

平成26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

国立衛研のミッションは、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・向上に貢献することである。このミッションを遂行すべく、国立衛研は、3つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器・再生医療製品等の開発を支援するレギュラトリーサイエンスの強化、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充（健康危機管理への対応）、あるいは③国として不可欠な試験・検査への対応、を重点的に取り組む課題として設定している。これら課題に沿って、平成26年度においても医薬品・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。

国立衛研は、昨年度に引き続き政府の科学技術政策の動向を踏まえて研究組織再編に取り組んだ。近年、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）が、「科学技術イノベーション総合戦略」や「日本再興戦略」（いずれも平成25年6月閣議決定）などで政府の科学技術政策の重要な概念として取り上げられているところである。新たに成立した「健康・医療戦略推進法」（平成26年5月30日）においても、「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする。」（第十三条第二項）とされ、医療分野での研究開発におけるRSの振興が法律上で、明確に謳われるところとなった。

国立衛研は、このような健康・医療戦略に対応し、医薬品等の安全性の予測・評価機能を強化するために、省令研究室であった総合評価研究室を廃止し、安全性予測評価部を設置することとした。安全性予測評価部には、業務関連物質に関する試験結果に基づく安全性の総合的な予測及び評価研究を実施する第1室が設置されるとともに、安全情報部から第4室（化学物質安全性情報）が、薬理部から新規試験法評価室（安全性試験法の研究及び評価）が、それぞれ第2室および第3室として加わり、平成27年4月からは3室体制で運営されることとなる。またさらに新たにインシリコ手法による安全性予測をとりま

とめる第4室の設置が予定（平成27年10月）されており、一連の再編によって、本研究所における安全性予測評価研究機能が大幅に強化される。

なお、昨年度認められた組織改正は、医薬品医療機器等法の施行に合わせ、平成26年11月25日に実施され、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。組織改正に伴い、代謝生化学部が生化学部となり、生物薬品部、医療機器部の組織が一部変更された。関係の先生方のご努力に感謝する。

移転計画については、平成24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、準備を進めた。平成26年度後期には、昨年度作成した実施設計に基づき、建築等の工事契約が全て締結された。平成29年3月の竣工を目指して、基礎工事が開始されているところである。

国立衛研が移転する殿町地区は、川崎市がライフインベーション事業振興を目的に国際戦略拠点キングスカイフロントとして整備を進めている地区であり、医薬品・医療機器・再生医療や健康安全に関連する研究所が相次いで進出している。このような移転先の研究環境を有効活用するとともに、東京周辺における主要研究拠点に成長させるべく、移転に先立って、そ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実施している。

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ところであるが、試験研究の基盤となる人材の確保に関しては、相変わらず困難な状況が続いている。新たな定員合理化計画によると、平成27年度から5年間で28名の業務改革による定員合理化減が求められている。平成27年度では定員の自律的再配置を含め6名の合理化減を求められ、新規研究事業の実施による増員が認められたものの、総定員としては2名減員となっており、国立衛研の果たすべき業務を遂行するには誠に厳しい状況となっている。

また、インハウス予算も定員と共に厳しい状況に置かれている。予算のマイナスシーリングが、関係者のご尽力で影響は最小限に抑えられているとはいうものの、研究所として必要な経費の確保が困難となっている。特に、電気料金の値上がりの影響を受け、光熱水費の確保は重大な問題である。後述するように節電等、エネルギーの節約に努めてはいるが、インハウス予算を圧迫させる大きな要因となっている。国の財政が厳しい折ではあるが、関係者・納税者のご理解をいただき、研究所の基本的な運営経費が確保されるよう、継続的な努力が必要である。

このように定員やインハウス予算については極めて厳

しい状況にあるものの、国立衛研は過去、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26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：川崎市殿町三丁目地区への移転に向け、国土交通省関東地方整備局及び国立衛研において、建築工事、電気設備工事、機械設備工事等の入札を行い、各工事受注者の決定とともに契約を締結した。また、平成27年2月には移転先地域住民に対する工事説明会を開催した。
- (2) 移転予定地区の研究機関との連携：川崎市健康安全研究所および実験動物中央研究所と共同研究を行い、国立衛研は、「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ゲン性の解析」および「iPS細胞を使った再生医療等製品に混入する造腫瘍性細胞/多能性細胞の検出・除去系の開発」に関する研究を行った。
- (3) 研究活動の活発化を目指して：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おり、現在、10大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施している。
- (4) 医薬品、医療機器、再生医療分野での人材交流：厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業を継続し、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、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ている。
- (5) 所員研修：昨年発覚した研究費の不正使用問題を契機として、再びこのような問題を引き起こさないために、国立衛研の全研究員（非常勤職員等を含む）を対象とし、研究費の執行に関するコンプライアンス研修を計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ため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4回国立衛研シンポジウムを「薬と化学物質のレギュラトリーサイエンス－有効性と安全性を求めて－」をテーマとし

て平成26年7月25日（金）に国立衛研講堂で開催し、66名の参加者を頂いた；2) 一般公開は、シンポジウム翌日26日（土）に「医薬品や食品等の品質確保、安全性、有効性を求めて」をテーマに行い、254名の見学者の訪問を受けた；さらに、3) 所ホームページへの「お問い合わせ」への対応及び研究等月例報告（マンスリーレポート）のホームページへの掲載を行うほか、新たな試みとして4) 「研究者による発表スライド」の頁を設け、国立衛研研究者の最新の研究発表スライドを公開し、国立衛研の試験研究活動および業績の広報に努めた。

- (7) 夏季エネルギー節約への取組：夏季のエネルギー節約のため、7～9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、空調、照明の節約、実験機器等の使用の自粛、研究計画の変更等の対策を実施した。

平成26年度の全国衛生化学協議会が別府市で開催された（11/20-21）、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、川西所長はイギリス・ロンドンで開催されたWHO主催、BP（英国薬局方）共催の第3回世界薬局方国際会議（4/9-13）およびフランス・ストラスブールで開催されたEDQM（欧州医薬品品質健康管理庁）主催のEDQM設立50周年記念シンポジウム及びWHO主催、EDQM共催の第4回世界薬局方国際会議（10/5-12）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58回および59回国際一般名称（INN）策定委員会（4/7-10および10/14-16）ならびに薬局方検討会議（米国・ロックビル4/25-26およびフランス・ストラスブール 11/12-13）に出席した。

今年度も厚生労働省等との併任、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、毒性部菅野部長は日本毒性学会学会賞を受賞した。また、医療機器部植松主任研究官らは日本コンピュータ外科学会AS Young Investigator Awardゴールド賞（日立メディコ賞）を、生活衛生化学部神野室長は日本薬学会環境・衛生部会学術賞を、食品部鍋師主任研究官は日本食品衛生学会奨励賞を、有機化学部出水室長は日本ペプチド学会奨励賞を、生化学部中村主任研究官は日本食品化学学会奨励賞をそれぞれ受賞した。さらに、医療機器部野村研究官らは日本生化学会から、生活衛生化学部神野室長らは室内環境学会から、生化学部中村主任研究

官は日本食品化学学会から、食品添加物部穂山部長らは日本食品化学会から、それぞれ論文賞を受賞した。

なお、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当所では引き続き食品部、生化学部（旧代謝生化学部）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。大きな社会問題となっている危険ドラッグに関しては、生薬部を中心に薬理部、有機化学部が協力して対応した。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、並びに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 町 田 吉 夫
前部長 日下田 敏 彦

1. 組織・定員

平成25年度末定員は、205名であったが、26年度においては、①再生医療製品の試験研究体制の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、②ヒトiPS細胞由来分化細胞の創薬応用のための品質評価基準の整備に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、③バイオ後続品の開発、承認審査の促進のための研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、④違法ドラッグ（いわゆる脱法ハーブ）の包括規制に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、平成26年度見直し時期到来分の新規指定添加物の規格基準の設定に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、見直し解除が認められた。

一方、4名の削減が行われた結果、26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

(1) 平成26年11月25日付け組織改正に伴い、同日付けで

佐藤陽治遺伝子細胞医薬部長が再生・細胞医療製品部長に、内藤幹彦機能生化学部長が遺伝子医薬部長に、最上知子代謝生化学部長が生化学部長にそれぞれ配置換えとなった。

- (2) 平成27年3月31日付けで日下田敏彦総務部長が退職し、同年4月1日付けで町田吉夫独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (3) 平成27年3月31日付けで手島玲子食品部長が定年退職し、同年4月1日付けで穂山浩食品添加物部長が食品部長に配置換えとなり、奥田晴宏副所長が食品添加物部長の事務取扱となった。
- (4) 平成27年3月31日付けで川崎ナナ生物薬品部長が退職し、同年4月1日付けで奥田晴宏副所長が生物薬品部長の事務取扱となった。

3. 予 算

平成26年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成26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1億1千3百万円の減額となり、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（平成二十四年法律第二号）」による人件費の減等により約1億7千9百万円の減となった。

施設整備費関係は、「川崎移転に係る経費」が認められた結果、約9億3千2百万円の増額となった。

個別の研究費については、「毒性オミクスの大規模高精度データを遅滞なく行政・国民へ還元・有効利用するための整備研究」が平成25年度限りで事業終了となった。

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26年度は、厚生労働科学研究費補助金1,404,320千円、厚生労働科学研究委託費207,950千円及び文部科学省所管の研究費137,545千円等、総計2,003,136千円について、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26年度海外派遣研究者は、延べ222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77名、その他会議・学会への出席が延べ136名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ9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8名、WHOが延べ2名、FAO/WHO合同会議が延べ8名、その他が延べ59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26年度は19名に対し、計356,719千円配分した。

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26年度は7月25日（13:30～17:10）に開催した。

主題として「薬と化学物質のレギュラトリーサイエンス－有効性と安全性を求めて－」を掲げ、担当研究部長等が講演を行い、外部機関の研究者等66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26年度は7月26日（10:00～16:00）に開催した。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「やさしい病理学のはなし－安全性評価のキーマン－」と「iPS細胞と再生医療」の講演を行い、見学者数は254名であった。

平成26年度予算額

事 項	平成25年度 (A)	平成26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	2,895,127	3,887,847	992,720
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	1,979,971	2,144,657	164,686
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	1,979,971	2,144,657	164,686
既定定員に伴う経費	1,786,707	1,971,853	185,146
定員削減に伴う経費	0	△ 26,703	△ 26,703
増員要求に伴う経費	0	16,653	16,653
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	57,079	48,185	△ 8,894
安全性生物試験研究センター運営費	74,874	74,874	0
施設管理事務経費	40,424	38,908	△ 1,516
移転調査検討費	572	572	0
研究情報基盤整備費	20,315	20,315	0
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	22,426	953,970	931,544
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	22,426	953,970	931,544
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	22,426	953,970	931,544
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	882,015	778,505	△ 103,510
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	882,015	778,505	△ 103,510
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,158	48,092	△ 10,066
基盤的研究費	181,946	129,526	△ 52,420
安全性生物試験研究センター運営費	40,028	37,354	△ 2,674
施設管理事務経費	22,932	22,932	0
受託研究費	98,122	98,122	0
総合化学物質安全性研究費	72,321	68,580	△ 3,741
共同利用型高額研究機器整備費	151,675	151,675	0
研究情報基盤整備費	29,998	26,041	△ 3,957
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	8,112	8,112	0
競争的研究事務経費	54,282	58,992	4,710
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	28,217	24,134	△ 4,083
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	25,737	17,726	△ 8,011
健康安全確保のための研究費	110,487	87,219	△ 23,268
(項) 血清等製造及検定費	10,715	10,715	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,715	10,715	0
一般事務経費	1,871	1,871	0
事業費	8,844	8,844	0
2. 移替予算			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	44,677	0	△ 44,677
(項) 環境研究総合推進費	0	0	0
(項) 科学技術戦略推進費	0	0	0
(項) 科学技術・学術政策推進費	44,677	0	△ 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、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証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26年度特筆すべきこととしては、薬品部関係者が多方面で関与している日本薬局方第17局の原案作成がほぼ終了したことが挙げられる。また、研究費では、旧来のヒューマンサイエンス財団関連の研究費システムが変更となり、産官学の共同研究として創薬基盤推進研究事業「医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発」がスタートした。さらに、医薬品等規制調和・評価研究事業「高機能性薬物キャリアを利用した医薬品の品質確保に関する研究」も新規に開始された。これらの委託研究は、平成27年度からは、日本医療研究開発機構研究として、引き継がれることになっている。

人事面では阿部康弘研究員が、平成26年8月1日付けで採用された。また、派遣職員の採用は以下の通りである。平成26年4月1日付で阿部讓氏が採用され、同年12月31日付けで任期を終了した。平成26年11月10日付けで要洋子氏が採用され、平成27年2月9日付で任期を終了した。平成26年8月31日付けで黒田翔平氏が、平成27年3月31日付で下條千佳氏が任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。合田は、平成26年11月24日から28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26年11月7日から10日に、香港新會大学で招待講演を行うため、及び平成26年6月16日から20日に、香港生薬標準第8回国際助言委員会へ出席のため、香港に出張した。また、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26年6月)。阿曾幸男室長は、日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) 参加のため米国ミネアポリスに出張した (平成26年6月)。小出達夫主任研究官および香取室長は国際質量分析会議 (20th IMSC) 参加のためスイス、ジュネーブに出張した (平成26年8月)。小出達夫主任研究官は分析化学及び分光学会合同会議 (SCIX 2014) 参加のため米国、リノに出張した (平成26年9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-THz2014) で研究発表のため米国・ツーソンに出張した (平成26年9月)。香取典子室長はEDQM50周年シンポジウムに参加のためフランス、ストラスブールに出張した (平成26年10月)。柴田寛子主任研究官、吉田寛幸主任研究官は、FIP BABE 2014 (経口製剤の生物学的同等性に関する国際シンポジウム) での発表のため韓国ソウルに出張した (平成26年10月)。香取典子室長、宮崎玉樹主任研究官は、2014AAPS (米国薬剤学会年会) 参加のため米国サンディエゴに出張した (平成26年11月)。伊豆津健一室長は医薬品の生物学的同等性ハーモナイゼーションに関する国際研究会議への参加のため、オランダ・アムステルダムに出張した (平成27年3月)。

業務成績

1. 一斉取締試験

ジクロフェナクナトリウムを含有する内用剤16製剤、サルボグレラート塩酸塩6mg錠23製剤。

2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会において、ジェネリック医薬品の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。品質に対する信頼確保を目的として検討課題を設定し、テイコプラニン注射剤の成分含量比が、いずれも日本薬局方原薬規格及び欧州薬局方原薬規格の範囲内にあることが確認された。また地方衛生研究所10機関と共に行った抗不安、睡眠剤及び精神神経用剤の溶出試験結果について、類似性の解析・判定を行った。試験結果から規格を満たさないことが示唆された製剤について行政とメーカーの対応を依頼するとともに、軽微な課題が認められたものについては追試験を実施し、ジェネリック医薬品品質情報検討会に結果を報告した。

3. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

薬事法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、66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13機関についても同様の技能試験を実施した。

4. 国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース (GMP研修コース) への協力

香取室長、坂本主任研究官及び小出主任研究官は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの副主

任として、医薬品等製造所のGMP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26年5月19日～6月20日）。また合田及び伊豆津室長、阿曾室長、香取室長、坂本主任研究官、小出主任研究官は上記コース中の講義の講師を務めた。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議（医薬食品局審査管理課、医薬品医療機器総合機構）、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、日本薬局方外生薬規格、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、医薬部外品原料規格の改正作業（医薬食品局審査管理課）、「ナノ医薬品に関する勉強会」におけるリポソーム製剤及び核酸（siRNA）搭載ナノ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（医薬食品局審査管理課）、GMP専門分野別研修、公的認定試験検査機関への指導助言（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

産官学の方が参加し、品質保証のあり方について討論する医薬品品質フォーラムに関しては、医薬品品質フォーラム第17回シンポジウム「日本のPIC/S加盟によるインパクト - 企業および規制当局に求められる変化 -」（平成27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

稀少疾病（マラリア感染症）用の国内未承認医薬品であるリアメット錠（有効成分アーテメター及びルメファントリン）について、主薬成分の分布について近赤外分光法を用いて調べた。（厚生労働科学研究費補助金／医療技術実用化総合研究事業）。

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について検討を行った。評価のための2値化イメージの作成には含量に対応するスコア値を用いること、製剤均一性を評価するためのスコア値や粒子状態の評価には、その平均よりばらつきを用いる方が有効であることを示した。また、錠剤コーティング工程の評価解析技術の開発に向けてテラヘルツ波技術の導入研究を行い、テラヘルツカメラを用いたリアルタイム計測の可能性を検討した。また、口腔内崩壊（OD）錠の吸湿特性をテラヘルツ分光法により評価した。（厚生労働科学研究費補助金／創薬基盤推進研究事業）。

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルを登録検査機関66機

関および地衛研13機関に配布して技能試験を実施し、各機関の精度管理における実効性を検証した（医薬品安全対策等推進費）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

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

- ①分光測色計を用いて数値化したヨウ素デンプン反応による呈色の色情報をもとに、デンプンの基原植物が推定できる可能性が示唆された。
- ②定量NMR（qNMR）に関する研究として、ロスマリン酸、レインについて、定量シグナルを決定するとともに、サイコサポニンb2についても、市販形態を考慮した検討を行った。その結果、昨年度定量シグナルを決定した（E）-ケイヒ酸に加えて、新たにレイン、ロスマリン酸、サイコサポニンb2について、qNMRを利用した試薬が供給できる見通しが立った。
- ③口腔内崩壊フィルム剤の技術動向を調査し、規格と評価法を検討した。
- ④局方医薬品の確認試験に対する品質評価手法として、超低波数領域、前方散乱法や顕微マッピング法を用いた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

生体内環境を反映した製剤機能の評価法と処方工程技術に関する研究として、①難溶性製剤の簡易型膜透過モデルの活用について検討した。②フロースルーセル法溶出試験装置の実験室間でのバラツキを検証した。また、浸透圧を利用した放出制御製剤のin vitro放出性を調べた。③空気力学的粒子径測定において推奨される2つの装置を用いて、吸入粉末剤を評価したとき、特に高流量での試験時に、装置間差が大きくなることを示した（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生物学的同等性評価法への溶解性や膜透過性情報の活用を中心に国際的動向を調査し、国内におけるガイドラインの方向性を検討した。②in vitroでの薬物放出特性とポリマー分子量の減少に明確な相関性は認められず、薬物放出は主薬の試験液への溶解性に依存しているものと考えられた。また、リユープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤について先発医薬品と後発医薬品のin vitro薬物放出挙動を比較した。③粒子画像速度測定法を用いることで、フロースルーセル内の流れを可視化するとともに、試験液の温度状況がセル内の流れに大きく影響することを明らかとした（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

ネブライザー製剤のレーザー回折法による評価を行うにあたり、まず吸入エアゾール剤を用いた検討を行い、インパクション法との差異を明らかとした。またレーザー回折法におけるばらつきを抑制する手法を提案した。

新規製剤技術評価法として①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、膜透過性や溶出過程の飽和現象について考慮する必要があることを示した。②凍結溶液の熱測定を活用し、凍結乾燥製剤に含まれる主薬と添加剤の相分離が結晶化に必要なことを明らかにした。③アルブミン懸濁剤の調製方法について調査した。④Flow Microscopy法を使った微粒子測定装置について情報収集した。(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

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学的な検討を行った結果、ニフェジピンとニコチン酸アミドを等モル混合して作成したコアモルファスはガラス転移温度が非晶質ニフェジピンより低いにも関わらず、室温における結晶化が抑制された。赤外分光スペクトルの変化から、両者間の相互作用が安定化に寄与していると推察された。(厚生労働科学研究委託費/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¹³C-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¹³C-NMR緩和時間とタンパク質の凝集速度との間の関連が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品等規制調和・評価研究事業)

市販の経皮吸収型製剤について情報を収集し、現状を把握した。日局17で新たに収載される貼付剤に対する製剤試験の「放出試験法」と「粘着力試験法」についても情報収集を行った。また、貼付剤中の薬物の多形解析等を行うため、X線回折装置を用いた実験システムを構築した。(厚生労働科学研究委託費/医薬品等規制調和・評価研究事業)

粉末X線回折(XRD)法と熱量測定法により、スルファチアゾールのI型(準安定形)結晶からIV型(安定形)への転移プロファイルを比較したところ、どちらの手法でも同じ結果が得られた。5%以下の微量な異種多形の存在の測定には熱量測定法の方が優れていることが示され、多形転移の評価に、熱量測定法が有用であ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

リポソーム製剤の薬効に関わる品質特性について研究

を行った。具体的には、リポソームを構成する脂質組成がドキソルピシン内包率に及ぼす影響を調べ、脂質のアシル鎖長とコレステロールの有無が内包率に大きく影響することを明らかとした。また、ナノ医薬品の物性評価法について調査した(厚生労働科学研究委託費(創薬基盤推進研究事業)/厚生労働科学研究委託費(医薬品等規制調和・評価研究事業))。

ブロック共重合体ミセルの動態についてトランスポーターを欠損したマウスを用いてブロック共重合体の体内動態への影響を明らかとした。siRNA搭載モデルリポソームを作製した(厚生労働科学研究委託費(創薬基盤推進研究事業)/厚生労働科学研究委託費(医薬品等規制調和・評価研究事業))。

ナノ医薬品に関する勉強会においてリポソーム製剤ガイドライン案及び核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー案の文書化を行った。ナノ医薬品の血液適合性に関する研究を行った。また、siRNA搭載リポソームの細胞内取り込み量とサイトカイン類の産生について細胞種との関連性を調べた。(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断片を結合したリポソーム(イムノリポソーム)について、細胞表面への結合後の細胞内動態を解析する手法を開発した。またリポソームに結合した抗体断片の受容体を介した薬理的な作用が示唆された。(保健医療分野における基礎研究推進事業(医薬基盤研))。

リポソーム製剤の脂質組成と細胞障害性・薬物放出性との関連性を明らかとした。(科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(独立行政法人日本学術振興会))。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

GMP査察に関しては、医薬品査定協定及び医薬品査察共同スキーム(PIC/S)を通じ、欧州を中心に加盟が進んでおり、我が国も本年、PIC/Sへの加盟申請が受理された。当研究班では引き続きOMCLとして国立医薬品食品衛生研究所の品質システムの維持に努め、毎年実施されることになった監麻課のオンサイト査察に対応し、昨年度同様、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)。

高度品質分析・評価技術に関する研究では、テラヘルツ波、中赤外光及び近赤外光を用いて、医薬品主成分の擬似結晶転移及び脱水に与える影響及びそのメカニズムに関する分子科学的考察を行った。近赤外光による高速In-line定量分析技術の開発に関する研究では、検量モデルの構築及び維持が簡便でかつ特異性の高い定量分析法を検討した。また、市場流通医薬品の工程に特徴的と思われる近赤外振動分光情報を得た。

近赤外ケミカルイメージングシステムによるモデル製剤の測定において、原料の粒子径や含有量によって主成分分析の第1主成分の解析結果に違いが見られたことから、主成分分析を用いた製剤の品質評価を行う際には、含有成分の物性及び含量も考慮に入れる必要があることが示唆された。

品質システムに関する研究においては、GMP国際化の状況を調査すると共にリスクマネジメント関連の検討を進め、具体的な指針作成のための調査を行った。(以上、厚生労働科学研究委託費/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

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。国内企業における医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントの具体的な取り込み状況を把握するためにアンケート調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金/地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業)。

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、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。クオリティーバイデザイン(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、結果についての広報活動を行った。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。

引き続きQbDコンセプトの推進を目指し、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実施した。今年度はモデル製剤を具体的に設定し、承認申請書およびCTDへの記載例を検討すると共に、QRMに基づいた管理戦略、分析法へのQbDの適用などの事例について検討を行った。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「サクラ開花錠モック」を作成し、薬品部ホームページにおいて公開した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

NBCD(複雑な構造または機能特性を持つ化学薬品・

製剤)ジェネリック医薬品の品質確保に向けた各国の取り組みについて規格設定と工程管理手法を中心に調査し、国内のシステム向上に向けた課題を抽出した。経口固形製剤の品質評価法の向上を目的に、試験液として炭酸緩衝液を用いた評価法の活用を検討した。また多成分の凍結乾燥製剤の結晶性制御法について、工程パラメータ制御の観点から評価した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH(医薬品規制国際調和会議)のDNA反応性不純物ガイドライン(M7)の専門家会議に参加し、ステップ4文書を作成し、3極で合意に至った(厚生労働科学研究費補助金/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

生物薬品部

部長事務取扱 奥田晴宏
前部長 川崎ナナ

概要

悪性腫瘍や免疫性疾患等の様々な疾患治療におけるバイオ医薬品の貢献は大きく、未だ有効な治療法のない疾患に適応される新たなバイオ医薬品開発の進展と実用化に大きな期待が寄せられている。申請・承認されるバイオ医薬品の品目数は年々増加傾向にあり、平成26年度は11品目の新有効成分含有バイオ医薬品が承認された。これらの中には、非天然型の構造を有する融合タンパク質医薬品や修飾タンパク質医薬品、免疫チェックポイント阻害抗体医薬品のように従来のバイオ医薬品とは異なる特性を有する品目も含まれており、これらの先端的なバイオ医薬品の品質・有効性・安全性確保に資する評価研究の重要性が高まっている。加えて平成26年度には、我が国で初めて抗体医薬品のバイオ後続品が承認されており、特許期間の満了に伴い今後ますますの申請品目数の増加が見込まれるバイオ後続品の品質評価に関する研究の実施が求められている。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26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、及びバイオ医薬品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、新規基材を用いて製造されるバイオ医薬品、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等を実施した。

これらの研究活動を通して得られた知見をもとに、日局各条ヘパリン試験法、一般試験法<2.64>糖鎖試験法、参考情報（単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法、表面プラズモン共鳴法の原案作成、参考情報ペプチドマップ法及び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、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドラインの策定に携わった。加えて、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26年11月25日付けで遊佐敬介ウイルス安全性研究室長が再生・細胞医療製品部第四室長に配置換えとなった。平成27年3月1日付けで木吉真人博士が研究員として採用された。平成27年3月31日付けで川崎ナナ部長、山口照英主任研究官が退職した。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第58回及び第59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26年4月15、16日、平成26年10月7、8日）に出席した。石井明子室長は、第6回米国薬局方バイオアクセスワークショップ及びショートコース（米国・ロックビル：平成26年6月2～5日）に参加した。石井明子室長は、米国薬局方のバイオ医薬品専門家を訪問し（米国・ロックビル：平成26年6月6日）、新たに策定されたimmunogenicityに関するgeneral chapterやヘパリンの力価試験法等について議論した。川崎ナナ部長及び石井明子室長は、第11回生物薬品製造用シングルユース応用技術学会（米国・ボストン：平成26年6月9日～10日）に参加した。石井明子室長及び多田稔室長は、2014年米国薬学会年会（米国・サンディエゴ：平成26年11月2～6日）に参加した。石井明子室長は、第7回欧州バイオアナリスフォーラムシンポジウム（スペイン・バルセロナ：平成26年11月19～21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

第十七改正日本薬局方収載に向け、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パブリックコメント案を作成した。日局一般試験法<2.23>原子吸光度法によるナトリウム定量試験により、原薬ロット分析を行い、日局各条ヘパリンナトリウムのナトリウム定量試験として適用可能であることを確認した。

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

川崎ナナ部長は、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

川崎ナナ部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した。

4. 大学との連携

北海道大学大学院生命科学院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。石井明子室長は、平成26年5月30日高崎健康福祉大学薬学部、平成26年6月13日大阪大学大学院薬学研究科において「バイオ医薬品の品質・安全性確保」について講義した。原園景主任研究官は、平成26年7月19日近畿大学薬学部大学院において「バイオ医薬品の品質評価技術及び品質管理」について講義した。川崎ナナ部長は、平成26年9月29日横浜市立大学において「バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するために」等について講義した。日向昌司主任研究官は、平成26年5月1日明治薬科大学健康薬学コースにおいて「バイオ医薬品の製造工程の設計と管理に関する研究」、平成26年12月17日明治薬科大学薬学研究コースにおいて「バイオ医薬品の品質、有効性及び安全性の確保」について講義した。

5. 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12回学術集会「日本のバイオリジクスの発展と国際化」を開催した。多田稔室長は日本薬学会第135年会においてシンポジウム「上皮を標的とした創薬研究の新展開」を企画しオーガナイザーを務めた。

6. 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作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の品質・安全性確保のための評価法開発（創薬基盤推進研究事業）

- ① O-結合型糖鎖分析法に関して、非還元的アルカリβ脱離及びPMP誘導体化法の検討を開始した。
- ② 粒子径60nm～10μmの標準粒子を用いて、光遮蔽、フローイメージング、レーザー回折及び動的光散乱法の分析能（真度、直線性、範囲）の比較を行い、粒子径毎に適した分析法を確認した。
- ③ 光遮蔽法によるポリスチレン標準粒子の測定を複数の試料容量で実施し、注射剤の不溶性微粒子試験法の低容量化に必要な課題を明らかにした。
- ④ 各種バイオ医薬品の品質試験におけるシステム適合性の例（案）の一覧を作成した。

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 新規なタイプのバイオ医薬品のための新しいINN命名ルールやルールの変更などについて調査し、既存の命名ルールとの違いなどについて考察した。
- ② 血中抗体医薬品の糖鎖不均一性解析技術を開発する一環として、CDスペクトル及びHDX/MS解析により、これまでに開発した抗体親和性ペプチドの二次構造、及び抗体との相互作用部位を明らかにした。
- ③ 日米欧におけるバイオ後続品／バイオシミラーの製品開発及びガイドライン整備の動向を調査し、日本のバイオ後続品指針における課題を考察した。
- ④ 遺伝子治療薬の臨床開発開始までに実施すべき非臨床試験のありかたについて調査を行った。またカルタヘナ法の適用と海外で求められている環境への影響評価についての類似性と異なる点について比較した。

3) 水素／重水素交換反応及び質量分析法（HDX/MS）による糖タンパク質の高次構造解析技術の開発（科学研究費補助金（日本学術振興会））

HDX/MSにより、抗TNF-α抗体とTNF-αの相互作用解析を行い、抗TNF-α抗体のエピトープを特定すると共に、相互作用に伴い、TNF-αの構造内部にも変化が生じることを明らかにした。

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

第十六改正日局第二追補に記載されている各条へパリン定量法に関して、トロンビン等の試薬の変化により、反応液の吸光度が低く、直線性が試験成立条件外となるケースがあることが報告されたことを受け、緊急の対策として、流通しているトロンビン、及び、アンチトロンビンより日局収載試験法で良好な定量が可能なロット選定を行った。

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）

薬審第243号及び薬審1第10号通知の現状に合わせた問題点を整理し、これらの内容を反映した新しい通知案として「バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）の承認申請の区分及び承認申請に必要な添付資料の作成方法について」を作成した。

6) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発（厚生労働科学研究費補助金）

- ① 改変型抗体医薬品のモデルとしてアミノ酸配列改変型抗体の試験的製造を行うとともに、Fcγ受容体発現レポーター細胞を用いたFcγ受容体活性化評価系、及び、ヒト末梢血単核球を用いたサイトカイン放出評価系の改変型抗体医薬品の薬理作用・免疫作用の評価系としての有用性を明らかにした。
- ② HDX/MSにより、トランスジェニックカイコ由来糖鎖改変型抗CD20抗体、及びCHO細胞由来抗CD20抗体医薬品のHDX/MS解析を行い、糖鎖変化に伴う高次構造変化を明らかにした。
- ③ 次世代抗体医薬品の製造におけるシングルユースシステムの利用が、製造される医薬品の品質と安定供給に及ぼすリスクとリスク低減策を明らかにした。
- ④ 改変型抗体の動態解析法として、FRET型標識体を用いて分解の程度を解析するためのacceptor photobleaching法の解析条件を最適化した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

