

## 平成25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

本年度は国立衛研として誠に残念な事態であるが、研究費の不正使用の問題が発覚した。即ち前年度の会計検査院の調査で、特定の業者との取引において所謂「預け金」と疑われる事例が発見されたことから、調査要請があり、国立衛研は外部調査委員会を設置し、本件の事実調査にあたった。その結果、総額7,848,202円、24件の所謂「預け金」に該当する取引を行ったことが判明し（ただし私的流用は認められなかった）、平成25年8月6日に公表した。預け金が発生した要因として、一部の研究員の研究費に関する法令順守や倫理に関する規範意識の欠如及び事務部門における納品検収時のチェックの不備が外部調査委員から指摘され、今後は不適切な行為を(1)やらないようにする、(2)やろうとしてもできないようにする、(3)もしやっても発見できる体制にするという内部統制の確立を求められた。国立衛研は、これらの指摘を踏まえ、研究費関係者全員を対象としたコンプライアンス研修の実施、法令遵守の誓約書の提出、計画的執行の徹底、物品検収班の設置、管理部門による発注体制の整備、発注・検収・支払業務の改善が適正に実施されているかどうかを含んだ内部監査の実施等の措置を行った。当研究所の研究は国民の税金で賄われており、二度とこのような行為を起こさない様、所員が一丸となって、高い倫理観を保ちつつ、研究業務に励み、国民の信頼を取り戻す必要がある。

試験研究業務については、平成25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。また、当所の試験研究業務を象徴するレギュラトリーサイエンス（RS）は政府の科学技術政策に取り上げられ、例えば「科学技術イノベーション総合戦略（平成25年6月閣議決定）」では、最先端の技術を活用した医薬品、医療機器等の有効性と安全性を評価するための研究を推進し、革新的医療技術の開発・審査ガイドラインを整備することが明示された。さらに、「日本再興戦略」（平成25年6月閣議決定）では、PMDAや国立衛研と大学等との人材交流を促進し、各種ガイドライン

の策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立することが謳われており、当研究所がRS研究の一翼を担うべきであることが強調されている。

以上の情勢、さらには薬事法改正により「再生医療等製品」が新たに定義され、従来の医薬品とは異なる研究開発、承認審査、及び安全対策のアプローチがこれら製品に対して取り入れられたことを踏まえ、国立衛研は再生医療等製品のRS研究の充実・強化のための組織再編に取り組んだ。組織再編には、遺伝子細胞医薬部、機能生化学部、生物薬品部、医療機器部、代謝生化学部が関与し、再生・細胞医療製品部および遺伝子医薬部が、遺伝子細胞医薬部および機能生化学部を振り替えることにより、それぞれ設置された（実施は、医薬品医療機器等法の施行に合わせ、平成26年秋）。再生・細胞医療製品部は、遺伝子細胞医薬部の第2室（細胞治療薬）及び4室（iPS/ES細胞加工製品）、医療機器部3室（細胞・組織利用医療機器）並びに生物薬品部ウイルス安全性研究室のリソースを基に、再生医療等製品に特化してRS研究を実施することとなる。一方、遺伝子医薬部は、遺伝子細胞医薬部第1室（遺伝子治療薬）、3室（分子診断薬）及び5室（核酸医薬）並びに機能生化学部第2室（分子標的薬）のリソースを基に、遺伝子治療薬、核酸医薬、分子標的薬／コンパニオン診断薬のRS研究を実施することとなる。また、代謝生化学部は生化学部へと改組され、機能生化学部の第1室を組みこむこととなった。

移転計画については、一昨年度移転先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、基本設計および実施設計を終了した。平成23年の東日本大震災の経験等を踏まえた施設設計の結果、施設建設費の増加が明らかとなったが、関係者の多大なご協力を頂き、緊縮財政の中、一般会計予算の増額を認めていただいた。21世紀における国立衛研の活動を支えるにふさわしい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、川崎市による殿町国際戦略拠点スカイフロントにおける研究開発の推進のための取組に呼応し、同地区に移転を予定している試験研究施設等と試験研究活動面での連携の第一段階として、川崎市健康安全研究所および実験動物中央研究所との共同研究を開始した。

狭隘かつ老朽化した試験研究施設に関しては、移転により大きく改善されることが期待される場所であるが、試験研究の基盤となる人材の確保に関しては、相変わらず危機的な状況が続いている。平成25年度も4名定員削減を求められ、幸い新規研究事業の実施による増員により定員としては補うことができたものの、継続的に実施しなければならない国立衛研の業務の遂行は誠に厳

しい状況となっている。

このように定員状況については極めて厳しい状況にあるものの、当所は過去、現在と同様、未来においても医薬品・医療機器・再生医療等製品、および食品や生活環境中の各種化学物質のRSを実践する機関でありたいと考える。そのために、厚生労働行政の情勢変化・要請に対応し組織を見直しつつ、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RS実践のための試験研究機能を充実・発展すべきと考えている。

平成25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のため、平成25年2月に設計業者を入札で(株)日建設計を選定し、契約を締結したことから、平成25年4月から関東地方整備局、(株)日建設計及び国立衛研3者による協議を全15回実施し、更には、レイアウト、ブロックプラン等について各部との調整も行い、基本設計及び実施設計が平成26年3月に完了した。また、平成26年度予算要求において、建設等に要する経費として222億円(うち特別会計167億円、一般会計55億円(26-28年度国庫債務歳出額))を確保した。今後、平成28年度末竣工に向けて、関係機関や殿町三丁目地区連絡協議会と連携を図りながら、建設工事に適切に対応していく必要がある。
- (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、昨年度締結した連携協定に基づき、川崎市健康安全研究所および実験動物中央研究所と、3機関が協力して実施する共同研究課題2課題(下記)を設定し、覚書を交わした(平成25年9月)：①iPS細胞を使った再生医療製品に残存する未分化細胞の検出・除去系の開発に関する研究；②動物モデル実験系を用いた食物由来変性タンパク質等のアレルギー性の解析。
- (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25年度は新たに東北大学大学院薬学系研究科を加え、合計10大学院と連携協定を締結することとなった。
- (4) 医薬品、医療機器、再生医療分野での人材交流：昨年度発足した厚生労働省医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業に参画し、医療イノベーションを推進する上でのRSに関わる人材育成を目的として、11機関のアカデミアやナショナルセンターと共同研究を行うとともに、研究員の派遣および受け入れを実施した。

(5) 所員研修：研究費の執行に関するコンプライアンスの徹底を図るため、国立衛研の全研究員(非常勤職員等を含む)を対象とし、コンプライアンス研修を実施した(3回実施し、対象者全員が受講した)。また、例年と同様、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。

(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3回国立衛研シンポジウムを「化学物質の安全を科学する」ーリスク評価の新たな流れーをテーマとして平成25年7月27日に国立衛研講堂で開催し、104名の外部からの参加者を得た；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、昨年を上回る295名の見学者の訪問を受けた。見学者参加型の企画を盛り込み、好評を博した；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及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25年度の全国衛生化学協議会は富山市で開催され(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。外国出張としては、川西所長はインド・ニューデリーで開催されたWHO主催世界薬局方会議(4/17-21)、米国・ロックビルで開催された薬局方検討会議(6/25-29)に出席した。奥田副所長は、スイス・ジュネーブで開催された医薬品に関する第57回および58回国際一般名称(INN)策定委員会に参加した。

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。

また、学術の点でも多くの国立衛研職員の貢献が認められ、佐藤遺伝子細胞医薬部長は日本再生医療学会The Johnson & Johnson Innovation Awardを、植松医療機器

部主任研究官はIEEE EMBS日本支部IEEE EMBS Japan Young Investigators Competition for EMBC2013第一等賞、久保田食品添加物部主任研究官は日本食品化学学会奨励賞を、工藤衛生微生物室長は日本食品衛生学会学術貢献賞および日本毒性学会田邊賞を、大西衛生微生物部室長は日本食品微生物学会研究奨励賞を受賞した。また、病理部豊田主任研究官（他6名）は毒性病理学会JTP優秀論文賞、毒性部五十嵐室長（他7名）は日本毒性学会田邊賞を、安井変異遺伝部主任研究官は日本環境変異原学会研究奨励賞を受賞した。

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RS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、関係機関の人材交流等を活用しつつ、研究体制の増強をはかっている。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。当研究所は、厚生労働省直轄の研究所として、国民から大きな期待を寄せられており、その信託に応えるべく、高い自覚を持って研究業務に励んでいきたい。

## 総 務 部

部 長 日下田 敏 彦  
前部長 五十嵐 浩

### 1. 組織・定員

平成24年度末定員は、210名であったが、25年度においては、①iPS細胞の実用化研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研4級）、②核酸医薬品の品質、有効性、安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研4級）、③食品の放射性物質汚染に係る試験研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）が認められた。

また、平成25年度見直し時期到来分の①高機能性製剤の開発、承認審査の促進のための研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）、②後発医薬品の活用促進に関する研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、③天然系食品添加物の化学的安全性評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、④器具又は容

器包装に使用される合成樹脂の規格基準整備に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、⑤先端的低分子医薬品の評価技術開発に関わる研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、⑥食物アレルギー表示に伴う食品中の特定原材料検出法の開発に係る研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）については、見直し解除が認められた。

一方、8名の削減が行われた結果、25年度末定員は指定職2名、行政職(一)27名、行政職(二)1名、研究職175名、計205名となった。

### 2. 人事異動

- 平成25年7月1日付けで五十君静信食品衛生管理部第一室長が食品衛生管理部長に、袴塚高志生薬部第二室長が生薬部長に、最上知子機能生化学部第一室長が代謝生化学部長にそれぞれ昇任した。
- 平成25年7月2日付けで五十嵐浩総務部長が退職し、同日付けで日下田敏彦独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- 平成25年7月16日付けで寺嶋淳国立感染症研究所細菌第一部第一室長が衛生微生物部長に就任した。

### 3. 予 算

平成25年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成25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、裁量的経費は対前年度約9千9百万円の減額となり、非裁量的経費は「国家公務員の給与の改定及び臨時特例に関する法律（平成二十四年二月二十九日法律第二号）」による人件費の減等により約1億5千1百万円の減となった。一方、施設整備費関係は、「8号館空調設備改修工事」96,197千円が平成24年度で終了し、平成25年度は「川崎移転に関する設計・監理業務料等」22,426千円が認められた結果、約7千4百万円の減額となった。

個別の研究費については、「高機能性製剤の開発、承認審査の促進のための研究」33,956千円、「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」23,990千円及び「新世代ポストゲノム創薬による革新的医薬品の品質安全性評価技術の構築」22,401千円が平成24年度限りで事業終了となり、新たに平成25年度からは、「広域散发食中毒事例等の原因究明および予防のためのガイドライン確立に関する研究」7,838千円及び「違法ドラッグ（いわゆる脱法ハーブ）の規制強化に係わる研究」21,965千円が認められた。

### 4. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費である厚生労働科学研究費補助金及び文

部科学省の科学研究費補助金等の経理に関する事務については、機関経理により行っている。

平成25年度は、厚生労働科学研究費補助金1,256,237千円及び文部科学省所管の補助金56,589千円等、総計1,897,610千円(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25年度海外派遣研究者は、延べ225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76名、その他会議・学会への出席が延べ132名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ17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11名、WHOが延べ7名、FAO/WHO合同会議が延べ10名、ICHが3名、その他が延べ45名であった。

## 6. 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25年度は20名に対し、計470,900千円配分した。

## 7. 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25年度は7月26日(13:30~17:30)に開催した。

主題として「化学物質の安全を化学するーリスク評価の新たな流れー」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117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25年度は7月27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「水道水の安全性のはなし」と「やさしい化学のはなし」の講演を行い、見学者数は295名であった。

## 平成25年度予算額

事 項	平成24年度 (A)	平成25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	3,195,423	2,871,394	△ 324,029
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,129,089	1,956,238	△ 172,851
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,129,089	1,956,238	△ 172,851
既定定員に伴う経費	1,914,157	1,786,707	△ 127,450
定員削減に伴う経費	0	△ 46,925	△ 46,925
増員要求に伴う経費	0	25,218	25,218
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	67,959	55,053	△ 12,906
安全性生物試験研究センター運営費	81,962	74,874	△ 7,088
施設管理事務経費	43,153	40,424	△ 2,729
移転調査検討費	299	572	273
研究情報基盤整備費	21,559	20,315	△ 1,244
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	96,197	22,426	△ 73,771
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	96,197	22,426	△ 73,771
国立医薬品食品衛生研究所施設整備経費	96,197	22,426	△ 73,771
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	959,204	882,015	△ 77,189
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	959,204	882,015	△ 77,189
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	56,214	58,158	1,944
基盤的研究費	182,817	181,946	△ 871
安全性生物試験研究センター運営費	44,469	40,028	△ 4,441
施設管理事務経費	23,747	22,932	△ 815
受託研究費	101,327	98,122	△ 3,205
総合化学物質安全性研究費	76,084	72,321	△ 3,763
共同利用型高額研究機器整備費	151,857	151,675	△ 182
研究情報基盤整備費	30,959	29,998	△ 961
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	9,013	8,112	△ 901
競争的研究事務経費	54,365	54,282	△ 83
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	29,852	28,217	△ 1,635
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	27,486	25,737	△ 1,749
健康安全確保のための研究費	171,014	110,487	△ 60,527
(項) 血清等製造及検定費	10,933	10,715	△ 218
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,933	10,715	△ 218
一般事務経費	1,909	1,871	△ 38
事業費	9,024	8,844	△ 180
2. 移替予算			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	67,882	44,677	△ 23,205
(項) 環境研究総合推進費	15,126	0	△ 15,126
(項) 科学技術戦略推進費	52,756	0	△ 52,756
(項) 科学技術・学術政策推進費	0	44,677	44,677

\* 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

#### 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、医薬品の生物薬剂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、医薬品の品質保証および分析法に関する研究、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25年度特筆すべきこととしては、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)の公的試験検査機関 (OMCL) オンサイト査察を9月11日に受け入れたことが挙げられる。本査察については、PIC/S加盟申請のため、当部を中心に所を挙げて対応した。

人事面では合田が、平成25年7月1日より薬品部専任となった。また、運敬太研究員が、平成26年3月31日付けで退職した。また、派遣職員の採用は以下の通りである。平成25年4月1日付けで桑名明美氏、10月21日付けで工藤真子氏が採用された。平成25年8月26日付けで下條千佳氏が採用された。平成25年6月10日付けで桜井真理氏が派遣職員として採用された。平成26年3月1日付けで黒田翔平氏が派遣職員として採用された。平成25年4月1日付けで梅田明希氏が採用され、同年7月31日付けで任期を終了した。平成25年2月5日付けで採用された水谷佐久美氏が同年6月7日付けで任期を終了した。平成25年4月1日付けで吉澤靖貴氏が派遣採用され、平成25年9月30日付けで任期を終了した。平成26年3月31日をもって渡邊英俊氏が派遣職員の任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。合田は、平成25年10月20日から25日に生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議 (FHH) 常任委員会に出席のためシンガポールに出張した。また、平成25年6月3日から6日及び平成26年2月25日から27日に、FHH第二分科会へ出席のため、韓国に出張した。さらに、平成25年8月31日から9月8日まで、第61回国際植物薬天然物学会で招待講演を行うため、ドイツ、ミュンスター及びスイス、バーゼルに出張した。また、香取典子室長、宮崎玉樹主任研究官、柴田寛子主任研究官、吉田寛幸主任研究官は、2013AAPS (米国薬剤学会年会) 参加のため米国サンアントニオに出張した (平成25年11月)。加藤くみ子室長はナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議での講演のため、スイス・バーゼルに出張した (平成25年6

月)。香取典子室長は第7回バイオアナリシス・ワークショップにおいて講演を行うため米国ロングビーチに出張した (平成25年4月)。坂本知昭主任研究官は赤外・ミリ波・テラヘルツ波に関する国際会議 (IRMMW-THz2013) で研究発表のためドイツ・マインツに出張した (平成25年9月)。小出達夫主任研究官は国際薬剤師・薬学連合国際会議 (FIP 2013) 参加のためアイルランド、ダブリンに出張した (平成25年9月)。香取典子室長はAAPSワークショップ、クリスタルシティブに参加のため米国ボルチモアに出張した (平成25年12月)。小出達夫主任研究官は国際プロセス解析フォーラム (IFPAC 2014) 参加のため米国、アーリントンに出張した (平成26年1月)。香取典子室長は第8回バイオアナリシス・ワークショップにおいて講演を行うため米国ロサンゼルスに出張した (平成26年3月)。

#### 業務成績

##### 1. 一斉取締試験 (1室, 2室)

リセドロン酸ナトリウム 2.5mg錠 20品目、イプリフラボンを含有する内用剤 12製剤。

##### 2. 後発医薬品品質情報に基づく検討 (1室)

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、ファモチジンOD錠、アロプリノール錠及びスマトリプタン錠の溶出試験リトドリン塩酸塩注射液の純度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機関と共に行った糖尿病薬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 (3室)

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、64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15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 (3室)

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25年5月20日～6月21日)。また合田及び阿曾室長、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. 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(医薬品食品局審査管理課、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(医薬品食品局審査管理課)、「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、及び、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン作成作業(医薬品食品局審査管理課)、GMP専門分野別研修、及びGMP施行通知および事例集の改訂作業(医薬品食品局監視指導・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15回シンポジウム「ICH金属不純物のガイドライン(ステップ2)の概要と評価方法」(平成25年11月)、および第16回シンポジウム「ICH M7: 医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の品質管理を考える」(平成26年2月)を開催した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究(3室)

稀少疾病(マラリア感染症)用の国内未承認医薬品であるPlasmotrim坐剤(有効成分アーテスネート)について、HPLC/蒸発光散乱検出器(ELSD)を用いたアーテスネートの定量法の開発を行った。(厚生労働科学研究費補助金/創薬基盤推進研究事業)。

近赤外イメージングシステムによる製剤均一性評価の可能性を明らかにするため、混合性の良い製剤と悪い製剤を作製して近赤外イメージングによる測定を行い、含量の目安を示すスコア値、またイメージ内のばらつきを示す値、ヒストグラムの形状を示す尖度、歪度について評価を行いその差を確認した。また、連続プロセスモニタリング手法の開発研究の一環として、近赤外プローブを用いた乾式造粒装置のリアルタイム計測の導入研究を行い、粉体が流れる状態でのリアルタイム計測の問題点を抽出した。また、パッシブタイプテラヘルツ画像解析装置をリアルタイムコーティング解析技術として導入する

準備を行った。(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

トスフロキサシントシル酸塩錠を登録検査機関64機関および地衛研15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(1-3室, 部長室)

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理化学試験の国際整合に関し、医薬品中の金属不純物の評価および管理について、欧米の状況を調査するとともに、個別金属のICP分析法における検出限界等を検討した。  
②分光測色計を用いて測定したデンプン類のヨウ素反応の呈色は、目視で判定される色味とほぼ一致する傾向で数値化された。  
③定量NMR(qNMR)を利用して、日本薬局方で使用する成分含量測定用試薬を定量規格化するための検討として、サイコサポニン類及びチョウトウコウアルカロイド類、(E)-ケイヒ酸、ロスマリン酸等について、バリデーション試験等を実施した。  
④分散形NIR分光器を用いて、錠剤の定量測定法を開発した。また、ICHガイドラインならびに日本薬局方で提唱する分析能パラメータを用いた分析バリデーションを実施した。  
⑤局方医薬品の確認試験に対する品質評価手法として、ラマン分光法が有用であることを示した。

### 3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究(1室)

薬物封入りポソーム製剤の特性について、薬物封入りポソームからのin vitro薬物放出には試験温度と試験液のpHが大きく影響すること、そのpH依存性は薬物そのものの溶解性が大きく寄与していることを示した。また調製方法の異なるリポソームを識別可能な試験条件を提案した。(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、フローセル法の規格試験法への取り込み時に注意すべき点等を検討し、分散が非常に早い崩壊型錠剤の評価は、錠剤用セルおよび顆粒用セルの両方を適用できることを示した。(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

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、1)後発医薬品の生物学的同等性確保に向けた規格設定や試験法の国際的動向を調査し、国内における品質課題との関係およびガイドライ

ンの方向性を検討した。2) 米国FDAの個別の製剤に対する同等性ガイドラインで推奨されている試験項目と内容を整理した。マイクロスフェア製剤のin vitro放出性試験に関する学術論文を対象に、試験条件について温度や試験液、装置など項目を抽出し表にまとめた。さらにリスペリドンのマイクロスフェア製剤をモデルに、放出性に影響を及ぼす要因(界面活性剤の有無や流速など)の検討を行った。3) アンダーセンカスケードインパクトのプレセパレーターに添加する溶液の種類について、精製水など表面張力が大きい溶液を使用した場合において、下流ステージの薬物移行量が減少することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

新規製剤技術の評価法に関する研究として、1) 吸入粉末剤に汎用される乳糖水和物が、薬物粒子の溶出・膜透過過程に影響している可能性を示した。また、薬物動態解析・製剤設計支援ソフトウェアを用いた吸入剤服用後の血中濃度予測においては、特に難溶性のステロイド製剤において良好な予測が可能であることを明らかにした。2) 難溶性医薬品の消化管内移動に伴う不溶化および脂質分画への吸着評価法について、情報収集した。3) 凍結乾燥製剤の固体構造評価法として顕微X線CTスキヤンの活用を検討し、工程における氷晶核形成誘導法の影響を明らかにするとともに、従来のSEM法との併用方法を示した。

#### 4. 医薬品の物性と安定性に関する研究(2室)

難水溶性薬物の溶出性改善法として期待される非晶質製剤について物理薬理的な検討を行った結果、PVPあるいはHPMCの被覆による非晶質ニフェジピンの表面における結晶化の抑制は生成した結晶が表面に沿って成長する速度が低下しているためであることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金/創薬基盤推進研究事業)

市販製剤中のタンパク質医薬の安定性評価に<sup>13</sup>C-NMR緩和時間が適用可能かを検討した結果、製剤中のタンパク質医薬の<sup>13</sup>C-NMR緩和時間とタンパク質の変性温度との間に関連があることが示唆された。(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)

湿式粉砕法により得られたナノ微粒子の粒子サイズに及ぼす凍結乾燥の影響を検討したところ、種々の糖類と共に凍結乾燥したナプロキセンのナノ微粒子を水に再分散させると、スクロースやデキストランを添加した場合は粒子径が増大したが、スタキオースを添加した場合は粒子径の増大は見られず、安定であった。

市販製剤中の有効成分の結晶形の変化を<sup>13</sup>C-固体NMR

で検討したところ、錠剤中の非晶質リシノプリルは40℃で6か月保存後も<sup>13</sup>C-NMRスペクトルに変化は見られず、非晶質として安定に存在することが示された。

医薬品の固体状態での光安定性に及ぼす結晶形の影響について検討したところ、ニフェジピンの主な光分解産物は非晶質、結晶によらずニトロソ体であることが分かった。また、室温で準安定形であるII形スルファチアゾールは60%以下の相対湿度での保存では40℃、3ヶ月間保存後も安定形結晶への転移が見られなかったが、76%以上の相対湿度での保存により、低温(0℃)でも結晶転移が起こることを明らかにした。

#### 5. 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(4室)

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行った。具体的には、組成の異なる数種のリポソームと補体活性化との相関性を精査し、脂質組成による補体活性化能の違いを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

ブロック共重合体ミセル、及びそのキャリア成分の細胞内動態について評価手法を構築した。siRNAによるタンパク質発現阻害などの分子生物学的手法を用いたナノDDS製剤の細胞内動態への生体内因子の関与を明らかにした。さらにトランスポーターを欠損したマウスを用いてin vivoへの影響について研究を開始した(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

ブロック共重合体ミセル製剤に関するリフレクションペーパー案に対する意見をまとめ、最終版、及び質疑応答集を作成した。リフレクションペーパーの解説論文を作成した。ナノDDS製剤の血液適合性試験、つまり補体系活性化試験、赤血球との相互作用(溶血性試験)、及び血漿成分への影響(血液凝固試験)について、リポソーム製剤を対象に最適化し、確立した。(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、リポソーム製剤のCMC(化学・製造・品質管理)の考慮点について素案を作成した(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(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、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確立した(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や細胞内動態へ関与することが示唆された。コレカルシフェロール誘導体であるカルシジオール又はカルシトリオールをリポソーム構成脂質として含有することで、抗腫瘍



活性が得られることを明らかとした（科学研究費補助金（文部科学省））。

## 6. 医薬品の品質保証に関する研究（1室，3室）

パドルオーバーディスク法を用いた経皮吸収製剤の放出試験について、公的機関での共同検定を行い妥当性を検討するとともに、試験検査機関への新規試験法導入を進めた。またQbD理念に対応した製剤設計と工程制御方法の解明を目的とした検討から、凍結乾燥製剤における複数成分の混合性評価法を構築するとともに、結晶性を左右する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。また、新規PAT技術となる工程内温度の遠隔型評価法の活用について検討した。（厚生労働科学研究費補助金）。

GMP査察に関しては、PIC/Sへの加盟申請に伴って行われるオンサイト査察に対応し、改善項目などについて査察官への対応を行った。また同時に、国立医薬品食品衛生研究所の品質システムに基づく自己点検、レビュー、教育研修などを行った。また、地衛研等に対して品質システム構築、維持の助言を行った。（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）。

テラヘルツ波、中赤外光及び近赤外光を用いて、製造工程において水和キサンチン関連化合物の非晶質化及び脱水に対してセルロース誘導体が及ぼす影響について振動分光学的解析を行い、セルロース誘導体が非晶質化ならびに脱水を促進すること及びその分子科学的メカニズムの一部を明らかにすることができた。また、プロトタイプ高速透過測定型近赤外分光器を用いて錠剤中のアセトアミノフェンの高速定量分析法の開発を行った。従来型市販近赤外分光器の約1/8の測定速度で定量分析が可能となり、PATに向けたリアルタイム含量測定の可能性を示すことができた。

市販されている賦形剤が異なる固形製剤において、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主成分分析を用いて行った。第一主成分から混合均一性の情報が得られることを示し、主成分分析が含有成分の分布特性解析及び製剤の品質評価を行うための有効な手法であることを明らかとした。

品質システムに関する研究においては、今年度は定期的品質照査など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、改訂されたGMP施行通知の主に「安定性モニタリング」の項に則した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）。

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目的で施行通知及び事例集の改訂作業を行い、定期照査に関する報告文書様式の検討を行った。（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

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推奨されるべき審査資料モックを作成した。

（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

## 7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究（2室，3室）

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。また、DNA反応性不純物ガイドライン（M7）のステップ2文書に対するパブリックコメントを募集し、集まったコメントに対する対応を議論した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

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案を作成した。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意見募集を行った。さらに高分子MSワーキンググループを立ち上げ、指針となる文書の作成に向けて議論を開始した。（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

生物薬品部

部長 川崎 ナナ

### 概要

バイオ医薬品の開発には、新たな治療法の提供、QOL

の向上、医薬品産業の活性化など、様々な期待が込められている。近年のバイオ医薬品開発の戦略は、新規な標的や作用機序をもつ画期的・革新的バイオ医薬品（ファースト・イン・クラス医薬品）や既存の標的・作用機序に新たな価値を付与した医薬品（ベスト・イン・クラス医薬品、バイオベター）、及び低価格化が期待されるバイオ後続品（バイオシミュラー）の3つに集約されている。平成25年度は、2品目の抗体薬物複合体を含む5品目の新有効成分含有バイオ医薬品と、第5番目のバイオ後続品が承認された。一方で、バイオ医薬品の開発と製造において、クオリティ・バイ・デザインに代表される新しい概念や技術が導入されるようになってきており、新たな品質評価・管理技術の開発や標準化、及び国際協力の重要性が増している。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研究として、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25年度は、バイオ医薬品等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、日本薬局方（日局）各条ヘパリン試験法、糖鎖（中性オリゴ糖）試験法、生物活性（表面プラズモン共鳴）試験法及び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）における日局改正及び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としての環境整備を行った。

人事面では、平成25年7月19日付けで研究支援者の高林誠氏が退職した。平成25年8月31日付けで日中笹川医学奨学金制度研究者の苑宇哲氏が退所し、同年9月26日付けで研究支援者として採用された。平成25年10月15日付けで多田稔主任研究官が第三室長に就任した。平成25年10月31日付けで研究支援者の高倉大輔氏並びに太田悠葵氏が退職した。平成26年3月31日付けで、短時間勤務非常勤職員の遠藤素子氏及び研究支援者の中澤志織氏が退職した。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第56回及び第57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25年4月17、18日、平成25年10月23日）に出席した。川崎ナナ部長及び石井明子室長は、バイオアナリシスの最新課題に関するワークショップ（米国・ユニバーサルシティ：平成26年3月10日～14日）に参加した。橋井則貴第一室長は、第61回米国質量分析学会（米国・ミネアポリス：平成25年6月9日～13日）に参加した。石井明子室長は、免疫原性に関するカンファレンス（米国・ロックビル：平成25年12月3日～5日）に参加した。日向昌司主任研究官は、バイオ医薬品に残留する宿主細胞由来タンパク質とDNAの測定法に関するワークショップ（米国・ロックビル：平成25年6月3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活性・抗第IIa活性比試験法の第十六改正日局第二追補収載案を策定した。日局医薬品各条ヘパリンナトリウム注射液の定量法の第十六改正日局第二追補収載案を策定した。日局医薬品各条ヘパリンナトリウムに日局エンドトキシン試験法が適用可能であることを示した。

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

### 3. 国際協力

川崎部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した。石井室長は、NIBSCの免疫原性評価法の標準化に協力した。

### 4. 地方衛研への協力

富山県薬事研究所からの依頼により、平成25年9月24

日～10月18日宮本朋美主任研究員を受入れ、バイオ医薬品品質評価に関する研修に協力した。

## 5. 大学との連携

北海道大学大学院生命科学院、横浜市立大学、及び大阪大学大学院薬学研究科と連携し、講義等を通して学生の指導を行った。明治薬科大学から実習生、大阪大学大学院薬学研究科から研究生を受け入れ指導した。石井室長は、平成25年5月31日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。

## 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11回学術集会「日本のバイオリジクスのこれから－将来を見据えた開発戦略」を開催した。

## 7. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称の整備に係る専門協議に参画した。また、日局の改正作業並びに日局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（創薬基盤推進研究事業）

