

平成24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 川西 徹
前所長 大野 泰雄

平成24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・再生医療製品分野、食品衛生分野、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遂行した。一方で発足以来140年になろうとしている歴史の中でも、今現在研究所として大きな節目を迎えつつあると感じている。

昨年度移転予定地を川崎市殿町三丁目地区に変更して以来、関係者のご支援のもと、必要な土地の購入、移転先変更に伴う施設建設計画の見直し、さらに国土交通省関東地方整備局による設計業者選定のための各種資料作成作業を行ってきた。臨海地域への移転先の変更とともに、平成23年の東日本大震災の経験を踏まえ、施設建設費の増加が見込まれるものの、引き続き関係者のご理解、ご協力をいただきながら、21世紀における国立衛研の活動を支える新天地での施設建設を行いたいと考えている。また、施設の建設とあわせて、移転後を見据え、殿町三丁目地区に建設あるいは移転を予定している他試験研究機関等と試験研究活動面での連携を開始しており、その手始めとして川崎市および実験動物中央研究所との連携協定を締結し、共同研究の検討を開始した。

このように試験研究施設の移転計画は大きく進捗している一方で、そのもととなる試験研究組織については将来を危うくする状況が生まれつつあると感じている。近年の国家公務員の定員削減は極めて厳しく、平成25年度にいたっては8名（定員の約4%）の定員削減を求められる事態となった。これに対して増員で削減の一部を補っているものの、増員のほとんどは新規業務の実施を理由に認められるため、部門（室）あるいは業務あたりの研究者の数は減少の一途にあり、試験研究活動に支障をきたしかねないレベルとなっている。また一人室長の研究室の増加は将来的な後継者育成を困難にし、組織の将来に大きな陰を落としている。具体的には、平成23年度の業務報告で報告したように、国立衛研の試験研究業務を象徴するレギュラトリーサイエンスについては、我が国の科学技術政策として取り込まれ、医療イノベーションや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ため、最近では再生医療製品、医薬品、あるいは医療機器関連の審査指針や基準の策定、標準的評価試験策定関係についての増員は比較的認められやすい。一方放射性物質による食物汚染のモニタリング関係をのぞいて、食品や生活衛生関係の安全性に関わる研究領域での増員は困難な状況にある。

このように定員状況については危機的な状況にあるものの、当所は過去、現在においても、また未来においても医薬品、医療機器、再生医療製品にとどまらず、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、今後とも関係領域のレギュラトリーサイエンス実践のための試験研究機能を維持・充実すべきと考えている。当所に課せられた領域における新規課題に関しては選択と集中により増強をはかりつつ、継続すべき機能については維持・充実させるための知恵と工夫が試されている。

平成24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替えへの取組：川崎殿町三丁目地区への移転先変更が正式に決定し、これにあわせて移転計画の変更作業をおこなった。さらに国土交通省関東地方整備局による設計業者の入札、選定、契約に伴い、当所に依頼された各種資料作成作業を行い、設計業者（株式会社日建設計）の決定・契約に至った。
- (2) 移転予定地区の研究機関との連携：移転先での研究連携の活発化を図るために、1月30日に川崎市（川崎市衛生研究所（現健康安全研究所））および実験動物中央研究所と互いの設備や能力を生かした連携、協力を進める連携協定を結び、共同研究テーマの検討を開始した。
- (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24年度は新たに大阪大学大学院薬学研究所および静岡県立大学とそれぞれ医薬品分野と食品・生活衛生分野の両分野にわたる広範囲な連携大学院協定を締結した。この結果、合計9大学院と連携協定を結ぶこととなった。
- (4) 医薬品、医療機器、再生医療分野での人材交流：医療イノベーションを推進する上でレギュラトリーサイエンスに関わる人材育成、およびアカデミアやナショナルセンターとの共同研究のために、北海道大学大学院薬学研究所、東北大学大学院薬学研究所、国立成育

医療研究センター病院，名古屋市立大学大学院薬学研究科，大阪大学大学院薬学研究科，大阪大学大学院医学系研究科，先端医療振興財団等と人材交流を開始した。

- (5) 所員研修：公務員としての研究倫理，法令遵守等に関する必須事項を身につけるとともに，当所における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えることを目的として，新人職員全員および該当職員を対象に研究教育セミナーを開催した。内容は当所の歴史・使命・業務内容，評価制度，公務員倫理，研究者倫理，および所内で研究活動を行う上での各種の規程の紹介・教育である。また，適正な放射性同位元素使用実験および病原体等の安全な取扱及び管理を進めるための講習会を開催し，法令遵守の徹底と知識及び技術の向上を図った。
- (6) 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) 第2回国立衛研シンポジウムを「食品のレギュラトリーサイエンス 一食の安全を目指して」をテーマとして平成24年7月27日に国立衛研講堂で開催し，170名の参加者を得た；2) 一般公開は昨年度に引き続き土曜日の開催とし，「医薬品や食品等の品質確保，安全性，有効性を求めて」をテーマに7月28日に行い，過去5年では最多(227名)の見学者の訪問を受けた；さらに，3) 所ホームページへの「お問い合わせ」への対応及び研究等月例報告(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。
- (7) 夏期エネルギー節約への取組：昨年度に引き続き，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2,200KWを上限とし，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自粛，夏期試験計画の変更等の措置により，これを達成した。

平成24年度の全国衛生化学協議会は高松市で開催され(11/7-8)，食品衛生，環境衛生，薬事衛生等のすべての分野で当研究所の職員が大きな活躍をした。大野所長は盛岡市で開催された“いわて国際環境シンポジウム～難分解性有機フッ素化合物汚染の現状と将来展望～”において「難分解性有機フッ素化合物の安全対策」について講演した(7/23)。また，「レギュラトリーサイエンスの実践と活用」という統一課題で第二回レギュラトリーサイエンス学会学術年会を年会長として開催した(9/2-3)。川崎市との連携強化の一環として，羽田空港ビルで開催された平成24年度臨海部活性化シンポジウムにおいて「医療イノベーションの実現に向けた国立医薬品食品

衛生研究所の取組」という課題で講演した(11/1)。なお，陸上自衛隊用賀駐屯地創立49周年祝賀会(5/13)と東京都健康安全研究センター本館開所式に出席した(6/18)。川西副所長は，中国・西安で開催された第二回薬局方グローバルサミット会議(9/5-9)，オランダ・アムステルダムで開催されたWHO/FIP合同薬局方会議およびWHO医薬品品質管理専門家委員会会議(10/5-13)，および米国・ロックビルで開催された薬局方検討会議(11/5-9)に参加した。

今年度も本省等との併任，各種審議会への参画，医薬品医療機器総合機構や食品安全委員会，消費者庁の専門委員等，並びにWHO，OECD，ICH等の国際会議への参画を通じ，国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した。

学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められ，平成24年度は食品添加物部の六鹿元雄室長が公益財団法人日本食品衛生学会奨励賞を受賞した。また同じく食品添加物部の河崎裕美非常勤職員及び佐藤恭子第一室長他による日本食品化学学会誌掲載論文が日本食品化学学会論文賞を受賞した。

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，当所では引き続き食品部，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を継続的に実施している。また医薬品，医療機器，再生医療製品に関連する部門では，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おり，関係機関との人材交流等を活用しつつ，研究体制の強化をはかっている。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，引き続き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

1. 組織・定員

平成23年度末定員は，213名であったが，24年度においては，①緊急時放射性物質汚染の健康影響に関連する広範囲測定法並びに汚染の軽減に関する研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)，②医薬品の安全性確保のための副作用患者試料の大規模集積とバイオ

マーカー探索に関する研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)、③in vivo(個体レベル)遺伝毒性評価に関する研究業務の強化に伴う増として1名(室長・研3級)、④食品中の放射性物質の分析法開発並びに健康危害低減に関す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)が認められた。

また、平成24年度見直し時期到来分の①新世代バイオ医薬品の品質・安全性評価手法の開発に関する研究業務の強化に伴う定員1名(研究員・研2級)、②植物由来違法ドラッグによる健康被害防止のための研究業務の強化に伴う定員1名(研究員・研2級)、③埋植医療機器評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名(研究員・研2級)、④ナノマテリアルの健康影響に必要な研究業務体制の強化に伴う定員1名(主任研究官・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、24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178名、計210名となった。

2. 人事異動

- (1) 平成25年3月31日付けで大野泰雄所長が定年退職し、同年4月1日付けで川西徹副所長が所長に、奥田晴宏薬品部長が副所長にそれぞれ昇任し、合田生薬部長が薬品部長に配置換となった。併せて、合田薬品部長が生薬部長の併任となった。
- (2) 平成25年3月31日付けで松田りえ子食品部長が定年退職し、同年4月1日付けで手島玲子代謝生化学部長が同部長に配置換となった。併せて、代謝生化学部長の併任となった。
- (3) 平成25年3月31日付けで松岡厚子医療機器部長が定年退職し、同年4月1日付けで新見伸吾生物薬品部第三室長が同部長に昇任した。
- (4) 平成25年3月31日付けで山本茂貴食品衛生管理部長及び小西良子衛生微生物部長が退職し、同年4月1日付けで奥田晴宏副所長が両部長の事務取扱となった。

3. 予 算

平成24年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成24年度の一般会計予算は、消耗品等の積算の見直しによる削減等により、裁量の経費は対前年度約2千1百万円の減となり、非裁量の経費は人件費の増等により約9百万円の増となった。一方、施設の老朽化等に対応するため、「8号館空調設備改修工事」が認められたことから施設整備費関係はほぼ前年度同額となり、全体としては約1千3百万円の減額となった。

個別の研究費については、「安心安全次世代医療機器事業費」17,715千円が平成23年度限りで事業終了とな

り、新たに平成24年度からは、「遺伝毒性試験・発がん性試験を統合する包括的試験法の開発に関する基盤的研究」15,729千円が認められた。

また、東日本大震災復興特別会計において、食品中の放射性物質の測定等を行うための増員に係る経費15,782千円が新たに認められた。

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24年度は、厚生労働科学研究費補助金1,235,787千円及び文部科学省所管の補助金73,680千円等、総計1,920,738千円(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24年度海外派遣研究者は、延べ224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98名、その他会議・学会への出席が延べ120名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ5名、二国間共同研究への参加が1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7名、WHOが延べ7名、FAO/WHO合同会議が延べ3名、ICHが7名、その他が延べ74名であった。

6. 移転関係

当所の移転計画については、平成24年2月に川崎市から厚生労働大臣へ国立衛研の川崎市殿町地区への誘致の要望があり、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立衛研に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立衛研が取得することで、移転先を府中市から川崎市へ変更して調整することとなった。

土地取得費として平成24年度へ繰越し手続きを行った総合特区推進調整費の18億円は、平成24年8月に独立行政法人都市再生機構との契約を締結し、平成25年2月に所有権移転及び登記を完了し、平成25年3月に支払いが行われた。

また、国立衛研において、府中市から川崎市への移転先変更に伴う諸元表の精査を行うため、平成24年8月に入札公告を行い、一般社団法人公共建築協会と契約を締結し、基本設計及び実施設計に向けた準備を行うことと

なった。

なお、新研究所の設計業務については、平成24年10月に国土交通省関東地方整備局において入札公告が行われたが、書類不備等のため平成24年11月に再公告となり、その結果、平成25年2月に株式会社日建設と契約を締結している。

今後、平成28年度末竣工に向けて、関係機関と連携を図りながら、基本設計及び実施設計等に適切に対応していく必要がある。

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24年度は19名に対し、計547,785千円配分した。

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年度より実施しており、平成24年度は7月27日(13:30~17:40)に開催した。

主題として「食品のレギュラトリーサイエンス 食の安全を目指して」を掲げ、担当研究部長等が講演を行い、外部機関の研究者等169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24年度は7月28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「食中毒の新顔ご紹介します!」と「動物実験の3Rs」の講演を行い、見学者数は227名であった。

平成24年度予算額

事 項		平成23年度 (A)	平成24年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B) - (A)
		(千円)	(千円)	(千円)
1. 一般会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	3,208,538	3,195,423	△ 13,115
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	2,125,791	2,129,089	3,298
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,125,791	2,129,089	3,298
	既定定員に伴う経費	1,900,637	1,955,476	54,839
	定員削減に伴う経費	0	△ 46,182	△ 46,182
	増員要求に伴う経費	0	4,905	4,905
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	61,912	67,917	6,005
	安全性生物試験研究センター運営費	86,472	81,962	△ 4,510
	施設管理事務経費	44,008	43,153	△ 855
	移転調査検討費	822	299	△ 523
	研究情報基盤整備費	31,940	21,559	△ 10,381
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	96,642	96,197	△ 445
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	96,642	96,197	△ 445
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	96,642	96,197	△ 445
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	975,061	959,204	△ 15,857
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	975,061	959,204	△ 15,857
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	57,738	56,214	△ 1,524
	基盤的研究費	185,313	182,817	△ 2,496
	特別研究費	801	0	△ 801
	安全性生物試験研究センター運営費	47,446	44,469	△ 2,977
	施設管理事務経費	24,071	23,747	△ 324
	受託研究費	102,783	101,327	△ 1,456
	総合化学物質安全性研究費	78,104	76,084	△ 2,020
	共同利用型高額研究機器整備費	153,930	151,857	△ 2,073
	研究情報基盤整備費	31,903	30,959	△ 944
	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	9,136	9,013	△ 123
	競争的研究事務経費	50,421	54,365	3,944
	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	30,312	29,852	△ 460
	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	27,914	27,486	△ 428
	健康安全確保のための研究費	175,189	171,014	△ 4,175
(項)	血清等製造及検定費	11,044	10,933	△ 111
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	11,044	10,933	△ 111
	一般事務経費	1,929	1,909	△ 20
	事業費	9,115	9,024	△ 91
2. 特別会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	0	15,782	15,782
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	0	15,782	15,782
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	0	15,782	15,782
	増員要求に伴う経費	0	15,362	15,362
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	0	420	420
3. 移替予算				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	85,175	67,882	△ 17,293
(項)	地球環境保全等試験研究費	10,301	0	△ 10,301
(項)	環境研究総合推進費	21,613	15,126	△ 6,487
(項)	科学技術戦略推進費	53,261	52,756	△ 505

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬品部

部長 合田 幸 広
前部長 奥 田 晴 宏

概要

薬品部では、主として化学的に合成された医薬品を対象に、その有効性、安全性、品質確保に必要な研究を行っている。具体的には、第一室では、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証に関する研究、第四室では、高機能製剤の有効性・安全性に係わる品質特性および体内動態評価研究を主に実施している。

平成24年度特筆すべきこととしては、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業に参加し、東大、北海道大学、国立がんセンターとの共同研究がスタートしたこと及び、GMP査察の国際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）参加にむけて、GMP査察手法およびGMPガイドラインの国際整合化を推し進め、合理的な行政向けのGMP監査手法を構築し、GMP施行通知の改正に寄与するとともに、当所の試験検査体制の整備を実施したことが挙げられる。

人事面では奥田部長が平成25年4月1日付けで副所長に昇進し、後任として、合田が同日に薬品部長に就任（生薬部長兼任）した。また、四方田第一室長が、平成25年3月31日に定年退職し、後任として、同年4月1日付けで伊豆津主任研究官が昇進した。さらに、木戸葉月非常勤職員が平成25年1月末に退職し、後任として、小番万里非常勤職員が平成25年1月に採用された。さらに、保立仁美非常勤職員が、平成25年3月31日付けで退職した。

平成24年11月1日付けで中村孝司博士（北海道大学）が、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業に係る人材交流として、協力研究員に委嘱された。

平成25年3月31日をもって山縣美奈子氏が派遣職員の任期を終了した。平成24年4月1日付けで堀寄允文氏が派遣職員として採用され、平成25年3月28日付けで任期を終了した。平成24年4月2日付けで日高征幸氏が派遣職員として採用され、平成25年3月31日付けで任期を終了した。平成25年2月5日付けで水谷佐久美氏が派遣職員として採用された。

短期の海外出張については次の通りである。奥田部長は、第54回及び第55回医薬品国際一般名称（INN）専門家会議（平成24年4～5月及び10月）出席のため、スイス、ジュネーブに出張した。宮崎玉樹主任研究官は独立

行政法人国際協力機構の国際協力のためインドネシアに出張した（平成24年6月～7月）。香取典子室長、阿曾幸男室長、宮崎玉樹主任研究官、柴田寛子主任研究官は、2012AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国に出張した（平成24年10月）。香取典子室長は第5回ヨーロッパ・バイオアナリシス・フォーラム公開会議において講演を行うためスペインに出張した（平成24年11月）。四方田千佳子室長、阿曾幸男室長は、第25回日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のため米国サンディエゴに出張した（平成24年11月）。四方田千佳子室長は、米国薬剤学会ワークショップにおける講演のため米国ベセスダに出張した（平成25年3月）。坂本知昭主任研究官はピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議（PITTCON2013）で研究発表のため米国に出張した（平成25年3月）。

業務成績

1. 一斉取締試験

エダラボン点滴静注液 30mg 22品目、アトルバスタチンカルシウム水和物内用剤12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、ジェネリック医薬品の品質に関する情報を、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収集して精査した。品質に対する信頼確保を目的として検討課題を設定し、セファゾリンナトリウム注射剤および注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの純度試験、アミオダロン塩酸塩錠の溶出試験を市場流通製剤について実施した。また地方衛生研究所10機関と共に行った血圧降下剤の溶出試験結果について、類似性の解析・判定を行なった。試験結果から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、軽微な課題が認められたものについては追試験を実施し、ジェネリック医薬品品質情報検討会に結果を報告した。

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、68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19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24年5月14日～6月15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23回必須医薬品製造管理研修(平成24年11月)および第28回アジア諸国薬事行政官研修(平成24年11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13回シンポジウム「生物学的同等性に関する最近の議論 -BE試験ガイドラインの改訂及び開発段階におけるBA/BEの評価-」(平成25年1月)、および第14回シンポジウム「ICH Q11:その意義と日本への適用」(平成25年3月)を開催した。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病(マラリア感染症)用の国内未承認医薬品であるリアメット錠(アーテメーター及びルメファントリンの合剤)について、HPLC/蒸発光散乱検出器(ELSD)を用いた同時定量法の開発及びアーテメーター等セスキテルペン・ラクトン過酸化物に属する一連の抗マラリア薬の一斉分析条件の開発を行った。(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を用いた医薬品品質評価について検討を行った結果、錠剤表面及び断面の含有成分分布を近赤外イメージングにより測定、解析を行う際に

は、原料の粒子径が測定、解析結果に影響す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低含量製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。超高速クロマトグラフィー技術として、分析用超臨界クロマトグラフィーシステムを用いた水素添加還元不斉合成工程における光学純度の経時的解析を行い、反応工程のリアルタイム解析への導入可能性を示すことができた。テラヘルツパルス波発振装置を用いてコーティング工程におけるコート錠の適切な膜厚計測のためのテラヘルツ電場波形の適切な解析アプローチを示した。また、経年コート錠を用いて、コート錠の品質変化に対するテラヘルツ分光法の非破壊検査の有用性も示すことができた(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68機関および地衛研19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)。

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局方医薬品の残留溶媒等の不純物に対する品質評価手法として、NMR法が有用であることを示した。
②理化学試験の国際整合に関し、錠剤、注射剤、添加剤についてヒ素、無機水銀、鉛、カドミニウムの添加回収試験を実施し、USPに記載された個別金属測定法について検討した。
③製剤総則の改定に対応した製剤試験法の新規設定を目的として、フランツの拡散セル法を取り込んだ放出試験案を作成した。
④国際調和候補品目であるアルファー化デンブンの確認試験法について、アルファー化デンブン、部分アルファー化デンブン、デンブンの三者を識別する試験法を考案した。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

薬物封入リボソーム製剤の特性について、蒸発光散乱検出器を用いた構成脂質と分解物の同時定量法を構築し、封入薬物の各pHにおける溶解性やリン脂質分解産物の生成が放出挙動に与える影響を明らかにした(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

難溶性薬物含有経口固形製剤の溶出試験法の有用性評価を目的に、イトラコナゾール製剤のフロースルーセル法による模擬消化管液等を用いた溶出試験を試み、製剤特性と溶出試験液の組み合わせにより、フロースルーセル法の攪拌力の弱さが顕著に現れることなど、製剤特性の差が大きくなる可能性を示した(厚生労働科学研究費

補助金／政策創薬総合研究事業)。

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究として、マイクロスフェア製剤からの薬物放出挙動に与える試験液組成等(緩衝液の種類、pH、塩濃度や界面活性剤)の影響を評価するとともに、フロースルーセル法溶出試験装置を使って薬物放出性を測定し、温度制御などの問題点と有用性を示した。生物学的同等性試験での溶出性評価における界面活性剤の使用について、難溶性薬物の溶出挙動と、界面活性剤の種類の影響を検討した。フランツの拡散セル法を用いた経皮吸収製剤等の放出試験について、日本薬局方の一般試験法への取り込みを検討した。坐剤の放出性と、融点測定結果の関係から、融点測定はかなり放出性を説明できることが明らかとなった(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)。

吸入製剤の送達量および溶解性評価に関する研究として、肺胞表面モデルを用いて、肺サーファクタントや吸入製剤中の添加用乳糖が、薬物溶出に及ぼす影響について検討し、乳糖の存在が主薬の溶出を促進させることを示した。

分子間相互作用の制御による医薬品の溶解性改善に関する研究として、凍結乾燥医薬品の処方と工程における熱履歴が、成分の混合性と溶解性を左右することを明らかにし、評価法の指針を示した。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

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目的で、オキサリプラチン併用療法患者について、PK解析、メタローム解析を行った。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

動的粘弾性測定において、非晶質ニフェジピン固体分散体中で観察された比較的長い緩和時間を有する動きの弾性率は高分子の種類によって異なり、PVPよりもHPMCを混合した試料の方が高い弾性率を示した。

非晶質ニフェジピンの表面における結晶化はPVPあるいはHPMCで被覆すると抑制されることが分かった。非晶質薬物の物理的な安定性を向上する手法として有用であることが示唆された。

市販製剤中のタンパク質医薬品について¹³C-NMR測定が可能かを検討した。タンパク質が5%程度処方された注射剤であれば¹³C-NMR緩和時間を測定できることが分かった。製剤から糖類などの添加剤を除去するとタンパク質の緩和時間が小さくなり、緩和時間により運動性を評価できることが示唆された。

湿式粉碎法により得られたナノ微粒子をヒドロキシプロピルセルロースとともに凍結乾燥することにより、再分散性に優れた固形製剤を得ることができた。

¹³C-固体高分解能NMRのスペクトル変化から、55°Cで保存した非晶質ニフェジピンの結晶化は、まず準安定形のニフェジピンが生成し、それが安定形ニフェジピンに変化することを明らかにした。

ニフェジピンの光安定性は試料の粒子径に大きく影響され、粒子径の小さい試料ほど速やかに分解されることを明らかにした。また、ニフェジピンとPVPやHPMCとの物理混合物では、高分子の比率が高い試料ほどニフェジピンが速やかに分解することが分かった。

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

リポソーム製剤の安全性に関わる品質特性について研究を開始した。また、ブロック共重合体ミセルの会合数を解析するために、多角度光散乱検出器と高感度屈折率測定器を用いたシステムの構築を行った(厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業)。

FRETミセルを作製しブロック共重合体ミセルの細胞内動態評価について評価手法を構築するとともに、トランスポーターをはじめとする生体内因子の関与について精査した。(厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業)。

先発医薬品を参照としたリポソーム製剤の開発に同等性/同質性(コンパラビリティ)の概念を適用することの適切性について考察した。欧州医薬品庁とナノメダイシンの規制に関わる議論を行い、「ブロック共重合体ミセル医薬品の開発について厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクション・ペーパー(案)」を作成した。経口固形製剤に含有されるシリカ粒子、及び酸化チタンの腸管吸収、毒性評価システムを構築し、サイズ・凝集性との関連性を精査した(厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

アカデミアとの人材交流を行い、リポソーム製剤、高分子ミセル製剤の評価すべきポイントを検討した。リポソーム製剤の免疫学的反応の評価について調査した(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(厚生労働省))。

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、イムノリポソームの抗体の修飾様式と細胞表面への結合との関連性を調べるための手法を検討した。(保健医療分野における基礎研究推進事業(医薬基盤研))。

リポソーム構成成分が内包薬物の細胞内放出挙動に及

ばす影響を薬効の観点から検討した。また、脂溶性ビタミン誘導体を主構成成分とする二分子膜小胞体を作製し、細胞内取り込み機構及び細胞内動態を精査した（科学研究費補助金（文部科学省））。

7. 医薬品の品質保証に関する研究

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。溶出試験器のメカニカルキャリブレーションでは、USPキャリブレーターを用いた昨年度の検討で適合性が疑われた機器について、装置の調整と機械的校正への適合を確認した後に試験を行い、適合性の向上を確認した。また、剤形の多様化に対応した評価システムの構築を目的とした検討から、凍結乾燥製剤におけるmyo-イノシトールの新規結晶多形を見出すとともに、処方および工程の重要パラメータを明らかにし、制御法を示した。

品質システムに関する研究においては、今年度は定期の品質照査などGMPの新たな要件を含め、品質システムの実践導入において考慮すべき点に関する文案を作成し、GMP施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。（以上、厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

主としてテラヘルツ領域の電磁波を用いて、製錠工程における主薬成分の水和及び脱水現象を振動分光学的に経時解析し、擬似結晶形転移を追跡する手法を確立した。また、脱水条件の制御により、脱水後に発現した水素結合に由来するテラヘルツ吸収を検出し、化学結合の直接的な観察が可能なることを具体的に示すことができた。また、近赤外（NIR）光を用いた医薬品分析・品質評価技術の開発に関する研究を行った。モデル錠剤を用いて、検量モデル構築のための適切な処方プロトコルを作成することにより、従来法と比較して少ないサンプル数で精度の高い検量モデルを構築することができた。また、新規に開発された高分解能NIR分光器を使用したIn-line高速錠剤透過含量測定法の開発を行った。

固形製剤において、近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析をPCA及びPLSを用いて多変量複合解析を行うことにより単独では得られない情報が得られ、医薬品の品質特性解析を行うのに有効な手法であることを明らかとした。

医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際整合化に関する研究を実施した。PIC/S GMPガイドラインとの整合性を確保するために現行の国内GMPと比較し、施行通知及び事例集の改訂作業を行った。（以上、厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

GMP査察に関して、我が国のPIC/Sへの早期加盟に伴い必須要件となる、査察当局の品質システムの構築、公的試験検査機関の整備を行った。地方衛生研究所と国立医薬品食品衛生研究所からなる試験機関群がGMP査察のための試験検査機能を担うためには、試験機関の品質システムの構築が必須であり、地衛研に対する共通の品質マニュアルの構築、共通の手順書の早期作成を行うと共に、国立医薬品食品衛生研究所における品質システムを構築し、品質マニュアル、各手順書の作成、教育研修の実施などを行った。（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）。

品質リスク管理（QRM）に基づく主要な柱であるクオリティーバイデザイン（QbD）等のICH Qトリオのコンセプトの適用を目指し、下記のような検討を行った。

新原薬に関して、開発から承認審査の過程を精査し、QbDに基づく製造工程を開発・設計する際の課題と解決策に関する研究を実施した。

製剤の製造工程を開発・設計する際の課題と解決策に関する研究をQRMのコンセプトに基づき実施、上記の課題例を含め解決を優先すべき課題を決定し、解決策を考察した。特にPATを導入した製剤試験の考え方に関しては製剤均一性試験におけるサンプルサイズと試験特性の関係について検討し、推奨されるべき判定基準を示した。（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）。

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、再度プレスステップ2文書を改訂して、より広い関係者に意見を求めた（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）。

バイオアナリシス（生体試料分析）のバリデーションについて、内外の現状分析と指針を検討し、今年度は国内の状況に応じた、主に低分子化合物の定量に対する、生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドラインの素案作成を行い、厚労省に提出した。このガイドラインについては意見募集が行われている。また、内外の専門家の意見および製薬協等の関連団体からのコメントを求め、本ガイドラインに対するQ&Aの作成を開始した。また、ELISA等のリガンド結合分析（LBA）をバイオアナリシスへ適用の際の分析バリデーションガイドラインについてワーキンググループを立ち上げ、LBAガイドラインの作成を検討した。（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

生物薬品部

部長 川崎 ナナ

概要

未だ満たされていない医療ニーズに応える医薬品として、バイオ医薬品等の開発と実用化には大きな期待が寄せられている。平成24年度は、5品目のバイオ医薬品が新有効成分として承認されたことに加え、第3、4番目のバイオ後続品が相次いで承認された。また、新たな作用メカニズムを持つ抗体医薬品やがんワクチンなど先端的バイオ医薬品の開発研究に進展が見られた。このような現状を踏まえ生物薬品部は、バイオ医薬品等の開発促進と審査の迅速化に資する、バイオ医薬品等の品質・有効性・安全性評価に関する生化学的研究、並びに先端的バイオ医薬品等の早期実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究を実施している。