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

抗TNF-α抗体医薬品の複合体形成能の差異がアゴニスト活性の発揮に及ぼす影響を明らかにした。

2) 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））

表面プラズモン共鳴(SPR)法を用いた、抗原(HER2,

EGFR) 結合性の評価法を構築した。また、化合物をチオール基に結合させたADCモデルを作製し、動態関連受容体結合性を解析した。

3) バイオ医薬品の生体試料中薬物濃度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)

① バイオ医薬品の生体試料中濃度分析において標準的手法として用いられているリガンド結合法に関して、バリデーション及び実試料分析における信頼性確保の要件を明らかにし、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法 (リガンド結合法) のバリデーションに関するガイドライン」を作成した。

② LC/MSを用いたタンパク質等高分子医薬品の生体試料中薬物濃度分析に求められる分析能パラメータを明らかにした。

4) 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))

SPR法を用いて、シアル酸高付加型IgG等の結合性を評価した。

5) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究 抗体医薬品治験薬の品質安全性評価の要件を明らかにした。

6) バイオ医薬品の薬剤疫学的研究

トラスツズマブによる心不全、及びベバシズマブによる消化管穿孔の臨床試験における初回発現時期について文献を用いて調査した結果、いずれも公開データベースを用いて得られた市販後における初回発現時期よりも早い傾向にあり、追跡期間が短いことなどによると考えられた。

7) 免疫グロブリン製剤に含まれる凝集体の特性と安全性に関する研究 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

製造工程の異なる各種ヒト免疫グロブリン製剤について定量的レーザー回折による凝集体測定及び糖鎖解析を行い、各製剤の特徴を明らかにした。

8) 非組換え生物薬品 (NRBCD) の品質安全性評価法の開発 (厚生労働科学研究委託費)

① トロンピン及びアンチトロンピンの濃度を限定しないヘパリン定量法を開発した。空試験液の反応液の吸光度が2.0以下、ヘパリン標準液 S_4 の反応液の吸光度が0.2以上1.0以下と設定することで、良好な直線性が得られることを明らかにした。

② ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤として複数の製剤が存在しているが、それぞれの製剤の特徴は不明である。そこで、タンパク質定量、ELISAによるFSH、LH及びhCG定量を実施したところ、各製剤はそれぞれ異なる特徴を持つことが明らかになり、これらの方法が恒常性を担保する上で有用であること

が示された。

③ 日局に記載されている非組換え生物薬品の各条及び各条試験法の現状を整理し、既存及び今後開発されるNRBCDの品質安全性確保の課題を考察した。

9) 個別化医療に向けた抗体医薬品の標的分子の糖鎖構造と薬効・体内動態の関係の解明 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

① 膜糖タンパク質の部位特異的糖鎖構造解析法を開発し、ヒト上皮様細胞癌由来細胞株に発現しているEGF受容体の糖鎖構造を明らかにした。

② 抗体医薬品セツキシマブの標的タンパク質EGFRとの結合性に対し、ガングリオシドが抑制的に作用する可能性を示した。

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 第十七改正日本薬局方収載に向け、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パブリックコメント案を作成した。

② 昨年度検討した日局一般試験法<2.23>原子吸光度法によるナトリウム定量試験により、原薬ロット分析を行い、日局各条ヘパリンナトリウムのナトリウム定量試験として適用可能であることを確認した。

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 前年度開発したアセトン沈殿法を用いて、ヒト胎児線維芽細胞の膜・ER・リソソーム等に発現している糖タンパク質の糖鎖を明らかにした。

② 関節リウマチ患者由来の抗シトルリン化ペプチド抗体の糖鎖不均一性の解析を行い、結合糖鎖のパターンを明らかにした。

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カイコを用いて製造されたTNFR-Fcの特性解析を行い、CHO細胞で製造されたTNFR-Fcとの糖鎖構造の相違を明らかにした。

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 細胞表面に発現したウイルス受容体を指標とした細胞組織加工製品のウイルス感受性評価手法を開発する一環として、昨年度開発したレセプトーム解析技術を用いて、ヒトiPS細胞のウイルス受容体解析

を行い、12種類のウイルス受容体関連分子を同定した。

- ② 細胞組織加工製品及びバイオ医薬品のウイルス安全性について感染リスク要因を検討し、ウイルス安全性確保に向けたリスクマネジメントケーススタディを行った。
 - ③ バイオ医薬品の異常プリオン検出法の評価を行った。
 - ④ 前年度に引き続き、異常プリオンの細胞感染系について、工程評価のためのスパイク材料としての有用性がある点、さらにin vivo感染系との相関性の考え方についてまとめた。
 - ⑤ 細胞組織加工製品製造に使われる細胞ストックやフィーダー細胞の安全性確保を目指して、次世代シーケンサーによる実用可能な新規試験法のためのパイプラインを樹立した。
- 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）
- SPR法を用いた解析により、IgGサブクラスの異なる抗体を含む種々の抗体について、ヒト、非ヒト霊長類、及びマウスFc γ 受容体結合性の差異を明らかにし、改変型抗体医薬品等の非臨床試験における留意事項の一部を明らかにした。また、ラクトフェリンFc融合タンパク質の特性解析を行い、FcRn及びFc γ 受容体結合性、ならびに、Fc γ 受容体活性化能に関する特徴を明らかにした。
- 4) 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、攪拌ストレスを加えた複数の抗体医薬品についてHDX/MSを行い、凝集体形成に関係する領域（hot spot）を特定した。抗体により異なる hot spot が存在することが明らかとなった。
 - ② 種々の改変型抗体を用いた検討により、独自に構築した評価系が抗体医薬品候補クローンの選別や抗体骨格の選定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解析法を組み合わせた動態評価法を用いて、新生児型Fc受容体（FcRn）結合性の異なる既承認抗体医薬品やその改変体等の動態解析を行い、FcRn親和性が抗体の臓器分布に影響を及ぼすことを明らかにした。
- 5) 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）
- 抗Claudin-1抗体による抗腫瘍活性発揮の薬理作用

メカニズムの解析と抗体骨格の最適化を目的として、9種類の改変型抗体発現ベクターを作製した。このうちADCC活性の増減を意図した改変型抗体を用いて、in vitroおよびin vivoでの生物活性評価を実施し、抗Claudin-1抗体の抗腫瘍活性の発揮においてはADCC活性が主要な役割を果たすことを明らかにした。

- 6) 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）

がんワクチンの初期臨床試験における考慮事項について、特に免疫応答の評価法や免疫応答と臨床効果との相関性をどのように評価するべきかについてガイドライン案をまとめた。また、抗原として用いられる抗イデオタイプ抗体の品質評価の要件についてもまとめた。

- 7) 医薬品の力価測定法に関する研究（創薬基盤推進研究事業）

多様な薬効を有する医薬品をモデルとし、疼痛抑制作用を指標とした力価試験法の設定における留意点について検討した。

生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志

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。

第一室関連では、日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会等において、平成28年春公示予定の第17改正日本薬局方に関する審議に参画し、生薬関連の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する総則、一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、日本薬局方外生薬規格2015（局外生規2015）の発出に向けてWGを組織し、検討を進めた。さらに、日本薬局方、局外生規及び業界自主基準に収載された生薬及び漢方処方網羅する「日本生薬関係規格集2014」を上梓した。

第二室関連では、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、漢方製剤が

第2類医薬品に一律に分類されたことについて、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「安全に使うための漢方処方確認票(以下、確認票)」を39処方について完成させた。また、同39処方の使い分け方法を示した「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を作成した。さらに、局方医薬品承認申請の手引きの全面見直しを行い、生薬製剤承認審査基準の原案を作成し、同時に、エキス製剤の開発に資する「単味生薬エキス製剤の開発に関するガイドライン」の原案を作成した。

第三室関連では、危険ドラッグの社会的広がりに対応するため、厚生労働省より「指定薬物である疑いがある物品」について検査依頼があった製品、また、財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」について対応した。また、平成26年度に新たに指定薬物とされた85化合物に関して、本指定の過程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り、同時に、これらの標準分析法を作成し、また、分析用標品として交付する体制を整えた。さらに、平成25年度に構築した違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、平成27年4月時点で656化合物1980製品の情報を持つ同システムを、引き続き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。本データベースは、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で対応している。平成26年度は、「医薬品の成分本質に関するWG」が1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、袴塚及び政田は平成26年11月25～26日にシンガポールで開催された常任委員会に参加した。また、袴塚は、平成26年11月17～19日に香港で開催されたWHO主催の「第2回WHO植物薬の品質管理に関する専門協議」に参加し、植物薬の品質管理に資する指標成分に関するガイドラインの作成に参画した。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、袴塚は平成26年5月26～29日に京都で開催された全体会議、平成27年2月12～13日にドイツ・ベルリンで開催されたWG2会議に参加した。花尻は平成26年5月13～18日にイタリア・ローマで開催された政府主催会議のNew Drugs 2014に参加し、日本の危険ドラッグ流通実態に関する招待講演を行った。また、花尻及び内山は同期間にローマで開催された第3回NPS Conferenceに参加し、危険ドラッグに関する研究発表を行った。また、内山は、平成26年8月31日～9月4日にフランス・パリで開催された欧州生化学会連合及び欧州分子生物学研究機構合同学会 (FEBS-EMBO 2014) に参加発表し、花尻は、平成26年9月6～12日にイギリス・エジンバラで開催された欧州毒科学会 (Eurotox 2014) に参加発表し、また、花尻及び内山は、平成26年11月7～16日にアルゼンチン・ブエノスアイレスで開催された国際法中毒学会 (TIAFT2014) に参加し、研究発表を行った。

平成26年度の人事面の異動は以下の通りである。平成26年7月1日付けで、政田さやか非常勤職員が主任研究官として採用され、また、同年10月1日付けで田中理恵博士が主任研究官として採用された。非常勤職員に関して、平成26年4月1日付けで佐藤直子博士が採用された。派遣研究員に関して、平成26年10月1日付けで櫛田牧絵氏が採用され、同年10月13日付けで下川良彦氏が退職し、平成27年3月31日付けで在間一将博士、大嶋直浩博士、湯浅宗光氏が退職した。

なお、糸田幸恵博士 (現京都大学研究員) は、当部研究員時代に行った研究において、平成27年度 Journal of Natural Medicines誌論文賞の受賞が内定した。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 日本薬局方外生薬規格 2015 の作成に向け、WG を組織すると共に、厚生労働省が主催する検討委員会に委員として参画した。
2. サイコ、ケイヒ、ケイシ及びサイコ、ケイヒ、ケイシを含む漢方処方製剤 (柴胡桂枝湯) 9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. 厚生労働省が委託し、全国の都道府県で買い上げられた危険ドラッグ30製品について、指定薬物を含む代表的な危険ドラッグ成分および構造類似麻薬成分等を分析対象として成分分析を行った結果、16製品から危険ドラッグ成分を検出した。そのうち2製品から麻薬成分を検出した。また、厚生労働省インターネット買い上げ違法ドラッグ52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。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. 厚生労働省から「指定薬物である疑いがある物品」について検査依頼があった572製品について、含有成分を分析し、結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に提出した。
5. 税務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」98試料について含有成分を分析するとともに、植物試料については遺伝子分析を実施し、結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に提出した。
6. 各都道府県より買い上げられた強壮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、171製品(重複17製品)中9製品から対象薬物が検出された。さらに、厚生労働省インターネット買い上げ強壮用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、昨年度買上げた65製品中48製品より対象薬物が検出され定量を行った。また、今年度は、82製品の買上げを行った。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。
7. インターネットにより買い上げられた痩身用と思われる健康食品46製品58検体(13入1製品)のうち、シブトラミンが6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8製品から、ピサコジルが1製品から、ジプロフィリンが3製品から、ノルトリプチリンが1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14製品から、センナ葉が5製品からそれぞれ検出された。結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
8. あへん(国産あへん7件、輸入あへん65件、計72件)中モルヒネ含量について試験を行い、結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
9. 鑑識用麻薬標品として、平成26年度に新たに麻薬に指定された5-Fluoro-QUPICを大量確保し、これら標品について各種定性試験(NMR, TOF MS, 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、医薬品食品局監視指導・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118化合物を管理し、依頼に応じて全国の鑑識機関に交付した。

10. ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィルの迅速分析法を作成した。
11. 平成26年度に薬事法下、新たに指定薬物として個別指定された85化合物(平成26年7月11日施行8化合物、7月25日施行2化合物、8月25日施行21化合物、9月29日施行14化合物、11月8日施行8化合物、11月28日施行7化合物、平成27年1月5日施行8化合物、2月9日施行11化合物、2月28日施行6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, TOF MS, 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、医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。なお、平成27年3月時点で指定薬物分析用標品として251化合物1植物を管理し(包括指定化合物の一部を含む)、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
12. 平成26年度に薬事法下、新たに指定薬物として個別指定された85化合物(平成26年7月11日施行8化合物、7月25日施行2化合物、8月25日施行21化合物、9月29日施行14化合物、11月8日施行8化合物、11月28日施行7化合物、平成27年1月5日施行8化合物、2月9日施行11化合物、2月28日施行6化合物)について、GC-MS及びLC-MSによる標準分析法を作成した。以上の結果は、医薬品食品局監視指導・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26年7月7日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0707第1号、平成26年8月25日薬食監麻発0825第2号、平成26年10月20日薬食監麻発1020第3号、平成26年10月20日薬食監麻発1020第4号、平成26年11月27日薬食監麻発1127第1号、平成26年11月27日薬食監麻発1127第3号、平成27年1月6日薬食監麻発0106第4号、平成27年2月9日薬食監麻発0209第3号、平成27年3月3日薬食監麻発0303第7号「指定薬物の測定結果等について」)
13. 未記載であるNMDA受容体アンタゴニストである麻薬(PCP, ketamine)、指定薬物(methoxetamine, diphenidine, D2PM, desoxy-D2PM, 3-Methoxy-PCP, 4-Methoxy-PCP)及びそれらの構造類似化合物(2-Methoxy-ketamine, PCMPA)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、医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
14. 前年度に構築した違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き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。さらに今年度に新たに指定された化合物について順次データベース

に追加して更新作業を行った。また、公的機関からの危険ドラッグに対する問い合わせに対応した。平成27年4月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは656化合物1980製品の情報を掲載し、国内268機関、国外19機関が登録している。

15. 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26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27年3月24日、2月17日、1月29日、平成26年12月25日、11月17日、10月23日、9月16日及び7月31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、また7月25日緊急施行された特例指定において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。
16. 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26年11月29日に46都道府県60名の担当者を対象として、平成26年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
17. 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。
18. 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93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。
19. 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。
20. 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）。
21. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究実績

1. 漢方処方の局方収載のための 原案作成WG会議を実

施し、第17改正日本薬局方（17局）収載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。

2. 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8処方について作成し、全39処方の「確認票」を完成させた。また、類似の効能効果を有する処方の中から、体質や症状に合った処方を選択するための「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を作成した。
3. シャクヤクおよびセキシャク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. 日本薬局方、局外生規及び業界自主基準に収載された生薬及び漢方処方を網羅する「日本生薬関係規格集2014」を上梓した。
5. 六君子湯に見出されたマウスマクロファージ様細胞における抗炎症性サイトカインIL-10の発現促進活性は、構成生薬のひとつである半夏に含有される高分子画分の寄与が大きいことを明らかにしており、この活性成分同定のため効率的に活性本体を得る方法について検討した。
6. 小青竜湯について、構成生薬のうち、カンキョウの[6]-ショウガオール及びジンゲロ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。また、八味地黄丸について、構成生薬のうち、ブシ末のベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒバコニン及び14-アニソイルアコ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、日本薬局方に収載された漢方エキスのうち、柴朴湯、半夏厚朴湯、牛車腎気丸、柴苓湯、十全大補湯、小柴胡湯、無コウイ大建中湯、麦門冬湯及び苓桂朮甘湯の9処方131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12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3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. 強壮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、海外で新規に流通が認められたED治療薬類縁体、propoxyphenyl sildenafil及びhydroxythiovardanafilの標品を入手し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。

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定量分析を行った。
12. 日本薬局方外生薬規格（局外生規）新規収載候補品目であるチクヨウ及びその類似生薬タンチクヨウの確認試験法案を作成すると共に指標成分の同定を行った。
13. 危険ドラッグが関与すると考えられている4死亡事例より得た血清、尿試料について、LC-MS/MS MRMモードを用いたスクリーニング法により含有化合物の検索を行った結果、計20種類の危険ドラッグ成分（カチノン系化合物15種類、合成カンナビノイド2種類、フェネチルアミン系化合物1種類、その他2種類）が検出された。また、検出された2種類の合成カンナビノイドの代謝物7化合物を加え、合計27化合物を対象として、LC-MS/MSを用いて上記血清及び尿試料中各薬物の定量分析を実施した結果、4事例のうち、1事例においては1種類の合成カンナビノイド及びその代謝物5化合物が検出され、残りの3事例からは、薬理作用が異なる複数の危険ドラッグ成分が同一試料から検出された。特に2事例からは、それぞれ11種類の化合物（及び代謝物）が検出され、乱用者の危険な使用実態が明らかになった。
14. 幻覚性成分を含有する植物片のDNAによる基原植物種の同定を行った。同定した植物種は*Argyrea nervosa*, *Mimosa tenuiflora*, *Psychotria viridis*, *Echinopsis pachanoi*であった。
15. アサ科アサ属の大麻*Cannabis sativa* L. 32種のマイクロサテライトマーカーによる遺伝子型判定を行った。得られた遺伝子型を基に系統樹を作成し、系統間の比較を行った結果、系統識別に有効であることが示唆された。
16. 法規制植物由来DNAのLoop-Mediated Isothermal Amplificationを用いた目視判定法を検討した。試料中5%程度の植物片の含有があれば目視による判定は可能であり、法規制植物由来DNA単独であれば0.5 ng程度で分析が可能であった。また、HNBに代わる指示薬としてはBTも使用可能であることがわかり、両指示薬を併用することにより誤判定回避することも可能であると考えられた。
17. 生体試料中に存在する危険ドラッグ成分のスクリーニング分析手法を確立するために、LC-QTOFを用いて、指定薬物及びその代謝物を中心とした362化合物について、保持時間情報及びプロダクトイオン（フラグメントイオン）のモノアイソトピック質量情報を取得して、化合物ライブラリーを作成した。また、危険ドラッグが起因して死亡した4事例の血清試料抽出物を用いてLC-QTOF分析を行い、構築した362化合物のデータライブラリーを用いて含有化合物の検索を行った結果、おおむね3～5ng/mL以上の血清中濃度を有する化合物について、含有化合物情報が正しく得られた。
18. 過去3年間に国立衛研危険ドラッグ流通実態調査において検出された指定薬物及びその構造類似麻薬や向精神薬、また流通が確認されている未規制危険ドラッグ成分合計174化合物を対象とし、まずLC-MS/MSのMRM測定条件を最適化した。また、各化合物について保持時間情報を取得するとともに、検出時期ごとに4グループに分け、それぞれのグループにおいて、MRM分析条件を設定した。この4種類のMRM分析条件を用いて、標準化合物を添加したコントロール血清試料抽出物中の各化合物の検出限界を求めた結果、一部の化合物を除き0.05～0.1ng/mLの値が得られた。さらに、危険ドラッグ摂取が起因している死亡4事例から得た血清抽出物4試料について、本法を適用しスクリーニング分析を行った結果、ターゲットとした全ての危険ドラッグ成分及び代謝物（のべ37化合物, 0.10～0.587ng/mL）が検出可能であった。
19. 危険ドラッグ製品の迅速スクリーニング法の構築を目的として、DARTイオン源にOrbitrap MSをつなげたDART-Orbitrap MSによる危険ドラッグ製品の分析を検討した。その結果、危険ドラッグ製品のうち乾燥植物細片の指定薬物成分を溶出させたもの、または液状のものを連続分析用モジュール専用ステンレスメッシュに塗布して測定することで、MSスペクトルとMS/MSスペクトルが効率よく測定できることがわかった。MS/MSスペクトルの測定では組成式が同一の化合物も効果的に識別できると考えられるため、構造類似体や異性体の多い危険ドラッグの成分の分析において、威力を発揮すると期待される。
20. 主に平成24年度以降に指定薬物に指定された168化合物を中心に、分析上注意が必要な化合物（群）について分析データの検討を行った。その結果、①テトラメチルシクロプロピル基を有する合成カンナビノイドのGC-MS分析による分解、②カルボン酸エステル構造を有する合成カンナビノイドのGC-MS分析による分解、③一級アミンを有するフェネチルアミン類のGC-MS分析によるホルミル体 $[M+18]^+$ の形成、④NBOHシリーズ化合物のGC-MS分析による2Cシリーズ化合物への分解、⑤3-Methoxy-PCPのGC-MS分析による分解、⑥メチルフェニデート及びその構造類似化合物のGC-MS分析による分解及び溶液中における異性化、⑦アミノプロピルベンゾフラン構造を有する危険ドラッグの各異性体識別法などに注意が必要であることが示された。また、BiPICANA及びCHMINACA-BAのように、GC-MSでは分析が困難な化合物も存在

した。

21. 平成26年度前半に入手した危険ドラッグ241製品中から新規流通危険ドラッグ成分及びその関連化合物として23化合物を同定した。内訳としては、15種の合成カンナビノイド及び関連化合物(6種類の新規化合物及び9種の新規流通合成カンナビノイド)、2種のカチノン系化合物、5種のフェネチルアミン系化合物、幻覚剤フェンシクリジンの誘導体3-methoxy-PCPを同定した。なお、新規合成カンナビノイドとしては、主成分である1*H*-indazole型の異性体として2*H*-indazole型の化合物が新たに検出された。今回検出された23化合物のうち、14化合物は、平成26年度に指定薬物として規制された。
22. 平成26年度後半に入手した危険ドラッグ488製品中から27種類の新規流通化合物を同定した。内訳としては、6種の合成カンナビノイド、16種のカチノン系化合物、3種のフェネチルアミン系化合物、1種のトリプタミン系化合物、NMDA受容体チャネルブロッカーであるジフェニジン(指定薬物)の誘導体Methoxphenidine(2-Methoxy-diphenidine)を検出した。なお、カチノン系化合物では、新たな骨格として、benzofuran型やindane型を有する化合物が検出され、フェネチルアミン系化合物では、カチノン系化合物かつ麻薬である α -PVPのデオキシ体であるprolintaneを同定した。なお、今回検出された27化合物のうち、23化合物は、平成26年度に指定薬物として規制された。
23. 5種類の法規制薬物(フェンタニル、ケタミン、PCP、メタンフェタミン、MDMA)それぞれを検出対象薬物とした市販の各簡易薬物スクリーニングキットを用いて、法規制薬物及び構造類似の未規制薬物、計78化合物を対象として検出法の評価を行った。その結果、複数薬物同時検出可能な2種のキットを含め、各検出キットにおいて、例外はあるものの、各対象薬物の一置換体(ハロゲンやメチル基など)が概ね陽性の結果となった。特に、PCP類は10化合物全てが陽性であった。また、危険ドラッグ製品中の薬物も検出可能であった。今回検討を行ったキットでは、法規制薬物及び未規制薬物を区別することは困難であったが、新たな流通が危惧されるフェンタニル、ケタミン、PCP等の構造類似体の簡易検出法の一つとして有用であると考えられた。
24. 近年、危険ドラッグ市場に新規に登場した活性未報告の合成カンナビノイド26化合物について、カンナビノイドCB₁及びCB₂受容体への結合能を測定し、中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性について検討した。測定の結果、1化合物を除き、いずれも高い親和性を示した。また、前年度に検討した合成カンナビノイドを含む54

種類の化合物のカンナビノイド受容体親和性について、構造とIC₅₀値の関係について論じた。その結果、ある特定の構造を有する化合物が極めてカンナビノイドCB₁受容体に対する結合親和性が極めて高いことが明らかとなった。また実際に、近年事故や健康被害に関与したと考えられる化合物は、これらの特定構造を有する化合物であった。

25. 平成26年度新規流通合成カンナビノイド(指定薬物18化合物、未規制化合物4化合物)の計22化合物についてマウスの自発運動量に及ぼす作用を検討した。その結果、15化合物はいずれもマウスの自発運動量を有意に減少させ、特に、アミドエステル類は、陽性対照であるJWH-018以上に強力または同程度の行動量抑制作用を示した。特に、MDMB-CHMINACAは投与後4匹中2匹が死亡した。また、アミドエステル類やNM-2201など一部の化合物で投与後に痙攣、歩行失調、拳尾反応、四肢の硬直及び無動状態などが観察された。
26. 合成カンナビノイド:5-Fluoro-ADB(指定薬物)を、マウスの腹腔内に投与し、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、本化合物はマウスの自発運動量を有意に減少させ、その抑制作用は陽性対照JWH-018(麻薬)より強力であり、さらに長時間にわたり持続した。なお、5-Fluoro-ADBを投与後、4匹中1匹が死亡した。さらに、5-Fluoro-ADB及びJWH-018はマウスの脳波パターンに変化を与えたが、両化合物の脳波スペクトルに明らかな共通パターンはみられなかった。
27. 幻覚作用の蓋然性がある平成26年度新規流通成分を含む6化合物について、マウスの自発運動量に及ぼす作用を調べた。その結果、フェネチルアミン系化合物3C-E及びAllylescalineはマウスの自発運動量を有意に増加させた。一方、カチノン系化合物bk-2C-B、トリプタミン系化合物4-OH-MET、DMT(陽性対照)、エチレンジオキシ基を有するフェネチルアミン系化合物:N-OH-3,4-EDMAは、いずれもマウスの自発運動量を有意に減少させた。また、3,4-EDMAは、有意差はないものの自発運動量の減少傾向がみられた。
28. GPCRsが関与するセロトニン5-HT_{2A}受容体及びオピオイド受容体に作用する危険ドラッグに着目し、①5-HT_{2A}受容体とエクオリンを安定に共発現する組換え細胞株を用いた*in vitro*活性評価、②5-HT_{2A}受容体-Gq₁₁経路の活性化状態をNFAT-luciferaseレポーター遺伝子によりモニターする*in vitro*活性評価、③ヒト μ -オピオイド受容体に作用する危険ドラッグを包括的にスクリーニングするための*in vitro*評価系の構築、に関する研究を取りまとめた。
29. 合成カンナビノイド5-fluoro-ADBおよびJWH-018(麻

薬)の*c-fos*発現への影響を検討した。また同時に、大麻の主活性カンナビノイド: Δ^9 -THC (麻薬)の結果と比較した。その結果、 Δ^9 -THC, 5-fluoro-ADB, JWH-018の投与は共通して扁桃体中心核 (CeA) の*c-fos*発現の上昇を誘発した。扁桃体は情動を制御する中枢なので、これらの薬剤の投与は情動の異常を誘発する可能性がある。さらに、 Δ^9 -THCとは異なり、5-fluoro-ADB, JWH-018の投与は室傍核 (PVN) や視上核 (SO) における顕著な*c-fos*発現の上昇も誘導した。従って、PVNやSOの*c-fos*発現を指標にすることで、 Δ^9 -THCと5-fluoro-ADBおよびJWH-018の作用を区別できると考えられる。また、全脳活動マッピングの結果から、5-fluoro-ADBおよびJWH-018は Δ^9 -THCよりも大きな影響を脳活動に与えると推定される。

30. 危険ドラッグ成分のうち、合成カンナビノイドの新規流通化合物の予測を試みた。具体的には、これまで検出された合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し、危険ドラッグ成分のアナログにあたる化合物を挙げ、カンナビノイド受容体CB₁に対する親和性などの作用等について調べた。その結果として、指定薬物AB-CHMINACAなどを含む1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体、*N*-benzyl基を有するSDB-006のアナログ、その他carboxiamide基を有する化合物のアナログを挙げ、さらにそのCB₁-Rに対する親和性 (K_i, EC₅₀など) をまとめた。特に、1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体の多くの化合物は強力なCB₁-Rに対する親和性を有しており、今後危険ドラッグとしての流通が懸念された。

(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政策研究事業、健康安全確保研究費)

31. 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。
32. 合成カンナビノイド: cannabicyclohexanol, JWH-018, (-)-CP-55940について、睡眠覚醒障害モデル動物として遺伝子欠損マウス (リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素: LPGDs) に対する自発運動量および脳波に及ぼす変化について検討を行った。その結果、3化合物とも濃度依存的にマウスの自発運動量を顕著に減少させ、また、マウスの脳波に有意な変化を与えた。

(以上、日本学術振興会科学研究費補助金)

33. 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、市場に流通するキクカ及びカンキョウの遺伝子情報を解析した。
34. 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、キキョウ、タイソウ及びコウボクに

含まれる成分について、LC-MS/MS分析を行い、これらの化学情報の集積を行った。

35. 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)

36. 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、ボウフウの純度試験法案の作成を行った。多変量解析を用いた生薬の品質評価法の開発に関する基礎検討として、ショウキョウ及びカンキョウのTRPV1受容体賦活活性を指標にしたLC-MSデータのPLS回帰分析を行い、活性予測モデル式の作成を行った。
37. 我が国で一般用医薬品、あるいは、健康食品として流通する西洋ハーブ製剤について、LC-MS/MSによる成分分析を行い、成分組成や含量のばらつきから、品質評価を行った。

(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)

38. 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) の見直しを昨年度に引き続き行い、エビデンスのある生薬と効果効能のうち追加収載可能と思われるものの候補を挙げた。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「単味生薬エキス製剤の開発に関するガイドライン (原案)」を、実際の承認申請状況も考慮し作成した。ガイドラインには、各生薬エキスにおいて複数の指標成分を定量することを新たに組み込んだため、各生薬エキスにおける複数指標成分の定量法についても検討し具体例 (案) を提示した。作成したガイドラインを通知として発出するべく、パブリックコメントを募集した。

(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業及び創薬基盤推進研究事業)

39. 16局追補新規収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

再生・細胞医療製品部

部長 佐藤陽治

概要

再生・細胞医療製品部は、平成26年11月25日の薬事法改正に伴った所内組織改編により、遺伝子細胞医薬部の

第二室（細胞・組織加工医薬品担当）と第四室（iPS/ES細胞加工製品担当）、医療機器部の第三室（細胞・組織加工医療機器担当）並びに生物薬品部のウイルス安全性研究室が統合される形で、新設された。再生・細胞医療製品部新設の目的は、再生医療等の革新的医療技術開発に関する昨今のドラスティックな政府の促進策と世界の研究開発動向に対応し、国立衛研として国益・国民益に適うアウトプットを迅速に行うための体制強化にある。本欄では、新設された再生・細胞医療製品部の組織と、遺伝子細胞医薬部および再生・細胞医療製品部の活動についての概要を述べる。

平成26年11月25日、『薬機法』と『再生医療等安全性確保法』が施行された。『薬機法』（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・改称されたものである。本法の中では「医薬品」「医療機器」から独立して、細胞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、一定の要件を満たせば安全性の確認と有効性の推定により、条件・期限付製造販売承認を与えることができる。この新たな制度により、再生医療等製品の早期の実用化が可能になると期待されている。『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、『薬機法』の対象となるヒト／動物細胞加工製品（再生医療等製品）以外の細胞加工物（特定細胞加工物）を、医師・歯科医師の治療行為ないし臨床研究として患者に投与する再生医療等について、当該医療従事者に提供計画を厚生労働大臣等に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、特定細胞加工物について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った。

再生・細胞医療製品部は、国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、再生医療等製品（遺伝子治療製品を除く）並びに細胞又は組織を利用して製造される医薬品及び医療機器の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うこと（第三室及び第四室の所掌に属するものを除く）をつかさどる。部は4室から成り、第一室においては、細胞治療製品（再生医療等製品のうち、人又は動物の疾病の治療又は予防に使用されることが目的とされている物）並びに細胞又は組織を利用して製造される医薬品の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うこと（第三室及び第四室の所掌に属するものを除く）をつかさどる〔旧遺伝子細胞医薬部・第二室の業務を移管〕。第二室においては、再生医療製品（再生医療等製品のうち、人又は動物の身体

