を検討する必要があることがわかった。
- 2) 畜水産食品中の農薬及び動物用医薬品の一斉分析法の開発を目的として、種類の農薬及び動物用医薬品を効率的に抽出可能な方法について検討した。
- 3) 農産物中にどれくらいの種類の農薬が残留しているかを明らかにする目的で、GCとLCを併用して残留農薬を調べた。調査の効率化を図るため同種の農産物について異なる3地域の製品を混合した試料について分析した。20種類の農産物について分析した結果、1混

合試料当たり平均3農薬が検出された。

### 3. 分析値の信頼性確保に関する研究（厚生労働科学研究費食品・食品の安心安全確保推進研究）

- 1) ダイオキシン分析の技能試験法を検討するとともに、過去のデータをまとめてダイオキシン分析値の信頼性を評価した。
- 2) 定量PCRにより得られる蛍光値データを解析可能なアプリケーションを開発し、精度に影響を及ぼす因子及びその影響を軽減する解析条件について検討した。
- 3) 塩基配列に基づくフグ種鑑別技術の改良、分析法の策定及び共同試験による評価を行った。

### 4. 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（厚生労働科学研究費・食品の安心安全確保推進研究）

- 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に従って、有機リン系農薬グループ試験法によって得られる結果の不確かさを評価した。
- 2) 標準添加法の不確かさ及び検出限界を推定する実験を行った。

### 5. 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究（厚生労働科学研究費・食品の安心安全確保推進研究）

- 1) 国内に流通している食品に含まれる汚染物の量と、その摂取量を明らかにするために、全国の衛生研究所の協力を得て、汚染物モニタリング調査と、マーケットバスケット方式による汚染物摂取量調査を実施した。汚染物モニタリングにおいては、全国48カ所での食品中汚染物検査データ50万件を収集し、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。
- 2) 全国11カ所で調製したトータルダイエツト試料中の硝酸塩濃度を測定して、1日当たりの摂取量を推定した。
- 3) 汚染物及び食品添加物摂取量調査に用いられる各手法の特徴、適用性について調査した。
- 4) 10カ所の試験機関により、メチル水銀分析改良法の妥当性確認を目的とした試験室間試験を実施した。

## 6. 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) ヒ素の形態別分析を米・魚介類を多く含む乳幼児食について実施し, 毒性の高い無機ヒ素の摂取量を求めた。
- 2) 乳幼児食中のフランの分析を, インスタント食品や飲料を中心に実施した。

## 7. 食品からの塩素化ダイオキシン類及び有機フッ素化合物の摂取量調査 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

マーケットバスケット方式によるトータルダイエット試料を用いて, ダイオキシン類の国民平均1日摂取量を算出した。平成18年度調査では1.04pgTEQ/kg/dayであることを明らかにした。また, 魚介類等の個別食品を対象にしたダイオキシン類汚染調査を実施した。さらに, 有機フッ素化合物(パーフルオロオクタンスルホン酸及びパーフルオロオクタン酸)の摂取量を算出するため, 当該化合物を対象にしたトータルダイエット調査を実施した。

## 8. 食品中のダイオキシン類等の有害化学物質に対する迅速測定法の開発 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

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基礎検討を行った。高感度化を狙ったレポーターベクターとして, ダイオキシン類応答性DNA領域(DRE)を最大20個まで組み込んだルシフェラーゼレポーターベクターの検討を行った。その結果, DREを多く含んだベクターでは, ダイオキシン類で誘導されるルシフェラーゼ活性が増大し検出が容易になることが判明した。しかし, バックグラウンド(ダイオキシン類を含まない時のルシフェラーゼ活性)の上昇が認められ, 今後の検討課題であった。

## 9. 食品中の臭素化ダイオキシン類及びその関連化合物の汚染調査研究 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

臭素化ダイオキシン類他, 計65種類の多成分一斉機器分析法について検討し, 魚介類を中心に汚染調査を実施した。

## 10. チオレドキシシなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発 (HS研究)

酸化ストレスに対する生体応答としての微量元素挙

動を解析するため, チオレドキシシ過剰発現および遺伝子欠損マウスの比較を含め, マウス臓器中の必須金属および硫黄の存在状態につき, HPLC/HR-ICP-MS法により解析を行った。

## 11. 化学形に依存したヒ素の骨髄への影響に関する研究 (特別研究費)

各種ヒ素化合物の骨髄細胞に対する影響について検討した。

## 12. 放射線照射食品の検知技術に関する研究 (厚生労働科学研究, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

- 1) TL法の試験法を作成し, これを通知法とした。
- 2) TL法適用可能な食品のうち約100試料について, 照射・非照射の判定が可能なことを確かめ, 数種類の乾燥野菜等についてその適用を拡大した。
- 3) TL法の精度管理に必要な項目を検討し, TLD100による管理が適当であることが分かった。
- 4) 微生物学的な検知法の菌数法についてコラボを実施しその有用性を検証した。
- 5) ESR法の基礎的なデータを集め, 検知法への可能性を示した。

## 食品添加物部

部長 棚元 憲一

### 概要

当部における主要業務は, 香料を含む化学的合成添加物や天然添加物, 器具・容器包装, 玩具等に関する試験・研究であり, それらの対象物の規格基準を策定し, 化学的に食の安全を確保することを目的とする。平成19年度も, 引き続き頻発する食品添加物関連の社会問題に対する行政対応として, 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, 食品中の食品添加物分析法の設定, 香料の安全性評価法の検討, 一日摂取量調査, 既存添加物の成分解析及び安全性の見直し, 突発的な諸問題への行政対応等幅広い業務を遂行した。また器具・容器包装, 玩具においても輸入品等の安全性が大きな問題となり, 省令や規格基準の改正に向けて広範な検討を行った。一方, 当部の大きな業務の一つである食品添加物公定書編纂に関しては, 第8版食品添加物公定書が平成19年3月30日付けで告示されたが, 食品添加物の規格・基準の集大成である公定書の一層の充実を図るため, 第9版の改正に向けて, 横断的な諸問題に長期的に対応するために, 研究班を構築して改

正作業の検討を開始した。

海外出張としては、佐藤恭子第一室長がFAO/WHO合同食品規格計画第40回食品添加物部会に出席のため北京（平成19年4月21日～28日）に、河村葉子第三室長が第68回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためジュネーブ（平成19年6月17日～31日）に出張した。

### 業務成績

- (1) 食品中の食品添加物分析法の設定では、ポリソルベート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) 未指定添加物等対策では、地方衛生研究所1機関，登録検査機関4機関の参加により，食品中の未指定酸性タール色素の精製法・定量法の検討及び試験法の妥当性の検証を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）。
- (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，グルタミン酸アンモニウム等につき国主導で規格設定に関する検討を実施した（食品等試験検査費，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，着色料及び保存料等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，タール色素等の純度試験（副成色素等の分析法）の改良を行い，妥当性の検証を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (6) 清涼飲料水中のベンゼンに関する研究では，ベンゼン生成のメカニズム解明に向けて検討した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (7) 近年流通実態が確認された既存添加物6品目の成分解析を行った。グレープフルーツ種子抽出物の流通状況及び含有成分について調査した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (8) 第8版食品添加物公定書英文版案の内容及び表記を整備した（一般試験研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (9) 第9版食品添加物公定書策定に向けた一般試験法等の検討では，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。
- (10) 陶磁器の規格改正のため，鉛を含有する陶磁器製加

熱調理用器具を用いて，各種溶出試験法を比較検討した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

- (11) 器具・容器包装に使用される金属中の鉛含有量の規格改正のため，各種金属及びハンダ中の鉛等の含有量試験法について原子吸光度法，誘導結合プラズマ発光強度測定法，蛍光X線測定法により検討した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (12) 指定玩具の範囲改正に向けて，繊維製玩具及び布地の色落ちを食品衛生法のおもちゃの着色料試験及びJIS規格の堅牢度試験により調査した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (13) 玩具の規格基準改正のため，鉛及びカドミウムを含有する塗料を調製して食品衛生法とISO 8124-3による溶出試験を比較検討した（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

### 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，基準の向上に関する調査研究  
食品添加物の規格基準の向上と国際的整合化を推進し，食品の安全性を確保するため，その基盤となる調査研究を行った。規格分析法として定量核磁気共鳴法等の有用性を示し，標準赤外吸収スペクトルを提示した。また，香料化合物等の規格向上に向けた調査研究，天然香料基原物質の実態調査に向けたデータベースの構築を行った。亜塩素酸ナトリウム及びソルビン酸について，食品添加物と食品成分等の複合作用により生成する副生成物について検討した（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  
ジャマイカカシヤ抽出物に認められた変異原性を担う成分について研究を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- 褐色を呈する天然着色料（カキ色素，タマネギ色素，カカオ色素）の色素成分を解析した（一般試験研

究費)。

## 食品衛生管理部

部長 山本 茂貴

### 2. 器具・容器包装等に関する研究

#### (1) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性確保に関する研究

各種合成樹脂について、残存化学物質を指標としてオリーブ油と代替溶媒による溶出試験を実施し試験条件を検討した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (2) 器具・容器包装中の残存物質に関する研究

ポリウレタン製品中の残存イソシアネート類の分析法を検討し, 市販の軟質ポリウレタンやポリウレタン塗装品の調査を行った(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (3) 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

フッ素樹脂加工された食品用器具・容器包装中のペルフルオロオクタン酸等の含有量とその溶出量を調査した(厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (4) 金属製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

ピューター製品中のアンチモン試験法を検討し, 市販品のアンチモン含有量とその溶出量を調査した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

#### (5) 合成樹脂のリスク評価法に関する研究

合成樹脂のリスク評価のための暴露量推定法を検討した。また, モノマーや添加剤の事例にリスク評価ガイドライン案を適用し, その妥当性を検証した(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) 新しい無菌医薬品製造技術の無菌性評価に関する研究

「最終滅菌法による無菌医薬品の製造指針」を作成し, 平成19年6月4日付で監視指導・麻薬対策課より発出した。医薬品の微生物試験において, 偽陰性の発生を一定以下に抑えるのに必要となる保管時間を推計学的に検討した。日米欧の無菌操作法に関する製造指針の不整合点の抽出を行った。パラメトリックリリースの適用に関しては, 医薬品の無菌性に直接的な影響を与える「最重要区域(SA空間)」という新たな概念の提示と, その無菌評価による無菌性保証を検討した。さらにアイソレータのトラブル解析を行った(厚生労働科学研究費, 医薬食品局審査管理課)。

### 概要

平成19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性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, ノロウイルスの不活化条件に関する研究を行った。

また, 保健医療科学院において開催された食肉衛生検査コース, 食品衛生管理コース, 食品衛生監視指導コースにおいて山本茂貴部長, 五十君静信第1室長, 町井研士第2室長が副主任を務めコースの運営に参加した。前記3名に加え春日第3室長, 野田第4室長も講義を担当した。また, 町井室長は, 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) 食中毒菌に関する基礎的研究, 2) アフラトキシンの検出に関する研究, 3) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究, 4) 食品製造の高度衛生管理に関する研究, 5) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究, 6) 貝毒検査における精度管理に関する研究を行った。

人事面では, 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。また, 梶川揚申博士, 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19年6月3日～8日にカナダ・ナイアガラシティーで開催された第9回世界食肉会議に厚生労働省から派遣された, 平成19年7月15日～22日, 平成20年1月14日～16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BSEのステータス評価を行った。平成20年2月28日～3月3日にベトナム・ハノイのハノイ農業大学を訪問し, 今後の研究計画について打ち合わせを行った。五十君静信第1室長は, 平成19年6月3日～9日にカナダ・オタワで開催されたCCFH乳幼児食品微生物規格作業部会に厚生労働省から派遣され作業部会案作成をおこなった。平成19年11月28日～12月3日までスペイン・セビリアで開催されたBioMicroWorld 2007に出席し成果を発表した。また, 平成20年5月26日～30日までドイツ・ボンで開催されたCodex委員会の食品中のリステリア規格会議に参加した。町井研士第2室長は, 平成19年5月21日～25日までトルコ・イスタンブ

ールで開催された、カビ毒及び植物毒に関するIUPAC国際シンポジウムに出席し発表を行なった。春日文子第3室長は、平成19年7月7日～13日にアメリカ・フロリダで開かれたIAFPに出席して成果を発表、平成19年8月4日～8日にマレーシア・ペナンで開催されたウブントゥRCE審査委員会及びRCE国際会議に日本学会議担当者として出席、平成19年10月2日～7日にシンガポールで開催された国際食品微生物規格委員会年次会議ならびにシンポジウム参加、平成19年11月25日～12月1日にジュネーブ・WHO本部で開催されたWHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ会議に出席した。

### 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。

ノロウイルスの不活化条件に関する調査として、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、ノロウイルスの不活化条件について種々の消毒剤等を用いて調べるとともに、文献を整理した。

### 研究業績

平成19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. 食品の微生物迅速検査法の開発及びその精度評価システムに関する研究、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. 薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究、鶏肉と牛肉由来のカンピロバクターにつき、耐性獲得状況を比較し、生産の場で用いた抗菌剤の影響を評価した。3. 食品中のウイルスの制御に関する研究、食中毒の原因食品となっている寿司を対象として、ノロウイルス回収に通した溶液の種類について検討した。4. 畜水産食品の微生物等の試験方法に関する研究、ブドウ球菌検査法を検討し、標準検査法としての妥当性確認を行った。5. 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、エンテロバクター・サカザキを対象とし、調製粉乳における汚染実態を明らかにし、その対策について明らかにした。6. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究、リステリアとカンピロバクターの高度衛生管理に必要な検出法を検討した。7. リステリアの環境抵抗性に関する研究、リステリアの*sigL*遺伝子欠失変異株の増殖性変化に関わる遺伝子を網羅的に解析した。8. カンピロバクターの

バイオフィーム形成に関する研究、カンピロバクターが環境中で形成するバイオフィームに関するプロテオーム解析を行った。9. 腸管出血性大腸菌O157の宿主環境適応に関する研究、腸管出血性大腸菌O157の*ompW*変異株のマクロファージ生存性について解析を行った。

- (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*Morganera morganii*の産生するbetaphenylethylamine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. 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の日本における浸淫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. 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、鶏肉のカンピロバクター汚染を例に確率論的リスク評価モデルの開発を行った。4. 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。5. 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濃縮操作を行わない直接法に導入し、検出感度を下げることなく検査時間を短縮す

ることができた。6. 非加熱喫食食品から検出されるリステリア・モノサイトゲネスの危険株・安全株の識別に関する研究、臨床由来株の遺伝子型を調べ明らかにした。7. 冷凍食品の安全性確保に関する研究、冷凍流通食品の流通実態調査や微生物汚染調査を行い、種類や解凍段階の多様性について実態を明らかにし、微生物汚染状況を一部明らかにした。8. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究、サルモネラ、カンピロバクター、腸炎ビブリオの患者について、報告されない患者数の実態を推定した。9. 科学を基礎とした食品安全行政／リスクアナリシスの課題とそれを支える専門職業、職業倫理のあり方に関する研究、オランダのプロイラー肉およびその他の経路を経由したカンピロバクターのリスク評価事例を対象に、リスク評価に必要とされるプロセス、データ、解析方法について解析した。10. 腸管免疫系の発生・発達と腸内細菌との相互作用に関する研究、マウス、ラットの腸管免疫系、特に小腸、大腸における腸上皮細胞間リンパ球の性質について研究した。11. 殻付き卵の期限表示による経済効果に関する研究、期限表示による食中毒防止効果による経済的効果を推定した。

- (4) 食品製造の高度衛生管理に関する研究として、1. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究、衛生管理における食中毒菌のモニタリング法としてカンピロバクターの標準検査法を策定する。
- (5) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、1. モダンバイオテクノロジー応用食品、遺伝子組換え乳酸菌の免疫系に対する相乗効果に関する研究を行う。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、乳酸菌を癌治療の用途で用いた場合のマウスでの治療効果について検討した。3. 非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究、産業用及び環境浄化目的の遺伝子組換え微生物のベクターに関する情報収集を行った。4. 遺伝子組換え食品等のアレルギー性・腸管免疫影響のインビトロ評価法の開発、腸管上皮細胞を用いた、アジュバント活性評価法の検討を開始した。
- (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、血液生化学検査用機器を購入し常時生化学検査の実施ができるようになり、検査を実施した。2. 検査機関の信頼性確保に関する研究、OAの添加法について、ろ紙に浸潤する以外の方式として、大豆油に添加することを試行した。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、効率の良い試料の分注方式を検討し、一度に多検体ストックを行い、その力価の変化を追跡、検討した。