平成24年度は、バイオ医薬品の品質評価に関する研究として、糖タンパク質医薬品等の試験的製造、構造・物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、不純物、及び感染性因子に関する評価技術の開発と標準化を行った。バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究として、抗体医薬品等の薬理作用及び体内動態評価法に関する研究、免疫原性評価法の標準化、及びインターフェロン製剤の薬剤疫学研究等を行った。また、ヘパリン製剤の規格及び試験方法の策定を含む高分子生理活性医薬品等の品質評価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・安全性評価に関する研究、ウイルス等感染性因子の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）研究班によ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バイオアナリシス分析法バリデーションガイドライン、日局各条ヘパリン試験法、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）試験法の改正あるいは新規策定、並びに参考情報ペプチドマッピング及びSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法の国際調和に向けたコメント案作成に係わった。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）における審査業務等に協力した。さらに、GMP調査体制の国際協調に対応するため、公的認定試験検査機関に求められる手順書等の整備を行った。

人事面では、平成24年4月1日付けで、多田稔研究員が主任研究官に昇格した。PMDAとの人事交流の一環

として安全第一部・安全第二部に異動した小林哲主任研究官が、平成24年10月1日付けで帰任した。また、当部に在籍した栗林亮佑研究員が、平成25年1月1日付けでPMDAに帰任し、一般薬等審査部に配属された。約三十年に渡り当部に在籍し研究業務において多大な貢献をされた新見伸吾第三室長が、平成25年4月1日付けで医療機器部長に就任された。平成24年6月11日付けで川東真理子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。平成24年5月7日付けで高林誠氏が、また、平成24年6月1日付けで宮間ちづる氏が研究支援者として採用された。平成24年9月7日より中国医学科学院輸血研究所研究員苑宇哲氏が日中笹川医学奨学金制度研究者として在席している。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第54回及び第55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24年5月2日、平成24年10月15日、16日）に出席した。橋井則賢第一室長は、第60回米国質量分析学会（カナダ・バンクーバー：平成24年5月20日～24日）に参加した。橋井室長及び石井明子第二室長は、ヘパリン製剤の品質評価に関するワークショップ（米国・ロックビル：平成24年8月14日、15日）に参加した。石井室長は、米国薬局方主催第5回バイオアッセイワークショップ（米国・ロックビル：平成24年12月3日～5日）に参加した。新見室長は、免疫原性サミット2012（米国・ベセスダ：平成24年10月9日～14日）、アジアバイオ医薬品及びバイオ後続品免疫原性（シンガポール・シンガポール：平成24年10月14日～17日）及び免疫原性及び免疫毒性（米国・サンジェゴ：平成25年1月30日～2月2日）に参加した。原園景主任研究官は、第26回国際糖質シンポジウム（スペイン・マドリッド：平成24年7月22～27日）に参加した。

業務成績

1. 日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

日局医薬品各条ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムの定量法及び抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比試験法のパブリックコメント案、並びに日局医薬品各条ヘパリンナトリウム注射液の定量法のパブリックコメント案を策定した。日局医薬品各条ヘパリンナトリウムへの日局エンドトキシシン試験法の適用可能性を検討した。

2. 国立保健科学院特別課程薬事衛生管理コースへの協力

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

3. 国際協力

川崎部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した。また、公益財団法人交流協会の依頼により、台湾衛生署食品薬物管理局組長とバイオ後続品等バイオ医薬品の品質評価に関する意見交換を行った。石井室長は、国際厚生事業団（JICWELS）の平成24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。新見室長は、USP上席科学連絡係と生物薬品部の品質試験等に関する意見交換を行った。

4. 地方衛研への協力

バイオ医薬品の品質評価に関して、富山県薬事研究所寺崎さち子副主幹研究員の研修に協力した（平成24年9月24日～10月12日）。

5. 大学との連携

北海道大学大学院生命科学院との連携大学院協定に基づき博士課程学生を受け入れ指導した。明治薬科大学及び日本大学生物資源科学部から実習生を受け入れ指導した。石井室長は、高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」について講義した（平成24年6月）。新見室長は、日本大学生物資源科学部において「バイオ医薬品が承認されるには品質の観点から何が必要か」（平成24年11月）、また、徳島大学薬学部において「バイオ医薬品が承認されるには何が必要か－品質担当の専門委員の立場から－」（平成25年1月）について講義した。

6. シンポジウム及び学術集会等の開催

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バイオリジクスフォーラムを運営し、第10回学術集会「期待されるバイオリジクス・イノベーションとは」を開催した。川崎部長は日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会世話人会からの推薦により、日本薬学会第133回年会においてシンポジウム「バイオ医薬品開発最前線とレギュラトリーサイエンス」を開催した。新見室長は、全国科学技術協議会第49回年会の幹事として、一般発表の薬事部門の座長を選定し、部門別研究会の薬事部門の企画運営に協力した。

7. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAの新有効成分含有医薬品及びバイオ後続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、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品

質評価に協力した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) バイオ医薬品の合理的品質管理技術及び安全性評価手法の開発と標準化（政策創薬マッチング研究事業）

① カラムスイッチングシステムと液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）を組み合わせて、抗体医薬品のグライコフォームをモニタリングするPATシステムを構築し、培養工程で利用できることを確認した。

② 酸性糖鎖含有糖タンパク質医薬品の糖鎖試験法の標準化を行った。

③ 抗体医薬品等の結合性試験に用いられる非競合ELISAを対象とし、試験条件設定における実験計画法の有用性、良好な結果を得るための試験デザイン及びデータ解析手法、各試験デザインで適した試験成立条件を明らかにした。また、日局参考情報表面プラズモン共鳴法の案を作成した。

④ HEVのカプシドタンパク質をバキュロウイルスを用いて昆虫細胞で大量に生合成し、培養上清中に分泌されたタンパク質を精製し、非エンベロープ人工ウイルス様粒子を作製することができた。

2) 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究（厚生労働科学研究費補助金）

① 抗TNF- α 抗体医薬品に対する高親和性ペプチドを用いてカラムを作製し、血中抗体医薬品の回収に利用できることを示した。今後、抗体医薬品のグリコフォームと血中濃度の関係の解析に役立つことが期待される。

② 抗HER2抗体の実験的製造システムを構築し、プロテインAカラムクロマトグラフィー工程をモデルとして、宿主由来タンパク質（HCP）除去のためにデザインスペースを設定する際の留意点を抽出した。また、ショットガン解析で残留するHCPを同定した。

③ 海外におけるバイオ後続品のガイドラインについて、新規策定/改訂の動向、及び記載内容を調査し、バイオ後続品の規制に関する国際的動向を明らかにした。また、これらとの比較により日本のバイオ後続品指針の特徴並びに必要と考えられる改訂事項を明らかにした。

④ バイオ医薬品のトランスジェニックマウス及びT細胞アッセイにおいて、バイオ医薬品の目的物質由来不純物である凝集体が免疫原性を誘導することを文献調査等により明らかにした。

- ⑤ 遺伝子治療Regulators Forum等の資料を調査し、遺伝子治療の海外規制動向を明らかにすることにより、国内遺伝子治療臨床研究指針の改定で盛り込むべき安全性要件を明らかにした。
- 3) 水素/重水素交換反応及び質量分析法 (HDX/MS) による糖タンパク質の高次構造解析技術の開発 (科学研究費補助金 (文部科学省))
 バイオ医薬品の作用機序の構造的背景を解明する目的で、HDX/MSによりTNF- α と抗TNF- α 抗体医薬品の相互作用解析を行い、抗TNF- α 抗体医薬品のエピソード候補を明らかにした。
- 4) 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)
 エリスロポエチンをインタクトの状態にLC/MSにて分析し、デコンボリューションにより質量スペクトルを得た。観測されたほとんどのピークはポリペプチド鎖に結合した糖鎖の質量の違いとして帰属可能であった。ピーク解析ソフトウェアにより各グライコフォームピークの強度を求め、ピーク強度比並びにその再現性の評価を行い、LC/MSは、グライコフォーム類似性評価法として有用であることを確認した。
- 5) バイオ後続品の品質評価等に関する研究
 抗CD20抗体リツキシマブの先行品及び海外で後続品として使用されている製品について、SPR法を用いた結合特性解析を行い、後続品ではFc γ RIIa及びFc γ RIIIaとの結合性が先行品と異なることを見出した。
- 6) 抗体医薬品の医薬品各条における規格及び試験方法の設定に関する研究
 ① 抗体医薬品のインタクト質量分析において、マススペクトルをデコンボリューション処理する際のパラメータが質量スペクトルに及ぼす影響について検討した。質量分析計及びデコンボリューションのソフトウェアにそれぞれ特徴があることが分かった。
 ② 抗体医薬品の相対力価の算出において4-パラメータロジスティックモデルによる回帰式を用いる際に、回帰式の係数を用いた試験成立条件設定が有用であることを確認した。
- 2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究**
- 1) 免疫原性評価手法の開発と標準化 (政策創薬マッチング研究事業)
 抗体医薬品をウサギに免疫して抗薬物抗体を作製し、各種分析方法を用いて抗原抗体結合活性を測定した結果、いずれの方法もヒト血清の添加により回収率は顕著に低下することを明らかにした。
- 2) 膜結合型TNF- α との複合体形成に着目した抗TNF- α 抗体医薬品の生物学的特性解析 (科学研究費補助金 (文部科学省))
 膜結合型TNF- α を発現する細胞株を複数樹立し、既承認の抗TNF- α 抗体医薬品の膜結合型TNF- α に対する結合親和性及び免疫エフェクター細胞活性化能の差異を明らかにした。
- 3) 薬物結合抗体の動態関連分子結合性が細胞内・体内動態に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金 (文部科学省))
 標的細胞内に薬物を輸送することが可能な抗体 (抗HER2抗体、抗EGFR抗体) に化合物を結合し、細胞内での動態解析を行うための抗体薬物複合体モデルを11種作製した。また、抗原結合性を解析するために、EGFR細胞外領域の発現・精製を行った。
- 4) 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)
 リガンド結合法を用いた生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関して、ガイドラインに盛り込むべき項目を明らかにした。
- 5) 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))
 抗体医薬品をプレートに固相化し、末梢血単核球 (PBMC) から放出される18種類のサイトカインを同時に測定する実験系を構築した。10種類の抗体医薬品の比較により、PBMCにおける抗原発現の有無、抗体サブクラスにより異なったサイトカイン放出が生じることを明らかにした。また、FCGR2A遺伝子の多型により生じるFc γ RIIa L273P変異体において、受容体架橋刺激による細胞内タンパク質のチロシンリン酸化が亢進することを明らかにした。
- 6) 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))
 糖転移酵素との共発現あるいは糖転移酵素阻害剤の添加によるシアル酸高付加型・高マンノース型糖鎖修飾をうける抗体発現系を構築し、得られた抗体の特性解析に着手した。
- 7) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究
 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要件を明らかにした。
- 8) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究
 培養ラット肝細胞において、増殖促進因子として作用するアネキシンA3のノックダウンにより、増殖抑制に関与する可能性のあるperoxiredoxin-1の発現が

増加することをプロテオーム解析により明らかにした。

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

- ① 日局ヘパリンカルシウム各条定量法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抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比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定量法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抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比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注射液各条定量法のパブリックコメント案を策定した。

2) グリコサミノグリカン類の特性解析技術の開発（科学研究費補助金（文部科学省））

微量グリコサミノグリカンの構造及び分子不均一性解析技術を開発する一環として、アセトン沈殿法を利用した微量糖ペプチド及び糖鎖回収方法を開発した。また、ナノフロー LC/MSの最適化を行った。

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) 新規基材を用いて製造されるバイオ医薬品の品質・安全性確保に関する研究（政策創業マッチング研究事業）

トランスジェニックカイコを用いて生産された抗CD20抗体の生物活性を測定し、トランスジェニックカイコ由来の抗体は哺乳動物細胞で生産されたものと比べて、FcγRIIIaに対して高親和性で高ADCC活性を示すこと、一方でCDC活性が減弱していることを明らかにした。また、トランスジェニックカイコをバイオ医薬品の生産基材として用いるための要件を考察し、バンク化及びバンクの試験方法に関する具体的な考え方を提示した。

2) ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

- ① 細胞組織利用医薬品に感染する可能性のあるウイルスリストを作成し、一部のウイルスについて、文献データ及び患者感染率を基にリスク分析を行った。
- ② ウイルス感染リスク評価の一環として、プロテオミクスの技術を用いた細胞表面のウイルス受容体解

析を行うため、グアニジン塩酸を用いた改良ゲル内タンパク質回収方法を開発した。

- ③ 細胞組織加工医薬品に混入の恐れのあるヒト感染ウイルス、ウシ胎児血清、ブタトリプシンを汚染する可能性のあるウイルスをリストアップし、その高感度の試験法とウイルスのモニター評価系の検討を行った。また自然宿主以外の細胞への馴化過程の解析を行った。
- ④ バイオ医薬品のウイルス安全性について、企業において明らかになった培養工程でのウイルス汚染事例を調査し、その対策について考察した。また、ウイルスクリアランス試験に用いる適切なモデルウイルスの組み合わせ、及び抗体医薬品の精製工程におけるウイルスの不活化/除去方法を考察した。
- ⑤ 医薬品への異常プリオン混入リスクの見直しを目的として欧米の規制動向を調査した結果、欧米でプリオンリスクの再評価が行われており、当初の想定よりもリスクが低いと考えられていることが明らかになった。

3) 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究（厚生労働科学研究費補助金）

Fc領域改変抗体の非臨床評価において注意すべきヒトとモデル動物間のFc受容体（FcγR及びFcRn）の種差について、最新の知見をまとめ、考察した。また、Fc領域の構造変化のモデルとして強制酸化処理を施したセツキシマブを用いて、各種Fc受容体との相互作用及び免疫エフェクター細胞活性化能について解析を行った結果、酸化処理によりFcγRIIaを介したエフェクター細胞の活性化が減弱する可能性を明らかにした。

4) 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）

前年度の調査研究に基づいて血液製剤のNATガイドラインで改定すべき項目等を明らかにした。また、NAT試験法設定においてバリデーションに使用するウイルス標準品等の作製を行った。

5) 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及びペプシン消化を組み合わせた手法により、血中半減期の異なる抗TNF-α抗体及びFc融合タンパク質のFc領域の高次構造解析を行い、高次構造の差異を明らかにした。
- ② 前年度までに構築したADCC活性測定レポーターアッセイ系を用いることで抗原エピトープの差異を反映したADCC活性の評価が可能であり、抗体医薬品の初期スクリーニングに有用であることを示し

た、細胞株の安定供給のため発現安定性の高いレポーター細胞株を樹立した。

- ③ 抗体の動態評価法として、蛍光共鳴エネルギー転移 (FRET) 型の標識抗体及びspectral unmixing法を用いて、*in vivo*で抗体と分解物を区別してイメージング解析する方法を開発した。
- ④ 昨年度に引き続き、選定した2種類のPEI結合カラムについて、さらに複数のウイルス除去及び不純物除去の最適化条件を検討し、その有用性を明らかにした。

- 6) 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)

昨年度に引き続き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。

- 7) 医薬品の活性測定法及び薬理作用評価法に関する研究 (政策創薬マッチング研究事業)

- ① 網羅的にキナーゼ阻害活性を測定し、抗腫瘍効果を有する化合物がオーロラキナーゼなどの複数のキナーゼを阻害することを明らかにした。
- ② オーロラキナーゼ阻害活性が見出された化合物が、ヒト肝癌由来HuH7細胞の細胞周期をG2/M期で停止させることを明らかにした。

- 8) 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

高機能性製剤の構成要素となる抗体医薬品について、IgGサブクラス毎のFcγ受容体結合特性の特徴を明らかにした。

- 9) 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細胞を用いて生産したTNFR-Fc融合タンパク質は植物細胞特有の糖鎖修飾をうけること、植物型の糖鎖修飾は抗原結合・中和活性に影響を及ぼさない一方で、Fcγ受容体との結合能及び熱安定性を低下させる可能性を明らかにした。

- 10) 新興感染症ワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

がんワクチンガイドラインに盛り込むべき要素を明らかにするために、NIH臨床試験データベースを中心に、世界各国で実施されている臨床試験においてどのような免疫指標を用いた検討が行われているかを解析した。また既存の抗がん剤における評価指標との関連性についても調査を行い、がんワクチンガイドライン作成のために基礎データを収集した。

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24年度で最も注目すべきことは、いわゆる脱法ハーブ (違法ハーブ) の社会的広がりに対し、迅速に対応する目的で、指定薬物制度に包括規制が導入されたことである。平成25年2月20日に指定薬物を包括指定する省令が公布され、3月22日より施行となった。2月20日の時点での指定薬物数は851物質 (包括指定772、個別指定79) となったが、本指定には、生薬部第三室を中心とした、国立衛研の多大な貢献がある。厚生労働科学研究費、移替え経費等で対応している生薬部第三室の年間の実態調査数は700件程度あり、このようなデータに基づき、世界的に見てスピード感のあるインパクトの高い論文を継続的に発出しており、3年連続で複数の国際誌において年間最多引用論文となっていることは、特筆すべきことと考える。また、当部の対応に基づいた麻薬指定も、継続的に行われており、平成24年度は、7月4日に4物質 (8月3日施行)、25年1月30日に6物質 (3月1日施行) が指定され、さらに、平成25年4月26日 (公布) より、2物質が指定されている。

第二室関連では、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の承認基準の改正であるが、一般用医薬品漢方処方に関する検討会及び薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会審議を受けて、平成24年8月30日発出の厚生労働省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」(薬食審査発第0830第1号) が発出された。本通知は、従来の承認基準 (平成23年4月15日発出薬食審査発第0415第1号通知) に新規31処方を追加し、合計294処方に関する承認基準を示すもので、本通知発出で、一般用漢方処方の承認基準改正は、ほぼ終了したことになる。

第一室関連では、23年振りの日本薬局方外生薬規格の大改訂が行われ、平成24年10月30日、薬食審査発1030第1号として、日本薬局方外生薬規格2012 (局外生規2012) が発出された。局外生規2012では、新規収載18品

目を含む56品目が収載されているが、今後も、継続的に、局外生規を改訂していく予定となっている。

生薬部では、所掌にないが、国立衛研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24年度は、「医薬品の成分本質に関するWG」が2度開催されたが、会議の開催に対して、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に全面的に協力した。

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24年11月27～28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3～6日に香港で開催された香港生薬標準第7回国際助言委員会に参加するとともに、同年10月7～8日にオランダ・アムステルダムで開催された国際薬学連合(FIP)薬局方100周年会議へ出席し「天然物医薬品各条の進歩と天然物医薬品の利用への挑戦」と題するセッションで講演を行った。さらに、JICA必須医薬品製造管理研修GMPコースで講義を行った。袴塚は、平成24年4月12～13日にドイツ・ベルリンで開催された中国伝統医学(仮称)の国際標準化をめざす国際標準化機構(ISO)のTC249 Working Group 2 Meeting、同年5月22～25日に韓国・大田で開催されたISO TC249 Plenary Meeting、及び同年10月10～11日にドイツ・ベルリンで開催されたISO TC249 Working Group 2 Meetingに参加した。花尻及び内山は、平成24年6月8～16日に米国・パームスプリングスで開催された2012 NIDA International Forum(米国国立薬物乱用研究所国際フォーラム)及び74th Annual meeting of CPDD(薬物依存学会)に参加し研究発表を行った。また、平成25年1月7～18日まで、シンガポールのHealth Sciences Authority (HAS) の、Dr Ge Xiaowei が、生薬部に研修滞在した。

平成24年度の人事面の移動は以下の通りである。平成24年4月1日付けで、渥美さやか博士が非常勤職員(研究助手)として採用された。また同日、在間一将博士が派遣研究員として採用された。4月30日付けで、鄭美和博士(任期付き研究員)が退職した。6月30日付けで、共同利用型機器担当の非常勤職員であった大屋のぞみさんが退職し、後任に、岡田ひろみさんが採用された。さらに、12月31日付けで、派遣研究員であった若菜大悟博士が星薬科大学助教として転出した。

なお、平成25年3月に、若菜博士が当部派遣研究員時代に行った研究が、日本食品化学学会論文賞に内定した。

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. [6]-ギンゲロールを含む漢方処方製剤(半夏厚朴湯及び真武湯)18検体について同物質含量について分析試験を行い、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、195製品について、指定薬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、188製品、193試料から分析対象化合物を検出した。そのうち規制対象化合物として、麻薬1試料、指定薬物38試料より検出した。内訳として、平成19年4月に指定薬物として規制された4-fluoroamphetamineを2製品、平成20年1月より指定薬物として規制されたbk-MDEAを3製品、平成23年10月より指定薬物として規制されたAM-2201を2製品から検出した。さらに買上時期直前となる平成24年11月より指定薬物として規制された、MAM-2201を1製品、UR-144を1製品、XLR-11を27製品、 α -PVPを3製品から検出した(のべ数)。また、1製品から麻薬methyloneを検出した。強壯用健康食品は、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ホモシルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、ホンデナフィル、ウデナフィル、アミノタダラフィル、プソイドバルデナフィル、ヒドロキシホンデナフィル、キサントアントラフィル、ノルネオシルデナフィル、ニトロデナフィル、チオデナフィル、ホモチオデナフィル、チオキナピペリフィル、ノルホンデナフィル、アセチルアシッド、イミダゾサガトリアジノン、ムタプロデナフィルについて分析を行い、107製品(ロット別118製品、重複11製品)全製品から対象薬物は検出されなかった。また、カプセル剤32製品のカプセル基剤中からも対象薬物は検出されなかった。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。別に、ネットを通じて厚生労働省が買い上げた同様の125製品について分析を実施し、強壯用製品では60製品中49製品で対象化合物が検出され、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96件、計104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. 鑑識用麻薬標品として、平成24年度前半に新たに麻薬に指定された4化合物(Cannabicyclohexanol 4.9

- g, JWH-018 5.03 g, Mephedrone 4.9 g, MDPV 4.9 g) 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、平成25年3月時点で鑑識用標準品として106化合物を管理し、平成23年度は、のべ42化合物を全国の鑑識機関に交付した。
6. LC-PDA-MSを用いたホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルの迅速分析法を作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
 7. 平成24年度に新たに指定薬物として指定された34化合物 (平成24年6月1日公布9化合物、平成24年10月17日公布17化合物、及び平成24年12月17日公布8化合物): α -PVP, 4-methylamphetamine, buphedrone, 6-APB, 4-ethylmethcathinone, 3,4-dimethylmethcathinone, 5-IAI, 4-MePPP, 5-API (5-IT), ethylphenidate, methoxetamine, MDPBP, BMDP (bk-MDBZ), 2C-C-NBOMe, 25I-NBOMe, UR-144, XLR-11, RCS-4 *o*-isomer, AM-679, AB-FUBINACA, APINACA, JWH-022, JWH-007, JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog, cannabipiperidiethanone, JWH-398, AM-2233, APICA, CB-13, MAM-2201, JWH-213, JWH-182, AM-2232, AM-1220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、平成25年3月時点で指定薬物分析用標品として117化合物1植物を管理し (包括指定化合物の一部を含む)、平成24年度はのべ103化合物を全国の分析機関に交付した。
 8. 平成24年度に新たに指定薬物として指定された34化合物中、平成25年1月30日公布により麻薬として規制された α -PVPを除く33化合物: 4-methylamphetamine, buphedrone, 6-APB, 4-ethylmethcathinone, 3,4-dimethylmethcathinone, 5-IAI, 4-MePPP, 5-API (5-IT), ethylphenidate, methoxetamine, MDPBP, BMDP (bk-MDBZ), 2C-C-NBOMe, 25I-NBOMe, UR-144, XLR-11, RCS-4 *o*-isomer, AM-679, AB-FUBINACA, APINACA, JWH-022, JWH-007, JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog, cannabipiperidiethanone, JWH-398, AM-2233, APICA, CB-13, MAM-2201, JWH-213, JWH-182, AM-2232, AM-1220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。(平成24年6月28日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0628第1号、平成24年11月6日薬食監麻発1106第1号、平成25年1月7日薬食監麻発0107第1号「指定薬物の測定結果等について」)
 9. 平成24年度に指定薬物に指定された未記載フェネチルアミン誘導体2化合物 (2C-C-NBOMe, 25I-NBOMe) 及びそれらの構造類似化合物6化合物 (25H-NBOMe, 25B-NBOMe, 25D-NBOMe, 25I-NBMD, B-DFLY, 3C-B-FLY) 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24年4月18日、8月30日、10月16日、11月28日及び平成25年2月15日に開催された薬事・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25年2月22日に46都道府県62名の担当者を対象として、平成24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含有成分分析を実施し、医薬食品局監視指導・麻薬対策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、タグラフィル、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) の配布 (のべ119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. 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。
 16. 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、丸山)。また、内閣府の食品安全委員会専門委員 (合田) および厚生労働省医薬食品局長等が主催する各種検討会等

の委員として、審議に参画した(合田, 花尻, 丸山).

17. 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(16局)第二追補および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. 公定書未収載生薬の英名について検討した.
3. 漢方製剤の安全性確保を目的として、薬局における「安全のための使用者確認票」を7処方について作成した.
4. 薬局方においてqNMRが収載され、生薬成分の含量規格に公的に利用されるまでに解決すべき現実的な問題を考察、検討し、解決策を明らかにした.
5. イオンモビリティ分離技術を利用した生薬中の異性体成分の構造推定法について検討した.
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、新規31処方の承認基準を収載した平成24年薬食審査発0830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、取りまとめ等を行った.
7. 六君子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、半夏の寄与が大きいことを明らかにした. また、腸内細菌*Lactobacillus reuteri*の生育を促進させる漢方処方の一つである茯苓飲について、その構成生薬のうち陳皮に濃度依存的な菌増殖促進活性があることを見出した. 更に、陳皮に含有される活性成分の分離を試み、オリゴ糖画分に活性があることを明らかにした.
8. 葛根湯のグリチルリチン酸ならびに小青竜湯のグリチルリチン酸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.
9. 生薬及び生薬製剤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、柴朴湯、半夏厚朴湯、牛車腎気丸、柴苓湯、十全大補湯、小柴胡湯、無コウイ大建中湯、麦門冬湯及び苓桂朮甘湯を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った.
10. 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10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.
11. 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、¹H-NMR スペクトルデータを用いたシャクヤク及びカンゾウのメタボローム解析により、成分パターンの分類を行った.

