

平成21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21年度は、メキシコで4月に流行が確認された新型インフルエンザの世界的流行により、日本でもワクチンの準備などが大きな社会問題となったが、結果的には大きな流行とはならず済んだ。8月には衆議院総選挙が行われ、その結果、鳩山内閣が誕生し、厚生労働大臣も舛添大臣から長妻大臣に代わるという大きな変化があった。このような中、国立衛研は、医薬品・医療機器、食品、化学物質などの品質、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・向上に貢献するというミッションに向け、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21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) 平成22年2月8-9日に外部委員による国立衛研の機関評価が実施された。現在、その結果をまとめている。
- (2) 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、新人職員全員および該当職員を対象に、公務員倫理、研究者倫理、および所内の各種規程を紹介した。また、適正な放射性同位元素使用実験および病原体等の安全な取扱及び管理を進めるための講習会を開催し、法令遵守の徹底と知識及び技術の向上を図った。
- (3) 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での調整が難航していたが、関係者の努力により両者を平行して設置することとなり、一応の解決をみた。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。所ホームページへの「お問い合わせ」については、昨年定められた手順に従い、対応している。また、国立衛研の業務をタイムリーに広報することを目的にマンスリーレポートとして、国立衛研の業績に関する新聞・テレビ報道や、学会発表、講演、誌上発表を毎月ホームページに掲載することとした。
- (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21年度は三回開催した(7/14, 12/25, 3/25)。また、正副委員長会議を10回(4/27, 5/25, 6/29, 9/30, 11/2, 12/1, 12/24, 1/25, 2/22, 3/26)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。
- (5) 平成21年度予算の設定にあたり、Chemical AbstractのCD版の廃止への対応として、SciFinderを購入することとし、経費の差額は生薬部、有機化学部、および研究委員会の備品購入費からあてることとした。次年度以後の負担については、使用状況を鑑み、必要に応じて見直すこととした。
- (6) 研究者の業績評価は昨年と同様に実施した。国家公務員に対する人事評価については、平成21年10月より本格的に実施され、本省は平成22年度より、国立衛研は平成23年度より給与に反映される予定である。
- (7) 府中市移転については、昨年に引き続き住民説明会(5/9, 5/16)を行い、国立衛研の業務と移転計画および周辺住民の安全確保のための対応について説明した。また、建物や設備についての基礎条件をとりまとめた。なお、政府が行政全般について行っている事業仕分けとの関係で、移転予定地の北側に予定していた公務員住宅建設の見直しを行うこととなったことから、府中市による用途地域変更のための手続きが中断し、移転時期のめどが立たなくなった。なお、バイオセーフティー施設の安全確保と府中市および市民の安心を確保するために行ってきた病原体等を用いる実験の安全に関する第三者評価を受け、平成22年1月26日付けでISO/IEC 17025:2005認証を獲得した。

21年度の地方衛生研究所全国協議会総会は奈良で開催された。全国衛生化学技術協議会年会は盛岡市で開催され、例年通り、当研究所の職員が大きな活躍をした。西島は、井上達安全性生物試験センター長と本間正充変異遺伝部室長と共に、北京における「中国国家新薬安全性評価監測センター」の創立10周年記念式典とそれに続くシンポジウムに招待され、参加した。

大野副所長は、ローマで開催された第7回国際動物実験代替法会議(8/30-9/4)に参加した。また、台北で開催されたアジアトキシコロジー学会(AsiaTox, 9/10-14)において講演した。ワシントンで開催された皮膚感作性試験代替法審議のためのOECD会議(10/19-23)およびソルトレークシティで開催された米国トキシコロジー学会(SOT, 3/7-13)に参加した。ICHの会議が横浜で開催され「臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミング」に関する協議が行われ(6/8-11)、ステップ4の合意に達し、平成22年2月19日に国内通知された(薬食審査発0219第4号)。

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貢献した。また、学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められ、生薬部の花尻室長が日本法中毒学会の吉村賞（学術奨励賞に相当）、医薬安全科学部の斉藤嘉朗室長が日本薬物動態学会奨励賞、食品衛生管理部の春日室長が学校給食の安全性向上に貢献したことに對する文部科学大臣賞を受けた。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。

総 務 部

部 長 高見澤 博

1. 組織・定員

平成20年度末定員は、221名であったが、21年度においては、①先端技術利用医薬品ウイルス安全性確保の為の研究基盤整備に伴う増として1名（室長・研3級）、②細胞組織加工医薬品の試験研究体制の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、③医薬品による重篤な有害事象の発現とバイオマーカー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）が認められた。

また、平成21年度見直し時期到来分の新規指定添加物の規格基準の設定に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、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7名の削減が行われた結果、21年度末定員は指定職2名、行政職（一）30名、行政職（二）3名、研究職182名、計217名となった。

2. 人事異動

- 平成21年7月24日付けで植村展生企画調整主幹が独立行政法人医薬品医療機器総合機構国際業務調整役に異動となり、同日付けで新見裕一独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部長が企画調整主幹に就任した。
- 平成22年3月31日付けで井上 達安全性生物試験研究センター長、山口照英生物薬品部長及び長谷川隆一医薬安全科学部長が定年退職し、同年4月1日付けで西川秋佳安全性生物試験研究センター病理部長が安全

性生物試験研究センター長に、川崎ナナ生物薬品部第一室長が生物薬品部長に、齋藤嘉朗医薬安全科学部第三室長が医薬安全科学部長にそれぞれ昇任した。

また、同年4月1日付け組織改正に伴い、同日付けで松岡療品部長が医療機器部長に、西村環境衛生化学部長が生活衛生化学部長にそれぞれ配置換となった。

3. 予 算

平成21年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成21年度予算は「平成21年度予算編成の基本方針（平成20年12月3日閣議決定）」にあるとおり、「政策の必要性をゼロベースで精査し、行政支出全般を徹底して見直すことにより、財政支出の抑制につなげる」との方針から、裁量的経費は対前年度約1千9百万円の減、非裁量的経費は7百万円の減、府中移転予定地の解体物撤去工事等の施設整備費関係が対前年度約8億6千7百万円の減額となったため、全体としては約8億9千3百万円の減額となっている。

個別の研究費については、新たに平成21年度からは、「医薬品による重篤な有害事象の発現に関連するバイオマーカーの研究」25,113千円及び「毒性オミクスの大規模高精度データを遅滞なく行政・国民へ還元・有効利用するための整備研究」4,859千円が認められた。

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21年度は、厚生労働科学研究費補助金1,210,809千円及び文部科学省所管の補助金76,019千円等、総計1,636,063千円（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。

5. 国際協力

国際交流としては、厚生労働行政等に関する国際会議への科学専門家としての参加、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21年度海外派遣研究者は、延べ193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48名、その他会議・学会への出席が延べ123名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ19名、二国間共同研究への参加が延べ3名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ13名、FAO/WHO合同会議が延べ11名、WHOが3名、WHO/IPCSが2名、その他が延べ19名であった。

6. 移転関係

当所の移転については、各種調査（生態系調査、測量調査、地質・土壌調査、交通量調査）等を実施するとともに、建築基本条件書、各諸室の諸元表等を作成した。

府中市長からの要望（積極的な市民説明への取り組み、第三者機関による安全性検証の実施）については、財務省関東財務局と合同の住民説明会及び移転予定地から範囲を500mに拡大し、希望する自治会への説明会を開催するとともに、日本適合性認定協会にISO/IEC17025試験所認定の申請を行い、平成22年1月に認定を取得するなど真摯に対応した。

また、PFI手法の導入については、国土交通省関東地方整備局が行った整備可能性検討業務の結果を基に関係機関と適否について協議を行うこととしている。

一方、行政刷新会議における事業仕分けにおいて、国家公務員宿舎建設については見直しとの意見が出され（平成21年11月）、財務省は府中基地跡地北側の国家公務員宿舎の建設を凍結したことから、当該宿舎と一体の土地利用計画にある当所の移転は大幅に遅れることが見込まれる。

今後、移転推進のための対応策について、関係機関と協議を行う必要がある。

7. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

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21年度は17機関に対し、計1,067,573千円配分した。

8. 機関評価及び課題評価

当所の機関評価については、「厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針（平成21年12月28日厚生労働省大臣官房厚生科学課長決定）」に基づき、平成18年度から平成20年度の3年間の研究・試験・調査業務に係わる運営全体について総合的見地から評価を受けるため、平成22年2月8、9日に外部の専門家により構成された評価委員会（委員長：望月正隆東京理科大学薬学部教授）を開催した。

なお、評価報告書は平成22年度にまとめられる予定である。

また、当所に予算措置された研究課題については、平成22年3月25日に19課題の中間評価と9課題の事後評価を実施し、平成22年度に評価結果の概要について公表することとした。

9. 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21年度は7月31日（10:00～16:00）に開催した。見学者数は187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「化粧品を安心して使うために知っておきたいこと」と「食品の安全性に関する情報－食品中の化学物質を中心に」の講演を行った。

平成21年度予算額

				別紙
事 項		平成20年度 (A)	平成21年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	4,496,094	3,602,701	△ 893,393
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	2,231,161	2,208,652	△ 22,509
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,231,161	2,208,652	△ 22,509
	既定定員に伴う経費	1,989,781	2,020,124	30,343
	定員削減に伴う経費	0	△ 44,301	△ 44,301
	増員要求に伴う経費	0	9,928	9,928
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	69,300	56,586	△ 12,714
	安全性生物試験研究センター運営費	91,492	88,243	△ 3,249
	施設管理事務経費	47,657	45,141	△ 2,516
	移転調査検討費	839	839	0
	研究情報基盤整備費	32,092	32,092	0
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	1,216,187	348,538	△ 867,649
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	1,216,187	348,538	△ 867,649
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	1,216,187	348,538	△ 867,649
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,032,241	1,029,006	△ 3,235
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,032,241	1,029,006	△ 3,235
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,597	58,721	124
	基盤的研究費	196,241	196,241	0
	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	104,212	△ 466
	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	82,429	82,414	△ 15
	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	32,603	32,601	△ 2
	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	10,297	9,294	△ 1,003
	競争的研究事務経費	55,928	57,198	1,270
	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	30,980	30,829	△ 151
	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	28,681	28,603	△ 78
	健康安全確保のための研究費	181,908	178,994	△ 2,914
(項)	血清等製造及検定費	16,505	16,505	0
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	16,505	16,505	0
	一般事務経費	5,163	5,163	0
	事業費	11,342	11,342	0
(移替予算)				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	68,942	77,467	8,525
(項)	地球環境保全等試験研究費	29,489	54,600	25,111
(項)	原子力試験研究費	39,453	22,867	△ 16,586

*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

昨年来、国の行政関連機関の見直しの動きが活発化している。このような状況下においても「(主として)化学合成医薬品、医薬部外品の有効性・安全性確保のための品質関連の試験・研究、特にその評価技術開発研究を実施するとともに、医薬品の品質保証システムに関する研究を行う」という当部の業務は、国民の健康あるいは安心・安全に関わる医薬品の品質確保という目的のために、極めて重要な役割をもつことは明らかである。したがって、この機会をむしろ好機と捉えて、維持・強化すべき点等を選択して時代の要請に応じた体制としたい。ただし、「選択と集中」は時のことばとはいえ、開発型研究所とは違い、当部の場合は医薬品行政上で発生する医薬品品質管理関連の技術的問題に即応できる体制の維持も重要である。厳しい定員削減の環境下、創意工夫が必要と考えている。

平成21年7月31日をもって周利氏が派遣職員の任期を終了した。平成21年8月24日付けで渡邊英俊氏が派遣職員として採用された。

短期の海外出張については次の通りである：四方田千佳子室長は医薬品、食品、サプリメント中の重金属に関するワークショップに出席のためロックビルに出張した(平成21年4月)；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ベルギーへ出張した(平成21年4月)；四方田室長はFDA及びウイスコンシン大学共催の溶出試験規格の設定のための生物薬剤学とクオリティバイデザインのワークショップに出席のためロックビルに出張した(平成21年6月)；阿曾幸男室長は放出制御学会で研究発表のためデンマークに出張した(平成21年7月)；四方田室長は2009国際薬学連合年会で講演のためイスタンブールへ出張した(平成21年8月)；坂本知昭主任研究官はアジア分析科学シンポジウムで研究発表のためマレーシアへ出張した(平成21年8月)；檜山室長はEMAにおいて調査研究を行うため英国へ、またISPEシンポジウムにおいて特別講演を行うためフランスへ出張した(平成21年9月)；川西 徹部長、檜山室長はICH専門家会議出席のため米国に出張した(平成21年10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16回北米大会(ISSX2009NA)で研究発表のため、米国に出張した(平成21年10月)；阿曾室長、宮崎玉樹主任研究

官、伊豆津健一主任研究官は米国薬剤学会年会で研究発表のため米国に出張した(平成21年11月)；坂本主任研究官は米国東部分析科学シンポジウムで研究発表のため米国へ(平成21年11月)、また共同研究のためイギリスに出張した(平成21年12月)；檜山室長はICH専門家中間会議出席のためフランスに出張した(平成22年3月)；伊豆津主任研究官、小出達夫主任研究官は「薬剤学・生物薬剤学・製剤工学に関する第7回世界会議」での研究発表のためマルタに出張した(平成22年3月)。

業務成績

1. 一斉取締試験

ツロブテロール貼付剤13品目、シクロスポリンカプセル6品目、トリクロルメチアジド内用剤10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取り上げられたイトラコナゾール製剤及び球状吸着炭製剤について、科学ベースで検討を進めた。イトラコナゾール製剤に関しては、生物学的同等性の評価に有効な溶出試験条件を検討した。球形吸着炭製剤に関しては、腎毒性関連物質の*in vitro*吸着特性を評価した。

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、76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21年5月18日～6月19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25回アジア諸国薬事行政官研修および第20回必須医薬品製造管理研修(平成21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。

日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第6回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「局方を考える－日本薬局方がめざすもの－」を事務局として開催した。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第9回シンポジウム「リアルタイムリリースの実現に向けて」（平成22年1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（内臓型リーシュマニア症）用の未承認医薬品であるインパミド（ミルテフォシン製剤）の品質に関する研究を行った。今年度は親水性相互作用クロマトグラフィー（HILIC）カラムを導入し，蒸発光散乱検出器による定量条件の開発を行った（政策創薬総合研究事業）。

近赤外（NIR）イメージング技術を補完する技術として，赤外イメージング，ラマンマッピング手法等の検討を行った結果，ATR赤外イメージング技術を用いることによりNIRイメージング技術の解析の妥当性を評価できることを明らかとした。これまで課題とされてきたNIRイメージング技術の信頼性が担保できることにより，応用が大きく進展する意義のあるものとなった。

また，不斉合成工程における微細粒径をもつ光学分割カラムの導入検討を行い，数分以内での光学活性化化合物の分離検出を達成し，リアルタイム解析の可能性を示すことができた（政策創薬総合研究事業）。

位置構造異性体をもつアミノ酸及びその脱水酸化物を用いて，テラヘルツ吸収の振動分光学的解析を行った。構造最適化シミュレーションと中赤外吸収を用いてテラヘルツ領域における分子内振動の予測及び実測データとの組み合わせ評価により，分子内及び分子間振動の識別を行う手法を開発した。

ナノ粒子製剤の分離・分析手法について研究を行った。クロマトグラフィー法により，ナノ粒子サイズの大きさによる分離の可能性が示唆された。また，誘電泳動現象の利用や移動相の影響を受けにくい検出手法につい

て検討を行った（文部科学省科学研究費補助金）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

錠剤含量へのNIR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。従来までは少なくとも20～30水準必要といわれた検量モデルに対して，実験計画法を用いて主薬・添加剤間で非共線性をもつ処方検量モデルに適用することによって，少ない水準数で高精度の検量モデルを構築できることを示した。

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，経皮吸収製剤の放出試験について検討し，パドルオーバーディスク法，シリンダー法及びその改良法による試験結果に大きな差は認められず，基本的にはパドルオーバーディスク法で試験の実施が可能であることを明らかとした（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*in vitro*評価法の構築を目的に，種々塩・糖・バッファー類の薬物放出性に与える影響を評価することで，リポソームからの薬物放出性に関する基礎情報を集積した。また，リポソーム製剤と生体分子との相互作用解析を試み，2価イオン存在下でリポソームとヘパリンが結合し凝集物が生成すること，その凝集はPEG修飾リポソームでは阻害され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）。

医薬品の生体膜透過性評価系として脂質ラフトなど生体膜の不均一性を再現した合成リン脂質ベシクル展開膜を作製し，相境界域における構造の乱れが低脂溶性薬品の移行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）。高分子医薬品や添加剤が凍結溶液の氷晶間濃縮相で組合せにより異なる混合性を持ち，その転移温度に応じたプロセス制御が凍結乾燥製剤の品質確保に重要なことを明らかにした。

難溶性薬物含有製剤からの薬物の*in vitro*放出性評価手法について，新規改訂された消化管内を模した試験液について検討するとともに，薬物体内動態シミュレーションソフトを難溶性薬物に適用し，応用の可能性を検討した（医薬品機構基礎研究推進事業研究費）。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

パクリタキセル投与患者について、抗がん剤などの様々な薬物と結合し、その体内動態ならびに薬効に影響を与えることが示唆されているAGP (α -1-acid glycoprotein) をコードする遺伝子ORM 1 およびORM 2 の多型解析を行い、同時に血漿中AGPレベルとパクリタキセルの有効性、副作用および臨床検査値等との関連性を調べた。その結果、日本人の約30%がいずれかのORM遺伝子を重複して持っていることが明らかになった。また、パクリタキセル・カルボプラチン併用患者の全生存期間が血中AGPレベルと関連があることが明らかになった(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

ミクロ熱量測定によってスケールの大きな分子運動性の指標である構造緩和時間を算出し、NMR緩和測定によりスケールの小さな運動性の指標を算出した。タンパク質や核酸含有製剤の安定性はスケールの小さな分子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)。

ニフェジピンなどの3種類のジヒドロピリジン系薬物について、核生成速度および結晶成長速度の温度依存性から核・非晶質界面エネルギーを、また熱量測定により結晶化の駆動力を求めた。これらの物性値の大小関係は、3種類の薬物の結晶化のしやすさの順と正の相関が認められ、非晶質薬物の保存安定性は、分子運動性と熱力学的パラメータの両者を評価に取り入れることで、より実際に即した予測が可能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分解速度の異なる結合を介して架橋したゲルについて、炭酸エステル結合とエステル結合の比率を変化させることによりタンパク質の放出速度を制御できた(国立機関原子力試験研究費)。

6. 高機能性製剤の品質特性および体内動態評価に関する研究

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。動的光散乱法を用いてナノ粒子製剤の粒子径測定を行い、緩衝液等の影響を評価した。一方、薬効と安定性に直結する体内動態評価法の開発では、ドキシソルピシンとその代謝物の迅速な測定法を開発した。また、ナノ粒子DDS製剤の細胞標的性を評価するために、細胞内への取り込みを評価する実験系を構築し、粒子サイズと取り込み量と

の相関性を明らかとした。

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受容体との結合性にFc以外のドメインが関わる可能性を示した。また、抗体利用医薬品の体内動態をイメージングによって捕捉する方法を検討した。

7. 医薬品の品質保証に関する研究

ICHQ10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。前年度までにQ10の国内導入の課題を抽出するためにQ10ガイドラインとGMP省令および医薬品に係わるGQP省令の関連を調査した。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、日本国内では法的な要件であることが認識されていた。厚生労働省の行ったパブリックコメントへの意見、他の広報活動において出された意見には、『Q10における上級経営陣の役割がGQP省令の要件との関連が理解しにくい』というものが見られた。また、変更管理システムガイドライン案に寄せられた意見を参考に修正を行った。経営陣の責任に対する理解を深め、Q10の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけではなく企業の経営層へ対する広報活動も必要であると結論した(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

数種類の製錠プロセスにより製した同処方モデル錠剤について、遠赤外・テラヘルツ分光法、中赤外分光法及び近赤外分光法を用いて振動分光学的解析を行った。その結果、打錠工程において乳糖の結晶形が変化することがテラヘルツ領域のスペクトルにおいて検出できた。また、近赤外領域のスペクトルにおける吸収から添加剤が相互作用を受ける官能基部分の推定を行った(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

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)。

GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究においては、欧州医薬品庁(EMA)を訪問するとともに、PIC/SとWHOのシステム要件文書の精査により、査察団体のシステム要件の調査を行った。これをもとに日本の査察団体を対象にした品質システムについてのアンケートを作成した。また、企業アンケートによって、海外団体による査察実態の調査を行った。全ての査察当局で無菌医薬品>非無菌医薬品>非無菌原薬の順で査察工数が高くなっているように、資源配分の全体的傾向は必ず

れの査察団体と同様である。一方で、ラボツアーと文書調査の時間振り分け、実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた。また、GMPガイドラインの体系的整備も課題であると認識した。また、引き続き、製法変更における生物学的同等性試験のあり方につき検討するとともに、溶出試験のキャリブレーションに関するCGMPガイドラインがFDAにより確定されたことを受けて、内容を詳細に検討した(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)。

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究では、H18~20年度の研究成果を国内外の関連会議において発表し、意見を集め見直しの参考とした。さらにICHQ8-10実践導入作業部会(Q-IWG)に申請書資料モックを提供した。この結果、ICHでは、本研究班の実物モデルを基にした研修資料に採用されることとなり、その作成にも参画した(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)。

8. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH(医薬品規制国際調和会議)の製剤開発・品質リスクマネジメント・医薬品品質システムの3ガイドラインの実施作業部会(Implementation Working Group: Q-IWG)の活動に参加し、40を超えるQ&Aを発行し、ICHによる教育プログラムを構築した(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)。

局方製剤総則大改正後に整備が急がれる製剤試験法について整理するとともに、国際動向を考慮した試験法設定について調査した(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 川崎 ナナ
前部長 山口 照英

概要

新薬全体に占めるバイオ医薬品の割合は、世界的に年々増加している。その中で、最も大きく伸びているバイオ医薬品は抗体医薬品である。さらに最近、先端技術を用いて天然型タンパク質の高機能化や体内動態プロファイルの改善を図った修飾タンパク質、融合タンパク質医薬品等の開発が活発化している。また、第一世代バイオ医薬品の多くが特許期間満了を迎えたことにより、

バイオ後続品開発にも世界的な注目が集まっており、我が国でも昨年、ソマトロピン及びエポエチンアルファの後続品が承認された。これらのバイオ医薬品の品質・有効性・安全性は、徹底的な製品特性の解析、科学的合理性に基づいた製造設計と管理、及び製品の規格及び試験方法の設定等により確保されるものであり、有用な評価技術開発及び評価研究が求められている。

一方で、我が国における新規バイオ医薬品の開発品目数は、減少傾向にある。そこで、内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省が協力して、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、資金の統合的かつ効率的な運用や、開発段階からの規制を担当する機関等との意見交換や相談等を試行的に行い、最先端再生医療、医薬品・医療機器の開発・実用化を推進する先端的医療開発特区(スーパー特区)事業が開始された。

平成21年度生物薬品部では、生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究、医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究、生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究、並びに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を実施した。特筆すべきこととして、平成22年1月よりウイルス安全性研究室の設置が認められ、ウイルス安全性評価研究が強化されたことが挙げられる。また、スーパー特区事業に関連して、平成21年6月1日より、課題が採択された企業及び大学に対する相談窓口を設け、個別に且つ具体的な薬事相談を受けて対応することによって明らかになった薬事上の課題を抽出し、その対応方策を検討するスーパー特区対応部門が組織された。

人事面では、平成21年6月1日付けで片倉健男氏、加藤恭一氏、北澤義夫氏、黒河内雅夫氏、鳥井賢治氏、内藤浩志氏、岩崎春雄氏がスーパー特区特任研究員として、また、松下愛美氏がスーパー特区特任研究員秘書として採用された。平成21年8月23日付けで岩崎春雄氏が退職し、宍戸芳雄氏がスーパー特区特任研究員として採用された。平成21年12月1日付けで直井利枝氏が短時間非常勤職員として採用された。平成22年1月1日付けで遊佐敬介博士がウイルス安全性研究室長に就任した。平成22年3月31日付けで4年間生物薬品部長を勤めた山口照英部長が定年退職し、平成22年4月1日付けで客員研究員及び(独)医薬品医療機器総合機構嘱託職員に就任した。また、平成22年3月31日付けで非常勤職員豊田淑江博士、黄笑宇博士及び秦艶博士、(財)ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員伊藤さつき博士及び古田美玲博士、(財)公定書協会流動研究員高倉大輔博士、並びに(財)ヒューマンサイエンス振興財団研究支援者北川博子氏が退職した。平成22年4月1日付けで川崎ナナ第一室長が生物薬品部長に就任した。また、同日付け

で豊田淑江博士、桐渕協子博士及び蛭田葉子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。

海外出張は以下のとおりであった。山口前部長は、USP主催会議（米国・ロックビル、平成21年7月7～11日）、WHO専門家会議（カナダ・オタワ、平成21年7月14～19日）、DIAバイオ後続品シンポジウム（イギリス・ロンドン、平成21年9月28～30日）、2009 Current Advanced Statistical Issues in Clinical Trials（台湾・台北、平成21年10月1～3日）、遺伝子治療専門家会議（米国・セントルイス、平成21年10月24～31日）に出席した。川崎部長は、ヘパリン製剤に関するワークショップ（米国・ロックビル：平成21年7月27、28日）、並びに第49回及び第50回医薬品国際一般名称専門家会議（スイス・ジュネーブ：平成21年11月18日、平成22年5月19日）に出席した。

業務成績

1. 日局各条ヘパリン試験の策定

ヘパリンナトリウム異物混入問題への対応の一環として、日局各条ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムの確認試験及び純度試験を策定した（医薬食品局審査管理課）。

2. 国立保健科学院特別課程薬事衛生管理コースへの協力

山口前部長は、上記コースの講義の講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した。

3. 国際協力

石井室長は、国際厚生事業団（JICWELS）の第25回アジア諸国薬事行政官研修に協力して、アジア諸国の薬事行政官に対する研修を行った。

4. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約10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、日本薬局方各条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。

バイオリジクスの研究開発、製造に係る諸問題、及び製品の品質・有効性・安全性評価等に関する研究発表並びに情報交換の場として設置されたバイオリジクスフォーラムの第7回学術集会を「バイオ医薬品を巡る様々な話題」をテーマに開催した（平成22年3月）。