## 衛生微生物部

部長 小西 良子

### 概要

当部は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療用具、食品等に関連する有害微生物およびその産物に関する試験研究を主要業務としている。また食品部、食品添加物部、食品衛生管理部および代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に位置し、食品の安心・安全確保に係る業務を精力的に遂行している。食品微生物およびその毒素の規格基準策定に関連するリスク評価に資する科学的データをはじめ、検査法および分析法の設定およびその評価のための妥当性試験を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のもとに行っている。特に食品中の食中毒細菌に対しては、食品衛生管理部と連携し「食品からの微生物検査標準法検討委員会」を設立し、食品の微生物検査法のあり方についてガイドライン作製等を検討しており、それに準じて本年度は、サルモネラ検査法を確立し妥当性試験を実施した。真菌およびその毒素に対しては、地球温暖化に伴いその需要は増える一方であることから、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を充実していく予定である。新興真菌毒素などを視野に入れた研究体制も築いていくべき課題といえる。

人事面では、平成19年7月1日付けで当部第2室工藤由起子主任研究官が第3室長に昇任した。平成20年1月1日付けで当部第4室室長として、大阪府立大学准教授であった鎌田洋一博士が採用された。第3室の相原真紀研究員は、平成20年2月14日付けで退職し、それに伴って朴奉柱研究員も退職した。客員研究員として高鳥浩介東京農大客員教授、小沼博隆東海大学海洋学部教授、協力研究員として、角田正史北里大学医学部准教授、畑尾史彦東京大学医学部助教、尾上洋一前神奈川衛生研究所部長とともに、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、以下の通りである。

平成19年5月20日から27日までトルコ国イスタンブールで開かれた国際IUPACシンポジウムに参加、発表を行った(小西)。平成19年6月18日から30日までスイス国ジュネーブで行われたFAO/WHO合同食品添加物専門家会議に出席し、食品中のカビ毒リスク評価を行った

(小西). 平成19年7月8-11日に米国のオーランドで開催されたInternational Association of Food Protectionに参加し研究成果を発表した(工藤). 平成19年7月16日から7月28日まで「医薬品供給システム強化および医薬品の適正使用推進プロジェクト」の一環として不良医薬品分析技術向上研修(医薬品における無菌試験法の指導)を指導するためにJICAの短期専門家としてインドネシア国家医薬品食品監督庁へ派遣された(大西). 平成19年9月30日から10月5日まで米国ミシガン州立大学ベスカ博士を訪問し、カビ毒の免疫毒性について討議した(小西). 平成19年11月27日から12月1日までパリのパスツール研究所にて開催されたVIBRIO 2007に参加、発表を行った(宮原). 平成20年3月16-19日に米国のアトランタで開催されたInternational Conference on Emerging Infectious Diseasesに参加した(工藤). 平成20年3月16日から20日にかけて米国のシアトルで開催された第47回 Society of Toxicology Annual Meetingに参加し研究発表を行った(小西, 杉山).

所外業務として、小西部長は、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、工藤第3室長、鎌田第4室長は同院の研修講師を務めた。

## 業務成績

### 1. カット野菜・果実の規格基準に関する検討

夏期のカット野菜・果実の微生物汚染について、約1400検体を対象に、サルモネラ、大腸菌、腸管出血性大腸菌、腸管毒素原性大腸菌を調査した(厚生労働省医薬食品局基準審査課)。

### 2. 食品中のカビ毒の分析法にかかる試験検査

小麦に汚染の多いトリコテセン系カビ毒、デオキシニバレノールおよびニバレノールの一斉分析法を確立し、11試験機関の協力の下、妥当性試験を実施した(厚生労働省医薬食品局基準審査課)。

### 3. カビ毒同時試験法開発と分布調査

近年我が国で消費量が増加しているカカオ製品を対象に、アフラトキシンB<sub>1</sub>の分析法の確立とその実態調査を実施した(厚生労働省医薬食品局監視安全課)。

### 4. 食品中のカビ毒にかかる試験検査

乳製品に汚染するアフラトキシンM<sub>1</sub>の分析法の確立と乳からの移行を文献調査し、我が国での汚染実態に関する基礎的データを収集した(厚生労働省医薬食品局基準審査課)。

## 5. その他

食品安全委員会専門委員として、食品中の危害微生物のリスクアセスメント、食中毒原因微生物のリスク評価案件に関するワーキンググループの座長を務めた。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)専門分科会委員においては、試験法評価、規格基準審査等に関わる専門協議に従事した。

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、試験法改正作業、国際調和作業、対外診断薬の承認審査等に関わる専門協議に従事した。JICA派遣研修生を対象に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) ヒト免疫細胞での細菌内毒素の認識にかかわる受容体構成蛋白CD14, TLR4, MD-2のうち、MD-2を発現していない細胞での細菌内毒素認識機構を解析し、これらの細胞ではMD-2がなくてもCD14からTLR4に細菌内毒素が受け渡され、その後には可溶性MD-2を利用してシグナル伝達が起きるといふ新しい細菌内毒素認識機構を有することを見出した。
- (2) 胃潰瘍などの原因となる*H. pylori*の有する低毒性内毒素の免疫細胞活性化機序を検討し、*H. pylori*の内毒素は大腸菌の内毒素とは異なり、TLR2/TLR1またはTLR2/TLR6を介して細胞活性化を引き起こすことを見出した。
- (3) ヒト免疫細胞における細菌内毒素の活性発現に関与するとされている蛋白MyD88とIRAK-1はどちらもTRAF6を介してシグナルを伝達するとされていたが、両者は異なる様式でTRAF6を動員することを明らかにし、細菌内毒素の活性発現にIRAK-1が関与しない可能性を示唆した。
- (4) 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、細菌内毒素により惹起される自然免疫応答に対する効果を検討し、17種の化合物が内毒素により誘発される転写因子IRFの活性化を抑制することを見出し、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。

### 2. 生物ゲノムの分子生物学的研究

- (1) 原核生物の反復配列の転写機構に関する研究  
大腸菌反復配列に作用する新規転写因子蛋白質の精製法を確立した。

(2) 真核生物の反復配列の転写機構  
真核生物のRNAポリメラーゼⅢ転写因子と大腸菌転写因子が類似の機能を持つことを遺伝学的に示した。

### 3. 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  
いままでに当所で分離同定した食品・環境中の真菌株(TSY株)の保存・性状確認を行った。現在954株を保存している。

### 4. 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  
サルモネラの標準検査法改変に向けてコラボ検討を14カ所の各地の試験研究所の皆さんの協力を得て、その結果サルモネラ検査法を確認・確立した。

(2) 腸炎ビブリオの迅速判定法の検討  
腸炎ビブリオの食品検査の早期判定試験方法についても検討を行った。遺伝子検査を主にしたPCRによる検査方法をめざしている。新しい特異性の高い腸炎ビブリオ検出用プライマーを共同開発し、検証実験を行った。

(2) 食品のリスクに関する研究  
牛肉の調理と腸管出血性大腸菌の生存の関連性について検討した。(内閣府食品安全委員会研究費)

(3) 細菌性食中毒の予防に関する研究  
腸炎ビブリオの国内の二枚貝を中心とする魚介類での汚染を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 5. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

(1) カビ毒を含む食品の安全性に関する研究  
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暴露評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築  
調理や加工によりカビ毒が効率よく減毒する方法を検討し、植物成分にその効果があることを見出した。(文部科学省科学研究費補助金)

### 6. 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安全性確保のための検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適用に関する研究  
糖鎖結合型のウシ組換えプリオン蛋白質を恒常的に産生する培養細胞を樹立した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 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

ウシ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法を構築した(文部科学省科学研究費補助)。

(3) 神経変性疾患の放射標識抗体を用いた非侵襲性診断に関する研究

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

## 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。

当部は、厚生労働省所管の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野している部であり、当研究所の中では機能生化学部及び代謝生化学部とともに「基礎支援」と位置づけられている。有機化学は極めて広い分野であるが、その中核は、生体を構成する基本的なユニットである炭素-炭素結合を有する物質の特性あるいはその作用を分子レベルで理解し・記述する研究分野であると解釈される。当部ではその中で、特に生体に影響を与える化学物質に焦点を当て、有機化学的研究を実施することが中心的な課題である。

当部は、基礎支援部門として本所の各研究部門と共同し、他部の業務を有機化学的な立場から支援している。比較的最近では、アガリスクの安全性評価のためにアガリチンの大量合成法の確立等の業務や計算機を用いた違法ドラッグの活性予測等の業務をそれぞれ変異遺伝部や生薬部と実施した。

平成19年度は、部長以下4名の人員で当部は運営され、極めて厳しい状況にあったが、業務あるいは研究業績欄に記載したように多くの成果を挙げることが出来た。幸い平成20年度新規増員要求が承認され、新規職員の採用が可能となる。

平成19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して「デノボ設計によるノンセコ型ビタミンDレセプターリガンドの創製」, 「国際的整合性を目指す医薬品等の品質, 有効性及び安全性に関する研究」が本年度から新たに研究費(文部科学省及び厚生労働省)を獲得し, スタートした。

研究員の受け入れに関しては, 昨年度に引き続き末吉祥子博士及び丹野雅幸博士に客員研究員として研究に参画していただいた。

協力研究員として西尾俊幸博士(日本大学生物資源科学部准教授), 田中直子博士(大妻女子大学家政学部准教授)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(中村学園講師)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)章子博士(東京農業大学応用生物科学部准教授), 西川可穂子博士(防衛医科大学校助教)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, 奥田が平成19年5月6日~10日ブラッセル((ベルギー)で開催された日米EU医薬品規制調和専門家会議(ICH)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9月27~28日ロックビル(米国)で開催されたICH準備会合に出席した。

また, 奥田はWHOの臨時委員としてジュネーブ(スイス)で開催された第44回(平成19年5月22日~24日), 第45回(平成19年11月19日~21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。

また国際学会参加のための海外出張として, 奥田は平成19年6月18日~21日アトランタ(米国)で開催された第43回DIA年次大会でわが国の医薬品品質保証の現状に関して講演した。

厚生労働省の共同利用型大型機器の管理に関しては, 高分解能核磁気共鳴装置(バリアン400MHzNMR及び高感度プローブ付600MHzNMR)の管理・運営を行った。

#### 業務成績

日本薬局方の化学薬品に関して各条規格の作成並びに収載品の化学名や構造式の決定作業を実施した。また, 薬事食品衛生審議会薬事分科会の薬局方部会および化粧品・医薬部外品部会, 毒物劇物調査会活動, 食品安全委員会, 医薬品国際調和作業, WHO事業に協力した。

(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。

#### 研究業績

##### 1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 肝障害モデルのラット尿についてNMRを測定し, メタボロミクス解析用ソフトウェアと統計学的手法を用いて内因性代謝物質の変動を検討した。その結果, 毒性学的バイオマーカー候補となる肝障害を特徴づける数種類の内因性代謝物質を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金, 平成17~19年)
- 2) エピカテキンおよびエピガロカテキンについて立体構造を固定化した誘導体を合成した。これらの化合物は脂溶性が増強していること, また, 非常に強力なラジカル消去活性を示すことがわかった。(文部科学省科学研究費補助金, 平成17~19年)
- 3) ニトロアントラセン誘導体の構造とNO発生能との相関を明らかにした。また, さらに強力なNO発生能を有する化合物としてアクリジンのニトロ誘導体の設計・合成を行った。(一般研究費, 平成11~20年)
- 4) 2-ニトロイミダゾールのDNA切断反応について検討した。その結果, 光励起されるとNADHによる一電子還元反応が進行してラジカルアニオンが生成し, そこに酸素が存在すると電子移動反応が進行して活性酸素が発生することを明らかにした。(文部科学省原子力研究費, 平成17~20年)
- 5) エイズウイルス糖鎖構築酵素阻害候補化合物のin silicoスクリーニングを行った。その結果, 有力な候補化合物を得た。(厚生労働科学研究費補助金, 平成18~20年)
- 6) 細胞間情報因子(糖鎖)制御物質の探索を行った。(厚生労働省特別研究費, 平成18~20年)
- 7) 固相合成の自動化のための反応条件の検討を行い, 至適条件を決定した。(文部科学省原子力研究費, 平成18~22年)
- 8) 2-ニトロイミダゾール誘導体の合成を行った。さらに, 2-ニトロフラン誘導体の合成を行った。(一般研究費, 平成19~20年)

##### 2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) レスベラトロールの遺伝毒性について構造活性相関を明らかにする為に, 数種類のヒドロキシスチルベン誘導体を合成し, DNA損傷能について検討を行った。(一般研究費, 平成09~19年)

- 2) N-ニトロソ化合物はCu(II)を触媒として酸素を還元活性化してヒドロキシルラジカル様活性酸素 (Cu(I)-OOH) を発生すること, また, その過程で一酸化窒素も発生することをESRによって明らかにした. 動物レベルでの活性酸素毒性については, N-ニトロソ化合物を投与したラット肝臓の8-オキソdG量を測定して検討を行った. (文部科学省科学研究費補助金, 平成17~19年)
- 3) カテキンおよびそのアニオン体の酸化電位と酸素への電子移動反応を解析した. その結果, ジアニオン体は酸化電位が大きくマイナス側にシフトすることにより, 酸素への電子移動反応が容易に進行して活性酸素が生成すること明らかにした. (一般研究費, 平成12~20年)
- 4) 電気化学的手法で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の還元特性を解析し, 変異原性との相関について検討した. (一般研究費, 平成14~20年)
- 5) MDMAの使用証明への抱合体の利用を目的としてグルクロン酸抱合体の合成方法について検討を行い, 大量合成が可能な化学的方法および酵素的方法を開発した. これらの方法で, 提供可能なグルクロン酸抱合体の合成を行った. (厚生労働科学研究費補助金, 平成14~20年)
- 6) 2D-QSAR法による違法ドラッグの活性予測法を検討し, 2D-QSAR法が有効であることを明らかにした. (厚生労働科学研究費補助金, 平成18~20年)

### 3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) 細胞機能制御 (細胞分化等) を誘導するバイオプローブを検討した. (一般研究費, 平成17~19年)
- 2) 平面型カテキン誘導体はレスベラトロールやエビガロカテキンガレートよりも強力ながん細胞増殖抑制効果を示すことがわかった. また, この作用はアルキル側鎖を導入して脂溶性を増強させるとさらに増強することを明らかにした. (一般研究費, 平成17~19年)
- 3) ビタミンDレセプター (VDR) の三次元構造に基づいたノンセコステロイド型リガンドの分子設計を検討した. その結果, 多点で水素結合するリガンド候補化合物を設計した. (文部科学省科学研究費補助金, 平成19~20年)

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 原薬・製剤開発研究の我が国の実体に即したBaselineとしての取り組みを考察し, モック案を作成した. (厚生労働科学研究費補助金, 平成18~20年)
- 2) キラル医薬品の品質分析研究を実施した. (厚生労働科学研究費補助金, 平成19~21年)

働科学研究費補助金, 平成19~21年)

以上の研究は, 深井直樹 (芝浦工業大学工学部: 浦野四朗教授), 今井耕平 (芝浦工業大学工学部: 中村朝夫教授), 金子文也 (日本大学生物資源科学部: 奥忠武教授), 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, 下記学会等で発表した. 第29回日本フリーラジカル学会学術集会, 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第31回大会合同学会, 名古屋 (2007, 6), Drug Information Association 43rd Annual Meeting, Atlanta, (2007, 6), 第7回AOB (Antioxidant Biofactor) 研究会, 台北 (2007, 6), 第17回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 京都 (2007, 6), 第29回日本光医学・光生物学会, 富山 (2007, 7), 第44回化学関連支部合同九州大会, 北九州 (2007, 7), 第56回日本応用糖質科学会平成19年度大会, 藤沢 (2007, 8), 第22回生体機能関連化学シンポジウム, 仙台 (2007, 9), 第40回酸化反応討論会, 奈良 (2007, 11), 14th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine, Washington, D.C. (2007, 11), 5th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Tokyo (2007, 11), 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 長崎 (2007, 11), 第44回ペプチド討論会, 富山 (2007, 11), 第26回メディスナルケミストリーシンポジウム, 相模原 (2007, 11), ICH東京シンポジウム, 東京 (2007, 11), 第8回製剤機会技術・第7回医薬品品質フォーラム合同シンポジウム, 静岡 (2007, 12), International Conference on Food Factors for Health Promotion, Kyoto, (2007, 12), The 4th Joint Meeting of the Society for Free Radical Research Australasia and Japan, Kyoto (2007, 12), 日本酸化ストレス学会関東支部会, 東京 (2007, 12), 化学工学会関西支部セミナー, 大阪 (2008, 1), Oxygen Club of California 2008 World Congress, California (2008, 3), 日本薬学会第128年会, 横浜 (2008, 03), 第6回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京 (2008, 05)