12. 依頼のあった新規な植物由来物質8品目、化学物質1品目について専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるかどうか調査を行った.
13. 強壯用健康食品に添加される無承認無許可医薬品として、早漏抑制剤や性欲減退治療薬の混入が東南アジアで報告されたことから、これらの物質の標品を入手し、各種機器データ及び分析法をまとめた.
14. 健康食品素材として使用される*Inula*属植物について、遺伝子情報による基原種鑑別、成分探索及び分析法の検討を行った.
15. 食薬区分の範囲の見直しが必要な*Sida*属植物について、世界各地の薬用植物園より導入した試料の塩基配列解析を行った.
16. インド及びバングラデシュの市場でシャタバリ(*Asparagus racemosus*)として販売されていた試料を入手し、昨年度確立した遺伝子解析法(ARMS-PCR)及びステロイドサポニン成分分析により基原植物種の確認を行った結果、インドの試料は*Asparagus*属であったが、バングラデシュの試料は*Stemona*属であることを明らかにした.
17. 日本薬局方収載候補品目であるベラドンナ総アルカロイドについて、各種各条規格の検討を行い、収載原案を作成した.
18. “脱法ハーブ”が関与したと考えられる死亡1事例において、LC-MS/MS及びLC-QTOFを用いて、関与が疑われた製品及び生体試料中の薬物及び代謝物の分析を行い、原因化合物の特定を行った.
19. 平成24年度に初めて導入された包括規制に対応し、規制前後の合成カンナビノイド流通傾向、また平成24年度の違法ドラッグ全体の流通傾向について、国立衛研買上製品分析結果をもとに調査した. また、GC-MS及びLC-MS分析を用いた包括範囲内の化合物のスクリーニング分析法を提示した.
20. ISSR-PCR法を用いた大麻DNAの多型解析を行うとともに識別マーカーの作成を行った.
21. 植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ)48製品についてDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った.
22. 違法ドラッグ市場において、今後、流通の可能性が示唆される植物種について、文献調査を行った.
23. 活性未知の新規流通違法ドラッグ27化合物について、中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性について検討することを目的として、モノアミン再取り込み阻害作用もしくはカンナビノイドCB₁及びCB₂受容体結合能を

- 検討した。その結果、健康被害が問題となったMAM-2201において強いCB₁受容体結合能が認められた。
24. 平成24年度前半に買い上げられた違法ドラッグ219製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、15化合物を同定した。合成カンナビノイド及びその関連化合物としては10化合物、その他としては、カチノン関連化合物1化合物、フェネチルアミン系化合物4化合物を検出した。
25. 平成24年度後半に買い上げられた違法ドラッグ264製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、28化合物を同定した。合成カンナビノイド及びその関連化合物14化合物、フェネチルアミン系化合物3化合物、カチノン系化合物4化合物を検出した。さらに、チオフェン系化合物 α -PVT及び3種類のプロモチオフェン化合物、その他に、AH-7921、ピペラジン系化合物MT-45、合成ペプチドnoopeptを検出した。
26. カチノン系化合物 α -PVP及び合成カンナビノイドMAM-2201について単独、または両化合物を混合したものを、それぞれラットの腹腔内に投与し、脳波および自発運動量の変化について検討を行った。その結果、 α -PVPは興奮作用を有し、また、 α -PVPとMAM-2201を混合投与した場合、先に α -PVPが作用し、その後MAM-2201が作用する可能性が示唆された。さらに、いずれの場合もラットの脳波に有意な変化が生じた。
- (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)
27. フーリエ変換ーリニアイオントラップ型質量分析計を用いた迅速スクリーニング法開発に用いる違法ドラッグ及び法規制薬物について、薬物投与ラット尿及び毛髪を調製し分離手法の検討を行った。
28. 代表的な合成カンナビノイドとして、cannabicyclohexanol, JWH-018, (-)-CP-55940を選定し、予試験としてWTマウスに対する自発運動量の変化について検討を行った。また、睡眠覚醒障害モデル動物として遺伝子欠損マウス(リボカリン型プロスタグランジンD合成酵素:LPGDs)を用いて同様の検討を行った。
- (以上、日本学術振興会科学研究費補助金)
29. 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、市場に流通するハンゲ及びカクコンの遺伝子情報を解析した。
30. 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、ダイオウ、サイコ及びソヨウ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)

31. ISO TC249 (中国伝統医学(仮題)標準化専門委員会)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。
- (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)
32. 日本薬局方収載候補生薬であるシングについて、¹H-NMR データの多変量解析を利用した品質評価法について検討した。また、TLCによる確認試験における基準物質の決定を行った。
33. トウシンソウについてTLCによる確認試験における基準物質の決定を行った。
34. 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チェストツリーを入手し、LC/MS/MSによる詳細な成分分析を行い、医薬品と著しく成分含量が異なる健康食品、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。
- (以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)
35. 生薬製剤承認審査基準原案策定の基盤整備として、局方医薬品承認申請の手引きの見直しのために収集した、生薬の有効性・安全性等に関する文献をもとに、一般用医薬品として適切と考えられる新規効能効果案を挙げ、それを支持する文献のうち、臨床研究かつ単味製剤に関する研究について内容の精査及びエビデンスレベルの評価を行った。また、単味生薬の承認申請に関する手順を示すガイドライン作成の基礎とするため、生薬製剤の品質に関わる欧米のガイドラインにおける比較対比表を作成した。
- (以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業及び医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
36. 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

概要

遺伝子治療薬、核酸医薬、細胞・組織利用医薬品や新規の診断プラットフォームなどの革新的医薬品・医療機器の実用化には、難治性疾患等に苦しむ患者への福音という保健衛生上の意味だけでなく、新たな産業の創生と

いう意味でも非常に大きな期待がかかっている。このような革新的製品の实用化・産業化を促進するには、医療イノベーションの進展と共に登場してくるリスクの合理的評価法を他国に先駆けて開発する必要がある、これら革新的製品の品質・安全性確保のための、国立衛研を含めた国レベルでの新たな基盤技術の整備が急務である。

平成23年8月の閣議決定による『第4期科学技術基本計画』（平成23-27年度）の「ライフイノベーション推進のためのシステム改革」の方策として、「レギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、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」ことが挙げられており、遺伝子細胞医薬部は現在、上記基本計画に対して積極的な関与が求められている。即ち、上記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」の一環として、革新的治療法の確立を目指した研究開発の促進として、核酸医薬が筆頭に挙げられているが、核酸医薬の活性本体となる核酸の有効性・安全性の評価に関しては、当部の第一室の所掌業務の一つである。また、上記基本方針の一環として、再生医療に関し、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掲げられており、これには当部第二室の所掌業務、すなわち、再生医療・細胞治療に用いられる細胞・組織利用医薬品等（再生医療製品）の品質・安全性に関する研究が該当する。また、上記基本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ことになり、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が、診断薬に関する研究は当部第三室の所掌業務となっている。

特に平成24年度は、京都大学・山中伸弥博士にノーベル医学・生理学賞が授与されたことに象徴されるように、国内外で幹細胞を用いた再生医療・細胞治療の实用化を推進する動きが顕著であり、例えば、平成24年6月6日に政府の医療イノベーション会議が発表した「医療イノベーション5か年戦略」においては、研究開発の重点領域のひとつに幹細胞を用いた再生医療が挙げられているとともに、再生医療の基準作成と实用化に向けた国立医薬品食品衛生研究所等の体制強化が挙げられた。更に、平成25年1月11日閣議決定の『日本経済再生に向けた緊急経済対策』でも、iPS細胞等を用いた再生医療等

に係る研究開発・実用化を支援する環境整備に取り組むことが明記され、平成25年2月には再生医療等の新規医療産業の国際競争力を高める司令塔機能として、内閣官房に『健康・医療戦略室』が設置されている。

当部は上述のように、遺伝子治療薬・核酸医薬、細胞・組織利用医薬品等および診断薬に関する研究業務を従来展開しており、これらの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積極的に寄与してきた。平成24年度においても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参画・協力している。

人事面では、平成24年4月1日付で、遺伝子細胞医薬部第二室の室長であった佐藤陽治が、平成23年度末に定年退官した鈴木和博博士の後任として新たに部長に就任した。なお、名古屋市立大学薬学研究科医薬品質保証学分野の客員准教授であった佐藤は4月に客員教授となっている。さらに、第二室所属の主任研究官であった安田智博士が平成24年5月14日付で第二室の室長に就任した。平成24年度に特筆すべき事項としては、同年度から開始された厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において採択された計21課題のうちの約1/4にあたる5課題について、革新的製品の開発を目指す研究機関との人材交流を開始したことが挙げられる。同事業と関係して、井上貴雄主任研究官が平成24年10月1日より大阪大学大学院薬学研究科の招へい准教授に就任し、吉田徳幸博士（大阪大学大学院薬学系研究科・特任助教、平成24年10月1日付）、高田のぞみ氏（先端医療振興財団先端医療センター・研究員、平成24年10月1日付）、齋藤充弘博士（大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター・講師、平成24年11月1日付）、伊東絵望子博士（大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学・特任研究員、平成24年11月1日付）、田埜慶子博士（国立成育医療成育センター・研究員、平成24年11月1日付）、五十嵐友香博士（国立成育医療研究センター・研究員、平成25年2月1日付）が協力研究員として当部に合流した。また、客員研究員としては小木美恵子博士（金沢工業大学教授）、降旗千恵博士（青山学院大学名誉教授）に加えて、新たに鈴木和博前部長（PMDA専門委員）および荒戸照世博士（北海道大学教授）を招聘した。なお、第三室の主任研究官として長年、当部に大きく貢献してきた押澤正博士が平成25年3月に定年退官となった。

海外出張としては、佐藤と安田智室長が平成24年6月2日から8日まで、欧州PDA学会および先端医療医薬品GMPワークショップでの情報収集および専門家との討論のためにポルトガルのカスカイスに渡航した。また佐藤は、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TERMIS 2012 (第3回世界組織工学・再生医療会議)に参加するため、平成24年9月4日から10日までオーストリアのウィーンに渡航した。さらに、平成24年12月1日から7日まで、佐藤と安田智室長は世界幹細胞サミットにおいて日本の現在のヒト幹細胞加工医薬品等の規制状況についての発表と意見交換を行うため、米国フロリダ州のウェストパームビーチに渡航した。井上主任研究官は、核酸医薬の研究開発の情報を収集するため、平成24年5月19日から26日および平成24年10月27日から11月2日にそれぞれ、米国ネバダ州ラスベガス市で開催されたTIDES2012 (オリゴヌクレオチド医薬品の研究、技術、製品開発に関する学会) および米国マサチューセッツ州ボストン市で開催されたOTS2012 (核酸医薬学会年会) に出席した。鈴木孝昌室長は、平成24年5月30日より6月3日に韓国ソウルにて開催された韓国毒性学会、公衆衛生学会合同国際シンポジウムに招聘され、講演を行った。また、鈴木室長は、平成24年8月20日より8月25日に米国ワシントンDCにて開催された次世代診断薬サミットに参加し、コンパニオン診断薬等の開発と規制に関する最新動向調査を行うとともに、平成24年9月5日から13日にギリシャ・カニア市にて開催された第1回国際幹細胞会議に出席し、幹細胞研究に関する最新情報を入手するとともに、会議参加者との情報交換を行った。

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、血液事業部会安全技術調査会および血液製剤の安全性確保対策に関する検討小委員会の審議に協力した。日本薬局方原案審議会生物薬品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」、厚生労働省研究開発振興課の委託業務「ヒト幹細胞臨床研究調査委員会」、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」(文部科学省・厚生労働省)の課題運営委員会、JST戦略的イノベーション創出推進プログラム研究開発テーマ中間評価委員会、の各委員会に委員として参画した。さらに、「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」の参考人として、海外における再生医療/細胞・組織加工製品の品質・有効性・安全性に関する規制の考え方・原則を概説した。これらに加え、医療機器部とともに、次世代医療機器再生医療審査WG事務局を担当し、「自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標(案)」の作成に寄与した。

学会活動として、5月26日開催の日本環境変異原学会

の公開シンポジウムの世話人として、会を企画、開催し、無事成功させた。これにより、放射線のリスクに関して、一般市民に向けた情報発信、リスクコミュニケーションに寄与することができた。なお、ヒューマンサイエンス振興財団の規制動向調査に関して、コンパニオン診断薬を用いた個別化医療に関する情報提供を行うとともに、報告書の作成に協力した。

(独) 医薬品医療機器総合機構への協力としては、医療機器承認基準等審議委員会への委員として医療機器の認証基準に関する助言を行った他、科学委員会細胞組織加工製品専門部会への臨時委員としての参画、専門委員としての専門協議への協力が挙げられる。

研究業績

1. 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 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究の一環として、AAVベクターの開発動向と評価法の調査を行い、その開発や品質・安全性評価で考慮すべき要件を明らかにするとともに、siRNA、アンチセンス、アプタマー、デコイ核酸等の各種核酸医薬品に関して開発動向を包括的に調査し、核酸医薬品開発の問題点を抽出した。(厚生労働科学研究費補助金)
- ② 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究の一環として、がん免疫療法用製品のうち、遺伝子改変細胞製剤を中心に国内外の開発動向と規制、臨床における考慮事項等を調査し、国際調和に必要な要素を考察した。(厚生労働科学研究費補助金)
- ③ 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、持続発現型センダイウイルスベクターを用いてgp91phox 遺伝子を導入した骨髓細胞のX-CGDモデルマウスへの移植により、in vivoでの遺伝子発現、機能回復を確認した。(一般試験研究費)
- ④ 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、レーザ誘起インパルス応力波を用いた遺伝子導入条件の最適化と遺伝子導入後の細胞の遺伝的安定性について検討した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))
- ⑤ 核酸医薬品の細胞内輸送に関わる分子を特定するためのアッセイ法を確立し、系の最適化を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))
- ⑥ 国立成育医療研究センターとの共同研究により、遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発にむけ

た安全性、有効性評価法の確立・ガイドライン作成に関する研究として、現行の「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」の問題点を抽出し、改正に向けて対応すべき要素をまとめた。（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）

- ⑦ 大阪大学大学院薬学研究科との共同研究により、核酸医薬品の非臨床試験に関する問題点を抽出し、コンセプトペーパーの素案を作成した。（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）

2. 細胞・組織加工医薬品等の特性と品質評価に関する研究

- ① ヒトがん細胞由来株を陽性対照として、新規重度免疫不全マウス（NOG-hairlessマウス）を用いた新しい造腫瘍性評価系の基本性能を評価した。また、iPS細胞株9株において未分化状態の網羅的なトランスクリプトーム解析を行った。各々のiPS細胞株の分化プロベンシティを評価するために、胚葉体を形成させ、三胚葉マーカー遺伝子発現を定量した。さらに、細胞の遺伝的安定性の新規評価法として、次世代シーケンサーを用いたシーケンス解析法の応用に関する基礎検討を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ② 細胞治療薬としての間葉系幹細胞の特性解析指標の探索とバリデーションを目的として、これまでに同定した骨髄間葉系幹細胞の虚血応答性VEGF分泌制御因子候補について組織特異性および作用機序についての検討を行い、他組織の細胞での同様の作用および低酸素誘導因子HIFによる発現制御を明らかにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会））
- ③ 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、ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針の行政的・円滑な施行に資するQ&A等の作成及び指針の国際発信を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ④ 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として、細胞・組織加工医薬品の製造工程における造腫瘍性細胞の混入を検出する試験系の確立を目指し、重度免疫不全マウス（NOGマウス）への移植試験におけるHeLa細胞（陽性対照、単独投与）の検出限界の評価および投与方法の最適化を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ⑤ ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の汎用性向上のための基盤技術の創成を目指し、国内外

のヒト胚性幹細胞（ES細胞）加工製品および「臨床グレード」のヒトES細胞の開発状況の情報を収集するとともに、米国FDAにおける再生医療関連のオーファン関連規制の考え方を調査した。（厚生労働科学研究費補助金）

- ⑥ ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）由来心筋細胞の品質評価のための試験系の選択とその妥当性評価の手順について検討した。（JST戦略推進費）
- ⑦ ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）由来網膜色素上皮細胞の臨床応用における安全性に関し、高感度in vitroアッセイ系の開発を行うとともに、国内外の規制動向について情報発信を行った。（JST戦略推進費）
- ⑧ 大阪大学大学院医学研究科、国立成育医療研究センター、（公財）先端医療振興財団との共同研究により、細胞・組織加工飛躍品等の品質・安全性評価のための新たな試験法に関する研究として、新たな品質・安全性試験法の確立に着手した。（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）

3. 診断用医薬品に関する基礎的研究

- ① 変形性関節症の血液中バイオマーカー探索に向け、血清の前処理法の検討とLC-MS分析法の最適化によるプロテオーム解析の高感度化を行った。（科学研究費補助金（日本学術振興会））
- ② 血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立に向け、プロテオーム解析による血中、尿中バイオマーカーの開発動向調査を行うとともに、ラットを用いた尿中プロテオーム解析における測定試料の採取に関する要件の検討と基礎データ取得を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ③ アリストロキア酸による腎傷害予測バイオマーカー探索のため、動物モデルを用いた尿プロテオーム解析を行い、バイオマーカー候補タンパク質を同定した。（厚生労働科学研究費補助金）

4. 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、昨年度に引き続き、選定した2種類のPEI結合カラムについて、さらに複数のウイルス除去及び不純物除去の最適化条件を検討し、その有用性を明らかにした。（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、前年度の調査研究に基づいて血液製剤のNATガイドラインで改定すべき項目等を明らかにした。また、NAT試験法

設定においてバリデーションに使用するウイルス標準品等の作製を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

- ③ 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究として、局方に掲載されているマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに向けて、共同検定を開始した。(財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究費)

5. 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

胚性幹細胞の心筋分化制御因子を同定し、分化過程において細胞シグナル伝達によるそれらの因子の発現制御機構を見出した。さらに心筋分化制御因子の一部においては相互作用するタンパク質を同定した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

6. 食品添加物等のリスク評価法に関する研究

In vivo遺伝毒性試験と発がん性の定量的相関関係の評価手法の一般化を行うとともに、中～高用量領域での用量依存性データから低用量領域での用量反応および閾値の有無を予測するモデルの提唱を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

医療機器部

部長 新見 伸吾
前部長 松岡 厚子

概要

医療機器分野でのトピックスの一つは、平成24年11月29日に、植込み型補助人工心臓HeartMate II、(米国ソラテック社)の製造販売が承認されたことである。平成22年に国産の当該品目2件が承認されており、国内で使用できる3件目の製品である。いずれも、患者は当該製品の使用により、装置につながれるという形ではなく、携帯可能な装置とともに自宅に戻ることができ、さらには社会復帰も可能となった。心臓移植を病院のベッドで待つというこれまでの状態から、大幅なQOLの改善が図られたことになる。

医療機器の改良、改善は日々行われており、日々進歩する各種科学技術の結晶とも言える。技術力では高い水準にある日本の「ものづくり」を実際に目に見える医療機器の実用化につなげるべく、行政では各種施策を打ち出している。その一つとして、平成24年度通常国会で、医療機器の特性を考慮した薬事法の改正が予定されてい

たが、最終的には審議されなかった。おそらく、平成25年度には国会に提出されるものと思われる。

医療機器は現在、薬事法のもとで規制されているが、本来医薬品とは大きく異なる特性をもつ医療機器を、医薬品を規制する同じ法律のもとで規制することによる不都合が、業界団体から指摘されてきた。業界団体からは、医療機器に特化した法律の制定を望む声まで寄せられている。

当部では、業務として、医療機器の審査時に評価が必要な材料の生物学的安全性試験に関する規格文書の策定を行ってきている。平成24年3月1日付けで発出された通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」の和英対訳版を、ISO/TC 194国内委員会の試験法エキスパートの協力を得て作成し、11月15日に出版できた。医療機器部としてISO/TC 194活動には積極的に関与しているが、国内規制を外国からの参加者に正しく理解していただき、国際会議での討議を円滑に進めるためにもこの和英対訳版は役立つものと期待している。

人事面では、松岡厚子前部長が平成25年3月31日付けで定年退職され、生物薬品部新見伸吾第三室長が、新医療機器部長へ昇格した。松岡前部長は、医療機器部では平成13年6月より11年10ヶ月勤務され、主に医用材料の遺伝毒性評価に従事されてこられた。退職後は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構規格基準部医療機器基準課のテクニカルエキスパートとして勤務されており、今後も医療機器関連分野でご活躍の予定である。

松岡は、平成24年4月サンディエゴ(米国)で開催された、ISO/TC 194会議へ日本代表として参加し、WG6、15、17での文書策定に参加した。松岡、中岡は、平成24年6月、成都(中国)で開催された第9回世界生体材料会議に参加し、ポスター発表を行った。松岡は平成24年6月ストレーザ(イタリア)で開催されたISO/TC 229に参加し、WG3エキスパートとして、ナノ材料の安全性に関する文書策定に参加した。松岡及び宮島は、同月ストックホルムで開催されたヨーロッパ毒性学会に参加し、ポスター発表を行った。平成24年9月にはモスクワ(ロシア)でISO/TC 150総会が開催され中岡と迫田が出席し、文書策定に参加した。松岡は平成24年10月リスボンで開催された欧州インビトロ毒性学会に参加しポスター発表を行った。松岡及び宮島は、平成24年11月デルフト(オランダ)で開催されたISO/TC 194中間会議に出席し、WG 10及び17での文書策定に参加した。迫田はアメリカ整形外科学会に出席するため、平成25年2月サンアントニオ(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。宮島は平成25年3月サンアントニオで開催されたアメリカ毒性学会年會に参加し、ポ

スター発表及び意見交換を行った。

平成24年9月18日に第10回医療機器フォーラムを開催し、「製品開発／上市化の最前線」をテーマとした。医療機器をものづくりの観点からとらえ、材料の開発とそれを使った製品の製造の立場からご講演いただき、最後にパネルディスカッションを行った。

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、ISO/TC106（歯科材料）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25件のJIS原案（制定6件、改正19件）、5件の医療機器承認基準原案（改正）及び68件の医療機器認証基準原案（制定2件、改正66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 再生医療製品の評価指標WG：自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-2 活動機能回復装置審査WG：医療・福祉分野において利用されるロボット機器の市場規模及び費用対効果に関する調査研究を行ったと共に、活動機能回復装置（リハビリロボット）の安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標（案）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-3 ナノ材料を応用した医療機器審査WG：ナノ材料を応用した医療機器の評価指標作成のための調査及び討議を行い、WGとしての見解をまとめた。（医薬品審査等業務庁費）

I-4 重症下肢虚血疾患治療用医療機器WG：専門家で構成されたワーキンググループを立ち上げ調査及び討議を行い、重症下肢虚血疾患治療用医療機器の評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

II. 革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究

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：組成比の異なるPVP含有PSFシート及びMEA/HEMAランダム共重合体

表面に吸着するヒト血漿蛋白質の網羅的比較定量解析を行い、過去に実施した対照材料の解析結果と比較検討した結果、血液適合性評価マーカーとしてVTNC、FINC、C1r、C1s、C3、C5、FHR1、FA7、FA9、FA12、FIBB、GPX3及びPLD5が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：4級アミンとリン酸エステルからなるベタイン構造を模倣した2官能基表面の調製を試みたところ、常法では想定していた単分子膜構造は調製されないこと、反応系に水が存在すると単分子膜構造を取ることを示唆する結果を得た。（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：Ti表面へのCa導入処理によりhMSCの骨分化が誘導される事が判明し、その作用機作としてはBMP2、Cox2、PTH1LHの誘導及びWnt/β-カテニンシグナル伝達経路の活性化、noncanonical BMPシグナル伝達系の関与等を見出した。またhMSCの骨分化誘導能は、Ti表面へのCa導入量及びアパタイト形成量により影響を受ける可能性が示唆された。（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：組成比率の異なるPMEAおよびPHEMAの共重合体でコーティングした材料表面がhMSCに与える影響をタンパク質の網羅的発現解析で検討した結果、細胞形態や接着および細胞外基質に関連するタンパク質群の発現に影響をおよぼすことが示唆された。（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：形状変化による評価法で超低摩擦を示す新規材料の摩擦特性を精度よく評価できた。親水性界面を持つ材料の摩擦特性の評価を行い、摩擦係数が0.001という超低摩擦を実現していることがわかった。（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：医用材料の生体適合性における水の役割を解明することを目的として、PMEAを例にとり水の存在部位、動きやすさを動径分布関数及び拡散係数等により分子シミュレーションできることを明らかにした。さらに、NMRでの計測結果から、PMEAには高分子に取り込まれた水の存在が示唆され、それはメトキシ基の酸素原子に存在するものであると推察された。（厚生労働科学研究費補助金）

II-7 医用材料の血液適合性を含む生体適合性における細胞応答に関する研究：MPCポリマー、PMEA/PHEMA等のバイオ合成高分子の培養基質が、細胞毒

性、遺伝毒性等に及ぼす影響について検討した結果、MPCポリマー上で培養したCHL細胞では外来の化学物質に対する細胞毒性は減弱したが、A549、RAW細胞では増強した。(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 赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究：可塑剤含有量の異なるPVCシートを作製して評価した結果、可塑剤溶出量と溶血阻止能との間には明瞭な相関性があると共に、DINCH及びDOTPがDEHP代替可塑剤として利用できることが明らかとなった。(厚生労働科学研究費補助金・一般試験研究費)
- III-2 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ゲルに包含した分化促進骨芽細胞からのmRNA抽出に様々な方法を試みたが、その抽出は困難であった。(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

- IV-1 患者別に機能発現する階層構造インプラント：カスタムメイドインプラントは形状が複雑でかつ小さいため規格化された試験法の適用が難しいこと、この試験法は固定部位が多くコンピュータシミュレーションでの境界条件設定が難しいことが明らかになった。共焦点蛍光顕微鏡により金属粉末が細胞に取り込まれることを確認した。(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：LPSが示すhMSCの増殖能亢進作用は、エンドトキシン(LPS)刺激に対するストレス応答に由来する反応であり、少なくとも細胞内におけるSOD2の発現上昇とアポトーシス抑制が密接に関与していることが示唆された。(一般試験研究費)
- V-2 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：Cyclin D2の強制発現によってhMSCの増殖が亢進されることが確認された。また、遺伝子発現の網羅的解析により細胞増殖などに関わる遺伝子発現の有意な変化が認められており、Cyclin D2はhMSCでも細胞増殖に正に関与する事を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- V-3 同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究：関節軟骨損傷治療への同種軟骨細胞シートの適応に際し、in vitroにおける同種軟骨細胞シートの免疫応答に対する影響を検討した。今年度は検体を入手できた

2例で検討を行った結果、両検体から作製した積層化軟骨細胞シートは、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、この抑制効果の一部にTGF-βの関与を示唆する結果が得られた。これらのことより、関節軟骨損傷の治療には、自己だけでなく同種積層化軟骨細胞シートを使用出来る可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金)

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：酸化金属ナノマテリアルの化学組成の違いが細胞毒性に及ぼす結果を元に、遺伝毒性について検討した結果、物理化学的状態の異なる酸化亜鉛の細胞毒性と遺伝毒性には関連がないことが示された。(厚生労働科学研究費補助金)

VII. テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

- VII-1 人工心臓弁機能不全のリスクアセスメント手法開発：人工心臓弁使用者の血液サンプルが供与されなかったため、SNPタイピングを行うことができなかった。(一般試験研究費)

VIII. 医療機器の適正使用に関する研究

- VIII-1 医療機器の製造工程に対する監査手法に関する研究：QMS省令に従った医療機器の品質マネジメントシステム監査手法に関する調査と情報収集を行った。また、薬事衛生管理研修の運営補助を行った。(一般試験研究費)
- VIII-2 医療機器安全情報の電子化推進に関する研究：医療機器の不具合に関する用語集を利用して、不具合報告電子化を啓蒙するための電子化報告デモンストレーション用ウェブサイトの構築を試み、実際の電子化報告と同様のフォームをもつウェブページを構築した。(厚生労働科学研究費補助金)

IX. 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

- IX-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：ステントグラフト挿入においてスキルの高い医師が感覚的に捉えている内容を他の人にも伝えられる方法として模型を対象に挿入術を行い、そのときの情報を磁気式位置センサーで計測し、バーチャルリアリティ技術を用いてPC上で再現する可視化システムを開発した。(文部科学省科学研究費補助金)

X. ISO/IEC医療機器規格策定戦略の構築に関する研究

X-1 医療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：ISO/TC194/WG9が実施する溶血性試験ラウンドロビンを寄与することを目的として、日本が開発した溶血性試験用陽性対照材料の性能を各種公定法により評価した結果、いずれの試験法においても、その有用性が確認された。また、感度的にはASTM法が最も優れていることが明らかとなった。（厚生労働科学研究費補助金）

X-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：産官学連携のもと、国際標準化に関する戦略的な考え方を取りまとめた政策的提言を作成し、厚労省医療機器審査管理室に提出した。溶血性試験用陽性対照材料の試験的製造及び基本的な性能評価も完了し、Genapol X-080含有ヒートプレスPVCシートが陽性対照材料として使用できることを見出した。（厚生労働科学研究費補助金）

X-3 医療機器規制分野におけるISO/IEC規格の認証基準への直接活用に関する研究：現在、認証基準では、JIS規格を引用しているが、対応国際規格からの翻訳JISの作成には複数年を要し、国内では国際規格の改正にタイムリーに対応できていない。そこで、ISO/IEC規格の直接活用の可能性を探った。その結果、翻訳時の修正は、保健衛生上重要なものは少なく、国内状況（環境）に合わせるためのものが主であることが判明した。また、国際規格の直接活用については、業界団体によりその対応の可能性に大きな違いがあることが判明した。そこで、国際規格の直接活用に対応可能な業界団体から試行を開始し、直接活用の課題を抽出するとともに、国内で導入しやすい国際規格となるようISO/IEC策定に積極的に参画する施策を産官学で推進することを提言した。（厚生労働科学研究費補助金）

XI. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

XI-1 革新的医療機器実用化のためのEngineering Based Medicineに基づく非臨床性能評価系と評価方法の確立に関する研究：早稲田大学先端生命医科学センターと連携し、血管ステント耐久性試験法及び血液適合性試験法に係る標準化検討会を設立・開催し、両試験法を標準化するために必要な因子及び手法等について討議した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

XI-2 新規低侵襲医療機器及びナノバイオデバイス応用医療機器の評価方法に関する研究：最終的な薬事申請を目指して開発が進められている強力集束超音波治療機器を対象に選び、本研究内でのガイドライン作成を想定した情報収集とレポート作成を行った。（医薬

品等審査迅速化事業費補助金）

生活衛生化学部

部長 五十嵐 良 明

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。

平成24年度は生活衛生化学部として対応すべき多くの事件・事故が発生した。水道関係では、平成24年5月に利根川水系においてホルムアルデヒド水質汚染事故が発生した。当部では事故発生時の水道原水を分析し、主な原因物質がヘキサメチレンテトラミンであると特定した。その後の調査で、利根川に流入したヘキサメチレンテトラミンが浄水場で塩素消毒の過程で分解し多量のホルムアルデヒドを生成、水道水質基準を超過したものであることが明らかになった。この事故を受け、厚生労働省は再発防止に向けた検討会を設置し、当部も監視体制及び原因究明体制の強化につながる研究を実施し、水道水源における消毒副生成物前駆物質汚染対応方策の取りまとめに協力した。

一部の有機顔料が、製造工程において非意図的に生成した微量のポリ塩化ビフェニル（PCB）を含有することが判明した。こうしたPCBを含有する顔料は、家庭用品及び化粧品に使用されており、当部としては健康被害の防止及び規制の点から、有機顔料の副生PCBのリスク評価及び低減化に関する検討会に参加するとともに、市販製品の実態調査を行った。平成25年2月には、ウイルス対策を目的に首から下げる携帯型空間除菌剤による化学熱傷の重大事故が発生し、製品は自主回収されている。当部としては、事故発生原因の究明と健康リスクの可能性に関して情報提供を行うとともに、同様の除菌製品による新たな健康被害を防止するための試験研究を実施している。

規制関連では、当部で策定に協力してきた「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」が平成24年9月6日に厚生労働省健康局水道課長通知として発出された。水質管理目標設定項目に含まれる農薬類の分類見直しに対応し、固相抽出-GC/MSおよびLC/MS/MSによる新規

一斉分析法を開発した。水道事業者等での分析法バリデーションを経て、新たな標準検査法（別添方法5-2および別添方法20）として平成25年3月28日に厚生労働省健康局水道課長通知として発出された。

室内空気関連では、当部で継続して実施してきた室内汚染実態調査結果により、これまでに指針値を定めた化学物質以外の代替物質による空気汚染の懸念が明らかになってきたことから、10年ぶりにシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会が再開された。当部はこの検討会に出席、室内濃度指針値の設定等、今後の対策に向けて協力することになっている。