- ① バイオ医薬品のパラメータ管理、及び工程内管理手法に関する研究の一環として、液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS）を用いた分子変化体評価のためのプロセス解析工学手法を開発した。
- ② 多機関共同研究にてグリコフォーム分析の検討を行い、試験に必要な要件を明らかにした。APTS誘導体化法及びCE/FLを用いた中性糖鎖の標準的糖鎖試験法を作成した。また、HPLC及びCE/FLを用いた酸性糖鎖の標準的糖鎖試験法を作成した。これまでの検討を基に、日局糖鎖試験法原案を作成した。
- ③ 抗体医薬品等の結合性試験に用いられる競合ELISAを対象とし、①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、②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ELISA原案を作成した。
- ④ 日局参考情報表面プラズモン共鳴法のパブリックコメント案を作成した。

⑤ バイオ医薬品製造工程で、バイオリアクター汚染を引き起こしたことがあるマウス微小ウイルスの広い感染宿主域を明らかにした。また細胞種によってその感染増殖性に大きな差があることがわかった。

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 昨年度開発した抗体親和性ペプチド固定化ゲルを充填したスピンカラムを作製し、血漿試料から一部の抗体医薬品を回収できることを確認した。
- ② ショットガンプロテオミクス的手法により、プロテインAカラム工程の精製分画に特定の宿主細胞由来タンパク質（HCP）が残留することが明らかになり、MSで管理すべきHCP種のリスト作成に有用であることを確認した。また、抗HCP抗体を用いたELISAによる定量法を開発した。
- ③ バイオ後続品のガイドライン、及び、製品開発に関する国際的動向を明らかにした。また、バイオ後続品に臨床評価で必須となる薬物動態の評価法に関して、用いられる分析法の種類、特徴と分析結果の信頼性確保のための課題を明らかにした。
- ④ 免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響として、PKの低下を伴う有効性の低下、I型アレルギー（過敏症）、III型アレルギー、インフュージョン反応、バイオ医薬品に対する内在性タンパク質の中和による自己免疫疾患があることを明らかにした。
- ⑤ 遺伝子治療Regulators Forum等を通じ、被験者の長期フォローアップ（LTF）体制について海外規制当局と情報を共有し、わが国のLTFのあり方について考えをまとめた。

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（日本学術振興会））

HDX/MSにより抗TNF- $\alpha$ 抗体とTNF- $\alpha$ の相互作用解析を行い、抗TNF- $\alpha$ 抗体との結合に伴い、TNF- $\alpha$ の高次構造が変化する可能性を見出した。

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）

日局ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン各条の改訂が必要とされていることから、市販製剤に含まれる不純物の解析を行った。多数のタンパク質が含まれていること、製品間でばらつきが大きいこと、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）以外にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）も含まれていることを見出した。LH活性のバイオアッセイをELISA等の試験に置き換えるには、LHとhCGの両方を試験項目とする

必要があることが示唆された。

5) バイオ後続品の品質評価等に関する研究(医薬品承認審査等推進費)

- ① バイオ医薬品の承認申請資料等の改正に係る検討会議を開催し、薬審第243号及び薬審1第10号の現状に照らし合わせた問題点の抽出と整理を行うとともに、改訂案の作成に着手した。
- ② インスリン製剤中の添加剤がインスリン多量体安定性に及ぼす影響を明らかにするために、HDX/MSにより、アルギニンを添加したインスリン製剤の多量体安定性を評価した。その結果、アルギニンを添加することにより、多量体安定性が低下することが明らかとなった。

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(創薬基盤推進研究事業)

抗モデル抗体医薬品抗体を構築された免疫原性評価法により測定した結果、感度及び精度が良好でマトリックスの干渉を受けにくいことが示された。また、スクリーニングCut Point及び特異性Cut Pointを設定した。

2) 膜結合型TNF- $\alpha$ との複合体形成に着目した抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品の生物学的特性解析(科学研究費補助金(日本学術振興会))

独自に樹立した膜結合型TNF- $\alpha$ 発現細胞株を標的として、抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品のアゴニスト活性によるアポトーシス誘導測定系を構築し、各種抗体医薬品のアゴニスト活性の比較に着手した。

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(日本学術振興会))

抗体薬物複合体(ADC)モデルとして蛍光色素を結合させた抗HER2抗体を用い、抗原発現細胞への取り込み、細胞内での経時的分解を観察する方法を確立した。

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及び実試料分析の信頼性確保の要件を明らかにし、ガイドラインのパブリックコメント案を作成した。

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(日本学術振興会))

これまでに構築したヒト末梢血単核球からのサイトカイン放出測定系を活用し、IgGサブクラスの異なる

抗体医薬品によって誘導される炎症性サイトカインの差異を明らかにした。

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(日本学術振興会))

表面プラズモン共鳴法を用いたDC-SIGN結合性評価系を構築し、シアル酸高付加型IgGの結合性を評価した。

7) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究  
ヒト特異性の高い治験対象バイオ医薬品の安全性予測法に関する研究の一環として、抗体医薬品をモデルとして、*in vitro*生物活性試験法を用いた推定最小薬理作用量(MABEL)の算出方法について考察した。

8) バイオ医薬品の薬剤疫学的研究

公開データベースにより、トラスツズマブの投与開始から心不全発現までの日数はベバシズマブ等に比較して長いこと、ベバシズマブの投与開始から消化管穿孔発現までの日数はトシリズマブに比較して短いこと等を明らかにした。

3. 高分子生理活性医薬品の品質に関する研究

1) ヘパリン医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究(医薬品承認審査等推進費)

- ① 日局ヘパリンナトリウム各条及びヘパリンカルシウム各条定量法の第十六改正第二追補収載案を策定した。
- ② 日局ヘパリンナトリウム各条及びヘパリンカルシウム各条抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比の第十六改正第二追補収載案を策定した。
- ③ 日局ヘパリンナトリウム注射液各条定量法の第十六改正第二追補収載案を策定した。
- ④ 日局ヘパリンナトリウム各条エンドトキシン試験法のパブリックコメント案を作成した。
- ⑤ 日局一般試験法<2.23>原子吸光光度法によるナトリウム定量試験が日局ヘパリンナトリウム各条に適用できることを確認した。
- ⑥ 三局ヘパリンナトリウム各条の改正状況の調査により、日局ヘパリンナトリウム各条において「ナトリウム定量試験」等の設定が必要であることを明らかにし、日局ヘパリンナトリウム各条の今後の検討課題を整理した。
- ⑦ ヘパリンナトリウム標準品を使用する日局収載品及び試験項目の調査により、ヘパリンナトリウム標準品の品質評価において、プロタミン硫酸塩各条及びプロタミン硫酸塩注射液各条における「ヘパリン結合性試験」への適合性の確認が必要であることを明らかにし、ヘパリンナトリウム標準品品質標準に

関する課題を整理した。

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))

- ① グアニジン塩酸法及びアセトン濃縮法を用いた生体微量糖タンパク質の糖鎖解析法を開発し、GluA1及びA2などの糖鎖構造を明らかにした。
- ② 昨年度までに検討したLC/MSによるグリコサミノグリカン解析技術を用いて $\alpha$ ジストログリカンのO-結合型糖鎖解析を行い、Thr379にO-マンノース型糖鎖が付加していることを明らかにした。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) 新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 (創薬基盤推進研究事業)

トランスジェニック (Tg) カイコ由来の抗CD20抗体の特性解析により、Tgカイコ由来抗体に付加するN-結合型糖鎖の大部分がアフコシル化糖鎖であり、還元末端にガラクトースが付加しないこと、これによりCHO細胞由来の抗体と比較して著しい抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性の増強と補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性の低下が認められることを明らかにした。

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 前年度リスト化したウイルスのリスク分析を行った。特に、妊娠可能性のある女性が患者の場合、胎児等への感染リスクが高いとの報告があるウイルスについて、文献調査によりリスクの大きさを推定した。
- ② ビオチン化とストレプトアビジンを利用した細胞表面タンパク質の濃縮法とプロテオミクスの手法を組み合わせることで、効率良く細胞表面に分布するウイルス受容体を回収し、ウイルス受容体の検出効率を高めることができることを明らかにした。
- ③ ヒトiPS細胞のウイルス感染性を明らかにするためにRNAウイルスを中心に感染増殖の有無を調べた。その結果ポリオウイルス、シンドビスウイルスが感染増殖することがわかった。
- ④ 経口弱毒性生ヒトロタウイルスワクチンへのporcine circovirusの迷入事例における対応を調査することにより、バイオ医薬品にウイルス迷入が判明した場合の安全性の評価手法を検討し、WHOにより示されたリスク評価のディシジョンツリーの有用性を明らかにした。
- ⑤ 異常プリオン検出のための細胞感染系について、欧米の規制動向を調査した。その結果、インビボ系の代替となる手法が開発されつつあり、今後の医薬

品への異常プリオン混入のリスク評価に有用であ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)

改変型抗体医薬品の分子設計について、薬理作用・体内動態・免疫原性・製剤化・製造工程を考慮して、留意すべき事項をまとめた。また、表面プラズモン共鳴法を用いて、Fc $\gamma$ 受容体結合親和性プロファイリングに適した評価法を構築し、IgG1抗体に関して、抗体医薬品の非臨床評価において課題となるFc $\gamma$ 受容体結合親和性の種差を解析した。

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)

NATガイドラインの発出を受け、ガイドラインに沿った試験実施における注意点について整理を行った。またNATの評価に用いる参照ウイルスパネルの整備を行った。

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 抗体医薬品の凝集体形成メカニズムを明らかにすることを目的として、攪拌ストレスにより凝集体を形成させた抗体医薬品についてHDX/MSを行い、対照の抗体医薬品との比較により、凝集体形成への関係が示唆される領域を特定した。

② 製造方法の異なる抗CD20抗体を用いた実験の結果、構築したADCC活性測定レポーターアッセイ系は、抗体Fc領域のN-結合型糖鎖の $\alpha$ 1,6-フコース含量に依存したADCC活性の差異を迅速かつ簡便に評価可能であり、糖鎖構造改変によるADCC活性の増強を目的とした抗体医薬品のスクリーニング及び特性解析に有用であることを明らかにした。

③ 蛍光共鳴エネルギー遷移型標識法とspectral unmixing解析法の組み合わせにより、抗体の腫瘍や臓器分布を未切断体と切断体に区別して定量出来ることを明らかにした。本解析法を用いて、FcRn結合性の異なる抗体医薬品等の臓器分布解析を開始した。

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)

スーパー特区研究のフォローアップとして、引き続き革新的医薬品・医療機器の治験・承認申請における課題を抽出し、その対応を考察した。

7) Claudinを標的とした創薬基盤技術の開発 (厚生労働科学研究費補助金)

マウスあるいはラットハイブリドーマ由来の抗体医薬品候補クローンについてFc $\gamma$ 受容体活性化能を指標としたスクリーニングを実施し、得られたクローン

をヒトIgG骨格を有するキメラ抗体に変換した際のADCC活性を評価した。

8) 医薬品の活性測定法及び薬理作用評価法に関する研究 (創薬基盤推進研究事業)

① 鎮痛作用が予想された化合物及び医薬品を用い、培養神経細胞の神経突起伸長作用及びホルマリン疼痛モデルマウスにおける疼痛関連行動時間を指標とした評価手法の有用性と留意点を確認した。

② 抗インフルエンザ作用を有すると予想されている医薬品を用い、インフルエンザウイルスによるMDCK細胞のプラーク形成を指標とした評価手法の有用性と留意点を確認した。

9) がんワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する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)

治験プロトコルの詳細な解析に基づいて、対象疾患ごとにガイドラインに取り上げるべき要素を明らかにした。また、品質要件について考察した。

## 生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志  
前部長 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。

第一室では、23年振りに大改訂された日本薬局方外生薬規格2012 (局外生規2012) の和英対訳版を作成し、TLC及び生薬のカラー写真と共に書籍として出版した。日本薬局方及び局外生規2012は、国内に流通する生薬のほとんどを網羅するものであり、また、伝統医学国際標準化の波が押し寄せる中で、我が国が局方及び局外生規の英語版を揃えていることの意義は極めて大きい。

第二室では、平成13年より生薬部で検討・対応してきた一般用漢方処方承認基準改正が完結し、新規81処方を含む全294処方から構成される一般用漢方製剤承認基準が厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出されたことを機に、その集大成として解説書「新一般用

漢方処方の手引き」を上梓した。また、生薬部が全面的に協力した一般用の生薬・漢方製剤のリスク分類見直しに際し、第2類医薬品に一律に分類された漢方製剤を安全に使用できるツールの提供が薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会より求められたことに対応し、薬剤師、登録販売者及び一般購入者の利用を想定した使用者確認票を16処方について作成した。

第三室関連の情勢として、いわゆる脱法ドラッグ (違法ドラッグ) の社会的広がりに対して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、ナフトイルインドール構造を有する合成カンナビノイドに続き、2-アミノ-1-フェニル-プロパン-1-オン (通称カチノン) を基本骨格とする物質群495物質 (新規474物質) が平成25年12月13日に平成25年厚生労働省令第128号により包括指定され、平成26年1月12日より施行となった。平成25年12月の包括指定の時点で指定薬物の総数は1362物質 (包括指定1265, 個別指定97) 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。また、当部第三室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25年度は、4月26日に2物質 (8月3日施行)、12月20日に3物質が指定されている。また、違法ドラッグデータ閲覧システムを構築し、全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。本データベースは平成26年4月時点で543化合物1785製品の情報を掲載し、実測データを伴うデータベースとして世界でも稀有のものである。

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に対応している。平成25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、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、国際交流関連において、当部はWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議」の日本事務局としてFHHの活動に関与するとともに、袴塚は平成25年10月22~23日にシンガポールで開催された常任委員会、同年6月3~6日に韓国・大田、及び翌年2月26~27日韓国・ソウルで開催された第二分科会に参加した。また、袴塚は、平成25年9月24~27日に韓国・ソウルで開催されたWHO西太平洋地区事務局主催の「伝統薬の安全性と品質確保に関するワークショップ」に参加し、日本の伝統医学の規制に関する講演を行い、同年9月1~5日にアイルランド・ダブリンで開催された国際薬学連合 (FIP) 会議へ出席し「薬局方における天然薬物」と題するセッションで日本の薬事制度における天然薬物について講演を行っ

た。さらに、国際標準化機構 (ISO) のTC249 (中国伝統医学 (仮題) 専門委員会) において、古代中国医学を源とする東洋伝統医学の薬用植物、生薬、処方及び鍼灸関連の器具・機器についての国際標準化が進みつつあり、袴塚は2013年5月20~23日に南アフリカ・ダーバンで開催された全体会議、同年10月11~12日に中国・北京で開催されたWG1会議に参加した。花尻は、平成25年6月25~30日にポルトガル・リスボンで開催された欧州乱用薬物モニタリングセンター (EMCDDA) 主催の新規乱用薬物専門家会議、及び同年9月2~7日にオーストリア・ウィーンで開催された国連薬物犯罪事務所 (UNODC) 主催の新規精神活性物質 (NPS) 専門家会議に参加し、日本の状況を報告すると共に情報交換を行った。また、内山は、平成25年8月31日~9月8日にポルトガル・フンシャルで開催された国際法中毒学会 (TIAFT2013)、花尻及び内山は、平成25年10月28日~11月3日に米国・オーランドで開催された米国家中毒学会 (SOFT2013) に参加し、研究発表を行った。さらに、花尻及び内山は、平成26年3月3~8日に米国・バージニアの米国司法省麻薬取締局 (DEA) 薬物試験室及び米国家国立薬物乱用研究所 (NIDA) を訪問し、調査、報告及び情報交換等を行った。

平成25年度の人事面の移動は以下の通りである。平成25年7月1日付けで、合田幸広薬品部長が生薬部長併任を解かれて薬品部長専任となり、袴塚高志第二室長が生薬部長に昇任した。平成26年3月31日付けで糸田幸恵研究員が退職した。また、派遣研究員に関して、平成25年4月8日付けで下川良彦氏が採用され、松田諭氏が同年8月31日に退職し、同年9月20日付けで水谷佐久美氏が採用された。

なお、渥美さやか非常勤職員が、第30回和漢医薬学会学術大会において優秀発表賞を受賞した。また、若菜大悟博士 (現星薬科大学助教) が、当部派遣研究員時代に行った研究において第8回日本食品化学学会論文賞を受賞した。

#### 試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 日本薬局方外生薬規格の改訂作業に関連し、2012年10月に発出された「局外生規 2012」の和英対訳版を作成した。
2. サイコおよびサイコを含む漢方処方製剤 (小柴胡湯及び大柴胡湯) 29検体について重金属及びヒ素の分析試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
3. 全国の都道府県で買い上げられた違法ドラッグ製品148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、147製品から違法ドラッグ成分を検出した。そのうち、指定薬物として規制されている化合物を11製品より検出した。うちわけは、4-Fluoromethcathinoneを1製品から、25I-NBOMeを3製品、3,4-Methylenedioxy- $\alpha$ -PBP (MDPBP) を2製品、4-Methylbuphedrone, bk-MDDMA, Pentedrone,  $\alpha$ -PVTを各1製品より検出した。さらに買上時期直前となる、平成25年11月より指定薬物として規制された、QUPIC *N*-(5-fluoropentyl) analogを2製品、4-Methoxy- $\alpha$ -PVP,  $\alpha$ -PHPPを各1製品から検出した (のべ数)。以上の結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品について、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った結果、154製品 (ロット別 154製品、重複 12製品) 中2製品から対象薬物が検出された。また、カプセル剤 32製品のカプセル基剤の分析を行ったが、何れの製品からも対象薬物は検出されなかった。厚生労働省インターネット買い上げ強壯用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、昨年度は60製品中53製品より対象薬物が検出され定量を行ったが、今年度は、65製品の分析を行った。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。
5. 厚生労働省よりインターネットで買い上げられた瘦身用と思われる健康食品29製品61検体 (2入1製品、6入6製品、7入1製品) のうち、シブトラミンが10製品から、フルオキセチンが7製品から、フェノールフタレインが2製品から、ピサコジルが6製品から、ビス (エチルヘキシル) スルホシアネートが2製品から、クロルフェニラミンが2製品から、プロプラノロールが1製品から、オリストットが3製品から、センナ葉が6製品からそれぞれ検出された。結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
6. あへん (国産あへん7件、輸入あへん80件、計87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。
7. 鑑識用麻薬標品として、平成24年度後半及び平成25年度に新たに麻薬に指定された計11化合物 (JWH-073, JWH-122, PMMA塩酸塩,  $\alpha$ -PVP塩酸塩, Ethcathinone

- 塩酸塩, 5-MeO-DALT, AM2201, MAM-2201, XLR-11, bk-MDEA塩酸塩, タペンダドール塩酸塩)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26年3月時点で鑑識用標準品として117化合物を管理し, 平成25年度は, のべ12化合物を全国の鑑識機関に交付した。
8. アセチルバルデナフィル, ホンデナフィル, ジメチルアセチ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。
  9. 平成25年度に薬事法下, 新たに指定薬物として個別指定された49化合物(平成25年5月30日施行27化合物, 平成25年7月28日施行5化合物, 平成25年11月20日公布7化合物及び平成26年4月5日施行10化合物)及び包括指定されたナフトイルインドール構造を有する合成カンナビノイド(平成25年3月22日施行, 既規制薬物を除き新たに759化合物指定)の一部26化合物及びカチノン系化合物(平成26年1月12日施行, 既規制薬物を除き新たに474化合物指定)の一部40化合物について, 分析用標品を大量製造・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26年3月時点で指定薬物分析用標品として166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25年度はのべ124化合物を全国の分析機関に交付した。
  10. 平成25年度に薬事法下, 新たに指定薬物として指定された合計145化合物(カチノン系包括規制化合物については, 既規制薬物を含む)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25年5月15日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0515第2号, 平成25年5月28日薬食監麻発0528第1号, 平成25年7月26日薬食監麻発0726第1号, 平成25年11月18日薬食監麻発1118第2号, 平成26年1月27日薬食監麻発0127第14号, 平成26年3月6日薬食監麻発0306第10号「指定薬物の測定結果等について」)
  11. 未記載である指定薬物のフェネチルアミン誘導体6化合物(5-APDB, *N*-methyl-2-AI, 5-IT, 6-APB, 2-AI, MDAI)及びそれらの構造類似化合物7化合物(5-APB, 5-APDI, 5-MAPDB, 5-MAPB, 6-APDB, 6-IT, 7-APB)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。
  12. 違法ドラッグデータ閲覧システムを構築し, 全国の公的分析機関及び海外の公的分析機関にアクセスを制限して公開した。また, 公的分析機関からの違法ドラッグに対する問い合わせに対応した。平成26年4月時点で543化合物1785製品の情報を掲載し, 国内220機関, 国外8機関が登録している。
  13. 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25年度に指定薬物及び麻薬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25年5月14日, 8月19日, 9月17日, 12月17日及び平成26年3月25日に厚生労働省が開催した薬事・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。また, 平成25年9月17日及び平成26年3月25日に厚生労働省が開催した依存性薬物検討会において, 審議参考資料として利用された。
  14. 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11月22日に44都道府県58名の担当者を対象として, 平成25年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
  15. 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, 税関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。
  16. 地方衛生研究所等に対し, 分析用標品(フェンフルラミン, *N*-ニトロソフェンフルラミン, シブトラミン, オリスタット, シルデナフィル, バルデナフィル, タダラフィル, ホンデナフィル, キサントアントラフィル, チオキナピペリフィル)の配布(のべ99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。
  17. 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。
  18. 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。
  19. 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(袴塚, 花尻, 丸山)。また, 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(袴塚, 花尻, 丸山)。



20. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

### 研究実績

1. 漢方処方の方方記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局記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. 漢方製剤の安全性確保を目的として、薬局における「安全に使うための漢方処方の確認票」（以下、「確認票」）を16処方について作成した。また、全国90店舗の薬局、ドラッグストアの薬剤師および登録販売者を対象に、「確認票」の有用性を検討するアンケート調査を行った。
3. ニンジンおよびサイコの国内市場流通品について、修治法や基原種、生育条件による成分パターンの比較を行った。
4. 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として、新規81処方を含む294処方からなる承認基準を記載した平成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」の発出を受けて、その解説書としての「新一般用漢方処方の手引き」を作成、出版した。
5. 六君子湯がマウスマクロファージ様細胞における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、その含有成分のうち高分子画分に活性が局在することを見出した。さらに、乙字湯に関して、*Clostridium*属、特に*C. difficile*に対して強い増殖抑制活性を示す一方、*Lactobacillus*属及び*Bifidobacterium*属の一部に対しては増殖促進活性を示すことを明らかにした。柑橘類生薬について、糖含量と腸内細菌*Lactobacillus reuteri*の増殖促進活性の測定を行い、糖含量が高い生薬ほど*L. reuteri*の増殖促進活性が高いことを確認した。
6. 小青竜湯について、構成生薬のうち、ゴミシのゴミシンA及びシザンドリン、カンゾウのリクイリチン及びリクイリチゲニン、サイシンのアサリニ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。
7. 生薬の品質確保に関する研究として、日本薬局方に記載された漢方エキスのうち、桂枝茯苓丸、柴胡桂枝湯、芍薬甘草湯、真武湯、大黃甘草湯、釣藤散、補中益気湯及び六君子湯の8処方170検体についてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
8. 生薬の国際調和に関する研究として、シンガポールで開催された第11回FHH Standing Committee会議に

参加するとともに、Sub-Committee I及びIIの活動を行った。

9. 依頼のあった新規な植物由来物質7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。
10. 強壯用健康食品に添加される無承認無許可医薬品の監視業務のため、UPLC-MSを用いたED治療薬及びその類縁体の迅速分析法を検討した。
11. 新たに食薬区分の判断の依頼があったオオイタドリ若芽の安全性を調べるため、同植物に含有されるレスベラトロール及びアントラキノン類の迅速分析法を開発した。
12. 米国において瘦身用Dietary SupplementのOxiELITE Proの摂取によって肝障害事例が発生した件について文献調査を行った。
13. 中国産及びミャンマー産のサンソウニンの基原植物を遺伝子解析により確認するとともに、それぞれに特異的な成分を同定した。また、TLCを用いた純度試験法案を作成した。
14. “脱法ハーブ”が関与したと考えられる救急搬送1事例において、GC-MS及びLC-MS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。
15. ナフトイルインドール型合成カンナビノイドを検出対象薬物とした簡易スクリーニングキットを用いて、12種類の異なる骨格の合成カンナビノイド38化合物、 $\Delta^9$ -THC（麻薬）及び植物系違法ドラッグ（脱法ハーブ）製品について、検出の有無を検討したところ、本薬物スクリーニングキットが、主にナフトイルインドール型合成カンナビノイドの簡易検出法として有用であることが分かった。
16. ナフトイルインドール骨格を有するカンナビノイド受容体作動薬のうち、2012年度及び2013年度に麻薬として規制されたJWH-122, AM2201, MAM-2201及びそれらと類似の構造を有する指定薬物6化合物を対象として、TLC, GC-MS, LC-MSによる試験法をまとめた。
17. 近年麻薬に指定された化合物及びその構造類似麻薬、並びに指定薬物及び構造類似未規制化合物を対象とし、簡易スクリーニング法検討のために、2種の展開溶媒を用いてTLC分析を行い、各Rf値を確認した。また4種類の検出試薬（呈色試薬）による発色を確認し、色調の差異を検討した。
18. STR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検討を行った。
19. 植物系違法ドラッグ製品（ブレンドハーブ）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。
20. 法規制植物のLAMPを用いた簡易検出法の検討を行った。
  21. 平成26年1月に包括規制が導入されたカチノン系化合物のうち、位置異性体を有する61化合物について、GC及びHPLCにおける保持時間UVスペクトル、EIマススペクトル、ESIマススペクトルデータを取りまとめ、各異性体の識別法について検討を行った。
  22. 違法ドラッグ成分のうち、規制及び未規制化合物関係にある構造異性体について、卓上型NMRを用いた識別の可能性を検討した。
  23. 平成25年度前半にインターネットを介して入手した違法ドラッグ243製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、20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8化合物、その他のとしては、カチノン系化合物類7化合物、フェネチルアミン系化合物4化合物を検出した。
  24. 平成25年度後半にインターネット等を介して入手した141種類の違法ドラッグ製品から新規流通違法ドラッグ成分として、17化合物を同定した。合成カンナビノイドとして7化合物、カチノン系化合物として5化合物を検出した。
  25. 新規に流通が認められた活性未知合成カンナビノイド12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ために、カンナビノイド受容体CB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>に対する親和性を検討した。その結果、QWUPICの分解物であるQUPIC carboxylic acid及びMEPIRAPIM以外の10化合物で、強いカンナビノイドCB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>受容体結合能が認められた。
  26. 合成カンナビノイドQUPIC、5F-QUPIC及びNNEI indazole analog (指定薬物)を、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、3化合物はいずれもラットの自発運動量を有意に減少させ、特にQUPIC、5F-QUPICの抑制作用はJWH-018より強力であった。さらに、3化合物はいずれもラットの脳波に有意な変化を与え、その脳波パターンはJWH-018と類似していた。
  27. 大麻の主活性成分： $\Delta^9$ -THCの*c-fos*発現への影響を検討した結果、 $\Delta^9$ -THC投与マウスでは非投与マウスに比較して、扁桃体や分界条床核における神経活動マーカー遺伝子の発現が上昇するのに対して、大脳における神経活動マーカー遺伝子の発現が低下する傾向が認められた。  
(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)
  28. 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。
  29. 合成カンナビノイド3化合物について、睡眠覚醒障害モデル動物としての遺伝子欠損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。その結果、3化合物ともLPGDs KOマウスの自発運動量を顕著に減少させた。
  30. 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。  
(以上、日本学術振興会科学研究費補助金)
  31. 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、市場に流通するボウフウ及びタイソウの遺伝子情報を解析した。
  32. 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、キョウニン、モクツウ、サイシン及びボウイ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。
  33. 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に関する国際標準の作成作業に参画し、製造工程管理の考え方を加味した生薬及び処方品の品質確保に関する国際標準案の作成に寄与した。  
(以上、厚生労働科学研究費・創薬基盤推進研究事業)
  34. 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、テンナンショウの掌葉半夏に対する純度試験法について、8機関による妥当性確認試験を行った。
  35. 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、近縁植物の生薬マンケイシと共にLC/MS/MSによる成分分析を行い、両者の識別を可能にする指標成分を見出した。  
(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)
  36. 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 (局方手引き) の見直しを行い、一般用医薬品としてわかりやすい効能効果に読替えた案を作成した。また、主に煎剤あるいは末での服用が規定されている局方手引きと、エキス製剤として承認申請することを想定している生薬製剤承認審査基準をブリッジングするガイドラインとして「単味生薬と生薬エキス・生薬製剤等の同等性確保に関するガイドライン」(案)を作成し、更に、各生薬エキスの確認試験法と指標成分の定量法については具体例(案)も提示した。  
(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)

37. 16局追捕新規掲載の生薬の性状、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診断プラットフォームなど、先端的な医薬品等の品質・有効性・安全性の評価のためのサイエンスをミッションとする遺伝子細胞医薬部には、これらの製品の品質・安全性評価に関して、効果的な行政的貢献が期待されている。平成25年度およびこれに先立つ数年の間、これらの製品の实用化に関して、行政・立法の両面で大きな動きがみられている。即ち、『第4期科学技術基本計画』（平成23～27年度）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、再生医療に関し、iPS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、同計画では、「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」ことが挙げられている。更に、平成25年2月には当部が所掌する品目をはじめとする新規医薬品等の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。

平成25年度に入ってから、4月に『再生医療推進法』（正式名『再生医療を国民が迅速かつ安全に受け入れられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律』）が成立している。同法には、「治療等に際して、最先端の科学的知見等を生かした再生医療を世界に先駆けて利用する機会が国民に提供されるように施策を進めるべきこと」および、研究開発から実用化、医療としての供給まで一貫して支援することが明記されている。また、6月には『科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦』が閣議決定され、その中の「科学技術イノベーションが取り組むべき課題」の一つとして「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」が挙げられ、その具体的取り組みとして「最先端の技術を活用した医薬