また論文及び総説・解説の発表としては, *J. Org. Chem.*, *J. Biol. Chem.*, *Peptides 2006*, *Nucleic Acids Symp Ser.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Peptide Science 2007*, *Chem. Res. Toxicol.*, *Chem. Commun.*, *Chem. Lett.*, *Food Chem. Toxicol. Pharm. Tech. Japan*, *J. Health Sci.*, 医薬品研究並びに厚生労働科学研究費補助金報告書, 国立機関等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19年度においては、組織の一部再編に伴い、食品、アレルギー関連の研究業務を代謝生化学部が、脂質に関する機能生化学的研究業務を当部が担当することとなった。業務内容に関しては、組織再編の終了した10月以降の体制に基づいて記載した。

研究業務として、2つの大課題、薬物応答関連遺伝子の多型解析に関する研究、脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究を中心に行った。

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60種の薬物応答関連遺伝子につき詳細な遺伝子型の解析を行っており、今後の医薬品の安全性評価や適正使用に必要とされる多くの基盤的情報がさらに蓄積されている。

脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究に関しては、血中HDLの大部分を産生する肝の膜輸送担体の遺伝子発現制御機構を初めて明らかにし、今後の創薬・安全性評価への応用にとって非常に重要な成果が得られた。

人事面では、手島玲子第一室長が代謝生化学部長へ、蜂須賀暁子主任研究官が代謝生化学部第一室長へ昇任した。また、中島治主任研究官、中村亮介主任研究官が代謝生化学部一室に配置換えとなった。機能生化学部第一室には、代謝生化学部より最上知子室長、佐井君江主任研究官、奥平桂一郎研究員を迎えた。

外国出張は、以下の通りである。澤田純一部長、OECD第13回新開発食品・飼料に関するタスクフォース会合、(平成19年6月27日～30日、フランス・パリ)に出席。最上知子室長、第16回脂質代謝に影響する薬物に関する国際シンポジウム(平成19年10月3日～7日、アメリカ・ニューヨーク)、HDLの構造と機能に関する国際動脈硬化学会ワークショップ(平成19年10月9日～12日、ギリシャ・サントリーニ)にて発表。奥平圭一郎研究員、米国心臓学会(平成19年11月2日～9日、アメリカ、オランダ)にて発表。

その他、食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会、同上遺伝子組換え食品(微生物)の安全性評価基準原案起草委員会、薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会、生物由来技術部会、動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会、医薬品医療機器総合機構の専門協議会、

「食品添加物リスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査」検討会等における審議・立案に専門家としての立場から参画・協力した。

## 研究業績

## 1. 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、ゲムシタビン、5-FU系抗がん剤、オキサリプラチン、イマチニブ)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) 機能低下を伴うCYP2C9の5種等の遺伝子多型につき、インビトロ発現系を利用した機能影響の基質依存性解析を複数の基質を用いて行い、基質依存性を示唆する結果を得た。

c) 抗がん剤イリノテカンの不活性化酵素UGT1Asおよび体外排出に関わる4種の薬物トランスポーター分子種について、これらの遺伝子多型とイリノテカン体内動態および有害事象への影響を明らかにした。

2) インスリン分泌促進型経口糖尿病薬の二次無効発現に関して、ゲノム網羅的遺伝子多型解析を継続し、多重比較法において4種の多型が二次無効と有意に相関した。また候補遺伝子多型解析では、23遺伝子65多型のアリル頻度等を比較し、単相関解析で9種の有意に異なる多型を見いだした。(厚生労働科学研究費)。

3) 詳細な機能変化解析に供するため、昆虫細胞発現系にてCYP3A4の野生型及び変異型酵素、計4種を発現し、ミクロソーム画分を調製した。さらに、薬物トランスポーター2種の遺伝子多型について、タイピング法を開発した。シトクロムP450及びUDP-グルクロン酸転移酵素等の薬物代謝酵素に関して、機能変化を有する有用遺伝子多型の一覧を作成した(政策総業総合研究事業)。

4) *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2種にトランスフェクションし、その発現量及び安定性を解析した(文部科学省科学研究費)。

5) 重症薬疹(ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症)と相関するHLA型を同定するため、発症患者検体の遺伝子多型解析を行った(厚生労働科学研究費)。

## 2. 脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究

- 1) 抗動脈硬化薬創成に関する基礎研究としてHDL産生を担う膜トランスポーター ABCA1に着目し、最重要の肝臓型遺伝子プロモーターを見だし、ステロール応答性転写因子による制御機構を明らかにした（政策総業総合研究事業）。
- 2) 相互作用タンパク質GEFが、RhoAの活性化を介してABCA1の活性促進に寄与していることを明らかにした（文部科学省科学研究費）。
- 3) グアニン交換因子が細胞のABCA1のタンパク質分解を阻害して、HDL形成を促進することを明らかにした（政策総業総合研究事業）。
- 4) 複数のRXRヘテロ二量体の同時機能制御、ならびに病態モデルマウスでのコレステロール低下、抗炎症、動脈硬化抑制作用を示す核内受容体RXRアゴニストを見いだした（一般研究費）。
- 5) ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発の一環としてフラーレンの分散方法を検討し、腸管膜細胞からの透過吸収や炎症性サイトカイン産生への影響を解析した（厚生科学研究費）。

### 代謝生化学部

部長 手島 玲子  
前部長事務取扱 大野 泰雄

#### 概 要

平成19年度においては、組織の一部再編に伴い、脂質に関する機能生化学的研究業務を機能生化学部が、免疫、アレルギー関連の研究業務を当部が担当することとなった。業務内容に関しては、組織再編の終了した10月以降の体制に基づいて記載した。

業務関連物質の代謝生化学的試験及びこれに必要な研究を推進して行くこと、新規に開発されてくる食品に対応できる評価研究を手がけてゆくこと、食品等のアレルギーに関する評価研究を行うことを当部の大きな目標としてかかげているが、具体的には、8つの課題に従って研究業務を行った。すなわち、(i)免疫系細胞の機能に関する研究、(ii)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、(iii)刺激に対する細胞の情報伝達・機能発現機構に関する研究、(iv)新開発食品の安全性・有用性に関する研究、(v)遺伝子組換え食品の定性、定量検査法に関する研究、(vi)天然有害化学物質に関する研究、(vii)食物成分とその変質物に関する研究、(viii)特定原材料等のアレルゲンの検査法に関する研究である。

人事面では、平成19年10月1日付けで手島玲子機能生化学部第一室長が、代謝生化学部部長に昇任した。組織の一部再編に伴い、代謝生化学部最上知子第一室長、佐井君江主任研究官、奥平桂一郎研究員が機能生化学部に異動となり、機能生化学部蜂須賀暁子主任研究官、中島治主任研究官、中村亮介主任研究官が、代謝生化学部第一室に異動となった。平成19年12月1日付けで、蜂須賀暁子主任研究官は第一室長に併任となり、平成20年4月1日付けで、主任研究官との併任解除となった。また、酒井信夫研究員は、平成20年4月1日付けで主任研究官に昇格した。帝京大学薬学部の小野景義教授は、客員研究員としての心筋細胞の運動代謝機構に関する共同研究を終了し、平成20年2月28日付けで退所した。新たに、11月1日付けで、松山大学薬学部、好村守生助教を、4月1日付けで、千葉大学大学院薬学研究院、細山沙織助教を協力研究員として、また、4月1日付けで大阪薬科大学薬学部、天野富美夫教授を客員研究員として受け入れた。

なお、RI管理に関する業務は、平成19年10月からは、機能生化学部から代謝生化学部が引き継ぐこととなった。

外国出張は、以下の通りである。稚山室長及び酒井信夫研究員、第121回AOACインターナショナル年会（平成19年9月16日～9月21日、米国・ロサンゼルス）で研究成果発表：手島部長、ILSI-HESI HESI new methods workshop（平成19年10月23日～26日、フランス・ニース）で発表：手島部長及び稚山室長、2007 International Symposium of Genetically Modified Organisms in Kyung Hee University（平成19年10月30日～11月1日、韓国・スオン）で招待講演、近藤一成主任研究官、3rd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis（平成19年11月7日～9日、チェコ・プラハ）で研究成果発表、中村主任研究官、World Allergy Congress 2007（平成19年12月1日～12月7日、タイ・バンコク）で研究成果発表。

#### 業務成績

1. 特定保健用食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、医薬食品局食品全部基準審査課）。
2. 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、医薬食品局食品全部基準審査課）。
3. 遺伝子組換え食品検査法の外部精度管理のため、複数機関による中国産安全性未審査遺伝子組換えコメの

定性PCR法, リアルタイムPCR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)。

4. 保健医療科学院食品衛生管理コース(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。
5. 薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会(厚生労働省医薬食品局食品安全部)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)、ISO/TC34/WG7遺伝子組換え分析法専門分科会、(独)医薬品医療機器総合機構における専門協議に専門家としての立場から参画・協力した。

## 研究業績

### 1. 免疫系細胞の機能に関する研究

- 1) 「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TBBPAの免疫毒性試験を行った(厚生労働科学研究費)。
- 2) 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。a) 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で、アレルゲンデータベース(ADFS)に新たな相同性検索機能(psi-blast)の追加をし、アレルゲン情報並びにエピトープ情報の追加を行った(厚生労働科学研究費)。b) 栄養改変した遺伝子組換えコメアレルゲノーム解析を実施し、3種のアレルゲンを同定した。なお、遺伝子組換えの有無でのアレルゲンの量的な変動は見られなかった(厚生労働科学研究費)。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、人工胃液等に対する分解性及びそばアレルギー患者血清との反応性について検討を行った(文科省科学研究費)。また、そばの主要アレルゲンを固定し、患者血清と反応させるプロテインチップの開発にも着手した(食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会)。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(厚生労働科学研究費)。e) 「遺伝子組換え食品等のアレルゲン性・腸管免疫影響のインビトロ評価系の開発」の研究の一環として、感作性の評価のためのパイエル板のインビトロ培養系、アジュバント活性評価のためのヒト腸管上皮細胞並びにヒト樹

状細胞の培養系の開発に着手した(食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会)。

- 3) 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(特別研究費)。
- 4) ネガティブシグナルを誘導する抗アレルギー性IgEの開発のため、ネガティブシグナルを伝達するラット免疫系受容体に対する抗体の可変部遺伝子を単離し、マウスIgEの定常部遺伝子と融合させた(文科省科学研究費)。

### 2. 生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発

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、培養細胞で膜透過性を調べた。また、プリオン抗体の性質を調べるためヒト型組換えプリオンの発現と精製法を検討した(原子力試験研究費)。

### 3. 刺激に対する細胞の情報伝達、機能発現機構に関する研究

- 1) 「酸化ストレス誘起性物質の免疫細胞に対する影響に関する研究」として、酸化ストレスによる細胞内情報伝達分子の発現変動、タンパク質リン酸化の変化を解析した(地球環境保全等試験研究費)。
- 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」の一環として、破骨細胞のインビトロ分化系を構築し、種々の物質の影響を評価するための実験系を確立した(厚生労働省特別研究費)。

### 4. 新開発食品の安全性・有用性に関する研究

- 1) 「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」の一環として、リコピン等のカロテノイド類の経口摂取による食物アレルギーの感作成立の抑制の作用機構の検討をしたところ、脾臓細胞では、Th1, Th2ともに対照群より減少することを確認した(文科省科学研究費)。
- 2) 「特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究」の一環として、高重合ポリフェノール等の多成分や高分子等による有効性を評価し、特定保健用食品の新たな審査基準の確立を試みた(厚生労働科学研究費)。

### 5. 遺伝子組換え食品の定性、定量検査法に関する研究

- 1) 「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」(厚生労働科学研究費)で、以下の研究を行った。(a)リガーゼ連鎖(LCR)反応を利用した広範囲の遺伝子組換え農作物を検出する技術の開発、

(b)シリカベースレジソタイプキット法を用いたパパイヤからのDNA抽出精製法の検討, (c)LightCycler systemを用いた遺伝子組換えトウモロコシ定量分析法の改良, (d)中国産GMトマト及びピーマンの検知法の確立と調査, (e)中国産安全性未審査遺伝子組換えコメ (Bt rice) の検知技術の検討, (f)三成分同時発光酵素イムノアッセイによる未承認遺伝子組換えパパイヤ検知の検討である。

2) 「非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究」(厚生労働科学研究費)の一環で, 非食用バイオテクノロジー応用植物・動物並びに微生物に関する開発実用化の動向を調査し, 検知のための導入遺伝子の情報の収集を行った。

## 6. 天然有害化学物質に関する研究

「健康食品による健康被害防止のための研究」の一環として, 天然植物をもちいた健康食品について, 産地, 年度別の成分変化をHPLC及びLC/MSを用いて検討を行った。また, インビトロ細胞培養系で毒性評価を行った(一般試験研究費)。

## 7. 食品成分とその変質物に関する研究

1) 「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」の一環として, 以下の研究を行った(厚生労働科学研究費)。a) アルファカロテン, ベータカロテン摂取マウスにおけるアレルギー感作抑制のメカニズムを検討した。b) コチニール色素及び魚卵の抗原解析を行い, アレルギーの発症予防に関して検討した。

2) 「調理・加工による食品中有害物質のデトックス法と新しい安全性評価法の構築」の研究の一環として, 調理食品中の理化学的手法による有毒物質, 分解物および生成物の分析評価系を確立した(文部科学省科学研究費)。

## 8. 特定原材料等のアレルゲンの検査法に関する研究

1) 「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」の一環として, 以下の研究を行った(厚生労働科学研究費)。a) ダイズ, くるみELISA検知法のバリデーションを行い, その妥当性を検証した。b) ダイズ, キウイフルーツ, エピPCR検出法を確立した。c) キウイフルーツ, バナナELISA法の確立を検討した。d) バナナの定性検知法(PCR法)を確立し, 幅広い食品に適用できることを確認した。

2) 「多次元HPLCシステムを用いた食物アレルギー原因物質の抗原性解析」の一環として, 食物アレルギー

の発症率及び重篤度の高いものの中で, 穀類の主要抗原について各種分析機器を利用したプロファイル分析を行った(文部科学省科学研究費)。

## RI管理業務

平成20年2月に, 原子力安全技術センターによるRI施設の定期検査, 定期確認を受け, 無事合格した。平成19年度は, 放射線業務従事者85名, 取扱等業務従事者5名の登録があった。

## 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19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webサイトにおいて提供した。化学物質の安全性に関しては国際協力事業等をおこなった。さらに, 図書情報サービス, 及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った。

人事面では, 平成19年8月1日付で森田健主任研究官が, 第四室長に昇任した。また, 平成20年2月29日付で竹村玲子第一室長が国立国際医療センター看護大学校に, 平成20年3月31日付で豊福肇主任研究官が国立保健医療科学院に転出した。

海外出張は, 以下のとおりである。森田室長は, 国際化学物質安全性カード(ICSC)の原案検討会議(ドイツ・ミュンヘン, 平成19年4月16~20日;フランス・リヨン, 平成19年11月19~23日), OECDのGHSワークショップ(スイス・ベルン, 平成19年7月5~6日), 第13回及び第14回国連GHS小委員会(スイス・ジュネーブ, 平成19年7月9~11日及び平成19年12月12~14日)に出席した。豊福主任研究官は, WHO Global Salm Surv執行委員会(スイス・ニオン, 平成19年5月8~10日), アジアにおける食品由来疾患サーベイランスのネットワーク強化に関するWHO会議(マレーシア・クアラルンプール, 平成19年8月20~22日), Codex食品衛生部会食品安全管理手法ガイドライン起草作業部会(スイス・ジュネーブ, 平成19年6月25~27日), Codex食品衛生部会微生物学的リスク管理指針起草作業部会(スイス・ジュネーブ, 平成19年6月28~29日), 第39回Codex食品衛

生部会 (インド・ニューデリー, 平成19年10月30日~11月4日) 及び第29回コーデックス魚類・水産製品部会 (ノルウェー・トロンハイム, 平成20年2月18日~23日) に出席した。窪田技官は, 米国・オーランドで開催された第94回国際食品保全学会総会 (平成19年7月8日~11日) ならびにオランダ・ロッテルダムで開催された第4回胃腸炎疾患被害実態研究国際協力会議 (平成19年9月1日~9月2日) に参加し, 日本における胃腸炎疾患被害実態に関し発表した。登田技官は, 米国・ボストンで開催された米国化学会第234回大会 (平成19年8月19日~23日) に参加し, 本邦における輸入食品中の残留農薬について発表した。

