

平成27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（RS）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27年度においても医薬品・医療機器・再生医療等製品分野、食品安全・生活衛生分野、安全性生物試験分野、安全情報・基礎支援分野、及び総務部のすべての部門において試験・研究・調査等の数多くの業務を遂行した。

国立衛研は、政府の科学技術政策の動向を踏まえて、近年研究組織再編に取り組んでいる。政府の基本施策である健康・医療戦略に対応し、平成27年には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、インシリコ手法による安全性予測をとりまとめる新たな研究室を含め、4室体制からなる安全性予測評価部を設置した。平成25年以來の一連の組織再編によって、本研究所における革新的医薬品・再生医療等製品等への対応能力及び安全性予測評価研究機能が大幅に強化されることとなった。

また、平成27年4月から国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が発足し、医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進を目指して、医療分野の研究開発予算がAMEDに集約された。AMEDの研究費は委託研究費であり、きわめて目的性の強い研究費である。国立衛研はAMEDと連携し、RS分野で日本の健康医療戦略の推進に貢献する必要がある。

移転計画については、平成24年度に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、平成26年に基本設計・実施設計が完了し、建築工事等の契約が締結された。平成27年4月からは建築工事が開始されたところであり、プロット図を用いて研究室の仕様等の最終確認と調整を行いつつ、建物本体の建設が進行した。

狭隘かつ老朽化した試験研究施設に関しては、移転に

より大きく改善されることが期待される場所であるが、試験研究の基盤となる人材の確保及びインハウス予算に関しては、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28年度要求の結果では5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1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厳しい状況となっている。予算面では、マイナスシーリングにもかかわらず、関係者のご尽力で影響は最小限に抑えられているが、研究所として必要な経費の確保が困難となっており、光熱水費の確保は重大な問題である。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、及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・増進及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。

なお、マルウェア感染の恐れがあるとの外部通報によりネットワークを遮断せざるを得ない事態が6月に発生した。ネットワークの調査の結果、マルウェアに感染した端末の存在が確認され、ホームページやメールのネットワークと外部の接続を遮断し対応を行った。外部との不審な通信や新たなウイルス感染端末は確認されず、またセキュリティ対策を強化し、安全が確保されたため、約1ヶ月後にネットワークを再開することができた。国立衛研のネットワーク及びその取り扱いに脆弱な面があったことを反省するとともに、関係者に多大なご迷惑をおかけしたことをお詫びする。

平成27年度に国立衛研全体として取り組んだその他の主な事項は次の通りである。

- (1) 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及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」及び「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。
- (2) 研究活動の活発化を目指して： 大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており、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。

- (3) 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、研究員の派遣及び受け入れを継続、実施している。
- (4) 所員研修： 国立衛研の全研究員（非常勤職員等
を含む）を対象とし、研究倫理及び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。さらに情報セキュリティ強化の一環と
して、全所員参加の情報セキュリティ研修を本年度
から開始した。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、当研究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
員全員及び該当職員を対象に研究教育セミナーを開催
した。
- (5) 研究活動の広報： 1) 第5回国立衛研シンポジウム
を「新しい法律に基づくレギュラトリーサイエンスの
推進— 医薬品医療機器法、健康・医療戦略推進法 —
」をテーマとして平成27年7月24日（金）に国立衛
研講堂で開催し、73名の参加者を頂いた； 2) 一般公
開は、シンポジウム翌日25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、昨年を大幅に上回る307名の見学者の訪問を受
けた； さらに、3) 国立衛研ホームページの「お問
い合わせ」への対応を実施するとともに「研究者によ
る発表スライド」の頁において、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
活動及び業績の広報に努めた。
- (6) 夏季エネルギー節約への取組： 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27年度の全国衛生化学協議会が静岡市で開催さ
れ（11/3-4）、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、川西所長は米国・ワシントンDCで開催さ
れたWHO主催の第5回世界薬局方国際会議及び2015USP
総会（4/18-27）並びに中国・蘇州で開催された第6回世
界薬局方国際会議及び中国薬局方科学会議（9/20-23）
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60回及び61回国際一般名称
（INN）策定委員会（4/12-17及び10/12-18）、米国・ロッ
クビルで開催された薬局方検討会議（11/1-6）、カナダ・
オタワで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議

（ICH）（9/13-20）、並びに米国・ホノルルで開催された
Pacifichem 2015（12/14-19）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、変異遺伝部本間部長は日本環境変異原学会学会賞
及び望月喜多司記念賞を受賞した。毒性部北嶋室長は日
本毒性学会日化協LRI賞を受賞した。また、生薬部政田
主任研究官は日本生薬学会学術奨励賞を、佐藤期間業務
職員（研究助手）は日本薬学会生薬天然物部会奨励研究
賞を、食品添加物部大槻主任研究官は日本食品化学学会
奨励賞を受賞した。食品部穂山部長らは日本食品化学学
会賞から論文賞を受賞した。

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、当研究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、国の強力な施策も伴い、
ひとまず沈静したが、継続的な監視活動が必要である。

また、医薬品、医療機器、再生医療製品に関連する部
門では、革新的医薬品・医療機器の開発環境整備のため
のRS研究体制の強化が国家戦略の一環として要請され
ており、関係機関の人材交流等を活用しつつ、研究体制
の増強を図っている。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一体となり取り組んで
いきたい。

総務部

部長 町田吉夫

1. 組織・定員

平成26年度末定員は、205名であったが、平成27年度
においては、①インシリコ予測評価を行う体制の強化に
伴う増として1名（室長・研4級）、②再生医療等製品の
ウイルス等安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増と
して1名（主任研究官・研3級）、③医療機器の性能評価
に係る研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研4級）、
④個別化医療の実現に向けた次世代型診断薬及びコンパ
ニオン診断薬の信頼性評価及び有効利用に関する研究業

務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、平成27年度見直し時期到来分の加工食品中の農薬等の試験法開発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、6名の削減が行われた結果、平成27年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職174名、計203名となった。

2. 人事異動

- (1)平成27年4月10日付け組織改正に伴い、同日付けで広瀬明彦安全性生物試験研究センター総合評価研究室長が安全性生物試験研究センター安全性予測評価部長に配置換となった。
- (2)平成27年7月15日付けで石井明子生物薬品部第二室長が生物薬品部長に、佐藤恭子食品添加物部第一室長が食品添加物部長にそれぞれ昇任となった。
- (3)平成27年12月31日付けで中垣俊郎企画調整主幹が退職し、平成28年1月1日付けで奥田晴宏副所長が企画調整主幹の事務取扱となった。
- (4)平成28年3月31日付けで新見伸吾医療機器部長が定年退職し、同年4月1日付けで靄島由二医療機器部第一室長が同部長に昇任となった。
- (5)平成28年3月31日付けで最上知子生化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで近藤一成生化学部第二室長が同部長に昇任となった。
- (6)平成28年3月31日付けで菅野純安全性生物試験研究センター毒性部長が定年退職し、同年4月1日付けで平林容子安全性生物試験研究センター毒性部第二室長が同部長に昇任となった。
- (7)平成28年3月31日付けで五十君静信食品衛生管理部長及び春日文子安全情報部長が退職し、同年4月1日付けで奥田晴宏副所長が両部長の事務取扱となった。

3. 予 算

平成27年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成27年度の一般会計予算は、研究課題の終了等により、裁量的経費は対前年度約2千5百万円の減額となり、非裁量的経費は現員の減による人件費の減等により約1千6百70万円の減となった。

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13億3千万円の増額となった。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、4課題が平成26年度で終了し、新たに2課題が平成27年度より採択された。

4. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費である厚生労働科学研究費、文部科学省の科学研究費補助金及び日本医療研究開発機構（AMED）委託研究開発費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27年度は、厚生労働科学研究費補助金432,045千円、文部科学省所管の研究費130,556千円及び日本医療研究開発機構（AMED）委託研究開発費1,335,723千円等、総計1,960,693千円について、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27年度海外派遣研究者は、延べ210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71名、その他会議・学会への出席が延べ133名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ6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12名、WHOが延べ2名、FAO/WHO合同会議が延べ8名、その他が延べ49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27年度は18名に対し、計378,759千円を配分した。

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27年度は7月24日（13:30～17:10）に開催した。

主題として「新しい法律に基づくレギュラトリーサイエンスの推進～医薬品医療機器法、健康・医療戦略推進法～」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73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27年度は7月25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「これって、もしかして副作用？～どう気づく、どう防ぐ～」と「食品中の放射性物質に対する取り組みについて～安全をめざした調査研究の紹介～」の講演を行い、見学者数は307名であった。

平成27年度予算額

事 項		平成 26 年度 (A)	平成 27 年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
1. 一般会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	3,887,847	5,176,011	1,288,164
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	2,144,657	2,119,850	△ 24,807
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,144,657	2,119,850	△ 24,807
	既定定員に伴う経費	1,971,853	1,963,775	△ 8,078
	定員削減に伴う経費	△ 26,703	△ 26,725	△ 22
	増員要求に伴う経費	16,653	10,609	△ 6,044
	振替定員に伴う経費	0	△ 4,350	△ 4,350
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	48,185	51,151	2,966
	安全性生物試験研究センター運営費	74,874	74,838	△ 36
	施設管理事務経費	38,908	29,665	△ 9,243
	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	953,970	2,283,741	1,329,771
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	953,970	2,283,741	1,329,771
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	953,970	2,283,741	1,329,771
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	778,505	761,705	△ 16,800
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	778,505	761,705	△ 16,800
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	48,092	47,867	△ 225
	基盤の研究費	129,526	129,526	0
	安全性生物試験研究センター運営費	37,354	37,354	0
	施設管理事務経費	22,932	22,932	0
	受託研究費	98,122	98,096	△ 26
	総合化学物質安全性研究費	68,580	68,579	△ 1
	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	26,041	21,057	△ 4,984
	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	7,706	△ 406
	競争的研究事務経費	58,992	58,989	△ 3
	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	24,134	22,927	△ 1,207
	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	17,726	16,840	△ 886
	健康安全確保のための研究費	87,219	78,157	△ 9,062
	※平成 27 年度より「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」へ名称変更			
(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	4,000	0	△ 4,000
(項)	科学技術・学術政策推進費	4,000	0	△ 4,000

* 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27年度特筆すべきこととして、まず、薬品部関係者が多方面で関与している日本薬局方第17局が平成28年3月7日告示されたことが挙げられる。さらに、研究費関係では、多くの厚生労働科学研究が日本医療研究開発機構（AMED）からの委託研究に変更され、従来と異なった体制での研究実施となった。

人事面では平成27年3月に香取典子第三室長が定年となり、再任用の主任研究官として採用された。また、後任の室長として坂本知昭主任研究官が昇任した。また、AMEDのリサーチレジデント（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）として、原矢佑樹博士が第4室に採用された。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。平成27年7月1日付けで厩生敷涼子氏が採用され、平成28年3月31日付けで任期を終了した。平成27年12月31日付けで工藤眞子氏が、平成28年3月31日付けで下條千佳氏および桑名明美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27年6月14日から17日に暨南大学と広東省中医院での学術交流会への出席及び両者が主催する伝統薬物討論会での講演のため、中国・広州に出張した。さらに、6月22日から26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）第二分科会に出席し、日本薬局方における定量NMRに関する講演を行うためスイス・ラインフェルデンに出張した。また8月31日から9月2日まで、不正薬物と医薬品成分添加健康食品に関する国際会議に出席し、招待講演を行うため台湾・台北に出張した。さらに、10月25日から29日まで、香港生薬標準第9回国際助言委員会に出席するため香港に出張した。

阿曾幸男室長、宮崎玉樹主任研究官は、2015AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国・オーランドに出張した（平成27年10月）。香取典子主任研究官はWRIB2015参加のため米国・マイアミに出張した（平成27年4月）。坂本知昭室長は振動分光光学に関する国際会議（ICAVS 8）

で研究発表のためオーストリア・ウィーンに出張した（平成27年7月）。香取典子主任研究官はAAPS/FDA共催クリスタルシティワークショップ参加のため米国・ボルチモアに出張した（平成27年9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 2015）参加のため米国・プロビデンスに出張した（平成27年9月）。香取典子主任研究官は、2015AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国・オーランドに出張した（平成27年10月）。

加藤くみ子室長はナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議での講演のため、スイス・バーゼルに出張した（平成27年6月）。

業務成績

1. 一斉取締試験

フェキソフェナジン塩酸塩を含有する内用剤28製剤、イミダプリル塩酸塩を含有する内用剤14製剤（1、2室）。

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。これまでのジェネリック医薬品品質情報検討会において課題が指摘された3品目（ロキソプロフェンナトリウム錠、ベニジピン塩酸塩錠、ファモチジン口腔内崩壊（OD）錠）の製剤について、溶出特性の改善を確認した。また地方衛生研究所10機関と共に行った6成分のアレルギー用薬の溶出試験結果について、類似性の解析・判定を行った。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（1室）。

3. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器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、67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22機関についても同様の技能試験を実施した（3室）。

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

坂本室長、香取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27年5月18日～6月19日）。また合田及び伊豆津室長、阿曾室長、坂本室長、香取主任研究

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(3室)。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議(医薬品食品局審査管理課、医薬品医療機器総合機構)、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、殺虫剤指針、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(医薬品食品局審査管理課)、「ナノ医薬品に関する勉強会」における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(医薬品食品局審査管理課)、GMP専門分野別研修、公的認定試験検査機関への指導助言(医薬品食品局監視指導・麻薬対策課)ならびに日本工業規格(JIS)の改正作業(経済産業省)などに協力した。

産官学の方が参加し、品質保証のあり方について討論する医薬品品質フォーラムに関しては、医薬品品質フォーラム第18回シンポジウム「日本におけるQbDの申請と連続生産、現在までの取り組みと将来の展望」(平成28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赤外/近赤外分光法及びイメージング法を用いて調べた(AMED/新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)。

近赤外イメージングシステムにより迅速に製剤均一性を評価するための検討を行い、適切なデータを得るための測定に必要な条件を明らかとした。また、雰囲気からのOD錠への付着水量の経時変化を、テラヘルツ分光法を用いて調べ、カールフィッシャー法による水分量との相関を検討した。さらに製剤構成成分のフォノンを適切に検出するための錠剤粉砕物の最適なサイズを検討した(AMED/創薬基盤推進研究事業)。

赤外活性及びラマン活性をもつフォノン振動を検出することにより、酸化チタン(IV)の光触媒作用に基づいた医薬品成分の分解過程を検出することができた(文部科学省/革新的イノベーション創出プログラム)。

アセトアミノフェン顆粒を登録検査機関67機関および地衛研22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注射剤の不溶性微粒子測定法について、Flow Microscopy法の有用性と標準化の可能性を検討した。
- ②経口固形製剤のPTP包装における水分透過性の評価法について技術動向を調査した。
- ③定量NMR(qNMR)に関する研究として、[6]-ショウガオールとロガニン、[6]-ギンゲオールについて、定量シグナルを決定した。さらに吸湿性のサイコサポニン類についても、市販形態を考慮した検討を行った結果、サイコサポニンb2について平成28年2月より定量NMRで値付けされた試薬が市販されることになった。
- ④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。
- ⑤共結晶構造を持つ化合物の品質評価手法として、超低波数領域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フロースルーセル法溶出試験装置について機種間差を検証した。また、ポンプ脈流種に起因する最大流速の差が、薬物の溶出率に影響することを明らかとした。②腸溶性製剤の放出性評価における炭酸水素緩衝液の有用性を示した。③吸入剤粉末剤の空気力学的粒子径測定において、米国薬局方・欧州薬局方に記載された異なる2つの装置を用いた評価に最新のカットオフ径とその換算式を用いることで、装置の互換性と、任意の流量における測定が可能であることを示した。④共結晶医薬品の不溶化現象について調査した(AMED/創薬基盤推進研究事業)。

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、NBCDまたはCGDと総称される複雑または高度な製剤を対象に以下の検討を行った。

- ①光散乱法による吸入エアゾール剤の幾何粒子径測定は、噴霧粒子を装置導入前に十分に乾燥することで安定したデータを取得できることを明らかとした。また、カットオフ径を補正することにより、幾何粒子径分布から空気力学的粒度分布を予測することが可能であることを示した。
- ②リユープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤のin vitro薬物放出性評価において、浸透圧が高いほど初期放出が速くなること、特定の浸透圧では先発医薬品と後発医薬品の放出挙動が異なるものの、その他の条件では類似の放出挙動を示すことを明らかとした。
- ③点眼剤および吸入剤の後発医薬品開発における生

物学的同等性評価法について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

新規製剤技術評価法として①凍結乾燥製剤における、処方と工程制御による結晶多形の調整法を開発した。②塩および共結晶医薬品の凍結乾燥による製造と製剤設計への熱分析の活用を検討した。③医薬品の早期承認制度における新規工程技術の活用と製剤評価のあり方について検討した。

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コアモルファス製剤の結晶化に対する安定性について検討を行った結果、ニフェジピンとアセトアミノフェン等やニコチン酸アミド等を等モル混合して作成したコアモルファスの結晶化は一部の例外があるものの、コアモルファスのガラス転移温度が低いコアモルファスほど速やかに進行する傾向が見られ、ガラス転移温度を指標にすることにより、安定性の評価が可能であることが示唆された（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

市販の経皮吸収型製剤について汎用型のX線回折装置を用い、膏体中の結晶性薬物の有無の確認および多形判別を行った。結晶レジボアシステムが採用されている製剤では結晶性薬物が確認され、その多形判別も可能であることを明らかにした。さらに、汎用型装置で得られた結果の妥当性を確認するため、高輝度放射光施設での測定結果を得、比較を行った。また、モデルとした市販製剤からの薬物放出性測定に適切な試験法の選定を行った。さらに、貼付剤の粘着性を各種試験法により測定し、同一品目の製剤であっても、粘着性には差があることを明らかにした（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

リポソーム製剤の有効性・安全性に関わる品質特性について研究を行った。具体的には、走査型プローブ顕微鏡（原子間力顕微鏡：AFM）を用い、リポソーム製剤の形態観察、膜弾性評価法の構築を行い、様々な組成からなるリポソームへ適用可能であることを示した。また、ナノDDS医薬品のサイズ・形態の解析手法について分光学的解析や画像解析等の検討を開始した。画像解析について、数百ナノメートルサイズまでの粒子観察が可能であった（AMED／創薬基盤推進研究事業及び医薬品等規制調和・評価研究事業）。

体内動態に関する研究では、HepG2細胞を用い、リポソームの細胞内取り込みを評価する手法を検討した。また、ヒト細胞を用いた自然免疫評価手法の開発研究を

行った。siRNA搭載リポソームのサイトカイン産生量に関し、ヒト末梢血単核細胞等を用いた評価手法を構築した（AMED／創薬基盤推進研究事業及び医薬品等規制調和・評価研究事業）。

「ナノ医薬品に関する勉強会」において、「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン案」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」を作成した。ナノ医薬品の開発状況について文献等を用いて調査するとともに、免疫毒性に関連したICHガイドライン等を調査した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

アカデミアとの人材交流を行い、高分子ミセル製剤やリポソーム製剤の特性評価法に関する議論を行った。高分子ミセル製剤の特性とその評価について、総説論文として取りまとめた（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）。

リポソームの細胞内動態の分子メカニズムに関する研究では、PEG修飾リポソームと血清との相互作用、及び細胞内への取り込みに及ぼすリポタンパク質受容体の関与が示唆された（独立行政法人日本学術振興会／科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金））。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

GMP査察に関しては、我が国のPIC/Sへの正式加盟後、国立医薬品食品衛生研究所は地方衛研とともに公的認定試験検査機関（OMCL）として位置付けられた。当研究班は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、GMP調査に伴う取去品の試験検査および毎年実施される市販品の品質試験、監麻課のオンサイト査察等に対応し、必要に応じ、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。高度品質分析・評価技術に関する研究では、新たに開発した錠剤スライサーを用いて得た錠剤精密切断面を顕微近赤外分光法により解析し、正確な主薬成分及び添加物成分の分布特性の評価手法を開発した。医薬品品質の変動原因の検証を行うために、造粒工程パラメータを変動させた顆粒を作製し、ケミカルイメージングシステムを用いた測定を行い、得られた含有成分分布と品質との関連について解析を行った。その結果、過造粒になった顆粒を用いて作製した錠剤では主薬成分の偏析及び溶出遅延が生じ、その溶出遅延の原因は錠剤への水の浸透速度の低下であることを明らかとした（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

アンケート調査について、日本薬局方への品質リスクマネジメントの取り込み、「開発、規格設定、GMPが医薬品の品質保証の3方策」であるとする三位一体原則の概念に関する認識及び理解度、ならびに代替試験の活用

実態について解析し、効率的な薬局方医薬品の品質システムの取り組みに向けた課題を抽出した（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）。

本研究では主に医薬品の製造開発に関して研究を実施する。QbDに関連するICHガイドラインから国内課題を抽出、解決策を議論する。さらに今後ICHで検討されるQ12ガイドライン「ライフサイクル」の進展をみながら、我が国における円滑な変更管理の在り方も併せて検討した。本年度はまず産官学からなる組織を編成する。分担研究の原薬および製剤部門に関しては業界団体の研究者、医薬品総合機構の審査官・査察官計20～30名を研究協力者として組織、ブレインストーミングを開始した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

3極で合意に至った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）を国内で通知するため、ステップ4文書を翻訳した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

また、バイオアナリシス分析法バリデーションガイドラインの国際協調の一環として、FDA/AAPS共催のワークショップで日本の状況について講演した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

生物薬品部

部長 石井明子
前部長事務取扱 奥田晴宏

概要

生物薬品部では、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の品質・有効性・安全性確保に資するレギュラトリーサイエンス研究を行っている。

平成27年は、日本で初めてのバイオ医薬品である遺伝子組換えヒトインスリンが承認されてから30年となり、日本のバイオ医薬品史上、一つの節目の年であった。平成元年に前身の生物化学部をもとに創設された生物薬品部は、この間、バイオ医薬品に関する評価研究の中核を担い、本邦における規制環境整備と国際調和に貢献してきた。近年は、創薬支援を掲げる政府施策を背景に、アンメットメディカルニーズに応える医薬品として期待されながら進化を続ける様々な先端的バイオ医薬品に対応して、科学的・技術的課題に重点をおいて、バイオ医薬品の開発推進と承認審査の迅速化への貢献が求められて

いる。加えて、高騰する医療費の抑制への期待がかかるバイオ後続品の評価研究、さらには、公的試験検査機関としての職務も当部における重要課題である。

平成27年に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオ医薬品は9品目に上り、これらの中には、日本で初めてのトランスジェニック動物由来バイオ医薬品の他、免疫チェックポイント阻害抗体医薬品等が含まれる。また、日本でも8番目のバイオ後続品が承認された。局方国際調和では、フローイメーキング法による不溶性微粒子試験法が新たに検討課題に上り、ICH品質分野ではQ12ライフサイクルマネジメントに関する議論が進んでいる。

このような現状を踏まえ、平成27年度は、バイオ医薬品の品質評価に関する研究として、O糖鎖試験法、不溶性微粒子試験法、次世代抗体の製法、生物活性評価に関する研究の他、バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する課題抽出等を行った。バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究として、抗体医薬品の生体試料中濃度分析法、抗薬物抗体評価法、有害反応発現機構、市販後安全性に関する研究等を行った。また、日本薬局方の生物薬品関連試験法に関する研究として、ヘパリンナトリウム各条のナトリウム確認試験に関する研究、糖鎖試験法の国際調和に関する研究、生物薬品の製造要件に関する研究を実施した。さらに、先端的バイオ医薬品等開発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、日局ヘパリンナトリウム各条試験法原案作成、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／糖鎖プロファイリング法、表面プラズモン共鳴法）のパブリックコメントへの対応、参考情報ELISA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。

平成27年度に生物薬品部から発表された主な論文は、以下の通りである。多田、石井、原園らによる論文“Characterization of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*)” (mAbs, 2015) では、農業生物資源研究所との共同研究により、トランスジェニックカイコ由来抗体の特性を明らかにし、バイオ医薬品の新しい生産基材としてのTgカイコの特徴を明らかにした。本論文は、mAbs誌の表紙に採用された。

鈴木、石井、多田らによる論文“A fluorescent imaging method for analyzing the biodistribution of therapeutic monoclonal antibodies that can distinguish

intact antibodies from their breakdown products.” (mAbs, 2015) では、未分解抗体と分解物を識別可能な新規手法として、蛍光二重標識法による抗体医薬品の体内分布解析法を開発した成果を報告した。

石井、橋井らによるWhite Paper “Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics” (AAPS PharmSciTech, 2015) では、近年バイオ医薬品製造工程での利用が進むシングルユースシステムに関し、バイオ医薬品の品質と安定供給への影響を考慮したリスクマネジメント手法を提案した。

橋井らは東京都健康長寿医療センターとの共同研究によるChange in N-Glycosylation of Plasma Proteins in Japanese Semisupercentenarians (PLoS One, 2015) において糖鎖解析を担当し、バイオ医薬品の糖鎖解析技術を長百寿者の血漿グライコミクスに応用して、対照群との比較から、長百寿者に特徴的な糖鎖を見出すことに成功した。

鈴木、石井、日向、橋井らによる論文“日本薬局方各条ヘパリン定量法の改良に関わる研究” (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2015) では、試薬の特性の変動に対応可能な日局ヘパリン定量法の構築等について報告した。

これらの研究活動の他、薬事・食品衛生審議会、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) における日局改正及び審査業務等に協力した。

人事面では、平成27年4月1日～7月14日、奥田晴宏副所長が部長事務取扱を務め、平成27年7月15日付けで、石井明子第二室長が部長に就任した。AMEDリサーチレジデントとして、高倉美智子博士が平成27年4月1日に着任した。