品、医療機器等の有効性と安全性を評価するための研究を推進し、革新的医療技術の開発・審査ガイドラインを整備する」、「iPS細胞、体性幹細胞、胚性幹細胞を用いた再生医療の研究開発を推進する」ということが掲げられている。同じく6月に閣議決定された『日本再興戦略』においても「iPS細胞等の再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的かつ継続的に推進」、「各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立」といったことが述べられている。これら行政の動きに呼応して、国会においても、『医薬品医療機器等法』と『再生医療等安全性確保法』が平成25年11月に成立している。『医薬品医療機器等法』（正式名称『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』）は『薬事法』が改正・改称されたもので、本法の中では「医薬品」「医療機器」から独立して、細胞組織加工製品と遺伝子治療製品からなる「再生医療等製品」という製品カテゴリーが新たに設けられたとともに、その承認について、審査手続きを簡素化し、早期の実用化を可能にするものである。『再生医療等安全性確保法』（正式名称「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」）は、薬事承認された再生医療等製品以外の細胞加工物を患者に投与する再生医療等について、医療従事者に対し厚生労働大臣へ提供計画の提出を義務付けると同時に、細胞の加工施設に一定以上の水準の品質管理を要求するものである。同法により、国による監視が可能となると同時に、医師・歯科医師は細胞加工を「特定細胞加工物製造業者」に委託することが可能となる。なお、上記の『日本再興戦略』および『科学技術イノベーション総合戦略』が標榜する「革新的医薬品等の評価方法の確立」や「革新的医療技術の開発・審査ガイドラインの策定とその活用」には、「コンパニオン診断薬」や最先端分析技術を駆使した診断装置の応用が欠かせない。

これら一連の動きの背景として、再生医療等製品や核酸医薬をはじめとする革新的医薬品等の開発では熾烈な国際競争が繰り広げられている現実がある。わが国での革新的医薬品等の実用化を促進するには、関連する研究・開発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など、革新的医薬品等の品質・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、および品質・有効性・安全性の確保に関する新しいパラダイム（考え方）の構築が急務である。

平成25年度、当部は以下の業務成績に示すような厚生労働行政関連業務に積極的に参画・協力してきた。平成25年7月より理化学研究所と先端医療振興財団とによって開始されている、世界初のiPS細胞由来移植細胞の臨床

研究においては、当部で開発された品質試験法が、移植細胞製造の工程管理上重要な試験として採用されるに至っている。こうした貢献が評価され、平成26年3月には、当部の研究成果「ヒト多能性幹細胞加工製品に残存する未分化多能性幹細胞の高感度検出法の開発」に対し、日本再生医療学会よりJohnson & Johnson Innovation Awardが授与された。

また平成25年度は組織面で当部は大きな変化があった。即ち、先に述べたような政府の先端的医薬品等に関する実用化促進策に対応することを目的として、iPS細胞加工製品を所管する第四室、および核酸医薬を所管する第五室が10月1日付で新設された。第四室の室長には、第二室の室長であった安田智博士が就任し、第五室の室長としては、第一室で核酸医薬を担当する主任研究官であった井上貴雄博士が就任した。その他の人事面としては、平成26年2月1日付で、(公財)先端医療振興財団研究員であった黒田拓也博士が、遺伝子細胞医薬部第四室の研究員として採用されている。国立衛研は、平成25年度から、大阪大学大学院薬学研究科との連携大学院として、レギュラトリーサイエンス講座を設置しており、当部からも佐藤、井上がそれぞれ招へい教授、招へい准教授として講座を担当することになった。また、佐藤は平成26年1月より、九州大学大学院薬学府の客員教授(創薬産学官連携講座)にも就任している。

平成24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」では、計24の採択課題のうち、約1/4(医療機器分野を除く17課題の約1/3)にあたる6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行い、24年度に受け入れた6名の協力研究員に加え、25年度は中島啓行博士(先端医療振興財団先端医療センター・研究員、平成25年6月1日付)が協力研究員として当部に合流した。

海外出張としては、佐藤が平成25年4月17日から22日まで、国際生物薬品標準化連合理事会等への参加のために米国メリーランド州ロックビルに渡航し、平成25年6月11日から17日までは第11回国際幹細胞学会に参加するため、米国マサチューセッツ州ボストンに渡航した。また佐藤は、平成25年10月19日より22日まで、再生医療世界サミット(World Summit on Regenerative Medicine)への参加を目的に、中華人民共和国陝西省西安市に渡航した。鈴木孝昌室長は、平成25年6月30日から7月4日に韓国ソウルにて開催された第13回国際毒性学会International Congress of Toxicology韓国毒性学会に参加し、ラット尿プロテオーム解析に関する研究成果を発表した。また、平成25年10月23日から25日にドイツ・ライプチヒ市にて開催された再生医療世界会議2013に出席し、再生医療研究と規制開発動向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。平成25年11月3日より8日にブラジル・フォドイグアス市にて開催された第11回国際環境変異原学会毒性学会に参加し、次世代シーケンサーを用いた細胞治療製品の遺伝的安定性の評価に関する研究成果を発表した。平成26年3月17日から20日まで中国・上海市に出張し、上海交通大学にて欒教授とアリストキア酸の腎毒性発生のメカニズムに関する共同研究の打ち合わせをするとともに、プロテオーム解析による尿中バイオマーカーの探索に関する講演を行った。安田智室長は、平成25年6月23日から28日まで、欧州PDA学会での情報収集のためイタリアのフィレンツェに渡航した。また、平成25年10月20日から24日まで、再生医療製品の混在細胞検出法に関する発表と検出機器の技術情報収集を行うため、米国マサチューセッツ州のボストンで開催されたデジタルPCRユーザー一年会に参加した。さらに、平成25年12月3日から8日まで、世界幹細胞サミットにおいて再生医療製品の品質・安全性試験法に関して発表と意見交換を行うため、米国カリフォルニア州のサンディエゴに渡航した。井上貴雄室長は平成24年10月5日から10日にイタリア・ナポリ市で開催された9th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society(核酸医薬学会年会)に参加し、研究成果を発表すると共に、核酸医薬開発に関する最新の情報を収集した。

## 業務成績

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として医療機器安全対策部会、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。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」および「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しにおける品質・安全性に関する基準作成のためのサブグループ」の各審議に委員として参画した。平成25年11月成立の『医薬品医療機器等法』の改正に関連し、再生医療等製品の実用化を促進するための生物由来原料のあり方を検討する「『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討ワーキンググループ」(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「再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法の開発・検証」分担研究)の代表を務め、厚生科学審議会科学技術部会に提言を行った。また、「再生医療等提供基準WG」および「特定細胞加工物製造WG」(厚生労働科学研究費補助金)「再生医療等の安全性確保等のための基準策定に関する研究」(代表:澤芳樹の分担研究)の委員を務め、平成25年11月に成立した『再生医療等安全性確保法』の施行にあ

たり、再生医療等の提供、特定細胞加工物の製造に係る政省令の策定に資する原案を検討し、厚生科学審議会科学技術部に提言した。さらに、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)の課題運営委員会に委員として参画した。また、厚生労働省次世代医療機器再生医療ワーキンググループ(同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞)に委員として参画した。経済産業省グローバル認証基盤整備事業再生医療等基準検討委員会細胞培養加工施設基準ワーキンググループにも委員として協力した。また、臨床用幹細胞の樹立と保管のあり方を検討する国際幹細胞バンキングイニシアチブ(International Stem Cell Banking Initiative)にコラボレーターとして貢献した。さらに、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、核酸医薬品開発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。学会活動としては、日本医薬品等ウイルス安全性研究会の世話人として平成25年9月28日の第14回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「再生医療実現のための周辺基盤技術としてのウイルス安全性を考える」(於:北里大学薬学部コンベンションホール)の企画・開催を主導したとともに、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の世話人として、平成25年12月12日の第10回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「再生医療製品、遺伝子治療薬および核酸医薬の品質確保のためのサイエンス」(於:日本薬学会長井記念館)を企画・開催した。また、生物薬品部とともに、バイオロジクスフォーラム第12回学術集会(於:タワーホール船堀)を企画・開催した。さらに、国際生物製剤標準化連盟(International Alliance for Biological Standardization)細胞治療・遺伝子治療委員会委員として、ワークショップ“Challenges Toward Sound Scientific Regulation of Cell Therapy Products”(於:国立京都国際会館)を企画し、平成26年3月7・8日に(独)科学技術振興機構と共催した。(独)医薬品医療機器総合機構への協力としては、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、日本薬局方原案審議委員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、特別研修会の講師としての講演が挙げられる。

## 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、1)ベクターの挿入変異によるがん化のリスク要因とリスク評価の課題を明らかにした。ウイルスベクターの重要品

質特性である比活性の評価法としてデジタルPCRの有用性を示すとともに、2)短鎖のGapmer型アンチセンスに関し、オフターゲット効果が起こる配列条件を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

- ② RNAi医薬品の実用化に向けたsiRNAの細胞内輸送機構の解析を行うために、siRNAライブラリーを用いたパイロットスクリーニングを行い、核酸医薬品の細胞内輸送に関わる分子を1分子特定することに成功した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))
- ③ 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として、遺伝子工学技術を利用した先端バイオ免疫制御製品のうち、プラスミドDNAワクチンの国内外の開発動向と規制の現状、品質や非臨床での評価法について考察した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 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の最適化条件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 核酸医薬の臨床有効性、安全性の評価方法の研究として、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安全性試験および品質管理に関するガイドライン案(第二稿)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)
- ⑥ 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国立成育医療研究センター病院との共同研究を実施し、「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」の別紙として、品質と非臨床試験を中心とする改正案第二稿を作成した。(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 細胞・組織加工製品の開発環境整備に向けたレギュラトリーサイエンス研究として、1)新規重度免疫不全マウス(NOG-hairlessマウス)を用いた造腫瘍性評価系において雌雄差の検討を行った。また癌細胞株および造血幹細胞の生着能をNOGマウスと比較した。2)分化プロペンシティと発現量との相関のあるmRNAとmiRNAの同定を、未分化iPS細胞の網羅的なトランスクリプトーム解析とスピアマンの順位相関係数の検定を組み合わせで行った。3)次世代シーケンサーを用いたホールゲノムシーケ

ンス解析による細胞の品質評価に関する基礎検討を行い、微細な領域のコピー数変化の検出法としての有用性を示した。(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行い、これまでに同定された骨髄間葉系幹細胞の虚血応答性VEGF分泌制御因子候補は、核における低酸素誘導因子HIFのタンパク量制御以外のメカニズムでVEGF分泌量を制御することが示唆された。(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治験および臨床研究に共通の最低技術要件(ミニマム・コンセンサス・パッケージ)の検討およびその国内外への発信(総説執筆等)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)への移植試験において未分化iPS細胞を投与し、TPD50を算出することにより、検出感度を検討した。(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し、製品の安全性の視点から見た場合の原材料の品質のありかた等について検討した。(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)由来心筋細胞における品質評価を目的とした試験系の構築を行った。(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研究所、先端医療振興財団、並びに理化学研究所との共同研究として、アカデミアの再生医療製品開発拠点との人材交流を行い、新たな品質・安全性試験法の開発および妥当性の検討を行った。また品質・安全性試験法に関する総説を発表した。さらにWGを新たに立ち上げ、再生医療等製品原料基準のあり方に関して検討し、その報告書を厚生科学審

議会科学技術部に提出した。(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)

- ⑨ ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究の一環として、NOGマウスを使用した*in vivo*造腫瘍性試験において投与方法等の最適化を行い、ヒトiPS細胞株からより高感度にテラトームを形成させる評価系を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)
- ⑩ iPS細胞由来移植細胞に混入する不死化細胞検出法の開発を目的とし、不死化細胞特異的に発現する遺伝子を網羅的に探索し、不死化細胞マーカー遺伝子を同定した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

### 3. 診断用医薬品に関する基礎的研究

- ① 変形性関節症における滑膜病変誘導因子の同定を目指す研究として、関節リュウマチ患者由来の血清プロテオーム解析を行い、患者特異的バイオマーカーの探索を行うとともに、既存のバイオマーカーとの相関を検討した。(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樹立に向け、ヒトコントロール検体を用いた尿プロテオーム解析に関する基礎データを取得し、タンパク発現プロファイルの個体差の要因となる因子に関する検討を行った。またアダクトーム解析として、尿中糖化タンパクの検出法を確立した。(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として、汎用されている陰イオン交換カラムとの比較を行い、PEIカラムが高いウイルス除去能と工程由来不純物除去能を持つことを示した。また、プロテインAとPEIカラムを組み合わせた工程により、高度な工程由来不純物除去が可能であることを示した。(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、血液製剤のNATガイドラインの改定案を作成した。またNATの精度管理用バルボウイルスB19参照パネル候補品について、共同検定により力価を決定し参照パネルを樹立した。さらにバルボウイルスB19DNA国内標準品作成のための共同検定に参加した。(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、局方のマイコプラズマ否定試験PCR法見直しのための共同研究として、局方PCR法と市販キットとの検出感度等の比較を基に、局方改正に向けた提言をまとめるとともに、改正案を作成した。(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)

- ④ マイコプラズマ否定試験法の研究として、NATによるマイコプラズマ否定試験を、間葉系幹細胞をモデルに検討し、再生医療等製品の特性を考慮した、現実的に適用可能な試験法について考察した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 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AW551984による多能性幹細胞の心筋分化制御機構の解明を目指し、AW551984に相互作用するタンパク質をエンコードする遺伝子をRNAiにより発現抑制することにより、これら遺伝子のES細胞から心筋分化における機能解析を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

## 6. 細胞への遺伝毒性評価法に関する研究

*In vivo*遺伝毒性試験の低用量リスク評価法に関する研究の一環で、生体サンプルを直接用いる低用量リスク評価モデルの構築として、グリシドール付加体をモデルとした網羅的プロテインアダクトーム解析系の確立を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

## 医療機器部

部 長 新 見 伸 吾

### 概 要

医療機器部は、①医用材料(合成及び天然高分子ポリマー、金属、セラミックス等)の化学分析、生物学的安全性、微生物学的安全性評価に関する研究、②再生医療製品の安全性評価法の開発、③埋植医療機器(人工関節、ペースメーカー、補助人工心臓、人工血管、ステント)の力学的安全性評価に関する研究を研究業務の主体とし、その経験・成果を活かして、行政依頼試験、行政支援業務を行っている。

医療機器分野での最大のトピックスは、2013年11月27日に薬事法を「医薬品、医療機器等の品質及び有効性の確保等に関する法律」、略称「医薬品医療機器等法」に改正する法律が公布されたことである。運用面については、改正後1年以内に省令及び通知が発出されることにな

る。本法律の画期的な点は、名称に「医療機器」という言葉が明記されたこと、初めて医療機器に関する独立した章が設けられたことである。改正薬事法の主な変更点は、迅速な実用化の規制・制度の簡略化を目指して、民間の第三者機関を活用した第三者認証制度が高度管理医療機器に導入され、品質管理の監査が個別製品から製品群に変更されることである。これにより承認審査は人体へのリスクがより高い高度管理医療機器にシフトすることになる。また、科学技術イノベーション総合戦略が平成25年6月7日閣議決定された。その中の医療機器に関連したものとしては、取組内容として最先端の技術を活用した医療機器の有効性と安全性を評価するための研究の推進、成果目標として革新的な医療技術の評価法の確立、開発・審査ガイドラインの策定とその応用が挙げられている。それに伴い、平成26年度には、医療分野の研究開発に関連予算の重点項目として、オールジャパンでの医療機器開発として、文科省、厚労省、経済産業省による、世界最先端での医療ニーズに応える医療機器開発とその支援体制の整備に関する予算が決定された。このような状況の下で医療機器部が厚生行政に果たすべき役割とその重要性は、今後ますます大きくなることが予想される。

人事面では、平成25年4月1日付けで野村祐介氏が任期付研究員として採用された。新見伸吾部長は平成25年4月1日付けで大阪大学大学院薬学研究科の招へい教授に就任した。

海外出張は以下の通りであった。宮島は、平成25年4月パヴィア(イタリア)で開催されたISO/TC 194会議へ日本代表として参加し、WG17での文書策定に参加した。澤田及び河野は、平成25年6月にボストン(米国)で開催された第11回国際幹細胞学会に参加し、ポスター発表及び意見交換を行った。平成25年9月にはロンドン(イギリス)でISO/TC 150総会が開催され、新見、中岡、迫田が出席し、文書策定に参加した。宮島は、平成25年9月インターラーケン(スイス)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。宮島は、平成25年10月セントポール(米国)で開催されたISO/TC 194中間会議に出席し、WG 17での文書策定に参加した。中岡は平成25年10月に上海郊外の烏鎮(中国)で開催されたTERMIS-AP(国際再生医療学会アジア太平洋地区大会)に参加し、ISO/TC 150/SC 7の活動状況に関する口頭発表を行った。新見は、平成25年11月にワシントンD.C(米国)で開催された免疫原性サミット2013に参加した。新見は、平成26年1月にサンジェゴ(米国)で開催された免疫原性及び免疫毒性に参加し、発表を行った。迫田は平成26年3月ニューオーリンズ(米国)で開催されたアメリカ整形外科学会に出席し、人工関節材料に関

する発表及び情報収集を行った。

平成25年10月15日に第11回医療機器フォーラム「医療機器ソフトウェアとセキュリティの規格に係る最前線：ソフトウェアおよび医療通信システムの品質・安全性確保」を開催した。参加者は122名であった。平成26年2月3日に平成25年度厚生労働科学研究費補助金地球規模保険課題推進事業「医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究」「医療機器開発における留意点と国際標準化に関する取組」の講演会を開催した。参加者は168名であった。

## 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・国内基準等作成事業

ISO/TC 150/SC7 (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, IEC/SC 62 (医用電気機器) 国内委員会, ISO/TC 106 (歯科材料) 国内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15件のJIS案件 (改正), 4件の医療機器承認基準原案 (制定) 及び100件の医療機器認証基準原案 (制定2件, 改正98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: ヒト (同種) iPS (様)細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される製品についての評価指標(案)を作成した。また、「気管・鼻軟骨再生」に関する国内外の最新情報についての調査も行った。(医薬品審査等業務庁費)

I-2 心臓カテーテルアブレーション装置審査WG: 国内外における不整脈治療の現状とアブレーション用心臓カテーテルの開発・利用状況を調査した。また、心臓カテーテルアブレーション装置の定義のほか、その安全性と有効性を評価するための基本的考え方を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

I-3 三次元積層インプラント審査WG: 三次元積層技術による開発が進んでいる整形外科用インプラントのための評価指標(案)を作成するため、まず、三次元積層技術で作製された機器に共通して適用可能な評価指標(案)を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

I-4 脊椎インプラント審査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、可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント(頸椎人工椎間板, 腰椎後方制動システム, 腰椎人工椎間関節)に関する評価指標(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: 血液適合性が異なる23種類の材料に吸着する血漿蛋白質を対象として、マーカー候補蛋白質の検証試験を行った結果、FA7, FA9, C1s, FINC及びVTNCが血液適合性評価マーカーとして利用できることが明らかになった。(厚生労働科学研究費補助金)

II-2 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: MEA/HEMA共重合体(組成比5種類)でコーティングされた材料を用いてhMSC及びTHP-1の遺伝子発現プロファイルに与える影響について解析した。hMSCでは、上皮間葉転換(EMT)Pathwayに関わる遺伝子群が有意に誘導されることを見出した。THP-1においては、生体親和性高分子材料による影響の大きさはPMEA > PHEMA > コポリマーの順であり、コポリマーの方が細胞が影響を受けにくい材料である可能性が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-3 細胞内タンパク質発現解析を利用した医用材料の血液適合性評価に関する研究: 細胞培養用シャーレを対照として、PCシート, PMEAMもしくはPHEMAでコートしたPCシート上で培養したTHP-1タンパク質発現を比較した結果、血液凝固, 炎症関連サイトカイン・ケモカイン, および細胞形態・接着関連タンパク質群の発現傾向が高い順番は、PC > TCPS = PHEMA > PMEAMであった。以上より、PMEAもしくはPHEMAのコートが、血液凝固だけでなく炎症反応などを制御できる可能性が示唆された(厚生労働科学研究費補助金)

II-4 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: メトキシ基周りの水について、メトキシ基からの距離に応じた水の個数とその水の拡散係数を算出することで中間水の動きやすさの数値化を試みた。今回の解析では中間水とバルク水の差異を示す値を得られなかったが、フレーム間の水の振る舞いをみたところ、メトキシ基周辺にとどまる水が徐々にバルク水と交換していくように観測された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-5 医用材料の血液適合性を含む生体適合性にお



る細胞応答に関する研究：血液適合性試験について、各試験法の特長及び妥当性に対する総合的な検証を行うための、各試験法についての調査、試験実施方法の確認作業を行った。MEA/HEMAコポリマーコーティングシートを用いて試験方法について実際に検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

### Ⅲ. 医用材料の生体適合性評価に関する研究

Ⅲ-1 赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究：組成比の異なるDOTH/DINCH T-die成形PVCシートの溶血抑制能及び可塑剤溶出量を評価した結果、新規血液バッグの可塑剤組成は重量比25:33が最適であることが判明した。（厚生労働科学研究費補助金・一般試験研究費）

Ⅲ-2 機能性表面を持つモデル医用材料の調製に関する研究：自己組織化単分子膜を利用したリン酸エステル基を含む双性イオン表面の調製方法を確立した。また、表面上へのタンパク質吸着の予備検討より、特定のタンパク質吸着が抑制されることが示唆された。（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：骨接合材の曲げ試験を片持ち試験により行うと、様々な形状のカスタムメイドインプラントに適用可能であること、また、規格に定められた3点曲げ試験と同様の力学状態を再現できること、さらに、コンピュータシミュレーションによる解析も容易になることがわかった。（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：V.C, メラノイジン及びV.E/セサミンはROS除去のほか、細胞増殖やDNA repairに関与する遺伝子群の発現を上昇させることにより、hMSCの増殖を促進することが示唆されたが、細胞形態、p16遺伝子及びその他の遺伝子発現変動を考慮した場合、これらの抗酸化剤は増殖能以外にも様々な影響を与えることが確認された。（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：genome integrityを脅かす可能性があるLINE-1sが、hMSCにおいて発現していることを見出した。さらに、日本人25人分のhMSCにおいてLINE-1sの抑制因子とされるA3B遺伝子型の解析を行ったところ、欠失型アリル頻度は26%

であった。hMSCsにおいてA3Bを発現する野生型ホモ個体と野生型/欠失型ヘテロ個体では同程度のLINE-1sの変異が見られたが、欠失型ホモ個体ではほとんど変異が見られなかったことから、欠失型ホモ個体では遺伝子配列が保存された転移可能なLINE-1sが多く残存している可能性が示唆された。（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：新たに3検体の多指症軟骨組織由来細胞（PDCCs）で、T細胞増殖の抑制作用の再現性を確認した。さらに、混合リンパ球培養とPDCCsを共培養系（PDCCsが活性化T細胞の増殖を抑制する培養条件）に、抗TGF-beta中和抗体を添加しTGF-betaの生理活性を低下させたが、PDCCsによる抑制効果を減弱させることはなかった。今回の接触培養系においては、PDCCsが有するT細胞増殖抑制効果へのTGF-β1の寄与率は低いことが示唆された。（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：3種類の粒子径の異なるNiOについて、A549細胞を用いて、細胞毒性試験を実施した結果、粒子径により細胞毒性が異なった。細胞内のNi濃度について、粒子径の異なるNiOを用いて検討したところ、細胞毒性と細胞内Ni濃度に相関が観察された。（厚生労働科学研究費補助金）

### Ⅶ. 医療機器の適正使用に関する研究

Ⅶ-1 医療機器のQMS監査手法に関する研究：薬事法改正がGMP及びQMS監査へ及ぼす影響についての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）

Ⅶ-2 医療機器安全情報の電子化推進に関する研究：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を構築し、医療機器業界の協力を得て、電子報告デモンストレーションを行った。また、電子報告に関する要望等の調査に基づいた電子化普及のための提言を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

### Ⅷ. ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

Ⅷ-1 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：大動脈瘤のステントグラフト挿入術の治療をイメージできるような透明なシリコンで作製したファントムを用いたシミュレーションを行えるようにした。手術中のナビゲーションにつ

いては、iPadを用いた血管走行の可視化システムを試みた。さらに手術中のナビゲーションを含む情報収集方法についても構築した。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅷ-2 新規医療機器の評価型シミュレーション導入による開発から審査への突破戦略：剛体のヒト弓部大動脈瘤ファントムを用いて、ステントグラフトの留置位置に影響を及ぼすシース走行の計測を行った。血管が変形しない状態において、シース走行は大動脈形状によると考えられた。また、弾性を有するヒト弓部大動脈瘤ファントムを用いて、シース先端位置を1点に定めたとときのシース走行形状を計測し、血管の周方向のばらつきを計測した。ステントグラフトの開窓部を合わせるにはこの血管周方向のばらつきを考慮するのがよいと考えられた。(文部科学省科学研究費補助金)

#### IX. ISO/IEC医療機器規格策定戦略の構築に関する研究

IX-1 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究：歯科分野のケーススタディでは、CAD/CAM修復物の精度評価法に関する規格をISO/TC 106/SC 9に日本から新規提案した。試験法分野のケーススタディでは、我々が作製した陽性対照材料をISO/TC 194/WG 9溶血性試験ラウンドロビンテスト用標準品として提供した。材料開発分野のケーススタディでは、DOThのSD系雄ラット/亜慢性毒性試験を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

IX-2 ISO/TC共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動推進に関する研究：再生医療分野と医療機器ソフトウェアの国際標準化の現状調査を行い、その一部成果をインターネット上に公開した。また、国際標準化推進を目的とした啓蒙活動の一環として、講演会を開催した。(厚生労働科学研究費補助金)

#### X. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

X-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、冠動脈ステント耐久性試験法のJIS原案を作成した。また、下肢ステント耐久性試験法及び植込み型補助人工心臓用脱血管/血液適合性試験法のJIS原案作成に向けた討議を行った。ISO/TC 150/SC 2/WG 3及びISO/TC 194/WG 9に参加し、各試験法の標準化に向けた活動を行った。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

X-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：強力集束超音波医療機器の標的治療に関する評価を行う上での方法論

を構築するため、体内における超音波伝播シミュレーション手法、シミュレーション値と実験値との整合性評価について検討し、作成すべきガイドラインの内容と方向性を議論した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

#### XI. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

XI-1 生理活性を損なうことなくFGF2を捕捉するRNAアプタマー候補をSPR法及び細胞刺激阻害実験等により3種類選定した。また、同アプタマーを固定するPEGブラシ表面の基本設計を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

#### XII. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

XII-1 生体内物質による医用材料の劣化機構の解明：赤外分光光度計により抜去インプラントに含まれる脂質量の評価を行った。生体内脂質に起因する材料の劣化により、摩耗量が3-6倍に増加することがわかった。(文部科学省科学研究費補助金)

### 生活衛生化学部

部長 五十嵐 良 明

#### 概 要

生活衛生化学部は、室内空気、上水及び水道用品、化粧品・医薬部外品、並びに家庭用品等の品質確保及び安全性評価のため、これらの原材料またはこれらに含まれる化学物質の理化学的試験、調査、研究、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・医薬部外品や家庭用品による健康被害、上水や室内空気汚染の原因究明も行っている。

室内空気関連では、平成24年度に再開されたシックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会を引き続き主導的に運営した。全国の室内汚染実態調査によって継続的に、かつ新規データ収集手法を用いて得られた結果は、指針値の改訂と新たな化学物質の指針値設定の必要性を示し、行政施策の方針の確立に寄与した。

化粧品・医薬部外品関連では、化粧品中の不純物、特に、1,4-ジオキサンと水銀の国際的規制限度値に関する議論を進めた。またコムギ由来の医薬部外品原料によるアナフィラキシーの発生を受けて再発防止の対応策として、タンパク質由来材料の規格のための新規試験法の策定に取りかかった。平成25年度あるメーカーの美白化粧

品によって白斑が生じるという大きな健康被害が発生した。当部においても速やかに医師、産業界、大学及び所内研究者および厚労省関係者と連絡を取り、原因究明に関する研究及び再発防止体制の確立に向けた取り組みを行っている。

水道水に関して「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」が平成25年10月より施行されたことにより、当部では運用に当たっての質疑応答集を作成、厚労省から事務連絡として発出された。ガイドラインの必要性を講演等で教育広報するとともに、水道水質確保に必要な適切な試験法の普及に尽力した。

家庭用品関連ではアゾ染料に由来する発がん性の疑われるアミン類が国際的に規制されることになった。試験法にかかわる検討を進め、本邦での対策に向けて協力をを行った。有機顔料に含まれる非意図的生成物のポリ塩化ビフェニル (PCB) の市販製品の実態調査とそのリスク評価を実施した。また携帯型空間除菌剤による化学熱傷の重大事故について発生原因の究明のための分析試験を行った。これらの健康リスクに関して他省庁関係部署へも情報提供し、再発防止策の確立に向けて寄与した。

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分析的試験研究のほか、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、国民の安心・安全性の確保に貢献するよう努めている。

当部の研究業績に対して平成25年度は、五十嵐良明部長らの論文「Study on penetration of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles into intact and damaged skin in vitro」が日本毒性学会フェイザー賞を受賞した。神野透人第一室長らの発表「柔軟剤中の香料による気道刺激に関する研究」が平成25年室内環境学会学術大会ポスター賞に選ばれた。香川 (田中) 聡子主任研究官らの論文「A method for detecting covalent modification of sensor proteins associated with 1,4-naphthoquinone-induced activation of electrophilic signal transduction pathways」が日本毒性学会田邊賞を受賞した。田原麻衣子研究助手らの論文「定量分析値の信頼性確保のためのqNMRを用いた市販試薬の純度決定」が第20回環境化学論文賞を受賞した。小林憲弘室長らの論文「水道水質管理目標設定項の候補とされている農薬のGC/MS一斉分析法の開発」が、環境科学会誌2013年論文賞を受賞した。

人事面では、平成25年4月1日付けで小林憲弘主任研究官が第三室長に昇任した。2年間室内空気汚染の実態調査研究に従事された非常勤職員の岡元陽子氏が平成26年1月31日付で退職された。平成25年8月1日付けで元大阪府立公衆衛生研究所の中島晴信博士を協力研究員として新たに受け入れ、家庭用品規制基準に係わる助言を

頂いた。なお昨年度に引き続き、中森俊輔氏 (北里大学薬学部特任助教) を協力研究員として、西村哲治博士 (平成帝京大学薬学部教授) 及び鹿庭正昭博士 (日本生活協同組合連合会) を客員研究員として受け入れた。