## 業務業績

### 1. 医薬品の安全性情報に関する業務

- 1) 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, 及び海外の学術誌において報告された安全性情報を収集し・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webサイトに公開した。
- 2) 一般用医薬品の安全性確保のため, 海外における一般用医薬品への安全性への取り組み, 制度, 及びいくつかの一般用医薬品について安全性情報を調査した。また, スイッチOTCのあり方を検討するため, 米国, EUでのスイッチOTC承認状況と位置づけ, ガイドラインについて調査した (医薬品審査等業務庁費, 医薬品食品局審査管理課)。

### 2. 食品の安全情報に関する業務

- 1) 食品の安全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」を定期的に発行した。また, 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サイトによる情報提供を行った。
- 2) クローン動物由来食品に関するリスク評価のため, 米国食品医薬品局 (FDA) のリスク評価暫定版及び欧州食品安全機関 (EFSA) のリスク評価案で引用されている文献の収集・調査を行った (食品等試験検査費, 医薬品食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。
- 3) 中国の食品中残留農薬最大基準値について翻訳し, webサイトに掲載した (食品等試験検査費, 医薬品食品局食品安全部基準審査課)。

### 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

国際化学物質安全性計画 (IPCS) からCICADとして出版された化学物質評価文書のうち, 12の評価文書 (Methyl cyanoacrylate and ethyl cyanoacrylate, Bromomethane, Benzoic acid and sodium benzoate, Asphalt, Diethylene glycol dimethyl ether, Hydrogen cyanide and cyanides, Acrylonitrile, Chlorobenzenes other than hexachlorobenzene, Thiourea, Acrolein, Chlorinated naphthalenes, Coal tar creosote) について全文翻訳を行い, webサイトに掲載した。

#### 2) 国際化学物質安全性カード (ICSC) の作成

10物質 (Temephos, 2-Chloroacetamide, 1,2-Dimethylhydrazine, 3-Chloro-1,2-propanediol, 1-Bromo-3-chloropropane, 1,4-Dioxane, Benzotrifluoride, 1,1-Dimethylhydrazine, Dimethyl sulfate, 1,3-Dichloro-2-propanol) についてICSC英語原案 (新規あるいは更新) を作成した。また, 新規58物質ならびに更新50物質 (計108物質) のICSCを日本語に翻訳し, webサイトで提供した。ドイツのミュンヘン (平成19年4月) ならびにフランスのリヨン (平成19年11月) でのICSC原案検討会議に森田健室長が出席し, 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

スイスのジュネーブで開催されたOECD GHSワークショップ (平成19年7月), また, 同じくジュネーブで開催された第13回 (平成19年7月) および第14回 (平成19年12月) GHS小委員会に, 森田健室長が出席した。また, GHS国連文書改訂2版の日本語訳の作成/更新, ならびに労働安全衛生法およびPRTR法関連化学物質のGHS分類を支援した。

#### 4) 国際的化学品評価文書の翻訳

3つのEUリスク評価書 (Phenol, 3,4-Dichloroaniline, 2-Methoxy-2-methylbutane) および3つのNTP-CERHR モノグラフ (Acrylamide, Butyl benzyl phthalate, Methanol) について, 主要部分を翻訳し, webサイトに掲載した。

### 4. 図書・情報サービス

#### 1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌については前年に引き続き購入することとし, 単行本262冊を購入した。この結果, 購入中の雑誌は139タイトル, 管理している単行本は13,587冊となった。文献の相互貸借事業に関しては, 外部から160件の依頼を受け, 外部へ1,353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19年，第125号）の作成と配布に関し，当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の安全性に関する研究

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

医薬品の安全性に関する海外規制機関や国際機関の最新の勧告，緊急情報，規制情報及び学術情報を調査・収集，解析・評価し，「医薬品安全性情報」を26報（総ページ数688ページ，規制機関情報259件，文献情報30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上での情報提供を行った。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，チアゾリン系2型糖尿病薬およびepoetin高濃度治療による心血管系の安全性，抗うつ薬の使用に伴う小児，青年，若年成人患者の自殺傾向（自殺念慮および自殺行為）のリスク増加が挙げられた。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) 医薬品の安全性監視と安全性監視計画立案のための医薬品安全性情報の解析，評価に関する研究

大規模な副作用症例データベースをもとに大量の医薬品安全性データの臨床的，統計学的解析・評価法を検討し，医薬品の安全性確保に役立てることを目的とした。現在，唯一公開されている米国FDAの副作用症例報告データ11年分，約230万件を用い，1,765,970症例を持つリレーショナルデータベースを構築し，解析プログラムを開発すると共に日本で使われている医薬品の副作用の解析に適するよう医学用語の日本語化をはかり，日本での医薬品の安全性情報を解析出来るシステムを構築した。また，本システムを用いて，安全性情報の解析事例として，抗精神病薬，抗HIV治療薬，血液及び腎領域，内分泌，泌尿器科領域等における有害事象の解析を行った（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で一般公開している。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（例：米国におけるペットフードや動物飼料のメラミン汚染，冷凍ギョーザに検出されたメタミドホス等）。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サイト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

a) 国外の原因不明食中毒事例を調査し，原因解明のためのプロセスや関係機関の対応について分析した。b) 急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究として，M県における積極的サーベイランス及び電話住民調査を行い，そのデータ解析を行った。c) 各国で抗菌剤としての違法使用が問題となっている食品中の残留トリフェニルメタン系色素に関する情報を調査・分析した。d) 農薬のADIデータベースのデータ追加及び更新を行い，webサイトより提供した。e) 国及び地方衛研，検疫所，保健所等の関係者によるメーリングリストを活用し，国内外の最新情報やアラート情報の共有を図った（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，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及び動物用医薬品の使用状況や残留モニタリング検査結果等を調査・分析した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）。

#### 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WHO GSS 執行委員会（平成19年5月），オランダでのIAFP第94回年次総会（平成19年7月），オランダでの第14回CHRO（平成19年9月）に出席するとともに，メキシコ国のCodex Contact Points（平成19年7月）で調査を行った。

#### 5) 乳幼児における有害微生物の汚染および健康被害情報に関する研究

乳幼児は乳児用調製粉乳を介し*Enterobacter sakazakii*及び*Salmonella*に感染し，特に新生児，低体重出生児

等は死亡例を含む重篤な症状を呈することが報告されている。我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、我国での実態を明らかにした上で、必要な対策を講じる必要がある。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の文献調査、*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）。

### 3. 化学物質の安全性に関する研究

#### 1) 化学物質安全性情報の収集と発信に関する研究

GHS分類への利用性について内容を精査した毒性情報データベース等を活用した情報収集ガイダンスを作成するとともに、ICSCを利用したGHS簡易分類法を構築した。加えて、GHS動向のフォローアップ、GHS導入における問題点の検証、IPCS文書策定への支援を行った（厚生労働科学研究費）。

#### 2) 化学物質の有害性の評価戦略に関する研究

化学物質の有害性分類および安全性評価に係る国際動向について調査した。すなわち、米国ならびにオランダの戦略ならびにその背景要因でもあるREACHやGHSに代表される新たな化学物質管理政策、加えて、そこで展開される専門家判断の役割について概要をまとめ、内容を解析した（厚生労働科学研究費）。

#### 3) ガspan遊びに乱用されるブタンガス等の毒性等に関する調査研究

ガspan遊びに使用されている商品の主要成分であるブタン、イソブタンおよびプロパンについて物理化学的性質や毒性ならびにヒト健康影響等の文献調査を行った。さらに、得られた情報に基づき、健康有害性に関するGHS分類を実施した（厚生労働科学研究費）。

#### 4) 毒物劇物指定調査のための有害性情報の収集・評価

現在薬事法の指定薬物に指定（脱法ドラッグ）されている、亜硝酸類4物質（亜硝酸n-ブチル、亜硝酸第3級ブチル、亜硝酸イソプロピル、亜硝酸シクロヘキシル）および4MPP類3物質（4MPP、4MPP一塩酸塩、4MPP二塩酸塩）、さらにトリメチルアセチルクロライドの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）。

#### 5) 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すると共に、健康危機管理情報webサイトの収載情報の更新を行った。また、毒物劇物取締法データベースについ

てデータの追加・更新を行った。大規模化学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。

#### 6) 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

大規模化学災害発生時の対応について、国外の対応マニュアル等を調査すると共に、これまで調査した情報の効率的活用をはかるため、webポータルサイトを作成した。（厚生労働科学研究費）。

#### 7) 国際連携ネットワークを活用した健康危機管理体制構築に関する研究－優先化学物質の選定基準に関する検討

世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）の化学テロ作業部会が作成した優先化学物質選定基準のわが国での活用をはかるため、わが国の状況をベースとした選定基準項目及び候補物質について検討し、案を示した（厚生労働科学研究費）。

## 医薬安全科学部

部長 長谷川 隆一

### 概 要

当部の研究業務は医薬品の適正使用についての基礎的研究を行うことにより、厚生労働行政のうち市販後医薬品の安全対策を支援することである。非実験系の研究としては主に添付文書による情報提供、使用実態調査及び医薬品の化学的・社会的品質について、また、実験系では主に副作用の発症と遺伝子変異との関連性に関する研究及び薬理遺伝学的研究を行っている。

平成19年度に行った主要な研究は次の7項目である。薬効及び副作用発現の人種差に関する研究では、*UGT1A1*、*UGT1A9*及び*UGT2B7*の転写調整領域及び非翻訳領域の遺伝子多型とmRNAの発現量に関する研究を行い、メタボロミクス的手法の開発に関する研究では、イリノテカン投与後の患者の尿を用いてCYP3A4活性のバイオマーカーの探索研究を行った。薬物応答予測プロジェクトでは、抗がん剤の薬物動態、抗腫瘍効果及び副作用発現と遺伝子多型との関連解析を、医薬品の有害事象に関与する薬物動態相互作用についての研究では、相互作用に関する文献情報の収集・整理・解析、医療用医薬品の添付文書に対する医師、薬剤師及び製薬企業の意識に関する研究ではアンケート調査により標記調査の実施及びCYP3A4とP-糖蛋白質の誘導現象を評価するための*in vitro*アッセイに関する研究を、医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究で

は、国内の奨学寄付金等の実態調査と海外関連情報の収集解析を行った。また、重症薬疹と遺伝子マーカーに関する研究ではステイブンス・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DNA及び診療情報を集積し、HLAのタイピング及びDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析を行った。向精神薬の薬物応答性に対する遺伝子マーカーの研究では、解析対象とする臨床検体を集積するための基盤整備を行い、集積した症例の一部については、網羅的遺伝子多型解析を開始した。

人事面では、堤幸子氏が平成19年6月1日付けで食品健康影響評価技術研究の研究補助員として、また西川潤氏が平成19年6月1日付けで第2室の研究補助員として採用された。石渡和也氏は平成19年8月27日付けで大阪大学大学院薬学研究科東純一教授からの研究生として研修を開始した。佐伯真弓博士は平成19年10月31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を退職し、平成19年11月1日付けで厚生労働科学研究補助金の政策創薬総合研究推進事業の流動研究員として採用された。平成20年3月10日に杉山永見子研究補助員は明治薬科大学より博士「薬学」を授与された。瀬川勝智博士は非常勤職員の任期満了に伴い平成20年3月31日付けで退職し、平成20年4月1日付けで研究補助員として採用された。（独）医薬品医療機器総合機構安全部石黒昭博主査は平成20年4月1日付けで協力研究員に就任し、相互の業務協力を開始した。なお、平成20年度も引き続き併任として、三宅真二第1室長は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、齋藤充生主任研究官は厚生労働省医薬食品局安全対策課課長補佐並びに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19年10月、オランダ）に出席し、また、鹿庭なほ子第3室長は、欧州臨床薬理学会（平成19年8～9月、オランダ）に出席し、それぞれ研究成果を発表した。林譲第4室長はISOのTC/69分科会（平成19年5月、デンマーク）にプロジェクトリーダーとして出席し、ISO規格11843-5の作成を企画・実行した。

厚生労働科学研究補助金による研究事業では、特別研究事業として「医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究」、創薬基盤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「ファーマコゲノミクス情報に基づいた医薬品の有効性及び安全性評価系の開発と医薬品開発への応用」、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「有害事象に關与する薬物動態相互作用に関する研究」および「薬効及び副作用発現の人種差に關す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）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」を、内閣府食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として「毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究」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

（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品GLP評価委員会、医療機器GLP評価委員会、新添加物専門協議及び医薬品名称専門協議、及び（財）日本公定書協会の標準品評価委員会に出席し、安全性等の評価を行った。

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. 内閣府食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会、添加物専門調査会及び動物用医薬品専門調査会に出席し、安全性の評価を行った。

### 4. ISO 11843 Part 5（測定方法の検出能力）の提案と作成

ISO 11843の第5部Methodology in the linear and non-linear calibration casesのプロジェクトリーダーとして国際会議に参加し、企画・作成を行った。

### 5. 生物テロ事態の早期検出法の開発

防衛省技術研究本部先進技術推進センター NBC検知技術推進室と共同で、FUMI理論を用いた早期発見システムのアルゴリズムを研究開発している。

## 研究業績

### 1. 医薬品の安全性情報の解析に関する研究

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可能性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

調査したうえで各成分の代謝酵素・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評価した。

b) 病院情報システムを用いたスタチン系薬剤の使用実態と副作用の発生状況に関する調査

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行った。

c) 有害事象に関与する医薬品相互作用に関する文献情報の解析研究

2005～2007年のPubMedを用いた調査により、医薬品相互作用と有害事象に対する症例報告を調査した結果、相互作用が疑われる有害事象の総数は86症例あった。そのうち、向精神・神経用薬が最も多く、抗凝固薬がそれに次いで多かった。

d) 医療用医薬品添付文書等に対する医師、薬剤師及び製薬企業の意識に関する研究

医療従事者への添付文書等による有用な情報提供のあり方の調査のため、実際に添付文書を使用している医師、薬剤師及び添付文書を作成している製薬企業に対して、添付文書情報の利用・提供法、必要とされる情報のあり方等についてアンケート調査を実施した。

e) 医薬品の市販後安全性研究等と利益相反の関係についての研究

国内での奨学寄付金等の実態を明らかにするため、大学の医・薬学部及びそこに所属する研究者並びに製薬企業に対して、アンケート調査を実施した。また、海外規制当局からの関連情報の収集・解析を行った。また、医師、薬剤師に対し産学連携活動等に関するアンケート調査を実施した。

f) 日中韓の臨床データにおける民族的要因に関する研究

日中韓の3民族における薬物動態に関する情報を収集するとともに、東アジア諸国での臨床治験に関する情報を収集し、中国および韓国の規制当局と情報交換を行った。

## 2. 医薬品の安全性に関する薬剤学的研究

a) 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

UGT1A1, UGT1A9及びUGT2B7について、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、ヒト肝組織30検体を用いて、UGT1A1, UGT1A9及びUGT2B7のmRNAの発現量を測定した。今回のサンプルにより、

UGT1A1については、\*28及び\*6を保有する検体が3検体以上得られ、\*1/\*1に比較し、\*28では発現量が低下する傾向にあり、\*6では変化しないことが確かめられたが、\*60/\*1Bの発現量には低下は認められず、*in vivo*で活性が低下する原因を解明することはできなかった。UGT1A9については、プロモーター領域の変異\*22のアレル頻度は72%で、\*1に比較し\*22で発現量が有意ではないが増加する傾向が観察された。UGT2B7については、ばらつきが大きかったが、特にプロモーター領域の変異の影響は認められなかった。

b) 有害事象に関わる薬物動態相互作用に関する研究

i) CYP3A4誘導における核内受容体間の相互作用

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*アッセイを構築することを目的とし、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、PXRとVDRを同時に発現させた場合は、それぞれ単独で発現させた場合と誘導様式が大きく異なっていることが明らかになり、その機構を調べたところ、PXRなどと共役している核内因子の影響である可能性が示唆された。

ii) 核内受容体を介した薬物トランスポーターMDRI遺伝子の発現誘導機構

MDRI遺伝子によってコードされる薬物トランスポーター、P-糖蛋白質は、薬物体内動態に深く関与しており、その発現誘導は薬効や副作用の現れ方に大きな影響を与えられられる。本研究では、甲状腺ホルモン (TH) および活性型ビタミンD3 (VD3) によるMDRIの発現誘導機構の解明を目的とし、種々の実験を行った。その結果、甲状腺ホルモン受容体 (TR) 或いはビタミンD3受容体 (VDR) がレチノイドX受容体 (RXR) とヘテロダイマーを形成し、それぞれのリガンドであるTHあるいはVD3によりMDRI遺伝子の5'上流-7.9kb～-7.8kbに位置するdirect repeat (DR) 群を介してMDRIの転写を活性化し、発現誘導を行うことを明らかにした。また、各DRはそれぞれ、転写活性に寄与しており、その寄与度はTR/RXRあるいはVDR/RXRとの親和性と相関があることが分かった。

c) 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

発生段階や成長過程の特定の時期に発現する薬物代謝酵素あるいは薬物トランスポーター発現量の解析と医薬品の影響を調べた。

### 3. 薬物応答予測プロジェクトにおける研究

#### a) 日本人がん患者における抗がん剤ゲムシタピンの薬理ゲノム学に関する研究

CDA活性に関連するバイオマーカーとしてPKパラメータ、血漿中CDA活性及びCDA\*3が、ゲムシタピン治療における有効性及び安全性の予測に有用であることが判明した。また、ゲムシタピン投与後に重篤な骨髄抑制を経験した症例3例の内2例が、CDA\*3をホモ接合体で有することが確認された。