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、各種担体にポリエチレンイミンを結合したカラムを作製してタンパク質分離特性とウイルス除去効率を検討し、バイオ医薬品の製造工程で有効なウイルス除去工程となりうる最適な担体を見出した。また、HPLCを用いた7種類の単糖分析法について、アルテプラーゼを用いて8機関の共同にて精度及び真度等を検証し、糖鎖試験法としての問題点を明らかにした上で、標準的単糖試験法を作成した（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、ヒト間葉系幹細胞（hMSC）の神経様分化前後のN-結合型糖鎖及び細胞表面タンパク質の発現差異解析を行い、一部の糖鎖、及び複数のタンパク質の発現量に顕著な差が見られることを明らかにした。また、血管内皮前駆細胞の培養上清中タンパク質及び細胞表面タンパク質の解析に基づき、細胞浸潤能に関連する新たな特性指標としてMMP-2及びMMP-9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、マウスストローマ細胞の造血幹細胞の支持に重要な働きをする3つの膜結合タンパク質を見出し、これらのタンパク質を強制発現した細胞をストローマ細胞として用いることにより、長期コロニー形成が促進されることを確認した。
- 4) 医薬品規制の国際調和の推進による医薬品審査の迅速化のための基盤的研究の一環として、腫瘍溶解性ウイルスベクター遺伝子治療薬の体外排出のリスク評価における課題について明らかにし、ICH見解の取りまとめに寄与した。また、糖タンパク質バイオ後続品の同等性／同質性評価に必要な要件を明らかにすることを目的として、欧州で承認されているエポエチンアルファ先行品と後続品の糖鎖プロファイルを比較し、糖鎖の類似性評価の重要性を示した。さらに、組換えヒト卵巣刺激ホルモン（FSH）を高発現するCHO細胞株、アフィニティー精製に適用可能なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ、及びレポータージーンアッセイによるFSH活性測定用の細胞株を樹立した。また、抗体医薬品の生物学的性質評価法に関する研究の一環として、抗体のFc領域の改変等によるエフェクター活性の最適化に関する開発動向を明らかにすると共に、汎用されているエフェクター活性測定法の問題点を明らかにした。加えて、製造方法がバイオ

医薬品の有効性に及ぼす影響に関する研究の一環として、劇症肝炎の治験が行われているHGFの有効性評価において、肝細胞の増殖促進試験、ELISA法、SPR法を用いたHGF受容体への結合試験が有用であることを明らかにした(厚生労働省科学研究費補助金)。

- 5) 輸血用血液製剤に対する副作用を生じない病原体不活化技術の開発に関する研究の一環として、輸血用血液製剤に含まれるタンパク質のモデルとして血液凝固第Ⅷ因子を選択し、LC/MSを用いたペプチドマッピングにより、一次構造の確認並びに部位毎のN-及びO-結合型糖鎖不均一性を明らかにした。また血小板製剤への適用が検討されているリポフラビンを用いた不活化技術について、病原体不活化能及び血小板への影響の観点から、有用性と解決すべき課題を明らかにした(厚生労働省科学研究費補助金)。
- 6) 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究の一環として、バイオ後続品の品質・安全性確保のために必要な要件について調査し、同一とする先行バイオ医薬品の定義、規格設定のための先行バイオ医薬品との比較要件、同等性の許容域、不純物プロファイルの比較など、多岐にわたる項目について必要な要件を明らかにした(厚生労働省科学研究費補助金)。
- 7) ヘパリン関連医薬品の確認試験及び純度試験に関する研究の一環として、弱塩基性陰イオン交換HPLC(WAX-HPLC)を用いた確認試験、WAX-HPLCまたは核磁気共鳴法を用いた過硫酸化コンドロイチン硫酸純度試験、並びに蛍光標識法を用いたガラクトサミン純度試験法を策定した。
- 8) タンパク質医薬品製剤中成分の簡便迅速な確認法に関する研究の一環として、複数の有効成分からなるバイオ医薬品中の有効成分や添加物について、質量分析によって簡便迅速に確認するための条件を明らかにした。

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では、血中微量タンパク質の酸化体をMALDI-TOF MSによって測定する条件を見出した。
- 2) 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性質に関する研究では、TNFを結合標的とした抗体(インフリキシマブ、アダリムマブ)と融合タンパク質(エタネルセプト)の間ではヒト新生児型Fc受容体(FcRn)に対する親和性が異なり、この差がFcドメイン以外の領域に起因するものであることを明らかにした(文部科学省科学研究費補助金)。
- 3) Fcドメイン含有タンパク質医薬品の生体内分布・

分解と半減期に関する研究では、抗体等のFcドメイン含有タンパク質のFcRn結合親和性と生体内分布の関連を解析するための基礎的検討として、マウスFcRnとの親和性測定系を作製し、抗体等の分布、分解を観察するための蛍光標識法を最適化した(厚生労働省科学研究費補助金)。

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究

- 1) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究の一環として、肝細胞の培養に伴い増殖抑制因子であるP16INK4AはHGF非依存的に発現が増加することを見だし、P16INK4Aの発現をノックダウンできる条件を確立した。培養肝細胞においてアネキシンⅢのノックダウン及び、HGFはco-mitogenであるプロスタグランジンE2の産生に影響を及ぼさなかった。各種キナーゼ阻害剤を用いて解析した結果、ヒト肝癌由来HuH7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低下するCOX2の産生には、PI3K-AKTおよびMEK-ERKシグナル伝達経路が関与していることが明らかになった。加えて、培養肝細胞においてプロテアソームの阻害剤がグルココルチコイド依存的なTyrosine aminotransferase, Tryptophan oxygenaseの転写促進を阻害することを示唆する結果を得た。
- 2) グライコミクス技術による腫瘍関連糖タンパク質の探索と腫瘍マーカーへの応用研究として、異なる複数の大腸癌細胞株と乳癌細胞株に発現している抗シアリルルイス_x抗体反応性のタンパク質を同定し、同一タンパク質であることを見出した(文部科学省科学研究費補助金)。
- 3) ヒト幹細胞の分化における糖鎖機能の解明を目的として、¹³C置換フェニルヒドラジンを用いて頑健性及び再現性に優れた定量的糖鎖プロファイリング法を開発し、hMSC由来糖鎖の解析に応用した(文部科学省科学研究費補助金)。
- 4) 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では、カルシウム結合タンパク質のS100A8、及びS100A9のcDNAを調製し、食細胞の活性酸素生成酵素の誘導におけるこれらの分子の重要な働きを明らかにした。
- 5) 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では、lagille症候群において認められるNotchリガンドタンパク質Jagged1のアミノ酸点変異体の特性解析を行い、これらの変異体が小胞体に蓄積して高マンノース型のN-結合型糖鎖構造をとること、糖タンパク質のシャペロンタンパク質と強く相互作用することを明らかにした。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究

- 1) トランスジェニック植物を利用して製造されたタンパク質医薬品に関する研究の一環として、トランスジェニック植物を用いたタンパク質医薬品生産のモデルとして、ヒトタンパク質を発現するヒメツリガネゴケ遺伝子組換え体を樹立した。
- 2) 高機能性製剤の構成要素としてのタンパク質医薬品の評価に関する研究として、高機能性製剤の構成要素となる抗体医薬品の体内動態制御機構について検討し、血中半減期制御におけるFcRnの重要性を明らかにした。
- 3) スーパー特区事業における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究の一環として、スーパー特区研究現場に赴き、実際のデータや研究プロトコルなどの状況を把握した上で、薬事上の問題点を把握し、早期の薬事申請が実現するよう研究者に対して助言・指導を行った。また、薬事相談を通じて明らかになった医薬品や医療機器の開発初期において配慮すべき課題を抽出し、その対応方策を検討した（科学技術振興調整費）。

生 薬 部

部 長 合 田 幸 広

概 要

当部では生薬、生薬・漢方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21年度で特筆すべきことは平成21年8月27日の一般用医薬品部会において「一般用漢方処方に係る加減方の追加について」が審議され、パブリックコメントを経て、平成22年4月1日に、医薬食品局審査管理課長通知（平成20年9月30日）として発出された「一般用漢方製剤承認基準」が、従来の処方の加減方23処方を加えて再改正されたことである。処方の追加は、昭和47-49年に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）以降、実に36年目で初めての事項である。生薬部では、平成14年より7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ている。引き続き、従前に完成させた「新一般用漢方処方の手引き案」で取載を提案した従来処方の加減方以外の新規処方についても、部会等で順次検討され、新基準に追加取載されてこそ、これまでの研究成果が反映され、漢方処方製剤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おり、新年度でも、その実現のために努力するつもりである。

日本薬局方関連では、第十六改正日本薬局方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取載品目は、カッセキ（滑石）、コウベイ（粳米）、コウイ（膠飴）、ゴマ（胡麻）の4生薬と、黄連解毒湯エキス、小青竜湯エキス、芍薬甘草湯エキス、小柴胡湯エキス、無コウイ大建中湯エキス、麦門冬湯エキス、十全大補湯エキス、柴朴湯エキス、柴胡桂枝湯エキス、六君子湯エキス、釣藤散エキスの11漢方処方エキスである。十六局の段階で少なくとも20以上の漢方処方エキスの局方取載を目指してこれまで努力してきたが、最終的に22処方エキスの取載となり、市場シェアとして60%程度の漢方処方を局方で一定レベルまで標準化することが出来たことになる。

生薬部では平成20年度に、合成カンナビノイドが違法薬物として意図的にハーブ製品に混入されていることを世界に先駆けて明らかにしたが、このような製品は、それ以降、世界的に流通していることが判明し、平成21年度は、これらの合成カンナビノイドの規制のため、分析用標品としての化合物の確保、分析法の確立等、積極的な対応を行い、平成21年11月、合成カンナビノイド3化合物を含む6化合物が新たに指定薬物として指定された。新規指定薬物に対応し、本年度も、地方衛研担当者や麻薬取締官に対し分析・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ている。なお、当部の内山主任研究官は、日本学術振興会の国際学会等派遣事業に採択され、ジュネーブで開催されたThe international association of forensic toxicologists 47th international meeting（TIAFT2009）で合成カンナビノイドの構造決定等について発表を行っている（8月23日-29日）。

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21年度では、ヒドロキシチオホモシルデナフィル、メチソシルデナフィルについて当部で構造決定を行った。また、プソイドバルデナフィルについて、PDE5よりPDE6に選択的に阻害活性を示すことを示し、本化合物摂取により色覚障害が現れる危険性が高い

いことを明らかにした。

生薬の国際調和、国際交流関連では、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21年11月26-27日に香港で開催されたStanding Committee Meeting (合田)、平成21年9月24-25日に大連で開催されたSub-Committee III meetingに参加した(袴塚)。また、合田は、8月18日にジュネーブで開催されたヨーロッパ医薬天然物学会(GA meeting)で招待講演を行うと共に、8月31日にバンコクで開催されたASEANの伝統薬会議に参加し、パネルディスカッションのパネラーとして発表した。さらに、11月3日に韓国の大田市で行われたKorean Institute of Oriental Medicine国際シンポジウムで招待講演を行うと共に、11月6日に福岡で行われたAsian Symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asia Core Programで基調講演を行った。さらに、JICA必須医薬品製造管理研修GMPコース講義、WHOフェローシップ研修講義等に協力した。

学会関連では、花尻室長が「違法ドラッグ成分の分析法及び毛髪への移行性評価手法に関する研究」で日本法中毒学会の平成21年度吉村賞(学術奨励賞)を、鄭研究員は、「当帰芍薬散とエストロゲンの共通点と相違点に関する研究」で平成21年度和漢医薬学会奨励賞を受賞した。

平成21年度の人事面の異動は以下の通りである。平成21年4月1日付けで、丸山卓郎主任研究官が第一室室長に併任となり、平成22年2月1日付けで、室長専任となった。また、平成21年4月1日付けで菊地博之博士が研究助手に採用された。さらに5月1日付けで、鄭美和博士が任期付研究員として採用された。また、若菜大悟博士が9月1日付けで公定書協会流動研究員に採用された。なお、若菜大悟博士、勢ノ康代博士は、それぞれ平成21年4月1日～8月31日、平成21年4月1日～22年3月31日の間、生薬部の派遣研究員として勤務している。また、HS財団の流動研究員であった末永恵美博士が平成21年12月31日に退職した。さらに、平成22年3月31日付けで、菊地博之博士が退職した。

前述したもの以外の海外出張は、以下の通りであった。花尻室長が8月22日～8月29日にジュネーブで行われたTIAFT 2009に参加(出張)し、研究発表を行った。また、丸山室長は、平成21年6月26日～7月2日ホノルルで行われたThe 50th anniversary meeting of American Society of Pharmacognosyに参加し、研究発表を行った。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. オウゴン及びオウゴンを含む漢方処方製剤(小柴胡

湯他)、全34検体について重金属及びヒ素の分析試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。

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148製品(ロット別163製品、重複14製品)、瘦身用製品121製品121試料、違法ドラッグ製品30製品30試料(ロット番号、賞味期限が異なる同名製品を含む)である。これらのうち、強壯用製品14製品から分析対象化合物が、違法ドラッグ4製品から指定薬物成分を検出した。また、その他1製品から医薬品成分リドカインを検出した。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。
3. あへん(国産あへん11件、輸入あへん77件、計88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、ベンゾイルエクゴニンを確認し、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93化合物を管理し、平成21年度はのべ27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、分析標準品として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(カンナビシクロヘキサノール)5gを製造し、定性・純度試験を行うとともに、平成21年度新規指定薬物6化合物:カンナビシクロヘキサノール, (1*RS*, 3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol (CP-47,497), 1-naphthalenyl (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl) methanone (JWH-018), α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (ジフェニルプロリノール), 1-(4-fluorophenyl)piperazine, 1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-メチルメトカチノン)について、標準分析法を作成した。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。また、本標準分析法は、厚生労働省より全国に通知された。(平成21年11月16日厚生労働省医薬食品局監視指導・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1116第1号)
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、1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (DOC) 塩酸塩, *N*-ethyl-*N*-isopropyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-EIPT) 塩酸塩, 1-

(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine (ALEPH-2)塩酸塩, ジフェニルプロピノール, 1-(4-fluorophenyl) piperazine二塩酸塩, CP-47,497, JWH-018の7化合物を大量製造・確保し, これら標品について各種定性試験 (NMR, GC-MS, LC-MS, UV, IR測定) 及び品質試験 (HPLCによる純度測定) を行った. 以上の結果は, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した. なお, 指定薬物分析用標品として45化合物を管理し, 平成21年度はのべ96化合物を全国の分析機関に交付した.

7. 医薬品成分デキストロメトर्फアン及びその光学異性体である麻薬成分レボメトर्फアンについて, 定性・定量分析並びに各薬物の解説を記したマニュアルを作成し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した.
8. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集 (医薬食品局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生局麻薬取締部) に協力した. 特に, 平成21年度に指定薬物として緊急に対応すべき薬物をリスト化し, これらの薬物について有害性情報を収集整理し, 医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した. 本報告は, 平成21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22日に43都道府県55名の担当者を対象として, 平成21年度指定薬物分析研修会議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, ヒドロキシホモシルデナフィル, プソイドバルデナフィル, 脱*N*-ジメチルシブトラミン) の配布 (のべ150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. 国際協力事業団必須医薬品製造管理研修, 及び厚生労働省国際課国際協力室が行うWHOフェロシップ研修等に協力した.
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, 指定薬物の指定等に協力した (合田, 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. 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, 修正等を行った.
2. 平成22年5月より実施する防風通聖散に関する使用実態調査研究AURの事前準備を行った.
3. NMRスペクトルデータの多変量解析が, 生薬の品質評価に有用であるかを検討するため, 予試験として, 半夏と天南星を試験材料に, CD₃OD 抽出エキスのNMRスペクトルデータの多変量解析を行った.
4. 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として, 「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)の解説書に相当する「改訂一般用漢方処方の手引き」が出版されるまでの段階で, 厚労科学研究報告書「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を基盤として213全処方の効能・効果, しばり等について, 整理, 取りまとめ等を行った.
5. 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.
6. 一般用漢方処方の有用性及び安全性に関する研究として, ヒト小腸上皮細胞株細胞Caco-2をLipopolysaccharideあるいはTNF- α で刺激する系において, 炎症性サイトカイン発現に対する漢方処方の影響の評価法を構築した.
7. 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, 黄連解毒湯, 乙字湯, 三黄瀉心湯等が*Clostridium perfringens*の生育を顕著に抑制することを見出し, その構成生薬に関する検討より, *C. perfringens*の大黄に対する感受性は極めて高いことを示した.
8. 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, 17処方及びその構成生薬37種についてエキス収量を測定し, 漢方処方の品質評価指標としてのエキス収量の可能性について検討した. さらに, 指標成分の血中濃度測定に関する研究として, ボタンピの成分ペオノールについて血中濃度測定条件の検討を行い, LC-MSを利用した分析法を確立した.
9. 生薬の品質確保に関する研究として, ガジュツについて, 栽培品, 市場品の重金属, ヒ素含量を, また, カンキョウの部位別の重金属, ヒ素含量を調査した.

10. 定量NMRに関し、定量的に値付けをされた標準品を使用し、生薬の定量分析に使用する指標成分である試薬について予備実験を行った結果、NMR上でのシグナルを優先して定量値を設定するルール作りを行うことが重要であることを明らかにした。
11. 味認識装置を用い、局方収載の「ブシ」の識別の可能性について検討を試みた。その結果、各ブシは全般的に塩基性苦味後味が強く検出された他、酸性苦味、塩味及び旨味も検出されることが判明し、修治別に「ブシ」の味が明確に異なることから、味により、識別可能なことを示した。また、局方での味の表現を確認するため、生薬カッセキ、タクシャ、チョレイ等について、味認識装置を用い味を調査した。
12. 生薬の国際調和に関する研究として、FHHの会議に参加し、生薬製剤中に違法添加された成分について情報交換システムの予備検討を行うことに同意するとともに、日局改訂作業の進捗状況、日本の漢方製剤のADRシステム、局方におけるクリーンアナリシス等について発表を行った。
13. 依頼のあった新規な植物由来物質5品目及び化学物質1品目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。
14. 鏡検によるセンナ茎粉末と葉軸粉末の鑑別法を確立した。
15. *Sida*属植物の有害性評価及び規制の範囲の検討に資する知見を得ることを目的に、海外より*Sida*属植物の採集及び購入を行うと共に、形態観察及び塩基配列解析による基原種の推定を行った。その結果、*Sida*属植物製品には、誤同定によるものと思われる別植物の流通が高頻度で確認された。
16. *Sida*属植物の成分研究を行い、新規キナゾリンアルカロイドを単離するとともに、エフェドリン類の含有をTLC分析により確認した。
17. 強壯を謳った「いわゆる健康食品」中のカプセル剤の基剤中からED治療薬及び関連構造類似体を、LC-MSを用い分析する方法を確立した。本分析法を用いて、平成17~20年度に買い上げ調査で買い上げたカプセル剤の基剤を分析し、カプセル剤107製品中13製品からタダラフィルを検出した。また、DART-TOFMSを用いたカプセル剤の基剤中のED治療薬等の簡易なスクリーニング法を検討した。
18. ED治療薬類似構造化合物6化合物について、PDE6阻害活性試験を行い、これらの物質のPDE5阻害活性と比較した。その結果、プソイドバルデナフィルでは、PDE5よりPDE6に選択的に阻害活性を示すことが判明し、本化合物を含む健康食品を摂取した場合、色覚障害が現れる危険性が高いことが明らかとなった。
19. トウジンについて成分検討を行い、ピロリジニアルカロイド等の含有を明らかにした。
20. 一般用医薬品デキストロメトर्फアンと、麻薬である光学異性体レボメトर्फアンの摂取識別法を開発することを目的とし、薬物投与ラットにおいて、血漿中、尿中及び毛髪中の各化合物及び代謝物について、LC-MS/MSを用いた光学異性体分離分析法を開発した。またラットにおける両化合物の生体内挙動について解析した。
21. 医療機関で採取された覚せい剤乱用患者の頭髪試料について、頭髪中の薬物の分布状態を調べ、申告された薬物使用情報と頭髪中薬物分布状態が対応していることを確認した。
22. クエン酸フェンタニル中毒者の薬物使用歴推定を目的として、LC-MS/MSを用いた毛髪中の同物質及びその代謝物ノルフェンタニルの高感度分析法を検討し、超音波抽出下酵素消化法を最適化するとともに、血漿中の高感度分析法についても検討した。
23. ケシ属植物種子の呈色反応による迅速発芽能力判別法の確立を行った。各種テトラゾリウム塩類試薬の中で、TTC (2,3,5-Triphenyl-2H-tetrazolium chloride) を使用した場合、最も誤判定の危険性が少なく判定できるものと考えられた。
24. 沖縄県内の自生きのこ（マジックマッシュルーム）について、DNA塩基配列を基にした種鑑別を行った。塩基配列データベースに収載されているきのこの塩基配列との相同性から種を同定した結果、形態観察によるものとほぼ一致した。
25. 園芸市場に流通する*Lophophora*属植物について、塩基配列解析を行い、幻覚性サボテンの鑑別に対する有用性を評価した。
26. 違法ドラッグ製品より、新規違法ドラッグ成分として、4-メトキシメトカチノンと同定した。
27. 分析用標品として使用する4-メチルメトカチノン塩酸塩について、構造確認および品質試験を行った。
28. 平成20年10月から平成21年2月に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち、未知のピークが検出された製品について分析を行った結果、新規流通違法ドラッグ成分として、フェネチルアミン系の*N*-Me-2-FMP, ALEPH-4, DON及びトリプタミン系の5-MeO-EPTの4化合物を同定した。
29. 平成21年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ66製品について機器分析を行った。その結果、64製品中からカンナビシクロヘキサノール, JWH-018, JWH-073, CP-47,497 (痕跡量) 等の合成カンナビノイド及び内因性カンナビノイドであるオレアミドが検

- 出された。各化合物の含有量は、製品毎に大きく異なり、また、各製品中には、単体または2～3種類の化合物が含まれていることが判明した。
30. キラルカラムを用いたLC-CD及びLC-MS分析により、カンナビシクロヘキサノール及びそのトランス体、さらにCP-47,497の光学分離分析法を開発した。違法ドラッグ37製品について本法を適用した結果、全製品で、上記化合物はエナンチオマーとして完全分離し、これらはラセミ体で製品中に存在していることが明らかとなった。
 31. 平成21年度買い上げカンナビノイド様作用標榜違法ドラッグ9製品について分析を行った。その結果、JWH-073と共に、新規流通違法ドラッグ成分としてJWH-018のメトキシ体であるナフトイルインドール誘導体JWH-081、フェニルアセチルインドール誘導体JWH-251及びJWH-250を単離同定した。これら3化合物は、全てカンナビノイド様の薬理作用を有する化合物として過去に合成されたものであった。
 32. 違法ドラッグ市場に流通していた1植物製品について、成分分析及びDNA塩基配列解析を行った結果、化学成分として、幻覚性フェネチルアミン化合物 (*R*)-ノルマクロメリン、(*R*)-マクロメリン、麻薬成分メスカリン等7化合物を検出した。一方、DNA塩基配列解析の結果、違法ドラッグ市場で良く流通する植物 (*Peganum harmala*, *Turnera diffusa*) に加え、幻覚性サボテンとして知らる *Coryphantha macromeris* が検出された。
 33. 4メチルメトカチノンについて、ラット脳線条体及び大脳皮質から粗シナプトゾームを調製し、前シナプス側におけるモノアミン (ドパミン、セロトニン、ノルエピネフリン) の再取り込み阻害及び遊離促進活性を測定し、*in vitro*モノアミン神経伝達系への影響を調べた。
 34. 大麻様の作用を標榜し販売されていた違法ドラッグ1製品より、 Δ^9 -THC、カンナビジオール、カンナビノール及びカンナビシクロヘキサノール等9種の向精神活性化合物を検出した。さらに、これら化合物につき、LC-MSを用い製品中含有量を調べた。さらに、これら含有植物の遺伝子分析を行い、含有植物の確認を行った。
 35. 違法ドラッグ市場で流通していた植物 *Voacanga africana* の種子並びに根皮のメタノール抽出物、またこれらより単離したアルカロイド成分について、セロトニン受容体 (5HT_{2A})、ドパミン受容体 (D_{2R})、オピオイド受容体 (μ , κ OPR)、カンナビノイド受容体 (CB_{1R}) に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性を評価した。
 36. 植物系違法ドラッグ製品 (ブレンドハーブ) 33製品についてDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った。その結果、多くの製品で、基原植物は製品記載植物とは異なることが明らかとなった。
 37. 3種類の合成カンナビノイドをラットの腹腔内に投与、脳波及び自発運動量の変化を調べた。
(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)
 38. 葉緑体DNAの塩基配列の違いを利用した半夏と *Arisaema* 属及び *Typhonium* 属植物のPCR-RFLP法による鑑別法の開発を目的に、半夏、天南星及び水半夏の標準試料及び天南星の中国市場品の塩基配列を詳細に解析した。その結果、これらの試料を Ampdirect Plus-Nova Taq の系でPCR-RFLPを行った場合、PCR酵素による塩基の取り込みミスの原因とした偽陽性を招く危険性があることが明らかになった。
 39. 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、欧州で医薬品として流通するチェストツリー及びブラックコホシュについてTLCあるいはLC-CADによる品質評価を行った。
 40. 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その近縁植物の遺伝子配列について解析し、多くのチェストツリー近縁植物に種内変異が蓄積していることを見出し、遺伝子鑑定における問題点について検討した。
 41. いわゆる健康食品として国内市場に流通するブラックコホシュ及びイチョウ葉について、日本薬局方一般試験法に準じた崩壊試験を実施し、品質に問題のある製品が存在することを示した。
 42. 医薬品として欧州で流通するブラックコホシュについて、温度及び光照射に対する安定性試験を行い、安定性に問題のないことを示した。
(以上厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)
 43. 当帰芍薬散のklotho欠損動物に対する影響を調べた。また、当帰芍薬散の構成成分について、HPLC/ダイオードアレイ/MS等を用い分析を行った。
(以上文部科学省科学研究費)
 44. 市販のチョウジ油、タイム油について、味認識装置を用いそれぞれオイゲノール、チモールの定量性について検討した。
 45. 第十五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、内部形態等について検討した。
 46. 徳川家康の薬「烏犀圓」に配合される生薬全蠨について、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、分子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、品質、有効性、安全性を確保することが必須となる。すなわち新しいバイオ技術に基づく製品については未知・未経験の部分が多いので、その新技術に関連した実験研究・調査研究を行い、その経験・知識を生かした科学的な評価が必要であり、当部はそれを担っている。

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月より開始された。臨床医や他省の関係者、企業、患者団体等を含めた横断的な議論を2年継続して行う。当部からは鈴木部長が委員になるとともに、佐藤室長が海外調査を行うなど、本省事務局に協力した。平成22年3月に1年目の取りまとめを医政局経済課が行い、複数の医療機関間で同一の患者の細胞を取り扱う場合の要件について、ガイドラインとして発出された。平成22年4月からは医薬食品局審査管理課が事務局となり、より広範囲の「制度的枠組み」について検討を開始している。また遺伝子治療に関連しては、平成21年6月に横浜でICHの会議が開かれ、内田室長も参加してガイドライン等の作成に向けた議論が進んだ。Consideration（見解）が2つ出され、現在は、M6ガイドラインのステップ1の段階である。更に分子診断薬の分野では国際バイオEXPOで特設コーナーが設けられているように、遺伝子やタンパク質解析手法の急速な進展を背景として、製品開発が極めて活発な状況にある。鈴木孝昌室長は、平成22年度から遺伝子発現解析用診断薬を対象とする「次世代医療機器評価指標作成事業」の事務局を、医療機器部とともに担当することになっている。

これら先端的なバイオ技術応用医薬品は、体がもつ修復能力を超えた治療を行う面と、疾患関連遺伝子などの個人情報に属する内容を含む面があることから、生命倫理問題等の高度な社会性を帯びた課題でもある。常に新しい考え方を深く考察するとともに、所内の研究倫理審査委員会に深く関与するとともに、ホームページから新

しい外部情報が把握できるよう活動している。

人事面では、平成21年11月1日付けで安田智博士が主任研究官として着任した。平成22年4月1日付けで田邊思帆里研究員が安全情報部の主任研究官として異動した。平成21年12月21日から平成22年1月21日の間、日本学術振興会二国間交流事業共同研究によりインド、アンナ大学生物工学部のラジャグル教授を受け入れた。平成22年1月1日より、青山学院大学理工学部の降旗千恵教授を客員研究員として迎えた。