が目的とされている物）並びに細胞又は組織を利用して製造される医療機器の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うこと（第三室及び第四室の所掌に属するものを除く）をつかさどる〔医療機器部・旧第三室の業務を移管〕。第三室においては、iPS/ES細胞を加工した再生医療等製品（遺伝子治療製品を除く）の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる〔旧遺伝子細胞医薬部・第四室の業務を移管〕。第四室においては、①生物由来製品の安全性評価又は感染症因子の検出、不活化及び除去技術に関する試験及び研究を行うこと、②生物由来製品に混入するおそれのあるウイルスの検出、不活化及び除去の評価に関する試験及び研究を行うこと、③生物由来製品のウイルス安全性評価に関する試験及び検査並びにこれらに関する研究を行うことをつかさどる〔生物薬品部・旧ウイルス安全性研究室の業務を移管〕。なお、第一室の室長には、旧遺伝子細胞医薬部第二室の室長を平成26年4月1日より務めていた三浦巧博士が就任し、第二室室長には澤田留美博士、第三室室長には安田智博士、第四室室長には遊佐敬介博士が就任している。

再生医療等製品や、核酸医薬、新規診断プラットフォームなど、革新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していた旧遺伝子細胞医薬部には、これらの革新的製品の品質・安全性評価に関して、効果的な行政的貢献が期待されてきた。具体的には、平成26年度およびこれに先立つ数年の間、これらの製品の実用化に関し、先述の『薬機法』と『再生医療等安全性確保法』に加え、法規制の面で大きな動きがみられている。例えば、政府閣議決定の『第4期科学技術基本計画』（平成23～27年度）、『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』（平成25年6月）、『日本再興戦略』（平成25年6月）には、再生医療をはじめとする革新的医療技術の開発・実用化を推進すること、そのために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掲げられている。また、立法府である国会でも平成25年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、「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国の責務となった。さらに、平成26年5月には、『健康・医療戦略推進法』が成立し、「医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に

基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずる」こと、すなわちレギュラトリーサイエンスを推進することが国の義務となった。

これら一連の動きの背景として、いまだ十分効果的な治療法のない疾患が多数あることに加え、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の構築が急務となっている。

平成26年度、遺伝子細胞医薬部及び再生・細胞医療製品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・協力してきたが、中でも特筆すべきものとして、平成26年9月に理化学研究所と先端医療振興財団によって世界初で初めて実施されたiPS細胞由来移植細胞（ヒトiPS細胞由来網膜色素上皮細胞）の臨床適用に対する貢献が挙げられる。上記症例で使用された移植細胞においては、遺伝子細胞医薬部が開発した品質試験法（移植細胞中に残存・混入する多能性幹細胞の高感度検出法）が、工程管理上重要な試験として採用されており、当部の貢献なしには、臨床適用は成功しなかったとも言われている。本事例は、再生医療等の革新的医療技術の実用化において国立衛研およびレギュラトリーサイエンスの役割がいかに重要であるかを示すケースとして、脚光を浴びた。

人事面としては、前述の組織改編時の異動以外に、上半期の平成26年4月1日に国立成育医療研究センター研究員であった三浦巧博士が遺伝子細胞医薬部第二室室長として採用され（11月25日に再生・細胞医療製品部第一室室長に配置換え）、また平成27年3月1日に国立衛研協力研究員（国立成育医療研究センター研究員）であった田埜慶子博士が再生・細胞医療製品部第一室の研究員として採用されている。なお、遺伝子細胞医薬部の第一室、第三室及び第五室の室長であった内田恵理子博士、鈴木孝昌博士、井上貴雄博士は、11月25日の組織改編に伴い、それぞれ遺伝子細胞医薬部第一室、第四室及び第二室の室長に配置換えとなった。この他、海外との人材交流として、平成26年9月22日より12月21日まで、アンナ大学のラジャグル教授をインド厚生省健康研究局、医学研究評議会の短期在外研究フェローシップとして受け入れ、プロテオーム解析を用いたナノマテリアルの毒性メカニズムに

関する共同研究を行っている。

職員の海外出張としては、佐藤が平成26年4月22日から28日まで、国際細胞治療学会（ISCT）第20回例会への参加のためにフランスのパリに渡航した。安田、三浦、黒田は、平成26年6月17日から23日まで、第12回国際幹細胞学会に参加するため、カナダ・バンクーバーに渡航した。本学会において、黒田はヒトiPS細胞の分化プロペンシティの予測に関してポスター発表を行った。また、井上は、10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Societyでアンチセンスのオフターゲット効果に関する研究成果の発表、および核酸医薬開発に関する最新の情報収集のため米国サンディエゴに出張した（平成26年10月11日～17日）。鈴木は、平成26年10月4日より11日まで、スペインを訪問し、マドリッドにて開催されたヒトプロテオーム機構第13回国際会議参加するとともに、バルセロナの癌の予防と個別化医療研究所を訪問し、横田淳博士と肺がんのバイオマーカーに関する共同研究の検討を行った。また、平成26年10月16日より20日まで中国上海市を訪問し、国際実験生物学・医学会議2014に参加するとともに、共同研究者である上海交通大学の欒洋教授とアリストロキア酸の腎毒性に関するバイオマーカー探索に関する研究打ち合わせを行った。平成26年12月2日から7日まで、安田、三浦が世界幹細胞サミット（WSCS: World Stem Cell Summit）に参加するため、米国テキサス州サンアントニオに渡航した。安田は、日本の再生医療実現化のための新しい法的枠組みについて発表を行った。

業務成績

平成26年11月25日の組織改編以前の遺伝子細胞医薬部及び組織改編以降の再生・細胞医療製品部における業務成績は以下の通りである。

1. 遺伝子治療の指針案作成

遺伝子治療臨床研究指針の別紙「品質、安全性評価項目」案のサブグループでの完成に際し、品質・安全性評価項目を治験と臨床研究でなるべく一致させるための修正案作成で中心的な役割を果たした。本案は8月の本委員会で公表された。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」の国立成育医療研究センター病院の採択課題では、主担当者として臨床研究指針と整合性を取った治験指針の別記改正第三次案を作成し、9月のPO訪問で提出した。

2. 医薬品のウイルス等安全性確保のための指針案報告

前年度作成した血液製剤のNATガイドラインの改正案及びパルボウイルスB19参照パネルの樹立について、

6月の血液事業部会安全技術調査会で報告した。NATガイドラインの改正は7月30日付で局長通知として発出された。

3. 日本薬局方マイコプラズマ否定試験の改正案作成

日局マイコプラズマ否定試験17局改正案を作成し、生物薬品委員会・生物試験法委員会のコメントにより修正を行った。6月にパブリックコメント募集が実施され、複数のコメントに対して回答案を作成した。一方、再生医療等製品の特性を踏まえたマイコプラズマ否定試験法の考え方に関して、PMDAからの通知発出に向けて情報提供を行った。

4. 核酸医薬品レギュラトリーサイエンス勉強会設立

従来、核酸医薬品の規制やレギュラトリーサイエンス研究をオープンに議論する場が存在しなかった状況を受け、産官学が一堂に会し、自由に発言できる勉強会の立ち上げを行い、8月に第1回勉強会を開催した。

5. 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

平成24年度から実施されている厚生労働省「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（国立成育医療研究センター病院、大阪大学大学院薬学研究科、大阪大学大学院医学系研究科、国立成育医療研究センター研究所、医薬基盤研究所、理化学研究所）との人材交流を行い、26年度は7名の協力研究員受け入れた。なお、同事業のうち、大阪大学大学院医学系研究科の研究課題の成果として、ドラフトを作成した改訂版「生物由来原料基準」（平成26年厚生労働省告示第375号）および「生物由来原料基準の運用について」（平成26年10月2日、薬食審査発1002第1号・薬食機参発1002第5号）が発出された。

6. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

厚生労働省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」の再生医療審査ワーキンググループの委員及び事務局を担当し、口唇口蓋裂の鼻変形のうち隆鼻術及び鼻尖形成が必要な高度な変形の治療を目的として適用されるヒト耳介軟骨細胞加工製品についての評価指標素案を作成した。また、関節軟骨再生に関する評価指標（平成22年12月15日薬食機発1215第1号別添1）の見直しについて議論した。さらに、軟骨再生に関する国内外の最新情報についての調査収集も行い、再生医療ワーキンググループとして報告書に纏めた。

7. シンポジウム開催

バイオリジクスフォーラム主催の第12回バイオリジクスフォーラム学術集会（12月12日、於：タワーホール船堀）の事務局を生物薬品部とともに務めるとともに、日本医薬品等ウイルス安全性研究会主催の第15回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「新しい規制下での再生医療の展開とウイルス安全性」（2月7日、於：北里大学薬学部）の世話人を務めた。

8. 国際ワークショップ開催

国際生物薬品標準化連盟（IABS）細胞治療・遺伝子治療委員会の委員として、ワークショップ“International Regulatory Endeavor Towards Sound Development of Human Cell Therapy Products”（2月18・19日、東京）を企画し、事務局を務め、(独)科学技術振興機構、(独)医薬品医療機器総合機構、(独)医薬基盤研究所と共催した。

9. 学会活動

日本環境変異原学会の広報担当理事として学会HPの管理を中心とした学会活動に貢献し、特に、放射線のリスクに関する一般市民向けの情報発信を進めた。

10. 各種委員会等への参画

- ①厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員を務めた。
- ②(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CPC専門部会への委員として参画すると同時に、専門委員としての専門協議に参画している。また、医療機器承認基準等審議委員会の委員として、医療機器の認証基準に関する助言を行った。
- ③(独)医薬基盤研究所基礎的研究評価委員会及び実用化研究評価委員会専門委員を務めた。
- ④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）の課題運営委員会委員を務めた。
- ⑤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。
- ⑥(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構の技術委員を務めた。
- ⑦京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区（殿町地区）連携協議会ワーキンググループのメンバーを務めた。
- ⑧農林水産省の「動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業」において動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会の委員を務め、「動物用同種由来細胞加工製品の品質・安全性確保のための指針」（案）の策定を主導した。

- ⑨経済産業省「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」採択課題における有識者会議の委員を務めた。
- ⑩日米医学協力研究課題，環境ゲノミクス専門部会に研究開発協力者として参加した。

11. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環として従来行われてきた連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については，平成26年度も引き続き，名古屋市立大学大学院薬学研究科（医薬品質保証学講座，佐藤），大阪大学大学院薬学研究科（レギュラトリーサイエンス大講座，佐藤・井上），九州大学大学院薬学府（創薬産学官連携講座，佐藤）において実施されている。また，（財）先端医療振興財団客員研究員，慶應義塾大学医学部非常勤講師，群馬大学医学部非常勤講師，東京大学大学院非常勤講師，宇都宮大学非常勤講師としても，レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。

研究業績

平成26年度の遺伝子細胞医薬部，医療機器部，生物薬品部の研究業績のうち，同11月25日の所内組織改編により再生・細胞医療製品部に引き継がれたものについて以下に述べる。

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

①再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな試験法に関する研究：

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，これを介して，製品に混入する未分化iPS細胞を培養増殖させて検出する評価法の開発，細胞増殖特性を利用した製品中の不死化細胞検出試験法の評価を行い，国際論文として発表した。再生医療等製品の安全性に関するガイドライン作成に関しては，生物由来原料基準の改定に貢献した。また，再生医療製品の品質や規制に関する総説を発表した。（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）

②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：

重度免疫不全NOGマウスに市販ヒトiPS細胞株を投与し，造腫瘍性試験を行った。腫瘍形成率や腫瘍体積が，細胞株間で大きく異なることが明らかになった。また投与したiPS細胞の核型解析や網羅的遺伝子発現解析を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

③小児難病患者及び成育疾患患者由来iPS細胞の樹立と薬剤スクリーニング系の確立：

iPS細胞由来分化細胞を用いた小児難治性疾患に対する創薬シーズ探索の体制の構築と薬剤候補物質の安全性を評価する体制の整備を目指し，各種の小児難治性疾患に関する研究情報を調査・収集した。（厚生労働科学研究費補助金）

④多能性幹細胞のAW551984による心筋分化制御機構の解明：

AW551984のヒトホモログであるVWA5Aを標的とするshRNA発現ヒトiPS株を分離し，VWA5Aの発現抑制を確認した。さらに胚葉体形成による分化を行い，VWA5Aが心筋分化の制御に関与することを明らかにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑤胚性幹細胞の新しいリプログラミング技術による高品質化と再生医学応用への基礎的研究：

ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）の従来の培養系を簡便化するために，リプログラミング因子および培養環境の評価を行うことにより，ヒトiPS細胞を高品質に維持できる新たな培養系の構築を行った。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑥特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究：

細胞加工製品の品質変動要因の同定のためのモデルケースとして，製造工程の上流に位置するiPS細胞（原材料）の培養維持期におけるゲノム不安定性を指標にし，その評価手法の検討を行った。（厚生労働科学研究委託費）

⑦ヒトiPS細胞等由来分化細胞の安全性に対するレシピエントの免疫状態の影響評価法の開発に関する研究：

自然免疫において主要な役割を果たすNK細胞のiPS細胞への細胞傷害性をin vivoモデルで検討した。NOGマウスにヒト型IL2が発現したNOG-IL2マウスに，ヒト末梢血単核細胞から拡大培養したNK細胞を生着させ，ヒトiPS細胞の造腫瘍性試験を行った。（厚生労働科学研究委託費）

⑧再生医療実現化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究：

再生医療等製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（MCP）の中で，特に製品の製造方法と品質（試験・評価・管理）および非臨床安全性試験全般に関するものを案出すると同時に造腫瘍性試験の考え方を整理した。（厚生労働科学研究委託費）

⑨iPS由来再生心筋細胞移植の安全性評価：

ヒトiPS細胞由来心筋細胞の未分化細胞の混入率を，LIN28を指標としてリアルタイムPCRで測定し，細胞を加工する際の製造方法の妥当性を評価した。（JST科学技術イノベーション創出基盤構築事業）

⑩ヒト多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究：

足場非依存性増殖を示す形質転換細胞を高感度に検出

する方法として、改良型軟寒天コロニー形成試験の原理を考案、そのProof-of-Conceptを得たのち、特許出願した。また、ホームページから再生医療製品の規制、安全性に関する情報を発信した。(JST科学技術イノベーション創出基盤構築事業)

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：

- a) ヒトiPS細胞の三胚葉への分化プロペンシティと発現量との相関の高いmRNAとmiRNAを同定し、パスウェイ解析によりさらに絞り込みを行った。分化プロペンシティ関連miRNAを標的とするshRNAの安定発現ヒトiPS細胞株を作製し、三胚葉分化への影響を検討した。
- b) 日本人のゲノム解析を高精度で行う際には、日本人のリファレンスゲノムを使用することが望ましいと考え、de novoアセンブラにより、日本人全ゲノム塩基配列の決定を行った。
- c) 細胞加工製品等のゲノム不安定性の解析のために使用される「次世代シーケンサー」について、その機器としての性能および有用性を検証した。
- d) 次世代シーケンサーを用いたホールゲノム解析データを利用したゲノムのリアレンジメント解析手法に関する検討を行った。Web上にて質量分析データを可視化するとともに、MS/MSスペクトル情報および同定結果を提供しうるサービスProteoMap Onlineを構築した。

(厚生労働科学研究費補助金)

②iPS細胞由来移植細胞に混入する不死化細胞検出法の開発：

不死化RPE細胞を検出する試験法を開発するため、不死化RPE細胞で特異的に発現している不死化RPE細胞マーカー遺伝子をマイクロアレイを用いて探索した。同定した不死化RPE細胞マーカー遺伝子をqRT-PCRで検出することにより、約3%の割合で正常RPE細胞に混入する不死化RPE細胞を検出可能な試験法を開発した。また、この遺伝子をノックアウトすることにより、不死化RPE細胞の細胞増殖が著しく低下することを見出した。(科学研究費補助金 (日本学術振興会))

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

①口唇口蓋裂の鼻変形のうち、隆鼻術及び鼻尖形成が必要な高度な変形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、関節軟骨再生に関する評価指標(平成22年12月15日薬食機発1215第1号別添1)の見直しに向けて、国内外の最新の情報収集及び見直すポイントの整理を行った。(庁費)

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①細胞組織加工製品における「ウイルス安全性実現のための基本スキーム」に関する研究：

生物由来原料としてウシ胎児血清を取り上げ、一般に使われているウシ胎児血清中にどのようなウイルス核酸が含まれているのかをRT-qPCR法により解析した。その結果、ウシポリオーマウイルス等の複数のウイルス核酸が検出された。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

②医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発：

バイオ医薬品製造細胞として多用されるCHO細胞が産生する内在性レトロウイルス遺伝子を、公開されているゲノムデータ及びRNA-Seqデータベースを使って明らかにした。(HS財団官民共同研究)

遺伝子医薬部

部長 内藤 幹彦

概要

機能生化学部は、当研究所の組織改編によって平成26年11月25日付けで新しく遺伝子医薬部となり、新規医薬品開発の増加が見込まれる遺伝子治療製品、核酸医薬品等を所掌することとなった。室の構成は、第一室(遺伝子治療製品：旧遺伝子細胞医薬部第一室より振替)、第二室(核酸医薬品：旧遺伝子細胞医薬部第五室より振替)、第三室(分子標的医薬品：旧機能生化学部第二室より振替)、第四室(診断用医薬品：旧遺伝子細胞医薬部第三室より振替)となっている。なお旧機能生化学部第一室は生化学部第四室に振替となった。

研究業務として9つの大課題、遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究、核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究、分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究、診断用医薬品に関する基礎的研究、医薬品・再生医療等製品の有効性・安全性に関する研究、細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究、腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究、代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究、細胞への遺伝毒性評価法に関する研究を中心に行った。

人事面では、平成26年7月1日付けで旧機能生化学部第二室の奥平桂一郎室長が徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部製剤設計薬学分野准教授に異動となり、同時に協力研究員となった。組織改編に伴い、平成26年11月25日付けで機能生化学部内藤幹彦部長が遺伝子医薬部部長に、機能生化学部第二室大岡伸通主任研究官、柴田識人主任研究官、服部隆行主任研究官が遺伝子医薬部

第三室主任研究官に、遺伝子細胞医薬部第一室の内田恵理子室長が遺伝子医薬部第一室長に、遺伝子細胞医薬部第三室の鈴木孝昌室長が遺伝子医薬部第四室長に、遺伝子細胞医薬部第五室の井上貴雄室長が遺伝子医薬部第二室長に、それぞれ配置換えになった。平成27年3月1日付で大阪大学大学院薬学研究科特任助教であった吉田徳幸博士が研究員として採用された。平成27年3月31日付で第二室の井上貴雄室長が退職し（平成27年4月1日より国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）に出向）、同時に本所連携大学院として設置されている大阪大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス講座の招聘准教授を退任した。

また平成26年9月22日より12月21日まで、アンナ大学のラジャグル教授をインド厚生省健康研究局、医学研究評議会の短期在外研究フェローシップとして第四室に受け入れた。平成27年1月より、遺伝子細胞医薬部から引き続き青山学院大学客員教授の降旗千恵博士を客員研究員として第四室に迎えた。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は、米国癌学会2014年総会に参加して細胞周期制御を標的とした抗がん剤開発及び抗がん剤開発におけるレギュラトリーサイエンスについての新しい知見を得るため米国サンディエゴ市に（平成26年4月4日～12日）、第248回米国化学会総会に出席してSNIPERによるプロテインノックダウン法についての招待講演を行うため米国サンフランシスコ市に（平成26年8月9日～16日）、第26回EORTC-NCI-AACRがん分子標的治療に関する国際会議に出席してTACC3を標的としたSNIPERによるプロテインノックダウン法についての最新の研究成果を発表するためにスペイン・バルセロナ市に（平成26年11月17日～23日）出張した。鈴木室長は、国際プロテオーム会議2014および第4回アジア環境変異原学会に参加するとともに、「タンパク質付加体の網羅的解析によるヒトのモニタリング手法」に関する研究成果について講演を行い、あわせて、インド国立生物化学研究所のGiri博士とプロテオーム解析を用いたヒ素の毒性メカニズムの解析に関する共同研究の打ち合わせを行うためにインドのコルカタ市およびムンバイ市に（平成26年12月6日～14日）、分子医学TRICカンファレンス2015に参加し、コンパニオン診断薬および次世代シーケンサーの診断応用に関して最新の情報を入手するために米国サンフランシスコに（平成27年2月14日～22日）出張した。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として医薬品第一部会及び医療機器・再生医療等製品安全対策部会

の審議に参画した。

医薬品医療機器総合機構の臨時委員として日本薬局方原案審議委員会生物薬品委員会における日本薬局方の改正作業に協力した。

日米医学協力研究課題、環境ゲノミクス専門部会に研究開発協力者として参加した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、体外診断薬の承認申請に関わる専門協議への協力を行うとともに、医療機器承認基準等審議委員会の委員として、審議に協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 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として、ウイルスベクターの品質評価への次世代シーケンサーの適用を検討し、ベクター産生細胞株で製造したベクターと異なり、一過性のトランスフェクションで製造したベクターは品質が毎回異なり、塩基配列解析の重要性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究として、腫瘍溶解性ウイルス製品とワクシニアウイルスベクター製品の開発と規制の国際動向を明らかにすると共に、増殖性ウイルス製品に共通する安全性上の課題をまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) 遺伝子組換え技術応用医薬品の利用における生物多様性の確保に係る規制のあり方に関する研究として、欧米における遺伝子組換え生物等の臨床使用の規制の現状、及び我が国で承認された第一種使用規程に記載されている拡散防止措置の調査に基づき、現状の第一種使用の運用の課題をまとめた（厚生労働科学研究委託費）。
- 4) 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・人材育成として、国立成育医療研究センター、日本医大との共同研究により「遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保に関する指針」の改正案を作成し、学会等にパブコメを行った（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）。

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 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として、長鎖の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。また、オフターゲット効果の発現を

in silico解析だけでは予測できないこと、オフターゲット効果の評価にはヒト細胞を用いた網羅的な遺伝子解析手法（アレイ解析等）が必要であることを提示した（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として、siRNAライブラリーを用いたスクリーニングにより、核酸医薬品の細胞内輸送に関わる分子を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) 核酸医薬の臨床有効性、安全性の評価方法として、阪大薬との共同研究で作成した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）について産官学で議論し、第三稿として取り纏めた（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）。

4) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発として、市販されているTLR発現HEK細胞を用いて、TLR9を活性化する短鎖オリゴ核酸（18塩基長）を探索／同定した（厚生労働科学研究委託費官民共同研究事業）。

5) アンチセンス医薬品の実用化に向けたオフターゲット効果評価基盤の確立として、Gapmer型アンチセンスでもオフターゲット効果を誘発すること、マウスレベルでは培養細胞の試験系で個体のオフターゲット効果を高い確率で予測できることを示した（科学研究費補助金（文部科学省））。

6) 毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築-デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価-として、オフターゲット効果を回避するアンチセンスを抽出するためのin silico解析系を構築し、「ゲノムとの相同箇所ができるだけ少ないアンチセンス」を試験的に数十本抽出した（科学研究費補助金（文部科学省））。

3. 分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究

1) 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。各種合成したSNIPERの中で、SNIPER（TACC3）ががん細胞に対して選択的に細胞死を誘導する事を見出した（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化型Ras分子標的がん治療薬の開発に関する研究では、活性化型KRasと相互作用する低分子化合物をin silicoドッキングシミュレーションによりスクリーニングを行い、候補化合物群を同定した（科学研究費補助金（文部科学省））。

3) 分子標的薬のオフターゲット効果の評価法開発に関する研究では、タンパク質発現の網羅的解析及びユビキチン化タンパク質の網羅的解析について、各プロテオ-

ム解析法の適性を検証した（創薬基盤推進研究事業）。

4) 微小管制御タンパク質を標的とした分解誘導薬剤の開発に関する基礎的研究では、TACC3を分解する化合物をデザイン・合成し、その活性を評価した。培養細胞において良好な分解活性を示す化合物の開発に成功し、分解の分子メカニズムを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

4. 診断用医薬品に関する基礎的研究

1) コンパニオン診断薬の臨床性能試験のブリッジングに関する研究として、国内外のコンパニオン診断薬をめぐる規制動向をまとめるとともに、コンパニオン診断薬をその手法及び対象物質をもとに分類し、臨床性能試験のブリッジングの容易さに関して検討を行った。また、希少変異を人為的に導入した標準細胞株の作成に着手した（厚生労働科学研究委託費）。

2) 血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究として、薬物性肝障害患者の尿プロテオーム解析により、肝障害特異的に上昇する尿中の炎症関連タンパク質を同定した。日本人由来尿プロテオームデータの個体差の要因となるタンパク質の同定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

5. 医薬品・再生医療等製品の有効性・安全性に関する研究

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、PEIカラムをプロテインAと共に抗体医薬品精製に組入れることにより、頑健性のあるウイルス除去や工程由来不純物の除去が達成できることを示した。また複数の抗体医薬品をモデルとして用いることによりプラットフォーム技術として利用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) マイコプラズマ否定試験法の研究として、マイコプラズマの迅速検査法として核酸増幅検査を再生医療等製品に適用する場合の評価法を整理すると共に、検体量が少ない場合や培養上清を検体とする場合の考慮点をまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 血液製剤のウイルス等安全性確保のための評価技術開発に関する研究として、核酸増幅検査（NAT）の精度管理用に樹立したHEVパネルについて、国内標準品を用いたIU単位への校正を行った。またパルボウイルスB19のインビトロ感染系を開発した（厚生労働科学研究委託費）。

4) セル・バンク等を構築する幹細胞等由来製品のウイルス否定試験における評価技術要件に関する研究として、幹細胞を用いる再生医療等製品のウイルス安全性

試験として、in vitroウイルス試験に用いられる細胞基材の評価について検討し、ウイルス高感受性のVero細胞を分離した（厚生労働科学研究委託費）。

- 5) iPS由来心筋細胞の分化誘導条件の最適化では、ヒトskin由来iPSを中胚葉まで分化誘導し、中胚葉マーカーの発現を基に中胚葉分化誘導の最適な条件を決定した。また、マイクロアレイ解析により、未分化iPSと中胚葉分化細胞間の遺伝子発現の相違を網羅的に解析した。さらに、本分化誘導法により得られた中胚葉細胞が心筋まで分化できることを確認しており、本法の妥当性も示された（厚生労働科学研究委託費）。

6. 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、FLIP終止コドンのReadthrough変異タンパク質はC末に46アミノ酸が付加しているが、この変異タンパク質はプロテアソームにより速やかに分解されることがわかった。またC末に付加された46アミノ酸が不安定化配列（degron）として機能していること、このdegronがTRIM21によって認識されFLIP変異タンパク質がユビキチン化されることが明らかになった（一般試験研究費）。
- 2) 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、CRABPタグを融合したタンパク質を発現させ、SNIPER（CRABP）処理によりこの融合タンパク質をユビキチン化する実験系を樹立した。GFP等の細胞質タンパク質にCRABPタグを融合した実験では、SNIPER（CRABP）処理によりCRABP融合タンパク質がプロテアソームで分解されることがわかった（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 3) Apollon野生型マウス胎児繊維芽細胞（MEF）、Apollon-UBC変異型MEF、Apollon欠失MEFを利用してApollon結合タンパク質を探索した結果、MS解析により14種類以上の候補タンパク質が見つかった。これらのうち一部のタンパク質についてはIP/Western解析でApollonとの結合を確認できた（科学研究費補助金（文部科学省））。

7. 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、Brefeldin Aに代わる新規細胞内小胞輸送阻害薬が、志賀毒素による細胞死を抑制することを解明した（一般試験研究費）。

8. 代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究

- 1) 酸化ステロールによる抗ウイルス作用の解明に関す

る研究では、25ヒドロキシコレステロールによる抗ウイルス作用に際して起こるeIF2 α のリン酸化の分子機構を明らかにするため、既知の25ヒドロキシコレステロール結合蛋白質の関与を検討し、本機構に関わる候補タンパク質を見出した（科学研究費補助金（文部科学省））

9. 細胞への遺伝毒性評価法に関する研究

- 1) In vivo遺伝毒性試験の低用量リスク評価法に関する研究として、プロテインアダクトーム解析の手法を用いて、ヒトアルブミンのシステイン残基における未知の付加体を検出し、その構造を推定した（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埋植医療機器（人工関節、ペースメーカ、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。

医療機器分野でのトピックスは、薬事法が改正されて、「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「医薬品医療機器法」が平成26年11月25日に施行されたことである。本法律の医療機器における主な改訂点は以下に示す医療機器の特性を踏まえた規制の構築である。(1)医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品と章を区分して規定する。(2)医療機器の民間の第三者機関による認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大する。(3)診断等に用いる単体プログラムについて、医療機器として承認・認証の対象とする。(4)医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化する。(5)医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査について、合理化を図る。この制度改正により、医療機器の国際整合性に配慮した迅速な実用化の促進と規制の合理化が期待される。

医療機器部の1番目のトピックスは、医療機器部が事務局の中心となりISO/TC 194会議が4月22～26日静岡県三島市で開催されたことである。日本での前回の開催は平成12年の逗子であり、今回は14年ぶりの開催となった。参加者は15カ国から約160名であり、日本から約60名海

外から約100名が参加した。本会議では医療機器の生物学的アプローチの標準化と医療機器に適応可能な生物学的試験の標準化に向けた活発な討論が行われ盛会であった。海外の参加者にとっては世界遺産に登録された富士山を会議室から見る事ができたことも好評であった。

医療機器部の2番目のトピックスは国立医薬品食品衛生研究所が医療機器開発支援ネットワークの専門支援機関に選定されたことである。医療機器開発支援ネットワークは医療機器の開発と事業化の促進を目的として平成25年10月に立ち上げられ、関係省庁（内閣官房（健康医療戦略室）、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）やPMDA等の関連機関、地域支援機関が連携し、開発の初期段階から事業化に至るまで切れ目なく支援を提供する。このような医療機器分野におけるオールジャパンとしての取り組みは今回が初めてである。国立医薬品食品衛生研究所の医療機器部は、上記の研究等で得られた広範な知見に基づき、医療機器・医用材料の生体適合性等に関する助言や、各地域で行うセミナーへ講師を派遣し支援を行う。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事が予想される。

人事面では平成26年3月31日付けで短時間非常勤職員池田元恵氏が退職され、4月1日付けで田中久美子氏が採用された。組織再編に伴い、平成26年11月25日付けで第三室の澤田留美室長と河野健主任研究官が再生・細胞医療製品部の第二室に配置換えとなった。

海外出張は以下の通りであった。宮島は、平成26年9月エジンバラ（スコットランド）で開催された第50回欧州毒性学会大会に参加し、ポリマーバイオマテリアルと細胞応答に関する研究成果を発表した。平成26年9月ソウル（韓国）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。迫田は、平成26年12月台中（中華民国）で行われた人工股関節手術の死体骨を使用した評価試験（キャダバートライアル）の見学及び情報収集を行った。宮島は、平成27年3月サンディエゴ（米国）で開催された第54回米国毒性学会に参加し、ナノマテリアルの生物学的安全性評価系に関する研究成果を発表した。迫田は、平成27年3月ラスベガス（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。澤田及び河野は、平成26年6月バンクーバー（カナダ）で開催された第12回国際幹細胞学会に参加し、ヒト間葉系幹細胞におけるLINE-1発現解析についての発表及び情報収集を行った。

平成26年6月24日に第53回日本生体医工学会大会でオーガナイズドセッションとして「医療機器における橋

渡し研究と国際標準化の推進」を開催した。参加者は約100名であった。平成26年9月19日に第12回医療機器フォーラム「コンビネーションプロダクトの最前線開発から上市へ」を開催した。参加者は約90名であった。