化粧品、医薬部外品関連では、原料及び添加剤規格の策定に当たって各種委員会、さらにナノマテリアルの特性評価及び微量不純物に関する化粧品規制協力国際会議（ICCR）に参加し、化粧品中のナノマテリアルの分析法及びジオキサンの推奨限度値のワーキンググループの意見取りまとめに協力した。また、化粧品分野における動物実験代替法の動きに対応し、新規試験法の開発を進めるとともに、これら代替法の評価及びガイドライン作成に協力した。

このように、当部は、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評価に関する試験・研究を通じて、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。

内野正主任研究官らがAATEXに投稿した論文「Development of an Alternative Test for Skin Sensitization Using a Three-dimensional Human Skin Model Consisting of Dendritic Cells, Keratinocytes and Fibroblasts」が、日本動物実験代替法学会論文賞を受賞した。小林憲弘主任研究官らが環境科学会誌に投稿した論文「水道水質管理目標設定項目の候補とされている農薬のGC/MS一斉分析法の開発」が環境科学会2013年論文賞を受賞した。

人事面では、平成24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生活衛生化学部長に昇任した。また同日付けで岡元陽子氏が非常勤職員として採用された。さらに、平成帝京大学薬学部教授西村哲治氏及び日本生活協同組合連合会の鹿庭正昭氏を客員研究員として受け入れた。平成24年5月1日付けで生活衛生化学部第三室長の杉本直樹氏が食品添加物部第二室長として異動した。五十嵐部長が併任していた生活衛生化学部第二室長には、平成24年7月1日付けで秋山卓美氏が食品添加物部から異動し就任した。

海外出張としては、神野透入室長及び香川聡子主任研究官が平成24年7月、Healthy Buildings 2012（オース

トラリア・ブリスベン）で研究成果の発表を行った。内野正主任研究官は第8回途上国毒性学会（平成24年9月、タイ・バンコク）に参加し、研究成果の発表を行った。伊佐間和郎室長は、第9回世界生体材料会議（平成24年6月、中国・成都）、第48回欧州毒性学会大会（平成24年6月、スウェーデン・ストックホルム）及び欧州インビトロ毒性学会2012年学術大会（平成24年10月、ポルトガル・リスボン）に参加し、研究成果を発表した。小林憲弘主任研究官は第52回米国毒性学会（SOT2013）（平成25年3月、米国・サンアントニオ）に参加し、研究成果を発表した。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) カーペット24製品の揮発性有機化合物放散量をJIS小形チャンバー法で評価した。並行してサンプリングバック法による放散試験を行い、両試験法で検出される揮発性有機化合物が質的・量的に良好な相関を示すことを明らかにした。（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) 地方衛生研究所25機関と共同で、約110家庭延べ440室の室内空气中揮発性有機化合物及びカルボニル化合物濃度を調査し、WHO室内空気質ガイドライン値を超える濃度でbenzeneやnaphthaleneが存在する家屋が存在することなどを明らかにした。（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) 新築家屋39棟を対象に室内空气中揮発性有機化合物及びカルボニル化合物の汚染実態調査を行い、テルペン類やTexanolがtoluene換算値として400 µg/m³以上の濃度で存在する家屋が存在することを明らかにした。（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) 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、化粧水、乳液及びクリームについて、防腐剤フェノキシエタノール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）

3. 水道関係

- 1) 水質基準項目であるフェノール類の公定法を改良するため、固相抽出-LC/MS法による改良法を検討した。検討の結果、本方法によって良好な回収率が得られ、標準検査法として採用可能であることを示した。(水道安全対策費食品等試験検査費、厚生労働省健康局水道課)
- 2) 登録検査機関215機関、水道事業者186機関、公的研究機関54機関に対して、ヒ素及びテトラクロロエチレンの2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。(水道安全対策費食品等試験検査費、厚生労働省健康局水道課)
- 3) 水質管理目標設定項目として新たにリストアップされた農薬類の中には、標準検査法がまだ設定されていないものが多数存在するため、これらの農薬を対象に、採取した水道水をそのままLC/MS/MSに注入する一斉分析法を開発した。(水道安全対策費食品等試験検査費、厚生労働省健康局水道課)

4. 家庭用品関係

- 1) 特定芳香族アミン類の毒性及び暴露評価に関する調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 2) 有機顔料を用いた家庭用品中のPCB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)
- 3) アゾ染料に由来する発がん性を有する芳香族第一アミン類(PAAs)の繊維製品からの溶出試験を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 4) アジピン酸系可塑剤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) 冷感タオルに使用されるイソチアズリン系防腐剤の健康リスク調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 6) 化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会、家庭用品専門家会議、有機顔料中に副生するPCBに関するリスク評価検討会、有機顔料中に副生するPCBの工業技術的・経済的に低減可能なレベルに関する検討会、繊維製品中の特定芳香族アミン試験方法JIS原案作成委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気関係

- 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究
家庭用品などから室内空気中へ放散する揮発性有機化合物の簡易スクリーニング法としてMono-Trap-加熱脱離-GC/MS法について検討を行い、沸点が80-150℃の化合物に適用可能であることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究
 - (1) 5種類のイソチアズリン系抗菌剤2-methyl-4-isothiazolin-3-one, 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one, 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one, 4,5-dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one及び1,2-benzisothiazolin-3-oneが侵害受容体イオンチャネルTRPA1を顕著に活性化すること、2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-oneはTRPV1に対しても活性化能をもつことを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
 - (2) TRPA1の感受性に影響を及ぼす様々な遺伝的な要因を明らかにする目的で、SNPsに起因する5種類のアミノ酸置換(R3C, R58T, E179K, K186N及びH1018R)を導入したHEK細胞株を樹立した。また、ヒト気道及び肺のTRPA1 mRNA発現量をReal-Time PCRで定量し、発現量の差異による感受性個体差について検討を行った。(科学研究費補助金・文部科学省)
- 3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究
 - (1) 室内空気汚染全国実態調査の結果を解析し、室内空気中で高頻度あるいは高濃度で検出される主要な揮発性有機化合物のリストを作成した。(一般試験研究費)
 - (2) PM2.5をはじめとする室内空気中の浮遊粒子状物質の分粒方法並びに高速溶媒抽出法によるハウスダスト中揮発性有機化合物の抽出方法について検討を行い、室内環境中の粒子状物質中のフタル酸エステル類・リン酸トリエステル類・アジピン酸エステル類計26物質の化学イオン化GC/MS/MSによる分析法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)
 - (3) モノクロラミン処理を行った温泉施設の浴槽水中消毒副生成物濃度をパージ・トラップ-GC/MSで測定し、塩素処理の場合と比較してトリハロメタンやジハロアセトニトリルなどの消毒副生成物濃度が大幅に低下することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

- (1) 鉛を添加した2種類のモデル化粧品を作製し、これらを用いてバリデーション研究を行った。種々の方法を比較した結果、試料をマイクロウェーブ分解しICP-MSで分析する方法が適当であることを確認した。(医薬品承認審査等推進費、医薬安全局審査管理課)
- (2) 医薬部外品原料規格に記載の小麦由来成分及び加水分解成分等タンパク質由来成分の規格の現状を調査した。これら成分のタンパク質に関する試験はアレルギー発症防止には十分でなく、新たな規格設定の必要性を示した。(厚生労働科学研究費補助金)

2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

- (1) 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、プラチナ及び銀ナノ粒子について各種媒体中の粒度分布を測定した結果ほとんどが凝集しており、経口及び経皮曝露におけるサイズの影響を評価することは困難であることが示唆された。これらの粒子に皮膚感作性誘導の増強効果は認めなかった。(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、株化細胞を用いる試験法の開発のため、培養条件及び評価指標等について基礎的検討を行った。その結果、基礎的培養条件を確立し、8種類の化学物質を用いてIL-8産生量を指標として皮膚感作性の有無を評価できた。(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) 化粧品原材料及び添加物の開発のための評価科学に関する研究として、各種赤色色素をマウス足蹠に注射したところ、一部色素が膝下リンパ節細胞数の増加を示すことがわかった。化粧品に使用される色素及び顔料中のアレルギー誘発金属の分析法を検討した。200物質以上のqNMRスペクトルを測定し、ライブラリー化した。また、NMRスペクトル検索システムのプロトタイプを作成した。(HS財団受託研究費)
- (4) 化粧品の自主的配合原料の安全性確認に必要とされるリスク評価情報の収集に関する研究として、動物血清中のハイドロキノンの分析法を開発し、動物静脈内及び皮膚に投与されたハイドロキノンの血中濃度を測定し、リスク評価に必要な情報を収集した。(厚生労働科学研究費補助金)

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、水質管理目標設定項目への追加が予定されている農薬(追加農薬)についてその標準品の流通実態を調査した。qNMRにより、入手できた市販標準品24種25製品の純度値を求めた。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 異臭被害原因物質の同定・評価及び浄水処理工程における挙動並びに低減化に関する研究として、揮発性有機化学物質(VOC)の定量分析法として、精度が高く、不確かさの小さい定量値が算出可能なキャリブレーション法を検討した。また、各社GC/MSを用いて、本法が有効に機能することを検証した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (3) ステロイドホルモン受容体に作用する化学物質の構造活性相関に基づく毒性評価システムに関する研究として、多環芳香族炭化水素(PAH)類における信頼性の高い網羅的迅速定量分析法開発のため、qNMRと定量値の新規補正法を応用して、迅速、精確、網羅的な多次元データベースを用いたGC/MS定量分析法を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

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有機リン系難燃剤トリス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイトの分析法の検討を行った。また、ポリビニルアルコール製タオルに含まれる2-*n*-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オンのGC/MS分析法を検討した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) アゾ染料に由来する発がん性を有する芳香族第一アミン類(PAAs)について、繊維製品から酸性及びアルカリ性の人工汗への溶出試験を行った。また、副生PCBを含む有機顔料を使用した可能性のある家庭用品中のPCBを分析し、PCBが検出された製品のリスク評価を行った。(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) 特定芳香族アミン類のうち、IARCのカテゴリ-2Aに分類される4クロロ-2-メチルアニリンの毒性および曝露評価に関する調査を行った。また、LLNA:DA法を用いてアジピン酸系可塑性7化合物の皮膚感作性の有無及び強度を評価した。(家庭用品等試験検査費)

(2) PVA製冷感タオルに使用されるイソチアゾリン系防腐剤について実際の使用状況に基づく曝露評価を行った。また、携帯型空間除菌剤によって化学熱傷を起こした製品事故の情報収集を行った。さらに、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。(家庭用品等試験検査費)

5. ナノマテリアル関係

- 1) 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として、カーボンナノチューブの慢性毒性試験における体内分布の評価手法について情報収集および基礎的検討を行った。(厚生労働本省試験研究所試験研究費)
- 2) フラーレン C_{60} 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フラーレン誘導体($C_{60}O$, $C_{60}O_2$, $C_{60}O_3$)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))
- 3) ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究として、多層カーボンナノチューブを妊娠マウスおよびラットに尾静脈内投与および気管内投与し、母動物の体内分布および胎仔への影響(催奇形性)について予備的に検索した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 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から細胞培養液へ溶出する金属を分析し、それら金属の感作性誘導反応への影響を調べた。残存する金属はイオンあるいは酸化物いずれの形態とも感作性反応を増強するような作用は認めないことを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- 5) ナノマテリアルの*in vitro*評価系構築に向けた基礎研究として、一次粒子径が同じ酸化ニッケルナノ粒子を用いて、二次粒子径の異なる懸濁液を作製した。数種の金属酸化物ナノ粒子について、懸濁液中でのイオンの溶出を検討した。ナノ粒子共存下における金属塩化物の細胞毒性及び細胞内取り込み量を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 6) ナノ材料を応用した医療機器に関する調査として、ナノ材料を応用した医療機器審査WGに協力し、ナノマテリアルを利用した医療機器の定義、生物学的影響及び安全性評価法等を調査した。(医薬品審査等業務庁費)

6. 金属材料等の表面特性に関する研究

アルカリ処理後に塩化カルシウム又は水酸化カルシウムを用いてチタン表面にカルシウムを導入し、表面形状及び表面化学状態並びに擬似体液浸漬による表面化学状態の変化を解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 手 島 玲 子
前部長 松 田 りえ子

概 要

食品部では食品中の有害物質等の試験検査及びその信頼性確保、及びそれらの摂取量推定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年からは福島第一原発事故による食品の放射性物質汚染に対応する業務を開始し、平成24年にも継続して実施した。

平成24年5月1日付けで食品部第2室研究員として鍋師裕美氏が採用された。松田りえ子部長は平成25年3月31日付けで定年退官し、食品衛生管理部に主任研究官として再任用された。永年の勤続に対し表彰され、名誉所員の称号が授与された。後任には、手島玲子代謝生化学部部長が平成25年4月1日付けで異動した。平成25年3月31日付けで長岡恵主任研究官が退職した。

根本了室長は、第44回コーデックス残留農薬部会に出席するため、上海(中国)に出張した(平成24年4月21日~28日)。坂井隆敏主任研究官は、第20回コーデックス残留動物用医薬品部会に出席するため、サンファン(プエルトリコ)に出張した(平成24年5月7日~11日)。齊藤静夏主任研究官は9th European Pesticide Residue Workshopに出席するため、ウィーン(オーストリア)に出張した(平成24年6月24日~30日)。堤智昭室長は32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutantsに出席するため、ケアンズ(オーストラリア)に出張した(平成24年8月25日~31日)。渡邊敬浩室長は、第34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25年3月3日~10日)。

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. ナチュラルミネラルウォーター成分規格として設定

される予定の各種化学物質のうち、総水銀、臭素酸、シアン、ホルムアルデヒド、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ジクロロアセトニトリル、残留塩素、TOC（全有機炭素）の試験法案を策定した。

3. 平成20年に通知された食品中の有害金属を対象とした分析法選択のための指針を見直し、その対象を有害物質全般に拡大した指針改定案を作成した。
4. 食安基発0820第3号（平成24年8月20日）「[カカオ豆（外皮を含まない.）]」の残留農薬等の分析に係る検体の調製について」文案作成に協力した。
5. 平成25年1月21日発事務連絡「分析用ヘリウムの供給不足に伴う食品等中に関する検査への対応について」文案作成に協力した。
6. 平成25年3月15日薬事・食品衛生分科会資料4「食品からの放射性物質の一日摂取量の推定について」文案作成を行った。
7. 平成25年3月26日発事務連絡「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法」文案作成を行った。
8. 食品長期監視のために、平成24年度分の汚染物質摂取量推定を目的とした混合並びに個別食品試料を収集し、保管した。

研究業績

1. LC-MS(/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（熱湯浸出法による茶の一斉試験法）（食品等試験検査費）

約50農薬を対象として、LC-MSによる農薬等の茶の一斉試験法（熱湯浸出法）を開発した。

2. LC-MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：果実・野菜）の改良法の開発（食品等試験検査費）

約100農薬を対象として、LC-MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：果実・野菜）の改良法を開発した。

3. 液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計（LC-TOF-MS）の通知LC-MS一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用に関する基礎的検討（食品等試験検査費）

約150農薬を用いて、LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用に関する基礎的検討を行った。

4. 畜水産物中の農薬等新規一斉試験法の開発（食品等試験検査費）

農薬等約200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を開発した。

5. 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) 農薬アミトロール等4品目の農産物中の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) 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Ⅰ（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。
- 3) 平成23年度に開発したLC-MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（茶）[有機溶媒抽出法]の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 農薬2,4,5-T等の改良試験法（農産物）の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。
- 5) 農薬1-ナフタレン酢酸等8品目の農産物中の試験法の評価検討を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

6. 畜水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) 農薬イミダクロプリド等4品目の畜水産物中の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) 動物用医薬品アセトアミノフェンの畜水産物中の試験法を愛知県衛生研究所と協力して開発した。
- 3) 新規LC-MS一斉試験法（畜水産物）[愛知県法]の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 新規LC-MS一斉試験法（畜水産物）[国衛研法]の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。
- 5) 農薬2,4,5-T等の改良試験法（畜水産物）の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。
- 6) 農薬アセキノシル等9品目の畜水産物中の試験法の評価検討を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 7) 動物用医薬品エトキシキン等11品目の畜水産物中の試験法の評価検討を食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。

7. 食品に含有される天然ホルモンに関する調査（プロゲステロン）（食品等試験検査費）

食品・添加物等の規格基準の成分規格8の対象となるプロゲステロンについて、畜水産物中の微量分析法を開発した。開発した分析法を用いて、牛、豚及び鶏の可食組織（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓等）、牛乳、バター、チ

ーズ、鶏卵及びサケ中のプロゲステロン含有量を調査した。

8. 加工食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

健康被害防止の観点から、加工食品中の農薬等が通常より高濃度に残留していることを確認することを目的として、迅速・簡便な一斉検出法を地方衛生研究所と協力して開発した。開発した検出法は、性能評価基準を新たに設定し、「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法」として公表された。

9. 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、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 中～低極性農薬を対象に、GC-MS/MS及びSFEを用いた残留農薬一斉分析法を開発した。確立した方法で添加回収試験を行った結果、検討農薬の大部分は目標値に適合した。また、農薬残留試料（野菜・果実）を用いて、SFE法と溶媒抽出法との分析値の比較を行った結果、一部の農薬を除き両者でほぼ同等の結果が得られ、SFE法は残留農薬スクリーニング法として有効であることが示された。
- 2) 畜水産物中の動物用医薬品及び農薬のLC-MS/MS一斉分析法を開発した。開発した方法は、試料をエタノール及び水（1：1）混液で均一化することにより、試料調製中の分解を抑制することが可能であった。確立した方法で畜水産物10食品を対象に添加回収試験を行った結果、検討した動物用医薬品及び農薬の多くで70%～120%の良好な回収率が得られたことから、本法は、畜水産物中の残留動物用医薬品及び農薬の包括的なスクリーニング法として有用であると考えられた。

10. 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、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 全国11地域でトータルダイエツト試料（計154試料）を調製また分析し、農薬、金属等を含む有害化学物質の一日摂取量を推定した。
- 2) 平成24年度に全国の衛生研究所等で実施された検査結果をデータベースに追加した。また、新たに摂取量推定すべき有害物質の探索を行った。
- 3) 摂取量推定すべき有害物質候補となったアセタミプリド等5農薬を対象として、既存試験法によりトータルダイエツト試料中のこれら化合物の分析の妥当性の評価を行った。

- 4) メチル水銀摂取量を推定するための分析法の基礎となる、個別の魚食品を対象とした分析法を改良し、性能評価後、適用可能な魚種の範囲を検証した。また別途開発したGC-MS/MS法を用いて、魚介類中のメチル及びエチル水銀量の実態を調査した。
- 5) 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分析して、ダイオキシン類の国民平均1日摂取量を求めた。国民平均1日摂取量は0.69（範囲：0.22～1.22）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。
- 6) 畜肉類（28試料）、魚介類（8試料）、畜肉及び魚介類を含む冷凍・レトルト食品（30試料）のダイオキシン類濃度を調査した。また、平成23年度の調査により、ダイオキシン類濃度が比較的高濃度に含まれていることが判明した食品2試料について、追加試料を分析しフォローアップ調査を実施した。
- 7) 燻製食品中の多環芳香族炭化水素（PAHs16種）を一斉分析するGC-MS/MS法の検討開発を実施した。PAHs16種の添加試料及び標準認証試料を用いて、PAHs含有実態調査を目的とした性能評価を実施した。一部のPAHsについては選択性と真度が悪かったが、11種のPAHsについては良好に測定が可能であった。
- 8) 市販魚試料に含まれるダイオキシン類のスクリーニング法として、高感度レポータージーンアッセイを検討した。検討したアッセイはダイオキシン類を迅速に測定が可能であり、従来法である高分解能GC/MSの毒性等量濃度と良好な相関が認められた。2 pg TEQ/g程度のダイオキシン類を含む魚試料を判別する性能があると考えられた。

11. 震災に起因する食品中の放射性物質ならびに有害化学物質の実態に関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 地方自治体による食品中の放射性物質に係るモニタリングの効果を検証することを目的として、流通する食品の買い上げ調査を実施した。調査した試料数は1735であり、このうち基準値（100 Bq/kg）を超過したものは5試料（0.3%）であった。基準値を超過した試料は、桑茶、シイタケ、ナメコであった。
- 2) 厚生労働省ホームページに公表された、食品中の放射性セシウム濃度データ115,569件を集計し、産地、採取点、食品カテゴリ別等により放射性セシウム検出率、濃度等を求めた。現在有効に機能してい

る、基準値を超える食品を流通させないための監視に加えて、環境中の放射性セシウム濃度の変化の指標として、山菜、きのこ、淡水魚、野生鳥獣肉のような天然の食品中の放射性セシウムの測定を増加させていくことが重要と考えられた。

- 3) 津波により被災した主に4つの県から、穀類や魚介類等を含む510食品を買い上げ、ICP-MS法により分析し、15種の金属の含有量の実態を明らかにした。
- 4) 食品中の放射性物質検査に不可欠な適正なサンプリング計画を策定するための前提となる、サンプリングの原理・原則また、現在の検査において規定されているサンプリングについて、国内外を問わず情報を収集し解析の上、考察した。

12. 食品中の放射性物質の基準値の検証等に関する試験研究（食品等試験検査費）

- 1) 平成23年度に作製した12地域のマーケットバスケット試料（168試料）を分析し、該当地域における放射性セシウムなどの年間預託実効線量を推定した。また、9地区については各年齢区分及び妊婦を対象に作製した陰膳試料（計351試料）を分析し、集団毎の放射性セシウムの年間預託実効線量を推定した。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったマーケットバスケット試料（20試料）及び集団毎に混合した陰膳試料（63試料）について、放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した。
- 3) 年度内に2回、全国15地域のマーケットバスケット試料（計420試料）を作製した。

13. 食品中の放射性物質実態調査研究（食品等試験検査費）

- 1) 放射性セシウムの汚染が確認された食品試料（18試料）について、放射性ストロンチウム、プルトニウム及びウランを分析した。これらの結果に基づき現在の放射性物質の基準値設定の妥当性について考察した。
- 2) 市販の乳児用食品（241試料）について放射性セシウム濃度を調査した結果、全ての試料について放射性セシウムは検出限界（5 Bq/kg）未満であった。

14. ナチュラルミネラルウォーター成分規格設定に伴う各種化学物質等分析法の性能評価基準策定に関する研究（食品等試験検査費）

ナチュラルミネラルウォーター成分規格として設定される予定の各種化学物質のうち、総水銀、臭素酸、シアニド、ホルムアルデヒド、フタル酸ジ-2-エチルヘキシ

ル、ジクロロアセトニトリル、残留塩素、TOC（全有機炭素）の分析法を水道法に関連する試験法をもとに再構築するとともに、分析法の妥当性を確認した。

食品添加物部

部長 穂山 浩

概要

当部では、食品添加物等（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料、未指定添加物）、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、製品中の残存物質や溶出物の解明及びモニタリング、食品添加物等の一日摂取量調査等に関する試験や研究を行っている。

第9版食品添加物公定書の作成に当たり、同検討会による新規収載品目及び改正要望品目の審議を平成25年3月1日に終えた。

平成24年度当部により実施された流通品調査において、既存添加物名簿に記載されているコチニール色素の主成分であるカルミン酸を化学反応させて得られる未指定添加物4-アミノカルミン酸（耐酸性カルミン）が検出された。本未指定添加物の試験法を設定し、その方法が厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長より、平成25年4月2日に通知された。器具・容器包装関連では、平成24年4月27日に通知された「食品用器具及び容器包装における再生プラスチック材料の使用に関する指針（ガイドライン）について」及び「食品用器具及び容器包装における再生紙の使用に関する指針（ガイドライン）について」におけるガイドラインの作成に協力した。さらに、平成24年12月28日に告示改正された3種の試験法の作成にも大きく貢献した。また、安全性確保のための新しい規制のあり方、並びに試験法に関しての検討が行われた。

人事面では、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第二室長に就任した。また、秋山卓美主任研究官が平成24年7月1日付けで生活衛生化学部第二室長に異動・昇格した。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、河村葉子研究員は平成25年4月1日付けで主任研究官として再任用された。また、平成25年4月1日付けで非常勤職員河崎裕美氏が採用された。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られた。

海外出張としては、穂山浩部長は、ILSI第4回BeSe-

To会議に参加並びにサテライトシンポジウムで講演のため韓国・ソウルへ出張した。(平成24年9月5日～8日) また穂山浩部長、伊藤裕才主任研究官は第126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・ラスベガスに出張した(平成24年9月30日～10月5日)。また、穂山浩部長はFAO/WHO合同食品規格計画第45回食品添加物部会に出席のため中国・北京(平成25年3月14日～22日)に出張した。大槻崇主任研究官は国際機能性食品学会2012年度総会で研究成果を発表するため、米国・コナに出張した(平成24年12月2日～7日)。六鹿元雄第三室長は食品接触製品に関する国際ミーティング2012での講演のため、米国・ボルチモアに出張した(平成24年5月15日～19日)。六鹿元雄第三室長、阿部裕主任研究官及び河村葉子主任研究官は第5回容器包装国際シンポジウムで研究成果を発表するため、ドイツ・ベルリンに出張した(平成24年11月13日～18日)。河村葉子主任研究官は第5回シェルフライフ国際会議の食品包装の安全性に関するワークショップでの講演のため韓国・昌原(平成24年5月29日～6月2日)に、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第76回会議に出席のためスイス・ジュネーブ(平成24年6月4日～17日)に出張した。

なお、受賞関連では、六鹿元雄第三室長が、第103回日本食品衛生学会学術講演会において日本食品衛生学会奨励賞を受賞した。河崎裕美氏及び佐藤恭子第一室長が主になって書かれた論文が、日本食品化学学会論文賞を受賞した。

業務成績

- (1) 第9版食品添加物公定書策定のため、微生物限度規格の見直しに関する検討を行った。試験微生物の生育阻害が認められた酵素品目につき、微生物限度試験法を検討した。増粘安定剤30品目及び酵素67品目に適用する微生物試験の改正原案を作成した。微生物限度試験の改正原案を作成し、公定書作成検討会に提案した。また、審議結果への対応を行った(食品等試験検査費)。
- (2) 第9版食品添加物公定書策定のため、重金属等規格の見直しに関する検討を行った。第8版公定書既収載品目及び第9版公定書新規収載品目を対象として、鉛試験法の検証試験を行った。検証試験の結果に従い、第9版食品添加物公定書の一般試験法「鉛試験法」の改正案を作成した。また、各条品目の鉛規格値案を作成し、これらを公定書作成検討会に提出した(食品等試験検査費)。
- (3) 第9版食品添加物公定書に向けた通則及び一般試験法の見直しに関する検討として、一般試験法改正案をまとめ、公定書作成検討会に提案した(食品等試験検査費)。
- (4) 試薬、試液等の規格設定及び規格改正にかかわる検討として、不要試薬・試液の削除を行い、第9版食品添加物公定書に収載される試薬・試液の成分規格の見直し等の整備を行った(食品等試験検査費)。
- (5) 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、 β -アポ-8'-カロテナール等につき成分規格案を策定するとともに、「カルミン」中のたん白質の低減可能性について検討した。また、国際汎用添加物の「カルミン」に係る食品安全委員会の審議において、「カルミン」及び「コチニール色素」に含まれる成分組成の実態を明らかにする旨の補足資料の請求があったため、両者の成分組成について調査した。生体中の「カルミン」及び「コチニール色素」の分析法を検討した(食品等試験検査費)。
- (6) 食品中の食品添加物分析法の設定として、食品中のピリメタニルの分析法を確立した。食品中の未指定添加物「4-アミノカルミン酸(耐酸性カルミン)」の分析法を確立し、国内加工食品より当該添加物の同定を行った。また、第3版食品中の食品添加物分析案を作成した(食品等試験検査費)。
- (7) 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、保存料、着色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)。
- (8) 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3号等の純度試験(副成色素試験法、未反応原料及び反応中間体試験法等)について検証を行った(食品等試験検査費)。
- (9) 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未加工食品からのアルミニウムの一日摂取量調査を実施するとともに、昨年度の調査においてアルミニウム摂取量への寄与率の高かった食品群の個別食品中のアルミニウム含有量の調査を実施した(食品等試験検査費)。
- (10) 塩素系殺菌料の臭素酸に関する混入の実態調査及び規格基準の設定の必要性に関する検討として、各種塩素系殺菌料中の臭素酸の含量並びに、殺菌及び流水洗浄処理後の食品中の臭素酸残存量の消長について調査した(食品等試験検査費)。
- (11) 食品中の甘味料等の分析法の検証に関する検討として、改良透析法を用いたスクラロース分析法の真度及び精度などを解析した(食品等試験検査費)。
- (12) 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、食品添加物として入手できた試料について規格試験法設定の検討を開始した(食品等試験検査費)。