海外出張としては、佐藤室長が厚生労働省医薬食品局審査管理課の依頼により、「再生医療に関する制度的枠組み検討会」の資料作成を目的として、欧米における再生医療の規制・審査体制に関する調査を実施した。具体的には、(1)2009年10月20～26日に、欧州医薬品庁(EMEA)[英国・ロンドン]、英国医薬品庁(MHRA)[英国・ロンドン]、仏国保健製品衛生安全庁(AFSSAPS)[仏国・パリ]、国際生物薬品学会(IABS)本部[スイス・ジュネーブ]、(2)2009年11月15～20日に、米国食品医薬品局(FDA)生物薬品評価研究センター(CBER)および医療機器・放射線保健センター(CDRH)[米国・メリーランド州]、(3)2009年12月5～11日にポール・エーリッヒ研究所[独国・ランゲン]、であった。鈴木孝昌室長が平成21年8月に第10回国際環境変異原学会(フィレンツェ)およびそのサテライトワークショップである“Genomics in Cancer Risk Assessment”(ヴェニス)に参加して研究発表を行い、平成21年9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、ラジャグル教授を訪問し共同研究打ち合わせを行い、バンガロールにて行われたInternational Conference on Environment, Occupational & Lifestyle Concerns (9/16-19)、およびナグプールでのInternational Conference on Molecular Tools in Environmental Toxicology (9/23-24)に参加し、研究成果を発表した。

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、医療機器安全対策部会の審議に協力した。次世代医療機器再生医療審査ワーキンググループ(事務局：審査管理課)の委員として、関節軟骨再生用医療機器の品質・安全性に関するガイドライン案の作成を行った。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。「再生医療に関する制度的枠組み検討会」の委員を務める一方、欧米における再生医療の規制・審査体制に関する調査を実施し、各国の制度の原則と特徴から我が国の問題点を明らかにした。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）に係る専門協議に協力した。国際標準化機構のISO CD13022（ヒト組織製品の安全性規格）国内特別作業班の班員として、ヒト組織製品のリスクマネジメントのための国際規格（案）に対して、その内容の妥当性を評価した。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」

① 培養細胞を汚染するマイコプラズマの迅速検査法として、PCR法と酵素活性に基づく方法の性能評価を行い、各試験の特性を明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）

② 細胞治療薬の*in vivo*および*in vitro*の造腫瘍性試験によって得られた結果と製品開発の意思決定とのバランスの在り方について、国際的動向を踏まえた検討を行った。また、細胞治療薬として利用される細胞の品質評価法を確立するために、骨髄由来間葉系幹細胞等を例に、ストレス環境下に置かれた細胞の生理応答を生理活性物質の放出を指標に検討した。（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改良を行い、定量比較ソフトウエアを用いたノンラベル法による比較プロテオーム解析法の確立を行った。（厚生労働科学研究費）

(2) 「医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究」として遺伝子治療薬や腫瘍溶解性ウイルス製品を投与した患者の分泌物・排泄物からのウイルス・ベクター排出の試験法について、国際調和ガイドラインに盛り込むべき要件及び各試験法の特徴と問題点を明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）

(3) 「細胞治療、再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究」として、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質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) 「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、各種担体にポリエチレンイミンを結合したカラムを作製してタンパク質分離

特性とウイルス除去効率を検討し、バイオ医薬品の製造工程で有効なウイルス除去工程となりうる最適な担体を見出した。（政策創薬総合研究事業）

(5) 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、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た。その結果、転写因子の一種である甲状腺ホルモン核内受容体が、血管平滑筋において遺伝子発現調節作用を介して動脈中膜のエラスチン繊維形成を促進することを明らかにした。（ヒューマンサイエンス財団・政策創薬総合研究事業）

(6) ガイドライン策定の研究に参画し、2008年2月に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）」をベースとして、①ヒト（自己）体性幹細胞及び②ヒト（自己）iPS細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成し、また、2008年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）」をベースとして、③ヒト（同種）体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト（同種）iPS細胞に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成し公表した。（厚生労働科学研究費補助金）

(7) 再生医療・細胞治療に関する現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにするために、製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージを策定することを目指し、ヒト幹細胞臨床研究から薬事法上の製造販売承認にシームレスな移行を促す上で乗り越えるべき要素・課題について、国際的な規制動向をもとにした検討を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

2. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

(1) 「発生・増殖・情報伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究」として前骨髄球系細胞の増殖に関与する候補タンパク質を同定した。（特別研究費）

(2) 「ジアシルグリセロールキナーゼ η による細胞増殖制御機構の解明に関する研究」として、ジアシルグリセロールキナーゼ η がERK経路を活性化し、細胞増殖

を促すことを明らかにした。その分子メカニズムとして、ジアシルグリセロールキナーゼ η がB-RafおよびC-Rafと相互作用し、B-RafとC-Rafの二量体形成とC-Rafキナーゼ活性を制御することを示した。(文部科学省科学研究費補助金)

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)
- (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)
- (5) がんに関連するゲノムプロファイルを明らかにし、その治療感受性予測に関する遺伝子群を同定することを目的として基礎的研究を行った。骨髄由来間葉系幹細胞及びがんサンプル等に関するマイクロアレイ解析を実施した結果、がん特異的候補遺伝子群が同定された。(厚生労働科学研究費、がん研究助成金)

医療機器部

部 長 松 岡 厚 子

概 要

平成22年4月1日付けで、家庭用品に関する業務が環境衛生化学部に移管されることになり、療品部は医療機器に関する業務体制を強化することになった。薬事法のもと公正中立の立場で医療機器に関する研究を実施できる唯一の部署として、従来の医療機器に加え、ヒト細胞・組織加工製品についても、ますます高度化する技術に対応する安全性確保を図る研究の遂行が求められている。上記組織改正に伴い同日付けで、部名が医療機器部と変更された。

人事面では、上記組織改正に伴い、伊佐間和郎第二室

長、河上強志第二室研究員、及び鹿庭正昭再任用研究員は平成22年4月1日付けで、生活衛生化学部(旧環境衛生化学部)へ配置換えとなった。また、佐藤道夫再任用研究員は平成22年3月31日付けで退職された。佐藤研究員は、PMDAの組織が整備される前から医療機器不具合情報の収集、データベースの構築に尽力され、近年はその解析手法を研究されていた。再任用期間中も多くのご指導をいただき、ここに感謝の意を表したい。平成21年8月1日付けで、中岡竜介第四室長が埋植医療機器評価室長へ配置換えとなり、澤田留美主任研究員が第四室長に昇任した。その後、組織改正に伴い、平成22年4月1日付けで、澤田留美第四室長は、第三室長へ配置換えとなった。平成19年10月1日からリサーチ・レジデントとして勤務されていた鄭連淑博士は、平成21年9月30日付けで退職され、米国で新たな研究生生活を始められた。医用材料による各種アレルギー性評価手法のガイドライン化に関する研究に従事された。平成22年4月1日付けで酒井恵子氏が非常勤職員として採用された。

松岡はISO/TC 194総会出席のため、平成21年4月済南(中国)に出張し、ISO文書策定の討論に参加した。松岡は平成21年8月フィレンツェで開催された第10回国際環境変異原学会に参加し、ナノ材料の安全性評価に関するポスター発表を行った。平成21年9月京都でISO/TC 150総会が開催され、松岡、中岡、迫田が出席し、文書策定に参加するとともに、開催国としての業務を分担した。中岡はISO/TC 194/SC 1/WG 1再生医療機器の安全性に関する討議に参加するため、平成21年9月ロッキビルへ出張した。平成21年11月ISO/TC 194/WG 6, 9, 16作業部会出席のため松岡はアーリントンに出張した。平成21年4月、伊佐間はBiomaterials Asia 2009参加のため香港に出張し、ポスター発表を行った。平成22年3月、迫田は第56回整形外科学会参加のためニューオーリンズに出張し、ポスター発表を行った。

平成21年10月30日に第7回医療機器フォーラムを開催し、「再生医療製品の開発から薬事承認に至る現状と問題点の共有」をテーマとした。角膜シート、培養軟骨について製品開発の研究者及び製造企業から貴重な経験が紹介された。

業務成績

1. 家庭用品の規制基準に関する試験検査

有害物質含有家庭用品規制法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基準改定に向けて、その分析法の調整を行った。また、家庭用品に含まれる酸化亜鉛ナノ粒子の細胞毒性試験、染色体異常試験及びラット気管内噴霧投与毒性試験を実施した(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

デスクマット（原因物質：2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン）及び冷却パッド（原因物質：2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン）の使用に伴う重大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。乳幼児が舐めたり触れたりする可能性の高いPVC製の家庭用品中に含有するフタル酸エステル類の実態調査を行った。欧州などで接触皮膚炎被害が報告されている革製品・家具類の防カビ剤であるフマル酸ジメチルの実態調査に向けた文献調査を行った。

3. 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成業務

ISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った。ISO/TC 150（外科用インプラント）国内委員会、ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）国内委員会、日本バイオマテリアル学会標準化委員会に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。また、工業団体が作成した63件のJIS原案、適合性認証基準案について国際規格との整合性評価を行った（医薬品審査等業務庁費）。

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：損傷軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等についての評価指標素案を作成した。また、培養軟骨の開発についての規制に関する海外の最新情報の調査収集も行った（医薬品審査等業務庁費）。

I-2 ニューロモジュレーション分野審査WG：電気及び磁気刺激で神経機能を修飾して疾病治療を行う医療機器について共通項目を洗い出し、それらを審査するための評価指標案を作成した。また、6種類の機器について個別の評価指標案を作成した（医薬品審査等業務庁費）。

I-3 体内埋め込み型材料評価指標に関する研究：整形インプラントのうち、カスタムメイドインプラントのニーズが高く、比較的形状の特定が容易な骨固定材について、カスタムメイドインプラントの評価指標案を作成した（医薬品審査等業務庁費）。

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：スルホン化プレートが示す骨芽

細胞の分化促進機能とプロテオミクス解析結果の間には密接な相関性が認められたことから、同解析は医用材料の機能や生体適合性を評価する新しい手法として非常に有益であることが示された（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：塩化トリブチルスズでh-CLAT及びLLNAを行った結果、ともに陽性判定基準を上回っていた。再現性の確認は必要だが、トリブチルスズが両解析法でもアレルギー性を有すると評価されることが示唆された（厚生労働科学研究費）。

II-3 医用材料埋植による炎症リスクアセスメント手法開発：2種類の官能基からなるモデル表面上で細胞間連絡機能への影響を検討したところ、表面の化学的特性と物理化学的特性それぞれの影響程度が官能基の組み合わせに応じて異なることが示された（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：カーボンナノチューブについて繊維状のものは染色体の数的異常を誘発し、糸玉状に形態を変えたものは誘発しなかった。ナノマテリアルの安全性評価試験一般についての提言をまとめた（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：水酸化ナトリウム処理、水酸化ナトリウム+塩化カルシウム処理及び水酸化ナトリウム+水酸化カルシウム処理を施したTi-Zr-Nb合金等の細胞毒性及び骨芽細胞適合性を評価した（厚生労働科学研究費）。

II-6 抜去インプラントの不具合要因解析によるリスクアセスメント手法開発：新たに5例のインプラントの解析を行い、不具合要因の特定を行った。バイポーラ型人工骨頭では、リム部と骨頭保持機構が不具合要因になる症例が多いことがわかった（厚生労働科学研究費）。

II-7 コンピュータシミュレーション技術を用いた人工関節のリスクアセスメント：不具合により抜去された人工骨頭の滑り面部材を形状計測し、得られた形状データから摩耗量を算出する数値処理手法を開発した（厚生労働科学研究費）。

II-8 コンピュータシミュレーション技術を用いたステントのリスクアセスメント：文献調査などを進めるにつれ、計画通り解析を行ってもステントの強度に関する設計評価を十分に行うことができないことが予想された。そのため、文献調査を継続して行った（厚生労働科学研究費）。

II-9 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：カテーテル手技中の問題点を

抽出するために、手技を予め計測、記録できるシステムの開発を行った。ステレオカメラを用いた三次元形状計測により、作業領域の立体的な情報を取得できた(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

間質細胞の免疫調節(抑制)効果に関与するシグナル経路の解明: 2ドナー由来繊維芽細胞を用いてMLRとの共培養を行った結果、いずれのドナー由来繊維芽細胞でもリンパ球の細胞増殖を抑制することがわかった(特別研究費)。

Ⅳ. 再生医療に用いられる間葉系幹細胞の品質及び安全性の評価に関する研究

Ⅳ-1 培養細胞に対する*in vitro*エンドトキシン規格値の設定に関する研究: マクロファージの存在を問わず、骨芽細胞の分化進行は低濃度のLPSにより顕著に抑制された。同細胞を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場合は増殖能も抑制されることが確認された(経常研究費)。

Ⅳ-2 間葉系幹細胞の有効性(特に免疫抑制効果)評価に関する研究: 培養上清中からウシアルブミンを除去したサンプルを作製しショットガン解析を行った結果、対照群に対して免疫抑制効果を発揮している上清で高い発現量を示す分子が同定され、抑制効果に関わる候補因子と考えられた(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 不具合整形インプラントの分析: 人工関節部材の劣化の程度により特徴的な破断面が生じた。しかし、劣化した試料では引張破断と疲労破断の間で明確な破断面の違いは観察されず、このような場合は破断原因の推定が難しい可能性が示唆された(医薬品審査等業務費)。

Ⅴ-2 整形インプラント製品の機械的適合性評価: 試作した試料についてJ積分を用いた疲労き裂成長試験を行い、Controlに比べ疲労特性が大幅に低下していることがわかった(経常研究費)。

Ⅴ-3 コンピュータシミュレーション技術を用いた歯科用骨固定材のリスクアセスメント: 歯科用骨固定材の弾塑性有限要素解析をより精密なモデルで行い、その解析結果から手術時の変形操作による強度低下を推測した(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 人工心臓弁機能不全のリスクアセスメント手法

開発: 人工心臓弁機能不全の原因となる日本人の遺伝子多型を探索するために人工心臓弁を使用している患者の血液を用いてSNPタイピングを行い、人工心臓弁の機能不全の有無間でのアレル頻度に有意差の認められたSNPを見出した(厚生労働科学研究費)。

Ⅵ-2 Spred/Sproutyの血管及びリンパ管新生における機能: Sprouty 4欠損マウスは皮膚の血細血管の数が増加しており、虚血モデルに耐性であった。またSprouty 4に対するshRNAを投与したところ下肢の虚血が改善されSprouty 4が成体においても血管新生に負に制御することが確認できた(文科省科学研究費)。

Ⅶ. 医療機器の適正使用に関する研究

医療機器の製造工程に対する監査手法に関する研究: 国立保健医療科学院での薬事衛生管理研修における医療機器部分の企画及び設計を行うとともに、その運営補助を行った(経常研究費)。

Ⅷ. 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

Ⅷ-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: ヒトの骨格と皮下組織を模擬した評価用ファントムを作製し、レジストレーション点として使用する各解剖学的特徴点の計測由来誤差を調査した。それぞれの解剖学的特徴点で方向に依存した誤差が認められた(文科省科学研究費)。

Ⅷ-2 大血管ナビゲーションを駆使した術者のイメージング能力向上に寄与する革新的治療戦略: 開胸前のナビゲーションで肋骨や椎骨の位置関係を把握し、目標とする肋間動脈の大きな位置を予測する方法を導入した。レジストレーションの精度は10mm以上あったが、胸部の切開ラインを判断するには十分であった(文科省科学研究費)。

Ⅸ. 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発

Ⅸ-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: 由来や調製方法の異なる幹細胞に共通する細胞増殖培養期間中における品質の変化や安全性を評価するために妥当な10数種類の遺伝子の候補を見出した。さらに幹細胞の長期凍結保存による影響についても検討した(NEDO)。

Ⅸ-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: 日米の医療機器の承認審査及びCEマーキングにおけるリスク・ベネフィットバランスの考え方を比較し、それぞれの傾向をまとめた(NEDO)。

X. 家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関する研究

ポリ塩化ビニル (PVC) 製品から皮膚表面へのフタル酸エステル類の移行量評価試験に用いるPVCシートを作製した。そして、PVCシートから皮膚表面へのフタル酸エステル類移行試験を行い、皮膚表面にフタル酸エステル類が容易に移行すること、PVCシート中の総フタル酸エステル類含有率によりその移行傾向に違いが認められること、それがPVCシートの可塑性に起因する可能性があること等を明らかにした (厚生労働科学研究費)。

生活衛生化学部

部長 西村 哲治

概要

平成22年4月1日付けで、療品部から家庭用品に関する業務が移管され、生活関連の業務を担う体制を強化することになった。この組織改正に伴い、同日付けで、これまでの3室体制から4室体制になり部名が環境衛生化学部から生活衛生化学部と変更された。

生活環境中の製品に由来する化学物質が原因となる健康への影響についての社会的関心は高く、調査研究業務から得られた成果を、国民の健康と安全・安心の確保に結び付けていく重要性がこれまで以上に増してきている。当部は、室内空気、化粧品および医薬部外品、水道用水および水道用資機材に含まれる化学物質の理化学的な試験・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。また、本所の各部門や都道府県の衛生研究所および水道事業者等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家庭用製品に起因する化学物質の経気道的、経皮的もしくは経口的な暴露に関する規格・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積極的に行っている。

平成21年度は、生活環境中の化学物質の動態を明らかにする目的で、室内空気中の総揮発性有機化合物の測定方法を確立し、実態調査を実施した。さらに、家具類からの室内空気への揮発性有機化合物負荷量を定量的に解析し、家庭用品による室内空気への影響に関して検討した。また、半揮発性有機化合物の多経路暴露を明らかにする目的で、ハウスダスト中の化学物質の網羅的な測定法、デコンボリューション解析法並びにCONFLEX/DFT/COSMOthermによる物性値予測法等の手法を確

立し、ハウスダストを含む生活環境中のフタル酸エステル類濃度に関して検討した。また、経皮及び経気道吸入の*in vitro*評価や生活環境化学物質の解毒代謝機構に関する共同研究を実施した。

冷感刺激の情報伝達に關与する2種類のイオンチャネル (TRPM8及びTRPA1) について細胞内カルシウム濃度を指標とする評価系を作成し、室内中に存在する化学物質の活性化能に関して検討した。

モノクロラミン消毒処理を行ったモデル浴槽水中の消毒副生成物の消長について調査した。

化粧品配合禁止成分に関して、ニトロフラン系化合物4種の一斉分析法を策定した。さらに、殺菌防腐剤13種の一斉分析法を検討した。また、医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、サリチル酸、安息香酸、ソルビン酸、デヒドロ酢酸及びその塩類を含有する化粧品について、これら成分が配合制限内にあるかどうか調査した。

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、酸化チタンナノ粒子の分散法について検討し、酸化チタンのラットstripped skinでの皮膚透過性試験及びラットへの皮下投与試験を実施した。また、ルチル型酸化チタンの細胞障害性及びサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。

樹状細胞を含む3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法に関して、開発した皮膚感作性試験法の施設間再現性を検討するためのSOP案を作成した。本モデルが皮膚感作性抑制活性成分を評価できるかどうかデキサメタゾンを用いて検討した。

水質管理目標設定項目のジクワットについて、分離カラムにHILICを用いた液体クロマトグラフ/質量分析法を検討し、バリデーションを行った。qNMRによる農薬等の標準品の絶対純度の測定法を検討した。EDTAの前処理法を検討し、固相抽出-誘導体化-GC/MS法によるEDTAの分析について、前処理にかかる時間を短縮化、操作を簡便化する方法を確立した。また、登録検査機関213機関、水道事業者140機関および公的研究機関40機関に対して、アルミニウム、鉛およびホルムアルデヒドについて統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質管理のための改善点を提言した。

水道水の安全性評価に関して、アミノグリコシド系抗生物質の前処理法を確立し、多摩川における存在実態調査を行った。高純度に精製したマイクロキスチン-LRの同族体の培養細胞における毒性評価を行った。ベンゾ[a]ピレンの塩素化体および臭素塩素置換体の細胞毒性を検討した。

バン格拉ディシュのヒ素汚染地域住民のヒ素症状と尿

中及び毛髪中ヒ素濃度との相関性について検討を行った。

臭気発生の原因解明と削減に向け、臭気発生の一因と推測される揮発性有機物質がアミノ酸類の塩素反応により生成することを明らかとし、反応時間と塩素濃度による生成物質の生成機構、種類、生成原因となりやすいアミノ酸などに関する検討を行った。

実験動物組織からのフラーレンC60の抽出法の前処理法を検討し、臓器当たりの定量下限を改善した。ナノサイズで分散したルチル型酸化チタン懸濁液の反復塗布による経皮吸収性を、病理組織学的観察、電子顕微鏡観察及び組織中チタン量の分析によって評価した。

市販タール色素中の主色素の絶対量を測定し、公定法として採用されている滴定法による分析値と比較し、妥当性について検討した。ダッタンソバ乾麺中のケルセチンの絶対定量法について検討し、食品中の測定対象の有機化合物の迅速絶対定量法としてqNMRが有効であることを見出した。

医薬品の環境影響評価ガイドライン案作成に必要な情報を収集し、段階的評価の第一段階で基本となる数値に関する検討を行った。

東京都内3カ所の国設自動車排出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、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。また、組織改正に伴い、平成22年4月1日付けで生活衛生化学学部第4室には伊佐間和郎室長、河上強志研究員および鹿庭正昭再任用研究員が医療機器部（旧療品部）より配置換えとなった。

短期海外出張は、西村部長が平成21年10月に第6回OECD「工業用ナノ材料作業部会」およびSG7会議に出席した。また、西村部長が第10回国際環境変異原学会、第4回NanOEH、第69回国際薬学連盟収際国際会議、第3回世界水会議—アジア環太平洋地域会議、アメリカ水道協会主催水質技術に関するシンポジウムおよび米国毒性学会において、杉本室長がThe 50th anniversary meeting of American Society of Pharmacognosy、および第123回AOAC年会において研究成果の発表を行った。

卒業実習生の竹崎紗代氏が第43回日本水環境学会において、優秀ポスター賞（ライオン賞）を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

1) 家具類（テーブル、ベッド）6製品について大形チ

ャンバー法による放散試験を実施し室内空気へのVOC負荷量を定量的に解析するとともに、フラックス発生量測定法-パッシブ法（JIS A 1903）による評価結果との相関について検討を行った。（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）の国設自動車排出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、サリチル酸、安息香酸、ソルビン酸、デヒドロ酢酸及びその塩類を含有する化粧品について、これら成分が配合制限量内にあるかどうか調査した。（医薬品審査等業務庁費、医薬安全局監視指導・麻薬対策課）

2) 化粧品への配合が禁止されているニトロフラン系化合物の分析法を策定した。（医薬品審査等業務庁費、医薬安全局審査管理課）

3) 化学物質安全対策部会、取扱技術基準等調査部会、家庭用品安全対策調査会、家庭用品専門家会議、化粧品・医薬部外品部会、医薬部外品原料規格検討委員会に協力した。

3. 水道関係

1) 登録検査機関213機関、水道事業体140機関および公的研究機関40機関に対して、アルミニウム、鉛およびホルムアルデヒドについて統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質管理のための改善点を提言した。（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) 水質管理目標設定項目のジクワットについて、分離カラムにHILICを用いた液体クロマトグラフ/質量分析法を検討し、4機関によるバリデーションを行った。（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）

3) 水質基準逐次改正検討会、水道水質検査精度管理検討会、水道水質検査法検討会、水道における微生物問題検討会、水道用薬品基準に関する調査委員会に協力した。

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

(1) ハウスダストを介した半揮発性有機化合物の多経路暴露を明らかにする目的で、GC/TOF-MSによるハウ

スダスト中の化学物質の網羅的な測定法並びにデコンボリューション解析法を確立し、生活環境中のフタル酸エステル類濃度に関する実態調査を実施した。(厚生労働科学研究費)

- (2) 生活環境中での化学物質の動態を明らかにする目的で、UPLC/MS/MSによるフタル酸モノエステル類の分析法を確立し、ハウスダスト中にフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)が存在することを明らかにした。(厚生労働科学研究費)

2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

- (1) 実態調査により室内空气中に存在することが確認されたトリハロメタン類やハロアセトニトリル類等の消毒副生成物についてTRPV1及びTRPA1の活性化能を検討した。(科学研究費)
- (2) 微生物由来の揮発性有機化合物(MVOC)によるTRPイオンチャネルの活性化について検討を行った。(科学研究費)
- (3) 冷感刺激の情報伝達に関与する2種類のイオンチャネル(TRPM8及びTRPA1)について細胞内カルシウム濃度を指標とする評価系を作成した。(厚特研)

3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

- (1) 室内空气中の総揮発性有機化合物(TVOC)について加熱脱離-GC/TOFMSによる測定方法を確立し、実態調査を実施した。
- (2) 公衆浴場等での塩素代替消毒剤としての適用可能性を明らかにする目的で、モノクロラミン処理を行ったモデル浴槽水中の消毒副生成物の消長について調査を実施した。(厚生労働科学研究費)
- (3) 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発を目的として、CONFLEX/DFT/COSMOthermによる物性値予測法を確立し、フタル酸エステル類に適用した。また、経皮及び経気道吸収の*in vitro*評価や生活環境化学物質の解毒代謝機構に関する共同研究を実施した。(厚生労働科学研究費)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

- (1) 化粧品配合禁止成分に関して、ニトロフラン系化合物4種(ニトロフラゾン、ニトロフラントイン、フラゾリドン及びフラルタドン)のHPLCによる一斉分析法を確立した。
- (2) 殺菌防腐剤13種の一斉分析法としてイオンペアHPLC法及びグラジエントHPLC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) ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬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、酸化チタンナノ粒子の分散法について検討した。酸化

チタンのラットstripped skinでの皮膚透過性試験及びラットへの皮下投与試験を実施した。ルチル型酸化チタンの細胞障害性及びサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。(厚生労働科学研究費)

- (2) 樹状細胞を含む3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法に関する研究として、開発した皮膚感作性試験法の施設間再現性を検討するためのSOP案を作成した。(社団法人動物実験代替法学会助成金)

本モデルが皮膚感作性抑制活性成分を評価できるかどうかデキサメタゾンを用いて検討した。

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、qNMRによる農薬等の標準品の絶対純度の測定法を検討した。EDTAの前処理法を検討し、固相抽出-誘導体化-GC/MS法によるEDTAの分析条件を確定した。添加回収試験の結果、良好な結果が得られ、前処理にかかる時間を短縮化、操作を簡便化することができた。(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、アミノグリコシド系抗生物質について、分析条件を設定し、前処理法を確立した。また、多摩川の河川水を対象に、存在実態調査を行い、対象としたすべてのアミノグリコシド系抗生物質は定量下限値以下であることが明らかとなった。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (3) アミノ酸類が塩素反応により、臭気発生の一因と推測される揮発性有機物質を生成することを明らかとした。反応時間と塩素濃度による生成物質の種類や生成機構、生成原因となりやすいアミノ酸などに関して検討した。(厚生労働科学研究費)
- (4) ミクロキスチン-LRの同族体を高純度に精製し、純度検定を行った後、マウスES細胞、HepG2細胞、ラット肝臓初期培養細胞における毒性評価を行った。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (5) マウスES細胞神経系分化過程におけるベンゾ[a]ピレンの一塩素化体曝露による遺伝子発現解析を行った。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (6) ベンゾ[a]ピレンの一塩素置換体、二塩素置換体および一臭素塩素置換体の高純度標品を合成し、正確な濃度におけるマウスES細胞及びHepG2細胞に対する細胞毒性を検討した。(科学研究費)