業務成績

I. 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/SC 7（再生医療機器）幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った。ISO/TC 106（歯科材料）国内委員会、ISO/TC 150（外科用インプラント）国内委員会、ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）国内委員会、ISO/TC 210（医療機器の品質管理と関連する一般事項）国内委員会、IEC/TC 62（医用電気機器）国内委員会及び関連SC国内委員会等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19件のJIS案件（改正）及び132件の医療機器認証基準原案（制定111件、改正21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・再生医療等製品評価指標作成事業

I-1 心臓カテーテルアブレーション装置審査WG：3Dマッピング及びナビゲーションシステムの開発・利用動向を調査したと共に、心臓カテーテルアブレーション装置の安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標（案）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-2 三次元積層インプラント審査WG：患者固有の患部形状に合致したカスタムメイドインプラント作製において重要な工程であり、且つ三次元積層技術以外での製造においても利用可能となる、患者画像データから再現する三次元骨形状等の設計に関する評価指標（案）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-3 生体吸収性ステント審査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、ポリマー製又は金属製の冠動脈を中心とした血管用生体吸収性ステントに関する評価指標作成のための調査及び討議を行った。（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：蛋白質吸着特性から判定した血管ステント用金属材料の血液適合性はSUS/30% F/DLC > Co-Cr > SUS/DLC > SUS/Si-DLC

>SUSの順に優れており、動物実験等の成績と合致することが判明した。また、新規高分子であるPTHFVE、PEOEVE及びPMe3Aの血液適合性も蛋白質吸着特性から予測可能であった。(厚生労働科学研究費補助金)

II-2 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、さらにPMEA、PHEMA、PMe3A、PHTFVE、PEOEVEでコートしたPCシート上で培養したTHP-1におけるCD54およびCD86の発現強度および炎症系サイトカインであるIL-8の培養上清中の量を比較した結果、今回検討した高分子材料の中で、THP-1の活性化に与える影響が小さいものはPHEMA < PTHFVE ≤ PMEA << PEOEVE << PMe3Aの順番であることが示された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-3 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：PMEA、PMEMAのisotactic、syndiotacticの50量体を対象に水が捕捉されるターゲットとなる酸素原子との距離、捕捉時間、そのときの水分子の速度を算出するプログラムを作成した。さらに、官能基への水の捕捉のされやすさを示すため、吸着エネルギーや動径分布関数を用いた指標の考え方を導入したことで、不凍水、中間水を分類できることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-4 医用材料の血液適合性を含む生体適合性における細胞応答に関する研究：混合比の異なるMEA/HEMAコポリマーコーティングシートを用いて血液適合性試験を実施した結果、TAT、 β -TGでは、陽性対照シートにおけるマーカー蛋白産生の増加及び、MEA量の増加に伴うマーカー蛋白産生の減少が観察されたことから、高分子材料の血液適合性は、TAT、 β -TGを指標として評価するのが適している可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-5 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：血管内皮細胞を用いて医用材料における内皮化を評価するためのより最適な方法を探索した。初代培養の血管内皮細胞のHUVECと最近開発された不死化させた血管内皮細胞のTIME-GFPを用いて高分子材料上で培養し、細胞接着と形態及び内皮化について比較検討したところ、材料の内皮化評価においてTIME-GFPを用いる有用性が示唆された。また、ポリマーコーティングによる内皮化の評価として、ポリマー上へのTIME-GFPの接着や増殖について検討した上で、さらに血管内皮細胞の遺伝子発現の網羅的解析などによる機能への影響についても考慮する必要性を見出した。(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 プラスチック製医療機器の化学物質影響評価法の開発：簡易溶血性試験法は3種の公定法と比較して同等以上の感度で各検体の溶血能を感知できることが確認された。また、ヒト細胞に対するIL-6産生誘導能は可塑剤毎に異なり、ATBCが炎症誘導能の低い有用な代替可塑剤候補となることが判明した。(創薬基盤推進研究事業)

III-2 代替可塑剤の特性評価に関する研究：新規可塑剤DL9THの精巢毒性を中心としたラット亜慢性毒性試験を実施した結果、DL9THはいずれの臓器に対しても顕著な毒性を与えず、その無毒性量は720 mg/kg body weight/day以上と判定された。(創薬基盤推進研究事業)

III-3 機能的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双性イオン表面上への動的タンパク質吸着挙動を検討したところ、その組成及び構造により吸着挙動が影響を受けることが明らかとなった。(一般試験研究費)

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

IV-1 患者別に機能発現する階層構造インプラント：三次元積層造形法により作製したチタン合金製試料に対し、マイクロインデンテーション法と、マイクロスラリーエロージョン法を適用し、材料特性の不均一性について評価を行った。その結果、今回作製した試料では、材料特性にばらつきは見られないことが確認された。(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 同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究：培養液中のPGE2の量やTGF- β 1の活性を減少させても、PDCCsによる増殖抑制効果に減弱は見られなかったことから、接触培養条件下における増殖抑制効果には、PGE2やTGF- β 1の関与は低いことが示唆された。さらに共培養されたMLR中のCD4+T細胞がどのようなサブセットになっているか予備的検討したところ、IL-2およびTNF- α といったTh1タイプサイトカインは、軟骨細胞と共培養することで有意に減少しており、IL-4やIL-17といったTh2、Th17タイプのサイトカインはほとんど産生されていなかった。一方、Tregが産生するIL-10は有意に発現量が増えていた。これらの結果より、軟骨細胞と共培養することで、Tregが優位になっていることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

VI. 医療機器の適正使用に関する研究

VI-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. 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

VII-1 大血管ナビゲーションのシステムデザイン最適化に向けたユーザビリティ工学的探究：現システムの利用における設計側の構想とユーザ側での満足度を客観的な方法で示すために、UML (Unified Modeling Language) を用いた記述とユーザビリティテストやエキスパートレビューなどを進めた。ナビゲーション結果の表示法の改良のため、カメラやモニタを配置したシステムの改良を進めた。（文部科学省科学研究費補助金）

VII-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：シリコンで作製したモデルの引張り試験、コンプライアンス試験、壁厚作製の再現性確認などを行った。SVポンプにつなぎ拍動流をつくる方法で血管内の血行動態を再現する機構を取り入れ、拍動存在下でステントグラフトをモデル内に留置できるようにした。（文部科学省科学研究費補助金）

VIII. 各種基準等原案作成に関する研究

VIII-1 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：平成26年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業を実施したと共に、各種JIS原案作成委員会及び医療機器承認基準等審議委員会に参画することにより、総計44件の規格を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

VIII-2 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：試験法分野のケーススタディでは、我々が開発した陽性対照材料をISO/TC194/WG9溶血性試験国際ラウンドロビントの本試験用標準品の一つとして提供し、その性能が世界的に検証された。歯科分野のケーススタディでは、日本から新規提案したCAD/CAMを利用した修復物の精度評価法に関する規格が2nd CDステージに移行した。（厚生労働科学研究費補助金）

VIII-3 カラーコンタクトレンズの規格適合性に関する調査研究：企業SOP法と異なる試験においては、規格値を逸脱するケースが散見されたことから、第三者が実施した規格適合性試験の結果については、試験機関間の差を十分に考慮したうえで、慎重に取り扱う必要

があることが判明した。また、OCT及びZ-Stack解析はレンズ内の色素分布を非破壊条件下に観察する手法として有用であると共に、色素の露出状況はTOF-SIMS解析により判定できることが確認された。（厚生労働科学特別研究事業）

VIII-4 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：昨年度から継続して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うため、関連するISO及びIECの国内委員会で情報収集と取りまとめを行いインターネット上に公開しているその成果を更新した。また、啓蒙活動として、講演を4回実施し、学会誌へ総説を1報寄稿した。（厚生労働科学研究費補助金）

IX. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

IX-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、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原案を作成した。また、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）

IX-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：研究組織内で取り上げられている革新的医療機器全てのガイドライン案作成作業の検討を開始した。強力集束超音波医療機器の標的治療に関しては、東北大と共同で非臨床評価ガイドライン案作成のための検討会を立ち上げその作成作業を開始した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

X. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

X-1 RNAアプタマーを利用した再生医療用器材の開発に関する研究：生理活性を保持した状態でbFGFを捕捉するRNAアプタマーを固定化した材料表面上において、各種細胞の増殖能を測定した。細胞の増殖能が有意に促進されたことから、bFGF補足型RNAアプタマーは意図した機能を発揮することが示唆された。（厚生労働科学研究費補助金）

XI. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

XI-1 生体内物質による医用材料の劣化機構の解明：抜去インプラントに含まれる生体内脂質は、コレステロールエステル、トリグリセリド、コレステロールの順に多く、リン脂質は少ないことがわかった。マイクロインデンテーション試験法により、抜去インプラ

トの力学特性の評価を行った。スクアレンによる疲労特性への影響を評価し、その影響は比較的小さいことがわかった。(文部科学省科学研究費補助金)

XI-2 超高分子量ポリエチレンに疲労破壊を生じさせる応力状態の解明：ビタミンE含有高度架橋超高分子量ポリエチレンの疲労特性を評価した。デラミネーション破壊に対する耐性は高いが、疲労き裂進展特性が低いことがわかった。三次元積層造形法を用いた新規股関節インプラントの承認審査に必要な資料について検討した。(厚生労働省科学研究委託費)

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部においては、室内空気、水道水、化粧品・医薬部外品、家庭用品等の品質及び安全性を確保するため、それらの指針や規格基準の策定及び検査法の設定に必要とされる化学物質等の理化学的試験及び検査、並びに生活環境中化学物質の総合的な曝露評価に関する調査・研究を行っている。

室内空気関連では、シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会において室内汚染実態調査の結果を示し、新たな化学物質の指針値設定の必要性を示した。本調査に当たっては全国の地方衛生研究所に継続的に多大な協力を頂いている。

化粧品・医薬部外品関連では、コムギ由来の医薬部外品原料によるアナフィラキシー等の再発防止を目指した規格改訂に対応し試験法案の策定等を進めた。平成25年度に発生した美白化粧品による白斑問題に関しては、健康被害の再発防止に関する提言を行い、省令改正と通知発出が行われた。

水質管理目標設定項目の農薬類については、近年の検出状況や使用量等に基づき平成25年3月28日に分類見直しが通知された。当部において、対象リストに掲載された中でこれまで検査方法が定められていなかった農薬類等に対し、標準検査法の開発を行った。その結果、平成27年3月25日に新たに6検査方法の追加が通知された。さらに、水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法には、当部で開発及び提案したフェノール類の検査法、及び国家計量標準にトレーサビリティが確保された標準原液についての使用を認める総則も収載された。

家庭用品関連では、当部がかねてから実施してきた特定芳香族アミン類の調査、試験及び研究結果から、「有

害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」に基づき、有害物質として新たに、特定芳香族アミン類24物質を生ずるおそれのあるアゾ化合物が指定されることになった。また、「防水スプレー等安全確保マニュアル作成の手引き」を改定した。近年のスプレー製品に対する我々の調査、研究を通して得られた結果が反映されたものである。

受賞関連では、神野透人第一室長が平成26年度「日本薬学会環境・衛生部会学術賞」を受賞し、フォーラム2014：衛生薬学・環境トキシコロジーにおいて受賞講演「生活環境化学物質の健康影響と感受性因子の分子機構に関する研究」を行った。神野透人第一室長らの論文「2,4-ペンタンジオン含浸シリカゲル捕集剤を用いた室内空気中のホルムアルデヒドのアクティブサンプラーの開発」が平成26年度室内環境学会論文賞を受賞した。

人事面では、平成27年3月31日付けで神野透人第一室長及び香川(田中)聡子主任研究官が退職した。客員研究員として、西村哲治氏(平成帝京大学薬学部教授)及び鹿庭正昭氏(日本医薬情報センター)を、協力研究員として、中島晴信氏(元大阪府立公衆衛生研究所)及び中森俊輔氏(北里大学薬学部特任助教)を昨年度に引き続き受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。神野透人第一室長、香川(田中)聡子主任研究官及び田原麻衣子研究助手は、平成26年7月、第13回国際室内環境学会(中国・香港)に参加し、研究成果の発表を行った。内野正主任研究官は、第9回国際動物実験代替法会議(平成26年8月、チェコ・プラハ)に参加し、研究成果の発表を行った。伊佐間和郎第四室長は、第50回欧州毒性学会大会(平成26年9月、英国・エディンバラ)に参加し、研究成果を発表した。小林憲弘第三室長は、国際がん研究機関(IARC)におけるモノグラフ(発がん性評価文書)作成のための会合(平成26年9月30日～10月7日、フランス・リヨン)に専門家として参加し、カーボンナノチューブを含む幾つかのナノマテリアルと繊維状物質の発がん性の評価文書を作成した。また、OECD第14回工業用ナノ材料作業部会会議(平成27年2月、フランス・パリ)に出席した。秋山卓美第二室長及び小林憲弘第三室長は、米国毒性学会第54年会(平成27年3月、米国・サンディエゴ)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) 家庭用ワックス等24製品について小形チャンバー法による放散試験を実施し、2-エチルヘキサノールやTXIBの放散を明らかにした。(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) 2-エチルヘキサノール, テキサノール及びTXIBについて一般居住環境(居間及び寝室)の汚染実態を明らかにした。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 3) 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, 防腐剤ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。(医薬品安全対策等推進費, 医薬安全局監視指導・麻薬対策課)

3. 水道関係

- 1) 検査方法告示における単一成分の標準原液について, 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ため, 現在供給可能な項目に該当する別表を対象とした個別別表の改正案と総則的事項に追加する案を示した。(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210機関, 水道事業者184機関, 公的研究機関54機関に対して, マンガン及び1,4-ジオキサンの2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し, 統計解析, 水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。(水道安全対策費食品等試験検査費, 厚生労働省健康局水道課)
- 3) 標準検査法が未設定の9農薬(カルタップ, グルホシネート, ダゾメット, ジチオカルバメート系農薬, メタム(カーバム), パラコート, ピラクロニル, フェリムゾン, 及びプロチオホス)の新規検査法について, 国立・地方衛生研究所, 水道事業者及び登録検査機関等, 合計24機関が参加するバリデーション試験を実施し, 各試験の結果について解析するとともに, 各分析の妥当性について評価した。(水道安全対策費食品等試験検査費, 厚生労働省健康局水道課)

4. 家庭用品関係

- 1) ポリウレタンを使用した繊維製品中の残留イソシアネート化合物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)
- 2) アゾ染料に由来する繊維・革製品中の特定芳香族アミン類分析における残存イソシアネートの影響を検討した。(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) ジベンゾ [a,h] アントラセン, ベンゾ [a] アントラセン及びベンゾ [a] ピレンに関する基準の改正に向けた予備検討を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 4) 冷感製品に含まれるイソチアゾリノン系以外の防腐剤等の実態調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 5) 冷感製品以外の製品に含まれるイソチアゾリノン系防腐剤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)
- 6) 重リン酸エステル系老化防止剤の細胞毒性試験を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 7) 噴霧型家庭用品中の化学物質に起因する健康被害事例を収集及び解析した。(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) 防水スプレーの安全性確保のための情報収集調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 9) フッ素樹脂, シリコン樹脂等を含む衣類用スプレー製品に関する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)
- 10) 薬事・食品衛生審議会化学物質安全対策部会, 同家庭用品安全対策調査会, 家庭用品安全確保マニュアル(防水スプレー等)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, 国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気関係

- 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究
 - (1) 室内空気汚染物質定常型放散源のスクリーニング手法開発に関する研究: アクリル系樹脂製品から放散するアクリル酸エステル類の残留モノマーについて, 超小形チャンバーを用いて定量的なスクリーニング法を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)
 - (2) トレーサビリティを確保した室内環境化学物質分析法の構築に関する研究: 5種のアルデヒド-DNPH誘導体について, *cis-trans*異性体比の経時変化をqNMRで測定した。また, HPLC/UVを用いて*cis-trans*異性体比に影響を与えるpH条件を検討した。(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
 - (1) 家庭用品から放散される揮発性有機化合物/準揮発性有機化合物の健康リスク評価モデルの確立に関する研究: 家庭用スプレー製品を対象として揮発成

分の定量的な評価を実施し、室内化学物質の発生源になり得ることを明らかにした。さらに、スプレー噴霧に関する曝露評価手法開発の一環として、曝露係数を取得し、簡便な濃度推定手法を構築した。(厚生労働科学研究費補助金)

- (2) 侵害刺激受容体TRPA1の感受性個体差に関する分子毒性学的研究：消毒副生成物ハロアセトアミド類によるTRPイオンチャネルの活性化を明らかにした。(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

- (1) 生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究：地方衛生研究所等5機関の協力の下、加熱脱離-GC/MSによる総揮発性有機化合物測定法の妥当性評価を実施し、良好な精度が得られることを明らかにした。(一般試験研究費)
- (2) 室内環境における準揮発性有機化合物の多経路曝露評価に関する研究：準揮発性有機化合物(可塑剤・難燃剤・殺虫剤等)94物質について、ガス状及び粒子状(>PM10; PM10-2.5及びPM2.5)の形態ごとに室内空気の汚染実態を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- (3) レジオネラ検査の標準化及び消毒等に係る公衆浴場等における衛生管理手法に関する研究：GC/MSによる水中ハロアセトアミド類の分析法を確立し、塩素消毒及びクロラミン消毒を行った浴槽水中にこれらの消毒副生成物が存在することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

- (1) 化粧品成分の分析法に関する調査：タンパク質が混在する成分であるカルミンについて、色素結合法を利用したタンパク測定試薬キット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、医薬安全局審査管理課)
- (2) 医薬部外品等の物性を考慮した成分規格の検討：加水分解コムギ末の分子量分布試験法(案)の改定を進め、既存成分の規格値(案)への適合性を検査するとともに欧米提案規格値について調査した。(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：各種界面活性剤原料及び市販シャンプー中の不純物1,4-ジオキサン残存量を定量し、原料成分の種類及び配合量との関連性を考察した。化粧品中の水銀についてICP発光分析装置を用いた簡易分析法を作成した。(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：皮膚感作性試験代替法について4施設におけるプレバリレーション試験を実施し、良好な技術移転性を確認した。また、株化細胞のビトリゲル薄膜への接着性に関する検討を行った。(医薬品作物、医療用素材等の開発(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) 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：還元剤であるアスコルビン酸が水酸化体の細胞毒性を減弱させることを示し、オルトキノンの細胞毒性への関与が強く示唆される結果を得た。医薬部外品の承認申請区分の改正、医薬部外品安全性評価ガイドライン(仮称)及び製造販売後調査ガイドラインについて新たに提言を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

3. 水道関係

1) 水質分析法に関する研究

水道水質基準項目のホルムアルデヒドの新規分析法(2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)による誘導体化を行った後にLC/MS/MSで測定する方法)について、水道水への添加回収試験による妥当性評価を行った。(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：家庭用品規制法における多環芳香族炭化水素(PAH)分析法を検討し、妨害となり得るPAHと規制対象PAHとが十分に分離し得るGC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：3種類のイソシアネート化合物(2,4-TDI, 2,6-TDI及び4,4'-MDI)を家庭用品規制法の採用案とする特定芳香族アミン類(PAAs)分析法に従い処理した結果、イソシアネート化合物が対象家庭用品中に多量に存在しても、試験操作により特定PAAsが規制値を超える濃度で生成する可能性は極めて低いことを明らかにした。(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：防水効果をうたっていないエアゾール式スプレー製品について噴霧粒子径を調査した結果、粒子存在割合では13製品中12製品が、付着率では7製品が業界の自主基準値を満たしていないことを明らかにした。ハンドポンプ式スプレー製品についても、一定割合以上以上の微粒子が噴霧される

製品が流通することを明らかにした。亜リン酸エステル類7化合物及びリン酸エステル類6化合物の細胞毒性をコロニー形成法により評価した。(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：防水スプレーによる健康被害事例35症例(28報告)について、症状、患者の特徴(喫煙の有無、年齢層)などの解析を行い、喫煙が防水スプレーによる肺障害の増悪因子であること、多くは使用方法に問題があることなどを明らかにした。海外の防水スプレーに関する業界向けガイダンスや健康影響評価書についても情報収集した。ポリ塩化ビニル製手袋中の亜リン酸エステル類のGC/MS定量法を開発し市販手袋23製品に適用した。17製品に亜リン酸トリフェニル、亜リン酸2-エチルヘキシルジフェニル、亜リン酸トリス(2-エチルヘキシル)のいずれかが検出され、接触皮膚炎の原因手袋と同レベルの含有量の製品もあった。(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：家庭用スプレー製品中のグリコール類、グリコールエーテル類等18種類の化合物のGC/MS分析法を開発し、実態調査した。ジエチレングリコール等8種類の化合物が比較的高濃度で含有されること、及び使用時の室内空気への放散量等を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

5. ナノマテリアル関係

- 1) 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：多層カーボンナノチューブ(MWCNT)のラット尾静脈内投与試験において、MWCNTによる炎症反応及び肉芽腫の形成は比較的速やかに回復するが、体内には長期にわたって残留することが示され、慢性毒性影響の評価が重要であることが分かった。(厚生労働本省試験研究所試験研究費)
- 2) 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：MWCNTを用いた妊娠マウス反復気管内投与試験を継続し、単回気管内投与と反復気管内投与の結果を比較するとともに、投与による肺の炎症性変化と胎児の奇形との関連性について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) 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：白金ナノ粒子懸濁液の細胞毒性機序を明らかにするため粒度分布及びイオン濃度を測定したが、細胞毒性を説明できる白金イオンの溶出は認められなかった。(厚生労働科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 穂 山 浩
前部長 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、食品の品質、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26年度にも継続して実施した。

人事面では、鍋師裕美研究員が平成26年4月1日付けで主任研究官に昇格した。また、平成26年4月1日付けで松田りえ子研究員が主任研究官として再任用された。また、昨年度に引き続き、松山大学天倉吉章教授を客員研究員として受け入れた。手島玲子部長は平成27年3月31日付けで定年退官した。永年の勤続及び功労が表彰され、さらに、名誉所員の称号が授与された。また、平成27年4月1日付けで客員研究員として受け入れられた。後任には、穂山浩食品添加物部長が平成27年4月1日付けで異動した。

海外出張としては、根本了室長は、第46回コーデックス残留農薬部会に出席するため、南京(中国)に出張した(平成26年5月5日～10日)。鍋師裕美主任研究官は、59th Annual Meeting of Health Physics Societyでの研究発表のため、ボルチモア(米国)に出張した(平成26年7月12日～19日)。堤智昭室長、片岡洋平主任研究官、植草義徳研究員は、34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2014)での研究発表のため、マドリード(スペイン)に出張した(平成26年9月1日～5日)。渡邊敬浩室長は、第36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27年2月22日～3月1日)。手島玲子前部長は第54回米国トキシコロジー学会での研究発表のため、サンディエゴ(米国)に出張した(平成27年3月21日～25日)。

なお、受賞関連では、鍋師裕美主任研究官が、第107回日本食品衛生学会学術講演会において奨励賞を受賞した。また、志田(齊藤)静夏主任研究官が、日本食品化学学会第20回学術大会において優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 食品中に残留する農薬等の公示試験法案を審議する残留農薬等公示分析法検討会において、1-ナフタレン酢酸試験法(農産物)等17試験法(17品目)の策定、

LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（畜水産物）の策定、LC/MS農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）の別表の改訂、試験法通知の第1章総則の改訂、不検出基準の場合の分析値の取扱い規定の策定等を行い、これらは公示された。

2. 第46回コーデックス残留農薬部会に出席した。また、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、日本のコメント案を作成した。
3. 平成26年10月21日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料4「平成25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。
4. 平成26年5月23日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成24年9・10月、平成25年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
5. 平成26年7月10日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成25年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成26年8月22日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成25年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
7. 平成26年11月26日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成26年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
8. 食安発1222第4号（平成26年12月22日）「清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について」の別添に示された分析法を開発した。
9. 食安発1222第7号（平成26年12月22日）「食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインについて」により示された食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインを策定した。
10. 食安基発0401第1号、食安監発0401第4号（平成27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。
11. 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会、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に協力し、また薬事・食品衛生審議会薬事分科会の生物由来技術部会、動物用医薬品等部会、動物医薬品残留問題調査会に協力した。他省庁関係では、消費者安全調査委員会食品・化学・医学等事故調査部会（消費者庁）、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）、ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会（環境省）、（独）医薬品医療機器総合機構における専門協議に専門家としての立場から参画・協力した。

12. JICA「食品衛生のための行政能力強化」コース（平成26年10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. GC/MSによる農薬等の一斉試験法（茶：有機溶媒抽出法）の改良試験法開発（食品等試験検査費）

農薬約170化合物を対象として、GC-MS/MSを用いた茶の一斉試験法を開発した。

2. LC-TOF-MS法の通知LC/MS一斉試験法Ⅰ（農産物：茶）への適用検討（食品等試験検査費）

約150農薬を用いて茶について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。

3. ニトロイミダゾール類試験法（告示試験法）の開発（食品等試験検査費）

既存のジメトリダゾール等告示試験法を改良し、イプロニダゾールを同時分析可能な試験法を開発した。

4. クロラムフェニコール試験法（告示試験法）の開発（食品等試験検査費）

規制対象の変更に伴い、既存のクロラムフェニコール告示試験法を改良法し、クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体も分析可能な試験法を開発した。

5. 農産物を対象とした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) 農薬フェンチオン等4品目の農産物中の試験法を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して開発した。

- 2) 通知試験法「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（40化合物×2グループ）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) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）の妥当性評価試験結果（22～24年度）を解析してまとめ、当該試験法通知の別表（適用対象167化合物）の通知案を作成し通知された。

6. 畜水産物を対象とした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) 動物用医薬品プロチゾラム等5品目の畜水産物中の

試験法を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して開発した。

- 2) 農薬エチプロロール等6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）の開発検討を昨年度に引き続き愛知県衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）〔愛知県法〕の妥当性評価試験（30化合物）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。
- 5) 開発したHPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ（畜水産物）の改良試験法の妥当性評価試験（40化合物）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) 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）〔愛知県法〕の妥当性評価試験結果（24及び25年度）を解析してまとめ、新規一斉試験法『LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（畜水産物）』として通知案及び別表案（適用対象50化合物）を作成し通知された。

7. 試験法通知等の英訳（食品等試験検査費）

アルジカルブ等試験法（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。

8. 食品に含有される天然ホルモンに関する調査研究（食品等試験検査費）

食品・添加物等の規格基準の食品一般の成分規格8の規定に係る物質であるエストラジオール及びテストステロン、並びにこれらの関連化合物について、畜産食品中の実態調査に使用するための高感度分析法を開発した。

9. 食品中の殺鼠剤（テトラメチレンジスルホテトラミン）の迅速検出法の開発（有害化学物質監視対策事業）

加工食品を含む食品中の高濃度のテトラメチレンジスルホテトラミンの迅速検出法を開発した。

10. 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

マトリックス添加標準溶液中の検討対象農薬等を絶対検量線法及び安定同位体を用いた内標準法で定量し、得られた結果を比較・考察することで、当該内標準法により測定の際の試料マトリックスの影響を正確に補正可能な条件等を推察した。

- 2) LC-TOF-MSを用いた残留農薬等一斉分析法の検討
農薬約150化合物を用いて大豆及び玄米について1日2併行、5日間の妥当性評価試験を行い、LC-TOF-MS法の残留農薬一斉分析（穀類・豆類）への適用性について検討を行った。また、動物用医薬品を対象に、LC-TOF-MS測定条件及び定量解析条件を最適化した。

11. 食品中の放射性物質実態調査研究（食品等試験検査費）

放射性セシウム濃度が高い食品試料を中心に、放射性ストロンチウム、プルトニウム、ウランの濃度実態を調査した。放射性ストロンチウムについては105試料の分析を行い濃度実態を明らかにすると共に、放射性セシウムとの濃度比を求め基準値設定の妥当性について検証した。プルトニウムについては10試料を分析したが、全て不検出であった。基準値策定時に考慮されなかったウランについては、85試料の分析を行い、福島第一原子力発電所事故の影響によりウラン濃度が変化していないことを確認した。

12. 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) 平成25年度と26年度に作製した15地域のトータルダイエット（TD）試料（420試料）を分析し、該当地域における放射性セシウム等の年間預託実効線量を推定した。福島県及びその近県の線量がやや高い傾向が認められたが、現行基準値の設定根拠となった年間1 mSvの1%以下であった。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったTD試料について、放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した。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不検出であった。
- 3) 年度内に2回、全国15地域のTD試料（420試料）を作製した。

13. 食品中の製造副生成物に関する実態調査（食品等試験検査費）

昨年度に開発された分析法を用い、加工食品に含まれるアクリルアミド、多環芳香族炭化水素類（PAHs）の濃度実態を明らかにした。アクリルアミドについては100製品を調査した結果、EUの指標値を超えるものが数製品認められた。PAHsについては50製品を調査した結果、EUの基準値を超えるものが1製品あった。

14. 環境汚染物質検査（食品等試験検査費）

EUへの輸出品目とされている二枚貝及び養殖魚（計

16試料)を対象にダイオキシン類濃度の実態調査を実施した。ダイオキシン類濃度は過去に実施された実態調査結果の範囲内に収まっていた。また、EUで定められているダイオキシン類の基準値を超過した試料はなかった。

15. 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都県を産地とする流通段階の一般食品 (計1516試料) 及び国産の乳児用食品 (100試料) を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) 各自治体の実施し、厚生労働省に報告した食品中の放射性セシウム濃度データ79067件の集計を行い、検出率、基準値超過率の高い食品種を明らかにした。
- 3) 津波被災地域及び非津波被災地域に相当する計5つの県から買い上げた500食品の重金属等による汚染実態、及び80食品のPCBsによる汚染実態を明らかにした。
- 4) 牛肉、ブルーベリー、ナツハゼ、シイタケ、タラノメ、コシアブラ、ワラビ、ゼンマイを用いて調理加工前後の食品中の放射性セシウム量の変化を評価した。

16. 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、無機ヒ素、PCBsの一日摂取量を推定した。
- 2) TD試料の分析を通じ、臭素系難燃剤 (ヘキサブROMシクロドデカン) 並びに塩素系難燃剤 (デクロランプラス) の摂取量を推定した。また、多環芳香族炭化水素類 (PAHs) 濃度に対する食品製造方法の影響を検討した。
- 3) TD試料に適用可能な無機ヒ素分析法を開発し、その妥当性を確認した。また実際にTD試料を分析することで得られた分析結果に基づき無機ヒ素摂取量を推定した。
- 4) 幼児の平均的食事を模したTD試料を作成し、その分析を通じて幼児における各種有害物質の摂取量を推定した。さらに幼児平均摂取量と全年齢層平均摂取量とを比較し、幼児における体重当たりの有害物質摂取量は、全年齢総平均に比べ概ね高くなることを明らかにした。
- 5) 全国7地区8機関で調製したTD試料 (計60試料) を分析し、国民平均のダイオキシン類摂取量を推定した。平均の摂取量は耐用摂取量の17%程度であった。

- 6) 魚介類、健康食品、調製粉乳 (計66試料) を分析し、それらのダイオキシン濃度を明らかにした。モンテカルロ法により6年齢区分の集団について魚介類からのダイオキシン類摂取量を推定した。
- 7) アリル炭化水素レセプター (AhR) と相互作用のあった化学物質を複数のバイオアッセイにより評価し、アッセイにより得られる結果の差について検討した。
- 8) 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や食品安全に関わる各国のリスク評価機関等の情報を検索して数値を抽出し、MOEの大きさと分類した化合物のリストを作成した。

17. ミネラルウォーターのシアン化合物および臭素酸濃度の実態調査 (食品等試験検査費)

市場流通するミネラルウォーター (110製品) を買い上げ、新たに成分規格項目に設定されたシアン化合物および臭素酸濃度の実態を調査した。

18. 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 (502点) を買い上げ、鉛、カドミウム、ヒ素を含む15元素濃度の実態を調査した。

19. 食品に含まれるフランを対象とした定量分析法の開発 (食品等試験検査費)

食品に含まれる製造副生成物であるフランを対象とした分析法を開発し、フラン含有の蓋然性が高い10食品種への適用性を検証した。

20. アマニのシアン化合物濃度の実態調査 (食品等試験検査費)

