

平成23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 大野 泰雄

平成23年度においても国立衛研は医薬品・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を果たすべく、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を滞りなく遂行した。なお、以下二点において、平成23年は国立衛研にとって節目となる年となった。

第一は移転先の変更である。平成元年に府中市への移転が決定して以来、施設の移転・建てかえは当所にとって最も大きな課題となっていた。しかし、移転予定地の北側に予定していた国家公務員住宅建設の凍結に伴い、移転作業を中断せざるをえない状況となり、平成23年3月に府中市長および市議会より厚生労働大臣宛に府中移転の見直しを求める要望書が提出された。このように府中市移転計画が暗礁に乗り上げる一方で、試験研究施設の老朽化は著しく、一刻も早い施設の建てかえが望まれる状況であることから、平成23年度は当初より用賀での建てかえを含め、様々な可能性の検討を開始した。その結果、神奈川県川崎市ですすめている京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区の核となる殿町三丁目地区への当所の移転について、同市より強い要請をいただき、最終的な調整は残されているものの、平成24年3月末に川崎市殿町三丁目地区への移転先の変更がほぼ決定した。この間、川崎市を初めとする関係各方面から多大なご支援、ご協力をいただいた。心から感謝する次第である。今後移転地の変更に伴う計画変更作業が必要だが、国民の健康と安全に密接にかかわる当所の機能を維持、発展する上でも、早期の施設建設を図る所存である。

第二はレギュラトリーサイエンスの我が国の科学技術政策への取込である。即ち、我が国の科学技術振興に関する向こう5年間（平成23-27年）の基本政策をまとめた第四期科学技術基本計画が平成23年8月に閣議決定されたが、この中でレギュラトリーサイエンスが定義（「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」）され、ライフイノベーションを推進する

ためのシステム改革の中で最も重要な研究領域と位置づけられた。レギュラトリーサイエンスは、1987年に当時の内山充副所長（その後所長）によって提唱された概念であり、当所の試験・研究業務のあるべき姿を象徴した用語であるが、その重要性が政府レベルで公認されたことを意味する。当該基本計画では、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価において科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準の策定等につなげる研究として強調されている。しかし当所は医薬品、医療機器にとどまらず、食品や生活環境中の各種化学物質のレギュラトリーサイエンスを実践する機関でもあり、国民の健康維持・増進および安全の確保のために、今後とも、そのような広い範囲でレギュラトリーサイエンスを実践する中心的な機関として、試験研究機能を維持・発展すべきと考えている。

平成23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) 研究施設の移転建てかえへの取組：府中市への移転が難航する一方、研究棟の老朽化と狭隘化は著しく、一刻も早い建てかえが望まれる状況にあることから、用賀での建てかえを含めて検討を行った。その結果、上に記したように、最終調整は残されているものの、川崎市殿町三丁目地区への移転先の変更が平成24年3月末にほぼ決定した。
- (2) 夏期エネルギー節約への取組：東日本大震災時の原子力発電所の事故による電力不足への対応として、夏期のエネルギー節約に取り組んだ。即ち7、8月におけるピーク時最大消費電力について平成22年度の最大消費電力に対して25%の節約を目標とし、所内一丸となって冷房、照明の節約、試験研究機器の使用の工夫、試験実施計画の変更、夏期一斉休暇等の措置をはかり、上記目標を達成した。
- (3) 研究活動の活発化を目指して：定員削減が厳しく、試験研究業務への影響も深刻化するなか、大学との連携を深めて研究活動を活発化する目的で連携大学院の活用をはかっている。平成23年度は北海道大学大学院生命科学院、名古屋市立大学大学院薬学研究科、横浜市立大学との連携大学院協定を結び、連携を開始した。
- (4) 所員研修：公務員としての必須事項を身につけ、今後の研究等の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、研究教育セミナーを開催し、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、および所内の各種の規程を紹介した。また、適正な放射性同位元素使用実験および病原

体等の適正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。

- (5) 研究倫理：ヒト及びヒト由来試料および情報に関する研究倫理の適正化をはかるための研究倫理審査委員会を、平成23年度は二回開催した（6/10, 3/6）。またその間、正副委員長会議を10回（5/27, 6/27, 7/25, 8/29, 9/26, 10/31, 11/29, 1/30, 2/27, 3/26）開催して、正委員会のための事前審査を行うとともに、倫理的に問題が少ない案件を処理した。
- (6) 新たな人事評価制度の運用：平成23年度から新たに人事評価をもとに昇給段階および賞与時の勤勉手当を決定することとなった。研究職では人事評価の能力評価および下半期の業績評価に、従来より使用している研究者評価書の内容を反映させる方法を採用した。
- (7) 研究活動の広報：国立衛研の試験研究活動を広く広報するために、以下の活動を行った；1) 新しい試みとして国立衛研シンポジウムを開始し、第1回国立衛研シンポジウムを「医薬品・医療機器 事件と事故のサイエンス」をテーマとして平成23年11月25日に国立衛研講堂で開催し、百数十名の参加者を得た；2) 例年平日に行っていた一般公開を11月26日の土曜日に行い、200名余りの見学者の訪問を受けた；3) 所ホームページの「お問い合わせ」への対応及び国立衛研研究等月例報告（マンスリーレポート）のホームページへの掲載を行い、国立衛研の試験研究活動および業績の広報に努めた。

平成23年度の全国衛生化学技術協議会は長野市で開催され（11/10-11）、例年通り、当研究所の職員が大きな活躍をした。大野所長は台湾・高雄市で開催された1ST PAN ASIA CONFERENCE ON FOOD & DRUG SAFETY ASSESSMENT（主催：高雄医学大学4/15-16）及び京都で開催された第3回グローバルQA会議（GLOBAL QUALITY ASSURANCE CONFERENCE）に招待され、講演した。また、カナダ・モントリオールにて開催された第8回世界動物実験代替法会議（8/21-25）に出席した。ICHの全体会議は米国・シンシナチ市（6/11～16）およびスペイン・セビリア（11/5-6）で開催され、「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についてのガイダンス」のQ&A作成に参画した。川西副所長は、米国・シンシナティで開催された薬局方検討会議（7/12-16）、スイス・ジュネーブで開催されたWHO医薬品品質管理専門家委員会（10/10-14）、フランス・ストラズブルグで開催された薬局方検討会議（11/7-9）、中国・北京で開催された第一回薬局方グローバルサミット会議（10/17-18）、スイス・ジュネーブで開催さ

れたWHO主催世界薬局方会議（2/29-3/2）に参加した。

今年度も本省等との併任や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等の専門委員会委員及び国立保健医療科学院における地方衛生研究所職員教育の講師等として、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。なお、地方衛生研究所全国協議会の要望「衛生理化学分野を対象とした公的研究システムの構築に関する要望書（5/26）」への対応として、国立保健医療科学院と協力し、食品中放射性物質の測定技術に関する研究会を開催した（2/27-28）。

また、学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められ、食品衛生管理部の春日室長が日本学術会議副会長に選任された。また、河村葉子前食品添加物部長が「器具・容器包装及び玩具中の残存化学物質に関する研究」が認められ日本食品衛生学会賞を受けた。食品添加物部の建部千絵主任研究官が「増粘安定剤の残留溶媒分析法及びポリソルベート類の分析法に関する研究」で日本食品化学学会奨励賞、代謝生化学部の中村亮介主任研究官が「培養細胞を用いた新規アレルギー試験法の開発」研究により日本アレルギー学会学術大会賞（奨励賞に相当）及び「子どもの免疫に関してアレルギー並びに甲状腺機能影響に着目した試験法に関する研究」で日本免疫毒性学会奨励賞を受けた。生薬部の袴塚高志室長は、イスクラ厚生事業団より「生薬の有効性・安全性及び品質確保に関する研究」で漢方研究イスクラ奨励賞を受けた。また、生活衛生化学部の田原麻衣子研究員（非常勤）らは、「液体クロマトグラフ/質量分析計による水道水中のハロ酢酸類の定量法の確立」に関する研究で日本水道協会会長賞を受賞した。

なお、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当所では食品部、代謝生化学部が食品を中心として放射性物質汚染のモニタリング法の標準化を行うとともに、その後もモニタリングを継続的に実施している。また医薬品・医療機器に関連する部門には、革新的医薬品・医療機器の開発環境整備のためのレギュラトリーサイエンス研究体制の強化が国家戦略の一環として要請されている。このような健康危機時の緊急対応、および我が国の未来を左右する新医療技術の評価及び評価技術開発研究等への対応は、国立衛研が創設以来期待され、かつ果たしてきた役割であり、今後も、これらの期待に対して適切に対応するよう取り組んでゆきたい。

総 務 部

部 長 五十嵐 浩
前部長 高見澤 博

1. 組織・定員

平成22年度末定員は、216名であったが、23年度においては、・遺伝子治療薬・核酸医薬の品質、有効性、安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、・ナノメディシンの開発、承認審査の迅速化のための研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、・再生医療（細胞組織医療機器）実用化の推進と国内外におけるガイドライン化・標準化に係る研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、・食中毒の原因究明に係る研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）が認められた。

また、平成23年度見直し時期到来分の・いわゆる脱法ドラッグによる健康被害防止のための研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、・インプラント用具の評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）、・埋植医療機器評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、・ウイルス性食中毒の防御に係る研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）、・毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備研究に伴う定員1名（室長・研3級）については、見直し解除が認められた。

一方、7名の削減が行われた結果、23年度末定員は指定職2名、行政職（一）29名、行政職（二）1名、研究職181名、計213名となった。

2. 人事異動

- (1) 平成23年5月25日付けで奥田晴宏有機化学部長が薬品部長に配置換となった。
- (2) 平成23年6月30日付けで高見澤博総務部長が退職し、同年7月1日付けで五十嵐浩独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (3) 平成23年8月22日付けで新見裕一企画調整主幹が退職し、同日付けで中垣俊郎独立行政法人医薬品医療機器総合機構組織運営マネジメント役が企画調整主幹に就任した。
- (4) 平成23年10月1日付けで栗原正明有機化学部第二室長が有機化学部長に昇任した。
- (5) 平成24年3月31日付けで鈴木和博遺伝子細胞医薬部長が定年退職し、同年4月1日付けで佐藤陽治遺伝子細胞医薬部第二室長が同部長に昇任した。
- (6) 平成24年3月31日付けで西村哲治生活衛生化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで五十嵐良明生活衛生化学部第二室長が同部長に昇任した。

(7) 平成24年3月31日付けで森川馨安全情報部長が定年退職し、同年4月1日付けで春日文子食品衛生管理部第三室長が安全情報部長に昇任した。

(8) 平成24年3月31日付けで能美健彦安全性生物試験研究センター変異遺伝部長が定年退職し、同年4月1日付けで本間正充安全性生物試験研究センター変異遺伝部第一室長が同部長に昇任した。

3. 予 算

平成23年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成23年度の予算は、人事院勧告に基づく人件費の削減や消耗品等の積算の見直しによる削減のほか、平成22年11月8日に実施された第21回厚生労働省省内事業仕分けの結果も踏まえ、裁量的経費は対前年度約4千5百万円の減、非裁量的経費が約1千5百万円の減となった。一方、施設の老朽化等に対応するため、「10号館高圧蒸気滅菌装置更新工事」及び「8号館オートクレーブ更新並びに床面補修工事」が認められたことから施設整備費関係が約8千8百万円の増額となり、全体としては約2千8百万円の増額となっている。

個別の研究費については、「ゲノムバイオ時代の新世代医薬品の品質・安全性確保総合戦略」23,498千円が平成22年度限りで事業終了となり、新たに平成23年度からは、「新世代ポストゲノム創薬による革新的医薬品の品質安全性評価技術の構築」22,707千円が認められた。

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23年度は、厚生労働科学研究費補助金1,150,981千円及び文部科学省所管の補助金77,840千円等、総計1,789,271千円（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23年度海外派遣研究者は、延べ223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54名、その他会議・学会への出席が延べ154名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ11名、二国間共同研究への参加が2名、外国への技術指導等が2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6名、WHOが延べ6名、FAO/WHO合同会議が延べ4名、ICHが1名、その他が延べ37名であった。

6. 移転関係

当所の移転計画については、平成23年12月に府中基地

跡地に一体で整備予定であった国家公務員宿舎建設が正式に中止となり、府中市への移転については都市計画変更等の大幅な見直しが必要になった。

また、横浜市から関東財務局を通じて、同市金沢区旧富岡倉庫地区の国有地を活用して移転を進めてはどうかとの提案が示された。

一方、こうした状況の中、川崎市殿町地区が「京浜臨海部ライフインノベーション国際戦略総合特区」として指定され、平成24年2月に川崎市長が厚生労働大臣へ国衛研の同地区への誘致を要望した。移転用地2.7ヘクタールのうち、川崎市が1.7ヘクタールを購入して国衛研に50年間無償貸与し、残りの1ヘクタールは内閣府の総合特区推進調整費にて国衛研が取得することとし、当所の移転先地を府中市から川崎市へ変更して調整を進めることを了解した。

平成24年3月に土地取得費として内閣府所管総合特区推進調整費のうち、18億円が国衛研に移替えられ、財務省理財局より、庁舎等の取得等調整計画（平成23年度追加）について取得の必要性が認められるとともに、平成24年度特定国有財産整備計画要求書について、財務省理財局の指示により、川崎市への変更要求書類を厚生労働省に提出した。また、3月30日に土地取得費の18億円を次年度に明許繰越し手続きを行い、さらに当所の移転整備に向けて連携・協力することを確認するため、国衛研、川崎市及び独立行政法人都市再生機構の3者で基本合意書を締結した。

今後、川崎市を移転先地として早期に移転計画を進めるため、関係機関と協議、調整等を行う必要がある。

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23年度は24名に対し、計809,429千円配分した。

8. シンポジウム及び一般公開の開催

シンポジウムについては、当所の研究についてより理解を深めてもらうことを目的に平成23年11月25日初めて開催した。

主題として「医薬品・医療機器 事件と事故のサイエンス」を掲げ、担当研究部長が講演を行い、外部機関の研究者等120名が参加した。

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施しており、平成23年度は11月26日（10:00～16:00）に開催した。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「食品の放射性物質汚染について」と「うつ病と脳内アミン～心の病気の治療薬～」の講演を行い、見学者数は204名であった。

平成23年度予算額

事 項		平成22年度 (A)	平成23年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	3,180,175	3,208,538	28,363
(項)	厚生労働本省試験研究所共通経費	2,147,465	2,125,791	△ 21,674
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,147,465	2,125,791	△ 21,674
	既定定員に伴う経費	1,924,309	1,930,567	6,258
	定員削減に伴う経費	0	△ 46,015	△ 46,015
	増員要求に伴う経費	0	17,262	17,262
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	57,182	60,735	3,553
	安全性生物試験研究センター運営費	88,243	86,472	△ 1,771
	施設管理事務経費	44,875	44,008	△ 867
	移転調査検討費	828	822	△ 6
	研究情報基盤整備費	32,028	31,940	△ 88
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	8,737	96,642	87,905
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	8,737	96,642	87,905
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	8,737	96,642	87,905
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,010,663	975,061	△ 35,602
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,010,663	975,061	△ 35,602
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,717	57,738	△ 979
	基盤的研究費	195,460	185,313	△ 10,147
	特別研究費	6,072	801	△ 5,271
	安全性生物試験研究センター運営費	48,267	47,446	△ 821
	施設管理事務経費	24,512	24,071	△ 441
	受託研究費	104,500	102,783	△ 1,717
	総合化学物質安全性研究費	79,420	78,104	△ 1,316
	共同利用型高額研究機器整備費	156,593	153,930	△ 2,663
	研究情報基盤整備費	32,429	31,903	△ 526
	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	9,294	9,136	△ 158
	競争的研究事務経費	57,494	50,421	△ 7,073
	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	30,824	30,312	△ 512
	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	28,410	27,914	△ 496
	健康安全確保のための研究費	178,671	175,189	△ 3,482
(項)	血清等製造及検定費	13,310	11,044	△ 2,266
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	13,310	11,044	△ 2,266
	一般事務経費	1,968	1,929	△ 39
	事業費	11,342	9,115	△ 2,227
(移替予算)				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	142,049	85,175	△ 56,874
(項)	地球環境保全等試験研究費	51,876	10,301	△ 41,575
(項)	原子力試験研究費	13,935	0	△ 13,935
(項)	環境研究総合推進費	22,750	21,613	△ 1,137
(項)	科学技術戦略推進費	53,488	53,261	△ 227

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬品部

部長 奥田晴宏
前部長事務取扱 川西徹

概要

我が国の医薬品品質をめぐる国内外の状況は大きな変化を遂げつつある。ICHはいわゆるQ-トリオガイドラインに加えて原薬の開発と製造に関するQ11ガイドラインを完成した。2003年より精力的に推進された科学とリスクに基礎を置くQbDによる医薬品の研究開発の活動に一応の区切りをつけ、いよいよ国内における対応が求められる状況となった。国内的には革新的医薬品の創出を目的とする医療イノベーション政策が国策として推進され、国衛研も一翼を担うことが期待されている。一方、医薬品のサプライチェーンは一層国際化し、国際的には不良医薬品・偽薬の問題が深刻化しつつある。我が国も国際間のGMP査察の相互認証において事実上の条件にもなっているPIC/S（医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム）加盟申請を行った。国際水準での医薬品の品質管理に向けての準備が喫緊の課題となった。さらに、我が国の医療経済を巡る状況は依然として厳しく、一層の使用促進のため、後発品の品質確保に関する研究が求められているところである。

薬品部は、医薬品の品質にかかわるこれら内外の課題に対応して、研究・試験検査といった科学研究にとどまらず、医薬品品質システムの構築やガイドラインの策定といった政策的な面においても、積極的に関与していく必要がある。

人事面では川西徹部長が平成23年4月1日付けで副所長に就任したため、平成23年5月25日付けで奥田晴宏前有機化学部長が後任部長に就任した。香取典子主任研究官が平成23年4月1日付けで薬品部第3室長に昇任した。川原章主任研究官が平成23年8月22日付けで薬品部に着任され、平成24年1月31日付けで厚生労働省大臣官房付に転出された。短い期間であったが、行政官としての長いキャリアと経験に基づき、薬品部が抱える行政的な課題に関して的確なアドバイスをたびたび頂いたことを感謝したい。

平成23年10月1日付けで運敬太氏が第4室研究員として着任した。高機能製剤の品質に関する研究に従事する予定である。今後の活躍を期待したい。平成23年10月1日付けで山縣美奈子氏が派遣職員として採用された。平成23年12月16日をもって宮辻恵氏が派遣職員の任期を終了した。平成24年2月13日付けで荻上伸子氏が派遣職員として採用され、平成24年3月31日付けで任期を終了した。平成24年3月31日付けで大島裕希氏が非常勤職員の

任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである：加藤くみ子室長は第4回ナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議（CLINAM2011）において講演を行うためにスイスへ出張した（平成23年5月）；奥田晴宏部長は医薬品国際一般名専門家会議のためジュネーブに出張した（平成23年4月、10月）；四万田千佳子室長、阿曾幸男室長はICH専門家会議出席のため米国に出張した（平成23年6月）；坂本知昭主任研究官は共同研究のため英国に出張した（平成23年9月～12月）；香取典子室長は「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ（PQRI2011）」に参加のため米国に出張した（平成23年9月）；加藤くみ子室長はバイオテクノロジー及び医薬品業界におけるキャピラリー電気泳動：第13回タンパク質・核酸・低分子化合物への応用に関するシンポジウムにおいて講演を行うために米国へ出張した（平成23年10月）；阿曾幸男室長、小出達夫主任研究官、柴田寛子主任研究官及び吉田寛幸研究員は、2011AAPS（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23年10月）；奥田晴宏部長、四方田千佳子室長及び阿曾幸男室長はICH専門家会議出席のためスペインに出張した（平成23年11月）；加藤くみ子室長はEMAでのナノ医薬品ドラフティンググループ会議出席のため英国に出張した（平成24年3月）；香取典子室長、小出達夫主任研究官は第8回薬剤学、生物薬剤学及び製薬技術国際会議（PBP2012）で研究発表のためトルコへ出張した（平成24年3月）。

業務成績

1. 一斉取締試験

ケトプロフェン貼付剤15品目ベニジピン塩酸塩内用剤55品目、リシノプリル水和物内用剤19品目。

2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会において、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから、ジェネリック医薬品の品質に関する情報を収集して精査し、品質に関する懸念は無いと思われるものの、品質に対する信頼を確保するために治療濃度域の狭い経口固形製剤の溶出試験、シスプラチン注射剤の純度試験等を検討課題として取り上げた。検討課題となった製剤の市場流通製剤について、地方衛生研究所10機関と共にそれぞれの試験を実施した。得られた試験結果では、軽微な問題は認められたものの、ジェネリック医薬品の有効性安全性に影響するような品質上の問題は無いことが確認され、ジェネリック医薬品品質情報検討会に報告した。

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、70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。

なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関20機関についても同様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

香取室長、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23年5月16日～6月17日）。また奥田部長、四方田室長、阿曾室長、香取室長、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22回必須医薬品製造管理研修（平成23年11月）および第27回アジア諸国薬事行政官研修（平成23年12月）に協力して、医薬品GMP査察官及びアジア諸国の薬事行政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）、「ナノ医薬品に関する勉強会」における高分子ミセル製剤開発に関する指針作成作業（医薬食品局審査管理課）、GMP専門分野別研修（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

産官学の方が参加し、品質保証のあり方について討論する医薬品品質フォーラムに関しては、医薬品品質フォーラム 第12回シンポジウム：「サプライチェーンとGDP」（平成23年11月）を事務局として主催した。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病（赤痢アメーバ症）用の国内未承認医薬品であるパロモマイシン製剤について、HPLC/蒸発光散乱検

出器（ELSD）を用いたパロモマイシンを含む計10種類のアミドグリコシド系抗生物質の一斉分析法の開発を行った（厚生労働科学研究費補助金／創薬基盤推進研究事業）。

分光法及びその顕微的手法等の複合解析手法について検討を行った結果、近赤外（NIR）イメージング技術を補完する技術として、飛行時間型二次イオン質量分析法（TOF-SIMS）を用いることにより、NIRイメージング技術では解析が難しいステアリン酸マグネシウムの特性分析が可能であることを明らかとした。また、赤外ATRイメージングを用いることにより、NIRイメージング技術では解析が難しい軟膏剤の含有成分の分布特性を解析できることを明らかにした。超高速LC技術による合成工程のリアルタイム分析への適用性に関する研究では、超臨界クロマトグラフィー／キラルカラムを用いて、アセトナフトンを用いた水素添加還元不斉合成工程におけるリアルタイム光学純度解析を行い、反応温度等を重要工程パラメータとして条件を変えたときの、反応工程の変化について適切に検出できることを示した。また、HPLC／ハイスループットODSカラムを用いて、汎用性の高いHPLCによるat-line合成評価技術の導入可能性について示すことができた。さらにテラヘルツ分光法及びそのイメージング技術の製造工程解析ツールとしての導入研究では、コーティング液のスプレー速度を意図的に変えた条件において経時的に得た錠剤のコーティング層の解析を行った（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

アセトアミノフェン錠を登録検査機関70機関および地衛研20機関に配布して技能試験を実施し、各機関の精度管理における実効性を検証した（医薬品安全対策等推進費）。

USP、EPおよびJPに液体クロマトグラフィーによる類縁物質試験法が採用されているシスプラチン注射剤を取り上げ、試験法、規格設定の比較、検出可能な不純物の比較検討を行い、類縁物質試験の国際整合の方向性を探った（厚生労働省医薬品承認審査等推進費）。

ナノ粒子製剤の分離・分析手法の開発に関する研究を行った。高性能なサイズ分離と粒子径算出をオンライン化した解析手法について開発した。また、ナノ粒子DDS製剤内包薬物（ドキシソルビシンとその代謝物）の血漿中濃度測定法を確立した（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究として以下の研究を実施した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事

業)。①複雑な高次構造を有する局方医薬品の品質評価手法として、NOESYスペクトルを利用した高次構造の特性解析を実施した。②外用剤の製造メーカー等と意見交換して、パドルオーバーディスク法などの一般試験法を改訂したが、さらにフランチの拡散セル法を追加することとなりさらに検討を継続することとなった。③色の機器測定に関しては、溶液が濁っている場合には、分光光度計の使用は困難であり、色差計の使用が不可欠であることが明らかとなった。ICPの一般試験法を設定し、日本薬局方第一追補に記載した。④理化学試験法関係では、誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法の試験法の検討を行い、一般試験法として確立した。⑤国際調和品目であるコムギデンプンの「総たん白質含量 (Total protein)」試験法について、有害な試薬であるセレンの代わりに毒性の低い二酸化チタンを使用する試験法を開発した。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

血清由来のタンパク質13種類について、表面プラズモン共鳴を用いてリポソームとの相互作用解析を行った。特徴的な相互作用を示すタンパク質のリポソームからの薬物放出や酵素によるリン脂質分解に与える影響の評価を試み、ApoEがPEGリポソームからの薬物放出を促進する傾向があること、リン脂質分解に与えるアルブミンの作用はPEG修飾の有無によって異なることを明らかにした (厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

各種機能性製剤の放出挙動に関しては、フロースルーセル法において試験液を連続的に変更する系を、腸溶性製剤及び徐放性製剤について検討した。腸溶性皮膜によっては、フロースルーセル法では攪拌力が無いため、溶出が起こりにくくなる現象が認められた。ニフェジピン徐放製剤の溶出性を一連の消化管模擬試験液で評価し、各製剤の溶出特性を捉えうることを示した (厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

生物学的同等性試験における溶出試験では、難溶性薬物において、ポリソルベート80のみの添加を認めてきたが、一定条件下ではその他の界面活性剤の添加が容認されることとなった。そこで、難溶性薬物としてプラナルカスト水和物錠を取り上げ、界面活性剤の種類と濃度が溶出性に及ぼす影響を再検討した (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)。

脂質分散系製剤に関する検討として、EMAが提示したリフレクションペーパー (案) では後発品を開発する際に要求されるデータに関して、どのような考え方が提案されているのか精査した。リポソーム製剤からの、in

vitro薬物放出性に関して、FDAのドキシソルピシン (DXR) 封入PEGリポソームの生物学的同等性試験に関するドラフトガイダンス試験条件のうち、pH、温度、超音波のDXR放出挙動に与える影響を評価すると共に、緩衝液の種類や希釈率などの影響も評価した (厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

経皮吸収製剤等の放出試験法の確立のため、USPやEPを参考に、貼付剤やテープ剤の放出試験法を改訂確立する一方で、拡散セル法の試験法も取り込むこととし、検討を開始した。また、坐剤の放出試験法に関して、回転セル法とフロースルーセル法により放出試験を試み、放出の速さと、製剤の示差走査熱量計による熱的性質との間に明確な関連があることを示した (厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験部分の大きな変更を伴う改訂案が発出されたことに伴い、国際的な配布を目的として英文版を作成し、改定内容の解説と共に研究報告として公開した (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)。

溶解度が極めて低い吸入ステロイド製剤等の肺内での溶解過程について、肺胞表面を模したin vitroモデルの肺サーファクタント量を変化させた評価系を構築し、肺サーファクタントが吸入剤の溶解へ与える影響を検討した。また、作製したモデルと粒度分布測定装置と組み合わせることで、粒子サイズの違いによる溶解速度の差を検出可能であった。

凍結乾燥製剤の機能確保に向けて、品質変動要因となる製剤組成や工程パラメータの評価法を検討し、凍結乾燥顕微鏡 (FDM) 等を用いた微小系の直接観察や熱転移挙動など動的分子機構の把握が有用なことを明らかにした。また主薬となる高分子と添加剤の混合性変動機構から、頑健性の高い製剤設計への指標を示した。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

血清 α 1-酸性糖蛋白レベルとパクリタキセル投与による副作用および有効性との相関を解析し、パクリタキセルの代謝物生成と血清 α 1-酸性糖蛋白レベルに関連があることを見出した (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。

心筋症モデルハムスター心筋およびアルツハイマーモデルマウス脳組織・血漿を用いて疾患の発症及び診断のバイオマーカーとなりうる代謝物を同定した。ヒト腎がん組織、大動脈瘤、脊柱症狭窄症等の臨床試料の測定・

解析も行った（保健医療分野における基礎研究推進事業）。

抗がん剤の体内動態及び応答性と相関する遺伝子多型等のバイオマーカーの同定を行うため、共同研究機関からの検体受入について検討した。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

非晶質ニフェジピン固体分散体の動的粘弾性測定により、薬物単独の構造緩和よりも長い緩和時間を有する動きを捉えることが出来た。この緩和時間の長い動きの弾性係数は、高分子濃度と相関することが示された。

タンパク質や核酸など、不安定な高分子量医薬品の安定性を効率的に評価するための手法開発を目標とし、NMRを用いて局所の分子運動性と安定性が関連することを明らかにした。

湿式粉碎法により生成されるナノ微粒子の分散安定性に及ぼす水溶性高分子の影響を検討し、高分子の立体障害が影響していることを明らかにした。

13C-NMRによって、混合物中に5から10%存在する成分の結晶状態を評価できることを明らかにした。

モデル薬物としてスルファチアゾールを選定し、異なる多形が選択的に調製できる条件を確立した。室温におけるI型からII型への転移は、湿度と相関することを明らかにした。

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製剤の表面修飾の評価手法に関して研究を行い、ナノ粒子を分子量の異なるPEGで修飾しその粒子径を動的光散乱法で測定したところ、粒子径がPEG分子量と相関していることを明らかとした。ブロック共重合体ポリマーの排出に関しては、トランスポータの関与が示唆された。さらにブロック共重合体ポリマーミセルの細胞内動態経路についても詳細に検討した。また、in vivoイメージング装置を用いて、粒子サイズや表面修飾のためのPEG分子量と体内動態の変化について体内分布を測定した（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

リポソームとそのキャリア成分の細胞内取り込み及び細胞内移行を解析するために共焦点顕微鏡等を用いた手法を開発した。高分子ミセル製剤の評価に当たっての留意点及び評価試験法のまとめを開始した。欧州医薬品庁においてナノメディシンの規制に関わる議論を行った（厚生労働科学研究費補助金／特別研究事業）。

標的指向性付与のために抗体を結合したリポソーム（イムノリポソーム）について、リポソームへの抗体結合手法を検討した。また、細胞内への導入効率を解析す

る手法を検討し脂質の蛍光標識と共焦点顕微鏡の利用により可能であることが示唆された（保健医療分野における基礎研究推進事業）。

7. 医薬品の品質保証に関する研究

医薬品の品質保証に関する研究に関しては以下の研究を実施した。（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

溶出試験のメカニカルキャリブレーション案を国内溶出試験機器メーカーの意見を取り込んで、改訂した。さらに、USP標準錠剤の我が国での活用可能性を検証する目的で、標準錠剤を用いる溶出試験器性能試験の共同検定を行った。

ICHQ-トリオの実践に関しては、これまでに行った『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日米欧で開催されたICH教育研修会からのフィードバック、ならびにICHの実践導入部会からの成果を基に国内実践を効果的に行うための、より具体的な指針作成などを行った。『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日本開催ICH教育研修会からのフィードバックを基に、主に国内向けの調査、広報活動を行った（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）。

赤外領域の電磁波を用いて、製錠工程における主薬成分の分子レベルでの変化を振動分光学的に解析した。モデル製造工程において主薬成分が疑似結晶多形への変換した事例を分光学的に観察することができた。また、NIR分光器のIn-line高速透過含量測定に向けた導入アプローチを検討した。

国内外のGMPガイドラインの内容を比較検討し、国際整合化に必要な修正点を把握した後、具体的なガイドライン案の作成を検討した。

GMP査察手法等の国際整合性確保に関し、以下の研究を実施した。日本の査察システムの国際基準へのレベルアップを達成するためには、調査権者の間に何らかの調整・連携機能が必要となる。このための、常任の連携組織の具体的な機能を、海外の類似団体の聞き取り調査を行った。また、GMP 査察のための試験検査機関の品質マニュアルの構築、共通の手順書について検討を行った（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）。