4. ナノマテリアル関係

- 1) 実験動物組織からのC60の抽出法の改良のための検討を行い、臓器のホモジナイズにフリーズドライ法を導入することで、従来法に比べ臓器の均一化が効率よくでき、抽出に用いる臓器量を増やせることで臓器当たりの定量下限値を下げる事が可能となった。(厚生労働科学研究費)
- 2) 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、ナノサイズで分散したルチル型酸化チタン懸濁液の反復塗布による経皮吸収性を、病理組織学的観察、電子顕微鏡観察及び組織中チタン量を分析することによって評価した。(厚生労働科学研究費)

5. 尿中バイオマーカーを用いた簡便迅速な環境汚染物質の生体影響評価法の確立に関する研究

バングラディシュのヒ素汚染地域住民のヒ素症状と尿中及び毛髪中ヒ素濃度との相関性について検討を行った。(地球環境保全等試験研究費)

6. 食品添加物に関する研究

- 1) 食品添加物の規格、分析法の国際整合性に関する研究として、市販タール色素中の主色素の絶対量を測定し、公定法として採用されている滴定法による分析値と比較し、妥当性について検討した。(厚生労働科学研究費)
- 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に関する研究としてダットンソバ乾麺中のクエルセチンの絶対定量法について検討した。その結果、食品中の測定対象の有機化合物の迅速絶対定量法としてqNMRが有効であることを見出した。(厚生労働科学研究費)

7. 医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究

医薬品の環境影響評価ガイドライン案作成に必要な情報を収集し、段階的評価の第一段階で基本となる数値に関する検討を行った。(厚生労働科学研究費)

食 品 部

部 長 松 田 りえ子

概 要

食品部では食品中の農薬等を初めとする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、社会的関心も高

い。平成21年度には、特定保健用食品である食用油中にグリシドール脂肪酸エステルが存在する事が明らかとなり、分析法開発、実態調査等の業務が発生した。

平成22年3月31日付けで宮原誠第二室長が退職し、後任として平成22年4月1日付けで堤智昭主任研究官が第二室長に昇格した。また、平成22年4月1日付けで片岡洋平研究員が採用された。

業務成績

1. 1) 農産物中の殺鼠剤ピンドン及びワルファリンの試験法、2) 農産物中のジノセブ及びジノテルブ、塩酸ホルメタネート、プトロキシジム、シフルメトフェン並びにカスガマイシンの個別・グループ試験法、3) 畜水産物中のピロキロン、EPTC及びスピノサドの個別試験法の検討・開発を実施した。(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)。
2. 以下の分析法の妥当性評価試験を実施した。1) 開発中の残留農薬告示試験法の改良試験法(「2,4,5-T, 2,4-D, 2,4-DB及びクロプロップ試験法(農産物)」等11試験法, 対象化合物数12, 食品数10), 2) 通知試験法「GC-MSによる農薬等の一斉試験法(農産物)」(対象化合物数115, 食品数10), 3) 通知試験法「GC-MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物)」(対象化合物数37, 食品数10), 4) 通知試験法「LC-MSによる農薬等の一斉試験法(畜水産物)」(対象化合物数38, 食品数10), 5) 通知試験法「HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法I(畜水産物)」(対象化合物数54, 食品数10)(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. マンジプロパミド試験法(農産物), シエノピラフェン試験法(農産物), エチプロール試験法(水産物), フェリムゾン試験法(水産物), アセタミプリド試験法(畜水産物), ミロサマイシン試験法(畜水産物)及びグリチルリチン酸試験法(畜水産物)の評価及び追加検討を実施した(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. 畜水産物中のイミドカルブ及びネクイネート(メチルベンゾクエート)の個別試験法の検討・開発を実施した(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)。
5. 畜水産物中のエンロフロキサシン等公示試験法を見直し、LC-MS/MSを用いたはちみつ試料の試験法を開発した。また、その他の畜水産物について、LC-

- MS/MSを用いて定量・確認を行う試験法を検討開発した（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告示試験法を改良し，ロイコマラカイトグリーンを含めて，高感度且つ高精度な測定法を開発した（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）。
 7. 平成20年度に開発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）を改良し，適用範囲を拡大した方法を開発した。また，残留基準への適合性確認を目的とした，新規な加工食品中の残留農薬等一斉試験法の検討開発を愛知県衛生研究所と協力して実施した。また，通知一斉試験法の加工食品への適用検討試験で得られたデータの評価方法を検討した。開発した評価方法を冷凍餃子の結果に適用するとともに，クロマトデータの解析方法の改善点を明らかにした（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. 畜水産物中のヒドロコルチゾン通知試験法を見直し，絶対検量線法により1ppb以下を精度良く定量可能な新規試験法を開発した（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）。
 9. 国産牛乳50検体中のヒドロコルチゾン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）。
 10. 告示分析法の見直しを目的とし，即席めんを対象とする酸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）。
 11. 一部の海産食品（タコ，ハマグリ及びアサリ）及びチョコレートに含まれるカドミウム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）。
 12. 主に食用油中に含まれる3-MCPD形成物質をグリシドール脂肪酸エステル類と同一とし，分析法を確立した（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）。
 13. 食用油，油脂を原材料とする製品及び，乳幼児用乳製品に含まれる3-MCPD脂肪酸エステルならびにグリシドール脂肪酸エステル類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）。

14. 製あん用豆類に含まれているシアン濃度の実態を調査した。生あん及び加糖あんに含まれる酢酸エチル並びにトルエンの残留実態を調査した（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）。
15. 照射食品のリスクに係わる文献調査等を行い，“食品への放射線照射についての科学的知見のとりまとめ”に協力した。線量管理の方法につき，魚介類について十分に留意が必要なが分かった。ISOの調査を検討し，意見書を作成した。

研究業績

1. 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開発を目的とし，残留農薬分析に適したGC-MS/MS及びLC-TOFMSの測定条件を検討した。GC-MS/MS測定では，MS/MS条件の選択法を開発し，標準品のシグナル強度を指標とした従来法よりも選択性及び感度の向上が期待できることを示した。LC-TOFMS測定では，5農薬（分子量約140～870）を用いて，コーン電圧等の測定パラメーターの感度に対する影響を明らかにした。
- 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，適用範囲の広い抽出方法を選定し，基本的な精製操作を追加してスクリーニング分析法を構築した。基準値が設定されている農薬等172化合物について添加回収試験を行い，構築した分析法の適用範囲を明らかにした。

2. ダイオキシン類等の有害化学物質による食品汚染実態の把握に関する研究（厚生労働科学研究，食品の安心・安全確保推進研究事業）

- 1) 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21年度調査では0.84pgTEQ/kg/dayであった。畜水産物及び健康食品（計43試料）中のダイオキシン類汚染調査を実施した。さらに，有機フッ素化合物の汚染実態を明らかにするため，魚介類及びファーストフード類とポップコーンを対象（計46試料）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，最も応答性が高かったpGL7.3細胞株を使用したアッセイの性能を評価した。2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxinに対する定量下限は0.49 pg/mLで，汎用されている細胞株の2倍以上高感度であった。毒性の強い異性体に選択的に応答し，前処

理した魚試料からの添加回収率も良好であり、食品などを対象にしたスクリーニング法として期待できた。

3. 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，食品の安心・安全確保推進研究事業）

- 1) 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。
- 2) 乳児の有害物質摂取量評価手法の確立を目的として、乳児の平均的な食事試料としてモデル離乳食を作成した。モデル離乳食試料及び市販ベビーフード、調製粉乳中の鉛濃度を測定し、乳児の鉛摂取量を推定した。離乳期の鉛摂取量は0.18~0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と推定され、PTWIの10%以下であった。鉛の総摂取量に対する寄与は調製粉乳が最大であったため、調製粉乳と同様に主要な食品である母乳の評価が、摂取量推定に不可欠であると考えられた。
- 3) 食品からの多環芳香族炭化水素（PAHs）の摂取量を把握するため、毒性が懸念されるPAHsを網羅的に分析できる分析法の文献調査を行った。食品中のPAHs分析に主に関係し、年代が新しい68報を選定し、分析対象としているPAHs、対象食品、及び分析方法について調査した。選択性が高く、また安定同位体を使用した内標準法の開発も可能であることから、測定方法にはGC/MSが主流になると考えられる。また近年では、より選択性の高いGC/MS/MSによるPAHsの測定も行われていた。

4. 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) 骨、セルロース、等を対象とするESR法による検知法の測定条件の設定方法を検討した。
- 2) 微生物法による同定法の、より簡便な方法を検討した。
- 3) 動物性食品を対象としたアルキルシクロブタノン法の適用性を、牛肉、豚肉、鶏肉及びサーモンで検証した結果、正しく定性判定することが可能であった。
- 4) 通知されている熱ルミネッセンス法による検知について、関係者による評価会を開催し、測定方法及び判定基準の検証を行った。また、シャコ、海老、あさり等の海産物への適用を目的とした検討を実施した。
- 5) 土幌町におけるパレイショ照射の線量分布測定の方法等を検討した。

以上の研究結果に基づいて、放射線照射された食品の検知法通知を改訂した。

5. 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，食品の安心・安全確保推進研究事業）

- 1) 検査頻度の高い食品添加物である保存剤、甘味料及び発色剤の分析結果の不確かさの推定を試みた。室内精度から推定した拡張不確かさは、添加物を使用基準に従って使用した食品では分析値 $\pm 10\%$ ~分析値 $\pm 20\%$ と推定された。使用基準が無い食品では非常に大きな拡張不確かさとなる場合も見られた。
- 2) 生化学分析法の一例として、リアルタイムPCR法により遺伝子組換え大豆認証標準試料を単一試験室内で繰り返し分析して得られた測定値からの、不確かさの推定方法を検討した。その結果、1)DNAの測定値に抽出方法間での有意差が認められること、2)DNA抽出法間でDNAの収量に差が認められること、3)コピー数の変動は抽出日間で大きいこと、4)混入率の変動は12.2~27.3%（RSD%）であること、を明らかにした。

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) 国内の各自治体等で実施されている検査に係るサンプリング計画ならびに手順および、判定とそれに伴い講じられる措置（分析値の運用）の現状把握を目的に、アンケート調査を実施した。92の自治体から得られた回答を集計した結果、サンプリングに関する理解の違いや運用指標の不明確さと共に、除去検査の性質上の制限が明らかとなった。
- 2) 種々の生鮮野菜から得られた硝酸塩測定値のばらつきを詳細に解析し、分析に起因する変動、個別サンプルに含まれる硝酸塩濃度の変動、および測定値に含まれる全ての変動を推定した。分析による変動はRSDとして3%未満であり、サンプル間のばらつきが10.9~27.4%であった。推定されたサンプリングの不確かさから、3~10といった現実的なサンプルサイズでも、十分な精度で母集団中の濃度の平均を推定することが可能であると考えられた。
- 3) 植物防疫法に関連した輸入青果物検疫要項及び輸入穀類等検疫要項について、品目ごとにサンプリング法を調査し、その特徴について整理した。さらにJAS法のサンプリング法を整理し、小形容器、大形容器など容器別にその統計的特性を調べた。また、ゆるい検査、なみ検査、きつい検査が切り替わっていく場合について、それぞれの検査のOC曲線と、全体のOC曲線について検討を行った。これらとの比較を目的に、関連する米国の連邦規則集および、EU指令についても

調査した。

- 4) 検査対象となる特性値が、理想的な正規分布に従わない分布を持つロットから得た検査結果の性質を知るため、生鮮野菜中の農薬及び硝酸塩濃度の分布からのサンプル平均値の分布とサンプル個数の関係を検討した。農薬濃度は非対称の分布を示し、その相対標準偏差も大きいですが、サンプル数を増加させることによりサンプル平均値分布の対称性は向上し、正規分布に近づいた。またサンプリングによる分析結果の変動を分析による変動と同程度とするためには、農薬、硝酸塩共に、16程度の抜き取りが必要であった。

食品添加物部

部 長 河 村 葉 子

概 要

当部では、食品添加物（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料、未許可添加物など）、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、成分や溶出物の解明、一日摂取量調査、製品のモニタリング等に関する試験や研究を行っている。

平成21年度は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、イソバレアルデヒド、2,3-ジメチルピラジン等5品目が新規に指定された。また、食品添加物公定書の一層の充実を図るため、第9版の改訂に向けた検討を進めている。一方、器具・容器包装の安全性確保のための新しい規制のあり方についても検討を開始した。

人事面では、平成21年10月1日付けで平原嘉親博士が横浜検疫所輸入食品・検疫検査センターから当部第三室長に異動した。また、平成22年4月1日付けで建部千絵研究員、大槻崇研究員が主任研究官に昇格した。

海外出張としては、河村葉子部長が米国プラスチック工業会食品包装に関するシンポジウムでの講演及びFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第71回会議に出席のためボルチモア及びジュネーブ（平成21年6月10日～27日）に出張した。また、佐藤恭子第一室長がFAO/WHO合同食品規格計画第42回食品添加物部会に出席のため北京（平成22年3月12日～20日）に、山崎壮第二室長が欧州食品安全機関の香料に関するワークショップに出席のためにブリュッセル（平成22年3月3日～7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、臭素酸の分

析法の検討を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

- (2) 未指定添加物等対策として、鮮魚中の一酸化炭素の簡便で迅速な分析法を確立するとともに、サイクラミン酸及びtert-ブチルヒドロキノンの試験法を改良した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。
- (3) 国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究等として、2-エチル-5-メチルピラジン等につき規格基準案を策定した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (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、甘味料、保存料、着色料等の摂取量について、小児（1～6歳）の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による一日摂取量調査等を実施した（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、食用黄色5号及び食用赤色106号の純度試験として、副成色素等の試験法の検討を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (6) 国内に流通している粗製海水塩化マグネシウムの規格調査として、国内に流通している粗製海水塩化マグネシウムについて成分規格への適合性を調査した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (7) 既存添加物の成分規格の設定に関する検討として、第9版食品添加物公定書新規収載候補の選定と成分規格試験法案の妥当性検証を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (8) 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、3品目の試験試料の含有成分の確認、動物餌中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）。
- (9) 第9版食品添加物公定書策定に向けて、通則及び一般試験法に対する問題点を整理した。通則については改正原案を作成し、一般試験法については微生物試験法及び鉛試験法の素案の妥当性を一部品目について検証した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。
- (10) 合成樹脂製器具・容器包装に使用される添加剤のうち、酸化防止剤、紫外線吸収剤および滑剤について、一斉分析法開発のためGC/MSデータベースを構築した。（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

- (11) 乳幼児用玩具約100試料について含有されるフタル酸エステル及びその他の可塑剤の種類及び含有量を調査した。(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- (1) 食品添加物と食品成分等の複合作用による副生成物の解明

殺菌処理に用いる塩素系殺菌料の種類により, 生成する消毒副生成物が異なることをダイナミックヘッドスペース-GC/MS法を用いて明らかにした(厚生労働科学研究費)。

- (2) 定量NMR法によるタール色素の絶対定量

定量NMR法をタール色素に適用したところ, 計量学的に信頼性の高い分析値が得られ, その高い実用性が確認された(厚生労働科学研究費)。

- (3) 食品添加物規格向上のための赤外スペクトルに関する調査研究

ピロリジンのIRに与える水の影響を詳細に検討し, 水分含量によってIRが様々に変化することを明らかにするとともに, 水分の影響を受けないIR測定法を確立し, 標準IRを得た(厚生労働科学研究費)。

- (4) 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

既存添加物クワ抽出物の成分分析法の開発と原料植物種を確認するために有効な指標成分の検討を行った。食品用酵素8品目の多数の製品をSDS-PAGEで比較して特徴, 共通点, 差異を明らかにした。また, 定量NMR法を用いてクエルセチン配糖体を成分とする既存添加物とその成分分析用試薬の純度を測定した(厚生労働科学研究費)。

- (5) 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

タマネギ色素の主要色素成分の1つについて化学構造を決定し, 色素がフラボノイドの酸化分解物から再構成されることを示した(厚生労働科学研究費)。

- (6) 既存添加物中の有害活性成分の解明に関する研究

近年安全性試験が行われ, 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3品目の変異原性と発がんプロモーション活性を担う成分を探索し, 1品目の主要変異原成分を同定した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

- (7) 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

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を使って, 日欧米のうち日本のみで使

用している食品香料化合物約900品目の遺伝毒性予測を行った。

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

各種合成樹脂製器具・容器包装の蒸発残留物試験における使用温度区分, 油脂及び脂肪性食品の代替溶媒とその試験温度及び試験時間などの試験条件を確立した(厚生労働科学研究費)。

- (2) ポリウレタン製品からの溶出物質に関する研究

ポリウレタン製品から溶出する残存アミン類及びイソシアネート類の溶出について試験法を確立し, 製品の実態調査を行った(厚生労働科学研究費)。

- (3) ゴム製品中のニトロソアミン類に関する研究

各種市販ゴム製品中のニトロソアミン類及び第二級アミン類について実態調査を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

- (4) ゴム製器具・容器包装の蒸発残留物試験に関する研究

ゴム製シート8種類について, 食品擬似溶媒及び代替溶媒を用いて各種試験条件における蒸発残留物量及びオリーブ油移行量を測定した(厚生労働科学研究費)。

- (5) ポリ塩化ビニル製玩具の可塑剤分析法に関する研究

DART-TOF/MSを用いたポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤の検索及びフタル酸エステル類のスクリーニング法を確立した。

- (6) 洗浄剤に関する研究

洗浄剤のヒ素, 鉛, メタノール試験法の検討を行い, 現行の規格基準の改正原案を作成した(厚生労働科学研究費)。

食品衛生管理部

部長 山本茂貴

概要

平成21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)食品の微生物学的リスク評価に関する研究, 3)食品製造の高度衛生管理に関する研究, 4)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究, 5)貝毒検査における精度管理に関する研究, 6)食品のバイオテロに関する研究を進展させた。業務関連では貝毒検査の精度管理, ノロウイルスの不活化条件に関する調査, 食品におけるリステリア・モノサイトゲネスの微生物基準策定のため

の調査を行った。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、門田修子氏、派遣職員として2名を採用した。協力研究員として北村勝博士、呉銀倞博士を、流動研究員として梶川揚申博士、門田修子博士、ナタリア・ゴメツトメ博士を受け入れた。大学から研究生6名、実習生2名を受け入れた。

海外出張では、山本茂貴部長は、2009.10.2-10.7、2010.3.7-3.12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・バンコクに移動し公衆衛生研究所で食品由来腸管感染症のデータを収集した。2009.10.20-10.25に米国・オハイオ州シンシナチで開催されたFDA主催の第1回国際分析法会議に出席、2010.2.8-2.12にフランス国パリ市の国際獣疫事務局において開催されたBSEステータス評価のアドホックグループ会議に出席、2010.2.19-2.20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に参加した。五十君静信室長は、2009.9.9-9.16にフランス国パリ市のパスツール研究所訪問とイタリア国ローマ市で開催された「プロバイオティクス・プレバイオティクスおよびニューフーズの国際シンポジウム」に参加、2010.2.8-2.13にベルギー国ブリュッセル市のEU本部にてEUにおける食品のリステリア・モノサイトゲネス微生物基準の運営について情報交換した後、フィンランド国ヘルシンキ市で現地調査を行った。春日文子室長は、2009.6.6-6.14にイタリア国ローマ市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ（FERG）腸管感染症／寄生虫病ならびに国別研究タスクフォース会議に出席、2009.7.11-7.17に米国グレープヴァイン市で開催された国際食品保全学会International Association for Food Protection（IAFP）第95回年次会合に参加、2009.7.30-8.3シンガポールで開催されたAPEC食品安全協力フォーラムワークショップで講演、2009.10.3-10.17にウルグアイ国プンタデルエステ市で開催された国際食品微生物規格委員会（ICMSF）年次会議ならびにICMSF/ラテンアメリカ食品微生物学会共催食品安全シンポジウムに参加、2009.10.25-11.1にスイス国ジュネーブ市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ（FERG）第3回全体会議に出席、2009.12.1-12.4にイン

ドネシア国ボゴール市で開催されたボゴール農業大学東南アジア食品農業科学技術センター主催国際会議で講演、2010.3.17-3.24米国ジョージア州アトランタ市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ（FERG）感染源推定ならびに国別研究タスクフォース会議に出席した。町井研士室長と鈴木穂高主任研究官は、2009.9.13-9.16に米国フィラデルフィア市で開催された123rd AOAC International Annual Meeting & Expositionに参加、その前後にFDAのDr. James HungerfordとDr. Sherwood Hallを訪問した。野田衛室長は、2009.11.16-11.20米国サンディエゴ市で開催された第41回コーデックス食品衛生部会に、2010.3.25-3.26オランダ国ユトレヒト市で開催された「食品中のウイルス制御への食品衛生の一般原則の適用に関するガイドライン案」作成のためのコーデックス食品衛生部会第二回物理的作業部会に出席した。岡田由美子主任研究官は、2009.5.18-5.21に米国フィラデルフィア市で開催された第109回 American Society for Microbiology General Meeting及び2009.6.28-7.1にスウェーデン国イエテボリ市で開催された第3回FEMS Microbiology Congressに出席した。

業務成績

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

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、食品におけるリステリア・モノサイトゲネスの汚染実態と食品中での菌数変動を明らかにした。

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21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. 食品中のウイルス制御に関する研究では、種々の食品からのウイルスの回収率・濃縮率を添加回収実験により求め、食品からのウイルス検出・定量法の改良を行った。2. 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では、リステリアのバイオフィーム制御対策を検討しその方法論を提案した。3. 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では、食品からの食中毒起因細菌及び汚染指標菌の標準試験法の検討を開始した。4. 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では、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。5. リステリアの増殖性に関する研究では、リステリアの定常増殖及び病原性における*rpoN*遺伝子の役割について解析した。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では、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行った。7. 腸管出血性大腸菌O157の宿主環境適応に関する研究では、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。また、8. 食鳥・食肉処理工程におけるリスク管理に関する研究、9. 食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究、10. *Campylobacter jejuni*の鶏腸管定着機構に関する分子基盤の解明、11. *Campylobacter jejuni*の腸管上皮細胞との相互作用に関する研究、12. *Listeria monocytogenes*の酸抵抗性に関する研究、13. 食品中ウイルスの高感度迅速試験法およびマネジメント手法の標準化に関する研究を開始した。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
1. 冷凍食品の安全性確保に関する研究では、フローズンチルド食品や常温販売食品も含めた食品の汚染実態調査、低温での保存試験による微生物の挙動試験、海外の規格基準の理論的背景の調査を行い、冷凍流通食品規格基準見直しの基礎知見を集積した。
 2. 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究では、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総合的に推定した。
 3. 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では、リスクアセスメント、リスクマネジメントに必要な科学的情報を習得するために、引き続き、食品安全並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大規模に調査し、望ましい情報の提供についてまとめた。
 4. 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では、宿主腸管免疫系の発生・発達のメカニズム、特に腸内細菌との相互作用について明らかにした。
 5. 細菌性食中毒の防止対策に関する研究では、殻付き卵によるサルモネラ食中毒防止のために、これまでに講じられた対策、および今後講じられる可能性のある対策によって生じる経済効果を推定した。その結果、コールドチェーンによる対策が最も費用対効果が高かった。
 6. 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では、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、ならびに広域散発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。ノロウイルスによる広域食中毒事例の早期探知を目的としたシークエンスデータの試行的収集を図った。その結果、ノロウイルスの広域食中毒事例と思われる事例をとらえた。7. 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では、輸入食品中の赤痢菌、腸管出血性大腸菌、腸炎ビブリオ、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。8. 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では、カンピロバクター並びにその他の食中毒のリスク評価の実践を通し、不確実性分析、感度分析、用量反応分析等の技術開発とともに、定性的リスク評価の適用について検討し、さらにDALYsの算出やリスク管理の数的指標設定の理論について検討した。また、9. 冷凍食品の安全性確保のための微生物規格基準設定に関する研究、10. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究を開始した。

- (3) 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では、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。
- (4) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、
1. 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では、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。
 2. 遺伝子組換え食品等のアレルギー性・腸管免疫影響のインビトロ評価法の開発では、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。
 3. 遺伝子組換え食品に関する研究では、非意図的な遺伝子改変影響を検討すると共に、化学的処理による遺伝子変異と同等な育種を遺伝子組換え操作により再現し、遺伝子レベルでの検討を進めた。
- (5) 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では、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では、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、安全性を調査した。
 3. 麻痺性貝毒検査用精度管理試料作製にかかわる種々の問題点解決のための研究では、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

究では、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。5. 下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理・機序の解明、および代替法の開発に関する研究では、マウスが下痢性貝毒を腹腔内に投与されてから死に至るまでのメカニズム、すなわち、下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理の一部を解明した。具体的には、通常毒試験法のルート（腹腔内注射）での注射時のマウス死亡の転帰について精査を行った。

- (6) 食品のバイオテロに関する研究として、1. 食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究では、食品会社数社を例にして実行可能性を検討した。対策リストに沿って検討することで効率的に対策を強化できる部分と複雑すぎるところが明らかとなった。

衛生微生物部

部 長 小 西 良 子

概 要

当部は、医薬品、医薬部外品、医療用具、食品等に関する衛生微生物およびその産生毒に関する試験研究を主要業務とする。当部は食品部、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、微生物関連の食品の安心・安全確保に係る業務を精力的に進めている。特に食中毒予防対策業務は、平成21年度に設置された厚労省医薬食品局食品安全部監視安全課食中毒被害情報管理室と密接な連携をとりながら、原因不明食中毒の原因物質の究明、広域食中毒における共通原因食品および食中毒菌の究明およびそれに伴う食中毒原因究明のための食中毒菌検査法の開発ならびに地方衛生研究所への食中毒検査における技術支援を重点的に行っている。また、食品衛生管理部とともに設立した「食品からの微生物検査標準法検討委員会」において、食品衛生管理のための検査法策定に協力している。

真菌に関しては、地方衛生研究所からのレファレンス株提供依頼のため、食品中、環境中からの真菌を収集し、その維持、管理、保管を行うとともに、分子生物学手法を用いた新規分類法の開発を行っている。

真菌毒素に関しては、国際機関の規格基準設定などの動向に適切に対応していくための科学的根拠を集積すると同時に、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基を行っている。細菌毒素に関

しては、セレウス菌毒素、黄色ブドウ球菌毒素の高感度検出法を開発し、現在その応用に着手している。

医薬品を対象にして、衛生微生物やプリオン等の検出法の検討を行うとともに、遺伝子レベルでの検出法の妥当性検討を行っている。

今後も厚生行政に資する研究調査を進めていくとともに、これからこの分野で起こりうる問題に備えた先端的研究および科学的根拠を明らかにする基礎的研究も行っていく。

人事面では、平成21年7月1日付けで水谷紀子博士を任期付研究員として採用した。また平成22年3月31日付けで38年間勤務された第二室宮原美知子室長が定年退職された。それに伴って、平成22年4月1日付けで第四室鎌田洋一室長が第二室室長に配置換となった。平成22年3月10日付けで当部第四室加登通正主任研究官が退職した。