短期海外出張は以下のとおりであった。神野透人第一室長及び香川 (田中) 聡子主任研究官が平成25年7月、The XIII International Congress of Toxicology (大韓民国・ソウル) に参加し、研究成果の発表を行った。内野主任研究官は第49回ヨーロッパ毒性学会 (平成25年9月、インターラーケン) に参加し、研究成果の発表を行った。伊佐間和郎室長は、第7回先端技術材料国際会議 (平成25年6月30日～7月5日、シンガポール) 及び第25回欧州バイオマテリアル会議 (平成25年9月8日～12日、スペイン・マドリッド) 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) 木製ベッドならびに学習机を対象として放散試験を実施し、化学物質の放散状況から室内への負荷量を明らかにするとともに、JISチャンバー法の代替簡易測定法としてのサンプリングバッグ法の有用性を明らかにした。(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) 22地方衛生研究所と協働で、全国の居住家屋93戸を対象に2-エチルヘキサノールをはじめとする室内空気中の主要な未規制揮発性有機化合物濃度の調査を実施した。(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) 首都圏の4都県で無作為抽出により選定した100軒の一般家庭を対象に、室内空気中の揮発性有機化合物及びアルデヒド類の実態調査を行った。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 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

医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、防腐剤メチルイソチアゾリノンまたはメチルクロイソチアゾリノン・メチルイソチアゾリノン液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、医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

### 3. 水道関係

- 1) 検査方法告示における試薬および標準品の記載方法

を改善するため、検査方法告示の全別表において、試薬の品質及び検査方法の改善点や、JCSS等の国家計量標準への計量トレーサビリティが保証された認証標準液の使用を認める記載を併記する案を示した。(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214機関, 水道事業者160機関, 公的研究機関48機関に対して, ホウ素及びクロロ酢酸の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) 水道水質基準で未規制の新規消毒副生成物のハロアセトアミド類4種やハロアセトニトリル類3種について, LC-APCI-MS法を用いた分析条件及び前処理法の検討を行い, 検査法を開発した。また, 開発した検査法を用いて国内の水道水中の存在実態調査を行った。(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)
- 4) 外部精度管理調査におけるデータ集計解析等効率化のための新規システムの開発のための検討及び構築を行った。(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)

#### 4. 家庭用品関係

- 1) アゾ染料に由来する発がん性を有する芳香族第一級アミン類 (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)
- 2) 特定芳香族アミン類の毒性およ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)
- 3) 冷感タオルに使用されるイソチアゾ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)
- 4) 有機顔料を用いた家庭用品中のポリ塩化ビフェニル (Polychlorinated biphenyls: PCBs) 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)
- 5) アゾ色素に由来する繊維・革製品中の特定芳香族アミン類分析法に関する検討を実施した。(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) イソシアネートの使用状況, ハザード及び海外法規制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)
- 7) トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物のハザード及び海外法規制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)

- 8) 家庭用品安全対策調査会, 家庭用品専門家会議, 家庭用品安全確保マニュアル (防水スプレー) 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

樹脂製品から室内空気中へ放散する可能性のある残留モノマーの定量的なスクリーニング法を開発する目的で, イソシアネート類10物質およびアクリル酸エステル類14物質の定量方法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)

qNMRを用いて8種類のアルデヒド-DNPH誘導体標準溶液中の*cis*-および*trans*-異性体を分別定量し, 各異性体の値付けを行った。(一般試験研究費)

###### 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

半導体センサー型TVOC計を用いて室内空気中TVOC濃度の経時変化を測定し, 居住者の生活行動や消費者製品などの使用状況に依存してTVOC濃度が大きく変動することを明らかにした。また, 高残香性の柔軟剤製品について, 香料等の揮発性成分による侵害受容体TRPA1の活性化を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

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体 (R3C, R58T, E179K, K186NおよびH1018R) を安定的に発現する細胞株について, 典型的なアゴニストである桂皮アルデヒドに対する応答性の違いを明らかにした。(科学研究費補助金・文部科学省)

###### 3) 生活環境化学物質の曝露評価に関する研究

ベンゼンについて室内環境中での主要な発生源の推定を行うとともに, 室内空気中濃度の実態調査結果を基に曝露評価を実施した。(一般試験研究費)

地方衛生研究所と協働で, 20家庭の室内空気中ガス状・粒子状の準揮発性有機化合物濃度を調査し, 臭素系難燃剤, リン系可塑剤/難燃剤および殺虫剤の存在形態と汚染状況を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

小型クローズド・ループ・ストリップング法による揮発性消毒副生成物の網羅的な測定方法を開発した。温泉施設を対象にヨウ素化消毒副生成物の調査を実施した結果, 浴槽水中のみならず浴室空気中にもヨードホルム等のヨウ素化トリハロメタン類が存在することを見出し, 経気道・経皮曝露評価を行った。(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) タンパク質が混在する成分であるカルミンについて、ケルダール法による窒素定量法の改良法を適用してタンパク質含有量の測定を行った。(医薬品承認審査等推進費, 医薬食品局審査管理課)
- (2) 加水分解コムギ末タンパクの分子量規定がアレルギーの再発防止に適切と考え、医薬部外品原料規格の基原の改訂と分子量分布試験を追加する案を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (3) 化粧品中の微量不純物の分析法と実態調査に関する研究として、界面活性剤配合製品中の1,4-ジオキサンのヘッドスペースGC/MSを用いた分析法を開発した。多施設共同研究を実施した結果、その精確性を検証することができた。化粧品中の水銀量に関して、諸外国での製品中濃度や曝露量に関する報告について調査した。化粧品中水銀濃度分析法開発の報告について調査した。(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) 動物皮膚感作性試験代替モデルに関する研究として、株化細胞を用いる皮膚感作性試験法について下面暴露法を用いて検討を行い、皮膚感作性物質及び非感作性物質7種類についてLLNA法との相関性を評価した。その結果、IL-8産生量を評価指標とすることにより、感作性物質と非感作性物質を区別することが出来ることが示唆された。実用化に向けて検討を行い、試験時間の短縮及びコスト削減、操作性の向上等の成果を挙げることが出来た。(新需要創出(アグリ・ヘルス実用化研究促進)プロジェクト:農林水産省)
- (2) 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、各感作性試験法において、カルミンがコチニール色素よりも強い反応を起こし、レーキによる不溶化が反応惹起の要因になることがわかった。天然鉱物原料には微量の重金属が混入していることが明らかになった。(HS財団受託研究費)
- (3) ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究として、ロドデノールの光学異性体存在比を決定し、合成原料ラズベリーケトンの残存量がごくわずかであることがわかった。両化合物はチロシナーゼにより水酸化体に変化し、より強い細胞毒性を持つことが示された。再発を防止するためには、副作用報告制度の強化、添付文書の充実、医師への情報提供システムの構築が重要との提言を行った。(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) 水道水質検査の標準検査法が定められていない3農薬の分析法について検討し、LC/MS/MSによる一斉分析条件を確立することができた。さらに、開発した分析法の妥当性評価を行い、各農薬ともガイドラインの目標を満たすことを確認した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 国立衛研と地方衛生研究所3機関(東京都、兵庫県、および大阪府)との連携により、水道水質検査の標準検査法が定められていない9農薬の個別分析法を開発し、分析法マニュアルを策定した。(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) 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究として、アゾ染料に由来する特定芳香族アミン22種類について、HPLC/PDAを用いた分析方法を検討し、各特定芳香族アミンの定性確認が可能な条件を見出した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) 家庭用品に使用される化学物質の実態調査に関する研究として、繊維製品の顔料プリント及び防水加工処理に用いられたポリウレタン由来の3種類のイソシアネート化合物の残留実態を調査した。冷感タオルに使用されているイソチアゾリノン系防腐剤以外の14種類の防腐剤の含有量を調査し、フェノキシエタノール、プロノポール及び安息香酸が使用されていることや、洗浄による製品からの除去率等を検討した。ウェットティッシュ中のイソチアゾリノン系防腐剤の含有量を調査した。(家庭用品等試験検査費)

### 2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

- (1) 家庭用品に使用される化学物質による健康被害の防止に関する研究として、亜リン酸エステル系老化防止剤7種の皮膚感作性をLLNA:DA法により評価した。ジフェニルメタンジイソシアネート及びトルエンジイソシアネートの家庭用品への使用状況、毒性並びに国内及び諸外国における規制状況を調査した。トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物の毒性並びに国内及び諸外国における規制状況を調査した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) 家庭用品による製品事故の原因究明に関する研究として、スプレー等の家庭用品による健康被害症例や疫学調査について文献調査した。重大製品事故等を起こした携帯型空間除菌剤の成分を化学分析した。(家庭用品等試験検査費)

(3) 室内空気汚染物質瞬時型放散源の定量的スクリーニングに関する研究として、室内空気汚染物質瞬時放散型の家庭用品として芳香剤やリネン水等を選定し、それらの刺激性を細胞毒性試験で評価すると共に、その要因物質を検索した。また、それらの家庭用品に含まれる環状ポリジメチルシロキサンの分析法の検討と含有量調査を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

## 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、マウスに一次粒子径が数nmの酸化チタンを1回経口投与後の肝臓及び脾臓のチタン濃度を評価した。(一般試験研究費)
- 2) フラーレン誘導体 ( $C_{60}O$ ,  $C_{60}O_2$ ,  $C_{60}O_3$ ) について、ヒト肝がん由来細胞を用いて毒性影響を評価した。ラット肝ミクロゾームを用い、チトクロームP450 (CYP) による $C_{60}$ の代謝試験を実施し、フルーレン誘導体の生成の有無を評価した。(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、一次粒子径が同じで二次粒子径が異なるNiOナノ粒子の細胞毒性試験を行い、二次粒子径が異なるとその細胞毒性に差が認められることを明らかにした。ゼータ電位の変化から、 $SiO_2$ ナノ粒子に金属イオンが吸着することを確認した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 4) 多層カーボンナノチューブの曝露による生殖・発生毒性発現の作用機序と体内動態の知見を得るため、妊娠マウスを用いた単回気管内投与および反復気管内投与試験を行い、単回投与では、特定の投与時期と用量において、生存胎児重量および胎児の外表および骨格形成に影響を及ぼすことが分かった。(厚生労働本省試験研究所試験研究費)
- 5) カーボンおよび金属ナノマテリアルによる肺および全身臓器障害と発がん作用の機序解析とそれに基づく中期検索法の開発に関する研究として、白金ナノ粒子を体液を模倣したタンパク含有液や生理的溶液に懸濁した時の粒度分布変化について検討を行った。その結果、分散媒の影響は少なく、24時間放置後も30~60%がナノサイズのまま存在することがわかった。ナノシリカ及び白金ナノコロイド、安定化剤不含白金ナノ粒子について、分化THP-1細胞・BEAS-2B細胞に対する細胞毒性を比較検討し、白金ナノ粒子に最も強い毒性が認められることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

## 6. 蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究

水晶板上にPHEMA, PMEA及びHEMA/MEAランダム共重合体をコーティングしたQCMセンサーを作製し、各表面へのALB, FIB及びFINCの吸着挙動を解析した結果、FIBはMEA比率の増加に伴って解離速度定数が増加し、結合定数が低下する傾向を示すことを確認した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 食 品 部

部 長 手 島 玲 子

### 概 要

食品部では食品中の残留物質、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、並びに生化学的試験研究を通して、食品の安全性に関する研究を行っている。研究の実施には、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。平成23年度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25年度にも継続して実施した。

人事面では、平成25年5月1日付けで食品部第二室研究員として植草義徳氏が採用された。また、松山大学天倉吉章教授を客員研究員として受け入れた。

海外出張としては、根本了室長は、第45回コーデックス残留農薬部会に出席するため、北京(中国)に出張した(平成25年5月5日~11日)。坂井隆敏主任研究官は、第21回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため、ミネアポリス(米国)に出張した(平成25年8月25日~30日)。堤智昭室長、渡邊敬浩室長、片岡洋平主任研究官は、The 33rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutantsに出席するため、大邱(韓国)に出張した(平成25年8月25日~30日)。また、堤智昭室長は、IAEAアジア原子力地域協定の会合に出席するため、クアラルンプール(マレーシア)に出張した(平成25年10月27日~11月1日)。渡邊敬浩室長は、第35回コーデックス分析サンプリング法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26年3月2日~9日)。

### 業務成績

1. 食品中に残留する農薬等の通知試験法を審議する残留農薬等公示分析法検討会で、農薬等14品目の通知試験法(12試験法)を策定した。また、試験法通知の第1章総則を改訂した。
2. 食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品

の成分である物質の試験法に係る分析上の留意事項の一部改正について（事務連絡）の改正案及び同事務連絡の別紙（ミニカラム等の一般名と製品名の例）の改訂案を作成した。

3. FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）残留農薬部会における，残留農薬分析法に関する性能規準ガイドライン作成に関する電子作業部会においてコメント案を作成した。
4. 平成25年10月30日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料4「平成24年度食品からのダイオキシン類一日摂取量調査等の調査結果について」文案作成に協力した。
5. 平成25年6月21日厚生労働省報道発表資料「食品からの放射性物質の摂取量調査結果（平成24年9～10月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成25年11月8日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成24年春に採取した試料の放射性ストロンチウム及びプルトニウム）」文章作成に協力した。
7. 平成25年12月13日厚生労働省報道発表資料「食品から受ける放射線量の調査結果（平成25年2～3月調査分）」文章作成に協力した。
8. 食安基発0401第1号，食安監発0401第4号（平成26年4月1日）「食品中の有害化学物質等の検査結果調査及び畜水産食品の残留有害物質モニタリング検査の実施について」の別添1の文案作成に協力し，そこに示されたJMSデータ入力支援プログラムを開発しマニュアルとともに提供した。
9. 薬事・食品衛生審議会の農薬・動物用医薬品部会，動物用医薬品残留問題調査会，残留農薬等公示分析法検討会，残留農薬等分析法検討会，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，食品・化学・医学等事故調査部会委員としても協力を行った。また，薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会，生物由来技術部会に協力した。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，環境省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。
10. JICA「食品衛生のための行政能力強化」コース（平成25年2月）で，農薬等のポジティブリスト制度と検査法について講義を行った。

## 研究業績

### 1. LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法 I（農産物）への適用性の検討（食品等試験検査費）

約150農薬を用いて果実・野菜4食品について1日2併行，5日間の妥当性評価試験を実施し，適用性を評価した。

### 2. 畜水産物の農薬等新規一斉試験法開発（200化合物に対する適用性検証）（食品等試験検査費）

約200農薬等を対象として，畜水産物の農薬等新規一斉試験法の適用性を検証した。

### 3. HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法 I（畜水産物）の改良法開発（食品等試験検査費）

約100動物用医薬品を対象として，既存の通知一斉試験法の改良法開発を検討した。

### 4. 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) 農薬イプフェンカルバゾン等3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) 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及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 4) 新たに基準値が設定された農薬を対象に，農産物中のスピネトラム等4品目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。

### 5. 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) 動物用医薬品イプロニダゾール等関連7化合物の畜水産物中の高感度同時分析法開発のための基礎検討を実施した。
- 2) 農薬イプフェンカルバゾン等2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。
- 3) 農薬等約220化合物を対象として，GC-MS及びLC-MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）の開発検討を愛知県衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 開発した新規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) 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及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 6) 新たに基準値が設定された農薬を対象に、畜水産物中のジニコナゾール等2品目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) 新たに基準値が設定された動物用医薬品を対象に、畜水産物中のイミダクロプリド等8品目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。

#### 6. 試験法通知等の英訳(食品等試験検査費)

BHC等試験法(農産物)等20試験法について試験法通知の英訳版を作成した。また、食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの英訳版を作成した。

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

ヒドロコルチゾン天然含有量実態調査結果を基に、食品・添加物等の規格基準の食品一般の成分規格8の規定に係る物質(農薬等)について、残留を認められる量の限度の目安を求める手法を確立した。また、成分規格8の規定に係る物質であるエストラジオール等について、実態調査に使用する分析法開発の基礎検討を実施した。

#### 8. 食品中残留農薬等の安全性確保に関する研究(厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業)

- 1) 安定同位体標識標準品による内標準法を用いた高精度な定量法の検討

食品中残留農薬等分析における安定同位体標識標準品を用いた内標準法の標準的使用法及び評価基準の確立を目的として、高精度な定量に影響を及ぼす可能性のある因子について基礎的考察を行った。

- 2) 標準添加法を用いた高精度な定量法の検討

標準添加法による簡便且つ高精度な定量法を確立するため大豆マトリックス標準溶液を用いて検量点数や添加濃度の定量精度に与える影響について検討した。その結果、初期濃度に近い1点を繰り返し測定する方が、多数の検量点を用いるよりも良好な結果が得られる可能性が示唆された。

- 3) LC-TOF-MSを用いた残留農薬等一斉分析法の検討

残留農薬分析に適したLC-TOF-MS測定条件及び定量解析条件を確立し、フラグメントイオンや同位体イオン等による確認方法についても検討した。151農薬を用いてピーク面積の再現性及び検量線の直線性について

評価したところ、9割以上で良好な結果が得られた。

- 4) GC-TOF-MSを用いた残留農薬等一斉分析法の検討  
GC-TOF-MS測定条件及び定量解析条件を確立した。ほうれんそう及び玄米のマトリックス標準溶液を用いて、184農薬について定量性、選択性、検出限界、検量線の直線性について評価したところ、検討農薬の約9割で良好な結果が得られた。

#### 9. 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について、放射性ストロンチウム、プルトニウムおよびウランを分析した。これらの実態調査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も考察した。
- 2) 市販の乳児用食品(240試料)について放射性セシウム濃度を調査した。全ての試料について放射性セシウムは5 Bq/kg未満(飲料水に区分される場合は1 Bq/kg未満)であった。
- 3) 東日本大震災後に各地域で調製されたマーケットバスケット試料(10群 魚介類、計45試料)を分析し、PCBs摂取量を推定した。津波被災地域とそれ以外の地域でPCBs摂取量に顕著な違いはなく、さらに震災前のPCBs摂取量と比較しても有意な差は認められなかったことから、震災がPCBs摂取量に与えた影響は確認できなかった。

#### 10. 食品中の放射性物質の摂取量等調査(食品等試験検査費)

- 1) 食品からの放射性物質の一日摂取量を推定した。福島第一原子力発電所周辺の地域を含む全国15地域で作製したマーケットバスケット試料(計420試料)を分析し、放射性セシウム及び放射性カリウムの年あたりの予測実効線量を推定した。また、年度内に2回、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。
- 2) 放射性セシウムを比較的高濃度に含むマーケットバスケット試料について、放射性ストロンチウム及びプルトニウム分析を実施した。放射性ストロンチウムが検出された試料については、震災以前の濃度との比較や放射性セシウムとの濃度比を明らかにした。プルトニウムは全ての試料で未検出であった。

#### 11. 食品中の製造副生成物に関する研究(食品等試験検査費)

- 1) 食品中に含まれる芳香族炭化水素類(PAHs)を対象に、GC-MS/MSを用いた分析法の適用範囲を検討した。PAHsの含有実態調査を目的として、食用油や魚



介類など食品5種に対して本分析法の適用性を評価した。

- 2) 食品中に含まれるアクリルアミドを対象に、LC-MS/MSを用いた分析法を開発した。アクリルアミドの含有実態調査を目的として、ポテトチップスやほうじ茶など食品5種に対して本分析法の適用性を評価した。

## 12. 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) 福島第一原子力発電所周辺の17都県を主に産地とする流通段階の食品（計1,674試料）を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。5試料が基準値（100 Bq/kg）を超過し食品衛生法違反となったが、違反率は0.3%程度であり低かった。基準値を超過した試料は、原木栽培シイタケ3試料、天然のナメコ、ワラビであった。
- 2) 調理・加工による食品中の放射性物質濃度および放射性物質濃度の変化率を明らかにすることを目的に、放射性物質汚染食品（ナメコ、ワカサギ）の調理による放射性セシウムの変化を検討した。ナメコのゆでのによる放射性セシウム除去率は約40%となった。ワカサギは、南蛮漬けで約30%となることが明らかとなった一方で、素焼き、甘露煮、から揚げではほとんど放射性セシウムの除去効果が認められなかった。
- 3) 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90,826件を集計し、放射性セシウム検出率、基準値超過率、統計量を求めた。天然山菜、天然きのこ、淡水魚、野生鳥獣肉では、事故により環境中に放出された放射性セシウムがそのまま存在する状態が継続していると考えられ、環境中の放射性セシウム濃度の変化の指標として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。
- 4) 津波被災地から買い上げた穀類や魚介類等を含む510試料の多元素濃度を対象に主成分分析を実施し、津波被災と各元素濃度との関係について検討した。
- 5) 津波被災地から買い上げた、魚介類（101試料）のPCBs濃度を異性体別に明らかにし、津波被災によるPCBs濃度への影響を検証した。
- 6) H24年度に実施された放射性物質検査結果を集計し、ある食品における放射性物質濃度の分布について考察した。また、食品ロット内の濃度に分布を想定しない場合に合意されうるサンプリング計画について国際的な規格等を調査し比較した。さらに、正規型及び対数正規型をロット内濃度の分布型に仮定し、それらロットを対象に上記合意されうるサンプリング計画を

実行した場合の性能についてシミュレーション解析した。

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

- 1) 全国10地域で調製したトータルダイエット（TD）試料（計140試料）を分析し、有害な重金属を含む15元素、メチル水銀、PCBsの一日摂取量を推定した。
- 2) 市販鮮魚の臭素系難燃剤（ヘキサプロモシクロドデカン）並びに塩素系難燃剤（デクロランプラス）及び、燻製食品等のPAHs濃度の実態を調査した。
- 3) 摂取量推定を目的とした分析法の性能評価用試料（SEMP）を開発した。さらにSEMPを用いた性能評価手法を構築し、多元素一斉分析法の妥当性を確認した。
- 4) 国民健康・栄養調査結果を年齢区分ごとに解析し、食品摂取パターンを比較するとともに、その結果に基づき幼児の平均的食事を模したTD試料を作成した。
- 5) 全国7地区8機関で調製したTD試料を分析し、ダイオキシン類の国民平均一日摂取量を推定した。国民平均一日摂取量は0.58（範囲：0.18～0.97）pg TEQ/kg/日と推定され、日本における耐容一日摂取量（4 pg TEQ/kg/日）の24%程度であった。
- 6) 魚介類及びそれらの加工品（50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、ダイオキシン類が比較的高濃度に含まれていることが判明した鮫肝油加工食品1製品（2試料）のフォローアップ調査を実施した。
- 7) 摂取量推定を目的とした分析に使用可能なメチル水銀分析法を開発した。開発した方法の性能をSEMPの分析結果から評価し、真度と精度が妥当であることを確認した。
- 8) ダイオキシン類バイオアッセイの鍵となるアリル炭化水素レセプター（AhR）と76種の有害物質の相互作用を評価し、構造活性相関があることを示唆した。
- 9) リスクの大きさの指標として暴露マージン（MOE）を検討している学術文献を検索して数値を抽出し、MOEの大きさで分類した化合物のリストを作成した。

## 14. ミネラルウォーター成分規格設定に伴うクロロ酢酸類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）

ミネラルウォーター成分規格として設定される可能性のあるクロロ酢酸類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。

### 15. 輸入農産物中の重金属等濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通する一次加工品を含む輸入農産物（390試料）を買い上げ、鉛、カドミウム、ヒ素を含む14元素濃度の実態を調査した。

### 16. ミネラルウォーターの元素類及び陰イオン性化合物濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター（115製品）を買い上げ、新たに設定されるミネラルウォーター成分規格項目であるホウ素、マンガン、ニッケル等を含む9元素及びフッ化物イオンと亜硝酸イオン濃度の実態を調査した。

### 17. 食品中に残留する農薬等の検査データの集計と解析（食品等試験検査費）

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課により収集された平成19年と20年に全国の自治体等で実施された検査の結果（総検査件数：7,884,259件）をデータとして集計、解析した。

### 18. 食物アレルギー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（文科省科学研究費補助金）

コムギタンパク質の酸加水分解に伴う物性の変化について分子量とアミノ酸組成変化の両面から解析した。また、コムギタンパク質酸加水分解物に特徴的なペプチドをLC-MSを用いるショットガン法で解析し、ペプチドに対する抗体を作成して、加水分解処理の有無を見分けられることを確認した。

### 19. 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（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事業）

医薬部外品であるコムギ加水分解末の規格について、アレルギー感作性の低減をめざして分子量も考慮した規格にするための見直し案を作成し、厚労省に提出した。また、ICCRの化粧品成分のアレルゲン性に関するワーキンググループのメンバーとして参加国間での調和をめざした報告書作成のための電話会議に行政側として参加した。

### 20. 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、食品の安全確保推進研究事業）

新開発食品として成長ホルモン導入組換えアマゴをとりあげ、同体重の非組換えアマゴとの筋肉部位のタンパク発現を網羅的に比較し、他のグループによるトランス

クリプトーム、メタボローム解析結果もあわせて総合的なオミクス解析を行った。

## 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、未許可添加物）、器具・容器包装、玩具、洗浄剤等の規格基準の策定や試験法の開発、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26年1月10日に終えた。

平成21年度当部において検討した鮮魚中の一酸化炭素の検査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4日に通知された。未指定添加物マレイン酸を含むデンブン製品の監視に用いる検知法を設定し、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6月21日に通知された。器具・容器包装関連では、安全性確保のための新しい規制のあり方、並びに規格基準に関する総則の検討が行われた。

人事面では、平成26年3月31日付けで、伊藤裕才主任研究官が退職し共立女子大学准教授に就任した。また、平成25年9月1日付けで、荒井なごさ氏が非常勤職員として採用された。また、平成25年8月19日付けで福島都紫子氏が短時間非常勤職員として採用された。また、平成25年9月15日付けで非常勤職員大内千穂氏が退職した。また、平成26年4月1日付けで鐘熙寧氏、鈴木一平氏、熊井康人氏の3名が非常勤職員として採用された。また、山崎壮博士（実践女子大学生活科学部教授）を客員研究員として、好村守生博士（松山大学薬学部助教）、伊藤裕才博士（共立女子大学准教授）を協力研究員として受け入れた。

海外出張としては、穂山浩部長、河村葉子主任研究官は、第245回アメリカ化学会に招待講演のため米国・ニューオーリンズへ出張した（平成25年4月7日～11日）。穂山浩部長は、米国プラスチック協会主催国際シンポジウムに招待講演のため、米国・ボルティモア（平成25年6月2日～5日）、韓国食品科学・技術学会学術大会の国際シンポジウムにおいて招待講演のため韓国・天安（平成25年8月27日～30日）、オーストラリア・ニュージーランド食品規制行政機関での会議出席のため、オーストラリ

ア・キャンベラ（平成25年12月3日～6日）、また、FAO/WHO合同食品規格計画第46回食品添加物部会に出席のため中国・香港（平成26年3月13日～21日）に出張した。河村葉子主任研究官及び伊藤裕才主任研究官はFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第77回会議に出席のためイタリア・ローマ（平成25年6月4日～13日）に出張した。阿部裕主任研究官は第127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・シカゴに出張した（平成25年8月25日～30日）。大槻崇主任研究官はオーストラリア・ニュージーランド磁気共鳴学会2013年会及び第5回アジア太平洋NMRシンポジウム合同会議で研究成果を発表するため、オーストラリア・ブリスベンに出張した（平成25年10月26日～31日）。

なお、受賞関連では、久保田浩樹主任研究官が、日本食品化学学会第19回総会・学術大会において奨励賞を受賞した。

### 業務成績

- (1) 第9版食品添加物公定書の微生物限度試験法案に準拠し、増粘剤及び酵素のサルモネラ試験の培養温度の同等性に関する検討を行った。また、酵素品目の微生物限度試験適合性への保存剤や安定剤等の影響を確認するため、要検討品目について試験法の適合性検証を行った（食品等試験検査費）。
- (2) 第9版食品添加物公定書作成検討会の審議に基づき公定書原案（マスターファイル）を作成した。また、改定作業における問題点を整理すると共に公定書記載要領の整備を行い、次回の公定書作成時の改定要領案及び記載要領案を作成した（食品等試験検査費）。
- (3) 第9版公定書の各品目の規格の記載、規格値等の情報を管理、修正、検索、比較、一覧作成等が迅速にできる検索システムを試作した（食品等試験検査費）。
- (4) 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、オクタン酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸等につき成分規格案を策定した（食品等試験検査費）。
- (5) 食品中の食品添加物分析法の設定として、食品中のイソプロパノールの分析法を確立した（食品等試験検査費）。
- (6) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所6機関の協力により、酸化防止剤、防かび剤、品質保持剤、結着剤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）。
- (7) 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2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、クエン

酸イソプロピルの確認試験法の改良等を行った（食品等試験検査費）。

- (8) 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、市販されている塩素系殺菌料中の臭素酸の含有量測定並びに、含有量の実態を踏まえたモデル実験により臭素酸の消長について推定した（食品等試験検査費）。
- (9) 消除予定添加物名簿から削除の申し出があり、さらに食品添加物としての使用が確認された25品目の基原・流通状況等の調査をまとめた（食品等試験検査費）。
- (10) 既存添加物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）。
- (11) くん液中のジカルボニル化合物分析法を改良し、再定量した。生コーヒー豆抽出物のマイコトキシンの分析を行った。既存添加物につき、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）。
- (12) 器具・容器包装の溶出試験溶液の調製や蒸発残留物試験における加熱装置やその操作による試験結果への影響を調査した（食品等試験検査費）。
- (13) 合成樹脂製器具・容器包装用の添加剤約100種について、主に油脂及び脂肪性食品を対象としたGC/MS/MSによる一斉分析法を開発した（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) 食品添加物の食品中における消長と副生成物に関する研究  
希釈過酸化ベンゾイルを添加した小麦粉を用いてパンを焼成したときに副次的に生成するベンゼンの暴露影響をダイナミックヘッドスペース-GC/MSを用いて分析し、暴露量を推定した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (2) 定量NMR法による定量用標準物質の純度分析法の確立  
標準物質（グルタミンバリングリシン）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、ATR法は試料調製が不要のため、極めて吸湿性の高い化合物の場合でも、吸湿のない本来のスペクトルが得られることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

## (4) 食品添加物中の鉛分析法に関する研究

食品添加物用無機塩類（1価の陽イオンを含む）中の鉛の分析には、親水性メタクリレートを母体としたイミノ二酢酸基を導入した固相カートリッジによる抽出が有効であることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

