

平成20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20年度の世界的な出来事として、アメリカ発の世界的経済危機とその中でのアメリカ初の黒人大統領の誕生、並びにメキシコから広まった新型インフルエンザの世界的流行があり、これらの影響は平成21年度に入っても引き続き大きな社会問題となっている。また、今年度も、中国で発生した牛乳・乳製品へのメラミン混入事件や国内での汚染米事件など、食の安全を脅かす大きな事件も発生した。一方、2008年のノーベル物理学賞を南部陽一郎博士、益川敏英博士、小林誠博士が、更に化学賞を下村脩博士が受賞されたニュースは、我が国の科学者はもちろんのこと、広く国民を勇気づけるものであった。

さて、目覚しく進歩する科学技術により、医薬品・医療機器では抗体医薬品、遺伝子治療薬、細胞・組織を加工した医薬品・医療機器、食品では遺伝子組換え作物、その他の化学物質としてナノマテリアル等々、新しい物質が次々と作り出されてきている。国立衛研の使命は、これら新しく作り出される物質を中心に、その品質、安全性及び有効性を科学的に評価し、その成果を厚生行政に反映させ、国民の健康と生活環境の維持・向上に貢献することである。この使命に向け、以下の各部からの報告にある通り、平成20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順調に滞りなく行われた。

平成20年度に国立衛研全体として取り組んだ主な事項は次の通りである。

- (1) 昨年に引き続き、公務員としての必須事項を身につけ、今後の研究活動を円滑に実行していくのに必要な情報を伝えることを目的として、新人職員全員を対象に、公務員倫理、研究者倫理、および所内の各種の規程を紹介した。
- (2) 厚生労働省統合ネットワークについては、本省と研究機関との間の意見の相違は解決されていない。引き続き感染研および科学院と協力し、対応していく。また、インターネット環境の安全確保のためセキュリティ監査を行った。なお、所ホームページへの「お問い合わせ」への対応について、総務部がチェックし、答えられない場合は所内の適切な者に回答作成を依頼するという回答作成手順が定められた。
- (3) 改正感染症法が平成18年12月8日に公布され19年6月1日に施行されたことに伴い、当所の病原体等安全管理規程も平成19年6月に全面改正したが、さらに当規程の運営に必要な病原体等安全管理区域運営規則、事故対応要領および暴露対応要領、事故・災害時対応体制のフロー図等も作成する必要があるため、一部改正を行った。また、平成20年12月25日をもって病原体等安全管理規程は正式に施行された。バイオセーフティーの確保は所員のみならず、周辺住民の安全確保の面からも極めて重要であることから、本年も、病原体等の安全な取扱及び管理に関する「バイオリスク管理講習会」を開催し、病原体等を取り扱う職員等を対象に、病原体等の安全管理に必要な法令遵守の徹底と知識及び技術の向上を図った。
- (4) ヒト及びヒト由来試料および情報に関わる研究の適正化をはかるための研究倫理委員会を、平成20年度は2回開催した。また、正副委員長会議を8回開催し、正委員会のための事前審査および倫理的に問題が少ない案件を処理した。なお、12月17日の委員会で、研究倫理に関する厚生労働省等の上位指針を国立衛研の指針に引用するとともに、上位指針で簡略審査が認められているものについては、当所の規定でも簡略審査に該当するとの倫理委員会規程の変更を行い、審査の効率化を図った。
- (5) 適正な動物実験推進のため、HS財団による動物実験の第三者評価を受け、厚生労働省の動物実験等の実施に関する基本指針に適合しているとの評価を受けた。
- (6) 平成20年度予算の設定にあたり、図書購入に関する配分予算を削減し、外国雑誌の購入について見直しを行った。しかし、その後予算の節約留保が解除されたことにより、図書購入額を昨年並みに戻した。そこで、見直しで落とした雑誌の中で各部の購入希望が高かったものを復活させるとともに、新規雑誌及びオンラインジャーナルの購入に積極的に切り替えることを考慮し、見直しを行った。また、研究部で必要な単行本を共通経費で購入することとした。
- (7) 平成18年度より開始した、研究者の業績評価は施行3年目を迎え、定着してきた。一方、国家公務員に対する人事評価制度が別途組み立てられつつあり、平成20年度はその試行が行われた。二つの評価制度の間に重複があり、いかに効率良く制度を組み立て、運用するかが課題である。
- (8) 平成25年度の府中市への移転に向けて、府中市、財務省との協議を続けて来た。19年度に行われた米軍跡地の区割りでは、国立衛研は米軍跡地のほぼ中央部を

占め、府中市が公園用地として南側を、財務省が民間住宅建設のため、北側を利用することとなっていたが、20年度に北側を公務員住宅建設用地とすることに変更された。また、建物や設備についての基礎条件についてのとりまとめを開始した。一方、府中市および市民の国立衛研に対する理解を深めていただくため、また、所の安全に対する懸念を払拭するため、前年度に引き続き説明会を行った。具体的には総務部報告に記載されている。なお、バイオセーフティー施設の安全確保は府中市および市民の安心を確保するために極めて重要であり、また、府中市長の要望もあり、病原体等を用いる実験の安全に関するISOによる第三者評価を受けることとし、その準備を開始した。

平成20年度の全国地方衛生協議会総会は福岡市で開催され西島は祝辞を述べた。また、全国衛生化学協議会は佐賀市で開催され、例年通り当研究所の職員が大きな活躍をした。厚生労働省の委託によりジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局が薬品部に置かれ、西島が座長を務めることになった。2回検討会が開催され、ジェネリック医薬品の品質について議論された。平成20年5月12日、安全性生物試験研究センターの創立30周年記念式典と講演会が開催され、研究所内外からの多数の参加者並びに祝辞を得て盛大に行われた。

大野副所長は、ICHにおける「臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミング」に関する協議を行うため、米国ポートランド(6月1日から5日)、ベルギーブラッセル(11月10日から13日)、およびワシントン(3月11日から13日)における会議に出席し、パブリックコメントに基づきステップ2文書の改定作業を行った。また、イタリアイプスラ市で開催されたECVAM眼刺激性試験評価会議(10月14日から15日)に参画し、眼刺激性試験代替法の評価を行った。また、製薬企業ならびに所員の協力も得て、薬学会のレギュラトリーサイエンス部会の行事である第3回医薬品評価フォーラム「課題名:医薬品開発の迅速化のためのバイオマーカーの同定とバリデーション」を主催した(10月29日)。

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、学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められた。元薬理部第一室長であった小泉修一山梨大学医学部教授が主に国立衛研時代に行ったグリア細胞に関する研究で学術振興会奨励賞および日本学士院奨励賞を受賞した。長谷川隆一部長らの執筆した論文(Hasegawa R, Hirata-

Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Nakai S, Kamata E, Ema M. Pediatric susceptibility to 18 industrial chemicals: a comparative analysis of newborn with young animals. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007, 47:296-307)が、当雑誌の2007年度最優秀リスク評価論文に選考された。また、変異遺伝部の増村健一主任研究官が日本環境変異原学会研究奨励賞、食品部の渡邊敬浩第三室長が日本食品衛生学会奨励賞、総合評価室の平田睦子主任研究官が日本先天異常学会奨励賞を受賞した。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ゆきたい。

なお、中澤憲一薬理部長が主任研究官に降格し、大野副所長が薬理部の事務取扱いを勤めることとなった。

総 務 部

部 長 高見澤 博
前部長 千葉 信雄

1. 組織・定員

平成19年度末定員は、223名であったが、20年度においては、①高機能性製剤の開発、承認審査の促進のための研究業務の強化に伴う増として1名(室長・研3級)、②後発医薬品の活用促進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)、③器具又は容器包装に使用される合成樹脂の規格基準整備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先端的低分子医薬品の評価技術開発に係わる研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)が認められた。

また、平成20年度見直し時期到来分の①天然系食品添加物の化学的安全性評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名(研究員・研2級)、②食物アレルギー表示に伴う食品中の特定原材料検出法の開発に係る研究業務の強化に伴う定員1名(室長・研3級)については、それぞれ5年後再見直しとして認められた。

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、20年度末定員は指定職2名、行政職(一)31名、行政職(二)3名、研究職185名、計221名となった。

2. 人事異動

- (1) 平成20年7月11日付で伏見環企画調整主幹が退職し、同日付で植村展生医薬食品局血液対策課血液対策企画官が企画調整主幹に就任した。
- (2) 平成21年3月31日付で千葉信雄総務部長が退職し、同年4月1日付で高見澤博独立行政法人医薬品医療

機器総合機構総務部長が総務部長に就任した。

また、同年3月31日付で土屋利江療品部長、棚元憲一食品添加物部長及び澤田純一機能生化学部長が定年退職し、同年4月1日付で松岡厚子療品部第三室長が療品部長に、河村葉子食品添加物部第三室長が食品添加物部長にそれぞれ昇任し、内藤幹彦東京大学分子細胞生物学研究所准教授が機能生化学部長に就任した。

3. 予 算

平成20年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成20年度予算は「平成20年度予算編成の基本方針(平成19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2百万円の減額となったが、非裁量的経費(施設整備費等)が府中移転予定地の解体物撤去工事として約11億7千万円が手当されたこともあり、増額となったため、全体としては約9億4千万円の増額となった。

個別の研究費については、新たに平成20年度からは、「高機能性製剤の開発、承認審査の促進のための研究」35,015千円が認められた。

4. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費である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の経理に関する事務については、機関経理により行っている。

平成20年度は、厚生労働科学研究費補助金1,367,454千円及び文部科学省所管の補助金69,160千円等、総計1,840,614千円(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。

また、平成20年度において、競争的研究資金等の適正な執行を確保するとともに、不正使用を防止することを目的として、「競争的研究資金等に係る不正防止計画」を策定した。

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20年度海外派遣研究者は、延べ198名であった。内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ31名、その他会議・学会への出席が延べ141名、二国間共同研究への参加が延べ3名、JICAのプロジェクトによる外国への技術指導に1名のほか、その他(諸外国の研究活動調査・打合せ等)22名であった。行政に関する国際会議への出

席内訳は、OECDが12名、ICHが9名、FAO/WHO合同会議が9名、IPCSが1名であった。

6. 移転関係

当所の移転計画については、厚生労働本省や財務省等と協議を行い、移転時期は平成25年度末とし、新研究所建築工事費などの経費は特々会計及び一般会計別に平成21年度から平成25年度までの5カ年計画を策定し、平成21年4月1日付で財務省より特定国有財産整備計画の決定通知(敷地約46,000㎡、建物延べ床約33,300㎡)を受けた。

一方、移転先である府中市米軍基地跡地の周辺住民に対しては、バイオセーフティ関連施設等に係る安全対策への不安を払拭する等のため、地域自治会への説明、府中市議会基地跡地対策特別委員会との懇談会出席、小金井市住民への説明、「衛生研問題を考える会」主催の討論会参加など積極的に対応した。また、府中市長からの要望書(積極的な市民説明への取組み、第三者機関による安全性検証の実施)の提出に対しても、真摯に対応する旨回答した。

なお、各種調査については、10月から生態系調査を、21年3月から測量を開始した。測量終了後に地質・土壌調査を開始する予定である。

7. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

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

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、平成20年度は17機関に対し、計1,230,197千円配分した。

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20年度は7月25日(10:00～16:00)に開催した。見学者数は120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「食品中の残留農薬の検査について」と「ナノマテリアルの安全性評価について」の講演を行った。

平成 20 年 度 予 算 額

別 紙

事 項	平成 19 年度	平成 20 年度	対前年度差 引増△減額
	(A)	(B)	(B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	3,553,195	4,496,094	942,899
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,267,499	2,231,161	△ 36,338
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,267,499	2,231,161	△ 36,338
既定定員に伴う経費	2,019,841	2,019,481	△ 360
定員削減に伴う経費	0	△ 40,505	△ 40,505
増員要求に伴う経費	0	11,361	11,361
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	66,652	68,744	2,092
安全性生物試験研究センター運営費	91,739	91,492	△ 247
施設管理事務経費	48,034	47,657	△ 377
移転調査検討費	839	839	0
研究情報基盤整備費	40,394	32,092	△ 8,302
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	242,003	1,216,187	974,184
国立医薬品食品衛生研究所施設整備に必要な経費	242,003	1,216,187	974,184
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費経費			
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,026,239	1,032,241	6,002
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,026,239	1,032,241	6,002
増員要求に伴う経費	0	17	17
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,184	58,580	396
基盤的研究費	201,315	196,241	△ 5,074
特別研究費	6,072	6,072	0
安全性生物試験研究センター運営費	48,267	48,267	0
施設管理事務経費	24,512	24,512	0
受託研究費	104,678	104,678	0
乱用薬物基礎研究費	14,455	14,455	0
総合化学物質安全性研究費	82,987	82,429	△ 558
共同利用型高額研究機器整備費	156,593	156,593	0
研究情報基盤整備費	33,083	32,603	△ 480
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	11,397	10,297	△ 1,100
競争的研究事務経費	56,787	55,928	△ 859
食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、 解析、評価及び提供に係る研究事業費	34,332	30,980	△ 3,352
天然食品添加物の規格基準策定に関する研究費	20,169	0	△ 20,169
医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、 解析、評価及び提供に係る研究事業費	26,404	28,681	2,277
健康安全確保のための研究費	147,004	181,908	34,904
(項) 血清等製造及検定費	17,454	16,505	△ 949
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	17,454	16,505	△ 949
一般事務経費	5,299	5,163	△ 136
事業費	12,155	11,342	△ 813
(移替予算)			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	118,983	68,942	△ 50,041
(項) 地球環境保全等試験研究費	72,696	29,489	△ 43,207
(項) 原子力試験研究費	46,287	39,453	△ 6,834

* 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

国家公務員の定員削減については当所も例外ではなく、引き続き極めて厳しい状況下にある中、平成20年度10月から「高機能性製剤の品質評価研究」を実施する室の設置が認められ、当部は三室体制から四室体制となった。これは当部が所掌とする医薬品に関する課題の中で、今後重要度が増すであろうDDS製剤等の高機能性製剤の品質確保の方策の検討の核となるべき室の必要性が認められたものである。当該室の設置に対して様々な立場からご尽力いただきました方々に心から感謝の意を表しますとともに、新しい時代にむけた当部の対応として、当該業務の充実を図る所存であります。さらに当部の新たな役割として、ジェネリック医薬品品質情報検討会事務局としての役割があげられる。これは、ジェネリック医薬品の品質の信頼性向上にむけ、厚生労働省の委託を受けて当所の所長を座長として設置された検討会であり、ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に対して、学術的な課題となるものを選定し、必要に応じて当該品目に関する試験研究を実施し品質の確認を行うというものである。その他ICH-Q8-Q10合意後の国内外インプレメンテーションに伴う医薬品品質管理の新しい方策に関連する研究等、医薬品を巡る環境の変化に対応した新しい研究体制が必要となっている。このように、当部の役割は拡大しているものの、既存の試験研究業務の必要性が減じたということではない。従来からある業務を継続的かつ確実に実施するとともに、新しい時代への対応を図るよう、心せねばならないと考えている。

平成20年11月10日付けで高機能性製剤の品質評価研究を行う第四室が新設され、加藤くみ子博士が室長に着任した。また平成21年4月1日付けで吉田寛幸博士が研究員として採用された。平成20年5月31日をもって水飼恵子氏が派遣職員の任期を終了した。平成20年6月23日付けで周利氏が派遣職員として採用された。平成20年6月30日をもって大迫努氏が派遣職員の任期を終了した。平成20年7月22日より太田鋼氏が派遣職員として採用された。平成21年2月1日より石倉恵子氏が派遣職員として採用され、引き続き平成21年4月1日付けで非常勤職員となった。平成21年3月30日をもって斎藤はる奈氏が派遣職員を終了し、引き続き平成21年4月1日付けで非常勤職員として採用された。平成21年4月1日付けで齋藤栄子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、緒方宏泰博士（明治薬科大学名誉教授）に平成21年4月1日より

客員研究員としてご指導、ご協力をお願いした。

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ISPEシンポジウムにおいて特別講演を行うためデンマークへ出張した（平成20年4月）； 川西徹部長、檜山行雄室長はICH専門家会議出席のため米国に出張した（平成20年6月）； 四方田千佳子室長はJAICAの国際協力のためインドネシアに出張した（平成20年6月～7月）； 四方田千佳子室長は韓国FDAで講演のため韓国に出張した（平成20年7月）； 四方田千佳子室長、坂本知昭主任研究官、柴田寛子研究員は2008国際薬学連合国際会議で研究発表のためスイスへ出張した（平成20年9月）； 四方田室長は特殊製剤の溶出試験及び後発医薬品に関わる規制の国際調和のための国際薬学連合シンポジウムで講演のため英国に出張した（平成21年10月）； 香取典子主任研究官は国際薬物動態学会第15回北米大会（ISSX2008NA）で研究発表のため米国に出張した（平成20年10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20年10月）； 川西徹、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20年11月）； 四方田千佳子室長、阿曾幸男室長、宮崎玉樹主任研究官、小出達夫主任研究官は米国薬劑学会年会で研究発表のため米国へ出張した（平成20年11月）； 檜山行雄室長はICHワークショップにおいて講演を行うため中国に出張した（平成20年12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20年12月）； 伊豆津健一主任研究官は医薬品の物理化学特性に基づく膜透過評価法に関する研究会での研究発表のためスイスに出張した（平成21年2月）。

業務成績

1. 一斉取締試験

イブプロフェン顆粒 3品目、イブプロフェン錠 4品目、ボグリボース錠 36品目、ボグリボース口腔内崩壊錠 18品目、ボグリボースフィルム 2品目、トコフェロール酢酸エステル内用剤 7品目

2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

平成21年度より設置されたジェネリック医薬品品質情報検討会で、品質に対する不安要素の大きな製剤として、イトラコナゾール製剤及び球状吸着炭について科学ベースで検討することとされたため、それらの品質評価を開始した。

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、75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20年5月19日～6月20日)。また四方田室長、阿曾室長、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24回アジア諸国薬事行政官研修および第19回必須医薬品製造管理研修 (平成20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、「原薬を考える - ドラッグマスターファイルと委受託について -」 (平成21年1月)、をテーマに第8回のシンポジウムを開催した。また、初めての試みとして、医薬品品質フォーラムワークショップ2008「局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験における放出試験、透過試験のあり方」 (平成20年11月) を開催した。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病 (赤痢アメーバ感染症) 用の未承認医薬品であるヒューマチンカプセル (パロモマイシン硫酸塩製剤) の品質に関する研究を引き続いて行った。プレカラム誘導体化法を導入し、汎用性の高い紫外外部検出器による定量法について超高速液体クロマトグラフィー (UHPLC) 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迅速定量法の開発を行った (政策創薬総合研究事業)。

近赤外イメージングシステムを用いた医薬品品質評価

を目的として、高速攪拌造粒のモデル実験を行い、その造粒メカニズムについて詳細な検討及び考察を行った。その結果、造粒することにより含量の不均一は伴わないにもかかわらず顆粒中での成分の偏析が生じることを明らかにした。この偏析は品質が変化する造粒条件において生じたため、これを目安にした品質管理が可能であると考えた。また、合成工程のリアルタイム分析へのUHPLCの適用性を引き続き検討し、重要反応工程パラメータである反応温度、溶媒量を変化させた場合の反応溶液中の原料、生成物及び副生成物の挙動の変化を追跡した。これらの研究成果から、特に個々の不純物に特徴的な挙動を示すことが明らかとなり、条件の変化に対応する管理対象不純物の抽出が可能であり、品質頑健の高い範囲を推定するアプローチを示すことができた (政策創薬総合研究事業)。

UHPLC技術を導入し、従来の分離分析で迅速な分析が困難であった医薬品の分析に適用した。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

近赤外分光分析法 (NIRS) 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定量手法について研究を行った。錠剤含量へのNIRS適用における高精度な検量線作製に必要なサンプル数の検討並びに検量モデルの構築アプローチについて、モデル製剤を用いて検討した。

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、医薬品添加剤のFRCの局方記載の意義と記載方法について検討し、FRCの日局への取込に関する基本的な考え方をまとめた。また製剤試験関係では、溶出試験におけるベッセル形状の影響についてUSPカリブレター錠を用いて検討し、形状のばらつきはそれほど大きな要因ではないことを明らかとした。また、ピークベッセルを用いて、パドルの回転数と攪拌力等の関係について検討した (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)。

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、試験液に界面活性剤および細胞培養液・上清を添加し、リポソームからの薬物放出性を評価したところ、界面活性剤では脂質組成の識別性に優れていることが判明した。また、培養液・上清を添加し

た場合では、条件によって血中安定性と相関する試験法を設定できる可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

高機能性製剤の評価を指向した人工膜系の開発を目的に、合成リン脂質ベジクルを展開した人工膜の熱測定およびモデル医薬品の透過性検討から、相転移にともなう境界領域の乱れが脂溶性の低い医薬品の透過に寄与することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

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を用いて、難溶性薬物の溶出性を検討し、同種の製剤でも、溶出性が製剤間で大きく異なることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

抗体医薬等の市販Fcドメイン含有タンパク質性医薬品と胎児性Fc受容体との結合性を測定し、製剤によってそれぞれ異なる結合特性を示すことを明らかにした。

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- α を画像に捉え、細胞内への取り込みを明らかにした。

ナノ粒子DDS製剤の品質確保のために必須となる物性評価法に関して検討を開始し、高分子ミセル製剤を用い、その粒子径と凝集性に関する解析を行った。また、薬効と安定性に直結する体内動態評価法の開発を目指し、高分子ミセル製剤と標的細胞との相互作用に関する評価系の構築に着手した。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

パクリタキセル投与患者について、薬物排出に関与し、抗がん剤の耐性と関連するトランスポーターのMDR1(P-gp)およびMRP2をコードする遺伝子ABCBIおよびABCC2の遺伝子変異とPKパラメーターおよび副作用の相関解析を行い、これら遺伝子多型が異なったメカニズムで薬剤反応性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. 医薬品の物性と安定性に関する研究

種々の糖を含有する β -ガラクトシダーゼ凍結乾燥製剤について、等温マイクロ熱量測定により分解に伴う微小な熱を測定できた。NMR緩和時間によって表わされる小さなスケールの分子運動性が高い製剤ほど発熱量が大きく、ガラクトシダーゼの安定性はスケールの小さな運動性と関連することが示唆された（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）。

光学活性な高分子添加剤は、(-)-ニトレンジピンに比

べ(+)-ニトレンジピンに対して大きな安定化作用を示すことを明らかにした。エナンチオマーに対する添加剤の影響は、結晶成長速度よりも核生成速度に対してより顕著であることがわかった。また、原子間力顕微鏡が表面における結晶化過程の解析に有用であることを明らかにした（政策創薬総合研究事業）。

炭酸エステル結合やエステル結合などの分解速度の異なる結合を介してメタクリル酸をデキストランに修飾する手法を確立し、反応性の高い炭酸エステル結合の比率の高いゲルほど速やかな放出速度を示す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、医薬品規制国際調和会議(ICH) Q10（医薬品品質システム）モデルの導入に関して、国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した。共通課題として、原材料・委受託の品質管理、医薬品品質システム全体の理解が課題であることが再認識され、Q10では、任意とされるマネジメントレビュー、委受託の契約などが、日本においては、法的な（GMP及びGQP）要件であることが認識された。変更管理システムガイドライン案を公表し、広く意見を求め、これを基に修正の方向性を決めた。調査広報活動として、国内外における会議・講演会において、本研究の成果を示すとともに意見を聴取し医薬品品質システムへの課題を抽出した（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）。

テラヘルツ分光法及びNIRSを用いて結晶レジボアシステムをもつTDDS製剤基剤中における主薬結晶化過程の解析を試みた。また、テラヘルツパルスイメージング技術を用いてフィルムコーティング錠におけるコーティング状態ならびに錠剤内部の構成成分の圧密状態の検討手法を開発するとともに、未解明な部分が多いテラヘルツスペクトルの分光学的性質の解析を行い、製造工程でのテラヘルツ波技術の導入適用性及びデータ解析の適切なアプローチについて検討した（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）。

製剤開発における処方成分量のフレキシビリティの可能性について、浸透圧ポンプを利用した特殊な錠剤をモデルとして取り上げ、幅記載の方法について取り上げ方と記載方法を検討した（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）。

効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては、前年度までの研究の情報整理を行い、リスク評価に基づいたシステム査察の考え方やその実施方法、ま

た、査察実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載などの体系化の検討を実施した。検討を進めるにあたり、都道府県・機構の調査担当で構成されるGMP/QMS調査・監視指導整合性検討会と連携し、「システム査察実施シナリオ」としてまとめた。さらに、製法変更時の生物学的同等性ガイドライン案を改定し発出のための準備を開始した（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）。

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、19年度に作成したMockP2に対する意見募集を内外に対し行った。コメント等に基づき改訂版を作成した。意見を取り入れることに加え、リアルタイムリリース（RTR）の運営に対する議論を追加しMockP2を完成させた。スケールアップ、製造プロセスの変更などを予測的に行うためには、製剤の品質に重要な影響を与える、原料、中間製品の品質特性（Quality Attribute）の理解およびそれらの管理手法の同定が不可欠であること、RTRのためには製造工程試験・監視の検出能と品質試験の検出能を検証しておくことが必要であることを確認した。MockP2をもとに承認申請書の記載例を作成した。RTRについては、製品出荷判断に用いるNIRSによる工程試験の記述については、検量線の作成プロトコルを試験法内に規定する必要があること、並びに製品出荷判断に用いる工程試験に合わせ対応する製品試験を設定しておくことが必要であると結論した。また、工程試験と製品試験の使いわけをあらかじめ規定しておくことが運営上重要であると認識した（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におけるPharmaceutical Quality System（PQS 医薬品品質システムQ10）の議論に参加しガイドラインを完成させた。また、Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）、Q10実践導入の議論にも参加し、日本において導入した場合におけるメリットおよび問題点について明らかにした（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）。

ICHにおける医薬品品質ガイドラインQ8-Q10の考え方をバイオ医薬品へ応用する試みに関する欧米の研究動向を調査し、その可能性を考察した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

生物薬品部

部長 山口 照 英

概 要

バイオ医薬品の開発は急速に進展しており、特に抗体医薬品開発が進んでいる。世界的にも新薬として承認される中でのバイオ医薬品の比率は、増大してきており、米国では2007年の新薬に占めるバイオ医薬品の比率は47%にも上ると報告されている。また、このバイオ医薬品の多くが抗体医薬品とされている。わが国でも、バイオ医薬品の比率は増大しており、また、多くが抗体医薬品であることは同様である。従って、バイオ医薬品の品質・安全性・有効性評価における抗体医薬品のウエイトはより増していくものと考えられる。国内製薬企業が相次いで抗体医薬品開発に参入してきており、このような開発が進む抗体医薬品について適切な評価基準や試験法を先導的に開発していくことは審査の迅速化にもつながり、国研としての重要な課題となってきた。

もう一つのバイオ医薬品の大きな潮流としてバイオ後続品（バイオシミラー）の品質・安全性・有効性評価をどのように行うかが挙げられる。EUでのバイオ後続品の開発は急速に進んでおり、現在エリスロポエチンやG-CSF等13品目のバイオシミラー製品（EUでの呼称）が承認されている。また、WHOやHealth Canadaでもバイオシミラー／バイオ後続品ガイドラインの作成が進められている。わが国でも、既に複数の製品の承認申請が出されており、バイオ後続品の評価のための指針作成が急務であった。そこで一昨年から衛研の生物薬品部が中心となり、総合機構、臨床専門家を含めた研究班が組織された。1年半に及ぶ議論を経て、昨年9月に指針案が示され、パブリックコメントによる修正を経て、平成21年3月4日に4件の関連通知として指針が発出された。しかし、バイオ後続品については日本ではまだ黎明期であり、開発する側も審査をする側も経験が多いとはいえない。むしろ、今後の経験の蓄積や関連する技術開発の進展に伴い、より適切な改定が必要になってくると予想される。また、EUで出されているような個別品目のガイドラインの必要性も出てくる可能性がある。