客員研究員として高鳥浩介東京農大客員教授、小沼博隆東海大学海洋学部教授、協力研究員として伊藤嘉典マイコトキシン検査協会顧問、角田正史北里大学医学部准教授、高橋治夫前千葉県衛生研究所主席研究員とともに、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。

小西良子部長は平成21年9月6日からドイツ・フランクフルトのポールエールリッヒ研究所で研究打ち合わせの後、杉山主任研究官とともにオーストリアのツルンで開催されたInternational Society for Mycotoxicology Conference 2009に参加し研究発表、2010年2月16日から25日まで第67回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会（JECFA）に総合評価室広瀬明彦室長とともに参加した。

宮原美知子第二室長は平成21年11月2日から9日まで、ブラジル・リオデジャネイロでのVIBRIO 2009の国際会議に参加し、研究成果を発表した。

工藤由起子第三室長は平成21年7月12日から15日まで米国テキサス州グレープバインでの学会International Association for Food Protection 2009に参加し研究成果を発表した。

鎌田第四室長は平成22年3月7日から11日に米国ソルトレイクで開催された第49回アメリカ毒素学会においてシンポジストとして研究成果を発表、平成21年10月21日から23日に米国シンシナティーで開催された第1回 Annual International Analytical Methods Conferenceに委員として参画、平成21年8月30日から9月3日にオハイオシンシナティーでニューメキシコ、サンタフェで開催された第1回Bacillus Act 2009に出席した。

杉山主任研究官は平成21年9月9日から11日までオーストリアのツルンで開催されたInternational Society for

Mycotoxicology Conference 2009に参加し小西部長とともに参加し研究発表を行った。

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、工藤第三室長、鎌田第四室長は同院の研修講師を務めた。

業務成績

以下の6課題を食品等試験検査費で行った。

1. 平成21年度生食用魚介類を共通食とする原因不明食中毒原因物質調査
2. 平成21年度食中毒菌分離法の検討と分離株の保存に関する調査研究
3. 平成21年かび毒同時試験法開発及び分布調査
4. 食品中のカビ毒〔オクラトキシンA〕に係る試験検査
5. 粉末清涼飲料の細菌試験法見直しに係る試験検査
6. 食品中のカビ毒〔アフラトキシンM1〕に係る試験検査
7. 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、デオキシニバレノールおよびニバレノールの評価書の作成に参画した（小西）。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（工藤）。また、参考人として専門委員会に参画した（鎌田）。

薬事・食品衛生審議会委員、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)専門分科会において、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（小西、鎌田、菊池）。

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（菊池、小西、杉山）。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

- (1) 非病原性細菌の感染症発症を誘導する要因としての内分泌かく乱物質の作用に関する研究（地球環境保全等試験研究費）

内分泌かく乱候補物質をマウスに慢性的に投与（28, 56, 90日間反復経口投与）し、非病原性（日和見）細菌でグラム陰性細菌である緑膿菌感染の影響について *in vivo* の評価系を確立、実行した。

- (2) GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質発現解析のプリオン病診断への応用（科学研究費補助金（日本学術振興会））

スプライス変異型マウスプリオン蛋白質を検出するプライマーの設計を行い、RT-PCR法による同定を試みた。

- (3) 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－異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究－（厚生労働科学研究費補助金）

ウシスプライス変異型プリオン蛋白質を認識するモノクローナル抗体産生細胞を樹立した。

- (4) 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（文部科学省科学研究費）

昨年度確立したスクリーニング法を用いて国内で市販されているミネラルウォーターの細菌汚染状況の調査を行い、本スクリーニング法の有用性を確認した。

- (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（厚生労働科学研究費補助金）

セレウス菌嘔吐毒の抗体を作製し、検出系を開発した。ウエルシュ菌毒素遺伝子の検査法を検討した。ブドウ球菌の毒素産生能を検討した。

2. 生物ゲノムの分子生物学的研究

- (1) 原核生物の反復配列の転写機構に関する研究

大腸菌反復配列に作用する転写因子蛋白質のDNA上の結合部位をフットプリンティング法で明らかにした。

- (2) 真核生物の反復配列の転写機構に関する研究

真核生物のRNAポリメラーゼⅢプロモーター領域に存在する大腸菌転写因子の結合部位をフットプリンティング法により決定した。

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*属菌の同定に適した指標となる遺伝子を検索した。

- (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750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（文部科学省科学研究費補助金）

イヌアレゲタンパク質の立体構造を解析し、リポカリンファミリーであることを明らかにした。

(5) 清涼飲料水中の汚染原因物質に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

開封および口飲による清涼飲料水の汚染を解析した。

4. 食品微生物に関する研究

(1) 腸炎ビブリオの迅速判定法の検討

腸炎ビブリオの季節変動について検討を行った。

二枚貝食品の腸炎ビブリオの検査を7ヶ月にわたって行った。海水温の上昇に伴って二枚貝から検出される腸炎ビブリオ菌数も増加した。病原因子産生遺伝子の検出もPCRで行い、腸炎ビブリオが検出された二枚貝の約30%から、病原因子産生遺伝子を検出した。

(2) 細菌性食中毒の予防に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

毒素産生遺伝子を標的とするPCRを行って、毒素産生遺伝子を持ったウェルシュ菌の検出系を確立した。増菌法にBPWで嫌気培養ではない普通培養により、TGC培地での嫌気培養よりも効率よくウェルシュ菌を検出できる検査法を確立した。二枚貝食品検体からエンテロトキシン産生ウェルシュ菌を検出・分離することが出来た。

(3) 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（内閣府食品健康影響評価技術研究）

牛肉の焼肉調理時における腸管出血性大腸菌の生存性について検討した。

(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補助金）

微生物試験の試料調整や操作による測定値の差異を解析した。

(5) 有機スズの発達神経毒性に関する研究（文部科学省基盤C）

有機スズの暴露による遺伝子発現とタンパク発現、行動学からの解析を行った。

5. 真菌産生毒素に関する研究

(1) カビ毒およびきのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発（内閣府食品健康影響評価技術研究）

カビ毒産生菌数種を米より単離し、その産生能を確認した。キノコ毒ではシアン配糖体の存在を確認した。

(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（文部科学省科学研究費補助金）

多糖類によりカビ毒を封入することで体内吸収を押し下げる可能性があることを見出した。

(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（文部科学省科学研究費補助金）

マイコトキシンを解毒化する新規細菌成分およびその効果を検索した。

(4) カビ毒を含む食品の安全性に関する研究（厚生労働科学研究費）

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、最終的な暴露評価を行った。

6. 細菌毒素に関する研究

(1) 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（厚生労働科学研究費）

セレウス菌嘔吐毒の抗体を作製し、検出系を開発した。ウエルシュ菌毒素遺伝子の検査法を検討した。ブドウ球菌の毒素産生能を検討した。

有機化学部

部長 奥田 晴 宏

概 要

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

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

平成21年4月付けで大野博士が生物薬品部から配置換えになり、部長以下6人体制に復帰した。

本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ことが出来た。

平成21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、「高機能化ペプチドの創発(文部科学省)」および「医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究(厚生労働省)」が本年度から新たに研究費を獲得し、スタートした。

研究員の受け入れに関しては、昨年度に引き続き宮田直樹博士(名古屋市立大学薬学部教授、前当研究所有機化学部長)、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)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。西川可穂子博士(防衛医科大学校助教)は遺伝子細胞医薬部と共同でプロテオミクスに関する研究に従事された。

国際会議のための外国出張としては、奥田が平成20年10月25日～29日にセントルイス(米国)で開催された日米EU医薬品規制調和専門家会議(ICH)に出席し、「原薬の開発と製造」に関するガイドライン作成に協力した。

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48回(平成20年4月1日～3日)、第49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。

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(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)日本薬局方委員として、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。PMDA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ドナーとして開発したニトロアクリジン誘導体の生体高分子への親和性向上を目的として、分子内にアミノ酸を導入した化合物の設計・合成を行った。

2) 固相フッ素化反応の自動化装置の構築を行った。

3) カテキンの抗酸化能の増強を目的として、リジン残基を導入した新規カテキン誘導体の合成を行い、ラジカル消去活性を明らかにした。

4) 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ところ基質特異性が認められなかった。

5) ベンゾフェノン近傍の原子団の構造により、ラベル化効率をコントロールできる光アフィニティーラベル化剤を数種類合成した。

6) オキシトシンの軽水中での経時的变化を¹H NMRで測定し、多変量解析を組み合わせることでオキシトシンの分解に伴う構造変化について網羅的解析ができることを立証した。

7) L-プロリン、D-プロリン、および非天然アミノ酸のジメチルグリシンから構成されるハイブリッド型ペプチドの設計・合成・構造解析を行った。その結果、それらのペプチドは特異的な二次構造を形成することを明らかとした。

8) 細胞の分化・増殖に関与する低分子化合物の設計と合成を行った。

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関係している4位の水酸基のオルト位にメチル基を導入すると、遺伝毒性が軽減することを明らかにした。

2) ESR法を用いて照射下における芳香族ニトロ化合物の活性酸素毒性を明らかにした。

3) マジックマッシュルームに含まれるシロシンのグルクロン酸抱合体および覚せい剤メタンフェタミンの代謝物であるp-ヒドロキシメタンフェタミングルクロン酸抱合体について、これらの抱合反応を触媒する

UDP-グルクロン酸転移酵素を同定した。

- 4) メタンフェタミングルクロン酸抱合体に関して、NMRによる解析を行い、抱合体の構造を明らかにした。
- 5) コンピュータによる定量的構造活性相関手法を用いて、新規違法ドラッグの活性評価予測を行った。

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) 天然カテキンの生物活性制御を目的として合成したニンヒドリンとの反応生成物について構造解析を行い、ラジカル消去活性を明らかにした。
- 2) β -セクレターゼ阻害剤の設計と合成を行うとともにその生物活性の評価を行った。
- 3) 生理活性ペプチドの品質評価が可能なNMRの測定手法を検討する為、その予備実験として比較的分子のバイオ医薬品(オキシトシン)と、その構成アミノ酸について軽水中での測定法を検証した。
- 4) ビタミンD受容体をターゲットにし、クリックケミストリーを利用したVDRリガンドの設計・合成を行い、転写活性の評価を行った。

4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 原薬の開発・製造情報に関する国内外の現状を調査し、「出発物質」の要件を明らかにした。
- 2) 局方収載医薬品(化学薬品)の規格及び試験方法を設定した。
- 3) 局方収載医薬品の適切な構造記載法を検討するとともに名称を定めた。
- 4) 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、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, 中津亜紀(日本大学生物資源科学部:奥忠武教授), 佐野嘉一(東京薬科大学生命科学部:井上英史教授), 山縣奈々子(東京農工大学工学部:長澤和夫教授), 荒井卓也, 高垣亮平(東京理科大学理学部:斎藤慎一教授), 筒井康平, 高橋健男(工学院大学工学部:宮下正昭教授, 南雲紳史教授)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。

国際学会では、ASBMR 31th Annual Meeting, Denver, USA (2009.9), 6th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), San Francisco, USA (2009.11), The 5th Joint Meeting of The Societies For Free Radical Research Australasia and Japan, Sydney, Australia (2009. 12), Oxygen Club

of California 2010 World Congress, Santa Barbara, USA (2010.3), 国内学会では、第9回AOB (Anti-Oxidant Biofactor) 研究会, 京都 (2009.6), 第62回酸化ストレス学会学術集会, 福岡 (2009.6), 第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2009), 大阪 (2009. 6), 2009年光化学討論会, 群馬 (2009.9), 第53回日本薬学会関東支部大会, 埼玉 (2009.10), 第46回ペプチド討論会, 北九州 (2009.11), 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 金沢 (2009.11), 第28回メデイシナルケミストリーシンポジウム, 東京 (2009.11), 日本環境変異原学会 (JEMS) 第38回大会, 静岡 (2009.11), 固形製剤処方研究会シンポジウム, 大阪 (2009.11), 第26回日本薬学会九州支部大会, 福岡 (2009.12), 第6回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムシンポジウム, 東京 (2009.12), 第24回日本酸化ストレス学会関東支部会, 筑波 (2010.1), 第21回ビタミンE研究会, 東京 (2010.1), 第9回医薬品品質フォーラム, 東京 (2010.1), 「協奏機能触媒」第7回公開シンポジウム, 東京 (2010.3), 第2回核内受容体研究会, 東京 (2010.3), 日本薬学会第130年会, 岡山 (2010.3)

なお、日本薬学会第130年会において、講演題名「活性酸素が薬になる～身体にやさしい癌治療を目指して～」および「覚せい剤の体内運命:覚せい剤使用者の正確な判定を目指して」がハイライト講演に選ばれた。

また論文及び総説・解説の発表としては、Chem. Comm., Chem. Pharm. Bull., Tetrahedron Letters, Magn. Reson. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett., Chem. Res. Toxicol., Tetrahedron, J. Pept. Sci., Peptide Science 2008, Peptide Science 2009, PHARM TECH JAPAN, ビタミン, 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

概要

研究業務として、3つの大課題、細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究、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。

細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究では、細胞死阻害タンパク質Apollon, FLIPの新しい機能を見出し、これらの細胞死阻害タンパク質

が細胞周期制御や遺伝子発現制御にも重要な機能を持つ事を明らかにした。また、2種類のリガンドドメインを持つハイブリッド分子をデザイン・合成し、標的とするタンパク質を選択的に分解するプロテインノックダウン法の基盤技術を確立した。

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」チームとの連携により、抗がん剤の応答性に関連する遺伝子の多型解析および機能解析を行った。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、抗がん剤の有害事象に関わる複数の遺伝子多型を同定しており、今後の医薬品の安全性評価や適正使用に必要とされる多くの基盤的情報を蓄積している。

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、平成21年12月1日付けで、大岡伸通博士が第二室研究員として採用された。前川京子主任研究官は、平成21年4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タンパク質の物理化学的解析のため留学し、平成21年10月に帰国した。また同氏は、平成22年4月医薬安全科学部に配置換えとなった。

外国出張については、佐井君江主任研究官及び前川京子主任研究官が第16回国際薬物動態学会北米大会（平成21年10月18日～24日、アメリカ・ボルチモア）にて研究発表を行った。

研究業績

1. 細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究

- 1) IAPによる細胞死・細胞周期制御に関する研究では、ApollonがAPC/Cと協調してサイクリンAのユビキチン化と分解を引き起こし、特に細胞周期のM期制御に重要な機能を持っていることを明らかにした（文部科学省科学研究費）。
- 2) 細胞死阻害タンパク質の遺伝子発現制御に関する研究では、マウス胎生期でのFLIPの発現が胎生13日から急激に上昇することがわかった。FLIP変異マウスは胎生13日～14日で死亡し、変異型FLIPタンパク質の蓄積が見られないことから、FLIPの発現が何らかの機構で抑制されている事が明らかになった。またFLIP-LのC末に核移行シグナルが存在し、核内に移行したFLIP-Lは β -カテニンによる遺伝子発現制御に関与することを明らかにした（文部科学省科学研究費）。

- 3) 細胞死阻害タンパク質を標的とした分子標的治療薬開発に関する研究では、cIAP 1に結合するMeBSとCRABP2に結合するAll-Trans Retinoic Acid (ATRA)をconjugateしたハイブリッド化合物 (BS-ATRA)を合成し、BS-ATRAがcIAP 1によるCRABP2のユビキチン化とプロテアソームによる分解を引き起こす事を明らかにした（文部科学省科学研究費）。

2. 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の薬物トランスポーターならびに活性化酵素の遺伝子型について解析し、解毒酵素 (UGT1A1) の遺伝子型に加えて、イリノテカン体内動態ならびに有害事象に対し相加的に影響する数種の遺伝子型を明らかとした。
 - b) 機能低下を伴うCYP2C9の遺伝子多型3種を対象に、昆虫細胞によるインビトロ発現系を利用した機能影響の基質依存性解析を行い、類似構造を有する基質間において、多型の活性影響が異なることを明らかにした。
- 2) DNA修復系酵素 (ERCC1, ERCC2, XRCC1) 遺伝子について、日本人に有用な遺伝子多型の簡便・迅速なタイピング系を確立した（政策総業総合研究事業）。
- 3) インシリコ解析により、4種の薬物トランスポーターおよび転写因子のマイクロRNA結合推定領域を同定し、これらのマイクロRNA効果およびこの領域に存在する多型の影響について、インビトロ解析を試みた（文部科学省科学研究費）。
- 4) 日本人のORM 遺伝子構造の詳細（重複型、欠損型）を解析し、エクソンおよび発現調節領域に複数の新規遺伝子多型を見出した（文部科学省科学研究費）。

3. 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に着目した検討を行い、マウス肝ではラットと共通の二重制御が、ヒトには独自の肝特異的mRNAが存在することを見いだした。またin vivoと同様の肝型mRNA発現プロファイルを示すヒト肝由来細胞を探索した（政策総業総合研究事業）。
- 2) 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決定的な役割を持つアミノ酸残基を同

定した（文部科学省科学研究費）。

- 3) ラット後根神経節細胞の神経伸長反応における膜輸送担体の発現の影響について明らかにした（文部科学省科学研究費）。
- 4) 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、それが転写制御に関与する可能性を示した（一般研究費）。
- 5) ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発の一環としてカーボンナノチューブの気管内投与が動脈硬化進展に及ぼす影響を病態モデルマウスで解析した（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ゆくこと、食品等のアレルギーに関する評価研究を行うことを当部の大きな目標としてかかっているが、平成21年度、当部において、具体的には、下の5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)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、(iv)天然有害化学物質に関する研究、(v)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ゲン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、酒井信夫主任研究官は、日本學術振興会海外特別研究員として、平成21年9月1日より米国ハーバード大学医学部皮膚疾患研究センターに、糖鎖-接着分子の相互作用が関与する免疫応答の機序解明に関する研究のため、2年間の予定で留学した。酒井研究員の休職中の任期付研究員として平成21年9月1日付けで、中村厚博士が採用された。平成21年10月1日より平成22年3月31日まで、佐藤里絵博士を研究助手として採用した。また、食品の安心・安全確保推進事業（若手研究者育成活用事業）による流動研究員に、中村公亮博士が採用された（(社)日本食品衛生協会）（7月1日付）。

外国出張は、以下の通りである。手島部長は、（平成

21年11月15日から11月18日）ILSI-HESI Protein Allergenicity Technical Committee (PATC) workshop: Evaluating Biological Variation in Non-transgenic Cropsで二次元電気泳動によるコメ品種間のタンパク質の量的変動の解析に関する講演を行うためフランス・パリに出張した。穂山 浩室長（平成21年9月13日から9月18日）は第123回AOACインターナショナル年会の学会発表のため、米国・フィラデルフィアに出張した。近藤一成主任研究官は、Keystone Symposia (Cell death pathways) で研究成果発表を行うため、カナダのバンクーバー（平成22年3月12日から3月18日）へ出張した。安達玲子室長は第123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・フィラデルフィアに出張した（平成21年9月13日から9月18日）。

業務成績

1. 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確認済みの遺伝子組換えダイズであるラウンド・アップ・レディー大豆（RRSダイズ）の定量検査（定量PCR法およびELISA法）を対象として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）。
2. 安全性未承認GM食品監視対策(1)中国産トマト（成熟抑制）の検知法の開発，(2)緊急時対応としてGM亜麻の検知法の開発を実施した（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）。
3. 食品表示に関する試験検査のため，安全性審査済の遺伝子組換え大豆（A2704-12系統）の定量検査法の確立と標準化を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）。
4. 食品等試験検査（アシタバ製品中のフロクマリン類の含有量調査）のため，HPLCを用いた分析を行った（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新開発食品保健対策室）。
5. 食品等試験検査（イチョウ葉エキスを含む健康食品製品中のギンコール酸の含有量実態調査）のため，HPLCを用いた分析を行った（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新開発食品保健対策室）。
6. 保健医療科学院食品衛生管理コース（平成21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。
7. 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。なお、これら部会は、平成21年9月からは、消費者庁の担当するところとなり、改めて消費者庁より委員として任命され協力を行った。また、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、エピトープ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費）。b) 環境耐性組換え植物のモデルとして、シロイヌナズナ由来の乾燥耐性の転写因子DREB1Aを導入したジャガイモを用い、プロテオーム解析、アレルゲノーム手法によるアレルゲンの網羅的解析、動物モデルの検討を行った（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い、エピトープ部位に対する単クローン抗体の作成を行い、アレルゲンと抗体の結合状態での結晶化、X線回折による立体構造の解析を開始した（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、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並びに好塩基球細胞の培養系の有用性について多数の検体を用いて確認を行った（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) 肥満細胞分化・増殖・情報伝達への転写因子の関与の解明、また、骨代謝系に関与する因子の生体影響を評価するための実験系を確立した（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可変部遺伝子を単離し、マウスIgEの定常部遺伝子と融合させ、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）。

- 4) 有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質暴露影響評価手法の確立に関する研究で、有機リン系農薬メタミドホスの発達期免疫毒性についてBALB/cマウスを用いて検討を行った（厚生労働科学研究費）。
- 5) 免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発に関する研究で、粘膜免疫異常疾病、骨免疫異常疾病、神経免疫異常疾病を予防・治療する医薬品を開発するために、食品素材から有用な成分の探索を行った。併せてそれらの有効成分の有効性・安全性評価技術の確立を検討した（政策創薬総合研究事業）。

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

乱用薬物のトランスポーターとの結合活性を、ラット線条体膜画分を用いて解析した（一般試験研究費）。

3. 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) 「第3世代バイオテクノロジー-応用食品等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)安全性未審査遺伝子組換えトマト、亜麻、魚、コメ等の検知法の確立を検討した。(b) 種子エピジェネティクスを利用した新規検知法の開発を試みた。
- 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」（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。
- 3) 「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、とうもろこしスタック系統GM食品へ対応した検査体制として一粒試験法の確立と検証を行い、一次スクリーニング用の試験法の定量性の妥当性確認を行った。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。
- 4) 「健康食品における安全性確認を目的とした基準等作成のための行政的研究」（厚生労働科学研究費）の一環で、新規食品等の安全性確保に関する研究として、リコピン、ミラクリントンパク質の実態調査、各国の新規食品等の安全性評価の実態について検討を行った。

4. 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、これまでのアポトーシスに関連する分子群の多くが関与しない新しい細胞死であることが分かった。（文科省科学研究費）

5. 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) 「食物アレルギーの疾患の発症要因の解明および耐性化に関する研究」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) トランスジェニックマウスを用いてベータカロテンの食物アレルギー感作抑制を検討し、パイエル板や腸間膜リンパ節に特徴的なT細胞が増加していることが明らかになった。b) 魚卵及びももの抗原解析を行い、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推奨品目となっているリンゴ等の検査法開発、及び現行の特定原材料検査法の抽出液及び標準品の改良について検討を行った。b) 症例数の増加等のため今後対応が必要となる可能性の高い食物アレルゲンとして、ゴマのアレルゲン性等の解析を行った。c) アレルギー物質を含む食品の迅速・簡便な定量的検知法の開発について検討を行った。d) 魚肉すり身加工食品に含まれる甲殻類の実地調査を行った。

R I 管理業務

平成21年度放射線業務従事者98名、取扱等業務従事者14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21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サイトを通じて情報提供を行った。また「新型インフルエンザに使用する医薬品」及び「新型インフルエンザに関連する食品情報」に関するwebサイトを作成し、適宜情報提供を行った。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。

海外出張は、以下のとおりである。森川部長は、第25回国際薬剤疫学会（米国・プロビデンス、平成21年8月14日～21日）に参加し情報交換を行った。天沼室長は、第9回国際ファーマコビジランス学会に参加し（フランス・ランス、平成21年10月6日～9日）、また米国研究製薬工業協会において米国のリスク評価・軽減対策（REMS）に関する情報収集及び意見交換を行った（米国・ワシントンDC、平成22年3月15日）。窪田室長は、米国・グレイプバインで開催された第96回国際食品保全学会総会（平成21年7月12日～15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。登田主任研究官は、米国・ワシントンDCで開催された第238回米国化学会（平成21年8月16日～20日）に参加し、国内外のヒスタミン食中毒について発表した。また、ドイツ・ドレスデンで開催された第46回欧州毒性学会（平成21年9月13日～16日）に参加し、食品中化学物質の毒性に関する情報収集及び意見交換を行った。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（スイス・ジュネーブ、平成21年3月30日～4月3日；フランス・リヨン、平成21年11月23日～27日）、第17回及び第18回国連GHS専門家小委員会（スイス・ジュネーブ、平成21年6月29日～7月1日及び平成21年12月9日～11日）、第3回日中韓GHS専門家会合（中国・北京、平成21年9月14日～9月16日）に出席した。また、シンガポールで開催されたGHS分類ワークショップ（平成21年8月4日～6日）に参加し、GHS分類における留意点について議論した。スイス・バーゼルで開催された第5回国際遺伝毒性ワークショップ（平成21年8月17日～19日）ならびにイタリア・フィレンツェで開催された第10回国際環境

変異原学会（平成21年8月20日～25日）に参加し、*in vitro*試験の至適最高濃度に関し議論するとともに生殖細胞変異原性物質の実務的GHS分類法について発表した。

業務業績

1. 医薬品の安全性情報に関する業務

米国FDA, EU EMA, WHOなどの海外公的機関から発信される医薬品安全性情報を収集し「医薬品安全性情報」として隔週で行政、国立病院などの関連部署に配信すると共に、webサイトに掲載した。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、隔週で行政などの関連部署に情報提供した。世界的パンデミックを起こした2009 A/H1N1新型インフルエンザに使用する医薬品に関して海外から情報を収集し、行政への情報提供およびウェブサイトを通じての一般への情報提供を行った。

2. 食品の安全性情報に関する業務

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件の評価文書（1,1-dichloroethene, chloroform, butyl acetates, selected alkoxyethanols: 2-butoxyethanol, tetrachloroethene, cobalt and inorganic cobalt compounds, heptachlor, resorcinol, mono- and disubstituted methyltin, butyltin, and octyltin compounds）の翻訳を行い、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

4物質（chloroprene, 3-chloro-1,2-propanediol, propylene oxide, benzidine）のICSC英語原案を作成あるいは追加改訂し、最終化した。また、77物質のICSCを翻訳し、webサイトで提供した。スイスのジュネーブ（平成21年4月）ならびにフランスのリヨン（平成21年11月）でのICSC原案検討会議に森田室長が出席

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17回（平成21年7月）および第18回国連GHS専門家小委員会（平成21年12月）に、また、中国の北京で開催された第3回日中韓GHS専門家会合（平成21年9月）に森田室長が出席し、諸問題について協議した。また、労働安全衛生法関連化学物質のGHS分類を支援した。

4) 国際的化学物質評価文書の翻訳

4件のEUリスク評価書（2-ethylhexyl acrylate, anthracene, perboric acid sodium salt, tetrabromobisphenol-A）および5件のNTP-CERHRモノグラフ（Di-n-butyl phthalate, di-isodecyl phthalate, di（2-ethylhexyl）phthalate, methylphenidate, styrene）の主要部分の翻訳を行い、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104冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は213タイトル、管理している単行本は13,802冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から76件の依頼を受け、外部へ935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21年、第127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公的機関の最新の勧告、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・収集し（例として、抗てんかん薬に関連する先天奇形や自殺傾向、抗精神病薬と無顆粒球症、静脈血栓塞栓症、代謝障害のリスクなど）、「医薬品安全性情報」を26報（規制機関情報240件、文献情報28報）発行した。海外公的機関の安全性情報についてはweb上でも情報提供した。世界的パンデミックとなった2009 A/H1N1新型インフルエンザへの対応として、使用する医薬品に関する海外公的機関の最新情報（有害事象の情報、WHOのガイドライン、ワクチン情報など）を収集し、「新型インフルエンザ関連情