## (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

国の成分規格が未設定の既存添加物について、自主規格、公定書規格案を整理した。カンゾウ油性抽出物の成分組成、寄与成分を解析すると共に、品質や基原の確認方法について検討した。タマネギ色素の色素成分の解明および色素生成のメカニズムについて検討した。クチナシ青色素の色素生成メカニズム、色素成分について検討した。ブドウ果皮抽出物の成分解析を行い、縮合型タンニンの組成を明らかとした。ゲンチアナ抽出物の有効成分について検討し、新規化合物1種を同定した。既存添加物の有効成分含量測定およ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) 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

化粧品原材料及び添加物の安全性を確保するために、豆乳エキスを検知するELISA法を確立した。さらに、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物質および農薬等のqNMRスペクトルのライブラリー化を行った。また、NMRスペクトル検索システムを作成した。樹状細胞様THP-1を用いた*in vitro*の化粧品原材料及び添加物のアレルギー評価手法の開発を検討した（政策創業総合研究事業）。

## (7) 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

未解明であるイカ表皮色素の色素成分について、スルメイカの表皮から色素を抽出し、各種カラムで黄色と紫の色を分離した。またこれらの着色料としての物性的な安定性を検討した（科学研究費補助金）。

## (8) クチナシ赤色素の化学構造及び色素形成メカニズムの解明に関する研究

クチナシ赤色素の色素形成メカニズムを解明すべく、クチナシの実より原料となるゲニポシド酸を調整し、嫌気条件などさまざまな条件下で、安定的な色素生成条件を検討した（(公)日本食品化学研究振興財団研究助成金）。

## (9) 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

アレルギーモデルマウスを用いて人工水耕栽培環境

下生産「甘草」と市販流通「甘草」の各抽出液の接触性皮膚炎に対する抗アレルギー活性の同等性を評価したところ、甘草市場流通品と人工水耕栽培品の抗アレルギー活性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) PET製器具・容器包装におけるアンチモン及びゲルマニウム溶出試験の性能評価

アンチモン及びゲルマニウム溶出試験について、公定法である電気加熱方式原子吸光光度法、誘導結合プラズマ発光強度測定法及び代替法として誘導結合プラズマ質量分析法による試験室間共同試験を18機関で実施し、各試験法の性能評価を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## (2) ゴム製器具・容器包装における亜鉛溶出試験の性能評価

亜鉛溶出試験について、公定法である原子吸光光度法、誘導結合プラズマ発光強度測定法及び代替法として誘導結合プラズマ質量分析法による試験室間共同試験を18機関で実施し、各試験法の性能評価を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## (3) ポリ塩化ビニル製玩具のフタル酸エステル測定における共存可塑剤の影響とLC/MS/MSを用いた測定法の検討

食品衛生法で規定されている6種のフタル酸エステル試験法のGC/MS測定における共存可塑剤の影響の有無を検証した。さらに、新たなフタル酸エステル測定法としてLC/MS/MSを用いた方法を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

## (4) 植物油総溶出量試験法の改良

欧州規格EN 1186のオリブ油総溶出量試験法の工程のうち、試料の恒量化及び植物油の定量法について改良法を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

## 食品衛生管理部

部長 五十君 静 信  
部長事務取扱 奥田 晴 宏

## 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25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)マリントキシンによる食中毒に関する研究, (5)食品のバイオテロに関する研究, (6)食品媒介性ウイルスに関する研究を進展させた。業務関連では食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化, リステリア疫学情報のネットワーク化, 微生物の標準物質製造に関する調査研究, 製造基準(殺菌温度及び殺菌時間)に関する調査, ボツリヌス食中毒疑い事例の検査, 貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究, マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査の実施を行った。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五十君静信部長, 大城直雅第2室長, 岡田由美子第3室長, 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4名に加え朝倉第1室長, 野田第4室長は講義を担当した。

人事面では, 平成25年3月31日まで食品部長を務めた松田りえ子博士が再任用により平成25年4月1日付けで主任研究官として食品衛生管理部に異動し, 平成25年7月1日付けで五十君静信第1室長は食品衛生管理部長に昇格した。平成25年11月1日付けで朝倉宏第3室長は第1室長に異動し, 平成26年1月1日付けで岡田由美子主任研究官は第3室長に昇格した。非常勤職員として吉岡宏美氏, 江川智哉氏, 村田龍氏の3名, 短時間非常勤職員として梶田和彌氏, 小根澤遙氏, 風間美保氏の3名を採用した。客員研究員として山本茂貴博士, 協力研究員として北村勝博士を受け入れた。その他に大学等から研究生3名, 実習生9名を受け入れた。

海外出張では, 五十君静信第1室長(当時)は, 2013.4.24-26に韓国食品医薬品安全省の招聘で, 同省で行われた微生物試験のシステムを確立するための情報交換会に参加し, 2013.6.23-30にドイツ・ベルリンで国際標準化機構(ISO)技術委員会TC34/SC9会議, 並びにヨーロッパ標準化委員会技術委員会CEN/TC27/WG6会議に参加した。また五十君静信部長は, 2013.8.25-30に米国・シカゴで, 第127回国際分析化学学会に参加ポスター発表を行い, 2013.9.17-24にインド・ゴアで開催された第18回リステリア症に関する国際シンポジウムに岡田主任研究官(当時)と共に参加し, 岡田主任研究官がポスター発表を行った。また岡田主任研究官(当時)は百瀬愛佳主任研究官と, 2013.7.20-26にドイツ・ライプチヒ市で開催された第5回ヨーロッパ微生物学者会議に参加し研究発表を, 岡田主任研究官(当時)は2013.10.29-11.1に台湾・台北市で開催された第3回アジア太平洋食品安全国際会議に鈴木穂高主任研究官と共に参加し研究発表を行った。松田主任研究官は, 2014.3.2-9にハンガリーで開催さ

れたコーデックス分析サンプリング法部会に参加した。

## 業務成績

食品等の調査として, 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化では全国から収集したノロウイルス543件, サボウイルス50件, A型肝炎ウイルス77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行いNESFDに61件のPFGEのデータの登録を行った。ボツリヌス食中毒疑い事例の検査を行った。食品中の微生物検査における衛生指標菌に関する試験検査, 製造基準(殺菌温度及び殺菌時間)に関する調査, 微生物の標準物質製造に関する調査研究, 貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究, マリントキシン検査外部精度管理事業を行った。

## 研究業績

平成25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, 食鳥肉で汚染率が上昇傾向にある拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の遺伝子レベルの検討を行い, 食品由来株とヒト臨床由来株の関連はあまりないことを明らかにした。2. 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, 農場侵入に関わる環境因子の調査を行うと共に, 食鳥処理・流通の各過程での汚染低減に資する応用的手法をより詳細に検討した。3. 各国におけるリステリア症発生状況及び*Listeria monocytogenes*菌株の分子疫学的解析に関する研究では, 海外におけるリステリア集団事例の発生状況調査を行うと共に, 研究室保有株のPFGE解析を実施した。4. *Campylobacter jejuni*の肝臓移行を支えるゲノム特性の解明では, 肝臓より高頻度に分離される遺伝子型株のゲノム特性を明らかにした。5. 食中毒菌の生きているが培養できない(VBNC)状態に関する動態解析では, O157大腸菌やサルモネラなどが食塩等外的ストレスにより顕す, 生きているが培養できない(VBNC)状態に関して, 網羅的動態解析を行った。6. 畜産食品の安全性確保に関する研究では, 食肉・内臓肉の生食実態の情報収集, 健康被害実態調査及び有害微生物除去方法の検討を行った。7. 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標準試験法, 腸炎ビブリオ標準試験法, 大腸菌試験法などの標準試験法の検討を進め, 試験法としてまとめ, 8. サルモネラ食塩ストレス応答に関する研究では, 異なる血清型・菌株間でのSipB表層局在を検

討し、9. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究では、国内の野生鳥獣肉由来食中毒の実態について明らかとし、その対策について検討を行い、10. *Listeria monocytogenes*シグマ因子の機能解析では、定常期におけるシグマ変異株の網羅的発現解析を実施し、研究を終了した。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
1. 非動物性の加工食品等における病原微生物の汚染実態に関する研究では、我が国で流通する非動物性の加工食品における病原微生物（細菌・寄生虫）の汚染実態を検討した。
  2. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸内細菌の体内移行に関する研究を行った。
  3. 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、日本における食品由来疾患の疾病負担を包括的に推計し、政策立案及び政策評価の指標としての障害調整生存年の有用性について検証した。
  4. 食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究では、リステリア感染に対する病原性評価を培養細胞あるいは動物モデルを用いて検討した。また、スナネズミを用いて、経口的に摂取した低い菌数の免疫効果について、明らかにした。
  5. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、セレウス菌が産生する毒素の試験法を検討した。
- (3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、
1. 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、M細胞への取り込みに関わる抗原を発現した組換え微生物を作成し、ヒト上皮細胞モデル実験系を用いた安全性評価手法の開発を行い、非意図的な影響について検討した。
  2. 子宮頸癌に対する粘膜免疫を介したヒトパピローマウイルス (HPV) 分子標的免疫療法の臨床応用に関する研究では、子宮頸癌の原因となる発癌性ヒトパピローマウイルス (HPV) のエピトープを、乳酸菌死菌体と共に抗原を投与した場合と、遺伝子組換えにより作出する組換え体を用いた場合のワクチン効果を比較し、その安全性について検討を行った。
- (4) 貝毒検査における精度管理に関する研究として、
1. マウス・バイオアッセイの原理解明、及び動物福祉に配慮したその改良では、下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイにおけるマウスの血液生化学的解析などを行った。
  2. フグなどの安全性確保に関する総括的研究では、LC-MS/MS法によるテトロドトキシンの分析法を検討し、亜熱帯産フグの毒性分析を実施した。
  3. シガテラ毒の分析法開発に関する研究では、魚類食中毒シガテラの原因物質、シガトキシン類のLC-MS/MS

による分析法について、標準品を用いて分析法を検討した。

4. シガテラ毒の生物毒性に関する研究では、シガトキシン類の生物毒性について検討し終了した。

- (5) 食品のバイオテロに関する研究として、
1. 食品防衛の具体的な対策の確立と実行検証に関する研究を行い、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した。
- (6) 食品媒介性ウイルスに関する研究として、
1. 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では、組換えネコカリシウイルス再構築用の組換えウイルスゲノム作成を行い、ノロウイルス、ネコカリシウイルスのゲノムプラスミドの作成が通常のクローニング方法では非常に困難であることが判明した。1クローンのみ組換えウイルスゲノム作成に成功し、遺伝子導入による組換えウイルスノロウイルス作出を試みたが、作出は確認出来なかった。タンパクトランスフェクション法を利用した非感受性細胞を用いたウイルス増殖系の可能性を見出した。
  2. 食品中のウイルスの高感度迅速検査法及びマネジメント手法の標準化に関する研究では、ISOに食品からのウイルス検出法が掲載されたことを受け、国内法との比較を行った。今年度はカキからの検出法の比較を行い、国内法はISO法と同等以上であることが確認できた。ISO法にはGI検出系に問題があることなどが明らかになった。
  3. 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では、開発した感染性推定遺伝子検査法を用いて、ノロウイルスの海水中、下水中での生存性や各種加熱条件による不活化実験を行い、その感染性を推定した。また、同法を用いて、カキや下水放流水には不活化されたノロウイルスが含まれていることを明らかにした。パンソルピンを用いた抗体被覆ウイルスの鑑別法を開発した。患者便中のウイルス検出に適応した結果、一部の患者にはIgA抗体被覆ウイルス粒子が多く存在することを明らかにした。
  4. 食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究では、食品からのウイルス検出法の改良：高温での逆転写反応、オンカラムDNase処理、dUTP取り込みPCR酵素の導入により、検査法の標準化、高感度化が図れた。網羅的ゲノム解析の食品のウイルス検査に関する基礎的研究：PCR産物を用いた解析法の有用性を示した。2013年2月採取カキから、Sydney2012変異株他、数多くのノロウイルス遺伝子型を検出した。

## 衛生微生物部

部 長 寺 嶋 淳  
前部長事務取扱 奥 田 晴 宏

## 概 要

当部は、食品、医薬品、医薬部外品、医療用具、環境等における有害微生物およびその代謝産物に係る試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っており、食品部、食品添加物部、食品衛生管理部および代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に属する。

食品微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、広域食中毒事件における共通原因食品ならびに食中毒菌の究明、寄生虫性食中毒の原因物質および発症機構の究明を行うとともに、これらの検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。真菌分野では、食品汚染真菌のリスク要因の解明および新規分類法の開発を行っている。また、食品微生物に関する情報を地方衛生研究所と共有するとともに、共同研究、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科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。

医薬品、医薬部外品、医療用具関連では、エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る試験研究を行い、日本薬局方微生物限度試験に関する調査・研究を行っている。

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

人事面では、平成25年7月16日付けをもって国立感染症研究所細菌第一部第一室長であった寺嶋淳が昇任し、奥田副所長の部長事務取扱は解除になった。また、吉成知也研究員が平成25年4月1日付けで主任研究官に昇格した。

客員研究員として小西良子麻布大学教授、鎌田洋一岩手大学教授、三瀬勝利(独)医薬品医療機器総合機構専門委員、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、小沼博隆公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問、協力研究員として室井正志武蔵野大学薬学部准教授、高橋治男千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、遊佐精一中国国立常熟理工大学客員教授、斉藤守弘埼玉県食肉衛生検査センター精密検査部長、流動研究員1名、研究生3

名、実習生8名とともに、精力的に共同研究を進展させた。

海外出張は、以下のとおりである。工藤由起子第二室長は、平成25年8月24日から30日まで米国のシカゴで開催された第127回AOAC Annual Meeting & Expositionに出席し研究成果の発表を行った。渡辺麻衣子第三室長は、平成26年3月11日から16日まで中国上海市で開催された国際ワークショップMethods of Biodiversity Researchに参加し系統解析手法を利用したフザリウム属菌のカビ毒産生性推定手法に関する研究成果の発表を行った。大西貴弘第四室長は、平成25年5月13日から19日までフランスのマルセイユで開催されたIAFP European Symposiumに出席し、クドアの発症メカニズムに関する成果発表と寄生虫性食中毒に関する情報収集を行った。宮原美知子主任研究官は、平成25年10月19日から22日まで米国ニューヨーク州Cold Spring Harbor Laboratoryで開催されたCold Spring Harbor Laboratory Meeting-History of Restriction Enzymesに参加し、情報収集を行った。

所外業務として、寺嶋部長、渡辺第三室長、大西第四室長は国立保健医療科学院の研修講師を務めた。

受賞関連では、工藤由起子第二室長が、平成25年度日本食品衛生学会学術貢献賞および平成25年度日本毒性学会田辺賞を受賞した。大西貴弘第四室長が、第34回日本食品微生物学術総会で研究奨励賞を受賞した。

その他、薬事・食品衛生審議会委員、PMDAの生物試験法委員会委員、国際調和検討委員会委員、ISO/TC194国内委員会委員、内閣府食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会委員、かび毒・自然毒等専門調査会委員として、試験法評価、規格基準審査等に係る専門協議に従事した(寺嶋、菊池、工藤、渡辺、大西)。

## 業務成績

以下の課題を行政支援業務として行った。

## 1. エンドトキシン国際標準品検定の実施および同試験法候補の調査研究

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、新しい測定システムの簡易型エンドトキシン測定システムEndosafe PTSの保存検量線について評価したところ、値が低く算定される傾向が認められ、日局の試験に用いるには改善の余地があると考えられた。

## 2. 食中毒に関する調査

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し、H25年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめを行った。

### 3. 平成25年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：食品中のカビ毒に係る試験検査（フモニシン、デオキシニバレノール及びオクラトキシンAの含有実態調査）

食品中のフモニシンとデオキシニバレノールおよびオクラトキシンAの麦類、とうもろこし製品および豆類での実態調査を行った。フモニシンについては103検体、デオキシニバレノールについては250検体、オクラトキシンAについては160検体を調査し、合計500検体以上のデータが得られた。本研究の結果は日本におけるカビ毒規制の必要性の有無の判断根拠や暴露評価のためのデータとして活用される。

### 4. 平成25年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：清涼飲料水の細菌試験法見直しに係る試験検査 粉末清涼飲料およびゼリー状飲料の細菌数および大腸菌群数の検査法を検討し妥当と考えられる案を構築した。

### 5. 平成25年度食中毒関連情報調査等の実施：食品中のカビのリスクプロファイルに関する研究

食品を汚染するカビのリスクプロファイルを作成し、地方衛研や保健所等の行政従事者が利用できる形で、情報を公開している。プロファイルには食品汚染カビのうち検出頻度が高いカビについて、同定や健康危害性の判断に役立つ情報を収録した。さらに、リスクプロファイルを有効に活用するため、分離法や適した培地等の補足的な情報を作成し、収録した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

#### (1) 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

日本薬局方参考情報掲載マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のための共同研究の参照菌株としてマイコプラズマおよび近縁種7菌株を培養し、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、PCR法の陽性対照として、16SrRNA遺伝子プラスミド標準品を基盤研に供託した。

#### (2) 微生物由来核酸の多項目検出に関する研究

医薬品への微生物混入を特異的核酸の検出で行う事は有効であると考えられる。しかし、生物医薬品、特に細胞・組織加工製品には哺乳動物細胞由来の核酸が含まれており検出感度に限界がある。そこで細胞・組織加工製品に含まれる哺乳動物由来の核酸と微生物由来の核酸を分けて濃縮する方法の可能性について検討した。

#### (3) 単球機能性遺伝子の発現制御に関する研究

Monocyte activation testは、ウサギを用いた発熱性物質試験の代用法として欧州薬局方に記載されている。本法に利用可能な細胞の性能を遺伝子転写制御や細胞特異的・組織特異的なDNA修飾の違いで理解することを試みている。現在、DNA修飾の違いと転写制御の関係を実験的に証明する手法には限りがあることから、任意の場所のDNA修飾を変更する新規の方法について検討した。

## 2. 食品微生物に関する研究

### (1) 食品中の食中毒菌等の遺伝特性および制御に関する研究

地方自治体が平常のサーベイランス業務時に利用できる簡便なウエルシュ菌のタイピング手法を確立するために、ウエルシュ菌のタイピング手法に関する情報収集を行うとともに、次年度以降の研究に使用するウエルシュ菌株の分離を行った。

### (2) 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

食品での腸管出血性大腸菌の多血清群に対応した増菌培養法、遺伝子検出法、分離培養法を検討した。

## 3. 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）

国内流通食品における*Fusarium*属菌の分布状況に関する検討を行った。今年度は、一部のカビ毒に汚染されていることが明らかとなっている国産および輸入の大豆・小豆について、複数産地のサンプルから真菌の分離を行ったところ、国産小豆からトリコセセン系カビ毒産生性の*Fusarium*属菌が多種類検出された。分離菌株種の地理学的分布について解析したところ、検出菌種の多様性や優占菌種などが地域によって異なり、分布に偏りが見られる傾向が明らかとなった。

### (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）

環境を汚染する真菌の危害性を明らかにする目的で、住環境を汚染しアレルギーの原因となることが知られるカビについて、菌種ごとのアレルギー性を評価することを目的とした検討を行っている。住宅室内の汚染菌として最も高濃度・高頻度で検出される菌種である*Penicillium*属菌を対象として、アレルギー患者自宅および患者自身由来株の分子系統分類を行った。その結果、患者由来株に特に系統的な偏りが見られず、自宅室内由来株と大きな差は見られなかったことから、多くの普遍的な環境常在菌が疾患を引き起こす可



能性を持つことが示唆された。

- (3) 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，厚生労働科学研究費補助金）

東日本大震災にみる災害時居住環境を汚染する真菌について，感染性・アレルギー性・マイコトキシン産生性に着目して健康危害性を評価し，汚染実態に合わせた汚染の改善と予防衛生管理を行う方策を明らかにすることを目的とした研究を行っている。避難施設，仮設住宅，被災者自宅の真菌叢を調査し，比較した。その結果，仮設住宅および津波浸水を受けた賃貸住宅の室内空気は，同地域の津波浸水を受けた一般住宅と比較して非常に高い真菌汚染レベルにあることを示した。また，室内空気を優占的に汚染する菌種を明らかにし，検出菌種には，検出真菌種の感染性・アレルギー性・マイコトキシン産生性を通じて，吸引曝露による健康危害を引き起こす可能性が有る菌種が多数含まれることを明らかにした。今後，実際の分離菌株を用いて，実験的に健康危害性を実証する。特に，罹患者数の多いアレルギーについて検討を進める必要があると考えられた。

- (4) 真菌の保存法に関する研究（一般試験研究費）

食品・環境等から分離した真菌株を，凍結，凍結乾燥，流動パラフィン法等で保存している。さらに，保存株の復元後に，形態性状が保たれているかの確認を行っている。

#### 4. 真菌産生毒素に関する研究

本研究ではデオキシニバレノール（DON）とニバレノール（NIV）及びそれらの配糖体を対象とし，加工食品における分析法の確立と汚染実態の調査を行った。NIVの配糖体は単離同定されていなかったため，推定分子量（ $m/z$  474）を指標とし，NIV汚染小麦より単離精製を試みた。その結果，新規化合物NIV-3-O- $\beta$ -D-グルコピラノシドを同定した。次に，DON，NIV及びそれらの配糖体計4種のカビ毒の同時分析法の開発を行った。添加回収試験による検証の結果，小麦，大麦，小麦粉，食パン，トウモロコシ加工品に対して開発した分析法が適用可能であることが示された。実態調査の結果，小麦，大麦やそれらの加工品において新規の配糖体が検出された。以上，本研究においては「新規のカビ毒誘導体の単離同定」からその「分析法の開発」，「汚染実態調査」を行い，カビ毒研究の今後の発展の一助となる結果が得られた。

#### 5. 寄生虫に関する研究

- (1) 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）

クドアは冷凍処理によって容易に失活するが，従来の冷凍方法ではヒラメの肉質が大きく低下するため，クドアの失活方法としては利用できなかった。最近開発されたリキッドフリーザー法を使用したところ，ヒラメの肉質の低下を最小限にとどめながら，クドアを失活できることが明らかになった。このことからリキッドフリーザー法はクドア食中毒予防に有効であることが明らかになった。

- (2) 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）

最近では寄生虫性の食中毒事例が国内で急増しているが，これまで大規模でかつ頻発する寄生虫性食中毒の発生はほとんどなかったため，寄生虫性食中毒に対する分子疫学的解析はほとんど行われていない。今年度はクドアに対する分子疫学的解析法を確立するために，細菌・ウイルス分野で使用されている方法がクドアに対して利用できるか検討した。その結果，クドアは実験室では培養できないため，PFGE法のような多量のゲノムDNAを必要とする方法は使用できないことが明らかになった。一方，RAPD法は少量のDNAで解析することができるため，クドアの解析に適していることを明らかにした。また，クドア解析のためのRAPD法の実験条件を確立した。

#### 6. 生物ゲノムの分子生物学的研究

- (1) 毒素産生遺伝子・重金属耐性遺伝子・薬剤性遺伝子等の増殖機構の解明と細菌間拡散防止への対応

真核生物のRNAポリメラーゼには3種類あるが，そのうちの一つのRNAポリメラーゼIIIの転写開始因子と薬剤耐性遺伝子の発現を調節する細菌の転写因子のアミノ酸配列に類似性があることを見出した。

- (2) 細菌転移因子と真核生物のRNA型転移因子の遺伝子発現の比較

DNAとタンパク質の結合を調べる新しい方法を開発し，精製した細菌転写因子と非自立性の短いヒトRNA型転移因子（Alu配列）上の結合領域を蛍光ラベルしたDNAを用いてin vitroで調べた。

- (3) ゲノムの寄生性因子の転写装置のin silico解析

真核生物のRNAポリメラーゼIIIの転写開始因子（TFIIICのBブロック結合サブユニット）が古細菌に存在することを確認した。そのホモログは100アミノ酸程度の短いアミノ酸配列から成り，重複進化により1000アミノ酸以上から成る高分子の真核生物転写因子が生成されたことが判明した。

#### 7. 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

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HpL2-3細胞 (*prp*<sup>-/-</sup>) にヒツジPrP及びGPI欠損スプライス変異型PrP遺伝子を導入した持続的産生細胞株を用い、ヒツジスクレイピー感染脳乳液の感染実験を行い、プロテイナーゼK処理抵抗性PrPを取り込んだことを確認した。

## (2) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究

リン酸化ヒトプリオン蛋白質 (43残基pSer) を認識するモノクローナル抗体は正常型プリオン蛋白質を異常型プリオンタンパク質より強く認識し、異常型プリオン蛋白質を強く認識する既存のウサギポリクローナル抗体とは異なる特異性を有す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。機能生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26年3月に三澤隆史研究員が着任した。栗原は東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻の連携教授を引き続き行い、指導学生3名を研究生・実習生として指導した。

平成25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特任教授)、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。

協力研究員として袴田航博士 (日本大学生物資源科学部准教授)、大庭誠博士 (長崎大学薬学部准教授) と共同研究を行った。

国際学会発表のため、出水室長は、The 10th Australian Peptide Conference 2013 (平成25年9月、マレーシア) 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) 及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・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。

薬事・食品衛生審議会薬事分科会の化粧品・医薬部外品部会及び毒物劇物部会、毒物劇物調査会の委員として活動に協力した。

(独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 専門委員 (総合委員会、総合小委員会、医薬品名称委員会) として、日本薬局方の改正作業に協力した。

PMDA専門協議において医薬品一般名称 (JAN) の作成に協力した。

違法ドラッグの包括指定 (H26. 1. 12 施行) に関して、カチノン系化合物の指定範囲を決定するため定量的構造活性相関 (QSAR) による解析研究を行った。

### 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) 核内受容体に共有結合する蛍光性リガンドの設計と合成を行った。
- 2) タンパク質間相互作用に重要な役割を果たす安定化ヘリカルペプチドの開発を行った。

#### 2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) QSAR法によるカチノン系化合物の活性予測を行い、指定薬物選定の根拠となるデータを提供した。(厚労科研費)
- 2) カチノン系化合物のQSAR式の構築を行い、包括規制のデータとして提供した。それにより包括規制の範囲を決定した。(厚労科研費)
- 3) 構造類似性によるカテゴライゼーション法による予測法の検討を行った。すなわち、類似性の高い化合物のみをデータセットとしたQSAR式を構築し、毒性予測を行った。(厚労科研費)

- 4) ホモロジーモデリングによるイソクエン酸脱水素酵素の立体構造構築と、有機スズとの相互作用解析を行った。
- 5) ホモロジーモデリングによるカンナビノイド受容体 (CB1, CB2) の3次元構造の構築を達成した。(精神・神経疾患研究開発費)
- 6) モデリングしたCB1に対して $\Delta$ THCのドッキングスタディーを行った。(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) 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ペプチドの合成を行った。(創薬基盤推進研究事業)
- 2) エストロゲン受容体, ビタミンD受容体をターゲットとした阻害ペプチドの開発を行った。
- 3) ビタミンD受容体をターゲットとしたアゴニスト, アンタゴニストの開発を行った。
- 4) 高い細胞膜透過性を有するペプチドの開発を行った。
- 5) 疎水性分子を有するリガンドの設計と合成を行った。

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 16局収載医薬品の別名について、経緯等について調査を行った。(厚労科研費)

以上の研究は、加藤雅士、長久保貴哉、山崎徳和、宇都宮亮、川村愛、原田麟太郎、山下博子、依岡桃子の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果により第57回日本薬学会関東支部大会優秀発表賞(川村愛実習生)、日本薬学会133年会学生優秀発表賞(加藤雅士研究生)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、The 10th Australian Peptide Conference 2013 (Malaysia, 2013.9), The 2nd Official Conference of the International Chemical Biology Society (ICBS2013) (京都2013.10)等に発表した。また論文及び総説・解説の発表としては、*Bioorg. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *J. Org. Chem.*, *Eur. J. Org. Chem.*, *Pept. Sci.* 2013, 等に発表した。

## 機能生化学部

部 長 内 藤 幹 彦

### 概 要

研究業務として、3つの大課題、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、癌やメタボリックシンドロームの治療において標的となりうる細胞内タンパク質を特異的に分解する各種化合物の開発に成功した。

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Apollonが細胞分裂初期においてcyclin Aタンパク質をユビキチン化し分解することで、細胞分裂期の進行において重要な役割を果たすことを明らかにした。

腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究では、マウスモデルにおいてプロテアソーム阻害薬がシガトキシンによる毒性を減弱させることを明らかにした。

人事面では、平成25年7月1日付けで最上知子第一室長が代謝生化学部長に昇任した。また、平成25年9月1日付けで第一室の奥平桂一郎主任研究官が第二室長に配置換えとなった。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は、AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeuticsでエストロゲン受容体分解誘導剤に関する研究成果を発表するため米国ボストンに(平成25年10月18日~25日)、Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin Systemで研究成果を発表するために米国ビッグスカイに出張した(平成26年1月7日~13日)。奥平室長は、Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin Systemでエストロゲン受容体分解誘導剤に関する研究成果を発表するため、米国ビッグスカイに出張した(平成26年1月7日~13日)。大岡主任研究官は、Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin System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、米国ビッグスカイに出張した(平成26年1月7日~13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、標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物を合成し、そのプロテインノックダウン活性を評価した。エストロゲン受容体等を標的としたSNIPERにおいて、従来よりも強い活性を持つ新規SNIPERの開発に成功した(一般試験研究費)。

2) 特異的タンパク質分解による新規活性型Ras分子標的がん治療薬の開発に関する研究では、複数のRas結合低分子化合物を同定した。これらについてベストチ

ンまたはMV1とのハイブリッドを合成し、複数のSNIPER (Ras) を得た。合成したSNIPER (Ras) を培養細胞に作用させ、細胞内でRasを分解する活性を検証した(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を基盤とする創薬研究では、アンドロゲン受容体、BCR-ABL等を標的とする各種SNIPER化合物をデザイン、合成し、そのプロテインノックダウン活性を評価した。培養細胞において良好な活性を示す化合物の開発に成功した(創薬基盤推進研究事業)。
- 4) 乳がん治療を指向したエストロゲン受容体分解誘導剤の開発と細胞死誘導分子機構の解明に関する研究では、エストロゲン受容体分解誘導剤を添加した乳がん細胞において、活性酸素種の産生が上昇し、ネクローシス様の細胞死が誘導されていることを明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 5) 脂肪酸結合タンパク質を標的としたメタボリックシンドローム治療薬の開発に関する研究では、メタボリックシンドロームの発症等と関連することが報告されている脂肪酸結合タンパク質FABPについて、細胞内でタンパク質分解を誘導する化合物を開発した(一般試験研究費)。