亜麻の種子であるアマニに含まれる遊離シアン及びシアン配糖体を主とするシアン化合物濃度の実態を調査した。

21. 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21年、平成22年および23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: 11728283件) をデータとして集計、解析した。

22. 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 (文部省科学研究費補助金)

コムギグルテンの塩酸、水酸化ナトリウム、酵素を用

いる経時的分解物について分子量とアミノ酸組成変化の両面から物性の変化を解析した。また、(旧)茶のしずく石けんに含有されていた酸加水分解コムギに特異的なエピトープに対するマウス単クローン抗体を用いて、酸加水分解グルテンを特異的に測定できる系を検討した。

23. 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, 医薬品等規制調和・評価研究事業)

医薬部外品であるコムギ加水分解末の規格について、感作性の低い低分子量画分を特化できる試験法の医薬部外品原料規格への導入を提案した。また、ICCR8 (2014年度) のアレルギーワーキンググループの電話会議に引き続き参加し、ICCR9 (2015年度) での中間報告書の作成に関与した。

24. 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、遺伝子組換え乳酸菌をとりあげ、非組換え体とのプロテオーム解析による比較を行うとともに、他のオミクス解析結果ともあわせて総合的な解析を行った。また、オミクス解析を新開発食品の安全性評価に応用する場合の提言として、作用機作の解明に重要であることを示した。

食品添加物部

部長事務取扱 奥田晴宏
前部長 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研究を行っている。

食品添加物の指定要請及び使用基準の改正などに必要な要請資料に関して、要請者からの事前相談に応じることを目的とした食品添加物指定等相談センター (FADCC) を平成26年6月に設立し、1か月間の準備期間をおいた後、7月から相談業務を開始した。

器具・容器包装関連では、平成25年12月25日に省令改正された乳及び乳製品の成分規格等に関する試験法の作成に貢献した。また、安全性確保のための新しい規制の

あり方、並びに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6月1日付けで食品添加物指定等相談センターの特任研究員 (非常勤職員) として、西島基弘博士, 安原加壽雄博士, 渡辺英俊博士, 長野健一博士の4名が採用された。また、平成26年8月1日付けで、西崎雄三博士が職員として採用された。平成26年10月31日付けで非常勤職員河崎裕美氏が、平成27年3月31日付けで短時間非常勤職員福島都紫子氏が退職した。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。さらに、平成23年より当部の部長を務めた穂山浩前部長は平成27年4月1日付けで食品部長として異動した。

海外出張としては、穂山浩前部長は第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・ボカラトンに出張した (平成26年9月7日～12日)。また第47回コーデックス食品添加物部会に出席のため中国・西安 (平成27年3月19日～28日) に出張した。大槻崇主任研究官は第12回食品科学における磁気共鳴の応用に関する国際会議 (FOODMR2014) で研究成果を発表するため、イタリア・チェゼーナに出張した (平成26年5月20日～24日)。また、第3回産業への核磁気共鳴の実践的な応用に関する会議 (PANIC) で研究成果を発表するため、米国・サンディエゴに出張した (平成27年2月8日～14日)。六鹿元雄第三室長及び阿部裕主任研究官は食品接触製品に関する国際ミーティング2014での講演のため、米国・シルバースプリングに出張した (平成26年5月11日～16日)。河村葉子主任研究官はFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第79回会議に出席のためスイス・ジュネーブに出張した (平成26年6月16日～28日)。

業務成績

- (1) 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) について、食品安全委員会における審議資料とするため、その内容を精査した (食品等試験検査費)。
- (2) 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)。
- (3) 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結果及び酵素製品における微生物限度試験の適合性に関する検討結果について考察し、さらに検討すべき課題を確認した (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調査研究として、過酢酸製剤, 塩化コリン, ヨウ化カリウム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、食品中のビオチン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、小児(1~6歳)の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による着色料、甘味料等の一日摂取量調査を実施した。(食品等試験検査費).
- (7) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、米国食品化学物質規格集・一般試験法、JECFA食品添加物規格総合概論・第4巻等と食品添加物公定書・一般試験法の対比表の作成及び定量核磁気共鳴スペクトル測定法の一般試験法への取扱いに関する検討等を行った(食品等試験検査費).
- (8) 塩素殺菌処理された食品中の塩素酸及び亜塩素酸の残存調査として、食品中の亜塩素酸及び塩素酸分析法を開発した(食品等試験検査費).
- (9) 食品中の過酢酸製剤配合成分残留実態調査として、オクタン酸及び1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸の輸入食品中の残留実態調査等を実施した(食品等試験検査費).
- (10) 既存添加物の流通実態等の情報より、第4次消除品目となり得る既存添加物をリストアップした基礎資料を作成した(食品等試験検査費).
- (11) 既存添加物の基原生物の学名・標準和名を調査し、今後の規格設定のための根拠資料とするライブラリを構築した(食品等試験検査費).
- (12) 既存添加物4品目につき、化学的安全性確保に関する研究を行った(食品等試験検査費).
- (13) 器具・容器包装の規格試験のうち、溶出試験における試験溶液の調製法について、規格試験としての適用性を検証した(食品等試験検査費).
- (14) 合成樹脂製器具・容器包装用の添加剤約100種について、飲料または食品擬似溶媒を対象としたGC/MS/MSによる一斉分析法を開発した(食品等試験検査費).
- (15) 合成樹脂製品の製造に使用される重合助剤のうち金属系触媒を対象として、残存量及び溶出量の調査を行った(食品等試験検査費).
- (16) 食品添加物の指定要請及び使用基準の改正などに必要な要請資料に関して、要請者からの事前相談に応じることを目的とした食品添加物指定等相談センターを設立し、相談業務を行った(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) 香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究
国際的に使用されている香料化合物の摂取量推定法の比較検討を行った。MSDI法とSPET法を併用する

ことが、過小評価の少ない摂取量推定が可能になると考えられた(食品健康影響評価技術検査委託費)。

- (2) 食品添加物の新規抗原感作性評価手法の開発に関する研究
ヒト単球系細胞株から樹状細胞への分化条件を確立し、主要なI型アレルギーを用いて抗原提示能の影響について検討し、主要アレルギーを用いた抗原刺激のみ抗原提示能が増加した(文部科学研究費補助金)。
- (3) 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
過酸化ベンゾイルを添加した小麦粉菓子類の調理過程で生成する副生成物の種類と残存量を明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。
- (4) 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(5-Benzyl-3,6-dioxo-2-piperazineacetic acid)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)。
- (5) 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)を添加物の確認試験に利用するためには、ATR法での測定条件と標準IRの確立が必要であると結論した(厚生労働科学研究費補助金)。
- (6) 食品添加物中の鉛分析法に関する研究
2価の陽イオンを含む無機塩類食品添加物中の鉛分析には、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等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)。
- (7) 核磁気共鳴(NMR)技術を利用した食品中の化学物質分析法の確立に関する研究
qNMRを用いた信頼性の高い食品中の化学物質分析法を確立するため、甘味料を中心にNMRスペクトル情報を収集するとともに、加工食品中のサッカリンナトリウム分析における本法の性能を評価した(文部科学研究費補助金)。
- (8) 既存添加物の安全性確保のための規格基準設定に関する研究
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すると共に裏付け試験を実施した。各種既存添加物の含有成分解析と成分規格試験法の検討を行った。酵素の基原の解析法を検討した。酸化防止剤に含まれる活性成分の種類と各種試験法における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)。

- (9) 食品添加物等の各種理化学情報検索システム構築に関する研究

食品添加物の理化学情報を検索するシステムを検討した。また、約230品目の情報をデータベース化しweb上に公開した（(公)日本食品化学研究振興財団研究助成金）。

2. 器具・容器包装等に関する研究

- (1) ポリスチレン製器具・容器包装における揮発性物質試験の性能評価

ポリスチレン製器具・容器包装の揮発性物質試験について、21機関で試験室間共同試験を実施し、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) ナイロン製器具・容器包装におけるカプロラクタム試験の性能評価

ナイロン製器具・容器包装のカプロラクタム試験について、20機関で試験室間共同試験を実施し、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) 植物油総溶出物量試験法の改良

植物油総溶出物量試験法のうち、試料に残留する植物油の抽出法について検討した。さらに確立した改良法と欧州標準規格法の試験結果を比較した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (4) アンチモンおよびゲルマニウム溶出試験におけるICP-OESを用いた代替試験法の開発

PET製器具・容器包装のアンチモンおよびゲルマニウム試験におけるICP-OESを用いた代替試験法の開発を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- (5) DART-OT/MSおよびqNMRを用いた迅速かつ簡易な可塑剤分析法の検討

DART-OT/MSを用いたPVC製玩具中の可塑剤分析法を開発し、市販製品約500検体中の可塑剤使用実態を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。

(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発展させた。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, マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査, 貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究, 製造基準（殺菌温度及び殺菌時間）に関する調査, 牛の内臓等の規格基準設定に係る試験検査, 生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法, 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, 松田りえ子博士が平成26年4月1日付で再任用主任研究官として食品部に異動した。非常勤職員として吉岡宏美氏, 村田龍氏, 三元昌美氏, 山本詩織氏, 橋理人氏の5名, 短時間非常勤職員として榊田和彌氏, 小根澤遙氏の2名を採用した。客員研究員として山本茂貴博士, 天野富美夫博士, 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8名, 実習生8名を受け入れた。

海外出張では, 五十君静信部長は, 2014.5.11-16にイタリア・ローマで開催された低水分活性食品の微生物学的危害の区分に関する国際連合食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) の合同作業部会に招聘されそのリスク評価に加わり, 2014.7.8-13に米国・ボストンで開催された, 感染症ワールドサミット2014に参加しポスター発表と遺伝子組換えワクチン開発に関する情報交換を行い, 2014.9.6-12に米国・ボカロートンで開催された第128回国際分析化学学会に参加し, ポスター発表と試験法に関する情報交換を行い, 2014.11.24-30にスウェーデン・ウプサラで開催された第28回食品の科学と技術ヨーロッパ連盟年次総会に参加しポスター発表を行い, 2015.1.25-2.1に米国・ニューオーリンズで開催された第49回IJNR有毒微生物専門部会に出席した。朝倉室長は, 2014.8.25-28に韓国・光州市において開催された韓国食品科学技術学会2014年次集會に招聘され, 食肉の衛生管理に関する講演を行った。岡田室長は, 2014.8.16-18にベトナム・ビエンホア市で開催された第2回アジア食品安全会議に参加しポスター発表を行った。大城室長は, 2014.4.20-26にベトナム・ニャチャンで開催された第9回WESTPAC国際学術シンポジウムにて招待講演を, 2014.9.28-10.3にフィジー共和国・スバにてシガテラ多発

食品衛生管理部

部長 五十君 静 信

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26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,

地域における現地調査及びフィジー共和国関係機関との研究打合せを、2014.11.12-15にシンガポールで開催されたシガテラ食中毒原因毒素の分析に関するワークショップにて招待講演を行った。鈴木主任研究官は、2014.8.15-17にベトナム・ビエンホアで開催された第2回アジア食品安全会議に、2014.11.11-12にマレーシア・クアラルンプールで開催されたアジア実験動物科学学会2014に、2014.11.28-30にシンガポールで開催されたアジア獣医師会学会2014に参加し、ポスター発表を行った。

業務成績

食品等の調査として、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化では全国から収集したノロウイルス276株、サポウイルス6株、A型肝炎ウイルス17株のシーケ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。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では、乳製品を中心に市販食品の79検体につき、一般生菌数をISO法と国内の従来法について比較・検討した。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30菌株のPFGEのデータの登録を行った。ボツリヌス食中毒疑い1事例の食品のボツリヌス菌及び毒素検査を行った。マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査では、4施設への立ち入り検査を行った。貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究、製造基準(殺菌温度及び殺菌時間)に関する調査、牛の内臓等の規格基準設定に係る試験検査、生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法に関する試験検査を行った。

研究業績

平成26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. 各国におけるリステリア症発生状況および*Listeria monocytogenes* 菌株の分子疫学的解析に関する研究では、研究室保有及び外部から分与された食品及び患者由来株のPFGE解析を継続し、散発例の原因食品推定を行い、研究を終了した。2. *Campylobacter jejuni*の肝臓移行を支えるゲノム特性の解明では、野外飼育鶏を生体モデルとして、肝臓へのカンピロバクター移行に関する検討を行い、少ない菌数ながらも腸管外移行することを確認した。3. 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大腸菌をモデル生物として、浸透圧ストレスに対する抵抗性発現と鉄イオン動態が関連性を示すとの知見を得た。4. 鶏腸管におけるカンピロバクター感染動態のゆらぎに関する研究では、鶏の発育期に伴う盲腸内細菌叢変動は主に環境要因によるとの知見を得た。カンピロバクター定着に

伴う鶏盲腸菌叢の変動を明らかにした。5. *Arcobacter butzleri*および*Campylobacter jejuni*の間で顕れる微生物間クロストークに関する研究では、*Arcobacter butzleri*におけるバイオフィーム形成関連遺伝子群の探索を行い、複数の候補遺伝子を同定した。6. 食中毒細菌の比較ゲノム解析では、ボツリヌス菌や*Listeria monocytogenes*をはじめとする食中毒関連病原細菌を対象に、ゲノム解析を行った。7. 生体内および環境ストレス条件下における*Listeria monocytogenes*シグマ因子の機能解析では、リステリアシグマ因子の*in vitro*におけるストレス抵抗性に関する役割を解析した。8. 食品中の微生物試験法の開発及びその実効性・妥当性評価に関する研究では、食品における微生物試験法のメソッドバリデーションの手法を検討し、統一した方向性を持ち、科学的根拠のある信頼性の高い標準試験法の作成を行い、それぞれ原案の作成を行った。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
1. 食品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βラクタマーゼ産生菌の遺伝子レベルの検討を行い、ヒトでの耐性獲得に食品がどの程度寄与しているのか検討し、研究を終了した。
 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などの制御に関する研究では、農場におけるカンピロバクター伝播様式を検討し、汚染源となった鶏舎を推定した。また、輸入冷凍鶏肉におけるカンピロバクター汚染実態と生存性に関する検討を行い、チルド鶏肉での成績に比べ、有意に低い汚染率を示すことを明らかにし、研究を終了した。
 3. 非動物性の加工食品などにおける病原微生物の汚染実態に関する研究では、浅漬け製造工程における衛生規範改正版の有効性をメタゲノム解析を通じて検討した。
 4. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の感染防御機構に関する研究を行った。
 5. 畜産食品の安全性確保に関する研究では、海外における食肉の生食に関する法的規制及び衛生管理手法についての情報収集を行うと共に、放射線照射などの有害微生物除去方法の検討と品質変化に関する検討を行った。
- (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利用し、ヒト上皮細胞モデル実験系を用いその取り込みのメカニズムについて検討し、研究を終了した。
 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た。

- (4) マリントキシンによる食中毒に関する研究として、
1. フグなどの安全性確保に関する総括的研究では、沖縄産フグの毒成分分析を実施した。また、各自治体で実施した毒性分析データの収集解析を行い、研究を終了した。
 2. マウス・バイオアッセイの原理解明、および動物福祉に配慮したその改良では、下痢性貝毒成分の比毒性について検討した。
 3. シガテラ毒の分析法開発に関する研究では、LC-MS/MS法によるシガトキシン類の分析法を検討した。
 4. シガテラ毒の毒性に関する研究では、シガトキシン1Bおよび3Cの経口および腹腔内投与による毒性について検討した。
 5. 未解明魚類食中毒の原因物質探索では、横紋筋融解症の原因魚種の同定を行った。また食中毒の原因食品の残品について試料確保を行った。
 6. 魚貝毒のマウス・バイオアッセイに関する研究では、フグ毒に対するマウスの系統差について検討した。
- (5) 食品媒介性ウイルスに関する研究として、
1. 食品中のウイルスの高感度迅速検査法およびマネージメント手法の標準化に関する研究では、食品ウイルス検査に必要な標準物質の準備を進めた。ノロウイルスの検査に必要な標準DNAの配布体制の確立に向け、関係機関との調整を行い、研究を終了した。
 2. 食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究では、ウイルス遺伝子の定量値の変動要因として標準DNAが大きく関与していることが示された。汚染防止対策として、UNG処理が有用であった。下水からA型肝炎ウイルスを検出し、二枚貝への汚染リスクの可能性を示した。
 3. 感染性推定遺伝子検査法の改良と生存性試験、汚染実態調査等への応用では、開発した開発感染性推定遺伝子検査法をウイルスの不活化手法の一つである高圧処理の評価に応用し、その有用性評価に利用できることを明らかにした。
 4. 広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の開発に関する研究では、全国で食中毒事例などから検出されたノロウイルス等のシーケンスデータを迅速に共有するためのBlast検索システムを構築した。それをを用いて迅速なデータ共有ができた。
- (6) 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海外の対策に関して情報収集を行い、国内の対応について考察を行い、方向性についてまとめ、研究を終了した。

衛生微生物部

部長 寺嶋 淳

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、寄生虫汚染による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。平成26年度は、食品からの腸管出血性大腸菌の多血清群に対応した検出法を策定した。真菌分野では、食品汚染真菌のリスク要因の解明および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、東日本大震災被災地の住居における真菌暴露によるアレルギー疾患について、呼吸器科医師等と継続的な共同調査研究を実施した。

人事面では、平成27年3月31日付けで山崎朗子研究員が退職し岩手大学農学部助教として転出した。

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、研究生2名、実習生7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。寺嶋淳部長は平成27年1月25日～29日まで、米国・ニューオリンズ市で開

催された第49回UJNR日米合同部会・有毒微生物専門部会に渡辺麻衣子第三室長とともに出席、発表した。工藤由起子第二室長は、平成26年8月31日～9月5日までフランス・ナント市で開催された24th International Committee on Food Microbiology and Hygiene Symposium, Food Micro 2014に出席し腸管出血性大腸菌の食品からの分離に効率的な酵素基質培地の検討について発表を行った。大西貴弘第四室長は、平成26年5月5日～11日までハンガリー・ブタペストで開催されたIAFP European Symposiumに出席し、クドア食中毒に関する研究発表を行った。吉成知也主任研究官は、平成26年5月19日～22日まで中国・北京市で開催された2014国際カビ毒会議に出席し日本で流通する食品におけるT-2トキシンの汚染について、口頭発表を行った。

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。

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

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

ヒト細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発を目的とし、日局エンドトキシン標準品を用いて、日局エンドトキシン試験法とMATの比較検討検証を行った。

2. 食中毒に関する調査研究

厚労省が依頼し、地方衛研で実施する食中毒菌汚染実態調査に用いる試験法を提示し、食中毒菌分離株のとりまとめおよび保存を行った。

3. 広域散発食中毒事件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

食中毒の発生に関連する可能性のある多数の病原細菌の網羅的な検出を行うために、応用可能な遺伝子検出法を精査した。

4. 平成26年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン、デオキシニバレノール、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（75検体）、デオキシニバレノー

ル（242検体）、ニバレノール（250検体）、およびオクラトキシンA（198検体）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。フモニシンとオクラトキシンについて、EUで設定されている基準を上回る検体は認められなかった。デオキシニバレノールについては例年よりも汚染濃度が高い傾向が認められた。

5. 平成26年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：乳中のアフラトキシンM1に係る汚染実態調査及び試験方法の検討

①市販牛乳（100検体）中に含まれるアフラトキシンM1の汚染実態調査を行った。Codex基準（0.5ppb）を上回る検体は認められなかった。

②公定法発出に伴う予備実験として、市販されているイムノアフィニティーカラム5種の性能評価を行った結果、いずれのカラムにおいても十分な回収率が得られた。

③スクリーニング法としての有用性を評価するために、イムノクロマト法を原理とした簡易測定キット3種の性能評価を行った。3種ともにスクリーニングに用いることが出来る性能を有していることが確認された。

6. 平成26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飲料の細菌検査法案を製造企業の試験室と検討し、一部の改善の必要性が明らかになった。

7. 平成26年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：馬の内臓の危害分析に関する試験等調査

馬の内臓肉でのサルモネラおよび腸管出血性大腸菌の汚染について調査を行った。

8. 平成26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有効に活用するため、適した培地の選択、分離法等の補足的な情報を作成した。これらをNESFDにアップロードした。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) 無菌試験の研究－細胞・組織加工品における無菌試験法の在り方について－（厚生労働科学研究費）

再生医療等の安全性の確保等に関する法律が施行されたことから、再生医療等製剤の出荷判定試験に適用する無菌試験法の在り方について、米国や欧州各国の

規制を検討し、無菌試験法に適用可能な微生物迅速検出法を検証した。

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

日局17で改正されるマイコプラズマ否定試験のNATバリデーションに用いる標準菌株として、マイコプラズマ8菌株（アコレプラズマを含む）を培養し、供給体制の整備を行った。

- (3) 微生物由来核酸の多項目検出に関する研究（一般試験研究費）

生物医薬品、特に細胞・組織加工製品に混入する危険性のある真菌の検出方法について検討した。真菌性髄膜炎の原因菌*Exserohilum rostratum*を実験モデルにDNA合成酵素の種類・プライマー配列・DNA回収方法の適正化を図った結果、目標の検出感度と精度を達成することに成功した。

- (4) 単球機能性遺伝子の発現制御に関する研究（文部科学省科学研究費）

エピジェネティック修飾のうち、DNA修飾に注目した。本研究ではDNAの脱メチル化との関係を指摘されているTET1遺伝子の活性を利用する方法について検討した。

- (5) iPS細胞等由来樹状細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

ヒト細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発を目的とし、正常ヒト血液中の単核球から樹状細胞を誘導する条件設定を行い、得られた成熟樹状細胞をエンドトキシンで刺激し、誘導されるTNF- α 、IL-6及びIL-1 β を測定して発熱性物質試験への適用を試みた。

- (6) オゾン過酸化水素混合ガスを用いたエンドトキシン等発熱物質不活化の研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

生体高分子やプラスチック製品に適用可能なエンドトキシン不活化法の開発を目的とし、乾熱処理（250℃、2時間）の代替法として、オゾン過酸化水素混合ガスを温度50℃で乾燥状態のエンドトキシンに暴露し、対数減少値3Log以上の不活化を確認した。

2. 食品微生物に関する研究

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

食品での腸管出血性大腸菌の多血清群に対応した検査法を地方自治体や検査機関など多機関とコラボレイティブスタディを実施し検討した。厚労省の通知法の策定に貢献した。

3. 食中毒細菌毒素に関する研究

- 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（厚生労働科学研究費）

26のウェルシュ菌遺伝子を対象としたPCRを行い、ウェルシュ菌のタイピングに有効であることを確認した。

4. 真菌に関する研究

- (1) 国内流通食品における*Fusarium*属菌の分布状況に関する研究（厚生労働科学研究費）

国内流通食品におけるカビ毒汚染リスクを評価する目的で、各種食品からの*Fusarium*属菌の分離・同定を試みている。今年度は、輸入および国産の小豆・大豆を用いて研究を行った。輸入小豆ではカビおよびカビ毒汚染が確認されず、国産小豆、特に北海道産小豆では高濃度のカビ毒と*Fusarium*属菌が検出された。また、分離菌株からは、複数種類のカビ毒の産生性が確認された。さらに、国産白小豆を1検体供試したところ、本検体からは最も高濃度のカビ毒が検出され、*Fusarium*属菌の検出頻度も最も高かったことが確認された。

- (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）

環境由来真菌アレルゲンの研究に使用することを目的として、公共の真菌アレルギーに関する複数のデータベースから情報をダウンロードし、真菌アレルギー遺伝子を網羅的に収録したデータベースを作成し、アレルゲン性の強弱等内容を精査した。その結果、真菌約40菌種から99個のアレルゲン遺伝子が過去の研究から報告されたことが明らかとなった。また、enolaseなど数種類の酵素が、複数の真菌種で共通してアレルゲンとして登録されていることが明らかとなった。

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

平成24年度・25年度の研究成果から、東日本大震災被災地におけるいくつかの住居形態のうち、応急仮設住宅の真菌汚染被害が特に大きいことが明らかとなった。住人の間で、真菌曝露によるアレルギー疾患の増加が懸念されている。そこで、呼吸器科医師と共同で、アレルギー性真菌汚染が進行する仮設住宅の居住者に対して、呼吸器アレルギー集団検診を実施した。341名の住人が受診し、そのうち約2割が真菌アレルギー性呼吸器疾患を発症していることが明らかとなった。統計解析の結果、受診者のアレルギー発症には、うつ等精神面の影響ではなく、室内の抗原に曝露された影響によるということが示唆された。

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

津波浸水世帯に居住する真菌性呼吸器疾患患者宅の真菌叢の調査の結果、通常国内の住宅から高頻度・高濃度に検出される*Cladosporium*属菌および*Penicillium*属菌と同等のレベルで、*Aspergillus*属菌が検出されることが明らかとなった。当該属にはアレルギー性があることが知られる*A. versicolor*および*A. glaucus*等が多く含まれていた。被災地医療機関と共同研究を行い、これらの高濃度検出菌種を中心に、血清学的検査および抗原曝露試験を行った。その結果、患者宅を汚染する菌種と患者血清に含まれる抗原特異的抗体は関連性があることが確認され、住宅を汚染する真菌が症状の原因となっていることが示された。

5. 真菌産生毒素に関する研究

- 乳幼児用食品におけるカビ毒汚染のリスク評価に関する研究（厚生労働省科学研究費）

国内で市販されている乳幼児用食品において、アフラトキシン類、フモニシン類、デオキシニバレノール、T-2トキシン及びゼアラレノンの分析法の開発を行った。さらに開発した分析法を用いて市販の乳幼児用食品90検体のカビ毒の汚染実態を調べ、フザリウム菌が生産するカビ毒が混入していることを明らかにした。

6. 寄生虫に関する研究

- (1) 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）

食中毒残品から分離されたクドアの遺伝的多型性をRAPD法を用いて解析した。その結果、RAPD法がクドアの由来を推定するうえで有用であることを明らかにした。

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

有症苦情事例残品中の微生物DNAを変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法を用いて網羅的に検出する方法を確立した。

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

食用シカ肉を用いてE型肝炎ウイルス、サルモネラ菌、腸管出血性大腸菌、リステリア菌、住肉胞子虫の一括核酸クロマトグラフィー法による検出法を検討し、各種病原体検出に用いるプローブ配列の選定を行い、検出を確認した。

- (4) 野生動物での水系感染症病原微生物の保有状況と水源汚染の疫学研究（文部科学省科学研究費）

各地方自治体、猟友会等に協力を依頼し、得られた

シカ糞便試料から18SrRNAの逆転写リアルタイムPCR法を用いて*Cryptosporidium*属原虫の検出、さらに種同定を行った。同様にシカ糞便サンプルを得た同地域の水試料からも*Cryptosporidium*属原虫の検出・同定を行った結果、シカ糞便、水試料どちらにも*Cryptosporidium*属原虫の18S rRNA遺伝子は確認されたが、種は一致しなかった。

7. 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（一般試験研究費）

転移因子の遺伝子発現機構を詳細に比較し、細菌に広く存在する転移因子ファミリーとの間に共通する領域があることを示した。この結果は、ひとつの転移因子に特殊な発現機構が存在するのではなく、種々の転移因子に普遍的に存在することを示唆している。

- (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（一般試験研究費）

新しく開発したDNA-タンパク質相互作用解析法を用いて、精製した細菌転写因子（ArtAタンパク質）がカエルのtRNA遺伝子のプロモーターに結合することを示した。この結果は、細菌の転移因子と真核生物のtRNA遺伝子に類似の転写機構が存在することを示唆している。

- (3) ゲノムの寄生性因子の転写装置の*in silico*解析（一般試験研究費）

真核生物のRNAポリメラーゼIIIの転写開始因子や細菌転写因子の二次構造をPSIPREDなどを使って予測し、構造上の類似性からタンパク質の近縁性を探索した。

8. 新興感染症に関する研究

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

プリオン蛋白質の生理機能解明を目的とし、マウスPrP欠損細胞株HpL2-3 (*prp*^{-/-}) にレトロウイルスベクターでヒツジPrP又はGPI欠損スプライス変異型PrP遺伝子を導入して持続的産生細胞株を樹立し、それらを比較してPrPSVの生理機能を調べた。

- (2) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究（厚生労働省科学研究費）

プリオン病の早期診断への利用を目的とし、リン酸化ヒトPrP（43残基pSer）を認識するモノクローナル抗体の特異性を調べ、イムノプロット法で単量体PrPを検出する条件を見だし、正常型PrPを異常型PrPより強く認識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。遺伝子医薬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、薬理部とは危険ドラッグに関する共同研究を行っている。

人事面では、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4名を研究生・実習生として指導した。

平成26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）、福原潔博士（昭和大学薬学部教授）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、栗原及び出水室長は、33rd European Peptide Symposium（平成26年9月、ブルガリア）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。

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) 側鎖架橋を導入した安定化ヘリカルペプチドの開発を行った。
- 2) 細胞内Hisタグタンパク質を選択的にラベル化できるプローブ分子の開発を行った。
- 3) 広い抗菌スペクトルを持つマガイニンの活性フラグメントの探索を行った。（委官民）
- 4) エストロゲン受容体のリガンドであるタモキシフェンに長鎖アルキル基を導入した化合物にタンパク質分解誘導作用があることを見出した。（文科科研費）

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) 新規危険ドラッグのQSARにより活性予測を行い、指定薬物の選定の根拠となるデータを提供した。（厚労科研費）
- 2) 長鎖アルキル基を有する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。（厚労科研費）
- 3) 構造類似性のみに基づいた新規予測法の研究を行った。（厚労科研費）
- 4) 有害化学物質とタンパク質との相互作用をシミュレーションすることで、有機スズの毒性の解明を行った。
- 5) CB1、CB2の3次元構造に基づいた新規リガンドの設計と合成を行った。（精神・神経疾患研究開発費）
- 6) CB1受容体とリガンドのドッキングスタディによる安定配座解析を行った。（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。芳香族炭化水素受容体を利用した新規プロテインノックダウン化合物の開発を行った。（創薬基盤推進研究事業）
- 2) 安定なヘリックス構造を形成できるペプチドを設計・合成し、核内受容体転写阻害剤としての応用を検討した。
- 3) ビタミンDレセプター（VDR）タンパクと共有結合するリガンドの設計と合成を行い、その生物活性の評

価を行った。

- 4) オリゴアルギニンをベースとした高い細胞膜透過性を有するペプチドの開発を行った。
- 5) プラスミドを効率的に細胞内へデリバリーできるペプチドの開発を行った。
- 6) エストロゲン受容体を標的としたアンタゴニストの開発を行った。(文科科研費)
- 7) 難治疾患であるALDの原因となる変異型ABCD1の局在を修正する小分子の探索を行うため、活性評価系の確立を行った。(文科科研費)

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17局での削除対象品目についての選別を行った。(厚労科研費)
- 2) 日局データベース記載内容の拡充, JANデータベースとの連携の強化を行った。

以上の研究は、加藤雅士、長久保貴哉、山崎徳和、山下博子、依岡桃子、今村光芳、沖津航陽、田中克哉、藤里卓磨の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果により日本ペプチド学会奨励賞(出水庸介第二室長)、第58回日本薬学会関東支部大会優秀発表賞(長久保貴哉研究生、沖津航陽実習生)、を受賞した。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

国際学会では、33rd European Peptide Symposium (2014.9)、国内学会では、ケミカルバイオロジー第9回年会 (2014.6)、第51回ペプチド討論会 (2014.10)、メディシナルケミストリーシンポジウム (2014.11)、日本薬学会第135回年会 (2015.3) 等で発表した。また論文及び総説・解説等は、*Bioorg. Med. Chem.*、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*、*J. Org. Chem.*、*Bioconjugate Chem.*、*Tetrahedron*、*有機合成化学協会誌* 等に発表した。

生 化 学 部

部 長 最 上 知 子

概 要

生化学部では、業務関連物質の生化学的試験研究とともに、新開発食品の検知法開発・安全性評価、食品等のアレルギー、放射線安全管理、生体の生化学的機能制御に関する研究を行っている。平成26年11月25日の組織改編により、代謝生化学部は生化学部と改称された。また、旧機能生化学部より所掌を引き継ぎ、第四室が移管創設された。

平成26年度は、以下の6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・自然毒のリスクに関する研究、(v)食物中アレルギー物質に関する研究、(vi)放射線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26年7月1日付けで第一室研究員として曾我慶介氏が採用された。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。安達玲子室長は第8回食物アレルギー検査法ワークショップ及びAPECシンポジウムにて日本における食物アレルギーの表示制度に関する講演(カナダ・バンクーバー、平成26年5月4日～9日)、カセサート大学72周年記念食物アレルギー国際セミナーにて日本における食物アレルギーの表示制度及び新しい分析法に関する講演(タイ・バンコク、平成26年11月5日～8日)を行った。酒井信夫主任研究員は欧州臨床免疫・アレルギー学会 食物アレルギー・アナフィラキシー会議にて洗顔石鹸中に含まれる酸加水分解コムギで感作された患者血清の交差反応性の評価(アイルランド・ダブリン、平成26年10月9日～11日)について研究成果を発表し、ポスター賞を受賞した。中村公亮主任研究員は第128回AOACインターナショナル年会で遺伝子組換えサケのトランスジェニック構造配列特異的なリアルタイムPCR検知法の開発に関する研究について成果を発表した(米国・フロリダ、平成26年9月7日～10日)。

なお、中村主任研究員は、日本食品化学学会第20回総会において、奨励賞ならびに論文賞を受賞した。

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ムギの定性検査(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、中国産遺伝子組換えパパイヤ検査法の開発と妥当性確認試験を実施した(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、GMトウモロコシに対する新規スクリーニング検査法の妥当性確認、安全性審査済の遺伝子組換えダイズMON87701系

統の定量試験法の妥当性確認、低不飽和脂肪酸・高オレイン酸及び除草剤グリホサート耐性ダイズMON87705系統の新規定性検知法の開発を行った（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. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成26年度放射線業務従事者23名（他一時立入者登録17名），取扱等業務従事者12名，1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者15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申請を行ったほか，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。

食品等試験検査（食品中の放射性物質の摂取量等調査）のため，トータルダイエットスタディ調査を食品部と行った（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）。

食品等試験検査（食品中の放射性物質等実態調査）のため，基準値の検証に関し放射性セシウム以外の核種分析を食品部と行った（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）。

4. その他

- 1) 保健医療科学院食品衛生管理コース（平成26年1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9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会に協力を行った。

研究業績

1. 免疫系細胞の機能に関する研究

- 1) 遺伝子組換え食品のアレルゲン性評価手法の整備に関する研究として，組換え植物のモデルとして組換えイネを取り上げ，安全性評価のためのプロテオーム解析を行い，二次元電気泳動並びにLC-MS/MSの有用性についてまとめを行った。また，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-

プ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) 「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，小麦加水分解物の安全性研究のため，酸，アルカリに加えて酵素処理小麦加水分解物について，感受性，惹起性を動物実験にて検証し，また交差反応性を培養細胞を用いて検討した。また，動物を用いる経皮感受性試験を標準化するために他の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) 「抗原性物質への免疫応答に対するナノマテリアル経皮曝露の影響に関する評価手法の開発研究」として，3種の酸化チタンナノマテリアルを検体とし，抗原タンパク質への免疫応答に及ぼす影響について，マウスを用いるin vivo評価系及び培養細胞を用いるin vitro評価系を確立した。またナノマテリアルのアジュバント活性について，培養細胞を用いるin vitro評価系を確立し，酸化チタンナノマテリアルがアジュバント活性を有することを示した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「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，新規糖鎖リガンドを創製した間葉系幹細胞を炎症性疾患モデル動物に移植し，疾患治癒効果を詳細に解析することで，糖鎖に賦与される生物学的意義の解明を試みた（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

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，インフラマソーム活性化におけるリソソームの関与を解析した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 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の肝型バリエーションについて，転写制御解析を行うとともに（政策創業総合研究事業），肝培養細胞ソースや培養基材の評価に応用した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) ロドデノールおよび類似物質によるメラノサイト選択的毒性発現に関して文献情報を収集するとともに，代表的な細胞の感受性を検討した（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)標的DNAのメチル化の頻度およびパターン解析による新規GM検知法確立. (c)CaNCED配列を標的としたヒヨコマメ内在性遺伝子検知法の開発. (d)遺伝子組換え混入検査対象の食品に含有する食品添加物のDNA検体精製効率に与える影響.