#### b) 日本人がん患者におけるオキサリプラチンの薬物動態

昨年度に引き続き、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) メタボミクス手法によるイリノテカン服用患者におけるCYP3A4活性の予測

イリノテカン投与後の患者の尿を用いてCYP3A4活性のバイオマーカーの探索研究を行った。イリノテカンからCYP3A4により代謝されるAPCの生成量を目安にCYP3A4活性の高い患者と低い患者の尿を選択し、LC/TOF-MSで測定した。OPLSにより解析を行うと、両群をほぼ識別することはできたが、バイオマーカーを同定するには至らなかった。

#### d) 5-FUの薬理ゲノム学

DPYDの遺伝子多型と5-FUの副作用との関連を検討したが、一部の多型で5-FU・メトトレキサート併用群において副作用との関連が認められた。

### 4. 副作用のバイオマーカーに関する研究

#### a) 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（ステイブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（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19年度は主として、症例の集積を行うと共に、HLAのタイピング及びDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析を開始した。カルバマゼピンによるSJS/TENでは、台湾の漢民族において遺伝子マーカーであると報告されたHLA-B\*1502との関連は見出されなかったが、アロプリノールによるSJS/TENでは、一部の患者が台湾の漢民族において遺伝子マーカーであると報告されたHLA-B\*5802を有していることが確認された。

#### b) 向精神薬の薬物応答性に関する遺伝子マーカーの探索とその評価系に関する研究

本研究はうつ病・不安障害の薬物療法において第一選択薬とされている向精神薬SSRI（serotonin selective reuptake inhibitor）に関して、その臨床効果や副作用の発現と相関する遺伝子マーカーを全ゲノムに渡り網羅的に検索・同定してその有用性を評価すると共に、マーカーを利用した臨床効果や副作用予測のための評価系の開発を行うことを目的としている。今年度は、解析対象とする臨床検体を集積するための基盤整備を行い、集積した症例の一部について、網羅的遺伝子多型解析を開始した。

### 5. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する研究

#### a) 調剤薬局の処方量のスペクトル解析

調剤薬局における感染症医薬品の販売量時系列はマルコフ過程であり、非感染症医薬品の販売量時系列はホワイトノイズに分類できることが判明した。この分類と薬効は関連があることが判明した。

#### b) フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発

「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトと共同開発を行っているフラグメント分子軌道（Fragment Molecular Orbital: FMO）法プログラムABINIT-MPを用い、インフルエンザウイルスのヘマグルチニンタンパク質とその抗体との巨大な結合系に対する第一原理分子軌道計算を、スーパーコンピュータ「地球シミュレータ（Earth Simulator: ES）」を用い、従来技術からの予想よりはるかに短い53.4分で完了し、インフルエンザ抗原抗体系における分子間相互作用の詳細を明らかにした。

#### c) 革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発

FMO法に基づいた、タンパク質やDNAのような生体巨大分子と化学物質の相互作用を解析するシステムBioStation/ABINIT-MPの開発を行い、PCクラスタからESに対応した、創薬の現場で利用できるシステムの実用化基盤を完成した。

### 6. 健康影響の評価法に関する研究

#### a) 飲料水の水質リスク管理に関する総合研究

近年その環境汚染濃度の上昇が懸念されているperfluorooctanoic acidおよびperfluorooctane sulfonateの毒性情報収集・整理を行うとともに、WHOにおいて新たに評価対象物質として選択されたnitrobenzeneについて水道水質基準策定の観点から安全性評価手法を検討した。Nitrobenzeneの毒性評価では、肝病変

の評価にBMD手法を適用した結果、BMDLは1.1mg/kg/dayとなり、用量反応性を加味した無毒性量相当値を得ることができた。

b) 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

非発がん毒性に関する種差、個人差及び長期毒性試験がない場合の不確実性、NOAELが求められなかった場合のBMD手法の適応、及び確率論的手法を用いた不確実係数の算出、生殖発生毒性の不確実性、不確実係数のPK、PD分割に関する情報、発がん性の評価手法に関する解析、発がん性の評価における病理学的観点からの解析、動物に特異的毒性発現、遺伝毒性発がん性物質としての判定原則に関する情報の収集・整理・評価を行った。

## 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イ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及びトリメトプリムの薬物動態を検討することとしているが、平成19年度は検体が発生しなかった。

b) 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

授乳婦に対する薬物療法の安全性に関するエビデンスを収集する目的で、周産期授乳婦に投与される機会の多い薬物について、母乳への分泌を含む母体における薬物動態を検討することとした。平成19年度は、研究の開始にあたり倫理委員会の承認を得るとともに、母乳中のロキソプロフェン、エチゾラム、アムロジピンの定量法の検討を開始した。

c) 市販レセプト情報を活用した医薬品適正使用に関する研究

健康保険組合のレセプトデータを連結不可能匿名化して販売している(株)日本医療データセンターより、スタチン系薬剤の年間処方件数のデータを購入して使用比率を推計し、薬事食品衛生審議会安全対策部会資料より集計した横紋筋融解症に関する副作用報告件数と比較解析した。使用比率は、じほう社「薬事ハンドブック」の販売金額から推計した数値とよく一致したが、プラバスタチンでは使用量/販売量に比べて、横紋筋融解症発生数は少なかった。

## 安全性生物試験研究センター

### 安全性生物試験研究センター長 井上 達

#### 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、ならびにGLPの審査業務など）、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（リスク・アセスメント）と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良と、リスク管理に関連する諸課題によって構成されている。なお、当業務報告期間中の平成20年5月12日は、安全センターの創立30周年にあたり、151名の出席者を得て、後述の要領により記念行事が施行された。

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の審査は、医薬品安全と、医療機器の審査が行われている。今年度は、医薬品の安全性にかかる研究業務が種々取り組まれた。その中には、山西弘一医薬基盤研所長を主任研究者とする「ワクチン開発における臨床ガイドライン等の作成に関する研究」、井上 達安全センター長を主任研究者とした「医薬品の副作用症例報告に対する解析および注意喚起の方法に関する研究」などが含まれており、また、平成17年度より発足していた「医薬品の環境影響リスク評価手法に関する調査研究」も、平成19年度末をもって最終報告をまとめるに至った。なお、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、新たに医薬品評価フォーラムが開始され、第1回ではバイオロジックス（8月10日、渋谷）、4回では副作用シグナル情報（10月2日、大阪市大）などのテーマが取り上げられ盛会を納めた。また、第6期16年目に入った医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業は、当センターに事務局が移動して以降最初の年度を終了した（記録は、調査業務の項を参照）。

食品・食品添加物関連では、第5回食品安全フォーラムは食品衛生微生物関連のテーマを中心に山本食品衛生管理部長を世話人として12月3日に長井記念ホールで開催された。食品・食品添加物の安全性評価については、エラグ酸、エレミ樹脂、スクレロガム、チャ種子サポニン、トロロアオイ、ホウセンカ抽出物、マクロホモプシスガム、およびラカンカ抽出物の8品目の検討が終了し、報告書が作成された。昨年度平成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

れつつ順調に進行している。食品分野では、アガリクスの今後の対応が検討されたほか、食品の表示をめぐる種々の偽装問題が改めて取り上げられ、また、栄養補助食品の安全性に引き続き関心が寄せられている。平成19年度にad hocで検討した放射線照射の食品への適用の安全性評価と判断については、一般市民、生産者、学識経験者の認識に関する調査が進められた。

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。またJECFA/JMPR関連の国際調整会議での当センターの貢献は、高く評価されている。その他（中国産食品への混入とも関連して行われた）メタミドフォスのリスク評価情報提供、忌避剤ディートについての事業者による自主的試験の最終評価など、時宜に応じた行政対応も引き続き活発に行われている。

生活化学物質関連では、環境毒性を取り込んだ前回5年前の化審法の改訂に引き続き、平成20年度中を目途とした新たな見直し作業が始まった。今回の焦点は、有害性評価に留まらず、曝露評価データを取り込んだリスク評価への踏み込みの可能性にある。平成15年4月より行われている経済・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価は、分解性・蓄積性、スクリーニング毒性試験、および遺伝毒性にかかる(Q)SARのデータの試行的提示などをデータとして、順調に進行している。ナノマテリアルの安全性評価については、毒性部や総合評価研究室にて本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が進行中であり、異物発がんとしてのナノチューブの造腫瘍性などに対する、リスク管理上の検討も進んでいる。内分泌かく乱化学物質研究関連では、ビスフェノールAの低用量かつ子供への影響研究が進んでいる他、12月（平成19年）、環境省が、同省主催の国際シンポジウムの10周年を記念した講演会を企画したので、当センターもこれに協力した（9-10日）。EUで準備の進められてきた化学物質の登録・評価・認可・制限に関する制度（REACH）が実際に始まり、その本邦への影響についても、議論が及んでいる。

調査業務としては、種々の国際機関（ICH、OECD、JECFA、JMPR、IPCS等）での各々の行政関連国際活動に対応したリスクアセスメント業務が行われている。OECDにおける内分泌かく乱関連（菅野毒性部長）や、皮膚粘膜刺激性試験（大野副所長、小島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）、トキシコキネティクスについてのガイドライン改正（中澤薬理部長）など、その都度の検討課題は多岐にわたる。WHO/IPCSとOECDはJoint

でトキシコゲノミクスの化学物質の安全性へのマイクロアレイなどゲノム科学の利用の検討を始め、これへの対応も進んでいる（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（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、新規に発足した第6期厚労科研「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（井上班）」と連携して、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；大野、中澤）、遺伝毒性試験の改善に関する課題（S2；林）、抗がん剤についての安全性試験（S9；中江）などのトピックを中心に協調研究が進んだ。また新しい抗体医薬、ハイブリッド製品、ペプチドミミック製品などの登場と相俟ってS6の見直し（Q&A形式など）の如何についても検討が行われている。

### 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。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って毒性オミクス担当室の設立が認められるなど日々新たな進展がはかられている。昨年度制定された「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」に基づいて、所は所長の指示に基づく動物実験の適正化にかかる動物実験規定の大幅改定を行ったが、この間、168件の動物実験申請を受け、3月末日を以て1年間の業務を無事終了した。

なお業務の最後にあたり特筆すべき点は、当年度報告の収載期間最終段階の平成20年5月12日が安全センター創立の30周年にあたり、当所主催になる記念式典ならびに特別講演会が151人の参加者を得て盛大に催されたことである。式典では大野泰雄副所長による設立経緯の紹介、西島正弘所長の挨拶、所轄の厚生科学課長式辞に続いて、関係各省、医薬品機構等の関係学・協会からの祝辞が披露され、続く講演会では、2題の特別講演「安全センターの創立とその役割」（戸部満寿夫元センター長）、「国民が安全センターに望むもの」（内山充名誉所長）の後、関係各部（室）の部（室）長が平成25年度の府中への移転をも見据えた、新たな展望に立ったそれぞれの研究活動方針を表明した。（なお企画には事務部門の協力もあり、概要集が出版された。）

最後に安全センターの人事では、平成20年3月31日付をもって林真変異遺伝部長および江馬真総合評価研究室

長がそれぞれ定年退官し、後任に、能美健彦同第2室長ならびに広瀬明彦主任研究官が翌4月1日付にて就任した。

以上により、平成20年5月末現在の当センターの構成は、4部、1省令室で、室数は平成17年10月の薬理部の新規試験法評価 (JaCVAM) 室の1増、および平成18年10月の毒性部における毒性オミクス室の1増により、平成16年4月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、16室 (欠員1) となっている。また、ナノマテリアルに関する対応の為の増が補充され、選考中の人事もあるが、5月末現在、センター長1、部長4、省令室長1、室長15、主任研究官18、研究員5、動物飼育長1で、客員研究員を合わせると総計59名である。この他、協力・流動研究員9、研究生・実習生13、および、技術・事務補助員18の他、27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ゝあり、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、引き続い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ことを記しておきたい。

最後に受賞記録としては、米国環境変異原学会より日本人初のAlexander Hollander Awardが、林真変異遺伝部長に授与された他、高橋道人元病理部長と中館正弘元総合評価研究室長が叙勲の榮譽に浴した。

研究交流等の招聘行事については、世界保健機関で環境衛生、水質衛生領域を歴任し、現在リスクアセスメント・マネジメント課長を務めるジェームスKバートラム (Bartram) 博士の訪問を受けた (9月13日) 他、11月15日には、ジョン・ロートン (John Lawton) 教授 (委員長) をはじめとする英国王立環境汚染対策委員会の一員 (Michael H. Depledge教授, Ian Graham-Byce博士, Susan Owens教授) の訪問を受け、本邦に於けるナノ物質関連の研究に関する意見交換を行った。

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、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。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、センター長は、国際トキシコロジー連盟の副理事長として国際トキシコロジー学会 (7/14~7/21モントリオール) に出席したほか、国際レドックス会議 (10/30~11/02チェジュ島)、第6回Chulabhorn国際会議 (11/24~11/30バンコク) および米国SOT (3/14~3/19シアトル) な

どでそれぞれ特別講演などの形でセンター長としての安全センターの学術研究活動の一部を発信した。

## 毒 性 部

部長 菅野 純

### 概 要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は衛生材料、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、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知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。平成18年10月1日付にて、毒性部第五室 (所掌: 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れの研究に関連すること) が室長1名とともに認められ、Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を整えつつあり、これらの基盤研究の上に、近年では新開発物質 (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の開発を行い、新しい問題への対応支援を実施している。

人事面では、平成19年4月1日付、安彦行人博士が主任研究官に昇任した。8月1日付、(独) 医薬基盤研究所基盤研究部の出向期間を終了し、小野敦主任研究官が第5室に加わった。また、(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の中津則之を協力研究員として迎えた (6月1日付)。研究補助員として、松坂俊輔技術吏員が入所 (4月1日付) し、相田貴美代事務補助員 (12月31日付)、渡辺忍技術吏員が退職した (3月31日付)。

国外から、Kenneth Korach博士 (NIEHS/NIH, 8月21日~8月24日) を招聘 (化学物質リスク研究推進事業 [外国人研究者招へい事業] による) し、環境化学物質の生体作用機構の解明に向けての遺伝子発現解析について具体的な研究打合せを行った。新材料及び現存材料の新規応用が及ぼす環境への影響について、関係機関がこの問題を検討し取り組むにあたって拠り所となる信頼できるフレームワークを作成するための調査を進めている英国王立環境汚染対策委員会 (Royal Commission on Environmental Pollution) (Professor Sir John Lawton