報」を12回発行した。

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 13年分（1997年～2009年3rdQTR約330万件；2,489,587症例）を用いて、抗うつ薬8種、抗認知症薬4種、ADHD治療薬3種、lithium、抗てんかん薬6種の解析を行い、抗うつ薬における自殺関連事象、高齢者における錯乱、lithiumにおける中毒、抗精神病薬の併用による糖尿病等の有害事象の発現、抗てんかん薬でのSJS等重篤な皮膚障害、閉塞隅角緑内障等の眼科領域での有害事象発現の解析などグローバルに集められた大規模副作用症例報告データベースの解析を行った（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、検討した（例：クッキー生地の大腸菌O157:H7汚染、発芽野菜（アルファルファ）のサルモネラ汚染等）。食中毒事件調査結果詳報データベース、食品添加物データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について、情報の追加・更新を行った。また「新型インフルエンザに関する食品関連情報」webサイトを作成し、適宜情報提供を行った。

2) 食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究

a)過去の原因不明食中毒事例の分析結果及び国外の対応マニュアル等から、こうした事案発生初期段階における適切な対応のための要点や課題について検討した。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全国に対する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

諸外国で残留基準が設定されており、わが国でポジティブリストやモニタリング検査の対象に含まれていない農薬等を抽出し、これらの評価情報の有無等について調査した。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の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）。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 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分類において試験結果の妥当性評価の鍵となるOECDテストガイドラインの翻訳、ならびに安衛法とOECDにおける変異原性試験ガイドラインの手法および目的を比較した（厚生労働科学研究費）。

2) 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究

Comet試験の国際バリデーション研究で用いる被験物質を発がん性、遺伝毒性、急性経口毒性、化学物質クラス、作用様式および入手可能性から検討し、被験物質のリスト案を作成した（厚生労働科学研究費）。

3) 毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査研究

国連危険物輸送勧告においてClass 6.1（毒物）あるいはClass 8（腐食性物質）に分類され、100 t以上の製造及び輸入量があるo-chlorophenol, 1-bromopropane, 2,4-dichloro-1-nitrobenzene, 2,3-dibromo-1-propanol, 4-tert-butylphenol, tributylamineおよび1,2,4-trichlorobenzene, ならびに現在薬事法の指定薬物に指定（脱法ドラッグ）されている2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl) butan-1-one (bk-MBDB) の8物質について、物性、急性毒性、刺激性及び既存規制分類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

大規模事故・事件の危害要因となる蓋然性の高い物質を中心に被害事例、物性、毒性など健康危機管理面で必要な国内外の情報を調査し「健康危機管理関連情報HP」で公開するとともに、同HP収載情報の追加・更新を行った。また、毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った（業務庁費）。

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

世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）の化学テロ作業部会で提示された優先化学物質選定基準およびスコア付けの有用性および適用性を検証した。ま

た、本基準を用いてわが国における優先物質グループを抽出するとともに、緊急時対応の課題抽出のためのアプローチを提示した（厚生労働科学研究費）。

医薬安全科学部

部 長 齋 藤 嘉 朗
前部長 長谷川 隆 一

概 要

当部では、医薬品の適正使用に資することを目標に、医薬品の安全性に関する情報の解析及び評価、医薬品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品の安全性の確保に関する研究を行っている。患者における医薬品の安全性に対する関心の高まりと共に、副作用の実態を明らかにし、その発症を予測・回避しうるような知見を明らかにすること、さらにその知見に基づいた安全な投薬法の開発や行政施策への反映は、今後ますます社会的な要請が大きくなっていくものと考えられる。当部でも、臨床試料を対象にしたゲノミクス・メタボロミクス解析など、常に最先端の技術・方法を用いて医薬品の安全性に関する調査・研究を行い、患者がより安心して医薬品を使用できるよう、業務に邁進していく所存である。

平成21年度は、これまでのスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）症例のバイオマーカー研究に加えて、新たに薬物性肝障害および横紋筋融解症に関する症例集積システムを構築し、ゲノムDNA及び患者情報の収集を開始した。重症薬疹（SJS/TEN）に関しても、アロプリノール投与患者におけるHLA-B*5801との相関について、当部より発表した論文がアロプリノールの添付文書改訂に用いられるなど、成果が上がっている。この他、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、既存のデータを用いた調査において、東アジア民族間で薬物動態の差が認められた医薬品に関し、日中韓の東アジア3民族及び米国白人を対象に、臨床薬物動態試験を開始した。

また2000年に開始されたミレニアムゲノムプロジェクト以来、所内横断的なプロジェクトチームを結成し遂行してきた薬剤反応性分子に関する遺伝子解析プロジェクトが平成22年3月31日付けで終了した。10年間で日本語による総説を含め、約170報の誌上発表を行うなど大きな業績を挙げると共に、国立高度専門医療施設など多くの医療機関と臨床共同研究を行ったことは、特筆すべきと考える。平成22年4月1日付けで開始された疾患メタ

ボロームプロジェクトでも、本経験を生かして成果を挙げていく所存である。

人事面では、定量分析の評価法開発等に多くの業績をあげた林 譲第四室長が平成21年8月31日付けで退官され、後任として中野達也主任研究官が同年12月1日付けで第四室長に昇任した。さらに同日付けで、派遣研究員であった杉山永見子博士が任期付研究員として採用され、第三室に配属された。また当部の創設以来8年間、常にリーダーシップを発揮し当部の礎を築いた長谷川隆一部長が平成22年3月31日付けで定年退官した。同氏は4月1日付けで当部客員研究員となった。後任の部長には、齋藤嘉朗第三室長が平成22年4月1日付けで昇任した。さらに同日付けで前川京子機能生化学部主任研究官が当部に異動となり、また非常勤職員の瀬川勝智博士が任期付研究員として採用され、第四室に配属された。また同日付けで東京大学・中部大学の田口良教授が客員研究員として、また上野紀子博士、田島陽子氏、宇梶真帆氏が派遣研究員として、当部にて研究を行うこととなった。さらに平成22年5月1日付けで黒瀬光一主任研究官が第三室長に昇任した。

海外出張は以下の通りである。林 譲第四室長はマレーシアで行われたISO/TC69の会議に、プロジェクトリーダーとして企画提案を行うため出席した（平成21年6月、マレーシア）。頭金正博第二室長、齋藤嘉朗第三室長は第16回国際薬物動態学会北米大会（平成21年10月、米国）に出席し、それぞれ研究成果を発表した。また鹿庭なほ子研究員と東雄一郎研究員は、DIAによる第3回目クリニカルフォーラムの聴講及びヨーロッパにおける重篤副作用患者試料の収集方法に関する調査のため、フランス及び英国に出張した（平成21年10月）。頭金正博第二室長は東アジアにおける治験に関するシンポジウムで発表するため中国に出張した（平成21年12月）。

業務成績

1. 医薬品等の安全性評価に関する業務

環境省の中央環境審議会、（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

表記委員会に参加し、「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のパブリック・コメントに対する対処について検討を行った。また、昨年度に引き続き、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、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/TC69会議

新しい国際規格（ISO 11843, 機器分析におけるノイズが検出限界に与える影響）を提案した。

5. FUMI理論を用いた生物テロ事態の早期検出法の開発

空気中の微粒子の測定から、生物剤散布の異常現象を早期に検出する方法を開発した。

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。

7. OECD Toxicokinetics試験ガイドライン（TG417）改訂

表記改訂作業に専門委員として参加し、各国から提出されたコメントに基づき、ガイドラインの改訂作業を行った。

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

国立がんセンター中央病院の電子カルテより抗HER2ヒト化モノクローナル抗体である抗がん剤トラスツズマブの実診療における有害事象情報を収集し、患者背景因子と有害事象の発症との関係を検討した。

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

横紋筋融解症の原因となるスタチン系薬剤について、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症例を抽出するスクリーニング法を開発した。

c) 市販後医薬品の安全対策推進に関する研究

医薬品の使用に際して血中濃度モニタリングが推奨

される場合について、国内外の情報を収集し、モニタリングを推奨することによる安全性向上への効果を検討した。

d) 遺伝子多型探索調査事業

欧州において重篤副作用の遺伝子多型探索を行っているEUDRAGENEおよびDILIGENを訪問し、症例の集積方法について調査した。

e) 医薬品副作用救済制度の在り方及び運営改善に関する研究

医薬品副作用救済制度における救済事例について過去5年間の救済請求・給付事例を調査した。その結果、救済給付件数の多い副作用は、薬物性肝障害、中毒性表皮壊死症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS）、過敏症候群、アナフィラキシー（様）ショック等、主にアレルギー的機序により発現する副作用であった。また、年間の救済給付件数は800件程度であったが、実際の臨床現場ではこの数倍～数十倍の副作用が発生している可能性が示唆された。

2. 医薬品の安全性に関する薬剤学的研究

a) 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

東アジア諸民族での既存の薬物動態データを調査し、民族差が認められたモキシフロキサシンおよびシンバスタチンを対象に日中韓米で薬物動態試験を実施し、東アジア諸民族間での薬物動態特性を厳密に比較すると同時に、民族差が生じた要因を検討した。

b) 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、その発現変動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。本遺伝子の転写調節領域に存在する遺伝子多型は、MDR1発現量に影響を及ぼす可能性がある。特に-7970C>T多型は、転写因子TR, VDR, PXR, CARの結合サイト上に存在するため、MDR1発現量に及ぼす影響をレポーター遺伝子アッセイ法により検討した。-7970C>T変異をレポータープラスミドに導入し、その変異による転写活性化能への影響を解析した結果、すべての転写因子に関して変異導入による転写活性能の低下が認められた。

c) 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

Caco-2細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ法により、MDR1遺伝子上流領域を対象に、甲状腺ホルモン受容体（TR）による転写活性化に対する評価を行った。また、様々なコンペティターを用いた詳細な

ゲルシフトアッセイにより、TR応答領域下流に見出した新たな甲状腺ホルモン応答領域に結合する核タンパクを複数検出した。さらに、様々な変異および塩基長を有するオリゴヌクレオチドをコンペティターとして競合阻害実験を行い、核タンパク結合に必要な配列を特定した。

3. 医薬品の副作用予測等に関する研究

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)} がある。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継続した。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に関しては、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は引き続き見出されなかったものの、別のタイプのHLA-Bがオッズ比10以上で強い関連が認められた。一方、アロプリノールによるSJS/TENでは、引き続き、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との関連が確認された。また、平成21年度より、100万種類の多型を搭載したDNAマイクロアレイを使用して網羅的遺伝子多型解析を行い、1000人の健常人を対照群とした関連解析を新たに開始した。

b) 薬物性肝障害に関連する遺伝子マーカーの探索

薬物性肝障害は広範な医薬品が原因となり発症する副作用の一つであり、重篤化する場合も多く、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている。そこで、薬物性肝障害の発症に関連する遺伝子マーカーの探索研究を実施するため、肝臓を専門とする医師の協力を得て基盤的共同研究の枠組みを作り症例集積を開始した。これまでに約15症例を集積した。

c) 横紋筋融解症に関連する遺伝子マーカーの探索

横紋筋融解症は、スタチンをはじめとする広範な医薬品が原因と成り得る重篤な副作用であり、クレアチンキナーゼ値の上昇、筋肉痛や脱力感、さらにはミオグロビン尿と呼ばれる赤褐色の尿が出るのが知られている。発症機序が不明であること、さらには腎臓透析に至る場合があることなどから、医薬品の適正使用上、重大な問題となっている。厚労省安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力の下、全国から副作用症例を集積するシステムを構築すると共に、研究班およびホームページの立ち上げを行い、研究を開始した。こ

れまでに確定診断数として、8症例を収集した。

d) 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

抗うつ薬SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) およびSNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor) 服用患者のゲノムDNA 220検体に対して、ゲノム網羅的遺伝子多型解析を行った。データの品質評価を行い、関連解析を行うに十分な品質を保持していることを確認した。SNPデータを副作用あるいは有効性発現に対して事象発現群と非発現群とで比較し、関連解析を行った。関連性の有無を、Cochran-Armitage testにより検定し、多重検定の補正による有意水準の設定を行うとともに、確率点確率点プロット (QQ-plot) の形状を指標とした関連性の判断も行った。副作用に関しては、SSRI, SNRIの代表的な副作用である嘔気・性機能障害を対象とし、SNPとの関連解析を行った。性機能障害と関連性があると判定されたSNPは16種見出された。また、嘔気と関連のある3種のSNPが見出された。有効性との関連解析においては、3種のSNPが同定された。

e) 日本人がん患者におけるゲムシタビンの薬物動態解析及び関連遺伝子多型解析

ゲムシタビンの投与を受けた患者252名を対象に母集団薬物動態解析を行い、最終的なモデルを構築した。このモデルにより、CDA*3ホモ接合体保有者ではCDA*3非保有者に比較してクリアランスが約65%低下すること、一方、CDA*3ヘテロ接合体保有者ではCDA*3非保有者に比較してクリアランスが約20%程度低下することが明らかとなった。得られた最終母集団薬物動態モデル、及びこれまでの解析で得られた副作用・有効性とCDA 遺伝子多型との関連解析から、CDA 遺伝子多型に基づく初回のゲムシタビン投与量レジメンを構築した。さらに臨床的に重要なCDA*3多型のアレル頻度には民族差があり、東アジア人の中でも日本人における頻度が高いことを示唆する結果を得た。

f) 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的解析

昨年度に引き続き、オキサリプラチン服用患者のゲノムDNAを用いて、約30種の遺伝子に関し、シーケンシング及びタイピングによる多型解析・ハプロタイプ解析、ICP-MSを用いた血液中のオキサリプラチン及びその代謝物、並びに金属の測定を行った。

g) パクリタキセル・カルボプラチン併用投与患者のメタボロミクス解析

継続してパクリタキセル・カルボプラチン併用投与

患者血漿を用いたメタボローム解析を行った。その結果、OPLSを用いた判別分析で、数種の血漿中代謝物の組合せを用いることにより、重篤な好中球数減少症の発症予測が可能となることが示唆された。さらに、ある種の血漿中代謝物が、当該併用投与患者の全生存期間の予測マーカーとなることが明らかになった。この代謝物は、CE-MSによるイオン性化合物の一斉分析においても検出され、同様の結果を示した。

h) その他の抗がん剤の薬理ゲノム学研究

イリノテカン、パクリタキセル、5-FU、セツキシマブ投与検体に関しても、遺伝子多型解析及びハプロタイプ解析を継続した。また網羅的な遺伝子多型解析結果と有効性及び副作用発現との関連について解析した。5-FUについて、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。

i) 遺伝子多型の機能解析及びタイピング法の開発

CYP3A4の2種の遺伝子多型に関し、ドセタキセルを基質として活性影響解析を行い、速度論的パラメータを算出した。また薬物トランスポーターの有用多型に関し、迅速タイピング法を開発した。薬物受容体及び転写因子を対象に、有用多型の一覧を作成した。

j) マイクロRNAによる薬物トランスポーターの発現制御と遺伝子多型影響の解明

新規に同定した薬物トランスポーター多型等に関し、マイクロRNA効果及び多型影響を推定し、インビトロ解析で解析を試みた。

k) 酸性糖タンパク質の遺伝子多型同定と機能解析

日本人のORM遺伝子に関して多型解析を行い、エクソンおよびプロモーター領域に複数の新規多型を見出した。

l) 東アジア人における遺伝子多型の民族差に関する研究

UGT1A3, UGT1A4, SLC02B1の機能変化を伴う遺伝子多型に関し、日本人と中国系米国人間のアレル頻度差を比較した。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する研究

a) 市民の健康状態を薬局の薬剤使用量から推定する研究

薬局における薬剤の使用量を数学的に解析することにより、地域住民の健康状態を推定した。

b) フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発

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

平成19年度に構築した、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。

5. 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

化学物質の安全性評価手法の一つとして、種差及びヒトのばらつきに関する不確実係数 (UF) のPK (キネティクス)/PD (ダイナミクス) 分割手法に関する情報を収集・整理し、昨年度において確率論的アプローチを用いて求めた動物毎の新規UFをPKとPDに分割する試みを実施した。その結果、例えば、ラットの場合、UF:100は種差と個体差の関与が25と4になり、WHO/IPCSの基本的考え方に基づいてそれぞれをPK:PDに分割すると7.0:3.6及び2:2となった。さらに、用量反応評価において、近年導入されつつあるベンチマークドーズ手法及び化学物質特異的調整係数の適用法について、米国のTERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment) より、最新情報を入手し、整理した。

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

昨年度に作成した安全性評価手法の原則一次案及びその解説について、有識者29名に6つの新規性の高い特徴を中心に解説し、それらに対する意見の聞き取り調査を実施した。聞き取り調査の結果は約140ページの報告書としてまとめ、特にその要点を中心に問題点を整理した。これらの結果に基づいて分担研究者及び研究協力者と討議し、原則一次案の改訂を行い、有識者の意見を的確に反映させた最終案を完成させた。

6. その他の研究

a) 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21年度は、成育医療センターよりアムロジピン (8組の母子)、

エチゾラム（2組の母子）及びロキソプロフェン（2組の母子）を服用した授乳婦の血液と母乳及びその新生児の血液試料を受け入れた。アムロジピンについては、母乳中の薬物量から推定した新生児の薬物摂取量が母親の摂取量の5%以下であることが推定でき、授乳婦が服用しても安全であると考えられた。このことは、新生児の血中薬物濃度が検出限界以下であることから確認できた。今後は、エチゾラム及びロキソプロフェン服用症例を増やし、これらの薬物についての安全性についても引き続き検討していく。

安全性生物試験研究センター

センター長 西川秋佳
前センター長 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・劇毒物等ならびにワクチン等をも含む関連物質の安全性評価とGLPの審査業務）、2)食品・食品添加物関連、3)農薬・残留農薬関連、および、4)生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価（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6年にわたって内部審査の形で協力してきた。本年度特筆すべき点としては、世界的な新型インフルエンザ感染の未曾有の拡大に伴って、ワクチンの安全性審査にも協力を始めたことが挙げられる。その中で、ワクチンの特別承認などの審査が進んだ。GLPの審査は、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで審査が進んでおり、医薬品のGLPで調査成績が向上していることと相俟って、医療機器GLPについても次第に普及が進んでいる。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研究代表者とした「ワクチン開発における臨床評価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、あと1年の延長を予定するのみで概ね終了の見通しとなっている。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、続いて、平成21年度西村環境衛生化学部長を研究代表者とする正規のガイドライン作成に向けた研究班が発足した。医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事

業は、第6期最終年度（3年目）に入り、これにより、ICH会合は横浜市（6月）とセントルイス（10月）の2回に亘って開催された。この中で、安全性部門では、S9抗悪性腫瘍薬の非臨床評価とM3（R2）医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期の2件がStep 4に到達し、S6（R1）がStep 2に到達した。S2遺伝毒性試験の見直しについては、最終合意に至らず、再度調整が進んでいる。

食品・食品添加物関連では、中国産冷凍餃子の農薬汚染で年が明け、これとも関連して、中国政府では容器・包装基準や食品安全法などの制定が進行した。恒例となった第7回食品安全フォーラムは松田食品部長を世話人として「食品からの化学物質等の摂取量の推定とリスク評価」を巡って関連のトピックが取り上げられ、11月30日に長井記念ホールで開催された。なお、平成22年度のフォーラムは、河村食品添加物部長を世話人として開催される。また食品・食品添加物の安全性評価については、本年度はルチン酵素分解物、コーパル樹脂、ゴマ油不けん化物、シコン色素、ニューコウ、焙煎ダイズ抽出物、ブドウ果皮抽出物、ホコッシ抽出物、ミルラ、モモ樹脂の10品目の評価が行われた。消除品目をのぞく品目については、引き続き報告書の作成が進んでいる。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、調査結果が集計され、報告書のまとめが終了した。修正を行うべき点を最終点検し、公表の運びで準備が進んでいる。また2月に行われたフタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いについては、DEHPと共に評価のなされたBBP、DBP、DINP、DIDP、DnOPを併せた都合6品目について安全性評価を終了し、食品安全委員会に対して検討評価の依頼がなされた。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務（いわゆる農薬安評）は、食品安全委員会の所掌に移行したが、当安全センターの専門家は引き続き、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進んでいる。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、引き続き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産・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の試行的提示などをデ

ータとして、順調に進行している。平成20年度中に見直し作業が行われた化審法の改訂に引き続き、同ガイドラインおよび生殖発生関係のガイドラインの改訂が本年度中の完成を目指して進められた。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引き続いて進行中である。内分泌かく乱化学物質研究関連では、引き続き、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。なお、トキシコゲノミクス関連では、基盤研主催の発表会が12月11日、長井記念ホールにて開催された。

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が対応している。欧米日間の医薬品許認可要件に関する国際協調のための研究活動（医薬品等国際ハーモナイゼーション促進事業）に関しては、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3年目（最終年度）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（進捗状況については前述の通り）。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、協力している。

業務活動総括

当安全センターの試験・研究・調査の各業務の目的は一言にしていえば、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。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って毒性オミクス担当室の活動が進むなど日々新たな進展が開している。

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行中であつたが、平成21年9月新政府が発足するに伴って、当所の移転地域の北部分の国家公務員宿舎の建設計画が凍結となったことに伴って、待機状態に立ち至つた。

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、関野祐子薬理部長が平成22年1月1日付けにて就任し、大野副所長の事務取扱が解かれた。また、井上達センター長が平成13年7月より8年8ヶ月の在任期間をもって、3月31日付けで退官した。後任として、西川秋佳病理部長が4月1日付けで新センター長に就任した。これにより平成22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19、研究員9（任期付や再任用を含む）、動物飼育長1（再任用）で、客員研究員16名を合わせると65名である。加えて、協力・流動研究員12、研究生・実習生15、および、技術・事務補助員32名の他、9名の短時間勤務職員等が在籍しており、総計は、133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、引き続き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、黒川雄二前センター長が秋期の叙勲の榮に浴した。他方、訃報としては、当センターとも格段の研究交流のあつたNIEHSの元名誉研究員Terri Damstra博士が12月9日他界した。なお脳卒中のために一昨年8月7日に亡くなった元動管室長、川崎靖室長を忍ぶ会がこれらに先立つ本年度8月6日、関田動管室長の主催でしめやかに開催された。

研究交流等の招聘事業としては、本年度は、8月21日に中国薬品生物製品検定所のJian ZOU博士他9名の訪問者を迎え、当センターとしては、山田変異遺伝部室長他、動物管理室の歴代室長らが総出で対応し、実験動物の飼育管理に関する専門技術交流を行った。また11月16日には韓国FDAのNIFDSよりSoon Young HAN博士が

所長に表敬訪問のために来所し、同じく11月18日には米国ウイスコンシン大学よりRichard Peterson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会等に対して、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお本年度センター長は、ドイツ連邦共和国ミュンヘン市で開催されたベンゼン白血病に関する国際ワークショップ（9/7～11）に主催者兼発表者として出席したほか、中国上海市における米国FDA（NITR）と中国医薬品審査機構の主催によるトキシコゲノミクスのワークショップ（9/25～26）、韓国毒性学会における招待講演（11/11～13）、中国薬品生物製品検定所の主催する薬物安全評価観測センター設立10周年記念学術講演（12/1～2）、および米国トキシコロジー学会（SOT：3/7～11ユタ州ソルトレイクシティ市：座長兼発表）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日付けにて、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、また化学物質の複合暴露の分子応答解析研究に着手するなど、新しい問題への対応支援を実施してい

る。他方、乱用薬物研究は研究所の方針により平成22年度で終了することとなった。

人事面では、平成21年4月1日付けで、関田清司第二室長が動物管理室長に就任し、また、相崎健一博士が第二室長に昇任した。新たに高橋祐次博士を主任研究官として迎え第五室に加わった。平成22年2月1日付けにて、井川洋二博士（東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部客員教授）を毒性部客員研究員として受入れ、研究指導を仰ぐこととなった。

化学物質リスク推進事業（若手研究者育成活用事業）（(社)日本食品衛生協会）による流動研究員として研究に従事した松上稔子博士が東京大学特任研究員として採用され、9月30日付けにて退職した。平成22年3月31日付けで主任研究官齊藤実技官及び動物飼育長梶川信夫技官が定年退職した（両技官は毒性部再任用短時間勤務職員として引き続き採用）。また、近藤優子研究補助員が退職した。

国外から、Eniek Suwarniさん（インドネシア国立医薬品食品管理試験所より）が毒性試験を中心とした研修のために来訪した（7月27日～31日）。

業務関連での海外出張では、菅野 純毒性部長が、WHO/IPCS（世界保健機関／国際化学物質安全性計画）のDDT有害性評価に関する専門家会議（6月1日～6日、スイス・ジュネーブ）への出席、第4回ナノテクノロジーの労働と環境健康影響に関する国際会議での講演及びフィンランド国立労働衛生研究所訪問（8月25日～9月2日、フィンランド・ヘルシンキ）、アジア毒性学会第五回会議での講演（9月9日～14日、台湾・台北市）、ドイツ連邦リスク評価研究所におけるEU専門家会議への招聘講演（11月10日～14日、ドイツ・ベルリン）と参加、第49回米国トキシコロジー学会学術年会（3月5日～12日、米国・ソルトレイクシティ）における研究成果の発表を行い、同時開催の国際トキシコロジー学会連合運営委員会へ出席した。

平林容子第四室長が、国際シンポジウムBenzene 2009（9月6日～13日、ドイツ・ミュンヘン）、日米欧の医薬品に関する規制の国際協調セントルイス会議（10月25日～31日、米国・セントルイス）、第49回トキシコロジー学会（3月6日～12日、米国・ソルトレイクシティ）への出席と発表を行った。

北嶋 聡第五室長が、国際トキシコゲノミクス会議・トキシコゲノミクス環境科学会議合同会議（米国FDAとの共同開催）（9月20日～24日、韓国・ソウル）からの招聘を受け基調講演を行った。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

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研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの実用化の最終段階として、「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究－網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為にインフォマティクス技術開発－」（厚生労働科学研究費）を実施し、毒性ネットワーク描出のためのインフォマティクス技術の開発に着手した。

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、平成20年度は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、平成21年度はクロルピリフォスについて、それぞれ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、6時間を7日間、及び22時間を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。

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）。

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13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、ゴマ油不けん化物等3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

2 化学物質について、ラットによる急性経口毒性試験を実施した（化学物質安全対策室）。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 内分泌関係

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と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に「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に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（内分泌攪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）で承認された（TG441）。

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、または生産量が多いにもかかわらず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、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における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、肝毒性、肺の低濃度暴露影響時、中枢神経系等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21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」および平成20年度に終了した「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－」の成果を受け、「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究－網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化のためのインフォマティクス技術開発－」（厚生労働科学研究費）の初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100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、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等に基づいて、大量データから生物学的に有意な情報を効率的に抽出し、毒性ネットワークを描出するためのインフォマティクス開発研究を行って、安全性評価に於けるトキシコゲノミクスの実用化に向けた研究の最終段階に着手するものである。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問題およびクロスハイブリダイゼーション問題等の系統誤差を補正する基礎理論開発を中心にその第八段階を終了した。