ICHの研修会からの議論を参考にしながら、管理戦略の事例に基づくICHのQトリオの概念に基づき、管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究、及びリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための妥当な試料数と判定基準（LargeN）について検討した。また、近赤外

スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究について実験結果に基づく考察を行い、バリデーションのライフサイクルについて、管理戦略の変遷・管理と関連づけて考察した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

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）の金属不純物ガイドラインの実施作業部会（Q3D）の活動に参加し、プレステップ2ガイドラインを作成し、ICH関連者のコメントを求めて改訂作業を進めた（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

管理戦略（control strategy）、Critical / Non-critical、申請資料の程度（内容と量）、QbD下におけるモデル化の役割、デザインスペース、プロセスバリデーション／プロセスベリフィケーションの6つのテーマについてpoints to considerを作成した（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

概要

新有効成分含有医薬品全体に占めるバイオ医薬品の割合は年々増加しており、国際一般名リストに登録されるバイオ医薬品の割合も2000年の23%から2011年には33%に伸びている。その一方で、この数年間に日本から生まれた新規バイオ医薬品は2製品にとどまっており、日本におけるバイオ医薬品開発の活性化が望まれている。生物薬品部は、バイオ医薬品／生物起源由来医薬品の品質・有効性・安全性評価に関する生物化学的研究を行うことにより、バイオ医薬品開発を含むライフイノベーションをレギュラトリーサイエンスの立場から支援・推進している。

平成23年度は、新規なバイオ医薬品の開発と承認審査業務の迅速化に資する研究として、抗体医薬品等の試験的製造、構造・物理化学的性質、生物活性、不純物、感染性因子（プリオン・ウイルス等）及び免疫原性評価技術の開発と標準化を行った。また、国際的に関心が高まっているバイオ後続品の品質評価に関する研究、及び平成20年の有害事象発生から継続しているヘパリン製剤の品質・安全性確保に関する研究を実施した。さらに、革新的医薬品開発支援に資する研究として、トランスジ

ェニック植物・昆虫由来タンパク質医薬品、及び高度改変タンパク質医薬品等の品質・安全性評価、細胞組織加工医薬品等のウイルス安全性評価に関する研究、並びに先端医療開発特区（スーパー特区）における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究を実施した。

これらの研究活動を通して得られた知見をもとに、医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス、バイオアナリシス分析法バリデーションガイドライン、抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス、日局各条へパリン試験法、参考情報ペプチドマッピング、糖鎖（中性オリゴ糖）試験法、及び生物活性（表面プラズモン共鳴）試験法等の策定に係わった。また、薬事・食品衛生審議会、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における日局改正及び審査業務等に協力した。

人事面では、平成23年4月30日付けで短時間勤務非常勤職員の豊田叔江氏が退職した。平成23年7月1日付けで西村和子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。平成23年8月1日付けで遠藤素子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第52回及び第53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23年4月13日、平成23年11月19日）に出席した。新見伸吾室長は、1st Immunogenicity・Determinates and Correlates Conference（米国・プロビデンス：平成23年5月9～11日）及びImmunogenicity Summit 2011（米国・ベセスダ：平成23年11月16～18日）に参加した。石井明子室長と原園景主任研究官は、米国薬局方主催バイオ医薬品の品質に関するワークショップ（米国・シアトル：平成23年10月3～6日）に参加した。橋井則貴室長及び栗林亮佑研究員は、薬剤学・生物薬剤学・製剤工学に関する第8回世界会議（トルコ・イスタンブール：平成24年3月19～24日）に参加した。

業務成績

1. 日局医薬品各条へパリンナトリウム等の規格及び試験法の策定に関する研究

日局医薬品各条へパリンナトリウム及びへパリンカルシウムの抗IIa、抗Xa活性試験法原案、並びにへパリンナトリウム及びへパリンカルシウムの純度試験－タンパク質、及び同核酸、へパリンナトリウムの基原、へパリンナトリウム注射液の基原及び純度試験－タンパク質のパブリックコメント案を策定した。

昨年度に引き続き、純度試験違反品として自主回収されたへパリンナトリウム原薬に混入している不純物の同定を行った。

2. WHO/NIBSC低分子量ヘパリンナトリウム国際標準品共同検定への参加

低分子量ヘパリンナトリウム国際標準品共同検定に参加し、抗IIa活性及び抗Xa活性の測定結果を報告した。

3. 国立保健科学院特別課程薬事衛生管理コースへの協力

川崎部長は、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。

4. 国際協力

石井室長は、国際厚生事業団（JICWELS）の平成23年度薬事行政官研修に協力して、アジア諸国の薬事行政官を対象に、生物薬品部の研究業務の紹介とバイオ医薬品の品質評価に関する研修を行った。また、川崎部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正及び標準品更新作業に協力した。

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9回学術集会を「日本が抱えているバイオ医薬品の懸案」をテーマに開催した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

第十六改正各条バソプレシン注射液の純度試験を現行の動物を用いた試験からHPLCを用いた試験に移行させるため、LC/MSを用いて合成バソプレシン製剤の不純物プロファイリングを行い、不純物として、酸化体及び分子間S-S結合形成物を見出した。また、バソプレシン純度試験に求められる要件を明らかにした。

2) バイオ後続品の品質評価等に関する研究

本邦では後発品の扱いとなっている低分子量ヘパリンを含め、バイオ後続品の評価に関する欧米規制当局の考え方を調査した。バイオ後続品の評価においては、同等性／同質性評価における品質比較試験の充実、構造活性相関情報の蓄積、安全性予測法の開発が重要であることを考察した。

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法及びプリオン除去工程評価に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

異常型プリオンの特異的検出法開発の一環として、

電気泳動ゲルから微量糖タンパク質を高収率で回収する方法について検討を行い、Cy5標識した糖タンパク質を電気泳動後、固定せずに2-プロパノール水溶液で抽出する方法が有用であることを見出した。

4) 抗体医薬品の製造方法、品質特性解析法及び試験法の開発（政策創薬総合研究事業）

① 9機関共同で抗体医薬品の糖鎖試験法としての逆相及び親水性相互作用HPLC、HPLC/PAD、キャピラリー電気泳動並びに質量分析などの特徴、課題並びに留意すべき事項を明らかにし、標準的試験法を策定した。

② 表面プラズモン共鳴法を用いた抗体医薬品の結合性試験について、FcRn結合親和性をモデルとして分析手順を作成し、多機関共同検定により、標準的試験法としての適用可能性を確認した。

③ 動的光散乱法はSEC法では検出できない粒子径約1800nmの抗体医薬品の凝集体を単量体に比べて100倍以上高い感度で測定できることが確認され、高分子量の凝集体検出を目的とした抗体医薬品の工程内管理試験法及び規格試験法として有用であることが示唆された。

5) 細胞応答を指標とした医薬品の特性解析及び活性評価法に関する研究（政策創薬総合研究事業）

① ペプチドを基質としたインビトロキナーゼアッセイで活性未知の新規化合物のキナーゼ阻害効果を解析した結果、新規化合物はその類縁化合物に比べ高い阻害活性を有することを見出した。

② 抗腫瘍効果を有する生薬抽出物について、ヒト肝癌由来HuH-7細胞のmiRNA発現に対する影響を解析した結果、抗腫瘍効果への関与が示唆される6種のmiRNAの発現亢進が見出され、新たな評価法開発への糸口となった。

6) 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（厚生労働科学研究費補助金）

① 抗体医薬品の生物活性評価系におけるフローサイトメトリーを用いたCell-based binding assay及び、Bridging Assayの有用性を明らかにした。

② 製造方法及び基原が異なる3種類のIFN- β 製剤の力価測定法として、A549細胞を用いた導入レポーター遺伝子の発現促進を指標とした試験法について検討した。その結果、3種類のIFN- β 製剤により表示単位に依存してほぼ同程度遺伝子発現が促進され、本法が力価測定法として有用であることが示唆された。

③ バイオ医薬品のQbDケーススタディを実施するためのモデル系としてトラスツズマブの実験的製造系を構築し、目的とする構造と活性を有することを確

認した。

- ④ 遺伝子治療のFirst-in-Human で求められているウイルスベクターのデータを調査し、遺伝子治療臨床研究指針の改定で盛り込むべき品質要件を明らかにした。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

- 1) バイオ医薬品のバイオアナリシス分析法バリデーションに関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

バイオアナリシス分析法バリデーションガイドランス策定をめざして、欧米のガイドランス等の比較検討と日本のガイドランスの方向性の確認を行った。

- 2) 抗体医薬品によるインフュージョン反応の発現メカニズム解析と予測系の構築 (科学研究費補助金 (文部科学省))

インフュージョン反応の発現への関与が考えられるFcγRIIaの遺伝子多型が受容体機能に及ぼす影響を明らかにした。ヒト末梢血単核球を用いた、抗体医薬品によるサイトカイン放出測定系を構築した。

- 3) 抗体医薬品の構造特性・機能及び免疫原性と新規Fc受容体DC-SIGNの関連に関する研究 (科学研究費補助金 (文部科学省))

DC-SIGN安定発現細胞株を樹立し、Cell-based binding assay系を構築した。また、免疫グロブリン製剤からシアル酸結合性レクチン吸着画分を精製し、DC-SIGN結合性を評価した。

- 4) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

昨年に引き続き、治験対象医薬品ヒト初回投与試験安全性確保のための品質要件を明らかにした。

- 5) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究

培養肝細胞においてグルココルチコイド依存的な特異的遺伝子のmRNAレベルの増加に対して抑制的に作用するプロテアソームの阻害剤は、グルココルチコイド受容体のグルココルチコイド応答配列に対する結合を阻害しないことを明らかにした。

- 6) タンパク質医薬品の免疫原性に関する研究

タンパク質医薬品の免疫原性が安全性に及ぼす共通な影響はI及びIII型アレルギーであり、通常対処可能であるため低リスクと評価されることを明らかにした。一方、他の内在性タンパク質により機能が補完されない自己免疫疾患を伴う内在性タンパク質の自己欠損症候群は高リスクと評価され、サンプリングの頻度を多くすると共に結合抗体試験だけでなく中和抗体試験で抗体の評価を行なう必要があることを明らかにした。

- 7) 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 (科学研究費補助金 (文部科学省))

蛍光共鳴エネルギー遷移型の標識体を用いて*in vivo*での動態解析を行い、新生児Fc受容体 (FcRn) 結合親和性が体内動態に与える影響を明らかにした。

3. 高分子生理活性医薬品の品質に関する研究

- 1) ヘパリン医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究 (医薬品審査等業務庁費)

① 日局ヘパリンカルシウム各条純度試験ータンパク質のパブリックコメント案を策定した。

② 日局ヘパリンカルシウム各条純度試験ー核酸のパブリックコメント案を策定した。

③ 日局ヘパリンナトリウム各条純度試験ータンパク質のパブリックコメント案を策定した。

④ 日局ヘパリンナトリウム各条純度試験ー核酸のパブリックコメント案を策定した。

⑤ 日局ヘパリンナトリウム各条基原のパブリックコメント案を策定した。

⑥ 日局ヘパリンナトリウム注射液各条基原のパブリックコメント案を策定した。

⑦ 日局ヘパリンナトリウム各条のエンドトキシン試験策定に向けて、比濁法及び比色法の試験条件の最適化を行った。

⑧ 日局ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム各条の抗IIa活性試験法の原案を作成し、ヘパリン製造販売企業との共同研究により、局方試験法としての適用可能を検証した。

⑨ 日局ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム各条の抗Xa活性試験法の原案を作成し、ヘパリン製造販売企業との共同研究により、局方試験法としての適用可能を検証した。

⑩ 日局ヘパリンナトリウム各条試験法として作成した抗IIa活性試験法、及び、抗Xa活性試験法が、ヘパリンナトリウム注射液に含まれる代表的な添加剤の存在下でも適用可能であることを確認した。

⑪ 日局ヘパリンナトリウム各条抗IIa試験、及び、抗Xa活性試験における試験成立の判定にequivalence testが有用であること明らかにした。

⑫ 低分子量ヘパリンナトリウム国際標準品の共同検定に参加し、抗IIa活性及び抗Xa活性の測定結果を報告した。

⑬ 昨年度に引き続き、国内ヘパリンナトリウム製造販売業者により自主回収されたヘパリンナトリウム原薬に含まれる未知物質について構造解析を行い、N-アセチル化の程度が低い多硫酸化コンドロイチン硫酸であることを明らかにした。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) 新世代ポストゲノム創薬による革新的医薬品の品質・安全性評価技術の構築

タバコBY2細胞を用いた組換えタンパク質発現系を構築し、TNFR-Fc融合タンパク質を発現・精製した。精製タンパク質が動物培養細胞を用いて生産されたタンパク質と同等のTNF α 結合能を有することを明らかにした。

2) 血液製剤への核酸増幅検査(NAT)の実施及びその精度管理に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

血液製剤のNATガイドラインの海外動向について調査研究を行い、NATの技術的進歩により対象ウイルスや感度要件などが変わりつつあることを明らかにした。

3) 抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究(保健医療分野における基礎研究推進事業)

① HDX/MS及びペプシン消化法を組み合わせた手法による抗体の高次構造解析法の最適化を行った。

② 抗体医薬品のADCC活性を迅速かつ簡便に測定可能なレポーターアッセイ系を構築した。また、抗体リサイクリング能の*in vitro*評価法確立のため、非標識及び標識抗体を用いた方法について、条件の最適化を行った。

4) スーパー特区における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究(科学技術戦略推進費)

スーパー特区採択課題者からの薬事相談、並びに分野別意見交換会を通じて、革新的医薬品・医療機器の治験・承認申請における課題を抽出した。

5) 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

① タンパク質の変性を認識する蛍光色素を用いたthermal shift assayによる熱安定性評価法の有用性を確認した。

② 抗体に薬物をカップリングさせて製造する抗体薬物複合体の場合、抗体に対して過剰なモル比の薬物を用いると不溶物が形成される可能性があることを明らかにした。

6) 再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな指標に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

再生医療製品の安全性を脅かすと考えられたウイルスXMRVは、細胞や試薬の汚染が原因によるものであることがわかった。そこでXMRVをモデルウイルスとして使うための基礎的検討を終えた。

7) 間葉系幹細胞の糖鎖を指標とした同源性/同質性評価法の開発(科学研究費補助金(文部科学省))

LC/MS及び多変量解析により、ヒト間葉系幹細胞の骨、軟骨及び神経様分化誘導初期の細胞に特徴的な糖鎖を見出した。

8) 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(科学研究費補助金(文部科学省))

細胞周期の同調化による解析を行い、大腸癌細胞に特異的に含まれる抗シアリルルイスx抗体に反応性を示す成分の発現レベルは、DNA合成期からG2期にかけて亢進することを見出した。

9) 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(厚生労働科学研究費補助金)

① 血液製剤の安全性確保のためのNATガイドライン改定に向けたウイルスサブタイプパネルの適用に関する検討を行った。

② 光増感剤及び光照射により血液凝固第Ⅷ因子に生じるメチオニンの酸化をペプチドマップ法により分析した。アミノ酸配列90%以上を確認し、複数の酸化部位を特定することができた。しかし、対照においても酸化が認められることから、分析操作中に生じる酸化を十分に抑制できる手法の必要性が示唆された。

③ 輸血用血液製剤の病原体不活化処理時に生じうるIgGの酸化がFc γ 受容体を介した生物活性の発揮に及ぼす影響について明らかにした。

④ ウイルス不活化能の評価法を開発するため、非エンベロープウイルスであるカリシウイルスの性質を調べた。このウイルスは、サル細胞への感染性が高いが、ヒト細胞には種の壁があり、感染しないことがわかった。

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23年度で最も特筆すべきことは、合成カンナビノイド類やカチノン類を植物乾燥体に塗していわゆる脱法(違法)ハーブとして販売する店舗の社会的な広がりであり、完全な因果関係は明確ではないものの、使用者の死亡例が複数例報告されるようになった。生薬部では、第3室を中心として最大限の努力を持って、このような社会的事象に対応しており、厚生労働科学研究費、移替え経費等で年300件を超える実態調査を実施し、世界で初めて同定したAPINACA (*N*-adamantyl-1-pentylindazole-3-carboxamide)を始め、添加される化合物の同定、確保、分析法の確立を継続的に実施している。さらに、積極的な情報収集と、分析法講習会の実施など、国の監視指導麻薬対策行政に積極的に協力している。また、地方衛生研究所や麻薬取締部等外部機関で構造が未同定であった化合物の構造決定を特別行政試験として受け入れており、昨年度は42製品について分析を実施している。さらに、平成23年9月20日に指定化合物として指定された9物質の指定及び、別の新規9物質(平成24年4月18日に指定薬物部会審議)の指定準備にも当部の多大な貢献がある。

第2室関連では、平成13年より、生薬部で検討、対応してきた一般用漢方処方承認基準の改正に関しては、平成23年4月15日に、医薬食品局審査管理課長通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」が発出され新規27処方が追加された。さらに、平成23年度中に最終30余処方の追加について検討が行われ、12月16日に一般用漢方処方検討会が開催され、平成24年4月9日から5月8日までにさらに新規追加31処方についてのパブリックコメントの募集が実施されている。さらに、平成22年度より実施された一般用医薬品生薬製剤のリスク分類の見直しに関する指定研究は、本年度最終年度となり、生薬及び動植物成分並びに漢方製剤に関する検討が終了し、安全対策調査会ワーキンググループ、同調査会、同部会での審議を経て、平成23年9月30日及び平成23年12月26日に「一般用医薬品の区分リストの変更について」通知及び「一般用医薬品の区分リストの変更について」追加通知が発出された。

日本薬局方関連では、第16改正日本薬局方第一追補以降第17局を目指す審議が活発に行われている。また、本年度は、第16局の英語版作成に全面的に協力した。さらに、23年振りとなる日本薬局方外生薬規格の大改訂に向けて、ワーキンググループ会議及び検討会が開催され、第1室を中心として準備が進んでいる。さらに、東日本大震災に関連して漢方生薬製剤に用いる原料生薬の放射性物質検査方法のガイドライン作りにも協力した。

生薬部では、所掌にないが、国立医薬品食品衛生研究所のミッションのひとつと考え「科学的な知見に基づく

食薬区分」に関し厚生労働科学研究等で対応している。平成23年度は、3年振りに医薬食品局長より「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」(薬食発0123第3号、平成24年1月23日)が発出されたが、本発出に対して、監視指導・麻薬対策課に全面的に協力した。また、昨年度報告した、ED治療薬類似物質であるメチソシルデナフィル(アイルデナフィル)が化学修飾された構造を持つ新規化合物について、有機化学部との協力で構造決定を行い、オランダらのグループの構造を訂正し、mutaprodenafilと命名した。

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22年11月17、18日ベトナム・ハノイで開催されたStanding Committee Meetingに参加した(合田)。合田は、また、同年12月6~8日に香港で開催された香港生薬標準第6回国際助言委員会に参加するとともに、同年12月10~12日にマレーシア・クアラルンプールで開催されたアジア薬科学会議2011に基調講演を行うために出張した。さらに、JICA必須医薬品製造管理研修GMPコースで講義を行った。袴塚は、平成23年4月1~4日に香港で開催されたICD-11における伝統医薬国際分類について議論するWHO International Classification of Traditional Medicine Annual Network Meeting 2011に参加した。さらに、同年5月2~4日にオランダ・ハーグで開催された国際標準化機構(ISO)で中国伝統医学(仮称)の国際標準化をめざすISO TC249 Plenary Meeting及び同年12月12、13日に中国・北京で開催されたISO TC249 Working Group 1 Meeting、同年5月23~27日にフィンランド・クオピオで開催されたISOでの伝統医学の医療情報の国際標準化を目指すISO TC215 Plenary Meeting及び同年10月18~21日に米国・シカゴで開催されたISO TC215 Plenary Meetingに参加した。また、同年6月23~25日にイタリア・ミラノで開催されたWHO Working Group Meeting on Interaction of Herbal Medicines with Other Medicinesに参加した。花尻は、平成23年5月10~14日にポルトガル・リスボンで開催されたEUの機関であるEMCDDA主催のThe First International Multidisciplinary Forum on New Drugsに参加し、世界的に問題となっている違法ドラッグについて発表及び討論を行った。花尻及び内山は、平成23年9月25日~10月2日に米国・サンフランシスコで開催されたThe 2011 joint SOFT-TIAFT International Conference(国際法中毒学会)に参加し研究発表を行った。また、花尻は、平成24年3月10~15日に、ハンガリー・ブタペストで開催されたThe First International Conference on Novel Psychoactive Substances(NPS)に出席し、日本の違法ドラッグ流通と規制の現状について発

表・討論を行った。

学会関連では、当部が責任機関として平成23年5月19、20日に東京ビッグサイトで日本食品化学学会第17回総会・学術大会を開催した。また、合田は、第4回食品薬学シンポジウム（10月28、29日）の実行委員を務めた。

平成23年度の人事面の移動は以下の通りである。平成24年1月31日で、休職中であった江崎勝司主任研究官が退職した。平成24年2月13日付けで、桑田幸恵博士が任期付研究員として採用された。

なお、平成24年2月に袴塚室長が、イスクラ厚生事業団より、「生薬の有効性・安全性及び品質確保に関する研究」で第36回漢方研究イスクラ奨励賞を受賞した。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 日本薬局方外生薬規格の改訂準備作業を行い、新規収載候補品目の選定と記載内容の検討及び既収載品目の改訂検討を行った。
2. ケイヒを含む漢方処方製剤20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。
3. 47都道府県の協力の下買い上げを行った健康食品及び無承認無許可医薬品における成分分析を実施した。いわゆる「違法ドラッグ」製品では、76製品について、指定薬物68化合物1植物を含む代表的な違法ドラッグ成分及び構造類似麻薬成分を分析対象として成分分析を行った結果、70製品から分析対象化合物を検出した。そのうち、平成23年5月より指定薬物として規制されたJWH-122を2製品、平成23年10月より指定薬物として規制されたJWH-203を6製品、AM-2201を5製品及びAM-694を1製品から検出した（のべ数）。また、さらにそのうち4製品から向精神薬Pyrovaleroneを検出した。強壮効果を標榜する製品（強壮用製品）では、145製品（ロット別163製品、重複18製品）について、20化合物を分析対象として分析を行った結果2製品より対象物が検出された。また、痩身効果を標榜する製品（痩身用製品）では、114製品（2検体入2品目、3検体入2品目、内ロット違い1、4検体入1品目、6検体入1品目）について5化合物を対象に分析を行った結果、何れの製品からも分析対象物は検出されなかった。別に、ネットを通じて厚生労働省が買い上げた同様の製品について分析を実施した結果、強壮用製品では60製品中53製品で対象化合物が検出された。また、痩身用製品では、12製品中5製品で対象化合物が検出された。以上の結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. あへん（国産あへん8件、輸入あへん107件、計115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。

5. 鑑識用標準品として94化合物を管理し、平成23年度はのべ15化合物を全国の鑑識機関に交付した。
6. LC-PDA-MSを用いた新規シルデナフィル類似構造化合物ムタプロデナフィル（酸性条件下でメチソシルデナフィルを生成するED治療薬類似構造化合物）の迅速分析法を確立した。
7. 違法ドラッグの分析法等の調査に係わり、違法ドラッグの分析用標品として平成23年度新規指定薬物ALEPH-4塩酸塩、5-MeO-EPT塩酸塩、3-フルオロメトカチノン塩酸塩、4-メトキシメトカチノン塩酸塩、4-フルオロメトカチノン塩酸塩、ナフィロン塩酸塩、4-メチルエトカチノン塩酸塩、JWH-251、JWH-015、JWH-122、JWH-081、JWH-200、JWH-019、JWH-203、JWH-210、AM-694、AM-2201、RCS-4の計18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、TOFMS、GC-MS、LC-PDA-MS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68化合物1植物を管理し、平成23年度はのべ91化合物を全国の分析機関に交付した。
8. 平成23年度新規指定薬物ALEPH-4塩酸塩、5-MeO-EPT塩酸塩、3-フルオロメトカチノン塩酸塩、4-メトキシメトカチノン塩酸塩、4-フルオロメトカチノン塩酸塩、ナフィロン塩酸塩、4-メチルエトカチノン塩酸塩、JWH-251、JWH-015、JWH-122、JWH-081、JWH-200、JWH-019、JWH-203、JWH-210、AM-694、AM-2201、RCS-4の計18化合物について、GC-MS及びLC-MSによる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（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知平成23年5月10日薬食監麻発0510第5号及び平成23年10月14日薬食監麻発1014第3号「指定薬物の測定結果等について」）。
9. 指定薬物に指定されている未収載カチノン誘導体7化合物（エトカチノン、4-メチルメトカチノン、4-メチルエトカチノン、4-メトキシメトカチノン、3-フルオロメトカチノン、4-フルオロメトカチノン、ナフィロン）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。
10. 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23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23年8月及び平成24年4月に開催された薬事・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。

11. 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、平成24年1月27日に45都道府県55名の担当者を対象として、平成23年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
12. 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課を通して正式な依頼を受け、地方衛生研究所及び地方厚生局麻薬取締部等の公的分析機関から送付された未同定違法ドラッグ成分を含む違法ドラッグ製品について、平成23年度は14件42製品の含有成分分析を実施し、同課に結果を報告した。
13. 地方衛生研究所等に対し、分析用標品（フェンフルラミン、*N*-ニトロソフェンフルラミン、シブトラミン、オリスタット、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ホンデナフィル、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、アミノタダラフィル）の配布（のべ250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。
14. 専ら医薬品に関する情報収集（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）に協力した。
15. 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。
16. 国際協力事業団必須医薬品製造管理研修、保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース研修に対応した。
17. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、動物用医薬品の承認審査、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）及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、丸山）。
18. 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. 漢方処方の方局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第16改正日本薬局方追補及び17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年度に実施した一般用漢方製剤防風通聖散の使用実態調査に関し、データを詳細に解析し、証を勘案した事前問診の徹底により、副作用の発現は極めて低く抑えられることを明らかにした。

3. 生薬製剤のリスク分類に関する指定研究「一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究」を実施した。
4. 薬局方において生薬等の成分含量測定用に用いられる試薬14化合物について、実際にqNMRを測定し、各生薬について定量の指標とすべきシグナルについて検討した。
5. 新規に局方収載された鉱物生薬カッセキについて、X線粉末回折及び味認識用脂質膜センサを用い識別に関する研究を実施した。
6. 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として、平成20年度に報告した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）」を基に、平成23年薬食審査発0415第1号通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」の発出に向けた整理、取りまとめ等を行い、新規27処方の承認基準収載に結び付けた。また、さらなる新規処方の追加収載について準備を行い、31処方について収載原案等をまとめた。
7. 附子理中湯がマウスマクロファージ様細胞における抗炎症性サイトカインIL-10の発現を促進することを見出し、その構成生薬のうち、乾姜の寄与が大きいことを明らかにした。また、大黄甘草湯、黄連解毒湯等の大黄あるいは黄連配合漢方処方に食中毒原因菌であるウェルシュ菌の増殖を抑制する活性を見出した。
8. 第16改正日本薬局方収載の漢方処方22品目及びその構成生薬について、水煎出液の凍結乾燥エキスの収量を測定し、エキス収量（収率）が局方における新たな品質評価指標として有用であることを示した。
9. 小青竜湯について、その指標成分であるエフェドリン及びプソイドエフェドリンの血中濃度推移を検討し、製剤と湯剤の同等性について検討を行った。
10. 葛根湯について、プエラリン、ダイゼイン、リクイリチン及びペオニフロリンの血中濃度推移を検討し、製剤と湯剤の同等性について検討を行った。
11. 葛根湯について、指標成分量に対する湯剤の調製に使用する生薬の切度の影響について検討を行った。
12. 生薬の品質確保に関する研究として、日本薬局方に収載された漢方エキスのうち、小青竜湯、加味逍遙散、八味地黄丸、葛根湯及び黄連解毒湯を対象にその原料生薬についてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
13. 生薬の国際調和に関する研究として、ハノイで開催された第9回FHH Standing Committee会議に参加するとともに、Sub-Committee Iの活動を行った。
14. メタボローム解析を利用した芍薬甘草湯の規格化を目指し、その構成生薬であるシャクヤク及びカンゾウの遺伝子型を確認するとともに、¹H-NMR スペクトル

- データを用いたシャクヤクのメタボローム解析により、成分パターン分類を行った。
15. 依頼のあった新規な植物由来物質8品目、化学物質3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。
 16. 地方衛生研究所より問い合わせを受けた強壯を標榜する「いわゆる健康食品」に含まれていた不明成分について、LC-PDA-MS分析を行い、同成分をシルデナフィルと同定した。さらに、各種分析を行い、これらの検体には、他成分が含まれている可能性は低いことを示した。また、別な地方衛生研究所より依頼を受けた物質についてはmagnoflorineと同定した。
 17. 分子式 $C_{27}H_{35}N_9O_5S_2$ を示し、酸性条件下でメチンシルデナフィルを生成するED治療薬類似構造化合物の構造決定を行い、mutaprodifenafilと命名した。
 18. アユルヴェーダ生薬であるシャタバリ (*Asparagus racemosus*) を原料とする健康食品について、遺伝子解析による基原種の確認を行うとともに、LC-MSによるアルカロイド分析を行った。その結果、シャタバリにはアルカロイドasparagamine Aが含まれないことが明らかとなり、同植物からのasparagamine Aの単離は、*Stemona*属植物を誤同定したことによるものである可能性が高いことを示した。
 19. *Stemona*属植物を特異的に検出するARMS-PCR法を構築し、本方法がシャタバリ製品中の*Stemona*属植物の有無について簡易的に調査を行う手法として有用であることを確認した。
 20. ロバ由来と規定されている生薬アキョウの基原動物種鑑別法として、cytochrome *b* 領域の塩基配列の違いを利用したロバ、ウマ、ウシ、ブタを特異的に検出するPCR条件を確立し、本方法がアキョウの鑑別法として有用であることを示した。
 21. 麻薬成分N-OH-MDMA及びN-OH-MDAのアルカリ条件下での分解メカニズムの解明を目的として、低温条件下でESR測定を行い、両化合物の反応中間体ラジカル種を同定した。
 22. 合成カンナビノイドJWH-018(指定薬物)に着目し、薬物投与ラット尿及び毛髪試料中に排泄される未変化体及び代謝物量について検討を行った。
 23. 大麻においてrDNA IGS内の単純反復配列を利用したPCR法による種内変異の分析法の1つを確立した。
 24. 大麻DNA上のtetrahydrocannabinolic acid synthase遺伝子の塩基配列について詳細に調査した。
 25. 植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ)15製品について*matK*, *rbcL*領域のDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った。
 26. イネ科クサヨシ (*Phalaris arundinacea*) 全草中のDMT及び5-MeO-DMT含量の季節変動調査をGC-MSを用いて行った。
 27. *Coryphantha*属サボテンの*rp116* intron及び*matK*領域のDNA塩基配列調査を行うとともにGC-MSを用いた成分分析を実施した。
 28. 平成23年度に買い上げたカンナビノイド様作用を標榜した違法ドラッグ322製品についてGC-MS, LC-MS及びNMR分析を行った。その結果、製品中から新規合成カンナビノイドとしてAPICA及びAPINACAの2化合物を同定し、新規流通合成カンナビノイドとして、AM-1248, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-hydroxypentyl)-JWH-122, (4-methylnaphthyl)-AM-2201 (MAM-2201), JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog及びAM2232の13化合物を同定した。
 29. 平成23年度に買い上げた違法ドラッグ製品(カンナビノイド様作用を標榜した製品以外)についてGC-MS, LC-MS及びNMR分析を行った。分析の結果、新規流通違法ドラッグ成分として以下の13化合物を同定した(α -PVP, α -PBP, NEB, 3,4-dimethylmethcathinone, *N*-methylmethedrone, 4-methyl-*N*-methylbuphedrone, 4-methylbuphedrone (以上興奮性麻薬カチノン誘導体), 2-diphenylmethylpyrrolidine, dimethocaine, methoxetamine, methiopropamine, 1,4-dibenzylpiperazine, 4-OH-DET)。さらに、製品より麻薬methylone及び α -methyltryptamine (AMT), 向精神薬 pyrovalerone, 指定薬物 5-MeO-DALT, PMMA, 局所麻酔薬procaineが他の違法ドラッグ成分と共に検出された。
 30. 新規流通違法ドラッグ成分である合成カンナビノイド5種, cannabipiperidiethanone, RCS-4, APICA, APINACA及びAB-001について、カンナビノイド受容体に対する結合親和性を明らかにするために、トレーサーとレセプターの結合を50%阻害する濃度(IC50値)を算出した。
 31. 過去3年間に試買した違法ドラッグ製品688製品から検出された化合物について、流通化合物の流行の推移を取りまとめ、指定薬物規制化前後の検出数を比較検討し、指定薬物指定の効果及びさらに麻薬として規制すべき化合物について考察を行った。
 32. 麻薬ketamineをポジティブコントロールとしketamine及びその誘導体methoxetamineをラットの腹腔内に投与、脳波及び自発運動量の変化について検討を行った。その結果、methoxetamineは興奮作用を有することが示された。また、methoxetamineでは、自発運動量に対する作用と脳波に対する作用の発現時間にある程度の相関が認められたが、ketamineでは相関がなかった。