海外出張は以下の通りであった。原園景主任研究官、木吉真人研究員：USP Glycosylation Analysis for Biopharmaceuticals Workshop (米国・ロックビル：平成27年8月25～26日、ポスター発表)；石井部長：WHO バイオ医薬品標準品の今後の方向性に関する非公式会議 (スイス・ジュネーブ：平成27年9月21, 22日、口頭発表)；木吉真人研究員：Gordon Research Conference

Antibody Biology & Engineering (米国・Galveston：平成28年3月20～25日、ポスター発表)；橋井則貴第一室長：2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (米国・ホノルル：平成28年12月16～20日、ポスター発表)。

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

ヘパリンナトリウム各条の改正に向けて、日局一般試験法<1.09>ナトリウム塩の定性反応について、複数の原薬ロット、及び理化学試験法ヘパリンナトリウムを試料とした検討を実施し、測定方法を最適化するとともに、日局各条ヘパリンナトリウムのナトリウム確認試験としての当該試験法が適用可能であることを実証した。

2. 公的試験検査機関 (OMCL) としての試験検査の実施

厚生労働省監視指導麻薬対策課からの依頼を受けて、医薬品製造工程で用いられたヘパリンの品質評価、及び、製剤中残存ヘパリン活性試験を実施した。

3. 国際協力

ミャンマー FDA からの施設見学 (平成27年10月28日)、及び、台湾 FDA からの研修生 (平成27年11月17日) に対応し、日本におけるバイオ医薬品の開発と規制、ならびに、生物薬品部の業務を紹介した。石井部長は、WHO のバイオ医薬品国際標準品の今後の在り方に関する非公式会議に協力した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び北海道大学大学院生命科学院と連携し、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3名を受け入れ、指導した。石井室長は、平成27年5月29日高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」について講義した。石井部長は、平成27年7月31日大阪大学大学院薬学研究科の学生を対象に、「バイオ医薬品の品質・安全性確保」について講義した。石井部長は、平成27年10月9日横浜市立大学において、「バイオ医薬品概論」について講義した。日向昌司主任研究官は、平成27年5月1日明治薬科大学薬学部健康薬学コースの学生を対象に、「抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究」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開催されたバイオリジクスフォーラム第13回学術集会「バイオリジクス開発におけるレギュラトリーサイエンスのインパクトと開発進展」(平成28年2月29日)の運営に協力した。バイオ医薬品分科会では、「日本におけるバイオ医薬品製造・品質管理技術のサイエンス」に関するセッションを企画し、アカデミア及び企業におけるバイオ医薬品製造・品質管理に関する研究紹介の後、パネルディスカッションを行い、日本における独自の組換えタンパク質発現ベクターや細胞樹立に関する技術開発の現状と課題を参加者で共有した。

石井部長は、日本薬学会第136年会シンポジウム「抗体医薬品を極める ―新規抗体創薬と品質安全性

評価のための基盤技術―」, 第35回動物細胞工学会シンポジウム「バイオ医薬品の物性と免疫原性」, 日本薬物動態学会第30年会シンポジウム「抗体医薬品の pharmacokinetics / pharmacodynamics」の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 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

①カルバミン酸アンモニウムを用いた非還元的アルカリβ脱離によるO-結合型糖鎖試験法は, ピーリング産物の生成及び回収率にばらつきが認められるものの, 類似した糖鎖プロファイルが得られることを明らかにし, バイオ医薬品の糖鎖試験法として適していることを確認した。

②ポリスチレン標準粒子を用いてフローイメージング法の真度の確認を行い, 2及び25μmの粒子を測定する際の注意点を明らかにした。

③ポリスチレン標準粒子を用いて, 「注射剤の不溶性微粒子試験」を低容量化したときの試験の真度及び精度を多機関共同研究により調べ, 低容量化が可能であること及びその要件を明らかにした。

④ペプチドマップ, 糖鎖プロファイル, サイズ排除クロマトグラフィーについて, 代表的なシステム適合性の設定例案を作成し, その要件について考察した。

2) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

①前年度までに樹立した2種類のFcγ受容体発現レポーター細胞株を用いた改変型抗体の免疫作用評価系の最適化を実施した。ヒト末梢血単核球を用いたサイトカイン放出測定系との比較により, 構築した評価系が抗体医薬品の有害作用発現に繋がりうる免疫作用の予測・評価に有用であることを明らかにした。

②シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質安全性確保のためのリスクマネジメント手法について, シングルユース製品由来不純物を中心とするリスクアセスメント, 及び, リスク対応の考え方をまとめ, White Paperとして公表した。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。

③抗体を対象としてHDX/MSによる高次構造解析手法の最適化を行った。また, 抗体及びFc融合タンパク質のFc領域についてHDX/MS解析を行い, 両者のFcRn結合領域の高次構造に差異が認められることを明らかにした。

3) 水素重水素交換/質量分析による糖タンパク質-糖鎖複合体の相互作用解析技術の開発 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

HDX/MSによるAT-Hep複合体の相互作用解析により, ATのHep結合部位, 及びHepの結合に伴う高次構造変化を確認できることを明らかにした。HDX/MSは糖タンパク質-糖鎖複合体の相互作用解析技術としての応用可能であることを実証した。

4) Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

Fcγ受容体アフィニティークロマトグラフィーによって分離される抗体分子の糖鎖構造を明らかにした。また, それぞれの分離ピークにおけるADCC活性やCDC活性などの特性を明らかにした。

5) バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ICHガイドラインの新規トピックであるQ12医薬品のライフサイクルマネジメントに関し, バイオ医薬品関連の課題に対する科学的側面からの提案をまとめるため, 産官のメンバーからなる分科会を構築して, Established Conditions等に関する議論を開始した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1) 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 (AMED創薬基盤推進研究事業)

①抗体医薬品を対象として, ヒト血清試料からの濃縮・精製方法, 酵素消化方法, 及び内標準物質の添加方法等の前処理方法の最適化を行うと共に, 各前処理工程において考慮する必要のある標準的な要件を抽出した。

②抗薬物抗体測定におけるカットポイント設定に関し, 共通データを用いて多機関での解析を行い, 各機関で用いられている統計解析手法を比較すると共に, 統計解析手法選択に関する考え方を明らかにした。

2) バイオ医薬品の安全性評価・品質管理に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

①バイオ医薬品の製法開発の際に実施されるウイルスクリアランス工程評価に用いられるウイルス試験について, 使用するウイルス, 及び, 用いられる試験の種類とバリデーションの要件を整理した。また, バイオ医薬品のウイルス安全性に関する専門家からなる分科

会を構築し、ウイルスリスクマネジメント要件の明確化と日局への反映に向けた議論を開始した。

②電気化学発光法を用いた抗薬物抗体分析法を構築し、モデル抗薬物抗体を用いた分析能の評価を行った。また、免疫原性評価に関する海外ガイドラインの記載事項を調査し、抗薬物抗体分析法を中心に、免疫原性評価の要件を整理した。

③ in vivoで分布解析等を実施するための新生児型Fc受容体 (FcRn) 親和性改変抗体を発現、精製した。導入したアミノ酸改変がマウスの各種Fc受容体との結合性へ及ぼす影響を明らかにした。

④抗体医薬品と抗薬物抗体 (ADA) によって形成される免疫複合体の分子サイズとFc γ 受容体活性化能の相関について明らかにした。モデルADAとして抗CD20抗体リツキシマブに対する抗イデオタイプ抗体を作製した。

3) 薬物結合抗体の動態関連分子結合性が細胞内・体内動態に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

各種抗体薬物複合体 (ADC) モデルを用い、動態関連分子結合性の違いが動態に及ぼす影響を明らかにした。

4) 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))

免疫グロブリン製剤から生成させた凝集体の特性解析を行い、凝集体を形成しやすい抗体分子の特性を明らかにした。

5) 抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究 (一般試験研究費)

EGFR発現細胞株において、ガングリオシドの生合成阻害剤PDMPが、抗EGFR抗体セツキシマブの細胞増殖抑制作用及び抗体依存性細胞傷害作用を増強することを明らかにし、セツキシマブの薬理作用が、細胞膜に存在するガングリオシドによる制御を受けている可能性を見出した。

6) 抗体医薬品の有害作用発現に関連するヒト免疫応答メカニズムの解析 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

抗体医薬品の生産細胞として用いられるCHO細胞の宿主細胞由来タンパク質に対するヒト血清反応性について明らかにした。

7) バイオ医薬品の薬剤疫学的研究 (一般試験研究費)

免疫調節作用を有するバイオ医薬品を中心に、各種の抗体医薬品について、医薬品副作用データベースに報告された種々の有害事象の報告オッズ比や発現時期を解析した。インフリキシマブとニューモシスチス肺炎との関連、セルトリズマブ ペゴルと帯状疱疹との

関連等が示唆された。

3. 日本薬局方の生物薬品関連試験法に関する研究

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

①日局ヘパリンナトリウム各条に、ナトリウムに関する確認試験を新規設定するため、日局一般試験法<1.09>定性反応の「炎色反応試験 (1) 金属塩の炎色反応<1.04>」及び「(2) 沈殿反応」のヘパリンナトリウムへの適用について検討し、これらの試験によりヘパリンナトリウムに含まれるナトリウムを確認することができることを実証した。また、ヘパリンナトリウム各条ナトリウム確認試験の原案を作成した。

2) 日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発 (一般試験研究費)

第十七改正日本薬局方において製造要件が定義されることを踏まえ、日局における生物薬品の製造要件の記載方法を考案した。また、生物薬品各条試験法の記載方法を整理し、原案作成要領として提案した。

3) 宿主細胞由来タンパク質の試験法に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

米国薬局方及び欧州薬局方に記載予定の宿主細胞由来タンパク質の試験法に関するガイドラインについて、調査分析した。

4) 日本薬局方 糖鎖試験法の国際調和に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

抗体医薬品を用いて、2-AB誘導体化及びHILIC/FL法、並びにAPTS誘導体化及びCE/FL法の再現性を確認した。

5) 日本薬局方の国際化に関する調査研究 (一般試験研究費)

第十七改正日本薬局方に記載される生物薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、適切な英語表記に関する調査を行った。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) 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 (AMED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との糖鎖構造や熱安定性、凝集性などの物理化学的性質の相違を明らかにした。

2) Claudinを標的とした創薬基盤技術の開発 (AMED創薬基盤推進研究事業)

pH感受性蛍光色素により標識した抗Claudin抗体の

細胞内取り込み、及び、抗腫瘍薬結合Protein G共存下における細胞傷害活性について検討を行い、作製した抗Claudin抗体が抗体薬物複合体として適用可能であることを明らかにした。

3) 医薬品の力価測定法に関する研究 (AMED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、疼痛抑制作用の力価試験法の設定に向け、培養細胞及び疼痛モデルマウスを用い、薬理学的な特性を解析した。

4) 抗体医薬品の血中半減期延長技術確立を目指したFcRn親和性の基盤研究 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

FcRn親和性を改変した抗体について、血中半減期と相関の高いFcRn親和性の解析方法を明らかにすることを目的とし、表面プラズモン共鳴法を用いた各種解析方法に関して、算出される親和性等の違いを明らかにした。

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、第17改正日本薬局方第一追補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) 発出のためWGを組織し、原案作成に寄与した。

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で漢方製剤が第2類医薬品に一律に分類されたことについて、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の求めに応じて作成した漢方製剤を安全に使用できるツール「安全に使うための漢方処方確認票」及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」のPDF版を一般に公

開した。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、平成27年に発出された薬生審査発1225第6号通知「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイドダンスについて」の原案作成に寄与した。

第三室関連では、危険ドラッグ対策として、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、新たな指定薬物の指定の過程に貢献し、これらの標準分析法を作成するとともに、分析用標品の交付体制を整えた。さらに、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28年3月時点で710化合物2128製品の情報を擁する同システムを、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。

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27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27年12月10～11日に中国の杭州市で開催された常任委員会、及び同年6月23～24日にスイスのラインフェルデン市で開催された第2分科会に参加した。また、国際標準化機構 (ISO) のTC249 (中国伝統医学専門委員会) 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、袴塚は同年6月1～4日に中国北京市で開催された全体会議に参加した。花尻は平成28年3月13～24日にオーストリア・ウィーンで開催された第59会期国連麻薬委員会に参加した。

また、袴塚は平成27年6月16日に中国広東省暨南大学で開催された伝統薬物討論会にて漢方製剤の品質確保に資する規制について講演した。さらに、花尻及び内山は同年8月29日～9月6日にイタリアフィレンツェ市で開催された第53回国際法中毒学会に参加し、危険ドラッグに関する研究発表を行った。また、内山は、同年8月8～11日に韓国プサン市で開催されたIUPAC 48th General Assembly (国際純正・応用化学連合第48回総会) に参加発表した。

平成27年度の人事面の異動は以下の通りである。同年4月1日付けで、Lida Teng博士が短時間勤務非常勤職員として採用され、Kenny Kuchta博士が外国人特別研究員として採用された。派遣研究員に関して、同年5月1日付けで後藤佑斗氏、同年6月11日付けで吉富太一博士氏、同年8月10日付けで富田奈緒美氏が採用された。また、平成28年3月31日付けでLida Teng博士及び富田奈緒美氏が退職した。

なお、政田さやか主任研究官は、天然物医薬品の安全性及び品質確保に関する研究において、平成27年度日本生薬学会学術奨励賞を受賞し、佐藤直子博士は、生薬及び生薬製剤の品質確保のための研究において、平成27年度日本生薬学会生薬天然物部会奨励研究賞を受賞した。

業務成績

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。同規格は、平成27年12月に、医薬・生活衛生局審査管理課長通知として発出された。
2. オウレン及びオウレンを含む漢方処方製剤（黄連解毒湯）9検体について重金属及びヒ素の分析試験を行った。その結果、全ての検体が規格に適合するものと判断された。
3. 厚生労働省が委託し、インターネットで買い上げた危険ドラッグ6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。
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1037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。
5. 税務省関税局等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」58製品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た。
6. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品について、21種の強壯作用を有する医薬品類を対象に分析を行った結果、146製品（重複2製品）中2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壯用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、昨年度買い上げた82製品中54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、114製品の買い上げを行った。
7. 厚生労働省インターネット買い上げ痩身用健康食品について、分析を行った結果、故意に添加されたと思われる医薬品成分はいずれの製品からも検出されなかった。
8. あへん（国産あへん6件、輸入あへん66件、計72件）中モルヒネ含量について試験を行った。
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4化合物を大量確保し、これら標品について各種定性試験（NMR, TOFMS, GC-MS, LC-PDA-MS測定）及び品質試験（HPLCによる純度測定）を行った。なお、平成28年3月時点で鑑識用標準品として122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（平成27年度のべ14化合物）。
10. 4種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
11. 平成27年度の12月までに医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として指定された化合物のうち、包括指定の一部を含む50化合物について（包括指定の一部を含む）、分析用標品を大量製造・確保し、これら標品について各種定性試験（NMR, TOFMS, GC-MS, LC-PDA-MS測定）及び品質試験（HPLCによる純度測定）を行った。なお、平成28年3月時点で指定薬物分析用標品として375化合物2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（平成27年度のべ1421化合物）。
12. 平成27年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として指定された化合物のうち、包括指定の一部を含む70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。また、本標準分析法は、「指定薬物の測定結果等について」として厚生労働省より全国に通知された。
13. 未記載であるオピオイド受容体アゴニストである麻薬（Fentanyl, Acetylfentanyl, AH-7921）、指定薬物（MT-45, p-Fluorobutyrylfentanyl）及びそれらの構造類似化合物（Butyrylfentanyl）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なった。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28年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは710化合物2128製品の情報を掲載し、国内295機関、国外29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27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（指定薬物部会12

回、依存性薬物検討会2回)、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、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、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27年11月13日に46都道府県等64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危険ドラッグ成分を含む危険ドラッグ製品について含有成分分析を実施した。
18. 地方衛生研究所等に対し、10種の分析用標品(フェンフルラミン、シルデナフィル、など)の配布(のべ104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. 機能性表示食品6製品について、届出書類を基に成分の定量を行い、分析方法の妥当性を検証した。
20. 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。
21. 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)。
22. 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。

研究業績

1. 生薬・生薬製剤・漢方処方及び植物薬の規格及び分析方法に関する研究

- 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)第一追補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) トウキ及び韓国トウキについて、LC/MS分析による成分の比較を行った。
- 3) 一般用漢方製剤承認基準について、施行後の問題点や見直しの必要性を検討するための基礎資料として、一般用漢方製剤294処方を13の疾患分類に選別した。
- 4) 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、桂枝茯苓丸、柴胡桂枝湯及び釣藤散の構成生薬24品目70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。

- 5) 生薬の国際調和に関する研究として、杭州で開催された第13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。
- 6) 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。
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 7) 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。
- 8) 我が国で一般用医薬品及び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。
- 9) 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、市場に流通するショウマ、リュウガンニク及びレンギョウの遺伝子情報を解析した。
- 10) 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、リュウタン及びレンギョウに含まれる成分について、LC-MS/MS分析を行い、これらの化学情報の集積を行った。
- 11) 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の品質確保に関する国際標準案の作成に寄与した。
(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)
- 12) 生薬製剤承認審査基準原案策定の基盤整備として「局方医薬品承認申請の手引き(局方手引き)」の見直しを行っていたが、これを基本骨格とした平成27年薬生審査発1225第6号通知「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」が発出された。この成果を受け、承認前例はあるが上記通知に収載されていない生薬及び生薬エキス製剤に着目し、これらの承認申請基準原案作成に向けた情報収集及び検討を行った。
(医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業)
- 13) さく葉標本から効率的にDNAを抽出・増幅する方法を確立し、正しい基原に由来する薬用植物のさく葉標

本から配列情報の収集に着手した。
(日本学術振興会科学研究費補助金)

2. 生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究

- 1) 六君子湯構成生薬である半夏について、活性強度の異なる複数ロットについて蛍光指紋を測定した。
- 2) 八味地黄丸について、構成生薬の成分を指標として血清中の分析条件を決定し、湯剤と漢方処方エキス製剤との生物学的同等性の評価について検討を行った。Alisol A, Alisol A monoacetate, Alisol B, Alisol B monoacetate, Loganin, Morroniside及びPaeoniflorinについて検討を行った結果、これらの成分は同等性の評価に関する指標成分とするには、現段階では困難と思われた。
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 3) 漢方製剤の安全使用を目的として、情報提供補助ツール「安全に使うための漢方処方の確認票」と「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」のPDF版を作成し、当研究所及び関連団体のホームページ上でダウンロード可能な電子ファイルとして公開した。
- 4) 甘草配合漢方処方25処方におけるグリチルリチン酸含量を定量し、エキスのpHによってグリチルリチン酸抽出率が変化することを明らかにした。
(以上、厚生労働科学研究費補助金・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)

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 危険ドラッグの関与が疑われている4死亡事例の尿試料について、LC-Q-TOF-MSを用いたスクリーニング分析の結果、いずれの試料からも、異なる薬理作用を有する複数の危険ドラッグ成分もしくは代謝物が検出され、麻薬成分や向精神薬が同時に検出された試料も存在した。グルクロニダーゼ酵素未処理及び処理試料について、予測される代謝物等も含め、LC-MS/MS MRMモードで定量分析を実施した結果、4試料から計27化合物(危険ドラッグ8化合物および代謝物10化合物、その他麻薬、向精神薬等9化合物)が0.1-1538 ng/mL(グルクロニダーゼ処理試料)検出され、様々な危険ドラッグ製品や薬物を併用している乱用実態が明らかとなった。
- 2) 危険ドラッグ製品のDNA塩基配列を指標とした植物種の鑑定を行い、各種DNA塩基配列解析の結果、ヘンナ(ヘナ)、ダミアナ、ドリームハーブ、スイレン、ハス、ハワイアンベイビewoodローズ、ホップ、ミナミシビレタケを製品中から検出した。
- 3) 大麻DNAのマイクロサテライト解析のひとつであ

るRAMS法を検討し、異動識別法には利用可能であることが示唆された。

- 4) ミナミシビレタケ由来DNAのLAMPを用いた簡易迅速目視判定法を検討した。子実体、菌糸(体)の両形態であっても分析できる点は分析法のひとつとして有効であると考えられた。
- 5) 危険ドラッグ446化合物についてLC-Q-TOF-MS分析と同時にイオンモビリティ分離(Ion Mobility Separation: IMS)を行い、得られた各化合物の保持時間、プレカーサーイオンおよびプロダクトイオン精密質量情報に衝突断面積(Collision cross section: CCS)情報を加えて化合物ライブラリを構築した。これを用いて、危険ドラッグが起因したと考えられる4名の死亡事例における血清試料中化合物の分析を行ったところ、IMSを併用することにより生体試料由来の夾雑物による影響の軽減が可能で、より信頼性や特異性の高いスクリーニングが可能であった。
- 6) 法規制薬物及び構造類似化合物(ベンゾジアゼピン類など計38化合物)について、TLC分析及び呈色試薬による発色を確認した。さらに、簡易薬物スクリーニングキットを用いて、法規制薬物及び未規制薬物(計124化合物)を対象として検出法の評価を行った。今回検討したキットでは、法規制薬物のみを識別することは困難であったが、新たな流通が危惧される法規制薬物の構造類似体等の簡易検出法の一つとして有用であると考えられた。
- 7) ヒト肝ミクロソーム画分を用いて新規流通トリブタミン系危険ドラッグ4-AcO-DETの代謝的検討を行った。その結果、1) 4-AcO-DETは、ヒト肝ミクロソーム画分の酵素により4-OH体に変換されること、2) 4-AcO-DETから4-OH-DETへの変換はNADPHに非依存的な反応であること、3) カルボキシルエステラーゼの特異的阻害剤であるbis(4-nitrophenyl)phosphateを用いて検討した結果、4-OH-DETへの変換を担う酵素は肝臓のCYPではなくカルボキシルエステラーゼであること、4) カルボキシルエステラーゼによる脱アセチル化反応は極めて速いこと、が明らかとなった。
- 8) 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。スクリーニングの対象とする化合物の標準試薬のMS/MSスペクトルを測定し、データ解析ソフトウェアTraceFinder3.2のライブラリを構築した。危険ドラッグ製品をDART-Orbitrap MSで測定し、TraceFinder3.2でスクリーニング対象化合物の精密質量、同位体パターン、MS/MSスペクトルのフラグメ

ントイオン，作成したライブラリのMS/MSスペクトルとのマッチングをもとに含有成分の検出を行なった。その結果，乾燥植物細片，液体製品及び粉末製品とも含有される化合物の検出が可能であり，LC-MSやGC-MSに比べ非常に短時間でできるため有効な方法であることがわかった。

- 9) 平成27年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規流通危険ドラッグ成分として41化合物を同定した。内訳としては，合成カンナビノイド，カチノン類，フェネチルアミン類，ベンゾジアゼピン類などである。今回検出された41化合物のうち，26化合物は，平成27年度に指定薬物として規制された。
- 10) 危険ドラッグ市場に新規に登場した合成カンナビノイド3化合物について，カンナビノイドCB1及びCB2受容体への結合親和性を測定し，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，3化合物のうち，pyrazole型の新規合成カンナビノイドAB-CHFUPYCAは，カンナビノイドCB1及びCB2受容体の両方に対しほとんど親和性を示さなかった。一方，FU-PX-2はCB1及びCB2受容体に対し，麻薬であるJWH-018と同程度の強い結合親和性を示した。また，indazole-3-carboxamideタイプの合成カンナビノイドCUMYL-5F-PINACAは，CB1及びCB2受容体に対して麻薬JWH-018の約100倍と，極めて強い結合親和性を示した。特にCB1受容体に対しては，ポジティブコントロール(R)-(+)-WIN55212-2よりも10倍程度強い親和性を示し，その危険性が憂慮された。
- 11) 活性未知26種類の危険ドラッグについて，ラット脳シナプトソーム画分におけるDopamine, Noradrenaline及びSerotonin再取り込み阻害活性(IC50値)を測定した。その結果，3化合物はいずれのモノアミンに対しても再取り込み阻害活性を示さなかったが，その他23化合物では活性が認められた。カチノン系化合物では，ベンゼン環上のメトキシ基及びメチレンジオキシ基，テトラリン構造，ピロリジン構造の導入，またアルキル主鎖の長さにより，3種類のモノアミン再取り込み阻害活性パターンが異なることが示唆された。さらに，フェニデート系化合物においては，いずれも強いDopamine及びNoradrenalineの再取り込み阻害活性が認められたが，ナフタレン構造を有する化合物は，Serotoninに対しても比較的強い阻害活性を有していた。
- 12) ヒト5HT2A受容体とAequorinを安定的に共発現する市販の組換え細胞を用い，24種類の危険ドラッグについて，5HT2A受容体を介したアゴニスト活性を相対的に評価した。その結果，いずれの化合物にも5HT2A受容体に対するアゴニスト活性が認められた。

トリプタミン系化合物では，全体的に4-OH体と比べて4-AcO体はEC50値が3-8倍高く，薬理活性が弱いと考えられた。また，トリプタミン骨格の末端アミンに修飾されるアルキル鎖が長く嵩高いほど受容体との結合を阻害し，結果的に薬理活性が弱くなると考えられた。

- 13) 主に平成27年度新規流通合成カンナビノイド(計11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。さらに，平成25～27年度に検討した計57化合物(指定薬物48化合物，未規制9化合物)について各作用を比較した。その結果，57化合物中36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，一部の化合物は，陽性対照であるJWH-018と同程度またはそれ以上に強力な行動量抑制作用を示した。
- 14) 平成27年度新規麻薬25I-NBOMe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，本化合物は投与後にマウスの自発運動量を有意に減少させ，その抑制作用の持続時間は陽性対照2CIと同じであった。さらに，両化合物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。
- 15) マウスに Δ 9-THC，5F-ADB，JWH-018の何れかの薬物を投与した際に誘発される脳活動を神経活動マーカーであるc-fos mRNAの発現を指標に解析した。 Δ 9-THC，5F-ADB，JWH-018はいずれも共通して扁桃体中心核，分界条床核，傍小脳脚核のc-fos mRNA発現を誘導したが，5F-ADB，JWH-018はこれらに加え，外側および内側視索前野，外側中隔核，視床下部室傍核，視床室傍核，視索上核，青斑核における強力なc-fos mRNAの発現も誘導した。これらの結果から，合成カンナビノイドは Δ 9-THCとは異なり，自律神経応答や情動行動，記憶を制御する脳領域に異常な脳活動を誘発していることが明らかになった。
(以上，厚生労働科学研究費補助金・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)