## 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、細胞死を阻害するApollonが、CyclinAと結合し、細胞周期M期の進行を制御する事を明らかにした。細胞死阻害タンパク質であるFLIPのReadthrough変異により、FLIPタンパク質の分解速度が亢進する事が分かった(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、ApollonのUBCドメイン変異ノックインマウスを作製し、UBCドメイン依存的な機能の生理的な重要性を明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 3) ケミカルバイオロジーを利用した人工的ユビキチン修飾システムの開発に関する研究では、Hisタグタンパク質と結合するSNIPER (His) をデザイン、合成し、任意のHisタグタンパク質を人工的にユビキチン化する実験系の開発を試みた。しかし、Hisと結合するNNTAは水溶性が高いためかSNIPER (His) は細胞内への透過性が悪いことが分かった(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 4) ApollonによるMitosis制御機構に関する研究では、間期においてはApollonは主に細胞質に、CyclinAは主に核に存在するが、核膜が消失した細胞分裂期におい

てはApollonはCyclinAと結合してこれをユビキチン化することにより、スピンドルチェックポイント非依存的にCyclinAを分解する事を明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。

## 3. 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究

- 1) 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、シガトキシンによるアポトーシスの誘導時には、caspase 9がinitiator caspaseとして活性化が起きていることを解明した。また、このアポトーシスにはプロテアソーム活性が要求されるが、マウスモデルを用いてプロテアソーム阻害薬がシガトキシン投与マウスの生存率を改善することを明らかとした(一般試験研究費)。

## 代謝生化学部

部長 最上 知子  
前部長 手島 玲子

### 概要

代謝生化学部では、業務関連物質の代謝生化学的試験研究とともに、新開発食品の評価ならびに食品等のアレルギー、放射線安全管理に関する研究を行っている。平成25年度は、以下の7つの課題について研究業務を実施した。(i)免疫系細胞の機能に関する研究、(ii)代謝機能に及ぼす医薬品等の影響に関する生化学的研究、(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)自然毒のリスクに関する研究、(vi)食物中アレルギー物質に関する研究、(vii)放射線安全管理及び関連分野に関する研究である。

人事面では、平成25年5月1日付けで中村亮介主任研究官が医薬安全科学部第三室長に異動昇任した。7月1日付けで最上知子機能生化学部第一室長が代謝生化学部部長に就任し、手島玲子前部長の併任が同日付けで解除となった。また、平成26年3月1日付けで第一室の中村里香研究員が退職した。なお、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。最上部長はEUROTOX 2013にてカーボンナノチューブによる炎症応答に関する研究(スイス・インターラーケン、平成25年8月30日～9月6日)、近藤一成室長はEMBO workshopにて自然毒の細胞内影響に関する研究(スウェーデン・ストックホルム、平成25年10月9日～13日)について発表を行っ

た。酒井信夫主任研究官は米国免疫学会2013年大会にて医薬品添加物中の食物アレルゲンタンパク質に関する研究（米国・ホノルル，平成25年5月3日～8日），第127回AOACインターナショナル年会でアレルギー物質を含む食品であるキウイフルーツの定量検査法の多機関バリデーションに関する研究（米国・シカゴ，平成25年8月25日～30日），また第53回米国毒性学会（SOT）で加水分解小麦タンパク質の分子プロファイル分析に関する研究（米国・フェニックス，平成26年3月23日～29日）について成果を発表した。中村公亮主任研究官は食品医薬2013で遺伝子組換え食品の検知技術の開発に関する発表を行い，シンガポール工科大学・シンガポール国立大学で研究打ち合わせを行った（シンガポール，平成25年4月14日～21日）。

## 業務成績

### 1. 新開発食品関係

- 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コメの定性検査（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食品監視対策のため，遺伝子組換えサケ検査法の妥当性確認試験を実施した。また，緊急時対応として遺伝子組換え小麦およびタイ産遺伝子組換えパパイヤの検査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監視安全課）。
- 3) 食品表示に関する試験検査のため，コーンスターチ試料中のGMトウモロコシの定量法開発，2010年度米国産不分別トウモロコシの粒単位検査，GMトウモロコシに対する新規スクリーニング検査法の評価，安全性審査済の遺伝子組換えダイズMON87701系統，および高オレイン酸含有ダイズDP-305423-1系統について標準陽性プラスミドに基づく定量試験法の開発，チョウ目害虫抵抗性ダイズMON87701系統，高オレイン酸含有ダイズDP-305423-1系統，およびアリルオキシアルカノエート系除草剤耐性トウモロコシ40278系統定性試験法の開発を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）。

### 2. 食物アレルギー関係

医師および患者向けの食物アレルギー関連資料（加工食品のアレルゲン含有量早見表，食物アレルギーひやりはっと事例集）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）。

### 3. 健康食品関係

- 1) 食品等試験検査（新鮮アシタバ葉に含有されるフロクマリン類の分析）のため，冷蔵保存中の含有量変化について調べた（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) 食品等試験検査（イチョ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）。
- 3) クレアチン含有サプリメント類の安全確保のため，市販サプリメントに含まれる不純物の実態調査及び呼吸器系疾患に対する影響等について検討を行った（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）。

### 4. 放射線管理業務

平成24年度放射線業務従事者36名（他一時立入者登録17名），取扱等業務従事者17名，1MNeV以下の電子線等取扱等業務従事者20名）の登録があった。放射線管理業務として食品中ストロンチウム分析が実施可能な施設の構築維持及びプルトニウムの使用承認を得るための準備作業を行ったほか，所内の放射線使用に関してコンプライアンスも含め全般に対応した。

### 5. その他

- 1) 保健医療科学院食品衛生管理コース（平成25年2月）でのこによる食中毒について，JICA「食品衛生のための行政能力強化」コース（平成25年2月）で，遺伝子組換え食品検査法について講義を行った。
- 2) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会，内閣府食品安全委員会専門調査会，内閣府消費者委員会食品表示部に協力を行った。

## 研究業績

### 1. 免疫系細胞の機能に関する研究

- 1) 遺伝子組換え食品に導入され発現しているタンパク質並びに既存のアレルゲンのアレルギー性評価法に関して，以下の研究を行った。a) 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，アレルゲンデータベース（ADFS）のアレルゲンデータの整備，エピトープ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費補助金）。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，および成長ホルモン遺伝子導入アマゴの各成長段階におけるプロテオーム解析，

アレルギー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み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) 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み換え体の評価に資するため、非組み換えコメ品種間でのアレルゲンタンパク質の発現の変動を調べる研究を継続した。方法としては、複数の抗アレルゲン抗体を用いて、ウェスタンブロットで同時に検出する方法の開発で、外部2機関とのバリデーション試験を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- 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種々の加水分解コラーゲンの感作性について、動物実験により検討を行った。また、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を所内外の有識者の方々とともに本格的に遂行し、分子量を考慮した規格案の提案を行った（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及びアルカリ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、加水分解小麦を含む石鹼抽出液での経皮感作能及びアナフィラキシー症状誘発に関する検討を行った。また、小麦グルテンをトランスグルタミナーゼでグルテンの脱アミド化を行うことによる抗原性の変化を解析した（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、マウス骨髄より単離した間葉系幹細胞の表面分子をex vivoにおいて糖転移酵素（シアル酸転移酵素及びフコース転移酵素）を用いて糖鎖修飾し、血管内皮炎症部位に発現するタンパク質に対する特異的糖鎖リガンドを創製した（科学研究費補助金（文部科学省））。

## 2. 代謝機能に及ぼす医薬品等の影響に関する生化学的研究

- 1) ナノマテリアルの生体影響評価に関してカーボンナノチューブによる炎症応答に着目し、(a)インフラマソーム活性化の役割（厚生労働科学研究費補助金）、(b)コレステロール生合成経路代謝物による制御を解析した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 2) 代謝輸送の機能解明として、HDL産生トランスポーターABCA1の肝でのAMPキナーゼによる発現制御の解析を行った（政策創薬総合研究事業）。
- 3) ロドデノール類似化学物質による白斑様症状の事例

と機序について文献調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## 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)コメ加工食品に混入した未承認遺伝子組換えコメ由来の遺伝子コピー数の測定。(b)亜硫酸塩漂白剤処理によるGM作物検査法への影響－漂白剤処理されたドライフルーツからの内在性遺伝子の検知。(c)リアルタイムPCRを使用した新規ヒヨコマメ内在性遺伝子検知法の開発。(d)未承認GM作物（ヒヨコマメ、バスマティ米）の食品への混入に関する実態調査。
- 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) 「次世代バイオテクノロジー技術応用食品等の安全性確保に関する研究」（厚生労働科学研究費補助金）の一環で食用バイオテクノロジー技術応用動物に関する文献調査を行った。特に中国で開発された物、ゲノム編集技術が利用された物に注目した。また、TALEN,CRISPRの特異性について調べた。CRISPR-Casシステムにおいて利用されるCas9の組換えタンパクを大腸菌で発現させて精製するための条件検討を行った。また、各国の規制状況についても調査した。

## 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、イチヨウ葉エキスの安全性、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（一般試験研究費）。

## 5. 自然毒のリスクに関する研究

「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」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)高等植物・きのこ毒の中毒被害低減に役立てるための検査法開発に関する研究。(c)リスク情報収集、事例研究、リスクランキングを行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## 6. 食物中アレルギー物質に関する研究

オレンジ等の柑橘類の食物アレルゲンに関する解析や現行のアレルギー物質を含む加工食品の検査法の改良を行った（消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課）。

## 7. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

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、放射能測定の不確かさに関する研究を行った（厚生労働科学研究費補助金）。また、食品中の放射性物質実態調査事業及び食品からの放射性物質の基準値の検証などに関する研究に参加した。

## 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25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、2013年次国際食品保全学会学術集会（米国・シャーロット、平成25年7月28日～31日）に参加し、共同発表を行うとともに海外の食中毒情報の収集を行ったほか、アラブ首長国連邦ドバイ市で開かれた国際食品微生物規格委員会の年次会議（平成25年11月17日～23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い、続いてブラジルリオデジャネイロで開かれた世界科学フォーラム（平成25年11月24日～27日）において、食品安全ならびにその他のリスクに対応するコミュニケーションに関する最新の情報を得るとともに、世界各国の研究者と討論を行った。天沼室長および太田非常勤職員は、米国・ワシントンDCで開催されたファーマコビジランス・リスク管理戦略2014（Drug Information Association主催、平成26年1月13日～15日）に参加し、また米国FDAを訪問（平成26年1月16日）して、医薬品リスク管理計画に関する最新情報の収集、調査を行った。青木主任研究官が、第29回国際薬剤疫学会（カナダ・モントリオール、平成24年8月25日～28日）に参加し情報収集と意見交換を行った。窪田室長が、第10回胃腸炎疾患被害実態研究国際協力会議（フ

ランス・パリ、平成25年5月25日～26日）に参加し、我が国における被害実態推定研究を発表するとともに、海外の食中毒被害実態把握に関する最新情報の収集を行った。また、2013年次国際食品保全学会学術集会（米国・シャーロット、平成25年7月28日～31日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒情報の収集を行った。登田主任研究官が、第7回コーデックス食品汚染物質部会（ロシア・モスクワ、平成24年4月8日～12日）、第33回コーデックス魚類・水産製品部会（ノルウェー・ベルゲン、平成25年2月17日～21日）、第8回コーデックス食品汚染物質部会（オランダ・デンハーグ、平成25年3月31日～4月4日）に出席した。また、韓国・ソウルで開催された第13回国際トキシコロジー学会（平成24年6月30日～7月4日）に参加し、我が国の高等植物による食中毒の傾向に関する研究結果を発表した。さらに、スイス・インターラーケンで開催された第49回欧州トキシコロジー学会（平成25年9月1日～4日）に参加し、欧州における化学物質のリスク評価法や消費者のリスク認識調査法について情報収集した。森田室長は国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案検討会議（フィンランド・ヘルシンキ、平成25年4月8日～12日；スペイン・ビルバオ、平成25年10月1日～4日）に出席した。また、韓国・ソウルで開催された第13回国際トキシコロジー学会（平成25年6月30日～7月4日）に参加し、バリデーション研究における被験物質の選択方法について発表した。平成25年7月14日～20日には、中国薬物毒理学会に出席し、また南京GLPセンター及び上海医薬工業研究院を訪問し、適切な情報収集法やデータの質の評価について発表すると共に研究打合せを行った。スイス・インターラーケンで開催された第49回欧州トキシコロジー学会（平成25年9月1日～4日）に出席し、染色体異常試験における最高上限濃度の低減が発がん性物質の検出に及ぼす影響について発表した。ブラジル・イグアスで開催された第6回国際遺伝毒性試験ワークショップ（平成25年10月31日～11月2日）ならびに第11回国際環境変異原学会（平成25年11月3日～8日）に参加し、肝臓小核試験および遺伝毒性の定量的評価法について議論し、肝臓小核試験の有用性について発表した。

### 業務業績

#### 1. 医薬品の安全性情報に関する業務

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、PMDA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。さらに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4,4'-メチレンビス (2-クロロアニリン) 及び1,3-ジクロロプロペンを含む51物質のICSC英語原案を最終化するとともに, 26物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。

### 2) 国際的化学品評価文書の翻訳

8件のEURISK評価書 (1,4-ジオキサン, 酢酸メチル, 1,4-ジクロロベンゼン, クロロジフルオロメタン, ジフェニルアミン, 2,4,4-トリメチルペンテン, 2-フルアルデヒド, メテナミン) の翻訳を行い, webサイトで提供した。

## 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45冊を購入した。この結果, 購入中の雑誌は194タイトル (和雑誌: 27, 洋雑誌: 167), 管理している単行本は14,017冊となった。文献の相互貸借業務に関しては, 外部から44件の依頼を受け, 外部へ441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25年, 第131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640ページ)。国際的な医学雑誌からは, 新世代抗凝固薬の出血リスク, 糖尿病治療薬と急性肺炎・心血管アウトカム, スタチンの糖尿病発症リスク, 妊娠中の抗うつ薬・抗てんかん薬・抗鼻閉薬の使用に伴う先天奇形・幼児の認知機能低下・自閉症のリスク, 経口避妊薬と血栓症のリスクなど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

欧米における自発報告データベースの市販後副作用検出への活用に関する調査, 米国におけるリスク評価・軽減策REMSの評価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担当機関の最新情報, 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: 欧米で発生しているA型肝炎ウイルス (HAV) 感染アウトブレイク, ダイエタリーサプリメントOxy Elite Proによる健康被害, マラチオンの毒性に関する情報等)。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「欧米で発生しているA型肝炎ウイルス (HAV) 感染アウトブレイクに関する食品関連情報」, 「鳥インフルエンザA (H7N9) ウイルスに関する食品関連情報」webサイトを作成し, 適宜情報提供を行った (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) 非動物性の加工食品等における病原微生物の汚染実態に関する研究

海外における非動物性食品を原因食品とする病原微生物アウトブレイクや非動物性食品の汚染実態の解析を行った。米国、カナダ、欧州での非動物性食品の回収情報（約10年分）を解析することで具体的な汚染食品および病原体の把握を試みた。さらに米国および欧州の非動物性食品由来アウトブレイク事例（6もしくは5年分）を解析することでこれらに関連した食品および病原体の把握を試みた（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 食品由来疾患の障害調整生存年 (DALYs) に関する研究

障害調整生存年 (disability-adjusted life years ; DALYs) を食品安全行政の施策立案に応用し、優先順位の決定や政策評価を実施する可能性について検討する研究班において、全国規模の電話調査を行い、食品の喫食により胃腸炎疾患を呈した人の医療機関受診の有無及び検便検査実施の有無を調査し、胃腸炎疾患の発生率を計算するとともにDALYを計算するために必要な実被害患者数を推定する際に用いる医療機関受診率及び検便検査実施率を推定した（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 食中毒関連情報調査

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

6) 生食される牛の内臓（赤物）等に係る危害分析に関する調査

牛の内臓（白物（胃や腸）は除く、一般的に赤物に含まれる臓器（心臓、横隔膜、腎臓、肺臓など）及び頭部の肉（頬肉など）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）。

7) 成形肉等に係る危害分析に関する調査

成形肉等について、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）。

8) 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況

等調査

諸外国（特に米国、ヨーロッパ等）における食品中の病原微生物の検出状況等を把握するために国際機関もしくは各国の公的報告書において報告されている情報を収集し分析を行い、各菌種および各種食品における検出状況の把握するための調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

9) 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

消費者の自然毒についての認識状況を調査し、今後の注意喚起や情報提供における重点項目を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

10) 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

震災によるリスクの変動は放射性物質や化学汚染物質より消費者の行動の影響の方が大きいことが示唆されたので、適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

11) 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の分担研究

摂取量推定の優先順位の高い化合物を同定するため、論文発表された化合物のMOEを収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

12) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

海外の残留農薬違反データの収集・整理を行った。FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPR) および各国の評価機関が設定した一日許容摂取量 (ADI) と急性参照量 (ARfD) を調査・整理した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

13) 諸外国におけるフロクマリン類の管理状況調査

フロクマリン類の毒性影響や管理状況に関する文献調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室）。

14) 食品中の製造副生成物に関する調査研究

食品中の製造副生成物のリスクプロファイルシート作成のための文献収集を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

15) 国際食品規格策定に係る効果的な検討プロセスの開発に関する研究

コーデックス食品汚染物質部会での議論の経緯をまとめると共に、食品中化学物質の国際規格との整合性について我が国の課題を整理した（厚生労働科学研究費補助金）。

16) 食品リスク認知とリスクコミュニケーション、食農倫理とプロフェッショナルの確立

食品のリスクコミュニケーション実験の計画立案の

素材に資するために、海外のリスクコミュニケーション事例の概要を整理した（日本学術振興会科学研究費補助金）。

- 17) 離散変量に起因する不確かさの評価と標準リスク対応の確立—食品微生物規格への反映

統計的品質管理基礎研究の上で設計した検査方式について、基礎知見を整理した（日本学術振興会科学研究費補助金）。

### 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

反復投与多臓器小核試験（肝及び胃腸管）について共同研究等を実施し、データギャップの補填、追加物質、陰性対照における小核出現頻度、細胞増殖指標、病理組織学的検査等の検討により、試験開発に必要な検討事項を明らかにすると共に、背景データを蓄積した（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

異なる試験最高濃度を規定している現行OECD, ICH, 改訂予定OECDの各ガイドラインを適用した場合の、発がん感受性および特異性に及ぼす影響をCGXデータベース（DB）からの435物質について検討し、またCGX DBからのCA陽性267物質、化審法DBからのCA陽性124物質について陽性物質数の変化を評価した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 3) 毒物劇物の指定に係る研究

国連危険物輸送勧告においてClass 6.1（毒物）あるいはClass 8（腐食性物質）に分類されている物質や指定薬物（アクリル酸-2-ヒドロキシエチル, N-(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン, 無水マレイン酸, (1H-インドール-3-イル)（ナフタレン-1-イル）メタノンなど）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

20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サイトで提供した。また、webサイトで提供している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及び適正使用推進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、医療情報データベース等を用いる薬剤疫学研究やアジア地域における医薬品の有効性・安全性に関する民族差研究、医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索、検証及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。

現在、厚生労働省と医薬品医療機器総合機構では、医薬品安全対策への利活用を目指し、1000万人規模の医療情報データベースの構築を行っている。これまでの自発報告では明らかにできない副作用の発現率の算出、行政施策の臨床現場における反映や効果の把握が可能となるため、大きな期待が寄せられている。しかし、類似の疾患でなく「医薬品による副作用」症例を検出する方法や感度良く行政施策効果を検出する方法の開発が必要である。これは医薬品や食品等の成分に関する分析法の開発に類するものである。これまでに筋障害、ヘパリン起因性血小板減少症、薬物性肝障害症例の検出方法を開発すると共に、行政施策効果の検出方法としてInterrupted time series分析が有用であることを見いだした。データベース完成に向けて、これらの研究を加速させる予定である。

また重症薬疹に関するゲノムバイオマーカー探索研究では、新たにフェノバルビタール、ゾニサミドに関し、関連するHLA型を見いだした。しかし医薬品の収集症例数は限定されるため、検証解析を行うことはできない。このため、国内での共同研究に加えて、遺伝学的に類似しているとされる東アジア諸国との共同研究をあらたに開始した。複数の医薬品に関し、成果が上がりつつある。

人事面では、平成25年5月1日付けで、第三室長として、代謝生化学部より中村亮介博士を迎えた。平成26年4月1日付けで齋藤公亮研究員は主任研究官に昇格した。花谷忠昭主任研究官は、平成26年4月1日付けで厚生労働省保険局医療課へ課長補佐として異動した。また

東北大学大学院薬学研究科と連携大学院協定が締結され、平成26年4月1日より医薬品評価学連携講座が発足し、齋藤嘉朗部長が客員教授、中村亮介第三室長が客員准教授に就任した。

海外出張は以下の通りである。齋藤嘉朗部長及び前川京子第二室長は、国際メタボローム学会第10回国際会議での発表のため、英国に出張した（平成25年7月）。佐井君江第一室長及び花谷忠昭主任研究官は、国際薬剤疫学会にて発表のためカナダに出張した（平成25年8月）。齋藤嘉朗部長、前川京子第二室長及び齋藤公亮研究員は、国際薬物動態学会での発表のため、カナダに出張した（平成25年10月）。齋藤嘉朗部長、中村亮介室長、鹿庭なほ子主任研究官は、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専門官と台湾に出張した（平成25年11月）。佐井君江第一室長は、医薬品安全性監視及びリスク管理戦略会議2014に出席するため、米国に出張した（平成26年1月）。

## 業務成績

### 1. 生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会

表記委員会に参加し、昨年に引き続いて「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」等の改正について協議を行った。

### 2. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

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

## 研究業績

### 1. 医薬品の安全性・有効性情報の解析及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用いて、薬物性肝障害の検出アルゴリズムを構築した。また循環器系の副作用に関する検出アルゴリズム構築に関し、検討を行った。

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）

市販の研究用医療情報データを用いて、薬物性肝障害検出アルゴリズムを使用した抗菌薬による肝障害発

症率及びリスク因子等の解析を行った。また薬物相互作用の予想される向精神薬や高脂血症薬等の併用状況について実態調査を行った。

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民族差の検討（遺伝子多型探索調査事業）

重篤副作用の症例集積ネットワークの改善、副作用バイオマーカー探索研究の推進、さらには副作用バイオマーカーを利用した医薬品の安全対策の向上に資することを目的として、重篤副作用の中で最も研究が進んでいる重症薬疹について、第8回国際重症薬疹会議、並びに欧州薬疹研究チームのプレミーティング及び世界重症薬疹研究チーム合同会議に参加し、各国の研究体制や研究方法の調査を行うと共に、最近の重篤薬疹の研究動向について調査を行った。

d) 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）

国際的な医薬品安全性情報交換を可能とする医薬品辞書の構築に向けたICH内外における活動状況の調査ならびに日本が取り組むべき検討事項について整理を行った。また現行の各国の個別症例報告データを利用し、今後の国際的な安全性情報交換において必要となる課題を検討した。

e) 医薬品開発における薬物相互作用の検討方法に関する新ガイダンスの運用と普及に関する研究（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）

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不十分とされる。昨年度、作成した新指針の素案について、詳細な検討を行い、パブリックコメントを経て、ガイドラインの最終案を作成した。また、その改定方針や内容に関する発表等を行った。当部は、事務局を担当した。

f) 機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究（厚労科学研究費・地球規模保健課題推進研究経費）

東南アジア諸民族（及びその近隣地域）と日本人との医薬品の薬力学的な人種差・民族差の有無ならびにその遺伝的要因の違いを明らかにするため、製薬企業の協力を得て国際共同治験データに関する一次調査を行った。また、薬物動態関連遺伝子の機能多型頻度（CYP2A6・ABCB1等を含む6遺伝子11多型）に関する文献調査を行い、日本と東南アジア諸国における民族差を、白人・黒人との比較により明らかとした。

g) 医療情報データベースを用いた免疫関連バイオ医薬品と化学薬品間の相互作用評価 (文部科学省・科学研究費)

医療情報データベースを活用して、免疫関連バイオ医薬品と化学薬品との薬物相互作用の有無及びその程度を明らかとする薬剤疫学的評価手法を確立するため、抗IL-6受容体抗体と高脂血症薬との薬物相互作用を事例に検討した。

## 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、これまでに対照群も含めて約370症例を集積し、そのうちSJS/TEN症例は疑い例も含めて約263症例に達した。平成25年度は、*HLA-A\*02:07*がゾニサミド誘因性SJS/TENの発症と、また、*HLA-B\*51:01*がフェノバルビタール誘因性SJS/TENと関連があることを見出した。

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の後遺症として、重い眼障害や呼吸器障害が残った患者を中心に患者会が結成されている。平成25年度は、SJS患者会の会員が、症例集積システムを通じて遺伝子マーカーの探索研究に協力できる手順を確立した。平成25年度末までに15名の会員の同意を得ることができ、7名の方から既に血液の提供を受けた。

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及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152症例 (全て確定例)、横紋筋融解症では累計132症例 (確定例120例)、薬物性間質性肺疾患では累計105症例 (確定例62例) を収集した。ゲノム網羅的遺伝子多型解析及び薬物性肝障害症例を対象としたHLA解析を継続し、薬物性肝障害及び横紋筋融解症に関しては、関連する遺伝子多型・HLA型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・診断マーカー候補及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、乳がん、非アルコール性脂肪性肝炎、てんかん、小児白血病等のヒト臨床試料を用いて、疾患の発症及び進展と関連する代謝物を同定した。さらにヒト腎がん・肺がんの多層的解析を行い、創薬標的候補パスウェイを同定した。またメタボローム、プロテオーム、トランスクリプトームという三層のオミックスデータを表示しうるパスウェイデータベースのプロトタイプを構築した。

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)

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関連を検討するため相関解析を継続した。イマチニブ投与検体に関しても、遺伝子多型解析及びハプロタイプ解析を継続した。

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ヶ国間における薬物動態学的な民族差の重要要因として、機能変化との関連を有する6遺伝子12多型を対象に、主として東アジア (日中韓) におけるアレル頻度を調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。また、*in vitro*評価系を用いて、フェニトイン共有結合性に関する遺伝子多型影響を、民族差の点から明らかにした。

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)

メタボロームバイオマーカー探索・検証における試料採取要件を明確化するため、非臨床動物 (ラット) に関して血液中の内在性代謝物の濃度に関する雌雄差、年齢差、採取時間差、及び食餌の影響を網羅的に検討した。昨年度実施したヒト試料と同様、ラットの雌雄差・年齢差等がバイオマーカー探索・検証時の交絡因子となりうるということが明らかになった。さらに、これらラットにおける試料背景因子は、ヒトへ外挿する

場合に考慮する必要性が低いことが見出された。また一部の代謝物のレベルが食餌の有無や採血時間の影響を受けることから、バイオマーカー探索において、早期にこれらの因子を統一すべきであることが示された。

- 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。今年度は、PAI-1阻害剤の動態に関与するトランスポーター分子種を複数同定した。また引き続き、薬物動態個人差に影響する多型探索に向けた測定用ゲノムDNA試料の品質要件の検討を行った。また、薬物のオフターゲット蛋白結合予測系の開発を継続した。さらに医薬品の非臨床試験等における薬物動態関連ゲノムバイオマーカーの評価方法に関するコンセプトペーパーの作成を開始した。

- 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。ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法（BD療法）をうけた骨髄腫患者の血清のメタボローム解析を行い、治療効果及び神経障害発症と関連するバイオマーカー候補を探索した。またヒト尿に関して、脂質メタボロームの抽出系・測定系を開発し、バイオマーカー探索・検証のための品質要件を明らかにした。さらにバイオマーカーを利用した臨床試験のデザインに関するコンセプトペーパーの作成を開始した。

### 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) 法が全身投与用医薬品に対して適用可能かどうか検討する目的で、医療情報データベースを用いて、アレルギー性副作用報告の被疑薬を集計し、被験物質の絞り込みを行った。新たに18物質について試験を行い、10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の検討を

おこなった。iPS細胞から小腸上皮細胞への分化誘導を、DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイルの解析により評価した結果、再現よく消化管上皮細胞が分化誘導されることが明らかとなった。また、分化誘導時における低分子化合物の添加は、分化誘導後の細胞の形質を安定化させることが明らかとなった。

- 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に関し、昨年度の改良法として、見いだした当該HLA型と絶対連鎖不平衡を示す新たなサロゲートマーカー多型に関し、PCR-RFLP法による迅速タイピング系を開発した。

- d) 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（一般試験研究費）

野生型及び変異型CYP2C9タンパクにつき、ロサルタンを基質にしたX線結晶構造解析を行い、基質結合様式を明らかにした。

- e) 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）

フラグメント分子軌道法による、溶媒効果を考慮したHLA分子と抗原ペプチドとの相互作用解析を継続した。

- f) 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連する要因の探索のため、セツキシマブの薬剤反応性遺伝子に関して多型解析を継続すると共に、これまでの結果を総合して、患者臨床情報との関連解析を行った。また、インフュージョン反応を引き起こす医薬品の調査を行った。

- g) 逆方向多層の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）

手足症候群の発症機序解明のため、本副作用を発現した患者のゲノムDNAを対象にした遺伝子多型解析及び血漿を対象にしたメタボローム解析を継続した。また*in vitro*評価系の構築を行うと共に、メタボローム解析を行った。

- h) EXiLE法と質量分析法とを用いたアレルギーエピソードの網羅的解析技術の開発（文部科学省・科学研究費）

ヒト化マスト細胞株RS-ATL8細胞を、2種類の性質の異なる既知の抗卵白アルブミン(OVA)IgEモノクローナル抗体により感作し、液相及び固相OVAによる刺激への応答性が顕著に異なることを見出した。また、

OVAの消化条件の検討を行なった。

- i) 腫瘍組織におけるオーファンP450発現の病態生理学的意義の解明と創薬への応用に関する研究 (文部科学省・科学研究費)

オーファンP450の内在性基質を同定し、基質結合部位の構造学的特性を明らかにするため、オーファンP450 cDNAをクローニングし、大腸菌における組換え酵素発現のためのベクターを構築した。

#### 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) の維持管理を行うと共に、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。また、国立衛研のセキュリティーポリシー改定作業の事務局を担当した。さらに、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を担当した。