- (13) 第9版食品添加物公定書新規収載候補及び改正対象の既存添加物の定義文案を作成した。また、これらの品目の定義文中の基原生物の学名と標準和名を調査した(食品等試験検査費)。
- (14) くん液の復帰突然変異試験を実施した。ウコン色素中のアフラトキシン及びオクラトキシンAの分析を行った。既存添加物1品目の細分画面分の発がんプロモーション活性評価を実施した(食品等試験検査費)。
- (15) ポリオレフィン等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及び米国FDAにおける規制状況を調査し、合成樹脂用添加剤のデータベースを構築した(食品等試験検査費)。
- (16) ガラス製、陶磁器製又はホウロウ引きの器具・容器包装のカドミウム及び鉛試験、金属缶のヒ素、カドミウム及び鉛試験、合成樹脂製器具・容器包装のカドミウム及び鉛試験について、試験室間共同実験を実施し、各試験法の性能を評価した(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酢酸をGC/ECD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(アゾキシストロビン及びピリメタニル)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
減衰全反射法(ATR法)の確認試験への利用の可能性を検討した。その結果、測定中の液体試料の揮発や、固体試料の場合、すりつぶしの有無によってスペクトルが変化する可能性があることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。
- (4) 食品添加物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、蒸留法、比色法、HPLC法について検討し、蒸留法が定量法として適用可能であることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。
- (5) 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実施し、品質と基原確認の指標となる成分組成について検討した。タマネギ色素の色素成分の解明及び色素生成のメカニズム解明を行った。クチナシ青色素の色素生成メカニズムを検討した。ブドウ果皮抽出物の縮合型タンニンについて検討した。ゲンチアナ抽出物の成分組成について調査した。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誘導体THI-DNPHのHPLC分析法を改良し、LC/MSを使用して妥当性の検討を行った。既存添加物の有効成分含量測定及び定量用標準品の純度測定にqNMRを応用した。酸化防止剤の抗酸化活性成分含量と抗酸化活性値との関連性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
- (6) 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継続して公開した。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した(厚生労働科学研究費補助金)。
- (7) 化粧品原材料及び添加物の開発のための評価科学に関する研究
ポリクローナル抗体を用いたコチニール由来タンパクのELISA定量法を確立した。化粧品、食品添加物、抗生物質、天然物、毒物、芳香族炭化水素、PRTR物質及び農薬等、200品目以上のqNMRスペクトルを測定し、これらをライブラリー化した。また、NMRスペクトル検索システムのプロトタイプを作成した。in vitroのアレルゲン評価手法の開発の基礎検討を行った。樹状細胞様THP-1は、各種タンパク質抗原に対して、抗原提示マーカーの発現を上昇させる一方、OVA酵素消化物やBSAには抗原提示しないことを明らかにした(政策創薬総合研究事業)。
- (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細胞による評価系を用いてシリカナノ粒子のアジュバンド活性を評価した(食品健康影響評価技術検査委託費)。
- (9) イカ表皮色素の化学構造の解明と着色料への応用に関する研究
スルメイカ表皮色素の色素成分について、単離精製法を確立し、さらに物性を調査した(科学研究費補助金)。
- (10) 人工水耕栽培システムにより生産した生薬・食品添加物の性能、均質性及び安全性試験に関する研究

甘草市場流通品3検体と人工水耕栽培品3検体のエキスについて、復帰突然変異試験（Ames test）を行い、変異原性の有無を確認した。市場流通品及び水耕栽培品ともに遺伝子突然変異誘発性は認めなかった。ヒ素、鉛、カドミウム、水銀を加えた4種の元素の含有量を定量した。供試した市場流通品4検体のうち、3検体からヒ素、1検体からカドミウム、4検体すべてから鉛が検出された。水耕栽培品3検体からはヒ素は検出限界以下、カドミウム、水銀は定量下限以下であった。また鉛については市場流通品同様、すべてのサンプルから微量ながら検出された。甘草市場流通品と人工水耕栽培品の鉛含有量には有意な差がなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) 再生紙を用いて製造された製品の調査

再生紙を用いて製造された様々な製品に残存する化学物質の同定を行った。さらに、その残存量及び溶出量を測定した（食品等試験検査費）。

(2) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

蒸気残留物試験において、油脂及び脂肪性食品用器具・容器包装の試験条件設定の基本となるオリブ油総溶出量試験の試験法を提案した。さらに、合成樹脂製器具・容器包装に関する規格全般の見直しを行い、規格基準の改正原案を作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

(3) ゴム製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

ゴム製器具・容器包装の定義案を作成するとともに熱可塑性エラストマーに関する調査を行った。さらに各種規格基準についての検討を行い、規格基準の改正原案を作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

(4) 器具・容器包装及び玩具に残存する化学物質に関する研究

缶詰食品中のビスフェノールA含有量を調査し、過去の報告及び諸外国の調査結果と比較した（厚生労働科学研究費補助金）。

(5) 乳幼児用玩具の安全性向上に関する研究

アミン類、着色料について試験法を確立し、市販流通玩具の実態調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

食品衛生管理部

部長事務取扱 奥田晴宏
前部長 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24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(1)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、(2)リステリア疫学情報のネットワーク化、(3)ボツリヌス食中毒の調査、(4)発芽野菜における衛生指標菌の検証を行った。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、大城直雅第2室長、岡田由美子主任研究官、百瀬愛佳主任研究官が副主任を務めコースの運営に参加した。前記5名に加え朝倉宏第3室長、野田衛第4室長も講義を担当した。

人事面では、平成24年7月1日付けで朝倉宏主任研究官は第3室長に昇格し、平成24年10月1日付けで大城直雅博士が第2室長に新規採用された。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榊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1名、実習生7名を受け入れた。さらに当部の部長を平成14年度より務めた山本茂貴部長は、平成24年度をもって退職し東海大学教授に就任した。

海外出張では、山本茂貴部長は、2012.11.26-12.1に国際獣疫事務局（フランス・パリ市）で行われたBSEリスク評価のアドホク会議に出席、2012.12.10-14ベトナム・ハノイ市のハノイ農業大学におけるカンピロバクターの制御に関する研究打ち合わせ会議、2013.1.27-2.3米国・アトランタ市で開催されたUJNR有毒微生物部会に参加、2013.2.12-16ハワイ大学でカンピロバクターの制御に関してセミナーを行った。五十君静信室長は、2012.6.16-22にフランス・クレルモン・フェラン市で開催されたINRA-Rowettの腸内細菌に関するシンポジウムに参加し、2012.9.27-10.5米国・マディソン市でバイオセンチネル社研究所を訪問し、ボツリヌス毒素検査法

の国際共同研究の打ち合わせを行った後、ラスベガス市で開催された第126回国際分析化学学会に参加し研究発表を、2012.11.2-10南アフリカ共和国・ケープタウン市で開催された国際酪農連盟の国際乳製品サミット2012会議に参加、研究発表を、2013.1.27-2.3米国・アトランタ市で開催された第47回UJNR日米合同部会・有毒微生物部会に参加し研究発表を、2013.4.24-26韓国食品医薬品省で、講演を行った。岡田由美子主任研究官は、2013.1.4-7に台湾・台北市における第17回アジア獣医師会学会2013に参加しポスター発表を行った。鈴木穂高主任研究官は、2013.1.4-6に台湾・台北市で開催された第17回アジア獣医師会連合大会2013に参加し、口頭発表を行った。

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1,049件、サポウイルス44件、A型肝炎ウイルス32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を進め、「食品中の微生物試験法の集落計数法に関する試験検査」及び「ボツリヌス食中毒に関する調査」を行った。発芽野菜における衛生指標菌の検証を行った。

研究業績

平成24年度は以下の研究を行った。

- (1) 食中毒菌に関する基礎的研究として、1. 食品中の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等、食品からの食中毒起因細菌および汚染指標菌の標準試験法の検討を進め、作業部会案の作成を行った。2. *Campylobacter jejuni*の腸管上皮細胞との相互作用に関する研究では、RNAiスクリーニングを通じて、前年度までに検討したシグナル経路の詳細を明らかにした。3. *Campylobacter jejuni*の鶏腸管定着機構に関する分子基盤の解明では、カンピロバクター由来タンパク分子として、脂肪酸合成酵素の変異が当該菌の細胞付着性に寄与することを明らかにした。4. サルモネラ食塩ストレス応答に関する研究では、SipBの表層局在が当該菌の食塩ストレス抵抗性に寄与する事象を明らかにした。5. 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では、食鳥肉等の食品を中心に大腸菌をはじめとする腸内細菌科菌群の耐性菌について危害分析を進めた。6. 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では、鶏肉のカンピロバクター汚染低減

に向けた農場、食鳥処理場、流通の各段階における制御手法について検討した。7. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究では、野生鳥獣肉由来食中毒の対策について海外の事例を収集した。8. *Listeria monocytogenes*シグマ因子の機能解析では、シグマ因子により制御される環境抵抗性関連遺伝子群を複数同定した。9. 食品に対する放射線照射による殺菌手法及び効果判定手法の開発並びに安全性に関する研究では、牛肝臓の内部が腸管出血性大腸菌により汚染される可能性があり、それらを確実に除去する手法を見いだせていないため、放射線照射による殺菌効果の有用性、安全性について検討を行った。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
 1. 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、食品に由来するサルモネラ属菌感染症および腸管出血性大腸菌感染症の続発症に関する網羅的情報収集を行い、健康被害実態を明らかにした。2. 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、血清型1/2a株間の病原遺伝子保有・発現状況および同分泌性を明らかにした。また、スナネズミを用いた病原性評価を実施し、リステリア菌株の病原性評価系としての有用性を考察した。3. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の微生物侵入防御に関する腸管膜リンパ節の役割について検討した。4. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、セレウス菌のリスクプロファイルの作成を進めた。
- (3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、
 1. 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行い、食肉からの具体的な探知法を示した。2. 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では、モデル組換え体を用いて、組換え微生物の安全に関する知見を集積すると共に、安全性評価手法を検討した。
- (4) 貝毒検査における精度管理に関する研究として、
 1. 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、下痢性貝毒と麻痺性貝毒の機器分析について検討を行った。2. 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・バイオアッセイにおけるマウスの反応性について検討した。3. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、シガトキシン(CTX1B)の生物学的毒性について検討した。4. 魚

貝毒の試験法に関する研究では、魚類食中毒試料についてLC-MS/MS法によるCTXおよびPLTX分析を実施した。

- (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クエンスデータの試行的共有化を図るとともに、2006年以来6年ぶりに大流行したノロウイルスの新しい変異株（Sydney2012）の検出と全国的拡大を広く国民に広報した。また、ノロウイルス食中毒の原因食品におけるカキの寄与率を推定した。3. 食品中のウイルスの高感度迅速試験法およびマネジメント手法の標準化に関する研究として、外部精度管理に必要な食品からのウイルス検出法におけるデータのばらつき、汚染食品の保存性などを検討した。4. 食品中のウイルス汚染のリスク評価のための遺伝子検査法の開発と応用に関する研究として、暫定的な感染性ウイルス粒子遺伝子検出法を開発し、同法を用いて、ノロウイルスの環境中、液体中の生存性を推定するとともにカキや下水からのウイルス検出に適用して、それらに非感染性ウイルス粒子が含まれていることを示した。5. ヒトノロウイルス培養細胞の探索と食品からのノロウイルス検出に関する研究として、検体からのネコカリシウイルス、GII4型ノロウイルスの全ゲノム増幅条件を決定した。また、組換えウイルス再構築のための簡便な組換えゲノム構築法及び組換えウイルスの再構築条件について検討した。

衛生微生物部

部長事務取扱 奥田晴宏
前部長 小西良子

概 要

当部は、食品部、食品添加物部、食品衛生管理部および代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に属し、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・研究業務を行っている。

食品微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、原因不明食中毒の原因物質および発症機構の究明、広域食中毒における共通原因食品および食中毒原因微生物の究明、食中毒検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究、食品真菌の新規分類法の開発、地方衛生研究所への情報提供・技術支援を行っている。

食品中のマイコトキシンでは、規格基準策定に必要な国際機関規格基準設定などの動向に適切に対応していくための科学的根拠を集積するとともに、検査法および分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。

医薬品、医薬部外品、医療用具関連では、日本薬局方微生物限度試験法に関する試験・研究および科学的根拠の提供、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かかる試験・研究業務を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌が対象であり、アレルギー、マイコトキシン中毒症および感染症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。

人事面では、平成24年6月11日付けで杉山圭一主任研究官が安全性生物試験研究センター変異遺伝部第二室長に昇任した。平成25年3月1日付けで窪崎敦隆博士を主任研究官として採用し、第一室に配属した。さらに当部の部長を平成19年度より務めた小西良子部長は、平成25年3月31日付けで退職し麻布大学教授に就任された。また、鎌田洋一第三室長は平成25年3月31日付けで退職し、岩手大学教授に就任された。

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、齊藤守一埼玉県食肉衛生検査センター、久城真代（独）農業・食品産業技術総合研究機構主任研究員、遊佐精一中国国立常熟理工大学客員教授、リサーチレジデント1名、研究生5名、実習生9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5月19日から25日まで国際食品防衛協会のヨーロッパシンポジウムに出席し、発表した。平成24年8月11日から17日までアグロフードセーフティーに関する国際ワークショップに参加し、招待講演をおこなった。平成24年11月5日から10日まで世界マイコトキシシンフォーラムに出席、発表を行った。平成25年1月27日から2月3日まで、アメリカ合衆国のアトランタ、アセズで開催された第47回UJNR日米合同部会・有毒微生物専門部会に鎌田洋一第三室長とともに出席、研究成果を発表した。コーデックス会議汚染部会に専門家として参加した。工藤由起子第二室長は、平成24年5月5日から11日までオランダのアムステルダムで開催された第8回志賀毒素(ペロ毒素)産生性大腸菌感染症国際シンポジウムに出席、発表した。また、平成24年9月2日から8日まで、トルコのイスタンブールで開催された第23回国際食品微生物・食品衛生国際委員会シンポジウムフードマイクロ2012に出席し、発表した。大西貴弘第四室長は、平成24年5月20日から25日までポーランドのワルシャワで開催されたIAFP European Symposiumに出席し、研究成果を発表した。渡辺麻衣子研究員は、平成24年6月24日から29日までカナダのオタワで開催された北米マイコレド学会に出席し、研究成果を発表した。吉成知也研究員は、平成25年3月11日から15日までアメリカ合衆国のサンアントニオで開催された第52回米国毒性学会年会に出席し、研究成果を発表した。

所外業務として、小西部長は、国立保健医療科学院にて食品衛生に関する自治体職員の指導を担当し、小西部長、工藤第二室長、鎌田第三室長、大西第四室長は同院の研修講師を務めた。

その他、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)。

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関する国際標準品の国際共同検定に係る調査研究

平成23年度に実施した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の結果をもとに、検出するLAL試薬として組換え体factor Cの検討を行った。

2. 日本薬局方の国際化に関する調査研究

第十六改正日本薬局方第一追補の英文校正を行った。

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とりまとめを行った。

4. 平成24年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施：食品中のかび毒に関する試験検査

オクラトキシンAは発がん標的部位においてDNA二重鎖切断を起こし、引き続いておこるDNA修復過程においてlarge deletionを誘発する可能性を見出した。また、デオキシニバレノール(DON)と3ADON及び15ADONの中で、3ADONが最も嘔吐誘発が強く、15ADONのLOAELがDONのLOAELよりも低いことから、アセチル化DON間でも嘔吐誘発に差があることを明らかにした。

5. 平成24年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施：食品中のかび毒にかかる試験検査(フモニシン及びデオキシニバレノールの含有実態調査及びDONグルコシドのコラボラティブスタディと実態調査)

食品中のフモニシン、DON、DONグルコシドの麦類及びとうもろこし製品での汚染実態調査を行った。

6. 平成24年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について：清涼飲料水の細菌試験法見直しに係る試験検査

粉末飲料では細菌検査は他食品と同様に行える手法もあることが示されたが、原料の検査には困難であるためさらに検討が必要であることが明らかになった。

7. クドア食中毒の信頼性確保の実施

輸入食品検査センターにおけるクドアに関するヒラメのモニタリング検査の妥当性について検討した。

8. 食中毒関連情報調査等の実施：カビの同定ライブラリー情報

食品を汚染するカビについて、検出頻度・カビ毒産生性等を考慮して菌種を選抜し、形態学的特徴・カビ毒産生性・食品での分布等を記載したリスクプロファイルを作成し、昨年度作成のプロファイルに追加した。これらをNESFDにアップロードし、公開した。

研究業績

1. 医薬品・化粧品・医療器具の衛生に関する微生物学的研究

- (1) 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（一般試験研究費）

医薬品等を汚染する可能性がある微生物に対し、構築した定量PCR法で局方収載微生物試験法に用いられる標準菌株を検出し、検出感度等の性能評価を行った。

- (2) 新規遺伝子増幅法を利用したマイコプラズマ否定試験の改良に関する研究（一般試験研究費）

新たな核酸増幅検査（NAT）として定量PCR法の構築および単一温度で行う遺伝子増幅法（Cross Priming Amplification）の適応を試みた。国内で医薬品製造工程を汚染する可能性があるマイコプラズマ及び近縁種7株を培養し、標準菌株としてマイコプラズマ否定試験のNATバリデーション試験を行う機関に供給した。また、7株中2株のゲノムから16SrRNA遺伝子をクローニングし、定量PCR用プラスミド標準品を構築した。

2. 食品微生物に関する研究

- (1) 食中毒調査における食品中の病原大腸菌の統括的検査法の開発に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食品での腸管出血性大腸菌の試験において重要な検査法であるベロ毒素遺伝子を対象とした遺伝子検査法の高感度化および効率化を行った。

- (2) 腸管出血性大腸菌における病原性レベルに関わる遺伝学的要因の解明（厚生労働科学研究費補助金）

腸管出血性大腸菌の病原因子遺伝子の保有パターンを解析し、臨床症状の重篤度に関わる候補遺伝子を特定した。

- (3) 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関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。

3. 生物ゲノムの分子生物学的研究（一般試験研究費）

毒素産生遺伝子・重金属耐性遺伝子・薬剤性遺伝子などの増殖機構の解明と細菌間拡散防止への対応を目標に、これらの遺伝子の増幅を担うトランスポソンに作用する細菌転写因子についての解析を行った。具体的には、細菌DNA上の結合部位を特定し論文発表した。さらに真核生物のDNAへの結合の可能性を示し、真核生

物の転写機構との類似性をin silicoの解析などにより検討した。

4. 食中毒細菌毒素に関する研究

- (1) 食中毒の毒素産生微生物及び試験法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

抗体等を用いて食品中の細菌毒素及び産生細菌を検出する方法を開発することを目的として、ウエルシュ菌下痢毒素の作用機構を解析した。ブドウ球菌エンテロトキシンのリアルタイム検出法を開発した。

5. 真菌に関する研究

- (1) 医薬品、食品にみる真菌の分布・汚染に関する研究（一般試験研究費）

医薬品、食品から分離される真菌の特性を研究した。

- (2) 環境由来真菌アレルゲンに関する研究（一般試験研究費）

環境中に広く分布する真菌である*Aspergillus fumigatus*および*Malassezia furfur*のアレルゲン遺伝子を解析し、アレルゲンの変異が遺伝子およびタンパク質レベルで起こっていることを明らかにした。

- (3) 東日本大震災にみる災害時居住環境を汚染する真菌のアレルギーリスク評価に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

震災被災地の仮設住宅でのサンプリングを行い、アレルギー性真菌の分離・保存を行った。

- (4) 大震災被災地の住環境汚染真菌の危害性評価と予防衛生学的研究（文部科学省科学研究費補助金）

震災被災地の在宅被災者住宅のうち津波浸水世帯でのサンプリングを行い、感染性・アレルギー性・マイコトキシン産生性真菌の分離・保存を行った。

- (5) 真菌の保存法に関する研究（一般試験研究費）

従来からの第三室保存株コレクションのTSY株の維持のため、保存したTSY株を復元し、性状確認を行った。現在約700株を保存している。

6. 寄生虫に関する研究

- (1) 病原因子遺伝子情報を用いたジビエの食中毒危害微生物の解析と検査法（文部科学省科学研究費補助金）

野生動物の肉はジビエ料理として食用有効活用されるが、それら肉等を汚染する食中毒危害微生物について病原因子遺伝子情報を用いて解析する目的で、鹿肉試料から市販の試薬キットを用いてPCR法およびLAMP法にて各種食中毒微生物の遺伝子検

出を行った。

- (2) 生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒の発症機構の解明 (厚生労働科学研究費補助金)

ヒラメおよび馬肉の生食によって起こる食中毒の発症機序の解析を行うことを目的として、クドアによる嘔吐発症機序の解析および予防法の検討、サルコシステイスの毒素タンパクの毒性について検討した。

- (3) 寄生虫性食中毒に対する分子疫学的解析法の確立 (文部科学省科学研究費補助金)

細菌で利用されている分子疫学的解析法を寄生虫に応用できるか検討する目的で、クドアからのDNA抽出方法およびPFGE法について検討を行った。

7. 真菌産生毒素に関する研究

- (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 (文部科学省科学研究費補助金)

TLRシグナル抑制分子群の抑制メカニズムを検討し、同シグナルとクロストークする経路が関与する可能性を見出した。

- (2) 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補助金)

国内外の小麦、大麦等を対象に、国際的に問題となっているT-2トキシン、HT-2トキシン、ゼアラレノンについて、3年間で計755試料について実態調査を行った。

8. 新興感染症に関する研究

- (1) GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質の生理機能の解明に関する研究 (文部科学省科学研究費補助金)

プリオン (PrP) 遺伝子ノックアウトマウス脳由来培養細胞株 (*prp*^{-/-}) にレトロウイルスベクターでPrP又はGPI欠損スプライス変異型PrP遺伝子を導入して持続的産生細胞株を樹立し、それらを比較してPrPSVの生理機能を解明することを目的とした研究を行った。ヒツジPrP又はGPI欠損スプライス変異型PrP (PrPSV) 遺伝子をレトロウイルスベクターに組換え、マウスHpL2-3細胞 (*prp*^{-/-}) にこれらの遺伝子を導入した細胞株を樹立した。PrP導入細胞はPrP蛋白質を持続的に産生した。一方、PrPSV導入細胞ではmRNAを持続的に発現していたが、PrPSV蛋白質の産生は確認できなかった。

- (2) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究 (文部科学省科学研究費補助金)

異常型プリオン蛋白質産生時にリン酸化されるN

端側43残基のリン酸化セリンとその周辺配列を特異的に認識する抗体を用い、新たな異常型プリオン蛋白質検出法の構築を行ったところ、3種類のモノクローナル抗体3株は、異常型と正常型プリオン蛋白質の違いをイムノブロット法で見分けることを明らかにした。

有機化学部

部長 栗原 正 明

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、薬理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25年2月に米国ウイソコンシン大学 Samuel H. Gellman教授の研究室に留学していた出水第2室長が帰国し、復職した。

平成24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) 今井耕平博士 (芝浦工業大学大学院理工学研究科博士研究員) と共同研究を行った。

国際学会発表のため、福原室長、大野主任研究官は、

244th American Chemical Society National Meeting & Exposition (平成24年8月, アメリカ・フィラデルフィア) 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) 放射線防護作用を有するレスベラトロール誘導体の設計・合成を行い, ラジカル消去能を明らかにした。(文科科研費)
- 2) マクロファージへの親和性の向上を強化したガドリニウム誘導体の設計および合成ルートの検討を行った。
- 3) 安定化ヘリカルペプチドを用いた不斉エポキシ化反応の触媒分子の設計と合成を行った。
- 4) ニトロアクリジン N-オキシド誘導体は, 嫌気的条件下で選択的に活性酸素を発生して強力な細胞増殖阻害作用を示すことを明らかにした。
- 5) Hisタグタンパク質を蛍光ラベル化する目的で細胞膜非透過性化合物であるNTAを細胞内に導入するためにAM基が有効であることを示した。

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) 第1相薬物代謝酵素によるフェノール性抗酸化物質の活性化機構と生体高分子との反応性について解析を行い, 機能性物質の生体影響について考察した。
- 2) 指定薬物の包括規制に伴って合成カンナビノイド類の検出方法について検討を行った。また, 平成24年12月17日に指定薬物に指定された1-(1H-インド

ール-5-イル) プロパン-2-アミン (5-IT) の標品の合成を行い, 提供した。(厚労科研費)

- 3) ホスホジエステラーゼ (PDE5) とのドッキングスタディにより新規なシルデナフィル類似化合物の活性予測を行った。
- 4) 部分構造によるプレカテゴライゼーション法を導入したQSAR法の開発を行いその有用性を示した。(厚労科研費)
- 5) HepG2細胞に対するアセトアミノフェンの活性酸素毒性がNMRによるメタボロミクスで解析可能であることを明らかにした。
- 6) QSAR法を用いて, 新規流通違法ドラッグ成分4-エチルメトカチノン及び6-APBについて生物活性値の予測を行った。(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) アミロイドβの凝集阻害と活性酸素による神経毒性を予防する新規誘導体を数種類設計し合成を行った。それぞれ合成した化合物のアミロイドβへの凝集阻害能を測定した結果, 特徴的な誘導体を見いだす事に成功した。
- 2) 長鎖アルキル基を持つビスフェノール型VDRリガンドの設計と合成を行った。
- 3) 親水性基を導入した安定化ヘリカルペプチドを合成し活性を評価した。その結果, ビタミンDレセプターとコアクチベータの結合阻害活性の著しい向上がみられた。(文科科研費)
- 4) 固体および液体プローブを装備したNMRを用いて疾病患者の肺がん組織, 腎がん組織, 大動脈瘤組織, てんかん(脳組織), アルツハイマー病(血漿), 肥満症(血清), についてメタボローム解析を行い, 特徴的な疾患特異的な代謝変動を明らかにした。(財公研)
- 5) Hisタグを有するタンパク質をターゲットとしたタンパク質分解誘導剤の合成を行った。(委HS)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 医薬品原薬としてレチノイドを用いてNMRを用いた過酸化物等の不純物の検出限界及び定量性について検討し, 解析手法を開発した。
- 2) 局方既収載あるいは収載予定の医薬品の名称関連項目について, 医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した適切な記述方法を検討した。

以上の研究は, 荒井卓也, 名見耶早織, 野口遥, 加藤雅士, 白川真奈美, 長久保貴哉, 本吉仁美, 山崎徳和の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。研究の成果により日本薬学会132年会学生優秀発表賞

(名見耶研究生, 山崎実習生) を受賞した。

研究の成果は, 下記学会等で発表した。

国際学会では, 244th American Chemical Society National Meeting & Exposition (米国2012.8), The 3rd International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR (横浜2012.10)

また論文及び総説・解説の発表としては, *Bioorg. Med. Chem.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Analyst*, *J. Org. Chem.*, *J. Pept. Sci.*, *Helv. Chim. Acta*, *Pept. Sci.* 2012, 等に発表した。

機能生化学部

部長 内藤 幹彦

概要

研究業務として, 5つの大課題, プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用に関する研究, 細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究, 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究, 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。

プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用に関する研究では, 様々な標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物をデザイン・合成し, その活性を評価した。エストロゲン受容体を標的とするSNIPERは乳がん細胞に細胞死を誘導する事を見出した。

細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究では, 細胞死阻害機能を持つFLIPのリードスルー変異タンパク質において, C末に付加されるペプチドがdegronとして機能し, ユビキチン・プロテアソーム系で分解されるメカニズムを明らかにした。

腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究では, 志賀毒素によって誘導される細胞死のメカニズムを明らかにした。

代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究では, HDL産生トランスポーター ABCA1のヒト肝型バリエーションの発現制御機構を明らかにした。

化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究では, ナノマテリアルによる炎症惹起の機構解析と抑制薬物の研究を進めた。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は, Cell Symposia : Genetics and Chemistry Sharing a Language of Discoveryでプロテインノックダウン法の開発に関する研究成果を発表するため米国ボストンに (平成24年5月21日~27日), 分子標的とがん治療に関する第

24回EORTC-NCI-AACR Symposiumに出席するためアイルランド共和国ダブリンに (平成24年11月5日~11日), 第9回日米癌合同会議で研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。最上室長は, EUROTOX2012でカーボンナノチューブによる炎症応答に関する研究を発表するためスウェーデン国ストックホルムに (平成24年6月16日~22日), ASBMBシンポジウムでヒト肝型ABCA1転写制御に関する研究を発表するためカナダ国ウィスラーに出張した (平成24年9月4日~10日)。大岡主任研究官は, 第9回日米癌合同会議でアポトーシス阻害タンパク質による細胞周期制御に関する研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。服部主任研究官は, 第9回日米がん合同会議でRB癌抑制遺伝子産物の新規機能に関する研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。柴田主任研究官は, 第9回日米がん合同会議で細胞死阻害因子FLIPのリードスルー変異によるタンパク質分解に関する研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。奥平主任研究官は, 第9回日米がん合同会議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ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。

研究業績

1. プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用に関する研究

- 1) プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究では, 様々な標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物をデザイン・合成し, その活性を評価した (一般試験研究費)。
- 2) 病原性タンパク質を分解するプロテインノックダウン法の開発に関する研究では, 乳がんの増殖に重要なエストロゲン受容体を分解する化合物SNIPER (ER) を開発し, この化合物が乳がん細胞に速やかに細胞死を誘導する事を見出した (科学研究費補助金 (文部科学省))。
- 3) 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, 複数の化合物についてRasとの結合活性を評価した (科学研究費補助金 (文部科学省))。
- 4) プロテインノックダウン法を基盤とする創薬研究ではアンドロゲン受容体を分解するSNIPERを開発し, その構造活性相関を解析した (創薬基盤推進研究事業)。

2. 細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究

- 1) 細胞死阻害タンパク質の機能に関する研究では、細胞死阻害因子FLIPの変異によるタンパク質分解はユビキチン・プロテアソーム系を介しており、C末に付加されるペプチドがFLIPの不安定化配列(degron)として機能することを明らかにした(一般試験研究費)。
- 2) 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、小胞体ストレス時にApollonの発現を抑制することで発現が変化するアポトーシス関連タンパク質を発見した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 3) 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い、いくつかの候補化合物を得た(厚生労働科学研究費補助金)。