(以上厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業、健康安全確保研究費)

33. 独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターを拠点とした薬用植物の総合情報データベース構築の基盤整備として、5種の生薬の凍結乾燥エキス収量を測定し、当該データベースに情報を供給した。

34. 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、市場に流通するトウキ及びサンシシの遺伝子情報を解析した。

35. 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、ケイヒ及びシヤクヤクに含まれる成分について、LC-MS/MS分析を行い、これらの化学情報の集積を行った。

(以上厚生労働科学研究費・創薬基盤推進研究事業)

36. ICD改訂に伴う東アジア伝統医学のICD-11収載に対応し、「WHO伝統医学の国際分類に関する会議」において、薬物治療に関する分類作業に参画し、日中韓三国の伝統薬の比較研究を進めた。

37. ISO TC249 (中国伝統医学 (仮題) 標準化作業部会) における東アジア伝統医学の品質及び安全性確保に資する国際標準の作成作業に参画し、GMPの考え方を加味した生薬及び処方国際標準案の作成に寄与した。さらに、ISO TC215 (医療情報標準化作業部会) における天然物医薬品の基原及び分類に関する概念構造の構築作業に参画し、生薬の基原及び分類に関する概念構造を整理し、国際生薬辞典作成の枠組みとなり得る国際標準案の作成に寄与した。

(以上厚生労働科学研究費・地域医療基盤開発推進研究事業)

38. 日本薬局方収載候補生薬であるシングについて、その基原植物を確認するため、甘粛省で採集された *Hedysarum polybotrys* 標準植物試料及びシング市場品について、核 DNA の LEAFY 遺伝子の 2nd intron 領域の塩基配列解析を行った。

39. 西洋ハーブの一般用医薬品としての承認に要求される品質規格について検討するため、我が国で健康食品として、また、欧州で医薬品として流通するブラックコホシュを入手し、LC-MS/MSによる詳細な成分分析を行い、医薬品と異なる成分パターンを示す、あるいはほとんど何も成分を含まない健康食品の流通を見出した。

40. 欧州において医薬品として流通するベリー類及びその近縁植物のゲノム遺伝子塩基配列について解析し、PCR-RFLPによる遺伝子鑑定法を確立した。

41. 生薬製剤承認基準案策定のための基盤整備として、局方医薬品承認申請の手引の見直しのため新規収載、

あるいは新規効能効果の追加を支持するエビデンスの収集を行い、データ集を作成した。

(以上厚生労働科学研究費・政策創薬総合研究事業)

42. 当帰芍薬散のklotho欠損動物に対する影響を調べた。また、当帰芍薬散中の茯苓由来成分について HPLC/ダイオードアレイ/MSを用いて分析を行った。

(以上文部科学省科学研究費)

43. 16局追補新規収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

遺伝子細胞医薬部

部長 佐藤陽治
前部長 鈴木和博

概要

平成22年6月に閣議決定された新成長戦略では、「ライフイノベーションによる健康大国戦略」を7つの戦略分野の一つと位置づけ、医療イノベーション (医薬品・医療機器や再生医療をはじめとする最先端の医療技術の実用化等) を促進し、国際競争力の高い関連産業を育成するとともに、その成果を国民の医療・健康水準の向上に反映させることを目指している。このため、平成22年11月に開催された「新成長戦略実現会議」において、官房長官を議長とする「医療イノベーション会議」の設置が決定した。これを受けて、産学官から広く人材を集め、平成23年1月には、オールジャパンで医療イノベーションを推進する体制の核となる「医療イノベーション推進室」が内閣官房に設置された。医療イノベーション推進政策の中核の一つは「再生医療」であり、その実用化が課題とされている。平成23年8月に閣議決定した「第4期科学技術基本計画」の基本方針の一つ「ライフイノベーションの推進」においても、再生医療に関して、iPS細胞 (人工多能性幹細胞)、ES細胞 (胚性幹細胞)、体性幹細胞等の体内及び体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進することが唱えられている。また、同計画中のライフイノベーションの実現に向けたもう一つの重要課題、「先制介入治療 (先制医療) の確立」においては、治療薬以前に診断薬の開発が重要な位置を占め、新しい診断薬の開発が成否を握る。また、同基本計画における推進課題「疾患の層別化、階層化等に基づく創薬」には個別化医療のための診断薬、いわゆる「コンパニオン診断薬」の開発が不可欠となる。

遺伝子細胞医薬部は、遺伝子治療、再生医療・細胞治療に係る医薬品および診断薬に関する研究業務を展開し

ており、上に挙げた新たな行政施策に対応し、これら先端的医薬品や診断薬の品質・有効性・安全性の確保のための技術開発およびガイドライン作成などに寄与してきた。医療イノベーション推進室の創設や第4期科学技術基本計画の策定に先立つ平成21・22年度には、当部は厚生労働省「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」に関与し、先端医療実現化促進のための突破口として期待されている「薬事戦略相談制度」の立ち上げなどに大きく貢献している。平成23年度においても引き続き当部は以下の業務成績に示すような厚生労働行政関連業務に積極的に参画・協力している。特に再生医療・細胞治療に用いられる細胞・組織加工製品や核酸医薬、新規の診断プラットフォームといった、革新的製品の实用化に関する指針作成や国家的研究プロジェクトなどにおいて、これら新しいタイプの製品の品質・安全性に関する考え方や評価方法の科学的妥当性に関する意見を求められるケースが今般急増しており、イノベーションの進展と共に登場するリスクの評価法や、革新的医薬品等に特有の品質・安全性確保のための新たな基盤技術の整備を急いでいる。

人事面では、平成23年10月1日付けで、井上貴雄博士を主任研究官として迎えた。また、国立衛研との連携大学院発足に伴い、佐藤陽治室長が平成23年5月に名古屋市立大学薬学研究科医薬品質保証学分野客員准教授に就任した。

海外出張としては、佐藤室長と安田智主任研究官が平成23年6月14日から20日まで国際幹細胞研究学会(ISSCR)での研究発表・情報収集および専門家との討論のためにカナダのオンタリオ州トロント市に渡航した。さらに、佐藤室長はヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関するわが国の指針案に関する情報発信ならびに意見交換を行うことを目的として、世界幹細胞サミットおよび世界再生医療会議に参加するため、それぞれ平成23年10月1日から7日まで米国カリフォルニア州パサデナ市、平成23年11月1日から7日までドイツのザクセン州ライプツヒ市に渡航した。鈴木孝昌室長は、平成24年1月、インド、オリッサ州ブヴァネーシュヴァルのKIIT大学で行われたインド環境変異原学会(変異原と環境ストレスに対するヒトの健康の分子基盤に関する国際シンポジウム)および、西ベンガル州ミドナプールのVidyasagar大学にて行われた、生物学研究のフロンティアに関する国際会議に参加し、講演を行った。また鈴木室長は、コルカタの国立環境衛生研究所およびインド生物化学研究所を訪問し、研究打ち合わせを行った。

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

機器安全対策部会及び安全技術調査会の審議への協力、(独)医薬品医療機器総合機構専門委員として医薬品一般名称(JAN)に係る専門協議への協力を行うとともに、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いて日本薬局方の改正作業に協力した。また、厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」において、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」におけるヒト胚性幹細胞の取り扱いのありかたなどの審議に寄与するとともに、文部科学省・厚生労働省連携の国家基幹研究開発推進事業「再生医療の実現化ハイウェイ」において課題運営委員会の委員として事業推進に協力した。さらに、厚生労働科学研究の医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究」(指定研究)の研究班が作成したヒト幹細胞を加工した医薬品等の品質及び安全性の確保に関する5指針の研究班最終案をとりまとめるとともに、担当部局(医薬食品局審査管理課)との意見交換、およびパブリックコメントに対する回答(案)の作成を行った。診断薬関連としては、次世代医療機器再生医療審査ワーキンググループの事務局として、テラーメイド医療用診断機器(DNAチップ等を用いる遺伝子発現解析装置)に関する評価指標案の作成を行った。

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

- 「遺伝子治療薬および核酸医薬の特性と品質評価に関する研究」
 - ① 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、遺伝子治療薬の臨床開発において、初めての臨床試験実施までに必要となる非臨床試験要件に関する国際動向をEMAのガイダンス等を基に検討した。(厚生労働科学研究費)
 - ② 安全性の高い新規遺伝子治療薬の開発に関する研究として、X-CGDモデルマウス骨髄幹細胞に持続発現型センダイウイルスベクターを用いてgp91phox遺伝子を導入し、in vitroでの細胞の機能回復と遺伝子発現の持続性を確認した。(一般試験研究費)
 - ③ レーザ誘起インパルス応力波による遺伝子導入法の開発と細胞影響の遺伝的解析に関する研究として、応力波による遺伝子導入の条件を接着細胞と浮遊細胞を用いて検討した。(文部科学省科学研究費)
- 「再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな指標に関する研究」として、承認審査に役立つ指標作

成に貢献することを目的に、臨床応用の研究開発が活発に行われているヒト間葉系幹細胞を中心に実験研究を展開した。具体的には、間葉系幹細胞の虚血部位選択的血管新生作用のバイオマーカー候補を同定し、その作用機序の解析を行った。これらの結果より、本研究で試行したアプローチは、細胞機能の予測・評価指標の探索法として有用であることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

- (3) 「再生医療早期実現化促進及び汎用性向上のための周辺基盤技術開発」を目的に、細胞・組織加工医薬品中に混入しないし残留する造腫瘍性細胞の検出系に関し、製造工程管理を目的として利用する際に満たすべき性能・要件を検討し、生物製剤製造用細胞基材の特性解析を目的とした従来の造腫瘍性試験系に要求される性能との違いを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- (4) 「再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究」として、ヒト(自己)体性幹細胞、ヒト(同種)体性幹細胞、ヒト(自己)iPS(様)細胞、ヒト(同種)iPS(様)細胞、ヒトES細胞を加工した医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(計5指針)の研究班最終案をとりまとめたとともに、担当部局(医薬食品局審査管理課)との意見交換、およびパブリックコメントに対する回答(案)の作成を行った。また、世界幹細胞サミットや世界再生医療会議等の海外の学会において、同指針案の発信を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- (5) 「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」として、国内で「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」としてすでに実施されている再生医療研究、および国内外の多能性幹細胞加工製品の開発状況・規制に関する情報を収集し、臨床研究から治験にシームレスに移行するために必要なデータの最低要件(ミニマム・コンセンサス・パッケージ)および品目種別の上乗せ要件をまとめた。また、これらの要件を抽出する際には、リスク・ベース・アプローチを採ることが適切であることを示した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (6) 「ヒト多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」として、分化細胞中に僅かに残存する造腫瘍性未分化細胞を検出するための試験系として、軟寒天コロニー形成試験、フローサイトメトリーおよび定量性RT-PCRの性能と限界を分析的に検討し、細胞・組織加工製品の造腫瘍性を評価する上での各試験法の位置づけを明らかにした。また、ヒトiPS細胞加工製品の臨床研究ないし治験を開始するにあたっての技術・デー

タの要件について考察し、共同研究者(先端医療振興財団、慶應義塾大学、国立成育医療研究センター)に対してアドバイスをを行った。また、国立衛研のウェブサイト中に開設した「多能性幹細胞安全情報サイト」<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>の内容の充実化を行った。(JST科学技術戦略推進費/厚生労働科学研究費補助金)

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

- (1) 抗体医薬品に共通に適応可能なウイルス除去カラムの開発の一環として、昨年度選定した2種類のPEI結合カラムについてpHや塩濃度等の条件検討を行い、ウイルス及び宿主由来DNA、宿主由来タンパク質の除去の最適化条件を探索した。(保健医療分野における基礎研究推進事業)
- (2) 血液製剤への核酸増幅検査(NAT)の実施及びその精度管理に関する研究として、ウイルスゲノムの高感度検出手法としてのNAT関連技術の最新動向とその規制について調査研究を行い、ウイルスゲノム抽出法、PCRにおけるプライマーやプローブの設計技術、ウイルスゲノム検出の頑健性等の要件について明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

- (1) 「マウス胚性幹細胞の分化指向性における脂質シグナリングの役割の解明」として、胚性幹細胞の心筋分化能と相関する遺伝子群を探索し、心筋分化制御に関わる遺伝子の絞り込みを行った(科学研究費補助金(文部科学省))。
- (2) 「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」として、前骨髄球系細胞の分化に関与する候補タンパク質が、分化に係る転写因子の発現量に及ぼす影響につき検討した。(特別研究費)

4. 診断用医薬品に関する基礎的研究

- (1) 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として、試験系のさらなる高感度化をはかるとともに、得られたバイオマーカー候補タンパク質の同定を行い、抗体を用いたELISA法による確認を行った。また、質量分析データのオリジナル定量解析ソフトウェアの開発を進めた。(環境省地球環境保全等試験研究費)
- (2) 糖尿病の正確診断のための新規バイオマーカーの探索のため、得られた糖修飾バイオマーカー候補タンパク質の評価を行うとともに、ヒト臨床検査への応用に関して考察を行った。(一般試験研究費)
- (3) 変形性関節症における滑膜病変誘導因子の同定のため、軟骨に歩行の際に加わるのと同等の荷重を加える

ことで遊離するタンパク質をプロテオーム解析で解析し、変化の見られるバイオマーカーの探索を行った。(文科省科学研究費)

医療機器部

部 長 松 岡 厚 子

概 要

今年度の医療機器に関する新しいトピックは、ロボット技術の応用とソフトウェア対応の2点であろう。国際的には、ISO/TC 184 (ロボット技術) と IEC/TC 62 (医用電機機器) が合同作業部会ISO/IEC JWG 9 (医療用ロボット) を立ち上げ、討議を開始している。全身麻痺あるいは手足を失った方の活動機能を代替する装置についての標準化を目指しているが、「ロボット」の定義が難しく、各国の医療機器と福祉機器の規制状況の違いもあり、討議には時間を要しそうである。一方国内では、「日本のベンチャー企業が欧州で装着型のロボットスーツHALを病気治療に使う臨床試験を始める。」という記事が平成23年8月の新聞に掲載されている。厚労省としては、当該装置が医療機器として申請された時、「ロボット」の要素部分の有効性、安全性の評価をどのように行うべきかの検討が必要となる。そこで、平成23年度の次世代医療機器評価指標作成事業(当部が事務局)で「活動機能回復装置」に関する審査WGをたちあげ、国内外におけるリハビリロボットの開発・使用状況の動向調査を始めたところである。

一方、爆発的なIT技術の進歩、それに伴う各種携帯端末の普及により、病院内でのみ閲覧可能であった各種医療情報(診断画像、患者情報)を、日常の生活空間で個人所有の携帯端末で閲覧可能になってきている。このことは、在宅医療の普及にも多いに役立つことが期待されるが、個人情報保護、倫理的側面、また、医療機器規制などの観点から、何らかの交通整理が求められる課題と考えられる。

ここ2-3年、当部が深く関与して作業を行ってきた、医療機器関連の規制改正の作業が完了し、平成24年3月1日付けで、公表することができた。JIS T 0993-1:2012「リスクマネジメントプロセスに置く評価及び試験」、JIS T 0993-7:2012「エチレンオキサイド滅菌残留物」、JIS T 14971:2012「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」の3件のJIS規格が公示され、薬食機発0301第20号「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知が発出され

た。平成23年度はこれら行政支援業務の成果が具体的に実った年であった。

人事面としては、平成23年11月1日付けで、河野健研究員が採用された。第三室で、細胞と足場材料との界面特性解析に関する研究に従事する。

松岡は、ISO/TC 229 (国際標準化機構/ナノテクノロジー技術委員会) 総会及びISO/TC 229/WG3 (環境・安全作業部会) 会議に参加するため、平成23年5月サンクトペテルブルグ(ロシア)に出張した。また先端技術材料に関する国際会議International Conference on Materials for Advanced Technologiesに参加するため平成23年6月シンガポールに出張し、ポスター発表及び意見交換を行った。宮島は平成23年8月パリで開催されたヨーロッパ毒性学会年會に参加し、ポスター発表を行った。松岡は平成23年9月にThe 24th European Conference on Biomaterialsに参加するためダブリン(アイルランド)に出張し、講演及び意見交換を行った。同9月にはフロリアノポリス(ブラジル)でISO/TC 150総会が開催され迫田が出席し、文書策定に参加し、松岡はIEC/TC 62会議に出席するためニュルンベルグ(ドイツ)に出張し、TC 62の担当WGに出席しIEC文書策定に参加した。迫田と石川はアメリカ整形外科学会に出席するため、平成24年2月サンフランシスコ(米国)に出張し、人工関節材料に関する発表及び情報収集を行った。松岡、宮島、澤田、加藤は平成24年3月サンフランシスコで開催されたアメリカ毒性学会年會に参加し、それぞれポスター発表を行った。

平成23年10月3日に第9回医療機器フォーラムを開催し、「植込み型補助人工心臓の最前線：日本発の技術と血液適合性評価」をテーマとした。

業務成績

1. 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22件のJIS原案(制定1件、改正21件)、7件の医療機器承認基準原案(制定1件、改正6件)及び108件の医療機器認証基準原案(制定91件うちキット・セット品25件、改正17件)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 カスタムメイド分野WG：整形インプラントのうち、昨年度実施した人工股関節に続きカスタムメイドインプラントのニーズが高いと思われる、人工膝関節について、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)
- I-2 テーラーメイド医療用診断機器審査WG：昨年度に引き続き、DNAチップ等を用いて、特定の遺伝子群の発現量を測定し医療情報を解析する装置について、診断補助装置として臨床導入するための問題点について討議し、評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)
- I-3 活動機能回復装置審査WG：国内外における活動機能回復装置(リハビリロボット)の開発・使用状況調査及び関連規格の動向調査を行った。また、リハビリロボットの定義、有効性・安全性評価方法の基本的考え方、リハビリテーション分野におけるロボット開発の総合的発展に必要な諸要因について取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

II. 材料/細胞・組織界面特性に着目した医用材料の新規評価方法の開発に関する研究

- II-1 プロテオミクス解析を利用した医用材料の生体適合性・機能評価に関する研究：6種類の高分子材料に対する血液凝固系蛋白質の吸着挙動を解析した結果、全ての材料上で濃縮されたセロトニントランスポータ、コラーゲンType XXII α 、ビトロネクチン、インテグリン α 1、リポ蛋白質(APOE)及びホスホリパーゼD5が血液適合性評価マーカーとして利用できる可能性を見出した。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-2 自己組織化膜を利用したモデル表面材料調製と細胞機能を利用した細胞挙動解析：2種類の官能基からなるモデル表面では、その接触角と組成とが相関することを示唆する結果を得た。また、特定の官能基を含む表面上で細胞間連絡機能が阻害されることを見出したことから、細胞機能においては表面の化学的特性が主に影響を与える可能性を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-3 遺伝子発現の網羅的解析を利用した医用材料上で培養した細胞の生化学的・生物学的試験：医用材料として純チタン、細胞としてヒト骨髄由来間葉系幹細胞(hMSC)に着目し、骨再生医療製品等を想定してhMSCの網羅的遺伝子解析を行った結果、純チタンの表面に化学処理を行うことによりhMSCのWntシグナル伝達経路が活性化され、さらに骨形成に関する転写因子などの発現が誘導または上昇する事を見出した。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-4 生体適合性材料の機能と生物学的特性評価に関する検証試験：化学処理による表面構造の変化がhMSCにあたる影響を検討するため、純チタン上と化学処理を施したチタン上で培養した際のタンパク質の発現挙動を比較した結果、化学処理を施したチタン上で培養したhMSCで骨形成関連タンパク質の発現上昇が認められたことから、hMSCが骨に分化し易い状態になっている可能性が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-5 整形インプラント材料の界面特性に着目した新規評価方法の開発：今後実用化が期待されている新規材料では、従来の重量変化による摩耗量評価法より、形状変化による評価のほうが適切である可能性が見出された。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-6 分子シミュレーションを用いた材料表面水和状態の検討：高分子材料の左右に存在するユニットの割合を考慮してシミュレーションによる検討を行った。PMEAを対象とし、モノメトリックな構造から重合度を25程度としたとき、シンジオタクチック、イソタクチックの違いで水和状態が異なる結果を得た。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-7 表面処理を行った整形インプラント材料の潤滑状態の検討：ポリマーブラシを付与した整形インプラント用軸受材料の潤滑状態を連続体力学モデルでシミュレートするために理論の整理を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-8 チタン系金属、合成高分子等の医用材料上で培養した細胞の細胞毒性および遺伝毒性：チタン系金属、合成高分子が培養基質として、CHL細胞の細胞毒性および遺伝毒性等に及ぼす影響について検討し、MPCポリマー上で外来の化学物質に対する細胞毒性の感受性について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

III. 医用材料の生体適合性評価に関する研究

- III-1 間質細胞の免疫調節(抑制)効果に関するシグナル経路の解明：ヒト肺上皮癌由来細胞株A549を対象に検討した結果、A549は間葉系幹細胞や軟骨細胞に比べると弱いながらも活性化リンパ球の細胞増殖抑制効果を有していることが分かった。(特別研究)
- III-2 赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究：2,3-DPG活性は可塑剤の影響を受けないが、ATP活性は可塑剤添加により保持される傾向が認められた。MAP加RCCの溶血性は可塑剤の種類と濃度により相違し、DEHP、DIDP、DOTP及びDINCHは同程度の溶血阻止能を持つことが確認された。(一般試験研究費)
- III-3 機能性分子を修飾した多糖材料の生体適合性に関する研究：ペプチド修飾アルギン酸からなるゲルに包

含し3次元培養を行った細胞からのmRNA回収条件を検討したが、分化が促進された骨芽細胞の場合には細胞の回収自体が従来のゲル溶解方法では困難であることが判明した。(一般試験研究費)

IV. 健康研究成果の実用化加速のための研究開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム

患者別に機能発現する階層構造インプラント：骨接合材の曲げ試験について、コンピュータシミュレーションによる評価が可能か検討を行った。金属粉末の小核試験を行い、遺伝毒性がないことを確認した。(科学技術戦略推進費)

V. 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

V-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：骨髄由来hMSCの骨芽細胞分化に及ぼすエンドトキシンの影響を遺伝子及び蛋白質発現解析により検討した結果、エンドトキシンが示す同分化の亢進作用にはRunx2, Wnt, BMP等を初めとした骨形成関連因子が関与していることが確認された。(一般試験研究費)

V-2 培養軟骨細胞の免疫調節効果に関する研究：市販ヒト膝軟骨細胞(NHAC)が同種T細胞の活性化(細胞増殖)におよぼす影響を検討した。その結果、NHACは同種T細胞の活性化を惹起しないだけでなく、活性化T細胞の増殖を抑制することを認めた。さらにNHACより作製した積層化軟骨細胞シートも活性化T細胞増殖抑制効果を維持していることが確認できた。これらのことより、関節軟骨損傷の治療に同種積層化軟骨細胞シートを使用出来る可能性が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

V-3 幹細胞のin vitro培養工程における遺伝子発現の動態解析による評価技術の開発：骨髄由来間葉系幹細胞の遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析し、4種類の肉腫細胞との比較を行う事で細胞のがん化の指標となり得る候補遺伝子の抽出を試みたところ、CCND2, IGF2BP1など9遺伝子を見出した。(厚生労働科学研究費補助金)

V-4 細胞画像解析法を用いた間葉系幹細胞の品質管理システムの構築：名古屋大学との共同研究。骨髄由来間葉系幹細胞を複数ロット用い、in vitro培養時の細胞形態の変化の画像解析とその際の遺伝子発現変化の網羅的解析とを比較してその関連性について検討した。(一般試験研究費)

VI. ナノマテリアルのリスク評価に関する研究

VI-1 ナノマテリアルのin vitro評価系構築に向けた基礎的研究：ナノマテリアルin vitro生体影響評価系として、A549細胞を用いた細胞毒性および遺伝毒性評価系を確立し、その有用性について確認した。10種類の酸化金属ナノマテリアルを対象として、物性について明らかにすると同時に、細胞毒性についてコロニー法およびMTT法により検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

VII. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

VII-1 整形インプラント製品の機械的適合性評価：主に人工膝関節のポリエチレンコンポーネントに発生する破壊形態である、デラミネーションの発生を再現する試験法の最適な試験条件を確立した。耐摩耗性の改善を目的に近年開発された新規材料の評価を行い、デラミネーションに対する特性も改善されていることがわかった。(一般試験研究費)

VII-2 形状測定装置を用いた抜去インプラントの摩耗状態の研究：不具合により抜去された人工股関節の摩耗量を測定するための数値処理法について、形状誤差の補正ができるように手法の一部を改良することで、摩耗量の推定精度を上げることができた。(一般試験研究費)

VIII. テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

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たSNPタイピングを進めている。(一般試験研究費)

IX. 医療機器の適正使用に関する研究

IX-1 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関係のカリキュラムを企画・設計するとともに、QMS模擬査察演習を含むその運営補助を行った。また、その運営のために必要なQMS関連の調査研究も行った。(一般試験研究費)

IX-2 医療機器安全情報の電子化推進に関する研究：医療機器不具合報告の電子化を進めるにあたり、業界団体を対象としたアンケートを行い、その障壁となりうる要素と問題点の抽出を行った。また、不具合用語コーディング作業に必要な不具合用語集作成作業を分担した。(厚生労働科学研究費補助金)

X. ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

X-1 医師・患者双方にとって手術全体の完成度を高めるトータルシステムの構築：手術における医師・患者双方の安全性・満足度を高めるために、双方を支援するシステムのプロトタイプについて検討した。（文部科学省科学研究費補助金）

X-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：大局レジストレーションアルゴリズム、ベッドを動かしたときの位置ずれを補正するベッドマーカシステムといったサブシステムを統合し、新たなナビゲーションシステムとして構築した。（文部科学省科学研究費補助金）

XI. ISO/IEC医療機器規格策定戦略の構築に関する研究

XI-1 医用材料に基づく医療機器関連基準の国際規格等への導入のための戦略的研究：我が国の医療機器のうち、国際的にも先進的な事例や国際的に整合せざるを得なかった事例等を収集・比較検討することにより、国際的に打って出る場合の戦略的な考え方を検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

XI-2 医療機器に係る工学的見地からの具体的事例に関する研究：国際的に提案できるJIS規格を検索するため、関連団体を対象としたヒヤリング調査を行った。また、ISO/IEC国内審議団体の活動状況や成果のほか、国際整合を行う上で重要となる事項・要望等をアンケート形式により調査すると共に、ケーススタディーとしてISO/TC 106/SC9に規格提案した。（厚生労働科学研究費補助金）

生活衛生化学部

部長 五十嵐 良明
前部長 西村 哲治

概要

生活衛生化学部においては、室内空気、上水及び水道用品、化粧品、並びに家庭用品等の安全性を確保するため、これらに含まれる化学物質、原料または材料の調査、理化学的試験及び検査、並びにこれらの指針、規格、基準及び試験法の策定に必要とされる研究を行っている。また化粧品や家庭用品による健康被害、水質や室内空気汚染の原因究明を行うとともに、生活環境化学物質の総合的な曝露評価に関する研究を行っている。これらの試験・研究を通じて、得られた成果を社会に還元し、国民の安心・安全性の確保に貢献することを目指し

ている。

生活環境中に存在する化学製品に起因する、あるいは室内空気や飲料水中に存在する化学物質の経気道的、経皮的もしくは経口的な曝露に対し安全性を確保のための厚生労働行政、規格及びガイドライン作成等に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実施した。都道府県の衛生研究所および水道事業体等の関連部門と協同して調査・研究を実施した。

短期海外出張は、神野室長及び香川主任研究官が第12回国際室内環境学会（平成23年6月、オースチン）で研究成果の発表を行った。小林憲弘主任研究官が3月10日から3月18日まで米国に出張し、サンフランシスコで開催された第51回米国毒性学会（SOT2012）に出席し、研究成果の発表を行った。伊佐間室長は第24回ヨーロッパバイオマテリアル学会（平成23年9月、ダブリン）及び第3回アジアバイオマテリアル学会（平成23年9月、釜山）で成果を報告した。西村前部長及び河上主任研究官は第31回残留性有機ハロゲン化汚染物質国際シンポジウム（平成23年8月、ブリュッセル）において、それぞれ研究成果の発表を行った。西村前部長及び伊佐間室長はOECDスポンサーシッププログラム会議及び第9回工業ナノ材料作業部会全体会議（平成23年12月、パリ）に出席した。西村前部長及び久保田主任研究官は第47回欧州トキシコロジー学会（平成23年8月、パリ）に出席し、研究成果を発表した。内野主任研究官は第8回国際動物実験代替法会議（平成23年8月、モントリオール）に参加し、研究成果の発表を行った。

西村前部長は、第21回欧州環境毒性化学会（平成23年5月、ミラノ）に参加して、複合曝露影響評価手法に関する国際動向に関する情報収集を行った。薬学会議（平成23年6月、プラハ）に参加し、研究成果を報告した。国際水会議「微量汚染物質と環境有害物質に関する評価と制御2011」専門家会議（平成23年7月、シドニー）に参加して、情報収集と意見交換を行った。第5回ナノテクノロジーの労働及び環境健康影響に関する国際会議（平成23年8月、ボストン）で研究成果を報告した。平成23年8月、OECD事務局（パリ）を訪問し、専門家と化学物質安全性評価手法開発に関する意見交換と情報収集を行った。第71回国際薬剤師・薬学連合国際学会（平成23年9月、ハイデラバード）に出席し、意見交換と情報収集を行った。平成23年10月、ヘルスカナダ（オタワ）を訪問し、医薬品の環境影響評価の実施状況について情報収集した。2011米国薬学会年会（平成23年10月、ワシントン）に出席し、研究成果を報告した。第32回北アメリカ環境毒性化学会（平成23年11月、ボストン）に参加し、研究成果を発表した。米国毒科学会第51回年会（平成24年3月、サンフランシスコ）に出席し、飲料水微量

汚染化学物質等について情報収集と意見交換を行った。平成24年3月、OECDの工業用ナノ材料作業部会運営グループ7会議（パリ）に出席した。

西村前部長は、化粧品のナノテクノロジーに関するICCRアドホックワーキンググループの報告を連名で提出した。

人事面では、平成24年1月5日付けで宮永裕子博士が派遣職員として採用され、平成24年2月29日付けで派遣職員の任期を終了した。平成24年3月31日付けで西村部長が定年退官した。平成24年1月1日付けで小林研究員が主任研究官に昇格した。