4. 天然有機化合物及び無承認無許可医薬品等に関する研究

- 1) 依頼のあった新規な植物由来物質5品目，化学物質4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。
- 2) オオイタドリ若芽の食薬区分上の取扱いを検討するため，国内各地産の同植物中のemodin含量を測定した。
- 3) 「専ら医薬品」である何首烏と誤用されやすい白首烏及び異様牛皮消について，これらの表示がある中国

市場流通品19検体を収集し、その基原植物種を成分と遺伝子解析の両面から推定した。その結果、何首烏として流通するものはすべて正しい基原種であることが示された。一方、白首烏及び異葉牛皮消として流通するものの基原種は表示から推定される基原種と異なっており混乱がみられた。

- 4) 「専ら医薬品」であるカクコンが混入する恐れのある健康食品、プエラリア・ミリフィカ含有製品について、3次元蛍光スペクトル測定を行い、同植物とカクコンを鑑別可能であることを確認した。
- 5) 原材料を濃縮して製造される製品に関して、その食薬区分に量的概念に基づく判定基準を導入できるかどうか検討した。
- 6) 食薬区分リストについて、原材料の基原や使用部位、名称、別名を中心として見直しを行い、修正原案を作成した。

(以上、厚生労働科学研究費補助金・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)

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日局第17改正新規収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。
(一般試験研究費)

再生・細胞医療製品部

部長 佐藤陽治

概要

再生医療・細胞治療は、現在の技術では治療困難な疾病に苦しむ患者にとって大いなる希望である。特にわが国のように、ヒトの臓器・組織ないしヒト細胞の確保が困難な医療状況下においてはなおのこと大きく期待されており、細胞の初期化、効率的分化誘導、目的細胞の純化など、昨今の研究・技術の進歩とともに、実用化と広がりを見込む声が増えつつある。

平成27年は、安全で有効な再生医療を迅速に患者のもとに届けるために成立した2つの法律、薬機法と再生医療等安全性確保法が施行されて1年目の年であったが、早くも平成27年の9月には薬機法のもとで、新しい製品カテゴリーである再生医療等製品として、ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞とヒト（自己）骨格筋由来細胞シートの2品目が、厚生労働省の製造販売承認を取得するに至っている。我が国独自の制度である条件・期限付き製造販売承認がヒト（自己）骨格筋由来細胞シートに初めて適用されたこともあり、日本の新制度は海外でも注目を

浴びるようにもなった。政府の『日本再興戦略』（平成25年6月）に掲げられた命題の一つ、「再生医療をはじめとする革新的医療技術の開発・実用化の推進」は順調に進んでいるように見える。ただ、開発側も規制側も経験はまだ多くはなく、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レギュラトリーサイエンス研究、ならびに革新的医療技術の開発・審査ガイドラインの整備はまだ十分ではない。

再生医療等製品のうちヒトまたは動物に由来する細胞加工製品の品質・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る再生・細胞医療製品部は、こうした状況の中で平成27年度も、有効で安全な細胞加工製品の迅速な実用化促進をめざし、以下の業務成績に示すように、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はじめとした新たな基盤技術を世に先駆けて開発するとともに、これらをすべてのステークホルダーで共有するためのガイドライン案の作成に貢献してきた。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

人事面では、平成28年3月1日に、日本医療開発研究機構のリサーチレジデントであった草川森士博士が、主任研究員として採用された。職員の海外出張としては、平成27年6月23日から29日まで、三浦、澤田、河野がスウェーデン・ストックホルムに渡航し、国際幹細胞研究会議 ISSCR 2015 Annual Meetingに参加している。同学会で澤田は間葉系幹細胞の遺伝子発現プロファイルに及ぼす生体親和性高分子材料の影響について発表した。平成27年8月20日から23日まで、安田はタイ・バンコクに渡航し、シンポジウム KMUTT's Special Seminarに参加し、日本における再生医療および細胞治療のレギュレーションについて講演した。平成27年10月には遊佐が中国・上海に渡航し、Pathogen Clean Asia Forum 2015にて、細胞加工製品のウイルス安全性について発表した。また、平成27年12月9日から13日まで、安田、三浦、草川、黒田が米国アトランタに渡航し、世界幹細胞サミット (WSCS: World Stem Cell Summit)に参加した。同サミットでは三浦が日本における再生医療および細胞治療の規制、レギュレーションについて講演した。

業務成績

1. 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、

7つの再生医療製品分野採択課題のうち、4課題について、製品の開発を目指す研究機関（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・健康・栄養研究所、理化学研究所）との人材交流を行い、27年度は5名の協力研究員受け入れ、細胞加工製品の品質・非臨床安全性評価のための試験法開発を展開すると同時に、「ヒト細胞加工製品の品質・安全性評価のための未分化多能性幹細胞検出試験及び形質転換細胞検出試験に関する留意点」（阪大採択課題）、「尿素サイクル異常症を対象疾患とするヒトES細胞加工製品の評価指標」（国成育七採択課題）、「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」（基盤研採択課題）のドラフトを執筆した。

2. 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、関節軟骨再生に関する評価指標（H22.12.15薬食機発1215第1号別添1）の見直しを行い、軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標（案）及び同種iPS（様）細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標（案）を作成した。また、耳介軟骨再生に関する評価指標（案）の作成に向けて調査及び討議を行った。

3. シンポジウム開催

バイオリジクスフォーラム主催の第13回バイオリジクスフォーラム学術集会（平成28年2月29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16回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「ウイルス安全性に関する最近のトピック」（平成28年2月13日、於：東京医科歯科大学）の世話人を務めた。

4. 学会活動

日本再生医療学会の理事として、同学会の推進戦略委員会委員としての活動を行うとともに、同学会データベース委員会委員長として、再生医療の臨床研究レジストリシステムの立ち上げを行った。

5. 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た。
- ③医薬基盤・健康・栄養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日本医療研究開発機構「再生医療の実現化ハイウェイ」の課題運営委員会委員を務めた。
- ⑤日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム」の課題運営委員会委員を務めた。
- ⑥日本医療研究開発機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」研究開発課題評価委員会外部専門家を務めた。
- ⑦日本医療研究開発機構「立体造形による機能的な永代組織製造技術の開発」課題POを務めた。
- ⑧新エネルギー・産業技術総合開発機構「次世代機能代替技術の研究開発」の事後評価委員を務めた。
- ⑨京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。
- ⑩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、「動物用自己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。
- ⑪食品安全委員会「動物用再生医療等製品のリスク評価ガイドライン案を検討するための基礎的調査」の検討会委員を務めた。
- ⑫日本医療研究開発機構「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。

6. 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27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）、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）、九州大学大学院薬学府（創薬産学官連携講座）において実施されている。また、群馬大学医学部非常勤講師、東京大学大学院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。

さらに、薬学教育評価機構の評価委員を務めるとともに、東京医科歯科大学、慶應義塾大学および東海大学の特定認定再生医療等委員会に再生医療の有識者として参加し、再生医療等提供計画の審査を行った。

新聞・テレビ等での記事掲載としては、日経バイオテク4月13日号特集「第14回日本再生医療学会総会レポート」で、造腫瘍性に関する研究成果が取り上げられた。また、日経バイオテクOnLine（4月22日）では、「国立衛研の佐藤部長、造腫瘍性試験のガイドラインを今年度中に作成開始へ、バンク化の重要性も指摘」として、インタビュー記事が掲載された。日経バイオテク6月1日号

特集「再生医療の品質管理」にコメントが掲載された。8月14日付け日本経済新聞「iPS備蓄 安全性は」にコメントが掲載された。さらに、日経バイオテクOnline（12月21日）「特定認定再生医療等委員会を設置した蒲郡市長に聞く：『再生医療のまち』と認知されたい」、日経バイオテクOnline（1月1日）「新春展望、佐藤陽治＝国立医薬品食品衛生研究所再生・細胞医療製品部長 もっと再生医療にリスクコミュニケーションを！」、マイナビニュース（1月18日）「NIHSなど、再生医療用移植細胞中のがん細胞を超高感度に検出する方法を開発」と報じられたことに加え、3月4日にはNHK総合テレビのニュースで「iPS細胞で作った組織のがん 微量でも検出可能に」として当部で開発した試験法が紹介された。

研究業績

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：

人材交流を介して、再生医療製品の品質評価法に関する論文の国際誌への投稿、製品の品質や規制に関する総説等の発表を行った。またWGを立ち上げ、品質・安全性評価の留意点に関するガイドラインの素案を作成した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

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：

培地、マトリックスなどの培養条件の異なるヒトiPS細胞の造腫瘍性試験を行うため、重度免疫不全NOGマウスへの投与を行った。ゲノム編集技術によりがん関連遺伝子に変異を導入したヒトiPS細胞株を作製した。（日本医療研究開発機構 委託研究開発費）

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方法と薬剤候補物質の安全性の評価方法の妥当性を、規制科学の視点から検討した。（日本医療研究開発機構 委託研究開発費）

④多能性幹細胞のAW551984による心筋分化制御機構の解明：

AW551984が心筋細胞分化に重要な細胞シグナル経路を制御することが明らかになったため、AW551984結合タンパク質のエフェクター分子としての機能解析を行った。（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：

リプログラミング因子依存性非ナイーブ様幹細胞は、多能性幹細胞としての特性は一部失われていたが、網羅的遺伝子発現解析およびメチル化解析により、非ナイー

ブ様幹細胞は部分的にリプログラミングされてい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））

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：

全エキソーム解析による一塩基変異（SNV）の変動について解析を実施した結果、細胞加工物の継代ごとで蓄積される一塩基変異の箇所は正常な細胞株においては数個のみであることが観察された。また、従来の造腫瘍性細胞の検出感度を遥かに上回る超高感度検出法として、デジタル軟寒天コロニー試験法の開発に成功した。（日本医療研究開発機構 委託研究開発費）

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：

レシピエントの免疫状態の強弱に応じたiPS細胞加工製品の適正な造腫瘍性評価法の体系化を目的に、遺伝的背景が同一で免疫抑制状態の異なるモデル動物を用いてヒトiPS細胞の造腫瘍性試験を行った。（日本医療研究開発機構 委託研究開発費）

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：

ヒト細胞加工製品の迅速な実用化・安全性確保のための共通のプラットフォームとすべく、MCPの体系化を進めると同時に、個別製品に対して追加的に必要な技術要件を検討した。（日本医療研究開発機構 委託研究開発費）

⑨新たな戦略に基づく造腫瘍性未分化ES/iPS細胞の超高感度検出法の開発：

モデルヒト分化細胞として神経前駆細胞を用い、AdVベース及びAAVベースの分化細胞選択的アポトーシス誘導ウイルスベクターを感染させたところ、AdVベースベクターが高い感染効率を示し、平均97.6%の自殺効果が見られた。同条件でAdVベクターを感染させたiPS細胞には、全く自殺効果が見られなかったことから、目的の選択的ベクターが作製できたことを確認した。さらに神経前駆細胞にスパイクしたiPS細胞を41.6倍濃縮することができた。（日本医療研究開発機構 委託研究開発費）

⑩日本人由来細胞の同一性・ゲノム安定性評価法の確立：

既存のヒトゲノム参照配列（hg19）と新規日本人ゲノム配列をゲノムワイドに比較した結果、新規マイクロサテライトの候補と予想された配列を279箇所同定した。（日本医療研究開発機構 委託研究開発費）

⑪再生医療等製品用生物由来原料のウイルス安全性確保のための試験法開発：

生物由来原料であるウシ胎児血清中に混入している可能性のある16種類のウイルスを産地やブランドの異なるウシ胎児血清について調べ、すべての検体からBVDVと

ウシポリオーマウイルスの核酸を検出した。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

⑫最終製品の特性に応じた原材料の適切な品質評価のための分析ツールの開発:

ヒトiPS細胞株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を標的とするshRNAを安定発現するヒトiPS細胞を作製し、三胚葉分化への影響を検討した。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

⑬ヒトiPS細胞の均一性を評価するマーカーの探索:

分化誘導に耐性を示し、未分化の状態のまま残存する細胞において特異的に発現する遺伝子(またはタンパク質)が、iPS細胞の原材料としての均一性を評価するマーカーとして妥当であるかを検証するため、材料となる残存未分化細胞の単離・増殖およびストックの作製を行った。(日本学術振興会 科学研究費補助金)

⑭iPS細胞等を用いた臨床研究を実施する際の移植細胞の安全性評価の在り方に係る研究:

多能性幹細胞等由来細胞を用いる再生医療の安全性を確保するために、安全性に関連する課題(risk issues)を整理して、科学的見地から議論し、特定認定再生医療等委員会における審議・評価に係る基本的考え方のとりまとめを行った。(厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業)

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再生医療等製品の評価指標に関する研究:

関節軟骨再生に関する評価指標(H22.12.15薬食機発1215第1号別添1)の見直しを行い、軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)及び同種iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)を作成した。耳介軟骨再生に関する評価指標(案)の作成に向けて調査及び討議を行った。(医薬品審査等業務庁費)

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:

細胞加工物のウイルス安全性を確保するために混入が想定されるウイルスを3つのグループに分類し、ウシヤブタのウイルス、近年報告された新規のパルボウイルスなどを含めてqPCR法によるウイルスの検出法を樹立した。(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:

バイオ医薬品製造に多用されるCHO細胞から産生さ

れる内在性レトロウイルスクロンの不明だった一部のシーケンスを決定した。またこれらのウイルスクロンのCHO-K1株の産生量を明らかにした。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

③バイオ医薬品製造に用いる細胞基材の新規ウイルス試験法の開発:

次世代シーケンサーを用いて細胞基材に感染したウイルスを高感度で検出することができる新規ウイルス試験法の樹立を目指してパイプラインの作成とウイルスデータベースの整備を行った。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

4. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発に関する研究

①間葉系幹細胞の幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立

分化フラストレートMSCの幹細胞性評価のためのコントロール条件となる均一弾性率ゲル上での培養MSCについて、細胞培養の場の硬さの違いがMSCに与える影響について検討し、それぞれの遺伝子発現の変化の特徴を見出した。さらに、MSCの未分化性を示すマーカー遺伝子候補探索のための研究対象サンプル収集のため、骨分化に対するプロペンシティの違うMSC株の選定を行い、骨分化能が確認されたMSCを3株、骨分化誘導されなかったMSCを10株見出した。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

遺伝子医薬部

部長 内藤幹彦

概要

研究業務として8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を中心に行った。

人事面では、平成27年4月1日付けで前遺伝子医薬部第二室長であった井上貴雄博士が国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)に出向となり、平成28年3月1日付けで遺伝子医薬部第四室の主任研究官として、築茂由則博士が新規採用された。昨年度に引き続き、青山

学院大学理工学部化学・生命科学科客員教授の降旗千恵博士を客員研究員として迎え、DNAチップを用いた発現解析に関する共同研究を継続するとともに、体外診断薬に関する研究業務の支援を受けた。平成27年7月より中央大学商学部西川可穂子教授を客員研究員として迎え、熱傷後の複合免疫不全病態の解析および高脂肪食による脂肪肝誘導におけるレスベラトロールの保護作用に関する共同研究を行った。また、平成27年4月1日付けで大阪大学大学院薬学研究科の佐々木澄美博士を協力研究員として迎え、オリゴ核酸の細胞内動態に関する共同研究を行った。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は、第10回日米癌合同会議に参加し、プロテインノックダウン法による特異的タンパク質分解について発表するために米国ラハイナに（平成28年2月16日～22日）出張した。吉田研究員は、第11回核酸医薬学会年会（11th Annual Meeting of the OLIGONUCLEOTIDE Therapeutics Society）に参加し、核酸医薬品のオフターゲット効果に関する研究成果の発表のためにオランダ、ライデン市に（平成27年10月10日～16日）出張した。鈴木孝昌室長は「第3回予防・個別化医療と分子診断に関する国際会議」に参加し、コンパニオン診断薬の規制をめぐる課題についてポスター発表を行い（スペイン、バレンシア）、あわせて、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（平成27年8月31日～9月3日）。また、HUPO（ヒトプロテオーム機構）2015会議に参加し、「環境および生体内変異原物質に対するヒト暴露モニタリングのためのタンパク付加体解析」についてポスター発表を行うためにカナダ、バンクーバーに（平成27年9月27日～30日）、上海交通大学より招聘を受け、上海交通大学医学院にて開催された「2015 中薬安全性シンポジウム（上海国際中薬安全性検討会）」に参加し、「尿プロテオーム解析によるアリストロキア酸の毒性マーカーの探索」に関する招待講演を行い、あわせて上海交通大学、欒洋教授と共同研究に関する打ち合わせを行うために中国、上海に（平成27年10月11日～15日）出張した。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

平成27年8月12日科発0812第1号厚生科学課長通知「遺伝子治療等臨床研究に関する指針について」の別表1の別添「遺伝子治療等臨床研究計画書に係る品質及び安全性に関する評価項目の記載における留意事項について」の原案作成に協力した。

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、医療機器安全対策部会及び血液事業部会

安全技術調査会の審議に協力した。

厚生労働省厚生科学審議会専門委員として、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審議に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構専門委員として、遺伝子治療用製品のカルタヘナ法の第一種使用規程承認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請に関する専門協議に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構専門委員日本薬局方原案審議委員会生物製品委員会委員として、日本薬局方の改正作業に協力した。特に、平成28年3月7日厚生労働省告示64号第十七改正日本薬局方の参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」の改正原案及び英文原案の作成を行った。

核酸医薬レギュラトリーサイエンス勉強会を主催し、2015年度は8月、11月の計2回実施した（11月は日本核酸医薬学会第1回年会内でのシンポジウム内にて開催した）。

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。

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員として、科研費の審査に協力した。

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) 核酸・遺伝子を用いた医薬品、ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究：AAV2ベクターの工程由来不純物として、開発中のカラムを用いてプラスミド含量を低減化できることを示した。また、3種類のプラスミドのトランスフェクションにより製造したAAV2ベクターを材料とし、宿主由来タンパク質の除去と比活性を指標に4種類の精製法を比較し、高度に精製可能な条件を明らかにした（委託研究開発費（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 2) 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：ウイルスベクターの生体内分布と体外排出の実態、及び既承認遺伝子治療用製品の排出試験と環境影響及び第三者への伝播防止のあり方を文献情報等を基にまとめた。これらの結果に基づき専門家による検討会を開催して議論し、排出の有無や排出期間に応じたカルタヘナ第

一種使用の対応案の提言を作成した（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

3) 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：成育医療研究センター、日本医大との共同研究により「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」の最終案を作成し、厚生労働省に提出した。また、AAVベクターと製法変更のリフレクションペーパーを作成するため、必要と考えられる項目案を作成した（医薬品等審査迅速化事業費補助金）。

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 核酸医薬品の臨床有効性、安全性の評価方法に関する研究として、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留意点と課題について、「中間報告書」をPMDAのホームページに掲載した。阪大薬が中心となり内容について関連企業等より意見をとりまとめ、シンポジウムにおいて議論した（医薬品等審査迅速化事業費補助金）。
- 2) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発に関する研究として、1) スプライシング制御型アンチセンスのオフターゲット効果について「高密度エクソソアレイ」を用いて適切に評価可能であることを示した。2) TLR9を活性化する短鎖オリゴ核酸に「修飾型人工核酸」を導入することで、TLR9を介した自然免疫系の活性化を抑制しうることを見出した（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／創薬基盤推進研究事業）。
- 3) 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—に関する研究として、オフターゲット効果を回避し、且つ肝毒性を誘発するアンチセンスの選別を実施し、合計3本のアンチセンスを同定した（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業）。
- 4) オリゴ核酸の細胞内動態に関する研究として、siRNAの細胞輸送経路に関わる分子のスクリーニングを実施し、複数の候補分子を同定した（一般試験研究費）。
- 5) アンチセンス医薬品の相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究として、pre-mRNAを対象としたオフターゲット候補遺伝子の抽出を行い、マイクロアレイにより発現変動を網羅的に解析した。その結果、短鎖Gapmer型アンチセンスがpre-mRNAにも作用しオフターゲット効果を誘導することを示した（一般試

験研究費）。

- 6) 核酸医薬品による肝毒性評価手法の構築に向けた基盤研究として、自然免疫（TLR9）の活性化の評価系を構築し、オフターゲット効果および自然免疫の活性化を回避したアンチセンスの選別を開始した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 7) 核酸・遺伝子を用いた医薬品、ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究として、「固相合成法」で合成したアンチセンスについて合成過程で混入する不純物の分析し、精製後の画分に混入しうる核酸特有の不純物を同定した（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

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) プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究では、標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物を合成し、そのプロテインノックダウン活性を評価した。in silicoスクリーニングでピックアップしたRasリガンド候補化合物の実際の結合活性を実証実験で確認した（一般試験研究費）。
- 2) 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、SNIPER法を利用して、ユビキチン化されたタンパク質を網羅的に解析する方法を新たに確立した。この手法は、プロテオーム解析より多くのタンパク質の変化を高感度に検出できることを明らかにした（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／創薬基盤推進研究事業）。
- 3) 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分解誘導剤の抗がん活性を評価し、TACC3が高発現しているがん細胞に対して選択的な細胞死を誘導することを明らかにした（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、遺伝子型判定診断法に対する具体的なブリッジングのためのガイドライン案を作成した。また、PMDAによるコンパニオン診断薬の同等性評価に関する検討事項案の作成に検討委員会として協力するとともに、関連業界の意見をとりまとめた。正常ヒト由来不死化B細胞株を用いて、標準品としてのBRAF遺伝子変異標準株の作製を進めた。また、次世代シーケンサーの診断応用に関して、シーケンスデータの信頼性に関する基礎的検討を行うとともに、エラー率を低減させた高感度変異検出法を開発した（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）

／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

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) 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：NATの精度管理用に樹立したパルボウイルスB19パネルについて、デジタルPCRによるコピー数測定を実施した。またパルボウイルスB19のin vitro感染系において、ジェノタイプ1に比してジェノタイプ2の感染価が高いことを示した。さらに、HIV-RNA国内標準品の力価再評価のための共同研究に参加した（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 2) 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：ウイルス検出の高感度化を目指し、昨年度選択したウイルス高感受性Vero細胞株を用いて、ウイルス検出試験でのウイルス感受性が向上する細胞培養条件を明らかにした。また、ウイルス試験の陽性ランコントロールウイルスとして、ポリオウイルスの調製を行った（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／再生医療実用化研究事業）。
- 3) 日本薬局方試験法に関する研究：参考情報「マイコプラズマ否定試験」の日局17改正により必要となるNAT試験用マイコプラズマ参照品の整備に協力すると共に、改正案の解釈やNAT実施上の留意点について解説をまとめた。また参考情報「タンパク質定量法」の国際調和の現状をまとめた（一般試験研究費）。
- 4) iPS由来心筋細胞の分化誘導法の標準化では、ヒト線維芽細胞株由来iPSを低分子化合物によって心筋細胞に分化させる条件の最適化を行った。さらに、マイクロアレイ解析により同定した中胚葉マーカーのうち、細胞表面に発現するマーカーの発現をフローサイトメトリーにて確認し、本マーカーを利用して中胚葉細胞を純化する指標とした（委託研究開発費（(国研)日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

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、終止コドンのReadthrough変異によってC末に46アミノ酸が付加したFLIP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が、同様な機構でヒトのPNPO、HSD3B2のReadthrough変異タンパク質が分解されることを見出した。Readthrough変異タンパク質の分解促進がヒトの遺伝的疾患のメカニズムとなっていることを明らかにした（一般試験研究費）。
- 2) ApollonによるMitosis制御機構に関する研究では、

Apollon-UBCドメイン変異マウスは野生型マウスと比べて低体重であり、Apollon欠損マウスと同様に胎生期15日頃から死亡する事、胎盤の形成不全が認められる事等を見出した。Apollon結合タンパク質をMS解析により探索し、候補に挙げられたタンパク質のうちのいくつかが実際にApollonと結合する事を見出した（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) 志賀毒素感受性のTHP1細胞を志賀毒素で刺激すると、アポトーシス阻害タンパク質がプロテアソーム活性依存的に分解された。プロテアソーム阻害薬処理によって、志賀毒素によるアポトーシス阻害タンパク質の分解、caspaseの活性化、およびアポトーシスは抑制された。さらに、マウス志賀毒素投与モデルにおいて、プロテアソーム阻害薬bortezomibは志賀毒素の致死活性を緩和することが示された（科学研究費補助金（文部科学省））。

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ストレス応答遺伝子の発現誘導に関わる因子を検討し、転写因子ATF4がこの発現誘導に関与することを明らかにし、25ヒドロキシコレステロールによって起こる細胞死がATF4によって制御されていることも分かった（科学研究費補助金（文部科学省））。

医 療 機 器 部

部 長 薮 島 由 二
前部長 新 見 伸 吾

概 要

我が国の医療機器産業を日本の成長牽引役へと導き、世界最高水準の医療機器を国民に迅速に提供するためには、革新的医療機器を世界に先駆けて開発し、海外へも積極的に展開させると共に、デバイスラグの短縮にも取り組む必要がある。これらの国家戦略の実現化を目指して策定された医療分野研究開発推進計画、健康・医療戦略、先駆けパッケージ戦略及び過去の医療イノベーション5ヵ年戦略から医療機器開発に関する事項を抜粋して取りまとめた医療機器開発基本計画では、オールジャパンでの医療機器開発（医療機器開発支援ネットワーク）、国内医療機器産業の活性化、レギュラトリーサイエンスの推進（革新的医療機器の早期実用化支援）及び戦略的