新たなバイオ医薬品に関連する課題として、バイオ医薬品の臨床開発早期における品質・安全性確保のあり方が、欧米で本格的に議論され始めている。すなわち、臨床試験に用いる治験薬のウイルス安全性や品質確保のあり方、さらには初期臨床投与量の設定も安全性上重要な課題となってきた。当部において、従来行ってきた生物薬品の特性解析技術や品質・安全性担保のために基盤研究をさらに進め、時代に即応した治験薬の安全性や

品質管理に関する研究も今後必要となってくると考えられる。特に、品質面から見た安全性評価のための基盤技術開発もこのような治験薬の安全性確保においては重要な課題となりつつある。

以上のようないくつかの新たな潮流に対応し、かつより適切なバイオ医薬品の開発を促進し、かつ審査における科学的根拠を与えるための有用な技術開発、評価研究が当部に求められている。

人事面では、平成20年4月1日付けで、鈴木琢雄研究員が主任研究官に昇格した。平成21年4月1日付けで大野彰子研究員が有機化学部に異動した。また、同日付で橋井則貴研究員が主任研究官に昇格した。平成20年6月23日付けで黄 笑宇氏が第1室の研究補助員として、また平成20年7月1日から秦 艶氏が非常勤職員として採用された。平成20年9月1日付けで、北川博子氏が（財）ヒューマンサイエンス振興財団研究支援者として採用され、生物薬品部に配属された。中島 紫氏は平成20年9月30日付で独立行政法人科学技術振興機構の技術員を、また篠原 聡氏は平成21年2月28日付で非常勤職員を退職した。平成20年8月1日付けで、日本大学総合科学研究所の原島 瑞博士を協力研究員として受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。山口部長は、WHOバイオシミュラーガイドライン作成のための専門家会議に出席した（韓国・ソウル、平成20年5月26日～29日）。川崎室長は、ヘパリン製剤に関するワークショップに出席した（フランス・ストラスブル：平成20年6月19、20日）。山口部長は2回のICH遺伝子治療専門家会議に出席した（米国・ポートランド、平成20年6月2日～7日、及びベルギー・ブラッセル、平成20年11月8日～15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47回及び第48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20年11月18日、平成21年4月1日）。石井室長は、組換えタンパク質性医薬品の免疫原性評価に関するシンポジウムに参加した（アメリカ・ベセスダ：平成20年9月10～12日）。

業務成績

1. ヘパリンの海外での有害事象を受けて開催された医薬品等安全対策部会・安全対策調査会（平成20年4月22日）の答申に基づき、ヘパリンナトリウムの局方試験を追加するための試験研究を実施し、緊急改定に貢献した。

2. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約20品目の新薬および医療用具の承認審査に関わる専門協議や確認申請の専門協議（医薬品医療機器総合機構）に参画した。また、日本薬局方および試験法の改正作業、国際調和作

業（医薬食品局審査管理課）などに協力した。

研究業績

1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

- 1) バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発の一環として、アフィニティークロマトグラフィー（Protein A）工程のウイルスクリアランス評価へのNATの適用を検討し、ウイルスの除去とウイルス不活化を区別できるNATの利点及び問題点を明らかにした。また、糖鎖試験法整備の一環として、単糖遊離、アセチル化、誘導体化及びHPLCの工程からなる単糖試験法を作成し、多機関共同検定により直線性と特異性を検証した。（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）
- 2) 再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究の一環として、① ヒト間葉系幹細胞（hMSC）の糖鎖構造及び分布を明らかにした。また分化能保持予測指標の探索のための基礎的研究として、hMSCの軟骨、骨、脂肪細胞、及び神経細胞への分化能を定性的・定量的に評価する方法を検討した。② 血液単核球由来の2種類の血管内皮前駆細胞の遺伝子発現プロファイルの差異を明らかにし、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の一環として、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質4種類について、過剰発現系を用いて造血支持能への関与を検討したところ、その中の3種類のタンパク質がNIH3T3細胞の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 抗体医薬品の開発の急速な発展に対応する品質・安全性確保に関する各国の規制に関する新たな動向について明らかにした。② 低分子量ヘパリンを酸加水分解し、高性能陰イオン交換クロマトグラフィーパルス電気化学検出法を行うことにより、還元末端及び非還元末端の構造、及び平均分子量に関する類似性を評価できること、並びにコンドロイチン硫酸エステル/デルマトン硫酸エステル等の混入を検出できることを見出した。③ トランスジェニック植物を用いて生産される組換えタンパク質医薬品の品質・安全性確保について、EUのガイドラインを参考に検討し、生産期間を通じて適格な出発原料を供給するための要件を考察した。④ RNA interferenceを用いた医薬品開発の現状と問題点について調査した。その結果、いくつかの臨床試験である程度の有効性が示されているが、臨床適応症、用いる投

与ルート、標的細胞に着目したデリバリーのアプローチ並びに本法に関連した飽和、競合、免疫反応の惹起を含めた毒性の克服が課題であることが明らかになった。(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関する研究を実施し、血液製剤の安全性確保に関して、昨年度に引き続き新規ウイルス不活化剤の有用性を評価した。またHEV参照パネル作成のための予備的検討を行った。(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に関する研究の一環として、バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保に関する要件や、局方収載バイオ医薬品との整合性を図るための課題を明らかにした。(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を実施し、① 異常プリオンの感染性検出のために新たな手法について調査研究を行い、その問題点と有用性を明らかにした。② 異常プリオン検出法確立のための基盤技術として、モデル組織ラット脳からプリオンタンパク質画分を濃縮する方法、並びに電気泳動及びLC/MS/MSによってプリオンタンパク質を検出・同定する手法を確立した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 8) ヘパリン製剤純度試験に関する研究の一環として、核磁気共鳴スペクトル法、陰イオン交換HPLC、及び蛍光標識法によるガラクトサミン定量法を用いた日局ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウム確認試験法並びに純度試験法の策定と検証を行った。(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を実施し、MALDI-TOF MSによって血中微量タンパク質の代謝を検討するに当たり、適切なマトリックスを検討した。
- 2) QD標識タンパク質の細胞内動態解析に関する研究を行い、ヒトTNF α 、マウスTNF α のQD標識を行い、TNF α の血管内皮細胞への結合について検討を行った。
- 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、VEGF刺激による血管内皮前駆細胞の遊走に関するPI3-kinaseアイソフォームを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)
- 4) 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に関する研究の一環として、2次元NMRによりHIV-1感染抑制効果の認められた硫酸化したグリコサミノグリカン及びシュードプロテオグリカンの構造解析を行い、硫酸基の結合位置を明らかに

した。(厚生労働省科学研究費補助金)

- 5) Fc受容体との相互作用に着目したTNF阻害抗体医薬の生物学的特性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FcRnとFcドメイン含有タンパク質の結合性を解析し、一部の抗体を除いたFcドメイン含有医薬品の血中半減期とFcRn結合親和性の間に高い相関があることを明らかにした。またTNF α との結合がTNF阻害薬とFcRn間の親和性に影響を及ぼす可能性を示唆した。(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の一環として、培養肝細胞においてアネキシンIIIのノックダウンにより発現が変化する増殖関連遺伝子を網羅的に解析した結果、P16^{INK4a}が増加しCyclin A1, Protamine 1が低下することが明らかになった。
- 2) 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結合タンパク質を同定した。また、この糖タンパク質は、他の癌細胞にも発現しているが、正常細胞には発現していないことを明らかにした。(科学研究費補助金)
- 3) ヒト幹細胞の分化における糖鎖機能の解明に関する研究の一環として、¹³C置換フェニルヒドラジンを用いた糖鎖標識法及びLC/MSを組み合わせた分析法によりhMSCの糖鎖プロファイリングを行い、培養条件の違いにより糖鎖プロファイルが変化することを明らかにした。(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に関する研究として、2種類のFRET型プローブを同時使用し、各種小胞体ストレス誘発物質添加時のカスパーゼ活性化について比較を行った。
- 5) 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のノックダウンは、ヒト肝癌由来HuH7細胞の腫瘍形成を抑制することをヌードマウスの皮下移植モデルで明らかにし、その分子機構としてCOX2の発現抑制の可能性を示した。(厚生労働省がん助成金)
- 6) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化についての研究を実施し、食細胞の活性酸素生成酵素の制御に重要な役割を果たすことを見出したS100A8タンパク質の機能を解析するためにcDNAを取得し、発現タンパク質作成を行った。
- 7) Notch および Notch リガンドタンパク質の糖鎖修飾とその生理機能に関する研究の一環として、ヒト培養細胞を用いたNotchリガンドタンパク質の発現系を構築し、これらタンパク質の精製方法を確立した。

Notchシグナル伝達経路の活性化を評価するアッセイ系を構築し、糖転移酵素のノックダウンがNotchリガンドタンパク質の機能に与える影響を検討した。

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、モデル植物としてヒメツリガネゴケを用いたタンパク質発現系を構築するにあたり、培養環境の整備、培養条件の検討、及び遺伝子組換え体の作製に使用するプラスミドベクターの構築を行った。
- 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誘導体-抗体コンジュゲートは、EGFR高発現ヒト肺癌由来A549細胞の低酸素放射線抵抗性を解除したが、EGFR低発現ヒト乳癌由来SKBR3細胞では解除しない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に関する研究を行っている。

平成20年度で特筆すべきことは「一般用漢方製剤承認基準」が平成20年9月30日に医薬食品局審査管理課長通知として発出されたことである。この通知は、昭和47年、薬務局審査課の内規として出された「一般用漢方処方210処方の承認審査内規」(旧基準)の初めての改定であるばかりでなく、内容を一新した全面的な改定で、漢方に関連する分野においてエポックメイキングなものと考えられる。生薬部では、平成14年より6年間(厚生労働科学研究としては5年間)にわたり本改定に向けて継続的な研究と作業を行ってきた。一方で、本改定は、あくまでも旧基準210処方の見直しに相当するものであり、従前に完成させた「新一般用漢方処方の手引き案」

で収載を提案した新規処方については、「一般用漢方処方に関する検討会」レベルで議論されている段階である。このような手引き案で挙げた新処方が、引き続き部等で検討され新基準に追加収載されてこそ、これまでの研究成果が反映され、漢方処方が、現代の国民のニーズにあったセルフメディケーションに貢献できるものと考えている。日本薬局方関連では、日本薬局方の第二追補に関する原案が全て日本薬局方フォーラムで公開された。このうち生薬関係の新規収載処方は、カッコウ、ニクズク、ボクソク、リュウガンニク、ローヤルゼリー、リュウコツ末及び、牛車腎気丸、真武湯、八味地黄丸の各エキスである。

監視指導麻薬対策課関連で特筆すべきことは、違法薬物の世界で流通している製品より複数の合成カンナビノイドを単離同定したことである。本内容については、速報等で世界に先駆けて論文発表を行っている。また、平成21年1月に第3次分として新たに6化合物が指定薬物に指定されたが、これらの薬物について、指定薬物として指定するために必要な科学的データの収集、分析用標品の合成・準備、分析法の確立等を行った。また本年度も、地方衛研担当者及び麻薬取締部の鑑定官に対し分析・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を行った。さらに麻薬・向精神薬では、*N*-OH MDMAが麻薬指定されたが、当部において指定のための様々な研究、対応を行った。特に、生体内で本化合物は代謝され、脱水酸化されることは興味深い知見である。

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20年度では、シクロペンチナフィル、*N*-オクチルノルタダフィル、キサントアントラフィル、チオキナピペリフィルについて当部で構造決定の論文報告等を行うとともに、厚生労働省等で報道発表がなされた。また、シクロペンチナフィル、*N*-オクチルノルタダフィルの論文報告は、学術誌の表紙に採用された。またこれまでの対応を反映して、平成21年2月20日に医薬品の範囲に関する基準が改正され、7品目が専ら医薬品成分として追加された。

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20年11月4日韓国ソウル大学で開催されたStanding Committee Meeting, Sub-Committee I Meetingに参加した(合田、川原)。さらに、11月5日の第3回FHH国際シンポジウムに参加し発表(合田)を行った。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。特にASEANの研修では、当部で行っている薬局ベースの使用実態調査研究について、伝統薬の有用性評価法として強い興味を持たれた。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、安食協力研究員及び川原室長らが研究を行った「雪茶を例とした味認識装置による味のプロファイル分析」が日本食品化学学会第3回論文賞を受賞した。また、勢ヶ流動研究員及び袴塚室長らが行った「新規漢方処方品の品質規格に関する基礎的検討(8)嫌気性腸内細菌の影響に及ぼす漢方処方」が、日本薬学会第129年会の注目演題として講演ハイライトに採用された。また合田は、平成20年6月に韓国広江陵市で行われた第4回KSP-JSP-CCTCMの合同シンポジウムで、日本生薬学会の代表の一人として講演を行った。

平成20年度の人事面の移動は以下の通りである。平成20年10月1日付けで勢ヶ康代博士が公定書協会流動研究員に採用された。また平成20年7月1日より若菜大悟博士が、平成20年10月1日より岩下恵子博士が国立医薬品食品衛生研究所派遣研究員として勤務している。川原信夫第一室長は、独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター長に就任(出向)するため平成21年3月31日に退職した。

前述したものの以外海外出張は、以下の通りであった。6月1日～6月10日フランス領マルティニークで行われたThe international association of forensic toxicologists 46th international meeting (TIAFT 2008)に参加し、研究発表を行った(花尻)。12月18日～21日中国、上海で開催された2008' Shanghai International Symposium for Pharmaceutical Sciences (JSTアジア研究教育拠点事業)に参加し、研究発表を行った(川原)。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. ソウジュツ及びソウジュツを含む漢方処方製剤(平胃散及び胃苓湯)、ガジュツ及びガジュツを含む生薬製剤57品目59検体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。
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156製品(重複を除くと144製品)、瘦身用製品72製品82試料(1製品2試料2, 1製品3試料1, 1製品7試料1, 重複2製品)、違法ドラッグ製品28製品29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、違法ドラッグ4製品から新規流通化合物1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl) propan-2-amine (DON)を含む違法ドラッグ4化合物が検出された。以上の結果は、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

3. あへん(国産あへん11件, 輸入あへん69件, 計80件)中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、LSD 70 mg (1 mg/mLメタノール溶液1 mLアンプル70本)及びオキシコドン塩酸塩3 gを確保し、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92化合物を管理し、平成20年度はのべ61化合物を全国の鑑識機関に交付した。
5. 違法ドラッグの麻薬指定調査に係わり、分析用標品として*N*-OH MDMAシュウ酸塩(平成21年1月16日より麻薬として規制)を製造し、定性・純度試験を行うとともに、構造類似麻薬MDMA, MDA及び*N*-OH MDA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. 違法ドラッグの分析法等の調査に係わり、指定薬物の分析用標品としてDOI塩酸塩, bk-MDEA (Ethylone)塩酸塩, MDPV 塩酸塩, bk-MBDB塩酸塩, Indan-2-amine 塩酸塩, Ethcathinone塩酸塩, MDBP (1-piperonylpiperazine) 塩酸塩の7化合物を大量製造・確保し、定性試験結果と共に、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、1-(8-bromobenzofuro[5,6-b]furan-4-yl)propan-2-amine (Bromo-Dragonfly, BDFLY) 及び1-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrobenzofuro[5,6-b]furan-4-yl)propan-2-amine (3C-B-FLY, BFLY)について合成を検討した。なお、指定薬物分析用標品として39化合物を管理し、平成20年度はのべ22化合物を全国の分析機関に交付した。
7. 平成21年1月に新たに指定薬物に指定された6化合物5-MeO-EIPT, Ethcathinone, DOC, ALEPH-2, *N*-Methyl-4-FMP, MDPV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。本報告は、厚生労働省より全国に通知された。(平成21年1月26日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知「指定薬物の分析法について」薬食監麻発第0126001号)。また別にMethylone, bk-MDEA, bk-MBDB, MDPVについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
8. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集を行い、関係部局(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)に情報提供を行った。特に、平成20年度に指定薬物として緊急に対応すべき薬物については、

リスト化し、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。なお本報告は、平成20年8月に行われた薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、審議参考資料として利用された。

9. 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の依頼により、1月26日に36都道府県51名の担当者を対象として、平成20年度指定薬物分析・鑑定に関する研修を国立衛研で開催した。また、2月26日に、全国の地方厚生局麻薬取締部の鑑定官17名を対象として、指定薬物、新規指定麻薬化合物及び大麻種子発芽試験に関する研修を国立衛研で開催した。
10. 地方衛生研究所等に対し、分析用標品（フェンフルラミン、*N*-ニトロソフェンフルラミン、シブトラミン、オリスタット、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ホンデナフィル、キサントアントラフィル、チオキナピペリフィル、イデベノン、ユビデカレノン他）の配布（のべ108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。
11. いわゆる健康食品から検出されたED治療薬類似化合物等の法的規制に協力した。
12. 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。
13. 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）。
14. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究実績

1. 生薬の品質確保に関する研究として、タンジン、トウジン等の試験法等を検討した。また、漢方処方の方方収載のための原案作成WG会議を実施し、十五局第二追補及び十六局収載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正を行った。
2. 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、味と成分含量の関係を明らかにした。また、生薬中の残留二酸化硫黄が味に与える影響について検討した。
3. クリーンアナリシスを指向した国際調和の観点から、日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の薬局方に収載さ

れる共通生薬について、TLCを用いた確認試験法で使用される各種有害試薬の比較表を作成し、比較試験を行った。また、11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。

4. 薬局方の薄層クロマトグラフィー用試薬としてのシャゼンシ、ゴシツの規格並びに、認定手続きを検討した。また、ガイヨウに関し、同様な試薬の可能性について検討した。
5. 生薬の不純物に関する研究として、重金属やヒ素の含有値のばらつきの原因解明を行った。また、加味逍遙散、半夏厚朴湯を用い有機リン系農薬の煎液への移行率ならびに処方エキス乾燥工程での有機リン系農薬の消長について明らかにした。
6. 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（改訂版）を基盤として「一般用漢方製剤承認基準の制定について」（薬食審査発第0930001号）が発出されるまでの段階で、213全処方について、効能・効果、しぼり等について、整理、取りまとめ等を行った。
7. 漢方処方麗沢通気湯及び当帰芍薬散加附子の品質評価法について検討し、TLCによる確認試験とHPLCによる成分定量法を確立した。
8. 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、漢方処方甘露飲の抽出エキスがヒト小腸上皮細胞株細胞Caco-2の薬物排出トランスポーターMRP2のタンパク質レベルを減少させることを見出した。
9. 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、大黃甘草湯、麻子仁丸等がある種の乳酸菌の生育を阻害し、乳酸の生産を強く抑制することを見出した。
10. 医療用漢方処方後発品の同等性評価に関する研究として、補中益気湯、桂枝茯苓丸、大黃甘草湯及び苓桂朮甘湯を材料に、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。
11. 依頼のあった新規な植物由来物質10品目及び化学物質6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。
12. 専ら医薬品として区分されるトウジンについて、成分研究を行った。
13. 強壯を謳った「いわゆる健康食品」中の未知物質について、単離、構造決定を行い、PDE5阻害剤として報告されていたKF31327であることを報告するとともに、チオキナピペリフィルと命名し、その分析法について検討した。
14. 「いわゆる健康食品」から分離された未知物質について、絶対構造も含め構造解析を行い、シルデナフィ

- ル新規類似化合物, タダラフィル新規類似化合物と同一とし, それぞれシクロペンチナフィル, *N*-オクチルノルタダラフィルと命名した.
15. 3-*n*-butylphthalide を主成分とするセロリ種子及び coumarin 類を主成分とするセロリ種子について, 外部形態比較及び DNA 配列解析による基原種鑑別を行った. その結果, 前者は, 真正のセロリ (*Apium graveolens*) を基原とし, 後者は, 同じセリ科の *Seseli diffusum* を基原としていることを示唆する結果を得た.
 16. 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, 成分のプロファイル分析による基原種調査を行った.
 17. テトラゾリウム塩試薬発色法を用いた大麻 (*Cannabis sativa* L.) 種子発芽能力の迅速鑑別法を確立した. なお, 本法に関しては, 複数の報道機関より取材があった.
 18. 市場に流通する *Lophophora* 属のサボテン 27 個体について, DNA 配列解析による基原種の分類を行うとともに, LC-PDA-MS による mescaline の定性分析を行い, 基原種と含有成分の相互関係を調査した.
 19. 麻薬であるMMDA, MDA及びTMAの前駆体myristicin, safrole及びelegantinを含有するニクズク科 (Myristicaceae) 植物について調査研究を行った.
 20. クエン酸フェンタニル中毒患者の薬物使用歴推定を目的として, LC-MS/MSを用いた毛髪中のクエン酸フェンタニル及びその代謝物ノルフェンタニルの高感度分析法を開発した.
 21. *N*-OH MDMAについて, 呈色反応, TLC, IR, HPLC (LC-MS) 及びGC-MSの分析データを示し, 構造類似麻薬であるMDMA, MDA, *N*-OH MDAとの識別法を示した. また, 本化合物の各pHの溶液における安定性及びに固相抽出カラムを用いた効率の良い抽出法を示し, 分析を行う上で注意すべき点について考察を加えた. さらに, 実際の*N*-OH MDMA含有市場流通製品の分析結果を示した.
 22. DART-TOF/MSを用いて, 覚せい剤メタンフェタミン及び合成麻薬MDMA, また, 両化合物の代謝物アンフェタミン及びMDAを対象化合物として, 尿中乱用薬物のスクリーニング法を検討し, 本法がこれら化合物の簡易分析法の一手段となる可能性を示した.
 23. 植物系違法ドラッグ, シニクイチ (*Heimia salicifolia*) について, DNA 塩基配列解析による基原種鑑別を行った.
 24. 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園芸 (交配) 種を含めた DNA 配列解析による流通実態調査を行った.
 25. 違法ドラッグ市場に流通するファラリス製品 (栽培用種子) および国内自生ファラリスについて, *tmL-tmf*領域配列解析を利用した基原種鑑別を行った.
 26. NMRおよびESRを用い, *N*-OH MDMA及び構造類似麻薬*N*-OH MDAの分解メカニズムを検討し, これら化合物の分析の際には, アルカリを用いない方法が重要であることを示した.
 27. *N*-OH MDMAのUPLC-MS/MSを用いた生体試料中分析法を検討すると共に, 薬物投与ラット血漿, 尿, 毛髪中の挙動を検討した.
 28. 平成20年度新規指定薬物6化合物について, 呈色反応, TLC, LC-MS及びGC-MSの分析データを示し, 他化合物との識別法を検討した. また, インターネット上の記載や文献報告から日本においても流通の恐れのある違法ドラッグ成分, 実際に流通が認められた新規違法ドラッグ成分5化合物について分析データを示した. さらに, 買い上げ製品の中から, 指定薬物及び麻薬成分が検出された事例について検討を加えた.
 29. 平成20年度に買い上げられた違法ドラッグ製品より, 新規流通違法ドラッグ成分として, 1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one(4-methyl-methcathinone)を同定した.
 30. 平成20年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ製品より, 合成カンナビノイドである (1*RS*,3*SR*) -3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol及び 1-naphthalenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (JWH-018) を単離, 同定した.
 31. 分析用標品として使用する目的で, 平成21年1月から指定薬物として規制された*N*-Methyl-4-FMP塩酸塩を合成し, 構造確認および品質試験を行った.
 32. 指定薬物候補化合物5-MeO-EIPT, DOC及びALEPH-2について, Gタンパク質結合受容体とCa²⁺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 Ca²⁺ functional assayを行い, GPCRs (5HT_{2a}) 活性を検討した.
 33. 指定薬物4-FMP, *N*-Methyl-4-FMPをラットに投与し, 脳波, 覚醒-睡眠時間, 自発運動量の変化について検討を行った. その結果, 両化合物ともにラットの脳波に有意な変化を与え, 投与量依存的に覚醒量および自発運動量が有意に増加することが明らかとなった. (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)
 34. PCR-RFLP 法を利用したビャクジュツのソウジュツに対する純度試験法案を作成し, 7機関による分析法バリデーション試験を行った. その結果, 全機関, 全試料において正しい結果を導き, 同方法は, 高い精度と簡便性を有する優れた方法であることが確認

出来た。

35. 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ブラックコホシュ及びイチョウ葉についてTLCあるいはLC-ELSDによる品質評価を行った。
36. 西洋ハーブの品質確保に関する研究として、チェストツリー及びブラックコホシュについてPCR-RFLP法による遺伝子鑑定法を確立した。
37. いわゆる健康食品として市場に流通する西洋ハーブチェストツリーについて、日本薬局方一般試験法に準じた崩壊試験を実施し、品質に問題のある西洋ハーブ製品が存在することを示した。
38. 西洋ハーブブラックコホシュを投与した乳酸菌*Lactobacillus reuteri*における遺伝子発現の変動をマイクロアレイによって網羅的に解析し、一連の細胞増殖関連遺伝子の発現が増大することを見出した。
(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)
39. 17種の精油について味認識装置を用いて香り成分の水溶液中における味測定を行い、各種精油類の味分布、味強度に関するプロファイル分析を行った。
40. 第15改正日本薬局方第二追補及び十六局新規収載の生薬の性状、内部形態について検討した。
41. 徳川家康の薬「烏犀圓」に配合される生薬について、引き続き、類似する生薬の異同に対する疑問点の解明と動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のデジタル化を行い、基本組写真の作成に取り組んだ。

遺伝子細胞医薬部

部 長 鈴 木 和 博

概 要

遺伝子細胞医薬部は遺伝子治療、細胞治療、診断等に係わる医薬品の安全性、有効性に関する研究業務を担っている。社会的な注目度の高い「再生医療」の中心となる細胞治療薬は言うまでもなく、遺伝子治療薬、核酸医薬、診断薬等もバイオ技術の急速な発展に伴って、新しい製品の開発が急速に進んでいる。このような先端的な医療技術を実用化・普及させるには、それにふさわしい新しい視点に基づく規制を整備し、安全性を確保することが欠かせない。

行政面では平成12年に発せられた指針「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が、この分野の研究の進歩に合わせて改

訂作業が進められ、平成20年2月には「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、同年9月には「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」が発出された。また、いずれについても内容を具体的に解説したQ&Aが出され、免疫応答や感染のおそれが異なる「自己由来」と「同種(他家)由来」の細胞・組織を区別して取り扱うことが理解しやすくなっている。また、臨床研究がシーズを生み出すことが多いこの分野で、その成果が切れ目なく治験や実用化に繋げられる要件を示すべく「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」が平成21年4月よりスタートし、省庁、企業、患者を含めた横断的な議論を2年計画でまとめることになった。

当部は以下のような実験研究や調査を展開して科学的なデータを提示するとともに、当該分野の指針等の立案・策定に貢献してきている。

人事面では、平成20年11月9日から12月12日の間、日本学術振興会二国間交流事業共同研究(研究課題名: プロテオーム解析を用いたインド産植物ギムネマの抗糖尿病作用メカニズムの解析)の研究打合せ及びサンプル分析のため、インド、アンナ大学生物工学部のラジャグル博士を受け入れた。平成21年4月1日付けで内田恵理子第一室長の厚生労働省大臣官房厚生科学課の併任が解除され、田邊思帆里研究員に併任が発令された。

海外出張としては、鈴木孝昌室長が平成20年9月に第38回欧州環境変異原学会(European Environmental Mutagen Society)(カプタット/クロアチア)に参加して研究発表を行い、平成21年2月に日本学術振興会二国間交流事業共同研究にてインド、タミルナド州ティルチラパリのアンナ大学、ラジャグル博士を訪問し、プロテオーム解析を用いたインド産植物ギムネマの抗糖尿病作用メカニズムの解析に関する共同研究打ち合わせおよびサンプル調製を行った。平成21年1月には中国科学院、上海薬物研究所より招聘を受け、「ゲノミクスおよびプロテオミクスを用いた安全性研究」について講演を行うとともに、共同研究打ち合わせおよび実験指導を行った。佐藤陽治室長が厚生労働省医薬食品局審査管理課の依頼により平成21年3月11日～15日に英国ロンドンの欧州医薬品庁本部を訪問し、欧州連合における先端医療製品の新しい審査体制に関する調査を実施した。