ら5名、11月15日)が、調査の一環として日本の関係機関や専門家の見解を聞くために来訪し、特にナノマテリアル研究について本邦の進捗状況を伝えた。また、Eugenia Floyd博士(Pfizer Inc., 8月20日), James Fuscoe博士(FDA, 8月22日), Nasir Khan博士(Pfizer Inc. 12月14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、ゲノム科学、創薬等にかかるマイクロアレイ技術の国際動向調査として米国を訪問し、米国環境防護庁主催のコンピュータ毒性学フォーラム(5月22~23日), OECD/IPCS Toxicogenomics(5月23日), 第7回MAQC(MicroArray Quality Control)(5月24日)に出席し、口演・討議を行った。第11回国際毒性学会(7月15日~19日, カナダ・モントリオール)に出席し研究成果の発表を行ったほか、特定非営利活動法人国際生命科学研究機構/環境保健科学研究(ILSI/HESI)作用機序に基づいたリスク評価のためのゲノミクス技術の応用会議に於ける基調講演のほか、西太平洋東南アジア諸国連合薬学会とオーストラリア臨床薬理学・毒性学会の合同年次会議(12月3日~6日)における招待講演を行った。その他、高木篤也第三室長は、WHO/IPCS化学物質のリスクアセスメントのための遺伝毒性試験に関する会議(4月11日~12日, ドイツ・ハノーバー), FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(9月18日~27日, スイス・ジュネーブ)のため出張したほか、第46回米国毒性学会学術年会(3月17日~20日, 米国・ワシントン州シアトル)に参加し発表を行った。平林容子第四室長は、第5回国際幹細胞研究会議(6月15日~6月21日, オーストラリア・ケアンズ), 第11回国際トキシコロジー学会(7月14日~21日, カナダ・モントリオール), 第4回レドックスネットワーク(10月30日~11月3日, 韓国済州島), 第49回米国血液学会(12月6日~11日, 米国アトランタ)への出席と発表を行った。小野敦主任研究官は、第五回VMG-NA(ヴァリデーショナルマネジメントグループ/非動物試験)会合(11月13日~15日, イタリア・イスプラ)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。五十嵐勝秀主任研究官は、ゴードンリサーチカンファレンストキシコゲノミクス(6月24日~29日, 米国・ニューハンプシャー州ニューロンドン)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)を実施し、反復暴露影響及び多臓器に関するデータを蓄積した。

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、キシレン、スチレン及びテトラデカンの吸入暴露実験を行い、肺および肝臓の吸入曝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(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、国際的に汎用されている香料8品目の90日試験を実施した。また、食品添加物4品目について慢性/発がん性併用試験、繁殖試験、催奇形性試験あるいは90日間反復投与毒性試験を開始した(食品安全部基準審査課)。

### 3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

#### 1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

7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を実施し、急性毒性に関する情報を提供した(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、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析および、文献調査を行った。DEHPとMEHPの毒性の差が明らかになった。

## 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、経済開発協力機構（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。

## 研究業務

### 1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

#### 1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。既に内分泌シグナルや発生・分化、発がんにおける遺伝子発現プロファイルを得、新たに見いだされた関連遺伝子情報を基に基礎的研究を行っている。

平成19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）を継続遂行した。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・日本テラデータ（旧・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は引き続き実施し、その第六段階を終了した。

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。

#### 2) 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、「青色2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を解析中である。

#### 3) 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MWCNT、フラーレン、青アスベストをそれぞれ3 mg/animalの用量で単回腹腔内投与し、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、フラーレン投与では中皮腫は観られなかった。さらに、MWCNTの用量を1/10、1/100あるいは1/1000に下げて発がん性試験を同様のプロトコールにて実施したところ、実験の途中段階ではあるが、腹腔内腫瘍発生率に用量相関性が観られた。MWCNT投与による病理形態学的変化は、凝集塊に対する組織反応も含めて、アスベストのそれと類似していた。動物実験でMWCNTで腫瘍発生が認められていることから、これを用いた新製品開発においてはこのような特性を想定することが望まれると共に、現時点では、MWCNTを扱うヒトは

暴露を最小限にすることが重要であると思われた。

#### 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

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に加えて、多臓器に関する毒性ゲノミクス研究（反復暴露を含む）の実験体制の確立ならびに情動認知毒性への応用を考慮した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を網羅的に解析するための基盤整備として構築した、マウス成体雌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データベースと、生後発達に伴う卵巣、子宮の網羅的遺伝子発現データベースを参照し、Estrogen receptor alphaのcDNAをノックインしたマウスの妊娠維持不良のメカニズムを解析した。

(2) BPAの5及び50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をSDラット妊娠6日目～離乳期（PND20）まで母動物に強制経口投与し、雌性F1の晩発影響について視床下部、下垂体、卵巣、膣及び乳腺等を詳細に検査する。その結果、PND21では、BPA5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ において卵巣の相対重量が有意に低値であったが、PND40においては、対照群と同じであった。現在、実験継続中である。

(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細胞）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既存化学物質を中心に各70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、細胞増殖、RNAiによる特異的遺伝子発現抑制、分化マーカー発現定量等を用い継続実施した。グルココルチコイド受容体の胎生14日由来胎児神経幹細胞における機能を解析した。

(5) 表面プラズモン共鳴高速分析法：受容体相互作用解析による評価手法の開発においては、活性型、非活性型受容体と特異的に相互作用するペプチドを用いた相互作用解析のスクリーニングにおける有用性をSPR系において検証した。また、細胞核タンパク抽出物中における核内受容体リガンド特異的相互作用因子の解析を行った。（厚生労働科学研究費）。

(6) 3D-QSAR：ドッキングモデルを用いた*in silico*スクリーニング系開発においては、新たな結晶構造データをもとにARドッキングモデルの再構築を行い大幅な精度向上を得た。得られたモデルを用いて約3000化合物のバーチャルスクリーニングを実施した。核内受容体作用による遺伝子相互作用の電算探索手法の研究においては、新たに3種の核内受容体リガンドによる遺伝子発現変動による分子ネットワーク生成とプロファイリングを実施し、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）。

(7) 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、マウスを用いて、オープンフィールド試験、明暗往來試験、条件付け学習記憶試験を行い、アセフェート暴露による脳高次機能への遅発影響解析と、暴露後の遺伝子発現様式についてPercellome解析を実施した。

(8) 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。

(9) ドーモイ酸による遅発性の記憶毒性発現メカニズムを解明する目的で、マウスを用いて、条件付け学習記憶試験を行った。その結果、早期に生じる場所-連想記憶障害に加えて、遅発的に顕在化する音-連想記憶障害が生じることを見いだした。（学振科研補助基盤研究B）

(10) エストロゲン受容体の神経系に関する知見を個体レベルで調べ、神経内分泌障害性化学物質の作用機序解明の一助とするため、エストロゲン受容体 $\alpha$ ノックダウン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及びPercellome解析を実施した。

(11) 内分泌かく乱化学物質の作用機序に関する基礎的知

見を得るため、東京大学と共同で破骨細胞に対するエストロゲンの作用を分子レベルで詳細に解析した。エストロゲンが個体内で破骨細胞にFas ligandを誘導し、破骨細胞をアポトーシスさせることが明らかになり、CELL誌に発表した。

- 4) マウス胚幹細胞は多分化能を有する胚盤胞内部細胞塊由来細胞である。この細胞及びそれらから得られる胚様体を利用して内分泌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い、内分泌かく乱化学物質としてBisphenol-Aの影響について検索をおこなっている(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、さらに解析を行っている。

### 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) 体節形成に重要なMesp2遺伝子の代わりにLunatic fringeを発現するマウスなどの解析から、体節の境界形成にはLunatic fringeよりもMesp2がより直接に働いていることが示唆された。

Dll1遺伝子座にDll3遺伝子をノックインしたマウスの表現型を解析した結果、ホモ胚では体節形成の異常が回復せず、またDll3を過剰に発現するヘテロ胚では脊椎骨の形態に異常が観察された。これらのことから、Dll3はDll1の機能を代替するリガンドではなく、Notchシグナルに対する調節因子であることがわかった。

- (2) 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。この制御には複数のTbx6結合配列が必要であり、ゲノム上のTbx6結合配列の配置も重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た。
- (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サリドマイド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、サリドマイドの標的分子ならびに標的シグナルカスケードを見いだした可能性が示唆された。

#### 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構築した、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。その結果、インターフェロン応答が惹起されることを見出し、その生理学的意義を検討している。
- (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の脳に対する遅発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、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、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。特に胎生期マウスへのフタルルグルタミンおよびフタルルグルタミン酸の経胎盤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(文科省・国立機関等原子力試験研究, 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的な障害や、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。即ち、障害性誘発モデル物質としては、放射線及びベンゼンなど、ヒトでの白血病原性の知られる生活・環境物質に注目し、酸化的ストレスに対する過剰反応モデルマウスや、耐性モデルマウスなどを用い、野生型との定常状態や、処置後の遺伝子発現プロファイルの比較検討を逐次進めている。これまでの結果から、マイクロアレイ情報やジーンチップ情報の解析は、種々の経路をとって、発がんなり、死なりの終局的エンドポイントに至る生体異物応答を想定させるものであった。一方、障害性発現機構の解析においては、様々に予想される確率論的な経路の中間点における先々の時点でのリスクを予測する作業になることが示唆されている。

## 2) 造血幹細胞維持機構／生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した活性酸素障害発現機構に関する研究（文科省・国立機関等原子力試験研究、学振科研補助 基盤研究C）

生体は高用量の活性酸素を消去する機構を備えて初めて生存が可能となったが、他方、低用量反応としての酸化的ストレスに対する生体応答は、種々の転写因子の遺伝子発現調節に関わり、生体の調節維持機構として必須の役割を担っていることがわかってきた。ここでは、造血幹細胞の維持機構に関与する低用量活性酸素種の生理的分子機構と、その調節障害の発生に関わる分子機構を、生理機構と病的障害機構の両面から検討することを目的として、以下3点について逐次検討を進めている。1) 低酸素状態で維持される幹細胞の静止期 [dormancy] における維持機構と、細胞周期内における自己複製の調節機構、2) 造血幹細胞の細胞周期静止機構の成立とこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構、3) 造血幹細胞特異的細胞周期測定法と定常状態における細胞周期静止分画の酸化的ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う変化。これまでの結果から、造血前駆細胞の細胞周期停止分画の成立は新生児期にあり、以後定常状態ではその分画の大きさは変動しないこと、などを見出した。

## 3) 遺伝子改変動物を用いた発がん特性を含む生体異物応答に関する研究（学振科研補助 基盤研究C、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シン、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 (WT) 動物で検出されなかった、

WT動物における恒常性維持機構の背景に隠れて潜む遺伝子の動きが導き出されることを明らかにしてきた。また、AhR欠失マウスでベンゼン毒性が消去される現象を見出しているが、造血前駆細胞と末梢血との障害性発現機構がそれぞれ臓器特異的に生じることを示唆する結果が得られたので、その確認並びに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。これまでに、p53+/-マウスで、埋植部位に腫瘍発生が認められ、プラスチックに比べ、ガラスでより強い催腫瘍性が認められた。無菌条件下でp53+/-マウスでは埋植部位における腫瘍発生はガラス埋植群で認められたが、プラスチック群では認められなかった。また、そのガラスによる腫瘍発生率はコンベンショナルな条件下で飼育したp53+/-マウスでのガラス埋植群に比較して低かった。これらの結果、「細菌共存環境」が埋植材料の発がんを修飾することが示唆された。

## 薬 理 部

部長 中澤 憲一

### 概 要

平成19年4月1日付けで後世代影響研究室は第四室として振替新設された。9月1日付けで佐藤薫主任研究官が第一室長に就任した。また、10月1日付けで石田誠一主任研究官が第三室長に就任した。

平成19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、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、および、薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究を行った。

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、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、紅林室長が中央薬事審議会臨時委員として専門協議、および小島室長が医薬品、医療機器等の承認審査および安全対策業務の専門委員として協力した。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島室長が食品添加物のリスク評価ガイドライン作成に協力した。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および宮島主任研究官が、医薬品医療機器総合機構による医薬品GLPには中澤部長が、厚生労働省による化学物質GLPの評価には宮島主任研究官が協力した。新規試験法評価室が中心となって活動しているJaCVAM (日本動物実験代替法バリデーションセンター) において、小島室長が顧問会議、評価会議、運営委員会および腐食性、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性の評価を企画・運営した。中澤部長はこの運営委員として協力した。簾内主任研究官がJaCVAM眼刺激性評価に協力するとともに、製品評価技術基盤機構による新規化学物質の安全性評価予測のための毒性QSARプロジェクトに協力した。小島室長はその他、OECD-EDTA (内分泌かく乱物質タスクフォース) VMG (バリデーションマネージメントチーム) NA (非動物実験) のメンバーとしてガイドラインの作成に、ICH S2およびVAM (動物実験代替法バリデーションマネージメント) のメンバーとしてガイダンスの作成に、ICCR (化粧品の国際規制会議) のVAMメンバーとして国際組織の構築に、米国SACATM (動物実験代替法毒性試験顧問会議) のオブザーバーとして国際貢献に、ESAC (欧州動物実験代替法バリデーションセンター顧問会議) のオブザーバーとして国際貢献に協力した。

人事面では、非常勤職員の新井晶子氏が3月をもって退職した。客員研究員としては、井上和秀九州大学大学院教授、小澤正吾岩手医科大学教授、小泉修一山梨大学教授、増田光輝博士を継続して迎え入れた。また、財団法人乙卯研究所の中込まどか研究員を6月1日より協力研究員として新たに迎え入れた。堀内新一郎流動研究員 (日本公定書協会) が9月1日着任し、研究期間終了に伴い3月31日で任期を終了した。堀環流動研究員 (ヒューマンサイエンス財団) は10月1日着任した。

薬理部員の海外出張としては、中澤部長がICHブリュッセル会議 (M3部門; 5月6日-10日) および小島室長が (VAMおよびS2部門; 5月6日-10日) に出席した。佐藤第一室長は北米神経科学学会2007 (米国, サンディエゴ市; 11月2日-6日) に参加し発表を行い、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 (11月7日-9日)。また、日米ジョイントグリア会議 (米国, フィラデルフィア市; 3月16日-23

日) に演者として招待された。簾内主任研究官は第1回 Evidence-based Toxicology国際フォーラム (イタリア, セルノビッオ; 10月13日-20日) に出席した。小島室長と宮島主任研究官は第47回米国毒科学会 (米国, ワシントン州シアトル市; 3月16日-21日) に出席し、発表した。小島室長はESAC第26回会議 (イタリア, イスプラ市; 4月26日-27日), ESAC第27回会議 (イタリア, イスプラ市; 10月30日-31日) に招待され日本の動物実験代替法の状況を発表した。またSACATM会議 (米国, メリーランド州ベセズダ市; 6月11日-13日) に招待され、日本の動物実験代替法の状況を発表するとともに、米国のICCVAM (動物実験代替法バリデーション省庁連絡会議) 10周年記念講演会に演者として招待され、さらにICCVAMと共同で急性毒性試験のワークショップを開催した (米国, メリーランド州ベセズダ市; 2月5日-7日)。また、OECD EDTA-VMG-NA会議 (イタリア, イスプラ市; 11月13日-15日) ではガイドラインの作成のための協議に参加した。その他、韓国毒性研究所シンポジウム (韓国, ソウル市; 10月25日-26日), EPAA (動物実験代替法に関する欧州共同組織) 年次大会 (ベルギー, ブリュッセル市; 11月5日), 毒性予測およびADME/TOX 研究年次会議 (ベルギー, ブリュッセル市; 1月24日-25日) では演者として招待された。

国内で開催の国際学会への参加としては、8月21日から25日に東京で開催された第6回国際動物実験代替法会議において、小島室長が事務局を務めるとともに、新井非常勤職員も合わせ、10の発表を行った。それに合わせて来日したオランダ C. Hendrickson教授と、小島室長が共同研究に関する打ち合わせを行った。10月10日から12日に仙台で行われた国際薬物動態学会へ紅林室長、石田室長、簾内主任研究官、宮島主任研究官が参加、発表した。また、それに合わせて10月9日に仏国INSERMよりDr. Fbrice Morelが来所し、石田室長と共同研究に関する打ち合わせを行った。

## 研究業績

### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- (1) 化学物質の有害性の評価戦略に関する研究  
既存化学物質の有害性を迅速に評価するための戦略を現状分析を通じ検討した。(厚科研)
- (2) 医薬品開発の効率化を指向したヒトCYP分子種発現細胞系を用いる新規ヒト肝薬物代謝評価系の確立  
ヒト肝薬物代謝酵素分子種のカクテル発現系および多型性薬物代謝酵素の発現系を構築するための基礎検討を行った。また、ヒト肝由来細胞の三次元培養系を用いて、その薬物代謝酵素誘導機構を分子生物学的・

細胞生物学的アプローチにより解析した。(委HS)

- (3) 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究

非臨床安全性試験の内容およびタイミングについて臨床試験との兼ね合いを考慮して検討した。(厚科研)

- (4) 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グルタミン酸トランスポーターに対する作用を検討し、複数の調節物質を見いだした。(厚科研)

- (5) 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

化粧品や医薬部外品、医薬品等の安全性評価のために用いられている試験法の中で重要な位置付けを占める皮膚刺激性、眼刺激性、および感作性の代替法を開発し、バリデーション・評価を行った。また代替法開発のための統計解析手法の研究を行った。(厚科研)