- 2) 遺伝子組換えコメに汎用されるイネ内在性遺伝子プロモーターのDNAメチル化パターンを解析するため、様々な栽培条件下のイネカルス培養よりDNAを抽出し、内在型と導入型プロモーターのメチル化パターンを解析した(科学研究費補助金(日本学術振興会)).
- 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・各国の規制状況を調査した。また、CRISPR-Cas系のCas9について人工胃液中での分解性を調べ、アレルゲン性をデータベース検索した。
- 4) 「LAMP法を用いた遺伝子組換え食品の簡易検査法の開発」として、GM食品検査の簡便化を目的にDNA精製操作を必要としないLAMP法を用いたGM食品検査法の基礎部分の開発を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会)).

4. 健康食品の安全性・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」において、きのこ毒の中毒被害低減に役立てるための新規遺伝子検査法開発に関する研究を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

5. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良」として、オレンジ及びイクラに関するアレルゲンの解析、さく河性サケ類と陸封性サケ類間でのアレルゲン含有量の比較検討、及び、現行のアレルゲンを含む食品の検査法の改良に関する研究を行った(消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。
- 2) 「食品摂取により発症する新規アレルギー/アレルギー様反応等に関する調査研究」として、健康食品中のタンパク以外の成分(イチヨウ葉・葉酸・キトサン・グルコサミン)に起因するアレルギー/アレルギー様反応等について、国内外の研究報告や疫学調査結果、海外における取組状況等に関する情報の収集・分析を行った(食品健康影響評価技術研究委託費, 内閣府食品安全委員会)。

6. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

平成23年3月の福島原子力発電所事故に起因する食品

中放射能基準値に対応した検査法の普及に努め、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い、流通食品のモニタリング事業等に参画した。(厚生労働科学研究費補助金)。また、食品中汚染物質となりうる放射性核種の分析法の検討を行った(一般試験研究費)。

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26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業務等を行った。

海外出張では、春日部長が、農業・食品安全に関する国際シンポジウム(韓国・ソウル、平成26年7月22日～24日)に参加し、講演を行うとともに海外の食中毒情報の収集を行い、またブラジル・イグアスフォールズ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26年10月10日～26日)に出席して食品微生物規格に関する講演ならびに情報収集を行った。青木主任研究員および太田非常勤職員が、第30回国際薬剤疫学会年次総会(台湾・台北市、平成26年10月23日～27日)に参加し、医薬品リスク管理システムに関する最新情報の収集、調査を行った。窪田室長が、2014年次国際食品保全学会学術集会(米国・インディアナポリス、平成26年8月3日～9日)に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。登田主任研究官が、英国・エジンバラで開催された第50回欧州トキシコロジー学会(平成26年9月7日～10日)に参加し、欧州における化学物質のリスク評価法等について情報収集を行い、また第9回コーデックス食品汚染物質部会(インド・ニューデリー、平成27年3月16日～20日)に出席した。森田室長が、国際化学物質安全性カード(ICSC)の原案検討会議(ドイツ・ボン、平成26年4月7日～11日)に出席した。また、米国・デラウェアで開催された遺伝毒性試験協会シンポジウム(平成26年5月7日～8日)に参加し、昨年度に開催された国際遺伝毒性試験ワークショップにおける肝臓小核試

験の議論について発表した。英国・ランカスターで開催された2014欧州環境変異原学会（平成26年7月6日～10日）に参加し、in silico毒性評価に関する情報収集と共に研究打合せを行った。英国・エジンバラで開催された第50回欧州トキシコロジー学会（平成26年9月7日～10日）に参加し、GHS分類に関する発表を行った。インド・コルカタで開催された第4回アジア環境変異原学会（平成26年12月10日～12日）に出席し、生殖細胞変異原の分類について発表した。

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、調査した情報を一般にも提供した。

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

約50物質のICSC英語原案を最終化するとともに、60物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。

2) 国際的的化学物質評価文書の翻訳

8件のEUリスク評価書（EDTA四ナトリウム、ブタ-2-イン-1,4-ジオール、4-tert-ブチル安息香酸、メタクリル酸メチル、(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)トリメチルアンモニウムクロライド、ヘキサクロロシクロペンタジエン、硫酸ビス(ヒドロキシアニモニウム)、リン酸トリス(2-クロロエチル)）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42冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は164タイトル（和雑誌：25、洋雑誌：139）、管理している単行本は14,059冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から54件の依頼を受け、外部へ301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業務

国立医薬品食品衛生研究所報告（平成26年、第132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528ページ）。国際的な医学雑誌からは、降圧剤使用と転倒傷害のリスク、妊娠中の抗菌薬使用と乳児肥厚性幽門狭窄症のリスク、抗不安薬/催眠薬の死亡リスク・認知症リスク、抗うつ薬使用と自傷行為のリスク、インクレチン関連薬と膵炎のリスク、抗凝固薬の出血リスク、digoxinの死亡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

主に欧州で医薬品の安全性検討事項がどのように特定され、検討され、いかなる安全性対策が行われたかをweb公開資料を元に調査した。リスク最小化策の評価に関する文献調査を行った（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：キャラメルリング喫食によるリステリアアウトブレイク、チアパウダー喫食によるサルモネラアウトブレイク等）、食品添加物データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について、情報の追加・更新を行った。また「エボラウイルス疾患（EVD）に関する食品関連情報」や「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」の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。欧州連合（EU）における非動物性食品（果物・野菜等）に関する微生物規格基準の実態と今後の動向を把握するため、欧州食品安全機関（EFSA: European Food Safety Authority）が2014年に発表した一連の報告書を中心に文献調査を行った。その結果、「サラダ用葉物野菜におけるサルモネラおよびノロウイルス」、「ベリー類におけるサルモネラおよびノロウイルス」、「トマトにおけるサルモネラおよびノロウイルス」、「メロン・スイカにおけるサルモネラ」、「鱗茎野菜・ニンジンにおけるサルモネラ、エルシニア、赤痢菌、およびノロウイルス」を対象とした報告書（5報）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報の新規データの入力および更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行った。食中毒関連のメディア情報を収集し、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) 豚の食肉の危害分析に関する調査

豚の食肉について、人の健康に影響を及ぼす危害要因（微生物や寄生虫等）に関する論文や食品に関する危害要因や食中毒事例について、有益と考えられる論文で有益と考えられるものを検索し、我が国における措置を今後検討するに資する論文の調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

7) 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RASFF（Rapid Alert System for Food and Feed「食品および飼料に関する早期警告システム」）の検索機能を利用し、2014年（2014年1月1日～12月15日）の全新規通知より、通知が対象とする食品がアジアの国・地域を原産国とし、汚染ハザードが病原性微生物または非病原性微生物であ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監視安全課）。

8) 国内侵入のおそれがある生物学的ハザードのリスクに関する研究

海外での食品への混入事例及び各国政府の食品安全担当機関による規制・消費者への注意喚起等を調査し、今後我が国で注意を向けるべき有毒な高等植物・キノコを特定した（厚生労働科学研究費補助金）。

9) 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引き続き検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

10) 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究の分担研究

摂取量推定の優先順位の高い化合物を同定するため、規制機関によるMOE評価情報を収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

11) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国における農薬等のモニタリング計画を対象に検査対象農薬、検出頻度及び違反頻度の多い産地/品目/農薬を調査するとともに、モニタリング結果がどのように考察され、次年度の計画に反映されているの

かを諸外国間で比較した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）。

12) 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と文献収集を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

13) 海外における食品の規格基準策定に係る食品摂取量調査及び暴露評価の手法に関する資料調査

国際機関や北米等における食品摂取量調査の方法や暴露評価へのデータの利用について，各国担当機関のホームページで公開された情報を中心に調査した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

14) 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究

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ともに，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。また，行政担当者向けに国際戦略対応に関する研修を開催した（厚生労働科学研究費補助金）。

15) 熱帯性魚類食中毒シガテラのリスク評価のための研究

シガテラ調査票を作成し，沖縄県での食中毒事例調査及び漁業組合や医療機関を対象にした症例調査を開始した（食品安全委員会食品健康影響評価技術研究委託費）。

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向上のために，家畜衛生ならびに公衆衛生実務者の意識調査を行った（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）に関する共同研究の基本的な試験方法を確立し結果をまとめると共に，標準的試験法として認知させるための必要事項を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

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

CGXデータベースにin vivo小核試験の知見，さらに新規OECDガイドラインによる改訂試験最高濃度に

基づくin vitro染色体異常試験の評価を追加した。これら更新データベースをもとに，in vivo小核試験の発がん性との感受性・特異性を評価し，さらに，in vitro-in vivo間の比較を行った（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（クロロメチルベンゼン，1,3-ジイソシアナトメチルベンゼン，*o*-ジクロロベンゼン，ジクロロメタン，N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジイルジアミン，2-プトキシエタノール，無水酢酸，モルホリン）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

19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・回避しようとするような知見を得ること，さらにその知見に基づいた安全な投薬法の開発や行政施策への反映は，今後ますます社会的な要請が大きくなっていくものと考えられる。当部では，医薬品の開発効率化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。

重症薬疹に関するゲノムバイオマーカー探索研究では，新たに京都府立医科大学との共同研究として感冒薬による眼障害を伴う重症薬疹発症に関連するHLA型を，

また台湾・チャンゲン記念病院等との共同研究としてフェニトイン誘因性重症薬疹発症と関連する薬物代謝酵素の遺伝子型を見いだすなど、共同研究の成果を挙げている。特に後者はJAMA誌に発表され注目を集めた。また重症薬疹の試料収集開始から3年遅れて開始した横紋筋融解症に関しても、関連する遺伝子型の同定に成功した。

また平成24年度より革新的医薬品等実用化促進事業に参加し、東北大学（ゲノム薬理学）及び名古屋市立大学（がん、個別化医療）と連携して、レギュラトリーサイエンス研究の推進と人材交流を進めており、それぞれの大学から児玉進博士及び桶本和男博士を迎えている。いずれの共同研究も学会発表や論文の執筆等に至るなど成果を挙げているが、平成26年度は本事業の目的の一つである関連ガイドライン案の作成を、それぞれの大学、PMDAと共同で行った。残り2年間で行政指針としての発出を目指している。

人事面では、平成26年7月1日付けで第三室・任期付き研究員として内田好海博士を東京医科歯科大学より、また同年10月1日付けで主任研究員として今任拓也博士を福岡大学医学部より迎えた。

海外出張は以下の通りである。斎藤嘉朗部長及び中村亮介室長は、薬物過敏症会議2014における発表および討論のため、スイスに出張した（平成26年4月）。また、中村亮介室長は、医薬品情報協会の会議での発表のため米国に出張した（平成26年5月）。佐井君江第一室長は、国際薬剤疫学会にて発表のため台湾に出張した（平成26年10月）。斎藤嘉朗部長、前川京子第二室長及び齊藤公亮主任研究員は、第19回薬物動態学会北米年会・第29回日本薬物動態学会の合同年会での発表のため、米国に出張した（平成26年10月）。斎藤嘉朗部長及び佐井君江第一室長は、2014米国薬学会での発表のため、米国に出張した（平成26年11月）。前川京子第二室長は、2014年日韓臨床薬理合同シンポジウムでの発表のため、韓国に出張した（平成26年11月）。中村亮介室長、齊藤公亮主任研究員は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬食品局安全対策課の北林アキ専門官と米国に出張した（平成27年1月）。斎藤嘉朗部長は、第15回薬物性肝障害会議へ出席のため米国に出張した（平成27年3月）。

業務成績

1. 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。

2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

研究用医療情報データを用いて、メトホルミンの乳酸アシドーシスに対する安全対策を事例として、行政措置前後における乳酸値検査回数や高齢者へのメトホルミン処方動向について解析し、行政措置の臨床現場における影響について評価した。

3. 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や研究方法の改善等を目的として、オーストラリアおよび米国における重症薬疹研究の研究体制および手法の調査を行った。原因薬との因果関係に、特に注意が払われ、その検討方法として、患者末梢血単核球を用いたサイトカイン産生能の測定が有用であるとされた。また薬物性肝障害について、28症例（累計181症例）の集積を行うと共にゲノム解析を行った。中間的な解析であるが、発症に関連するHLA型を3種見いだした。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗結核薬や非ステロイド性抗炎症薬等の報告を追加した。

研究業績

1. 医薬品の国内安全性情報の解析及び評価に関する研究

a) 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）

国際標準医薬品辞書の実装に向けたICH内外における活動状況及び国内の既存医薬品コードとの対応関係の調査を行った。また、現行の日米の副作用自発報告データベースを用い、重症薬疹を対象に各国の被疑薬の比較や国際的な安全性情報交換における課題を考察した。

b) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究（厚労科研費・医薬品等規制調和・評価研究事業）

厚労省・PMDAが進めている医療情報データベース（MID-NET）を用いた薬剤疫学解析のための研究である。共同研究施設である浜松医大の医療情報データベースを用いて、薬剤性高血糖の検出アルゴリズムを構築し、専門医の助言に基づき、精度向上のための改良法を検討した。

c) 医薬品開発における薬物相互作用ガイドラインの最終化と国際協調の方向性に関する研究（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。検討の上、薬物相互作用ガイドラインの最終案を厚労省への提出し、平成26年7月8日に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」として公表された。またQ&A案とパブリックコメント回答案の作成を行った。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。

- d) 東アジア地域での薬剤応答性における民族差に関する調査研究（厚労科研委託・地球規模保健課題推進研究事業）

東アジア地域における医薬品添付文書の記載の比較を、主として循環器および代謝疾患治療薬について行った。また、*ALDH2*, *HLA-B*51:01*分子等の薬物応答関連ゲノムバイオマーカー頻度の民族差に関し文献調査を実施した。

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) 市販後における重篤副作用（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹等）の発症要因解明と安全対策に関する研究（厚労科研委託・地球規模保健課題推進研究事業）

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横紋筋融解症、薬物性間質性肺疾患、重症薬疹の3種に関して、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、全国から副作用患者資試料（ゲノムDNA及び臨床情報）の集積を行った。これまでに横紋筋融解症では累計154症例（確定例144例）、薬物性間質性肺疾患では累計195症例（確定例78例）、重症薬疹では累計267症例（疑い例を含む確定例）に達した。重症薬疹に関し、*HLA-A*02:06*と*HLA-B*44:03*等が重症眼粘膜障害を伴う解熱鎮痛薬誘因性SJS/TENの発症と、また*CYP2C9*3*がフェニトイン誘因性SJS/TENと有意に関連を示すことを見出した。また3種の副作用以外に感染症との関連が示唆される副作用を文献調査すると共に、集積症例情報の解析から、特に重症薬疹において、その発症までの期間や重篤度と、感染症との関連を示唆する結果を得た。

- b) 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た。今年度は、乳がん、非アルコール性脂肪性肝炎、アルツハイマー病、拡張型心筋症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の同定を行った。さらに他のオミックス情報と併せた多層的オミックス解析および*in vitro*機能解析を行って、創薬標的候補を同定した。また多層的オミックス統合データベースを構築し、一部、データの公開を開始した。

- c) 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。

- d) 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）

血中低分子代謝物をバイオマーカーとして探索する際の試料採取・評価要件を明確化するため、今年度は健常日本人に関して、血液中の内在性代謝物の濃度に関する男女差、年齢差、及び白人及び黒人との人種差の影響を網羅的に検討し、男女差・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こと、血中代謝物レベルには、日本人と白人・黒人間で顕著な人種差が存在すること等を見いだした。3年間の成果を基に、評価要件として重要な項目及び内容を取りまとめた。さらに、その成果に基づく実践的な検討のため、薬物性肝障害の患者血液に関し、メタボローム解析を行い、交絡因子の影響を受けにくい発症関連代謝物を見いだした。

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

国際共同治験推進のための日本と東南アジア諸国間差の検討のため、東南アジア諸民族を含む国際共同治験データを用いた薬力学的な民族差に関する二次調査を開始すると共に、複数の薬物動態関連遺伝子の機能多型頻度に関する文献調査を実施した。

- f) 重症薬疹のゲノムマーカー探索と病態学的関連性検証に基づく発症予測診断系の開発（日本学術振興会・科研費）

主として発症患者数の多いラモトリギンに関し、SJS/TEN患者のゲノムDNAを累計で22例収集すると共に、発症と高い関連性を示すゲノムマーカー候補を網羅的に探索した。また患者背景因子を含めた薬剤疫

学的解析を開始した。

- g) 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）（厚労省・革新的医薬品等実用化促進事業）

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。今年度は、ボルテゾミブ・メルファラン・プレドニゾロン併用療法（MPB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見いだすと共に、BD療法との比較を行った。またガイドラインとして、「ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論」の一次案を作成した。

- 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、候補化合物の動態に関与するトランスポーター分子種を同定し、その分子の機能遺伝子多型調査を行った。ゲノムDNAに関する品質要件の検討を終了し、その結果の発表を行った。さらにオフターゲット効果評価系の確立のため、HLA-Bタンパク質の発現系構築を行った。またガイドラインとして、「医薬品の非臨床および第Ⅰ相臨床試験における遺伝子多型評価のための科学的情報」の一次案を作成した。

- i) 新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法構築（厚労科研費・創薬基盤推進研究事業）

非臨床段階での安全性評価を目的としたバイオマーカー探索の標準的評価法を確立する目的で、薬物性肝障害や腎障害の発生を予測可能なバイオマーカーの探索を、薬物性肝障害・腎障害モデル動物等を用いて行った。これら毒性発現の血中代謝物バイオマーカー候補を見いだすと同時に、その探索過程で見出される問題点を整理し、バイオマーカーを絞り込む際の有用な評価法を明らかにした。

- j) 抗体薬物複合体に関するゲノム薬理的解析（厚労科研費・がん対策推進総合研究事業）

抗体薬物複合体トラスツマブ・エムタンシンに関するゲノム薬理的解析を行うため、候補遺伝子および多型に関する調査を行い、対象とすべき多型を明らかにした。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- a) 逆方向多層的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（日本学術振興会・科研費）

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*評価系を用いて、手足症候群の臨床的発現頻度差を有する数種の分子標的抗がん剤を対象にメタボローム解析を行い、頻度差に関連してクラスとして変化する脂質分子種を見いだした。

- b) 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）

CYP2C9の遺伝子多型による基質依存性の活性低下の機序を、変異型タンパクの構造上の変化に基づき解明することを目的に、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。

- c) 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（日本学術振興会・科研費）

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、大腸菌を用いたオーファンP450組換え酵素の発現と精製を継続するとともに、オーファンP450の高発現が報告されているヒト乳がん組織における脂質パスウェイのメタボローム解析を行った。

- d) 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（日本学術振興会・科研費）

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ことを目的に、昨年度開発した評価手法を用いて、P450の発現に影響する抗IL-6受容体抗体と、異なるP450代謝を受ける高脂血症薬との薬物相互作用の有無を検討した。

- e) EXiLE法と質量分析法とを用いたアレルゲンエピトープの網羅的解析技術の開発（日本学術振興会・科研費）

ヒト化マスト細胞株RS-ATL8細胞の活性化能が異なる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ついて、表面プラズモン共鳴法によりOVAとの親和性を測定した。

- f) 新規培養細胞株を用いたインフュージョン反応惹起性の評価法開発（厚労科研費・創薬基盤推進研究事業）

牛肉等のアレルゲン上の糖鎖構造（ α -Gal）に対するIgEが、キメラ抗体医薬品上の α -Galと交差反応して発症するインフュージョン反応の予測系構築を目的と

して、まず牛肉アレルギー患者血清中IgEがセツキシマブ重鎖の α -Galと結合することを示すと共に、モデル抗原を用いて独自の試験法であるEXiLE法の条件検討を行い、IgEの結合性と架橋活性とは必ずしも一致しないことを示した。

g) 分子軌道法を用いた副作用機序の解析（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。

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) 分野4次世代ものづくり（文部科学省・HPCI戦略プログラム）

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。

5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

a) 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。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継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 西川 秋佳

試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連（麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等をも含む関連物質の安全性評価とGLPの審査業務）、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、および、4) 生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価（リスクアセスメント）と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関連する諸課題によって構成されている。

医薬品関連については、安全センターは平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構の審査担当各部門の事前審査等に、過去10年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLPの審査は、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで審査が進んでおり、医薬品のGLPで調査成績が向上していることと相俟って、医療機器GLPについて

も次第に普及が進んできた。平成26年11月25日の薬事法改正と期を一にして、GLP評価委員会は医薬品医療機器総合機構のGLP専門協議として生まれ変わった。食品・食品添加物の安全性評価については、本年度は香料（3-アセチル-2,5-ジメチルチオフェン）、既存添加物（ブドウ種子抽出物、ラック色素）および指定添加物（5'-ウリジル酸二ナトリウム、DL酒石酸、クエン酸第一鉄、クエン酸鉄、高度サラシ粉）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いて進行中である。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展開している。

人事と研究交流等の行事

平成27年5月末現在の当センターの構成は5部、19室と

なっており、センター長1、部長5、室長18、主任研究官17、研究員4（再任用を含む）、客員研究員16名を合わせると61名である。加えて、協力・流動研究員5、研究生・実習生24および技術・事務補助員43名の他、11名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢144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、一昨年度において変異遺伝部の1室減が回復した。また、平成27年4月より、総合評価研究室が安全性予測評価部となり、3室体制となった。しかし、毒性部動物管理室の省令室化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。

ILSI HESI事務局長のSyril Pettit氏が当センターを表敬訪問した（平成27年2月27日）。

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、センター長はフランス・パリで開催された経済協力開発機構（OECD）のナショナルコーディネータ会議に出席し、ガイドライン策定・改定の動向を視察した（4/8～4/11）。また、食品安全委員会の事務局職員とともに米国環境保護庁（EPA）を訪問し、農薬の安全性評価に関する最新動向について情報収集した。

毒 性 部

部 長 菅 野 純

概 要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は衛生材料、一般化学物質（毒物・劇物）、農薬、殺虫剤、家庭用品、容器包装等の生活関連化学物質、食品や食品添加物などに加え、実験動物の開発と飼育管理、これらに必要な各種の研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、並びに必要な毒性試験法開発研究、等であり、これらを下から支える毒性発現機構の解明と安全性予知技術の開発のための基盤研究を加えて、センター内はもとよ

り、所内関連部署及び厚生労働省との連携のもと、これらを遂行している。平成18年10月1日付けにて、毒性部第五室（所掌：先端生命科学技術を取り入れた分子毒性的試験及びこれの研究に関連すること）が室長1名とともに認められ、Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を確立しつつあり、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7月1日付けで、高橋祐次主任研究官が第三室長に昇任した。12月1日付けにて、小野竜一博士を主任研究官として迎え、第五室に加わった。4月1日付けで大久保佑亮研究員が主任研究官に昇任した。また、平成27年3月31日付けにて、協力研究員・中津則之博士が共同研究を終了し退所、梶川信夫動物飼育長（再任用短時間勤務職員）が任用を終了した。立原江利加研究補助員が7月31日付けにて退職した。

国外から、Tim Anderson博士（グローバル・ファイザー（Global Pfizer））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、EUナノソリューションズ運営委員会及び第7回国際ナノ毒性学会議（NanoTOX2014）（4月19日～28日、トルコ・アンタルヤ）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（6月11日～14日、フランス・パリ）への出席と研究成果の発表、第9回国際代替法学会（8月25日～30日、チェコ・プラハ）、第50回欧州毒性会議（EUROTOX2014）への出席及び発表（9月6日～11日）、OECD関連ナノマテリアルのカテゴリー評価に関するワークショップへの出席及び講演（9月16日～21日、米国・ワシントン、高橋祐次第三室長同行）、内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合へBureau（ビューロー）として出席（10月15日～18日、フランス・パリ）した。また、第54回米国毒性学会（3月20日～28日、米国・サンディエゴ）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、第12回国際幹細胞研究会議（6月17日～22日、カナダ・ヴァンクーバー）及び第54回米国毒性学会（3月21日～28日、米国・サンディエゴ）への出席と発表を行った。

北嶋 聡第五室長は、韓国毒性学会での国際シンポジウム（5月22日～24日、韓国・ソウル）において招聘講演を行った。

山本雅也主任研究官は、第28回OECD GLP作業部会（4月7日～8日、米国・ラスベガス）に出席した。また、OECD評価委員としてスイスGLP当局に対するGLP査察現地評価（11月17日～21日、スイス・ベルン、ライナハ）を行った。

大久保佑亮主任研究官は、ゴードンリサーチ会議（7月19～25日、米国・ルイストン）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、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パルプロ酸ナトリウム、クロフィブレートについて実施し、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・予測の試行を行った。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不定愁訴の分子実態の把握と情動認知行動影響を包含する新評価体系の確立－」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した。実験動物による吸入毒性試験において病理組織学的な病変を誘発する暴露濃度は、人のシックハウス症候群（SHS）の指針濃度をはるかに超える濃度であることから、そこから得た毒性情報を人へ外挿することの困難さが指摘されてきた。これに対し、先行研究では「厚生労働省シックハウス問題に関する検討会」が掲げる物質をその指針値レベルでマウスに反復吸入暴露（7日間）し、病理組織所見が得られない段階での遺伝子発現変動をPercellomeトキシコゲノミクス法により測定し、肺、肝において化学物質固有及び共通のプロファイルを網羅的に捕えた。加えて、海馬に対し化学構造の異なる3物質が共通して神経活動抑制を示唆する遺伝子発現変化を誘発したことから、これが人のSHSにおける「不定愁訴」の原因解明の手がかりとなる可能性が示された。そこで本研究では、反復暴露の

結果の検証とその判定根拠の一般化を目指し、①同一個体の海馬、肺、肝の遺伝子発現変動を解析し神経活動抑制の上流に位置する分子機序と肺・肝の関与の解明、②情動認知行動解析と海馬における神経科学的物証の収集による中枢に対する有害性の実証、及び遺伝子発現変動データの中枢影響に関する予見性の確認、を目的として検討している。この際、脳が高感受性期にある子どもの特性に配慮した遅発性影響も検討する。平成26年度はキシレン及び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、2時間単回吸入暴露を成熟期マウスに実施し、経時的にサンプリングしたマウス脳・肺・肝について遺伝子発現変動解析を網羅的に解析した結果、両物質ともに海馬において、神経活動の指標となるImmediate early gene (IEG) の発現の抑制が、暴露2時間直後の時点で指針値レベルの濃度から先行研究での反復暴露（7日間）での場合と同程度に観測され、海馬神経活動の抑制を示唆する所見が再確認された。この抑制は、その2時間後には回復していた。このIEGの抑制機序として、先行研究において、肺或いは肝からの二次的シグナルとして特定のサイトカインが海馬に働く可能性が高いことを報告しており、今後、検証を進める。また、SHSレベルでのキシレンの22時間/日×7日間反復暴露により成熟マウスに可逆性の学習記憶異常が誘発されることが示され、この事は、中枢に対する有害性を学習記憶異常として実証し、海馬での遺伝子発現変動データの予見性を確認し得たものと考ええる。

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（硫酸アンモニウム、硫酸マグネシウム、酢酸ビニル樹脂、β-カリオフィレン、2-メチルブチリクアジド）の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。（食品安全部基準審査課）。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

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* 腐食性試験の報告書を作成した。2化学物質（2-メルカプトエタノール、メタバナジン酸アンモニウム）の毒性情報を調査した（化学物質安全対策室）。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 内分泌関係