### 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10年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLP調査の評価は、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで進められており、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 (1-メチルナフタレン)、既存添加物 (マスチック、ブドウ果皮抽出物、カラヨモギ抽出物、ラック色素) および指定添加物 (デヒドロ酢酸ナトリウム、モリホリン脂肪酸塩、インドール、ポリブデン、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル) 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、当・安全センターの専門家は引き続き、日夜これに協力している。その他、食品安全委員会の評価の対象とならない街路樹などに用いられる非食農薬の安全性評価業務は、環境省の所掌として別途審査が行われており、引き続き当安全センターの専門家が協力して進められている。

生活化学物質関連では、平成15年4月より行われている経済・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のデータの試行的提示を継続している。ナノマテリアルの安全性評価については、本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が引き続き進行中である。昨年度より、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・調査の各業務の目的は一言にしていえば、種々の化学物質の安全性評価とリスク管理である。このため安全センターの各部では、先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って日々新たな進展が開している。

#### 人事と研究交流等の行事

平成26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16、主任研究官17、研究員4 (再任用を含

む), 動物飼育長1 (再任用) に客員研究員16名を合わせると60名である。加えて, 協力・流動研究員11, 研究生・実習生25名および技術・事務補助員31名の他, 13名の短時間勤務職員等が在籍しており, 総勢140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, 昨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, 一昨年度より, 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。

当センターへインドネシア国立研究機関の要請により, 研修生が2名来日した(10/7~10/11)。薬理部にて実地研修の後, 離日した。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については, 今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により, 種々の国際機関での行政関連会議(ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等)あるいは各種学術関連集会等に対して, 安全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, センター長はベルギー・ブリュッセルで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH, 6/2~8), スイス・インターラーケンで開催された欧州毒性連合学会(8/31~9/6), ブラジル・イグアスで開催された第11回国際環境変異原学会(11/2~8), イタリア・イスプラで開催された欧州連合動物実験代替法に関する国際協力会議(11/25~29)および米国フェニックスで開催された米国トキシコロジー学会(3/23~27)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学的試験及びこれの研究に関連すること)が室長1名とともに認められ, Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を確立しつつあり, 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, 欧州の内分泌かく乱化学物質に対する動き(REACHを含む)を視野に入れたシグナル毒性性としての子ども問題への再着手などにエピジェネティクス研究を加え, 新しい問題への新規対応基盤確保と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26年3月31日付けで, 五十嵐勝秀第三室長及び大塚まき研究補助員が退職した(星薬科大学に転出)。また, 松島裕子主任研究官が定年退職した(引き続き再任用短時間勤務職員として総合評価研究室に在職)。児玉幸夫主任研究官(再任用短時間勤務職員)が任用を終了した(安全センター長室の客員研究員として迎えられた)。

国外から, Kai Savolainen博士(フィンランド国立労働衛生研究所(FIOH))及びGünter Oberdörster博士(米国ロチェスター大学)を招聘し, 特別講演会を開催した。

業務関連での海外出張では, 菅野純毒性部長が, 内分泌かく乱化学物質低用量問題専門家委員会(4月22日~23日, スペイン・バルセロナ)への招聘, OECD分子スクリーニングとトキシコゲノミクスの拡大アドバイザーグループ会合及び, ゲノミクス時代におけるヒト癌リスク評価のためのワークショップ(5月14日~17日, フランス・パリ)への出席と招聘・研究成果の発表, 第13回国際毒性学会における国際毒性学連盟運営委員会への出席と招待基調講演(6月29日~7月4日, 韓国・ソウル)を行った(総会において, 国際毒性学連盟次期会長に選出された)。また, 第11回国際環境変異原学会(11月3日~8日ブラジル・フォスドイグアス)への出席と発表, 第53回米国毒性学会(3月22日~26日, 米国・フェニックス)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へ出席した。

平林容子第二室長は, New York Academy of Scienceでの国際シンポジウム"Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia"(5月29日~6月1日, 米国・ニューヨーク)において招聘講演を行ったほか, 第11回国際幹細胞

研究会議（6月12日～16日，米国・ボストン），第13回国際毒性学会（6月30日～7月4日，韓国・ソウル），第42回国際実験血液学会（8月22日～25日，オーストリア・ウィーン），第55回米国血液学会学術年会（12月5日～11日，米国・ニューオーリンズ），第53回米国毒性学会（3月22日～28日，米国・フェニックス）への出席と発表を行った。

北嶋聡第五室長及び高橋祐次主任研究官は，第13回国際毒性学会（6月30日～7月4日，韓国・ソウル）への出席と発表を行った。

大久保佑亮研究員は，第17回国際発生生物学学会（6月15～20日，メキシコ・カンクン）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，本研究で新たに設計した反復暴露実験を四塩化炭素及びバルプロ酸ナトリウムについて実施し，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ている。併せて本研究と9年間の先行研究の成果を基に，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（28日間）の肺を高精度に解析して先行研究の遺伝子発現変動データの見性を確認すること，及びシックハウス症候群等において倦怠感・疲労感等の「不定愁訴」の分子実態を把握することを目的として，評価系を中枢影響評価と多臓器連関を包含するかたちで発展させ，肺・肝に加え中枢神経のトキシコゲノミクス解析を実施している。平成25年度はパラジクロロベンゼンについて，室内濃度指針値を参考に決定した極低濃度において，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，ホルムアルデヒド（平成23年度実施）及びキシレン

（平成24年度実施）吸入暴露の場合と同様に，暴露期間中，海馬での神経活動の抑制を示唆する結果を得た。化学構造の異なる3物質に共通して示唆された海馬における神経活動の抑制所見は，「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，その原因解明の手がかりとなる可能性がある。このように，シックハウスの極低濃度の化学物質の吸入暴露に於いて，脳サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析手法により，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，5品目（L-システイン塩酸塩，5<sup>β</sup>-ウリジル酸二ナトリウム，硫酸アンモニウム，硫酸マグネシウム，酢酸ビニル樹脂）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。国際汎用添加物の指定に向けた試験として，ラットを用いたカルミン及びコチニール色素の安全性に関する消化管吸収確認試験を，食品添加物部と共同で実施した（食品安全部基準審査課）。

### 3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

#### 1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

2) 化学物質（亜リン酸，メタクロロフェノール）について，*in vitro*腐食性試験を実施した（化学物質安全対策室）。

## 調査業務

### 1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

#### 1) 内分泌関係

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露に於いて，受容体原性毒性のメカニズムに基づく理解される低用量影響が神経－内分泌－免疫系にまたがること，それを含めた作用の検出の為に「確定試験」として一生涯（発生，発達，成熟，老化）の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し，その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している。

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

また，この問題の国際協力の重要性を考慮し，OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内に進められている試験法策定の作業に関わり，研究成果に基づいて作業に貢献した。厚生労働省を含む



日本における内分泌かく乱化学物質問題のうち、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。欧州化学物質環境生態学・毒性学センター主催の内分泌かく乱化学物質低用量問題専門家委員会に出席し、化学物質により生ずる人の健康や環境への潜在的な影響の識別、評価に関して行った討議の結果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考えられる。

## 2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法（化審法）に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかについて安全性評価のための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察を行い、同時に来年度スイス当局に対して行う予定のOECDによるGLP適合査察プログラム現地評価への準備を開始した。

## 3) 指定添加物の安全性評価に関する調査研究

指定添加物のうち指定された時期の古いもの等については、再度安全性の確認をする必要があることから、これまで反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が順次実施されている。これらの試験成績と文献情報等を活用し、5品目（モルホリン脂肪酸塩、ポリアクリル酸ナトリウム、インドール及びその誘導体、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル）について安全性評価に係る資料整備を行った。

## 研究業務

### 1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

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

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

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。これは、先行研究に於いて構築した、①約140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毒性機序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年度は四塩化炭素、平成25年度はバルプロ酸ナトリウムによる反復毒性機序の解析を行って、化学物質固有の所見と共に、単回暴露時の過渡反応成分（暴露の都度の変化を示す成分）と反復暴露時の基線反応成分（回を重ねるに連れて発現値の基線を徐々に移動させる成分）の基本的な関連性を見いだした。また自律的な遺伝子発現の制御系に着目し、これが多く認められる胎児発生過程に焦点をあて、この過程におけるマスター遺伝子を基軸とした遺伝子発現ネットワークを網羅的に解析するという目的の研究を進めている。これは、マウス胎児の胎生6.25日から9.75日の間の網羅的トランスクリプトームデータを利用し、発現変動データの3次元Spline補間とその微分関数を利用して、遺伝子毎に発現変動起点と発現ピークの時点を抽出する新しい技術を開発し解析した。Shhシグナルネットワークをモデルとし解析したところ、機能が既知の関連遺伝子だけではなく未知のものも抽出でき、またShhシグナルの活性化以前に、予め別のシグナルがShhの標的遺伝子の発現を増加させることを示唆する新知

見を得た。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、などの開発を継続しつつ、3次元グラフ表示データからの候補遺伝子抽出プログラムRSortの候補遺伝子の自動抽出精度を向上させると共に、線グラフ表示データから候補遺伝子を抽出するアルゴリズムを開発したほか、Percellomeデータベース公開用のオンライン機能拡張を行った。加えて、次世代シーケンサを用いたRNA測定におけるマッピング及び数値化の最適化に関する検討を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25年度は「黒色401号」(ナフトールブルーブラック)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キー(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2用量で反復全身暴露吸入を行い、観察期間1年の試験を継続して実施した。吸入暴露マウスの肺にMWCNTの凝集体・凝固体は観察されず、単線維が肺胞内にまで到達し、細気管支から肺胞レベルの病変を誘発していること、一部は胸腔に達し、壁側胸膜面に中皮腫発がんを示唆する顕微鏡的病変を誘発することを確認した。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する測定法を確立し、経時的な肺内沈着量と繊維のサイズ分布を明らかにした(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、これまでMWCNTをp53+/-マウス腹腔内投与モデルにおいて評価し、用量依存的に中皮

腫を誘発すること、検体の分散状況が毒性強度に大きく寄与することを示してきた。平成25年度はMWCNTが野生型マウスにおいてもアスベストと同様の機序で中皮腫を誘発するか否かを確認することを目的とし、Taquann法処理検体10 $\mu$ g/動物の用量で単回腹腔内投与して20週毎に定期解剖し1年6箇月の観察を行う実験を開始した。投与後50週までの観察期間で、野生型マウスにおいても中皮腫が誘発されることを確認した。陽性対照のCrocidolite 30 $\mu$ g/動物に、同一期間中に中皮腫の誘発は認められていない。(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のオンライン機能拡張開発を行い、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(<http://www.garuda-alliance.org/>)。

## 5) 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」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。

## 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) シグナル毒性として考察可能な有害作用の検出系の確立に関する研究

(1) 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、明暗往來試験、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遺伝子発現解析を実施し、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

が、新生児期および成体期投与では遅発影響は認められなかった。

- (2) 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、有意な変化が認められる遺伝子群の候補を得た。エストロゲン受容体 $\alpha$ ノックダウンマウスの行動解析を行った。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。
- (3) 内分泌かく乱化学物質の作用解明のために、東京大学と共同で破骨細胞に対するエストロゲン作用解析を行い、エストロゲンが個体内で破骨細胞にFas ligandを誘導し、破骨細胞をアポトーシスに導くことが明らかとなった (CELL誌に発表) ことを受け、骨芽細胞での作用解明に着手し、骨芽細胞に対する作用の可能性を見出した。さらに、骨細胞に対する作用についても検討を始め、得られた結果を論文投稿し、Bone誌に受理された。
- (4) 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、解析を行った。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行った。
- (5) 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。
- (6) これまでの研究でES/EB (胚様体) 培養系において低濃度 (1nM) BPA投与によりnon-coding RNAのMalat-1が増加することを観察した。Wild及びCRISPR法で作製したMalat-1ホモ欠失ES細胞 (KO) に対するBPAの影響解析の結果、Wildに対しては、BPAは添加2日後にEBのサイズを増加させた。マイクロアレイデータのパスウェー解析では2日目に細胞増殖に関連する遺伝子群の増加が認められ、BPAがEBの分化初期にMalat-1の作用と関連性をもって

増殖促進に働いたことが示唆された。この作用はKOには誘発されなかった。KOマウス作成を含め、検討を続行中である。

### 3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

#### 1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

- (1) 体節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。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/椎体の繰り返しパターン形成には必須ではないことが明らかになった。また椎間板領域にPax1の強い発現がみられることから、新たにTbx18の遺伝子座にPax1遺伝子をノックインし、体節前半部でPax1を発現するマウスの作製を試みた。
- (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、魚類からは哺乳類まで共通していた。この解析も含め今後の遺伝子組み換え動物作製に役立てるため、新しい遺伝子ターゲティング手法であるCRISPR法の導入を行った。ES細胞において簡便かつ非常に高率な遺伝子ターゲティングが行えることを確認した。
- (3) 双方向のNotch-Deltaシグナルによる組織発生制御機構の解明 (科学研究費補助金 (日本学術振興会) 若手B)

Notch-Deltaシグナル伝達に関して、これまでとは逆方向のNotchをリガンドとしたDelta受容体のシグナル伝達の生理作用を後根神経節神経発生において解析した。後根神経節においてDeltaシグナルを過剰発現させるとニューロン細胞への分化が促進され、Deltaシグナルを抑制するとグリア細胞への分化が抑制されることが明らかになった。これらの結果からDeltaシグナルは後根神経節神経発生においてニューロン分化を促進することが示唆された。

- (4) 組織機能回復の革新を目指した細胞パーティ編成技術の開発 ((公財)武田科学振興財団)

Notch-Deltaシグナル伝達に関して、これまでとは逆方向のNotchをリガンドとしたDelta受容体のシグナル伝達の生理作用を体節形成において解析した。未分節中胚葉においてDeltaシグナルを過剰発現させると尾が大きくなり分節化が異常となった。また、Deltaシグナルを抑制すると尾が短くなり脊椎骨が

形成異常を起こした。これらの結果からDeltaシグナルは体節形成において分節化及びその後の脊椎骨形成に関わることが示唆された。

## 2) 化学物質による子どもの健康影響に関する研究

- (1) 化学物質による子どもへの健康影響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経口投与し、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。ヒト型SXRマウスを用いた検討の結果、BPAの行動影響が緩和される結果を得た。

## 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ーールハイ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を欠失する未分化な造血前駆分画における発現遺伝子の違いに着目して、AhRの造血における生理的機能に関する研究を進めている。
  - (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25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25年度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ES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた薬剤性不整脈評価の薬事申請利用における妥当性の検討」(指定研究 研究代表者：諫田泰成第二室長)、厚生労働科学研究費補助金「化粧品等のQSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究」(指定研究 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(地球規模保健課題推進研究事業)「新規動物試験代替法の開発、国際標準化及び普及促進に関する研究」(指定研究 研究代表者：小島肇新規試験法評価室長)、である。また、平成25年度で終了した研究課題は、文部科学省科学研究費補助金「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」(研究分担者：佐藤薫第一室長)、厚生労働科学研究費補助金「ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた薬剤性不整

脈評価の薬事申請利用における妥当性の検討」(指定研究 研究代表者: 諫田泰成第二室長), 厚生労働科学研究費補助金「化粧品等のQSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究」(指定研究 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「一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用」(研究代表者: 諫田泰成第二室長), 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)である。

人事面では、非常勤職員最上由香里博士は任用更新された(4月1日付け, 第一室)。久保崇博士が1月31日付けで退職し、国立がんセンターへ転出した。職員の異動であるが、部長室において派遣職員(研究補助)吉沢幸枝が平成4月19日に退職し、後任として3月1日に赴任した河内美智子が6月末日で退職、6月1日に赴任した尾木多磨恵が10月末日で退職、12月1日より、田中美礼が赴任した。また2月より中野瑞穂博士が赴任した。派遣職員(技術職員)であった大西知子が7月末日に退職した。平成26年1月6日より派遣職員中條かおりが第一室に赴任した(技術職員)。新規試験法評価室において、短時間非常勤職員菊池よし子が4月26日付けで退職し、派遣職員として小澤順子が4月1日より、吉川環が5月20日に赴任した。研究生として、東邦大学薬理学教室より、松尾純子((株)新日本科学)、斎藤裕之(シミック(株)), 小口正夫((株)イナリサーチ)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、長谷川陽祐氏の受け入れを継続し、さらに笠原のぞみ氏、片倉明日美氏、小針彩奈氏を受け入れた。平成26年1月より豊橋技術科学大学工学部より実務訓練のために勝股大樹氏を研究生として受け入れた(平成26年2月19日退所)。横浜国立大学工学部学生麻薙美紀氏、鈴木理乃氏、大学院生成田和人氏を受け入れた。研究生であった群馬大学医学系研究科の藤枝智美氏(平成22年1月より入所)は博士号を取得して退所した。実習生であった、横浜国立大学八代龍氏は卒業に伴い退所した。麻布大学獣医学部応用動物科学科、犬飼直人氏、大久保巧氏、熊谷美穂氏を受け入れた。平成24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。広島大学理学部、鹿児島大学医学部

より、単年度の非常勤講師を依頼され講義を行った。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た。日本生理学会が、男女共同参画学協会連絡会(69学協会参加)の第10期幹事学会になったことに伴い、第3回大規模アンケートを実施した結果を解析し、内閣府、文部科学省に対する要望書を作成した。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、NEDO技術委員としてピアレビューを行い、NEDOプロジェクトの心毒性評価系構築のグループの経過報告の審査にあたった。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。佐藤薫第一室長は日本神経化学会将来計画委員、CBI学会2014年大会プログラム委員を委嘱された。諫田泰成第二室長は、昨年度に引き続き東京医科歯科大学の非常勤講師を委嘱された。日本動物実験代替法第27回大会の運営委員、日本毒性学会誌の編集委員を委嘱された。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、昨年度に引き続き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。NEDO技術委員としてピアレビューに協力した。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、経済産業省フォローアップ事業「これまでのプロジェクトで開発された試験法のバリデーション研究」の協力研究員、農林水産省「アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト」テーマ: 牛等の動物由来の原料を用いた医療用新素材の開発動物実験代替培養システム開発グループの中課題リーダーを務めた。

国際協力としては、関野部長が米国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を継続し、新たにS7Bの改訂案をICHに提出するために新たに構成された包括的

インビトロ催不整脈アッセイ (CiPA) チームのステアリングコミティーメンバーとなり、さらにヒトiPS細胞由来心筋のワークストリームに参加して、日本におけるヒトiPS細胞由来心筋細胞の薬理学的特性解析データをCiPAに提供してICHの改訂時に日本からのプロトコル提案を受け入れてもらえるべく、努力している。また、HESIの緊急課題であるTranslational Biomarkers of Neurotoxicityのサブコミティーメンバーにもなった。佐藤第一室長がアメリカコロンビア大学と共同研究を行った。諫田泰成第二室長は、昨年度に引き続きインドネシア国家医薬品食品監督庁 (NADFC) から研修生を受け入れた。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い、2月に相手方研究室を訪問し情報交換を行った。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、眼刺激性皮膚感作性試験、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) および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月に東京で主催した。また、米国SACATM (動物実験代替法毒性試験顧問会議)、ESAC (欧州動物実験代替法バリデーションセンター顧問会議) 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Translational Biomarkers of Neurotoxicityのサブコミティーメンバーとして、SOTで開催されたF to Fミーティングに参加した (平成26年3月26-29日)。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25回ナショナルコーディネーター会合 (パリ、フランス、4月9-11日)、OECDトキシコゲノミックス&分子スクリーニング会議 (パリ、フランス、5月14-16日)、KoCVAM会議 (ソウル、韓国、11月7日)、OECD皮膚刺激性試験専門家会議 (ベルリン、ドイツ、12月9-10日)、OECD形質転換試験専門家会議 (パリ、フランス、1月14-16日)、OECD皮膚感作性試験専門家会議 (パリ、フランス、2月12-14日)、ICATM会議 (イスプラ、イタリア、11月26-27日)、ESAC第38回会議 (イスプラ、イタリア、3月11-12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 (イスプラ、イタリア、10月23-24日) に参加した。

学会等のための海外出張としては、関野部長が、ISN-ASN ミーティング (カンクン、メキシコ、4月20-24日)、SfN2013 (サンディエゴ、米国、11月9-13日) において共同研究 (薬理部第一室と群馬大学医学系研究科白尾研究室) の発表を行い、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ISN-ASN サテライトミーティング (メリダ、メキシコ、4月17-19日) において炎症条件下のミクログリアからのグルタミン酸放出について、ISN-ASN ミーティング (カンクン、メキシコ、4月20-24日) において活性化ミクログリアがアストロサイトグルタミン酸トランスポーター発現を低下させるメカニズムについて発表し、SfN2013 (サンディエゴ、米国、11月9-13日) において生後初期脳室下帯のミクログリアが神経新生を促進することを発表した。諫田泰成第二室長がキーストンシンポジウム (バンフ、カナダ、2月2-9日) においてスフィンゴシン1リン酸によるNotchシグナルを介した癌幹細胞の増殖制御について発表した。小島新規試験法評価室長は代替法国際会議運営会議 (プラハ、チェコ共和国、4月13-14日) に参加し、代替法国際会議のプログラムについて議論した。第13回国際毒性学会および化粧品の安全性評価における動物実験代替法センターの国際シンポジウム (ソウル、韓国、7月1-3日) に参加し、動物実験代替法の日本の状況についてシンポジウム等で発表した。欧州動物実験代替法学会第15回年次大会 (リンツ、オーストリア、9月15-18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*法の研究開発について発表した。遺伝毒性試験国際ワークショップ (イグアス、ブラジル、10月31日-11月2日) において、コメットアッセイのセッションで座長を務めた。韓国動物実験代替法会議 (ソウル、韓国、11月6日) にて、日本のプロジェクト“ARCH-Tox”について発表した。石田室長は、第17回肝類洞壁細胞国際シンポジウムに参加し、VECELL培養器を用いた脱活性化肝星細胞培養の検討について報告した。その他の海外出張として、関野部長はシンガポールアジアメディカルセンター尾崎美和子代表を訪問し (平成26年2月28日-3月1日)、シンガポールの医療ビジネスにおける技術アセスメントの考え方についてインタビューした (JST・RISTEXプロジェクト出張)。関野部長は、日本製薬医学会2013年年次大会で「ヒトiPS由来分化細胞の非臨床試験法への応用：試験法の標準化の重要性について」 (平成25年7月19日)、平成25年度国立医薬品食品衛生研究所公開シンポジウムで「ヒトiPS細胞の安全性試験法への応用」 (平成25年7月26日)、第8回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム～再生医療の早期実現に向けて～で「レギュラトリー

サイエンスからみた創薬応用への課題」(平成25年9月24日)の講演を行った。第87回日本薬理学会年会(仙台、平成26年3月19-21日)で、日本薬理学会-日本毒性学会合同シンポジウム「iPS細胞研究の現状と医薬品開発への応用」において、シンポジストとして「ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理試験法の開発と公定化」について講演した第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2014 in 霧島(霧島会議)を副会長として企画し、オープニングとCardiovascular Safety Pharmacology Studies - Japan's Future Directions -の講演をした。関野部長と石田第三室長は、厚生労働省科学研究費補助金の公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～」(平成26年2月13日、東京)を企画した。関野部長は、第91回日本生理学会大会(鹿児島、平成26年3月16-18日)で、男女共同参画委員会主催のシンポジウム「安定した研究者ライフの実現に向けて」を企画し、「大規模アンケート調査(科学技術系専門職の男女共同参画実態調査)から見る安定した研究者ライフとは」について講演した。(3月20日)、また佐藤第一室長が公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～」において「hiPSC-ニューロンで神経特異的有害反応は予測可能か」を発表した。(2014.2) また、第87回日本薬理学会年会シンポジウム「ニューロン・グリア連関から紐解く神経疾患」において「ミクログリアの病理的新機能と生理的新機能一極性からみた神経疾患治療の可能性」を発表した。諫田第二室長は第87回日本薬理学会年会においてシンポジウム「iPS細胞と遺伝子治療の実用化研究の現状と今後の展望」をオーガナイズし、「ヒトiPS細胞由来の成熟心筋細胞の開発—実用化に向けて」を講演した。公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～」において、「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性評価法の現状と今後の展望」を講演した。ヒューマンサイエンス振興財団：開発振興/規制基準合同委員会において、「ヒトiPS細胞を用いた心毒性評価の現状と課題」を講演した。第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2014 in 霧島において、「Development of an in vitro cardiac safety testing using human iPS-cell derived mature cardiomyocytes」を講演した。第40回日本毒性学会シンポジウムにおいて、「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験の開発」を講演した。第36回日本生物工学会シンポジウムにおいて、「癌幹細胞を標的とした創薬の可能性」を講演した。メタロバイオサイエンス研究会2013シンポジウムにおいて、「メタボロミクスによる有機スズの新たな毒性メカニズム」について講演した。石田

第三室長が、第40回日本毒性学会学術年会において「創薬安全性評価においてiPS細胞由来肝細胞に望まれる特性とは？」と題し講演した。また、RS学会第3回学術大会にてシンポジウム「iPS細胞由来臓器細胞を用いた薬物安全性評価の展望と課題」を企画し、講演した。動物実験代替法学会第26回大会にてシンポジウム「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」を企画し、講演した。日本薬学会第134回年会においてシンポジウム「新しい肝細胞培養法とin vitro肝毒性評価系の展開—創薬応用を目指した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、第40回日本毒性学会学術年会シンポジウム「in vitroを用いた創薬安全性評価とその外挿性」において、日本薬物動態学会第28回年会シンポジウム、「in vitro探索毒性試験の展望」において、安全性評価研究会2013年冬のセミナーにおいて、日本動物実験代替法学会第26回大会JaCVAM国際シンポジウムおよびシンポジウム「動物実験代替法の化粧品規制に関する現状」において、第87回日本薬理学会年会シンポジウム「欧州化粧品指令と動物実験代替法の活用」において発表した。

## 研究業績

### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 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以上のサイズに凝集したカーボンナノチューブがミクログリアにより貪食されていることを明らかとした。
- 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細胞の共培養系への適用について、共培養する肝星細胞LI90の脱活性化培養の条件と、HepaRG細胞の遺伝子発現とゲノムDNAのメチル化パターン解析に基づく分化誘導肝細胞の標準化バイオマーカーの探索を行った。個体の成長期における毒性メカニズムに基づく新規in vitro発達神経毒性評価法に関する研究において、遅発性の神経毒性が懸念されるバルプロ酸を研究班共通の化学物質として使用し、独自に構築した各発達段階におけるin vitro神経毒性評価を行った。幹細胞から生後・幼若期までの各発達段階においてバルプロ酸の神経毒性作用が検出できることを明らかにした。

## 2. 医薬品等の中樞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 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解析した。また、急性小脳スライス標本とパッチクランプ法を組み合わせ、違法ドラッグに含まれる合成カンナビノイドの中樞作用性を定量的に評価・比較を行った。
- 2) 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、抗うつ剤のうち、パロキセチンとセルトラリンが強力なP2X4受容体阻害作用を持つが、ミクログリア活性化抑制作用はパロキセチンにしか現れないことを明らかとした。
- 3) 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、細胞内カルシウムイオン濃度が異常に亢進される事を見いだした。
- 4) 細胞毒性に脆弱である中樞神経系を対象とした、ナノマテリアルが持つ有害作用の評価手法開発において、神経細胞のモデルである分化PC12細胞に対してナノサイズ酸化亜鉛が細胞毒性を示す事を見いだした。

## 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を行い、興奮毒性評価に使用可能なヒトiPS細胞由来神経細胞株を複数見いだした。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、催不整脈作用の評価に有用であることを明らかにした（特許申請中）。第三室は、統一プロトコール（バージョン1.0）をもとに分化誘導したiPS細胞由来肝細胞を大阪大学、熊本大学から入手し薬物代謝能等について評価した。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) 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において、血液脳

関門から脳内グルタミン酸が放出されていること、ミクログリアが血液脳関門のバリア機能成熟を促進することを見いだした。別途、In vitro神経細胞毒性評価に資するパラメーターの定量化法（アクチン細胞骨格の集積等）を設定した。

- 3) 「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」が平成24年から厚生労働科学研究費補助金で指定研究として採用されている。ヒトiPS由来神経細胞の安全性評価系への応用、創薬応用のため薬理実験方法を標準化した。また、京都大学CiRA研究所山下教授を分担研究者として加え、標準プロトコルを適用できる細胞標本として標準化する作業に取り掛かった。第一室は、ヒトiPS細胞由来神経細胞において、神経機能を担う受容体の発現が、由来となるヒトiPS細胞や神経系誘導法により大きく変化することを見いだした。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もとにして陽性対照物質E-4031の作用に関してバリデーションを開始し、再現性を検証した。諫田第二室長が、第5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、市販されているiPS細胞から分化誘導された肝細胞の機能評価を行った。昨年度までに比べ、酵素発現の向上や薬剤による酵素誘導能が確認できる細胞があり、分化成熟法の進展が認められた。

## 4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) 医薬品の品質、有効性およ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) 新規動物試験代替法の開発、国際標準化および普及促進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試験の代替法の開発を行った。また、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、形質転換試験Bhasアッセイおよび眼刺激性試験STE法について国内外の動物実験代替法の専門家と協力してテストガイドライン案を作製した。
- 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、皮膚刺激性試験代替法、眼刺激性試験代替法、皮膚透過性試験代替法および内分泌かく乱スクリーニングを行政に提案した。



- 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、国際動向を調査した。
- 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のバリデーションを開始するとともに、皮膚感作性試験代替法の開発を進めた。
- 7) 厚生労働科学研究「ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究」再発防止に関する調査研究に協力した。
- 8) 厚生労働科学研究「化粧品等のアレルギー情報共有化推進連絡会」に参加し、安全性の専門家として協力した。
- 9) 厚生労働科学研究「化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発」にバリデーションの専門家として協力した。
- 10) 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として、中間評価に対応した。
- 11) 経済産業省フォローアップ事業「これまでのプロジェクトで開発された試験法のバリデーション研究」にバリデーションの専門家として協力した。
- 12) 医薬品・化学物質等の肝細胞を用いた国際的薬物代謝・毒性評価標準試験法の確立に関する研究において、ヒト肝細胞を用いた国際的薬物代謝酵素誘導・毒性評価標準試験法案による施設間プレバリデーション結果について検討した。
- 13) 化粧品等のQSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する研究において、iPS細胞由来肝細胞等を用いたin silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究を実施した。

## 5. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

特に進展はなかった。

## 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、バルプロ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) 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、エストロゲン刺激によりNO/cGMP/PKG経路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。
- 3) 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バー上でのHepG2細胞と肝星細胞の共培養系の構築のための基礎検討を行った。共培養をした際にアセトアミフェンを暴露すると、毒性発現に際が認められた