3. 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究

腸管出血性大腸菌の毒性発現機構と制御に関する研究では、志賀毒素によるアポトーシスには小胞輸送及びプロテアソーム活性が重要であることを明らかにした(一般試験研究費)。

4. 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バリエーションの発現を転写因子HNF4αが制御する機構を明らかにした(政策総業総合研究事業)。
- 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発現する細胞において、dsRNA刺激により機能ドメインの細胞内局在が変化することを明らかにした(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解析した(財公研)。

5. 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、インフラマソーム活性化を介したサイトカイン産生には、カーボンナノチューブの金属

不純物ではなく、針状の構造と大きさが重要な役割をもつことを明らかにした(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とサイトカイン産生の持続性との関係を解析した(一般試験研究費)。
- 3) 薬物による細胞コレステロール代謝の変動とカーボンナノチューブによる炎症応答との関係を明らかにした(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24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。

外国出張は、以下の通りである。手島部長は、ドイツフレゼニウス財団主催の5th International Fresenius Conferenceで、日本における食物中のアレルギー物質の閾値設定について講演を行うためドイツ・マインツ市に出張した(平成24年10月28日～11月1日)。近藤一成室長は、第19回国際フリーラジカル医学生物学会にて自然毒の細胞内影響に関する研究成果発表のために米国・サンディエゴに出張した(平成24年11月14日～18日)。安達玲子室長は国際フードプロテクション学会(IAFP)2012年学術大会でわが国のアレルギー物質を含む食品の表示制度に関する講演のため、米国・プロビデンスに出張した(平成24年7月22日～27日)。また、第126回AOACインターナショナル年会でわが国のアレルギー物質を含む食品の検査法に関する講演のため、米国・ラ

スベガスに出張した(平成24年9月30日~10月5日)。また、第52回米国毒性学会(SOT)で加水分解小麦タンパク質の経皮感作能に関する研究発表のため、米国・サンアントニオに出張した(平成25年3月11日~16日)。中村公亮研究員は第126回AOACインターナショナル年会で遺伝子組換えパパイアの検査法に関する研究成果発表のため、米国・ラスベガス(平成24年9月30日~10月5日)へ出張し、また栄養補強食品・機能性食品国際学会2012(平成24年12月2日~7日)でポリフェノールの自己免疫疾患予防効果及び遺伝子組換えコメの検査法に関する研究成果発表のため、米国・コナへ出張した。

業務成績

1. 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため、多機関による安全性未承認の遺伝子組換えパパイアYK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害虫抵抗性コメのスクリーニング法の開発、遺伝子組換えサケ検知法開発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スタック品種トウモロコシの概算定量法開発、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系統の妥当性確認試験、トウモロコシMON87460系統定性試験法開発を行った(消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課)。
4. 平成23年度に実施した即時型食物アレルギー全国調査に関する詳細な2次調査およびエリスリトール等の甘味料に対するアレルギーに関する全国調査、医師や患者向けの食物アレルギー関連資料の改訂を行った(消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課)。
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、継続して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(イチヨウ葉エキスの安全性に関する調査研究)のため、トランスジェニックマウスを用いた研究を病理部と行った(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. 保健医療科学院食品衛生管理コース(平成25年1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きのこ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25年2月)。

8. 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、低分子アレルゲンデータベースの検索システムの整備を行った(厚生労働科学研究費補助金)。b) 組換え植物のモデルとして、RNAi法により低アレルゲン化したコメ、およびアスタキサンチン発現レタス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を継続した。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い、外部4機関とのバリデーション試験も行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) 特異的IgE抗体を検出するRS-ATL8細胞を用いて卵、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継続し、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))。
- 3) 「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性

確保に関する研究」として、化粧品等に使用されている加水分解小麦の酸およびアルカリ加水分解方法によるアレルゲン性の変化を、免疫化学的手法および培養細胞を用いた手法、動物実験により検討した。また、ショットガンMS手法を用いて、小麦タンパク質の加水分解前と後での、回収される網羅的ペプチドの違いについて解析を行った。さらに、小麦加水分解物の医薬部外品としての規格についての検討に着手した（厚生労働科学研究費補助金）。また、「食物アレルゲンの物理的処理に伴う抗原性の変化の解析並びに高感度検出法の開発」として、小麦タンパク質の酸処理に伴う分子量等の物性の変化を解析した（科学研究費補助金（文部科学省））。

- 4) 「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、前年度に引き続き、動物モデルアッセイ系を用い、小麦タンパク質加水分解物の経皮感作能及びアナフィラキシー症状誘発のメカニズムに関する検討を行った。感作時の界面活性剤の効果の検討を行い、また、実際に小麦タンパク質加水分解物を含有する化粧品を対象として感作性並びに惹起能について検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 5) 「新規糖鎖リガンドを創製した間葉系幹細胞のホーミングコントロール」として、炎症性疾患の治療を指向した間葉系幹細胞の表面分子の糖鎖リガンドの創製に着手した（科学研究費補助金（文部科学省））。

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、酸化亜鉛、カルシウム等の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) 「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」（厚生労働科学研究費補助金）で、以下の研究を行った。(a)ヒヨコマメ内在性遺伝子検出法の開発を行った。(b)コメ内在性遺伝子に対するプライマー・プローブの比較検討を行った。(c)リアルタイムPCR法を用いたGM作物スクリーニング検査法の開発を行った。(d)バスマティ米へのGM米混入に関する実態調査を行った。
- 2) 種籾一粒中の内在性遺伝子プロモーター配列のゲ

ノム修飾変化のプロファイリングに成功し、遺伝子導入時の内在性遺伝子プロモーターのゲノム修飾変化を解析した（科学研究費補助金（文部科学省））。

- 3) 「非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究」（厚生労働科学研究費補助金）の一環で、非食用バイオテクノロジー応用植物・生物に関する開発の実用化の動向を調査し、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。また、リアルタイムPCRを利用して、鶏肉中からヒトエリスロポエチン遺伝子を検出する方法を確立した。
- 4) 「国内侵入のおそれがある生物学的ハザードのリスクに関する研究」（厚生労働科学研究費補助金）で、以下の研究を行った。(a)サルモネラ、リステリア菌に対するリスクの研究。(b)魚毒・巻貝毒のリスクに関する研究。(c)高等植物・きのこ毒のリスクに関する研究。(d)リスク情報収集、事例研究、リスクランキングを行った。

4. 健康食品の安全性に関する研究

「健康食品による健康被害防止のための研究」の一環として、イチヨウ葉、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）。

5. 食物中アレルギー物質に関する研究

イクラ等の食物アレルゲンに関する解析、現行のアレルギー物質を含む加工食品の検査法の改良、果実類の新規試験法開発等を行った（消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課）。

6. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成24年度放射線業務従事者83名（常時従事者65名）、取扱等業務従事者22名（ECD17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起因する、平成24年4月からの食品中放射能基準値に対応した検査法の普及に努め、流通食品のモニタリング事業等に参画した。その他、食品中の放射性物質の検査に係る信頼性の向上に資するため、市販放射能測定機器の調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

安全情報部

部長 春日文子

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24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行った。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補助業務等を行った。

海外出張は、春日部長が、中国アモイで開かれた国際食品微生物規格委員会の年次会議（平成24年10月21日～11月1日）に出席して食品微生物規格に関する講演ならびに情報収集を行った。天沼室長が、米国・ワシントンDCで開催されたファーマコビジランス・リスク管理対策2013（Drug Information Association主催、平成25年1月14日～16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。青木主任研究官が、第28回国際薬剤疫学会（スペイン・バルセロナ、平成24年8月23日～26日）に参加し情報収集と意見交換を行った。登田主任研究官が、スウェーデン・ストックホルムで開催された第48回欧州トキシコロジー学会（平成24年6月17～20日）に参加し、食品中の化学物質安全性評価に関する最新情報の収集と意見交換を行った。森田室長が、国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案検討会議（イタリア・ボローニャ、平成24年6月4～8日）に出席した。また、スウェーデン・ストックホルムで開催された第48回欧州トキシコロジー学会（平成24年6月17～20日）に参加し、*in silico*毒性評価法を含む化学物質安全性評価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。米国・ベルビューで開催された第43回米国環境変異原学会（平成24年9月8～12日）に出席し、コメント試験のバリデーション研究における試験物質の選択法について発表した。マレーシア・クアラルンプールで開催された第1回マレーシア毒性学会（平成24年10月2～3日）に参加し、化学物質のハザード評価における情報収集ならび専門家判断について発表した。中国・杭州で開催された第3回アジア環境変異原学会（平成24年10月23～26日）に参加し、コメント試験のバリデーション研究結果ならびに反復投与による多臓器小核試験バリデーション研究について報告した。

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およびEFSA、米国FDA、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA等）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

本邦で作成したパラコートおよびヨウ化メチルを含む29物質のICSC英語原案を最終化するとともに、34物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。

2) 国際的学術評価文書の翻訳

5件のEUリスク評価書（メタクリル酸、酸化プロピレン、ジブチルフタレート、トリクロロベンゼン、モノクロロ酢酸）および1件のNTP-CERHRモノグラフ（ビスフェノールA）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-アルコキシエタノール類、ヨウ素および無機ヨウ素類）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57冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は198タイトル（和雑誌：35、洋雑誌：163）、管理している単行本は13,972冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から161件の依頼を受け、外部へ552件を依頼した。

- 2) 図書情報検索サービス
電子ジャーナル及び有料Web情報検索ツール5件を前年に引き続き導入した。
- 3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集補助業務
国立医薬品食品衛生研究所報告(平成24年, 第130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657ページ)。国際的な医学雑誌からは, 妊婦での抗うつ薬使用に関連した新生児への副作用, 抗血小板薬の有効性低下や新規抗凝固薬の副作用に関する情報, 降圧薬に関連した腎不全, 骨折, 癌などのリスクに関する最新情報の提供を行った(一般試験研究費)。
- 2) 諸外国における医薬品リスク管理計画の実施状況に関する研究
欧州における新たなファーマコビジランス法の概要および実施状況や, 米国のREMSの現状に関する調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

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: 米国における生のインド産マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラアウトブレイク等)。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「ノロウイルス関連情報」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報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った。食中毒関連のメディア情報を収集し, 関係者に毎日配信するとともに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) 生食される獣畜・家きんの肉及び内蔵に係る危害分析に関する調査
牛, 豚, 鶏, 馬に関して各動物の肉および内蔵について人の健康に影響を及ぼす危害要因(微生物や寄生虫等)による我が国の汚染実態に関する論文ならびに諸外国の汚染実態に関する論文で有益と考えられるものの調査を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
 - 5) 国内侵入のおそれがある生物学的ハザードのリスクに関する研究
海外情報をもとに, 今後の我が国の輸入食品監視において優先的に注意を向けるべき高等植物及びキノコを特定した(厚生労働科学研究費補助金)。
 - 6) 震災に起因する食品中の放射性物質ならびに有害化学物質の実態に関する研究
震災によりリスクが変動した可能性のある化学物質を同定し, そのリスクを評価するために, 人々に提供されている情報や食生活の変化に関する調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
 - 7) 輸出国における農薬等の使用状況等調査
海外における残留農薬モニタリングに関するデータの収集と整理を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。
 - 8) 「穀類, 豆類及び野菜」及び「生あん」中のシアン化合物に係る健康影響等に関する調査研究
食品中のシアン化合物のリスク評価のための文献を収集した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。
- ### 3. 化学物質の安全性に関する研究
- 1) 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究
反復肝小核および胃腸管小核試験についての共同研究等により, 技術移転, 施設間差, 組織調製法などの基礎的検討を行い, 基本的プロトコールを作成

した。また、肝では27物質、胃腸管では6物質について、小核誘発性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

CGXデータベース（鎌田改変）における*in vitro*染色体異常試験（CA）陽性245物質および化審法既存化学物質におけるCA陽性124物質について、現行OECD, ICH S2(R1), 改訂予定OECDの各ガイドラインにおける試験最高濃度を適用した場合の感受性、特異性、陽性率等について評価した（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（N-(2-アミノエチル)-2-アミノエタノール, 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン, クロロ炭酸フェニルエステル, 2,3-ジメチルアニリン, ヒドロキシ酢酸, ピロカテロール, メタクロロフェノールおよびリン酸水素ビス（2-エチルヘキシル））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

25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、webサイトに掲載した。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

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・回避しようとするような知見を得ること、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。具体的

には、将来の市販後安全対策での利用に向けた医療情報データベースを用いる副作用検出や行政施策の効果検証に関する研究、医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索、検証および評価に関する研究、副作用発症機構の解明や発症予測系の確立に関する研究を主として行っている。

医薬品開発状況の悪化と共に、薬の輸入超過が問題となっている。本邦における医薬品開発のイノベーションおよびそのための環境整備は国の重要課題の一つであり、国立衛研の業務の一環として位置づけられる。当部としても、その強みを生かし、医薬品開発における革新的技術、特にバイオマーカーに関するレギュラトリーサイエンス研究の遂行が求められている。そのため平成24年度より厚生労働科学研究費を得て、血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究を、遺伝子細胞医薬部との共同研究として開始した。当部ではメタボローム技術を活用し、測定試料（血液・尿）中のバイオマーカー候補である内在性代謝物の採取・保管要件に関する検討、および非臨床安全性バイオマーカーのヒトへの外挿性の検討を通じ、試料採取条件および動物からヒトへの外挿性に関する血液・尿中バイオマーカーの評価要件案の策定を目指している。また革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業が開始され、当部も、ゲノム薬理学に関して東北大学大学院薬学研究科と、がんに関する個別化医療に関して名古屋市立大学大学院薬学研究科と、それぞれ共同研究および人事交流を開始した。東北大学より児玉進特任助教が、名古屋市立大学より田島陽子特任助教が、それぞれ当部に常勤で派遣されると共に、当部の職員が東北大学、名古屋市立大学の客員教員となり、授業や研究打ち合わせを行っている。これらの業務を通じ、バイオマーカーやゲノム薬理学に関するレギュラトリーサイエンス研究の推進と普及に努めている。

人事面では、平成24年12月1日付けで、米国・国立環境健康研究所より齋藤光亮博士を迎えた。同研究員は、第二室に配属された。平成25年3月31日付けで黒瀬光一第三室長が退官し、東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科の教授に栄転した。ミレニアムゲノムプロジェクトを始めとする多くの成果を挙げられ、当部に多大なる貢献をされたことに感謝したい。

海外出張は以下の通りである。前川京子第二室長は、第19回ミクロソームと薬物酸化に関する国際シンポジウム及び第12回欧州国際薬物動態学会合同会議に出席するため、オランダに出張した（平成24年6月）。齋藤嘉朗部長は、第53回国際脂質生化学会での発表のため、カナダに出張した（平成24年9月）。佐井君江第一室長は、米国薬学会での発表（平成24年10月）及び日米欧医薬品

規制調和国際会議に参加のため（平成24年11月）、米国に出張した。黒瀬光一室長、鹿庭なほ子研究員は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬食品局安全対策課の山本剛係長とスペイン及び英国に出張した（平成24年11月）。齋藤嘉朗部長及び前川京子第二室長は、医薬品開発段階における肝臓の安全性評価の実践的ワークショップに出席するため、米国に出張した（平成24年11月）。鹿庭なほ子研究員は、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25年1月－2月）。齋藤嘉朗部長及び前川京子第二室長は、医薬品による肝障害の検出および評価に関する会議に出席するため、米国に出張した（平成25年3月）。齊藤公亮研究員は、米国臨床薬理学会大会に出席するため、米国に出張した（平成25年3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」等の改正について協議を行った。さらに、開発段階におけるBA/BEの評価に関して討議を行い、第13回医薬品品質フォーラムシンポジウムを開催してその成果を公表した。

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）

共同研究機関である浜松医大の医療情報データベースを利用し、臨床上問題となっているヘパリン起因性血小板減少症を対象とした副作用検出アルゴリズムを構築し、発症頻度や発症のリスク因子を同定した。また、浜松医大、東京大、香川大、九州大との共同研究として、オセルタミビル10代原則使用制限及びクロピドグレルとオメプラゾールの併用注意の事例に関し、これら行政施策の臨床現場における効果につき評価・確認した。

b) 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）

神戸大学医学部附属病院の医療情報データを用いて、スタチン起因性横紋筋融解症の検出アルゴリズムを最終化し、カルテ調査等の結果を対照に評価して、その有用性を確認した。また、市販の研究用医療情報データを用いて、複数の医療機関におけるヘパリン起因性血小板減少症のヘパリンの種類別発症頻度や発症関連因子等を明らかにした。

c) 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人種差の検討（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、重篤な副作用について統合的な研究を進めているスペイン国内のネットワークのコーディネータで、重篤副作用の症例を多く集積しているカルロス・ハヤ病院アレルギーセンターのM. Blanca教授を尋ね、研究体制や研究方法の調査を行うと共に、イギリスのリバプール大学のMunir Pirmohamed教授の研究チームを尋ねて、重篤副作用症例の集積方法及び重篤副作用の発症メカニズムの研究について調査を行った。また、バイオマーカーに関する人種差について文献情報の更新を行った。

d) 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）

ブリッジング試験を実施した医薬品の承認申請資料の調査から、日中韓における薬力学上の民族差の有無について可能性を検討した。また、国際共同治験を実施した医薬品や新薬等に関する製薬企業を対象としたアンケート調査を実施し、日中韓における臨床試験の状況を明らかにした。

e) 国際的整合性を踏まえた医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究（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）

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）で議論されている「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」について調査し、国際的な医薬品安全性情報の交換を可能とする医薬品辞書構築に必要な実装ガイド案の作成、ならびに国内導入における課題について整理した。

f) 医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイダンス作成のための研究（厚労科研費・特別研究事業）

薬物相互作用に関する現行ガイダンスは策定され

てから10年以上が経過し、最新の科学的知見が盛り込まれておらず、効率的な医薬品開発や承認審査、薬物相互作用を踏まえた医薬品の適正使用のために改訂が望まれる。そのため、国内外の関連ガイダンスとの整合性を確保し、科学的にも最先端の薬物相互作用ガイダンスの素案を、約3ヶ月という極めて短時間で作成した。当部は、事務局を担当した。

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 {ステイブンス・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24年度は新たに、種々の薬物を原因とする症例を対象に、250万SNPを搭載したマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子多型解析を開始した。てんかん薬に関しては、4カ所の候補ゲノム領域を特定した。

b) 患者支援に基づくSJS/TEN後遺症の発症予防と治療法の確立に関する研究 (厚労科研費・難治性疾患克服研究事業)

SJS/TENは後遺症として、重い眼障害や呼吸器障害が残ることがあり、患者会が結成されている。遺伝子マーカーの探索研究に、SJS患者会の会員を症例登録する方法について検討した。また、国立衛研で集積したSJS/TENの症例を対象に、後遺症を引き起こす元となる急性期における眼障害や呼吸器傷害の合併症が生じやすい原因薬物について検討を行い、セフェム系抗生物質及び解熱鎮痛剤誘因性SJS/TENでは、急性期重篤眼症状の発生率がその他の原因薬剤よりも有意に高いことを明らかにした。さらに、発症に関与するHLA遺伝子タイプを予備的に探索し、数種の薬物誘因性SJS/TENに関し、強い関連があるHLAタイプを見いだした。

c) 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, 他)

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、薬物性間質性肺疾患に関してゲノム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累計125症例、横紋筋融解症では累計101症例、薬物性間質性肺疾患では累計78症例を

収集した。さらに250万SNPを搭載したマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子多型解析を行い、薬物性肝障害および横紋筋融解症に関連する遺伝子多型・HLAタイプの候補を見いだした。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。

d) 多層的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・先駆的医薬品等研究発掘支援事業)

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。今年度は非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスの肝臓組織を用いて、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。肺がん、てんかん、小児白血病、アレルギー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。またトランスクリプトームデータ、プロテオームデータを用いた多層的オミックス解析を行い、創薬標的・診断マーカー候補の絞り込みを行った。

e) 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)

ゲムシタピンの解毒代謝酵素シチジンデアミナーゼの活性と喫煙習慣との関連を検討するために、ゲムシタピ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。ゲムシタピ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。オキサリプラチンの有効性・副作用情報と遺伝子多型との相関解析を行い、グルタチオン転移酵素等の多型と知覚性神経障害や血液毒性等の発現との関連を明らかにした。さらに、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。

f) 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・地球規模保健課題推進研究事業)

日本、中国、韓国の東アジア3ヶ国間における薬力学的な民族差の重要要因として、機能変化を有する2種の抗体受容体の多型及び5種のヒト白血球抗原のハプロタイプを対象に、主として東アジア(日

中韓)におけるアレルギー頻度を調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。一部のヒト白血球抗原で、特に日中間での民族差が認められた。

- g) 血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究(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)

国内外における血液・尿中バイオマーカーの開発動向調査を行った。また食事制限下の健常人を対象に、血液中の内在性代謝物の濃度に関する血漿と血清間の差、男女差、年齢差、さらに凍結融解の影響を網羅的に明らかにした。一部の代謝物のレベルがマトリックスの影響を受けることが明らかになり、バイオマーカー探索において、早期にマトリックスを統一すべきであることが示された。また親水性代謝物に関しては血清が、脂質分子種に関しては血漿が、その測定に適していることが示唆された。さらに一部の代謝物では、性別や年齢によりレベルが大きく異なることから、探索したバイオマーカーが、これらに該当する場合には、探索の際に注意を要することが示唆された。

- h) ゲノム薬理学の利用による安全・効率的な臨床試験を行うためのレギュラトリーサイエンス研究(東北大学)(厚生労働省・革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)

アカデミア発の革新的医薬品(PAI-1阻害剤)の臨床試験を安全、効率的に行うためにゲノム薬理学を応用するレギュラトリーサイエンス研究である。PAI-1阻害剤の標的分子であるPAI-1遺伝子の一塩基多型を調査すると共に、候補化合物の動態に関与するトランスポーター分子種の同定等を開始した。

- i) がんの個別化医療実現のための、分子標的薬に関するレギュラトリーサイエンス研究(名古屋市立大学)(厚生労働省・革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)

血液がんに対する分子標的薬を対象に解析し、個別化医療に関するレギュラトリーサイエンス研究を行う。まずボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法をうけた骨髄腫患者の有効性バイオマーカー探索のための患者試料(血清、骨髄液、末梢血リンパ球)を用いるメタボローム測定系の基本的検討を行った。また尿に関し、脂質メタボロームの抽出系・測定系を開発した。

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・政策創薬マッチング研究事

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を行っている。新たに9物質について試験を行い、7物質が陽性判定となった。

- b) ヒトiPS細胞による安全性評価系の開発(厚労科研費・政策創薬マッチング研究事業)

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細胞から腸管上皮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細胞から腸管上皮細胞への分化に伴い、発現が変動する遺伝子を数種同定し、これらが分化指標となり得ることが示唆された。

- c) 遺伝子多型のタイピング系の開発(厚労科研費・政策創薬マッチング研究事業)

日本人におけるカルバマゼピン誘発性のSJS/TEN発症に関連するHLA-A*31:01と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(一般試験研究費)

ORM1とORM2遺伝子の発現・誘導の違いに関わる遠位の調節領域について詳細な解析を行い、発現様式の違いを示唆する結果を得た。

- 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)

CYP2C9タンパクの大量発現系・精製系を確立し、タンパク結晶化の条件検討及び内在性基質を用いた活性測定を行った。

- 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)

重症薬疹の発症機序を解明するため、特定のHLA分子群とカルバマゼピンとの相互作用親和性に関する研究を継続した。

- 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遺伝子の詳細な多型解析を行い、さらに連鎖不平衡解析、ハプロタイプ解析を行った。

- 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に、生体内タンパク質との共有結合体(アダクト)生成実験を行った。その結果、アロプリノールアダクト蛋白と考えられる結合体が認められ、ハプテン仮説の成立が示唆された。

i) 代謝活性化を考慮した医薬品の*in vitro*アレルギー性試験法の開発(文部科学省・科学研究費)

THP-1細胞を用いて、医薬品に対する簡便な*in vitro*アレルギー性試験法を確立することを目的に、アレルギー性マーカーとなり得るT細胞補助刺激分子CD86、接着分子CD54の遺伝子発現制御領域をクローニングし、その転写プロモーター領域を用いて、感作性物質により応答性を示すレポーターアッセイ系を構築した。

j) 逆方向多層オミックス解析による手足症候群の発症機序の解明と予測系の開発(文部科学省・科学研究費)

ソラフェニブ投与患者のゲノムDNAおよび血漿を収集すると共に、遺伝子多型解析およびメタボローム解析等を開始した。

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)

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開発を継続した。

b) 所内基盤ネットワークシステムの維持管理

平成23年度に構築した、国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム(NIHS-NET)の維持管理を行った。NIHS-NETが接続している学術情報ネットワーク(SINET)の接続ノードが廃止されるため、接続ノードの切り替えを行った。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確立する目的で、周産期授乳婦に投与される

機会の多い薬物について、母乳への分泌を含む母体と新生児における薬物動態の検討を継続した。降圧剤エナラプリルについて、7人の授乳婦と超未熟児2例を含む7例の新生児に関し、原薬および活性代謝物エナラプリラットの血漿中及び母乳中の濃度を測定した。母子における薬物の摂取量の相対比を表すRIDの推定値が5%を上回る例があり、エナラプリルの授乳婦における安全性についてはさらに検討する必要があると判断された。

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9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。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(2,3-ジエチルピラジン)、既存添加物(マスチック、ブドウ果皮抽出物、ブドウ種子抽出物、オゾケライト、キダチアロエ抽出物、ダンマル樹脂、ニガキ抽出物、メチルチオアデノシン、セサモリン)および指定添加物(デヒドロ酢酸ナトリウム、食用赤色106号、グリチルリチン酸二ナトリウム、チアミンラウリル硫酸塩)の評価が行われた。消除品目をのぞく品目については、引き続き報告書の作成が進んでいる。

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、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、引き続き安全センターの専門家が協力して進められている。

生活化学物質関連では、平成15年4月より行われている経済・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価は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。今年度より、シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会にも主体的に参画している。

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、平成22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・調査にかかる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

平成25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17、主任研究官17、研究員5(再任用を含む)、動物飼育長1(再任用)に客員研究員15名を合わせると61名である。加えて、協力・流動研究員13、研究生・実習生19および技術・事務補助員28名の他、15名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢136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16室体制となっていたが、今年度において変異遺伝部の1室減が回復した。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、昨年度より、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している。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算によ

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、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお、センター長は米国ボストンで開催された第31回米国毒性病理学会(6/25~29)米国サンディエゴで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH, 11/11~17)および米国サンアントニオで開催された米国トキシコロジー学会(3/10~15)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性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24年7月1日付けで大竹史明博士を主任研究官として第1室に迎えた。平成24年5月14日付けにて、五十嵐勝秀主任研究官が第3室長に昇任した。

業務関連での海外出張では、菅野純毒性部長が、ナノデバイスプロジェクト・ナノセーフティ年次会議(EC)(4月25日~26日、デンマーク・コペンハーゲン)への

招聘, 2012年レギュラトリーサイエンスグローバルサミット (5月9日~11日, 中国・杭州) への招聘と研究成果の発表, OECD/EDTAのトキシコゲノミクスの試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合 (6月7日~8日) にメンバーとして出席, 第8回開発途上国毒性会議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 (9月8日~12日, タイ・バンコク), 第7回チュラポーン王女殿下国際学術会議 (11月29日~12月3日タイ・バンコク) への招聘基調講演, 米国国立環境健康科学研究所ビスフェノールA会合 (1月28日~30日) への参加, 第52回米国毒性学会 (3月11日~14日, 米国・サンアントニオ) において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 (高橋祐次主任研究官同行).