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露に於いて、受容体原性毒性のメカニ

ズムに基づくと理解される低用量影響が神経-内分泌-免疫系にまたがること、それを含めた作用の検出の為の「確定試験」として一生涯（発生、発達、成熟、老化）の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し、その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している。

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

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

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。内分泌かく乱化学物質検討会拡張試験スキームに則り、スクリーニング試験として子宮肥大試験、ハーシュバガー試験を先に実施した*in vitro*および*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、実施して来ており、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。また、厚生労働科学研究費補助金等による研究の成果として、実験動物における周産期暴露による遅発影響の同定が進んでいる。

2) 化学物質の安全性評価

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

3) 食品添加物の安全性評価に関する調査研究

食品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、4品目（5'-ウリジル酸二ナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、ラック色素、ブドウ種子抽出物）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、平成26年度はクロフィブレート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に着目した胎児発生過程の網羅的解析において、

昨年度は、無処置野生型マウス全胚の胎生6.25～9.75日(12時点)の網羅的トランスクリプトームデータを対象として、3次元Spline補間とその微分関数を利用し、一階微分及び二階微分により発現変動起点及び発現ピークの時点と同定する技術の開発を進め、Shh遺伝子シグナルネットワークを局所モデルとして、発生過程のマスター遺伝子である可能性の高い遺伝子を網羅的に抽出が出来る事を示し、その過程において、Shhの標的遺伝子であるGli遺伝子の発現は、Shhの受容体を介さずにTGFβ2-Smad3を介して制御されるという発生初期における非標準的(non-canonical)な新たなShhシグナル制御系を見いだした可能性を報告した。平成26年度は、この発現変動起点候補を抽出する技術を用いて、全ての発現変動起点について候補遺伝子を抽出・分類し、網羅的に発生初期過程に絡むシグナルネットワークの描出について検討した。発現変動起点が胎生8.25日の遺伝子について、*in silico*のプロモーター解析及びwhole mount ISH データベースを利用し局在情報を加味して解析した結果、発生過程に絡むシグナルネットワークを効率よく描出することができた。この手法により変動を示すすべての遺伝子について同様にシグナルネットワークの描出が可能となったと考えられた。これらの結果により、胎児発生時の遺伝子発現ネットワークの網羅的解析手法とそれに資する為の網羅的かつ有効なデータの抽出と発現パターンによる分類が完了し、全体像描出の為の最も重要な段階を完了した。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た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、実験間の共通変動遺伝子を高速抽出するプログラムPercellomeExplorerの機能を強化したほか、Percellomeデータベースのオンライン一般公開を維持した。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。

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するとともに、Percellomeデータベース公開用のオンライン機能拡張、及び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/>) 開発研究を実施した。

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26年度は「赤色225号」(スダンⅢ)について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した結果、特定の核内受容体を強く活性化する事が示唆された。(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

「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(平成22年～平成26年)」では、社会的貢献度の高い研究成果が求められている競争的研究資金による研究の立案に対応するために、慢性影響評価をより効率的なものにする研究や、労力と時間のかかるより基礎的で詳細な実験条件検討を行うことを目的として研究を行った。その結果、ナノマテリアルの中で最も分散が困難であるとされてきた多層カーボンナノチューブ(MWCNT)について、検体を高度に分散する独自の方法(Taquann法)を開発すると共に、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(Taquann直噴全身吸入装置)の設計を行うことができた。実際に、C57BL/6NcrSlc(日本SLC)雄性マウスを使用し、対照群、低用量群及び高用量群の3群の構成で全身暴露吸入を実施した。目標濃度を低用量群 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 、高用量群 $2\text{mg}/\text{m}^3$ とし暴露時間は2時間/日(10:00～12:00)、週1回の暴露を5週間行い最終暴露後52週までの観察期間を設定した実験を行った(庁費)。

「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毒性評価研究 -」では、Taquann法処理検体と、Taquann直噴全身吸入装置を用い、MWCNT及び酸化チタンをマウスに全身暴露吸入した。MWCNTについては、免疫系の影響評価を行うため、野生型マウスに対照群、低用量群($1\text{mg}/\text{m}^3$)、高用量群($2\text{mg}/\text{m}^3$)の3群の構成で1日2時間、週1回の暴露を5週間(合計10時間)行った。酸化チタンについては、一次粒子径が35nmの検体を用い、質量濃度 $2\text{mg}/\text{m}^3$ 、空気動学的中央粒子径(MMAD)761nmを達成した。マウスに単回吸入試験を実施し肺胞レベルに酸化チタンの粒子が到達していることを確認した。並行して、平成25年度に実施した雄p53+/-マウスに2用量(1及び $2\text{mg}/\text{m}^3 \times 10$ 時間)で反復全身暴露吸入を行い、観察期間52週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、単線維が肺胞域まで到達し、細気管支から肺胞レベルの病変を誘発していること、MWCNTの一部は胸腔に達し、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。肺負荷量は、 $2\text{mg}/\text{m}^3 \times 10$ 時間の吸入試験の終了直後では $4.2\mu\text{g}/\text{動物}$ 、52週後では $1.2\mu\text{g}/\text{動物}$ 、半減期は約13週であった。肺に沈着した繊維長の分布は吸入試験直後から52週後まで変化が見られなかった。(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年度に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 $10\mu\text{g}/\text{動物}$ 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、平成26年度はこれを継続実施した。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。野生型マウスでの初発は204日目であった。先行研究で実施したp53+/-マウス単回腹腔内投与実験の中皮腫発癌の初発は134日目であり、何れも、文献で報告されているCrocidoliteの初発よりも早期であった。投与後100週までの観察期間中に中皮腫が17/100例に観察された。陽性対照のCrocidolite $30\mu\text{g}/\text{動物}$ 投与群には同一期間中の中皮腫の誘発は認められていない。MWCNTを腹腔内投与した野生型マウスの肝では、漿膜が線維性肥厚を示す像が観察された。この変化は、Crocidolite及び p53+/-マウスには認められない変化であった。中皮腫の基本的な発症メカニズムはp53+/-マウスと野生型マウスに違いが無いことが示唆されたが、線維化誘発に差がある可能性が考えられた。(厚生労働科学研究費補助金)

4) 受精卵培養液中のフタル酸類の受精卵及び出生児に対する影響評価研究

ヒト体外受精で用いられる培養液中から、正常妊娠の妊婦の血清中平均濃度の10倍以上のフタル酸類(DEHP及びMEHP)が検出されたため、受精卵及び出生児に及ぼす影響の評価に資する科学的情報を、マウスを用いた各種の実験により取得すると共に、それらの方法を基に初期胚の化学物質暴露に対する短期間且つ高感受性の安全性評価手法を開発するための研究を開始した。

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、及びプレバ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、ネオニコチノイド系殺虫剤に属するイミダクロプリド及びアセタミプリドの幼若期及び成熟期投与による脳高次機能への遅発影響の解析を実施した。その結果、両物質共に主たる影響は学習記憶異常であり、幼若期投与においては情動行動異常も伴う遅発行動影響が生じることを見出した。また、記憶異常に対応すると考えられる物証として、海馬歯状回における神経新生能の低下を見出した。並行して、これら遅発影響解明のために海馬等のPercellome遺伝子発現解析を進めている。

(2) 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。ユビキチン分子自身がアセチル化修飾によって制御されることを見出した。モデル基質を用いた解析から、ポリユビキチン化及び蛋白分解とアセチル化との関連を示した。また、試験管内反応での詳細な分子機構解析を進めた結果、アセチル化がE2酵素との相互作用に影響することを見出した。(科学研究費助成事業新学術領域研究(研究領域提案型))

(3) レトロトランスポゾン由来の父性発現インプリンティング遺伝子Peg10は哺乳類の胎盤形成に必須な機能を持つ。しかしながら、Peg10がどのようなメカニズムで胎盤形成に機能しているのかは明らかになっていない。そこで、Peg10に結合するタンパクを質量分析により同定し、Peg10がいかにして胎盤で機能しているのかを解析している。さらにPeg10の機能ドメインの変異マウスをゲノム編集技術(CRISPR)を用いて作製を行い、Peg10の詳細な機能解析を行っている。(科学研究費助成事業基盤研究(C))

(4) 胎盤は哺乳類の発生に必須な臓器であり、胎盤なくして哺乳類は生存することができない。母体にとって胎盤は「非自己」であり、母体免疫により拒絶されるべき対象であるが、胎盤にとっても母体は「非自己」である。しかしながら、母体でも胎盤でも免疫寛容により、妊娠は長期に渡り継続する。そこで、胎盤における免疫抑制のメカニズムの解明を行っている。(新学術領域研究(研究領域提案型))

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) マウス胚の脊椎骨発生過程において, 椎間板原基に最も早期に発現する転写因子Foxf1の発現パターンを詳細に解析した. 初期の硬節の分化においてはFoxc1/c2がPax1と対応していたが, 後期の椎間板原基ではFoxf1がPax1と対応していた. 体節の前後極性の異常を示すMesp2, Dll1, Dll3, lunatic fringe, Hes7のノックアウトマウスにおいても, Foxf1の周期的発現パターン自体は保たれていた. またFoxf1の発現領域は血管内皮と交互に位置し筋節と対応した位置に局在することが明らかになった. 椎間板の形成に異常のあるOpen brain変異体では, Foxf1の発現パターンが乱れていることが示された.

(2) 体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子の発現が, 転写因子Tbx6依存的に制御されていること, 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, マウス受精卵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. 血管形成因子Etv2の上流配列にTbx6結合配列が存在し, これを破壊することでEtv2の発現が低下することを培養細胞系のレポーターアッセイで確認した.

(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体節形成において解析した. これまでの解析において未分節中胚葉でDeltaシグナルを過剰発現させると脊椎骨形成が異常となることが明らかになっていた. この原因を明らかにするために体節形成を制御するMesp2タンパク質およびNotchシグナル活性を調べたところ, これらには異常がみられず分節化も正常に行われていることが明らかになった. この結果からDeltaシグナルは体節形成において分節化ではなく, その後の脊椎骨形成に関わ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後根神経節神経発生において解析した. 後根神経節由来の神経堤幹細胞を用いた分化用同実験を行い, Deltaシグナルは初代培養系においても神経への分化を促進することが明らかになった.

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) 低酸素状態で維持される造血幹・前駆細胞の静止期 [dormancy] の維持機構や, 細胞周期内における自己複製性増殖の調節機構に対する, 生体異物相互作用の場としての所謂ニッチの役割に着目して, 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や, 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, といった項目を中心に逐次検討を進めている.

(2) 遺伝子改変動物を用いた発がん特性を含む生体異物応答に関する研究: 未分化な造血幹・前駆細胞レベルでのアリルヒドロカーボン受容体 (AhR) 特異的な対ベンゼン相互作用をより包括的に解明することを目的として, AhR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の造血における幹細胞性の維持など, 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確立の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. 併行して, 造血幹・前駆細胞における細胞増殖やアポトーシス関連分子の発現の変動に着目した細胞生物学的解析による検証を進めた.

薬 理 部

部 長 関 野 祐 子

概 要

当部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムや、医薬品の薬効薬理や安全性薬理に関する研究業務をおこなっている。平成26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26年より新たに開始された主な研究課題は、厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS細胞由来神経細胞等を用いた新規 in vitro 医薬品安全性評価法の開発」（研究代表者：佐藤薫第一室長）、「ヒトiPS細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発」（研究代表者：石田誠一第三室長）、厚生労働科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業）「医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発」（石田誠一第三室長）、文部科学省科学研究費補助金「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」および「ユビキチンリガーゼCHIPによる乳癌幹細胞の制御機構の解明と新規治療法の開発」（研究代表者：諫田泰成第二室長）である。また、平成26年度で終了した研究課題は、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「ヒトiPS分化細胞を利用した医薬品の人特異的有害反応評価系の開発・標準化」（研究代表者：関野祐子薬理部長）、文部科学省科学研究費補助金「一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用」（研究代表者：諫田泰成第二室長）、先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業「ヒトiPS細胞由来モデル細胞（肝・神経）の作製及びモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築」（石田誠一第三室長）、農林水産資源を活用した新需要創出プロジェクト「牛等の動物由来の原料を用いた医療用新素材の開発」（石田誠一第三室長）、厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）「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」（指定研究 研究分担者 関野祐子薬理部長）、国立衛研研究費「国際的動向に対応する新規安全性試験法およびその評価手法の開発（小島肇新規試験法評価室室長）」、

厚生労働科学研究「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（小島肇新規試験法評価室室長）」、厚生労働科学研究「多色発光細胞を用いたhigh-throughput免疫毒性評価試験法の開発（小島肇新規試験法評価室室長）」、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、中課題：動物実験代替法の開発（小島肇新規試験法評価室室長）」である。

職員の異動であるが、非常勤職員最上由香里博士は任用更新された（平成26年4月1日付け、第一室）。山崎大樹博士が平成27年1月1日付で主任研究官に着任した（第二室）。短時間勤務非常勤職員として、金秀良、奈木照子、黒田幸恵が任用更新した。部長室において平成26年4月1日より、派遣職員（技術職員）として、石田里穂、内田翔子、小林真里子が、派遣職員（技術研究員）として、井出吉紀が赴任した。派遣職員（秘書）として、赤間真樹子が8月18日より10月31日まで勤務し、三上彩が11月1日から12月8日まで勤務した。非常勤職員堀内新一郎博士が任用された（10月1日付け、第三室）。客員研究員として松木則夫東京大学名誉教授を受け入れた（平成26年8月）。また、大野泰男前所長の客員研究員の期間が終了した。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が退所した。東邦大学薬理学教室より研究生として受け入れた、松尾純子（株式会社新日本科学）、斎藤裕之（シミック株式会社）、小口正夫（株式会社イナリサーチ）が退所した。実習生であった犬飼直人氏、大久保巧氏（麻布大学獣医学部応用動物科学科）、會田陽康氏、高瀬将弘氏、長谷川陽祐氏（北里大学薬学部）、笠原由佳氏（慶応大学薬学部）、鈴木理乃氏（横浜国立大学工学部）が退所した。豊橋技術科学大学実習生として実務訓練（1月8日～2月18日）を受けた高橋信人氏が退所した。北里大学薬学部から、笠原のぞみ氏、片倉明日美氏、小針彩奈氏、慶応大学薬学部の西原麻有子氏、横浜国立大学工学部 麻雍美紀氏、成田和人氏（大学院生）の受け入れを継続した。新たに、石原加織氏、小原悠氏、須知由未子氏（北里大学薬学部）、田中崇裕氏（慶応大学薬学部）、九十九英恵氏（横浜国立大学工学部）を受け入れた。平成26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、豊橋技術科学大学実務訓練指導責任者を委嘱された。10月1日より日本学術会議の連携会員に任命され、IUPS分科会委員ならびにトキシコロジー分科会委員となった。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, 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, 6月9日の採点会議をもって任期を満了した。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臨時委員として指定薬物部会員, 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, 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「平成25年度イノベーション実用化ベンチャー支援事業」評価を行った。NEDO「国際基準化に向けた心毒性評価法確立のための細胞製造・計測技術」事業のプロジェクトリーダーを務めた。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務めた。日本神経化学会評議員を委嘱された。第58回日本神経化学大会プログラム委員を委嘱された。群馬大学大学院医学系研究科非常勤講師を委嘱された。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務めた。山崎大樹主任研究官は日本薬理学会評議員ならびに日本薬学会ファルマシアトピックス小委員を委嘱された。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。また, 日本動物実験代替法学会企画委員, CBI学会評議員, 編集委員, 2014年大会プログラム委員を務め, 日本薬物動態学会評議員を委嘱された。宇佐見誠第四室長は食品安全委員会食品添加物専門調査会専門委員, 化学物質安全性評価委員, 化学物質GLP評価委員を勤め, 日本先天異常学会評議員を委嘱された。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。さらに厚生労働科学研究「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」の協力研究者, 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」の協力研究者として協力した。NEDO技術委員としてピアレビュー。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」(平成24年度)のプロジェクトリーダー, 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。また, 日本動物実験代替法学会の会長を務めた。

国際協力としては, 米国Health and Environmental Science Institute (HESI) の医薬品の心血管系安全性薬理試験法に関するテクニカルコミッティーのサブコミッティーメンバー, Translational Biomarkers of Neurotoxicityのコミッティーメンバーを継続した。米国の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ッティーメンバー, さらにヒトiPS細胞由来心筋のワークストリームメンバーとしてCiPAとのデータ共有について議論するために, 日本安全性薬理研究会等とともにJapan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)を立ち上げて, データ共有のプラットフォームを構築した。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規試験法のプロトコルの頑健性を多施設間で確認し, 60化合物について薬理学的特性解析データを取得した。また, 佐藤第一室長がアメリカコロンビア大学とグリア細胞による神経分化促進法の開発について共同研究を行った。米国 Safety Pharmacology Society (SPS)において中枢安全性薬理評価におけるヒトiPS細胞由来神経細胞とin vitro評価系の可能性について議論するsubgroupを立ち上げた。石田第三室長が引き続きフランス国立保健医学研究所と共同研究を行った。簾内主任研究官はECVAMおよびJaCVAMが参画した国際的プロジェクト“分化型ヒト肝細胞HepaRGおよび凍結ヒト肝細胞を用いたin vitro薬物動態・毒性評価バリデーション研究”にVMGメンバーとして参加・協力した。小島新規試験法評価室長はOECDテストガイドラインナショナルコーディネーターの副座長かつOECD皮膚刺激性試験, 眼刺激皮膚感作性試験, 皮膚感作性試験, 形質転換試験の専門家としてガイドラインの作成に協力し, 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。

会議関連の海外出張としては, 関野部長がFDA/CSRC/HESIが主催するCIPA Update Meeting(平成26年12月11日)に参加して, JiCSAの取り組みについて発表した。Translational Biomarkers of Neurotoxicityのサブコミッ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27年3月23日), CIPAのマイオサイトサブチームとしてミーティングを行った。小島新規試験法評価室長がOECDテストガイドラインプログラムに関する第26回ナショナルコーディネーター会合(パリ, フランス, 4月8-11日), OECD第7回有害性評価タスクフォース会議及び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, 6月10-13日), NICEATM会議(ローリー, 米国, 9月16-18日), ESAC第40回会議(イスプラ, イタリア, 10月21-22日), OECD眼刺激性試験専門家会議(パリ, フランス, 11月6-7日), OECDワークショップ(ワシントン,

米国, 11月17-19日), パンアメリカンフォーラム (ボルチモア, 米国, 11月21日) に参加した。

学会等のための海外出張としては, 関野薬理部長が安全性薬理学会 (SPS; ワシントン, 米国, 10月18-24日), 国際毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月21-28日) に参加し発表した。会期中に開催された2016年SPS/JSPSジョイントミーティングのプログラム委員会ならびにJiCSA/CIPAのF to F meetingに出席した。佐藤第一室長が9th FENS forum of neuroscienceにおいて, 側脳室下帯において神経新生に関わるグリア細胞の機能について (ミラノ, イタリア, 7月5-9日), SPS 14th annual meeting において中枢神経特異的な毒性を検出できるヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた薬理評価系について (ワシントン D.C., 米国, 10月19-22日), SfN2014においてin vitro 血液脳関門モデルの成熟促進法について発表した (ワシントンD.C., 米国, 11月15-19日)。諫田泰成第二室長が第54回米国毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月21-25日) において2016年SPS/JSPSジョイントミーティングのプログラム委員会ならびにJiCSA/CIPAのF to F meetingに出席した。石田誠一第三室長は第19回国際薬物動態学会/第29回日本薬物動態学会合同年会, および, 第54回米国毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月21-25日) に参加し, 胎児と成人肝細胞の機能差について発表した。小島新規試験法評価室長は第9回国際動物実験代替法会議 (プラハ, チェコ, 8月24-28日) に参加し, 4つのシンポジウムにおいて, 日本動物実験代替法評価センターの現状, 日本動物実験代替法学会の紹介, 経産省プロジェクトの紹介および光毒性試験ROSアッセイのICHガイドラインに関して発表した。第5回化粧品規制に関する国際シンポジウム (台北, 台湾, 10月2-3日) に参加し, 日本の化粧品業界における動物実験代替法の取り組み及び国際協調についてシンポジウム等で発表した。韓国動物実験代替法学会 (ソウル, 韓国, 11月14日) にて, JaCVAMによって開発されたOECD試験法ガイドラインの紹介について発表した。第54回米国毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月22-26日) に参加した。

関野部長は, 第21回HAB研究機構学術年会で「ヒトiPS細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望」(平成26年5月16日), 第7回上肢の神経機能回復セミナーで「h-iPS由来神経細胞を利用した薬理試験法開発の現状と課題」(平成26年5月31日) 国際神経化学会ISN satellite symposium on “Key molecules for neuronal maturation”を主催して, “Application for validating the maturation of humaniPSC-derived neurons: Requirement for surrogate markers of neuronal maturation.” (平成26年9月23日) の講演を行った。第58回日本薬学会関東支部大会で「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規安

全性薬理試験法の開発と評価」(東京, 平成26年10月4日), 第4回CSJ化学フェスタ2014で「ヒトiPS細胞由来組織細胞を用いた化学物質の安全性評価法の開発。日本化学会秋季事業」(東京, 平成26年10月15日), 安全性評価研究会2014年冬のセミナーで「in vitro試験法でどのような中枢神経毒性を評価できるのか?」(東京, 平成26年12月6日), 第2回心臓安全性に関するシンクタンクミーティングで「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた心臓安全性次世代評価法について」(東京, 平成27年2月19日) 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「第2回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング」(東京, 平成27年2月19日) を企画した。佐藤第一室長がPMDAにおいて「ヒトiPS細胞由来神経細胞によるヒト神経有害反応予測系の構築」について講演した (東京, 4月23日)。第41回日本毒性学会学術年会シンポジウムにおいて「ヒトiPS細胞由来神経細胞は神経特異的有害反応を予測できるか」を講演した (神戸, 7月4日)。実験動物中央研究所において「ヒトiPS細胞由来神経細胞による神経特異的有害反応予測の試み」を講演した (川崎, 9月1日)。ISN サテライトシンポジウムでヒトiPS細胞由来神経細胞における機能受容体発現の過程について発表した (東京, 9月23日)。CBI学会2014年大会 Focused session 「In vitro 実験系におけるヒトiPS細胞由来神経細胞間の「シナプス形成不全」解決にむけて— Human neuronal circuitry on dish は実現できるのか」をオーガナイザーとして企画し「hiPSC由来神経細胞に期待すること—医薬品開発における実用のために」について講演した (東京, 10月28日)。第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて「安全性薬理試験へのヒトiPS細胞由来神経細胞の応用—神経特異的影響評価の可能性と課題」を講演した (東京, 12月9日)。第88回日本薬理学会年會シンポジウムにおいて「簡易ステレオロジー評価による神経新生型ミクログリアの発見」について講演した (名古屋, 3月18日)。第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会シンポジウムにおいて, 「側脳室下帯ミクログリアがオリゴデンドロサイト新生を促進する」について講演した (神戸市, 3月22日)。熊本大学大学院「分子薬効学特論」「医療薬科学特論」において「健康な脳を守る」ための厚労研究—グリア細胞からヒトiPS細胞まで」を講義した (熊本, 6月20日)。群馬大学医学部応用基礎医学講義において「薬はどのようにして作られるか」について講義した (前橋, 9月4日)。ニューヨークメディカルカレッジにおいてミクログリアと神経新生との関わりについて講義を行った (ヴァルハラ, 米国, 10月24日)。諫田第二室長はPMDA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現状

と課題」について講演した(東京, 4月23日). 第41回日本毒性学会学術年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評価法の現状と将来の展望」を講演した(神戸, 7月4日). 実験動物中央研究所において「ヒトiPS由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験の開発と今後の展望」を講演した(川崎, 9月1日). 第87回日本生化学会においてシンポジウム「心疾患とシグナル伝達-再生医療と創薬への展開-」をオーガナイズし、「ヒトiPS由来心筋細胞の機能に対する基質の役割」を講演した(京都, 10月15日). 第5回DIA心毒性ワークショップにおいて、「ヒトiPS細胞を用いた心臓安全性薬理試験」を講演した(東京, 10月23日). 日本実験動物代替法学会 第27回大会においてシンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた創薬の新たな展開」をオーガナイズし、「ヒトiPS細胞を用いた新たな安全性薬理試験の開発」を講演した(横浜, 12月7日). 第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて「催不整脈予測は可能か?」を講演した(東京, 12月9日). 東京理科大学トランスレーショナルリサーチセンター第1回公開セミナーにおいて、「ヒトiPS細胞を用いた安全性薬理試験の開発」を講演した(千葉, 1月10日). 第88回日本薬理学会年会においてシンポジウム「リゾリン脂質の薬理作用と新たな治療戦略」をオーガナイズし、「スフィンゴシン1リン酸による癌幹細胞の新たな増殖制御機構」を講演した(名古屋, 3月20日). 日本薬学会第135回大会においてシンポジウム「環境汚染物質有機スズ化合物の毒性メカニズム解明に向けた新たな展開」をオーガナイズし、「ヒト未分化細胞の代謝における有機スズの新たな毒性メカニズム」を講演した(神戸, 3月27日). 山崎主任研究官は第88回日本薬理学会年会においてシンポジウム「細胞内カルシウム制御と疾患」をオーガナイズし、「小胞体カウンターイオンチャネルによる細胞内カルシウム制御」を講演した(名古屋, 3月20日). 諫田第二室長は第41回日本毒性学会田邊賞を広島大学太田茂教授, 古武弥一郎准教授らと共同受賞した. 平田尚也氏は第131回日本薬理学会関東部会およびCBI学会2014年大会において, 麻薙美紀氏は動物実験代替法学会第27回大会においてポスター賞を受賞した. 石田第三室長は, CPhI JAPAN 2014 (国際医薬品原料・中間体展)において「iPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技術の最前線」, 日本組織培養学会 第87回大会において「iPS細胞由来肝細胞の創薬応用の現状とその有効活用のための周辺技術」, 動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会において「iPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品安全性評価」(札幌, 2014.9), CBI学会2014年大会において「ヒトiPS細胞由来肝細胞の技術的課題」(東京, 2014.10)について講演した. また, 第11回医薬品レギュラトリーサイエンス

フォーラムにおいて「肝臓の代謝酵素誘導評価法の確立」(東京, 2014.12)について講演した. その他, PMDAにおいて「iPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技術の最前線」(東京, 4月23日), 実験動物中央研究所において「iPS細胞由来肝細胞の医薬品安全性評価への応用可能性」を講演した(川崎, 9月1日). 小島新規試験法評価室長は, 第21回HAB研究機構学術年会シンポジウムII「iPS細胞技術の発展と創薬・治療への応用」にて, 動物実験代替法へのiPS細胞の応用(東京, 5月16日), 日本実験動物科学技術さっぽろ2014 (第61回日本実験動物学会総会, 第48回日本実験動物技術者協会総会)シンポジウムIII「化粧品および製薬開発における動物実験の世界的動向」にて, EUにおける化粧品開発の現状と今後の動向(札幌, 5月17日), 平成26年度日本環境変異原学会公開シンポジウム「レギュラトリーサイエンス」にて, 海外レギュレーションの最近の動向(東京, 5月24日), 日本組織培養学会第87回大会シンポジウム「創薬を支援する先端培養技術: PKPD予測に有用なヒト細胞の培養モデル」にて, 新しい評価体系構築に関する欧州の動向と日本の寄与.(東京, 5月29-30日), NIASシンポジウム「再生医療, 創薬および動物実験代替法の分野における実用化を指向したコラーゲンビトリゲルビトリゲルの開発状況」にて, Vitrigel-modelを活用したADME/Tox試験法の実用化構想(東京, 5月31日), JEMS/MMS研究会第64回定例会にて, OECDテストガイドラインナショナルコーディネーター会合報告(熱海, 6月20日), 第41回日本毒性学会学術年会シンポジウム“*in vitro*毒性試験としてのiPS細胞利用の有用性と留意点”にて序論(神戸, 7月2-4日), 第3回加計学園コスメティックサイエンスシンポジウムにて, 動物実験代替法を用いた安全性評価とその問題点(千葉, 7月12日), 新科学技術推進協会ライフサイエンス技術部会材料分科講演会にて, 実験動物代替法の現状と化学品メーカーの取り組み(東京, 9月4日), 皮膚基礎研究クラスターフォーラムにて, 動物実験代替法開発の国内外の動向と化粧品・医薬部外品への代替法活用の現状について(東京, 9月6日), 化粧品原料協会講演会にて, 「動物実験代替法を用いた“これからの化粧品・医薬部外品の安全性評価とその根拠の示し方”」について(東京, 10月7日), ROSアッセイ技術講習会にて, JaCVAM資料編纂委員会からの提言(東京, 10月14日), 新潟大学慰霊祭特別講演にて, 「動物実験代替法に関する国内外の動向」~動物実験禁止の国際社会での広がりについて~(新潟, 11月12日), 日本動物実験代替法学会第27回大会シンポジウム1「医薬部外品申請において動物実験代替法を活用するために-ガイダンス検討会活動の紹介-」にて, ガイダンス検討会発足の趣旨(横

浜, 12月5-7日), 第三回三次元生体組織構築公開シンポジウムにて, 三次元生体組織構築への期待と課題(大阪, 12月9日), シンポジウム: 細胞アッセイ技術の現状と将来にて, Human/Organs-On-A-Chip研究開発への期待と懸念(東京, 1月13日)を講演した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

1) ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究において, カーボンナノチューブがミクログリアに対し毒性を持つこと, そのメカニズムに貪食が関与しているものと関与していないものがあることを明らかとした。

2) 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, 陽性対照物質を用いて各発達段階における毒性評価を行い, 各発生過程で神経毒性の感受性が異なること, *in vitro* と *in vivo* における化学物質の作用が相関していることを明らかにした。

3) 新規培養基材等を用いた肝代謝・動態等評価系の開発において, HepaRG細胞, PXB-cellをad-MEDビトリゲル上で培養し, 薬物代謝活性の変化を評価した。

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, 昨年に引き続き, 遅発性の神経毒性が懸念されるバルプロ酸, 本年度にはトリブチルスズ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. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1) これまで評価が難しかった違法ドラッグのCB2受容体との相互作用について定量評価可能な実験系をミクログリアのERKリン酸化を応用することにより確立した。

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枢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細胞由来モデル細胞(肝・神経・心筋)の作製及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, 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を用いて興奮毒性評価を試行した。機能への影響を反映した毒性評価パラメーター候補を見いだした。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(特許が公開された)。第三室は, 統一プロトコル(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, iPS細胞由来肝細胞を三次元培養し, 薬物代謝酵素の活性の変化を検討した。

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, ミクログリアが血液脳関門を成熟させるときと炎症時に破綻させるときとは異なる組み合わせの複数のサイトカインを放出していることを明らかとした。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を最適化した。

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。8月より Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) を立ち上げて, 検証実験にとりかかった。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, 興奮毒性の責任受容体を発現するヒトiPS細胞由来神経細胞を複数見いだした。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, FPDの延長やEAD/TAの発生率に関して再現性を検証した。第三室は, 昨年度に引き続き市販されているiPS細胞から分化誘導された肝細胞の機能評価を行った。薬物代謝酵素発現が著しく向上していた。

4) 厚生労働科学研究委託費(医薬品等規制調和・評価研究事業)「ヒト iPS 細胞由来神経細胞等を用いた新規 *in vitro* 医薬品安全性評価法の開発」が平成 26 年

より開始された。薬理評価に必要な脳機能メカニズムを備えたhiPSC-neuron等の選抜のための機能受容体を検討する評価系を確立した。hiPSC-neuronのNMDA受容体機能を亢進する因子を見いだした。