田原非常勤職員、久保田主任研究官、杉本室長及び西村前部長が水道協会雑誌に投稿した水道水質検査に関する論文「液体クロマトグラフ/質量分析計による水道水中のハロ酢酸類の定量法の確立」が評価され、日本水道協会有効賞を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 家庭用品、家電製品及び家具計15検体についてチャンバー法による放散試験を実施し、アルデヒド類及び揮発性有機化合物の放散を明らかにするとともにサンプリングバッグ法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) 一般居住住宅101家屋の居間及び寝室について、室内濃度指針値が策定されているアルデヒド類2物質（Formaldehyde, Acetaldehyde）、揮発性有機化合物6物質（Toluene, Xylene, Ethylbenzene, Styrene, *p*-Dichlorobenzene, Tetradecane）及び総揮発性有機化合物の空气中濃度を測定した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 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、紫外線対策を謳う化粧品及び医薬部外品について、紫外線吸収剤オクトクリレンの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。（医薬品安全対策等推進費、医薬安全局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 医薬部外品原料規格検討会に協力した。

3. 水道関係

- 1) 登録検査機関219機関、水道事業者185機関および公的研究機関52機関に対して、鉄および四塩化炭素につ

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の提言を行った。（食品等試験研究費水道安全対策費、健康局水道課）

- 2) 水道水質基準の検査方法告示における検査結果の信頼性向上を目指し、検査方法告示内に散見される問題箇所を指摘し、これらについて現時点で考えられる改正案を示した。（食品等試験研究費水道安全対策費、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。
- 4) 水質管理目標設定項目の候補となっている農薬のGC/MSおよびLC/MS（/MS）を用いた一斉分析法の検討を行った。GC/MSによる一斉分析法の妥当性を検証するため、複数機関による分析法バリデーションを実施した。（食品等試験研究費水道安全対策費、健康局水道課）
- 5) 水質基準項目、水質管理目標設定項目、要検討項目、その他の物質の検査法の妥当性評価ガイドライン原案を作成した。

4. 家庭用品関係

- 1) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律に基づくトリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト及びデイルドリンの分析法を策定した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 乳幼児が誤飲する可能性のある金属製品から溶出する重金属のフォローアップ調査を実施した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 冷却ジェルに使用され、接触皮膚炎が報告されている防腐剤の2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン及びその類縁化合物であるイソチアゾリン系化合物（2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン）等の実態調査を実施した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 4) フマル酸エステル類及びマレイン酸エステル類の皮膚感作性試験を実施した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 5) 家庭用品安全対策調査会、家庭用品専門家会議及び有機顔料中に副生するPCBに関するリスク評価検討会に協力した。

研究業績

1. 室内空気関係

- 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究
(1) 一般家庭ハウスダスト中のピレスロイド系殺虫剤濃

度を測定し、ハウスダストの摂食に伴う経口曝露量の評価を行った。(厚生労働科学研究)

(2) カーペットからの揮発性有機化合物/準揮発性有機化合物の放散速度をMicro-Chamber/Thermal Extractor法で測定し、室内環境への負荷量を定量的に評価した。(厚生労働科学研究)

2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) 吸着管の加熱脱離による空気質の復元方法について検討を行い、気液界面培養細胞を用いる*in vitro*気相曝露系を構築した。(試一般)

(2) 家庭用品から放散される可能性のあるグリコールエーテル類及びリン酸トリエステル類について侵害受容器の活性化能を検討した。(厚生労働科学研究)

(3) ジアリルヘプタノイド及びナフトキノ誘導体による侵害刺激受容TRPチャネルの活性化について検討し、化学構造的な特徴を解析した。(厚特研)

3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) 室内空气中に存在する可能性のある揮発性有機化合物として112物質を選定し、加熱脱離-GC/MS法による測定方法を確立した。(試一般)

(2) ピレスロイド殺虫剤について、室内環境中の主要な曝露媒体を予測する上で必須となる熱力学物性値をCONFLEX/DFT/COSMOtherm法により推算し、異性体が存在する準揮発性有機化合物の物性値予測における同法の有用性を明らかにした。(厚生労働科学研究)

(3) 公衆浴場浴槽水の塩素消毒で生成する可能性のある未規制消毒副生成物についてCONFLEX/DFT/COSMOtherm法により熱力学物性値を算出し、主要な曝露経路の推定を行った。(厚生労働科学研究)

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

微量汚染物としての鉛を定量する方法として、マイクロウェーブ分解してICP-MSで分析する方法を提案した。各研究機関に対し化粧品中の鉛の分析法についてアンケートを実施し、認証標準物質を用いてそれぞれの方法の問題点を抽出した。(医薬品承認審査等推進費、医薬安全局審査管理課)

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、酸化亜鉛、シリカ及び酸化鉄を対象とし、水、生理食塩水等の緩衝液、タンパク質含有溶液及び血清と混和したときの粒度分布の安定性を調べた。ナノ物質とアレルゲンの*in vitro*共存効果について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 動物皮膚感作性試験代替モデルに関する研究として、コラーゲンビトリゲル薄膜と一体となったチャン

バーを培養担体として線維芽細胞、樹状細胞、角化細胞からなる3次元培養ヒト皮膚モデルを構築し、皮膚感作物質を暴露してサイトカインをELISAによる放出量で測定した結果、DNCBにより複数のサイトカイン放出量が増加すること、及び、サイトカイン産生に主に線維芽細胞が寄与することを明らかにした。(アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト:農林水産省)

3. 水道関係

1) 水道水の安全性評価に関する研究

(1) 水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究として、水道水質試験における標準液調製時の不確かさの要因を検証した。迅速・簡便な固相抽出-誘導体化GC-MS法を用いて水道原水・浄水、給水栓水中EDTAの存在実態を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 臭気物質およびVOCの信頼性の高い網羅的迅速定量分析法の開発のための基礎研究を行った。水道水中のVOCについて、HS-GC/MSでの定量値に付随する操作過程を含めた不確かさと算出される定量値の精度について検証した。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) MC-YR及びMC-HtyR同族体の細胞毒性評価の結果、MC-YRやMC-LRと比べて、より著しく強い細胞毒性を示すものが存在した。MCを構成するMeDha7残基(または、Dha7残基、Dhb7残基)のシス(Z)またはトランス体(E)の構造が、細胞毒性に重要な役割を担っていることがわかった。(地球環境保全等試験研究費)

(4) ベンゾ[a]ピレンの塩素置換体及び臭素置換体について、細胞を用いた染色体異常試験を行い、代謝活性化を必要とした条件で弱い染色体異常の誘導活性を示すことを明らかとした。ベンゾ[a]ピレンの塩素置換体及び臭素置換体の細胞毒性、遺伝子毒性などへの影響について総括を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

(5) ステロイドホルモン受容体に作用する化学物質の内、PAHsについて信頼性の高い網羅的迅速定量分析法の開発のための基礎研究を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

(6) qNMR多変量解析を用いた水環境中の有害化合物のモニタリング技術の開発を目的として、有害化合物ライブラリーの構築を開始した。各化合物の化学シフト(ppm)と分子内シグナル強度比(signal top int. %)をXY座標に展開した2次元データとのフィッティングの度合いによる混合物中の化合物の同定・定量分析法を検討した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

4. 家庭用品関係

1) 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

- (1) 繊維製品に含まれるトリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト並びに繊維製品及び家庭用毛糸に含まれるディルドリンの抽出・精製条件及びGC/MS分析条件を検討した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) 金属製アクセサリ等から溶出する有害8元素(アンチモン, ヒ素, バリウム, カドミウム, クロム, 鉛, 水銀及びセレン)の溶出試験を行い, 約1/4の製品が高濃度の鉛又はカドミウムを溶出することを明らかにした。(家庭用品等試験検査費)
- (3) 冷却ジェル中のイソチアズリン系化合物3種, パラベン類7種, カルベンダジム及びテブコナゾールのLC/MS/MSを用いた分析法を確立した。(家庭用品等試験検査費)

2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

- (1) LLNA:DA法を用いて, フマル酸エステル(ジメチル, ジエチル, ジブチル)及びマレイン酸エステル(ジメチル, ジエチル, ジブチル)の皮膚感作性を評価し, すべてのフマル酸エステル及びマレイン酸エステルは皮膚感作性を有することを明らかにした。(家庭用品等試験検査費)

- (2) 家庭用品等による製品事故の情報収集を行った。家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告の取りまとめに協力した。

- 3) 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

- (1) ポリ塩化ビニル製品から皮膚表面へと移行するフタル酸エステル系可塑剤5種類及び代替可塑剤2種類の移行量・移行性を解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

- (2) 繊維製品及び革製品中のアゾ染料由来の発がん性芳香族アミン類について実態調査を実施し, 一部の製品でそれらのアミン類が高濃度で存在することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

5. ナノマテリアル関係

- 1) C60, C70およびフラーレン誘導体を含めた一斉機器分析法について検討した。プローブをAPCIからESIに変更することで更なる高感度分析が可能となった。(厚生労働科学研究費補助金)

- 2) フラーレンの腸管吸収および体内動態に関する評価を行うため, ラット強制経口投与試験におけるフラーレンの体内分布について詳細な解析を行った。

- 3) フラーレンC60の生体内代謝排泄機構に関する研究として, 生体内で生成する可能性がある水酸化フラーレンについて, 合成および定性定量法の開発を試みた。合成した水酸化フラーレンのLC-MS/MSによる測定法を確立した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

- 4) カーボンナノマテリアルによる肺障害と発がん作用の中期評価法とその作用の分子機序解析法の開発に関する研究として, カーボンナノチューブ中に残存する金属の定量法を検討し, 市販カーボンナノチューブの分析を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

- 5) ナノ物質の経口暴露による免疫系への影響評価手法の開発に関する研究として, 金属酸化物ナノ粒子の人工胃液, 人工腸液などの中での粒度分布を調査した。これらのナノ粒子で前処理した細胞の皮膚アレルギーに対する細胞表面抗原発現率の変化について検討した。(食品健康影響評価技術研究委託費)

- 6) ナノマテリアルのin vitro評価系構築に向けた基礎研究として, 金属酸化物ナノマテリアル10種類, 11試料について, 注射用水及び細胞培養用培地中での物性を測定した。また, 二酸化ケイ素及び二酸化チタンナノ粒子共存下における, 塩化アルミニウム, 塩化銅及び塩化亜鉛の細胞毒性を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

6. 金属材料等の表面特性に関する研究

アルカリ処理及びカルシウム導入処理を施したジルコニウムを擬似体液に浸漬し, カルシウム, マグネシウム及びリン酸イオンの吸着挙動を解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

7. 有害環境因子の生体影響評価指標に関する研究

- 1) 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として, バングラディッシュのヒ素汚染地域住民のヒ素症状と尿中cGMP濃度, 8-OHdG濃度及びヒ素代謝物濃度との相関性について検討を行い, 尿中8-OHdG濃度, 総ヒ素濃度及びヒ素代謝物濃度の減少及びcGMP濃度の増加に伴い, ヒ素症状発症者の症状の軽減が見られることを明らかにした。(地球環境保全等試験研究費: 環境省)

- 2) 皮膚脂質の構造修飾が皮膚細胞機能に与える影響の評価に関する研究として, 紫外線によってヒト皮膚に生じるスクアレン過酸化物の6種類の異性体の3次元培養ヒト皮膚モデルに対する細胞毒性及び炎症性サイトカイン放出に与える影響を検討し, 酸化修飾部位の違いにより細胞毒性及び炎症性サイトカイン産生量が異なることを明らかにした。(科学研究費補助金 若手研究B: 文部科学省)

8. 健康食品に関する研究

マイコトキシンおよび農薬の市販標準品の絶対純度について検討した。

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はじ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。研究の実施には、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。平成23年度は、3月に発生した福島第一原発事故により食品の放射性物質汚染が発生したため、これに対応する業務を実施し、放射性物質測定に係る設備・機器の拡充を行った。

松田りえ子部長は第43回コーデックス残留農薬部会に出席するため、北京（中国）に出張した（平成23年4月3日～10日）。堤智昭室長は31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutantsに出席するため、ブリュッセル（ベルギー）に出張した（平成23年8月21日～27日）。渡邊敬浩室長及び松田りえ子部長は第33回コーデックス分析法サンプリング部会に出席するため、ブダペスト（ハンガリー）に出張した（平成24年3月2日～11日）。

平成23年4月1日付けで再任用された河村葉子研究員が配属された。食品部研究員の育児休業に伴う任期付職員として採用された、箕川剛研究員が任期満了に伴い平成23年5月31日付で退職した。

業 務 成 績

1. 食品中に残留する農薬等の通知試験法案を審議する残留農薬等公示分析法検討会で、農薬等の通知試験法を策定した。
2. 食品中の放射性セシウムのスクリーニング法を作成し、事務連絡案を作成した。
3. 平成24年4月から施行される、食品中の放射性セシウムの基準に係る試験法通知案を作成した。

研 究 業 績

1. **LC-MSによる茶に残留する農薬等の成分である物質の一斉試験法開発（食品等試験検査費）**
約100農薬を対象とし、有機溶媒抽出による茶の残留農薬LC-MS一斉試験法を開発した。
2. **食品中に残留する農薬等の成分である物質（ピンドン）の試験法開発（食品等試験検査費）**
畜水産物中のピンドン（基準値0.001 ppm）のLC-MS/MSを用いた高感度試験法を開発した。
3. **農産物に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発（食品等試験検査費）**

- 1) 農産物中のカスガマイシン試験法を食品衛生登録検査機関と協力して開発した（食品等試験検査費）。
- 2) 通知試験法「GC-MSによる農薬等の一斉試験法（農産物）」及び「LC-MSによる農薬等の一斉試験法・（農産物）」の妥当性評価試験を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した（食品等試験検査費）。
- 3) 農産物中のクロラントラニプロロール及びヨウ化メチルの各試験法の検討及び評価を食品衛生登録検査機関等と協力して実施した（食品等試験検査費）。
4. **畜水産物に残留する農薬等の成分である物質の一斉試験法開発（食品等試験検査費）**
 - 1) 畜水産物中のアミトラズ、クロメプロップ、プロパモカルブ及びフェントラザミドの個別試験法を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して開発した。
 - 2) 2,4,5-T, 2,4-D, 2,4-DB及びクロプロップの改良試験法（農産物及び畜水産物）の開発及び妥当性評価試験を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
 - 3) 幅広い極性を有する農薬等約140化合物を対象として、LC-MS/MSを用いた畜水産物中の残留農薬等新規一斉試験法の検討開発を実施した。
 - 4) 新規LC-MS一斉試験法（畜水産物）の妥当性評価を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と実施した。
 - 5) 畜水産物中のアセキノシル、カフェンストロール、フェンヘキサミド及びフルシラゾールの各試験法の検討及び評価を食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。
 - 6) 畜水産物中のオキシテトラサイクリン等グループ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。
 - 7) 畜水産物中のネクイネート、エトキシキン及びマラカイトグリーン等の各試験法の検討及び評価を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。
5. **食品に含有されるヒドロコルチゾン調査試験（食品等試験検査費）**
種々の魚介類中に自然に含まれるヒドロコルチゾン含量の実態を調査し、ヒドロコルチゾンが魚類には自然に含まれている可能性が高いこと、貝類や甲殻類、軟体動物では自然に含まれる可能性はほとんど無いことを明らかにした。
6. **加工食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）**
 - 1) 平成22年度に開発した加工食品中に高濃度に残留する農薬等の一斉試験法（スクリーニング法）の種々の

加工食品に対する適用性の検証を埼玉県衛生研究所及び東京都健康安全研究センターと協力して実施した。

- 2) 残留基準への適合性を確認することができる加工食品試験法の開発を目的として、通知一斉試験法の加工食品への適用性検証試験結果の解析を行った。
- 3) 新規な加工食品中の残留農薬等GC-MS一斉試験法及びLC-MS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。

7. 食品中の汚染物質の試験法見直しに係る試験検査(生あん中のシアン化合物)(食品等試験検査費)

生あん中のシアン化合物を分析する方法としてピリジンカルボン酸・ピラズロン法の分析性能を評価し、規格試験法として採用することの妥当性を確認した。

8. 放射線照射された食品を対象とした検知法に関する検証(食品等試験検査費)

調製粉乳やベビーフードなどの乳幼児食品を対象にした精密な放射性物質測定を検討した。

9. 食品中の放射性物質の規制値の設定等に関する試験(食品等試験検査費)

食品からの放射性物質測定の摂取量推定を目的として、放射性セシウムの試験法の検討と放射性ストロンチウムの測定方法の整備を行った。

10. 清涼飲料水中の化学物質等の試験法の妥当性評価に係る試験検査(食品等試験検査費)

ミネラルウォーターの成分規格設定に伴う分析法とその性能基準の設定を目的とする基礎的検討を実施した。

11. トランス脂肪酸表示に係る分析法開発及び性能基準値設定(消費者政策調査費)

トランス脂肪酸表示のための分析法、性能評価手法、性能評価基準を検討した。

12. 食品中残留農薬等のスクリーニング分析法の開発に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

- 1) 約120農薬を用いて超臨界流体抽出法の残留農薬分析への適用を検討し、超臨界流体抽出及びLC-MS/MSを用いた簡便なスクリーニング分析法を開発した。
- 2) 畜水産物由来の夾雑成分を効果的に除去可能な精製法について検討した。また、肝臓試料を用いた検討において、試料への添加から抽出までの間に分解する化合物が確認されたことから、これら化合物の分解抑制法についても追加検討した。

13. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

- 1) 全国7地区8機関で調製したトータルダイエツト試料を用いて、ダイオキシン類(PCDD/Fs及びCo-PCBs)の国民平均1日摂取量を求めた。国民平均1日摂取量は0.68 pg TEQ/kg/日と推定され、日本における耐容1日

摂取量(4 pg TEQ/kg/日)の20%程度であった。

- 2) 魚介類(30試料)及び魚肝臓加工品(4試料)、魚成分由来の健康食品(6試料)、並びに畜肉類を含む弁当試料(30試料)のダイオキシン類濃度を調査した。魚介類のダイオキシン類汚染データを使用して、モンテカルロ法により一般的な国民における魚介類からのダイオキシン類摂取量を推定した。一日摂取量の平均値は1.3 pg TEQ/kg/日、中央値は0.36 pg TEQ/kg/日であった。
 - 3) HCH類、DDT類等の摂取量は1980年代に比べ激減し、本年度も、過去10年間と同程度の低い摂取量が推定された。一方、PCBの摂取量推定値は、1980年代中頃以前のレベルに相当する高い値であった。この結果は、協力11機関中1機関で推定された摂取量が突出して高かった事を反映している。鉛、カドミウム、ヒ素、水銀等の摂取量は、PTWIあるいはTWIに対する摂取量の比率も依然として大きいまま、下げ止まりの傾向が認められる。化学形態別分析法の導入等と合わせ、今後も継続した監視が必要である。
 - 4) 全国の衛生研究所から食品中の汚染物データ824,142件を収集した。摂取量調査の新たな調査対象を選択するため、化学物質検査データベースを解析し、検出率が増加している農薬等を明らかにし、摂取量調査すべき化学物質として選定した。
 - 5) より精密な水銀の摂取量推定を目的とし、メチル水銀分析法を検討した。分析対象物にエチル及びフェニル水銀を加え、有機水銀の一斉分析法へと拡張を図るとともに、頑健性を増すための改良を行った。
- #### 14. 国際動向を踏まえたサンプリング手法の高度化に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)
- 1) 均質化操作が対象化学物質濃度の分布を一様にする効果を、評価可能なモデル系の構築を検討した。基材には米を、対象化学物質には各種金属を選択し、意図的な汚染のための手法、均質化操作の効果を評価しうる測定値の採取並びに解析法について検討した。
 - 2) 食品と分析対象化合物の組み合わせ毎に、サンプリングに関する情報を収集し、ロットサイズとサンプルサイズ、受入基準と許容水準との関係等を指標として整理・解析し、信頼性の水準の明確化を試みた。また関数関係をj用いて2ないし1パラメーターにサンプリング計画を集約する方法について検討した。
 - 3) 正規分布に従わない分布から採取したサンプルの平均値の分布と、検査結果との関係をモンテカルロシミュレーションにより検討した。消費者危険10%以下、消費者危険と生産者危険の比が1.5以下を許容するならば、最も消費者危険が大きくなるshape factor $K=0.5$ の負の二項分布からは、80サンプルを採取する必要が

あった。

15. 電子スピン共鳴法による放射線照射食品の検知法の開発に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

放射線照射された食品の検知法として、電子スピン共鳴 (ESR) 法を検討した。貝類と乾燥果実は、照射後、6ヶ月間までESR法により照射の判定が可能であった。また、試験環境の異なる試験室でも十分に照射の判定が可能であった。魚類、甲殻類、種実、及び香辛料はESR法による照射の判定が困難あるいは不可能であった。

16. 食品中の放射性物質モニタリング信頼性向上及び放射性物質摂取量評価に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

- 1) 食品中の放射性物質検査効率の向上を目的とし、スクリーニング検査法を確立した。牛個体の放射性セシウム濃度は部位間で1.9~2.9倍の差があり、部位中の脂肪量と負の相関があることを明らかにした。
- 2) 放射性物質汚染が予想される地域産食品の流通品1435試料を購入し、放射性セシウム濃度を測定した。暫定規制値500 Bq/kgを超過した試料数は6であり、全調査数に対する割合は0.4%であった。特定の産地の茶に暫定規制値を超過する試料が集中したことから、その地域におけるモニタリング体制の強化が行われた。
- 3) 放射性物質汚染が確認された食品を用いて、調理加工の際の放射性セシウム量の変化を評価した。干しシイタケ中の放射性セシウムは、水戻しの過程で元の約50%まで減少した。牛肉を水でゆでるあるいは煮ると、放射性セシウムがゆで汁や煮汁中に高濃度移行した。牛肉を食塩を含む調味液に浸漬すると、放射性セシウムが牛肉から除去され、調味液を交換して浸漬を続けると7日後には元の80%近い放射性セシウムが除去された。
- 4) 製茶からの浸出液への放射性セシウムの移行率を検討した。移行率は39~77%であり、浸出液中の放射性セシウム濃度は全ての条件で製茶の1/50以下であった。この結果は、平成24年4月1日から施行された放射性セシウムの基準における、製茶の試験法の基礎となった。
- 5) 東京都、宮城県、福島県のトータルダイエット試料を作製し、放射性セシウム及び放射性カリウムの預託実効線量を推定した。放射性セシウムの年間預託実効線量は東京都が0.0021mSv/year、宮城県が0.017mSv/year、福島県が0.019mSv/yearであった。また、放射性カリウム年間預託実効線量は、0.18 (0.18)~0.21 (0.21) mSv/yearであり、地域間で大きな差は見られなかった。

食品添加物部

部長 穂山 浩

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、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23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、2,3-ジエチル-5-メチルピラジン等9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が行われた。

人事面では、平成23年7月1日付けで野口秋雄研究員が代謝生化学部第二室に異動した。また、平成24年3月31日付けで山崎壮第二室長が退職し、平成24年4月1日付けで穂山浩部長が第二室長を併任したが、平成24年5月1日付けで、杉本直樹生活衛生化学部第三室長が食品添加物部第二室長に就任した。また、平成24年4月1日付けで阿部裕研究員が主任研究官に昇格した。また、河村葉子食品部再任用研究員は平成24年4月1日付けで食品添加物部再任用研究員として採用された。また、平成23年12月31日付けで非常勤職員河崎裕美氏が退職した。また、山崎壮博士 (実践女子大学生生活科学部教授) は客員研究員として、好村守生博士 (松山大学薬学部助教) は協力研究員として受け入れた。

海外出張としては、穂山浩部長、秋山卓美主任研究官、及び多田敦子主任研究官は第125回AOACインターナショナル年会で研究成果を発表するため、米国・ニューオーリンズに出張した (平成23年9月18日~23日)。また、伊藤裕才主任研究官は第5回「ポリフェノールと健康」国際学会で研究成果を発表するため、スペイン・バルセロナに出張した (平成23年10月17日~22日)。また、穂山浩部長がFAO/WHO合同食品規格計画第44回食品添加物部会に出席のため杭州 (平成23年3月11日~17日) に出張した。

業務成績

- (1) 第9版食品添加物公定書策定のため、一般試験法、試薬、酵素の微生物限度試験法の検討を行った (食品等試験検査費)。
- (2) 国際的に汎用されている添加物等の指定に向けた研究として、イソキノリン、ピロロール等につき規格基準

案を策定した（食品等試験検査費）。

- (3) 食品中の食品添加物分析法の設定として、食品中の鉄クロロフィリンナトリウム並びに、銅クロロフィル及び銅クロロフィリンナトリウムの分析法の改良について検討を行った（食品等試験検査費）。
- (4) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所5機関の協力により、甘味料についてマーケットバスケット方式による加工食品からの一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。
- (5) 食品添加物の規格基準の設定に関する試験として、食用赤色102号等の純度試験（副成色素、未反応原料及び反応中間体等）について検討し、HPLCを用いた試験法を作成した（食品等試験検査費）。
- (6) 食品添加物等（アルミニウム）の一日摂取量調査として、マーケットバスケット方式による加工食品からのアルミニウムの一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。
- (7) 食品及び食品添加物中の臭素酸塩分析法の確立として、食品中の臭素酸分析法の改正案について検討した（食品等試験検査費）。
- (8) 消除予定添加物名簿から削除の申出のあった品目のうち、添加物としての流通が確認された25品目について、これまでの安全性確認、成分確認および流通実態の状況を調査した（食品等試験検査費）。
- (9) 第9版食品添加物公定書新規収載既存添加物候補18品目及び改正対象の既存添加物2品目の成分規格を検討し、成分規格原案を作成した。また、それら品目の定義文も作成した（食品等試験検査費）。
- (10) 既存添加物中の化学的安全性確保に関する研究として、トウガラシ水性抽出物のマイコトキシン分析と変異原性試験を行った。また、くん液中のカルボニル化合物の分析を行った（食品等試験検査費）。
- (11) 現行の試験法では試験が困難なシンジオタクチック・ポリスチレン及びスチレン系熱可塑性エラストマー製品における材質中の揮発性物質試験法を作成した（食品等試験検査費）。
- (12) AS樹脂、ABS樹脂及びPAN製器具・容器包装についての個別規格のあり方および試験法について検討した（食品等試験検査費）。
- (13) 塩ビ食品衛生協議会および塩化ビニリデン衛生協議会のポジティブリストに掲載されている添加剤について、物質ごとに欧州連合および米国FDAにおける規制状況を調査し、データベースを構築した（食品等試験検査費）。

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との複合作用による副生成物の解明
各種生鮮食品の次亜塩素酸ナトリウムによる殺菌処理で生成するハロアセトニトリル及び抱水クロラールをGC/MSを用いて分析し、暴露量を推定した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (2) NMRを用いた食品添加物定量法の開発
標準物質（チアベンダゾール）の定量分析における定量NMR法（qNMR法）の適用性を確認し、その有効性を明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。
- (3) 食品添加物の規格基準向上のための赤外スペクトルに関する調査研究
香料化合物45品目の成分規格へのIRの導入を目指し、測定法及び標準IRを定めた。また、ATR法と従来の測定法のIRの比較を行い、ATR法の有用性を明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。
- (4) 食品添加物の規格の向上及び使用実態に関する研究
アルギン酸類のより簡便で精度の高い安全な定量法の開発のため、蒸留装置について検討するとともに、比色法、HPLCについても検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (5) NMRを用いた食品中の食品添加物分析法の開発に関する研究
食品中の食品添加物分析法の効率化、精度向上を目指して、簡便性、迅速性、環境負荷の低減に優れた定量NMR法を用いた食品中の安息香酸及びデヒドロ酢酸分析法の確立に関する検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- (6) 既存添加物の品質評価と規格試験法の開発に関する研究
カンゾウ油性抽出物の成分解析を行い、添加物以外のカンゾウ製品と成分比較を行った。タマネギ色素の成分解析を行い、新規色素成分を同定した。クチナシ青色素の成分と色素生成メカニズムを調べた。カラメルⅢ中の2-アセチル-4-テトラヒドロキシブチルイミダゾールのHPLC分析条件を改良した。チャ抽出物をモデル試料として抗酸化活性成分の含量とDPPH法による抗酸化活性値との間に高い関連性があることを実証した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (7) 非食用モダンバイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止のための検知法開発に関する研究
確立した非食用モダンバイオテクノロジー応用植物・生物に関するデータベースを公開した。また加工食品中の工業用遺伝子組換えジャガイモの検知法の開発を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

(8) ナノ物質の経口暴露による免疫系への影響評価手法の開発

ヒト樹状細胞とCD4+T細胞を用いた酸化亜鉛のアジュバンド活性を評価するin vitroの測定法を確立し、評価した。(食品健康影響評価技術検査委託費)

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) AS樹脂, ABS樹脂及びPAN製器具・容器包装からの溶出物の調査

AS樹脂, ABS樹脂及びPAN製シート及び器具中の揮発性物質について残存量及び溶出量を調査した(食品等試験検査費)。

(2) ナイロン製品中のオリゴマーの調査

ナイロン製品中のオリゴマーについて残存量及び溶出量を調査した(食品等試験検査費)。

(3) 合成樹脂用添加剤のガスクロマトグラフィー分析における各種微極性カラムの比較検討

15種の微極性キャピラリーカラムを用い, 96種類の合成樹脂用添加剤を測定し, それらのピーク分離度, 保持時間及び感度について比較検討した(食品等試験検査費)。

(4) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

油脂及び脂肪性食品の溶出量補正係数等について検討を行い, 器具・容器包装の規格基準のうち合成樹脂の蒸発残留物試験に関わる項目について改正原案を作成した(厚生労働科学研究費補助金)。

(5) ゴム製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

特別な試験条件の設定が必要なゴム製品の蒸発残留物試験の溶出試験条件を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

(6) 器具・容器包装および玩具に残存する化学物質に関する研究

シリコンゴム製品中シリコンオリゴマーの食品への移行量を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

(7) 乳幼児用玩具の安全性向上に関する研究

発ガン性を有する塩化ビニル, ベンゼン, 1,3-ブタジエン及びアクリロニトリル等の分析法を検討するとともに, 市販流通玩具中の残存量及び溶出量を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

の制御, 安全性評価, 規格基準その他の食品等の衛生管理に関する調査及び研究並びに食中毒に関連する微生物の試験及び検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

平成23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)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究, (4)貝毒検査における精度管理に関する研究, (5)食品のバイオテロに関する研究, (6)食品媒介性ウイルスに関する研究を進展させた。業務関連では食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化, リステリア疫学情報のネットワーク化, カンピロバクター標準試験法の策定, 生食肉の規格基準に関する検討, ポツリヌス食中毒に関する調査を行った。また, 保健医療科学院において開催された食肉衛生検査研修, 食品衛生危機管理研修, 食品衛生監視指導研修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, 岡田由美子主任研究官, 百瀬愛佳研究官が副主任を務めコースの運営に参加した。前記3名に加え春日文子第3室長, 野田衛第4室長も講義を担当した。

人事面では, 非常勤職員としてエトガ路子氏と江川智哉氏の2名, 短時間非常勤職員として梶田和彌氏を採用した。協力研究員として北村勝博士を受け入れた。その他に大学から研究生5名, 実習生5名を受け入れた。

海外出張では, 山本茂貴部長は, 2011.8.26-8.30, 2012.3.12-3.15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, 2012.2.28-3.3第37回国際獣医科学会2011(バンコク)に鈴木穂高主任研究官と共に参加し, 共にポスター発表を行い鈴木主任研究官は口頭発表も行った。2012.2.20-23にハワイ大学(ホノルル)において輸入食品の安全性についてセミナーを行った。また, 2011.11.28-12.2に国際獣疫事務局(パリ)で行われたBSEリスク評価のアドホック会議に参加した。五十君静信室長は, 2011.5.23-29にフランス・リヨン市で開催された国際酪農連盟及び国際標準化機構合同の分析週間2011に参加, オーストラリア・ウィーン市で開催された健康維持における腸管とその役割に関する国際シンポジウムに参加し発表した。2011.8.28-9.3カナダ・バンクーバー市で開催された第16回カンピロバクター・ヘリコバクター・その類縁菌に関する国際ワークショップ(CHRO2011)に参加し研究発表を, 2011.10.12-21イタリア・パルマ市で開催された国際酪農連盟の国際乳製品サミット2011会議に参加, 2012.2.12-16アラブ首長国連邦・ドバイ市で開催された第一回世界バイオテクノロジー学会に参加し研究発表を行った。