- (6) ヒト肝3次元培養系を用いた新規医薬品毒性評価系に関する基盤研究

3次元培養条件が確立されたHepG2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解析した。薬物代謝動態関連遺伝子の発現とmicroRNAとの関連について解析した。(厚科研)

- (7) ナノマテリアルの細胞機能影響に対する評価手法の開発に関する研究

アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたニコチン様アセチルコリン受容体へのフラレーンの作用を検討した。ATP受容体に対するような顕著な作用は見られなかった。また、培養アストロサイトグルタミン酸トランスポーターへのフラレーンの作用を検討した。(厚科研)

- (8) 化学物質リスク評価法の国際的バリデーションに関する研究

化学物質安全性試験法のうち*in vitro*の動物実験代替法として、行政的有用性が推定されつつも、十分なバリデーションが行われていない試験法について、欧米の研究機関と協力し、国際的なバリデーションを実施し、その妥当性を検討する。具体的には、内分泌かく乱化学物質試験法および遺伝毒性試験法の一つであるコメットアッセイについて国際共同研究を企画し、バリデーションと評価を実施した。(厚科研)

- (9) ヒト培養角膜上皮モデルを用いた眼刺激性作用機構の解明

3次元構築されたヒト培養角膜上皮モデルを用い、刺激性の強さ、物性を7種の化学物質を選択し、細胞

毒性を指標として適用条件を検討した。得られた結果から、病理学的評価の手法を用い、炎症の作用機構に立ち返った試験系の確立を目指した。(文科研)

## 2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- (1) 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、ニューロンの障害を保護する分子メカニズムを明らかにした。(文科研)

- (2) アストロサイト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

アストロサイト特異的形質転換技術を確認した。また、*Xenopus oocyte*強制発現系を用いてGLASTのトランスポート能がCys残基の分子修飾により正負両方向に調節されている可能性を見いだした。(文科研)

- (3) グリア細胞をターゲットとした創薬のための評価科学基盤の確立

グリア創薬標的としてレチノイン酸受容体、MCT、MIP-1a、BDNFなどを見いだした。また、グリア細胞に特化した医薬品評価・開発基盤技術として、AFMを用いたグリア関連因子のトポロジー解析、培養大脳皮質—線条体領域スライスを用いたミクログリア評価実験系、培養前脳スライスを用いたグリア前駆細胞およびラジアルグリア評価実験系を確立した。(委HS)

## 3. 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等化学物質の肝細胞等における代謝を検討し、*in vitro*および*in vivo*代謝との関連性を確認した。(試一般)

- (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

成熟雌性ラットに14C-アクリルアミドを経口投与し尿糞呼吸への排泄ならびに体内動態を検討した。(厚科研)

## 4. 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ぼす影響

ヒト肝細胞へのリニューロン暴露による薬物代謝酵素誘導関連遺伝子は、メチルコラントレン型であることが示唆された。(試一般)

## (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、インジウムへの曝露により培養ラット胚において発現にセレンへの暴露と同様な変化の認められるタンパクを同定した。(試一般)

## 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

平成18年度に設計したプローブを用い、日本人不死化B細胞由来ゲノムDNAにおける遺伝子コピー数の測定を行い、測定系の精度やコピー数の判定法の検討を行った。(文科研)

## 病 理 部

部長 西川 秋佳

## 概 要

病理部では、病理学的解析を基盤とした安全性評価に係る研究を行っているが、特に化学物質の毒性・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中心に業務を遂行した。

人事面では、平成19年4月1日付けで木島綾希、伊勢山紀世佳、森川朋美及び前田真智子が非常勤職員として、平成19年9月1日付けで安正恵が短時間勤務非常勤職員として採用された。また平成19年9月1日付けで吉田緑第二室長が着任した。さらに客員研究員として平成20年1月1日付けで東京農工大学大学院共生科学技術研究院三森国敏教授(前第三室長)を迎え研究協力を仰ぐことになった。

短期海外出張として、西川秋佳部長は、スイスジュネーブで開催された第68回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)に出席し、討議を行った(平成19年6月19日～6月28日)。また西川部長は、スイス・バーゼルで開催されたESTP/IFSTP合同毒性病理学会に出席し、討議を行った。今井第三室長は、オランダ・アムステルダムで開催された第44回欧州トキシコロジー学会に参加した(平成19年10月6日～10月11日)。吉田緑第二室長はメキシコ・メキシコシティで開催された第22回OECD農薬作業部会ステアリング会議(平成19年11月13日～11月16日)およびフランス・パリで開催された第22回OECD農薬作業部会(平成20年2月12日～2月13日)に専門家として出席し、討議を行った。吉田第二室

長、今井第三室長および高橋美和研究員はアメリカ・シアトルで開催された第47回米国トキシコロジー学会(平成20年3月16日～3月20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関する研究

- 1) アクリルアミドの乳幼児期投与による多臓器を対象にしたラット中期発がん性試験を実施し、引き続き病理組織学的検索を開始した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) アクリルアミドの発育期暴露による精巣・神経毒性を検討するための実験をラットを用いて開始した。アクリルアミドの発育期暴露の実験結果より、児動物におけるアクリルアミドの経乳暴露の程度は、母動物と比較して低い可能性が推察された(厚生労働科学研究費補助金)。

## 2. 食品添加物の毒性並びに発がん性の研究

- 1) 経口投与による慢性毒性/発がん性試験では3試験を終了し、3試験については引き続き検索を行った。終了した試験として、トウガラシ色素のラット・経口・慢性毒性/発がん性試験の結果、雄のNOELは2.5%、NOAELは5%、雌のNOELは5%、雌のNOAELは5%と判断された。また、発がん性試験の結果、トウガラシ色素の発がん性は認められなかった。次に、N-アセチルグルコサミンのラット・経口・発がん性試験の結果、発がん性は認められなかった。さらに、アカネ色素のラット・経口・発がん性試験の結果より、アカネ色素はラットの肝臓および腎臓に発がん性を有することが明らかとなった。検索中の試験として、西洋ワサビ抽出物の飲水投与によるラット・経口・発がん性試験の病理組織学的検索を終了し、発がん性試験群の病理組織標本の作製を開始した。レバミゾールのラット・経口・発がん性試験の病理組織学的検索を終了した。塩化マグネシウムのラット・経口・発がん性試験の雌群の病理組織学的検索を終了した(食品等試験検査費)。
- 2) 経口投与による90日間反復投与毒性試験では、没食子酸のラット・経口・90日間反復投与毒性試験の病理組織学的検索を終了した(食品等試験検査費)。

## 3. 既存添加物の慢性毒性や発がん性に関する研究

- 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終了した。またトコトリエノール二段階発がん性試験の結果、肝プロモーション作用は認めら

れなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) アカネ色素成分アリザリンと代謝産物ルビアディンについて、ラット中期多臓器発がんモデルを用いて発がんプロモーション作用を検索した結果、ルビアディンは腎臓と肝臓に、アリザリンは弱いながらも腎臓に対し、発がんプロモーション作用を有することが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) アカネ色素及びその成分をF344系*gpt delta*ラットに8週間投与する動物実験を終了した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) オゾケライトのラット・経口・慢性毒性試験の動物実験を終了した（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 4. 食品の複数の化学物質による健康影響被害にする調査研究

- 1) アセトアミノフェン誘発マウス肝障害時におこすカテコールの摂取は酸化的DNA損傷を引き起こすことを明らかにした。同時に蛋白質のニトロ化を確認し、本機序に活性酸素ならびに活性窒素が関与することが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) グルコン酸銅とカテコール、タンニン酸、没食子酸プロピル、酵素処理イソクエルシトリンおよびフィチン酸を併用投与した結果、いずれの抗酸化物質もグルコン酸銅誘発酸化的ストレスに対する修飾効果は確認できなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 5. 動物用医薬品に関する畜産食品の安全性評価に係る研究

- 1) ジサイクラニルをB6C3F1マウスに投与し、肝臓の酸化的DNA損傷ならびに細胞増殖を検索したところ、酸化的DNA損傷は雌雄ともに認められたが細胞増殖活性はジサイクラニルが発がん性を示した雌のみに観察された。また、ジサイクラニルをNrf2マウス欠損に投与し、酸化的ストレスに対するNrf2遺伝子の関与を検索したところ、酸化的DNA損傷はNrf2量に逆相関して上昇した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) ピペロニルブトキサイドをF344系*gpt delta*ラットに13週間投与し、肝臓における突然変異頻度を検討した結果、投与群で酸化的DNA損傷と共に、*gpt*遺伝子変異頻度の上昇が認められた。また、ピペロニルブトキサイドをNrf2欠損マウスに8週間もしくは1年間投与し、肝障害性、酵素群の発現、発がん率を遺伝子間で比較する動物実験を終了した（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 6. 医薬品等にみ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

抗甲状腺剤誘発甲状腺腫の進展に関与する遺伝子群を検索するため、コウジ酸と他の抗甲状腺剤（スルファジメトキシシン）で誘発された腫瘍に共通する発現プロファイルを検討した結果、がん遺伝子や腫瘍において過剰発現している遺伝子群、腫瘍抑制作用の破綻やDNAメチル化に関連した遺伝子群が見出された（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 7. 胎児期・新生児期化学物質暴露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究

臭素化難燃剤のHBCDと抗甲状腺剤のプロピルチオウラシルの乳幼児期投与によるラット多臓器中期発がん性試験法において、甲状腺における発がん感受性の低下を示す結果が得られた。また、臭素化難燃剤のTBBPAと抗甲状腺作用のある過塩素酸カリの幼若期暴露発がん感受性を検討する実験を終了し、TBBPA投与による甲状腺の発がん感受性を示唆する結果が得られた（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 8. 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

合成フラボノイド誘導体を粉末飼料に混じてラットに与え、2-nitropropane誘発の酸化的ストレスへの影響を検討した結果、明らかな抑制効果は認められなかった（文科省科学研究費補助金）。

#### 9. 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築

肝肥大誘導物質による肝発がん機序を多角的に解析する動物実験を開始した（内閣府食品安全委員会研究補助金）。

#### 10. 食品に含まれる高濃度特定化学物質の安全性に関する研究

ジアシルグリセロールのラット舌発がんプロモーション作用を検討するため、4NQOによるラット舌二段階発がんモデルを用いて検討したところ、ジアシルグリセロールに舌発がんプロモーション作用は認められなかった（食品等試験検査費）。

#### 11. 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

Nrf2欠損マウスを用いた臭素酸カリウムの発がん性および臭素酸カリウムのマウス腎発がんにおけるNrf2遺伝子の関与を検索する動物実験を終了した（内閣府食

品安全委員会研究補助金).

## 12. 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究

- 1) ラット大腸中期発がん(DMH-DSS)モデルを用いて、iNOS阻害剤の発がん修飾作用を検討した結果、明らかな作用は示さなかった(一般試験研究費).
- 2) ハムスター中期膀胱発がんモデルを用いて、ダイコンの成分であるMTBITCの修飾効果を検討したところ、イニシエーターのBOPと同時投与すると膀胱発がんが有意に抑制された(一般試験研究費).

## 13. 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

- 1) 肝発がんプロモーターの投与により、PhIPのマウス肝に対する発がん性を検討する実験の病理組織学的検索を終了した(一般試験研究費).
- 2) HNEの5週間ラット・イニシエーションアッセイを実施したところ、HNE高用量の肝GST陽性巣の数が対照群に比較して有意に増加し、HNEのラット肝へのイニシエーション活性が明らかとなった(一般試験研究費).

## 14. 代替毒性試験法の評価に開発に関する研究

- 1) DSS誘発マウス大腸障害時におけるMeIQx投与による突然変異誘発ならびに発がん性へのp53の影響を検討するために、p53遺伝子欠損*gpt delta*マウスにDSSとMeIQxを併用投与する実験を終了し、*in vivo*突然変異解析を開始した(HS財団受託研究費).
- 2) 四塩化炭素誘発マウス肝臓障害時のMeIQx投与による突然変異誘発ならびに発がん性へのp53の影響を検討するため、p53遺伝子欠損*gpt delta*マウスにDSSとMeIQxを併用投与する実験を終了し、*in vivo*突然変異解析を開始した(HS財団受託研究費).

## 15. 代謝酵素の誘導と発がんの修飾に関する研究

タバコ煙とエタノール摂取により、ラット食道・腎でのNNK活性化が促進されることを明らかにした(喫煙科学研究).

## 16. 肥満・高脂血症・糖尿病モデル動物の発がん感受性と発がん機構に関する研究

レプチン受容体異常ヘテロ接合体Zucker (Fa/Fa)ラットの生化学的特徴を解析し、乳腺周囲脂肪組織中のレプチン濃度が高いことを明らかにした。また、Zucker (Fa/Fa)ラットのDMBA誘発乳腺発がんの対する感受性を検討する実験を開始した(厚生労働省がん

研究助成金).

## 17. 毒性データの不確実性と人への外挿法に関する研究

作用機序に基づいた発がんとの種特異性について文献調査した。(内閣府食品安全委員会研究助成金)

## 18. 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し、データ入力を行うとともに、安全性評価業務と評価手法の研究を継続した(食品等試験検査費).

## 変異遺伝部

部長 能美 健彦  
前部長 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積に関する研究、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。特に遺伝毒性発がん物質の閾値に関する問題(厚生労働科学研究費)、トランスリージョンDNA合成に関する問題(文部科学省科学研究費)、化学物質と放射線の複合遺伝毒性に関する問題(文部科学省原子力試験研究費)、代替遺伝毒性試験法の開発(ヒューマンサイエンス重点研究)、発がん性と遺伝毒性の相関(厚生労働省がん研究助成金)などに重点的に取り組んだ。遺伝毒性試験ガイドラインの改訂に関しては、ほ乳類細胞を用いる*in vitro*遺伝毒性試験における陽性率が非常に高く、その中には実験動物に対して発がん性を示さない物質も多数含まれることから、ICHガイドライン遺伝毒性S2の見直しを進めた。また*in silico*で遺伝毒性を予測する方法を模索し、「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」を行った。

第一室では、ほ乳類培養細胞、動物個体、および*in vitro*試験系を用いた(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)に関しては制限酵素部位を利用した放射線によるDNA二本鎖切断モデルを確立し、DNA修復や、その修飾因子などの研究を行った。本モデル系を利用し、放射線による間接効果として、相同組換え修復亢進作用を見だし、国際放射線影響学会などで発表した。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確立した。核、チューリン、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を行った。また、各種変異原で誘発される小核や、細胞死の動画化にも成功し、細胞毒性、小核発生のメカニズムを明らかにした。これら研究成果は日本放射線学会、ヨーロッパ環境変異原学会、アジア環境変異原学会、米国毒科学会などで発表され、高い評価を受けた。In vitro試験系では、慢性炎症性の発がんに関与すると考えられているデオキシノシンDNA付加体のミスコーディング機構を明らかにし、研究成果をアジア環境変異原学会で発表した。

(2)では遺伝子損傷試験として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。バリデーション研究はJaCVAMの支援を得て、国際共同研究として取り組んでいる。現在、プレバリデーションが終了し、基本的なプロトコルが確立された。コメット試験に関する研究は国際代替法学会、ILSI/HESI会議などで報告された。また、新たな遺伝子突然変異の検出法としてDNAマイクロアレイによる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二本鎖切断は、BFBサイクルを介して増幅され、さらなる遺伝的不安定性を引き起こすことなどを明らかにした。この研究は日本放射線影響学会で発表された。現在、この系を生殖細胞での突然変異検出に応用し、新しい経世代伝毒性試験系の開発を試みている。

(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（食品中発生物質）、臭素酸カリウム（食品添加物）、フラレン（微粒子ナノ物質）を試験した。また、アクリルアミドに関しては、ラット個体を用いたin vivo試験も行い、各種臓器におけるDNA損傷性、小核誘発性、突然変異誘発性を検討した。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)伝毒性試験用サルモネラ株のDNA修復欠損株を用いた伝毒性における閾値の形成機構、(2)変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構、(3)ヒト細胞を用いた放射線と化学物質の相互作用、(4)トランスジェニック動物を用いる伝毒性試験のバリデーション、(5)ヒト細胞を用いた代替伝毒性試験法の開発を進めた。