業務成績

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として、組換えDNA技術応用医薬品調査会、医療機器安全対策部会の審議に協力した。日本薬局方原案審議委員会生物薬品委員会及び名称委員会における局方の改正作業に協力し

た。農林水産省動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会委員として協力した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として、カルタヘナ法に基づく確認申請に係る専門協議、医薬品一般名称 (JAN) に係る専門協議及び新薬の承認審査に係る専門協議 (遺伝子治療薬1品目) に協力した。人事院国家公務員採用 I 種試験 (理工 IV) 試験専門委員として協力した。

研究業績

1 遺伝子治療薬及び細胞・組織加工医薬品の特性と品質評価に関する研究

(1) 「再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究」

①HBVの高感度検出のためのポリ-L-リジン結合磁気ビーズを用いたウイルス濃縮法を開発し、低濃度キャリアの高感度ウイルススクリーニング法としての有用性を確認した。また、パルボウイルスB19の*in vitro*持続感染系を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)

②細胞組織加工製品の正常細胞集団中に微量に存在する造腫瘍性細胞を特異的かつ高精度で検出可能な*in vitro*評価系の最適化を行った。すなわち、悪性細胞を検出するための*in vitro*アッセイ系として知られる軟寒天コロニー形成試験法の、細胞組織製品の造腫瘍性評価における性能を評価するために、ハイスループットに改良された軟寒天コロニー形成試験法の悪性細胞の検出限界、感度、悪性細胞に対する選択性、および精度のバリデーションを行うと同時に、同試験法における細胞検出系の最適化を検討した。ハイスループット軟寒天コロニー形成試験法の細胞検出系を、核酸結合性の蛍光色素による検出から、細胞内ATP感受性の化学発光による検出へと変更した結果、検出感度や検出限界の顕著な改善が認められたが、悪性細胞に対する選択性および検出精度に関してはむしろ低下することが明らかとなった。これらの結果より、細胞組織製品の造腫瘍性評価という観点からすれば、細胞内ATP感受性の化学発光検出系よりも核酸結合性の蛍光色素による細胞数評価系のほうが適していることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

③細胞組織加工医薬品の品質評価に向け、ナノLC-MS/MSを用いた高感度プロテオーム解析法の確立を行い、ヒト間葉系幹細胞の特異的CDマーカーを網羅的に検出することに成功した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 「医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究」として腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性確保のあり方について検討し、特性解析、

非臨床試験及び臨床試験において考慮すべき事項を明らかにした。(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4種類について、過剰発現系を用いて造血支持能への関与を検討し、その中の3種類のタンパク質がNIH3T3細胞の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) 「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規制サイドとして参画し、ヒト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国内外の規制動向を調査し、医療としての実用化を一層促進するための、製造管理技術及び品質確保技術のあり方、および臨床研究・臨床試験のあり方について検討を行った。(国立循環器病センター・循環器病研究委託費)

(5) 「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」としてアフィニティークロマトグラフィー (Protein A) 工程のウイルスクリアランス評価へのNATの適用を検討し、ウイルスの除去とウイルス不活化を区別できるNATの利点及び問題点を明らかにした。(政策創薬総合研究事業)

(6) 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、血管弾性に関連する甲状腺ホルモンの生理的な標的遺伝子を同定することに成功した。(ヒューマンサイエンス財団・政策創薬総合研究事業)

2 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

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発現機構について検討した。(一般試験研究費)

3 診断用医薬品に関する基礎的研究

(1) ギムネマを投与した糖尿病モデルマウスの肝臓、腎臓、膵臓より総タンパク質を抽出し、ナノLC-MS/MSを用いたプロテオーム解析により、特異的に変化する分子を検索した。(インド、アンナ大学との共同研究) (日本学術振興会二国間交流事業)

(2) ヒト尿を用いた高感度プロテオーム解析法の確立を行うとともに、質量分析データの効率的解析のための

ソフトウェア「mzMore」の開発を進めた。(一般試験研究費)

- (3) c-myc遺伝子の増幅を持つがん細胞株16種類を細胞バンクより入手し、独自に作成した8番染色体特異的オリゴCGHアレイを用いたc-myc領域の増幅単位に関する検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- (4) TLDA (TaqMan Low Density Array)を用いたリアルタイムPCRによる簡便迅速な遺伝子発現解析法を用いた遺伝子傷害性肝発がん物質のスクリーニング法の開発と評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- (5) 幹細胞における網羅的遺伝子解析を行った結果、EPHA5, NOV, NDN, およびRUNX2の遺伝子発現が培養継代数依存的変化を示した。(厚生労働科学研究費補助金, 厚生労働省がん研究助成金)

療 品 部

部 長 松 岡 厚 子
前部長 土 屋 利 江

概 要

療品部では多種の医療機器の多分野にわたる試験、研究、基準作成等を行っている。平成17年度より医療機器の工学的解析を強化するための増員が認められた結果、平成21年4月1日現在、10人の職員のうち工学系出身者が4名(高分子材料、力学、電気、コンピュータシミュレーション)になっている。各自の得意分野での研究を総合して、最終目標である医療機器不具合低減化に向けた業務が充実しつつある。再生医療分野の発展にともない、ヒト細胞および組織を用いる製品に社会の注目が集まる一方、従来型の医療機器も高度化し、それを使いこなす医師にも熟練が要求される時代になっている。中立公正な立場から、解明した医療機器不具合要因を公表しより良い医療機器開発に向けた提言をするとともに、特に埋植医療機器を使用されている患者さんのQOL向上に寄与したいと考えている。

人事面では、土屋利江部長が平成21年3月31日付けで定年退官し、大阪大学医学部附属病院未来医療センター上級オフィサー、九州大学客員教授、東京女子医科大学客員教授、先端医療センター研究所客員研究員として赴任された。また佐藤道夫埋植医療機器評価室長も同日付けで定年退官され、4月1日付けで同室研究員として再任用された。部長の後任には、松岡厚子第三室長が平成21年4月1日付けで昇格した。非常勤職員西川竜平博士は平成20年8月31日付けで退職され、再生医療の拠点大学に助教として採用された。平成20年9月1日付けで河上強志

研究員が採用され、第二室に配属された。平成21年4月1日付けで迫田秀行研究員は主任研究官に昇格し、福井千恵氏が非常勤職員として採用された。

土屋と中岡は、ベルリンで開かれたISO/TC 150/SC 7(再生医療機器)とISO/TC 194/SC 1(身体組織製品の安全性)の合同会議に出席し、これからの再生医療機器に関する国際標準化について討議した。また、土屋は、これに引き続いてベルリンで行われたISO/TC 150(外科用インプラント)年次総会に出席し、国際標準化文書作成に参加した(2008年9月)。松岡はISO/TC 194/WG 6(医療機器の生物学的安全性試験・遺伝毒性)出席のためウィーンに出張し、ISO文書策定の討論を行った(2008年9月)。2008年10月土屋は、ロンドンで開催されたASTMF04に出席し、提案文書の修正を行った。2008年12月植松は国際医用生体工学会議(シンガポール)に出席し発表した。

平成20年10月18日に第6回医療機器フォーラムを開催し、「医療機器審査を巡る最近の動向 次世代(細胞組織)医療機器最前線と品質・安全性」をテーマとした。ガイドワイヤ、冠動脈ステントの品質・安全性、バイオ肝臓、角膜内皮再生の最前線、および神経刺激装置の最前線について最先端の研究が紹介された。

業務成績

1. 家庭用品の規制基準に関する試験検査

家庭用品の安全性を確保するため、家庭用品に含まれる有害物質の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実施した(家庭用品等試験検査費)。

2. 家庭用品による健康被害防止に関する試験検査

家庭用品による健康被害を防止するため、家庭用品からの化学物質の溶出状況等について調査した。また、重大製品事故等の原因及び対策について検討した(家庭用品等試験検査費)。

3. 細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準

土屋と中岡は、平成19年より正式に発足したISO/TC 150/SC 7(再生医療機器)のベルリン会議に参加し、再生医療機器に関する標準化文書作成の分担をISO/TC 194/SC 1(身体組織製品の安全性)と調整した。このことで、前者は一般的事項と機器の評価技術を、後者は機器の安全性を担当することになった。また、土屋、中岡、迫田はISO/TC 150/SC 7幹事国業務委員会に委員として参加し、SC 7の幹事国としての運営及び必要な業務を行った。

4. 医療機器関係国際調和・国内基準改訂等

ISO/TC 150国内委員会（佐藤）、ISO/TC 194国内委員会（土屋、松岡、配島、中岡、加藤）、日本バイオマテリアル学会標準化委員会（土屋、中岡）に委員として参加し、国内における医療機器の標準化作業に関する業務を行った。

5. 第42条基準等原案作成

非視力補正用カラーコンタクトレンズが医療機器として指定され薬事法規制の対象となることを受けて、現在市販されている当該レンズの品質及び安全性の検討を行い、それらのレンズが実際に規制を受けるまでの移行措置期間中に用いられる基準原案となる手法の検討を行った。

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：角膜内皮細胞シート評価指標素案を作成した。さらに、肝臓再生に関する現状と細胞プロセッシングセンター（CPC）の現状についての調査を行った（移替予算）。

I-2 ニューロモジュレーション分野審査WG：平成20年度より新しく始まったWGで、脳刺激療法、経頭蓋磁気刺激による神経疾患治療機器、電気刺激による血圧調節や心不全治療、人工網膜、脳情報を基に運動機能補助を行う医療機器など、脳神経系を何らかの形で利用した医療機器の評価のための指標を作成するために、それらの機器に関する調査（国内外の研究及び臨床の現状）を行った（移替予算）。

I-3 ナビゲーション医療（軟組織対象）WG：基本的事項と非臨床評価項目の整理を行うと共に、コンピュータ支援手術装置（手術ロボット）に特有の概念を取り込んで臨床評価部分を再構築することにより、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の高度化を行った（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：ヒト正常骨芽細胞の分化促進機能を持つスルホン化プレートに吸着する血清蛋白質を解析した結果、増殖因子や細胞外マトリクス等、同細胞の分化進行に密接に関与すると思われる蛋白質が同定された（厚生労働科学研究費）。

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：前年度h-CLAT (in vitro)にて感作性の有無の検討を行った数種類のポリマーを

用いてLLNA (in vivo)を行い両者の結果を比較したところ、陰性・陽性ともに相関がある傾向がみられた（厚生労働科学研究費）。

II-3 炎症反応のリスクアセスメント手法開発：2種類の官能基から構成され異なる接触角をもつ様々なモデル表面の調製を行った。さらに、これらの表面上での細胞挙動変化の検討を行い、材料表面の接触角、官能基それぞれが細胞挙動に与える影響を考察した。また、前年度に引き続き、炎症系細胞の候補探索も行った（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：疎水性のナノマテリアルを培地に分散させる方法を考案し、適切な粒子径測定方法を選択してきた。ポリスチレン粒子を用いてCHL細胞が特定の粒子径の粒子を好んで貪食することを見いだした（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：チタン合金のアパタイト形成能をFT-IR/PAS法を用いて評価し、チタン合金に高いアパタイト形成能を付与する方法を検討した（厚生労働科学研究費）。

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：2008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、製品に問題がありAdverse Eventを生じた事例に焦点を置いて、心臓血管・整形外科系を主として、不具合の傾向を掴んだ（厚生労働科学研究費）。

II-7 ガイドワイヤの臨床利用状況を考慮したリスクアセスメント手法開発：医療機器を患者に安全に使用する環境について工学的側面から留意点を見いだし提言することを目的に、セルジンガー法の中でも特にガイドワイヤ、ダイレータ挿入時に關し評価系を構築し、試験を実施した（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）：フーリエ変換赤外光音響分光法を用いて、アルカリ処理・カルシウム導入したチタン合金のアパタイト形成能を定量的に評価した（特別研究費）。

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：コラーゲン又はポリ-L-リジンコートプレート上で培養したヒト正常骨芽細胞は、低濃度のエンドトキシンにより、その増殖能及び分化能ともに阻害され、ノーマルプレート上で培養した時と異なる

挙動を示すことが判明した（経常研究費）。

V. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

V-1 不具合により抜去された人工股関節の分析を行った。多くの不具合は放射線照射に起因する材料の酸化劣化が原因と思われた。酸化劣化と部材の損傷の程度に関連性が認められ、効率的な不具合要因分析に応用が可能であると考えられた（移替予算）。

V-2 不具合により抜去された整形インプラント5例について不具合要因の推定を行った。従来クローズアップされてきた摺動面が第一要因と思われる症例はなく、生体骨との接合面に問題があると推定されたものがほとんどであった（厚生労働科学研究費）。

V-3 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、加工条件による疲労特性への影響を調べた。その結果、加工条件によっては著しい疲労特性の低下が認められた（経常研究費）。

V-4 コンピュータシミュレーションによる歯科用骨固定プレートの破損要因分析：医師が骨固定プレートで下顎骨を固定する際に骨固定プレートに加える変形を模して有限要素法によるコンピュータシミュレーションを行った。その結果、骨固定プレートの強度を大きく低下させ得るレベルの塑性ひずみが生じる結果が得られた（経常研究費）。

VI. テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

VI-1 人工心臓弁の機能不全との関わりを探るために19年度までに選定した29SNPsに加え、ワーファリン使用量の決定因子に関わる遺伝子多型について特に日本人における報告を中心に調査して新たなターゲットを探った（厚生労働科学研究費）。

VII. 医療機器の適正使用に関する研究

VII-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・運営を行った。（経常研究費）。

VIII. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

VIII-1 家庭用品による製品事故に関する研究：猫用トイレ砂、防カビ用塗料、ブラジャーによる製品事故について情報収集等を行い、原因及び対策について検討した（家庭用品等試験検査費）。

VIII-2 家庭用品に使用されるナノ材料の安全性評価：家庭用品に含まれるナノ材料としてコロイダルシリカと銀粉末を選択し、その分散液についてin vitroお

よびin vivoの安全性評価を実施した（家庭用品等試験検査費）。

IX. 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

IX-1 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究：繊維製品以外におけるトリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物の試験法について検討した。また、鉛含有金属製品の溶出試験法について検討した（家庭用品等試験検査費）。

IX-2 家庭用品に使用される化学物質による健康被害の防止に関する研究：衣類中の芳香族アミン類の分析法を検討し、市販衣類製品における芳香族アミン類の溶出量を調査した（家庭用品等試験検査費）。

X. ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

X-1 信頼性の高い手術支援システム構築に向けた外科医の技量評価に関する人間工学的研究：局所画像を用いたレジストレーションに手術者の慣れを要することが認められたが、大局画像を用いた開胸前レジストレーションを提案し利用したところ有用であった（文科省科学研究費）。

XI. 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発

XI-1 間葉系幹細胞を用いた再生医療早期実用化のための橋渡し研究：間葉系幹細胞の遺伝子発現に及ぼす無血清培地の影響について検討した。さらに、日本人患者由来の脂肪組織より調製された2種類の幹細胞を用いて間葉系幹細胞の品質管理に関わる遺伝子の探索を行った（NEDO）。

XI-2 新規医療機器のためのアクションプログラムのための基盤構築：FDAの審査資料データベースをもとに医療機器におけるリスクおよびベネフィットの定義を行い、機器分類の一案を示した（NEDO）。

環境衛生化学部

部長 西村 哲治

概要

生活環境中に存在する化学物質が原因となるヒトへの健康影響についての社会の関心は高く、調査・研究・業務を果たしながら、その成果を国民の健康と安全・安心の確保に結びつけていくことの重要性が増している。当部は、室内空気、化粧品および医薬部外品、水道用水に含まれる化学物質の理化学的な面での試験・研究を通じ

て国民の安心・安全の確保に貢献することを目指している。本所の各部門や各都道府県の衛生研究所の関連部門と共同して調査・研究を実施し、これらを通じて、我々の身の回りにある各種家庭用製品に起因する化学物質の経気道的、経皮的あるいは経口的な暴露に対する規格・ガイドライン作成などの厚生労働省における行政施策への技術的支援を行うとともに、関連分野における国際貢献を行っている。

平成20年度は、大形家具から室内空気へ放散される揮発性有機化学物質の負荷量を定量的に解析し、迅速かつ効率的に把握するための評価法の確立を検討した。蚊取り製品の活性成分の室内空气中濃度の実態調査並びに暴露評価を実施するとともに、防虫剤の放散試験の結果から室内空气中濃度のシミュレーションを行った。水道水塩素消毒副生成物であるジハロアセトニトリル類の分析法を開発し、公衆浴場、遊泳プール等の空气中及び水中濃度を調査し、複合経路からの総合的な暴露量の推計を実施した。

アトピーを標榜する化粧品についてステロイドの配合の有無を調査し、1製品にプロピオン酸クロベタゾールが含まれていることを確認した。また、化粧品に配合が禁止されている化学物質について分析法を検討した。

水道法第20条の水道水検査機関を対象として、統一試験料外部精度管理調査を実施した。水質基準項目であるハロ酢酸類の新たな公定分析法の検討を行った。農薬の塩素処理生成物や環境汚染化学物質とその塩素処理生成物などの未規制物質について、分析法および健康影響に関する検討を行った。さらに、医薬品類の分析法の確立および環境実態調査を実施し、浄水処理工程における挙動把握を行った。また、塩素処理により生成する臭気原因物質の生成機構および同定に関する検討を行った。

使用量および適用使用品目の増加が見込まれているナノ材料に関して、暴露評価手法の確立および吸収・体内分布・代謝・排泄の挙動について検討を行った。化粧品及び医薬品部外品の品質確保に関して、酸化チタンナノ粒子の各種媒体中での分散度を調べた。また、安全性評価として、酸化チタンの香料成分のアレルギー誘導反応に及ぼす影響や、皮膚感作性について非RI-LLNA法により評価した。ラットへの反復経皮暴露した酸化亜鉛および酸化チタンや、経口投与、尾静脈投与または気管内投与したフラーレンC60の体内分布および挙動について検討した。in vitro法による酸化チタンやフラーレンの細胞毒性、細胞内への取り込み、また3次元ヒト皮膚モデルを用いて皮膚透過性を調べた。

化学物質による生理作用および機能に関する検討として、室内空气中の揮発性有機化合物によるTRPイオンチャネルの活性化および感作を引き起こす室内環境要因

の評価手法を開発、および温度感受性のイオンチャネルに対する白金系抗がん剤の影響を解析した。また、CES分子種発現量の臓器特異性、常温揮散性ピレスロイドを対象としたCES分子種による加水分解反応の選択性を解析した。皮膚炎に有効な黒糖抽出物の活性物質として5種類のフェニルグルコース類を見出し、あわせて3次元培養ヒト皮膚モデルを用い、過酸化脂質による細胞毒性やサイトカイン放出に及ぼす影響を評価した。

東京都内3カ所の国設自動車排ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。

人事面では、平成20年8月1日付けで、杉本直樹氏が第三室長として食品添加物部主任研究官から昇格異動した。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。

短期海外出張は、以下の通りであった。西村哲治部長が、平成20年9月にフランス、パリで開催されたOECD工業用ナノ材料作業部会第7ステアリンググループ会合、平成21年3月にフランス、パリで開催された第5回OECD工業用ナノ材料作業部会会合およびSG3 DDPレビュー会議、実験動物代替法打ち合わせ会議に出席し、ナノマテリアルの健康影響評価手法に関する情報交換および打ち合わせを行った。西村哲治部長が、平成20年8月に英国、バーミンガムで開催されたダイオキシン2008：第28回ハロゲン難分解性環境汚染物質国際シンポジウム(Dioxin 2008:28th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants(POPs))、平成20年9月にオーストリア、ウィーンで開催された2008年国際水協議会国際水会議(2008 IWA World Water Congress)、西村哲治部長及び久保田領志主任研究官が、平成20年11月に米国、タンパで開催された第29回北アメリカ環境毒性化学学会年会(SETAC North America 29th Annual Meeting)に参加し、研究発表、打ち合わせ等を行った。西村哲治部長、久保田領志主任研究官及び内野正主任研究官が、平成20年10月にギリシャ、ロードスで開催された第45回ヨーロッパ毒性学会年会(The 45th Congress of the European Societies of Toxicology)に参加し、それぞれ研究発表、打ち合わせ等を行った。

業務成績

1. 室内空気関係

1) 前年度の調査で特に化学物質の放散量が高いことが明らかになった大形家具として、ダイニングテーブル、タンス及びソファについて、大形チャンパー法による放散試験を実施し、アルデヒド類を含む揮発性有機

化合物64物質並びにTVOCの放散速度を測定し室内空気へのVOC負荷量を定量的に解析した。さらに大形家具から放散される化学物質を迅速かつ効率的に把握するための評価法の確立を目指し、それぞれの大形家具の素材及び加工方法を考慮して3区分に分割した各部分からの放散量を、小形チャンバー法により調査した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)

2) 東京都内3カ所(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、二酸化硫黄, 窒素酸化物, オキシダント, 一酸化炭素, 炭化水素, 浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。(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、アトピーを標榜する化粧品についてステロイドの配合の有無を調査した結果、1製品にプロピオン酸クロベタゾールを確認した。(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, トリブロムサララン, 塩化ストロンチウム及びニトロフラン系化合物のうちニトロフラゾンについて分析法を策定した(医薬品審査等業務庁費, 医薬安全局審査管理課)。

3) 医薬部外品原料規格検討委員会(医薬安全局審査管理課), 殺虫剤・殺そ剤分野及び化粧品・部外品分野審査専門協議(医薬品医療機器総合機構), 及びISO/TC194国内委員会に協力した。

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211機関, 水道事業体136機関および公的研究機関42機関に対して、塩素酸, ジェオオスミンおよび2-メチルイソボルネオールの3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, ハロ酢酸類の液体クロマトグラフィー/質量分析計で測定する方法を検討し, 現行の方法よりも簡便かつ迅速な方法を構築した。(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

ダイナミックヘッドスペース-GC/MSによるジハロアセトニトリル類の分析法を開発した。

2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) 主要なTRPイオンチャンネル(TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1及びTRPM8)を対象として, 哺乳動物細胞で安定的発現系を構築し, 室内空気中の揮発性有機化合物によるTRPイオンチャンネルの活性化について検討するとともに, TRPイオンチャンネルの感作を引き起こす室内環境要因の評価手法を開発した。(科学研究費)

(2) 肺, 皮膚及び小腸におけるCES分子種発現量の臓器特異性を明らかにするとともに, フッ素置換芳香族構造をもつ常温揮散性ピレスロイドを対象としてCES分子種による加水分解反応の選択性を検討した。(厚生労働科学研究費)

3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) 蚊取り製品の活性成分として特に近年使用量の増大しているピレスロイド系殺虫剤の熱蒸散性ピレスロイド剤であるプラレトリン, 及び常温揮散性ピレスロイド剤であるトランスフルトリンとメトフルトリンを対象に, 室内空気中濃度の実態調査並びに暴露評価を実施した。(厚生労働科学研究費)

(2) ジハロアセトニトリル類を対象に, 公衆浴場, 遊泳プール等の空気中及び水中濃度を調査し, 複合経路からの総合的な暴露量の推計を実施した。(厚生労働科学研究費)

4) 化学物質の暴露評価手法に関する研究

エンペントリンを含む防虫剤を対象にモデルルームでの放散試験を実施し, 実験的に求めた活性成分の放散速度及び衣類収納容器の換気回数をもとに, 室内空気中濃度のシミュレーションを行った。(厚生労働科学研究費)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

(1) 化粧品配合禁止成分に関して, 塩化ストロンチウムのキャピラリー電気泳動による分析法, トリブロムサラランのHPLCによる分析法を開発した。ニトロフラゾンについてHPLC条件を検討した。

(2) 化粧品配合制限成分の殺菌防腐剤クロルフェネシンのHPLCによる試験法を確立した

(3) 化粧品中の副腎皮質ホルモンの分析法を検討した。

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

響に関する研究として、香料成分のけい皮アルデヒドのアレルギー誘導反応に及ぼす酸化チタンの影響について検討した。

- (2) ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬品部外品の安全性及び品質確保に係わる試験法に関する研究として、酸化チタン粒子の各種媒体中での分散度を調べた。マイクロウェーブ分解-ICP-MSを用いる酸化チタンの分析法として各種条件検討をした。酸化チタンの皮膚感作性を非RI-LLNA法により評価した。(厚生労働科学研究費)
- (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する研究として、構築した3次元培養ヒト皮膚モデルに皮膚感作性物質及び非感作性物質を暴露してCD86発現強度やサイトカイン放出量等を測定し、in vivo試験法との相関性を検討した。また、本皮膚モデルの化粧品製品への応用を試みた。(科学研究費)

3. 水道関係

1) 水道水の安全性評価に関する研究

- (1) 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究として、有機リン系農薬イソキサチオンのオキソン体標準品の品質評価にqNMRを応用し、SIトレーサブルな純度測定を行った。さらに、クロロピリホスメチルのオキソン体の分析法を確立した。有機フッ素化合物の河川水中の実態調査を実施した。(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、ニューキノロン系抗菌剤10種について分析条件の検討を行い、河川水を対象とした実態調査、塩素との反応性、粉末活性炭による処理性の評価を行った。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (3) 飲料水に係る健康危機の適正管理手法の開発に関して、未規制物質であるアクリロニトリル、1,2-エポキシプロパン及びε-カプロラクタムの分析方法の検討を行い、水試料からの1,2-エポキシプロパンとε-カプロラクタムについては分析方法を設定することが困難であることが明らかとなった。アクリロニトリルは、GC/MSによる分析条件を設定した。(厚生労働科学研究費)
- (4) 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、ベンゾ(a)ピレン等の塩素置換体の高純度標品を化学合成した。マウスES細胞が心筋細胞に分化する際、ベンゾ(a)ピレン塩素置換体が分化特異的であるGATA-4遺伝子の発現を増強する傾向が見られた。(科学研究費)

- (5) 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、環境水中から検出された医薬品類やアミノ酸類の塩素処理により生成する揮発性有機物質(VOC)の同定を行い、構造により共通したVOCと物質特有のVOCがそれぞれ複数で生成し、反応時間とともに種類が増加することを明らかにした。(厚生労働科学研究費)
- (6) 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、環境水中から検出事例のある医薬品類を水溶液中で塩素処理し、固相抽出した混合塩素反応生成物によるマウスES細胞の心筋分化誘導過程における影響を、心筋への分化を特異的に制御する遺伝子の発現誘導活性を指標として評価した。(厚生労働省試験研究費特別研究費)
- (7) 医薬品生態影響評価法の確立として、九州地方の浄化センター放流口下流地点において河川水試料の春夏秋冬一回ずつ採水し、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)
- (8) 環境中微量汚染物質による神経系発達への影響評価に関して、マウスES細胞の神経系細胞への分化試験系を確立した。神経系前駆細胞に分化する過程で、神経細胞の分化特異的遺伝子の発現誘導を指標として環境汚染物質が及ぼす影響の評価をすすめた。(環境省地球環境保全等試験研究費)

4. ナノマテリアルの健康影響評価手法に関する研究

- 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、経口投与又は気管内投与したフラーレンC60の実験動物における組織分布を評価した。(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、尾静脈投与によるフラーレンC60の組織及び経時的な分布、挙動について評価した。また胎盤経由の胎児へのフラーレンC60の移行について評価した。(科学研究費)
- 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する研究として、各種酸化亜鉛及び酸化チタンをラットに反復経皮暴露した後、臓器中の亜鉛及びチタン濃度を測定した。また、血液学的検査、各臓器の病理検査、並びに皮膚の電顕観察を行った。シリコンやステアリン酸でコーティングした酸化チタンは細胞毒性が強く、細胞内への取り込み量も多かった。3次元ヒト皮膚モデルを用いたin vitroの検討では、表面コーティングのない酸化チタンに皮膚透過性は認めなかった。(厚生労働科学研究費)