平林容子第二室長は, 第41回国際実験血液学会 (8月22日~28日, オランダ・アムステルダム), 第54回米国血液学会学術年会 (12月6日~11日, 米国・アトランタ), 第52回米国毒性学会 (3月9日~16日, 米国・サンアントニオ) 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構築と, その迅速化, 高精度化を進めることを目的として, 平成24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) を開始した. 9年間の先行研究の成果を基に, 本研究では新たに設計した反復暴露実験を行い, 反復暴露毒性の分子毒性機序の解明と, その応用による毒性予測評価システムの拡充を進め, 既存化学物質の毒性評価・予測の試行を一部において開始した. また, 「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) を継続し, 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予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に発展させ, 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24年度はキシレンについて, 室

内濃度指針値を参考に決定した極低濃度にて, 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, 平成23年度に実施したホルムアルデヒド吸入暴露の場合と同様に, 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, 6品目 (インドール, パントテン酸ナトリウム, L-リシンLグルタミン酸塩, ポリアクリル酸ナトリウム, L-システイン塩酸塩, 5'-ウリジル酸二ナトリウム) 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

毒・劇物指定調査のための毒性試験

2化学物質 (メフェドロン, プロモ酢酸エチル) について, 有害情報の調査及び試験方法の検討を行った (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, 確立, 及び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対応を含む国際的な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. 厚生労働省を含む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。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。

さらに、内分泌かく乱化学物質に関する研究については、各国において政策遂行上の観点から検討作業が進められており、その中でBPAの健康や環境への影響をいかに評価していくかが、重点的に検討されている。国立環境健康研究所（NIEHS）ビスフェノールA（BPA）に関する会合に出席し、BPAの安全性に関する最新の研究成果に関する情報収集及び意見交換、それらの扱いに関する討議を我が国における今後の施策並びに研究に反映していくことは必要不可欠な事項であり、分子メカニズムに裏打ちされた恒常性維持機構に影響を与える毒性の予測性の向上をもって今後の厚生労働省の事業にも貢献するものとする。

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毒性量をもとに、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査察を行い、同時にOECD査察官によるGLP適合査察プログラム現地評価に対応した。

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て、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。

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構築を目標に実施した9年間の先行研究に引き続き、平成24年度から、「化学物質の有害性評価

手法の迅速化、高度化に関する研究－網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為にインフォマティクス技術開発－」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した。これは、先行研究に於いて構築した、①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と、②これらデータベース群の大量データから毒性ネットワークに関わる生物学的に有意な情報を効率的に抽出するインフォマティクス技術、を拡張し、単回暴露だけでなく、反復暴露の安全性評価にも対応できるトキシコゲノミクスに基づいた網羅的毒性予測評価システムの実用化に向けた研究を行うものである。特に反復毒性に於ける過渡反応（毎回の投与の度の変化）と基線反応（回を重ねるに連れて発現値の基線が徐々に移動する変化）を分解し、反復毒性成立機序の解析を可能とする新型の反復暴露実験を考案し、平成24年度には四塩化炭素による反復毒性機序の解析を行った。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、胎児マウスの網羅的トランスクリプトームデータについて、遺伝子発現の経時変化を疑似的に波長分布解析によるネットワーク抽出を試行し、新たな解析アルゴリズム構築の為に基礎情報を得た。毒性インフォマティクス研究としては、TGPデータ統合・解析のためのソフトウェア、Percellomeトキシコゲノミクスデータベースを利用しての一般データの絶対量推定ソフトウェア、などの開発を行った。加えて、マイクロアレイ実験において最終サンプル中のcRNA濃度により、プローブとターゲット間の結合離脱特性が変化する可能性が見いだされたため、結合離脱特性に変化を与える要因の検討をNTTデータ・日本テラデータと共同実施した。

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24年度は「紫色401号」（アリズロールパープル）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イスカー (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、MWCNT原末に含まれる凝集塊を除去した上で高度に分散する独自の方法 (Taquann法、特許出願済) を開発し、全身暴露装置へ適用するための量産体制を整えた。Taquann処理MWCNT検体を気相に分散させ全身暴露吸入を行う暴露装置 (カートリッジ直噴式) を独自に開発し、雄p53+/-マウスに反復全身暴露吸入を行い、観察期間1年の試験を開始した。並行して、MWCNTの組織負荷量を「繊維数」と「サイズ」により直接的に把握し測定する方法を確立し、経時的な肺内沈着量の測定を開始した (厚生労働科学研究費補助金)。「ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究」では、Taquann処理MWCNTをp53+/-マウスに腹腔内投与し、経時的に採血を行ってMeshothelin測定を実施するとともに、中皮腫発がんまでの組織変化との関連性を観察する実験を行った。中皮腫の初発時期及び初期病理組織像は、これまで当毒性部で行ったMWCNT原末を検体とした実験結果と良く一致した。一方、中皮腫による死亡率と投与量の関係をKaplan-Meier法により比較した結果、単離繊維成分が多いTaquann処理検体は、原末よりも中皮腫誘発能が高いことを示す成績が得られた。この結果は、繊維一本が中皮腫を誘発する確率が等しいこと、散在性の繊維を貪食したマクロファージによる所謂frustrated phagocytosisに相当する非肉芽腫性の局所性遷延性慢性炎症巣が重要であるという仮説を支持すると考えられた。(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

行政対応に耐えうる実用性を備えた毒性オミクスシステムの構築を目的として、当毒性部で得られた毒性オミクス情報を元に、網羅性、定量性、再現性、互換性の向上に必要な基本的精度管理研究、毒性評価に必須なITシステムの開発研究を継続した。またPercellomeデータベース公開用WebAPIの新規開発を行い、ライフサイエンス研究用ソフトウェアの国際共通プラットフォームGaruda Platformに対応した。

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年度の四塩化炭素とトルエン、平成23年度のディートとベルメトリンに引き続き、平成24年度はフタル酸 (DEHP) とビスフェノールA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、複合暴露影響の分子機序を解析した。

6) 検証型エピジェネティック毒性研究実現のための特異的DNAメチル基導入技術の開発 (文科省科研費挑戦的萌芽研究)

化学物質のエピゲノム作用により遅発毒性が生じる「エピジェネティック毒性」研究を進展させるため、エピゲノムを配列特異的に操作する技術の確立を目指し、「ゲノム上の任意の配列に対し特異的にDNAメチル基を導入する技術」の開発を開始した。平成24年度は、GFAP遺伝子プロモーターに結合する人工タンパク質の設計とその発現ベクターの作製を行った。

2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

1) 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。

- (3) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で、マウス胎児脳細胞を分離・初代培養（ニューロスフェア培養）して得られる神経幹細胞を対象とした解析を、細胞増殖、RNAiによる特異的遺伝子発現抑制、分化マーカー発現定量等を用い継続実施した。グルココルチコイド受容体の胎生14日由来胎児神経幹細胞における機能を解析した。その結果、グルコ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。また、グルココルチコイドはLIFなど他の生理的因子によるGFAP誘導を顕著に促進する作用も有することが分かった。
- (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。また、ネオニコチノイド類に属するイミダクロプリドについての解析も始めた。
- (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。その結果、プレパルス驚愕反応抑制試験における成績不良を見出した。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) 愛媛大学今井祐記博士との共同研究に於いて、

先に破骨細胞のエストロゲン応答解明の一環として網羅的遺伝子発現解析（Percellome解析）を行い、Fasリガンドが誘導されアポトーシスに陥るという新たな作用機序の発見に寄与したことを受け、骨芽細胞及び骨細胞に対しPercellome解析を実施した。

- (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い、ES細胞に導入、解析を開始した。また、当該遺伝子の機能解析のため、ノックアウトマウス作製を開始した。
- (9) アリルヒドロカーボン受容体（AhR）の分子機能を解析するため、脂溶性リガンドを用い、遺伝子発現解析及び蛋白質機能解析を実施した。また、これら受容体調節機構の一つであるユビキチン系について、基盤となる分子作用機構の解析を行った。

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。また、体節全体が後方化するMesp2ノックアウトマウスと前方化するRipply1/2ダブルノックアウトマウスの脊椎骨形成過程を軟骨、椎間板、関節、硬節などのマーカーを用いて解析した結果、体節の前後極性は、椎間板/椎体のパターン形成には必須ではないことが明らかになった。
- (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肢芽について、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、胚肢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。平成24年度は、候補となる転写因子結合配列を見だし、この候補シグナルネットワークの機能を修飾する化学物質を併用した、奇形誘発実験の用量設定実験を検討中である。

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。特にビスフェノールAのマウス胎生期~幼若期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) 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造血幹細胞動態制御と加齢影響に関する研究 (科学研究費補助金 (日本学術振興会) 基盤研究C)

(1) 造血幹細胞動態制御と加齢影響: 生理機構と病的障害機構の二面性をもつ活性酸素の、造血の調節機構における役割に着目して、以下の各項を中心に逐次検討を進めている。即ち、i) 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、ii) 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、iii) 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。

(2) 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: 未分化な造血幹・前駆細胞レベルでのアリルヒドロカーボン受容体 (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、AhRの造血における生理的機能に焦点をあてて研究を進めている。(1)造血幹細胞分画における酸化ストレス: 2',7'-dichlorofluorescein diacetate の蛍光強度を細胞内の活性酸素種 (ROS) 量の指標として野生型と比較すると、AhRKOマウスの造血幹細胞分画では蛍光強度が強いことが明らかとなった。これは、AhRKOマウスではAhRシグナル制御下にあるsuperoxide dismutaseやthioredoxinの発現が野生型に比べて半減することを既に明らかとしており、そこから想定されていた結果ではあるが、AhRKOマウスの寿命の短縮とも符合する結果として興味深い。(2)AhRKOマウスの造血前駆細胞動態: 持続的なBrdUrdの投与実験から、造血前駆細胞のBrdUrdの取り込み分画は8週齢から1.5年齢にわたり一定に保たれることが分かっている。一方、AhRKOのそれは野生型より高値をとるが、その後増加を続けることはなく、90日間一定の値をとり続けた。(1)の結果とあわせると、AhRKOでは野生型よりも酸化ストレスが強く、結果として、細胞死の亢進とこれを補う反応性増殖とが拮抗しつつ一定のバランスで維持されていることが示唆される。

(3) 化学物質や放射線による細胞障害機構に関する網羅的遺伝子発現解析: 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を確立するための解析を進めている。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、遺伝子改変などの実験条件による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。

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24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24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iPS分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化」(指定研究、研究代表者：関野祐子部長)、「ヒトiPS細胞を用いた有用な医薬品等創出のための基盤技術開発研究」(指定研究、研究代表者：川端健二、研究分担関野祐子部長)、「違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」(研究代表者：花尻瑠理、研究分担関野祐子部長)、政策創薬総合研究事業(ヒューマンサイエンス振興財団)「創薬支援に有用なヒト肝in vitro/in silico代謝・輸送予測モデルの提案と薬物動態評価における実証」(研究代表者：石田誠一第三室長)、文部科学省科学研究費補助金「変異型Kv3.3チャネルが引き起こす、小脳失調症のメカニズム解明」(研究代表者：入江智彦主任研究官)、厚生労働科学研究費補助金「新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究」(研究分担者：小島肇新規試験法評価室長)、厚生労働科学研究費補助金「多色発光細胞を

用いたhigh-throughput免疫毒性評価試験法の開発」(研究分担者：小島肇新規試験法評価室長)である。また、平成24年度で終了した研究課題は、内閣府食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「食品中化学物質への胎生～新生期暴露が情緒社会性におよぼす影響評価手法の開発」(研究代表者：佐藤薫第一室長)、文部科学省科学研究費補助金「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」(研究代表者：佐藤薫第一室長)、先端医療開発特区「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築」(研究代表者：石田誠一第三室長)、厚生労働科学研究費補助金「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」(研究代表者：宇佐見誠第四室長)、厚生労働科学研究「国際協調を重視した化粧品・医薬部外品における安全性試験法の再評価に関する研究」(代表研究者：小島肇新規試験法評価室長)である。

人事面では、大久保聡子研究員(第一室)が退職した(平成24年12月31日付け、第一室)。それにともない大久保研究員の休職期間の代替研究員であった最上由香里博士が退職し、継続して非常勤職員として採用された(平成25年1月1日付け、第一室)。その他の職員の異動であるが、部長室において吉沢幸枝が派遣職員(秘書)として勤務した。派遣職員(技術職員)であった佐々木佐和子が6月に退職した。大西知子が6月より研究補助として勤務した。研究技官として干川和枝修士(10月3日付け、第一室)が採用された。研究生として東京医科歯科大学大学院医学系研究科博士課程二年Li Min氏を受け入れた。実習生として北里大学薬学部学生、會田陽康氏、高瀬将弘氏、長谷川陽祐氏、横浜国立大学工学部学生八代龍氏、成田和人氏を受け入れた。実習生であった東京理科大学薬学部4年生の原宏士朗氏(平成24年2月より入所)、横浜国立大学八代龍氏は卒業に伴い退所した。成田氏は、大学院進学後、研究生を継続する。平成23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、東京医科歯科大学非常勤講師の岩浪直子博士を迎え入れた。

関野部長は、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た。関連学会において引き続き、日本生理学会の常任幹事ならびに男女共同参画委員長と将来計画委員を担当している。その他、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監事を担当している。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たが、平成24年10月7日に第10回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム開催をもって任期を満了した。行政協力としては、関野部長は人事院の国家公務員採用I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、科学技術振興機構総括実施型研究における研究領域の選定及び研究総括の指定に係る調査委員として研究総括の選定に携わった。また、日本学術振興会科学研究費委員会委員として、科学研究費申請の審査に携わった。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」では広報委員として広報活動を行った。男女共同参画学協会連絡会運営委員長が10月7日に終了した後も、内閣府男女共同参画推進連携会議・議員を継続し、国際的に連携した女性のエンパワーメント促進チームに参加した。内閣府男女共同参画推進連携会議・議員は3月31日を持って、任期を満了した。佐藤薫第一室長は日本神経化学会国際対応委員の任期を満了した。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。入江主任研究官は、群馬大学医学部非常勤講師を委嘱された。また、小島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た。平成24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、米国Health and Environmental Science Institute (HESI)の医薬品の心血管系安全性薬理試験法に関するテクニカルコミッティーのサブコミッティーメンバーとなった。また、HESIの緊急課題であるTranslational Biomarkers of Neurotoxicityのサブコミッティーメンバーとなった。石田第三室長が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、遺伝毒性試験コメットアッセイ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(化粧品の国際規制会議)及びICATM(代替試験法協力国際会議)の動物実験代替法バリデーション専門家として国際組織に協力した。この一環として、ICATM調整会議を平成25年2月に東京で開催した。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)の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HESIのワークショップon Pluripotent Stem Cells: Applications for Cardiovascular Risk Assessmentの“Stem cell-derived cardiomyocytes as models of cardiac pathobiology and toxicity”に招待された(米国、ボストン、3月18日-19日)。石田第三室長がHESIワークショップに参加し、ヒト幹細胞から分化した肝細胞の分化誘導肝毒性試験への応用に関する発表と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24回ナショナルコーディネーター会合(パリ、フランス、4月24日-27日)、米国ICCVAM-SACATM会議およびICATM調整会議(リサーチトライアングル、ノースカロライナ州、米国、9月4日-6日)、OECD形質転換試験専門家会議(パリ、フランス、9月24日)、OECDコメットアッセイ専門家会議(パリ、フランス、9月25日-27日および3月19日-21日)、ESAC第37回会議(イスプラ、イタリア、11月6日-7日)に参加した。簾内研究官はECVAM主催のCYP誘導試験法の国際バリデーション会議に参加した。

学会等のための海外出張としては、関野部長が北米神経化学学会(SfN;ニューオリンズ、米国、10月13日-17日)に参加し、ヒトiPS細胞由来の分化神経について情報を収集した。佐藤第一室長がFENSミーティング(バルセロナ、スペイン、7月14日-18日)においてエストロゲン受容体への影響を持たずにグリア型グルタミン酸トランスポーターを阻害するタモキシフェン類縁物質の開発について発表し、SfN2012(ニューオリンズ、米国、10月13日-17日)において初期炎症時パロキセチンがミクログリアのグルタミン酸放出を抑制することによりアストロサイトのグルタミン酸トランスポーターの変調を抑制することを発表した。小島新規試験法評価室長はin vitro生物学国際会議(ベレビュ、ワシントン州、米国、6月3日-7日)に参加し、シンポジウム:発癌性試験代替法の行政的な受入れの座長を務めるとともに、形質転換試験におけるOECD活動について発表した。欧州毒性学会(ストックホルム、スウェーデン、6月17日-20日)に参加し、反復経口投与毒性試験の代替に関する日本の新研究プロジェクトについて発表した。レストピラワクチン力価試験の非動物試験に関する国際ワ

ークショップ（エイムス，アイオワ，米国，9月20日）に参加し，座長を務めた．第1回米国細胞およびコンピューショナル毒性学会（ベセズダ，メリーランド州，米国，9月21日）に参加し，今後の化学物質管理政策のための日本の新プロジェクト“ARCH-Tox”：有害性評価および試験法を国際的に導くin vitroおよびin vivo法の研究開発，受精鶏卵試験の国際ワークショップ（ベルリン，ドイツ，10月29日-30日）に参加し，日本におけるバリデーション研究の歴史的背景について発表した．第52回米国毒性学会（サンアントニオ，テキサス州，米国，3月10日-14日）に参加し，ヒト角膜モデル；Lab-Cyte CORNEA-MODEL24の眼刺激性試験代替法における共同研究等について発表した．簾内研究官は，第19回ミクロソーム・薬物酸化学会および第12回ヨーロッパ国際薬物代謝学会（ノールトウェイク アーン・ゼー，オランダ，6月16日-21日）に参加し薬物動態関連の最新の研究動向について情報収集を行った．第52回米国毒性学会（サンアントニオ，テキサス州，米国，3月10日-14日）に参加し，ヒト肝細胞を利用した薬物代謝能の年齢依存性な特性について発表した

関野部長は，厚生労働省科学研究費補助金のキックオフミーティングとして公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた有効性・安全性評価試験法へのロードマップ」（平成24年5月11日，前橋）をオーガナイズし，「分化心筋細胞の安全性薬理試験への応用」と「ヒトiPS由来分化細胞の創薬実用化のためのロードマップ」について講演した．また，厚生労働省科学研究費補助金研究成果発表のための公開シンポジウム「ヒトiPS細胞由来分化細胞の実用化」（平成25年2月）をオーガナイズし，「ヒトiPS細胞由来分化細胞の安全性薬理試験への応用可能性」について講演した．他の国内学会においては，第39回日本毒性学会学術年会（仙台，平成24年7月）で「ヒトiPS細胞由来心筋とニューロンを用いた非臨床試験法の開発」についてシンポジストとして講演した，また第90回日本生理学会大会（平成25年3月）においては男女共同参画委員会主催のシンポジウムを開催し，「性差の科学的理解と男女共同参画」について講演した．佐藤第一室長が，公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた有効性・安全性評価試験法へのロードマップ」において，「iPS細胞由来ニューロンの薬理学的プロファイリング」について講演した．さらに，スーパー特区フォーラムin大阪（平成25年1月9日）において「ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた毒性評価実現に向けた取り組み」を講演した．日本薬学会第133回年会（平成25年3月27日-30日）において年会シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築—現状と課題そして期待—」をオーガナイズし，「ヒトiPS細胞由来神経細胞

を用いた毒性評価系の可能性」を発表した．諫田第二室長は第2回レギュラトリーサイエンス学会で「薬物性心毒性への新たなアプローチ」をオーガナイズし，「ヒトiPS細胞を用いた心毒性評価の現状と課題」を発表した．日本薬学会第133回年会シンポジウムにおいて「ヒトiPS細胞の心毒性試験への応用」を発表した．第86回日本薬理学会においてシンポジウム「幹細胞制御における受容体の役割」をオーガナイズし，「癌幹細胞の受容体を標的とした治療戦略」を発表した．第127回日本薬理学会関東部会シンポジウムにおいて「癌幹細胞を標的とする薬剤の可能性」の講演を行った，石田第三室長が，公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた有効性・安全性評価試験法へのロードマップ」で「分化誘導肝細胞を用いたヒト特異的有害反応の評価」について講演した．第29回医用高分子研究会講座で「医薬品開発における動物細胞利用の現状と将来」について講演を行い，細胞アッセイ研究会主催シンポジウム「細胞アッセイ技術の現状と将来」のオーガナイザーを務めた．また，日本動物実験代替法学会第25回大会で「コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを用いたADMET解析に有用な培養システム」をオーガナイズし，発表した．日本薬学会第133回年会においてシンポジウム「創薬支援に有用なヒト肝薬物動態予測のためのin vitro/in silicoシステムの開発：産官学の取り組みの最前線」をオーガナイズし，講演した．小島新規試験法評価室長は，日本実験動物科学・技術九州2012，特別ワークショップ「3Rs：人道的な実験技術の原理」にて，第39回日本トキシコロジー学会学術年会シンポジウム「in vitro毒性試験法の探索毒性試験への展開」にて，日本動物実験代替法学会ワークショップ「皮膚感作性試験の有害性転機経路」にて，大阪大学三次元生体組織構築公開シンポジウムにて，第16回コロイド・界面技術者フォーラムにて，東京農業大学シンポジウム「化粧品学のスズメ」にて，日本動物実験代替法学会第25回大会シンポジウム「コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを用いたADMET解析に有用な培養システム」，および「25周年記念講演」，日本学術会議薬学委員会シンポジウム「iPS細胞研究の創薬への応用」，日本薬学会第133回年会シンポジウム「カイコを用いた新規医薬品と評価システムの開発」にて発表した．簾内研究官は，日本動物実験代替法学会25回大会においてSIRC-CVS試験を用いた眼刺激性評価代替法の国際バリデーション研究Phase II結果について，また同学会シンポジウムにおいて「化粧品原料評価のための眼刺激性試験代替法の動向」について発表した．

学会賞等としては，諫田第二室長は第3回メタロミクス研究フォーラムにおいて若手研究者奨励賞を受賞した（平成24年8月31日）．

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、200 nm以上に凝集したカーボンナノチューブがミクログリア毒性を持ち、それ以下のサイズでは毒性を持たないことを明らかにした。
- 2) 創薬支援に有用なヒト肝in vitro/in silico代謝・輸送予測モデルの提案と薬物動態評価における実証研究において、HepaRG細胞をモデル細胞として、肝細胞三次元培養系による肝実質細胞の機能変化と幹細胞等から分化誘導された肝実質細胞の標準化指標の候補たる遺伝子をゲノムメチル化と遺伝子発現から絞り込んだ。
- 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、影響検出のためのバイオマーカー候補FGFR1, PDGFalphaを見いだした。酢酸鉛、サリチル酸がオリゴデンドロサイト新生に負の影響を持つことを明らかとした。第二室は、有機スズ化合物、鉛、銅による毒性評価の指標としてヒト未分化細胞におけるミトコンドリアの酸素消費量の低下を明らかにした。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、メタボローム解析による比較解析を行うとともに、胎児肝細胞へ薬物暴露試験を実施した。第四室は、ラット神経堤細胞の遊走実験系を用いて、種々の発生毒性物質の神経堤細胞の遊走に及ぼす影響を調べた。

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、食品中化学物質への胎生～新生期曝露の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。この候補遺伝子群を行動試験とより相関の高い群に絞り込んだ。
- 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、グリア型L-Gluトランスポーターの機能を調節する生理活性物質としてDHAを見いだした。
- 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。また、小脳スライスにおいてプルキンエ細胞に投射するグルタミン酸性の興奮性シナプス伝達に対するカンナビノイド類の作用を電気生理学的に解析した。

- 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、パロキセチンがP2X4受容体を介してミクログリア活性化を抑制し、それに伴いグルタミン酸放出も抑制することを明らかにした。
- 5) 小脳変性症を引き起こす変異型遺伝子が、神経細胞に与える影響の解明において、変異型カリウムチャンネル遺伝子をマウス小脳初代培養に発現させると、神経細胞死が惹起される事を見いだした。

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、ヒトiPS細胞由来神経系細胞応用のための毒性評価系の最適化、ヒトiPS細胞由来神経系細胞調達および分化誘導神経細胞の機能解析を行った。第二室はヒトiPS細胞由来心筋細胞を成熟化させる方法を開発した。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再現性を検討した。三次元培養に供する分化誘導ヘパトサイトの入手経路を検討した。また、研究班全体として製薬協等とin vitro毒性評価系のガイドライン案作成のための情報交換を行った。
- 2) 7月よりヒトiPS細胞を用いた有用な医薬品等創出のための基盤技術開発研究として、ヒトiPS細胞由来血管内皮細胞および神経細胞を用いたin vitro血液脳関門モデルの開発および脳内移行性を包括した神経毒性評価系の構築を開始した。既存のin vitro血液脳関門モデルにミクログリアを添加することによりモデルの改良に成功した。別途、In vitro神経細胞毒性評価に資するパラメーター（アクチン細胞骨格の集積等）を設定した。
- 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、ヒトiPS細胞由来神経細胞標本のシナプス機能の成熟度は由来となるiPS細胞株によってばらつきが大きいことを明らかとした。標本が十分なシナプス機能成熟に達しているかを判定する標準プロトコルを確立した。第二室は、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた心毒性評価系の標準プロトコルを作成した。諫田第二室長が、第4回日本安全性薬理研究会学術年会の技術討論会において意見交換を行った。第三室は、肝毒性の評価項目に関する検討を行うとともに、市販のiPS細胞由来肝細胞の評価に着手した。また、肝毒性に関するデータベースと化合物ライブラリーに関しての情報収集にあたった。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究において、in vitro 光毒性試験活性酸素種試験 (ROSアッセイ) について欧米の専門家の協力を得て、第三者評価を実施した。
- 2) 国際協調を重視した化粧品・医薬部外品における安全性試験法の再評価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) 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究として、遺伝毒性試験法コメットアッセイおよび形質転換試験Bhas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第三者評価を実施した。
- 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、皮膚感作性試験代替法、眼刺激性試験代替法、皮膚刺激性試験代替法を行政に提案した。
- 5) 多色発光細胞を用いたhigh-throughput免疫毒性評価試験法の開発として、免疫毒性データベースに必要な案件を調査した。
- 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による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

- 1) 血液脳関門における化学物質透過性の種差に関する研究として、インビトロ脳血液関門モデルの有用性について検討を開始した。
- 2) 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学的研究

- 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、レチノイン酸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、癌幹細胞におけるCHIPプロモーターはメチル化が亢進していることを明らかにした。
- 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、エストロゲンあるいはニコチン刺激により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膜チャンパー上で培養したHepG2細胞の薬剤暴露に対する毒性発現の評価を検討し、液相-気相界面培養すると細胞がより健全な状態に保たれていることを明らかとした。

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、マウス扁桃体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中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、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、ヒトiPS細胞を用いた有用な医薬品等創出のための基盤技術開発研究について医薬基盤研究所幹細胞制御プロジェクト川端健二プロジェクトリーダーと、グリア細胞の脳神経系発達における機能についてコロンビア大学神経病理部ジェームズ E. ゴールドマン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、有機化学部栗原正明部長と、ヒト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、化学物質による毒性評価系について広島大学大学院医歯薬学総合研究科古武弥一郎准教授、横浜国立大学工学部板垣宏教授、有機化学部栗原正明部長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。入江主任研究官は、神経変性疾患を引き起こすイオンチャネル病に関する研究に関して群馬大学大学院医学研究科平井宏和教授と共同研究を行っている。小島新規試験法評価室長は、東京農業大学客員教授として、化粧品安全性について共同研究、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、横浜国立大学板垣宏教授と感作性試験代替法の共同開発を行っている。

8. 論文発表 38件
学会発表 109件

病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

概 要

病理部では、病理組織学的解析を基盤とし、顕微鏡を用いた組織形態学的解析および局在を考慮した分子生物学的解析を手法とした安全性評価に係る研究を実施している。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モデルに関する研究、発がん・遺伝子損傷機序に関する研究ならびに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24年4月1日付けで石井雄二研究員、高橋美和研究員および高須伸二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スイス・ジュネーブで開催された第76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24年6月5日～14日)。吉田緑第二室長はイタリア・ローマにて農薬および作物残留に関するFAO/WHO合同会議(JMPR)2012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、定期的な再評価等計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24年9月11日～20日)。小川久美子部長は米国・サンディエゴで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議(ICHサンディエゴ会議)に出席し、ヒト医薬品のげっ歯類を用いたがん原性試験(S1)の改訂に関する会議に参加した(平成24年11月12日～15日)。

また、吉田緑第二室長および井上薫主任研究官は米国・ボストンで開催された第31回米国毒性病理学会(平成24年6月23日～28日)に、石井雄二主任研究官はスペイン・セビリアで開催された第22回国際生化学分子生物学会(平成24年9月4日～9日)に、曹永晩第三室長は韓国・原州市で開催された韓国毒性病理学会2012(平成24年11月8日～9日)に参加し、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、曹永晩第三室長、井上薫主任研究官、豊田武士主任研究官、石井雄二主任研究官および高須伸二主任研究官は米国・サンアントニオで行われた第52回米国毒性学会(平成25年3月10日～14日)に参加し、発表および情報収集を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 食品中成分から生成される化学物質のリスク管理対策に関する研究

5-Hydroxymethyl-2-furfuralを4週間投与した雌性*gpt delta*マウスの肝臓において、*gpt* assayおよび*Spi* assayを実施した結果、いずれにおいても遺伝子突然変異頻度の上昇はみられなかった（一般試験研究費）。

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

セミカルバジドのラット・経口慢性毒性・発がん性併合試験については、発がん性試験の標本作製および病理組織学的検索を進めた（食品等試験検査費）。クエン酸鉄、ビタミンA脂肪酸エステルおよび高度さらし粉のラット・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）。硫酸アルミニウムカリウムのラット・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）。

2) 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

ヘテロサイクリックアミンMeIQxと動物用医薬品のフルメキンを併用投与した*gpt delta*マウス肝臓において、マイクロアレイ解析で変動が認められた遺伝子群についてリアルタイムPCR法によりmRNAの定量解析を実施した結果、炎症ならびに細胞周期促進に関する遺伝子群の発現増加、MeIQxの排泄に関する遺伝子群の低下が認められ、*in vivo*変異原性の増強との関連性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta*マウスにKBrO₃とNTAを併用投与した腎臓の*in vivo*変異原性および酸化的DNA損傷を解析した結果、8-OHdGレベルにおいてNTA併用投与の影響は認められなかったのに対し、KBrO₃による点突然変異頻度および欠失変異頻度の上昇はNTA投与により増強されることが明らかになった（厚生労働科学研究費補助金）。また、Nrf2経路活性化が知られているスルフォラファン（SFN）のフランおよびDEN誘発GST-P陽性細胞巢の形成に対する修飾作用を検討した結果、DEN投与後にSFNを投与した群では、GST-P陽性細胞巢の数および面積ともに対照群に比較して有意に増加し、フラン投与後にSFNを投与した群のGST-P陽性細胞巢の数および面積は変化が認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 食品添加物の安全性に関する研究

ピペロニルブトキシドおよびポリブテンのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験を実施した（食品等試験検査費）。ラットを用いたDL-酒石酸水素カリウムの90日間反復投与毒性試験について、動物実験を終了した（食品等試験検査費）。イチヨウ葉エキスをB6C3F₁ *gpt delta*マウスに13週間投与し、動物実験を終了した（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食品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年間投与した結果、*nrf2*欠損マウスにおけるピペロニルブトキサイド誘発結節性肝細胞過形成内の肝細胞腺腫の発生率は野生型に比して有意に高かった（一般試験研究費）。

2) 畜水産食品における動物用医薬品等の安全性確保に関する研究

ニトロフラントイン（NFT）投与*gpt delta*ラット腎臓における*in vivo*変異原性と酸化ストレスの関連性を検索した結果、NFTの変異原性と酸化ストレスの関与が明らかとなった。NFTを*p53*欠損*gpt delta*マウスに投与し、腎臓の*in vivo*変異原性を検索した結果、遺伝子型での差異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・生殖機能へ及ぼす影響の機序解明と指標に関する研究

ラットにおいて遅発影響量の17 α -ethynylestradiol（EE）の新生児期曝露により子宮内膜癌および前腫瘍性病変が増加傾向を示したことから、子宮がん促進作用も遅発影響の長期指標であると考えられた。遅発影響発現量のエストロゲン新生児期曝露ラットの視床下部前方のキスペプチンニューロン遺伝子が低下していたことから、遅発影響に視床下部前方のキスペプチンの変動が関与している可能性が示唆された。エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響の誘発は、estrogen receptor（ER）alphaを介した経路であることが確認され、ER betaの関与は認められなかった（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、トリアゾール系およびフィブラート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。また、イチヨウ葉エキスのマウス肝発がん機序におけるCARの関与と*in vivo*遺伝毒性について検討する動物実験を開始した（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
ラットを用いた卵巣および黄体を標的とする卵巣毒性の発現メカニズムのうち、ビペロニルプトキシドはエストロゲン低下とエストロゲン拮抗作用を介して卵巣発育に影響を及ぼす可能性が示唆された(一般試験研究費).
 - 6) ナノマテリアルの*in vitro*評価系構築に向けた基礎研究
各種ナノマテリアルに曝露した培養細胞の電顕標本観察条件を検討した結果、至適曝露濃度と細胞回収条件が確認できた(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) 新たな危害要因の予測や新しい健康影響評価手法に関する研究
3-MCPDとその脂肪酸エステル(パルミチン酸ジエステル、オレイン酸ジエステルおよび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、腎臓に対する*in vivo*変異原性を解析した結果、いずれも陰性であった。同様に、グリシドールとその脂肪酸エステル(リノール酸およびオレイン酸エステル)を4週間投与した*gpt delta*ラットを用いて肝臓ならびに大脳における*gpt* assayを行った結果、脂肪酸エステル類は陰性である一方、グリシドールは肝臓に対し遺伝毒性を有する可能性が示唆された。また、各々の脂肪酸エステルを経口投与したラットにおいて、その加水分解産物が血清中に検出されることが明らかとなった(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類および3-MCPD脂肪酸エステル類の飲水あるいは強制経口投与によるラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を終了し、病理組織学的検索を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費).
 - 9) ナノ食品の安全性確保に関する研究
天然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終了し、病理組織学的検索を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費).
 - 10) グリシドールおよび3-MCPDの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、3-MCPDおよび3-MCPD脂肪酸エステルによる乳腺発がん修飾作用は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金).
 - 11) アブラナ科植物由来成分の食道発がん修飾作用に関する研究
アブラナ科野菜に含まれる4-methylthiobutyl isothiocyanate (MTBITC)の食道発がん修飾作用について、ラット食道がんモデルを用いた検討を開始した(一般試験研究費(京都府庁助成金)).
 - 12) 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
化学物質リスク評価における類似化合物のカテゴリー化による毒性評価、特に農薬の化学構造に共通な毒性について公表データを基に解析を開始した(厚生労働科学研究費補助金).
 - 13) ハイリスクグループにおける評価に関する研究
化学物質のリスク評価において、基礎疾患を有するケースを想定した場合の不確実係数の妥当性を評価するため、高脂血症モデルラットを用いて、アセトアミノフェンの13週間反復経口投与毒性試験を行い、病理組織学的検索を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費).
- #### 4. 真菌由来の生理活性物質に関する研究
- 1) 食品中カビ毒(オクラトキシンA)に係る試験検査
*p53*欠損マウスおよび野生型マウスにオクラトキシンAを4週間投与し、cDNAマイクロアレイ法により腎臓の網羅的遺伝子解析を実施した結果、野生型と比較して*p53*欠損マウスにおいてDNA修復、細胞周期、アポトーシス制御に関連する遺伝子群の変動が顕著に認められた。オクラトキシンAを4週間投与した*gpt delta*ラットの腎髄質外帯について、欠失変異のスペクトラム解析を実施した結果、主に1000塩基対以上の比較的大きな欠失変異が認められた。シトリニンを*gpt delta*ラットに4週間投与し、腎臓における*in vivo*変異原性試験およびコメットアッセイ、ならびに骨髄小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった(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) 酸化的ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究
KBrO₃を投与した*Nrf2*欠損マウス小腸の病理組織学的検索の結果、KBrO₃投与*Nrf2*欠損マウスにおいて小腸腫瘍の発生が認められた。一方、野生型マウスでは腫瘍の発生は認められなかった。また、腎

8-OHdGレベルはKBrO₃投与により*Nrf2*欠損マウスにおいて野生型マウスよりも上昇することを明らかにした(一般試験研究費)。KBrO₃を*gpt delta*ラットに9週間投与し、腎皮質および髄質外帯部における*in vivo*変異原性試験を実施した結果、腎皮質においてのみ、レポーター遺伝子変異頻度の増加が認められた。変異スペクトラム解析の結果、主に一塩基の欠失・挿入が認められた(一般試験研究費)。

2) DNAアダクトーム解析を応用した*in vivo*遺伝子傷害性・変異原性試験の確立

DNAアダクトーム解析の条件検討を行い解析システムを構築した。さまざまな濃度のエストラゴールおよびルビアジンを投与したラット肝臓および腎臓を用いてアダクトーム解析を行い検出感度および精度を確認した(科学研究費補助金(文部科学省))。

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ダンス作成に関する研究

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の設定を公表データからシミュレーションし、設定のためのガイダンスを作成した(食品健康影響評価技術研究委託費)。

4) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発

ラット膀胱発がんモデルを用いて、DNA損傷関連因子を指標とした病理組織学的検索を行い、遺伝毒性発がん物質早期検出マーカーの候補因子を見出した(厚生労働科学研究費補助金)。

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

雄性F344ラットおよび雄性*gpt delta*ラットのそれぞれ50/75例について病理組織学的検索を終了した結果、副腎におけるpheochromocytomaの発生率が*gpt delta*ラットにおいて有意に上昇していた(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検索を行った(一般試験研究費)。

2) 総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

F344 *gpt delta*ラットおよびその野生型ラットにエストラゴールを3, 30および300 mg/kg/dayの用量で4週間投与し、体重、臓器重量、血液学的検査、血清生化学検査、病理組織学的検索およびDNA付加体測定を行った結果、いずれの検索項目においても遺伝子型間で差は認められなかった(政策創薬総合研究事業)。

3) 網羅的DNA損傷解析と*in vivo*変異原性の包括的

試験法に関する研究

*gpt delta*ラットにIQ, サフロールおよびアリザリンを4週間混餌投与し、肝臓および腎臓における*in vivo*変異原性の検索とDNAアダクトーム解析を実施し、*in vivo*変異原性包括試験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) 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法の開発に関する研究

2-メチルフランを1.2, 6.0, 30 mg/kgの用量で*gpt delta*ラットに13週間強制経口投与した結果、一般毒性評価では雌雄6.0 mg/kg以上で主に肝・胆道系パラメーターの変動、肝・腎重量の増加、貧血傾向が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。条件検討試験により標準プロトコルを確立し、既知の発がん物質を用いて妥当性検証試験を行った結果、本試験法の妥当性を支持する結果が得られた。イニシエーター物質diethylnitrosamineの投与時間設定試験を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。

5) 胃がんバイオマーカーとしての血清TFF3の起源の検討

新規胃がんバイオマーカーである血清TFF3の起源を検討するための動物実験を終了し、病理組織学的検索を開始した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

6) *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DEHP投与試験を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費)。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、10, 1.0および0.1 ppmのDENをそれぞれ13週間飲水投与した結果、体重、臓器重量、血液学的検査および血清生化学的検査において、*gpt delta*および野生型ラットともに毒性学的意義のある変化は認められなかった(食品健康影響評価技術研究委託費)。F344 *gpt delta*ラットにおけるDENとMeIQxの*in vivo*変異原性と誘発病変内遺伝子変異を比較するための動物実験を終了した。DENとMeIQxの*in vivo*変異原性を検討し、両化合物の変異スペクトラムを明らかにした(食品健康影響評価技術研究委託費)。

7) 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*マウスに高脂肪食摂取を13および26週間与え、肝臓、腎臓および大腸における*in vivo*変異原性を検討した結果、有意な変化は認められなかった

(一般試験研究費)。

8) 腎尿細管の分化による機能変遷に関する研究

再生尿細管における遺伝子解析の結果、再生尿細管の初期像は再吸収・代謝といった機能分化度が著しく低く、末期像では正常レベルには達しないものの初期像より機能的分化度は高いことが示された(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

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、我々の生活環境中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、10月1日付けで新たに第三室が設置された。第三室の所掌業務は「業務関連物質の変異原性及び遺伝毒性に関する動物個体を用いる遺伝毒性評価試験及びこれらに関する研究をつかさどる」であり、この新体制により名実ともに部の所掌業務を遂行できる。研究業務としてはこれまでに引き続き、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に取り組んだ。

人事面では、平成24年4月1日付けで本間正充第一室長が変異遺伝部長に就任した。これに伴い、山田雅己第二室長は4月16日付けで第一室長に異動した。また、本研究所衛生微生物部の杉山圭一主任研究官が6月11日付

けで変異遺伝部第二室長に異動・昇格した。7月1日付けで山本瑞穂が非常勤職員(事務補助員)として採用された。10月1日付けで増村健一主任研究官が新設された変異遺伝部第三室の室長に異動・昇格した。非常勤職員(研究助手)の豊田尚美博士は9月30日付けで退職し、10月1日より公益社団法人日本食品衛生学会のリサーチレジデントとして採用された。平成25年3月26日付けで清水雅富博士(東京医療保健大学)を引き続き協力研究員として受け入れた。豊田尚美博士は平成25年3月31日にリサーチレジデントを離職した。短期海外出張として、本間部長は4月22日から29日まで米国・ワシントンDCに出張し、健康環境科学研究所(HESI)会議に出席した。6月18日から23日までエストニアに出張し、タリンで開催された第15回環境・健康科学における構造活性相関国際ワークショップに参加し、ブルガリア・ブルガス大学との共同研究の成果を発表した。6月26日から30日まで中国に出張し、四川大学・華西衛生学院および、北京・中国食品薬品検定研究院で研究打ち合わせと講演を行った。7月10日から21日まで英国に出張し、ラーサ社との構造活性相関に関する研究打ち合わせ(リーズ)、英国環境変異原学会参加・発表(スウォンジー)、OECDガイドライン専門家会議出席(マックルズフィールド)を行った。8月26日から29日まで中国に出張し、上海で開催された2012年遺伝毒性国際ワークショップに参加し、遺伝毒性不純物に関する招待講演を行った。9月23日から30日までフランス・パリに出張し、OECDテストガイドライン遺伝毒性専門家会議に出席した。10月24日から27日まで中国に出張し、杭州で開催された第3回アジア環境変異原学会に参加し、招待講演を行った。11月10日から17日まで米国に出張し、カリフォルニア大学での研究打ち合わせ(ロスアンゼルス)、日米EU医薬品規制調和国際会議(サンディエゴ)に出席をした。平成25年2月20日から24日までフランス・パリに出張し、第11回ナノ材料作業部会会議、およびナノ遺伝毒性専門家会議に出席した。3月3日から8日までカナダに出張し、バンフで開催されたキーストーンシンポジウム「DNA複製と組換え」に参加し、ポスター発表を行った。山田室長は平成24年7月9日から21日までブルガリアと英国に出張し、構造活性相関に関する研究打合せ(ブルガス)、英国環境変異原学会でのポスター発表(スウォンジー)、OECDガイドライン専門家会議出席(マックルズフィールド)を行った。9月23日から30日までフランス・パリに出張し、OECDテストガイドライン遺伝毒性専門家会議に出席した。10月23日から27日まで中国に出張し、第3回アジア環境変異原学会大会でポスター発表を行った。増村主任研究官は平成24年9月15日から22日までポーランドに出張し、ワルシャワで開催され

た第42回欧州環境変異原学会に参加し、ポスター発表を行った。増村室長は10月23日から27日まで中国に出張し、杭州で開催された第3回アジア環境変異原学会に参加し、ポスター発表を行った。安井主任研究官は平成25年2月10日から2月16日まで米国・ベンチュラで開催された哺乳類のDNA修復に関するゴードン研究会議に参加し、ポスター発表を行った。堀端主任研究官は平成24年9月7日から9月14日まで米国に出張し、ベルビューで開催された第43回米国環境変異原学会で、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)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)遺伝毒性メカニズムの研究としては、まず、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、キサンチン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。キサンチンは、ゲノム内でもG:C→A:Tトランジション突然変異(20.5%)を主に引き起こすことが明らかになった。また、慢性炎症の発がんに関与すると予想されるプロモ化DNA付加体3種類(8-プロモグアニン、5-プロモシトシン、5-プロモウラシル)について、同様の実験系を用いて検討した。その結果、8-プロモグアニンは塩基欠失(1.1%)、5-プロモシトシンはシトシン(0.3%)と誤塩基対形成、5-プロモウラシルはアデニン(32.2%)と塩基対形成した。5-プロモシトシン部位では、塩基変異がほとんど起きないが、もし脱アミノ化されると5-プロモウラシルに変換されるため、その部位の変異頻度が高くなることが示唆された。また、変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構を調べるため、大腸菌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4種類を全部、もしくはそのうちの3種類、もしくは1種類だけを欠損させた株での自然突然変異を調べた。(2)遺伝毒性評価系、特にハザード検出への適用を検討するため、化学物質に曝露した細菌のゲノム全体の配列を次世代シーケンサーで解析し、エームス試験と比較した。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、製薬会社4社とともに実施した。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、遺伝毒性試験としての検出感度および組織特異性を、*Pig-a*アッセイとトランスジェニックアッセイとの間で比較した。加えて、*Pig-a*アッセイを用いて放射線低線量長期間暴露による遺伝毒性を評価し、比較的高線量暴露下において、成熟マウスと比較した場合、幼弱マウスでは比較的高い感受性を示すことを明ら

かにした。さらに、同アッセイをヒトに応用し、健常ドナー検体および化学療法を受けるヒト検体を用いた解析を実施した。その結果、一部の化学療法を受けるヒト検体では高い*PIG-A*変異体頻度が見られることを明らかにした。*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。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*遺伝毒性試験系を用い、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。染色体と動原体を蛍光タンパク質で可視化したヒト乳癌細胞MDA-435を用いて、カーボンナノチューブを含む培地で共焦点ライブセルイメージングによるタイムラプス解析を行った。その結果、カーボンナノチューブ濃度25.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の時に、二核細胞を発生させる異常な細胞分裂が10%の頻度で観察された。分裂後期以降において、収縮環内にカーボンナノチューブ繊維が残留することがあるため、サイトキネシス障害が起き、結果的に二核細胞を形成させることが分かった。(4)定量的構造活性相関(QSAR)やカテゴリーアプローチによる遺伝毒性予測の向上を目指し、遺伝毒性試験データベース構築を行った。エームス試験を中心に8,000以上の化学物質データを収集した。また、染色体異常試験、*in vivo*小核試験に関しては試験結果の見直し、肝臓で代謝、体内動態等を考慮することによって予測精度を向上させた。また、日本独自の香料の安全性評価にQSARが利用できるか検討するため、簡易エームス試験を実施して、予測ソフトによる予測を検証した。3年間に簡易エームス試験を実施した126物質についてまとめた。

第二室では(1)分子育種した酵母によるエビ変異原検出システムの構築に関する研究、(2)エームス試験による過酸化脂質の変異原性の予備試験を行った。また、エームス試験株の国内および海外への分与も例年と同様に実施した。(1)酵母を宿主に、ヒトDNAメチル化酵素の発現系の構築を開始した。(2)食品内に含まれる過酸化脂質の内因性遺伝毒性物質としてのリスク評価を、エームス試験により検討するために必要なデータを収集・解析し、好適な評価系の構築準備を進めた。

第三室では(1)個体の加齢に伴う突然変異の蓄積に関する研究、(2)トランスジェニックラットを用いた遺伝毒性・反復投与毒性試験法の開発に関する研究、(3)損傷乗り越えDNAポリメラーゼの遺伝的改変による変異誘発機構に関する研究、(4)トランスジェニック突然変異試験のデータベース作成を行った。(1)雄*gpt delta*マウスの肝臓において加齢に伴い点突然変異頻度の有意な増加がみられたが、変異スペクトルは週齢にかかわらず似た特徴を示し、加齢に特徴的な変異タイプは認められなかった。

精巢では変異頻度の有意な増加が認められず、加齢の影響には臓器特異性がみられた。DNAポリメラーゼ κ (Polk) 変異を導入したマウスの自然突然変異の特徴を野生型と比較した。Polk変異マウスの肝臓における自然突然変異はPolk野生型よりも高い変異頻度を示し、Polk変異マウスが突然変異高感受性であることが示唆された。(2)*gpt delta*ラットの自然突然変異に関する基礎データを得るため、104週齢のF344系統*gpt delta*ラット組織における自然突然変異頻度の測定を行った。肝臓において、19週齢と比較して104週齢で点突然変異頻度は約3倍に増加した。SD, F344, Wistar Hannover系*gpt delta*ラットを用いて自然突然変異の系統差の検討を開始した。(3)損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ ζ を遺伝的に改変したノックインマウスの作成を進めた。作出した変異マウス候補のgenotypingを行った結果、高感受性KB172は変異個体が得られたが、低感受性KB173は変異個体が得られず、致死性である可能性が示唆された。(4)トランスジェニック齧歯類遺伝子突然変異試験(TG試験)の報告がある118の発がん性物質、22の非発がん物質について、発がん標的臓器、TG試験判定、文献等の情報をデータベースに追加し、変異原性と発がん性の相関について検討した。

上記の研究以外に、部長を中心として(1)新規遺伝毒性試験法の国際的ガイドライン化に関する研究、(2)医薬品の品質、安全性確保のための国際調和に係わる研究、(3)化粧品原料の安全性確認に係わる研究を実施した。(1)*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。*In vitro*コメット試験は他の*in vitro*遺伝毒性試験と比較し、必ずしも感度が高い方法ではないことが明らかになった。プロトコールの整備も含め、その有効性を実証する必要がある。(2)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、国際的協議を経て、国際ガイドラインを策定した。(3)化粧品原料であるハイドロキノン(HQ)について、トランスジェニックマウスを用いて評価した結果、HQは*in vivo*で遺伝子突然変異誘発性を示さないものと判定された。

研究業績

1. 安全性評価手法の新機軸：統合型毒性試験

トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験と一般毒性試験を統合した試験法について基礎データ取得した。民間を中心に*Pig-a*試験法のバリデーション研究を進めた。*in vitro*試験法のキット化、及び遺伝毒性メカニズムに基づく代替法の開発等に取り組み一定の結果を得た。*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。Polkに変異を導入したマウスの自然突然変

異の特徴を野生型と比較し、突然変異高感受性を確認した(HS財団受託研究費・政策創薬マッチング研究事業)。

2. 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

2010年11月から開始された遺伝毒性不純物に関するガイドライン(ICH-M7 guideline)は、2012年11月のサンディエゴ会議でStep2(ドラフト策定)に至った(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)。

3. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

*In vitro*コメッ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。*In vitro*コメット試験は他の*in vitro*遺伝毒性試験と比較し、必ずしも感度が高い方法ではないことが明らかになった。プロトコールの整備も含め、その有効性を実証する必要がある。(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

4. 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 を遺伝的に改変したマウスES細胞を用いてトランスジェニックマウスを作成し、候補マウスの遺伝子型の判定を行った(文部科学省科学研究費)。

5. ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究

カーボンナノチューブの形状およびサイズに依存した染色体倍数性および異数性の誘発性を検討した。染色体の倍数化は比較的長いロッド状の構造を持つカーボンナノチューブが核の分裂を阻害することにより誘発されることが明らかになった(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

6. 化学物質のヒト健康リスク評価における(定量的)構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

(定量的)構造活性相関やカテゴリーアプローチによる遺伝毒性予測の向上を目指し、遺伝毒性試験データベース構築を行った。エームス試験を中心に8000以上の化学物質データを収集した。また、染色体異常試験、*in vivo*小核試験に関しては試験結果の見直し、肝臓で代謝、体内動態等を考慮することによって予測精度を向上させた(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事

業).

総合評価研究室

室 長 広 瀬 明 彦

7. 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

日本独自の香料でSARのソフト3種類のうち一つでも陽性だった43物質について、簡易エームス試験を実施し、結果を照合した。3年間に簡易エームス試験を実施した126物質について、TiMeSでの予測性も検討した（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

8. 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にキサンチンDNA付加体を導入して、遺伝子変異誘発頻度とスペクトラムを調べた（文部科学省科学研究費）。

9. 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系統*gpt delta*ラットの自然突然変異頻度および加齢の影響を検討し、肝臓において点突然変異の加齢による蓄積を認めた（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託）。

10. 食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法に関する研究

遺伝毒性試験データをヒト発がんリスク評価に利用するために、遺伝毒性閾値の検討、*in vivo*遺伝毒性試験データの定量化、遺伝毒性と発がん性との量的相関性を検討した。トランスジェニック齧歯類遺伝子突然変異試験（TG試験）の情報を遺伝毒性データベースに追加し、発がん性との相関について検討した（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

11. 化粧品の自主的配合原料の安全性確認に必要とされるリスク評価情報の収集に関する研究

化粧品原料であるHQの*in vivo*遺伝毒性を、トランスジェニックマウスを用いて評価した結果、HQは肝臓、胃での遺伝子突然変異誘発性を示さないものと判定された（厚生労働科学研究費・特別研究事業）。

12. 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染色体異常試験19件、トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験2件、計21試験を実施した（食品等試験検査費）。

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、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（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等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化学物質共同評価プログラムにおける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、化学物質共同評価会議で討議している。平成24年10月に開催された第3回化学物質共同評価会議では、日本政府として4-Isopropylaniline (CAS: 99-88-7) および 3a,4,7,7a-Tetrahydroindene (CAS: 3048-65-5) の計2物質の初期評価文書と、Disperse Yellow-42 (CAS: 5124-25-4) および 2-Ethylhexyl vinyl ether (CAS: 103-44-6) の計2物質の選択的初期評価文書と、物質カテゴリー：Dimethylaniline (CAS: 87-59-2, 95-68-1, 95-78-3, 87-62-7, 95-64-7, 108-69-0) に関する初期評価文書を提出し、いずれも合意された。平成25年4月に開催された第4回化学物質共同評価会議では、日本政府としてMethyl laurate (CAS: 111-82-0) および 4,4'-Sulfonyldiphenol (CAS: 80-09-1) の計2物質の初期評価文書と、2,6-Di-tert-butyl-4-ethylphenol (CAS: 4130-42-1) および 7-Amino-4-hydroxy-2-naphthalenesulphonic acid (CAS: 87-02-5) の計2物質の選択的初期評価文書を提出し合意された。

OECD化学物質共同評価プログラム（前・高生産量化学物質点検プログラム）に提出した評価文書の概要及び

会議の内容については学術誌に公表した(化学生物総合管理, 8, 28-36, 2012; 8, 37-46, 2012; 8, 47-53, 2012; 8, 54-60, 2012; 8, 166-172, 2012; 8, 173-233, 2012).

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24年度は計259の新規化学物質についての評価作業を行った。

3. 既存化学物質の安全性評価業務

厚生労働省では、OECDの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、試験を実施する候補物質の選定を行い、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24年度は16物質についての反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験、2物質についての簡易生殖試験の試験計画書の確認及び試験報告書のレビュー作業を行った。

4. 化審法の評価作業支援業務

新規化学物質の評価作業支援のため、化審法新規化学物質データベースに化学構造データを入力するとともに、平成24年度は、367物質(583構造)について構造活性相関システムによる変異原性の予測計算を行い、調査会資料を作成した。

5. その他(各種調査会等)

平成24年度は、WHOの水質と健康合同専門家会議および化学混合物のリスク評価と管理会議、OECDの第10回及び11回工業用ナノ材料作業部会の全体会議及びスポンサーシッププログラム会議、内分泌かく乱物質の試験・評価プログラム(EDTA)タスクフォースにおける第10回非動物試験検証管理グループ(VMG-NA)会議及び日米EU医薬品規制調和国際会議のQ3D(金属不純物)専門家作業部会会議に出席し討議に加わった。国内では、医薬品及び医療機器GLP評価委員会、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、官民連携既

存化学物質安全性情報収集・発信プログラム検討委員会、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、農薬専門調査会)、環境省中央環境審議会環境保健部会環境基準健康項目専門委員会、経済産業省化審法リスク評価におけるQSAR等の活用検討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プログラムの検証を行い、問題点の洗い出しを行っている。さら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24年度は、下記3つの研究を行った。

- (1) 化学物質のヒト健康リスク評価における(定量的)構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

化審法既存点検により反復投与毒性試験が実施された化合物について、部分構造プロファイリングを行い、各構造を含む物質群の無毒性量の分布により毒性の強い化合物に共通して含まれる部分構造を抽出した。また、肝毒性評価のためにこれまでに開発したRapid Prototypesアラートについて、文献情報や各種データベース等の調査を行い、不適切なアラートの削除と正式な毒性アラートの作成を行った[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への新規データ追加のため既存化学物質点検事業により実施された反復投与毒性試験や反復投与生殖毒性併合試験のうち新たに公開された試験の毒性影響評価の進め方について検討を行った[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

新規化学物質の審査の補助とするため、平成24年度は、367物質(583構造)について構造活性相関システムによる変異原性の予測計算を行い、調査会の資料を作成した[医薬品審査等業務庁費]。

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、米国EPAやEFSAで行われた農薬の複合リスク評価手法を調査し、整理した。さらに、水道水を介したヒト健康への影響が懸念されているパーフルオロカルボン酸及びスルホン酸類の毒性や体内動態に関する最新情報を収集し、整理した [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その開発が進められているが、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。「ナノクレイの食品・食品容器としての使用状況調査研究」では、昨年度に引き続き、容器や食品、農薬等に対するナノクレイの使用状況を調査した [厚生労働科学研究費補助金]。また、「ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究」では、様々な多層カーボンナノチューブを用いた中皮腫誘発性や催奇形性の検討を行い、有害性の有無が形状だけでなく、曝露経路にも依存していることを明らかにすると共に、本研究班全体の取りまとめを行った [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健康影響の評価手法確立に関する研究」では、炭素系ナノマテリアルを用いた慢性研究のために、毒性部および生活衛生化学部と共同で、体内曝露量の測定手法の検討を行うとともに、慢性実験を開始した [一般試験研究費]。

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 (BMD) 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、米国EPAのテクニカルガイダンスを翻訳し、主要な評価機関のBMD適用ガイダンスの調査を終了した。また、連続、非連続データや疫学データについてBMD算出基準等を検討し、BMD

適用のためのガイダンスを作成した。さらに、これまでの研究成果を公開するためのWebページを作成した [食品健康影響評価技術研究委託費]。

5. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

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。HeLa9930細胞を用いたアントゴニスト検出系については、予定した全ての測定を終了した。アンドロゲン受容体転写活性化法バリデーションについては、OECD VMG-NAメンバーから提案された被験物質及びコントロール物質のうち入手困難な物質について再選定を行った [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

プロジェクト期間内に解析が終了しなかったデータについてプロジェクトに参加した企業研究員とともにデータ解析を実施し、得られた成果について米国トキシコロジー学会等において共同発表した [一般試験研究費]。

7. 日米EU医薬品規制調和における金属不純物に関する毒性学的研究

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24年度は、昨年末に作成したプレステップ2文書の回覧で得られたコメント等を基に、対象金属に対するリスク評価の見直しを行った [厚生労働科学研究費補助金]。

8. 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

急性参照用量シミュレーション結果およびガイダンス提案における基本的考え方それぞれについて、共同研究者とともに論文化を行い、これまでの研究結果について米国トキシコロジー学会で共同発表した [食品健康影響評価技術研究委託費]。

9. 化粧品品の自主的配合原料の安全性確認に必要なリスク評価情報の収集に関する研究

化粧品原料の製造・販売企業における自主的なリスク評価において、製品の安全性に最大限配慮するために必要な有害性および曝露評価情報の収集および評価に関する指針案を作成した [厚生労働科学研究費補助金]。

10. 既存化学物質の反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する研究

Perfluorododecanoic acid及びPerfluoroundecanoic acidに関する反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験の結果を学会発表すると共に、3-Cyanopyridineの簡易生殖試験、N,N'-diphenyl-p-phenylenediamineの28日間反復投与毒性試験及び簡易生殖毒性試験の結果を論文化し、公表した [一般試験研究費].