な国際標準化の取組の促進等が掲げられている。また、第3回次世代医療機器開発推進協議会では、我が国の医療機器産業を活性化するための戦略の一つとして、産官学連携による実用的な評価法の開発と国際標準化を強化する重要性が提唱された。国際標準化の推進は第5期科学技術基本計画にも掲げられていることから、国際標準を初めとした各種規格・基準等の策定作業は国家的施策の一環として今後益々加速される。これらの背景から、平成27年度は、産官学連携のもとに医療機器・医用材料の安全性規格及び新規試験法の作成と標準化、医療機器開発支援ネットワークを介した情報提供、国際標準化支援活動、並びに安全性評価研究から展開した医療機器・医用材料の試験的製造等に関する研究業務を推進した。

人事面では、新見伸吾前部長が平成28年3月31日付けで定年退官され、再任用制度により、平成28年4月1日付けで生物薬品部主任研究官に異動された。新見前部長のご退官にあたり、平成25年度から3年間に渡り、医療機器部を牽引して頂いたことに感謝の意を表したい。後任の部長には、靄島由二第一室長が平成28年4月1日付けで昇格した。平成28年1月1日付けで、岡本吉弘氏が独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)から性能評価室長として赴任した。岡本氏はPMDA時代に整形外科分野等の医療機器審査を担当しており、今後、薬事上の課題を考慮した性能試験法の開発が期待される。また、短時間非常勤職員の岩佐弘子氏が平成28年4月13日をもって退職した。岩佐氏の退職にあたり、ここに感謝の意を表したい。

海外出張は以下の通りであった。平成27年6月 Lund (スウェーデン) で ISO/TC 194 総会が開催され、新見、宮島、中岡、加藤が出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参加した。平成27年9月ベルリン(ドイツ)で ISO/TC 150 総会が開催され、新見、中岡、迫田が出席し、外科用インプラントに関する国際標準化文書策定に参加した。宮島は、平成27年9月ポルト(ポルトガル)で開催された第51回欧州毒性学会年会に参加し、ポリマーバイオマテリアルの血液適合性試験に関する研究成果を発表した。迫田は、平成27年10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)に参加した。迫田は、平成27年3月オーランド(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情報収集を行った。宮島は、平成28年3月ニューオーリンズ(米国)で開催された第55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。

平成27年10月23日に「日本発のロボット技術を医療・ヘルスケアへ：開発から薬事承認、上市への挑戦」を

テーマとした第13回医療機器フォーラムを開催した。ロボット技術は医工連携により今後大きな成長が見込まれる医療機器分野であり、当該フォーラムでは、対象とされる「ロボット技術」適用医療機器の研究開発、各種評価、上市化に至るまでの道のりや今後の展望に関する最前線の情報を産官学の関係者全員で共有した。

業務成績

医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成事業

ISO/TC 150/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 国内委員会 (医療機器の品質管理と関連する一般事項), 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4件のJIS原案(改正)、3件の医療機器承認基準原案(改正)及び114件の医療機器認証基準原案(指定高度医療機器認証基準制定8件、改正106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. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

I-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、9機関によるラウンドロビンテスト及び新規血液バッグ用素材を用いた検証実験により、再現性・頑健性が検証されたことから、現行公定法の代替法として利用できることが明らかとなった。また、可塑剤の炎症誘導能を評価する *in vitro* 試験法は細胞毒性評価を加味したハイスループット検査法へ進化させた。(日本医療研究開発機構委託研究費)

I-2 代替可塑剤の特性評価に関する研究：新規血液バッグ用素材であるDOH/DINCH及びDOH/DL9TH配合PVCシートの細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性試験を行った結果、医療機器としての生物学的安全性上、特筆すべき問題が認められなかった。また、DOH/DL9TH配合PVCシートは優れた低温耐久性を有することが判明した。(日本医療研究開発機構委託研究費)

I-3 種々の表面特性を制御可能なモデル医用材料の調製に関する研究：表面を双性イオン構造にすることで、特定タンパク質の動的吸着が抑制されることが確認された。さらに、表面を同一分子内に双性イオンを

もつペタン構造にするとその抑制が増強することも確認された。(一般試験研究費)

I-4 同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究: 2検体の多指症軟骨組織由来細胞シート(PDCCS)でリンパ球との混合培養を行った結果, 2検体間で程度の差はあるものの, いずれもリンパ球の増殖を抑制することが明らかになった。またフローサイトメトリー解析から, PDCCSとの共培養により, 対照と比べて, CD4+CD69+T細胞, CD4+CD25+F_{oxp3}+T細胞およびCD4+CD25-F_{oxp3}-T細胞の割合が増加し, これらの細胞群は制御性T細胞である可能性が示唆された。(日本医療研究開発機構委託研究費)

II. 革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究

II-1 材料表面吸着蛋白質を指標とした血栓性評価法の開発に関する研究: 血液適合性の異なる高分子材料をコーティングしたPCシート, PCシート基材及びUHMWPEシートに吸着する血漿蛋白質は市販M-PER試薬により効率良く回収された。各シートに吸着する血液適合性評価マーカー候補蛋白質を市販ELISAにより定量した結果, VTNC, FIB, C1r及びC3aを組み合わせることで利用することにより, 医用材料の血液適合性を評価できることが示唆された。(日本医療研究開発機構委託研究費)

II-2 蛍光顕微鏡を利用した新規血小板吸着評価法の開発に関する研究: 血小板表面マーカーであるCD42bに対する抗体(MM2/174)と血小板活性化表面マーカーであるCD63に対する抗体(MX-49.129.5)の至適染色条件を決定した。また, 血小板活性化マーカーである抗CD62P抗体(M-20)が抗CD42b抗体(MM2/174)との二重染色が可能であることを明らかにした。(日本医療研究開発機構委託研究費)

II-3 水和状態を予測する分子動力的シミュレーション解析法の確立に関する研究: 中間水を含むPMEAを対象に温度条件に対する水分子の挙動をシミュレーションした。エステル結合カルボニル酸素原子近傍における水分子は温度上昇に伴って周囲の水分子と交換することが示された。中間水の存在状況を評価できることが示唆された。(日本医療研究開発機構委託研究費)

II-4 医療材料の血栓性評価マーカーの検証に関する研究: PMEA類似高分子材料を用いて, 血液適合性試験を実施し, 血栓形成に係る評価マーカーの挙動について検討した結果, 血液凝固系マーカーTAT, FPA及び血小板活性化のマーカー β -TG, PF4は, 高分子材料の血液適合性評価マーカーとして有用性が高いと考えられ

た。(日本医療研究開発機構委託研究費)

III. ナノマテリアルのリスク評価に関する研究

III-1 新規in vitro評価系およびマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究: ヒト血球系細胞株THP-1を用いた評価系を用いて, 細胞毒性及び免疫応答について検討した結果, ZnO(sigma)がZnO(alfa)より強い細胞毒性を示した。ZnOナノマテリアルは用量依存的にCD54発現量を増加させ, 相対蛍光強度はZnO(sigma)の方が高かった。ZnO処理後のTHP-1細胞をFACS解析した結果, 側方散乱光強度(SSC強度)の変化が用量依存的観察され, 細胞毒性との関連が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

IV. 医療機器の適正使用に関する研究

IV-1 医療機器QMSの現状及び監査手法に関する研究: 国内規制とも関連があるISO 13485の改訂動向を調査し, 最終的に改訂に至るまでの経緯, その概略及び問題点を取りまとめた。また, 副主任として薬事衛生管理研修の運営に携わった。(一般試験研究費)

V. 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

V-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: 中軸骨格を用いたレジストレーションアルゴリズムを提案し, ファントムで十分な精度が得られたことから, これまでの臨床データから妥当性を評価した。マルファン症候群の患者は背骨の曲がりが大きかったが, 従来法と新法を同時に使い, よい方法を採用してナビゲーションができるようシステムを構築した。(文部科学省科学研究費補助金)

V-2 大動脈ステントグラフトを用いた治療目標達成度を評価する拍動流シミュレータ開発: 生体の大動脈モデルの内径変化を模擬した拍動循環シミュレータを開発した。シミュレータ内でステントグラフト留置を行い, MDCTを用いた画像評価とコンピュータシミュレーションにより, ステントグラフトの展開開始領域における血流の流れ方向が回転方向に一致することが見出された。開窓型ステントグラフトの血管内での回転量は血流エネルギーに関与すると考えられた。(文部科学省科学研究費補助金)

VI. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

VI-1 微量診断装置の評価指標に関する研究: 微量診

断装置の開発・利用動向及び利用可能な診断マーカに関する調査を行った。また、微量診断装置の定義、臨床的意義、安全性及び性能評価法の基本的考え方、並びに微量診断装置をクリニックへ導入する際の留意点を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

VI-2 生体由来材料を用いた医療機器の評価指標に関する研究：生体組織や生体由来物質を利用して作製された医療機器に包括的に適用できる評価指標案を作成するため、国内有識者を委員としたWGを立ち上げ必要な評価項目に関する調査及び討議を行い、報告書を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

VI-3 生体吸収性ステントの評価指標に関する研究：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を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅶ. 医療機器の規格・基準等原案作成及び国際標準化に関する研究

Ⅶ-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27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原案検討委員会に参画することにより、総計121件の規格を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅶ-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：我々が開発したGenapol X-080含有PVCシートの刺激性試験用陽性対照材料としての性能を動物代替法であるin vitroヒト三次元培養皮膚モデルにより検証したと共に、ISO/TC 194/WG 8が実施する刺激性試験国際ラウンドロビント用標準品の一つとして提供した。また、当該陽性対照材料の国内外への領布に備え、形状をシートからペレットに変更し、その性能を検証した。(日本医療研究開発機構委託研究費)

Ⅶ-3 国際標準化を支援する体制構築に関する研究：ISOにおける再生医療分野とISO/IECにおける医療機器ソフトウェアの国際標準化の現状調査を行い、収集した情報の取りまとめ結果をインターネット上に公開、更新した。また、アジア連携構築を試行する場をTC 150と定め、各国関係者の連絡先を調査した。(日本医療研究開発機構委託研究費)

Ⅷ. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

Ⅷ-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、持続的血液濾過器のin vitro血栓性

試験法のJIS原案を作成した。また、血管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通知発出へ向けて、パブリックコメントを募集したと共に、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)

Ⅷ-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、顎顔面骨に使用するカスタム金属プレート及び強力集束超音波医療機器の標的治療に関する非臨床評価ガイドライン案を完成させた。また、微量検体免疫分析装置に関しては技術報告書の作成に協力した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

Ⅸ. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

Ⅸ-1 骨再生を促進する新規医用材料開発に関する研究：BMP2を特異的に捕捉するRNAアプタマーを選定した。同アプタマー存在下で細胞培養を行うことにより有効性を検証した結果、選定されたRNAアプタマーが意図した機能を発揮することが判明した。(日本医療研究開発機構委託研究費)

Ⅸ-2 新規創傷被覆材の開発に関する研究：SELEX法によりVEGF-Aに特異的に結合するRNAアプタマー候補を取得し、得られた配列の中から生理活性を保持した状態でVEGF-Aを捕捉可能なRNAアプタマーを選定した。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅸ-3 組織再生を促す医用材料の評価に関する研究：bFGF捕捉型RNAアプタマーを高効率で材料表面に固定化するための条件最適化を行なった。同材料表面に対する蛋白質吸着挙動を解析した結果、PEGを共存させることで特異性が向上することが判明した(日本医療研究開発機構委託研究費)

X. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

X-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脂質を定量したが、埋植期間など患者背景との相関が見られなかったことから、関節液成分の個体差の影響が示唆された。マイクロスラリーエロージョン法により、抜去インプラント表層での材料劣化が評価できる可能性が示唆された。(文部科学省科学研究費補助金)

X-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：人工股関節ライナーの形状を単純化した円筒状試験片を作製し、繰り返し荷重を加えた

が破壊は生じなかった。このことから、ライナー固有の形状が疲労破壊の原因であると推定された。（日本医療研究開発機構委託研究費）

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部は、生活環境の安全性の確保を使命として、室内空気、大気、上水、環境水、水道用品、水道資機材及び水道薬品並びにこれらに含まれる環境汚染物及び自然発生物質、化粧品、化粧品原料及び医薬部外品、並びに家庭用品に含まれる有害物質に関する試験、検査及びこれらに必要な研究を行っている。また、これら所掌対象にかかわる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曝露評価に関する調査・研究も推進している。

室内空気関連では、第19回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成28年3月4日）において、新たな化学物質の指針値設定に係る室内空気汚染実態調査結果を示した。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案を作成した。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、製品の安全性評価ガイドライン案を作成し、成分の安全性評価法作成に向けた研究を進めた。皮膚アレルギーを誘発することがある酸化染毛剤についてセルフテストやリスク伝達に関する国内外の規定を調査した。

水道水関連では、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、当部を中心に開発及び妥当性評価を行って提案したホルムアルデヒドの検査法が記載された。また、水質検査における試薬として国家計量標準にトレーサビリティが確保された市販標準液及び混合標準液の使用を認める総則が追加された。

家庭用品関連では、当部でこれまで実施してきた実態調査や試験法開発等の成果に基づき、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」について、新規有害物質として「アゾ化合物」の指定のための政令改正、トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物並びにホルムアルデヒドについて試験法の改定のための省令改正が実施された。この改正された政令及び省令は平成28年4月1日より施行される。また、繊維製品によるアレルギー性接触皮膚炎に関して、医師より原因究明のための協力

依頼があり製品分析を実施し、その原因物質を特定した。

人事面では、平成27年7月1日付けで酒井信夫主任研究官が生化学部より異動し第一室長として着任した。平成28年3月31日付けで伊佐間和郎第四室長が退職した。西村哲治氏（帝京平成大学薬学部）、鹿庭正昭氏（日本医薬情報センター）を引き続き、神野透人氏（名城大学薬学部）及び香川（田中）聡子氏（横浜薬科大学）を新規に客員研究員として受け入れた。また、中島晴信氏（元大阪府立公衆衛生研究所）を協力研究員として引き続き受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。伊佐間和郎第四室長は、第51回欧州毒性学会大会（平成27年9月、ポルトガル・ポルト）に参加し、研究成果を発表した。小林憲弘第三室長は、OECD 第15回工業用ナノ材料作業部会会議、リスク評価とレギュラトリープログラムグループ会合および試験評価法グループ会合（平成27年11月、フランス・パリ）に出席した。また、米国リスク研究学会2015年会（平成27年12月、米国・バージニア州アーリントン）に参加し、研究成果の発表を行った。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 超小形チャンバーを用いた床材、壁紙等からのテキサノール等VOCの放散を定量的に評価する方法を確立し、実製品の測定を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 全国100邸宅（居間）の室内空気を採取し、一般居住環境の汚染実態を明らかにした。（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 東京都内3カ所（霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。（環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、防腐剤クロルフェネシンの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査：加水分解コムギ末や加水分解コムギたん白液等の医薬部外品原料規格記載の原料や一般試験法に関して規格素案の策定を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課）

3. 水道水関係

- 1) 水質基準項目のホルムアルデヒドと要検討項目の

セトアルデヒドについて、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)による誘導体化後に液体クロマトグラフで分離し、紫外検出器(UV)あるいは質量分析計(MS)により定性・定量を行う同時分析法を開発した。さらに、15機関によるバリデーション試験を実施し、分析法の妥当性を評価した。(厚生労働省健康局水道課)

2) 登録検査機関212機関、水道事業体175機関、公的研究機関54機関に対して、亜硝酸態窒素、ジェオスミン及びメチルイソボルネオールの3項目について外部精度管理調査を実施し、結果のデータ集計及び統計解析により、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。(厚生労働省健康局水道課)

3) 水道水質の標準検査法に関して検査方法告示や水道課長通知には記載されていないが、検査を行う上で重要な注意点、使用器具、および機器の測定条件等について、平成28年に告示されたホルムアルデヒドの新規検査法と平成26年に通知された農薬類の新規6検査法を対象に、文献情報や各検査機関での適用例について調査した。また、調査した情報を生活衛生化学部のWebサイトに専用ページを開設して掲載し、水道水質検査に関わる全ての人々が最新の情報を得られるようにした。(厚生労働省健康局水道課)

4. 家庭用品関係

1) 柔軟仕上げ剤等に関して、製品使用時の臭気強度等の評価方法を検討し、人による官能試験を実施した。(厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室)

2) ポリウレタン製繊維製品中のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤について簡易一斉分析法を開発した。(厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室)

3) 使用された染料に由来すると考えられる繊維製品中のアレルギー性金属の実態調査を実施した。(厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室)

4) クレオソート油を含有する家庭用木材防腐剤及び木材防虫剤並びにクレオソート油及びその混合物で処理された家庭用の防腐・防虫木材中の未規制多環芳香族炭化水素類の一斉分析法を開発した。(厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室)

5) グアニジン系加硫促進剤についてh-CLAT法による感作性評価及びゴム製品中の実態調査を実施した。(厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室)

6) 家庭用品の吸入に係る安全性評価検討会、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：呼吸域近傍で使用されるウレタン製の家庭用品30製品について放散化学物質濃度のシミュレーションモデルを確立し、使用実態に則した曝露量を示した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) ベンゼン等VOC及びフタル酸エステル等SVOCのサンプリング法と測定法の確立に向けた検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) デカメチルシクロペンタシロキサン等の低分子環状シロキサンについて、国際機関、諸外国の規制等取組状況を取りまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 東京都内の公立小学校においてアレルギーに関する講義と実習を実施し、オンサイト分析法の開発に必要な学術的・技術的習熟度を評価した。(科学研究費補助金)

3) 生活環境化学物質の曝露評価に関する研究

(1) ACGIH等において呼吸器への刺激性が記述されている化合物について、物理化学的なパラメータによる気道曝露の蓋然性について取りまとめた。(一般試験研究費)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

(1) 化粧品成分の分析法に関する調査：美白等を目的に配合されるアスコルビン酸及びその誘導体4種類についてHPLC法による同時定量法を開発した。(医薬品承認審査等推進費)

(2) 医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究：医薬部外品原料として市場に流通する加水分解コムギタンパク質について、分子特性及び抗原性の解析を行った。加水分解コムギ末及び加水分解コムギたん白液の平均分子量を測定して米国と欧州の推奨規格への適合性を評価するとともに、これら原料の医薬部外品原料規格案を確定した。(日本医療研究開発機構委託研究開発費)

(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：界面活性剤中ジエタノールアミンについてISOに提案されたGC/MS法の妥当性について検討し、検出感度の悪さ等からGC/MS以外の方法の検討が必要であることが確認された。化粧品中のカドミウムとヒ素についてICP発光分析装置を用いた簡易分析法を作

成し、その妥当性を検討した。蛍光X線分析法による鉛の定量下限を調査した。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

(1) 過酸化脂質の生成機序、疾病への関与機構および食品成分による抑制効果の解明に関する研究：フォスファチジルコリンヒドロペルオキシド (PCOOH) のヒト肝癌由来細胞に対する細胞毒性発現機構について検討した結果、フェロトキシスの関与を明らかにした。またPCOOHの免疫担当細胞に対する細胞毒性を評価した。（科学研究費補助金）

(2) 機能性化粧品成分の個体差等に基づく安全性評価法の策定に関する研究：ロドデノールがチロシナーゼ依存的にDPRA法で用いるシステイン含有ペプチドと結合することを明らかにした。医薬部外品安全性評価ガイドライン（仮称）原案を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

(3) 染毛剤等による皮膚障害の防止方策に関わる調査研究：酸化染毛剤の発色メカニズム、成分として使われる各種酸化染料の皮膚感作性とアレルギーの臨床事例、各国におけるセルフテストの方法とその根拠、製品表示におけるリスク伝達方法について調査した。（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

液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) による農薬類の一斉分析法を開発し、140農薬の一斉分析条件を確立するとともに、分析法の妥当性評価を行った。また、プロチオホスの塩素処理実験を行い、塩素処理によってプロチオホスオキソンが生成することが確認された。（厚生労働科学研究費補助金）

2) 環境水中農薬の動態予測シミュレーションとモニタリングに関する研究

水道水質検査の対象農薬リストに掲載されている120農薬について水中半減期（水中光分解速度）および土壌吸着係数等の物性パラメータを収集し、開発した動態シミュレーションモデルにより模擬的な河川における各農薬の相対的な検出可能性を予測した。（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：クレオソート油を含有する家庭用木材防腐・防虫剤並びにそれらで処理された家庭用防腐・防虫木材中

の未規制多環芳香族炭化水素類の一斉分析法を検討し、十分な回収率が得られ妨害物質の影響を受けない前処理法及びGC/MS法を開発した。ポリウレタン製品中の7種類のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤について、アセトン/ヘキサン浸漬による抽出と定量にHPLC/PDA（波長: 340 nm）を用いる簡易な一斉分析法を開発した。（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：繊維製品に使用された染料に由来すると考えられる重金属について、蛍光X線分析を用いたスクリーニング調査を実施し、ナイロン、ウール及びシルク製品からアレルギー性を有するクロム及びコバルトが比較的高濃度で検出されることや、人工汗による溶出試験により繊維の素材及び人工汗の液性の違いによりそれらの重金属の溶出傾向が異なることを明らかにした。また、人工汗に溶出した金属濃度からは、接触皮膚炎を感作及び惹起する可能性は低いと考えられた。クレオソート油及びそれらで処理された木材中の26種類のPAHsについて実態調査を実施し、一部の製品でドイツやREACHの基準値を超えるPAHsが検出されることを明らかにした。（家庭用品等試験検査費）

(3) 弾性ストッキングによる接触皮膚炎の原因究明に関する研究：弾性ストッキングによる接触皮膚炎の原因物質の探索を医師より依頼され、対象製品をアセトン/クロロホルムにて抽出しGC/MS及びLC/MS/MSを用いて分析した。複数の含有化合物を同定し、そのうち2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) が原因物質であることを明らかにした。（一般試験研究費）

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：柔軟仕上げ剤等について、人によるにおい強度等に関する官能試験方法を検討し、におい強度に関しては製品評価について一定の指標となり得る可能性があることを示した。（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：4種類のグアニジン系加硫促進剤について、h-CLATによる感作性試験並びに手袋及び履物等の市販ゴム製品中のそれらの実態調査を実施し、1,3-ジフェニルグアニジン (DPG) 及び1,2,3-トリフェニルグアニジン (TPG) は感作性を有することや、複数のゴム製品にDPGが高濃度で、TPGは低濃度で存在することが確認された。（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種類の化合物の実態調査と製品使用時の平均室内空気濃度の推定を実施

し、ジエチレングリコール等8種類の化合物が製品中に比較的高濃度で存在することや、スプレー製品の使用がそれらの化合物の室内空気中濃度に寄与している可能性を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

(4) 気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究：DPRA法の実施に際してOECD TG 442Cに従いproficiency testを実施し、技能レベルが一定水準以上であることを確認した後にグリコール類並びにフマル酸及びマレイン酸ジエステル類等の計23化合物について試験を実施した。その結果、6化合物が陽性と分類され、それらについてシステインペプチド及びリジンペプチドとの結合性を比較し、DPRA法による気道感作性評価はある程度有効であることを確認した。(厚生労働科学研究費補助金)

5. ナノマテリアル関係

- 1) ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究：多層カーボンナノチューブの妊娠マウス反復気管内投与試験で得られた胎児の骨格検査および内臓検査を実施した。その結果、外表や胎児体重に異常がみられない低用量においても骨格異常が認められ、骨格異常が最も鋭敏な反応を示す評価指標であることが分かった。(厚生労働科学研究費補助金)
- 2) 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：白金ナノマテリアル分散液を限外ろ過膜で分離し、それぞれの画分について粒度分布及び白金含量を測定した。その結果、白金ナノマテリアルは大部分がナノサイズで存在しイオンは検出限界以下であった。白金ナノマテリアルの細胞毒性は粒子自身が関与することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) 新規in vitro評価系とマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究：一次粒子径が異なるNiOナノ粒子(2種類)及びNiナノ粒子(1種類)について、二次粒子径サイズの異なる懸濁液の調製を遊星ボールミル型湿式ナノ粉碎機にて検討し、径が0.05 mmの粉碎用ジルコニアボールを用いることで、NiO及びNi懸濁原液で二次粒子径サイズ及び粒径分布が同程度となり、一次粒子径が異なり二次粒子径が同程度の懸濁液が調製できた。(厚生労働科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 穂 山 浩

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27度にも継続して実施した。

人事面では、平成28年4月1日付けで立命館大学井之上浩一准教授を協力研究員として受け入れた。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。手島玲子客員研究員は平成28年4月1日付けで生活衛生化学部の客員研究員に異動した。

海外出張としては、穂山は、International Symposium on Food Additives: Risk Science, Control Measures and Industry Best Practicesにおける研究発表のため、台北(台湾)に出張した(平成27年7月20日～22日)。また、Pacifichem 2015 THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIESにおける研究発表のため、ハワイ(米国)に出張した(平成27年12月14日～21日)。根本了室長は、第47回コーデックス残留農薬部会に出席するため、北京(中国)に出張した(平成27年4月13日～18日)。坂井隆敏主任研究官は、第22回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため、サンホセ(コスタリカ)に出張した(平成27年4月27日～5月1日)。堤智昭室長及び片岡洋平主任研究官は、7th International Symposium on Recent Advances in Food Analysisにおける研究発表のため、プラハ(チェコ)に出張した(平成27年11月2日～4日)。鍋師裕美主任研究官は、Health Physics Society 60th Annual meetingでの研究発表のため、インディアナポリス(米国)に出張した(平成27年7月12日～17日)。植草義徳研究員は、35th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2015)における研究発表のため、サンパウロ(ブラジル)に出張した(平成27年8月23日～30日)。渡邊敬浩室長は、EFSAが主催する国際短期摂取量推定(IESTI)の見直しに関するステークホルダー会合に出席するため、スイス(ジュネーブ)に出張した(平成27年9月6～10日)。また、第37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28年2月22日～26日)。