5. 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

温度感受性のイオンチャンネルに対する白金系抗がん剤の影響を解析した。

6. チオレドキシニン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

酸化ストレスの誘導物質としてジ-ト-ブチルヒドロキノンを用い、RBL-2H3細胞からの脱顆粒反応に対する黒糖抽出物の防御効果を評価し、皮膚炎に有効な活性物質として5種類のフェニルグルコース類を見出した。更に、3次元培養ヒト皮膚モデルを用い、過酸化脂質による細胞毒性やサイトカイン放出に及ぼす影響を評価した。(HS委託研究)

食 品 部

部 長 松 田 りえ子

概 要

平成20年度には、中国産の牛乳にメラミンが加えられるという事件が発生し、食の安心・安全に関心が高まった。当部ではこのような食品中の有害物質等の試験検査に係わる研究を通して、食品の安全性に関する研究を行っている。これらの研究は、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関とも協力しながら進めている。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に関する研究は、当部の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、トランス脂肪酸、過塩素酸のような有害物質による健康リスクの評価と危害防止のための分析法整備を行うと共に、これらの汚染の実態調査を実施している。農薬及び動物用医薬品（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ている所であるが、上記のメラミンによる事案では中国産の牛乳を原料とした各種の加工食品の分析が必要となり、平成19年度末に発生した冷凍餃子への農薬混入事件とともに、加工食品を対象とした農薬等の分析法開発が求められるようになったことから、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、サンプリング法の性能に係わる研究、不確かさ推定法に係わる研究を含めた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に係わる研究、照射食品の検知法の開発研究を行っ

ている。また、トータルダイエッ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いる。

人事面では、平成21年3月31日付けで村山三徳主任研究官が退職した。また、平成21年4月1日付けで坂井隆敏研究員が主任研究官に昇格した。

海外出張としては、堤智昭主任研究官が第28回ダイオキシン国際会議で研究成果を発表するため、バーミンガム（イギリス）に出張した（平成20年8月17～23日）。宮原誠室長が第15回IMRP総会で研究成果を発表するためロンドン（英国）に出張した（平成20年9月20～26日）。渡邊敬浩室長は第30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、バラトンアルマーディ（ハンガリー）に出張した（平成20年3月9日～13日）。

業務成績

1. 農産物中の殺鼠剤ピンドン、クマフリル、ワルファリン、クマテトラリル、クロロファシノン、ダイファシノン、ブロマジオロン及びプロディファコウムのグループ試験法を開発した（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）。
2. 農産物中のジクロロミド、ワルファリン、ヒドラメチルノン、アリドクロール、プロモブチド、ニトラピリン、ジクロン、チアジニル、カルベンダジム、チオフアネート、チオフアネートメチル及びベノミルの個別・グループ試験法の検討開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等と協力して実施した（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. 畜水産物中のクロフェンセット、メタクリホス、メトリブジン、アセフェート、オメトエート、メタミドホス、クマホス、ニトラピリン、チフェンスルフロン、キャプタン、クロロタロニル、カプタホール、カルベンダジム、チオフアネート、チオフアネートメチル、ベノミル及びイソキサフルトールの個別・グループ試験法の検討開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等と協力して実施した（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. 畜水産物中のエンロフロキサシン、オキサリニック酸、オフロキサシン、オルビフロキサシン、サラフロキサシン、ジフロキサシン、ダノフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン及びフルメキン公定試験法の見直し及び測定対象化合物としてマルボフロキサシンを追加した新規グループ試験法を開発した（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. 畜水産物中のヒドロコルチゾン公定試験法を見直し，ヒドロコルチゾン及びそのエステル類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）。
 6. マラカイトグリーン個別試験法の開発及び妥当性評価試験を食品衛生登録検査機関と協力して実施した（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）。
 7. 畜水産物中のアピラマイシン，フラボフォスフォルポール，ロキサルゾン，カナマイシン，アバメクチン，エマメクチン安息香酸塩，イベルメクチン，エプリノメクチン，ドラメクチン，モキシデクチン，ベダプロフェン及びチオプロニンの個別・グループ試験法の検討開発を地方衛生研究所，食品衛生登録検査機関及び大学と協力して実施した（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. 加工食品中に農薬等が通常よりも高濃度に残留していることが確認できる迅速試験法の開発を目的として，優先度の高い農薬等を対象に，迅速・簡便な加工食品中の一斉試験法について検討し，抽出液を試験管内で分配操作を行うだけの非常に簡便な操作でLC-MS/MS測定可能な，加工食品中に高濃度に残留する中極性～高極性の農薬等を対象とした簡易迅速な加工食品中の農薬等の一斉試験法（スクリーニング法）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）。
 9. 加工食品中に農薬等が通常よりも高濃度に残留していることが確認できる迅速試験法の開発を目的として，優先度の高い農薬等を対象に，迅速・簡便な加工食品中の一斉試験法（スクリーニング法）の検討開発を埼玉県衛生研究所及び東京都健康安全研究センターと協力して実施した（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）。
 10. 残留基準への適合性を確認することができる加工食品試験法の開発を目的として，GC-MS測定可能な404農薬及びLC-MS測定可能な205農薬を対象として，通知一斉試験法の加工食品への適用性検証試験を，冷凍餃子等8種類の加工食品を用いて食品衛生登録検査機関と協力して実施した（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）。
 11. 食品・添加物等の規格基準の一般規則8が適用されるヒドロコルチゾンのバックグラウンドデータを得るために，薬剤の投与履歴の明らかな国産牛の組織（筋肉，脂肪，肝臓及び腎臓）中のヒドロコルチゾン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）。
 12. 食品へのメラミン混入事件に伴い，米国FDAのメラミン試験法を翻訳するとともに，食品中のメラミン及びメラミン関連物質（アンメリン，アンメリド及びシアヌル酸）の試験法に関する調査を行った。
 13. アセトニトリルの供給不足に伴う，食品中の残留農薬等試験におけるアセトニトリル代替溶媒への変更に関して，代替試験法等の調査及び代替溶媒使用時の考え方についてまとめた。
 14. 放射線照射された食品を対象とした検知法の整備を目的として，EU標準分析法である2-アルキルシクロブタノン法（GC/MS法）を検証した（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）。
 15. 米やワイン等に含まれる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）。
 16. 摂食量から勘案して寄与率の高い米，魚介類，海藻類中に含まれるヒ素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）。
 17. 告示分析法の見直しを目的とし，即席めんを対象とする過酸化物価試験法を開発しその妥当性を確認した（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）。
 18. ニコチノイド系殺虫剤であるアセタミプリドの汚染実態と検出頻度について調査した（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）。
 19. 一食として喫食される食事試料中のトランス脂肪酸含量を調査し，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）。
 20. 種実を原材料とする焼き菓子中に含まれるシアン濃度について汚染実態を調査した（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）。
 21. ダイオキシン，MCPD等の化学物質を対象とした緊急調査を1300検体について実施した（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）。
 22. 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）。

23. 照射食品の安全性について、三菱総研とともに調査を行い、リスクプロファイルを作製した。(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)
24. 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成20年度食品安全行政講習会(平成20年5月)において、食品中の残留農薬試験法について、照射食品の検知法について、並びに食品に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン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20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20年8月)において、食品中の残留農薬試験法について、並びに生化学的試験法の信頼性確保について講習を行った。国立保健医療科学院短期研修食肉衛生検査研修(平成20年7月)において食品中の残留農薬、動物用医薬品等の動向について、特別過程食品衛生管理コース(平成21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。食品衛生登録検査機関協会・業務管理研修会(平成21年2月)において食品分析の信頼性保証と分析の妥当性評価について、食品衛生登録検査機関協会残留農薬・動物用医薬品研修会(平成21年3月)において残留農薬等に関する最近の話題について、残留農薬等試験法の開発について、並びに試験法の妥当性評価について講習を行った。
25. 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、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、(以上厚生労働省医薬食品局食品安全部)、食品の表示に関する共同会議(厚生労働省・農林水産省合同)に協力した。他省庁関係では、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)、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、輸入畜産物検査最適化検討会(以上農林水産省)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, 食品の安心・安全確保推進研究事業)

- 1) 畜水産食品中の残留農薬の実態把握として、愛知県で市販の畜水産食品62検体について、302農薬の調査を実施したところ、基準値未満であるが一部の食品からBHC類, DDT類, イソプロチオラン, オキサジアゾン, ダイアジノンなど32種類の農薬が痕跡量~9 ng/g 検出された。
- 2) 厚生労働省で開発中の畜水産物を対象とした塩酸添

加アセトニトリル抽出一斉試験法の検証試験として、固体試料として牛筋肉及び牛肝臓を用いて、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等について検討した。

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, 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の開発を目的として、GC-MS/MS法の残留農薬分析への適用について検討するために、GC-MS/MS測定におけるMS/MS条件の最適化について検討し、従来のシグナル強度による方法よりも選択性及び感度において良好なMS/MS条件を求める方法を開発した。

- 2) 畜水産物中の農薬及び動物用医薬品の包括的な一斉分析法の開発を目的として、log P_{ow}等を指標として種々の物性を有する広範囲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. 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)

- 1) マーケットバスケット方式によるトータルダイエツト試料を用いて、ダイオキシン類の国民平均1日摂取量を算出した。平成20年度調査では0.92 pgTEQ/kg/dayであることを明らかにした。また、畜水産物及び健康食品(計45試料)を対象に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)の食品汚染実態を明らかにするため、汚染が懸念される肝臓を原料とする個別食品(計21試料)を対象に汚染調査を実施した。

- 2) 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を開発した。高感度化を図るため、ダイオキシン類応答性DNA領域(DRE)を最大20個まで組み込んだダイオキシン応答性レポーターベクターを開発した。レポーター遺伝子にはホタルルシフェラーゼ及び緑色蛍光タンパク質を利用した。これらのベクターを使用して安定発現細胞株の作製を行った結果、ダイオキシンに対し高応答性の測定系が開発できた。

4. 食品の規格基準に係る測定値に伴う不確かさに関する研究(厚生労働科学研究費・食品の安心安全確保推進研究)

- 1) 平成15-19年の5年間に実施された、食品中の食品添加物、重金属、農薬、動物用医薬品を対象とした技能試験結果を解析し、平均、併行精度、室間精度を求めた。アナライト毎に、代表的な分析法別に解析を行い、それぞれの室間精度から不確かさを推定した。この値から推定した拡張不確かさは、分析法を特定し、また

技能試験で満足できる成績を得た機関の分析に適用可能であると判断された。

- 2) 生化学的分析法の一例として組換えDNA技術応用食品を対象としたリアルタイムPCR法を取り上げ、1)検量線の繰り返し測定、2)規定濃度の組換えDNA配列を含む溶液の多重測定を、全国25機関の地方衛生研究所等の協力の下、複数種のリアルタイムPCR機器を用いた共同試験として実施した。その結果、リアルタイムPCR機器の性能や検量線のデザインが測定値の偏りやばらつきに影響を与える主要因の一つとなっていることが明らかになった。また、その大きさはリアルタイムPCR機器によって異なっており、機器を個別に考えた場合には推定される不確かさもまた異なる予測された。

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質の量と、摂食によるそれらの摂取量を明らかにすることを目的に、全国の衛生研究所の協力を得て、汚染物質モニタリング調査とマーケットバスケット方式による摂取量調査を実施した。汚染物質モニタリングにおいては、全国45箇所の機関から報告された食品中の汚染物質検査データ約60万件を集計し、検出率、複数の汚染物質による汚染状況を調査した。汚染物質摂取量調査では、全国10カ所でトータルダイエット試料を調製し、当該試料中の有機塩素系農薬、有害金属、PCB等の濃度を測定した上で、摂取量を推定した。
- 2) 個別食品試料、トータルダイエット試料並びに一回に喫食する食事試料中のトランス脂肪酸濃度を測定し、異なる方式により推定された摂取量を比較することで、推定方法の精密化を検討した。
- 3) 硝酸塩濃度が高いと予想される大根、レタス、ホウレンソウ中の硝酸塩濃度の周年変動を調査した。その結果、大根とレタスでは冬季に硝酸塩濃度が高く、ホウレンソウでは逆に夏季に硝酸塩濃度が上昇することが明らかとなった。また、我が国のホウレンソウから摂取される硝酸塩の量は77 mg (1.54 mg/kg bw/day) で、一日の総摂取量の1/3以上を占めており、ホウレンソウ中の硝酸塩濃度を低下させることが、硝酸塩摂取量を引き下げる有効な方策と考えられた。

6. 検査におけるサンプリング計画並びに手順のハーモナイゼーションに関する研究（厚生労働科学研究、食品の安心・安全確保推進研究事業）

- 1) 国内で実施されている検査に採用されているサンプリング計画及び手順の現状把握と妥当性の検証を目的とし、厚生労働省所管の検疫所により実施されている

モニタリング検査において指示されているサンプリング計画ならびに、サンプリングに関する国際ガイドラインの一つであるCAC/GL33 (Recommended methods of sampling for the determination of pesticide residues for compliance with MRLs) を取り上げ、検査の目的や信頼水準に視点をおき整理した。その結果、少なくとも母標準偏差を0.2、分析精度をRSD 20%と設定して行ったシミュレーションの結果からは、正規分布を仮定した両サンプリング計画の妥当性（誤判定率）に違いがあるとは考えられなかった。

- 2) 規定したサンプリング計画及び手順に従い、圃場から種々の生鮮野菜を採取しそこに残留する農薬濃度の測定値を求め詳細に解析することで、分析による測定値のばらつき（併行精度）、個別サンプルに含まれる農薬濃度のばらつき（サンプル間のばらつき）の大きさ及び、測定値に含まれる全てのばらつきの大きさ（総標準偏差）について推定した。その結果、サンプル間での農薬濃度のばらつきは、併行精度の1.5～8.0倍の大きさとして推定され、総標準偏差への寄与が非常に高い事が明らかとなった。さらに、サンプル間での農薬濃度のばらつきを母集団である圃場中での農薬濃度の分布とし、サンプリングに由来する不確かさの推定を試みた。その結果得られた不確かさは非常に大きく、これを考慮して母集団の規格基準への適合を判定しようとするれば、分析の実効性が損なわれると考えられた。
- 3) 理想的な正規分布に従わない分布を持つロットからサンプリングした場合に、それに基づく検査結果がどのような分布を示すかについて、モンテカルロシミュレーションにより検討した。また、分析による変動を考慮し、サンプルを個々に分析した場合と、コンポジットサンプルとして分析した場合のOC曲線についてもシミュレーションにより検討し、現実に実施されているサンプリング法の有効性を評価した。
- 4) 分析対象物質が個体内や集団内において偏在している例として、今後のサンプリング計画の検討において考慮すべき食品／分析対象化合物の組み合わせについて調査した。

7. 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法の適用拡大を、乾燥野菜、生鮮野菜を中心に検討し、30余りの食品について本法が適用可能であることを示した。
- 2) 骨を対象とするESR法による検知について、その前処理法などの基礎的な検討を行った。牛肉、貝等についてそれらのスペクトルの特徴等を調べた。
- 3) セルロースを対象とするESR法による検知について、イチゴの前処理法など基礎的な検討を行った。さらに、

保存期間等の影響を調べ、比較的短いことが分かった。

- 4) 糖を対象とするESR法による検知について、含有糖の量を推定する方法などの基礎的な検討を行った。試料中の糖の量を推定することが可能であることが分かった。
- 5) 微生物学的な方法による確認試験について、B.メガテリウム等の耐性菌について検討を行った。メガテリウム、セレウス等の細菌の存在比率が高いと照射された食品であると判断できることが分かった。
- 6) GC法のうちシクロブタノン法について、文献収集並びに標品作成を行う予定であったが、さらに標準物質の作成等に関する基礎検討が必要であることが分かった。炭化水素法については、原法が十分な性能を持っていることがわかった。

8. ESR法による放射線照射ジャガイモの線量管理に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

フリック線量計とアラニン線量計のそれぞれの指示値の平行性を確かめ、線量分布測定を現地で実施した。その結果、アラニン線量計で線量測定を実施しても、従前通りに線量管理が行えることを確認した。

9. 照射食品のリスク管理に関する研究（一般研究費）

照射食品のリスクについて、文献調査等を行った。食品の酸化劣化、誘導放射能、放射性分解物、栄養素の欠如等のリスクがあることが分かった。

10. 放射線照射食品の製造基準に関する研究（一般研究費）

線量管理の方法について、食品ごとに留意するべきものがないかなどを調べた。生鮮食品については十分な線量管理が必要であることなどが分かった。ISOの調査に対する検討を行い、中性子量の基準など照射装置の安全基準の拡充が必要であることが分かり、食品照射の観点をもり込むように意見書を提出した。

食品添加物部

部長 河村 葉子
前部長 棚元 憲一

概 要

当部では、食品添加物（指定添加物、既存添加物等）、器具・容器包装、玩具、洗浄剤等の規格基準の策定や試験法の開発、成分、溶出物、モニタリング等に関する試験・研究を行っている。

平成20年度も、食品の安全性等に関わる社会問題が頻発し、指定外の食品添加物や容器包装由来または透過し

た揮発性物質が問題となった。また、食品添加物や器具・容器包装に関わる規格基準の改正も相次いだ。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として、ポリソルベート、加工デンプン等19品目が新規に指定され、器具・容器包装に使用される金属やハンダの鉛含有量やガラス、陶磁器、ホウロウ引き製器具・容器包装の鉛溶出量の規格値の引き下げが行われた。平成21年度も引き続き多数の食品添加物や器具・容器包装の規格基準改正が予定されている。これらに対応するための試験法開発、規格基準設定、製品調査等の試験研究業務のほかに、食品中の食品添加物分析法の設定、食品添加物の一日摂取量調査、香料の安全性評価法の検討、既存添加物の成分解析及び安全性の見直し、器具・容器包装、玩具、洗浄剤の残存物質や溶出量の調査等を行った。また、第8版食品添加物公定書英文版の編纂作業が行われ、平成21年5月に刊行された。現在、食品添加物公定書の一層の充実を図るため、第9版の改正に向けた検討を進めている。

人事面では、平成20年8月1日付けで杉本直樹主任研究官が環境衛生化学部第三室長に昇任した。また、平成20年11月1日付けで第三室研究員として阿部裕博士が採用され、平成21年3月1日付けで第一室研究員として大槻崇博士が採用された。さらに、当部の部長を7年間勤めた棚元憲一室長は平成21年3月31日付けで定年退官し、武蔵野大学薬学部教授に就任された。後任には河村葉子第三室長が平成21年4月1日付けで昇任した。

海外出張としては、棚元憲一室長が国際エンドトキシン学会出席のためエジンバラ（平成20年7月29日～8月4日）に、佐藤恭子第一室長がFAO/WHO合同食品規格計画第41回食品添加物部会に出席のため上海（平成21年3月13日～21日）に出張した。河村葉子第三室長はFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第69回会議に出席のためローマ（平成20年6月15日～28日）に、台湾の行政院衛生署薬物食品検査局における技術指導のため台北（平成20年10月19日～23日）に出張した。また、河村葉子室長及び六鹿元雄主任研究官は第4回国際シンポジウム食品容器包装—安全性と品質をサポートする科学的進歩における研究発表のためプラハ（平成20年11月18日～23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、亜塩素酸水及びナイシン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、指定検査機関4機関の参加により、食品中のピコリン酸クロムの試験法に関する検討を行った（食品等試験

- 検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課).
- (3) 国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究等では, 2-メチルブチルアルデヒド等につき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) 食品添加物一日摂取量調査では, 地方衛生研究所6機関の協力により, マーケットバスケット方式による酸化防止剤及び防ばい剤等の一日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設定及び改良並びに製造基準の改良等では, タール色素の規格試験法等について, 国際規格及び試験法について調査研究を行った (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).
 - (6) 既存添加物の成分規格の設定に関する検討では, 近年流通実態が確認された既存添加物の成分解析を行った. また, 既存添加物の安全性試験 (遺伝毒性試験, 反復経口投与毒性試験) と連携して, 試験試料の含有成分の確認, 動物餌中の試験試料の含有量と安定性の確認を行った. (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).
 - (7) 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, 増粘安定剤9品目につき製品中の微生物限度試験法の妥当性確認を実施し, 品目ごとの試験法素案を検討した. 食品添加物中の鉛・カドミウム, ヒ素等の有害元素の含有量実態調査のための試験法素案を検討した. 食品添加物製造・取扱い企業を対象にして, 通則及び一般試験法に対する問題点及び改正要望をアンケート調査した (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).
 - (8) 器具・容器包装に使用される金属の規格改正のため, スズ合金製食器の鉛溶出について調査を行った (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).
 - (9) 竹及び木製の割りばし等について, 含有する鉛, カドミウムなどの金属類の調査を行った (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).
 - (10) ポリ塩化ビニル製品中のフタル酸ビス (2-エチルヘキシル), フタル酸ジブチル, フタル酸ベンジルブチル等6種類のフタル酸エステルの試験法を開発した. さらに登録検査機関の協力を得てバリデーションを実施した (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).

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

食品添加物の規格及び規格試験法の向上を目指し, 混合物の赤外吸収スペクトルについての検討, NMRを用いた新規定量法の有用性及び妥当性についての検証, 高粘度の増粘安定剤中の残留溶媒分析法の検討を行った. また, 香料化合物の自主規格の策定, 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量推定, 食品中の食品添加物の変化に伴う生成化合物に関する研究等により, 食品添加物行政の安心・安全の確保に資する知見が得られた (厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).

- (2) 既存添加物の有効性と品質を確保するための規格試験法の開発

既存添加物について品質評価の指標として有効性 (活性) を測定する手法の開発と成分解析を行うことをめざした. 定量NMR分析法を既存添加物の分析に応用した. 抗菌もしくは静菌作用があるとされている国内で流通実績のある既存添加物を収集し, 抗菌・抗かび活性をスクリーニングした. イソアルファー苦味酸, ホップ抽出物, およびドクダミ抽出物の成分分析法を検討し, 基原の確かさを確認した. それぞれ複数の基原に由来する8品目の酵素製品を収集し, SDS-PAGEによって予備的検討を行った (厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).

- (3) 既存添加物褐色系フラボノイド色素群の化学構造の解明

フラボノイド系褐色色素であるタマネギ色素の成分研究を行った (厚生労働科学研究費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).

- (4) 既存添加物の成分規格の設定に関する研究

近年安全性試験 (遺伝毒性試験および反復経口投与毒性試験) が行われ, 有害性を示すおそれのある所見が認められた既存添加物2品目を対象にして, 変異原性を担う成分および発がんプロモーション活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).

- (5) 構造活性相関に基づく食品香料化合物の安全性予測調査

JECFAで安全性評価済みであり遺伝毒性試験結果の文献がある食品香料化合物407品目を対象にして, 3種類のQSARソフトウェアを組み合わせた遺伝毒性予測システムによる毒性予測結果の評価を行った (食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課).

2. 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行い、合成樹脂毎に最適な代替溶媒と試験条件を示した（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) ナイロン製品からの溶出物質に関する研究

ナイロン製品から溶出するモノマーとアミン類の分析法を検討し、市販ナイロン製器具類の調査を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(3) ゴム製乳首等のニトロソアミン類に関する研究

ゴム乳首等中のニトロソアミン類のGC/MSを用いた試験法を開発するとともに、前駆体である第二級アミン類のLC/MSによる試験法も検討した。これらを用いて市販乳首等の調査を行った（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

(4) 洗浄剤に関する研究

市場に流通する洗浄剤について、洗浄剤の種類、成分、それらの安全性、製品中の重金属及びヒ素含有量、使用実態の変化などについて調査を行った（厚生労働科学研究費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

食品衛生管理部

部 長 山 本 茂 貴

概 要

平成20年度は、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進展させ，7) 食品のバイオテロに関する研究を新たに始めた。業務関連では貝毒検査の精度管理，乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に規定する乳の殺菌条件に関する調査，ノロウイルスの不活化条件に関する調査を行った。また，保健医療科学院において開催された食肉衛生検査コース，食品衛生管理コース，食品衛生監視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「毒性学（基礎）」において，「天然毒」の講義を担当した。

人事面では，賃金職員としてエトガ中川路子氏，加藤光徳氏，派遣職員として3名を採用した。協力研究員として北村勝博士，影山亜紀子博士，梶川揚申博士を受け入れ，その他，岡山県や大学から研究生7名，実習生3名を受け入れた。

海外出張では，山本茂貴部長は，2008.10.6-12に米国・ハワイ州コナのハワイ州立エネルギー研究所で輸入食品の安全性に関する研究打ち合わせ会議，2008.10.18-20に中国・上海の上海交通大学で開催された第4回食品安全フォーラムにおいて日本の食品安全行政機構について講演，2008.10.22-25にベトナム・ハノイのハノイ農業大学で輸入食品の安全性に関する研究打ち合わせ会議，引き続きタイ・バンコクに移動し10.30まで鈴木穂高主任研究官と第15回アジア獣医師会に出席，2008.11.1-11.8に米国・ニューオーリンズで開催された第43回UJNR日米会議に五十君室長，衛生微生物部の小西部長，鎌田室長とともに参加，2009.1.28-31にニュージーランドでHACCPの導入状況調査，2009.2.2-6にフランス・パリで開催されたOIEのBSEステータス評価アドホックグループ会議に参加，2008.3.22-25にベトナム・ハノイのハノイ農業大学で輸入食品の安全性に関する研究打ち合わせ会議に参加した。五十君静信室長は，2008.8.30～9.6にオランダ・エドモンドアンジーで開催された第9回国際乳酸菌シンポジウム（LAB9）に参加した。

春日文字室長は，2008.4.27-5.1にマレーシア・クアラルンプールで開催されたWHOによる「食品由来疾病疫学レファレンスグループ(FERB)疾病原因究明タスクフォース会議」に参加，2008.6.25-7.2にオーストラリア・キャンベラ，ホバート並びにシドニーにおいてオーストラリアにおける食中毒調査のための疫学的手法等に関する調査を実施，2008.8.2-8.10に米国・コロンバス開催された第95回国際食品保全学会年次大会で座長を務めるとともにピッツバーグで食品安全のリスク管理に関する調査を行った。2008.8.30-9.7にイギリス・アパディーンで開催された第5回腸管感染症推定に関する国際協力会議に出席及び食品微生物会議2008で座長を務め，またロンドン王立獣医大学で講義を行った。2008.10.20-11.1にインド・ニューデリーで開催された国際食品微生物規格委員会(ICMSF)年次会議並びにICMSF/ILSI-India共催食品安全シンポジウムに参加，2008.11.16-11.23にスイス・ジュネーブで開催されたWHO食品由来疾病被害レファレンスグループ会議に出席した。野田衛室長は，2008.9.21-28に米国における食中毒調査の疫学的手法等に関して，CDC，ジョージア州立公衆衛生研究所(アトランタ市)，ワシントン州立公衆衛生研究所(シアトル市)で調査を行った。また，2009.3.24-29にオランダ・ビルソーベンで開催されたコーデックスCCFH部会の「食品中のウイルス制御」に関する規範作成のための第1回物理的作業部会に出席した。鈴木穂高主任研究官は，2008.10.26-30にタイで開催された第15回アジア獣医師会に山本部長とともに参加した。

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製し、精度管理を行った。

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課の依頼により、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に規定する乳の殺菌条件に関する調査として、乳の殺菌条件に関する情報収集と実験データでの検証を行った。