## 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、マウス小脳標本からのアミノ酸遊離の可視化法を用いて、胎児期のバルプロ酸曝露の生後野小脳発達にもたらす影響について、豊橋技術科学大学環境・生命工学系吉田祥子講師と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細胞由来神経細胞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、大阪医療センター金村米博博士と、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、ホルモンによる乳癌幹細胞の増殖制御に関する研究について東北大学医学部林慎一教授、埼玉県立がんセンター山口ゆり主幹、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正吾教授と、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ン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。また、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、関野部長と共に薬品部合田幸広部長、生薬部花尻（木倉）瑠理室長、内山奈穂子主任研究官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、化粧品の

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. 業績数

論文発表：18件

学会発表：112件

その他：総説，著書26件

## 病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

### 概 要

病理部では，実験動物を用いた病理組織学的解析および臓器や細胞の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。特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその機序に関する安全性評価に寄与する新手法・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7月1日より客員研究員を依頼している廣瀬雅雄元部長には，引き続き御指導を仰ぐこととなり，新たに平成25年4月1日付けで小野寺博志元主任研究官には客員研究員として研究協力を依頼することとなった。また，入江かをる博士は共同研究が終了し，平成25年4月30日付けで協力研究員を辞することとなった。

短期海外出張として，小川久美子部長はベルギー・ブリュッセルで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議（ICHブリュッセル会議）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25年6月4日～6日）。梅村隆志第一室長はイタリア・ローマで開催された第77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25年6月4日～13日）。吉田緑第二室長はスイス・ジュネーブで開催された農薬および作物残留に関するFAO/WHO合同会議（JMPPR）2013に世界保健機関側のRoster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17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25年9月17日～27

日）。小川久美子部長はスイス・ジュネーブにて開催された第78回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）に出席し，動物用医薬品の安全性評価を行った（平成25年11月5日～14日）。

また，吉田緑第二室長および井上薫主任研究官は米国・ポートランドで開催された第32回米国毒性病理学会（平成25年6月16日～20日）に，小川久美子部長は韓国・ソウルで開催された第13回ICT 2013（平成25年6月30日～7月4日）に，梅村隆志第一室長，石井雄二主任研究官および高須伸二主任研究官はベルギー・ヘントで開催された第11回欧州毒性病理学会（平成25年9月10日～13日）に参加し，それぞれ発表および討議を行った。また，吉田緑第二室長および井上薫主任研究官は米国・フェニックスで行われた第53回米国毒性学会（平成26年3月23日～27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

アクリルアミド及び抗酸化剤を4週間併用投与した6週齢のB6C3F<sub>1</sub>系*gpt delta*マウスの肺における病理組織学的検索を実施した（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，病理組織学的検索を終了し最終報告書を作成した（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

ニトリロ三酢酸（NTA）による臭素酸カリウムの変異原性増強作用について細胞増殖活性関連因子を検索した結果，併用投与群における変化は認められず，NTA酸投与による一過性の細胞増殖の亢進が寄与すると考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。F344系*gpt delta*ラットに，ニトロフランチン及びアリザリンをそれぞれ13週間混餌投与し，腎皮質及び髄質における酸化的DNA損傷と*in vivo*変異原性の検索を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。B6C3F<sub>1</sub>系*gpt delta*マウスに，エストラゴールを1，10及び100 mg/kg/dayの濃度で4週間強制経口投与し，特異的DNA付加体生成量の測定と*in vivo*変異原性の検索を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。F344系*gpt delta*ラットに，IQまたはMeIQ<sub>x</sub>と高脂肪食を摂取させ，肝臓の*gpt*遺伝子変異体頻度解析を行ったところ，IQあるいはMeIQ<sub>x</sub>+高脂肪食群の*gpt*変異体頻度はIQあるいは

MeIQx+基礎食群に比較して有意な変化は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

### 3) 食品添加物の安全性に関する研究

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、各検査を実施し、最終報告書を作成した(食品等試験検査費)。硫酸アルミニウムカリウムおよびリボフラビン酪酸エステルのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験を終了し、最終報告書を作成した(食品等試験検査費)。 $\delta$ -ドデカラクトンについて、ラットにおける用量設定試験および90日間反復経口投与試験を終了した(食品等試験検査費)。ヘキシルアセテートのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験について、動物実験を終了した(食品等試験検査費)。

B6C3F<sub>1</sub> *gpt delta*マウスに肝発がん用量でイチヨウ葉エキスを投与し *in vivo*変異原性試験を実施した結果、レポーター遺伝子変異頻度は上昇しなかったことから、マウス肝発がん機序に遺伝毒性メカニズムの関与の可能性は低いことが示唆された(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) 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)と抗酸化剤を併用投与し *in vivo*変異原性への酸化ストレスの関与を検討する実験を実施するため、予備検討としてF344ラットを用いた用量設定試験を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。NFTを *Nrf2*遺伝子欠損 *gpt delta*マウスおよびその野生型マウスに投与し、腎臓における *in vivo*変異原性試験を検索した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 2) 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

ラットを用いて17 $\alpha$ -ethynylestradiol(EE)の新生児期曝露による遅発影響と加齢早期化との関連性について検索し、遅発影響群では正常に性周期を回帰している個体においても、加齢ラットと類似して視床下部における排卵制御機能が減弱している可能性が見出された。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発現の低下およびLHサージ低下が認められたことから、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と発現の閾値について予備検討を開始し、遅発影響発現は投与時期による閾値の存在が示唆された。また、Ptchマウスの小脳髄芽腫発生とp53および甲状腺ホルモンとの関連性について検索した(厚生労働科学研究費補助金)。

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

フィブラート系化学物質の肝発がん過程におけるマウスCARの関与を検索するため、病理組織学および分子生物学的検索を実施し、CARはクロフィブラートによる肝肥大および好酸性増殖性病変とクロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラートによる好塩基性増殖性病変の発生に関与することが示唆された(一般試験研究費)。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終了し、イチヨウ葉エキスには *in vivo*遺伝毒性は認められなかった(厚移替)。化学物質投与による肝肥大の科学的意義を明らかにし、リスク評価に資する肝肥大評価のためのガイダンス作成を目的として、既存公表データを用いて肝肥大を整理し、肝肥大の意義を明らかにするための動物実験の準備(投与物質の手配等)を行った(食品健康影響評価技術研究委託費)。

肝毒性物質への感受性が異なることが予想される2つの系統のマウスにPBOを4週間投与したところ、肝重量増加および肝細胞肥大に系統間差は認められなかったが、B6C3F<sub>1</sub>における *Cyp2b10* mRNA発現量の上昇程度がC57BL/6よりも高かった。また、B6C3F<sub>1</sub>でのみトリグリセリドの上昇が認められた(食品健康影響評価技術研究委託費)。

### 4) 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究

ラットを用いた卵胞発育を標的とする卵巣毒性のうち、卵胞発育および破裂に関連するステロイド合成に影響して卵巣毒性をもたらす機構について解析を進めた(一般試験研究費)。

### 5) ナノマテリアルの *in vitro* 評価系構築に向けた基礎研究

至適条件で培養細胞に各種ナノマテリアルを曝露し、観察される変化について超微形態的な解析および動態解析を行ったが、このうち酸化亜鉛について細胞質内に亜鉛の存在は確認できなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

### 6) ナノ食品の安全性確保に関する研究

合成モンモリロナイトを主成分とするナノクレイ2種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行い、いずれも5%までの混餌投与による毒性影響はないことが示された(食品健康影響評価技術研究委託費)。

### 7) 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) による食道発がん修飾作用を評価するため、ラット食道がんモデルを用いた実験について病理組織学的検索を実施し、食道がんの抑制作用が示唆された（一般試験研究費（京都府庁助成金））。

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

昨年度から開始した農薬の化学構造に共通な毒性の分類を継続して行い、特に神経毒性物質について公表データを基に解析した結果、有機リン系およびカーバメイト系、16員環マクロライド系については構造から神経毒性が予測できる可能性が考えられた。ピレスロイド、ネコニコチノイド系については構造からの神経毒性予測はできなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 9) ハイリスクグループにおける評価に関する研究

高脂血症モデルラットを用いて、3-MCPD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結果、健常動物とのNOAELの差は不確実係数の範囲内であることが示唆された（食品健康影響評価技術研究委託費）。

#### 10) DNA損傷応答因子欠損細胞を用いた迅速、簡便かつ高感度な遺伝毒性検出法の研究

被験物質処理後に長期間培養することで、遺伝毒性による細胞生存率低下を検出するプロトコルを確立した。現在までに調べた遺伝毒性化学物質では、損傷乗り越え複製三重欠損細胞は野生型細胞に比べて2倍以上高い感受性を示し、実験系の有用性が示唆された（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 11) 印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追究

ジクロロメタン（DCM）、1,2-ジクロロプロパン（DCP）および2剤の混合物における*in vivo*変異原性を検索するため、*gpt delta*ラットを用いた動物実験を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

### 4. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

#### 1) 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、腎臓の網羅的遺伝子解析で変動した遺伝子について、リアルタイムPCR法によりmRNAレベルでの変動を確認した結果、相同遺伝子組み換え修復関連遺伝子（Rad51, Rad54, Brip1）、細胞周期関連遺伝子（*Cyclin A2/B1/E1*）の発現増加が認められた（一般試験研究費）。OTAを4週間投与した*gpt delta*ラットの腎髄質外帯について、コメントアッセイを実施した結果、DNA損傷の増加が認められた

（一般試験研究費）。シトリニンを*gpt delta*ラットに4週間投与し、腎臓における細胞周期に関する分子について、免疫組織化学的染色ならびにリアルタイムPCR法により確認した結果、細胞増殖促進を示唆するPCNA陽性細胞数の増加、*Cyclin A2/B1/E1*のmRNA発現の増加が認められた（一般試験研究費）。

### 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

KBrO<sub>3</sub>を投与した野生型マウスの小腸では用量依存的に有意な8-OHdG量の増加が認められた。*Nrf2*欠損マウスの小腸でも8-OHdG量の増加が認められたが、中間用量でのみの有意な増加であり、用量相関性は認められなかった（一般試験研究費）。KBrO<sub>3</sub>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8-OHdG量を測定した結果、腎皮質において用量依存的な8-OHdG量の増加が認められた（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

腎発がん物質アリストロキア酸について、*gpt delta*マウス及びDNAアダクトーム解析による*in vivo*遺伝子傷害性・変異原性試験での評価を実施し、発がん標的臓器である腎臓と非発がん標的臓器である肝臓の*in vivo*変異原性の検索を行った（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 3) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発

膀胱に対する発がん性および遺伝毒性の早期検出マーカー探索のため、ラットに種々の化学物質を投与し、膀胱における $\gamma$ H2AX発現を免疫組織化学的に検討した。その結果、 $\gamma$ H2AXは遺伝毒性膀胱発がん物質であるBBNあるいは2-NA投与群において有意な発現増加を示し、検出指標として利用し得る可能性が示された（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

雌雄のF344ラットおよび*gpt delta*ラットの病理組織学的検索を終了した。結果、雄性*gpt delta*ラットにおいて、副腎におけるpheochromocytomaの発生率が雌性F344ラットと比較して有意に上昇していた（政策創薬総合研究事業）。

#### 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

エストラゴールを投与した*gpt delta*ラットの肝臓を用いて遺伝毒性メカニズムの探索を実施した結果、高用量のエストラゴールで認められた遺伝毒性には

PP2A及びErkのリン酸化を介した細胞増殖活性の亢進が寄与することを明らかにした。

### 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*ラットにフェニルプロペノイド系化合物である、オイゲノール、メチルオイゲノール及びエストラゴールを4週間強制経口投与し、肝臓及び腎臓における*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・発がん性の中期的試験法の開発に関する研究

2-メチルフランを*gpt delta*ラットに13週間投与し、毒性標的臓器である肝臓について、*in vivo*変異原性試験を実施した結果、陰性であった。肝臓では、前癌病変であるGST-P陽性細胞巣の増加とともに、胆管線維症、胆管増生、肝細胞のアポトーシスが認められた(厚生労働科学研究費補助金)。

肝発がん新規試験法に関し、CYP2E1の抑制剤およびCYP1A2ならびにCYP2B1の誘導剤を用いて、被験物質とイニシエーター物質の相互作用を回避することのできる改良プロトコルを確立した(厚生労働科学研究費補助金)。腎発がん新規試験法に関し、イニシエーター物質ジエチルニトロサミンの投与用量を40 mg/kgに、被験物質投与期間を16週間に決定し、標準プロトコルを確立した(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実施した(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、遺伝毒性肝発がん物質DENおよび非遺伝毒性肝発がん物質DEHPを2, 4, 8週間投与した*gpt delta*ラットの一般毒性および前がん病変であるGST-P陽性巣の数および面積を野生型ラットと比較した結果、*gpt delta*ラットはこれらの化合物に対して野生型ラットと同程度の一般毒性および遺伝毒性を示すことが明らかとなった。また*gpt*および*red/gam*レポーター遺伝子上の突然変異頻度を測定した結果、どちらの系統の*gpt delta*ラットも全ての期間において遺伝毒性を検出できることが示された(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に10, 1.0及び0.1 ppmのDENをそれぞれに13週間飲水投与した結果、肝臓において認められた病理組織学的変化の発生頻度は遺伝子型間において差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DEN誘発GST-P陽性細胞巣内におけるがん遺伝子変異解析を行った結果、*K-ras*遺伝子変異を同定した(食品健康影響評価技術研究委託費)。

### 7) 腎尿細管の分化による機能変遷に関する研究

ラット腎臓における再生尿細管を再生段階により形態学的に再生初期と再生末期に分類し、それぞれにデキストランを処置した結果、再生初期の尿細管においてのみ、clear tubuleの形成が認められた(一般試験研究費)。

## 7. 化学物質データベースシステムの作成に関する研究

### 1) 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し、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。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26年1月1日付けで佐々彰博士を非常勤職員(研究助手)として採用した。非常勤職員(研究補助員)の高宗万希子は平成26年3月31日付けで退職した。平成26年3月20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。短期海外出張として、本間部長は平成25年4月14日から19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。5月12日から19日まで英国とフランスに出張し、ラーサ社との構造活性相関に関する研究打ち合わせを行い (リーズ)、その後、OECDで開催された分子スクリーニングとトキシコゲノミクス拡大助言会議に出席した(パリ)。7月14日から20日まで中国に出張し、南京GLPセンターと上海医薬工業研究院で、日本のGLPと医薬品に含まれる遺伝毒性不純物の評価、管理に関する講演を行った。また、蘇州で開催された第3回中国薬物毒理学会年会、非臨床安全性評価分科会で招待講演を行った。増村第三室長は8月29日から31日までタイに出張し、バンコクで開催されたがんフォーラム2013に参加し、トランスジェニック動物突然変異試験に関する招待講演を行った。本間部長は9月20日から27日まで米国・モンレーに出張し、米国環境変異原学会第44回年大会に出席し、ポスター発表を行った。本間部長および山田第一室長は10月13日から20日までイタリアとブルガリアに出張し、イタリア衛生研究所のベニーニ博士とOECDツールボックスについて、ブルガス大学のメケニアン博士とQSARソフトウェアTIMESについて研究打合せを行った。本間部長および杉山第二室長は、11月18日から22日までカナダ・オタワに出張し、ヘルスカナダが主催したOECDナノ遺伝毒性ワークショップ、およびOECDテストガイドライン遺伝毒性専門家会議に出席した。本間部長、山田第一室長、増村第三室長、堀端主任研究官は10月29日から11月10日までブラジルに出張し、フォストイグアスで開催された第6回遺伝毒性試験国際ワークショップ (IWGT)、および第11回国際環境変異原学会 (ICEM) に参加した。本間部長は招待講演、他の参加者はポスター発表を行った。本間部長は平成26年3月22日から27日まで米国に出張し、フェニックスで開催された第53回米国毒性学会に出席した。

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)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、わずか1分子のDNA損傷がどのようにチミジンキナーゼ遺伝子を変異させるのかを調べるために、Zinc Finger Nucleaseなどのゲノム編集技術を用いて、DNA修復関連遺伝子を破壊した細胞を分離した。また、食品添加物の臭素酸カリウム等の低用量暴露による遺伝毒性影響を調べるために、酸化的DNA付加体である8-オキソグアニンの1, 2, および4分子を互いに近接させてゲノム導入し、それぞれの突然変異誘発頻度とスペクトラムを調べた。その結果、DNA付加体の分子数と突然変異誘発頻度は、比例の関係にならないことが分かった。(2)遺伝毒性評価系として、化学物質に曝露したバクテリアのゲノム全体の配列を次世代シーケンサーで解析し

た。表現型によらずランダムに選択されたクローンを用いて突然変異が検出できることがわかった。(3)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、昨年に引き続き遺伝毒性試験データベース構築を行った。化学物質のエームス試験に関する13,000のデータを収集した。また、日本独自の香料の安全性評価へのQSARの利用を検討するため、簡易エームス試験を実施した126物質のQSARの結果予測について考察した。

第二室では(1)酵母におけるエビ遺伝毒性試験法の開発、(2)エームス試験を用いた過酸化脂質による突然変異誘発機構および同検出系の構築に関する基盤的研究を進めた。また、例年同様に、依頼にもとづき国内および海外へのエームス試験株の分与も継続して実施した。(1)酵母におけるエビ遺伝毒性試験法の開発については、ヒトDNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子形質転換酵母を育種し、得られた形質転換体が特異的に示す表現型の同定に成功した。(2)エームス試験を用いて、内因性遺伝毒性物質として食品中に含まれる過酸化脂質の遺伝毒性リスク評価を検討するための予備検討を進めた。その結果、DNAポリメラーゼRI遺伝子導入サルモネラ菌を用いた変異原性試験により、一部の過酸化脂質が同試験において陽性となることを明らかにした。

第三室では主として(1)加齢に伴う自然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)遺伝毒性物質の経世代的影響に関する研究、(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、(5)*Pig-a*アッセイに関するバリデーション研究、(6)*Pig-a*アッセイの検出感度に関する研究を行った。(1)*gpt delta*マウスを用いて加齢に伴い蓄積する欠失変異の特徴を明らかにした。肝臓における欠失変異頻度は104週齢のみ有意に増加したが、精巣では増加は認められなかった。*Polk*変異型マウスの肝臓と精巣における欠失変異頻度は*Polk*野生型と同等であった。*Polk*変異型マウスは自然突然変異のうち点突然変異に対して感受性が高いことが示された。(2)*gpt delta*ラットの自然突然変異に関する基礎データを取得した。肝臓における自然突然変異頻度は加齢によって増加し、104週齢の雄ではG:C to T:A変異および欠失変異が増加した。自然突然変異頻度の評価においてクロソナル変異の影響は限定的であることが示唆された。3系統の*gpt delta*ラット (SD, F344, Wistar Hannover) における自然突然変異の特徴に差はないことが示唆された。(3)雄*gpt delta*マウスにエチルニトロソ尿素 (ENU) を投与した後、無処理雌マウスと交配して得られた仔個体のゲノムの全エクソンシーケンシングを行った。遺伝子突然変異の親子間比較を行い、次世代個体に生じた*de*

*novo*変異を検出した。ENU投与雄由来の仔において対照群と比較して有意に多い突然変異が検出された。(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)の報告がある発がん性物質128件、非発がん物質23件、発がん性未知物質68件の情報をデータベースに追加し、*in vivo*変異原性と発がん性の相関について検討した。(5)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*アッセイはその有益性から、現在米国を中心にOECDガイドライン化に向けた取り組みが進められており、現在、SPSFの作成に着手段階である。この動向に対して日本国内の研究成果を同ガイドラインに盛り込むことを目標に、哺乳動物試験研究会に参加する産官の計17機関での共同研究を開始した。今年度は当部において全参加機関に対して技術講習を行い、技術移管を達成した。(6)*Pig-a*アッセイとトランスジェニック変異試験との検出感度を比較した結果、両アッセイはほぼ同等の検出感度を有することを明らかにした。加えて、*Pig-a*アッセイの検出感度について、幼若動物を用いる場合の方が成熟動物を用いる場合よりも早期に遺伝毒性を検出できることを明らかにした。また、これらの週齢による*Pig-a*アッセイの検出感度の差は幼若動物の高い造血サイクルに起因している可能性を明らかにした。

上記の研究以外に、部長を中心として(1)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、(2)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、(3)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、(4)遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究、を実施した。(1)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、遺伝毒性閾値の有無、*in vivo*遺伝毒性試験データの定量化、遺伝毒性と発がん性の量的相関性を検討した。(2)*in vitro*コメント試験は他の*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。また、OECDの他の*in vitro*遺伝毒性試験法の改定作業に携わった。(3)医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の許容範囲について国際ガイドラインのドラフトの策定に至った。パブリックコメントを募集し、その内容をドラフトガイドラインに反映させた。(4)遺伝毒性発がん性物質と定義するための既存の遺伝毒性データの取り扱いや、要求すべき追加試験について専門家のコンセンサスを得た。肝発がん物質である2-アセチルアミノフルオレンと2,4-ジアミノトルエンについてミュータマウスを用いた肝臓でのトランスジェニック動物突然変異試験を行った。

## 研究業績

### 1. 安全性評価手法の新機軸：統合型毒性試験

*gpt delta*マウスを用いて加齢に伴い蓄積する欠失変異の特徴を明らかにした。DNAポリメラーゼ(Pol $\kappa$ )変異

を導入した改良型マウスの自然突然変異およびベンツピレン誘発突然変異の特徴を野生型と比較した。*gpt delta*ラット由来の末梢血を用いて幼若赤血球を標的とした*Pig-a*アッセイであるPIGRET法によりENUの遺伝毒性を評価し、また、同ラット由来の骨髄および肝臓を用いて*gpt*アッセイによる遺伝毒性評価を実施し、*Pig-a*アッセイとの相関を明らかにした。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は統合するという結果を得た。*in vitro*試験法である蛍光細胞を用いる小核試験、全ゲノムの塩基配列の解析で、より多くの遺伝毒性情報が得られることが示された(HS財団受託研究費・創薬基盤推進研究事業)。

### 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、昨年度Step2(ドラフト策定)に至った。本年度は、パブリックコメントを募集し、その内容をドラフトガイドラインに反映させ、最終化のための調整作業を行った(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*コメント試験法の標準化と、その結果の信頼性と妥当性を評価するため、国際共同バリデーション研究を実施した。*In vitro*コメント試験は他の*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。プロトコルの整備も含め、その有効性を実証する必要がある。また、OECDの他の*in vitro*遺伝毒性試験法の改定作業に携わった(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 $\zeta$ (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

DNAポリメラーゼ $\zeta$ を遺伝的に改変したトランスジェニックマウスを樹立し、遺伝子型の判定後、保存用の個体を理研BRCに寄託した(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

ライブセルイメージングにより、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メカニズムを検討した。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細胞質の分裂(サイトキネシス)を阻害することにより、染色体倍数性

を誘発す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13,000以上の化学物質データを収集した。染色体異常試験に関してはOECD試験ガイドラインの変更によって結果化の評価が変わり、アラートの変更が予測されたが、その影響は小さいことが明らかとなった。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）。

#### 7. 新規in vivo遺伝毒性試験であるPig-a遺伝子遺伝毒性試験の胎仔を含めた週齢および性差に関する開発研究

化学物質の子どもおよび胎児への遺伝毒性影響を検出可能な評価手法としてPig-aアッセイを提案し、その有用性を明らかにするため、Pig-aアッセイの遺伝毒性試験としての検出感度等の性差および週齢差を明らかにした（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）。

#### 8. 食品添加物の規格試験法の向上及び摂取量推定等に関する研究

126の香料について、構造活性相関の予測と簡易エームス試験の結果を精査した。偽陰性になった12物質について調べた（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）。

#### 9. DNA付加体1分子が関わる遺伝子変異誘発機構の緻密性に関する研究

わずか1分子のDNA損傷がどのようにチミジンキナーゼ遺伝子を変異させるのかを調べるために、ゲノム編集技術を用いて、DNA修復関連遺伝子を破壊した細胞を分離した（文部科学省科学研究費）。

#### 10. 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

ラットを用いた遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法開発のための基盤的データとして、3系統のgpt deltaラットにおける自然突然変異の特徴を比較し、明らかな系統差はないことを示した（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託）。

#### 11. 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、遺伝毒性閾値の有無、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（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

#### 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10試験を実施した（食品等試験検査費）。

#### 13. 遺伝毒性物質の経世代的影響の定量的評価法に関する研究

雄gpt deltaマウスにエチルニトロソ尿素を投与し、無処理雌マウスと交配して得られた仔個体のゲノムの全エクソンシーケンシングを行い、遺伝子突然変異を検出した（文部科学省科学研究費）。

#### 14. 過去の大気浮遊粒子曝露が現在の肺がん発症等の健康リスクに及ぼす影響の評価に関する研究

大気浮遊粒子に含まれる多環芳香族炭化水素の遺伝毒性評価のため、ベンツピレンをgpt deltaマウスに投与し、各臓器における点突然変異頻度を測定した（文部科学省科学研究費）。

#### 15. DNA二本鎖切断（DSB）モデルの構築と、それを用いた修復と低線量影響に関する研究

2つの制限酵素I-SceIを逆向きに配列させ、放射線によって誘発されるDSB近似モデルを構築した。ここでのDSBは大きな欠失型の突然変異を主として誘発することが明らかとなった（文部科学省科学研究費）。

#### 16. 遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究

遺伝毒性発がん性物質と定義するための既存の遺伝毒性データの取り扱いや、要求すべき追加試験について専門家のコンセンサスを得た。肝発がん物質である2-アセチルアミノフルオレンと2,4-ジアミノトルエンについてミュータマウスを用いた肝臓でのトランスジェニック動物突然変異試験を行った（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託）。



## 総合評価研究室

室 長 広 瀬 明 彦

### 概 要

総合評価研究室では、安全性生物試験研究センターの各部と連携して、化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、遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究、内分泌かく乱化学物質のスクリーニング評価手法のバリデーション研究、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25年10月に開催された第5回化学物質共同評価会議では、日本政府として4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (CAS:101-14-4)の初期評価文書、またdiethylbiphenyl (CAS:28575-17-9)、3,3-bis(*p*-dimethylaminophenyl)-6-dimethylaminophthalide (CAS:1552-42-7)、4-amino-1-naphthalenesulfonic acid, sodium salt (CAS:130-13-2)の計3物質の選択的初期評価文書を提出し、いずれも合意された。

OECD化学物質共同評価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, 9, 92-99, 2013; 9, 100-111, 2013; 9, 112-118, 2013; 9, 222-231, 2013; 9, 232-240, 2013; 9, 241-247, 2013)。

#### 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、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25年度は357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25年度は5物質についての反復投与・生殖発生併合試験、12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25年度は、300物質(528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25年度は、WHO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12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11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、化学物質GLP評価会議、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、医薬品医療機器総合機構専門委員等の活動に協力した。

## 研究業績

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

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性を予測するにあたり、評価に必要不可欠である試験項目について、定量的構造活性相関予測やそれに関する研究領域において、国際的に使用されているいくつかの構造活性相関コンピュータープログラムの検証を行い、問題点の洗い出しを行うと共に、予測精度を上げるためのアルゴリズムの改良や、数多くの物質を効率的に評価するための評価スキームの構築に関する研究を行っている。平成25年度は、以下の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

既存化学物質安全性点検事業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、低用量で毒性を発現する化合物に共通する部分構造をもとに外部検証における一致率70%以上の判別モデル構築に成功した。肝毒性予測に関するラピッドプロトタイプアラートについてその活性と根拠を詳細に検討し、エンドポイントの改良、アラートの追加及び非アクティブ化により、感度が45.4%、特異性が75.4%となり、昨年比べて予測精度の向上が認められた [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の追加のため、既存化学物質安全性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25年度は、300物質（528構造）について3種の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するとともに、各システムの予測精度の検証を行い、安全性評価における有用性について検討した [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、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、水道汚染物質に関する急性/亜急性評価値に関して、米国環境保護庁による健康に関する勧告値を中心に設定方法や根拠等について調査を行い、日本の基準項目について割当率、体重及び飲水量のみで換算した評価値を試算した。また、複合曝露評価手法に関する研究として、カルバメート系農薬13種についてHazard index法及びRelative potency factor法による評価を行った。さらに、長鎖パーフルオロカルボン酸類の毒性が炭素鎖依存的に変化する要因を明らかにするために、パーフルオロドデカン酸を投与したラットの血中濃度を測定した [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する情報は依然不足している。本研究では、これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査・開発・検討を行っている。「ナノマテリアル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、本研究班の取り纏めを行うと共に、分担課題において、MWCNTによる52週間経気管反復投与で中皮腫誘発性を有することを確認した [厚生労働科学研究費補助金]。また、「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、平成25年度はナノクレイ以外の食品用途に使用されるナノマテリアルとして、酸化銀と二酸化チタンについての使用状況調査と、10種類のナノマテリアルの経口曝露に関する情報を整理した [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、二酸化チタンを全身曝露吸入実験に適用するため、高度分散手法によるエアロゾル化の検討を行った [一般試験研究費]。

### 4. 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。HeLa9903細胞を用いたアンタゴニスト検出系については、OECD VMG-NAでの合意に従い、バリデーションレポート草案を作成した。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、バリデーション試験を終了した [厚生労働科学研究費補助金]。

## 5. 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実施したDNAメチル化解析結果及びmiRNA解析結果について、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日本毒性学会等において共同発表した [一般試験研究費].

## 6. 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年度より、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について新たなトピックが開始された。平成25年度は、対象金属の評価文書の再検討を行い、ステップ2文書を作成した [厚生労働科学研究費補助金].

## 7. 遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究

遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価指針を提案することを目的として、化学物質の安全性評価を行っている海外行政機関やリスク評価機関における関連ガイダンスや評価事例の有無について調査を行い、入手可能なガイダンスの内容を調査した。また、発がん性への遺伝毒性の関与の有無についての評価の考え方について専門家検討会を開催して評価指針案を取りまとめた [食品健康影響評価技術研究委託費].

## 8. 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

パーフルオロウンデカン酸及びパーフルオロドデカン酸の生殖毒性・反復投与毒性併合試験の結果を学会発表すると共に、パーフルオロテトラデカン酸及びパーフルオロヘキサデカン酸の生殖・反復投与毒性併合試験の結果を論文化し、公表した [一般試験研究費].