業務成績

1. 食品中の残留農薬等試験法を審議する残留農薬等公示分析法検討会において、グリホサート試験法（畜水産物）等15試験法（14品目）について審議し、このうち5試験法については公示された。
2. 平成27年厚生労働省告示第384号（平成27年9月18日）で告示された「クロルスロン試験法」及び生食発1222第4号（平成27年12月22日）で通知された「イソチアニル及びプロスルホカルブ試験法（農産物）」等5試験法の文案を作成した。
3. 第47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、日本のコメントを作成した。
4. 平成27年5月15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9・10月調査分）」文章作成に協力した。
5. 平成27年7月31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26年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成27年9月29日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料4「平成26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。
7. 平成27年11月20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27年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
8. 生食基発0401第1号、生食監発0401第4号（平成28年4月1日）「食品中の有害化学物質等の検査結果調査及び畜水産食品の残留有害物質モニタリング検査の実施について」の別添1の文案作成に協力し、そこに示されたJMSデータ入力支援プログラムを開発しマニュアルとともに提供した。
9. 薬事・食品衛生審議会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の医薬品名称委員会及び専門協議に専門家としての立場から参画・協力した。
10. 社会貢献・教育活動
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27年度に引き続き、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）に実施されている。また、東京農工大学工学部、東京大学農学部、三重大学大学院地域イノベーション学科においても、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

1. 液体クロマトグラフ・飛行時間型質量分析計（LC-TOF-MS）法の通知LC/MS一斉試験法Ⅰ（農産物：穀類・豆類）への適用検討（食品等試験検査費）
LC-TOF-MS法の通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物：穀類・豆類）」への適用性について検討するため、LC-TOF-MSを用いて151農薬について1日2併行、5日間の妥当性評価試験を行った。
2. 液体クロマトグラフ・フーリエ変換質量分析法の通知LC/MS一斉試験法Ⅰ（農産物：茶、改良法）への適用検討（食品等試験検査費）
液体クロマトグラフ・フーリエ変換質量分析法の通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物：茶、改良法）」への適用性について検討するため、煎茶を用いて147農薬について1日2併行、5日間の妥当性評価試験を行った。
3. フルトラニル試験法（畜水産物）の開発（食品等試験検査費）
規制対象の変更に伴い、フルトラニル及びその複数の代謝物について、適用が可能な新たな試験法を開発した。
4. ジエチルスチルバストール試験法（告示試験法）改良法の開発（食品等試験検査費）
既存の試験法を改良し、種々の畜水産食品に適用可能な試験法を開発した。
5. アピラマイシン試験法（畜産物）開発に関する基礎検討（食品等試験検査費）
アピラマイシン試験法（畜産物）を開発するための基礎検討として、アピラマイシン及びその代謝物を加水分解することで生成されるジクロロイソエバニニック酸の測定条件及び精製方法について検討を行った。
6. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）
1) アバメクチン等6品目の農産物中の試験法の開発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。

- 2) アミトラズ等4品目の畜水産物中の試験法の開発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) 新規基準設定農薬のLC/MSによる農薬等の一斉試験法 I (農産物) の適用検討を地方衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 新規LC/MS一斉試験法 (畜水産物) [愛知県法] 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。
- 5) 開発したGC-MS/MSによる農薬等の一斉試験法 (茶: 溶媒抽出法) の妥当性評価試験 (46化合物) を食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。

7. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発 (食品等試験検査費)

- 1) エフロトマイシン等5品目の畜水産物中の試験法の開発を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 新規LC/MS一斉試験法 (畜水産物) [国衛研法] の妥当性評価試験 (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。
- 3) 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 (45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。
- 4) 農薬等約200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。

8. 試験法通知等の英訳 (食品等試験検査費)

アセキノシル試験法 (畜水産物) 等20試験法について試験法通知の英訳版を作成した。また、試験法の英訳要領を改訂した。

9. 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天然ホルモン類 (エストラジオール, テストステロン等) の牛の筋肉及び脂肪中の含有量を調査した。

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) 安定同位体標準品による内標準法を用いた高精度な定量法の検討
牛の肝臓やはちみつ等の食品を用いて添加回収試験を

実施し、安定同位体を用いた内標準法により定量を行う際、高精度な定量値を得るために留意すべき事項等を取り纏めた。

2) 標準添加法を用いた高精度な定量法の検討

残留農薬検査において実施可能な簡便且つ高精度な分析値が得られる標準添加法による定量法を検討した。検討結果を基に残留農薬分析に適した性能評価方法・基準を提案した。

3) LC-TOF-MS及びGC-TOF-MSを用いた残留農薬等の効率的・網羅的な分析法の開発

LC-TOF-MSを用いた残留動物用医薬品一斉分析への適用性について検討するため、82化合物について、牛肉及び牛乳を対象に1日2併行、5日間の妥当性評価試験を行った。また、GC-TOF-MS法の残留農薬一斉分析への適用性を検討するため、オレンジのマトリックス標準溶液を用いて、184農薬について選択性、ピーク面積の再現性、検出限界等について評価した。

11. 食品中の放射性物質実態調査等 (食品等試験検査費)

- 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900試料) を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。また、市販の乳児用食品 (100試料) についても放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) 放射性ヨウ素、放射性セシウム、放射性ストロンチウム、ウラン、プルトニウム、トリチウムを分析対象とし、緊急時に使用する分析法であることを踏まえ、迅速性、簡便性を重視した分析法を検討した。検討内容を反映した「緊急時における食品の放射線測定マニュアル改正案」を作成した。
- 3) 魚介類中のPCBsの暫定的規制値への適合を判定するための試験法として、GC-MS/MSを用いた全PCBs異性体分析を検討した。

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) 年2回作製した15地域のトータルダイエット (TD) 試料 (計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。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったTD試料 (8試料) について、放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した。
- 3) 年度内に2回、全国15地域のTD試料 (420試料) を作製した。

13. 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、養殖魚並びに天然魚など計22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。

14. 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) 各自治体が実施し、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66,663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。
- 2) 津波被災地域及び非津波被災地域に相当する計4つの県から買い上げた80食品（魚）のPCBs濃度（異性体別及び総PCBs）を明らかにした。
- 3) 大豆、タケノコ、ウメ、ウナギ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。

15. 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TD試料（計140試料）を分析し、有害な重金属を含む15元素、メチル水銀、PCBsの一日摂取量を推定した。
- 2) 臭素系難燃剤（ヘキサブプロモシクロドデカン）並びに塩素系難燃剤（デクロラン類）、多環芳香族炭化水素類（PAHs）の摂取量をTD試料あるいは陰膳試料の分析を通じて推定した。PAHsに関しては、加熱調理による濃度への影響についても検討した。
- 3) 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。また、個別の食品として、食肉、鶏卵、ベビーフード（計78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。
- 4) 各種有害物質の全年齢層平均摂取量と幼児（1～3歳児）の摂取量を比較し、有害物質ごとの摂取の特徴を明らかにすると共に、平均摂取量を算術に使用した年齢別摂取量の推定について検討した。
- 5) TD試料を対象とした無機ヒ素分析法の改良を検討し、コメへの適用性を検証した。
- 6) アリル炭化水素レセプター（AhR）への結合活性を有することで、ダイオキシン様活性があると判断される化学物質の中に、健康リスクの原因とならない化学物質が含まれていることを明らかにした。
- 7) 有害元素類の摂取量推定値と毒性情報を元に、暴露マージン（MOE）を試算した。

16. 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（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）

Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法

部会（CCMAS）における議論を精査し、その背景にある科学的な原理・原則を踏まえ考察した。また、国際化のために今後我が国が採るべき行動について、CCMASにおける議論への貢献の仕方も含め提言した。

17. 亜麻仁のシアン化合物含有量の実態調査（食品等試験検査費）

亜麻仁に含まれるリヌスタチンとネオリヌスタチン、また微量に含まれるリナマリンの計3種のシアン配糖体を一斉に定量する分析法を開発し性能を評価した後、当該分析法を用いて生亜麻仁及び加熱亜麻仁製品（計50製品）の含有量の実態を調査した。

18. チョコレート及びチョコレート飲料のカドミウム含有量の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するチョコレート及びチョコレート飲料製品（計110製品）を買い上げ、カドミウム含有量の実態を調査した。

19. 食品のフラン含有量の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通する米飯やベビーフード、コーヒー類等の製品（計300製品）を買い上げ、フラン含有量の実態を調査した。

20. 食品中に残留する農薬等の検査データの集計と解析（食品等試験検査費）

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課により収集された平成19年～平成24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：約2400万件）をデータとして集計、解析あるいは再解析した。

21. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業（内閣府消費者庁支出委任費）

流通している機能性表示食品の8商品中の機能性関与成分2品目の分析法を検討し、定量を行った。

22. 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（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）

既存添加物アルギン酸リアーゼの生産菌の一種である *Flavobacterium multivorum* について種の同定解析を検討した。

23. 栄養成分及び加工助剤についてのリスク評価方法の確立に関する研究（食品健康影響評価技術検査委託費）

国際的な評価に関する情報を専門的な見地から精査して、加工助剤である酵素、殺菌料、抽出溶媒について我

が国に適したリスク評価手法の開発に資する指針案を作成した。

24. 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 (文部科学研究費補助金)

ヒト単球系細胞株から分化した樹状細胞を用いて抗原感作性評価法を用いてハプテン抗原に応用可能であるか検討するとともに、食品添加物の中でI型アレルギーの発症報告があるエリスリトール等の低分子物質の抗原感作性の評価を行った。

25. 食品摂取により発症する新規アレルギー/アレルギー様反応に関する調査研究 (食品健康影響評価技術検査委託費)

経皮的感作で新規アレルギー/アレルギー様反応の疑われるコメぬかやパパイアを含む物質の実態調査を行うとともに、コメぬか成分、パパイア成分等の抗原解析を進めた。

食品添加物部

部長 佐藤 恭子
前部長事務取扱 奥田 晴宏

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。

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27年7月15日付けで佐藤恭子第一室長が部長に昇任し、奥田副所長の部長事務取扱は解除になった。また、平成27年10月15日付けで多田敦子主任研究官が第一室長に昇任した。平成28年3月31日付けで、河村葉子主任研究官が退職し平成28年4月1日付けで、客員研究員として受け入れた。平成28年3月31日付けで、大槻崇主任研究官が退職し日本大学専任講師に就任し、平成28年5月1日付けで、協力研究員として受け入れた。平成28年3月31日付けで非常勤職員熊井康人氏が退職した。また、山崎壮博士 (実践女子大学生生活科学部教授) を客員研究員として、好村守生博士 (松山大学薬学部助

教) (～平成28年3月31日)、伊藤裕才博士 (共立女子大学准教授)、張替直輝博士 (日本大学准教授) を協力研究員として受け入れた。

海外出張としては、佐藤恭子部長は台湾の食品添加物の国際シンポジウム: リスク科学、制御手法及び産業最良規範に出席するため、台北市 (台湾) に出張し (平成27年7月20日～22日)、第48回コーデックス食品添加物部会に出席のため中国・西安に出張した (平成28年3月10日～19日)。多田敦子第一室長、大槻崇主任研究官、阿部裕主任研究官は2015 環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM 2015) で研究成果を発表するため、米国・ホノルルに出張した (平成27年12月15日～19日)。六鹿元雄第三室長は食品、薬品、化粧品、包装材料委員会国際シンポジウム2015に出席のため、米国・ボルチモアに出張した (平成27年6月15日～20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80回会議に出席のためイタリア・ローマに出張した (平成27年6月15日～27日)。

なお、大槻崇主任研究官は、日本食品化学学会第21回総会において、奨励賞を受賞した。

業務成績

- (1) 第9版食品添加物公定書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、修正一覧と共に医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に提出した (食品等試験検査費)。
- (2) 第9版食品添加物公定書の各品目の規格等検索システムを作成した。また、収載内容を自動入力するためのマクロを作成した (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を行った (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、酸性リン酸アルミニウムナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウム、カルミン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、食品中の亜セレン酸ナトリウム、カルミ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、成人の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による甘味料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、JECFA規格と食品添加物公定書・一般試験法との対比表を踏まえ、一般試験法見直しの優先順位付けのため、比較を行った。定量核磁気共鳴スペクトル測定法の改正案作成及び塩化

- 物試験法見直しの検討を行った（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するとともに、殺菌処理後の亜塩素酸の残存量の推移について調査を行った（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次消除対象品目リスト案を作成した（食品等試験検査費）。
- (11) 既存添加物8品目につき、規格試験法原案を作成し、第3者検証試験を行った（食品等試験検査費）。
- (12) 既存添加物4品目につき、標準品原案、成分規格原案、改正原案を作成した（食品等試験検査費）。
- (13) 器具・容器包装の規格試験へのTOC試験の導入に関する研究として、規格試験としての妥当性を検証した（食品等試験検査費）。
- (14) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理および品質管理に関する調査を行い、約500種の添加剤についての情報を収集した（食品等試験検査費）。
- (15) フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、フタル酸ジブチル及びフタル酸ベンジルブチルを含有するPVC製試料を作製し、種々の条件で溶出試験を行い、それらの溶出挙動を確認した（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、食品添加物指定等相談センターにおいて、要請者からの事前相談に応じ、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) 香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究
香料の安全性評価の摂取量推定方法であるSPET法に用いる食品分類の標準一食分量について、平成22年度の食品摂取頻度・摂取量調査で収集されたデータを基に検討した（食品健康影響評価技術検査委託費）。
- (2) 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麺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）。
- (3) 定量NMR法による定量用標準物質の純度分析法の確立
フルジオキソニルをモデル試料として¹³C NMRによる定量NMRについて検討し、本法の有用性を明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

- (4) 食品添加物の規格基準向上のための赤外スペクトルに関する調査研究
減衰全反射法（ATR法）の問題点と有用性について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (5) 食品添加物中の鉛分析法に関する研究
有機塩類の前処理等について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (6) 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
NMRによる食品添加物等の化学物質の定量法の確立に関する検討を行った（文部科学研究費補助金）。
- (7) 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
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）。
- (8) 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
食品添加物等の各種理化学情報検索システムを構築すると共にデータの拡充を行った（(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) 器具・容器包装における蒸発残留物試験の性能評価
蒸発残留物試験について、試験室間共同試験を実施し、公定法及び代替法の性能評価を行い、規格試験法としての妥当性を確認するとともに問題点の抽出を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- (2) 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改良法について試験室間共同試験を行い、改良法の性能を評価した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (3) 揮発性物質試験におけるスチレンのメモリー現象に関する検討
揮発性物質試験におけるスチレンのメモリー現象の発生状況や原因を追究し、メモリー現象の低減化を図るための対策案について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (4) カプロラクタム試験におけるピーク形状改善のためのGC条件の検討
カプロラクタム試験におけるピーク形状改善のためのGC条件を種々検討し、ピーク割れ発生時の対応策について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (5) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に関する自主管理

ガイドライン案の作成

国内外の器具・容器包装に関する製造管理、品質管理、品質保証等に関する法規制や自主基準を精査し、国内の状況に適した「器具及び容器包装の製造に関する自主管理ガイドライン案」を作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

(6) 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を用いた乳幼児用玩具中のフタル酸エステルの迅速スクリーニング法、並びにNMRを用いた乳幼児用玩具中のフタル酸エステル定量法を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

食品衛生管理部

部長事務取扱 奥田晴宏
前部長 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27年度は、調査研究として(1)食中毒菌に関する基礎的研究、(2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究、(3)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、(4)マリントキシンによる食中毒に関する研究、(5)食品媒介性ウイルスに関する研究発展させた。業務関連では、製造基準（殺菌温度及び殺菌時間）に関する調査、清涼飲料水の製造基準（除菌）に関する文献等の調査、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、豆腐中の微生物に関する試験調査、牛の肝臓の危害に関する試験等調査、貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、リステリア疫学情報のネットワーク化、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、生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法の実施を行った。

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、大城直雅第二室長、岡田由美子第三室長、上間匡主任研究官、百瀬愛佳主任研究官が副主任を務めコースの運営に参加した。前記5名に加え朝倉宏第一室長、野田衛第四室長は講義を担当した。

人事面では、非常勤職員として吉岡宏美氏、村田龍氏、三元昌美氏、橋理人氏、國吉杏子氏の5名、短時間非常勤職員として榊田和彌氏、宮下多美枝氏の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7名、実習生14名を受け入れた。なお、平成25年度より部長を務めた五十君静信部長は、平成28年3月31日をもって退職し、東京農業大学教授に就任した。

海外出張では、五十君静信部長は、平成27年6月21日～28日にオランダ・デルフトで開催された第22回ヨーロッパ標準化委員会技術委員会CEN/TC275/WG6会議及び第34回国際標準化機構（ISO）技術委員会TC34/SC9会議に参加し、情報収集および情報交換を行った。また、平成27年9月6日～14日にブラジル・リオデジャネイロで開催された食品中の予測モデルに関する国際シンポジウムICPMF9において口頭発表し、わが国の生食用牛肉の微生物基準策定について情報発信した。大城室長は、平成26年6月13日～19日にスペイン国バイヨナで開催された海産生物毒に関する第5回合同シンポジウム及びAOACタスクフォース会議に参加し、ポスター発表及び各国研究者と情報交換を行った。また、平成27年9月7日～12日にシガテラに関する現地調査のためタイ王国ハジャイにあるプリンス・オブ・ソクラー大学に出張し、平成27年12月13日～22日に2015環太平洋国際化学会議での招待講演およびハワイ州保健局でのシガテラに関する現地調査のために米国ホノルル市に出張した。

業務成績

1. 製造基準（殺菌温度及び殺菌時間）に関する調査

乳及び乳製品、清涼飲料水、加熱食肉製品、容器包装詰加圧加熱殺菌食品に関する殺菌時間及び温度の条件検討を行った。

2. 清涼飲料水の製造基準（除菌）に関する文献等の調査

清涼飲料水の製造過程で用いられる除菌工程について、特に管理検証方法等に関する情報を文献調査した。

3. 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

水産製品等について、公定法及びISO試験法に規定されているそれぞれの試験法を用い、食品の種類、培地の種類、菌量等による試験を実施した場合の試験結果の差異について検討した。

4. 豆腐中の微生物に関する試験調査

豆腐を汚染することが懸念される細菌の同定、殺菌方法や保存期間について検討した。

5. 牛の肝臓の危害に関する試験等調査

牛肝臓中の大腸菌等汚染実態調査を行うと共に、高圧処理による微生物低減手法の検討を行った。

6. 貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究

LC-MS/MS法による下痢性貝毒の一斉分析法を改良し、ホタテガイ以外の二枚貝に対する妥当性を確認した。

7. マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設3機関4施設に対し、検査の品質保証に関する検証を行った。

8. リステリア疫学情報のネットワーク化

研究室保有の患者及び食品由来株について、PFGE情報の蓄積を行うと共に、外部機関との情報収集に関する協力体制を作った。

9. 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

全国の地方衛生研究所で食中毒事例等から検出されたノロウイルス152株、サポウイルス2株、A型肝炎ウイルス25株のシーケンスデータを収集し、系統樹解析を実施後、NESFDに還元した。開発したClustalWやローカルBlastは迅速なデータ還元にも有用であった。

10. 生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法

市販カキ109件についてノロウイルス、糞便系ファージ、生菌数、E.coli最確数を検査し、相関性を調査した。カキのノロウイルス検査法について国内法とISO法の前処理とRNA抽出について比較した。糞便系ファージのプラーク法と遺伝子検査法を検討した。カキ中のノロウイルスの安全性確保を中心とする論文を収集し、その内容を取りまとめた。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

- 1) *Campylobacter jejuni*の肝臓移行を支えるゲノム特性の解明（一般試験研究費）

野外飼育鶏生体内での肝臓等腸管外臓器におけるカンピロバクター局在性について検討した。

- 2) 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（一般試験研究費）

O157大腸菌等のストレス抵抗性発現に伴う遺伝子変動について検討を行った。

- 3) 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（日本学術振興会・科研費）

鶏由来培養細胞を用いて、カンピロバクター定着に伴う鶏宿主の免疫応答に関する検討を行った。

- 4) *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（一般試験研究費）

*Arcobacter butzleri*のバイオフィーム形成関連候補遺伝子の機能性について検討を行った。

- 5) 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（一般試験研究費）

リステリアシグマ因子の活性酸素抵抗性に関する役割を解析した。

- 6) *Listeria monocytogenes* 菌株の分子疫学的解析に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食品由来株18株患者由来株12株のPFGE解析を行い、情報のデータベース化により散発例の原因食品推定を行った。

- 7) 乳児用調製粉乳汚染細菌 *Cronobacter* spp. の新分類と病原性機構に関する研究（日本学術振興会・科研費）

免疫不全スナネズミ及びマウスを用いた *Cronobacter* 属菌の病原性評価法を検討した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

- 1) 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（厚生労働科学研究費補助金）

野菜浅漬け製品における衛生規範改訂版の有効性を衛生指標菌定量解析及びメタゲノム解析を通じて検討した。発芽野菜の種子ならびに発育に伴う菌叢変動をメタゲノム解析等により検討した。

- 2) 畜産食品の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

国内の畜肉における微生物及び寄生虫の汚染実態調査を行うと共に、畜産食品の非加熱殺菌法の検討を行った。

- 3) 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究（一般試験研究費）

腸管免疫系の感染防御機構に関する研究を行った。

- 4) 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（厚生労働科学研究費補助金）

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策定を進め、それぞれの作業部会案を検討した。

- 5) 食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食鳥肉などの食品を中心に大腸菌をはじめとする腸

内細菌科菌群の拡張型βラクタマーゼ産生菌 (ESBL) の国内の汚染実態を調査した。

6) 食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

カンピロバクター定着に応じた鶏盲腸内菌叢の変動性を検討した。

7) 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

ジビエ肉の販売・飲食段階での衛生管理実態を調査検証した。

3. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) 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 (日本学術振興会・科研費)

下痢性貝毒によるマウスの体温低下等について検討した。

2) シガテラ毒の分析法開発に関する研究 (食品安全委員会食品健康影響評価技術研究委託費)

LC-MS/MS法によるシガトキシン類の分析法を検討し, 沿岸生物の汚染度調査を実施した。

3) シガテラ毒の毒性に関する研究 (食品安全委員会食品健康影響評価技術研究委託費)

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。

4) 魚貝毒のマウス・バイオアッセイに関する研究 (一般試験研究費)

フグ毒に対するマウス致死曲線について検討した。

5) マリントキシンのリスク管理に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

フグ食中毒の調査票を作成した。またフグの毒性調査を実施した。

4. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

11機関を対象にウイルス検査の外部精度管理を実施し, 検査法の統一, 陽性コントロールの管理が重要であること, X-barR管理図で評価が可能であることを示唆した。網羅的ゲノム解析法と感染性推定法の併用によりカキ中のノロウイルスは遺伝子型により感染性/非感染性粒子の存在比に違いがある可能性を示唆した。現行の通知法のリアルタイムPCR法ではカキの完全性確保が困難であることを示した。2015年2月採取カキの多くにGII.17変異株が蓄積され, 同年のカキ関連食中毒に多く関与している可能性を示した。

2) 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 (一般試験研究費)

カキ中のウイルスの不活化に高圧処理が有用であり, また, その効果判定に感染性推定遺伝子検査法が有用であることを示した。

3) 消毒剤のウイルスに対する不活化効果の検証 (一般試験研究費)

塩素系消毒剤10種類, アルコール系消毒剤11種類についてネコカリシウイルスを用いて不活化効果を調べた。

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 (厚生労働科学研究費補助金)

全国で食中毒事例などから検出されるノロウイルスなどについて迅速な系統樹解析を実施するためのClastalWの自動化システムを構築した。それを用いて迅速なデータ共有ができた。

衛生微生物部

部長 寺嶋 淳

概要

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

食品微生物関連では, 主に細菌, 真菌, 寄生虫等を取扱い, 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27年度は粉末清涼飲料の性質に適合した細菌試験法を確立した。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, 日本薬局方一般試験法収載の無菌試験や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, 主に真菌を対象として, アレルギー誘発因子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・小

児科医師等と継続的な共同調査研究を実施した。

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、協力研究員として高橋治男千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、山口照英日本薬科大学教授、豊田淑江日本薬科大学助教、渡辺健東京医科歯科大学特任助教、湯之前雄太東京医科歯科大学技術補佐員、研究生2名、実習生5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。大西貴弘第四室長は、平成27年4月18日～24日までイギリス・ウェールズ市で開催されたIAFP European Symposiumに出席し、寄生虫性食中毒に関する研究成果の発表を行った。

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、日本薬局方生物試験法委員会委員、製剤委員会無菌医薬品包装の完全性評価WG専門委員、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, 窪崎, 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monocyte activation test (MAT) の比較検討を行った。

2. 食中毒に関する調査研究

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し、H27年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめおよび菌株の保存を行った。

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

食品培養液の保存方法の検討では、検体培養液の保管は、DMSO添加での-80℃下および4℃での保管でも検出性が低下しない可能性が示された。多様な食中毒細菌の迅速検出法について60種類の菌種についての検出に有用な特異的遺伝子(配列)を対象にしたPCR法を整理し、類似の反応条件についての増幅性を検討した。

4. 平成27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シンAの含有実態調査)

食品中のフモニシン、デオキシニバレノール、ニバレノール、及びオクラトキシシンAの麦類、とうもろこし製品および豆類での実態調査を行った。トータル400検体の調査を行ったが、フモニシン類が1ppm検出されるコーンスナック検体が認められ、またデオキシニバレノールのコーングリッツ、ベビーフード及び国産小麦粉での陽性率が80%を超えていた。海外で設定されている基準値を超える検体は認められなかったものの、今後も調査を続け、我が国において基準値を設定する必要性の有無を判断するデータを提供する必要性が考えられた。