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20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 食品における信頼度の高い迅速検査法をどのように導入してゆくか検討した。また、カチオン系ビーズを用いた濃縮法を検討した。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 Tris-glycine緩衝液等を用いて種々食品からノロウイルスの回収率を調べた。4. 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。5. 食品における衛生管理手法及びその精度管理に関する研究 検討委員会を組織し、標準法作成方法の方針を決定し、それによって食品由来の食中毒起因細菌及び衛生指標菌の標準試験法の検討を開始した。6. 薬剤耐性食中毒菌に係る解析技術の開発及びサーベイランスシステムの高度化に関する研究 今年度始める新規研究で、生産現場で用いられた抗菌剤による食中毒起因細菌のニューキノロン薬剤耐性獲得をモニターする方法論の検討を開始した。7. リステリアの増殖性に関する研究 リステリアの定常増殖における*tpoN*遺伝子の役割について解析し、活性酸素耐性機構の関与を示した。8. 食中毒の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究 ウエルシュ菌の毒素を食品から直接検出する方法の基礎的検討を行った。9. 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。10. 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 8種類のアフラトキシンB1分解産物の性状を検討した。3. 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を用い、国内産小麦を対象として選別効果を検討した。
- (3) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、1. 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 日本におけるvCJD発生リスクを推計するためのBSEサーベイランス手法について検討した。さらに、BsurvEのポイントについて検討し、30ヶ月齢以上の検査のみでも獲得するポイントにほとんど変化がないことが分かった。2. 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。輸入サラミ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。3. 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の有用性をコラゴ研究により公定法と比較し、検出率、定量値が改善されることを確認した。4. 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 国内外の菌株につき検討を行い、評価した。5. 冷凍食品の安全性確保に関する研究 冷凍流通食品の微生物汚染調査や海外の低温流通食品の規格基準の調査を行い、冷凍流通食品の規格基準見直しのための基礎となる知見を得た。6. 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するとともに、電話調査とインターネット調査の比較を行った。7. 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 リスクアセスメント、リスクマネージメントに必要な科学的情報を習得するために、食品安全ならびに動物衛生分野に勤務する獣医師の情報収集方法や意識を調査した。8. 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、パイエル板の機能について研究した。9. 細菌性食中毒の防止対策に関する

研究 流通時の温度管理(コールドチェーン)による食中毒防止効果による経済的効果を推定した。10. 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究 食品媒介感染経路の占める比率や原因食品を推定する疫学的手法、ならびに広域散发食中毒事例の効率的な調査体制について、海外調査に基づき整理し、わが国での応用について考察した。地方衛生研究所のノロウイルス検査におけるシーケンス検査の導入状況等に関する調査を行うとともにノロウイルス集団事例における食品媒介事例の割合推定を試みた。11. 定量的リスク評価の有効な実践と活用のための数理解析技術の開発に関する研究 カンピロバクターのリスク評価を実践しつつ、データの確率論的处理、不確実性分析、感度分析、用量反応分析等の技術開発を行った。12. 輸入食品の食中毒菌モニタリングプラン策定手法に関する研究 輸入食品中の赤痢菌、腸管出血性大腸菌、カンピロバクター・ジェジュニ/コリ、リステリア・モノサイトゲネスなどの海外及び輸入食品での汚染実態等を検討した。

- (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試みた。
- (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の安全性確保に関する研究 化学的処理による変異と遺伝子組換えによる遺伝子の変異についてゲノム解析により検討した。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 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継続し、組換え微生物の検知法を検討した。3. 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進めた。
- (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 マウスの生理的状況の日周期における変化について、血液生化学値について試験データを収集した。2. 検査機関の信頼性確保に関する研究 外部精度管理試料に添加するオカダ酸(OA)の貝ホモジネート試料への効率良い、かつ有効な添加方法につき、例数は少ないが、その効果が確認できた。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 貝毒等の標準物質の効率的な収集、実用的な標準試料作製のためのシステム構築の検討に関して情報収集を行った。

4. 貝毒の機器分析法及び簡易分析法のバリデーションに関する研究 現行の貝毒試験方法等につき、その確認、検証に関して情報収集、及び検証の実施、また、標準毒の作製に関し情報収集と対策の検討を行った。
- (7) 食品のバイオテロに関する研究として、1. 食品防衛における脆弱性評価手法について検討し、生物学的危害要因について実行可能性を含め検討した。

衛生微生物部

部長 小西 良子

概要

当部の主要業務は、医薬品、医薬部外品、医療用具、食品等に関連する有害微生物およびその産生毒に関する試験研究である。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属し、食品の安心・安全確保に係る業務を精力的に進めている。真菌を含む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始め、検査法および分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等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。特に食品中のカビ毒の試験法に関しては、通知法の妥当性を評価するために、今年度から「カビ毒試験法評価委員会」を設立した。本委員会はカビ毒試験法を対象に、その妥当性を複数の専門委員により評価するシステムである。本年度は、デオキシニパレノールおよびニパレノールの一斉分析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、国際機関の動向に適切に対応していくための科学的根拠を集積している。食品中の食中毒菌や汚染指標菌の検査法は、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、ガイドライン作製等を検討している。

今後は、標準品のない微生物毒素および真菌毒素、標準菌株などを対象にした整備を視野に入れた研究体制も築いていくべき課題である。

人事面では、平成20年6月1日付けで渡辺麻衣子博士を任期付研究員として採用した。平成21年3月31日付けで当部第1室室井正志室長が退職し、同職に平成21年4月1日付けで当部第3室菊池裕主任研究員が任命された。

客員研究員である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、畑尾 史彦 東京大学医学部助教、角田正史北里大学医学部准教授、尾上洋一前神奈川衛生研究所部長とともに、精力的に共同研究を進展させた。

海外出張は、以下の通りである。

平成20年7月27日から7月28日までヨーク大学サウスゲート博士を訪問し、自然免疫機構について討議した(小西)。平成20年7月30日から8月1日にかけて英国のエジンバラで開催されたThe International Endotoxin and Innate Immunity Society, 10th Biennial Meetingに参加し研究発表を行った〔小西, 室井, 大西, 杉山〕。

平成20年8月からの4ヶ月間に米国食品医薬品局 ガルフコースト水産食品研究所での水産食品の危害微生物汚染に関する研究を行った(工藤)。平成20年11月2日から11月7日まで米国ニューオーリンズにて開催されたUnited States-Japan Cooperative Program on Development & Utilization of Natural Resources, Joint Panel on Toxic Microorganisms, 43rd toxic microorganisms joint meetingにパネルメンバーとして参画した(小西, 鎌田)。

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. 平成20年度 食中毒汚染実態調査の検査法に係る調査

平成20年度食品中のカビ毒の分析法にかかる試験検査ツリーナッツ中の総アフラトキシン量の分析法の開発とその妥当性を複数機関コラボラティブスタディにより評価し通知法を作成した。

2. 平成20年度 カビ毒同時試験法開発と分布調査

カビ毒の複合汚染が起きやすい、とうもろこし加工食品を対象にカビ毒の一斉分析法を確立し実態調査を行った。

3. 平成20年度 食品中のカビ毒にかかる試験検査

牛乳加工品中のアフラトキシンM1の分析法を検討するとともにチーズ、ヨーグルトへのカビ毒の移行を測定、暴露評価を行った。

4. 平成20年度 食中毒菌汚染実態調査

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し各地研からの主な食中毒菌汚染実態調査のとりまとめを行った。

5. その他

食品安全委員会専門委員として、カビ毒・自然毒部会専門委員として、総アフラトキシン評価書の作成に参画した〔平成21年3月19日 厚生労働省に通知〕。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。また、参考人として専門委員会に参画した。

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。

研究業績

1. 内毒素に関する研究

(1) 細菌内毒素の活性発現における情報伝達因子の役割に関する研究

MyD88によるNF- κ Bの活性化にはTRAF6の多量体化が必要なくIRAK-1による活性化にはTRAF6の多量体化が必要であることを明らかにした。

(2) エンドトキシンショック発症における血管内皮細胞死の役割に関する研究

これまでの通説とは異なり、蛋白合成を阻害しない条件下でもエンドトキシンによる血管内皮細胞のアポシス誘導が起きることを見出した。

(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。

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

内分泌かく乱物質の感作により恒常性を失った生体が非病原性グラム陽性細菌による感染攻撃に対してどのような影響を受けるのかを作成したin vivoの系を用いて検討した。(地球環境保全等試験研究費)

(6) TLR4シグナル阻害ペプチドを用いた感染認識機構の解析及び敗血症治療薬への応用

エンドトキシン受容体のTLR4の細胞外領域に結合するペプチドがエンドトキシン誘導性NF- κ Bの活性化

を抑制し、またエンドトキシンショックに対しても保護作用を有すことを明らかにした。(文部科学省科学研究費補助金)

(7) リムルス試験を用いたミネラルウォーター類水源における細菌汚染評価法の確立

ミネラルウォーターの水源における細菌汚染状況をリムルス試験によって定量化する方法を確立した。(文部科学省科学研究費補助金)

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を精製し、DNA上の結合部位や他の蛋白質との相互作用を解析した。

(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プロモーターと大腸菌転写因子が結合することを、フィルターバインディングアッセイにより明らかにした。

3. 真菌の生態および制御に関する研究

(1) 医薬品、食品にみる真菌の分布・汚染に関する研究

医薬品、食品から分離される真菌の特性を研究した。

(2) 食品から分離される真菌 DNA塩基配列による同定法に関する研究

*Fusarium*属菌種同定法の開発のために、効率の良いDNA抽出方法を検討した。

(3) 真菌の保存法に関する研究

TSY株の保存・性状確認を行った。現在約800株を保存している。

(4) イヌアレゲンの性状分析を通じてのイヌアレギーのリスク評価とその制御法開発

ヒトと共に生活しているペットの代表としてイヌを選択し、イヌが産生するアレゲンを新たな病原体として位置づけ、そのアレゲン性の評価や制御法を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)

(5) 清涼飲料水中の汚染原因物質に関する研究

消費者の苦情とその原因について解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

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

サルモネラの液卵検査での検査法について、従来法と新しく設定した検査法で差が出るかどうか検討したが、差は見られなかった。従来法と同等以上の感度で、他の食品サルモネラ検査に設定した新しい改良サルモネラ法が液卵にも使用可能であることを検証した。

(2) 腸炎ビブリオの迅速判定法の検討

腸炎ビブリオを迅速に判定できるPCR系を開発した。Positive control templateの開発も行い、数機関での検討を共同で行った。結果は良好であった。

(3) 細菌性食中毒の予防に関する研究

細菌性食中毒の防止対策の分担研究として腸炎ビブリオの国内の二枚貝と鮮魚での汚染を調査した。(厚生労働科学研究費補助金)

(4) 食品における衛生管理手法およびその精度管理に関する研究

食品検体の処理手法の検討を行った。一般に細菌検査には様々な希釈液が指定され使われているが、病原細菌の検出の場合には培養液による希釈が最高の検出感度を引き出すと考えられる。そこで、細菌数検査を行う場合の希釈液として、一般的なものの他、培養液で希釈した場合の細菌数の比較検討を行った。希釈水として、生理食塩水あるいはPBSの場合とBPWあるいはAPWの場合の細菌数の比較検討を行ったが、細菌数には統計的処理を行っても、差は見られなかった。(厚生労働科学研究費補助金分担)

(5) 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究

セレウス菌、ブドウ球菌およびウェルシュ菌とそれら食中毒細菌が産生する毒素を食品から直接検出するための基礎的応用的研究を行った。ウェルシュ菌に関しては毒素産生遺伝子の検出法の検討を行った。ウェルシュ菌食中毒は、毒素産生のウェルシュ菌のみが食中毒の原因となることが知られていることから、毒素産生遺伝子の検出により、食中毒予防につながる検査系を確率ウェルシュ菌食中毒事件で原因食品となることが多い、カレーの材料についてウェルシュ菌が検出できるかについて検討も行った。毒素産生ウェルシュ菌による接種実験を行い、25gあたり数個の毒素産生遺伝子を持ったウェルシュ菌を検出分離できる系を確立した。その検査系により、上記のカレー材料(香辛料および肉)を検討したが、毒素産生性ウェルシュ菌を検出できなかった。(厚生労働科学研究費補助金)

(6) 腸管出血性大腸菌の牛肉を介したリスクに及ぼす要因についての解析

牛肉の保存と調理時における腸管出血性大腸菌の生存の関連性について検討した。(内閣府食品健康影響評価技術研究)

5. 真菌由来の整理活性物質に関する研究

(1) 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

果実類などからカビ毒を減毒させる成分を見だし、その応用を試みた。(文部科学省科学研究費補助金)

(2) 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

カロテノイドを胎児期または乳児期に与え、次世代におけるアレルギー感受性に与える影響を検討した。(文部科学省科学研究費補助金分担)

(3) タイにおけるカビ毒分解酵素の探索と家畜カビ毒疾病防除に関する研究

マイコトキシンを解毒化する新規細菌成分を検索した。(文部科学省科学研究費補助金分担)

(4) カビによる室内空気感染に関する研究

カビとアレルギーとの関連を環境汚染カビの標準機を用いて研究した。(文部科学省科学研究費補助金分担)

(5) カビ毒を含む食品の安全性に関する研究

我が国の食品中のトリコテセン系カビ毒、オクラトキシンA、フモニシンの実態調査、毒性評価、減衰試験を行い、一部について暴露評価を行った。「カビ毒を含む食品の安全性に関する研究」を分担し、小麦等での共汚染が認められるカビ毒のデオキシニバレノールとニバレノールの複合毒性について検討を行った。

6. 新興感染症に関する研究

(1) 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を認識するニワトリ1本鎖抗体(scFv抗体)遺伝子をCHO細胞に導入し、産生した抗体がプリオン蛋白質を認識することを確認した。(文科省原子力研究費分担)

(2) 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

ウシ血液からtotal RNAを調製し、RT-PCR法によるスプライス変異型プリオン蛋白質遺伝子の発現を確認した。(厚生労働省科学研究費補助金分担)

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う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、アガリクス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。

人事のうれしい動きとしては、平成20年12月付けで出水博士が研究員として着任し、第二室も室長1室員1の体制に復帰することが出来た。出水博士の活躍を期待したい。

平成20年度は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事が出来た。

平成20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「フェノール性抗酸化剤をテンプレートとした生活習慣病の予防および治療薬の開発」が本年度から新たに研究費(文部科学省)を獲得し、スタートした。

研究員の受け入れに関しては、宮田直樹博士(名古屋市立大学薬学部教授、前当研究所有機化学部長)が新たに客員研究員となられた。また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20年6月2日～5日にポートランド(米国)および同年11月

8～13日にブラッセル（ベルギー）において開催された日米EU医薬品規制調和専門家会議(ICH)に出席し、「製剤開発」ガイドラインの補遺および「原薬の開発と製造」に関する検討に協力した。

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46回（平成20年4月1日～3日）、第47回（平成20年11月18日～20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20年6月22日～26日ボストン（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、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) 強力なNOドナーの開発を目的としてニトロアクリジン誘導体の設計・合成を行った。さらにDNAに対する光切断活性を明らかにした。（一般研究費，平成11～20年）
- 2) 放射線増感作用を有するtirapazamineのN-オキシド構造に着目して、抗体との結合部位を有するアクリジンN-オキシド誘導体の設計・合成を行った。（文部科学省原子力研究費，平成17～20年）
- 3) エイズウイルス糖鎖構築酵素阻害候補の濃縮された化合物ライブラリーの酵素阻害活性の測定を行った。（厚生労働科学研究費補助金，平成18～20年）
- 4) 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）
- 5) PET合成用固相反応の自動化装置の構築を検討した。（文部科学省原子力研究費，平成18～22年）
- 6) 合成したニトロフラン誘導体を用いて、蛍光誘導体の合成を行った。（一般研究費，平成19～20年）
- 7) 天然アミノ酸から有機化学的手法と電気化学的手法を併せたハイブリット手法により、人工アミノ酸の効

率的合成に成功した。また、合成したアミノ酸とその誘導体は、酸化触媒として機能することを明らかとした。（文部科学省科学研究費補助金，平成19～20年）

- 8) レスベラトロールのラジカル消去活性の向上を目的として5種類のメチル誘導体を設計・合成した。トリメチル体はレスベラトロールと比べて60倍以上のラジカル消去活性を示した。（文部科学省科学研究費補助金，平成20～24年）
- 9) 硫酸転移酵素可視化プローブの開発のためベンジルアルコールを反応点とした種々の誘導体を合成し、その反応性を検討した。（一般研究費，平成19～21年）
- 10) 光アフィニティーラベル化剤として利用されているベンゾフェノンモチーフとした誘導体を合成し、その光学特性を解析した。（一般研究費，平成20～21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毒性について化学的な解析を行った結果、スチルベン骨格の二重結合と4位の水酸基が遺伝毒性の発現に大きく影響していることを明らかにした。（一般研究費，平成12～19年）
- 2) フェナジンおよびそのN-オキシド体の活性酸素毒性について化学的な解析を行った結果、生体内還元物質による一電子還元反応を経て酸素を還元活性化することがわかった。また嫌氣的条件下では、N-オキシド体はヒドロキシルラジカルを発生することを明らかにした。（一般研究費，平成14～19年）
- 3) マジックマッシュルーム中に含まれるシロシングルクロン酸抱合体を酵素法によって合成した。また、シロシンはヒトUGT1A8および1A9によって抱合化されることを明らかにし、速度論的パラメーターを算出した。（厚生労働科学研究費補助金，平成14～21年）
- 4) 2D-QSAR法を用いて違法ドラッグの活性予測法を行った。（厚生労働科学研究費補助金，平成18～20年）
- 5) シロシングルクロン酸抱合体に関して、NMRによる解析を行い、その結合位置を明らかにした。（一般研究費，平成20～21年）
- 6) MDMA錠剤のプロファイリングに関してATR-IRの有効性を調査した。（一般研究費，平成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) 天然カテキンの立体構造を化学的に固定化した平面型カテキンについて細胞増殖抑制作用の詳細な解析を行った結果、アポトーシスの誘導が関与していることを明らかにした。（一般研究費，平成17～21年）
- 2) 分子設計したノンセコステロイド型リガンドの合成を行い、その転写活性の評価を行った。高活性なノン

セコステロイド型リガンドYR301を開発した。さらにリガンドとレセプターの複合体のX線構造解析に成功した。(文部科学省科学研究費補助金, 平成19~20年)

3) コンフォメーション病治療薬の創製を目的としてアミロイド産生酵素である β -セクレターゼの阻害剤の設計と合成を行った。(一般研究費, 平成20~21年)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

1) 製剤開発研究の我が国の実体に即したBaselineとしての取り組みに関するモック案を精密化した。(厚生労働科学研究費補助金, 平成18~20年)

2) First-in-man試験に用いる治験薬の製造・品質管理の現状を調査した(厚生労働科学研究費補助金, 平成19~21年)

以上の研究は、中西聡美(慶應義塾大学薬学部:増野匡彦教授), 今井耕平(芝浦工業大学工学部:中村朝夫教授), 金子文也, 岩井すみれ,(日本大学生物資源科学部:奥忠武教授), 佐野嘉一, 山縣奈々子(東京薬科大学生命科学部:井上英史教授)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。Drug Information Association 44th Annual Meeting, Boston, USA (2008.6), 第61回日本酸化ストレス学会学術集会, 京都(2008.6), 第8回AOB (Antioxidant Biofactor)研究会, 東京(2008.6), 第18回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 名古屋(2008.6), 第45回化学関連支部合同九州大会, 北九州(2008.7), 30th European Peptide Symposium, Helsinki, Finland(2008.8), 第45回ペプチド討論会, 東京(2008.9), 第25回有機合成化学セミナー, 熊本(2008.9), 日本分析化学会第57年会, 福岡(2008.9), 第3回バイオ関連化学合同シンポジウム, 東京(2008.9), 第52回日本薬学会関東支部大会, 千葉(2008.10), 第47回電子スピンスイエンズ学会年会(SEST2008), 福岡(2008.10), XIV Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International, Beijing, China, (2008.10), 第27回メディシナルケミストリーシンポジウム, 大阪(2008.10), 第34回反応と合成の進歩シンポジウム, 京都(2008.11), 第41回酸化反応討論会, 福岡(2008.11), 15th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), Indianapolis, USA, (2008.11), 第25回日本薬学会九州支部大会, 宮崎(2008.12), 日本薬学会第5回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京(2008.12), 日本環境変異原学会第37回大会, 沖縄(2008.12), 第23回日本酸化ストレス学会関東支部会, 横浜(2008.12), 第20回ビタミンE研究会, 奈良(2009.1), 日本薬学会第129年会, 京都(2009.3) また論文及び総説・解説の発表としては, Chem.

Pharm. Bull., Acta Crystallogr. F, Org. Lett., Curr. Top. Med. Chem., J. Med. Chem., Peptide Science 2008, Peptide 2008, Chem. Res. Toxicol., J. Neurochem, Food Chem. Toxicol., Chem. Commun. PHAM TECH JAPAN及び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 内藤 幹彦
前部長 澤田 純一

概要

研究業務として、昨年度に引き続き、2つの大課題、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、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。

薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究では、引き続き所内プロジェクト「薬物応答予測プロジェクト」チームの中核となり、5種の抗がん剤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担当した。これまでに、約80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い、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を蓄積している。

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の詳細を明らかとし、今後の創薬・安全性評価への応用において重要な研究成果を得ている。

人事面では、17年の長きにわたり、部長として生化学・細胞生物学、免疫毒性学、薬理遺伝学研究の分野で貢献された澤田純一部長が平成21年3月に定年退官された。長きにわたるご活躍に深く感謝申し上げる。代わって、平成21年4月より内藤幹彦部長が、東京大学より着任した。また同月、斎藤嘉朗第二室長は、医薬安全科学部第三室長に配置換えとなった。前川京子主任研究官は、平成20年9月より米国カリフォルニア大学サンディエゴ校に、シトクロムP450タンパク質の立体構造解析研究のため留学し、平成21年3月に帰国した。同氏は引き続き、半年の予定で同校でのシトクロムP450タンパク質の物理化学的解析のため、再渡米した。

外国出張については、斎藤嘉朗室長および佐井君江主任研究官が第15回国際薬物動態学会北米大会(平成20年10月12日~18日, アメリカ・サンディエゴ)にて研究

発表を行った。

その他、食品安全委員会の遺伝子組換え食品等専門調査会、新開発食品専門調査会ワーキンググループ、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. 薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究

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) 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35種の遺伝子を対象に、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。さらに検出した遺伝子多型情報を基に、ハプロタイプ解析を行った。

b) 機能低下を伴うCYP2C9の遺伝子多型3種を対象に、プローブ化合物に対する酵素活性の阻害影響解析を、約15種の基質を用いて行い、基質及び多型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体外排出に関わる数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) CYP3A4の2種の遺伝子多型に関し、イリノテカンを基質として機能影響をインビトロで明らかとした。薬物トランスポーター ABCC4等の遺伝子につき、日本人における有用多型のタイピング系を開発した。薬物トランスポーターを対象に、機能変化を有する有用多型の一覧を作成した(政策創薬総合研究事業)。

3) インシリコ解析で、4種の薬物トランスポーター及び転写因子のマイクロRNA結合推定領域に、遺伝子多型が存在することを明らかにし、機能解析実験を開始した(文部科学省科学研究費)。

4) 重症薬疹(スティーブンス・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、主として発症患者検体の遺伝子多型解析を行い、有意に相関するHLA型を2種同定した(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生産

に最重要の肝の膜トランスポーター ABCA1に着目し、ラット肝臓型プロモーター活性制御でのSREBP2の役割を解析するとともに、肝型・末梢型による二重制御の機構をスタチン・胆汁酸吸着樹脂投与ラット肝で示した(政策創薬総合研究事業)。

2) 相互作用タンパク質GEFによるRhoAの活性化により、ABCA1発現が安定化し、HDL形成を促進することを明らかにした(政策創薬総合研究事業)。

3) 神経細胞の実験系の構築と、細胞体における膜輸送担体の発現について解析した(文部科学省科学研究費)。

4) 核内受容体選択的モジュレーター機能発現に関する研究の一環として、サブタイプ選択的LXRリガンドの機能発現に関わるドメインをLXR α ・LXR β キメラ受容体を調製して同定した。また細胞選択的にLXR標的遺伝子発現を促進するRXR合成アゴニストにつき、LXR/RXRヘテロダイマー選択性に基づく作用機序を明らかにした(文部科学省科学研究費)。

5) HDL形成を制御するタンパク質の異化により、新しい機能ドメインを有した分解産物が産生されることを明らかにした(一般研究費)。

6) 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肺サーファクタント脂質を用いた多層カーボンナノチューブの分散方法と、マクロファージでの炎症性サイトカイン産生への影響を検討した(厚生科学研究費補助金)。

代謝生化学部

部長 手島 玲子

概要

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行くこと、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っているが、平成20年度、当部において、具体的には、以下の6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及び遺伝子組換え食品の定性、定量検査法に関する研究、(v)天然有害化学物質に関する研究、(vi)食物成分とその変質物に関する研究及び特定原材料等のアレルギーの検査法に関する研究である。

人事面では、松山大学薬学部、好村守生助教、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、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前年度に引き続き受け入れた。また、平成21年4月1日付けで、中村公亮博士、中村厚博士を研究助手として、坂田こずえ氏を研究補助員として採用した。

外国出張は、以下の通りである。手島部長は、(平成20年9月24日～28日) 12th International Paul-Ehrlich-Seminarでアレルギーの標準化に関する招待講演を行うためドイツ・フランクフルトに出張し、同部長は(平成21年4月26日～30日) WHO/IPCS 免疫毒性ガイダンス作成グループ会合への参加並びに討論を行うため、オランダ・ビルトーベンに出張した。穂山浩室長(平成20年6月23日～6月28日)は1st global conference on GMO analysisで研究成果発表のため、イタリア・コモに出張した。また同室長(平成20年9月7日～9月10日)は、Katsart UniversityのInstitute of Food Research and Product Development (IFRPD)の国際シンポジウムの招待講演でタイ・バンコクに出張し、同室長(平成20年9月16日～9月21日)は第122回AOACインターナショナル年会のシンポジウムの招待講演のため、米国・ダラスに出張した。また同室長(平成21年3月7日～3月13日)は第30回CCMASにおける参加及び情報収集でハンガリー・バラトナマディに出張した。近藤一成主任研究官は、35th FACSS, the Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies conferenceで研究成果発表を行うため、米国のレノ(平成20年9月28日から10月2日)へ出張した。中村亮介主任研究官は、OECD-EOGRS(拡張世代生殖毒性研究テストガイドライン) 専門家会合(平成20年10月14日～18日)への参加のためフランス・パリに出張した。酒井信夫主任研究官は第122回AOACインターナショナル年会で研究成果発表のため、米国・ダラスに出張した(平成20年9月21日～9月24日)。

業務成績

1. 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、魚肉すり身等の食品原材料及びいわゆる健康食品に含まれるエビ・カニに関する実態調査を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課)。
2. 遺伝子組換え食品検査法の外部精度管理のため、複数機関による安全性未審査DAS59132トウモロコシのリアルタイムPCR並びにBtトウモロコシの定性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)。
3. 安全性未承認GM食品監視対策(1)未承認カナダ産

GMナタネの検知法の開発、(2)GMトマトの検知法の開発検討を実施した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課)。

4. 保健医療科学院食品衛生管理コース(平成20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並びに表示部会(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)、農林物資規格調査会(農林水産省)、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) 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)のアレルゲンデータの整備、モチーフ探索法のバリデーションを行い、エピトープ情報の追加も行った(厚生労働科学研究費)。(b)GFP導入遺伝子組換えニワトリ肉のアレルゲノーム解析を実施し、既存並びに新しいアレルゲン1種を同定した。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エピトープ部位の同定を行うため変異体の作成を行い、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の結晶化を行い、X線回折による立体構造の解析を行った(一般試験研究費)。(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、また惹起の評価のための抗原特異的IgE抗体の測定に用いる新規産生タンパク質アレルゲンチップの開発並びに好塩基球細胞の開発を行った(食品健康影響評価技術研究委託・内閣府食品安全委員会)。
- 2) 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、骨髄由来幹細胞並びに消化管免疫細胞の培養並びに分化条件の検討を行った（特別研究費）。

- 3) 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変異部遺伝子を単離し、マウスIgEの定常部遺伝子と融合させ、哺乳動物培養細胞に発現させて、その抗原特異性を確認した（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ると同時に、動物実験に供し、体内での動態を解析した（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) 「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、分化および形態維持における細胞骨格の重要性に関する検討を行った（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及び遺伝子組換え食品の定性、定量検査法に関する研究