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、「黄色4号」（タートラジン）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、フラーレン投与では中皮腫は観られなかった。さらに、MWCNTの用量を1/10、1/100あるいは1/1000に下げて発がん性試験を同様のプロトコールにて実施したところ、最低用量から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により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、フラーレンの腎障害性を調べるため、雄C57BL/6マウスにフラーレンを3mg/animalの用量にて単回腹腔内投与し、慢性毒性試験を遂行した。また、本年度は新たに職業暴露および吸入暴露による健康影響の評価のため、酸化金属系ナノマテリアル（酸化チタン）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を収集・整理した。ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究では、MWCNTを経気道暴露したラットのマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行うとともに、吸入暴露装置の開発研究を行った（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 μ g/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、雌性児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した。その結果、BPA投与群において性周期異常の誘発、卵巣重量の低値、卵胞嚢胞の形成及び黄体形成不全、血清LH値、FSH値、プロラクチン値、E2値の変動、下垂体GnRH受容体の低値等遅延性影響が誘発されることが示唆された。

(3) 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。

(4) 3D-QSAR:核内受容体結合活性を有する化合物の高速スクリーニング手法として、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標的核内受容体の三次元構造情報に基づく、化学物質の結合様式の推定ならびに結合性予測を行った。エストロゲン受容体 α (ER α)およびアンドロゲン受容体(AR)を標的とした、結合強度予測システムを用いて約1,500化合物の予測計算を実施した(厚生労働科学研究費)。

(5) 毒性発現メカニズムに支えられた新たな中枢神経系を主対象とした神経行動毒性評価系を確立する目的で、マウスに、オープンフィールド試験、明暗往来試験、条件付け学習記憶試験、及びプレパルス驚愕反応抑制試験からなる行動解析バッテリー試験系を適用し、クロルピリホス、あるいはカルバリル投与による脳高次機能への遅発影響の解析を実施した。並行して投与直後の遺伝子発現変動を明らかにする目的で海馬等のPercellome解析を実施した。

(6) 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。

(7) ドーモイ酸による遅発性の記憶毒性の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-連想記憶障害の存在を見いだした(学振科研補助 基盤研究B)。

(8) 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)。

(9) エストロゲン受容体の神経系に関する知見を個体レベルで調べ、神経内分泌障害性化学物質の作用機序解明の一助とするため、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のPercellome遺伝子発現解析を実施した。

(10) 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。

(11) 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、加えて、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。その結果、アンドロゲン、エストロゲン代謝、non-coding RNA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。この研究成果はDevelopment誌に発表した。

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。同様に体節が形成されないMesp2ノックアウトマウスについても解析中である。

- (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) 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、ヒト胚性幹 (ES) 細胞はマウスES細胞と異なり、胚盤胞内の内細胞塊 (ICM) 由来ではなく、胚盤胞より後の着床後のステージである卵筒胚内の胚盤葉上層 (epiblast) 由来とする説を支持する報告をさらに見だし、マウスES分化系とヒトES分化系の種差補間を検討するに際し、種差と同時に、由来する発生ステージの差にも留意する必要があることを報告した (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、アザシチジンを妊娠マウスに投与し、胎児脳における網羅的遺伝子発現を解析した。その結果、インターフェロン応答が惹起されることを見出し、その生理学的意義の検討を開始した。
 - (2) 「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) において、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イボテン酸投与による神経系への影響について検討した。イボテン酸の遅発性の情動認知行動影響の分子メカニズムを探索するために、投与後経時的に採取した、成熟期ならびに幼若期の海馬の網羅的遺伝子発現変動解析を実施した結果、両者の発現プロファイルが大きく異なること、加えて、遅発性影響誘発に関与す

る候補遺伝子を見いだした。

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。末梢血、前駆細胞等、網羅的遺伝子発現解析法を用いて、広範な対象を念頭に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メカニズムや標的の評価も視野に入れ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。障害性誘発モデル物質として、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物質に注目し、酸化的ストレスに対する過剰反応モデルマウスや、耐性モデルマウスなどを用い、野生型との定常状態や、処置後の遺伝子発現プロファイルの比較検討を逐次進めている。これまでの結果から、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について、生体の異物に対する応答が、個体や個体を構成する細胞ごとに決定論的に共通して応答する遺伝子群と、個体ごとあるいは構成する細胞ごとに異なった多様な応答シグナルに沿って発現するストカスティック・シグナルとによって構成されていることを作業仮説として検討を進めている。

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

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

成立時期がこれまで検討してきた培養性コロニー形成細胞や脾コロニー形成細胞よりも遅いことが想定されたので、分化抗原陰性c-kit陽性Stem Cell antigen1陽性分画（LKS分画）などの未分化分画でのBrdU取り込み細胞の比率の計測を進めた。

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）

造血幹・前駆細胞におけるアリアル hidrocarbon 受容体（AhR）の制御とベンゼン暴露の影響の相互作用を、遺伝子発現シグナルレベルで明らかにするために、造血幹・前駆細胞の遺伝子発現の検討を、細胞周期休止期分画と細胞周期分画の双方の、いわゆる造血幹細胞ニッチ・シグナルによるAhRの制御そのものと、ベンゼン暴露の引き起こす影響の両者から解明することを企図している。さしあたりLKS分画を幹細胞分画として、骨髄細胞における発現との差異にも着目し、解析を進めている。

5. 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、術野の嚴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遂行している。

薬 理 部

部 長 関 野 祐 子
前部長事務取扱 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、ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研

究、安全性試験法の公定化に関する研究、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。

人事面ではまず、東京大学医科学研究所の准教授として大脳辺縁系の脳スライス標本を用いた神経薬理学研究を行ってきた関野祐子博士が薬理部長として平成22年1月1日に着任し、中枢神経機能に対する医薬品の薬効・安全性評価系の開発研究と薬理部の研究統括を開始した。これに伴い、大野泰雄副所長の薬理部長事務取扱の併任は解かれた。関野祐子部長は、4月7日に群馬大学大学院医学系研究科の客員教授となり（任期1年）、また5月10日に生理学会幹事会により特別枠の常任幹事に選出された（任期4年）。

医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究等を行ってきた紅林秀雄第四室長は、平成22年3月31日付けで定年退官した。第一室員である大久保聡子研究員が平成19年より引き続き育児休暇を取得したため、栗脇淳一博士が昨年度に引き続き任期付厚生労働技官として採用継続となり、また厚労科研費化学物質リスク事業研究推進事業流動研究員の最上由香里博士は平成21年11月31日付けで退職した。第二室には、平成22年3月1日に東京医科歯科大学医学部修士課程1年の李敏氏が研究生として、また平成22年4月1日には北海道大学歯学部から平田尚也博士が流動研究員として採用された。ヒューマンサイエンス振興財団から流動研究員として第三室に派遣されていた堀 環博士は任期満了に伴い3月31日に退職した。平成20年度に引き続き、客員研究員として井上和秀九州大学薬学研究院教授、小澤正吾岩手医科大学薬学部教授、小泉修一山梨大学医学部大学院医学工学総合研究部教授、および増田光輝博士を迎え入れ、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。また、東京大学分子細胞生物学研究所生体科学研究分野より博士課程大学院生1名を受け入れ、核内受容体PPARのリガンドに関する共同研究を行った。東海大学開発工学部生物工学科の産業実習として学部2年生1名を実習生として3月に3週間受け入れ、扁桃体スライス標本の興奮抑制伝播の可視化技術の体験実習を行った。また、東京医科歯科大学医学部4年生1名を実習生として半年間受け入れ、マウスES細胞とヒトiPS細胞の培養技術を指導した。また、昨年ひきつづき明治薬科大学より博士課程大学院生1名を受け入れ、グルタミン酸トランスポーターの薬理学的検討により博士号取得に至った。また昨年ひきつづき慶応大学薬学部より修士課程2年生を受け入れ、SSRIの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指導した。

行政協力としては、大野部長事務取扱および佐藤 薫 第一室長が“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”（厚労科研費・医薬品関連）により日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH会議）に参加し、臨床試験および申請に必要な非臨床安全性試験の内容について最終合意に達した。また、佐藤室長は人事院の国家公務員採用I種試験（理工IV）試験専門委員を併任し、これに協力した。化学物質関連では、石田誠一第三室長が薬事・食品衛生審議会専門委員として毒物劇物調査会に参加した。宮島敦子主任研究官が厚生労働省、環境省、および経済産業省による新規および既存化学物質の安全性評価に協力し、また、厚生労働省による化学物質GLPの評価委員会、化審法テストガイドライン検討委員会、官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム検討委員会に協力した。さらに、籾内桃子主任研究官は(独)製品評価技術基盤機構化学物質管理センター安全審査課研究員を併任し、国立医薬品食品衛生研究所と(独)製品評価技術基盤機構との共同研究“構造活性相関手法による有害性評価手法の開発”プロジェクトに参画した。またJaCVAMの“眼に対する腐食性および強刺激性評価のためのウシ摘出角膜の混濁および透過性試験法”、および“ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法”の第三者評価委員長を務めた。食品関連では、宮島主任研究官が平成21年10月より内閣府による食品安全委員会、肥料・飼料等専門調査会に協力した。医薬品関連では、籾内主任研究官がECVAMおよびJaCVAMが参画した国際的プロジェクト“分化型ヒト肝細胞HepaRGおよび凍結ヒト肝細胞を用いた*in vitro*薬物動態・毒性評価バリデーション研究”に参加した。また、紅林室長、小島肇新規試験法評価室長(第五室長)、中澤憲一主任研究官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について協力した。小島室長はさらに医薬品関連である医薬品一般名称に係る専門協議に専門委員として参加した。関野部長は、監視指導麻薬対策関連業務としてメチソシルデナフィルの薬理作用に関する意見提出を行った。

国際協力としては、石田室長が日本学術振興会二国間交流事業により、昨年度に引き続きフランス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”で共同研究を行った。それに伴い、相手国研究室よりAnne Corlu博士とFabrice Morel博士を平成21年7月23日から8月3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、宮島主任研究官が11月1日から8日まで相手国研究室を訪問した。また、宮島主任研究官は、ブルガス大学において、遺伝毒性試験および反復投与毒性試験のための予測モデルツールの講習およびその開発に関する討論を行った（ブルガリア、ブルガス市、12月7

日-14日）。

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、OECD皮膚刺激性試験専門家、OECD皮膚感作性試験専門家としてガイドラインの作成に、ICCR（化粧品の国際規制会議）及びICATM（代替試験法協力国際会議）の動物実験代替法バリデーション専門家として会議に参画した。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）にオブザーバーとして参加し、審議に協力した。

海外出張としては、小島室長がSACATM会議（米国、メリーランド州ベセスダ市、6月22-28日）、ESAC第31回会議（イタリア、イスプラ市：7月6-10日）及びESAC第32回会議（イタリア、イスプラ市：4月12-16日）に招待され、日本の動物実験代替法の状況を発表した。マウス局所リンパ節試験（LLNA）のICCVAM第三者評価委員会（米国、メリーランド州ベセスダ市、4月27日-5月1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。OECD皮膚刺激性試験専門家会議（米国、ワシントンD.C.、6月14-19日）、OECD皮膚感作性試験専門家会議（米国、メリーランド州ベセスダ市、10月19-24日）OECD EDTA-VMG-NA会議（米国、ワシントンD.C.、11月16-21日）及び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22回会議（フランス、パリ市：3月22-27日）ではガイドラインの作成のための協議に参加した。籾内主任研究官は、ECVAM主催の“HepaRG細胞・凍結ヒト肝細胞を用いた分化型ヒト肝細胞および凍結ヒト肝細胞を用いた*in vitro*薬物動態・毒性評価研究”第2回会議に参加のため、イスプラ市（イタリア）へ出張し（6月12-16日）、また、欧州における化学物質の有害性予測評価のための毒性試験データおよび毒性作用機序に関する最新情報の収集と意見交換のため、第46回欧州毒性学会年会（The 46th Congress of the European Societies of Toxicology；ドイツ、ドレスデン市、9月12-18日）に出席した。

学会等のための海外出張としては、佐藤室長が北米神経科学学会（米国、シカゴ市、10月16-25日）に参加し、非ステロイド型抗炎症薬（NSAIDs）のうち、ナイフルミック酸とジクロフェナクがグリア型グルタミン酸トランスポーターを異なるメカニズムによって阻害することを発表した。また、諫田泰成第二室長はEMBO2009学会（オランダ、アムステルダム市、8月28日-9月3日）において神経幹細胞における活性酸素の機能に関する発表を、キーストンシンポジウム（B4部門：幹細胞の分

化と脱分化；米国，キーストン市，2月14-21日）において間葉系幹細胞における活性酸素の機能に関する発表を，また，EMBO2010ドブプロブニク会議（クロアチア，ドブプロブニク市，5月19-28日）において生活習慣病における活性酸素の機能に関する発表を行った。宮島主任研究官はThe International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 2009（スイス，ジュネーブ市，8月23-27日）において，N-ヒドロキシメチレンジアミンメタンフェタミン（N-OH MDMA）のラットおよびヒト肝における代謝についての研究成果の発表をし，第49回米国毒科学会（米国，ソルトレイクシティ市，3月7日-11日）において，培養ラット初期着床胚の2次元泳動サンプルにおける，Y染色体上性別決定（SRY）遺伝子増幅法を用いた雌雄の判別に関する研究成果を発表した。紅林室長は第3回アジア太平洋薬物動態学会（タイ，バンコク市，5月10-12日）に参加し“脂環族オキシムからケトンへのウサギ肝細胞分画による代謝”について発表した。小島室長は第5回遺伝毒性試験の国際ワークショップ（スイス，バーゼル市，8月16-21日）に招待され，最適な予測性を持つ*in vitro*試験の試みというトピックスの中で，ヒト培養皮膚モデルを用いた遺伝毒性試験の開発研究について発表した。第8回コメットアッセイ国際ワークショップ及び第7回国際動物実験代替法会議（イタリア，ペルージャ市及びローマ市，8月24日-9月5日）にてコメットアッセイのバリデーションに関する研究等を発表した。また，動物実験代替法評価センター20周年及び動物実験の3Rsに関する50周年記念シンポジウムに招待され，日本の3Rsについて発表した。さらに，韓国動物実験代替法検証センター設立記念国際シンポジウム（韓国，ソウル市，11月2-4日）に招待され，日本の動物実験代替法の状況を発表し，また，第49回米国毒科学会（米国，ソルトレイクシティ市，3月7-14日）において，培養皮膚モデルを用いたコメットアッセイに関する研究等について発表した。

国内学会シンポジウムとしては，関野部長が第115回解剖学会で企画された生理学会との合同シンポジウムにおいて，生理学会側のシンポジストとして扁桃神経回路の光学的測定法による解析について講演した（平成22年5月）。また，佐藤室長が日本薬学会130回年会シンポジウムにおいて，ミクログリアと神経新生・グリア新生との関連について講演した（平成22年3月）。国内学会発表では，Fukuoka Purine 2009（7月）において佐藤室長がポスター優秀発表賞を受賞した。

薬理部主催の特別講演会として，フランスINSERMのAnne Corlu博士とFabrice Morel博士（平成21年7月30日），米国ノースウエスタン大学の植橋敏夫博士（平成22年5月21日）らに講演を依頼した。

大型機器としては，平成21年度先端医療開発特区設備整備費補助金により，FACS Aria IIセルソーターシステムが設置された。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究において，カーボンナノチューブ（CNT）を超音波処理した上清にミクログリア細胞毒性，神経幹細胞増殖抑制作用を見いだした。
- 2) 医薬品開発の効率化を指向したヒトCYP分子種発現細胞系を用いる新規ヒト肝薬物代謝評価系の確立において，ヒト肝薬物代謝酵素分子種の時間依存的阻害評価について検討した。また，ヒト肝薬物代謝酵素分子種のカクテル発現系の構築を検討した。ヒト肝薬物代謝酵素分子種発現系による薬物代謝評価が可能とする一定の成果を得た。さらに，ヒト肝幹細胞を三次元培養し，薬物代謝酵素を中心に機能変化を解析した。
- 3) 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・分化の機構解明において，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，分化により発現が誘導される遺伝子群とDMSO処理により発現亢進される遺伝子群を選別して，分化過程でのエピジェネティクス機構の関与を示唆するデータを得た。

2. 医薬品等の中核機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) グリア型グルタミン酸トランスポーター新規調節機構の解明において，グリア型グルタミン酸トランスポーターはADPリボシル化，パルミトイル化による機能調節を受けていないことがわかった。SSRI（セルトラリン）に短期的機能亢進作用があることを明らかにした。
- 2) 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を目指した研究において，神経因性疼痛，虚血障害，気分障害において病態グリア細胞特性を精査して“グリア創薬”標的候補分子を見いだし，グリア創薬に特化した医薬品評価基盤を構築した。グリア創薬に資する一分子イメージング技術を確立した。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 先端医療開発特区に関する研究課題として，ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*毒性評価系の構築に関する

る研究に取り組み、マウスES細胞を用いて未分化培養法および心筋への分化誘導法を確立した。また、ヒトiPS細胞を導入し、未分化培養法を確立した。さらに、先端医療開発特区メンバー並びに製薬協とともに *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。

2) 難治性てんかん患者由来iPS細胞を用いた新規創薬基盤の構築に関する研究において、てんかん患者由来iPS細胞由来神経細胞の特性解析のため、神経形態、突起進展、シナプス形成、機能蛋白質の発現、神経回路網形成能、異種細胞間機能的相互作用の評価系を確立した。なお、本研究は、国立病院機構大阪医療センター金村米博教授、静岡てんかん・神経医療センター高橋幸利臨床研究部長および東京大学薬学部小山隆太助教との共同研究である。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

1) 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、臨床試験及び申請に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及びICATM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。

2) 動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究として、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、及び感作性試験の代替法の開発を継続した。皮膚刺激性試験代替法のバリデーションを実施し、眼刺激性試験代替法(BCOD:ウシ摘出角膜の混濁及び透過試験, ICE:ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法)、皮膚刺激性試験代替法EPISKIN及び皮膚感作性試験LLNA:BrdU-ELISA, 酵母光生育試験と光赤血球溶血試験による光毒性試験の第三者評価を行い、光毒性試験を除く試験法の行政的な受入れを決めた。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。

3) 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究として、内分泌かく乱化学物質試験法及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、バリデーションを継続して実施した。バリデーションを通して、施設内及び施設間再現性の高い結果を得て、プロトコー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3月に皮膚感作性試験LLNA:DA及びLLNA:BrdU-ELISAを

OECDテストガイドラインとして成立させた。

4) 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として、試験法を検証・評価する組織であるJaCVAMの事務局として、眼刺激性試験代替法(BCOD:ウシ摘出角膜の混濁及び透過試験, ICE:ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法)及び皮膚刺激性試験代替法EPISKINの導入を行政に提案するとともに、英語版のJaCVAMホームページを立ち上げた。また、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。

5. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

1) 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究として、ウサギ肝シトゾールにおいても脂環族オキシムからケトンに代謝されることが確認された。

2) 化学物質による胚のタンパク発現変化の発生異常に及ぼす影響に関する研究において、胚においてアクチン結合タンパク質のリン酸化に影響を及ぼす化学物質を見いだした。

3) ラット着床胚におけるタンパク質ジスルフィドイソメラーゼのチャージバリエーションに関する研究として、化学物質による小胞体ストレスに関与するタンパク質ジスルフィドイソメラーゼのチャージバリエーション数が胚の個体によって異なることを見いだした。

6. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1) NADPH酸化酵素による脂肪分化機構と生活習慣病への応用の研究に関して、細胞内活性酸素産生酵素の一種であるNADPH酸化酵素Nox4を介してマウス間葉系幹細胞の脂肪分化が誘導されることを明らかにした。

2) 乳癌細胞株よりALDH活性を指標として癌幹細胞の単離、培養法を確立した。

7. その他

興奮性シナプスの形成や維持に重要なアクチン結合蛋白質の研究について、群馬大学大学院医学系研究科白尾智明教授と、マウス扁桃スライス標本からのアミノ酸遊離の可視化法を用いた研究について浜松医科大学生理学第一講座福田敦夫教授と、乳癌幹細胞におけるユビキチンリガーゼのエピゲノムに関する研究について筑波大学生命環境科学研究科柳澤純教授と、iPS細胞を用いた心毒性評価系について東京医科歯科大学難治疾患研究所黒川洵子准教授と、共同研究を行っている。

病 理 部

部 長 西 川 秋 佳

概 要

前年度に引き続き、化学物質の毒性・発がん性に関する病理学的研究、安全性評価のための新手法・生体指標に関する研究、動物発がんモデルに関する研究、発がんメカニズムに関する研究、環境化学物質のリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、任期付研究員として在職していた井上薫博士が任期満了に引き続き平成21年4月1日付けで研究員として就任し、金美蘭博士が日本食品衛生協会リサーチレジデントとして着任した。また、平成21年5月1日付けで、水田保子氏が非常勤職員として採用された。さらに、平成21年8月1日付けで第三室室長として小川久美子博士が着任し、平成21年9月1日付けで入江かをる博士が育児休業代用職員として採用された。一方、平成21年12月31日付けで任期付研究員であった高見成昭博士が任期満了に伴い退職した。また、平成22年3月31日付けで安正恵非常勤職員が退職した。

短期海外出張として、西川秋佳部長はイタリア・ローマで開催された第7回動物実験代替法国際会議で招待講演を行った（平成21年8月29日～9月4日）。梅村隆志第一室長はスイス・ジュネーブで開催された第70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21年6月15日～6月27日）。吉田緑第二室長はフランス・パリで開催された第24回OECD農薬作業部会に専門家として出席し、討議を行った（平成21年6月28日～7月3日）。さらに、スイス・ジュネーブで開催された急性参照量のガイダンスドキュメント案に関する専門家会議、農薬および作物残留に関するFAO/WHO合同会議（JMPR）に出席し、農薬の評価および関連の討議を行った（平成21年9月13日～9月27日）。また、国際学会への参加として、梅村隆志第一室長は韓国・天安市で開催された韓国実験動物学会学術年会に参加し（平成21年8月26日～8月29日）、井上薫研究員はドイツ・ドレスデンで開催された第46回欧州毒性学会に参加し、それぞれ発表および討議を行った（平成21年9月12日～9月18日）。

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対策に関する研究

アクリルアミドをC57BL/6系gpt deltaマウスに投

与し、発がん標的性が認められている肺、肝臓における酸化的DNA損傷と肺における*in vivo*変異原性を検索した結果、肝臓で8-OHdGの有意な上昇と、肺のgpt及びred/gam遺伝子突然変異頻度の上昇傾向が認められた（厚生労働科学研究費補助金）。アクリルアミドの基礎データとして、C14ラベルのアクリルアミドをラットに投与し、体内分布を検索した（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

西洋わさび抽出物のタンクノズル方式飲水投与によるラット・経口・発がん性試験については膀胱以外の諸臓器の病理組織学的検索の結果、投与に関連する病変の発生は認められなかった。また、給水瓶飲水投与による2年間の反復投与毒性試験の結果、膀胱の発がん性は認められなかった（食品等試験検査費）。セミカルバジドのマウス・経口・発がん性試験を継続し、ラット・経口慢性毒性・発がん性併合試験については、慢性毒性試験の動物実験を終了した（食品等試験検査費）。シコン色素のラット・経口・90日間亜慢性毒性試験の評価を終了した（食品等試験検査費）。オルトフェニルフェノールのラット膀胱発がん機序解明のための動物実験を終了した（一般試験研究費）。

2) 既存添加物の慢性毒性および発がん性に関する研究

オゾケライトのラット・経口・慢性毒性試験の病理組織検索を開始し、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）。アカネ色素成分ルシジンおよびルビアデインの特異的DNA付加体であるLuc-N2-dG、Luc-N6-dAの生体試料に対する分析法の開発を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。トコトリエノールの長期投与により肝結節性病変を誘発し、その部位をマイクロダイセクションにより採取し、マイクロアレイ解析を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。また、トコトリエノールをgpt deltaラットに13週間投与して、肝臓のマイクロアレイ解析を実施した結果、DNA傷害関連遺伝子の変化は認められなかった（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に関する調査研究

gpt deltaマウスにMeIQxとフルメキンを併用投与した肝臓の*in vivo*変異原性を検索した結果、フルメキンの併用投与によってMeIQxの*in vivo*変異原性が増強することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。gpt deltaマウス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、標的臓器の腎臓の病理組織標本を作製した（厚生労働科学研究費

補助金). 新規の試験として, *gpt delta* ラットに MeIQx と β -ナフトフラボン及びチアベンダゾールを併用投与して, 肝臓の *in vivo* 変異原性を検索した結果, 併用投与によって MeIQx の変異原性が抑制されることが明らかになった (厚生労働科学研究費補助金). さらに, *gpt delta* マウスにルシジン配当体とペンタクロロフェノールを併用投与した結果, ルシジン配糖体による *in vivo* 変異原性及び病理組織学的変化が有意に抑制されることを明らかにした (厚生労働科学研究費補助金).

4) 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期的試験法の開発に関する研究

gpt delta マウスに香料である1-メチルナフタレンを13週間投与した結果, 投与群において体重の増加抑制が認められたが, 標的臓器である肺においては絶対及び相対重量共に変化はなかった (厚生労働科学研究費補助金). *gpt delta* ラットに香料であるサフロールを13週間投与し, 肝臓の前がん病変及び細胞増殖活性を検索した結果, 有意な増加傾向が認められた (厚生労働科学研究費補助金). *gpt delta* ラットにフランを13週間投与した結果, 一般毒性評価ではフランの標的臓器である肝臓に障害が認められ, *in vivo* 変異原性は用量依存的な増加傾向を示した (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

ピペロニルブトキサイドを *nrf2* 欠損マウスに1年間投与する実験を終了し, 病理組織学的検索を開始した (厚生労働科学研究費補助金).

2) 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DBDEの成熟期投与によるラット中期発がん性試験を終了し, 雄の甲状腺腫及び癌, 雄の腎腺腫の発生率の有意な減少が認められた (一般試験研究費). さらに, DBDEの乳児期投与による甲状腺において, T4の減少及びTSHの上昇と種々の第1相及び2相代謝酵素のmRNAの発現が認められ, 休薬1週後も同様の傾向が認められた (一般試験研究費).

3) 有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質曝露影響評価手法の確立に関する研究

妊娠17日目の母ラットにエチルニトロソ尿素(ENU)の経胎盤投与を行い, 出産と同時に発達期神経毒であるマンガンの投与試験を実施した (厚生労働科学研究費補助金). また, ヒト類似の脳腫瘍モデルとしてPtch

マウスを導入した (厚生労働科学研究費補助金).

4) 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

種々の肝肥大誘導物質をラットに投与し, 肝発がん機序を多角的な解析を実施した結果, 肝肥大物質あるいは肝発がん物質に共通する因子の存在が明らかになった (食品健康影響評価技術研究委託). また, 核内受容体CARはマウスの肝肥大に重要な役割を果たすが, 肝肥大にはPXR等も関与していることが明らかとなった (一般試験研究費).

5) 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, 特に黄体を標的とした毒性発現機序を解析した (一般試験研究費).

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

カーボンナノチューブの吸入曝露による嗅球への影響は光学顕微鏡レベルだけでなく電子顕微鏡レベルでも認められなかった (厚生労働科学研究費補助金).