5. 平成27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

ゼリー状となる粉末清涼飲料の細菌数(生菌数)の測定には、100倍乳剤を試料原液とし、試料原液調製から混釈培養までの操作を短時間で行いゲル化の影響を最小限にすることが、告示法と同じく混釈培養法を応用した優れた試験法であることが示された。また、200倍乳剤を試料原液とする方法も同様の優れた試験法であると考えられた。

6. 平成27年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査

魚でのヒスタミン生成菌の測定結果から、魚の部位別では体表が最もヒスタミン生成菌の検出率が高く、菌数も高いことが示された。また、魚種別では、アジが最も検出率が高かった。さらに、次世代シーケンサーによる遺伝子解析を用いた微生物群集解析の結果、Shewanella balticaがヒスタミンを生成していたことが推測された。

7. 平成27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

National Epidemiological Surveillance of Foodborne Disease (NESFD) の機能を用いて構築したリスクプロファイル集とその後追加した補足的な情報について、システムの維持のため、経年による内容の削除および修正が必要な個所があるか否かを検討し、該当する箇所は無いことを確認した。

8. 平成27年度クドア・セプテンpunkタータ検査法コラボレーション試験事業

新しく開発されたクドア検査用のLAMP法およびイムノクロマト法キットの妥当性を評価するために7機関参加の試験室間共同試験を行った。その結果、これらの試

験法が通知法と同等の感度を有し、その妥当性が確認された。これらの試験法を用いることによって、検査時間が従来の5分の1から20分の1まで短縮できるため、クドア検査の効率化に貢献すると思われる。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

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

マイコプラズマ7菌株（アコレプラズマを含む）を培養し、CFU/mLの算出と核酸増幅検査（NAT）による値付けを行い、日局17参考情報マイコプラズマ否定試験に用いるマイコプラズマ参照品を調製して供給体制を整備した。また、NATのランコントロール、精度試験及びバリデーションに用いる*Mycoplasma fermentans* NBRC 14400の16S rRNA-23S rRNA遺伝子（介在領域を含む）プラスミド標準品を作製した。

(2) 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。

(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）

医薬品等に混入する可能性のある細菌および真菌など微生物の多項目同時検出技術として、次世代シーケンサーの活用に着目した。本年度では、細菌の16S rRNA情報を解析モデルに用いた次世代シーケンサーの可能性を検討した結果、高い検出能が示せた。

(4) 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。また、発熱性物質試験に用いることを目的とし、正常ヒト血液由来単核球にOCT3/4、SOX2、KLF4及びc-MYCを導入してiPS細胞を樹立し、単球及び樹状細胞への分化誘導を行っている。

(5) 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° C、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° C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。BIを用いて同一条件下で滅菌も可能なことを確認し、オゾン過酸化水素混合ガスを暴露したプラスチック、金属等の被験材料の細胞毒性を評価している。

2. 食品微生物に関する研究

(1) 食品での新たな病原大腸菌のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費）

腸管毒素原性大腸菌下痢症の食品での検査は主要血清群に対応した法が効果的であること、腸管出血性大腸菌の食品での検査法との共通検査の組み込むこと、散发下痢症患者の多くはインド、インドネシア、中国等海外渡航の関連が考えられること、原因食品として野菜を使用した食品が多いこと、が明らかになった。

(2) 食品における腸管出血性大腸菌の凍結損傷の検討（一般試験研究費）

血清群O157について冷凍野菜製品中での凍結損傷の発生割合を測定した。また、試験法の検討を行った。その結果対象とした冷凍野菜では100個以下の冷凍損傷菌であっても通知法によって検出が可能であることが明らかになった。

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）

昨年度作成した26のウェルシュ菌遺伝子を対象としたタイピング法の有効性を様々な菌株を用いて確認したところ、この方法が毒素産生性、菌株の由来などの特徴をよく表現しタイピングを行え、食中毒事例を解析するのに有用なツールとなることが明らかになった。

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）

カビおよびカビ毒に高濃度に汚染している現状が示唆された国産白小豆、および国内消費量が多く海外における高頻度のカビ毒汚染が報告されている輸入小麦について、それぞれ複数検体から*Fusarium sporotrichioides*を分離し、分離株のカビ毒産生性を分析した。その結果、T-2トキシンの産生性が確認でき、本菌が北海道産小豆のT-2トキシンの汚染原因菌であることが示された。

(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)

住宅を高濃度・高頻度に汚染することが知られる *Aspergillus versicolor* のアレルギー性については検討が十分でなく知見が少ない。平成26年度に作成したデータベースから、当該菌の既知のアレルゲン遺伝子のうち複数菌種でアレルゲンとして登録のあるホモログを選別し、アレルゲン性を評価するためアミノ酸配列の解析を行った。その結果、同一菌種の株間において、配列多様性があることが明らかとなった。

(3) 東日本大震災応急仮設住宅室内を汚染する真菌危害の低減および予防に関する研究 (一般試験研究費)

仮設住宅のカビ汚染の原因となっている結露を改善しカビ低減効果を得ることを目的として、実際の仮設住宅に、熱交換型換気扇の設置および天井裏の断熱補修を実施し、継続的にカビ汚染低減効果について解析した。その結果、室内空気の換気効率は大きく上昇したが、高いカビ濃度の低減効果は得られず、カビ汚染が重篤な場合、カビ汚染が進行する前から換気および断熱施工を行うことが重要であることが示された。

(4) 水害被災地における真菌アレルギー患者の免疫血清学的検査の妥当性向上に関する研究 (文部科学省科学研究費)

津波浸水世帯、仮設住宅住民等、水害被災地における真菌アレルギー患者の発生実態の把握を行い、比較的高確率で喘息が発生している傾向にあることを明らかにした。また、当該住居室内で汚染が広がっている *Eurotium herbariorum* について、蛍光標識抗体を用いたELISA法による特異的IgEの高感度検出法を構築した。既存の方法で測定した結果と比較して、優れた測定感度が得られた。

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)

小麦とトウモロコシを主原料とする乳幼児用食品について、12種のカビ毒一斉分析法を開発し、添加回収試験と自然汚染検体を用いた検討によりその性能を評価した。実態調査に用いられる性能を有することが示されたため、国内で市販されている乳幼児用食品30検体におけるカビ毒の汚染実態を調べた。さらに、デオキシニバルノールについて乳幼児における曝露量推定を行い、健康へのリスクを評価した。

6. 寄生虫に関する研究

(1) 生鮮魚介類を原因食とする原因物質不明食中毒の原因究明 (厚生労働省科学研究費)

原因物質不明有症苦情事例残品中から高率に粘

液胞子虫のDNAを検出した。特にカンパチから *Unicapsula seriolae* が高率に分離され、事例との関連性が示唆された。

(2) ヒト腸管内環境における *Kudoa septempunctata* の生存性の検討 (厚生労働省科学研究費)

ヒト腸管内環境で *K. septempunctata* を培養したところ、長期間生残することが出来ず、*K. septempunctata* はヒト腸管内環境に適応できないことを明らかにした。この結果から、食中毒症状が治まったあとも駆虫などの特別な処置を行わない現行の対応でよいと思われる。

(3) *Kudoa septempunctata* の凍結保存方法の確立 (厚生労働省科学研究費)

K. septempunctata の凍結保存法を開発した。保存開始から1年の時点で、高い生存性を維持していること確認した。粘液胞子虫の凍結保存法はこれまで報告がなく、食中毒発症機序を解明していく上で大いに貢献するものと思われる。

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)

フットプリンティングの条件検討を行った。不特定の結合を阻害する試薬を検討・選択した。サイズマーカー調製の為、蛍光プライマーでダイデオキシ法によりサイクルシーケンス反応を検討した。

(2) 細菌転移因子と真核生物のRNA型転移因子の遺伝子発現の比較 (一般試験研究費)

フットプリンティングの条件を真核生物のDNA断片を用いて検討した。

(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上の類似性からタンパク質の近縁性を探索した結果、真核生物で一つ見つかった。ヘリケース様の配列だった。

8. 新興感染症に関する研究

異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究 (一般試験研究費)

異常プリオン蛋白質を感染させるセルアッセイ系の構築に資する細胞株の樹立を目的として、T98G細胞にレトロウイルスベクターを用いてGPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン遺伝子を導入して持続的にmRNAを発現する安定株を樹立した。

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等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。栗原は東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻の連携教授を引き続き行い、指導学生3名を研究生・実習生として指導した。

平成27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）に客員研究員として参画いただいた。

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

国際学会発表のため、出水室長は、The 11th Australian Peptide Conference 2015(平成27年10月、オーストラリア・キングスクリフ)に、正田主任研究官及び三澤研究員はPACIFICHEM 2015(平成27年12月、米国・ハワイ)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、化学薬品委員会)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。

危険ドラッグの包括指定(H27.5.11施行)に関して、カチノン系化合物の指定範囲を決定するため定量的構造活性相関(QSAR)による解析研究を行った。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 安定なヘリカル構造を形成できるペプチドの設計・合成を行った。また、その一部を用いてDDSキャリアペプチドへの展開を行った。
- 2) グラム陰性菌、グラム陽性菌に対して強い抗菌作用を持つペプチドの開発を行った。
- 3) 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修飾長鎖アルキル基を導入した化合物のタンパク質分解誘導作用を評価した。(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) 炭素鎖を延長したカチノン系化合物の包括規制を行った。(厚労科研費)
- 2) 新規流通危険ドラッグ成分の生物活性予測法について、その適用の妥当性について検討した。(厚労科研費)
- 3) 開発した構造類似性のみに基づいた毒性予測法を新規な化合物群に適用した。(厚労科研費)
- 4) ジフェニルメタン誘導体を合成し、CB1受容体に対する活性評価を行った。(精神・神経疾患研究開発費)
- 5) 3種のタンパクの構造からホモロジーモデリングでCB1受容体の構造を構築し、リガンドのドッキングシミュレーションを行った。(厚労科研費)
- 6) 重要なDNAアダクトの合成を行った。

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) AhRをユビキチンリガーゼとして用いるプロテインノックダウン法の開発を行った。(創薬基盤推進研究事業)
- 2) 核内受容体のリガンドとして、ジフェニルメタン構造を有する分子の合成を行った。
- 3) Notch受容体を分解誘導するペプチドの開発を行った。
- 4) post-modificationが可能な機能性ペプチドの合成を

行った。(文科科研費)

- 5) エストロゲン受容体, アンドロゲン受容体を標的とした転写活性化阻害ペプチドの開発を行った。(文科科研費)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 日本薬局方への不純物情報の収載に関して, 記載方法の整備を行った。(厚労科研費)
- 2) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。以上の研究は, 山下博子, 依岡桃子, 沖津航陽, 田中克哉, 藤里卓磨, 小澤佑斗の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。研究の成果により第52回ペプチド討論会若手口頭発表優秀賞(山下博子研究生), 第41回反応と合成の進歩シンポジウム(山下博子研究生), 日本薬学会第136年会優秀発表賞(口頭発表の部)(藤里卓磨研究生)を受賞した。

研究の成果は, 下記学会等で発表した。

国際学会では, The 11th Australian Peptide Conference 2015, PACIFICHEM 2015, 国内学会では, ケミカルバイオロジー第10回年会(2015.6), 第31回日本DDS学会学術集会(2015.7), 第41回反応と合成の進歩シンポジウム(2015.10), 第52回ペプチド討論会(2015.11), 第33回メディシナルケミストリーシンポジウム(2015.11), 日本薬学会第136回年会(2016.3)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.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *ChemBioChem*, *Eur. J. Org. Chem.* 等に発表した。

生 化 学 部

部 長 近 藤 一 成
前部長 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27年度は, 以下の6つの課題について研究業務を実施した。(1) 免疫系細胞の機能に関する研究, (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, (3) 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究, (4) 健康食品の安全性・自然毒のリスクに関する研究, (5) 食物中アレルギー物質に関する研究, (6) 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27年7月1日付けで第三室主任研究官酒井信夫は生活衛生科学部へ第一室長として移動した。平成28年3月1日付けで第三室主任研究官として為広紀正が採用された。また, 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。近藤一成室長は遺伝子組換え体検出法の標準化に関するシンポジウムに出席(米国・ミネアポリス, 平成27年10月14日~18日), また, 食品分析の最近の進歩に関するシンポジウムで未知遺伝子組換え体の検出手法および自然毒の迅速分析法に関する発表(チェコ・プラハ, 平成27年11月2日~8日)を行った。安達玲子室長はPacifichem 2015の食物アレルギー分析法に関するシンポジウムにて日本における食物アレルギーの分析法に関する講演を行った(米国・ホノルル, 平成27年12月15日~21日)。中村公亮主任研究官はPacifichem 2015において遺伝子組換え体のエピゲノム検出手法に関する発表を行った(米国・ホノルル, 平成27年12月16日~20日)。

業務成績

1. 新開発食品関係

- 1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため, 多機関による安全性未承認の遺伝子組換えパパイアの定性検査(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, 安全性未承認遺伝子組換えジャガイモ(J3, F10, E12系統)検知法の開発と試験室間共同試験による妥当性確認を実施した(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, 遺伝子組換えトウモロコシの簡易粒検査法の開発, ステアリドン酸産生ダイズMON87769系統の特異的定量法の開発, ステアリドン酸産生ダイズMON87769系統および除草剤グリホサート誘発性雄性不稔及び除草剤グリホサート耐性トウモロコシMON87427系統に対するリアルタイムPCRを用いた新規定性検知法の開発, GMダイズスクリーニング法開発のための候補配列の検討を行った(消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。

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, 消費者庁食品表示企画課)。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成27年度放射線業務従事者22名(他一時立入者登録16名), 取扱等業務従事者15名, 1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者22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, トータルダイエツ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, 基準値の検証及び緊急時における分析法の検討を食品部と行った(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監視安全課)。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース(平成28年1月)で, 次世代遺伝子組換え技術ときのこによる食中毒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) 「医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究」として, 医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性原材料について, 動物モデル実験系を用いて経皮感作性の検討を行った。また, 実験系標準化のための陽性対照物質に関する検討を行った(医療研究開発推進事業費補助金)。
- 2) 「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, マウスを用いるin vivo評価系を用いて, 酸化チタンナノマテリアルの共存により抗原タンパク質による経皮感作が促進されることを示した(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, バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理において重要なアレルゲン性の評価手法の整備のため, アレルゲンデータベースの更新を行った。アレル

ゲンのアミノ酸配列情報251, 及びエピトープ情報17を追加した(厚生労働科学研究費補助金)。

- 4) 「食物アレルギーにおけるアレルゲン経皮感作のメカニズム解析及びマーカー分子の探索」として, 食物アレルゲンタンパク質による経皮感作について, 動物モデルを用い, 関与するサイトカイン等に関する検討を行った(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を用いて得られた食品のリスク管理と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) 「未承認GMの峻別を可能とするイネ種子エピゲノムの一粒子プロファイリング」として, イネカルスのストレス培養条件下における, 内在型と導入型イネ由来プロモーター, 及び, 植物ウィルスプロモーターのエピゲノム解析を実施した。(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)で, ゲノム編集技術の標準化, オフターゲット解析, 遺伝子ノックインによる変化, 及び, 諸外国の開発状況と規制に関する対応状況について文献・各国の規制状況を調査した。また, 次世代シークエンス技術を用いた未知組換え体検出手法を開発した。

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

「我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究」において、高等植物および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等」として、醤油等の発酵食品中の小麦及び大豆タンパク質含有量に関する検討、各種食物アレルゲン（柑橘類・バラ科食物・サケ・イカスミ）に関する解析、及び、現行のアレルゲンを含む食品の検査法について確認検査法の改良に関する検討を行った。（消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課）。

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、健康食品に利用されるイチヨウ葉、葉酸、キトサン・グルコサミン等によるアレルギー／アレルギー様反応について、引き続き症例等に関する情報収集を行った。また実際の健康食品の原材料として使用されているキトサン及びグルコサミン等について甲殻類タンパク質の混入に関する調査を行った。（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、偏り等に関する研究を行った。（厚生労働科学研究費補助金）。食品中の放射性物質トリチウムおよびポロニウム分析法を構築するために、食品試料の前処理法、化学分離法、液体シンチレーション計測法、 α 線スペクトロメトリーの検討を行い、流通食品を分析した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

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27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。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、第15回アジア学術会議カンボジア会合国際シンポジウム（カンボジア・シェムリアップ）に参加し、食品安全と文化に関する講演ならびに情報収集を行った。青木主任研究員が、第15回国際ファーマコビジランス学会年次総会（チェコ共和国・プラハ市、平成27年10月27日～30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、2015年次国際食品保全学会学術集会IAFP2015（米国・ポートランド、平成27年7月25日～28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。また新興感染症に関する国際集会ICEID2015（米国・アトランタ、平成27年8月24日～26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。世界保健機関太平洋地域事務局（WHO PAHO）からテクニカルアドバイザーとして招聘され、国際食品安全行政ネットワークと国内食品安全システム（INFOSAN）会合（中国・香港、平成27年11月23日～26日）に会議に参加し、食品安全における情報提供および情報収集を行った。また世界保健機関実地疫学研究グループ（WHO FERG）の世界の食中毒による被害実態の把握シンポジウム（FERG Symposium: Global Burden of Foodborne Diseases、平成27年12月15日～16日）に参加し、海外の食中毒関連情報の収集を行った。登田主任研究員が、PacifiChem 2015（米国・ホノルル、平成27年12月15日～20日）に参加し、我が国のシガテラの傾向について発表した。また、第34回コーデックス魚類・水産製品部会（ノルウェー・オーレスン、平成27年10月19日～24日）に出席した。

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

安全情報部

部長事務取扱 奥 田 晴 宏
前部長 春 日 文 子

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DGSANCO 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. 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44冊を購入した。この結果, 購入中の雑誌は137タイトル(和雑誌:25, 洋雑誌:112), 管理している単行本は14,103冊となった。文献の相互貸借事業に関しては, 外部から14件の依頼を受け, 外部へ322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27年, 第133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497ページ)。国際的な医学雑誌からは, 抗精神病薬と突然死のリスク, 抗糖尿病薬と膀胱癌のリスク, 抗てんかん薬と妊娠転帰, 生物製剤治療と重症感染症, ホルモン補充療法と卵巣癌, ワーファリンとスルホニル尿素系糖尿病薬の併用による低血糖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. 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:アイスクリーム喫食によるリステリアアウトブレイク, 冷凍ベリーの喫食によるA型肝炎アウトブレイク等)。食品添加物及び農薬・動物用医薬品データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について, 情報の追加・更新を行った。また「欧米で発生しているA型肝炎ウイルス(HAV)感染アウトブレイクに関する食品関連情報」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

米国における非動物性食品に関する微生物基準の動向を把握するため, 米国で2011年1月に成立した食品安全近代化法(FSMA: Food Safety Modernization Act)を実施に移すために2015年11月に米国食品医薬品局(US FDA: US Food and Drug Administration)により最終規則化された「農産物の安全に関する最終規則」について, 関連各種資料の調査を行った。(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, 優先順位の設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, 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)への菌検出報告数から被害実態の推定を行った。2008~2014年にJANISに報告された菌検出数を用い, それにJANISデータの住民カバー率, 電話住民調査の結果から求めた下痢症患者の医療機関受診率および受診者の検便実施率等の因子を推定モデルに導入することで, モンテカルロシミュレーション法により食品由来下痢症患者数の推定を行なった。さ

らにその結果からDALYsの推定を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)。

5) 食中毒関連情報調査

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

6) 諸外国における食品微生物の規格基準に関する調査

CODEXおよびEU, 米国, カナダ, 豪州, 英国における規格基準の食品分類, 規格基準の位置づけ(規制か自主規格か)等を整理し, 可能なものは規格基準設定の背景等に関する情報の調査を行った。(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

2015年に発信された食品および飼料に関する早期警告システム(RASFF)の通知および米国食品医薬品局(US FDA), 米国農務省食品安全検査局(USDA FSIS), カナダ食品検査庁(CFIA)の回収情報の内容を検討することで, 特にアジアおよびTPP関連諸国を原産国とする食品の微生物に関する情報を収集し, 汚染実態を検討した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

8) 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, 適切に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)。

9) 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

日本人の金属類の摂取量推定結果をもとにMOEを試算した(厚生労働科学研究費補助金)。

10) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国の残留農薬・動物用医薬品モニタリング計画を調査し, 検査対象項目, 検出・違反頻度の多い品目・生産国・農薬/動薬等をまとめ, 我が国と比較した。また, 我が国と諸外国で設定されたADI・ARfDの一覧を作成した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。

11) 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)。

12) 食品摂取量の調査方法及び化学物質の暴露量推定方法の研究

国際機関及び諸外国の公的機関が実施している食事摂取量調査及びリスク評価に関する情報を調査し, 暴露評価のための食事摂取量から原材料レベルの摂取量への換算・集計方法について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

13) 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企画・開催し, より効果的な研修にするための課題を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)。

14) 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行った。また, シガテラに関する公的機関情報及び学術文献について調査した(食品安全委員会食品健康影響評価技術研究委託費)。

15) 健康食品に関する安全性確保対策等に係る調査

海外でのいわゆる健康食品の安全性確保のための取り組みや制度について調査し報告した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。

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的に, 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、重症眼障害を伴う重症薬疹発症に関連する被疑薬には風邪の治療を目的とした解熱鎮痛薬が多いことを発見するなど、共同研究の成果を挙げている。また平成22年度に収集を開始した間質性肺障害に関しても、特定の医薬品に関する予備的な結果ではあるが、関連する遺伝子型候補が明らかとなってきている。

また平成27年度より官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発研究を開始した。薬物性肝障害、間質性肺炎、重症薬疹を対象に、その発症と関連するマイクロRNA、蛋白質、内在性代謝物の網羅的な探索及び早期検出性を含めた検証を行う研究であり、その成果は開発バイオマーカーを用いた副作用の早期診断による重症化回避へ利用できるものと期待される。

さらに当部は所内のネットワーク管理を担っているが、平成27年6月～7月にかけて、マルウェア感染によりホームページ及び電子メールが使用できない状態に陥った。より充実したセキュリティ対策を施す等の対応を行い再開したが、ご迷惑をおかけした関係機関の皆様へ深くお詫び申し上げたい。

人事面では、平成27年4月1日付けで主任研究官として瀬川勝智博士が採用された。

海外出張は以下の通りである。齋藤嘉朗部長、中村亮介室長は、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井上大輔専門官とタイに出張した（平成27年9月）。齋藤嘉朗部長は、日中韓薬事規制当局会合へ出席のため、中国に出張した（平成27年11月）。佐井君江第一室長は医薬品辞書の国際規格策定に関する会議（ISO/TC215 W6）へ出席のため、スイスへ出張した（平成27年11月）。齋藤嘉朗部長、前川京子第二室長は、第16回薬物性肝障害会議へ出席のため米国に出張した（平成28年3月）。

業務成績

1. 日本薬局方及び日本医薬品一般の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の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、向精神薬と高脂血症薬等による血糖異常等の薬物相互作用の解析を行った。

また、添付文書改訂等の安全対策の種類に依存した医療現場での反映状況の評価手法を検討した。

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、タイ・コンケン大学等における重症薬疹研究の研究体制、試料収集方法および解析手法の調査を行った。さらにタイ保健省を訪問し、医薬品安全対策へのゲノム情報の反映について調査した。また薬物性肝障害について、23症例（累計204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、発症に関連する遺伝子多型を2種見いだした。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗結核薬や抗がん剤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) 個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査・整理等に関する研究（日本医療研究開発機構委託研究費・医薬品等規制調和・評価研究事業）

国際的な安全性情報交換に必要な国際標準医薬品辞書の国内実装に向け、海外における実装ガイド・関連規格、メンテナンス方式等を調査し、国内標準のあり方を検討した。

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（日本医療研究開発機構委託研究費・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、専門医の助言に基づき、プレドニゾロンによる薬剤性高血糖を高感度に検出するアルゴリズムを構築した。

c) 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（日本医療研究開発機構委託研究費・医薬品等規制調和・評価研究事業）

東アジア地域における医薬品添付文書の記載の比較を、主として腫瘍用薬等に関して行い、有効性や有害事象頻度に国間差を示す事例を見いだした。また、CYP2A6、アドレナリン受容体等の薬物応答関連の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。

d) 薬物動態（薬物相互作用及びマイクロサンプリング）に関する研究（日本医療研究開発機構委託研究費・医

薬品等規制調和・評価研究事業)

ICH S3AにおけるQ&A (マイクロサンプリング) に関し、電話会議等を通じて、ワーキンググループとしての合意案を作成し、平成28年3月にStep 1を完了した。

e) 新機序糖尿病治療薬の副作用に関する薬剤疫学研究とその応用 (日本学術振興会・科研費)

副作用自発報告データベースを用い、薬効別に糖尿病治療薬による副作用を集計し、糖尿病治療薬ごとの副作用の相違について検討を行い、今後の医療情報データベースを用いた薬剤疫学研究の実施可能性について検討を行った。

2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

a) 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 (日本医療研究開発機構委託研究費・医薬品等規制調和・評価研究事業)

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180症例 (確定例166例)、薬物性間質性肺疾患では累計226症例 (確定例99例)、重症薬疹では累計296症例 (疑い例を含む確定例) に達した。重症薬疹に関し、海外の連携研究機関が同定した抗てんかん薬誘発性SJS/TENの発症との関連が疑われた遺伝子多型2種について解析を行い、日本人症例における再現性を調べた。また、スタチンによる横紋筋融解症等で関連する遺伝子多型を同定した。さらに上記3種の副作用及び薬物性肝障害に関し、自発報告データベースを用いて、その発症と感染症との関連性に関する検討を行い、うち2種で関連性を示唆する結果を得た。

b) 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 (日本医療研究開発機構委託研究費・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ともに、見出されたバイオマーカー候補につき、背景因子の影響 (個体差・雌雄差)、表現型

や病理診断との相関性、既存バイオマーカーとの優位性等を検討し、検討のスキーム案を考案した。

c) 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発 (日本医療研究開発機構委託研究費・医薬品等規制調和・評価研究事業)