- 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（文科省科学研究費）。
- 2) 「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)リアルタイムPCRアレイ分析法を利用した遺伝子組換え食品推定法の開発、(b)遺伝子組換え魚の検出法の開発、(c)未知配列の組換え食品の配列解析法の検討である。
- 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」（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・生物に関する開発の実用化の動向を調査し、検知法の確立を検討した。
- 4) 「食品衛生法における遺伝子組換え食品等の表示のあり方に関する研究」（厚生労働科学研究費）の一環で、スタック系統GM食品へ対応した検査体制の検査法の確立と検証を行った。また、各国の組換え食品の表示

について調査を行い、表示のあり方についての検討を行った。

5. 天然有害化学物質に関する研究

- 1) 「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）。
- 2) 「特異な脂肪酸の神経細胞のプログラム細胞死に関する研究」においてキノコ由来の特異な脂肪酸の神経細胞死の作用機構について検討し、これまでとは異なるアポトーシス経路で細胞死することが分かった（文科省科学研究費）。

6. 食品成分とその変質物に関する研究及び特定原材料等のアレルゲンの検査法に関する研究

- 1) 「アレルギー疾患の発症・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）。
- 3) 「科学的知見に基づく食品表示に関する研究」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)アレルギー物質を含む食品として新たに特定原材料に指定されたえび・かにの定性検査法について多機関バリデーションによる検証を行った。(b)キウイフルーツ、バナナELISA法の確立を検討した。
- 4) 「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、2次元HPLCシステムを用いた食物アレルゲンの新規分析法を確立した（文部科学省科学研究費）。

R | 管理業務

平成20年度放射線業務従事者91名、取扱等業務従事者11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20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の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「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20年6月1日付で天沼喜美子第一室室長が採用された。また、平成20年7月1日付で窪田邦宏主任研究官が、第二室長に昇任した。平成21年3月31日付で芦澤一英第一室主任研究官が退職した。

海外出張は、以下のとおりである。森川部長は、第24回国際薬剤疫学会（デンマーク・コペンハーゲン、平成20年8月16日～20日）に出席した。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（フィンランド・ヘルシンキ、平成20年4月6日～13日；スイス・ジュネーブ、平成20年11月9日～15日）、第15回及び第16回国連GHS小委員会（スイス・ジュネーブ、平成20年7月7日～12日及び平成20年12月9日～14日）、第1回日中韓GHS専門家会合（ソウル・韓国、平成20年8月31日～9月1日）に出席した。天沼室長は、英国医薬品医療機器庁での医薬品安全性情報に関する会合（英国ロンドン：平成21年1月27日）、英国医薬品安全性研究ユニットでの研修（英国サザンプトン：平成21年1月28日～30日）に出席した。窪田室長は、米国・オハイオで開催された第95回国際食品保全学会総会（平成20年8月3日～6日）において日本における胃腸炎疾患被害実態に関し発表した。また、英国・アバディーンで開催された第5回胃腸炎疾患被害実態研究国際協力会議（平成20年8月31日）ならびに食品微生物2008学術集会（平成20年9月1日～4日）に参加し、胃腸炎疾患被害実態研究に関する情報交換を行った。登田技官は、米国・ホノルルで開催された第4回環太平洋農薬科学会議（平成20年6月1日～5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) 米国FDA, EU EMEA, WHOなどの海外の規制機関

から発行される医薬品に関する安全性情報を収集し、「医薬品安全性情報」として隔週で発行すると共にホームページに掲載した。また、海外の臨床系学術雑誌から医薬品の安全性に関する重要な論文を収集して検討し、隔週で行政や国立病院などの関連部署に情報を提供した。海外で新たに発生した医薬品に関する安全性問題や新たな規制・政策に伴う課題については、随時根拠となるエビデンスを調査し、情報提供を行った。

2. 食品の安全性情報に関する業務

1) 食品の安全性に関わる国際機関（WHO, FAO, コーデックス委員会, IARC等）や各国担当機関（EUのDG-SANCOやEFSA, 米国FDA, 英国FSA, カナダ保健省その他）の最新情報、規制情報、評価情報等、及び主要な学術雑誌を調査し、重要な情報を要約した「食品安全情報」（隔週刊）を定期的に発行した。また、国内外で新たに生じた食品安全上の課題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、関連機関における情報共有をはかった。「食品の安全性に関する情報」webサイトを作成し、調査した情報を提供した。

3. 化学物質の安全性に関する国際協力

1) 国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)の作成

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、9の評価文書（1,3-Butadiene, N-Nitrosodimethylamine, Carbon disulfide, 4-Chloroaniline, Ethylene oxide, Manganese and its compounds: Environmental aspects, Tin and inorganic tin compounds, 2,4,6-Tribromophenol and other simple brominated phenols, Heptachlor）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

9物質（1,4-Dioxane, Benzotrifluoride, Chloroprene, 1,1-Dimethylhydrazine, Dimethyl sulfate, Propylene oxide, Cycloheximide, 3-Chloro-1,2-propanediol, 1,3-Dichloro-2-propanol）についてICSC英語原案（新規あるいは更新）を作成あるいは追加改訂し、内5物質が最終化された。また、新規43物質ならびに更新34物質（計77物質）のICSCを日本語に翻訳し、webサイトで提供した。加えて約100のICSCについて専門用語を修正整備した。フィンランドのヘルシンキ（平成20年4月）ならびにスイスのジュネーブ（平成20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第15回（平成20年7月）および第16回GHS小委員会（平成20年12月）に、また、韓国のソウルで開催された第1回（平成20年9月）および東京で開催された第2回日中韓GHS専門家会合（平成21年3月）に森田健室長が出席した。また、GHS分類JIS原案作成、GHS分類マニュアル作成ならびに労働安全衛生法および化管法関連化学物質のGHS分類を支援した。

4) 国際的化学品評価文書の翻訳

2つのEUリスク評価書（Musk ketone, Sodium hydroxide）および4つのNTP-CERHRモノグラフ（1-Bromopropane, 2-Bromopropane, Ethylene glycol, Propylene glycol）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212冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は141タイトル、管理している単行本は13,698冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から254件の依頼を受け、外部へ1,116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20年、第126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、規制情報及び国際的学術雑誌からの論文情報を調査・収集、解析・評価し、「医薬品安全性情報」を26報（総ページ数684ページ、規制機関情報240件、文献情報35件）を発行すると共に、海外規制機関や国際機関の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、エリスロポエチン製剤の癌患者への使用による死亡率上昇や癌の進行、禁煙補助薬Vareniclineによる自殺念慮などの精神神経系症状、複数の免疫抑制薬による進行性多巣性白質脳症の発症、小児用OTC 咳止め・かぜ薬の安全性問題、ヘパリン製剤への不純物混入、喘息吸入薬と有害事象などがあり、これらについてはさらに詳細な調査を行

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

現在、世界で唯一公開されている米国FDAの大規模副作用報告データベースAdverse Event Reporting System 12年分(1997～2008 3rdQTR; 報告数約280万件2,154,247症例)を用いて、抗精神病薬として定型抗精神病薬2種、非定型抗精神病薬5種、また、抗パーキンソン治療薬として麦角系ドパミン作動薬、また、循環器領域、内分泌領域、眼科領域における医薬品の有害事象を解析した。また、併用による医薬品の有害事象の解析として、抗精神病薬、及び抗HIV治療薬の解析を行った（政策創薬総合研究事業）。

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：中国産乳及び乳製品のメラミン汚染、米国におけるトマト／ハラペーニョ唐辛子／セラーノ唐辛子のサルモネラ汚染、米国におけるピーナッツおよびピーナッツ製品のサルモネラ汚染等）。食中毒事件調査結果詳細データベース、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について、情報の追加・更新を行った。

2) 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

a) 国内外の原因不明食中毒事例を調査し、原因解明のための各国関係機関の対応、分析対象品目、原因物質による発症時間の差などについて分析した。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) 中国における乳および乳製品のメラミン汚染に関する情報、及び国内外のヒスタミン食中毒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いより効率的かつ効

果的な輸入食品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/原産国における農薬及び動物用医薬品の使用状況や検出状況を調査・分析した。またわが国の輸入食品モニタリング検査における違反状況や検出状況について、ポジティブリスト制施行前後における傾向の変化を分析した。(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。

- 4) 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) のリスク評価最終版で引用されている文献の収集・調査を平成20年5月に行った。さらに、平成11年度の厚生科学研究「クローン技術を利用した動物性食品の安全性について」の報告書および平成11～13年度クローン牛利用緊急調査事業「クローン牛の生産物性状調査事業」の報告書で引用されている文献の収集・調査を平成20年6月に行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。

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
ICSCを利用したGHS簡易分類法による化学物質分類結果と専門的見解も考慮したGHS分類結果とを比較検討し、その有用性を確認した。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) 化学物質管理における世界戦略へ対応するための法規制等基盤整備に関する調査研究
国連GHS分類において妥当性評価の鍵となる毒性試験に関連した国連危険物輸送勧告ならびにOECD試験ガイドラインの翻訳を行った(厚生労働科学研究費)。
- 3) 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、トリプタミン類5物質(4-アセトキシ-N,N-ジイソプロピルトリプタミン, N-イソプロピル-N-メチルトリプタミン, N-イソプロピル-5-メトキシ-N-メチルトリプタミン, N,N-ジイソプロピルトリプタミン, N,N-ジエチル-5-メトキシトリプタミン)、フェンタミン類2物質(2-(4-エチル-2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン, 2-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン)、およびサルビノリンA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)。
- 4) 化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究

大規模化学災害等への対応に関する最新情報の調査、及び「健康危機管理関連情報webページ」掲載情報の追加・更新を行った。また、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。「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。

- 5) 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)作業部会による化学テロ対策のための優先化学物質選定基準で提示されているマトリックスの有用性について検討すると共に、選定基準のサブ項目及び候補物質について検討を行った(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

当部の研究業務目標は医薬品の適正使用に資する研究で、重篤副作用の遺伝子バイオマーカー探索研究について、今後数年にわたる当部の柱として実施することを目指し、平成20年度は特に、その予算的措置、並びに研究員確保の面で基盤整備が構築できた年度であった。

平成20年度に行った主要な研究は次の6項目である。重症薬疹と遺伝子マーカーに関する研究ではステーブンス・ジョンソン症候群(SJS)あるいは中毒性表皮壊死融解症(TEN)を発症した患者からDNA及び診察情報を集積し、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及び関連解析を行った。医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究では、抗がん剤による副作用の発現に影響を与える患者背景因子の探索およびP-糖蛋白質の発現量の個人差に影響を与える遺伝子多型の探索を、審議参加に関する遵守事項の運用上の課題に関する研究では、国内の奨学寄附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、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・血漿中の生体成分等のバイオマーカーとの関連解析を行った。日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究では、日中韓の3民族における臨床薬物動態試験に関するデータを収集し、民族差が生じる要因について検討を加えた。

人事面では、鹿庭なほ子第三室長は平成21年3月31日

付けで定年退官し、平成21年4月1日付けで当部研究員として再任用された。齋藤嘉朗機能生化学部第二室長は平成21年4月1日付けで当部第三室長に就任した。齋藤充生主任研究官は平成21年3月31日付けで厚生労働省医薬食品局安全対策課長補佐へ出向となり、(独)医薬品医療機器総合機構生物系審査第二部の東雄一郎氏は平成21年4月1日付けで第一室研究員として採用された。瀬川勝智博士は平成21年3月31日付けで研究補助員を退職し、平成21年4月1日付けで非常勤職員の身分で研究助手として採用された。宮本晃子博士は平成20年9月1日付けで、また、小泉朋子氏は平成20年11月1日付けで研究補助員として採用された。

海外出張としては、長谷川隆一部長は欧州トキシコロジー学会(平成20年10月、ギリシャ)に出席し、また、頭金正博第二室長、鹿庭なほ子第三室長、黒瀬光一主任研究官は国際薬物動態学会(平成20年10月、米国)に出席し、それぞれ研究成果を発表した。林譲第四室長はISOのTC/69分科会(平成20年10月、中国)にプロジェクトリーダーとして出席し、ISO規格118433-7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「副作用症例の生体試料バイオバンクシステム構築に向けた基盤整備研究」、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「医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究」および「薬事・食品衛生審議会における「審議参加に関する遵守事項」の運用上の課題に関する研究」、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、さらにJST-CREST「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」及び文部科学省「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」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。また、昨年度より、ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループに参加し、品質に問題があると指摘されているジェネリック医薬品の品質確保に関する検討を行った。

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 7 (測定方法の検出能力)の提案と作成

ISO 11843の第7部Methodology based on stochastic properties of instrumental noise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. FUMI理論を用いた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実践アルゴリズムを研究開発している。

6. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

医薬品名称委員会及び医薬品名称専門協議と連携し、有機化学部と共同で日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発を行った。

研究業績

1. 医薬品の安全性情報の解析に関する研究

a) 有害事象の発症に関連した患者背景因子に関する薬剤疫学的解析

血管新生阻害作用を有する抗がん剤であるベバシズマブについて、レセプトデータを用いて有害事象に関連するデータ集積を行い、有害事象の発症と関連する患者背景因子を探索する調査方法を確立した。

b) 医療用医薬品添付文書に対する医師、薬剤師及び製薬企業の意識比較解析

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、医師、薬剤師及び製薬企業に対して、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結果、添付文書の利用者である医師、薬剤師と提供者

である製薬企業との間で、主に薬物相互作用に関する情報提供のあり方に対する認識が異なることが示唆された。

c) 副作用症例報告の解析及び注意喚起の方法に関する研究

現時点での日本の安全対策は制度面では欧米に遜色ない水準にあると考えられるものの、審査業務との連携として、承認審査段階からの安全対策が必要であり、ライフサイクルを通じた安全性監視活動、市販後調査スタッフの審査チームへの参画などが必要と考えられた。また、副作用症例報告への対応として、副作用症例報告の調査分析、データマイニング手法の活用、頻度情報と薬剤疫学的手法の導入、予測予防型安全対策への強化が必要と考えられた。さらに、人的資源の質、量の両面での充実、医療従事者や患者への情報提供、海外との連携も必要と考えられた。

d) 一般用総合感冒薬の配合剤成分間同士の薬物相互作用の可能性に関する調査研究

一般用医薬品は医療用医薬品と異なり、配合剤として使用されることが多く、その代表としてかぜ薬が挙げられる。そこで、かぜ薬を対象に配合成分の代謝経路を調査することで成分間の相互作用の可能性について検討した。その結果、解熱鎮痛薬の代謝にはグルクロン酸転移酵素、抗ヒスタミン薬及び鎮咳薬の代謝にはCYP2D6が重複して関与していることが明らかとなった。

e) 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について、4医療機関を対象に電子カルテ等の病院情報システムを用いて、全てのスタチン系薬剤服用患者での処方状況と横紋筋融解症の指標であるクレアチンキナーゼ値および腎機能に関する臨床検査値、年齢、性別などについての情報を収集し、横紋筋融解症の発症に影響を与える要因を解析するためのパイロット調査を行った。

f) 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

(株)日本医療データセンターの複数健保組合(約64万人)のレセプトデータより、結腸・直腸・大腸がん患者での投薬と併発症、スタチン系薬剤使用者の横紋筋融解症関連検査実施状況、医療用医薬品の銘柄別販売金額等の情報を入手し、解析を実施した。

g) 日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究

日中韓の3民族およびコケージアン民族における臨床薬物動態試験データを広範囲に収集し、各民族での

薬物動態を比較した。民族差が見られた医薬品については、民族差を生じる要因について考察を加えた。また、東アジア諸国での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) *MDR1* 遺伝子の発現に対する転写調節領域の遺伝子多型の影響

MDR1 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ると考えられる。そこで、*MDR1* の5' - 上流領域に存在している遺伝子多型が、*MDR1* の発現量の変化に及ぼす影響を、変異導入レポータープラスミドを作成し、レポータージーンアッセイ法により検討した。-1211 T>C多型は低酸素応答誘導に何らかの影響を及ぼす可能性が推測されたが、検討の結果、当該多型はこの誘導に対して影響を与えなかった。一方、-1459G>A多型は東アジア人において25%と高頻度で存在している。転写因子の結合を予測するデータベースでこの周囲の配列を検索すると、転写因子GATAファミリーが結合する可能性が示唆された。そこで、この多型のbasal転写活性への影響を、4種類の細胞株を用いて影響を検討したが、多型による影響は認められなかった。

b) 甲状腺ホルモン受容体を介したヒト*MDR1* 遺伝子の発現誘導機構

甲状腺ホルモンレセプター TRによる*MDR1* の発現誘導には、*MDR1* 上流-7.9 kb ~ -7.8kbに位置する2つのTR結合クラスターに加えて、さらに下流の数百bpの領域が必須であることを、腸上皮モデル細胞であるCaco-2細胞を用いたreporter gene assayを行い、明らかにした。また、Caco-2細胞の核抽出液を用いてゲルシフトアッセイを行ったところ、この領域に結合する核蛋白質が認められた。

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ゲムシタビンの薬物動態解析

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、ゲムシタビ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、ゲムシタビン投与後に重篤な骨髄抑制を経験した症例3例について、CDA遺伝子多型、薬物動態、血漿中CDA活性を測定し、2例は*CDA*3*をホモ接合体で有するためにCDA活性が著しく低下したことが原因であること、残る1例はCDA活性の低下が関与していないこと、を確認した。

b) 日本人がん患者におけるオキサリプラチンの薬理ゲノム学

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。オキサリプラチン服用後の血液毒性、アレルギー反応、知覚神経毒性について、*GST*遺伝子の多型との関連を解析した。

c) パクリタキセル、カルボプラチン併用投与患者のメタボノミクス解析

パクリタキセル、カルボプラチン併用投与患者で、グレード4以上の好中球減少症を発症した患者と好中球減少症を経験しなかった患者の血漿中の生体成分をLC/TOF-MSで測定し、両薬併用時の重篤な骨髄抑制を予測するバイオマーカーの探索（メタボノミクス）を行った。

d) その他の抗がん剤の薬理ゲノム学研究

イリノテカンについては、トランスポーターと薬物動態や副作用との関連を多変量解析的アプローチで検討を行った。セツキシマブの薬理ゲノム学を実施するためのプロトコールを作成、倫理委員会の承認を得ると共に、症例の集積を開始した。5-FUについても、引き続き副作用・効果と代謝関連の遺伝子多型との関連を検討した。

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

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死(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20年度は引き続き、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行った。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*5801を有していることが確認され、Pharmacogenomicsに論文を発表した。また、DNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析では、原因医薬品別に解析を行うと、SJS/TENの発症と相関するSNPが検出された。

b) 副作用症例の生体試料バイオバンクシステム構築に向けた基盤整備研究

複数の重篤副作用を対象とした新規生体試料バイオ

バンクを構築するためには、全国の医療機関において患者の生体試料と診療情報を取得できる制度を設立すると共に、それを実施・維持する事業費が必要であると結論した。

c) 抗うつ薬SSRI (serotonin selective reuptake inhibitor) の薬剤応答性の指標となる遺伝子マーカーの探索

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事を目的としている。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うことに加えて、集積した症例の一部である150例の検体を用いて、網羅的遺伝子多型解析および関連解析を行った。関連性の有無は、「リスクアレルの個数」と「副作用の発現割合」との間に減少または増加傾向が有るか否かをCochran-Armitage testにより検定し、p値の確率点-確率点プロット(QQ-plot)によって有意水準を設定し、統計的に有意なSNPを同定した。「性機能障害有り、無し」「嘔気有り、無し」、「投与5~6週時点で有効性有り、無し」で行った関連解析の結果、いずれも有意なSNPsが検出された。

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) インフルエンザ大流行の早期発見のアルゴリズム

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ることを利用し、FUMI理論を用いてインフルエンザ大流行の早期発見のモデルシミュレーションを関東近辺の薬局データに基づいて行った。

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

三体項まで考慮したFMO3(Fragment Molecular Orbital 3)法の開発を行い、FMO法プログラムABINIT-MPXへ実装し、生体系における溶媒分子(水分子やカウンターイオン)を考慮した高精度計算を可能にした。

c) イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発

文部科学省「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトでバイオ分子相互作用シミュレーターの研究開発を行った。

d) 所内基盤ネットワークシステムの維持管理

昨年度構築した、国立医薬品食品衛生研究所ネットワーク(NIHS-NET)システムの維持管理を行った。また、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュ

リティ強化のための対策を行った。

e) 薬局情報に基づくインフルエンザと風邪の流行状況の観測

調剤薬局における風邪薬と抗インフルエンザ薬の販売量から、関東エリアの風邪とインフルエンザの感染状況をリアルタイムで追跡するシステムを構築する研究を行った。

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

Perfluoroalkylcarboxylic acid (PFAC)やperfluoroalkyl-sulfonic acid (PFAS)類について、その毒性情報を収集し整理すると共に、最新の安全性評価手法に関する研究として、新規の不確実係数 (Uncertainty Factor: UF) を提案した。新規UFを提案するために、最も適切な実験的実データを用いて確率論的アプローチによる計算を実施した。その結果から、2主要素 (種差とヒトのばらつき)に対応するUFとしては、各々の要素の中央値と幾何標準偏差値を用いた計算により、掛け合わせ後の分布の95%タイル値を用いるのが適切であると考えられた。

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

安全性評価手法の原則案と解説を作成した。その中に種差及びヒトのばらつきに関して最新の実験データを適用したこと、確率論的アプローチを導入したこと、ベンチマークドースアプローチを採用したこと、UF分割手法をそれぞれの不確実係数に適用したこと、遺伝毒性試験が不十分な場合に効果的な遺伝毒性試験の実施指示を採用したこと、最終的に総合的再評価の実施を取り入れたことの6点が科学的根拠に基づいた新規性の高い点である。

7. その他の研究

a) 企業からの資金提供と利益相反に関する学部、教授、審議会委員へのアンケート調査及び欧米における利益相反の取り扱いに関する研究

国内での奨学寄附金等の管理の実態及び利益相反への影響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審議会委員に対して、アンケート調査を実施した他、医師・薬剤師に対して産学連携活動と利益相反に関するアンケート調査を実施した。また、海外規制当局及び業界団体から関連情報の収集・解析を行った。

b) 産学連携活動に対する医師及び薬剤師の意識調査に関する研究

医学研究のための産学連携活動については、医師では50.6%、薬剤師では35.3%が是非必要、企業から大

学などへの奨学寄附金の必要性については、医師では44.4%、薬剤師では18.0%が是非必要と回答し、全般に、産学連携活動については、医師の方が受容する回答が多く、実際の産学連携活動の経験等を反映している可能性が考えられた。

c) 周産期母子の薬物治療の安全性

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20年度は、アムロジピンの定量法を完成させるとともに、生育医療センターよりアムロジピン等の薬物を服用した授乳婦及びその乳児の生体試料の受け入れを開始した。

安全性生物試験研究センター

安全性生物試験研究センター長
井上 達

試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連 (麻薬・劇毒物等を含む関連物質の安全性評価、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・改良やリスク管理に関連する諸課題によって構成されている。

医薬品関連については、安全センターは平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構の審査担当各部門の事前審査等に、過去5年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLPの審査は、医薬品GLPと、医療機器GLPとで別々に審査が行われている。こうした中で医薬品のそれは、著しく内容の普及が進み、調査成績が向上している。医療機器GLPについては、始まってから間もないこともあり、普及のための広報活動が求められている。医薬品の安全性にかかる研究業務としては、山西弘一医薬基盤研所長を主任研究者とした「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」が、ワクチンならびにアジュヴァントに関するガイドラインの作成に向けて引き続き検討され、欧州(EU)に於ける審査状況の調査などが進んだ。これと別に、国産ワクチンの製造と非臨床試験に関する検討もはじまろうとしている。平成17年度より継続していた「医薬品の環境影響リスク評価手法に関する調査研究」は、平成19年度末をもって最終報告をまとめ終了したが、今後については、西村環境

衛生化学部長を主任研究者とするガイドライン作成に向けた研究の発足への含みを残している。医薬品等国際ハータイゼーション促進事業は、第6期2年目に入り、安全性部門では、S2遺伝毒性試験の見直し、M3非臨床試験の実施時期、S9抗がん剤の非臨床安全性試験、S6バイオ医薬品の安全性試験の追加検討、など検討すべき課題も出そろう、米国オレゴン州ポートランド市(5月31日～6月7日)、およびベルギー・ブラッセル市(11月10日～11月14日)における国際会議を重ねて着実に前進している(調査業務の項を参照)。

食品・食品添加物関連では、第6回食品安全フォーラムは食品表示の動向を巡って種々のトピックが取り上げられ、手島代謝衛生化学部長を世話人として11月28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、本年度はツヤブリシン、プロポリス抽出物、没食子酸、モンタンロウ、および焙煎コマメカ抽出物の5品目の検討が終了し、報告書の作成が進んでいる。1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については、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ゝ順調に進行している。なお、平成21年度のフォーラムは、松田食品部長を世話人として進められることが内定した。平成19年度以降ad hocで検討されている放射線照射の食品への適用の安全性評価については、一般市民、生産者、学識経験者の認識に関する調査結果が集計され、報告書のまとめが終了した。また2月には、フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会が行われ、すでに評価のなされているDEHPと共に、BBP、DBP、DINP、DIDP、DnOPを併せた都合6品目についての安全性評価がなされた。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務(いわゆる農薬安全評価)は、食品安全委員会の所掌に移行したが、当・安全センターの専門家は引き続き、日夜これに協力している。またJECFA/JMPR関連の国際調整会議への当センター専門家の貢献は、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)メタミドフォスに関連した試験研究など、時宜に応じた行政対応研究も引き続き活発に行われている。なお、食品安全委員会の評価の対象とならない街路樹などに用いられる非食農薬の安全性評価業務は、環境省の所掌として別途審査が行われており、当安全センターの専門家が協力して進められている。

生活化学物質関連では、平成15年4月より行われている経済・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。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年度中を目途として新たな見直し作業が行われ改訂文書がまとまり、国会へ提出の運びとなった。今回の焦点は、有害性評価中心であった従来の評価法を、曝露評価データを取り込んだリスク評価へ移行しようとするところにあった。ナノマテリアルの安全性評価については、総合評価研究室や毒性部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。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具体化している。これに関係して、当センターの専門家が成立に尽力してきたHershberger Assay および Stably Transfected Transcriptional Activation Assayが本年4月にOECDガイドラインとして認証された。

調査業務としては、種々の国際機関(ICH、OECD、JECFA、JMPR、IPCS、ICCR、いわゆるVAM組織の活動、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。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を進めている。WHO/IPCSによる遺伝毒性評価手法の国際標準化に関する会議へも、当センターから専門家を派遣し対応した。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(医薬品等国際ハータイゼーション促進事業)に関しては、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)」が第2年目となり、当センターが中心となっている安全性トピック(コードとEWGメンバー)については、臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期に関する課題(M3;大野、中澤)、遺伝毒性試験の改善に関する課題(S2;林、本間)、抗がん剤についての非臨床安全性試験(S9;小野寺、中江)、バイオ医薬品の安全性試験の追加検討(S6;平林、真木)などの構成で協調研究が進んでいる。また宇宙航空研究開発機構(JAXA)が仲介する宇宙空間に打ち上げて実験される物質の安全性に関する文書評価(助言)については、本年度より安全センターの非公式所掌業務として受け入れ協力する旨の判断となった。

業務活動総括

当・安全センターの試験・研究・調査の各業務の目的は一言にしていえば、種々の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。1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」に基づく、動物実験の適正化への取り組みはその後も3Rを目指した改善を重ね、本年度は、ヒューマンサイエンス財団の主催する「適正な動物実験の行われている施設」を相互に認証する取り組みからの審査を受け、3月25日付けをもって第08-001号の認証を得た。

なお当所の府中市への移転・移築については、平成26年度竣工の目途で府中市への折衝や移転計画が進んでいる。安全センター特異的に特記すべき事柄はないが、移転を控えて様々の準備活動に各分野毎に構成員の活動が逼迫しつつある。