- 5) 厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発」において、iPS細胞由来肝細胞の代謝酵素誘導を市販ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いて検討した結果、酵素誘導が認められる細胞株があった。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) 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代替法の開発・改良を行った。また、眼刺激性試験代替法のプレバリデーションを実施した。
- 2) 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、皮膚感作性試験代替法h-CLATおよび眼刺激性試験代替法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またはガイダンス案を作成した。
- 3) 国際的動向に対応する新規安全性試験法およびその評価手法の開発として、試験法を検証・評価する組織であるJaCVAMの事務局として、眼刺激性試験代替法および皮膚感作性試験代替法を行政に提案した。
- 4) 多色発光細胞を用いたhigh-throughput免疫毒性試験法の開発として、国際動向を調査した。
- 5) アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト「牛等の動物由来の原料を用いた医薬用新素材の開発」において、ビトリゲルを用いた眼刺激性試験代替法および皮膚感作性試験代替法のバリデーションを実施した。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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、プロジェクトをまとめた。
- 9) 医薬品・化学物質等の肝細胞を用いた国際的薬物代謝・毒性評価標準試験法の確立に関する研究において、

ヒト肝細胞を用いた国際的薬物代謝酵素誘導・毒性評価標準試験法による施設間プレバリデーション結果について検討した。

- 10) 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. 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さらに解析をすすめた。
- 2) ユビキチンリガーゼCHIPによる乳癌幹細胞の制御機構の解明と新規治療法の開発に関する研究において、悪性度の高い乳癌由来の乳癌幹細胞はユビキチンリガーゼCHIPの発現が低く、過剰発現によって増殖が抑制されることを明らかにした。
- 3) 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用に関する研究において、ヒトiPS細胞から作成した心筋細胞を用いて、電気生理学的に成熟化する方法を開発しその品質評価を行った。
- 4) ヒトiPS細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発に関する研究において、電気生理学的に成熟化する分化誘導法を開発し株間差の克服に向けて予備データを取得した。
- 5) 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細胞の接着性の検討を行った。HepG2細胞亜株間で差異が認められた。

6. その他 共同研究など

関野部長は、JiCSAにおける共同研究以外に群馬大学白尾智明教授、金沢大学後藤典子教授（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）、豊橋技術科学大学吉田祥子講師、産業医科大学上野晋教授ならびに笛田由紀子講師ら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五十嵐良明生活衛生化学部長、広瀬明彦総合評価研究室長と、ヒトiPS細胞由来神経細胞等を用いた新規*in vitro*医薬品安全性評価法の開発において、東京大学大学院薬学系研究科池谷裕二教授、エーザイ宮本憲優研究主幹、群馬大学大学院医学系研究科白尾智明教授と、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、グリア細胞による神経細胞分化誘導法開発についてコロ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、滋賀医科大学芦原貴司講師と、化学物質による毒性評価系について広島大学大学院医歯薬学総合研究科古武弥一郎准教授、横浜国立大学工学部板垣宏教授、有機化学部栗原正明部長と共同研究を行っている。石田第三室長は、肝細胞共培養系に関して岩手医科大小澤省吾教授と、肝がん細胞の三次元培養に関して崇城大学の松下琢教授と、コラーゲンビトリゲルを用いた評価系の開発に関して(独)農業生物資源研究所竹澤俊明上級研究員とそれぞれ共同研究を行っている。入江主任研究官は、神経変性疾患を引き起こすイオンチャネル病に関する研究に関して群馬大学大学院医学研究科平井宏和教授と共同研究を行っている。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、東京工科大学非常勤講師として、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准教授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。

7. 業績数

論文発表：17件

学会発表：145件

その他：総説、著書15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、廣瀬雅雄元部長および小野寺博志元主任研究官には引き続き客員研究員としてご指導を仰ぐこととなり、平成26年12月1日付けで国立国際医療研究センター病院中央検査部臨床病理室の額賀明子博士には協力研究員として研究協力を依頼することとなった。

短期海外出張として、梅村隆志第一室長はスイス・ジュネーブで開催された第79回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、食品添加物の安全性評価を行った(平成26年6月17日～26日)。吉田緑第二室長および井上薫主任研究官はイタリア・ローマ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(JMPR)2014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14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26年9月16日～25日)。小川久美子部長はフランス・パリにて開催された世界保健機関化学物質リスク評価ネットワーク会合に出席し、各国からの本活動に対する提案や問題点などについての情報の共有方法やリスク評価の考え方、教育、人材育成等の点について討議した(平成26年10月8日～10日)。梅村隆志第一室長はベルギー・ブリュッセルにて開催されたヨーロッパ食品安全局・世界保健機関合同の毒性学的懸念の閾値(Threshold of Toxicological Concern, TTC)に関する会議に出席し、TTCアプローチの改定作業を行った(平成26年12月2日～5日)。

また、赤木純一研究員はスペイン・ジローナで開催された変異原性に関するゴードンリサーチカンファレンス(平成26年6月15日～20日)に、小川久美子部長は韓国・光州で開催された第81回韓国食品科学工業学会年次総会(平成26年8月25日～27日)に、高須伸二主任研究官は英国・エディンバラで開催された第50回欧州毒性学会(平成26年9月7日～10日)に、井上薫主任研究官は米国・サンディエゴで行われた第54回米国毒性学会(平成27年3月22日～26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

Acrylamideおよび抗酸化剤を4週間併用投与した6週齢のB6C3F₁系*gpt delta*マウスの肺における遺伝毒性関連項目の検索を実施した(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) 食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究

F344系*gpt delta*ラットに, 臭素酸カリウム (KBrO₃)あるいはnitrofurantoin (NFT) とalizarin (Alz) の併用投与を行った。KBrO₃とAlzの併用投与群において, 酸化的DNA損傷の加算的な増加および変異スペクトラムの変化を伴ったレポーター遺伝子変異頻度の加算的な増加が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。B6C3F₁系*gpt delta*マウスにestragole (ES) とflumequine (FL) を4週間併用投与し特異的DNA付加体生成量の測定と細胞増殖活性を検索した結果, FL併用投与はESのDNA付加体形成には影響しないものの, 細胞増殖活性を増強させることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。F344系*gpt delta*ラットに, IQまたはMeIQxと高脂肪食を摂取させ, 大腸の*gpt*遺伝子変異体頻度解析を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 食品添加物の安全性に関する研究

δ-ドデカラク톤のラットにおける90日間反復経口投与試験の各種検査を行い, 報告書をまとめた(食品等試験検査費)。ヘキシルアセテートのラットにおける90日間反復経口投与試験を終了し, 最終報告書を作成した(食品等試験検査費)。2-エチルブタナールのラットにおける90日間反復経口投与試験の用量設定試験について, 動物飼育を終了した(食品等試験検査費)。2,3-pentandioneのラットにおける90日間反復経口投与試験のための28日間の用量設定試験を実施し, 90日間反復経口投与試験の動物実験を終了した(食品等試験検査費)。trans-2-ヘキセノールのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験のため, 用量設定試験を実施した(食品等試験検査費)。

3) 畜産食品中に含まれる動物用医薬品等の安全性確保に関する研究

NFTとその構成物質nitrofurfuralを*Nrf2*欠損*gpt delta*マウスおよびその野生型に13週間投与し, *in vivo*変異原性試験を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。 *gpt delta* ラットにNFTと3種の抗酸化剤 (N-acetylcysteine, ascorbic acid, α-tocopherol) を4週間併用投与した(厚生労働科学研究費補助金)。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 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

遅発影響の早期指標を検討するため, ラットを用いて17α-エチニルエストラジオール (EE) 新生児期曝露後の初期変化を検索した結果, EEが視床下部キスペプチンニューロンの発達に影響を及ぼすことが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。遅発影響発現量のエストロゲン新生児期曝露ラットにより, 正常性周期を示す時期から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, 遅発影響に先駆けて視床下部前方のキスペプチンの変動が起きていることが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響発現と投与時期の閾値について確認し, 閾値についても視床下部キスペプチンに関連していることが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。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)。

2) 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

トリアゾール系, フィブラート系等の化学物質の肝発がん過程におけるマウスCARの関与について, 病理組織学的および分子生物学的検索を実施した(一般試験研究費)。イチョウ葉エキスのマウス肝発がん機序におけるCARの関与について解析を開始した(一般試験研究費)。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, 既存公表データの解析および肝肥大の科学的意義を明らかにするための動物実験を行い, リスク評価に資する肝肥大評価の基本的考え方をまとめた(食品健康影響評価技術研究委託費)。

C57BL/6およびB6C3F₁系マウスにpiperonyl butoxide (PBO) を4週間投与し, 肝CYP発現誘導の系統間差について検索した結果, B6C3F₁系でのみCYP4A発現レベルの有意な上昇が認められた(食品健康影響評価技術研究委託費)。Di (2-ethylhexyl) phthalateによるCYP4A発現誘導にマウス系統間差は認められなかったことから, PBOによるCYP4A発現誘導の系統間差はPPARαに対する直接作用の系統間差に起因するものではないと考えられた(食品健康影響評価技術研究委託費)。

3) 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DBAについて, 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可能性が示唆された(一般試験研究費)。

4) 毒性評価におけるヒト化モデル動物の有用性に関する研究

ヒト肝細胞キメラマウスの組織サンプルを収集し、標本作製を行った（一般試験研究費）。

5) ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響に関する研究

ナノ銀のI型アレルギー反応について評価方法を確立し、検討した結果、ナノ銀の明らかなアジュバント作用は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。また、ナノ銀の経皮感作および腹腔内投与についても、アレルギー反応惹起は起こらなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

6) 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する毒性の分類を継続して行い、げっ歯類の子宮発がん性予測について検討した結果、適切な機序試験により子宮発がん性については予測可能であることを結論した（厚生労働科学研究費補助金）。

7) 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。さまざまな遺伝毒性物質または非遺伝毒性物質を用いてアッセイを行い、 $IC50^{WT}/IC50^{TKO}>2$ を陽性として被験物質の遺伝毒性を判定したところ、感度90%（9/10）、特異度87.5%（7/8）であり、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））。

8) 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

*gpt delta*ラットおよび*p53*欠損*gpt delta*マウスを用いてジクロロメタン（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*変異原性を検索したが、明らかな変異原性は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。また、DCM、DCPならびに2剤の混合物をヒトまたはラットの正常肝細胞およびヒト胆管がん細胞に処理しても、細胞死は誘導されず、代謝酵素活性に対する影響も認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

9) 室内環境中の未規制物質の網羅的解析に関する研究

難燃剤であるtris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurateのラット反復投与毒性およびdecabromodiphenyl etherの*in vivo*遺伝毒性を評価するための動物実験を終了した（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（OTA）を3日間あるいは4週間投与し、腎臓を用いてコメットアッセイおよびDNA二重鎖切断マーカーである γ -H2AXの免疫組織化学的解析を実施した結果、いずれの遺伝子型においてもコメットアッセイ陽性であり、DNA損傷の程度に系統差はなかった。一方、 γ -H2AX陽性細胞数は野生型と比較して*p53*欠損マウスで顕著に増加したことから、*p53*はOTA投与によるDNA二重鎖切断を抑制していると考えられた（一般試験研究費）。OTAを4週間投与した*gpt delta*ラットの腎臓を用いて、DNA二重鎖切断に係る遺伝子およびタンパク質の発現解析を実施した結果、相同遺伝子組み換え修復に関する遺伝子発現の増加が認められ、欠失変異の発生と関連していると考えられた（一般試験研究費）。Citrininを*gpt delta*ラットに4週間投与し、腎臓における細胞増殖促進に関与するシグナルをウエスタンブロッティング法により確認した結果、リン酸化ERK1/2の発現の増加が認められ、citrininはERK1/2経路の活性化を介して細胞増殖を亢進していると考えられた（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

KBrO₃によるマウス小腸発がんに対して、Nrf2が予防的に機能することが示唆された。また、酸化ストレスによるWnt/ β -catenin経路の異常がKBrO₃による小腸発がん機序に関与している可能性が考えられた（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

腎臓がん物質aristolochic acid（AA）を投与した*gpt delta*マウス腎臓の病理組織学的検索を行った（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

膀胱に対する遺伝毒性および発がん性の早期検出指標探索のため、ラットに種々の化学物質を投与し、DNA二重鎖切断マーカーである γ -H2AXの発現を免疫組織化学的に検討した。6週齢の雄F344ラットに、BBNなどの遺伝毒性膀胱発がん物質4剤、DENなどの膀胱を標的とししない遺伝毒性発がん物質3剤、メラミンなどの非遺伝毒性膀胱発がん物質3剤、PEITCなどの弱い膀胱発がん物質（遺伝毒性±）2剤のいずれかを混餌または飲水にて4週間投与した。その結果、遺伝毒性膀胱発がん物質投与群では4剤すべてで膀胱粘

膜における γ -H2AX陽性細胞の有意な増加がみられたのに対し、膀胱を標的としない遺伝毒性発がん物質投与群では対照群と同レベルにとどまった。以上の結果から、 γ -H2AXは膀胱に対する遺伝毒性発がん物質の早期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）。

4) 香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究

香料化合物のリスク評価を行う上での一般毒性および病理学的評価手法の検討を行った（食品健康影響評価技術研究委託費）。

6. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 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

ES投与後のラット肝臓におけるPP2Aのリン酸化機序について、PPAR α 受容体および酸化的ストレスの関与を検討したが、それらの寄与は明らかにならなかった（一般試験研究費）。

2) 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

Eugenol, methyleugenol, safroleおよびESを4週間投与した*gpt delta*ラットの肝臓において、PCNA陽性細胞数およびErkのリン酸化タンパク質の増加が認められ、いずれも細胞増殖活性化作用を有することを明らかにした（一般試験研究費）。

3) 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法の開発に関する研究

Furanを*gpt delta*ラットに4週間投与し、肝臓を用いた*in vivo*変異原性試験ならびに肝細胞小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり、furan肝発がん性への遺伝毒性メカニズムの関与は明らかにならなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

改良プロトコールにES, AA, β -naphthoflavoneおよびbarbitalを適用して妥当性検証試験を実施し、その有用性を証明した。以上より、肝臓における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法を確立した（厚生労働科学研究費補助金）。標準プロトコールにAA, potassium dibasic phosphate, phenylbutazoneおよび*d*-limoneneを適用して妥当性検証試験を実施し、その有用性を証明した。以上より、腎臓における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法を確立した（厚生労働科学研究費補助金）。

4) ヘリコバクター・ピロリ除菌後胃がんの発生機序におけるDNA損傷・修復経路の役割

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）除菌後胃がんの発生機序におけるDNA損傷・修復経路の役割を検索するため、スナネズミを用いた動物実験を開始した。

5週齢の雄SPFスナネズミ（MON/Jms系統）にピロリ菌（ATCC43504株）を接種し、2週後より胃発がん物質として10 ppm MNUを20週間飲水投与した（科学研究費補助金（文部科学省））。

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等に取り組んだ。

人事面では、平成26年4月1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。平成26年4月1日より古沢博子を短時間勤務非常勤職員として採用した。5月1日から9月30日まで、萩尾宗一郎（大阪府立大学）を研究生として受け入れた。非常勤職員（事務補助員）の山本瑞穂は9月30日付けで退職した。10月1日より木間昌子を短時間勤務非常勤職員（事務補助員）として採用した。平成24年11月から研究生であった濱田修一（静岡県立大学）は、10月31日付けで退所した。短期海外出張としては、本間部長は平成26年4月8日～13日まで米国・アーリントンに出張し、健康環境科学研究所会議へ出席した。6月1日～7日まで米国・ミネアポリスに出張し、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）に出席し、医薬品中に含まれるDNA反応性不純物ガイドライン（M7）の策定作業を行った。6月15日～21日までイタリア・ミラノに出張し、第16回環境・健康科学における構造活性相関国際ワークショップに参加し、ポスター発表と変異原性QSAR予測性向上のための国際共同研究の提案を行った。本間部長は、7月6日～

12日まで英国・ランカスターおよびリーズに出張し、第43回ヨーロッパ環境変異原学会に参加しポスター発表を行うと共に、ラーサ研究所を訪問し、遺伝毒性データベースの構築、構造活性相関による変異原性の予測に関する共同研究の打ち合わせを行った。山田第一室長も7月5日～13日まで上記学会に出席し、ポスター発表を行った。本間部長は、8月24日～30日までチェコ・プラハに出張し、第9回国際代替法学会に出席し、招待講演を行った。増村第三室長は、9月12日～19日まで米国・オークランドに出張し、米国環境変異原学会第45回年大会に出席し、招待講演を行った。本間部長は、10月12日～16日までフランス・パリに出張し、ナノ物質における*in vitro*小核試験の最適化に関するOECD専門家会議に出席した。11月10日～14日まで米国・オーランドに出張し、米国学術毒性学会35回年大会への出席と、QSAR開発社との共同研究の打ち合わせを行った。11月26日～28日まで中国・上海に出張し、非臨床の安全評価および品質管理に関する2014年全国ワークショップで招待講演を行った。本間部長は、12月8日～14日まで、インド・コルカタとデリーに出張し、4回アジア環境変異原学会（4th ACEM）に出席し、招待講演を行うと共に、国立環境技術科学研究所コルカタ地方部局、およびデリー地方部局を訪問した。山田第一室長、増村第三室長も12月9日～14日まで上記学会（4th ACEM）に出席し、口頭発表を行った。本間部長は、平成27年3月22日～27日まで米国・サンディエゴに出張し、第54回米国毒性学会に出席すると共に、QSAR開発社と共同研究の打ち合わせを行った。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価系の開発、(3)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、POLB遺伝子破壊細胞を用いて、チミジンキナーゼ遺伝子のエキソン5に1,N⁶-エセノアデニンDNA付加体を導入して調べると、その野生型の細胞を用いた時より、その付加体による遺伝子変異誘発頻度が有意に上昇することが分かった。また、食品添加物の臭素酸カリウム等の低用量曝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-オキシグアニンの1分子、あるいは2分子を近接させて、XPA遺伝子破壊細胞のゲノム内に導入し、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、複数分子の8-オキシグアニンに対して、ヌクレオチド除去修復機構が関与する可能性が示唆された。(2)遺伝毒性評価系として、化学物質に曝露していない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、突然変異の陰性対照値は、ゲノム当たり0.2個程度であると計算できた。ICHガイドラインに追加されたオプションの、エームス試験と組み合わせる2

種類の*in vivo*試験を検討した。2-ニトロアニソール、タモキシフェン、1,2-ジメチルヒドラジンについて、それぞれ対象臓器とエンドポイントが異なる遺伝毒性試験を組合せて評価した結果を総合的に考察し、未知の化合物の場合、*in vivo*試験の組合せの第一選択は小核試験（骨髄もしくは末梢血）とTG試験（肝臓）が推奨できると結論した。(3)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22,000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の結果予測が偽陰性だった9物質について標準的なエームス試験を実施し、陰性であることを確認した。

第二室では(1)酵母をプラットフォームとしたエピ遺伝毒性スクリーニング試験法の開発、(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行った。また、昨年度に引き続き、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)酵母をプラットフォームとした短期エピ遺伝毒性（DNAメチル化酵素阻害剤）スクリーニング試験法の開発については、同定したヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母が特異的に示す表現型（凝集反応）が、DNAメチル化酵素阻害剤である5-aza-2'-deoxycytidineにより濃度依存的に抑制されることを確認したうえで、同表現型レベルの数値化を行った。また、誘導型凝集性に関与する遺伝子の探索も行い、作出した酵母を定量性と頑健性を具備する*in vivo*エピ遺伝毒性評価システムのプラットフォームとする上で必要な基礎データの収集は終了した。(2)エームス試験を用いて、食品中に含まれる過酸化脂質の遺伝毒性リスクを検証した。本年度では、長鎖 ω -3脂肪酸の過酸化脂質である4-ヒドロキシヘキサノールおよびトランス-2-ヘキサノールを被験物質としてエームス試験を行った。その結果、一部の株が陽性を示したことから、体内で生じる過酸化脂質が内因性遺伝毒性物質となる可能性が明らかとなった。また、4-ヒドロキシヘキサノールについては、DNAポリメラーゼIVもしくはV遺伝子破壊株を用いた同様のエームス試験を実施したところ、先に得られた結果に影響を与えなかった。したがって、4-ヒドロキシヘキサノールが今回示した変異原性には、DNAポリメラーゼIV及びVは関与していないことが推測された。

第三室では主として(1)遺伝毒性物質の経世代的影響に関する研究、(2)アクリルアミドの生殖細胞変異原性に関する研究、(3)トランスジェニック突然変異試験のデータベース作成、(4)*Pig-a*アッセイに関するバリデーション

研究, (5)*Pig-a*アッセイの検出感度に関する研究, (6) DNAトポロジと関連するDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究を行った。(1)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全エクソーム配列解析を行い, 遺伝子突然変異の親子間比較を行った。次世代個体の*de novo*変異を検出し, 経世代遺伝子突然変異頻度を算出した。ENU投与雄由来の仔において変異頻度の増加がみられた。用量依存性を検討するための動物実験を行った。(2)アクリルアミドの生殖細胞に対する遺伝毒性評価のため, 雄*gpt delta*マウスにアクリルアミドを28日間経口投与し, 最終投与の3日後及び49日後に採材を行い, *gpt assay*を実施した。アクリルアミドの生殖細胞変異原性は精子形成過程により感受性が異なることが示唆された。(3)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物質123, 非発がん物質23, 発がん性未知物質65について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。TG試験の判定と発がん性の有無の一致率は72.6%であった。(4)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, 米国をリード国としたSPSFがOECDに投稿された。これらの動向に対する日本国内の取り組みが評価され, 本SPSFには日本からの貢献と協力が明記された。*Pig-a*アッセイのOECDガイドライン化達成に向け, 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継続し, 今年度は24種の化学物質の遺伝毒性評価を実施した。(5)胎仔および新生仔を用いた*Pig-a*アッセイの予備的試験として, マウス*Pig-a*アッセイで解析可能な最少血液量を決定した。(6)DNA トポロジ解消において中心的な役割を果たすDNA topoisomerase I の相互作用タンパク質を同定した。

上記の研究以外に, 部長を中心として以下の研究も行った。(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;*in vivo*遺伝毒性試験データの定量化を目指し, 4つの変異原性肝発がん物質 (2-アセチルアミノフルオレン, 2,4-ジアミノトルエン, ジメチルニトロサミン, ジエチルニトロサミン) についてミュータマウスを用いた肝臓でのTG試験を行った。TG試験はげっ歯類発がん性試験と定量的にも相関性が高く, TG試験から発がんリスク評価を行う手法を提案した。(2)化学物質のヒト健康リスク評価における (定量的) 構造活性相関の実用化に関する研究; 遺伝毒性試験結果の大規模データベースを完成させ, *in vivo*小核試験, TG試験予測モデルをブルガス大学, ラーサ社と共同で開発した。(3)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;

OECD遺伝毒性試験の全面改定作業に携わった。今期は, *in vitro*及び*in vivo*染色体異常試験, 小核試験の改訂が完了した。(4)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; ICHにおいて, 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 (M7) の最終化を行った。(5)ナノ物質の遺伝毒性評価に関する研究;*in vitro*小核試験のナノ物質の遺伝毒性評価の適合性に関するOECD専門家会議に参加し, 国際共同研究への参画を表明した。*In vivo*でのナノ物質の遺伝毒性評価のため, マウス, ラットを用いた肺小核試験法を確立した。

研究業績

1. 医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術法の戦略的開発

2-ニトロアニソール, タモキシフェン, 1,2-ジメチルヒドラジンについて, *in vivo*遺伝毒性試験各種を実施した。試験結果を総合的に考察した結果, 未知の化合物について実施する試験の組合せの第一選択は, エンドポイントと標的臓器が異なる小核試験 (末梢血もしくは骨髄) とトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験 (肝臓) が推奨できると結論した (厚生労働科学研究委託費・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

2014年6月のICH会議において, 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理」ガイドライン (M7) の最終化を行った (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

OECD遺伝毒性試験の全面改定作業に携わった。今期は, *in vitro*及び*in vivo*染色体異常試験, 小核試験の改訂が完了した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

4. 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

*in vitro*小核試験のナノ物質の遺伝毒性評価の適合性に関する OECD専門家会議に参加し, 国際共同研究への参画を表明した。*In vivo*でのナノ物質の遺伝毒性評価のため, マウス, ラットを用いた肺小核試験法を確立した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

5. 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。エームス試験に関しては20,000以上の化学物質データを収集した。また、*in vivo*小核試験、TG試験予測モデルをブルガス大学、ラーサ社と共同で開発した（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）。

6. 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、加えてラットを用いた遺伝毒性評価を実施した（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）。

7. 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

構造活性相関のソフト3種類を用いて構造アラートが見つけれなかった香料（126）のうち、簡易エームス試験が陽性だった12物質から9物質選んで標準的なエームス試験を実施し、陰性の結果を得た（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）。

8. 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

POLB遺伝子破壊細胞を用いて、チミジンキナーゼ遺伝子のエキソン5にエセノアデニンDNA付加体を導入して調べると、その野生型の細胞を用いた時より、その付加体による遺伝子変異誘発頻度が、有意に上昇することが分かった（文部科学省科学研究費）。

9. 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）。

10. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物について復帰突然変異試験23試験、染色体異常試験22試験を実施した（食品等試験検査費）。

11. 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

ENUを投与した雄マウスの次世代個体のゲノム中に検出された突然変異候補についてサンガー法による確認を行い、次世代突然変異頻度を算出した（文部科学省科学研究費）。

12. 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

多環芳香族炭化水素の遺伝毒性評価のため、ベンツピレンを投与した*gpt delta*マウスの臓器に誘発された点突然変異の特徴を解析した（文部科学省科学研究費）。

13. 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

ヒトリンパ芽細胞株TK6から、ゲノム編集技術を用いてブルーム症モデル（BLM）細胞を作成した。BLM細胞は組換え修復機構に異常を持ち、高い突然変異頻度と、姉妹染色分体交換反応を持つことが確認できた。（文部科学省科学研究費）。

14. 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、2,4-ジアミノトルエン、ジメチルニトロサミン、ジエチルニトロサミ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い、発がん性との定量的相関性を検討した（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託費）。

15. 香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究

日本、国際機関、欧米で用いられている香料化合物のリスク評価手法の情報収集と比較を行い、得られた結果を基に、現在の日本の香料化合物のリスク評価手法を再検討した。遺伝毒性評価については、新指針案に、類似化合物の評価結果を採用することと構造活性相関による予測結果を参考にすることを記載した。（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託費）。

16. DNA構造位相変換制御と修復・転写・クロマチン構造変換のカップリング

TOP1を介するDNA損傷と修復の分子メカニズムを分子生物学的な研究手法を用いて明らかにするために、相互作用因子の細胞生物学的解析のための予備試験を実施した（文部科学省科学研究費）。

総合評価研究室

室長 広瀬明彦

概要

総合評価研究室では、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水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価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画し、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26年10月に開催された第6回化学物質共同評価会議に出席し、日本政府としてMethyl- and Ethylcyclohexane (CAS:108-87-2,1678-91-7) および経済産業諮問委員会原案作成のtrimethylsilanol (CAS: 1066-40-6) の計3物質の初期評価文書、また1,2-dichloro-4-(chloromethyl) benzene (CAS: 102-47-6), 1-naphthol-4-sulfonic acid sodium salt (CAS: 6099-57-6), Disperse Red 206 (CAS: 26630-87-5) 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, 10, 25-36, 2014; 10, 37-45, 2014; 10, 46-57, 2014)。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日に制定され、昭和49年4月に施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化

審法)」は、難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について、毒性試験(いわゆるスクリーニング毒性試験)の実施を要求している。この試験結果から、人健康影響に関して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、平成26年度は計561物質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26年度は2物質についての反復投与・生殖発生併合試験、の試験計画書の確認及び最終試験報告書レビュー作業を行った。また、H26年度はリスク評価Ⅱのための有害性の詳細リスク評価書(塩化ビニル)の作成、監修業務を行った。

4. 化審法の評価作業支援業務

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果をもとにした評価作業のサポートを行った。また、電子申請されなかった新規化学物質申請資料の電子化を行った。平成26年度は、351物質(563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26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14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12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、WHO飲料水水質ガイドライン専門家会議等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、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、環境省中央環境審議会土壌農薬部会土壌環境基準小委員

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26年度は、下記2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

これまでの研究において、化審法既存点検により反復投与毒性試験が実施された化合物のデータを用いて作成してきた肝毒性に関するラピッドタイプアラート（RP）の検証と修正を行ってきた。26年度は残された21種のRPのすべてについて簡易評価を行い、フルアラートへの変更の可能性の高い2アラートをフルアラートとして作成した。一方、8つのRPはトキシコフォアと活性との間に理論的根拠を確立することができず、これらのアラートを無効化した。これにより、トレーニングセット化合物群に対する肝毒性の予測精度は、肝毒性の予測において感度39.5%、特異性は77.9%となった。

また、特定の部分構造を有する化学物質群に限定して評価モデルを構築することで無毒性量予測が可能であることが示された。さらに、構造類似度と無毒性量の近似について解析を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

(2) 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

試験報告書データベースへの新規データ追加のため既存化学物質点検事業により実施された反復投与毒性試験や反復投与生殖毒性併合試験のうち新たに公開された試験のデータ整理を行った〔一般試験研究費〕。

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。26年度は、実験動物を用いた毒性試験の結果を基に水道水質基準値が設定された19項目について、情報収集及び評価を行い、亜急性評価値の算出を試みた。有機リン系農薬22種について、Hazard index法及びRelative potency factor法による複合曝露評価を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

また、WHO飲料水水質ガイドライン作成活動においては、第4版第1追補の発刊に向けて、有機スズの飲料水中のリスク評価を記載したバックグラウンドドキュメントのドラフトを作成した〔一般試験研究費〕。

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以前不足している。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、本研究班の主任研究者としての取り纏めを行うと共に、MWCNTの中皮腫誘発性に関する解析において、酸化ストレス以外のメカニズムの関与が示唆する知見を得た。また、繊維長に依存したMWCNTによる催奇形性が母体の炎症性に影響を受けている可能性を得た〔厚生労働科学研究費補助金〕。また、「ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響：曝露評価（食品等を含む）に関する国際動向調査」では、26年度は欧州におけるナノマテリアルの規制動向の概要とナノ製品の登録が義務づけられているデンマーク等におけるナノ製品の市場動向を調査した〔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、高度分散手法による野生型マウスの全身曝露吸入試験を開始したところ、吸入終了直、単離繊維が肺胞内にまで到達している像が観察され、肺の奥まで分散した粒子を曝露させる実験系の確立に成功することができた〔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、OECDガイドライン成立の見込みとなった。アンドロゲン受容体転写活性化法について

は、バリデーションレポート案、ガイドライン案を作成してOECDに提出した [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

プロジェクトで得られた研究成果については、今後の活用や方向性に関して関連プロジェクトのメンバーと協議を行うと共に、日本毒性学会及び韓国代替法学会でトキシコゲノミクスの安全性評価への活用に関する講演として発表を行った [一般試験研究費].

6. 日米EU医薬品規制調和における元素不純物に関する毒性学的研究

平成22年より、医薬品における元素不純物（主に金属）の規制に関するガイドラインの作成を目的としてQ3Dトピックが開始された。当室では主に元素不純物の毒性学的評価やPDEの算出等について協力を行っている。平成26年度はガイドライン作成専門家グループ会議でステップ4文書の合意に達した [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、H26年度は遺伝毒性発がん評価専門家検討会を開催し、海外評価機関等における評価事例を参考として、我が国における評価指針案を作成し、食品安全委員会に報告した [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

パーフルオロヘキサデカン酸及びパーフルオロテトラデカン酸の生殖毒性・反復投与毒性併合試験の結果を論文化した [一般試験研究費].

10. 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発：製法変更に伴う製剤中化学物質等の安全性評価手法に関する研究

次世代抗体医薬品等のバイオ医薬品製造において、従来のステンレス製培養槽に代わり、プラスチック製品を主としたシングルユース製品等の利用が増えている。このため、シングルユース製品の主要な材料であるプラスチック等由来の化学物質（溶出物及び抽出物等）が、原薬／製剤の品質や安全性に対して従来以上の影響を及ぼす可能性を考慮すべきであることを示した [厚生労働科学研究委託費].