薬物性肝障害、間質性肺炎、重症薬疹に関し、発症患者等の血液・尿・臨床情報収集を開始すると共に、健常者試料の収集を行った。健常者試料に関しては、マイクロRNA及びプロテオーム解析を行った。さらにアセトアミノフェン投薬患者の資試料を収集すると共に、一部バイオマーカー解析を開始した。

d) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発 (日本医療研究開発機構委託研究費・創薬基盤推進研究事業)

疾患試料のメタボローム解析のための試料採取プロトコル、試料保存プロトコルを作成すると共に、血液成分 (血漿など) からの抽出条件の検討を行い、効率かつ迅速な方法を確立した。また、分析条件の改良、測定・解析のためのマニュアルの作成を行った。

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

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。ボルテゾミブ含有療法をうけた骨髄腫患者の治療前血清のメタボローム解析を継続し、すでに見出した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に関する検証研究を行った。ガイドライン案に関し、規制当局内部で意見交換等の調整を行うと共に、意見収集及び発出方法の検討を行った。

f) 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肝取り込み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。オフターゲット効果の評価のため、リコンビナントHLA-Bタンパク質と抗てんかん薬との結合親和性の解析を行った。ガイドライン案に関し、規制当局内部で意見交換等の調整を行うと共に、意見収集及び発出方法の検討を行った。

g) 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 (一般試験研究費)

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、主として腎がん、肺がん、大動脈瘤に関し、他のオミックス領域の情報も用いて、メタボローム測定結果を主とする知見をまとめた。また多層的オミックス統合データベースに関し、データの公開を進めた。

h) 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、遺伝子多型とトラフ値との関連を解析した。

i) 機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究 (日本医療研究開発機構委託研究費・医薬品等規制調和・評価研究事業)

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の結果を集計し、考察を加えた。また、HLA-A*02:06等の薬剤反応性関連遺伝子の機能多型頻度に関する文献調査を実施し、一部は民族差を示唆する結果を得た。

j) 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)

近年、国内発症患者数の最も多いラモトリギンに関し、SJS/TEN患者のゲノムDNAを累計で25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。また併用薬の影響を含めた薬剤疫学的解析を開始した。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

a) 薬物代謝酵素CYP2C9遺伝子多型の構造-活性相関に関する研究 (一般試験研究費)

野生型及び変異型CYP2C9のX線結晶構造解析で得られたロサルタンに対する基質結合様式の違いをまとめた。変異型では内在性基質に対する活性も低下することを明らかにした。

b) 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、カイコを

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、ヒト乳がん組織におけるオーファンP450の発現量や代謝物レベルと臨床情報との相関解析を行った。

c) 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、昨年度の抗IL-6受容体抗体に関する評価手法を応用し、抗TNF α 抗体等の免疫関連バイオ医薬品と高脂血症薬との薬物相互作用の有無を検討した。

d) 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細胞及び抗卵白アルブミン(OVA) IgEモノクローナル抗体を用いて、OVAの合成エピトープペプチドをpMレベルで検出できる超高感度なアレルゲンエピトープ解析技術を確立した。

e) 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 (日本医療研究開発機構委託研究費・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、フタトゲチマダニによる感作によって生じたことを強く示唆する結果を得た。また、前年度までに確立した手法により α -Gal特異的IgEの架橋能を調べたところ、 α -Galを介するIgEの架橋活性は非常に弱いことが分かった。さらに、樹状細胞様細胞株を用いてモデルタンパク質による分化抗原の発現上昇を調べる評価系の条件検討を行った。

f) メタボロミクス解析を用いた薬剤性間質性肺炎の発症メカニズムの解明 (日本学術振興会・科研費)

間質細胞の培養株を用いて実験を行うため、最適な細胞数の検討を行った。また、培養細胞株に対して薬剤性間質性肺炎を引き起こす医薬品6種を暴露し、メタボロミクス解析を行い、リン脂質等は大きな影響を受けないことを明らかにした。

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および非経験的分子軌道法を用いて、医薬品と副作用関連分子との相互作用を予想する方法の精緻化について検討した。

h) 官能基非依存性固定化ビーズを用いた重症薬疹の初期発症メカニズムの解明 (日本学術振興会・科研費)

重症眼粘膜障害を併発するアセトアミノフェン誘発

性スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性壊死症の発症と関連するヒト白血球抗原についてアセトアミノフェンとの分子相互作用を検討した。

- i) 薬物性筋障害発症の初期分子機構に関する研究（日本学術振興会・科研費）

筋障害原因薬のHLA分子への結合評価のため、関連する白血球抗原型の発現系構築を開始した。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

- a) 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行った。

- b) ラジカル消失過程の解明（一般試験研究費）

p-メチルチオベンゾイルオキシラジカルの分子構造を決定し、脱炭酸の活性化障壁を求め、消失過程の要因について検討した。

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

研究情報ネットワークシステムを更新するなど、国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム（NIHS-NET）の維持管理を引き続き行うと共に、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。また、国立衛研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・医療機器（麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等を含む）、2) 食品・食品添加物、3) 農薬・残留農薬および4) 新規ならびに既存の化学物質（生活化学物質を含む）に関連する殆どの環境中化学物質の安全性評価（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する諸処の業務によって構成されている。

医薬品・医療機器関連については、平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査担当各部門の事前審査等に、安全センターは過去11年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLPについては、平成26年11月25日の薬事法改正に伴う医薬品・医療機器等法

の施行と期を一にして、安全センター内に設置されていたGLP評価委員会がPMDAのGLP専門協議として生まれ変わった。PMDAにおいて、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで適合性調査が進んでおり、医薬品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についても漸次普及が進んできた。さらに、再生医療等製品についても、平成26年11月以降に調査申請された試験実施施設に対する適合性調査が開始されている。

食品・食品添加物の安全性評価については、本年度の検討会において、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（L-リジンL-グルタミン酸塩、リボフラビン酪酸エステル、5-ウリジル酸二ナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム）の評価を終了した。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、平成15年7月に内閣府に設置された食品安全委員会の所掌に移行したが、安全センターの専門家は引き続き、日夜これに協力している。センター長は農薬専門調査会の幹事会座長を務めている。その他、食品安全委員会の評価の対象とならない街路樹などに用いられる非食農薬の安全性評価業務は、環境省の所掌として別途審査が行われており、引き続き安全センターの専門家が協力して進められている。

生活・化学物質関連では、平成15年4月より行われている経済・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価が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。平成26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、種々の国際評価機関、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に係る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、種々の環境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28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19、主任研究官14、研究員5（再任用を含む）、客員研究員17名を合わせると61名である。加えて、協力・流動研究員9、研究生・実習生17および技術・事務補助員40名の他、10名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢137名である。安全センターは、平成15年度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、平成25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、平成25年度より、新規試験法に係わるJaCVAMの体制を強化するため、安全センターが主体的に運営委員会に参画している。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により、種々の国際機関での行政関連会議（ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等）あるいは各種学術関連集会等に対して、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお、センター長は韓国・済州島での韓国実験動物代替法センター（KoCVAM）の開催する会議に参加し、また同時開催の第7回アジア毒性学会国際会議で座長を務めた（6/22～26）。日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）がフロリダ・ジャクソンヴィルで開催され、この会議に厚生労働省代表として出席し、意見交換、情報収集に努めた（12/6～12）。またフランス・パリで開催された経済協力開発機構（OECD）の第1回非遺伝毒性発がん物質専門家会合に出席し、試験・評価法の統合戦略について協議した（3/29～4/2）。

毒 性 部

部 長 平 林 容 子
前部長 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、再生医療等製品又は衛生材料、毒物、劇物又は化学物質、食品や食品添加物、異物、器具、容器包装、食品汚染物質、食中毒検体、農薬、殺鼠剤、殺虫剤、室内空気又は上水に含まれる有害物質、家庭用品、などの毒性学的試験に加え、業務関連物質の後世に及ぼす影響に関する試験や、機器による実験動物の臨床検査、並びに、実験動物の検疫、飼育管理及び育種改良、更に先端生命科学技術を取り入れた分子毒性学的試験、及び、これらに必要な各種の研究等、多岐にわたる。

特に化学物質リスク評価の基盤整備として、これまで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、平成27年度は「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－新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築－」（厚生労働科学研究費補助金）を開始し、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、高精度化を進めている。また、化学物質及び食品などによる健康リスク評価として、ナノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発、食品添加物の毒性試験や安全性評価に係る資料整備、毒・劇物指定調査のための毒性試験、化学物質審査規制法（化審法）に係る化学物質の安全性評価、農薬の各種毒性試験に関する文献収集等を行った。更に、受容体原性毒性など、恒常性維持に関わる高次機能の障害性に関する研究や、生殖発生毒性に関する基盤的研究の他、レギュラトリーサイエンスの一環として、医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究、などを行っている。

受賞関連では、北嶋聡第五室長が第一回日化協LRI賞：日本毒性学会（日本化学工業協会）を受賞し、LRI第3期研究報告会において「化学物質の有害性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究」と題する記念講演を行った。

人事面では、大久保佑亮主任研究官が日本学術振興会海外特別研究員に採用され、平成28年2月1日付けにてカリフォルニア大学パークレー校に客員研究員として派遣された。また、平成28年3月31日付けでの退職者は、菅野純部長、大竹史明主任研究官、及び非常勤職員の前田裕美子氏、片桐利恵氏、北條美伸氏であり、同日付けにて、漆谷徹郎客員研究員（同志社女子大学薬学部教授）及び水川裕美子協力研究員（同志社女子大学薬学部医療薬学科助教）が共同研究の終了により退所した。菅野純部長は在職期間における功勞に対して、名誉所員の称号が授

与された。また平成28年4月1日付けで安全性予測評価部の客員研究員となった。後任には平林容子第二室長が昇進し、第二室長を併任することになった。同日付けで大竹史明氏は当部の協力研究員となった。客員研究員として堀井郁夫氏（昭和大学薬学部客員教授）、種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授）、協力研究員として壺井功氏（日本大学医学部准教授）を昨年度に引き続き受け入れた。

業務関連での海外出張では、菅野純毒性部長が、ナノマテリアル暴露による免疫毒性にかかるリスク評価のためのWHO/IPCS環境保健クライテリア文書に関する会議（オランダ・ビルトホーフェン）及び第2回工業用ナノ粒子及びナノテクノロジーの安全性にかかる国際会議/ナノソリューションズ国際諮問会議（フィンランド・ヘルシンキ）（4月7日～18日）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16日～19日、フランス・パリ）への出席、第7回アジア毒性学会学術集会（ASIATOX-VII）における特別講演、第51回欧州毒性会議（EUROTOX 2015）における発表（9月12日～18日）、OECD吸入試験ガイドライン改定専門家会議への出席及び講演（9月20日～24日、米国・ワシントン）、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7日～10日、フランス・パリ）、第7回ナノテクノロジーの労働および環境健康影響に関する国際会議（NanOE7）における特別講演（10月18日～22日、南アフリカ・リンポポ州）、第2回マレーシア毒性会議（MyCOT 2015）において基調講演を行った。また、第55回米国毒性学会（3月11日～18日、米国・ニューオーリンズ）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13回国際幹細胞研究会議（6月24日～27日、スウェーデン・ストックホルム）、放射線影響研究所と米国立アレルギー感染症研究所との日米共同プロジェクトの合同研究会議（9月18日～20日、米国・ベセスダ）及び第55回米国毒性学会（3月13日～18日、米国・ニューオーリンズ）への出席と発表を行った。

高橋祐次第三室長は、第7回アジア毒性学会学術集会（ASIATOX-VII）での国際シンポジウム（6月23日～26日、韓国・チェジュ）において招聘講演、第7回ナノテクノロジーの労働および環境健康影響に関する国際会議（NanOE7）（10月18日～22日、南アフリカ・リンポポ州）出席と発表を行った。

北嶋聡第五室長は、第7回アジア毒性学会学術集会（ASIATOX-VII）での国際シンポジウム（6月23日～26日、韓国・チェジュ）において招聘講演を行った。

山本雅也主任研究官は、第29回OECD GLP作業部会（4月16日～17日、フランス・パリ）への出席と報告を行った。

小野竜一主任研究官は、FASEB "Mobile DNA in Mammalian Genomes"（6月14～19日、米国・パームビーチ）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27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－新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築－」（厚生労働科学研究費補助金）を開始し、当部で開発した新型反復暴露実験をアセトアミノフェン及びフェノバルビタールナトリウム塩について実施し、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12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、ヒト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ヒト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、これがヒトの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、SHSレベルでの単回暴露実験を実施し、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

する有害性の実証データと、遺伝子発現変動データの突合による、遺伝子発現情報から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幼児期暴露-遅発性影響も検討する。平成27年度はホルムアルデヒド(指針値:0.08 ppm)及びアセトアルデヒド(指針値:0.03 ppm)について、SHSレベル下での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、昨年度実施のキシレン及びパラジクロロベンゼン同様に、両物質に共通して海馬において、神経活動の指標となるImmediate early gene (IEG)の発現の抑制(ホルムアルデヒドでは抑制傾向)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。したがって、化学構造の異なる4物質に共通して、少なくとも暴露2時間以内にIEGを抑制する共通因子が海馬に影響を与える事が示唆された。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レベルでのホルムアルデヒドの22時間/日×7日間反復暴露を成熟期のマウスに実施し、情動認知行動を3種類の試験により解析した結果、暴露3日後でも回復しない学習記憶異常が誘発されることが示された。これらの遺伝子発現低下と情動認知行動の逸脱(異常)の発生が関連していることから、海馬に対する有害性を分子レベルで実証し、海馬での遺伝子発現変動データは上記情動認知行動の逸脱を予見することを確認し得たものと考えられる。

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、アセトアルデヒド ジエチル アセタール、1,3,5-ウンデカトリエン、ジメチルスルフィド)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

グリコール酸の毒性情報の調査、ミスト及びガス状物質の急性吸入毒性試験に対応するため基盤整備を実施した。(化学物質安全対策室)。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 内分泌関係

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

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

また、この問題の国際協力の重要性を考慮し、OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内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、ハーシュバー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毒性量をもとに、優先評価化学物質に相当するかについて安全性評価のための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察、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、3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、L-リシンL-グルタミン）について安全性評価に係る資料整備を行った。

4) 農薬の各種毒性試験に関する文献収集事業

4品目の農薬（1, 2-ジブromo-3-クロロプロパン、フェノプロップ、ペンタクロロフェノール、1, 2-ジブromoエタン）について、国際機関及び諸外国の評価書及び当該評価書の参照文献の入手、評価書発行以降の新たな知見の収集を実施した。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。既に内分泌シグナルや発生・分化、発がん、肝毒性、肺の低濃度暴露影響時、中枢神経系等における遺伝子発現プロファイルを得、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12年間の先行研究に引き続き、平成27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－新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築－」（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、先行研究での解析に引き続き、平成27年度はアセトアミノフェン、及びフェノバルビタールナトリウム塩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、化学物質の反復暴露による基線反応成立へのエピジェネティクス機構について、次世代シーケンサーによる網羅的なDNAメチル化解析を用いて取り組む研究、及び化学物質の反復暴露におけるノンコーディングRNAの発現変動解析を行う研究を開始し、測定プロトコルの最適化と標準データの取得を実施した。毒性インフォマティクス研究としては、一般データの絶対量推定ソフトウェアなどの改良を継続したほか、Perccellomeデータベースのオンライン一般公開を維持しつつ、ユーザーの利便性向上のためにミラーサイトの開設準備を進めた。これらのサイトを介して、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 (<http://www.garuda-alliance.org/>) に対応した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27年度は「赤色501号」（スカーレットレッドNF、あるいはスタンIV）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、MWCNTの原末（U-CNT）と、Taquann法により凝集体・凝固体を除去し高分散状態とした検体（T-CNT）をマウスに全身暴露吸入し、肺に沈着した繊維の量と長さを経時的に測定し比較した。質量濃度が約2mg/m³の同等の条件で暴露を行ったがMWCNTの肺負荷量の平均値は、T-CNT群ではDay0、Day7及び13Wにおいてそれぞれ、8.2 μg/動物、4.4 μg/動物、1.4 μg/動物であるのに対し、U-CNT群では4.3 μg/動物、1.6 μg/動物、1.2 μg/動物と、肺に到達する量がU-CNT吸入では半減していた。これに呼応し、鼻腔粘膜に実体顕微鏡で観察可能な黒色の凝集体・凝固体の沈着がU-CNT吸入マウスに多く観察された。肺内の繊維長の平均はU-CNT、T-CNT共に約7 μm、

最大約40 μm で差はなかった。肺負荷量が半減した原因の一つとして、U-CNTでは鼻腔内に多く補足された可能性が考えられた。(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、マウス及びラットの全身暴露吸入を実施するため、MWCNTをモデル物質として独自開発したTaquann直噴全身吸入装置を、サイズ、形状、組成が多彩で、異なった物理化学的特性を有する未検討の各種ナノマテリアル検体へ適用する際の具体的な微調整法を確立し、吸入毒性が評価可能であることを示すことを目的として実験を行った。H27年度は、チタン酸カリウムを対象とし、①Taquann法によるチタン酸カリウムのための①分散条件の調整、②エアロゾル化の際の機器パラメータ決定、及び、③肺沈着量測定のためのチタン酸カリウムの肺組織からの回収の方法の最適化を実施した。

チタン酸カリウムの繊維長及び繊維径の平均値は、それぞれ $4.5 \pm 3.9 \mu\text{m}$ (最大長 $27.9 \mu\text{m}$)、 $283 \pm 171 \text{nm}$ 、(最大径 1.743nm)、単位重量当たりの繊維数は、 $1.2 \times 10^6 \text{本}/\mu\text{g}$ であった。①については、チタン酸カリウムはTaquann法処理とTaquann直噴全身吸入装置Ver2.5により高度に分散したエアロゾル化が、MWCNTで設定した方法を全く変更することなく実現され、エアロゾルの繊維長の平均値、最大値は原末と同様の値であった。②については、エアロゾルの分散状態は現状のパラメータのままで問題なく達成されたが、直噴操作の間隔をMWCNTと同じに設定した場合、エアロゾルの濃度変動はMWCNTに比較して大きく、安定性が劣っていた。この原因として、チタン酸カリウムはMWCNTに比較して太く短い形状で比重が大きいことから沈降速度が高いことが原因と考えられた。対処法として、より短間隔で直噴操作を行うことで解決することとした。③については、上記②の条件でマウスに2時間全身暴露吸入し、肺病理組織標本を観察し、チタン酸カリウムをMWCNTと同様に、肺胞レベルまで到達すること、よって、吸入毒性を正しく評価できる条件が設定出来たことを確認した。同時に、肺沈着量の測定方法も確立した。(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曝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行った。DEHPについては、実際の不妊治療で採用されている流動パラフィン重層培養法において、培養開始時の添加濃度(0 μM 、0.2 μM 、2.0 μM)に依らず培養終了時(3日後)には培養液中DEHP濃度が0.014 ~ 0.025 μM に低下することが判明した。また培養液中のMEHP濃度は培養終了まで安定していることが確認されたため、MEHPについては暴露実験を実施した。MEHP(0 μM 、0.5 μM 、5.0 μM)に暴露した胚盤胞を採取して網羅的遺伝子発現解析を実施した結果、変動量が極めて小さいものの、MEHP暴露により統計的に有意な変動を示す発生関連遺伝子を複数抽出した。さらにMEHP暴露下、受精卵を胚盤胞まで培養し、これを母胎に移植して産仔マウスを得て12 ~ 13週齢時に情動認知行動解析を実施した。その結果、条件付け学習記憶試験による音-連想記憶能の低下が示唆された。

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、「発生-発達期における低用量の化学物質曝露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究」(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。本研究では、情動認知行動異常を呈するエストロゲン受容体遺伝子改変マウス2種(国立医薬品食品衛生研究所毒性部にて独自に作出した)を、特有の異常を恒常的に示す「標準マウス」として用いるが、この異常行動誘発メカニズムの解明を目的として、脳における網羅的遺伝子発現変動解析を行った。エストロゲン受容体(ER) α 遺伝子座に、ER α cDNAと牛成長ホルモン由来の3'-UTRをつなげたものを、相同組換えにより遺伝子導入し、独自に作製したER α 受容体遺伝子置換マウス(このホモ型をER α KIと記載)を使用し、脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)について網羅的に遺伝子発現変動を解析し、野生型あるいはER α 欠失マウスのもものと比較・検討した。先行研究における情動認知行動解析結果から、ER α KIマウスおよびER α 欠失マウスは、音-連想記憶及び空間-連想記憶に障害が認められることが確認されている。その結果、ER α 欠失マウスとER α KIマウスにおける情動認知行動異常の差(情動障害)は、大脳皮質におけるRARシグナル伝達の低下、あ

るいは大脳皮質および脳幹における概日リズムが乱れることが関係していることが示唆された。

- (2) アリルヒドロカーボン受容体 (AhR) 等の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。さらにアセチル化ユビキチンの細胞内基質としてヒストンH2Bを同定した。機能解析を進めた結果、アセチル化ユビキチンが基質のモノユビキチン化を安定化することが示唆された。(科学研究費助成事業新学術領域研究(研究領域提案型))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) ゲノム編集による二重鎖DNA切断を修復する際にレトロトランスポゾンなどの挿入が起こることを明らかにし、そのメカニズム解析を行っている。(科学研究費助成事業基盤研究(C))
- (4) 父性発現インプリンティング遺伝子Peg10が自然免疫を抑制するメカニズム解析を行っている。(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・発症障害に関する基礎的研究

- (1) Shh シグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし、外脳症、多肢症、脊椎骨の異常を示すOpen brain 1 (opb1) 変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。opb1ホモ胚の軟骨骨格標本において、脊椎骨の椎体間に余分な軟骨塊の形成を伴う椎間板の形成異常が観察された。また神経弓には異常な分離・結合パターンがみられた。軟骨及び椎間板マーカー遺伝子、Shh シグナル標的遺伝子の発現パターンの観察から、正常胚の脊椎骨形成過程では予定椎間板領域でShh シグナルが活性化していることを明らかにした。opb1ホモ胚の椎間板/椎体の分化異常は、Shh シグナル活性化領域および椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた。Uncx-LacZトランスジェニックマウスの利用によって、神経弓の形成には硬節の再分節化が関与していること、opb1ホモ胚における異常な

分離結合は再分節化の異常であることが示された。

- (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、魚類からほ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。

- (5) 遺伝子改変マウスを用いたネフローゼ症候群の病因解明(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)

東邦大学・関根孝司教授ほかとの共同研究として、変異型ミオシンを腎臓特異的に発現するトランスジェニックマウスを作出し、変異型ミオシン発現依存的にタンパク尿を呈するネフローゼモデルマウスとして利用できることを確認した。腎機能異常の分子機序解明を目指す基礎研究のほか、化学物質への高感受性モデルとしての利用も視野に研究を進める。

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

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

(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ハイドロカーボン受容体 (AhR) 特異的な対ベンゼン相互作用をより包括的に解明することを目的として、AhRを欠失する未分化な造血前駆分画における発現遺伝子の違いに着目して、AhRの造血における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を確立するための解析を進めている。解析にあたっては、生体の異物に対する応答としての網羅的遺伝子発現変化が、処置や系統、遺伝子改変などの実験条件による群ごとに決定論的に共通して応答する遺伝子群とは別に、個体ごとに異なった多様な応答シグナルに沿って発現するストカスティック・シグナルが存在することを作業仮説として遺伝子プロファイルの抽出を行い、検討を進めている。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27年に新たに開始した主な研究は、ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究 (日本医療研究開発機構研究費：関野祐子研究代表者) である。

人事面では、最上由香里博士を任期付職員に採用した (第一室)。薬理部・旧新規試験法評価室は安全性予測評価部に第二室として併合され小島肇室長が異動した。籾内桃子博士は、薬理部・第四室に再任用職員として着任した。日本薬理評価機構の井出吉紀研究員、慶応大学薬学部の林真理子助教が協力研究員となった。AMEDリサーチレジデントとして、清水英雄博士、久保祐亮博士、大垣総一郎博士が採用された。入江智彦主任研究官が1年間研究休職した。新たに研究生として尾山実砂氏、実習生として梅園誠氏、関口敬洋氏、馬場楓氏を受け入れた。研究生であった風間崇吾氏、熊谷美穂氏、実習生であった高松美奈氏、笠原のぞみ氏、片倉明日美氏、小針彩奈氏、石原加織氏、西原麻由子氏、田中崇裕氏、麻薙美紀氏、三上哲理氏が退所した。客員研究員として、松木則夫東京大学名誉教授、井上和秀九州大学教授、小澤正吾岩手医科大学教授、小泉修一山梨大学教授を迎え入れた。

関野祐子部長は、新たに独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員、独立行政法人大学評価・学位授与機構国立大学教育研究評価委員会専門委員を委嘱された。日本神経化学会の脳研究推進委員となり、脳科学連合評議員を任命された。佐藤薫第一室長は日本神経化学大会プログラム委員、日本神経化学会将来計画委員、日本神経化学会評議員を、諫田泰成第二室長は日本動物実験代替法学会プログラム委員、第6回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ運営委員、Scientific Reportsの編集委員を、石田誠一第三室長はJaCVAM資料編纂委員を任命された。

国際協力については、関野部長、諫田第二室長、山崎大樹主任研究官は米国の包括的インビトロ催不整脈アッセイ (CiPA) と協調したパイロットスタディーを実施した。関野薬理部長、佐藤第一室長、松木客員研究員はOECD AOP外部評価委員、諫田第二室長はGood In Vitro Test Method Practice (OECD) の専門家、石田第三室長はBiotransformation Assays (OECD) 専門家、山崎主任研究官はHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsの運営委員に任命された。

会議関連として、関野薬理部長は中国食品薬品検定研究院国家薬物安全評価観測センター (北京、中国) を訪問した。関野薬理部長は'iPSC Good Cell Culture Practice Workshop'に参加した。'HESI心臓安全性に関

するテクニカルコミッティー 2015年総会' (ワシントン, 米国), 'CIPA Steering Team In-Person Meeting' (シルバースプリング, 米国), 米国毒性学会ではCIPAマイオサイトチームの対面会議, HESI NeuToxの対面会議に出席した (ニューオリンズ, 米国). 石田第三室長はOECD Biotransformation Assays専門家グループ会合に, 山崎主任研究官はHESIの対面会議に参加した. 関野薬理部長, 諫田第二室長, 山崎主任研究官はiPSC Good Cell Culture Practice Workshop'ガイダンス改訂作業を行った.