人事と研究交流等の行事

最後に安全センターの人事では、平成21年3月31日付をもって児玉幸夫実験動物管理室長が定年退官し、後任に、毒性部より関田清司第2室長が翌4月1日付にて就任した(児玉幸夫元室長は、再任用として引き続き動物管理に参画)。また中澤憲一薬理部長が部長職を勇退した。これにより平成21年5月末現在の当センターの構成は、室数が平成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、他方平成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減以来増減はなく、4部、1省令室、16室となっている。主任研究官などに欠員もあるが、一昨年認められたナノマテリアルに関する対応の為の増も補充され、5月末現在、センター長1、部長3(欠員1)、省令室長1、室長15(欠員1)、主任研究官18、(任期つきや再任用を含む)研究員9、動物飼育長1で、客員研究員18名を合わせると66名である。加えて、協力・流動研究員11、研究生・実習生14、および、技術・事務補助員34名の他、13名の短時間勤務職員等が在籍しており、総計は、138名である。安全センターは、平成15年前後の人事の凍結が解除され徐々に欠員の補充がなされつつあり、18年中端以降は16室体制となっているが、欠員の補充が遅れているほか、変異遺伝部の1室減の回復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に課題を残しており、引き続いてセンターの希求する将来へ向けてこれらの実現が期待されている。

最後に、慶事として、高橋道人元病理部長と中館正弘元総合評価研究室長が春期、祖父尼俊雄元変異遺伝部長が秋期の叙勲で、それぞれ栄に浴した。他方、訃報とし

て、当センター第3代センター長を務められ退官後も審査会等での審議に尽くしてこられた戸部満寿夫先生におかれては11月23日消化管腫瘍のため逝去され、また、当センター元動物管理室川崎 靖室長におかれても、脳卒中のため8月6日永眠された。

研究交流等の招聘事業としては、本年度は7月29日にILSI/HESIのMichael Holsapple博士を迎えたほか、9月3日には米国より来日予定であった米国カリフォルニア大学サンディエゴ校のFumio Matsumura 教授を迎え、西村環境衛生化学部長の主催による特別講演が行われた。

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會等に対して、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。なお本年度センター長は、国際トキシコロジー連盟の副理事長として欧州トキシコロジー学会(10/2～9ギリシャのロードス島)に出席したほか、米国トキシコロジー学会(3/13～20メリーランド州ボルチモア市)に出張し、それぞれ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20年7月1日付けで小野敦主任研究官が総合評価研究室へ異動した。化学物質リスク推進事業（若手研究者育成活用事業）による流動研究員として、東京医科歯科大学より松上稔子博士を迎えた（(社)日本食品衛生協会）(8月1日付)。研究補助員として大塚まき技術吏員、片桐利恵事務補助員が入所（4月1日付）し、木越恵子事務補助員が退職した（8月31日付）。平成21年3月31日付けで動物管理室長児玉幸夫技官が定年退職した。（尚、後任に第二室長関田清司技官が翌4月1日付けで就任した（児玉技官は毒性部再任用非常勤職員として引き続き採用）。相崎健一博士が第二室長に昇任、新たに高橋祐次博士を主任研究官として迎え第五室に変わった。）

国外から、Haward Krug博士(スイス連邦材料研究所, 2月20日)が来訪し研究交流を行った。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。

業務関連での海外出張では、平林容子第四室長が、国際シンポジウムBenzene 2009の準備委員会（5月14日～18日、米国サンフランシスコ）、日米欧の医薬品に関する規制の国際協調ポータル会議（5月31日～6月7日、米国ポートランド）、第6回国際幹細胞研究会議（6月10日～16日、米国フィラデルフィア）、Bridgeport病院での研究打ち合わせ及び国際実験血液学会（7月6日～14日、米国ボストン）、第28回ハロゲン化残留有機汚染物質に関する国際シンポジウム（ダイオキシン2008）（8月16日～23日、英国バーミンガム）、韓国毒性病理学会年会（9月8日～10日、韓国清州市）、日米欧の医薬品に関する規制の国際協調ブラッセル会議（11月8日～14日、ベルギー・ブラッセル）への出席と発表を行った。

安彦行人主任研究官が、フランス発生生物学会・日本発生生物学会合同年会（9月13日～17日、フランス・ジャン）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

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。

加えて、シックハウス症候群を考慮した高精度な極低濃度吸入毒性の評価システムを構築することを目的とした「化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発、高度化に関する研究」（厚生労働科学研究費）という先

行3年間の研究成果を踏まえ、平成20年度より「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究—シックハウス症候群レベル低濃度暴露を考慮した吸入トキシコゲノミクスを核とする評価体系の開発—」（厚生労働科学研究費）を開始し、暴露条件の設定が比較的難しい昇華性化学物質パラジクロルベンゼンおよびテトラデカンについて、室内濃度指針値を参考に決定した極低濃度にて、2時間単回吸入暴露及び6または22時間合計7日間吸入暴露し、経時的にサンプリングしたマウス肺・肝について網羅的遺伝子発現変動解析を実施し、それぞれの遺伝子発現プロファイルの特徴を明らかにした。尚、個別的な試験の実施はなかった。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して、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、いわゆる健康食品クルクミンおよびフォルスコリンをマウスに単回強制経口投与した際の肝を中心に多臓器にわたる網羅的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）。

食品添加物に関して、3品目についての慢性/発がん性併用試験、1品目の繁殖試験、催奇形性試験および5品目の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。加えて、マイクロアレイ技術等を利用し、既に使用が認められている指定添加物等について安全性確認に資するデータを得ることを目的として、硫酸アルミニウムアンモニウム等4品目について検討した（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

4化学物質について、*in vitro*皮膚腐食性試験、ラットにおける急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験を実施し、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）。

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

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露に於いて、受容体原性毒性のメカニズムに基づく理解される低用量影響が神経・内分泌・免疫系にまたがること、それを含めた作用の検出の為の「確定試験」として一生涯（発生、発達、成熟、老化）

の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し、その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している。

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。

また、この問題の国際協力の重要性を考慮し、OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内で進められている試験法策定の作業に関わり、研究成果に基づいて作業に貢献した。(1) 2008年3月に厚生労働省医薬食品局が開催した「第20回内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」に参加し、「齧歯類一生涯試験の開発の現状」及び「内分泌かく乱化学物質のリスク評価、特にBPAのリスク評価と低用量問題の今後の動向」について述べた。この内容は、今後「内分泌かく乱化学物質問題の現状と今後の取組 中間報告書 追補その3」として文書にまとめられ、総合評価スキームの構築に用いられる予定である。(2) OECDの設置するEDTA (内分泌かく乱物質試験法特別研究班) 及び、その下部に位置するVMG-Mammalian (哺乳類試験検証班) に於いて、先行研究班の成果である子宮肥大試験がOECD試験法ガイドラインに採択された (2007年10月, TG440)。成果を提供したHershberger試験 (去勢動物法, 未成熟動物法) についてもガイドラインの最終案が提案され、2009年4月のNational Coordinators Meeting (WNT 21) で承認される見込みである。

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20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を継続実施し、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) の最終年度研究計画を遂行した。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、また臓器内の遺伝子発現部位 (細胞別、或は組織内領域別) の可視化を効率よく実施するハイスループット *in situ hybridization* データベースを加え、さらに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データ・日本テラデータと共同実施してきたデータベース解析に関する研究を引き続き実施し、マイクロアレイ測定における飽和问题等の系統誤差を補正する基礎理論開発を中心にその第七段階を終了した。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推進してきた。

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1号」に関し、マウスに強制単回経口投与し、肝における網羅的遺伝子発現変動解析を検討した(医薬食品局審査管理課)。

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3mg/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、中皮腫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たことから、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。また、フラレンの慢性毒性を調べるため、雄C57BL/6マウスにフラレンを3mg/animalの用量にて単回腹腔内投与した結果、フラレンが腎障害を起こすことを明らかにした。また、アスベストによる中皮腫誘発メカニズムを明らかにするため、中皮反応モデルとして、アスベストを単回腹腔内投与したマウス腸間膜を対象にマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、細胞膜の水の通過に関わる蛋白、アクアポリンの増加、Wntシグナルに関連する遺伝子発現増加、細胞増殖、DNA複製、DNA修復関連遺伝子等の増加を認めた（厚生労働科学研究費）。

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、BPA投与群において性周期異常、卵巣重量の低値及び黄体形成不全、膣開口遅延、乳腺terminal end budsの拡張等、遅延性影響が誘発されることが示唆された。現在、経時的に採取したサンプルについて引き続き検査を実施している。
- (3) ホルモン様活性を有する化学物質検出系として、1) 50化合物について、HeLa-9903細胞を用いて、ヒトエストロゲン受容体 α （hER α ）アゴニスト及びアンタゴニスト活性を測定した。その結果、hER α アゴニスト活性として14物質を、アンタゴニスト活性として8物質を検出した。2) 70化学物質について、ルシフェラーゼ遺伝子を用いたレポータージーンアッセイ法により、アンドロゲン受容体（Androgen receptor, AR）アゴニスト及びアンタゴニスト活性を測定した。その結果、アゴニスト活性として6物質、アンタゴニスト活性として9物質を検出した（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：3000化合物について、自動ドッキング法ADAMを核とした*in silico*スクリーニングによりアンドロゲン受容体（AR）の三次元構造情報に基づく化学物質の結合様式の推定及び結合性予測を行った。その結果、2132化合物についてARに対するlogRBA予測値を算出した（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、プレパルス驚愕反応抑制試験を用いて、アセフェート、ドーモイ酸暴露による脳高次機能への遅発影響解析と、異常行動時の脳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) 社会性形成モデルとしてマウスを用いて、集団化様式を経時的に解析するとともに、集団化に対応して学習記憶能が向上することを見いだした(学振科研補助 挑戦的萌芽研究)。
- (11) 胎生期低酸素性虚血による後発的脳高次機能障害の病態解明モデルとして、マウスを用いて胎生期虚血に起因とする海馬層構造の構築及びシナプス形成への影響を検討した(学振科研補助 若手研究B)。
- (12) 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 α 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についてPercellome解析を実施した。
- (13) 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。
- (14) 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(BPA)の影響について検索した結果、神経、心筋分化、アンドロゲン、エストロゲン代謝等の影響を受ける遺伝子を同定した(厚生労働科学研究費)。

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を発現するマウスやHes7の発現領域でLunatic fringeを発現するマウスの解析から、体節の境界形成

と前後極性には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。さらにホモ胚では体節が形成されないにもかかわらず、脊椎骨の椎体には分節性がみられたことから、Notchシグナル以外の機構の関与が示唆された。

- (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、転写因子Tbx6依存的に制御されており、かつこの制御機構が生物種を超えて進化的に保存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) 遺伝子発現変動に立脚した高精度な発生毒性評価系の確立を目的として、胚性幹(ES)細胞を分化させた胚様体(EB)を用いる*in vitro*の系を導入し、この遺伝子発現経時データベースを構築後、催奇形性の種差が著しいサリドマイドをEBに持続適用した際の遺伝子発現変動を網羅的に解析し、肢部での背腹軸形成異常の報告がある遺伝子の発現増加などを見いだした。EBは、より早期の胚の代替モデルとなり得ることからも、この実験系は発生毒性評価系として有用な方法であるものと考えられた(厚生労働科学研究費)。
- (4) 胚性幹(ES)細胞を用いた*in vitro*試験法に関わる国際動向の調査研究を目的として、マウス由来及びヒト由来のES細胞を用いた*in vitro*試験法に関わる文献検索・調査により、人工多能性幹(iPS)細胞に関し、マウスとヒトのものでは由来する発生ステージが異なること、加えてヒトiPS細胞ではinjection法およびaggregation法いずれでもキメラマウス作製が出来ない可能性があることが明らかとなった(成育医療研究委託研究)。
- 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サリドマイドのヒト型代謝物（フタルリグルタミン）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)「化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究」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、胎生期、幼若期、成熟期のマウスに対するバルプロ酸ナトリウム投与による神経影響について、行動学的に検討した。
- (5)「化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究」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。特に幼若期マウスへのトリアゾラム投与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性の障害や、前駆細胞への障害性の波及度を予知することは困難である。ここでは網羅的遺伝子発現解析法を用いて、考えられる障害性の可能な限り広範な対象を念頭に置いた遺伝子発現変化を把握することによって、一見すると毒性指標とは思われないような通常の遺伝子発現を若干上回る（下回る）レベルの包括的な遺伝子発現影響を毒性発現スペクトラムとして捉えることにより、これらを通じてメカニズムや標的の評価も視野に入れた、これまで見落とされがちであった多面的な毒性の評価を可能とする予知技術を確認するた

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、放射線の照射において発現する遺伝子発現プロファイルの特徴には、その確率論的(stochastic)な個別変化に基づいた多様変化の側面と、他方おそらく対放射線脆弱サイトのような構造とリンクして発現すると思われる同属性(commonality)が共存し、この点で、遺伝子発現プロファイルは無処置・加齢対照群と有意に異なっていることが示唆されており、こうした特異的プロファイルと抽出遺伝子のプロファイルの、生物学的バイオマーカーとしての機能の検討を継続する。

- 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、セルソータによって得られる骨髓細胞の未分化な造血幹細胞は、分化抗原(Lin)陰性、c-kit及びSca-1陽性のLKS分画として得られるが、このうち造血ニッチとの接着を維持する $\alpha 2$ -integrin (CD49)高発現分画は、ニッチにおける酸素分圧の勾配を想定させる比較的低酸素状態のチオレドキシニン(Trx)過剰発現マウスでの分画から、野生型、Trx欠乏状態のマウスと、酸化ストレスの増加に従って、2', 7' -dichlorodihydro- fluorescein diacetateで検出される細胞内活性酸素種量を反映する蛍光強度の高い亜分画の増大が認められた。

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)

無処置のアリールハイドロカーボン受容体 (AhR) ホモおよびヘテロ欠失マウスと野生型マウスの死亡曲線を比較すると、ホモ欠失群の寿命は明らかに短く、ゴンペルツ表現による寿命函数は、エピジェネティックな促進加齢型を示し、AhRのがん抑制機能を示唆した。また、AhRは未分化幹細胞に発現し、細胞動態を抑制することでそのdormancyとゲノムの安定性に関係すること、ホモ欠失の未分化な細胞では、DCFH-DAの蛍光量で測定される細胞内酸化的ストレスが高く、AhR機能の間接的抗酸化能は明瞭であり、その寿命への効果が分子進化的役割を担っていると考えられる。また、AhR欠失マウスでベンゼン毒性が消去されるが、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ていたが、これに対する裏実験の結果も得られたので、分化型血球の障害がAhRを介さない、おそらく肝におけるCYP2E1による直接的な臓器特異的障害性と考えられることを初めて見出す結果となった。

4) 生体内埋設型医療機器の素材に係わる生物学的な安全性評価に関する研究—発がん性を主体とした再評価と国際調和— (厚生労働科学研究費)

本研究課題は整形外科、循環器、口腔外科領域等において、人体に埋設される生体由来を含む種々の人工材料の安全性に関する従来の動物実験の問題点を見直すこと、および、可能性としての「細菌共存環境」がげっ歯類特有の異物好発がん性の誘因であることを検証すること、及び、異物発がんメカニズムを遺伝子レベルで明らかに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^{+/+}-マウスを用いた埋植実験の結果、「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。さらに、異物発がんの差異を追加検討するとともに、術野の厳重消毒と簡易消毒の異物発がんに及ぼす影響を調べるため、p53^{-/-}ヘテロ欠失マウスを用いた比較実験を開始した。

薬 理 部

部長事務取扱 大 野 泰 雄

概 要

有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究、医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的

研究、生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究、医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究、および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を行った。

防衛医科大学校・薬理学講座の助教として血管平滑筋細胞の増殖機構について研究してきた諫田泰成博士が第二室・室長として採用され、4月1日に着任し、「幹細胞を用いた医薬品等の有効性および安全性評価系の構築」に関する研究を開始した。育児休業中の大久保聡子研究員の代理として、(財)医療機器センター・リサーチレジデント(兼 国立成育医療センター・臨床研究開発部 臨床研究員)で「エコガンによる低侵襲の胎児期遺伝子治療」について研究を行ってきた栗脇淳一博士が12月1日に任期付き厚生労働技官として採用され、「Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)のアストロサイトグルタミン酸トランスポーターに対する作用」に関する研究を行っている。また、薬理部長として神経科学、電気生理学、薬物代謝学等についての研究の指導・統括を行ってきた中澤憲一郎が1月28日に退任し、以後、大野泰雄副所長が薬理部長事務取扱に就任した。なお、昨年度に引き続き、客員研究員として小澤正吾岩手医科大学教授、増田光輝博士を、協力研究員として(財)乙卯研究所の中込まどか博士を迎え入れた。

行政協力としては、昨年に引き続き、中澤部長は中央薬事審議会臨時委員として専門協議に、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おける食品添加物のリスク評価ガイドライン作成に協力した。また、中澤部長、紅林室長、小島室長は医薬品医療機器総合機構の専門委員として、医薬品、医療機器等の承認審査あるいは安全対策業務の専門委員として協力した。また、中澤部長は医薬品・医療機器GLPの評価に協力した。宮島主任研究官は厚生労働省、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及び厚生労働省による化学物質GLPの評価に協力している。なお、新たに、石田室長が21年1月24日に薬事・食品衛生審議会専門委員に任命され、毒物劇物調査会に指名された。

国際協力としては、石田室長は、日本学術振興会二国間交流事業により、フランスINSERMと課題名”樹立ヒト肝前駆細胞株HepaRGを用いたヒト肝幹細胞の機能維持・分化の機構解明”で共同研究を開始した。それに伴い、相手国研究室よりPh.D. candidateであるClaire Legendre氏を7月26日から8月26日まで受け入れた。また、上記共同研究の打ち合わせのため、石田室長が7月20日から26日まで相手国研究室を訪問した。また、小島室長は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、

ICCR（化粧品国際規制会議）の動物実験代替法バリデーション専門家として国際組織の構築に貢献した。また、米国SACATM（動物実験代替法毒性試験顧問会議）、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）及びICH S2のオブザーバーとして参加し、審議に協力した。

国際会議のための短期海外出張としては、中澤部長はICHにおける臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングについて議論するため、米国オレゴン州ポートランド（5月31 - 6月7日）およびベルギー国ブリュッセル（11月9-15日）に出席した。小島室長は化粧品の国際規制会議（ICCR）のプレ行政官会議（米国、メリーランド州ベセスダ市、4月8-12日）およびICCRの行政官会議（米国、ワシントンD.C.、7月29日-8月2日）に動物実験代替法バリデーション専門家として参加した。ESAC第28回会議（イタリア、イスプラ市：5月6日-10日）、ESAC第29回会議（ベルギー、ブリュッセル市：11月2-7日）、ESAC第30回会議（イタリア、イスプラ市：3月8-12日）に招待され日本の動物実験代替法の状況を発表した。SACATM会議（米国、ノースカロライナ州リサーチトライアングル市：6月18-22日）に招待され、日本の動物実験代替法の状況を発表した。皮膚感作性試験LLNAの性能基準の協調会議および日米欧動物実験代替法協力会議（イタリア、イスプラ市：9月22-27日）に日本の専門家として招待され、ガイドラインの作成のための協議に参加した。OECDの皮膚刺激性試験専門家会議（ドイツ、ベルリン市：10月19-23日）ではガイドラインの作成のための協議に参加した。OECD EDTA-VMG-NA会議（フランス、パリ市：11月18-22日）ではガイドラインの作成のための協議に参加した。OECD試験法ガイドラインプログラムの国家コーディネーターワーキンググループ第21回会議（フランス、パリ市：3月30日-4月3日）ではガイドラインの作成のための協議に参加した。

学会等のための海外出張としては、佐藤室長は北米神経科学学会（ワシントン D.C. 11月14-20日）において、「タモキシフェンと関連化合物のグルタミン酸トランスポーターに対する作用」の発表を行った。また、「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」のための研究のため、米国コロムビア大学に11月20-23日に出張し、ウィルスベクター技術について研究打合せを行った。簾内主任研究官及び宮島主任研究官は第48回米国毒科学学会年会（米国、ボルチモア市；3月14-21日）に参加し、N-OH MDMAのヒト肝における代謝についての研究成果を発表した。紅林室長は第2回アジア太平洋薬物動態学会（中国、上海市；5月11日-13日）に参加し「ビスフェノールAのヒト、サ

ル、ラットの凍結肝細胞を用いた代謝」について発表し、第48回米国毒科学学会（米国、ボルチモア市；3月15-19日）に参加し「幼若ならびに成熟雌性ラットにおける[2,3-14C]Acrylamide経口投与後の体内動態」について発表した。小島室長は*in vitro*生物学国際会議（米国、アリゾナ州ツーソン市、6月14-17日）に招待され、動物実験代替法における日本の共同研究について発表した。また、韓国動物実験代替法学会2009年冬季大会（韓国、ソウル市：2月27-28日）に招待され、皮膚感作性代替法LLNA-DAおよびLLNA-BrdUの日本における現状について発表した。更に、第48回米国毒科学学会（米国、ボルチモア市、3月15-19日）において、安定的に移入されたエストロジェン受容体転写活性化試験における国際的バリデーション研究のためのデータベースの確立およびICCVAM/NICEATM/ECVAM/JaCVAM 急性毒性ワークショップについて発表した。

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

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において、臨床試験および申請との関係における必要な非臨床安全性試験の内容と実施タイミングについて詳細に検討し、ICHでの議論に反映させた。また、ICCRの代替法ワーキンググループ活動に協力し、化粧品の安全性評価の国際協調について議論した。また、ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*毒性評価系を、可能ならば行政的に受け入れるため、*In vitro*毒性評価系のガイドライン案作成のための情報交換を行った。また、iPS細胞に由来する安全性試験がバリデートされた場合には、行政的に取り入れるべきとICH-M3検討班にコメントした。

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においては、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、代替法の開発が十分でない皮膚刺激性、眼刺激性、および感作性の代替法の開発を継続し、バリデーション研究に移行できる目処がたった。また、代替法を用いた場合における安全性評価のあり方について有識者と検討し、全体的な方向性を明確にした。眼刺激性試験代替法（BCOD：ウシ摘出角膜の混濁および透過試験、ICE：ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法）の第三者評価を行い、両試験法は化学物質等の眼刺激性の安全性評価試験として、条件付きながら適用可能であることを示した。更に、毒性動態と代謝分野におけるECVAM *in vitro*バリデーションの構築に協力した。

構造活性相関手法による有害性評価手法の開発NEDO

プロジェクトにおいて、毒性データベースの構築について協力した。

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においては、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欧米の動物実験代替法の専門機関と協力して国際共同研究を企画し、バリデーション研究を継続して実施した。バリデーション研究を通して、施設内および施設間再現性の高い結果を得て、プロトコルの統一とデータ採用基準を決定した。成果の一つとして、本年4月に内分泌かく乱物質試験法のスクリーニング法であるOECDテストガイドラインNo.455を成立させた。

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

「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」において、CNT の GLAST 機能ならびに P2X2 受容体機能に対する影響評価を行い、CNT がアストロサイト細胞毒性を持つこと、GLAST 機能を亢進すること、P2X2 電流を抑制する傾向をもつことを明らかにした。

「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」においては、初代培養アストロサイトを用いて mER リガンド候補物質を見いだした。Xenopus oocyte 強制発現系を用いて GLAST の NO による調節機構を明らかにし、NSAIDs による調節部位を見いだした。

「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」においては、ミクログリアの集積機構、P2X4 発現増加機構、神経新生調節機構、アストロサイトのエネルギー供給機構、SSRI の薬効との関連に関する新知見を得た。グリア創薬標的分子の構造変化—機能連関評価系を確立した。

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

間葉系幹細胞を用いた生活習慣病治療薬の探索を行い、幹細胞の増殖および分化が抗酸化剤によって抑制されることを明らかにした。この結果により、活性酸素が幹細胞の機能に重要な役割を果たしていること、また、活性酸素は新たな治療薬の標的となることが示唆された。

4. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

Biphenyl のヒト肝ミクロソームにおける代謝では 3,4-dihydroxybiphenyl 等が生成し、ラットとは種差があることを確認した。

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を明らかにするために、幼若および成熟雌性ラッ

トに¹⁴C-アクリルアミドを低用量で経口投与し尿糞呼吸への排泄および体内動態を検討し、あまり差がないことが判明した。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

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を目的に、ヒト肝薬物代謝酵素CYP2D6単独や各種CYP分子種のカクテル発現系を構築し、種々の代謝試験への応用が可能であることを示した。三次元培養したヒト肝前駆細胞は、薬物代謝酵素などにおいて平面培養時とは異なる機能を持つ可能性が示唆された。HepG2細胞における解析は、この変化が細胞骨格の変化に由来することを示唆していた。

また、樹立ヒト肝前駆細胞株HepaRGを用いたヒト肝幹細胞の機能維持・分化の機構を解明するため、ヒト肝前駆細胞株HepaRGの分化の各過程における遺伝子発現を網羅的に解析した結果、分化後期では薬物代謝に関連する多くの遺伝子の発現誘導が観察された。

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を解析するため、網羅的に遺伝子コピー数を測定する手法について検討した。その結果、発現解析用アレイによっても、array-CGHと同様の結果が得られることが明らかとなった。

「麻薬関連物質のヒト肝における代謝に関する研究」においては、生薬部と共同研究を行い、ヒト肝細胞および細胞画分を用いてN-(1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-2-yl)-N-methylhydroxylamine (N-OH MDMA) の代謝について検討し、麻薬として規制されているMDMAが代謝物として生成することを示した。

6. その他

プロテオミクスによる化学物質の発生毒性に関与する分子の同定に関する研究において、インジウムおよびセレンの発生毒性に関与すると予想される、同様なタンパクの発現変化を見いだした。

国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究の一環として、試験法を検証・評価する組織JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) の事務局として、腐食性試験代替法、皮膚感作性試験LLNA-DAの導入を行政に提案するとともに、ホームページを立ち上げた。ヒト培養角膜モデルを用いた眼毒性試験、ヒト培養皮膚モデルを用いた遺伝毒性試験の開発研究を行った。

佐藤室長は「グルタミン酸トランスポーター阻害剤」について、東京大学薬学部薬化学教室の大和田智彦教授

と共同で国際特許を出願した (PCT (TU0003)).