春日文子室長は, 2011.4.17-21に中国・北京市で開催

食品衛生管理部

部長 山本茂貴

概要

当部は食品等の製造工程における微生物及び有害物質

された国際食品微生物規格委員会中国東北アジア地域部会会議並びに食品微生物規格ワークショップに出席、2011.7.30-8.5、米国ミルウォーキー市で開催された国際食品保全学会に参加、2011.9.24-10.7、オーストラリア・メルボルン市で開催された国際食品微生物規格委員会年次会議並びに世界の食品安全確保に関する国際会議出席した。岡田由美子主任研究官は、2011.5.20-5.29に米国ニューオーリンズ市における第111回アメリカ細菌学会での分子疫学ワークショップに参加しポスター発表を行い、アトランタ市Center for Disease Control and Preventionを訪問した。

業務成績

食品等の調査として、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化では全国から収集したノロウイルス728件、サポウイルス65件、A型肝炎ウイルス27件のシークエンスデータについて系統樹解析を行い、その解析結果をNESFD内V-Nus Netに掲載した。また、リステリア疫学情報のネットワーク化の検討、カンピロバクター標準試験法を策定した。「生食肉の規格基準に関する検討」及び「ボツリヌス食中毒に関する調査」を行った。

研究業績

平成23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. 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、カンピロバクターの耐性株についてゲノムレベルでの評価を行い、3年間の研究を終了した。2. 食品中の微生物試験法及びその妥当性評価に関する研究では、クロノバクター属菌の標準試験法など、食品からの食中毒起因細菌及び衛生指標菌の標準試験法の原案を作成した。3. *Campylobacter jejuni*の腸管上皮細胞との相互作用に関する研究では、カンピロバクター感染に応じた腸管上皮細胞のIL-8産生関連MAPKシグナル伝達経路を検討した。4. *Campylobacter jejuni*の鶏腸管定着機構に関する分子基盤の解明では、カンピロバクターが鶏腸管に定着する際に顕すタンパク発現の変動を明らかにした。5. サルモネラ食塩ストレス応答に関する研究では、サルモネラの分泌タンパクSipB欠失により、当該菌の浸透圧抵抗性が減弱する事象を見出した。6. 食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対応に関する研究と7. と畜・食鳥検査における疾病診断の標準化とカンピロバクター等の制御に関する研究を新規に開始した。8. 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結果、輸入食品由来の赤痢が疑われた。9. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究では、野生鳥獣肉由来感染症はトリヒナ、カンピロバクター、腸管出血性大腸菌などが多く認められた。

- (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のための微生物規格基準設定に関する研究では、食品微生物規格設定のための食品の分類および危惧すべき病原体について整理すると共に、微生物規格設定構築のための基礎的理論について考察を行った。
 2. 食品安全行政における政策立案、政策評価に資する食品由来疾患の疫学的推計手法に関する研究では、食品由来のカンピロバクター感染症ならびにその続発症に関する網羅的情報収集を行い、国内での健康被害実態を明らかにした。
 3. 食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究では、リステリアが宿主感染を通じて、ゲノム構造を変化させ、病原性・環境抵抗性の変化をきたすことを明らかにした。また、血清型1/2b株ではLLO分泌性が病原性評価に有用であることを示した。
 4. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の発達とその役割について、マウスやラットを用いて検討した。
 5. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、ウエルシュ菌のリスクプロファイルを作成した。
- (3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、
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とリスクコミュニケーションに関する研究では、インビトロM細胞評価系におけるモデル組換え微生物の取り込みに関する影響評価を行い終了した。
 2. 非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止のための探知法開発に関する研究では、組換え微生物の定量的探知法について検討を進めた。
 3. 新開発バイオテクノロジー応用食品の安全性確保並びに国民受容に関する研究を開始した。
- (4) 貝毒検査における精度管理に関する研究として、
1. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の発達とその役割について、マウスやラットを用いて検討した。
 2. 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、動物試験における担当者の習熟と、測定値の違いについて検討を進めた。
 3. 下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの迅速化、高感度化に関する研究では、下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイに関し、生物学的知見を集めた。
 4. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研

究, 5. 魚貝毒の試験法に関する研究を新たに開始した。

- (5) 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を行い, テロの実行可能性について検証し, 終了した. 新たに2. 食品防御の具体的な対策の確立と実行検証に関する研究を開始し, 生物製剤による食品テロに対する事前対策に関して検討することとした。
- (6) 食品媒介性ウイルスに関する研究として, 1. 食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究では, ノロウイルス, その他の食品媒介性胃腸炎ウイルス, A型肝炎ウイルス, E型肝炎ウイルスについて, 食品からのウイルス検出法の改良・開発, 食中毒検査の精度向上に関する研究, 分子疫学的研究, 下水, 食品の汚染実態調査, 食中毒事例などの疫学的研究等を実施した. 2. 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として, 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ケンスデータの試行的共有化を図るとともに, 2011年5月~7月に多発した岩カキ関連食中毒事例について分子疫学的に解析した. 3. 食品中のウイルスの高感度迅速試験法およびマネイジメント手法の標準化に関する研究として, 添加回収用のコントロールウイルスとしてネコカリシウイルスについて, コントロールプラスミド, PCR検出系を構築するとともに, 同ウイルスの不活化ワクチンの有用性を検討した。

衛生微生物部

部長 小西良子

概要

当部は, 食品, 医薬品, 医薬部外品, 医療用具, 環境の分野の微生物関連の安全確保に係る試験・研究業務を行っており, 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する。

食品微生物関連では, 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ならびに食中毒菌の究明, 検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。今年度は昨年に続き, 生食用食品を共通食とする病因不明食中毒においてその原因究明並びに検査法の策定, 発症メカニズムの一部解明を行った。また腸管出血性大腸菌に関して, その病原性の研究を行うとともに検査法策定に寄与した。

食品中のマイコトキシンでは規格基準策定に必要な科

学的根拠を集積するとともに, 分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。今年度はアフラトキシンの試験法の改定に寄与した。真菌分野では食品汚染真菌のリスク要因の解明および分子生物学手法を用いた新規分類法の開発に関する試験研究とともに, 地方衛生研究所への情報提供・技術支援を行っている。

医薬品, 医薬部外品, 医療用具関連では, エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究を行い, 国際標準品の策定に寄与した。また, 日本薬局方微生物限度試験法に適応可能な微生物限度試験の迅速化に関する試験・研究業務を行っている。

環境微生物関連では主に真菌およびマイコトキシンを対象として, アレルギー誘発真菌のメカニズムの解明と予防法に関する調査・研究業務を行っている。特に, 平成23年の東日本大震災の被災地における住居のカビ被害ならびにカビによる健康被害の調査研究を行った。

人事面では, 平成24年1月1日付けで山崎朗子を研究員として採用し, 第二室に配属した。

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, 三瀬勝利元(独)医薬品医療機器総合機構専門委員, 協力研究員として室井正志武蔵野大学薬学部准教授, 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, 斉藤守一埼玉県食肉衛生検査センター, 遊佐精一中国国立常熟理工大学客員教授, 研究生13名, 実習生10名とともに, 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24年3月12日から16日まで, アメリカ毒素学会に出席し, 発表した。平成24年3月27日から31日まで, コーデックス会議汚染部会に専門家として参加した。菊池裕室長は, 平成24年2月12日から17日にカナダのバンフで開催されたKeystone Symposia, Advances in Hypoxic Signaling: From Bench to Bedsideに参加し, 研究成果を発表した。杉山圭一主任研究官は, 平成23年10月9日から12日にかけてイタリアのフィレンツェで開催された9th Joint Meeting of International Cytokine Society and International Society for Interferon and Cytokine Researchに参加し, 研究成果の発表を行った。

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（菊池）。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（小西，吉成，渡辺，山崎）。

業務成績

以下の課題を行政支援業務として行った。

1. エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究

日本薬局方と米国薬局方および欧州薬局方において、エンドトキシン試験法に用いるエンドトキシン標準品は、World Health Organization（WHO）の国際標準品にトレーサブルな標準品がそれぞれ局方標準品として設定されている。現在、WHOのエンドトキシン国際標準品は、その在庫量の不足が懸念されている状況にある。今回WHOのエンドトキシン国際標準品の次ロット（3rd International Standard for Bacterial Endotoxin）確保のために国際共同検定が実施されることに伴い、次ロット候補となるエンドトキシン国際標準品の検定を実施すると共に、本邦の代表機関として国内参加機関のデータのとりまとめを行い、同結果を厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告した。

2. 遺伝子解析による微生物の迅速同定法の検出感度向上に関する研究

日本薬局方微生物限度試験法等に関する研究として微生物限度試験の迅速化の検討を行い、細菌の16S rRNA遺伝子又は真菌の18S rRNA遺伝子から介在配列を含む28S rRNA遺伝子のD1-D2領域を対象とした定量PCR法による迅速・簡便な検出系を構築し、それらの有用性を確認した。

3. 食中毒菌に関する調査

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

4. 輸入食品等モニタリング計画に関する試験検査 Kudoaseptempunctataに係る試験検査

輸入食品検査センターに対してクドアセプトテンブクタタ検査法の技能指導を行った。さらに、輸入ヒラメに対するモニタリング検査体制および輸入食品検査センターにおける技能確保のための評価法を構築した。

5. 平成23年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン）

食品中のカビ毒の中でも、わが国ではまだ規格基準のないフモニシンに関してその実態調査を行った。また、オクラトキシンAの発がん性に関して新しい知見を得た。

6. 平成23年度食品・添加物規格基準に関する試験検査

査等の実施について、AcDONおよびDONの実態調査と毒性に関する試験研究

2010年のFAO / WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で評価されたアセチル化DONについて、妥当性が確認された分析法を用いて麦類及びとうもろこしとその加工品を対象に実態調査を行った。また、豚を用いた3-アセチル化DONの*in vivo*吸収試験とヒト腸管培養細胞を用いたアセチル化DONの*in vitro*吸収試験を行った。さらにオクラトキシンAの腎発癌作用への酸化的ストレスの関与についてcDNAマイクロアレイを用いて解析を行った。

7. 平成23年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等食品中のかび毒に係る試験検査、総アフラトキシンの分析法のコラボラティブスタディ

平成23年10月からの規格改正に伴い、総アフラトキシンの試験法に関して複数機関による検討を行った。

8. 食品中の腸管出血性大腸菌O111の試験法に関する研究

国内での腸管出血性大腸菌O111食中毒発生のため、食品からの検出のための通知法策定に係る検討を行った。国内で主流となっている腸管出血性大腸菌O26およびO157と合わせた一斉検査の通知法について検討を行った。

9. 食品中の腸管出血性大腸菌O104の試験法の検討

海外での腸管出血性大腸菌O104食中毒発生のため検疫所での輸入食品検査のための通知法策定についても検討し貢献した。

10. *Sarcosistis fayeri*の試験法確立事業

馬肉中に寄生する*S. fayeri*の暫定試験法はすでに策定されているが、その感度等改良する点がある。*S. fayeri*の寄生状態や、寄生中間宿主での汚染調査を行い、試験法の確立に貢献した。

11. 平成23年度食中毒関連情報調査

食品中の危害性のあるカビについてデータベースを作製し、NESFDへの提供を行い、地方衛生研究所等関連機関に情報を流布した。また、食品からのカビ検査手順の一部を作製、同様に情報提供した。カビ検査にかかわる地方衛生研究所とのネットワーク構築に貢献した。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) TLRシグナル抑制分子群の機能解析および敗血症治療薬への応用に関する研究（文部科学省研究費）

TLRシグナル伝達系に対するかび毒の一種トリコセン系かび毒Deoxynivalenolの阻害機序の検討を行った。TLRシグナル経路の下流の構成因子の活性化抑制を確認、またその抑制に上流のアダプター分子が関与

する可能性を示唆する結果を得た。

- (2) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出法及びプリオン除去工程評価に関する研究（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

プリオン病の発症前または早期の診断法の開発を目的とし、異常プリオン蛋白質産生の初期段階に生じるリン酸化プリオン蛋白質を特異的に認識する抗体の作製を試み、リン酸化プリオンペプチドを抗原を免疫したマウス脾臓を用いて細胞融合を行い、リン酸化プリオン蛋白質を認識する特異抗体産生ハイブリドーマ3株を樹立した。

2. 食品微生物に関する研究

- (1) 食品中の有害衛生微生物を対象としたライブラリーシステム等の構築：（厚生労働科学研究費補助金）

食品に汚染する食中毒細菌、真菌および寄生虫に關して遺伝学的タイピング手法の検討、リスクプロファイル等を作成して地方衛研とのネットワークを構築した。

- (2) EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究（厚生労働科学研究費特別研究）

ユッケを原因食品として死者5名を出した食中毒の病因物質、腸管出血性大腸菌O111の病原性について、いままでO157等強毒な腸管出血性大腸菌で報告されている病原遺伝子を対象に臨床分離株と食品分離株の遺伝系統と病原性に関する研究を行った。

3. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 食品汚染カビ毒の実態調査ならびに生体毒性影響に関する研究（厚生労働科学研究費）

穀類を汚染する主要カビ毒のうち、T-2トキシン、HT-2トキシン及びゼアラレノンに着目し、わが国に流通する食品中の汚染実態を調査し、暴露評価のデータに資するものである。

- (2) かび毒の毒性評価法およびデトキシケーションに関する研究：（厚生労働科学研究費）

トリコテセン系かび毒の毒性低減方法およびそのメカニズムについて、マクロファージ様細胞と肝ガン由来細胞株におけるそれぞれの細胞毒性と同毒性抵抗性を指標に検討を行った。トリコテセン系かび毒のデトキシケーションには緑茶カテキン類が有効であること、またその機序は抗酸化作用によるアポトーシスの阻害である可能性が推測された。

- (3) 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：（食品健康評価技術研究費）

かび毒やキノコ毒の産生性や食品中の含有量など、食中毒事件発生要因に着目し、各々の毒素についてリスク評価方法を開発した。

4. 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）

セレウス菌嘔吐毒素の抗体による検査法を開発した。ウエルシュ菌の新しい下痢毒素を発見し、性状を解析した。

- (2) 病原微生物の抗病原性タンパク質抗体を用いた新規検査薬の開発とその医療・公衆衛生への応用研究（HS研究費）

セレウス菌の萌芽と菌体について抗体を作製し、検査システムを開発した。アスペルギルスのアレルゲンについて、標準物を作製した。

5. 原因不明食中毒に関する研究

生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒に対する食品衛生上の予防対策（厚生労働科学研究費特別研究）

クドアによる下痢発症機序を解明した。フェイヤー住肉胞子虫の毒性タンパク質を特定した。また両病原体を特異的に認識する抗血清を調製し、クドア抗血清は考案した検出法を「寄生虫の検出方法、及び、キット」として特許出願した。

有機化学部

部長 栗原正明
前部長 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、厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機化学、有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野からレギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他の研究部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。機能性化学部とはプロテインノックダウン法の共同研究を行っている。生薬部とは違法ドラッグに関する共同研究を行っている。また、医薬安全科学部とはメタボローム研究に関する共同研究を行っている。

人事面では、平成23年12月に出水主任研究官が有機化学部第2室長に昇任した。平成24年1月に米国イェール大学David A. Spiegel博士の研究室に留学していた正田主任

研究官が帰国し、復職した。平成24年2月に出水室長が休職し、米国ウイコンシン大学Samuel H. Gellman教授の研究室に留学した。

平成23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及び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の解析に関する研究、4) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。

研究員の受け入れに関しては、宮田直樹博士（名古屋市立大学薬学部教授、元当所研究所有機化学部長）、吉川敏一博士（京都府立医科大学学長）、西尾俊幸博士（日本大学生物資源科学部教授）、末吉祥子博士及び丹野雅幸博士に客員研究員として参画いただいた。

協力研究員として山平多恵子博士（工学院大学講師）、袴田航博士（日本大学生物資源科学部准教授）と共同研究を行った。

国際学会発表のため、栗原および出水室長が22nd American Peptide Symposium（平成23年6月、アメリカ・サンディエゴ）に、出水室長が4th European Conference on Chemistry for Life Sciences（平成23年8月、ハンガリー・ブタペスト）に、福原室長、大野主任研究官は、242nd American Chemical Society National Meeting & Exposition（平成23年8月、アメリカ・デンバー）に外国出張した。

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

当部職員は、以下の活動を実施した。

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。

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、毒物劇物調査会の委員として活動に協力した。

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) ニトロアクリジンーリジン付加体は、光照射すると嫌気的条件下ではヒドロキシラジカルを発生して強力なDNA障害を誘発することから、固形腫瘍の治療薬として有効であることが明らかとなった。生体高分子

に対して高親和性を有するニトロアクリジンーリジン付加体の強力なDNA切断活性を明らかにした。

- 2) 天然カテキンは塩基性アミノ酸を付加させることによって抗酸化活性が飛躍的に増強することを明らかにした。（文科科研費）
- 3) 新規がん診断・治療薬の開発を目指し、アポトーシス誘導作用を有するガドリニウム誘導体の設計・合成を行った。（文科科研費）
- 4) 高度に二次構造を制御した人工ペプチドの分子設計を行い、触媒としての応用を検討した。

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遺伝毒性と脂肪細胞分化抑制作用について、構造活性相関を明らかにした。
- 2) フェノール性化合物とその代謝物からの活性酸素生成機構について、電子スピン共鳴（ESR）法を用いた詳細な解析を行った。
- 3) 新規な違法ドラッグについて、QSAR法のファーマコファフィンガープリント法により活性予測を行った。（厚労科研費）
- 4) メタボロミクスのアプローチによる薬物鑑定法の確立を目的としてデキストロメトルファンとレボメトルファン投与のラット尿についてNMRによるメタボローム解析を行い、薬物に特徴的な内因性代謝物を明らかにした。（厚労科研費）
- 5) 合成することによりムタプロデナフィルの構造を明らかにした。
- 6) 化学物質の毒性予測において、プレカテゴライゼーション法を導入したQSAR法の開発を行った。（厚労科研費）

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) 天然カテキンのニンヒドリン付加体はアミロイドβの凝集反応の阻害作用と凝集過程で発生する活性酸素の消去作用を有することを明らかにした。
- 2) インドール型のノンセコ型リガンドの分子設計と合成を行った。
- 3) ヘリックス12のコンフォメーション制御によるビタミンD受容体アンタゴニストの分子設計と合成を行った。
- 4) コンピュータモデリングを用いたデノボ設計によりノンセコステロイド型ビタミンD受容体リガンドの設計・合成を行い、転写活性の評価を行った。（財公研）
- 5) ヘリックス構造を安定化する架橋構造を導入したペプチドの設計および合成を行った。（文科科研費）
- 6) 固体プローブを装備したNMRを用いて疾病患者の各部位の組織のメタボローム解析を行った。さらに、アルツハイマー病モデルマウスの血漿および尿の試料

を用いた解析結果では、アルツハイマー病発症における早期バイオマーカー候補として幾つかの代謝物の変動を特徴づけることが出来た。(財公研)

- 7) タモキシフェンとベスタチンのハイブリッド化合物を合成し、この化合物がエストロゲン受容体の分解を誘導することを明らかにした。
- 8) 有機触媒としての利用を目的とし、天然アミノ酸、および非天然アミノ酸から構成される人工ペプチドの開発を行った。(財公研)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

複雑な高次構造を有する局方医薬品の品質評価手法として、NOESYスペクトルを利用した高次構造の特性解析手法を開発した。(厚生労働省)

以上の研究は、今井耕平、入江博美、荒井卓也、名見耶早織、齋藤俊樹、曾根悠平、高久亮磨、野口遥、倉島恵愛、元井宏美の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果により第64回日本酸化ストレス学会学術集会優秀演題賞(大野主任研究官)、日本薬学会132年学会優秀発表賞(名見耶研究生)を受賞した。

研究の成果は、下記国際学会等で発表した。

22nd American Peptide Symposium (米国2011.6), 242nd American Chemical Society National Meeting & Exposition (米国2011.8), 4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (4ECCLS) 2011 (ハンガリー2011.8), 5th SFRR-Asia & 8th ASMRM & 11th J-mit (鹿児島2011.8), The 8th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience (ソウル2011.10), 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (東京2011.11).

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、細胞機能の解析と創薬への応用に関する研究、代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究、化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究を中心に行った。

細胞機能の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がサイクリンAを制御する事により細胞周期M期の進行に重要な機能を持つ事を明らかにした。またFLIPのリードスルー変異マウスは、胎生期に肝臓でアポトーシスが異常に起こって致死となる事を見出した。当研究室で開発したプロテインノックダウン法の研究では、標的タンパク質に対する特異性を

高めたSNIPERや、エストロゲン受容体を分解するSNIPER (ER) の開発研究を進めた。

代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究では、ヒト肝臓でのHDL産生トランスポーター ABCA1の発現制御機構について研究を進め、ヒト肝で発見した肝型バリエーションL3の転写制御領域を同定した。また、核内受容体RXRアゴニストの肝型発現への影響を解析した。

化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究では、カーボンナノチューブなどナノマテリアルによる炎症惹起に關与する受容体を同定し、炎症性サイトカイン産生に關わるインフラマソーム構成因子の解析を進めた。

人事面では、平成23年4月1日付けで第二室の大岡伸通研究員が主任研究官に昇任した。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は、第6回SUMO、ユビキチン、UBLタンパク質の国際学会でプロテインノックダウン法の開発に関する講演を行うため米国ヒューストンに出張した(平成24年2月7日~13日)。奥平主任研究官は、第6回SUMO、ユビキチン、UBLタンパク質の国際学会でエストロゲン受容体を分解するSNIPERに関する研究成果を発表するため米国ヒューストンに出張した(平成24年2月7日~13日)。

研究業績

1. 細胞機能の解析と創薬への応用に関する研究

- 1) 細胞死阻害タンパク質の分子機能に関する研究では、IAPファミリータンパク質のApollonがM期においてサイクリンAを制御する事を示し、Apollon発現抑制によるサイクリンAの蓄積が、M期での細胞周期の進行を遅延させることがわかった(一般試験研究費)。
- 2) 発生・増殖・情報伝達に關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では、FLIPの変異により、肝細胞が細胞死をおこしてマウスが胎生期に死亡する事を見出した(厚生労働省特別研究費)。
- 3) 腸管出血性大腸菌の志賀毒素に関する研究では、毒素による細胞死誘導機構の解析を行い、細胞死阻害タンパク質の減少が重要であることを見出した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 分子標的治療薬の開発に関する研究では、乳癌細胞株MCF-7細胞において、エストロゲン受容体を分解して細胞死を誘導する新規ハイブリッド分子を開発した(一般試験研究費)。
- 5) プロテインノックダウン法の開発に関する研究では、標的タンパク質に対する特異性を高めたSNIPER化合物を開発した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 6) 細胞死阻害タンパク質によるストレス制御に関する

研究では、小胞体ストレスによりApollonの発現が自身のUBCドメイン依存的に抑制されることを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

- 7) 新規神経変性疾患治療薬開発に関する基礎的研究では、小胞体ストレス依存性アポトーシス誘導タンパク質TRB3の機能を抑制する低分子化合物のスクリーニングを行うための実験系の開発を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 8) プロテインノックダウン法による活性型Rasを標的とした新規抗腫瘍薬の開発に関する研究では、スクリーニングの予備検討、および活性型変異Rasを持つ癌細胞のRasを負に制御させると細胞の増殖が停止することを確認した（科学研究費補助金（文部科学省））。

2. 代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究

- 1) 新規ステロール制御の代謝改善による次世代の動脈硬化予防治療薬の開発に関する基礎的研究では、HDL産生に最重要の肝ABCA1に関し、新規のヒト肝特異的mRNAバリエーションのステロールによる発現応答を担うプロモーター・エンハンサー領域を同定した（政策創薬総合研究事業）。
- 2) 膜輸送担体の活性制御機構に関する研究では、膜輸送担体の機能ドメインをテトラサイクリン誘導的に発現する細胞系を構築し、その発現と細胞内局在について調査した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 3) 脂質代謝物のメタボローム解析では、心筋症モデルハムスター心筋およびアルツハイマーモデルマウス脳組織・血漿を用いて疾患の発症及び診断のバイオマーカーとなりうる代謝物を同定した。ヒト腎がん組織、大動脈瘤、脊柱症狭窄症等の臨床試料の測定・解析も行った（財公研）。

3. 化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究

- 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では、カーボンナノチューブによる炎症性サイトカインIL-1 β 産生促進の機序と物性による違いを明らかにし、炎症応答惹起作用に関与する受容体を同定した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) ナノマテリアルの潜在的慢性健康影響の評価手法確立に関する研究では、ナノマテリアルの細胞への暴露によるバイオマーカー候補因子産生の経時変化を解析した（一般試験研究費）。
- 3) カーボンナノチューブによる炎症応答とコレステロールによる制御の機構解明では、ナノマテリアルの認識に関与するインフラマソーム構成因子を解析した（科学研究費補助金（文部科学省））。

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23年度、当部において、具体的には、以下の6つの課題に従って研究業務を行った。すなわち、(i) 免疫系細胞の機能に関する研究、(ii) 生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発、(iii) 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究、(iv) 健康食品の安全性に関する研究、(v) 食物中アレルギー物質に関する研究、(vi) 放射線管理業務及び関連分野に関する研究である。

人事面では、独立行政法人農研機構食品総合研究所、佐藤里絵研究員を協力研究員として、また、昭和薬科大学西島正弘教授及び大阪薬科大学薬学部、天野富美夫教授を客員研究員として受け入れた。また、8月31日付けで中村厚任期付研究員が退職し、酒井信夫主任研究官が日本学術振興会海外特別研究員としての米国ハーバード大学医学部皮膚疾患研究センターへの留学から帰国し、9月1日付けで復職した。平成23年7月1日付けで野口秋雄研究員が食品添加物部から異動となり、第二室員として配属された。また、創薬基盤推進研究事業（政策創薬総合研究推進事業）による流動研究員として、小櫃冨未博士が昨年度に引き続き採用された（(財)日本医学医療交流財団）。また、平成24年4月1日付けで、中村里香博士が、第一室の任期付研究員として採用された。

外国出張は、以下の通りである。手島部長は、WHO/IPCS化学物質の免疫毒性リスク評価専門家によるガイドランス作成のための会議に参加するためオランダ・ビルトーベン市に出張した（平成23年10月2日～6日）。また、第51回米国毒性学会（SOT）のシンポジウム（The allergenicity and immunomodulatory effect of food substances）での座長を務めるため米国サンフランシスコ（平成24年3月13日～16日）に出張した。安達玲子室長は第125回AOAC国際学会でわが国のアレルギー物質を含む食品の検査法に使用する標準品に関する講演及び研究成果発表のため、米国・ニューオーリンズに出張した（平成23年9月18日～23日）。酒井信夫主任研究官は米国化学会の2012年春季年会でわが国のアレルギー物質を含む食品の検査法のバリデーションに関する講演を行うため、米国・サンディエゴに出張した（平成24年3月25日～30日）。

中村亮介主任研究官は、第51回米国毒性学会 (SOT) のシンポジウムにおいてインビトロアレルギー誘発性試験に関する講演を行うため、米国のサンフランシスコ (平成24年3月11日~3月16日) へ出張した。中村公亮研究員は第125回AOAC国際ショナル年会で組換えパパイヤの検査法に関する研究成果発表のため、米国・ニューオーリンズに出張した (平成23年9月18日~23日)。

なお、受賞関連では、中村亮介主任研究官が、第23回日本アレルギー学会春季臨床大会において第7回日本アレルギー学会学術大会賞を、第18回日本免疫毒性学会学術大会において第1回日本免疫毒性学会奨励賞を受賞した。

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未承認の遺伝子組換えトウモロコシ (DAS59132系統) の定性検査 (リアルタイムPCR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食品監視対策の、緊急時対応として安全性未承認遺伝子組換えパパイヤ (PRSV-YK) 検知法の妥当性確認, パパイヤDNA抽出精製法の最適化, 遺伝子組換えコメ通知検知法の改定に関する研究を実施した (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パパイヤ55-1系統特異的検知法の妥当性確認, 遺伝子組換えトウモロコシMIR162系統, および耐熱性 α -アミラーゼ産生トウモロコシ3272系統について標準陽性プラスミドに基づく定量試験法の開発, スイートコーンからのDNA抽出法についての検討を行った (消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。
4. わが国における即時型食物アレルギーによる健康被害に関して, その実態を把握するための全国調査 (一次調査) を行った。また, 表示推奨品目であるモモの新たなELISA測定法の開発も行った (消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。
5. 食品等試験検査 (アシタバ製品中のフロクマリン類の光毒性試験) のため, インビトロ評価系ならびに, ヘアレスマウスを用いた光遺伝毒性試験を行った (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. 食品等試験検査 (プロポリス含有食品中に含まれるウルシオール類の実態調査) 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)。

7. 食品等試験検査 (クロレラ製品中のフェオフォルバイトa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)。
8. 保健医療科学院食品衛生管理コース (平成24年1-2月) で食物アレルギー及び遺伝子組換え食品の表示と検査法並びにキノコによる食中毒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 (平成24年2月)。
9. 薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会 (厚生労働省医薬食品局食品安全部) に協力し, また, 消費者庁の食品表示部会, 新開発食品調査部会委員, また食品表示一元化検討会委員としても協力を行った。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, 放射性医薬品基準改正検討委員会に協力した。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), (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い, また, 新たに低分子アレルゲンデータベースの検索システムを導入した (厚生労働科学研究費補助金)。b) 環境耐性組換え植物のモデルとして, 乾燥耐性のRNAシャペロンタンパク質 (RBP) を導入したコメのプロテオーム解析, アレルゲノーム手法によるアレルゲンの網羅的解析を行い, さらに動物モデルを用いて非組換え体とのアレルゲン性の比較検討を行った (厚生労働科学研究費補助金)。c) そばのアレルゲンについて, 二次元電気泳動による網羅的解析を行った (一般試験研究費)。d) 将来的にタンパク質発現が大きく変動することが予想される組換え体の評価に資するため, 非組換えコメ品種間での発現タンパク質のばらつきを調べる研究に着手した。方法としては, 定量的プロテオミクスの1つである2D-DIGE法を用いて, 16品種のコメのタンパク質発現の網羅的解析を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

- 2) 「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」の一環として、肥満細胞、骨芽細胞の分化・増殖・情報伝達への転写因子の関与の解明、また、骨代謝系と免疫系との相互作用に関する因子の解明を進めた（特別研究）。
- 3) 特異的IgE抗体を検出するRS-ATL8細胞の卵、小麦等の患者血清を用いて経口惹起との相関等につき解析を行い、また、IgG抗体の微量測定を行うための新規IgG高親和性キメラ受容体の分子デザインを行った（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 4) 有害作用標的性に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フォスの発達期免疫毒性についてBALB/cマウスの胸腺、脾臓リンパ球を用いてエピジェネティクス解析を行い、獲得免疫ばかりでなく自然免疫の関与も示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。
- 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、プロポリスの含有成分等の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。特に、神経変性疾患を評価する測定系が有用な系として開発された（政策創薬総合研究事業）。
- 6) 「医薬品添加剤等の安全確保に関する研究」として、食物アレルギー原因食品由来の非タンパク質性添加剤を対象として、乳糖等での原料食品由来のタンパク質のコンタミネーションに関する検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 7) 「成人独自のアナフィラキシーの実態と病態に関する研究」として、成人における食物アレルギーの腸管以外の感作ルートについて、マウスを用いた加水分解コムギタンパク質の経皮感作に関する検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

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

「ナノ物質の経口曝露による免疫系への影響評価手法の開発」において、シリカおよび酸化チタンナノ物質の腸管免疫系に対する免疫増強作用をマウスにて調べ、スクリーニング目的の*in vitro*測定法について検討した（食品健康影響評価技術研究委託費・内閣府食品安全委員会）。

3. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 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補助金）で、以下の研究を行った。(a) 安全性未承認害虫抵抗性および白葉枯病抵抗性遺伝子組換えコメの検知法の確

立、安全性未承認遺伝子組換えパパイヤの実態調査を行った。(b) 安全性未承認遺伝子組換えトマト、亜麻、魚の検知法の開発を行った。(c) 種子エピジェネティクスを利用した新規検知法の検討として、プロモーター領域を解析した。

- 2) 「非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究」（厚生労働科学研究費補助金）の一環で、非食用バイオテクノロジー応用動物・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。また、データベースの作成を行い、部のホームページから検索可能とした。

4. 健康食品の安全性に関する研究

- 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、アシタバ等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フロクマリン類の光毒性評価を行った（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で、ネクロトーシスに関連する分子の関与が示唆された。また、わが国で中毒事例の多いキノコを中心に情報収集するとともに、毒成分について検討した。また、過去の原因不明の中毒例について、その毒性を調べた（厚生労働科学研究費補助金）。

5. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「科学的知見に基づく食物アレルギー患者の安全管理とQOL向上に関する研究」の一環として、以下の研究を行った。(a) 現行の特定原材料検査法の抽出液及び標準品の改良に関する検討を行った。(b) 特定原材料に準ずるもの（表示推奨品目）である果実類（リンゴ及びキウイフルーツ）の検査法開発を行った。(c) 近年症例数が増加しているゴマに関するアレルゲン解析を行った。

- 2) 「医薬品添加剤等の安全性確保に関する研究」の一環として、医薬品及び化粧品等に含有されるアレルギー物質を含む食品に由来する添加剤等に関する調査研究を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

6. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成23年度放射線業務従事者84名（常時従事者57名）、取扱等業務従事者17名（ECD12名）の登録があった。また、平成23年3月11日の東日本大震災の発生後の福島原子力発電所の事故に伴い、測定機器の整備、外部からの問い合わせへの対応、食品安全委員会での食品の放射性

物質の暫定基準値の妥当性に関する議論に参画した。また、食品中放射性物質モニタリング信頼性向上及び放射性物質摂取量評価に関する研究として、検査のための確定法あるいはスクリーニング法として、妥当とされる性能基準を各々設定し、生薬の放射性物質に関する研究では、生薬の放射能汚染に関する基準値を設定する場合の安全性評価について、医療被ばくおよび公衆被ばくでの考え方に基づく試算を行い、また、自然放射線の被ばくと比較し、測定法に関しても考察を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

安全情報部

部長 春日文子
前部長 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23年の業務としては、前年度に引き続き、医薬品及び食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「医薬品安全性情報」、「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトにおいて提供した。化学物質の安全性に関しては国際協力事業等をおこなった。さらに、図書情報サービス、及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った。

人事面では、森川馨部長が平成24年3月31日付けで定年退官し、後任には平成24年4月1日付けで春日文子食品衛生管理部第三室長が就任した。

海外出張は、森川部長が、第27回国際薬剤疫学会（米国・シカゴ、平成23年8月14日～17日）に参加し情報収集と意見交換を行った。天沼室長は、米国・アーリントンで開催されたファーマコビジランス・リスク管理対策2012（Drug Information Association主催、平成24年1月23日～25日）に参加し、医薬品の安全対策に関する最新情報の収集を行った。窪田室長は、米国・ミルウォーキーで開催された国際食品保全学会総会2011（平成23年7月31日～8月3日）に参加し、胃腸炎疾患被害実態研究に関する情報収集と意見交換を行った。登田主任研究官は、フランス・パリで開催された第47回欧州トキシコロジー学会（平成23年8月28～31日）に参加し、食品中化学物質の毒性及びリスク評価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23年6月6～9日）に出席した。平成23年8月25～26日にはブ

ルガリアのブルガス大学にて*in vivo*遺伝毒性試験結果の予測に関する共同研究の打合せを行った。また、フランス・パリで開催された第47回欧州トキシコロジー学会（平成23年8月28～31日）に参加し、*in silico*毒性評価法について議論するとともにその進捗について情報収集した。カナダ・モントリオールで開催された第42回米国環境変異原学会（平成23年10月15～19日）に出席し、遺伝毒性試験ガイドラインで議論となっている哺乳類細胞を用いる*in vitro*試験の最高濃度について新規提案を行った。

業務業績

1. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪州TGA、ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関わる最新情報、規制情報、評価情報等を収集、評価し、「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した。また研究所のwebサイトを通じて一般にも情報提供を行った。また国際的な医学雑誌から医薬品の副作用に関する論文を収集して検討し、行政などの関連部署に詳細な情報提供を行った。

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、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA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) 国際化学物質安全性カード（ICSC）の作成

本邦で作成したブラスチジジン-Sを含む約30物質のICSC英語原案を最終化するとともに、14物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。スイス・ジュネーブ（平成23年6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。

2) 国際的化学物質評価文書の翻訳

5件のEUリスク評価書（アクリル酸、過酸化水素、1-ビニル-2-ピロリドン、シクロヘキサン、ピペラジン）および2件のNTP-CERHRモノグラフ（フルオキセチン、ヒドロキシ尿素）の主要部分ならびに2件のIPCS国際簡潔化学物質評価書（CICAD）（2-ブテナー

ル、環状酸無水物)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60冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は160タイトル、管理している単行本は13,915冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から174件の依頼を受け、外部へ504件を依頼した。

2) 図書情報検索サービス

電子ジャーナルを前年に引き続き導入した。また、有料Web情報検索ツール1件を新規に追加し、計5件となった。

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23年、第129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や規制情報等について、根拠となった公表文献等を調査・検討し、情報提供した(26号発行。総ページ数691ページ)。複数の医薬品で規制措置が行われた副作用として薬剤性QT延長(制吐薬のdomperidoneやondansetron、抗うつ薬のcitalopram、分子標的薬の抗癌薬vandetanibなど)、癌のリスク(TNF阻害薬、5 α -還元酵素阻害薬、糖尿病薬pioglitazoneなど)等があった。国際的な医学雑誌にリスクと関連することが報告された例としては、ビスホスホネート使用と大腿骨幹部の非定型骨折、強化用量のスタチン治療と糖尿病発症、オピオイド鎮痛薬の過量服用と死亡などがあった。全体として、大規模な疫学データを用いた市販後の医薬品安全性研究が増加している傾向がみられた(一般試験研究費)。

2) 大規模副作用症例データベースの解析に関する研究

市販後の医療現場から報告される医薬品の安全情報の解析において、併用医薬品の影響を取り除いた解析方法は解決しなければならない本質的な問題である。本研究では、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 14年分(1997年~2011年3rdQTR約468万件;3,472,321症例)を用いて、医薬品の大規模副作用症例報告の併用データから個々の医薬品の有害事象の推定方法を検討した。解析事例として、抗てん

かん薬、抗精神薬、抗HIV薬の併用データを取り上げ、階層ベイズモデルを用いた解析により個々の医薬品の有害事象が推定可能であることを示した。ベイズ統計を用いた解析は、従来は解析が不可能であった薬剤の併用など複数の要因を含む大規模副作用データの解析を可能にし、医薬品の安全性確保に役立つことを示した(一般試験研究費)。

2. 食品の安全性に関する研究

1) 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

食品の安全性に関する国際機関や各国機関の最新情報、規制情報、アラート情報及び文献等を調査・収集し、「食品安全情報」(隔週刊)を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また、国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について、網羅的に情報を収集し、検討した(例:ドイツにおける大腸菌O104アウトブレイク、米国におけるリステリアアウトブレイク等)。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「ドイツの大腸菌O104アウトブレイク関連情報」webサイトを作成し、適宜情報提供を行った(一般試験研究費)。

2) 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

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県の臨床検査機関における積極的サーベイランスおよび全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム(NESFD)データベースへの食中毒事件調査結果詳細の新規データの入力および更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行なった。食中毒関連のメディア情報を収集し、毎日関係者に配信するとともにNESFDデータベースへの入力を行った(食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課)。

4) 食品中の自然毒のリスク管理に関する研究

わが国で昭和35年~平成22年に発生した自然毒による食中毒事例について傾向を調査・分析し、リスク管理選択肢を検討するための資料として各自然毒の特徴をまとめた(厚生労働科学研究費補助金)。

5) 食品衛生監視員による食品衛生監視手法の高度化に関する研究

食品中に含まれる揮発性有機化合物のデータを各種文献から収集した(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 輸出国における遺伝子組換え技術を用いた添加物の承認状況等調査の実施について

遺伝子組換え微生物を用いた食品添加物の承認状況等について調査した(食品等試験検査費, 医薬品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) 国際協調による公的な試験法の確立手順に関する研究

*In vivo*コメット試験のバリデーション研究で用いる被験物質を発がん性, 遺伝毒性作用様式(MOA), 特性(物性および化学物質クラス), ならびに入手可能性等から検討し, 40物質を選択するとともに, バリデーション研究で用いる被験物質の選択に関する一般原則を提示した(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 化学物質リスク評価における構造活性相関の定量化に関する研究

一般化学物質における*in vitro*染色体異常試験の試験最高濃度を10 mMから1 mMへ低減した場合の影響を検証し, 至適最高濃度を提案するとともに, 構造活性相関に基づく試験結果の予測率に与える影響を評価した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 毒物劇物の指定に係る研究

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)に分類されているものなど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(医薬品審査等業務庁費)。

4) 化学物質による緊急危害対策のための知識情報基盤研究

39物質の急性曝露ガイドラインレベル(AEGL)最終化文書について, 日本語版文書を作成した。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(一般試験研究費)。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

当部では, 医薬品の開発効率化および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。医薬品の安全性に対する国民の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・回避しようとする知見を得ること, 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, 患者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, 業務に邁進している。

疾患の診断, 医薬品の副作用発現や有効性予測に用いる生体由来の物質情報をバイオマーカーと呼ぶが, 近年では医薬品開発や市販後安全対策に重要な役割を担うようになってきている。本邦におけるバイオマーカー利用促進と行政施策への反映のための科学的データの取得を目的に, 平成23年度より, ゲノムDNAおよび血液試料に関する品質要件の検討等やヒトと実験動物間の種差に関する研究を行っている。また重篤副作用関係では, これまでの重症薬疹, 横紋筋融解症, 薬物性肝障害に加えて, 厚生労働省医薬品食品局安全対策課と協議の上, 新たに間質性肺疾患のゲノム試料の収集を開始した。数年後には間質性肺疾患に関しても, 発症を予測しうるゲノムバイオマーカーを同定するべく, 研究を進めている。また症例収集に関しては, (独)医薬品医療機器総合機構安全第二部の協力を頂けることとなった。

また市販後安全対策における医療情報データベースの活用が注目を集めているが, 平成23年度から複数の大病院との共同研究として, 副作用症例の絞り込みや行政施策の効果等に関する薬剤疫学的解析を本格的に開始した。

人事面では, 平成23年9月30日付けで第一室の東雄一郎研究員が退職し, (独)医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部に異動した。後任として平成24年1月1日付けで, 厚生労働省医薬品食品局審査管理課より花谷忠昭主任研究官を迎えた。花谷主任研究官は, 審査管理課課長補佐との併任となっている。

海外出張は以下の通りである。前川京子第二室長は米国薬物動態学会大会での発表のため, 米国に出張した(平成23年10月)。齋藤嘉朗部長, 鹿庭なほ子研究員は, 薬物性肝障害に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため, 厚生労働省医薬品食品局安全対策課の飯田専門官と米国に出張した(平成23年10月)。また齋藤嘉朗部長は, ゲノム薬理学に関する国際シンポジウムでの講演のため, 韓国に出張した(平成24年1月)。

業務成績

1. 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, 昨年に引き続いて「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」, 「含量が異なる経口固形剤のための生物学的同等性試験ガイドライン」, 「経口固形剤処方変更のための生物学的同等性

試験ガイドライン」及びこれらのQ&Aに関するパブリック・コメントに対して最終案をまとめ公表した。さらに、「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」、「含量が異なる経口固形製剤のための生物学的同等性試験ガイドライン」、「経口固形製剤処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」、及び、「財形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」の改正を行った。

2. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

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

研究業績

1. 医薬品の安全性・有効性情報の解析および評価に関する研究

a) 医療機器の国際的な情報交換のための基盤整備に関する研究（厚労科研費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

日本で承認された医療機器の公開データベース（DB）を整備するため、必要な関連規制や既存システムの調査・整理を実施し、公開DB構築のための基盤整備を行った。また、医療従事者のニーズ調査等を行った。

b) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する研究（厚労科研費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

共同研究施設の一つである浜松医大の医療情報データベースを利用し、横紋筋融解症等の臨床上問題となっている副作用5種を取り上げ、当該副作用を検出するためのアルゴリズムを考案した。また、オセルタミビルリン酸塩の10代原則使用制限の事例について、処方動向の分析から臨床現場における行政施策の反映・効果に関する検討を行った。

c) 病院情報システムを用いた医薬品の使用実態と副作用の発生状況に関する調査・研究（医薬品使用実態調査・安全対策推進事業）

神戸大学医学部付属病院の医療情報データを用いて、既構築のスタチン系薬剤による筋障害/横紋筋融解症検出アルゴリズムの有用性について、実際のカルテ情報との照合により評価し、より精度を高めるための要件を明らかとした。また、新たに市販の研究用医療情報データベースを利用し、構築中のヘパリン起因性の血小板減少症（HIT）の検出アルゴリズムを用いて、HIT疑い例の頻度解析を行った。

d) 重篤副作用発症と関連する遺伝子多型探索研究における症例集積方法の改良及び遺伝子マーカーの民族差の検討（遺伝子多型探索調査事業）

重篤副作用の症例集積ネットワークの改善、副作用バイオマーカー探索研究の推進、さらには副作用バイオマーカーを利用した医薬品の安全対策の向上に資することを目的として、米国DILIN（Drug-Induced Liver Injury Network；薬剤性肝障害ネットワーク）と情報を交換するために、ハムナー研究所（The Hamner Institute）を訪問し、重篤副作用の症例集積方法、診断方法、研究方法、研究成果の行政施策への反映等について調査を行った。また、重篤副作用のバイオマーカーに関する民族差について文献情報の更新を行った。

e) 日中韓における薬力学的民族差に関する調査研究（日中韓規制調査対策事業）

日中韓における薬力学的民族差に関する調査の基礎資料として用いるため、ブリッジング試験における日米（欧）間（一部、日韓間）の民族差に関する調査を行った。

2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

a) 重症薬疹の発症と関連する遺伝子マーカーの探索（一般試験研究費）

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹 {スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死（TEN）} があり、重篤な場合には死に至り、また、眼や肺に重い後遺症が残り、その後のQOLが著しく低下することがある。SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で、ケース・コントロール研究を継続した。平成23年度は新たに、ラモトリギン誘因性の重症薬疹発症とHLA-Cの特定のタイプとの関連が示唆された。また、理化学研究所との共同研究により、ゾニサミド誘因性SJS/TEN発症と、互いに連鎖しているHLA-AとHLA-Bの特定のタイプとの関連が、フェノバルビタール誘因性SJS/TENの発症と、HLA-Bの特定のタイプとの関連が示唆された。

b) 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（一般試験研究費）

重篤な副作用であり、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている薬物性肝障害、横紋筋融解症に関してゲノムDNAおよび臨床情報の集積を継続した。これまでに薬物性肝障害に関しては約80症例を、横紋筋融解症に関しては、約60症例を収集した。また平成23年度より、薬物性間質性肺疾患に関しても症例の集積を開始し、これまでに11例を収集した。

なお重症薬疹、横紋筋融解症、間質性肺疾患に関し

ては、厚生労働省医薬食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構安全第二部、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している。

- c) 多層の疾患オミックス解析における、メタボローム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究 (医薬基盤研・基礎研究推進事業)

6カ所のナショナルセンター及び慶應義塾大学との共同研究として、死亡率が高い、または国民罹患率が高く経済的な損失をもたらしている主要11疾患を対象に、生体内代謝物質の総体であるメタボロームの解析を行い、新規の創薬標的・診断マーカー候補および薬剤反応性マーカー候補となる代謝物・代謝経路の同定を行っている。今年度は酸化脂肪酸等の網羅的同定・定量系を確立し、さらにアルツハイマー病モデルマウスの脳組織・血漿を用いて、疾患の発症及び診断のバイオマーカーとなりうる代謝物を同定した。ヒト腎がん組織、大動脈瘤、脊柱症狭窄症等の臨床試料の測定・解析も行い、数種の疾患では疾患組織において有意に変化する代謝物を同定した。

- d) 抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断への応用 (一般試験研究費)

ゲムシタビンの解毒代謝酵素CDAの活性と喫煙習慣との関連を検討するために、106例の肺癌患者について、ゲムシタビンの薬物動態パラメータに及ぼす喫煙習慣の影響を検討した。ゲムシタビンのクリアランスは、喫煙習慣がある症例において有意に高い傾向が認められた。また、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、未解析の遺伝子に関し、シーケンシング及びタイピングによる多型解析・ハプロタイプ解析を行った。国立がん研究センター中央病院及び愛知県がんセンターより、固定された患者臨床情報を受領した。さらに、セツキシマブ、イマチニブ投与検体に関して、遺伝子多型解析及びハプロタイプ解析を継続した。またイリノテカン投与症例については、網羅的な遺伝子多型解析結果と副作用発現との関連について、継続して解析した。

- e) 医薬品の国際共同開発及び臨床データ共有の推進に向けた東アジアにおける民族的要因に関する研究 (厚労科研費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

日本、中国、韓国の東アジア3ヶ国間における薬物動態学および薬力学的な民族差の重要要因として、機能変化を有する12遺伝子の20多型を対象に、主として東アジア (日中韓) におけるアレル頻度を調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。

- f) 抗うつ薬による副作用関連遺伝子マーカーの探索 (一般試験研究費)

うつ病の薬物療法において第一選択薬とされている、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) およびSNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor) による副作用症例について、全ゲノム関連解析の手法を用いて解析を継続した。その結果、第14番染色体上のMDGA2遺伝子の多型とSSRI/SNRI誘因性の性機能障害との間に強い関連性が認められた。

- g) 医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの品質評価に関する研究 (厚労科研費・特別研究事業)

種々の条件で全血より抽出・調製したヒトゲノムDNAに対して、網羅的多型解析を実施し、DNAチップ当たりの多型判定率等を指標に、ゲノムマーカー探索に使用可能な品質要件を検討した。また確立済みのメタボローム解析システムを用いて、血漿と血清間および男女間の内在性代謝物の濃度の相違、およびヒトとげっ歯類間での代謝物濃度の相違を明らかにした。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- a) 医薬品 (候補化合物) の新規in vitro感作性試験法の開発 (厚労科研費・政策創薬推進研究事業)

human Cell Line Activation Test (h-CLAT) が医薬品に対して適用可能かどうか検討する目的で、アレルギー性副作用報告のある医薬品を被験物質として検討した。試験を試みた医薬品18物質のうちh-CLATのアクセシ要件を満たしたものは11物質であり、これらはいずれも陽性判定となった。一方、他の6物質 (いずれも脂溶性物質) については、最大溶解濃度になるよう被験物質を培地に加えても細胞生存率が十分に低下せず、試験系の改良が必要であると考えられた。

- b) ヒトiPS細胞による安全性評価系の開発 (厚労科研費・政策創薬推進研究事業)

医薬品 (候補化合物) の安全性評価にiPS細胞を活用するため、iPS細胞の特性と関連する評価指標を確立することを目的としている。本年度はiPS細胞から肝細胞への各分化誘導処理過程における遺伝子発現変動をDNAチップにより解析した。その結果、iPS細胞から成熟肝細胞への分化過程を評価しうるmRNA発現指標を明らかにした。

- c) 遺伝子多型のタイピング系の開発 (厚労科研費・政策創薬推進研究事業)

日本人におけるアロプリノール誘発性のSJS/TEN発症に関連するHLA-B*58:01と絶対連鎖不平衡を示すサロゲートマーカー-多型につき、PCR-RFLP法を用いた迅速タイピング系を開発した。

- d) 酸性糖タンパク質の遺伝子多型同定と機能解析 (文部科学省・科学研究費)

In vitroレポーターアッセイ系にてORM1とORM2の発現調節領域の解析を実施し、両遺伝子の発現・誘導

の違いに関わる調節領域を見出した。

- e) 薬物代謝酵素CYP2C9遺伝子多型の構造-活性相関に関する研究（文部科学省・科学研究費）

構築したCYP2C9野生型および変異型プラスミドを用いて、CYP2C9タンパクの大量発現のための大腸菌の宿主の検討及び培養時間の検討等を行った。

- f) フラグメント分子軌道法によるタンパク質-医薬品相互作用解析手法を用いた重篤副作用発症機構の解明（一般試験研究費）

重症薬疹発症の機序を解明するため、特定のHLA分子と原因医薬品との相互作用親和性に関する研究を展開した。

- g) 抗体医薬品によるインフュージョン反応の発現メカニズム解析と予測系の構築（文部科学省・科学研究費）

副作用の一種であるインフュージョン反応の発現に関与する要因の探索のため、セツキシマブを投与された患者のゲノムDNAに関し、FCGR1A, FCGR2A, FCGR3A遺伝子の多型解析を行った。

- h) アロプリノールによる重症薬疹のメカニズム解析（文部科学省・科学研究費）

SJS/TENを発症しやすいアロプリノールを主対象医薬品として、SJS/TEN発症の初期メカニズムを明らかにすることを目的としている。本年度は条件検討のため、¹⁴C-フェニトインを用いて反応性代謝物と生体内タンパク質との共有結合体（アダクト）生成実験を行い、フェニトインアダクト蛋白と考えられるバンドが検出された。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

- a) 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」プロジェクトでフラグメント分子軌道法に基づいた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。

- b) 所内基盤ネットワークシステムの維持管理

国立医薬品食品衛生研究所ネットワーク（NIHS-NET）システムを更新し、そ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. その他の研究

- a) 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究（妊娠と薬情報センター事業における授乳と薬関連の業務）

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が多い薬物について、母乳への分泌を含む母体におけ

る薬物動態を検討している。アムロジピンについては、13症例のデータが集積され、RIDが5%以下であること、新生児の血漿中アムロジピン濃度が母親の1/10以下であることより、アムロジピンを服用中の母親が授乳を行っても安全であることが示唆された。また、新規にエナラプリルを服用した授乳婦の生体試料を受け入れ、解析を行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 西川 秋 佳

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8年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLPの審査は、医薬品GLPと医療機器GLP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、西川安全センター長を研究代表者とした「小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施及び医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準設定等の推進に関する研究」によって、「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」及び「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドライン」が作成された。

食品・食品添加物関連では、恒例となった食品安全フォーラムは西川センター長を世話人として「食品の安全性評価と規格化の最新動向」を巡って関連のトピックが取り上げられ、11月28日に長井記念ホールで第9回フォーラムが開催された。食品・食品添加物の安全性評価については、本年度は国際汎用香料（1-メチルナフタレン、2,3-ジエチルピラジン）、既存添加物（ドクダミ抽出物、セイヨウワサビ抽出物、オゾケライト）の評価が行われた。消除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。

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。その他、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順調に進行しており、分解性・蓄積性、遺伝毒性および生態毒性にかかる（Q）SARのデータの試行的提示を継続している。ナノマテリアルの安全性評価については、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。トキシコゲノミクス関連では、世界最大規模のトキシコゲノミクスデータベースが平成23年2月25日から基盤研ホームページより公開されており、プロジェクトは昨年度末をもって終了した。

調査業務としては、種々の国際機関、委員会および活動（OECD, WHO, ICH, JECFA, JMPR, IPCS, ICCR, いわゆるVAM組織等）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。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、一昨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、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、これに伴って日々新たな進展が展開している。

人事と研究交流等の行事

安全センターの人事では、能美変異遺伝部長および小川動物管理室長が平成24年3月31日付けで定年退職し、後任として本間変異遺伝部長および高木動物管理室長が平成24年4月1日付けで就任した。平成24年5月末現在の当センターの構成は4部、1省令室、16室となっており、センター長1、部長4、省令室長1、室長15、主任研究官17、研究員7（再任用を含む）、動物飼育長1（再任用）に客員研究員14名を合わせると60名である。加えて、協力・流動研究員14名、研究生・実習生14名および技術・

事務補助員29名の他、12名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢129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、平成18年中端以降は現行の16室体制となっているが、次年度において変異遺伝部の1室減が回復する予定である。しかし、毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室のさらなる増員などに課題を残しており、引き続いてセンターの希求する将来へ向けてこれらの実現が期待されている。なお、今年度より、新規試験法に係わるJaCVAMの体制を強化するため、安全センター全体が主体的に運営委員会に参画することとなった。

研究交流等の招聘事業としては、本年度は5月25日に米国ファイザー社のTim Anderson博士を迎え、特別講演を開催した。

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り、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、センター長はイタリアのトリノで開催された欧州毒性病理学会ワークショップ（5/30～6/1）および韓国毒性病理学会シンポジウム（9/22～9/25）において招請講演を行うとともに、米国サンフランシスコで開催された第51回米国トキシコロジー学会（3/11～15）に参加し、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学的試験及びこれの研究に関連すること）が室長1名と

ともに認められ、Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を整えつつあり、これらの基盤研究の上に、近年では新開発物質（ナノマテリアル等）対応を含む安全性評価のための毒性学分野の諸試験の開発、化学物質の複合暴露の分子応答解析研究、シックハウス症候群レベルの吸入暴露による中枢神経影響の解析、子ども問題への再着手などにエビジェネティクス研究を加え、新旧の問題への新規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21年度で終了することとなった。

人事面では、平成23年7月1日付けで種村健太郎主任研究官が東北大学大学院農学研究科・動物生殖科学分野の准教授に就任し、同日付けにて毒性部客員研究員として受入れ共同研究を進めることとなった。平成24年3月31日付けで、小川幸男動物管理室長が定年退職した（引き続き再任用短時間勤務職員として毒性部に在職。尚、後任に第3室長高木篤也技官が4月1日付けで就任した）。また、安部麻紀補助員が平成23年6月30日付けにて退職した。

業務関連での海外出張では、菅野純毒性部長が、OECD/EDTAの内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する第三回アドバイザーグループ会合（12月11日～14日、フランス・パリ）への出席、第5回ナノテクノロジーの労働及び環境健康影響に関する国際会議（8月9日～14日、米国・ボストン）への出席と研究成果の発表、第47回欧州トキシコロジー学会における国際毒性学連盟運営委員会への出席と研究成果の発表（8月25日～9月2日、フランス・パリ）、第51回米国トキシコロジー学会（3月8日～16日、米国・サンフランシスコ）における研究成果の発表を行い、同時開催の国際毒性学連盟運営委員会（現在、同副会長）へ出席した。

平林容子第二室長は、骨髄ニッチに関する国際会議の準備委員会（7月26日～29日、米国・シカゴ）、米国国立アレルギー感染症研究所の研究進捗報告会（8月6日～11日、米国・ホノルル）、第53回米国血液学会学術年会（12月8日～14日、米国・サンディエゴ）、第51回米国トキシコロジー学会（3月10日～16日、米国・サンフランシスコ）への出席と発表を行った。

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、平成21年度より「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のインフォマティクス技術開発—」（厚生労働科学研究費補助金）を実施しているが、本研究により新たに開発された解析技術を応用した、化学物質の毒性評価・予測の試行を一部において開始し、関連技術の実用化研究を進めた。加えて、平成23年度より、先行6年間の研究成果を踏まえ、「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を考慮した低濃度暴露における肺病変の確認、及び、中枢神経影響を包含する新評価体系の開発—」（厚生労働科学研究費補助金）を開始し、極低濃度の長期暴露時（7～28日間）の肺を高精度に解析し、先行研究の遺伝子発現変動データの見性を確認すること、及びシックハウス症候群等において倦怠感・疲労感等の「不定愁訴」の分子実態を把握することを目的として、先行研究での評価系を中枢影響評価と多臓器連関を包含するかたちで発展させ、肺・肝に加え中枢神経のトキシコゲノミクス解析を実施している。平成23年度はホルムアルデヒドについて、室内濃度指針値を参考に決定した極低濃度にて、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脳4部位・肺・肝について網羅的遺伝子発現変動解析を実施し、22時間を7日間暴露した際、海馬での神経活動の抑制を示唆する結果を得た。この事は「不定愁訴」の分子実態の一端を明らかにしたものと考えられる。このように、脳サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析手法により、化学物質の経気道暴露によって生じる中枢影響を予測することが可能である事が明らかとなった。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、1品目についての慢性/発がん性併用試験、及び7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（食品安全部基準審査課）。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

4化学物質について、*in vitro*皮膚腐蝕性試験、ラットによる急性経口毒性試験、急性経皮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理解される低用量影響が神経—内分泌—免疫系にまたがること、それを含めた作用の検出の為の「確定試験」として一生涯（発生、発達、成熟、老化）の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網

羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し、その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している。

この詳細試験は、厚生労働省の内分泌かく乱化学物質・試験スキームに則り、内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について、ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである。

また、この問題の国際協力の重要性を考慮し、OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内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。経済協力開発機構／内分泌かく乱化学物質の試験と評価に関して組織されたアドバイザーグループの専門委員としてOECDの要請等に基づき、菅野純毒性部長が第三回委員会に招聘された。日本における内分泌かく乱化学物質のうち、ヒト影響に関する現状と展望を厚生労働省に報告し、OECDガイダンスドキュメントの作成方針について論議を重ねた。環境影響については、環境省サイドのメンバーが担当した。ガイダンスドキュメント完成に向け、討議が継続されている。

2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法（化審法）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、優先評価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。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察を行った。

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23年度は、平成22年度に引き続き、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、第一期「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」（平成15～17年度）、及び第二期「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関連性（発達過程を含む）に重点を置いた解析研究－」（平成18～20年度）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為のインフォマティクス技術開発－」（厚生労働科学研究費補助金）の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、多種臓器間の関連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。遺伝子改変マウスにおける化学物質投与によるトランスクリプトーム変動の解析など、毒性ネットワーク描出に必要な特殊データを取得・解析しつつ、独自開発した解析プログラムの改良を進め、抽出精度・効率を向上させると共に、部分的な遺伝子発現ネットワークの自動描出も試行しつつある。具体的には、エストロゲン受容体（ER） α 欠失マウス（雄）に、ERのリガンド2種をそれぞれ投与した際の肝における網羅的遺伝子発現データの解析により、ER α 局所シグナルネットワークを描出した。また胎児、胚性幹（ES）細胞、概日変動等の自律的なシグナルネットワークの描出に向け、局所シグナルネットワークの描出の効率化を計る事を目的として、成熟期マウス肝の網羅的トランスクリプトームデータを利用し、遺伝子発現の経時変化の「周期性」に着目した手法により、概日変動リズム関連遺伝子のひとつDbp遺伝子について、同じ波長分布を示す遺伝子だけではなく、位相あるいは波長が異なるものを同時に抽出する事に成功した。加えて、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の第十段階を実施し、マイクロアレイ測定における飽和問題及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を利用した応用研究と、次世代シーケンサによる遺伝子発現解析技術のトキシコゲノミクスとの適合性を評価した。

2) タール色素等毒性試験法のための研究

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、平成23年度は「紫色201号」(アリズリンパープルSS)に関し、マウスに強制単回経口投与した際の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

繊維状物質のaspect ratioの差が悪性中皮腫誘発へ及ぼす影響を明らかにすることを目的に、純粋な炭素からなり、長さの異なるフラーレンナノウィスカー(FNW)の焼結体を雄p53+/-マウスに単回腹腔内投与し、観察期間1年間の発がん性試験を実施した。「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-全身暴露吸入による肺を主標的とした毒性評価研究-」では、先行研究の成果により環境保全型動物飼育棟に設置した音響式ダスト発生装置(米国NIOSHから導入)に独自の暴露チャンバー(特許出願準備中)を組み合わせた全身暴露吸入装置を使用し、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の暴露条件を確立するとともにマウスに全身暴露吸入を実施して肺のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。また、組織負荷量の測定のため、肺からのMWCNTの抽出方法を確立し走査型電子顕微鏡による観察を行った。加えて、MWCNT原末を高度に分散処理する独自の方法(Taquann法、特許出願準備中)を開発した。(厚生労働科学研究費補助金)