(1)に関しては、ピリミジン塩基の酸化損傷を修復する

EndoIII/EndoVIIIを欠損したサルモネラ株とプリン塩基の酸化損傷を修復する8-oxoguanine DNA glycosylase遺伝子を欠損したサルモネラ株を樹立し、フェナジンメトサルフェートについてはEndoIII/EndoVIIIが、臭素酸カリウムについては8-oxoguanine DNA glycosylaseがそれぞれ閾値形成において重要な役割をはたしていることを明らかにした。この結果は、第1回アジア環境変異原学会と第36回日本環境変異原学会の合同大会において発表した(厚生労働省がん研究助成金)。(2)については、DNA損傷の乗り越え(トランススクリプションDNA合成)に関与するヒトDNAポリメラーゼ $\kappa$ の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)が、ミスマッチ末端からの伸長活性が著しく減弱していることを見出し第30回日本分子生物学会、第80回日本生化学会合同大会で発表した(文部科学省科学研究費補助金)。(3)については、クロスオーバー研究の4年度目として、化学物質と放射線の複合影響についてヒト細胞を用いて検討し、メチル化剤処理が放射線による欠失変異の誘発に対して適応応答を誘発する可能性を示唆した(文部科学省原子力試験研究費)。(4)については、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い、PhIPを用いて乳腺における変異を検討し、Hras遺伝子の導入はgpt変異に対しては促進効果を示さないことをシークエンスレベルで示した(厚生労働省がん研究助成金)。(5)については、ヒト細胞のDNAポリメラーゼ $\kappa$ 遺伝子をノックアウトあるいはノックインした細胞を樹立した(HS財団受託研究費)。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8月31日に増村健一主任研究官が一年間の米国留学より帰国した。平成19年12月31日に坂本浩子非常勤職員、平成20年1月31日に松井恵子非常勤職員、同年3月31日には林真部長が退職した。一方、平成19年7月1日には新見直子博士を日本食品衛生協会のリサーチレジデントとして受け入れ、同年10月1日には片渕淳博士をヒューマンサイエンス振興財団流動研究員として受け入れた。平成20年4月1日には、外岩戸尚美博士、山本歩博士、高宗万希子氏、藤村亜矢氏を非常勤職員として採用した。

短期海外出張としては、平成19年4月16日から20日まで林前部長がスペインに出張した。林前部長と本間室長は5月5日から5月12日までベルギーのブラッセルに出張しICHでの伝毒性試験の改訂に関する会議に出席した。能美部長は5月18日から27日までトルコで開催され

た第5回ヒト集団中における環境変異原国際学会に出席し講演した。5月28日から6月3日まで、林前部長はイタリアへ出張した。6月4日から6月8日まで、本間室長はILSI/HESIの*in vitro*遺伝毒性試験のフォローアップに関する会議への出席のため米国・ワシントンDCへ出張した。6月9日から13日まで、林前部長は英国へ出張した。7月6日から14日まで、本間室長は米国・サンフランシスコで開催された第13回国際放射線影響学会に出張し、研究発表を行った。本間室長は8月13日から18日まで中国・煙台へ出張し、中国毒理学会で招待講演を行った。能美部長は9月6日から14日までフランスとスイスへ出張し、フランス、マルセーユの国立中央科学研究所(CNRS)でセミナーを行い、スイス、バーゼルで開催された欧州環境変異原学会にて講演した。本間室長も9月8日から9月15日まで欧州環境変異原学会に出席して講演した。9月25日から27日まで、林前部長はイタリアへ出張した。10月17日から25日まで、林前部長は米国アトランタへ出張し、第38回米国環境変異原学会に出席し講演した。能美部長も10月19日から11月2日まで米国とブラジルへ出張し、米国アトランタでは米国環境変異原学会にて座長と講演者を務め、ブラジル、アングラドストレスではブラジル環境変異原学会にて講演した。10月24日から27日まで、本間室長は韓国・ソウルへ出張しKFDA主催のシンポジウムで招待講演を行った。12月2日から5日まで、能美部長は韓国へ出張し、済州島で開催された国際抗変異抗発がん機構会議にて講演した。12月10日から15日まで、本間室長は米国・ワシントンDCへ出張し、OECDの化学物質の毒性予測に関するワークショップに参加した。12月31日から平成20年1月5日まで、能美部長はインドへ出張し、アリガで開催されたインド環境変異原学会にて講演した。本間室長は1月8日から16日までインドへ出張し、ナグプールにある国立環境研究所主催の国際シンポジウムで講演した。1月14日から18日まで、林前部長は英国へ出張した。2月5日から2月10日まで、林前部長はブルガリアへ出張した。2月10日から17日まで、本間室長は米国・サンタフェで開催されたキーストンシンポジウムで講演を行った。3月15日から21日まで、能美部長は米国に出張し、シアトルで開催された米国トキシコロジー学会にてポスター発表を行った。本間室長も3月16日から22日まで米国へ出張し、米国トキシコロジー学会にてポスター発表を行った。3月26日から30日まで、能美部長は米国へ出張し、サンフランシスコで開催された日米医学協力、環境ゲノミクス・疾病専門部会、日米合同会議に出席して講演した。

## 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

モデル化合物および食品関連物質として臭素酸カリウム等について低用量域での小核誘発性を通常の顕微鏡観察とフローサイトメータを用いて検討した。また3年間のまとめを行い、遺伝毒性に関する検索法の確立と閾値に対する考えをまとめた(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

ヒト細胞において部位特異的にDNA二重鎖切断を誘発する系を用いて、低用量域での遺伝毒性を修飾する因子について検討した(厚生労働科学研究費)。

### 3. 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

遺伝毒性試験の結果をヒトに外挿する際に生ずる不確実性について、海外での状況を分析した(内閣府食品安全委員会研究費)。

### 4. 代替毒性試験法の評価と開発に関する研究

損傷乗り越えDNAポリメラーゼ活性を欠失したノックインマウスを作出した(HS財団受託研究費)。

### 5. 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

柑橘類に含まれるノビレチンが、タバコ特異的ニトロサミンNNKの遺伝毒性を抑制する機構について検討した(厚生労働省がん研究助成金)。

### 6. ヒトがん発生に係わる環境要因及び感受性要因に関する研究

酸化損傷、ベンツピレンを含む多環芳香族炭化水素、およびアルキル化剤それぞれに高い感受性を示すサルモネラ株をさらに改良して、ヒトがんの発生に関わる要因の検索系を開発した(厚生労働省がん研究助成金)。

### 7. がん化学予防の短・中期検索モデルの開発に関する研究

Hras128を導入した*gpt delta rat*に発がん物質(MNU, PhIP)を投与し、その変異をシーケンズレベルで比較した(厚生労働省がん研究助成金)。

#### 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、もしくは非遺伝毒性物質に特異的に反応する遺伝子群からなるマイクロアレイチップを作成し、その有用性をバリデーションした（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

ミトコンドリアDNAを標的に制限酵素処理とPCRを用いてDNA中の変異を特異的に検出する手法を検討した（厚生労働科学研究費）。

#### 10. 国際的整合性を目指す医薬品等の品質、有効性および安全性に関する研究

遺伝毒性試験の国際動向を調査するとともに、遺伝毒性試験の最適化条件を検討した（厚生労働科学研究費）。

#### 11. 遺伝毒性の現状と将来に係わる調査研究

化学物質の遺伝毒性検出のために有用ストラテジーを確立するための文献調査、および既存データの解析を行った（厚生労働科学研究費）。

#### 12. 遺伝毒性物質の閾値形成におけるトランススクリプションDNA合成の役割に関する研究

DNAポリメラーゼ $\kappa$ の変異体を用いてベンツピレンDNA付加体に対するトランススクリプションDNA合成活性と結合活性を検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

#### 13. 化学物質の作用を勘案した放射線生物影響評価法の開発に関する研究

メチル化剤で処理したヒト細胞に起こる欠失変異を検討した（文部科学省国立機関原子力試験研究費）。

#### 14. 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

昨年度に引き続き、好熱古細菌のDNAを用いて、培養をせずに変異頻度を測定する手法の開発を検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

#### 15. 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明らかにした。アクリルアミドの代謝酵素としてCYP2E1以外の酵素の重要性が指摘された。また、*in vivo*においてアクリルアミドは肝臓で強いDNA損傷性示すことが明らかとなっ

た（厚生労働科学研究費）。

#### 16. 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。これらナノ物質は強い*in vitro*遺伝毒性を示さないことが明らかとなった（厚生労働科学研究費）。

#### 17. 化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究

20,000物質以上存在する既存化学物質を、構造、物性の類似性からカテゴリー化（グループ化）を、OECD/HPVプログラムにおける考え方、検討成果を参考にして分類した（厚生労働科学研究費）。

#### 18. 化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関に関する研究

既存の予測システムを用い、一般毒性の*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、肝毒性と腎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）。

### 総合評価研究室

室長 広瀬 明彦  
前室長 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、4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、平成20年3月31日付けで江馬眞室長が定年により退官し、平成20年4月1日付けで、広瀬主任研究官が総合評価研究室長に昇格した。また、平成19年11月1日付けで平田睦子博士が主任研究官として採用された。

海外出張としてはOECD関連で、江馬前室長と松本研究補助員が「第25回高生産量化学物質初期評価会議」(平成19年10月、フィンランド・ヘルシンキ)に出席し、広瀬室長が「第26回高生産量化学物質初期評価会議」(平成20年4月、フランス・パリ)に出席した。江馬前室長と広瀬主任研究官は「国際トキシコロジー会議」(平成19年7月、カナダ・モントリオール)に出席し、紫外線吸収剤の離乳前ラットにおける毒性と多層型カーボンナノチューブの気管内投与に関する研究について発表し、「第44回欧州トキシコロジー学会」(平成19年10月、オランダ・アムステルダム)において加硫促進剤のラットにおける2世代試験に関する研究と器具・容器包装のリスク評価手法の開発に関する研究について発表し、「第47回米国トキシコロジー学会」(平成20年3月、米国・シアトル)に出席して難燃剤のラットを用いた毒性試験とサリドマイドによるサル胎児の催奇形性と遺伝子発現解析に関する研究について発表した。江馬眞前室長は、「第28回環境毒性学化学学会」(平成19年11月、米国・ミルウォーキー)に出席し、ジノゼブのラットにおける生殖発生毒性について発表した。広瀬主任研究官は、「WHO飲料水水質ガイドライン第4版のための専門家会議」(平成19年5月、ドイツ・ベルリン)、「OECD産業用ナノマテリアルの安全性に関する作業部会(WPMN)のサブグループ3&4(SG3&4)合同会議」(平成19年10月、イタリア・イスプラ)に出席した。また、広瀬主任研究官は「ILSI-HESIナノマテリアル安全性に関するEHSサブ委員会会議」(平成19年11月、米国・ワシントン)および「欧州NANOSH会議—ナノテクノロジー：労働安全衛生における重要な領域」(平成19年12月、フィンランド・ヘルシンキ)の各会議に参加し、発表を行った。

## 業務成績

### 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19年10月に開催された第25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(N,N'-bis(2-Methylphenyl) guanidine)の評価文書を提出し合意された。第26回会議(平成20年4月)では、

日本政府から1物質(4-Methylbenzoic acid)の評価文書が提出され合意された。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(Sodium sulfite)の評価文書が同会議で合意された。

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, 125, 101-106, 2007; 化学生物総合管理, 3, 43-55, 2007; 化学生物総合管理, 3, 56-65, 2007; 化学生物総合管理, 3, 180-189, 2007)。

### 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19年度は計502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19年度は31物質についての42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、昨年に引き続き、構築した化審法新規化学物質データベースにデータを入力し、新たに申請された新規化学物質の評価作業をサポートし、三省(経済産業、環境、厚生労働)合同のデータベースに協力した。

### 5. その他(各種調査会等)

OECD高生産量化学物質初期評価会議及び国内レビュー委員会、WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合の活動、薬事・食品衛生審議会(化学物質安全対策部会)、化学物質調査会、PRTR対象物質調査会、家庭用品

安全対策調査会), 既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会, 安衛法GLP査察専門家, 化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会, 化学物質GLP評価会議, 食品添加物安全性評価検討会, 水質基準逐次改正検討会, GHS分類専門家委員会, 国立成育医療センター成育ステートメント検討委員会, 化学物質安全性評価委員会, 内閣府食品安全委員会(動物用医薬品専門調査会, 器具・容器包装専門調査会, 農業専門調査会, 食品添加物専門調査会, 汚染物質専門調査会, 食品添加物リスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査委員会), 環境省中央環境審議会, 健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ, 未査定液体物質査定検討会, 新規POPs等研究会, 経済産業省化学物質評価研究機構内分泌攪乱物質に対する検討委員会, 化管法指定物質のGHS分類調査委員会, 医薬品医療機器総合機構医薬品・医療機器GLP評価委員会, 新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO技術委員会, 中央労働災害防止協会健康影響評価のためのタスクフォース委員会, 科学技術振興機構化学物質リンクセンタープロトタイプ委員会, 環境研究所ダイオキシン類の動物実験評価検討委員会, 産業技術総合研究所ナノリスク研究のあり方に関する識者のご意見を伺う会等に協力した。

## 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20試験データ及び新規化学物質の44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・子どもにおける毒性発現に関する研究

「化学物質による子どもへの健康影響に関する研究－恒常性維持機構発達の過渡特性に立脚したリスク評価研究－」において, 毒性に顕著な性差及び週齢差が認められる紫外線吸収剤2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB) を若齢ラットに投与し, 肝薬物代謝酵素活性を測定したところ, ラウリン酸12-水酸化活性の増加が見られ, この変化には明確な性差が認められた。さらに, 成熟雄ラットに特異的なCYP2C11活性の低下がみられ, HDBB毒性の週齢差及び性差の発現に何らかの関連性がある可能性が示唆された [厚生労働科学研究]。

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について18種の化学物質に関して比較

し, 学術誌に公表した (Regr Toxicol Pharmacol, 47, 296-307, 2007) 論文は, シアトルで開催された「第47回米国トキシコロジー学会」のリスクアセスメント専門部門において, 最優秀論文賞を受賞した。

### 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

「高感受性集団に於ける化学物質の有害性発現メカニズムの解明及び評価手法開発にかかる総合研究」において, OPを中心とした化学物質暴露に対して脆弱な集団に関しての特有な有害性発現メカニズムや高感度の新評価手法の開発に関する研究に関して, 平成19年8月に東京で開かれた第27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参加し, 最新の国際動向を調査した [厚生科学研究主任研究]。

### 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, 食品安全委員会で開催された評価の状況やWHOでの逐次改訂作業(ローリングレビュー)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てきている。本年度は, PFOSおよびPFOAの毒性情報の収集とWHO第3版追補のためのニトロベンゼンについての毒性情報整理とベンチマークドース等を用いた定量的評価手法について検討した。 [厚生労働科学研究分担研究]

### 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を行ってきている。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補強するために, PPARをはじめとした17種の各レセプターに対する反応性をジブチルスズとトリブチルスズ用いて解析した。その結果低濃度で, 両物質によるPPAR $\gamma$ の弱いモジュレーション作用があることが示された。

### 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。19年度は, 「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、吸入暴露による動態解析に関わる研究とリボソーム法で分散したフラーレンの体内動態解析試験を開始した。また、イタリアで開催された「OECD産業用ナノマテリアルの安全性に関する作業部会（WPMN）のサブグループ3 & 4（SG3&4）合同会議」に出席し、情報収集を行うと共に、米国で開催された「ILSI-HESIナノマテリアル安全性に関するEHSサブ委員会会議および、ヘルシンキで開催された「欧州NANOSH会議—ナノテクノロジー：労働安全衛生における重要な領域」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 [厚生労働科学研究主任研究]。

#### 7. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリー・アプローチに関する研究

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や、数多くの物質を効率的に精査するための物質のカテゴリ化に関する研究を行っている。19年度は、「化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関(QSAR)に関する研究」において、染色体試験のモデルについての精度向上のためのモデルの改良、アラートの精度向上のため10物質について染色体異常試験を行った。肝臓および腎臓毒性予測モデル構築のための構造アラートの抽出を行った [厚生労働科学研究分担研究]。また、「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」において、構造等の類似性から化合物のカテゴリ化を行い、カテゴリ化された個々の物質について、毒性情報等を収集し、毒性情報のマトリックス化を行った [厚生労働科学研究分担研究]。

#### 8. 医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究

「臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究」において、米国及び日本で市販されている薬剤の内、FDA等により妊娠カテゴリーCに分類されている11種類の医薬品に関する文書をPDR (Physician's Desk Reference) から抽出し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。 [厚生労働科学研究分担研究]。

#### 9. 器具・容器包装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、19年度は、「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」において、18年度までに作成した器具・容器包装に用いられる合成樹脂の評価法ガイドライン原案を基に、その妥当性の検証と改良を行い、ガイドライン案を作成した [食品健康影響評価技術研究主任研究]。