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。

人事面として平成20年度は2名の着任および2名の退任があった。まず、平成20年5月1日付けで小松芳美が非常勤職員として平成20年3月1日付けで石井雄二が研究員として採用された。退任では、平成20年12月1日付けで今井俊夫第三室長が12月1日付けで国立がんセンター研究所実験動物質管理室長に異動となり、引き続き客員研究員として研究協力を仰ぐことになった。さらに平成21年3月31日付で前田真智子非常勤職員が退職した。

短期海外出張として、3名の室長が、以下のFAO/WHO合同会議に参加した。まず、梅村隆志第一室長はイタリア・ローマで開催された第69回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、食品添加物の評価および関連の討議を行った(平成20年6月17日～6月26日)。吉田緑第二室長は、イタリア・ローマで開催された2008年FAO/WHO合同農薬専門家委員会(JMPR)に出席し、農薬の評価および関連の討議を行った(平成20年9月9日～9月18日)。今井俊夫第三室長は、スイス・ジュネーブで開催された第70回FAO/WHO合同動物薬専門家委員会(JECFA)に出席し、動物薬の評価および関連の討議を行った(平成20年10月20日～10月30日)。

国際学会への参加として、西川秋佳部長は、米国・ローリーダーラムにおいて第27回米国毒性病理学会NTPサテライトシンポジウムのための打合せを行い(平成20年4月27日～5月1日)、米国・サンフランシスコで開催された第27回米国毒性病理学会においてNTPサテライトシンポジウムではシンポジストとして講演を行い関連する内容について討議を行った(平成20年6月16日～6月25日)。同学会には今井俊夫第三室長も参加し、発表および討議を行った(平成20年6月16日～6月25日)。また、井上薫研究員および高橋美和研究員がイギリス・エジンバラで開催された第6回欧州毒性病理学会に参加し、発表および討議を行った(平成20年9月24日～9月26日)。吉田緑第二室長は、米国・リサーチトライアングルパークで開催され

たNTPワークショップで講演を行った(平成20年10月29日～10月30日)。吉田緑第二室長は、米国ボルチモアで開催された第48回米国トキシコロジー学会(平成21年3月17日～3月20日)に出席し、発表および討議を行った。

その他の短期海外出張として、吉田緑第二室長はフランス・パリおよび米国・サンフランシスコで開催されたOECD農薬ステアリング会合(平成20年6月10日～6月11日、平成21年2月26日～2月27日)に専門家として出席し、討議を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器障害性に関する研究

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

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の結果、明らかな影響は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。また、アクリルアミドの発育期暴露による精巣・神経毒性をラットで検索した。その結果、神経毒性は発育期と成熟期で差は認められなかったが、精巣毒性は発達期で重度であったことから、発育期はアクリルアミドの精巣毒性に高感受性であることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。

2. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の毒性並びに発がん性の研究

レバミゾールおよび塩化マグネシウムのラットを用いた慢性毒性/発がん性試験結果より、いずれの物質についても発がん性は認められなかった(食品等試験検査費)。新規の試験として、セミカルバジドの慢性毒性/発がん性試験をラットおよびマウスを用いてそれぞれ開始した(食品等試験検査費)。西洋わさび抽出物をラットに給水瓶にて飲水投与する発がん性試験を継続した(食品等試験検査費)。没食子酸のラットを用いた慢性毒性試験の結果より、雌雄とも高用量群で軽度な血液および肝臓への毒性が認められた(食品等試験検査費)。ラットを用いたシコン色素の90日間亜慢性毒性試験の動物実験を終了した(食品等試験検査費)。

2) 既存添加物の慢性毒性および発がん性に関する研究

トコリエノールのラットを用いた発がん性試験の結果より、低頻度ながら雌の肝臓への発がん性が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。さらに、投与により増加した肝臓の結節性病変の解析し、*gpt delta*ラットを用いて肝臓の*gpt*アッセイを実施した結果、変異頻度について有意な増加は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

ラットの腎臓に発がん性を示したアカネ色素につい

て、アカネ色素成分アリザリンと代謝産物ルビアディンの中期多臓器発がんモデルを用いた発がんプロモーション作用を検索した結果、ルビアディンは肝臓、腎臓に発がん標的性を有することが明らかとなった。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)。また、F344 *gpt delta* ラットを用いてアカネ色素成分の *in vivo* 変異原性を検索した結果、ルシジン配糖体とルビアディンで突然変異頻度の増加が認められた。さらに、ルシジンおよびルビアディン特異的DNA付加体の構造解析を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

オゾケライトのラットを用いた慢性毒性/発がん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)。

3) 食品中の複数の化学物質による健康影響被害にする調査研究

gpt delta ラットにMeIQxとフルメキンを13週間併用投与する実験を終了し、標的臓器の肝臓を採取した(厚生労働科学研究費補助金)。また、*gpt delta* ラットに臭素酸カリウムとニトリロ三酢酸を13週間併用投与する実験を終了し、腎臓の解析を開始した(厚生労働科学研究費補助金)。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 動物用医薬品等に関する畜水産物の安全性確保に係わる研究

ジサイクラニルを *nrf2* 欠損マウスに投与した結果、酸化損傷は *nrf2* 量に逆相関して上昇したが、*GSH*, *Trdx*, *HO-1* の mRNA レベルに変化は観察されなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

ピペロニルブトキサイドを *nrf2* 欠損マウスに投与する実験を継続した(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 胎児期・新生児期化学物質曝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

臭素化難燃剤の乳児期投与による甲状腺への発がん感受性を比較するために、成熟期投与によるラット中期発がん性試験を継続した(一般試験研究費)。

3) 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

肝肥大を誘発する非発がん物質に動物実験を終了し解析した結果、細胞増殖活性の亢進や酸化損傷の関与は認められなかった(食品健康影響評価技術研究委託)。

4) 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究

ラットを用いて化学物質投与による卵巣毒性の評価法を確立した(一般試験研究費)。

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

酸化チタンの単回経鼻、経気道投与、カーボンナノチューブのミストの単回吸入曝露およびフラーレンの単回吸入曝露によるラット脳への影響を検索した結果、これらのナノマテリアルの曝露による中枢神経系への影響は光学顕微鏡レベルでは認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 酸化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を検索する動物実験を終了し、解析を開始した(一般試験研究費)。その結果、臭素酸カリウムが引き起こす酸化ストレスに *nrf2* 遺伝子の関与は認められなかった(一般試験研究費)。

2) 微生物毒素のハイリスクグループへの慢性的な健康影響に関する研究

離乳期のネフローゼモデルICGNマウスにニバレノールを投与し腎臓に対する影響をICRマウスと比較した結果、ICGNマウスはニバレノール高感受性であった(厚生労働科学研究費補助金)。

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基礎的研究

ラット大腸中期発がん(DMH-DSS)モデルを用いて、桂ウリ成分であるMTPE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) 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

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した結果、肝発がんイニシエーション作用は明らかにはならなかった(一般試験研究費)。

3) 代替毒性試験法の評価と開発に関する研究

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を併用投与した結果、DSS誘発大腸炎はMeIQxの *in vivo* 変異原性に影響を与えなかった。また *p53* の関与も認められなかった(HS財団受託研究費)。

四塩化炭素誘発マウス肝障害時の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を併用投与した結果、四塩化炭素誘発肝炎によりMeIQxの*in vivo*変異原性が有意に上昇し、本モデルは炎症と発がんとの関連性を検索する優れた実験系であることが示唆された(政策創薬総合研究事業)。

2,4-ジアミノトルエン(DAT)ならびに2,6-DATの*in vivo* 変異原性を*gpt delta*ラットを用いて検討した結果、*gpt*遺伝子突然変異頻度は2,4-DATで増加し、非発がん物質の2,6-DATでは変化しなかったことから、本試験法は発がん性予測に有用であることが示された(政策創薬総合研究事業)。

6. 発がん過程に影響を及ぼす諸因子の研究

1) 代謝酵素の誘導と発がんの修飾に関する研究

ラットおよびハムスターにタバコ煙曝露とエタノールを併用処置した結果、両動物種とも代謝酵素誘導に対する相乗効果は認められなかった(喫煙科学研究)。

2) 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

Zucker (Fa/fa)ラットはDMBA誘発乳腺発がんの高い感受性を有し、その機序として乳腺脂肪組織中の高レプチン濃度の関与が示唆された(厚生労働省がん研究助成金)。

3) 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の種特異性について文献調査した(食品健康影響評価技術研究委託)。

7. 化学物質データベースシステムの作成に関する研究

1) 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

システムの構築、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

概 要

前年度に引き続き、研究面では、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基礎的研究、化学物質による遺伝毒性の構造活性相関に関する研究を行った。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)については、平成20年7月22-23日に国際シンポジウムを開催し、その成果を日本環境変

異原学会機関誌Genes and Environmentに特集号として発表した。放射線医学総合研究所等との共同研究として進められたクロスオーバー研究(文部科学省原子力試験研究費、分担研究課題「化学物質と放射線の複合遺伝毒性に関する問題」)は、平成20年度で最終年度を迎え、平成20年11月18-19日に国際シンポジウム「低線量放射線に対する生物反応」が開催され、5年間の研究成果を報告した。この他、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)、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、平成20年7月に英国において国際保健機関/化学物質安全性国際防護委員会(WHO/IPCS)が開催され、その成果は、英国環境変異原学会機関誌Mutagenesisに発表された。また、ICH(International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)では医薬品に関する遺伝毒性ガイドラインの改訂作業が平成18年より行われているが平成20年にStep2に達し、現在新しいガイドラインの策定に向けて最終調整を行っている(厚生労働研究医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

第一室ではほ乳類培養細胞およびラット個体を用いた(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。また、新たに(4)構造活性相関(QSAR)による化学物質の遺伝毒性の予測に関する研究も行った。

(1)ターゲッティングミュータジェネシスによりゲノムの特定部位に、特定のDNA損傷を発生させ、その修復メカニズムを解析する研究を進めている。放射線によるDNA損傷のモデルとしては、昨年度に引き続き、制限酵素によるDNA切断を利用した培養細胞系の研究を行った。本年度は2つの制限酵素部位を逆向きに配列させることにより単純な再結合を防ぎ、より放射線損傷に近いモデルの構築に成功した。また、DNAの酸化損傷である8-オキソグアニンをヒト細胞のゲノム内に導入させるターゲッティングミュータジェネシスにも成功した。その細胞を数回分裂させ、解析した結果、8-オキソグアニンはゲノム内でも高頻度にG:C→T:Aトランスバージョン突然変異を引き起こすことを明らかにした(文部科学省科学研究費)。放射線によるDNA損傷に関しては、Comparative Genomic Hybridization (CGH)法を利用することにより全ゲノムでおこる染色体レベルの変異を網羅的に解析することにも成功した。放射線は体細胞に対してBreakage-Fusion-Bridge (BFB) cycleを介して欠失、増幅、転座等の複雑な染色体異常を引き起こすことを明らかにした。CGH解析を生殖細胞での遺伝的変異の検出

にも応用した。雄ラットに放射線を照射すると、低頻度であるが精子を介して仔ラットに欠失型の突然変異が引き起こされることがわかった。これらの研究成果を第38回欧州環境変異原学会、キーストーンシンポジウム等で発表した。また、遺伝毒性の指標の一つである小核の誘発機構について、ライブセルイメージング技術を導入し、解析を行った。核、チュブリン、中心体等が蛍光発光するトランスジェニック細胞を開発し、細胞分裂期に生じる小核の可視化、及びビデオでの撮影に成功した。この方法を利用し、性質の異なる遺伝毒性物質（アルキル化剤、放射線、細胞分裂阻害剤）によって誘発される小核発生の特徴と、そのメカニズムを明らかにした。

(2) 新しい遺伝毒性評価系の開発として、ヒト細胞、ヒト代謝系からなるヒト型遺伝毒性試験系の確立とその評価に関する研究を行った。これまでの遺伝毒性試験は、細菌、げっ歯類細胞、動物を用いて、主として遺伝毒性の有無を判定するものであったが、本研究ではヒト型試験系における反応性の特異性から、ヒトに対する遺伝毒性のリスク評価を目指すものである。日本環境変異原学会・ほ乳類動物試験分科会の協力のもとに共同研究を立ち上げ、これまで40種類の化学物質を試験し、ヒトでの遺伝毒性の特異性を明らかにした（厚生労働研究政策創薬総合研究事業）。この研究は、平成20年5月に開催されたILSI Health and Environmental Science Instituteのワークショップで報告され、標準化可能な新たな*in vitro*遺伝毒性試験法候補として注目された。遺伝子損傷試験としてコメット試験も注目されている。*In vitro*コメット試験の簡便化、ハイ・スループット化を目指して、ヒトリンパ球細胞を用いたコメット試験法の開発と、バリデーションを行った。*In vitro*コメット試験の結果はエームス試験の結果とよく相関し、遺伝毒性試験法として利用できるだけでなく、試験条件（温度、pH）の違いによるコメット泳動のパターンから化学物質の特徴を知ることができるため、メカニズムの解析にも有効であることがわかった。これらの研究成果は日本環境変異原学会第36回大会、第48回米国毒科学会で発表された。現在、本研究はJaCVAMの支援を受けて国際共同研究に発展している。共同研究は標準的な試験法と評価法の確立を目的とし、最終的にはOECDでのガイドライン化を目指す。

(3)*In vitro*ヒト型遺伝毒性試験、もしくは*in vivo*遺伝毒性試験系を用い、実際の環境化学物質の遺伝毒性評価を行った。生活環境中に存在し、健康リスクに懸念がある、アクリルアミド（食品中発生物質）、フリルフラマイド（食品添加物）、フラーレン、カーボンナノチューブ、酸化チタン（微粒子ナノ物質）を試験した。アクリルアミドはラット精巣に対して高い遺伝毒性が認められ、特に仔ラットで強く発現し、その毒性は代謝物であるグリ

シダミドによって形成されるDNAアダクト量と強く相関することが明らかとなった。また、フリルフラマイドは細菌での変異原性が強く使用禁止となった食品添加物であるが、ヒト培養細胞での遺伝毒性はそれほど強くないこと、ナノ物質の遺伝毒性リスクは高くないものと評価された。なお、これら研究の大部分は厚生労働科学研究の一環として行われた（食品の安心・安全確保推進研究事業、化学物質リスク研究事業）。

(4)QSARによる化学物質の遺伝毒性の予測に関しては、DEREK, Mcase, Aworksの3種類のプラットフォームを用いて一般化学物質、食品香料等を予測した（厚生労働科学化学物質リスク研究事業）。3つのうち2つの予測結果の一致から、エームス試験を90%程度の確立で予測することに成功した。染色体異常試験の予測に関してもDEREKの開発元である英国ラーサ社と共同研究により、新たなアラート構造を提供予測精度の向上を行った。

第二室では、(1)遺伝毒性試験用サルモネラ株のDNA修復欠損株を用いた遺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遺伝毒性試験のバリデーション、(5)ヒト細胞を用いた代替遺伝毒性試験法の開発を進めた。

(1)に関しては、樹立したピリミジン塩基の酸化損傷を修復するEndoIII/EndoIVを欠損したサルモネラ株を用いて、40化合物の変異原性に対する感受性を調べ、修復酵素の閾値形成における役割を考察した。この結果は、第38回欧州環境変異原学会および日本環境変異原学会第37回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（トランスリージョンDNA合成）に関与するヒトDNAポリメラーゼ κ の171番目のフェニルアラニンを変えた変異体(F171A)が、ベンツピレンDNA付加体の乗り越え効率が高くなっていることを見出し第31回日本分子生物学会年会で発表した（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5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メカニズムを調べた（文部科学省原子力試験研究費）。(4)については、F344系 *gpt delta transgenic* ラットに2,4-diaminotolueneと2,6-diaminotolueneを混餌投与し、遺伝子突然変異頻度の誘発と発がん標的臓器との相関を明らかにした。この結果は、第67回日本癌学会学術総会において発表した（厚生労働省がん研究助成金）。(5)については、樹立したヒト細胞のDNAポリメラーゼ κ 遺伝子をノックアウトあるいはノックインした細胞を用いて、数種類の変異原に対する感受性を

調べた (HS財団受託研究費)。

人事面では、平成20年6月1日付けで山田雅巳主任研究官が第二室長に昇格した。10月31日にフィンランドから Pasi Hakulinen博士が日本学術振興会外国人特別研究員として招聘され、研究を開始した。平成21年3月1日に大阪大学大学院生命機能研究科助教であった堀端克良博士を研究員として採用した。3月末に、非常勤職員であった山本歩博士が退職した。平成21年4月1日付けで、安井学研究員が主任研究官に昇格した。また、同日、新見直子博士、佐治哲矢博士を非常勤職員(研究助手)として採用した。また、水澤博博士(前医薬基盤研究所)、青木康展博士(国立環境研究所)を客員研究員として受け入れ、清水雅富博士(東京医療保健大学)を引き続き協力研究員として受け入れた。

短期海外出張としては、安井研究員は平成20年4月13日から18日まで米国・サンディエゴへ出張し、第99回米国癌研究学会に参加、ポスター発表をした。能美部長は5月13日から20日まで中国科学院上海薬物研究所と中国科学アカデミー、プラズマ物理学研究所(安徽省合肥)を訪問し講演した。本間室長は5月14日から18日までオランダ・ユトレヒトに出張し、構造活性相関に関するOECDワークショップに参加した。本間室長は5月20日から24日まで米国・ワシントンDCに出張し、ILSI/HESIが主催する*in vitro*遺伝毒性試験に関する新規技術と、その利用に関するワークショップに参加し、発表を行った。本間室長は5月31日から6月8日まで米国・ポートランドに出張し、ICHでの遺伝毒性試験の国際的ガイドラインの改訂作業に、日本側専門家として参加し、論議した。6月29日から7月3日まで、能美部長は英国へ出張し、WHO/IPCS会議に出席した。本間室長は7月28日から8月1日まで英国・リーズに出張し、ラーサ社、コバンス社を訪問し、構造活性相関、及び*in vitro*遺伝毒性試験に関する共同研究の打ち合わせを行った。増村主任研究官は9月12日から10月10日まで米国へ出張し、マサチューセッツ工科大にて*gpt delta*マウスを用いた遺伝毒性試験法の技術指導を行った。本間室長と山田室長は9月19日から28日までクロアチア・カブタットに出張し、第38回欧州環境変異原学会へ参加し、ポスター発表をした。能美部長は10月17日から25日まで、プエルトリコで開催された第39回米国環境変異原学会に出席して、座長と講演を行なった。能美部長は、12月9日から14日まで、インド、コルカタで開催された遺伝毒性に関するAlexander Hollaenderコースに参加し、講演を行った。本間室長は1月7日から15日まで中国、北京・上海に出張し、北京国家薬物安全評価監視センターおよび中国科学院上海薬物研究所で講演を行った。また、北京薬品検定所から客員教授を拝命した。本間室長は1月24日から30日までブル

ガリア・ブルガスに出張し、ブルガス大学メケニアン博士と構造活性相関手法による有害性評価手法開発に関する共同研究について打ち合わせを行った。本間室長は2月5日から9日まで米国・ワシントンDCに出張し、ILSI/HESIが主催する*in vitro*遺伝毒性試験陽性に対するフォローアップ試験に関する委員会に出席した。本間室長は2月28日から3月8日まで米国・タオスに出張し、キーストーンシンポジウムに参加し、放射線による遺伝的不安定化に関する研究発表を行った。本間室長は3月14日から20日まで米国・ボルチモアに出張し、米国毒科学会第48回年會に参加し、アクリルアミドの遺伝毒性に関する研究発表を行った。

研究業績

1. 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

遺伝毒性発がん物質の閾値に関する国際シンポジウムを開催し、その成果を日本環境変異原学会機関誌の特集号として発表した(厚生労働科学研究費)。

2. 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遺伝毒性に関する評価手法案を作成した(内閣府食品安全委員会研究費)

3. 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ヒト細胞株を作出した(HS財団受託研究費)。

4. 個体レベルでの発がんの予知と予防に関する基盤的研究

*gpt delta*ラットに2,4-diaminotolueneと2,6-diaminotolueneを投与し変異を解析した(厚生労働省がん研究助成金)

5. ヒトがん発生に係わる環境要因及び感受性要因に関する研究

アルキル化剤によるDNA損傷(3-methyladenine)の修復に関わる遺伝子を破壊したサルモネラ株を作製した。(厚生労働省がん研究助成金)

6. 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用いて多くの物質を検討し、本手法の評価を行うとともに、遺

伝子傷害性のはっきりしない化合物については、そのメカニズムの解析を行った。(厚生労働科学研究費)。

7. 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性および安全性に関する研究

遺伝毒性試験における組み合わせ試験の最適化条件を検討するとともに、適切なオプション試験の選択基準を検討する。また、既存の試験の代替法についても検討を行った。(厚生労働科学研究費)。

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

DNAポリメラーゼ κ および η の変異体を用いて8-OH-dGTPの取り込みについて検討した(文部科学省科学研究費補助金)

9. 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、分子生物学的手法を用いて検討した(文部科学省国立機関原子力試験研究費)。

10. 環境化学物質の生殖細胞に対する遺伝毒性リスク評価法の開発に関する研究(環境省地球環境保全等試験研究費)

ディーゼル排ガスの精巣に対する変異原性を*gpt delta*マウスを用いて検討した。

11. 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

アクリルアミドは*in vitro*で代謝活性化されないことが明らかとなった。また、*in vivo*での遺伝毒性は低濃度のときに精巣で強く発現され、その程度は成熟動物より、幼若動物で顕著に表れることがわかった。(厚生労働科学研究費)。

12. 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、フラワーレン、および酸化チタンの*in vitro*遺伝毒性を評価した。フラワーレンは染色体の異数性の誘発作用、アナテート型の酸化チタンは強い光毒性作用を持つことが明らかとなった。(厚生労働科学研究費)。

13. ヒトリンパ球細胞TK6のゲノム内に導入させたDNA付加体の突然変異誘発機構

8-オキシグアニンをヒトTK6細胞のゲノム内に導入さ

せることに成功した。その細胞を数回分裂させ、解析した結果、8-オキシグアニンはゲノム内でも突然変異誘発能を有することが明らかとなった。(文部科学省科学研究費補助金)

14. 水道中汚染物質であるMXの発がん性に関する細胞メカニズムの研究

ヒト培養細胞を用いてMXの細胞毒性、遺伝子傷害性(コメット試験)、染色体異常誘発性(小核試験)、突然変異誘発性(TK遺伝子試験)を検討した。MXのDNAに対する直接の損傷作用はあっても弱いものと考えられた。(文部科学省科学研究費補助金)

15. 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

肝毒性、腎毒性の*in silico*評価法の開発、改良を行った。種々のデータベースから試験結果を検索し、その化学構造をデータベース化し、パターン分析ソフトで分類を行い、それらの情報に基づいて(Q)SARモデルの構築または既存モデルの改良を行った。(厚生労働科学研究費)。

総合評価研究室

室 長 広 瀬 明 彦

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化審法の新規化学物質届出業務の電子化に伴う業務を行うとともに、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として初期評価文書の作成等を行っている。

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、毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究、新生児動物における毒性影響に関する研究及び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7月1日付で小野敦主任研究官

が安全性生物試験研究センター毒性部より当室に異動となった。平成21年3月31日付けで鎌田栄一主任研究官が定年退官し、4月1日付け再任用された。

海外出張としてはOECD関連で、広瀬室長が「第27回OECD高生産量化学物質初期評価会議」（平成20年10月、カナダ・オタワ）および「スポンサーシッププログラム会議及び第5回OECD工業用ナノ材料作業部会会議」（平成21年3月、フランス・パリ）、「OECD化学物質有害性評価プログラム臨時専門家会合およびOECD第一回有害性評価タスクフォース会議」（平成21年3月、フランス・パリ）、「第28回OECD高生産量化学物質初期評価会議」（平成21年4月、フランス・パリ）に出席した。小野主任研究官は、「内分泌かく乱物質の試験・評価プログラムタスクフォースにおける第6回VMG-NA（非動物試験検証管理グループ）会議およびED-QSARワーキンググループ会議」（平成20年11月、フランス、パリ）および「第1回OECD QSARアプリケーションツールボックス管理のための専門家会議およびエストロゲンレセプター結合モデルについての専門家レビュー会議」（平成21年2月、フランス、パリ）に出席した。広瀬室長と小野主任研究官は、「非遺伝毒性発癌物質に対するMoE (Margin of Exposure) アプローチの適用」に関するワークショップ」に出席するとともに「第45回欧州トキシコロジー学会」（平成20年10月、ギリシャ・ロードス）において、構造活性相関による工業化合物の*in vivo*肝毒性予測手法の開発について発表した。小野主任研究官は、「第48回米国トキシコロジー学会」（平成21年3月、米国・ボルチモア）および「ドイツ食品安全評議委員会シンポジウム」（平成21年3月、ドイツ・カイザースラウテルン）に出席して、遺伝子発現解析による肝毒性・腎毒性予測に関する研究について共同発表した。また、広瀬室長は、「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20年6月、シンガポール）、「第28回残留性ハロゲン化有機化学汚染物質に関する国際シンポジウム」（平成20年8月、英国・バーミンガム）および「毒性予測の新しい視点シンポジウム」（平成20年12月、英国・ケンブリッジ）に出席するとともに共同研究の打ち合わせのためLhasa研究所およびコバンス研究所を訪問（平成20年7月、英国・リーズ）した。

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20年10月に開催された第27回高生産量化学物質初期評価会議では、日本政府として3物質の評価文書を提出し合意された。平成21年4月に開催され

た第28回高生産量化学物質初期評価会議では、日本政府として3物質の評価文書を提出し合意された。また日本産業界が提出した評価文書については、その原案作成に協力すると共に提出前のピアレビュー及び評価会議での支援を行った。その結果、日本産業界から提出された各1物質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（化学生物総合管理, 4, 136-143, 2008; 4, 225-236, 237-245, 2009; 5, 105-115, 2009）。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日に制定され、昭和49年4月に施行された「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について、人健康影響に関して第2種監視化学物質に相当するか否かの判定を行い、その結果が公表されている。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20年度は計421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について、厚生労働省では国内の受託試験機関に委託して実施している。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20年度は20物質についての33試験の試験計画書確認作業を行い、試験結果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、試験法、評価法等についての問題点を検討するとともに、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（器具・容器包装部会）、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, 安衛法GLP評価会議, 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, 化学物質安全性評価委員会, 内閣府食品安全委員会 (器具・容器包装専門調査会, 汚染物質専門調査会), 新規POPs等研究会, 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, 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, 製品評価技術基盤機構「化審法における監視化学物質リスク評価スキームに関する調査」のレビュー等に協力した。

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5試験データ及び新規化学物質の24試験データをデータベースに入力し, 安全性評価業務と評価手法の研究のため構造活性相関解析用のデータベースに化学物質構造の入力作業を行った。

2. 内分泌かく乱化学物質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, 有害性検出手法に関する国際動向調査のためOECD内分泌かく乱化学物質非動物試験検証管理グループ (VMG-NA) 会議およびED-QSAR会議において我が国における開発の現状を報告し, 関連情報の収集を行った [厚生労働科学研究分担研究]。また, 「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」において, 内分泌かく乱物質スクリーニング法であるHeLa9903細胞を用いたアンタゴニスト検出法およびLumicell法のOECDガイドライン化に向けた国際バリデーションを実施している [厚生労働科学研究分担研究]。

3. 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, 食品安全委員会で実施された評価の状況やWHOでの逐次改訂作業 (ローリングレビュー) 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た。本年度は, WHO第4版作成等に向けた毒性情報の収集, パーフルオロアルキルカルボン酸類について, その毒性情報を収集し整理すると共に, 最新の安全性評価手法に関する研究として確率論的不確実係数について検討した [厚生労働科学研究分担研究]。

4. 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, 核内受容体を介する物質として, 有機スズを選択し, 受容体との反応性や遺伝子発現変化を基にして, 生殖異常発現メカニズムに基づく評価手法に関する研究を行っている。本年度は, トリブチルスズとジブチルスズについて, 受容体との反応性に対する検討を行い, 共通の反応性としてPPAR- γ の関与が示唆された。

5. 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, 開発検討を行っている。「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」においては, これまで3年度にわたるナノマテリアルの安全性評価に関わるOECD等における国際的活動の調査や, 本研究班の総括を行ってきた結果, 長期体内残留による慢性影響研究の重要性や体内動態や発現メカニズム研究の必要性を明らかにすることができた。また, 本年度は新たに職業暴露や吸入暴露による健康影響の評価のため, 炭素系ナノマテリアル (フラーレン及びカーボンナノチューブ) に焦点を当て, 職業暴露および吸入暴露実験に関しての各国の情報, 文献情報等の公開情報の収集・整理を行った。吸入暴露による動態解析に関わる研究として酸化チタンの投与後一ヶ月までの体内動態解析試験を行うための単回気管内投与実験を行った。また, フランスで開催された「第5回OECD工業用ナノ材料作業部会会議」に出席し, 情報収集を行う共に, 本研究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]。

6. 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ライズ化に関する研究を行っている。本年度は, 「化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関(Q)SARに関する研究」において

は、AMES試験，染色体試験モデルについて精度・汎用性向上のためのモデルの改良を行うと共に，肝毒性および腎毒性についてそれぞれいくつかの毒性指標を対象として予測モデルを構築した [厚生労働科学研究分担研究]。また，「構造活性相関に基づく食品香料化合物の安全性予測調査」においてJECFAで安全性評価済であり遺伝毒性試験結果の文献がある食品香料物質407物質を対象にして，3種類のQSARソフトウェアを使った遺伝毒性予測システムの毒性予測結果の評価を行った。化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの適用について検討するため，構造等の類似性から化合物のカテゴリー化を行い，カテゴリー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。