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を継続した。また多臓器を包括的に解析する毒性ゲノミクス研究(反復暴露を含む)や情動認知毒性への応用研究を継続した。

5) 化学物質の複合暴露による健康リスク評価に関する分子毒性学的研究

中央環境審議会からも指摘され、一般の関心・不安も高いところの、環境中における化学物質の複合暴露の健康リスクについて、トキシコゲノミクスによる分子毒性学的な有害性評価検討手法により、網羅性と定量性をもって複合影響の分子メカニズムの解明を可能とする基盤を構築するための研究を継続した(環境研究総合推進費)。平成22年度は四塩化炭素とトルエン、平成23年度は、ディートとペルメトリンの複合暴

露影響について、雄性マウスに単回経口投与動物実験とマイクロアレイ解析を行い、それぞれの場合について相加・相乗・相殺効果を呈する遺伝子候補を抽出した。

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) 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基盤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 (ER α)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。ノックインマウスではER α 発現量が約1/5に低下しており、子宮内膜が分娩時に近い状態にあることが示唆された。

(2) Bisphenol-A (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投与群の6ヶ月齢において性周期異常の誘発が再確認され、卵巣重量の低値、卵胞嚢胞の形成及び黄体形成不全のほか、血清LH値、FSH値、プロラクチン値、E2値の変動等の背景所見が得られた。引き続き視床下部のキスペプチンニューロンに焦点を当て、Kiss-1遺伝子発現等について解析を進める。

(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。その結果、グルコルチコイドが神経幹細胞にアストロサイトマーカーのGFAPを誘導する作用があることが判明した。

(4) 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等の有機リン系農薬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、遅発影響解明に関連する発現遺伝子リストを得た。

- (5) 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。さらに脳のPercellome遺伝子発現解析を実施した。
- (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、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。さらに、神経細胞突起影響を形態学的に検討した。
- (7) 内分泌かく乱化学物質の作用解明のために、東京大学と共同で破骨細胞に対するエストロゲン作用解析を行い、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に導くことが明らかとなった(CELL誌に発表)ことを受け、骨芽細胞での作用解明に着手し、骨芽細胞に対する作用の可能性を見出した。
- (8) マウス胚幹細胞を用い、内分泌かく乱化学物質としてBPAの影響についてマイクロアレイ法を用いて解析した。その結果、long non-coding RNAの増加を確認した。この遺伝子発現メカニズム解析のためのルシフェラーゼアッセイ用ベクターの構築を行った。

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

- 1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究
- (1) 体節の分節化と脊椎骨の分節化の関係について、発生遺伝学的に解析した。まず体節後半部で β -ガラクトシダーゼを発現するTg-Uncx4.1マウスを用いて、体節から脊椎骨が形成される過程を解析した結果、頸椎と胸椎・腰椎では再分節化のパターンが異なることがわかった。次にTg-Uncx4.1マウスと体節が形成されないMesp2ノックアウトマウスの交配により、Mesp2ノックアウトマウスにおいても、脊椎骨の椎体と椎間板の繰り返し構造が形成されることがわかった。
- (2) 体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子の発現が、転写因子Tbx6依存的に制御されていること、またそれに対する抑制的なシグナルとしてT (Brachyury)、Mesogeninといった遺伝子が作用していることを明らかにした。この機構の概略は、魚類からほ乳類まで共通していた。またMesogeninについてはMesp2の初期中胚葉形成における発現制御にも関係していることを示す結果を得、初期中胚葉形成と体節形成が共通する遺伝子発現制御機構を利用していることが示唆された。

- (3) サリドマイドに感受性を示すマウス胚内の遺伝子を標的としたアザラシ肢症発症の種差に関する研究(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤C)

ヒトで催奇形性を示すがげっ歯類では示さないサリドマイドの分子種差を詳細に明らかにすることを目的とし、以って、その有効薬剤としての多標的性と安全性を両立した新規誘導物質の設計に寄与するとともに、現行のウサギなどを用いた催奇形性評価の近代化に資するための検討を、サリドマイドを経胎盤単回投与した際の胚芽芽について、網羅的に遺伝子発現変動を解析することで検討している。

平成23年度は、平成22年度に得られた1,000 mg/kg サリドマイドを経胎盤単回投与した際、胚芽芽において発現変動を示した遺伝子について、その遺伝子欠失マウスを含む文献情報との照合、及びin silicoでのプロモーター解析を利用することにより、標的候補シグナルネットワークの絞り込みを検討した。

2) 化学物質による子どもの健康影響に関する研究

- (1) 化学物質による子どもへの健康影響研究用に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活用し、DNAメチル化阻害物質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、論文投稿の準備を進めた。
- (2) 「神経系発生-発達期の化学物質暴露による遅発中枢影響解析に基づく統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究」研究班(厚生労働科学研究費補助金)の分担研究として、化学物質による子どもの神経系への影響を検討する為に、脳形成・発達過程における化学物質投与に伴う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ビスフェノールA投与による神経系への影響について検討した。

4. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

- 1) 化学物質や放射線による細胞障害機構に関する研究(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究C)
- 網羅的遺伝子発現解析法を用いて、化学物質などの異物と生体との相互作用に起因する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た多面的な毒性の評価を可能とする予知技術確立するための解析を進めている。障害を誘発するモデル物質として、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、作用機序としての酸化的ストレス関連シグナルを中心に、マウスの系統差や、酸化的ストレス応答の過剰ないしは耐性を示す遺伝子改変マウスと野生型との比較検討などを逐次進めてい

る。解析にあたっては、生体の異物に対する応答としての網羅的遺伝子発現変化が、処置や系統差、遺伝子改変など、群ごとに決定論的に共通して応答する遺伝子群とは別に、個体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・シグナルが存在することを作業仮説として遺伝子プロファイルの抽出を行い、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（科学研究費補助金（日本学術振興会）基盤研究C）

生体は高用量の活性酸素を消去する機構を備えて初めて生存が可能となったが、他方、低用量反応としての酸化的ストレスに対する生体応答は、種々の転写因子の遺伝子発現調節に関わり、生体の調節維持機構として必須の役割を担っていることがわかってきた。ここでは、造血の調節機構における活性酸素の役割を、生理機構と病的障害機構の両面から検討する事を目的として、(1) 造血幹・前駆細胞の静止期[dormancy]における維持並びに細胞周期内における自己複製の調節、(2) 造血幹・前駆細胞の細胞周期静止機構の成立並びにこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構、(3) ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う細胞周期静止期分画の変化、について逐次検討を進めている。造血幹・前駆細胞の分化段階に応じて機能的に異なった制御システムが想定される結果が得られたことから、異なった造血支持の機能が存在する可能性が想定された。

3) 遺伝子改変動物を用いた発がん特性を含む生体異物応答に関する研究（科学研究費補助金（日本学術振興会）基盤研究C）

未分化な幹・前駆細胞レベルでのAhR特異的な対ベンゼン相互作用をより包括的に解明することを目的として研究を進めてきた。(1) AhRKOマウスのベンゼン毒性に対する不応性：野生型と比較したAhRKOマウス骨髄へのベンゼンの到達量の多寡や代謝の遅れ、特異的な代謝物の有無などを検討することを目的に、質量分析による予備検討を行ったが、投与に特異的なピークの同定には至らなかった。(2) AhR遺伝子型に基づくベンゼン毒性の系統差：AhR遺伝子型として、C57BL/6はb1型、C3H/Heはb2型であり、生物活性としてはC3H/Heで相対的にC57BL/6に比べて不応状態にあることが想定される。ベンゼンによる培養性造血前駆細胞数は、1日1回の5回連続経口投与後、C57BL/6で非投与対照群の88%程度まで減少したが、C3H/Heでは全く減少しなかった。一方、骨髄細胞数や末梢血球数は両者とも同様に減少した。これはベン

ゼンによる造血障害を、ベンゼン代謝物を介した細胞障害機構と、造血幹・前駆細胞特異的なAhRを介した造血障害機構の、2つの異なる機序に分別できるとするこれまでの仮説に符合する結果と考えられた。(3) ベンゼン暴露28日後の発現遺伝子変動における系統差：それぞれの系統別に発現強度に基づく有意差による群共通に特異的な遺伝子プロファイル (BICGEP) 及び、それら群毎のマウス個別のstochasticな遺伝子発現を主要因分析によって選別したプロファイル (BISGEP) を抽出し、既存のデータベースなどを利用してその特性を解析したところ、BICGEPでは多くの遺伝子が発がんもしくは細胞回転に関連している点で系統間に共通性があること、BISGEPでは Gene ontologyにも、予測される支配転写遺伝子にも系統差が認められることなどが明らかとなった。特にC57BL/6では予測される支配転写因子解析の候補としてAhRの抑制状態が含まれており、その生物学的意義は不明ながら、個体別に異なる転帰に関わる事象として注目された。

薬 理 部

部 長 関 野 祐 子

概 要

当部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムや、医薬品の薬効薬理や安全性薬理に関する研究業務をおこなっている。平成23年度に行った研究業務を内容から大きく分類すると、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、2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究、3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究、4. 安全性試験法の公定化に関する研究、5. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究、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、である。平成23年より新たに開始された主な研究課題は、厚生労働科学研究費補助金「ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究」(指定研究 研究代表者：関野祐子部長)、文部科学省科学研究費補助金「一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用」(研究代表者：諫田泰成第二室長)、「革新的医薬品の開発環境整備に向けたレギュラトリーサイエンス研究」(研究分担者：関野祐子部長)、「がん細胞の三次元培養による薬剤耐性の発現と新規制がん剤アッセイ系への応用」(研究分担者：石田誠一第三室長)、農水委「コラーゲンビ

トリゲル新素材に関する研究開発」(研究分担者:石田誠一第三室長)農水委「動物実験代替培養システムの開発」(研究分担者:小島肇新規試験法評価室長)である。

また、平成23年度で終了した研究課題は、厚生労働科学研究費補助金「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盤的有害性情報の集積に関する研究」(研究分担者:佐藤薫第一室長)、「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」(研究分担者:佐藤薫第一室長)、二国間共同研究事業(日本学術振興会)「HepaRG細胞を用いたヒト肝前駆細胞の分化・脱分化切替の分子ネットワークの解明」(研究代表者:石田誠一第三室長)、HS委託費「創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究」(研究代表者:石田誠一第三室長)、「国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立」(研究代表者:小島肇新規試験法評価室長)、「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法と国際的統合性を旨とした調査と妥当性研究」(研究分担者:小島肇新規試験法評価室長)、「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」(研究分担者:小島肇新規試験法評価室長)である。

人事面では、平成24年3月31日付けで簾内桃子主任研究官は定年に伴い退職した。(引き続き平成24年4月1日付けで薬理部・新規試験法評価室で再任用職員として採用された)。その他の職員の異動であるが派遣研究員として、山田茂博士(11月1日付け、第二室)が採用された。第二室で研究を行っていた林和花氏は退所した。東京医科歯科大学大学院医学系研究科博士課程一年Li Min氏を受け入れた。研究生であった東京大学大学院新領域創成科学メディカルゲノム専攻修士課程学生上野正義氏、門間和音氏が退所した。平成22年度に引き続き、客員研究員として井上和秀九州大学大学院薬学研究院教授、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。

関野部長は、昨年に引き続き群馬大学大学院医学系研究科の客員教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科非常勤講師を委嘱され、関連学会では、日本生理学会常任幹事として男女共同参画委員および将来計画委員となった。本年度はさらに国際放射線神経生物学会理事、日本安全性薬理研究会幹事、日本神経化学会国際対応委員、日本神経科学学会会計幹事となった。日本生理学会が、男女共同参画学協会連絡会(69学協会参加)の第10期幹事学会になったことに伴い、平成23年11月より運営委員長に指名され活動している。薬学会ファルマシア委

員については、3年任期後のファルマシアアドバイザー2年の任期を終了した。佐藤薫第一室長は日本神経化学会国際対応委員となった。

行政協力としては、関野部長は人事院の国家公務員採用1種試験(理工IV)試験専門委員を併任した。また、医薬品の成分本質に関するWG委員、薬事・食品衛生審議会薬事分科会指定薬物部会委員、保険医療専門審査員を務めた。さらに、食品添加物安全評価検討会委員、医療機器GLP評価委員、医薬品GLP評価委員、JaCVAM運営委員として評価業務に携わった。その他、文部科学省新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」広報委員となり、脳科学の広報活動を行った。男女共同参画学協会連絡会運営委員長として内閣府男女共同参画推進連携会議の議員となり、ポジティブアクション小委員会に参加した。スーパーサイエンスハイスクール運営指導委員は終了した。石田誠一第三室長は薬事・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。簾内桃子主任研究官は独立行政法人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立行政法人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(平成19年4月1日~平成24年2月29日)。また、小島肇新規試験法評価室長は医薬品医療機器総合機構の専門委員を務め、医薬品一般名称に係る専門協議及び医薬部外品に係る専門協議に専門委員として参加し、日本薬局方「輸液用ゴム栓試験法の見直し」に協力した。平成23年度経済産業省委託事業「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性評価手法の開発」のプロジェクトリーダーを務めた。

国際協力としては、石田第三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国立保健医学研究所と共同研究を行った。簾内主任研究官は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VMGメンバーとして参加・協力した。小島肇新規試験法評価室長はOECDテストガイドラインナショナルコーディネーター、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ジメントチーム)NA(非動物実験)のメンバーかつOECD皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、形質転換試験の専門家としてガイドラインの作成に協力し、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)、ICCR(化粧品国際規制会議)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国際組織に協力した。ICATM調整会議を11月に東京で主催した。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。

会議関連の海外出張としては, 関野部長がESAC 第35回会議およびICATM調整会議 (イスプラ, イタリア, 10月3-5日) に出席した。石田第三室長が大韓民国韓国保健院Ji-Won Jung博士を訪ね, ヒトを含むES細胞の肝細胞への分化誘導の解析と肝毒性試験への応用に関する情報交換をおこなった。小島新規試験法評価室長がOECDテストガイドラインプログラムに関する第23回ナショナルコーディネーター会合 (パリ, フランス, 4月12-14日), 米国ICCVAM-SACATM会議およびICATM調整会議 (アーリントン, メリーランド州, 米国, 6月15-17日), ICATM調整会議 (モントリオール, カナダ, 8月25日), OECD眼刺激性試験専門家会議 (イスプラ, イタリア, 9月29-30日), ESAC 第35回会議およびICATM調整会議 (イスプラ, イタリア, 10月3-5日), OECD非動物実験のためのバリデーション実行グループ第9回会議 (ブタペスト, ハンガリー, 11月30日-12月2日), OECD形質転換試験専門家会議 (パリ, フランス, 12月14-15日), 腐食性/皮膚刺激性試験におけるOECD専門家会議 (ヘルシンキ, フィンランド, 1月18-19日), ESAC 第36回会議およびICATM調整会議 (イスプラ, イタリア, 3月20-22日) に参加した。

学会等のための海外出張としては, 関野部長が国際神経化学学会 (アテネ, ギリシャ, 8月28日-9月1日) に参加し, 大脳辺縁系の抑制回路に関する研究を発表した。国際神経化学学会サテライトミーティング (ストレーサ, イタリア, 9月4-7日) の国際アドバイザーボードとして, 佐藤第一室長が国際神経化学学会サテライトミーティング (リュブリアナ, スロベニア, 8月24-26日) において生後初期脳室下帯における活性化ミクログリアの集積について発表し, 国際神経化学学会 (アテネ, ギリシャ, 8月28日-9月1日) においてミクログリアと神経新生およびオリゴデンドロサイト新生との関連について発表した。諫田第二室長はFASEB夏季会議 (ルッカ, イタリア, 8月12-20日) においてリゾリン脂質による乳癌幹細胞の増殖に関して発表し, キーストンシンポジウムQ3部門 (バンフ, カナダ, 平成24年2月11-19日) において乳癌幹細胞における脂質代謝に関して発表した。石田第三室長は2011 In Vitro生物会議 (ローリー, ノースカロライナ, 米国, 6月4-8日) に参加し, iPS細胞から分化誘導された肝細胞のin vitro試験への応用について発表した。又, HepaRG Workshop 2011 (レンヌ, フランス, 9月21-23日) においてHepaRG細胞の分化機構解析について発表した。篠内主任研究官は第47回ヨーロッパ毒性学会 (パリ, フランス, 8月28-31日) においてヒト幼

若期における代謝酵素関連因子の誘導特性について発表した。小島新規試験法評価室長はBIT's 第4回工業バイオテクノロジー国際会議2011, (大連, 中国, 4月28日) に参加し, 再構築皮膚の現状と行政的な受入れについて発表した。2011 In Vitro生物会議 (ローリー, ノースカロライナ, 米国, 6月4-8日) に参加し, シンポジウム: 胎生幹細胞およびiPS細胞の開発のための基礎研究で座長を務めるとともに, 不死化ヒト角膜上皮細胞株の産出と解析について発表した。第8回韓国動物実験代替法学会 (湖西大学, 韓国, 7月8日) に参加し, 動物実験代替における日本と韓国の現在と将来の共同研究について発表した。第8回国際動物実験代替法会議 (モントリオール, カナダ, 8月21-25日) に参加し, JaCVAM (セッション・11 代替法試験協力国際会議, 日本動物実験代替法評価センター) 等で発表した。狂犬病ワクチン力価試験の非動物試験及び戦略ワークショップ (エイムス, アイオワ, 米国, 10月11-13日) に参加し, 座長を務めた。3T3ニュートラルレッド取り込み光毒性試験ワークショップ (広州, 中国, 11月3日) に参加し, 有害性評価のための新規または改定試験法のためのバリデーションの必要性について発表した。

国内学会における講演については, 関野部長が第34回日本神経科学学会 (Neruo2011) においてシンポジウム「イメージング技術が映し出す脳の階層的システムの機能統合」をオーガナイズし, シンポジストとして「膜電位イメージングで解析する扁桃体神経回路における興奮抑制バランスの制御機構」を発表した。また, 厚生労働科学研究費補助金の成果発表として公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた安全性薬理試験へのロードマップ」(平成24年2月25日, 東京) を開催した。当該シンポジウムにおいて, 佐藤第一室長がiPS細胞由来ニューロンの薬理的プロファイリングについて, 諫田第二室長が分化心筋細胞のクオリティコントロールについて, 石田第三室長が分化誘導肝細胞によるアドメトックス (ADME/Tox) について発表した。関野部長は「実用化のためのロードマップ」について発表した。佐藤第一室長は日本薬学会第132回年会で「次世代創薬に向けた新たなストラテジー」をオーガナイズし, 「創薬標的としてのミクログリアの新しい可能性」について発表した。石田第三室長は第一回レギュラトリーサイエンス学会で「iPS細胞技術のレギュラトリーサイエンスへの応用-その展望と課題-」をオーガナイズし, 発表した。石田第三室長は日本環境変異学会MMS研究会第59回定例会にて「ヒトiPS由来肝細胞を用いたin vitro毒性試験の開発」に関して講演を行った。日本薬学会第132回年会においてシンポジウム「次世代創薬に向けた新たなストラテジー」をオーガナイズした。小島新規試験法評価室長は, 日本

組織培養学会第84回大会シンポジウム「ES・iPS細胞の培養技術と代替法への利用スキーム」、第7回大阪大学医工連携シンポジウム「医薬品・医療機器の安全性と認可」、第38回日本トキシコロジー学会学術年会「in vitro毒性試験法」、千葉科学大学コスメティックサイエンスシンポジウム「化粧品の安心と安全性」、日本動物実験代替法学会第24回大会シンポジウム「動物実験代替法センターの国際協調」およびシンポジウム「日本における代替法研究の新しい胎動」、第28回日本毒性病理学会総会シンポジウム「毒性発現機序からみたリスク評価の現実」、第85回日本薬理学会年会シンポジウム「動物実験代替法の基礎と実践」にて発表した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合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に含まれている金属が超音波処理により溶出し、神経幹細胞増殖抑制作用およびミクログリア毒性をもつことを明らかにした。さらにmicronオーダーのカーボンナノチューブがミクログリア毒性をもつことを明らかにした。
- 2) 創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究において、コラーゲンビトリゲル及びコラーゲンコートプレート上で培養した細胞を効率よく凍結保存できる条件を6種の細胞凍結保存液を用いて検討した。HepaRG細胞を三次元培養下分化誘導し、発現が変化する遺伝子を同定し、分化マーカーとの関連を検討した。
- 3) HepaRG細胞を用いたヒト肝前駆細胞の分化・脱分化切替の分子ネットワークの解明において、フランス国立保健医学研究所 (INSERM) Anne Corlu博士との共同研究として、HepaRG細胞の分化能とゲノムDNAメチル化の関与をヒト初代培養肝細胞と肝癌細胞と比較することで明らかにした。
- 4) 個体の成長期における神経系および肝臓系細胞の機能解析による化学物質の健康影響評価法に関する研究において、第一室は、生後初期のオリゴデンドロサイト分化・遊走の評価系を確立した。これらの現象に対する影響を検出するバイオマーカー候補を見いだした。第二室は、ヒト神経幹/前駆細胞のモデル細胞を用いて有機スズによる毒性評価の指標としてミトコンドリアの機能低下を見いだした。第三室はヒト胎児肝細胞培養系とそれを用いた成人肝細胞への分化誘導系について、胎児肝細胞の遺伝子発現を成人肝細胞と比

較した。胎児肝細胞へ薬物暴露した際の基礎データを収集した。第四室は、ラット神経堤細胞の遊走実験系を用いて、神経堤細胞の遊走に関するシグナルパスウェイについて調べた。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 食品中化学物質への胎生～新生期曝露が情緒社会性に及ぼす影響評価手法の開発において、バルプロ酸、エタノール、ニコチンに胎生期、新生期に曝露された動物の扁桃体のマイクロアレイ解析を行い、情緒社会性リスクを予測するためには候補遺伝子群の主成分分析が有効である可能性を見いだした。このための49候補遺伝子群を見いだした。
- 2) 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として、SNAREタンパク質であるsyntaxinをグリア型グルタミン酸トランスポーターEAAT2と共発現させたところ、EAAT2電流が抑制されることを明らかにした。このメカニズムを詳細に検討するため、タグ付きEAAT2の発現系を開発した。
- 3) 麻薬関連物質の薬効とその作用メカニズムを簡便に評価するin vitro実験系の開発において、マウス脳より作成する扁桃体を含むスライス標本内の興奮と抑制回路機能を膜電位感受性色素により画像により解析する方法の導入にカンナビノイド受容体アゴニストの効果を解析した。
- 4) 脊髄においてグルタミン酸作動性神経伝達の異常を惹起する因子の探索において、炎症反応におけるミクログリアの有害反応を抗うつ薬の中でパロキセチンが特に強力に抑制することを見いだした。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築ならびにヒトiPS細胞由来モデル細胞（肝・神経・心筋）の作成およびモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築において、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研究と情報収集にあたった。具体的には、第一室は、マウスES細胞や齧歯類中枢神経細胞初代培養系を用いてin vitro毒性評価系の有用性についての基礎データを取得した。大阪医療センターおよび慶応大学より供与されたヒトiPS細胞由来神経幹細胞塊 (neurosphere) の神経細胞への分化誘導を行い、iPS細胞株固有の特性があることを見いだした。第二室はヒトiPS細胞由来心筋細胞の品質を評価し、活動電位により各サブタイプが分化誘導されることを確認した。第三室は、複数施設でiPS細胞より分化誘導したヘパトサイトの薬物代謝酵素活性の比較を二回実施した。HepG2細胞を三次元培養すると重金属への応

答性が変化することを見出した。in vitro毒性評価系において薬物、化学物質の基礎データを取得した。

- 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おいて、大阪医療センターより供与された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おいて、大阪医療センターより供与されたてんかん患者iPS細胞由来neurosphereを神経細胞分化させると健常人iPS由来neurosphereに比較してラジアルグリアの比率が高い可能性を見いだした。
- 3) ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究が昨年10月に厚生労働科学研究費補助金で指定研究として採用され開始した。ヒトiPS由来神経細胞の安全性評価系への応用、創薬応用の現状について情報収集を行った。第一室は、最近報告の増えているiPS細胞から直接神経細胞を分化させる手法および、体細胞を直接神経細胞にreprogrammingさせる手法について情報を収集した。第二室において、ヒトiPS細胞株から心筋分化プロトコール及び心筋分化能を比較検討し、心筋への分化指向性が株間で異なることを実証した。佐藤第一室長、諫田第二室長が、第3回日本安全性薬理研究会学術年会に参加し技術討論会において意見交換を行った。
4. 安全性試験法の公定化に関する研究
 - 1) 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究において、in vitro光毒性試験について詳細に検討し、ICHでの議論に反映させた。
 - 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透過性、眼刺激性、及び光毒性試験の代替法の開発を継続した。光毒性試験代替法、皮膚刺激性試験代替法及び眼刺激性試験代替法のバリデーションを実施した。
 - 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。
 - 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、単回投与毒性試験における細胞毒性試験の利用を行政に提案した。
 - 5) 国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立として、ヒト血管内皮の人種差における調査研究を行った。
 - 6) アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト「牛等

の動物由来の原料を用いた医薬用新素材の開発」において、ビトリゲルを用いた眼刺激性試験代替法および皮膚感作性試験代替法の開発を進めた。

- 7) 医薬品・化学物質等の肝細胞を用いた国際的薬物代謝・毒性評価標準試験法の確立に関する研究において、ヒト肝細胞を用いた国際的薬物代謝酵素誘導・毒性評価標準試験法案による施設内バリデーションおよび施設間プレバリデーション結果について検討した。
5. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究
麻薬関連物質のヒト肝における代謝に関する研究において、ヒト肝CYP2D6による化学物質のo-脱メチル化についての研究を引き続き行った。
6. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理的な研究
 - 1) 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、エタノールによるラット胚タンパクの発現変化について解析し、発現変化の認められるタンパクを同定した。
 - 2) ユビキチンリガーゼCHIPプロモーターのエピゲノム情報操作による革新的乳がん治療法の開発において、CHIPプロモーターの転写調節領域を明らかにした。
 - 3) 一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用において、一酸化窒素を介して乳癌幹細胞が増殖誘導されることを明らかにした。
 - 4) コラーゲンビトリゲル新素材に関する研究開発として、コラーゲンビトリゲル上でヒト肝実質細胞と非実質細胞の培養条件を検討し、非実質細胞として肝星細胞を用いることを決定した。
7. その他 共同研究など
関野部長は、興奮性シナプスの形成や維持に重要なアクチン結合タンパクの研究について、群馬大学大学院医学系研究科白尾智明教授と、アデノシンA1受容体欠損マウスの脳内FRSmRNA発現変化に関する研究について東京大学医科学研究所システム生命医科学技術開発共同研究ユニット後藤典子准教授と、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豊橋技術科学大学環境・生命工学系吉田祥子講師から技術指導を受け共同研究を行い、海馬スライスからのATP遊離の可視化について生理学研究所池田一裕教授と生理学研究所において共同研究を行っている。佐藤第一室長は、ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合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生活衛生化学部五十嵐良明第二室長（現部長）と、難治性てんかん患者由来iPS細胞を用いた研究について大阪医療センター金村米博室長と、ヒトiPS細胞からの神経細胞へ

の分化誘導について慶応大学医学部岡野栄之教授、岡田洋平准教授と、食品中化学物質の生後脳発達に及ぼす影響について、麻布大学生命環境科学部守口徹教授、北海道大学薬学部南雅文教授、東京慈恵会医科大学医学部加藤総夫教授、山梨大学大学院医学工学総合研究部小泉修一教授と共同研究を行っている。諫田第二室長は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、東北大学医学部林慎一教授と、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古川哲史教授、黒川洵子准教授と、共同研究を行っている。石田第三室長は、肝細胞共培養系に関して岩手医科大小澤省吾教授と、肝がん細胞の三次元培養に関して崇城大学の松下琢教授と、コラーゲンビトリゲルを用いた評価系の開発に関して(独)農業生物資源研究所竹澤俊明上級研究員とそれぞれ共同研究を行っている。小島新規試験法評価室長は、藤田保健衛生大学医学部皮膚科客員講師として、松永佳世子教授と化粧品・医薬部外品の使用試験に関する共同研究および山本直樹講師と新規眼刺激性試験代替法の共同開発を行っている。

8. 論文発表 24件
学会発表 87件

病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

概 要

病理部では、病理学的解析を基盤とし、組織形態学的変化および分子生物学的変化の定性、定量および局在を考慮した安全性評価に係る研究を行っている。特に化学物質の様々な毒性・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、化学発がん系や各種トランスジェニック動物を用いた動物発がんモデルに関する研究、発がんメカニズム解析に関する研究、環境化学物質のリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、平成23年4月1日付けで豊田武士研究員が主任研究官に昇格し、入江かをる博士には引き続き協力研究員として研究協力を仰ぐこととなった。

短期海外出張として、梅村隆志第一室長はイタリア・ローマで開催された第74回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、食品添加物ならびに汚染物質の安全性評価を行った(平成23年6月14日~23日)。吉田緑第二室長はスイス・ジュネーブにて農薬お

よび作物残留に関するFAO/WHO合同会議(JMPR)2011の世界保健機関側の毒性専門家として農薬リスク評価に参加し、新規評価、定期的な再評価およびその他の評価計12剤の農薬についてリスク評価を行い、一日摂取許容量(ADI)および急性参照用量(Acute reference dose, ARfD)の設定を行った(平成23年9月20日~29日)。小川久美子部長はイタリア・ローマで開催された第75回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、新規4剤、再評価4剤の動物用医薬品について安全性評価を行った(平成23年11月7日~17日)。また、吉田緑第二室長は米国・デンバーで開催された第30回米国毒性病理・免疫学会(平成23年6月19日~23日)に参加し、曹永晩第三室長および石井雄二研究員はフランス・パリで開催された第47回欧州毒性学会(平成23年8月28日~31日)にてそれぞれ発表および討議を行った。また、小川久美子部長、梅村隆志第一室長、吉田緑第二室長、井上薫主任研究官、豊田武士主任研究官および石井雄二研究員は米国・サンフランシスコで行われた第51回米国毒性学会(平成24年3月11日~15日)に参加し、発表および情報収集を行った。

第38回日本トキシコロジー学会において、高橋美和研究員らの演題が優秀研究発表賞に選出された。また、2011年度、これまでの日本毒性病理学会学会誌(JTP)への論文掲載が50報を越える団体として当部が唯一JTP功労賞の白金(プラチナ)賞を受賞した。さらに、豊田武士主任研究官は投稿論文に対してJTP奨励賞を授与された。

研究業績

1. 化学物質の臓器障害性に関する研究

- 1) 食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理対策に関する研究

アクリルアミド(AA)を投与したC57BL/6系*gpt delta*マウスの肺、肝臓、腎臓におけるNrf2関連遺伝子の発現を検索した結果、肺において酸化ストレス関連遺伝子が有意に上昇することが明らかになった(厚生労働科学研究費補助金)。AAを3および11週齢のB6C3F1系*gpt delta*マウスに4週間投与した結果、いずれも肺における*gpt*およびSpi-突然変異頻度の有意な上昇と、特異的DNA付加体の生成が確認されたが、暴露時期による違いは認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。AAおよび抗酸化剤を6週齢のB6C3F1系*gpt delta*マウスに4週間併用投与する動物実験を終了した(厚生労働科学研究費補助金)。