7) 発達期における腎毒性評価系の確立に関する研究

ヒト乳幼児を対象とした腎毒性評価系を確立するため, 幼若ICGN及びICRマウスに腎毒性物質アドリアマイシンを投与し, 腎臓への影響について病理組織学的に検索した (一般試験研究費).

8) 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

公表されている短期毒性試験を用いて病理用語シソーラスの構築を開始した (厚生労働科学研究費補助金).

4. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

1) かび毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発

gpt delta ラットにオクラトキシンAを13週間投与した結果, 標的臓器である腎臓の髄質外側外帯に特異的に毒性変化が認められたが, *in vivo* 変異原性は認められなかった (食品健康影響評価技術研究委託).

2) 食品中のカビ毒 (オクラトキシンA) に係る試験検査

gpt delta ラットにオクラトキシンAを13週間投与し, 腎臓の酸化的DNA損傷ならびに脂質過酸化レベルについて検討した結果, いずれも変化は認められなかった (食品健康影響評価技術研究委託).

5. 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、病理組織標本の検索を開始した（一般試験研究費）。*gpt delta*ラットにニトロプロパンを投与し、酸化的DNA損傷を検索した結果、変化は認められなかった（政策創薬総合研究事業）。

6. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 代替毒性試験法の評価と開発に関する研究

*gpt delta*ラットを用いてDEN誘発*in vivo*変異原性及び肝前がん病変に対するトコトリエノールの予防効果について検討した結果、*gpt*遺伝子突然変異頻度は変化しなかったことから、予防効果は認められなかったが、肝前がん病変の増大が認められた（政策創薬総合研究事業）。*gpt delta*ラットの自然発生腫瘍スペクトラムを背景系統のF344系ラットと比較するための動物実験を開始した（一般試験研究費）。

7. 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シガレット煙とエタノールを併用処置した結果、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) 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、結果をまとめた。また、発がん性評価の原則案作成のための調査・検証実験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託）。

8. 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

システムを構築し、データ入力を行うとともに、安全性評価業務と評価手法の研究を継続した（一般試験研究費）。

開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、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。

一般に、遺伝毒性発がん物質の作用には閾値が存在しないとされ、たとえ微量であってもヒトにリスクを負わせるものと考えられている。だがヒトには、さまざまな生体防御機能（解毒代謝、DNA修復、誤りのないトランスリージョンDNA合成、アポトーシス等）が具備されており、微量の遺伝毒性物質の突然変異誘発作用は、自然突然変異頻度のレベルにまで抑制される可能性が考えられる。低用量遺伝毒性物質のリスク評価を当部の重要な研究課題と考え、平成21年度より厚生労働科学研究費の補助を得て「食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究」班を発足させ、多様な面から低用量遺伝毒性物質のリスク評価について研究を進めた。また、平成18年度から継続した「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」（文部科学省科学研究費補助金）においては、トランスリージョンDNA合成に関わるDNAポリメラーゼ κ を不活化させたノックインマウスを樹立し、遺伝毒性の閾値形成におけるトランスリージョンDNA合成の役割を個体レベルで検討する基盤を整備した。トランスリージョンDNA合成とは、特殊なDNAポリメラーゼが損傷部位を乗り越えてDNA合成を行い、DNA損傷を突然変異に固定する生化学反応であり、トランスリージョンDNA合成に係わるDNAポリメラーゼの研究は、低用量域の遺伝毒性評価を行う基盤として重要と考えている。

遺伝毒性試験は、従来、*in vitro*（培養細胞、微生物）とマウス小核試験のみで行われることが多かったが、近年、動物個体（*in vivo*）を用いて遺伝毒性を評価する手法が開発されている。当部が中心に開発を進めた*gpt delta*トランスジェニックマウスおよびラット遺伝毒性試験は、複数の臓器で突然変異を検出することができるため、発がんの標的臓器において遺伝毒性が発がんにどのように関与しているかを検討することができる。平成21年度は、F344 *gpt delta*トランスジェニックラットを用いて遺伝毒性試験と短期発がん試験を統合する可能性について検討した（厚生労働省がん研究助成金）。*gpt delta*トランスジェニックマウスおよびラットについては、国有特許が取得されているが、この国有特許を使用して商業的な販売が開始された。また新規*in vivo*遺伝毒性試験である*Pig-A*遺伝子突然変異試験に関する共同研究を開始した。

平成19年度に開始した「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）は平成21年度で終了したが、この研究の中でDNAポリメラーゼ κ を不活化

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りに関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の

させたノックインヒト細胞株を樹立し、動物個体とヒト細胞の遺伝毒性物質に対する感受性の比較を行い、*in vivo*試験を*in vitro*試験で代替しえるかを検討する基盤を形成した。

我が国の化学物質審査規制法では、年間の製造輸入量が10トン以下の新規物質（低生産量物質）については、ヒト健康影響に対するスクリーニング毒性試験の実施が求められていない。また、数十万種にもおよぶ既存化学物質の多くについてもヒト健康影響について十分な評価がなされておらず、早急な対応が求められている。化学物質の安全性を既存の毒性情報を活用することにより効率的かつ動物を使用せずに把握できる手法として（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）の予測性の向上を行い、安全性評価における実用化を目指した（厚生労働科学研究費補助金）。

生活環境化学物質の遺伝毒性については、アクリルアミドのラットにおける遺伝毒性を検討し、アクリルアミドの遺伝毒性は精巣で強く現れ、その程度は成熟動物より幼若動物で顕著であることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。また、微粒子ナノ粒子（フラーレン、カーボンナノチューブ）の*in vitro*もしくは*in vivo*（染色体異常試験、形質転換試験、*Pig-A*遺伝子突然変異試験）における遺伝毒性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。水道水中の汚染物質であるMXについて、ヒト細胞を用いその遺伝毒性を検索した（文部科学省科学研究費補助金）。

ICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）については、医薬品に関する遺伝毒性ガイドライン（S2）の改訂案が平成21年6月に提出され、現在、最終調整を進めている段階である（厚生労働科学研究費補助金）。

第一室ではほ乳類培養細胞、および動物個体を用いた(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評価に関する研究、(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を引き続き行った。(1)遺伝子ターゲティングによりゲノムの特定部位に、DNAの酸化損傷である8-オキシグアニンを導入し、その修復メカニズムを解析する研究を進めている。その結果、8-オキシグアニンは、ゲノム内でもG:C→T:Aトランスポージョン突然変異を主に引き起こすが、その他にG:C→C:Gトランスポージョンや一塩基欠失なども高頻度を起こす損傷部位であることが分かった。この研究成果は第52回日本放射線影響学会で発表された。慢性炎症の発がんに関与するとされるDNA付加体について、その突然変異誘発能およびメカニズムを*in vitro*実験系を用いて検討した。炎症

部位で生じる8-プロモグアニン、8-プロモアデニン、5-プロモシトシンの3つの付加体のうち、8-プロモグアニンのみが突然変異誘発能を有することが分かった。Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法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した。ヒト末梢血リンパ球に1Gyのガンマ線を照射した生存クローン約50%に100kb~10Mbの欠失型突然変異が観察された。また、ライブセルイメージングにより、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。研究成果を第10回国際環境変異原学会、第38回日本環境変異原学会で発表した。(2)*In vitro*コメット試験の標準化を目指して、ヒトリンパ球細胞を用いたコメット試験法の国際バリデーション共同研究を行った（厚生労働科学・化学物質リスク研究事業）。共同研究の成果を基に、最終的にはOECDでのガイドライン化を目指す。これまでの研究成果は第10回国際環境変異原学会、第22回日本動物実験代替法学会で発表された。内在性遺伝子である*Pig-A*遺伝子を標的遺伝子とした*in vivo*突然変異検出系を帝人ファーマとの共同研究により新規に導入、確立した。本試験系では、試験検体を処理した実験動物から簡便に得られる血液サンプル（赤血球）のGPI結合型膜タンパク質発現の有無を指標に*Pig-A*遺伝子突然変異頻度を簡便に定量することが出来る。(3)*In vitro*、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（微粒子ナノ物質）について試験を行った。アクリルアミドを成熟、および幼若ラットに飲水投与すると、幼若ラットにおいて、有意に*Pig-A*遺伝子突然変異、末梢血小核頻度の増加が観察された。特に幼若ラットでは精巣に対して高い遺伝毒性が認められ、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付加体量と強く相関することが明らかとなった。これら結果は第38回日本環境変異原学会、第49回米国毒科学で発表された。フリルフラマイドは*in vitro*では強い遺伝毒性を示すが、*in vivo*小核試験、*in vivo*トランスジェニック突然変異試験（肝臓、全胃、大腸、脾臓）では陰性であった。齧歯類に対しては発がん性を示すが、非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる。フラーレン、およびカーボンナノチューブの一部は*in vitro*において染色体の倍数性を誘発した。また、フラーレンのマウス腹腔内投与の試験では*Pig-A*遺伝子突然変異の誘発は観察されなかった。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の研究に関しては、DEREK, Mcase, Aworks, TIMESの4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。(厚生労働科学研究化学物質リスク研究事業)。染色体異常試験の予測に関しては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し、予測精度の向上を図った。

第二室では、(1)遺伝毒性試験用サルモネラ株の改変による各種変異原検出システムの検討、(2)変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構、(3)トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験のパリテーション、(4)ヒト細胞を用いた代替遺伝毒性試験法の開発、(5)変異原物質が生殖細胞に誘発する変異の研究を行った。

(1)に関しては、大腸菌において*umuDC*遺伝子を欠損させた株を作製し、その株でヒトのカウンターパートである損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ η を発現させ、UV照射に対する応答を確認した(厚生労働省がん研究助成金)。(2)については、損傷乗り越えDNAポリメラーゼ κ を不活化させたノックインマウスを作出し、DNAポリメラーゼ κ ノックイン/*gpt* deltaダブルトランスジェニックマウスにおける肝臓および精巣における自然突然変異の解析を行った(文部科学省科学研究費補助金)。(3)については、F344系*gpt* deltaラットに肝発がん物質2,4-diaminotolueneおよび非発がん物質2,6-diaminotolueneを13週間混餌投与し、2,4-diaminotoluene投与群のみ肝臓で塩基置換変異と一塩基欠失変異の誘発を認めた。*in vivo*遺伝毒性と短期発がん試験の統合化について検討した(厚生労働省がん研究助成金)。(4)については、DNAポリメラーゼ κ の野生型株、ノックイン細胞株およびノックアウト細胞株について、各種遺伝毒性物質に対する生存率、突然変異頻度を測定し、三株の間で感受性を比較した。DNAポリメラーゼ κ ノックアウト細胞は過酸化水素の致死作用に高い感受性を示し、この細胞株が酸化DNA損傷の検出に有効である可能性を示した(HS財団受託研究費)。(5)については、多環芳香族炭化水素等の精巣に対する変異原性を検索するため、*gpt* deltaマウスにベンツピレンを投与し肝臓および精巣に対する変異原性を検討した(環境省地球環境保全等試験研究費)。

人事面では、平成21年10月30日に、フィンランドから日本学術振興会外国人特別研究員として招聘されていたPasi Hakulinen博士が帰国した。平成22年3月には、非常勤職員であった新見直子博士が退職した。平成22年4月1日付けで堀端克良研究員が主任研究員に昇格した。また、同日、片瀨 淳博士を非常勤職員(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、清水雅富博士(東京医療保健大学)を協力研究員として引き続き受け入れた。

短期海外出張としては、能美部長は5月31日から6月7日までカナダ、ウィスラーで開催されたDNA修復と突然変異誘発機構に関する第3回ASM会議に出席してポスター発表を行った。本間室長は6月28日から7月2日まで英国リーズのラーサ研究所を訪問し、(定量的)構造活性相関((Q)SAR)に関する研究の打ち合わせを行った。本間室長は7月10日から7月17日まで中国哈爾濱で開催された第14回中国環境変異原学会に出席し、招待講演を行った。能美部長は7月11日から7月17日まで英国、リーズで開催された第32回英国環境変異原学会に出席して座長と招待講演を行った。本間室長は8月9日から8月13日まで中国貴陽で開催された第5回中国毒科学会に出席し、講演を行った。能美部長は8月16日から8月28日までスイスとイタリアへ出張し、スイス、バーゼルで開催された第5回遺伝毒性試験国際ワークショップに出席し招待講演を行い、その後イタリアのフィレンツェで開催された第10回環境変異原国際会議に出席し座長と招待講演を行った。本間室長も8月16日から8月28日までスイスとイタリアへ出張し、スイス、バーゼルで開催された第5回遺伝毒性試験国際ワークショップに出席し座長を務めた。その後イタリアのフィレンツェで開催された第10回環境変異原国際会議に出席しポスター発表を行った。また、第6回国際コメットアッセイ評価研究会議に参加し、座長を務めると共に共同研究の進捗状況を報告した。増村主任研究員、安井主任研究員も、8月19日から27日までイタリア・フィレンツェに出張し、第10回環境変異原国際会議においてポスター発表を行った。能美部長は9月9日から9月14日まで台湾、台北で開催された第5回アジアトキシコロジー学会に出席して招待講演を行った。本間室長は9月13日から9月17日までインドバンガロールで開催された国際会議「環境、労働、ライフスタイルを考える学術的アプローチ」へ出席し、招待講演を行った。また、インド国立職業健康研究所を訪問し、研究打ち合わせを行った。本間室長と山田室長は10月23日から30日まで米国セントルイスで開催された第40回米国環境変異原学会へ出席し、それぞれ講演とポスター発表を行った。また、本間室長はその後、メンフィスのセントジュード研究所を訪問し、研究打ち合わせを行った。本間室長は12月1日から12月4日まで中国北京に出張し、中国薬品生物検定所国家薬品安全性評価センターの成立10周年記念式典へ出席し、中日医薬品評価記念シンポジウムで招待講演を行った。本間室長は12月7日から12月14日までブルガリアのブルガス大学に出張し、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の打ち合わせを行い、また、薬物代謝予

測ソフトウェア (TIMES) の講習を受けた。本間室長は1月24日から1月28日まで米国ワシントンのFDAに出張し、FDA主催の遺伝毒性試験ワークショップで意見交換を行い、その後開催された非公式のICH遺伝毒性専門家会議に参加した。本間室長は3月3日から3月5日までベルギー・ブラッセルに出張し、EFSA主催の新規香料の評価に関するワークショップに出席し、QSARを用いた香料の遺伝毒性評価法に関する研究成果を発表した。本間室長は3月6日から3月14日まで米国ソートレークシティで開催された第49回米国トキシコロジー学会に出席しポスター発表を行った。また、その後開催された第7回国際コメットアッセイ評価研究会議に参加し、座長を務めると共に共同研究の進捗状況を報告した。堀端研究員も、3月7日から14日まで米国ソートレークシティで開催された第49回米国トキシコロジー学会に出席しポスター発表を行った。能美部長は3月21日から3月28日まで、ゴードン研究会議 (DNA損傷、突然変異、癌) に出席して招待講演を行った。本間室長は3月23日から3月28日まで米国ワシントンで開催されたILSI-HESI主催の*in vitro*遺伝毒性試験のフォローアップに関するワークショップに参加し、座長を務めると共に、招待講演を行った。

研究業績

1. 食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究
低用量域での遺伝毒性リスク評価に関わる*in vivo*遺伝毒性試験の評価方法について検討した (厚生労働科学研究費補助金)。
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評価手法を最終化した (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
DNAポリメラーゼ κ の野生型、ノックイン細胞株、ノックアウト細胞株について、生存率、突然変異等を比較した。(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*ラットを用いて*in vivo*遺伝毒性と短期発がん試験の統合化について検討した (厚生労働省がん研究助成金)。

5. ヒトがん発生に係わる環境要因及び感受性要因に関する研究

大腸菌において*umuDC*遺伝子を欠損させた株を作製し、その株でヒトのカウンターパートである損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ η が発現・機能する系を構築した (厚生労働省がん研究助成金)。

6. 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

改訂遺伝毒性ガイドラインの生物学的妥当性に関して調査すると共に、各国の意見調整を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

7. 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究

*in vitro*コメット試験の標準化を目指し、国際共同研究を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)。

8. 発生・増殖・情報伝達に関する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究

シグナル伝達に関する阻害剤等の遺伝毒性を評価した (厚生労働省特別研究費)。

9. 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

損傷乗り越えDNAポリメラーゼ κ を不活化させたノックインマウスを作成し、自然突然変異の解析を行った (文部科学省科学研究費補助金)。

10. 食品中成分から生成されるアクリルアミドのリスク管理対策に関する研究

アクリルアミドの*in vivo*での遺伝毒性は幼若動物で顕著に表れ、その程度は蓄積するDNAアダクトと相関することが明らかとなった (厚生労働科学研究費補助金)。

11. ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究

ほ乳類培養細胞からなる遺伝毒性試験系を用いて、サイズの異なるカーボンナノチューブ (CNT) の*in vitro*遺伝毒性を評価した。比較的大きなナノサイズのCNTは染色体の倍数性を誘発することが明らかとなった (厚生労働科学研究費補助金)。

12. 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

多環芳香族炭化水素等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（環境省地球環境保全等試験研究費）。

13. 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

MXは培養細胞で高い突然変異誘発性（TK遺伝子試験）を持ち、主として点突然変異を誘発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. 都市大気中の浮遊粒子成分が動物体内で示す体細胞突然変異と遺伝毒性の評価

東京圏の大気から採取した浮遊粒子から得た抽出物を *gpt* deltaマウスの肺中に投与して突然変異の解析を開始した（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）およびカテゴリアプローチの実用化に関する研究

肝毒性、腎毒性に関するアラートを抽出し *in silico* 評価法の改良を行った。染色体異常に関しても新規のアラートを開発し、既存データでその正当性の検証を行った。新たな(Q)SARモデルの構築も行った（厚生労働科学研究費補助金）。

16. 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

構造活性相関モデルによって予測不可能なエームス試験陽性および陰性香料物質の特徴を明らかにし、予測性の向上を行った（厚生労働省移替予算）。

17. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験

指定添加物については復帰突然変異試験（2品目）、*in vitro*染色体異常試験（2品目）、マウス小核試験（7品目）、トランスジェニックマウス変異原性試験（5品目）、国際汎用性添加物については復帰突然変異試験（1品目）、*in vitro*染色体異常試験（1品目）、マウス小核試験（3品目）を実施委託した（食品等試験検査費）。

総合評価研究室

室 長 広 瀬 明 彦

概 要

総合評価研究室では、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、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、環境化学物質や水道汚染物質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、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、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・アプローチに関する研究、毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究等を行っている。

行政支援業務としては、食品安全委員会、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会等に参加し、食品関連物質や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22年4月1日付けで、厚生労働省医薬食品審査管理課化学物質安全対策室の中嶋徳弥化学物質審査官を当室の併任として迎えた。さらに、平成22年4月1日付けで川村智子氏を、非常勤職員として採用した。

海外出張としては、OECD関連で、広瀬室長が「第29回OECD高生産量化学物質初期評価会議」（平成21年10月、オランダ・ハーグ）、「第2回有害性評価タスクフォース会議」（平成21年11月、フランス・パリ）及び「第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議」（平成22年4月、フランス・パリ）に出席し、小野主任研究官は、「DNA結合性化合物のメカニズムベース構造アラートについての専門家会議」、「第2回OECD QSARアプリケーションツールボックスマネージメントグループ会合」（平成21年10月、フランス・パリ）及び「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7回VMG-NA（非動物試験検証管理グループ）会議」（平成21年11月、米国・ワシントン）に出席した。OECD関連以外の出張に関しては、広瀬室長は、「食品及び農業分野におけるナノテクノロジー利用に関するWHO/FAO専門家会議」（平成21年6月、イタリア・ローマ）、「WHO飲料水水質ガイドライン第4版策定に向けた最終会議」（平成21年11月、スイス・ジュネーブ）、「第72回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合（JECFA）（汚染物質）」（平成22年2月、イタリア・ローマ）及び「欧州食品安全機関科学委員会第3回ナノテクノロジーガイダンス作業グループ会議」（平成22年4月、ベルギー・ブリュッセル）に出席した。また、「第10回国際環境変異原学会」（平成21年8月、イタリア・フィレンツェ）に参加して、香料の遺伝毒性の構造活性予測に関する研究成果を発表した。さらに、「第4回ナノテクノロジーの労働および環境健康影響に関する国際会議（NanOEHE2009）」（平成21年8月、フィンランド・

ヘルシンキ)及び「第49回米国トキシコロジー学会」(平成22年3月, 米国・アメリカ・ソルトレークシティー)に参加して, 厚生労働科学研究班における*in vivo*慢性影響研究や*in vitro*試験系での研究成果について発表した。小野主任研究官は, 内分泌かく乱物質スクリーニング試験バリデーション研究の打ち合わせのため韓国FDAを訪問(平成21年6月, 韓国・ソウル)するとともに, 「第7回国際代替法会議」(平成21年8月-9月, イタリア・ローマ)に出席してバリデーション研究成果について発表を行った。また, 「第49回米国トキシコロジー学会」(平成22年3月, 米国・アメリカ・ソルトレークシティー)に出席して, 遺伝子発現解析による毒性予測研究について共同発表した。

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21年10月に開催された第29回高生産量化学物質初期評価会議では, 日本政府として2物質の評価文書を提出し合意された。平成22年4月に開催された第30回高生産量化学物質初期評価会議では, 日本政府として2物質の評価文書を作成し提出すると共に, 3物質についてヒト健康影響に関する選択的評価文書を提出し, 5物質すべての評価文書が合意された。平成21年11月には, フランスで開催された「OECD第2回有害性評価タスクフォース会議」に出席し, OECD高生産量化学物質安全性点検計画の2010年以降のさらなる発展と効率化に向けた取り組みとして, 加盟各国や産業界の評価文書及び選択的評価文書の提出方法, カテゴリーアプローチやQSARアプローチ等の評価を効率化する手法の採用方法について議論を行った。高生産量化学物質の初期評価文書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, 5, 193-200, 2009; 5, 201-209, 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, 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。当室では, 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21年度は計387

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

厚生労働省では, 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化学物質について, 国内の受託試験機関に委託してスクリーニング毒性試験を実施している。当室では, 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21年度は30物質についての48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いる。本年度は, 昨年に引き続き, 化審法新規化学物質データベースにデータを入力し, 試験法や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た。さらに, 三省(経済産業, 環境, 厚生労働)合同のデータベース構築に協力した。

5. その他(各種調査会等)

食品および農業分野におけるナノテクノロジーの利用に関するFAO/WHO専門家会議, WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合, 安衛法GLP評価会議及び化学物質GLP評価会議に出席すると共に, 安衛法GLP査察専門家, 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, 化学物質・汚染物質専門調査会), 環境省新規POPs等研究会及び中央環境審議会水環境部会環境基準健康項目専門委員会, 科学技術振興機構化学物質リンクセンタープロトタイプ委員会の活動に協力した。さらに, 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10試験データ及び新規化学物質の40試験データに関して, 安全性評価業務と評価手法の研究のために, 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

「高感受性集団に対する有害性検出手法に関する国際

動向調査研究」において、第7回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-NA7）会議およびED-QSAR会議に出席し、我が国における試験法開発の現状を報告すると共に関連情報の収集を行った。また、*in silico*スクリーニング系を用いて約1500化合物のER及びAR結合活性予測を行った〔厚生労働科学研究分担研究〕。「国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究」では、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法の国際バリデーション試験を実施し、明らかとなった問題点の解決を図ると共に、進捗状況についてOECDに結果を報告した〔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（ローリングリビジョン）を考慮しつつ、最新の毒性情報や評価手法に関する情報の収集及び整理を行い、健康影響評価値の設定や基準改定のための検討を行ってきている。本年度は、WHO飲料水水質ガイドライン（第4版）作成等に向け、アルミニウム化合物の体内動態及び毒性に関する情報収集・整理、N-ニトロソジメチルアミンの健康影響評価値の検討、さらには用量反応評価手法に関する情報調査を行った〔厚生労働科学研究分担研究〕。さらに、平成21年11月にスイスで開催された「WHO飲料水水質ガイドライン第4版策定に向けた最終会議」に出席し、各章の文書構成や内容等に関して発刊までに行うべき作業等について討議を行った。

4. 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。本年度は、「ナノマテリアルの健康影響評価手法の開発に関する研究」において、フラレンの気管内投与の8週間後までの体内動態解析を行うために、反復（4回）投与試験を行った。また、「ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的开发および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究」では、多層カーボンナノチューブを経皮暴露する際の分散手法の検討を行うと共に、OECDの作業グループのSG3に対応した試験データの収集のために、皮膚刺激性試験を行った。同様の手法

を用いて皮膚感作性試験も開始した〔厚生労働科学研究主任研究〕。さらに、平成21年6月に開催された「食品及び農業分野におけるナノテクノロジー利用に関するWHO/FAO専門家会議」および平成22年4月に開催された「欧州食品安全機関科学委員会第3回ナノテクノロジーガイダンス作業グループ会議」に出席し、ナノマテリアルを含む可能性のある食品に対する安全性評価手法について意見交換と討議を行った。

5. 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。平成21年度は、下記3つの研究を行った。

(1) 化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関(Q)SARおよびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

アミノフェノールの構造異性体について、既存の文献およびデータベース情報を基にカテゴリー評価のための情報収集整理を行った。また、カテゴリーアプローチや(Q)SARの効果的な利用に関するガイダンス作成に向けて、米国EPAやEU、OECDの動向について情報収集を行った。さらに、反復投与毒性試験結果をデータベース化し、肝臓の病理組織学的変化の最少毒性量（LOAEL）について、化合物部分構造の物理化学的性質に基づく統計手法による予測モデル構築を行い、エンドポイント設定と予測精度の検証を行った〔厚生労働科学研究主任研究〕。

(2) 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

昨年度に引き続き、既存化学物質点検事業で実施された反復投与毒性試験および反復投与生殖毒性併合試験の報告書やNTPレポートをデータベース化するための項目について検討を行った。

(3) 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

遺伝毒性予測システム（3種のQSARソフトウェア）を使い、日欧米のうちで日本だけで独自に使用している食品香料化合物約1400物質について、変異原性予測計算を行った。さらに、フランスで開催された「DNA結合性化合物のメカニズムベース構造アラートについ

での専門家会議」および「第2回OECD QSARアプリケーションツールボックスマネージメントグループ会合」に参加し、OECD QSARアプリケーションツールボックスの開発状況、今後の開発計画や化学物質安全性評価における利用法、さらには、新規アラートの化合物の安全性を評価するツールとしての有用性について議論を行った。

6. その他の研究

(1) 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究

毒性の重篤性に関する不確実性、不確実係数の分割・置き換えの手順、発がん性の評価手法の解析に関して、安全性評価手法の原則一次案に対する有識者への聞き取り調査結果を基に、幅広い意見を取り入れ、最終案を完成させた [内閣府食品健康影響評価技術研究分担研究]。

(2) トキシコゲノミクスデータベースを活用した医薬品安全性評価に関する研究

医薬基盤研究所、製薬企業と共同で実施している研究プロジェクトにおける、各種ワーキンググループにおいて解析結果をもとに今後の研究の進め方について議論した。

(3) 分化・増殖・シグナル（情報）伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生態影響評価に関する研究

ベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の毒性に見られる性差および年齢差のメカニズムを明らかとするために、one-hybrid assay を行い、PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 等の主要な核内受容体との反応性を調査した [厚生労働科学特別研究分担研究]。