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
セミカルバジドのマウス・経口・発がん性試験の病

理組織学的検索を終了し、諸臓器において発がん性は認められなかった（食品等試験検査費）。また、セミカルバジドのラット・経口慢性毒性・発がん性併合試験については、慢性毒性試験の評価を終了し、発がん性試験の標本作製を進めた（食品等試験検査費）。鉄クロロフィリンナトリウム、グレープフルーツ種子抽出物およびコンドロイチン硫酸ナトリウムのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験を終了した（食品等試験検査費）。クエン酸鉄およびレチノール脂肪酸エステルのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験のための用量設定試験を終了した（食品等試験検査費）。ラットを用いたブドウ果皮抽出物の90日間反復投与毒性試験の動物実験を終了し、病理組織学的検索を実施した（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、遺伝子発現解析のためのサンプル採取を継続した（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
オゾケライトの発がん性試験の病理組織学的検索の結果、肝細胞腺腫の発生頻度の上昇ならびに肝臓におけるGST-P陽性細胞巢の増加が認められ、発がん性を有することが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。カラムスイッチング法を用いたLC-MS/MSによるアカネ色素成分ルシジン特異的DNA付加体の分析法を用いて、アカネ色素およびルシジン配糖体を投与したラット肝臓および腎臓中の付加体生成量を明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。トコトリエノール投与により生じた肝結節性病変を採取し、マイクロアレイによる遺伝子発現解析を終了した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究

MeIQxと動物用医薬品のフルメキンを併用投与した *gpt delta* マウス肝臓のマイクロアレイ解析を実施した結果、肝臓の組織傷害および細胞増殖活性の増加に関連する遺伝子群の発現上昇が認められ、*in vivo* 変異原性の増強効果との関連性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。スルフォトランスフェラーゼ誘導剤として、ビオカニンAおよびゲニステインをF344ラットに投与した結果、スルフォトランスフェラーゼ活性および遺伝子発現レベルの上昇は認められなかった（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併用投与した腎臓の *in vivo* 変異原性の解析を継続した（厚生労働科学研究費補助金）。

フランとNrf2活性化物質の複合影響を検索するために、フラン投与肝発がん過程におけるNrf2標的遺伝子

の発現を評価した結果、フラン誘発GST-P陽性細胞巢では*Nqo1*の発現が高いことが明らかとなった（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・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究

gpt delta ラットにサフロールとペンタクロロフェノールまたはN-アセチルシステインを併用投与した結果、サフロールによる肝臓の *gpt* 突然変異頻度の上昇およびGST-P陽性細胞巢の数および面積の増加に対して、ペンタクロロフェノールは抑制効果を示し、N-アセチルシステインでは変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

gpt delta マウスにフランを4あるいは13週間投与し、肝臓のレポーター遺伝子解析およびコメントアッセイ、ならびに骨髄における小核試験を実施した結果、いずれの評価項目においても陰性であった（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 食品中のグリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究

水溶液中での安定性が示されたグリシドール、グリシドールリノール酸エステル、グリシドールオレイン酸エステル、3-MCPD、3-MCPDパルミチン酸ジエステル、3-MCPD オレイン酸ジエステル、(sn1) 3-MCPDパルミチン酸モノエステルを4週間投与した *gpt delta* ラットを用いて、諸臓器におけるレポーター遺伝子変化の解析を開始した（食品健康影響評価技術研究委託費）。グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸エステルの飲水あるいは強制経口投与によるラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を終了し、3-MCPD脂肪酸エステル投与群では腎重量の増加が認められた（食品健康影響評価技術研究委託費）。ラットを用いたピペロニルブトキシドの90日間反復投与毒性試験の用量設定のための2週間の予備試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

6) グリシドールおよび3-MCPD脂肪酸エステルの乳腺発がん修飾作用に関する研究

MNUによるイニシエーション後、グリシドールによる乳腺発がん促進作用が認められた。また、グリシドールオレイン酸エステル群では促進傾向が認められたが、グリシドールリノール酸エステル群ではいずれの変化も認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

7) アブラナ科野菜の発がん抑制作用を得るための摂取目標量と個体差のヒト尿を用いた測定に関する研究

アブラナ科野菜に含まれる4-methylthiobutyl isothiocyanate (MTBITC) をF344ラット、ICRマウス、B6C3F₁マウスおよびシリアンゴールデンハムスター

に単回強制経口投与し、尿中代謝物を検索したところ、MTBITCはF344ラットでのみ検出され、体内変換率を向上させるような予備実験や安全性試験にはF344ラットが適していると考えられた（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

8) 食品添加物の安全性に関する研究

DL-酒石酸水素カリウムの規格試験を実施し、毒性試験に使用可能であることを確認した（食品等試験検査費）。

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継続した（一般試験研究費）。ニトロフラントインを*gpt delta*ラットに13週間投与し、腎臓における*in vivo*変異原性を検索した結果、陽性結果が得られた。ニトロフラントインを*p53*欠損*gpt delta*マウスに13週間投与し*in vivo*変異原性を検索する動物実験を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 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

新生児期からの曝露による、脳腫瘍形成に対する影響を検討する目的で、妊娠17日目の母ラットに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ニコチンを、母動物および離乳後は仔動物に合計25週間混餌投与した。仔動物の一般状態、体重、摂餌量および生存率にニコチン投与による有意な変化はみられず、ニコチンによる中枢神経腫瘍の発生率、発生数および体積に対する影響は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 化学物質の臨界期曝露が神経内分泌・生殖機能へ及ぼす遅発性影響の機序解明と指標確立に関する研究

ラットにおいて17 α -ethynylestradiol (EE) の新生児期単回曝露は、子宮や乳腺の発達に影響を及ぼすことが示唆された。エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響のメカニズムとして、視床下部、特にkisspeptinニューロンへの影響の可能性が示唆された。また、エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響の誘発は、主としてestrogen receptor alphaを介した経路であることが明らかとなった。PtchマウスにおいてENUの新生児期投与により髄芽腫が誘発されることが明らかとなった（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

CARが関与する肝発がん過程における細胞増殖関連因子の発現や、トリアゾール系化学物質の肝発がん

過程におけるCARの関与を検索した（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

ラットを用いて卵胞発育・排卵を修飾する因子について研究し、PPAR γ は排卵の破裂を抑制することを明らかにした（一般試験研究費）。

6) ナノマテリアルのヒト健康影響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

ナノマテリアルの*in vitro*評価系構築の基礎検討として、細胞内のナノマテリアル局在のEDS解析のための基礎検討を実施した（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

幼若ICRおよびBALB/Cマウスの腎毒性物質に対する感受性を検討するため、アドリアマイシンを投与し、腎臓の病理組織学的検索を実施した（一般試験研究費）。

8) ナノ食品の安全性確保に関する研究

モンモリロナイトの混餌によるラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

9) 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

引き続き化学物質の短期毒性試験における病理用語シソーラスを充実させ、化学構造と毒性との関連性について検討した（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4週間投与し、網羅的遺伝子解析の結果、髄質外帯部ではDNA損傷修復、p53、細胞周期およびアポトーシス制御に関連する遺伝子の変動が顕著に認められた（食品健康影響評価技術研究委託費）。野生型および*p53*欠損*gpt delta*マウスにオクラトキシンAを4週間投与し、野生型の腎臓においてオクラトキシンA投与群でp53タンパク質発現の増加が認められ、p53の活性化が示唆された（食品健康影響評価技術研究委託費）。

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4週間投与し、腎皮質および髄質外帯部での網羅的遺伝子解析の結果、各部位間での酸化的ストレス関連遺伝子の数および機能に差は認められなかった（食品等試験検査費）。

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に対する、病理組織学的検索による評価を引き続き行った（一般試験研究費）。

2) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発
ラット膀胱発がん過程の早期において、DNA損傷関連因子を指標とした病理組織学的検討を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイドライン作成に関する研究

日本における農薬等の新しいヒト健康影響指標である急性参照用量を公表データからシミュレーションし、単回投与毒性試験を開始した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

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

F344 *gpt delta*ラットにタモキシフェンを13週間投与した結果、肝臓において*gpt*および*Spi*-突然変異頻度の有意な上昇と、GST-P陽性細胞巢の数および面積の有意な増加が認められた（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103週の動物実験を終了し、病理組織標本作製した（政策創薬総合研究事業）。また、*Ptch*マウスを継代し、脳腫瘍および背景病変検索のための組織標本作製した（一般試験研究費）。

2) 齧歯類モデルを用いたヘリコバクター・ピロリ除菌後胃癌の化学予防法の検討

予備試験の結果を基に、スナネズミモデルを用いてヘリコバクター・ピロリ除菌後胃癌に対するアスピリンの化学予防効果を検討するための胃発癌実験を実施した（科学研究費補助金（文部科学省））。

3) 胃がんバイオマーカーとしての血清TFF3の起源の検討

胃がんによって上昇する血清TFF3の起源を検討するため、SDラットを用いた胃発がん実験を開始した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

4) *gpt delta*ラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性の包括的試験法の標準化に関する研究

*gpt delta*ラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性の包括的試験法の標準化をめざし、F344系およびSD系のラットについて、2、4、8週間のDEN投与試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。また、F344系 *gpt delta* ラットおよび野生型F344ラットの一般毒性の発現状態を比較するためのDEN 13週間反復投与毒性試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。F344 *gpt delta*ラットにおけるDENとMeIQxの*in vivo*変異原性および誘発病変内遺伝子変異を比較

するための動物実験を開始した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

5) 高脂肪食摂取の発がん過程に与える影響に関する研究

*gpt delta*マウスにおける高脂肪食摂取の*in vivo*変異原性に与える影響を明らかにするための高脂肪食投与試験を開始した（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) 腎発がん物質の発がん機序と腫瘍発生部位特異性に関する研究

ラットに腎発がん物質クロロタロニルを投与し、投与により発生した病変とその発生部位について病理組織学的検索を実施した（一般試験研究費）。

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）。

変異遺伝部

部長 本間正充
前部長 能美健彦

概要

変異遺伝部は、食品関連物質、医薬品、農薬、工業化学物質等、我々の生活環境に存在する化学物質の安全性を評価するための一環として、これら化学物質の変異原性、遺伝毒性を微生物、ほ乳類培養細胞あるいは動物個体を用いて試験・研究することを所掌業務とする。本年度は、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に関する研究を中心に業務を行った。

人事面では、平成23年4月1日付で鶴飼明子が非常勤職員として採用された。また、平成23年度に水澤博（前医薬基盤研究所）、青木康展（国立環境研究所）を客員研究員として、清水雅富（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。平成24年3月31日に能美健彦部長、藤村亜矢非常勤職員、片淵淳非常勤職員が退職した。また、水澤博、青木康展の客員研究員が解除された。

短期海外出張としては、能美前部長は5月16日から18日まで韓国に出張し、ソウル大学がん研究センターにて

*gpt delta*トランスジェニックマウス/ラットについてセミナーを行った。8月27日から9月3日までポーランドに出張し、ワルシャワにて開催された第14回国際放射線研究会議に参加し、ポスター発表を行った。1月30日から2月4日までフランスに出張し、パリで開かれたOECD 遺伝毒性試験ガイドライン検討専門家会議に出席し、既存のOECD 遺伝毒性試験の削除、改訂、および新たな試験ガイドラインの策定等の作業を行った。3月12日から17日まで米国に出張し、第51回米国トキシコロジー学会でポスター発表を行った。3月24日から28日までカタールに出張し、ドーハで開催されたヒト集団における環境変異原に関する第6回国際会議で招待講演を行った。本間室長は4月3日から4月9日まで米国に出張し、ワシントンで開催された健康環境科学研究所と医薬品情報協会の会合へ出席し、遺伝毒性不純物のQSARによる予測に関する招待講演を行った。5月19日から5月27日まで英国・リーズおよびイタリア・メストレに出張し、ラーサ社で遺伝毒性予測構造活性相関システムに関する打ち合わせと、構造活性相関手法に関する情報収集のためのバイオインフォーマテクス、バイオコンピュータ、バイオテクノロジーに関する国際会議に出席した。6月12日から6月18日まで米国に出張し、シンシナティで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議に出席し、医薬品中に含まれるDNA反応性不純物ガイドラインの策定を行った。8月14日から8月17日まで中国・上海に出張し、中国科学院上海薬物研究所で遺伝毒性試験に関する最新の動向に関する講演を行った。8月23日から9月3日までブルガリア・ブルガスト、ポーランド・ワルシャワに出張し、遺伝毒性予測構造活性相関システムに関する研究打ち合わせと、第14回国際放射線影響学会に出席した。11月5日から11月12日までスペインに出張し、セビリアで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議に出席し、医薬品中に含まれるDNA反応性不純物ガイドラインの策定作業を行った。12月4日から12月10日までフランスに出張し、パリOECD本部で開催された工業用ナノ物質に関するOECDスポンサーシッププログラム、および第9回工業用ナノ材料作業部会に出席した。平成24年1月10日から1月14日まで米国に出張し、フィラデルフィアで開催されたOECD-MLA試験ガイドライン専門家会議に出席した。1月30日から2月4日までフランスに出張し、パリOECD本部で開催されたOECD遺伝毒性試験ガイドラインに関する専門家会議へ出席した。2月21日から2月27日までインドに出張し、コルカタにあるインド国立職業健康研究所訪問、ブヴァネーシュヴァルで開催された第37回インド環境変異原学会(EMSI)に参加し、招待講演を行った。3月11日から3月18日まで米国に出張し、サンフランシスコで開催された第51回米国毒科学会年會に参

加した。増村主任研究官は平成24年3月11日から17日まで米国・サンフランシスコで開催された第51回米国トキシコロジー学会に参加し、ポスター発表を行った。堀端主任研究官は平成23年10月14日から10月21日までカナダに出張し、モントリオールで開催された第42回米国環境変異原学会で、ポスター発表を行った。また、平成24年3月11日から17日まで米国・サンフランシスコで開催された第51回米国トキシコロジー学会に参加し、ポスター発表を行った。

研究概要としては、第一室では主として(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) 遺伝毒性不純物の評価と管理に関する研究、(5) 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行った。(1) 遺伝子ターゲティングによりチミジンキナーゼ遺伝子内に、 $1,N^6$ -エセノアデニンDNA付加体を導入し、その修復メカニズムを解析する研究を行った。 $1,N^6$ -エセノアデニンは、ゲノム内でもA:T→G:Cトランスバージョン突然変異を主に引き起こすが明らかになった。また、慢性炎症の発がんに関与する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-クロログアニンを1つ含むオリゴDNAを合成し、それをテンプレートしてヒトDNAポリメラーゼによるプライマー伸長反応実験を行った結果、8-クロログアニン損傷部位では、グアニンが主に誤って塩基対形成することが分かった。(2) *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。試験用量の設定、代謝活性化等の試験条件の確立を行った。様々な培養細胞に適応可能な標準的プロトコルの確立を検討した。内在性遺伝子である*Pig-a*遺伝子を標的遺伝子とした新規*in vivo*遺伝毒性試験である*Pig-a*アッセイの施設間差の検証を、帝人ファーマ、第一三共、田辺三菱、科研製薬および国立医薬品食品衛生研究所において実施した。また、当部においては特に*gpt delta*トランスジェニックマウスとの組み合わせ試験を行い、両者の遺伝毒性試験それぞれの検出感度および組織特異性を解析した。*gpt delta*トランスジェニックマウスから初代培養肝細胞を単離し、それを用いて薬物代謝活性を考慮した新たな*in vitro*遺伝毒性試験を確立した。EGFおよびHGF添加により一過性の肝細胞分裂を誘導する条件下で*in vitro*培養系における化学物質の遺伝毒性を*gpt*アッセイ法により評価した。その結果、ヘテロサイクリックアミンであるPhIP処理群では有意な突然変異頻度の上昇が見出されることが分かった。本試験系は代謝活性化を必要とする化学物質の評価に有効である。(3) *in vitro*、もしくは*in vivo*遺伝毒性試験系を用い、アクリルアミド(食品中発生物質)と、カーボ

ンナノチューブ(微粒子ナノ物質)について試験を行い、遺伝毒性を評価した。アクリルアミドによる精巣での遺伝毒性に対するライフステージの影響を検討した。アクリルアミドによって誘発される幼若、成熟マウス精巣の遺伝子突然変異とDNAアダクト生成量の特徴を明らかにした。トランスジェニックラットにカーボンナノチューブを投与し、血液細胞での*Pig-a*遺伝子突然変異試験と、肺での*gpt*遺伝子突然変異試験を行った。両者で顕著な遺伝子突然変異の誘発は観察されなかった。(4) 医薬品中に含まれる医薬品の遺伝毒性不純物の許容範囲について毒性学的及び薬剤学的検討を行うとともに、国際的協議を行い国際ガイドラインの策定作業を行った。(5) QSARによる化学物質の遺伝毒性の予測の研究に関しては、*in vivo*遺伝毒性試験の予測モデルを開発するためデータの収集と、精査を行った。薬物代謝を考慮した新たなQSARモデルであるTIMESを用いて、これまで予測率が低かった代謝活性を必要とする遺伝毒性物質の予測の再評価を行った。

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バリデーション、(4) 統合型遺伝毒性試験法の開発を行った。(1) エームス試験に用いるサルモネラ株において、トランスリージョンDNA合成に係わるDNAポリメラーゼを欠損させた株での、各種変異原の検出感度を詳細に調べた。(2) 損傷乗り越えDNAポリメラーゼを不活化させたノックインヒト細胞株およびミスマッチ末端からの伸長活性を増大させたヒト細胞株を作出し、その感受性を検討した。(3) トランスジェニック試験のバリデーションに関する基盤的研究として、F344 *gpt delta*ラットを用いた国内共同研究を行い、発がん物質(2,4-DAT, アリストロキア酸, 亜硫化ニッケル) および非発がん物質(2,6-DAT)の*in vivo*変異原性を検索した。IWGT推奨プロトコルによる28日間反復経口投与試験の結果、2,4-DATは肝臓で陽性、2,6-DATは肝臓で陰性、アリストロキア酸は肺と肝臓で陽性であった。亜硫化ニッケルは気管内投与試験の結果、肺で陰性であった。(4) 代替試験法として、エームス試験菌株で本来発現しているDNAポリメラーゼを欠損させてからヒトDNAポリメラーゼ η をコードするプラスミドを導入した株を作製し、紫外線感受性を調べた。*gpt delta*マウスの加齢による突然変異蓄積について検討した。雄マウスの肝臓では点突然変異頻度が加齢に伴い有意に増加したが精巣では有意な増加が認められず、欠失変異は肝臓と精巣ともに加齢による増加は認められなかった。加齢に伴う点突然変異の蓄積には臓器特異性があり、点突然変異と欠失変異で加齢の影響が異なる

ことが示唆された。損傷乗り越えDNAポリメラーゼ κ (Pol κ) を不活化させたPol κ ノックイン*gpt delta*ダブルトランスジェニックマウスは52週齢時の自然突然変異頻度が野生型よりも高い値を示した。

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*および*in vitro*遺伝毒性試験の評価方法について検討した。遺伝毒性発がん物質の閾値に関する国際シンポジウムを開催した(厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

2. 統合型毒性試験系による安全性評価手法構築に関する研究

エームス試験菌株におけるヒトDNAポリメラーゼ η の発現の効果を紫外線感受性について検討した。新規*in vivo*遺伝毒性試験である*Pig-a*アッセイのプロトコルを作成し、精査した。*gpt delta*マウスの加齢による突然変異蓄積について検討した。肝臓では点突然変異頻度が加齢に伴い増加したが精巣では有意な増加が認められず、点突然変異の蓄積には臓器特異性があることが示された。欠失変異は肝臓と精巣ともに加齢による増加は認められず、突然変異のタイプで加齢の影響が異なることが示唆された(HS財団受託研究費・政策創薬総合研究事業)。

3. 国際的整合性を目指す医薬品等の品質、有効性および安全性に関する研究

2010年11月から遺伝毒性不純物に関するガイドライン(ICH-M7 guideline)の策定が開始された。2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビア会議においてEWGによる対面会議が行われ、適用範囲の明確化、構造活性相関(SAR)、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、Step 1文書を完成させた(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

4. 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*コメント試験法の標準化と、その結果の信頼性と妥当性を評価するため、国際共同バリデーション研究を実施した。これまでの知見からヒトリンパ芽球細胞株を用いた現在のコメント試験のガイドライン化を目指すことは困難であることが明らかとなった。今後、浮遊系細胞以外の他の細胞を用いてバリデーショ

- ンする必要がある (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。
5. 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
- Bcr-Ablチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、慢性骨髄性白血病に効果があるイマニチブのDNA損傷性、染色体異常誘発性、突然変異誘発性を、ヒトリンパ芽球細胞を用いて検討した。いずれにおいても有意な陽性反応は観察されなかったことから、イマニチブは*in vitro*では遺伝毒性を有さないと結論づけられた (厚生労働省特別研究費)。
6. DNAポリメラーゼζ (ゼータ) の遺伝的改変による遺伝毒性閾値形成機構に関する研究
- 損傷乗り越えDNAポリメラーゼζを不活化させたノックインヒト細胞株およびミスマッチ末端からの伸長活性を増大させたヒト細胞株を作出し、その感受性を検討した (文部科学省科学研究費)。
7. 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
- 食品の安全性において、加熱調理等によって食品中に発生するアクリルアミド (AA) が問題となっている。本研究ではAAが幼若動物の精巢に顕著にDNAアダクトを生成させることを明らかにした。AAの発がんリスクの検討には、小児に対して特別の配慮が必要と考えられる (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。
8. 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
- ナノマテリアルとして広く知られている多層カーボンナノチューブ (MWCNT) について、*gpt-delta* トランスジェニックラットを用いた*in vivo*遺伝毒性試験を行った。末梢血での*Pig-a*遺伝子、肺での*gpt*遺伝子のいずれでも突然変異の誘発は観察されなかった。MWCNTの*in vivo*遺伝毒性の懸念は低いものと結論される (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。
9. 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行った (文部科学省科学研究費)。
10. 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
- In vivo*遺伝毒性の予測のための (Q) SARモデルを開発するためには*in vitro-in vivo*遺伝毒性「ギャップ」を埋める必要がある。本研究では*in vitro*試験および*in vivo*齧歯類の遺伝毒性作用に関する分類ワークフローを開発し、その正当性を評価するために、既存試験データを収集し、そのデータを検証した。これを基に将来、*in vivo*遺伝毒性予測 (Q) SARモデルを開発する (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。
11. 食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究
- 我が国独自の食品香料の中で、JECFAで評価されていないものを選んだ。その中で構造活性相関手法により遺伝毒性が陰性と予測された物質を43品目集めて、簡易エームス試験を行い、結果を精査した (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。
12. DNAトポイソメラーゼIとDNA修復のクロストークの網羅的解析
- 内在性DNA損傷としてのDNAトポイソメラーゼI介在DNA損傷形成と修復機構を解明するために、DNAトポイソメラーゼIタンパク質複合体を精製し、構成因子を質量分析により明らかにした。それぞれの構成因子について、クロマチン免疫沈降法によりDNA領域での局在と相関関係を解析した (文部科学省科学研究費)。
13. DNA付加体1分子による遺伝子変異解析系の構築と閾値の存在の検証
- チミジンキナーゼ遺伝子のエキソン5に8-オキソグアニンおよび1, *N*⁶-エセノアデニンDNA付加体を導入して、遺伝子変異頻度を調べた (文部科学省科学研究費)。
14. ラットにおける遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法の開発
- トランスジェニックラット突然変異試験の基盤的データとしてF344系*gpt delta*ラットゲノムにおけるトランスジーン挿入部位を決定した。トランスジーンλEG10は4番染色体の1箇所に挿入され、挿入部位ではラットゲノム配列の一部欠失を伴っていることを明らかにした (内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託)。
15. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験
- 指定添加物について復帰突然変異試験、染色体異常試験、コメット試験、トランスジェニックマウス変異原性試験、計24試験を実施した (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の高生産量化学物質点検プログラム及び化学物質共同評価プログラムに関わ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、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、用量反応性評価におけるベンチマークドース手法の適用に関する研究、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。

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化学物質共同評価プログラム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23年10月に開催された第1回化学物質共同評価会議では、日本政府として1,3-propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-methyl- (CAS : 77-85-0) および thiophene (CAS:110-02-1) の計2物質の初期評価文書と、octadecanamide, N,N'-1,2-ethanediylibis- (CAS : 110-30-5) および sodium m-nitrobenzenesulfonate (CAS : 127-68-4) の計2物質の選択的初期評価文書を提出した。また、米国/ICCAとともに物質カテゴリー : C8-C12 aliphatic thiols (CAS : 112-55-0, 111-88-6, 25103-58-6, 25360-10-5) を提出し、いずれも合意された。平成24年4月に開催された第2回化学物質共同評価会議では、日本政府として2-sec-butylphenol (CAS : 89-72-5) および2-vinylpyridine (CAS : 100-69-6) の計2物質の初期評価文書と2,3-dibromobutanedioic acid (CAS : 526-78-3) および triisobutylene (CAS: 7756-94-7) の計2物質の選択的初期評価文書を提出し合意された。

高生産量化学物質初期評価文書の概要及び会議（前・化学物質共同評価会議）の内容については学術誌に公表した（化学生物総合管理, 7, 47-54, 2011 ; 8, 86-91,

2011 ; 8, 92-98, 2011).

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）の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詳細リスク評価優先判定における有害性クラスの判定を行っている。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23年度は475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プログラム及び化学物質共同評価プログラム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23年度は20物質について30試験の試験計画書の確認作業を行った。さらに、提出された最終報告書案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の更新作業に協力した。

5. その他（各種調査会等）

平成23年度は、日米EU医薬品規制調和国際会議におけるQ3D（金属不純物）専門家、OECD QSARツールボックスアドバイザー会合、OECD工業ナノ材料作業部会（WPMN）、化粧品規制協力国際会議（ICCR）におけるナノマテリアルの評価手法作業グループ、コーデックス食品汚染物質部会（CCCF）におけるリスクマネジメントオプションの電子作業部会の各国際活動に参加した。国内では医薬品及び医療機器GLP評価委員会に出席すると共に、化学物質GLP評価会議、安衛法GLP査察専門家、食品添加物等安全性評価検討会、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等の活動に協力した。

研究業績

1. 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評価するための評価スキームの構築に関する研究を行っている。平成23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

ジメチルアニリンの6構造異性体について情報収集を行い、OECD高生産量既存化学物質点検プログラムにおける評価書を作成した。(Q) SAR手法の開発においては、反復毒性試験における標的臓器毒性（副腎、精巣、および、心臓毒性）について、既存化学物質安全性点検データ及び関連する文献情報をもとにそれぞれ11種のRapid Prototypeアラート構築に成功した。腎毒性予測に関して、特徴部分構造と計算記述子を組み合わせることで精度向上が可能であることが示された。さらに、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 [厚生労働科学研究費補助金]。

(2) 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

試験報告書データベースの開発のため、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レポートを基にデータベース化項目の検討を行った [一般試験研究費]。

(3) 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103物質についての各種試験報告に関して、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構造式の入力作業を行った [一般試験研究費]。

さらに、平成23年4月及び10月に開催された「OECD (Q) SARアプリケーション・ツールボックス・マネジメント・グループ会合」に出席し、OECD高生産量化学物質安全性点検計画における初期評価を始めとした化学物質リスク評価におけるin silico評価の適用のあり方やOECD QSARツールボックスの次期開発計画について議論を行った。

2. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するために、食品安全委員会やWHOが新たに健康影響を評価した化学物質や、新たに健康影響が懸念される化学物質の毒性情報を収集し整理すると共に、化学物質の安全性評価手法に関する最新知見の動向調査を行い、得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。本年度は、昨年度から継続して行っている化学物質の複合暴露によるリスク評価手法に関する研究として、これまでに提案されている評価手法について、その利点や欠点を含めて整理した。また、WHO飲料水水質ガイドラインで不確実係数の分割アプローチが適用されているホウ素について、最新の情報を基に確率論的アプローチを用いて算出した新規不確実係数及びその分割値の適用を試みた [厚生労働科学研究費補助金]。

3. 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開発が進められており、その中心的な役割を果たす、ナノマテリアルの生体影響に関しては、多くの点で未知である。本研究では、これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。「ナノマテリアルの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」では、基礎的有害性情報を収集するためにMWCNTの静脈内投与による催奇形性を検討し、「ナノ食品の安全性確保に関する研究」では、ナノクレイの食品関連分野への利用についての概要調査を行った [厚生労働科学研究費補助金]。さらに、「ナノマテリアルの潜在的慢性影響の評価手法確立に関する研究」では、毒性部および生活衛生化学部と共同で、ナノチューブの吸入曝露装置の開発として、発生期や測定装置の構築に協力した [一般試験研究費]。本研究分野に関連して、OECDの工業用ナノ材料試験に係るPhase 2会議、運営グループ4会議、スポンサーシッププログラム会議及び第9回工業用ナノ材料作業部会全体会議に参加し、スポンサーシッププログラムの進捗状況報告と、OECD加盟国内で行われているナノ用材料の試験実施状況や、ナノ用材料に対する試験法ガイドラインの適用検討状況及びスポンサーシッププログラムの今後の計画について情報収集を行った。

4. 用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究

食品中の化学物質の健康影響評価における用量反応評価において有用であるベンチマークドース法の適用のためのガイダンス案を作成することを目的とした研究を行

っている。本年度は、昨年度に引き続き、国際的なベンチマークドース適用の現状調査を行い、IPCSの用量反応性評価ガイダンスや疫学データを対象としたベンチマークドース適用事例について、現状と問題点を整理した。さらに、ベンチマークドースの算出手法の検討研究において国際評価機関や化審法でTDIやNOEL等が評価された物質について、ベンチマークドースの計算が可能な連続値データを整理し、計算結果とNOAELとの比較検証を行った〔食品健康影響評価技術研究委託費〕。

5. 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

OECD-EDTAで提案された化学物質の内分泌かく乱性評価in vitroスクリーニング試験法のうち、行政的有用性が期待される方法について、OECDガイドライン化に向けた研究を進めている。HeLa9903細胞を用いたエストロジェン受容体 α (ER α) 転写活性化試験法 (HeLa法) では、HeLa9903細胞アンタゴニスト法バリデーションにおいて、国内1施設においてクライテリア値を再現できず原因究明のための検討を実施した。BG1細胞法については、ガイドライン案及びSTTA法を含むアゴニスト評価系のPBTG案のOECD提案に協力した。アンドロゲン受容体転写活性化法については、OECDピアレビューで要求された追加バリデーション試験の実施に向けた検討を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

6. 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、製薬企業メンバーとの共同で各種ワーキンググループにおける解析により、目標であったバイオマーカー30種の構築を達成し、共同研究プロジェクトは終了した〔一般試験研究費〕。

7. 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にするために、雌雄ラットの肝臓のPPAR α タンパクを定量すると共に、2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールをラットに単回経口投与し、肝臓の遺伝子発現解析を行った〔特別研究〕。

8. 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を目指した調査と妥当性研究

平成22年より、医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的としてQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成23年はシンシナティ会議(6月)、セベリア会議(11月)に於いて、コントロールストラテジーと各種金属の毒性評価に参加すると共にプレステップ2文書の毒性評価案として日本側が担当した7金属の評価文書案を作成した〔厚生労働科学研究費補助

金〕。

9. 急性参照用量設定に適用する不確実性係数と指標の妥当性に関する研究

我が国における急性参照用量 (ARfD) 設定のためのガイドランス作成のため、JMPR等国際機関におけるARfD設定のための指針やARfDに適用された不確実性係数の調査を行い、その妥当性について検討を行うとともに、食品安全委員会で評価済みの約200物質について公開データを基にARfD設定シュミレーションを行い、設定における注意点について検討した〔食品健康影響評価技術研究委託費〕。

10. 特定芳香族アミン類の家庭用品への使用状況及び曝露評価に関する調査

特定芳香族アミン類の用途や家庭用品への使用状況を把握するとともに、特にヒトに対する発がん性が認められる特定芳香族アミン類について毒性情報及び曝露評価に資する情報を収集し、曝露評価モデルを適用して経皮曝露量を試算した〔厚生労働科学研究費補助金〕。

11. フタル酸エステル代替物質毒性調査

フタル酸エステルの代替可塑剤7物質 [di (2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT), 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH), diisononyl adipate (DINA), 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB), acetyl tri-n-butyl citrate (ATBC), tri-n-butyl citrate (TBC)] の体内動態及び毒性に関する情報を収集・評価し、整理した〔食品等試験検査費〕。