国際学会等には, 関野部長が中国安全性薬理学会 (広州, 中国), 第15回国際安全性薬理学会 (SPS 15th annual meeting; プラハ, チェコ共和国), Organ-on-a-Chip World Congress & 3D-Printing in the Life Sciences (ボストン, 米国), 第55回米国毒性学会に参加して成果発表・情報収集した. 2015 International WIC Institute Workshop on Brain Big Data Based Wisdom Serviceに国際評価委員として招聘された. 佐藤第一室長はGLIA2015 (ビルバオ, スペイン), SPS 15th annual meeting, SfN2015 (シカゴ, 米国), 諫田第二室長はFASEB夏季会議 (バンフ, カナダ), SPS 15th annual meetingに参加した. 山崎主任研究官はSPS 15th annual meeting, 第60回米国生物物理学会 (ロサンゼルス, 米国)に参加した.

関野部長は, 第42回日本毒性学会学術年会, 医療薬学フォーラム2015/第23回クリニカルファーマシーシンポジウム, 平成27年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム, 第35回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会, 第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 千里ライフサイエンスセミナー, iPSC細胞ビジネス協議会第18回情報交換会, 第3回JMACシンポジウム, 安全性評価研究会2015年冬のセミナー, iPSC細胞を用いた疾患・創薬研究, AMEDレギュラトリーサイエンス公開シンポジウム, 第3回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング 2016合同公開シンポジウムで講演をした. 佐藤第一室長は第58回日本神経化学学会大会, 千里ライフサイエンスセミナー J3, 第 89 回日本薬理学会年会シンポジウム, 群馬大学医学部で講演した. 諫田第二室長は安全性評価研究会・夏のフォーラム2015, BMB2015, 第88回日本生化学会の合同大会, 第18回環境ホルモン学会シンポジウム, AMEDレギュラトリーサイエンス公開シンポジウム, 第17回MAQC/JMACジョイントワークショップ, 第3回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング, 第 89 回日本薬理学会年会, 日本薬学会 第136回大会, 徳島大学薬学部で講演した. 石田第三室長は, 第22回HAB研究機構学術年会, JASIS2015, 日本化学会第96 春季年会で講演を行った. 山崎主任研究官は新潟

大学大学院医歯学総合研究科大学院, 第57回日本平滑筋学会総会で講演した.

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の凝集体の細胞毒性メカニズムを明らかにした論文を投稿した.
- 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, 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, トリプチルスズ, 今年度は有機リン系農薬クロルピリホス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.
- 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, PXB-cellsに肝代謝・動態等評価のために十分な薬物代謝能と酵素誘導能があること, PXB-cellsを新規培養基材であるad-MED ビトリゲルチャンパーで培養することで薬物代謝能が亢進すること, 新規培養基材であるVECELL培養器による培養で星細胞が機能変化することを明らかにした.
- 4) AMED委託研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業)「ヒト iPSC 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, 薬理評価に必要な神経細胞機能を備えた hiPSC-neuron 等の選抜を行った. hiPSC-neuron の NMDA 受容体機能を促進する因子を見だし, そのメカニズムを明らかとした.

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理的な研究

- 1) 小脳失調症と小脳機能に対して電位依存性Kチャンネルが果たす役割の解明において, 小脳変性症を引き起こす変異型遺伝子が, 患者の生体内でどのような影響を及ぼすかを検討するために, マウス小脳から作成した初代培養細胞に, 変異型遺伝子を導入した. これにより, 患者で引き起こされていると考えられる神経変性等を再現し, そのメカニズムを解明した.
- 2) 危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究において, これまで評価が難しかった危険ドラッグのNMDA 受容体との相互作用の薬理評価系を確立した.

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) AMED委託研究費（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、ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた薬物による代謝酵素誘導能を評価する系を開発するための培養条件を検討し、酵素誘導を亢進する低分子化合物を見出した。併せて、酵素誘導試験の再現性の検討を継続的に行った。
- 2) 薬物誘発性不整脈に関する機能解析および発症予測へ向けた統合的評価法の構築において、iPS心筋細胞シートを用いて、抗癌剤による心毒性が動きベクトル法により新たに評価でき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遺伝子発現および薬理作用の基礎データを取得した。
- 4) AMED委託研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「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」において、分化心筋細胞の大きさ、多点電極における波形、イオンチャネルの発現が細胞株間で異なることを見出した。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) AMED委託研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において、心筋細胞に関しては、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)における国内検証試験を実施し、TdPリスクの異なる60化合物のデータを取得した。肝細胞に関しては、継続的に細胞機能の評価を進め、低分子化合物による分化誘導の実験プロトコルの最適化を検討した。神経細胞はトレサブルなヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた興奮毒性評価系を確立し試行した。ヒト細胞と齧歯類細胞での相違点・課題を明らかとした。
- 2) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究において、安全性薬理試験法ガイドラインの改訂に係る国内・国際動向に関する研究において、E14 / S7BのDiscussionグループの議論の動向を調査した。ICHE14ガイドラインについて、Q&Aがstep4となった。Thorough QT試験のWaiverで承認された医薬品について、論文とポスターが発表となった。
- 3) Good in vitro Test Method Practice (GIVTMP) に関する調査研究において、OECDのGood in vitro

Test Method Practice (GIVTMP) のdraftingに必要な文献検索等の調査研究を行うとともに、ヒトiPS細胞を例にして評価項目を検証した。

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) 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、悪性度とユビキチンリガーゼCHIPの逆相関を明らかにし、今までとは異なる新たな制御機構の可能性を見出した。
- 2) 化学物質による胚のタンパク発現変化の発生異常に及ぼす影響に関する研究において、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。
- 3) 医薬品による副作用発現に関する研究として、副作用発現を評価するためのTric-b欠損ES細胞の作製とコンディショナルTric-b欠損マウスの作製を行った。

6. その他 共同研究など

関野部長は、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。その他、AMED委託研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」（研究代表：関野祐子）の研究班において、学外・部外の分担研究者である杉山篤・東邦大学教授、吉田善紀・京都大学講師、安藤博之・小野薬品工業(株)研究員、山本渉・帝人ファーマ(株)研究員、小島肇・国立医薬品食品衛生研究所安全性評価予測部第二室長、澤田光平・エーザイ(株)グローバルCV評価部部長、黒川洵子・東京医科歯科大学准教授、芦原貴司・滋賀医科大学講師、山下潤・京都大学教授、内藤篤彦・東京大学特任助教、中西真人・(国研)産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター副センター長、内藤幹彦・国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部部長、白尾智明・群馬大学教授、金村米博・(独)国立病院機構大阪医療センター室長、白木伸明・東京工業大学准教授、犬塚隆志・日本薬理評価機構研究総括ほか、日本安全性薬理研究会メンバー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は、合田幸広・国立医薬品食品衛生研究所薬品部部長、袴塚高志・国立医薬品食品衛生研究所生薬部部長、花尻(木倉)瑠理・国立医薬品食品衛生研究所生薬部第三室長、内山奈穂子・国立医薬品食品衛生研究所生薬部第二室長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・国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部長、広瀬明彦・国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部長と、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、池谷裕二・東京大学大学院薬学系研究科教授、宮本憲優・エーザイ(株)研究主幹、白尾智明・群馬大学教授と、ヒトiPS細胞由来神経細胞の分化誘導について岡野栄之・慶応大学医学部教授、岡田洋平・愛知県立医科大学准教授、金村米博・(独)国立病院機構大阪医療センター室長と、グリア細胞による神経細胞分化誘導法開発についてジェームズ E. ゴールドマン・コロンビア大学神経病理学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林慎一・東北大学医学部教授、山口ゆり・埼玉県立がんセンター主幹、栗原正明・国立医薬品食品衛生研究所有機化学部部長と、脂質による幹細胞制御についてTigyi Gabor・米国テネシー大学教授と、ヒトiPS細胞を用いた心臓安全性評価系について古川哲史・東京医科歯科大学難治疾患研究所教授、黒川洵子・東京医科歯科大学難治疾患研究所准教授、芦原貴司・滋賀医科大学講師と、化学物質による毒性評価系について古武弥一郎・広島大学大学院医歯薬学総合研究科准教授、板垣宏・横浜国立大学工学部教授、栗原正明・国立医薬品食品衛生研究所有機化学部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小澤省吾・岩手医科大学教授と、肝がん細胞の三次元培養に関して松下琢・崇城大学教授と、コラーゲンビトリゲルを用いた評価系の開発に関して竹澤俊明・(独)農業生物資源研究所上級研究員とそれぞれ共同研究を行っている。山崎主任研究官は、医薬品による副作用発現に関する研究に関して青山峰芳・名古屋市立大学大学院薬学研究科教授と共同研究を行っている。簾内桃子主任研究官は、花尻(木倉)瑠理・国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長とともに包括的危険ドラッグ指定のため、プロドラッグ様の危険ドラッグ候補物質の生体内代謝活性化に関して共同研究を行っている。

7. 業績数

論文発表：10件

学会発表：91件

その他：総説、著書7件

病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

概 要

病理部では、実験動物を用いた病理組織学的解析および臓器や細胞の局在を考慮した分子生物学的解析を手法とした安全性評価に係る研究を実施している。特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその機序に関する安全性評価に寄与する新手法・生体指標に関する研究、化学発がん系や各種トランスジェニック動物を用いたリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、平成27年4月1日付けで赤木純一研究員は薬理部併任解除となり、病理部を主体として研究活動を行うこととなった。平成27年6月30日付けで吉田緑第二室長が退職し、内閣府食品安全委員会委員に就任した。平成27年10月1日付けで井上薫主任研究官が内閣府食品安全委員会事務局評価第一課評価技術企画室に課長補佐として出向し、当所病理部併任となった。平成28年3月1日付けで松下幸平博士が研究員として着任し、平成28年3月31日付けで、井上薫主任研究官が病理部併任解除、協力研究員となった。また、平成28年3月31日付けで、高橋美和主任研究官が退職した。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、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引き続き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イタリア・ローマで開催された第80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27年6月16日～26日)。小川久美子部長はイタリア・ローマで開催された第81回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)にて残留動物用医薬品の安全性評価を行った(平成27年11月17日～26日)。また、小川久美子部長は米国・ジャクソンビルで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議(ICHジャクソンビル会議)にて検討中の2年間ラットがん原性試験の省略に関する意見交換を行うとともに(平成27年12月7日～10日)、フランス・リヨンで開催された評価書115巻－工業化合物等に関するがん原性評価ワーキンググループ(動物発がんサブグループ)において議論に参画し、担当物質についてモノグラフ草稿およびサマリーの作成(平成28年2月2日～9日)を行った。

また、豊田武士主任研究官(現第二室長)は米国・フィラデルフィアで開催された米国癌学会(平成27年4月18日～22日)に、小川久美子部長および曹永晩第三室長

は韓国・済州島で開催された第7回アジア毒性学会（平成27年6月23日～26日）に、梅村隆志第一室長、石井雄二主任研究官および高須伸二主任研究官はポルトガル・ポルトで開催された第51回欧州毒性学会（平成27年9月13日～16日）に、梅村隆志第一室長、曹永晩第三室長、高須伸二主任研究官および井上薫主任研究官は米国・ニューオーリンズで開催された第55回米国毒性学会（平成28年3月13日～17日）に参加し、それぞれ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) 肝再生プログラミング破綻とNrf2の意義に関する研究

*Nrf2*ホモ欠損並びにその野生型マウスに部分肝切除を施し、肝細胞増殖を継時的に評価した結果、部分肝切除168時間後のPCNA陽性細胞率は野生型に比して*Nrf2*ホモ欠損マウスで高値を示した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

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

臭素酸カリウム (KBrO_3) と alizarin (Alz) の併用投与群において、酸化的DNA損傷が加算的に増加すること、同時に欠失サイズの増加を伴った欠失変異頻度が増加することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。Estragole (ES) と flumequine (FL) を4週間併用投与したB6C3F₁系*gpt* deltaマウスの肝臓における*in vivo*変異原性の検索を行った結果、FLの併用投与群において*gpt*変異体頻度の増強が認められ、FLによる細胞増殖活性がESの突然変異誘発性を増強することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。長期間の高脂肪食摂取は*gpt* deltaマウス肝臓におけるMeIQxの*in vivo*変異原性に影響を与えない可能性が示された（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

2,3-Pentandioneのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、病理組織学的検索を終了した。無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも30 mg/kg bw/dayと判断した（食品等試験検査費）。2-Furanmethanthiolのラットにおける90日間反復経口投与試験のための用量設定試験を実施し、90日間反復投与毒性試験の動物飼育を終了した（食品等試験検査費）。Furfural propyleneglycol acetalのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施するため、溶媒中における被験物質の安定性試験を実施した（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を実施し、最終報告書を作成した（食品等試験検査費）。2-エチルプタナールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。2-エチルプタナール投与による影響は体重、肝臓および腎臓に認められ、無毒性量は雌雄ともに200 mg/kg体重と判断された（食品等試験検査費）。バニリンプロピレングリコールアセタールの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を1000, 300, 100 mg/kg体重に設定した（食品等試験検査費）。2-(4-メチル-5-チアゾリル) エタノールの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を1000, 300, 100 mg/kg体重に設定した（食品等試験検査費）。5-ヘキセニルイソチオシアネートのラットにおける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）。イソオイゲニルメチルエーテルの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) 畜水産食品に含まれる動物用医薬品等の安全性確保に関する研究

*Nrf2*欠損マウスが酸化ストレスに高感受性であることを確認し、酸化的DNA損傷はnitrofurantoin (NFT) または5-nitrofurfural (NFA) 投与により増加したことから、NFTによる遺伝毒性発現に対する酸化ストレスの関与が強く示された（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）。

4) 化学物質（特に農薬）のリスク評価に当たって必要となる試験の再検討に資するための研究

農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法を提言するため、農薬評価書をもとに農薬ごとに解析の基礎データを整理して、短期試験と長期試験の毒性プロファイルと毒性発現量の種差について解析した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

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

エストロゲン受容体 (ER) α , β アゴニストおよびER α アンタゴニストの新生児期曝露による影響を検討した結果、遅発影響を生じる化学物質はER α アゴニストに限らない可能性が示唆された（厚生労働科

学研究費補助金).

2) 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究

ラットを用いた卵巣発育を標的とする卵巣毒性のDBAについて、卵巣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).

3) 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全身諸臓器について標本作製を実施し、組織学的な基礎データを収集した(一般試験研究費).

4) 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た(厚生労働科学研究費補助金). また、ナノ銀の経皮感作後、抗原の腹腔内および強制経口投与について、アレルギー反応に対するアジュバント効果は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金).

5) アブラナ科植物由来成分の食道発がん修飾作用に関する研究

gpt delta ラットにジエチルニトロソアミン(DEN)によるイニシエーション1週間から5週間、MTBITCを混餌投与した結果、肝臓の*in vivo*変異原性に対してMTBITCの明らかな抑制作用が認められた。F344ラットにDENによるイニシエーション期にMTBITCを混餌投与し、肝臓の前がん病変であるGST-p fociを検討した結果、MTBITCによる明らかな修飾作用は認められなかった。ヒトおよびラット由来の肝細胞において、MTBITC処理により*Nrf2*タンパク発現が増加した。qPCRにおいてMTBITC処理により*Nrf2*下流遺伝子(*Hmox1*および*Gclc*)発現が増加した(一般試験研究費).

6) 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TDBPICのラット28日間反復投与毒性試験の結果、肝臓、腎臓および甲状腺を毒性標的とする可能性が示唆されたが、詳細に関しては今後より長期間の試験による解析を行う必要があると考えられた(厚生労働科学研究費補助金).

7) 食品中遺伝毒性物質の「事実上の閾値」形成に関する研究

Pol ζ KI *gpt delta* マウスおよび *gpt delta* マウスにbenzo[a]pyrene (BaP) を40, 80および160 mg/kgの用量で単回腹腔内投与し、投与後31日目に肝臓を採取した。その結果、高用量群ではPol ζ KI *gpt delta* マウスにおいて*gpt*変異体頻度が増強することを明らかにした。一方、低用量および中間用量群で遺伝子型間に

差は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金).

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

KBrO₃投与による欠失変異は8-OHdG形成に起因する変化であり、一方でNFT投与によるグアニン塩基の1塩基置換は8-OHdG以外の酸化ストレスによる変化であることを明らかにした(一般試験研究費). Piperonyl butoxide (PBO) を投与した野生型マウス肝臓における肝再生性結節および肝腫瘍に関して網羅的遺伝子発現解析を行い、それぞれの病変における遺伝子発現の特徴を明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省)). F344ラットに対してKBrO₃またはNFTの13週間投与およびnitrotriacetic acidの37週間投与を開始した。また、*gpt delta*ラットに対するKBrO₃またはNFTの13週間投与を開始した(一般試験研究費). *Nrf2*欠損マウスに対してIQおよびMeIQxを投与し、肺、肝臓、大腸を採材した(一般試験研究費). *Nrf2*欠損*gpt delta*マウスにeugenol (EG), ESおよびsafrole (SA) を13週間投与し、標的臓器である肝臓を採取した(一般試験研究費).

2) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発

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、マウス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B6C3F₁マウスに、BBNなどの遺伝毒性膀胱発がん物質3剤、DENなどの膀胱を標的としない遺伝毒性発がん物質4剤、非遺伝毒性膀胱発がん物質1剤、その他の物質3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いずれも膀胱粘膜における 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はマウスにおいても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).

3) 食物アレルギーにおけるアレルゲン経皮感作のメカニズム解析及びマーカー分子の探索に関する研究

アレルゲンタンパク質の経皮感作性あるいはアジュバント様効果の指標となる候補分子の検討を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会)).

4) 栄養成分・加工助剂に関するリスク評価方法の確立に関する研究

栄養成分および加工助剂の我が国に適したリスク評価手法に関する指針案を策定した(食品健康影響評価

技術研究委託費).

- 5) ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索に関する研究

Diethylnitrosamineまたはfuran投与により発生する肝前がん病変の網羅的遺伝子発現解析を行うための動物実験を実施した (厚生労働科学研究費補助金).

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

- 1) 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

EG, methyleugenol (MEG), SAおよびESを4週間投与した*gpt delta*ラットの肝臓においてPP2Aのリン酸化タンパクの増加が認められたことから, フェニルプロベノイド系化合物の細胞増殖にはPP2Aを介したErk経路の活性化が寄与することを明らかにした (一般試験研究費).

- 2) 遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の確立と香料の安全性評価への応用に関する研究

包括的試験法を行うための用量設定試験としてF344ラットにelemicinを0, 100, 200または400 mg/kg体重の用量で4週間強制経口投与し, 本試験の投与量を0, 25, 100および400 mg/kg体重とした. 本試験として, F344系*gpt delta*ラットに対して, これらの用量のelemicin投与を開始した. *gpt delta*ラットを用いた肝短期遺伝毒性・発がん性試験法に従って種々のfuran誘導体を投与し, GST-P陽性巣の定量的解析を実施した (厚生労働科学研究費補助金).

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

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した (一般試験研究費). Protox阻害剤によるマウス肝肥大・肝発がん機序へのマウスCARの関与の有無を確認するため, 野生型およびCAR欠損マウスへのoxadiazon/acifluorfen投与実験を実施し, 両剤による肝肥大にはマウスCARは関与しないことを明らかにした. 一方で, 両剤による肝発がんにはCARが関与することを明らかにした (一般試験研究費).

- 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実施した. 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. 27週または37週時に除菌を行い, 22週・32週・42週・52週目に解剖し胃粘膜を採材した. 各種炎症およびDNA修復関連因子の発現を検索するため, 免疫組織化学的および分子生物学的解析を開始した (科学研究費補助金 (日本学術振興会)).

- 5) Pol κ (カップバ) 欠損マウスを用いた高感度なCYP非依存的ベンゾ[a]ピレン誘発遺伝毒性の評価に関する研究

CYP非依存的ベンゾ[a]ピレン誘発DNA損傷による細胞増殖抑制に関わる損傷乗り越え複製ポリメラーゼとその分子機構を検討し, Pol κ およびPol ι が非代謝ベンゾ[a]ピレン誘発遺伝毒性の抑制に関与することを明らかにした. また, 次年度の*in vivo*遺伝毒性・発がん性試験のためにPol κ 欠損マウスの繁殖を行った (厚生労働科学研究費補助金).

6. 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礎的研究, 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27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27年10月1日より独立法人医薬品医療機器総合機構の福地準一博士と平林啓司博士を新たに協力研究員として受け入れた.

受賞関連では, 本間部長が第44回日本環境変異原学会

において、学会賞「部位特異的損傷をゲノム中に導入したヒト細胞における突然変異誘発機構の研究」と、望月喜多司記念賞「遺伝毒性試験ガイドライン策定への貢献」を受賞し、受賞講演を行った。

短期海外出張としては、本間部長は平成27年4月12日～18日まで米国・ワシントンD.C.に出張し、健康環境科学研究所会議へ出席した。増村第三室長も上記会議に出席し、生殖細胞変異原性に関して口演を行った。本間部長は5月18日～25日までインド・インパールに出張し、第39回インド環境変異原学会に出席し、OECD遺伝毒性試験ガイドラインに関する招待講演を行うと共に、マンニプル大学との研究打ち合わせを行った。本間部長は6月15日～19日まで米国・ニューオーリンズに出張し、国際化学工業協会協議会の長期研究イニシアチブ米国環境保護局の共同開催2015ワークショップへ参加し、構造活性相関による化学物質の毒性予測に関する講演を行った。山田室長は6月23日～26日まで大韓民国・済州島に出張し、第7回アジア毒性学会に出席、ホールゲノムシーケンスに関するポスター発表をするともに、国際環境変異原ゲノミクス学会連合によるICEM2017について大会長らと打ち合わせをした。佐々研究助手は7月31日～8月5日までオーストラリア・ケアンズに出張し、国際会議「Zing Conference: Genomic Integrity 2015」に出席、クラスターDNA損傷の修復機構に関するポスター発表をした。本間部長は9月25日～10月5日まで米国・ニューオーリンズに出張し、第46回米国環境変異原ゲノム学会へ参加し、BLMヘリケース欠損細胞の遺伝的不安定に関する口演を行った。杉山第二室長も上記学会に参加し、新規に構築した酵母をプラットフォームとしたDNAメチル化阻害剤検出系についてポスター発表を行った。本間部長は11月7日～13日まで米国・レッドロックに出張し、第46回米国学術毒性学会へ参加した。増村第三室長は平成28年3月12日～19日まで米国・ニューオーリンズに出張し、第55回米国毒性学会に参加し、生殖細胞変異原性に関してポスター発表を行った。本間部長は3月20日～26日までオーストラリア・メルボルンに出張し、第14回DNA放射線損傷国際ワークショップに参加し、酸化的DNA損傷の突然変異誘発性に関して口演、およびポスター発表を行った。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価系の開発、(3)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、DNA付加体1分子を細胞ゲノム内に導入し、その遺伝的影響を*in vivo*で解析できるTracing DNA Adducts in Target Mutagenesis (TATAM) 実験系を開発した。本年度は、チミジンキナーゼ遺伝子(TK)変異を

復帰させる陽性対照ターゲティングベクター、およびTK復帰させない陰性対照ターゲティングベクターの混合割合を規則的に変えて細胞ゲノムへ導入し、TK復帰頻度を調べることによって検出感度を明らかにした。また、脱アミノ化等で形成する数種のシトシン修飾DNA損傷についてもTATAM実験系で調べ、その脱アミノ化の強さ、およびシトシン修飾体の突然変異誘発メカニズムを明らかにした。さらに、DNAに誤って取り込まれた8-オキシリボグアノシン(8-oxo-rG)が引き起こすゲノム不安定性について*in vitro*で解析した。その結果、8-oxo-rGは、8-オキシ-2'-デオキシリボグアノシンと比べてDNA合成酵素による損傷乗り越えDNA合成を強く阻害し、結果的にゲノム不安定性を促進させることが示唆された。(2)新しい遺伝毒性評価系として、次世代シーケンサーによるバクテリアの全ゲノム解析の研究を行った。エームス試験陰性の化学物質であるアクリルアミドを曝露したバクテリアのゲノム全体の突然変異数は陰性対照値と変わらなかった。そのほか、ICH遺伝毒性試験ガイドライン(ICH-S2(R1))のオプション2において*in vivo*試験バッテリーの最適な組合せを検討するため、対象臓器とエンドポイントがそれぞれ異なる遺伝毒性試験の組合せにより4つの発がん物質を共同研究で評価した。メトロニダゾールはトランスジェニックラットを用いる遺伝子突然変異試験(TG試験)で肝臓において陽性、ニトロソグアニジン(胃のコメット試験)が陰性、アクリロニトリルは小核試験が肝臓で陽性、末梢血で陰性、Pig-aアッセイが陰性、塩化カドミウムはPig-aアッセイ、肝臓と腎臓のコメット試験、骨髄小核試験がすべて陰性だった。以上の結果は、昨年(2015)の結論「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」に矛盾しなかった。(3)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1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。これにより、QSARによる簡易エームス試験・標準的なエームス試験の陰性予測率は97%に修正された。

第二室では(1)酵母をプラットフォームとしたエピ変異原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研究を昨年度に引き続き実施した。エームス試験株等の遺伝毒性試験関連株の分与に関しても、依頼にもとづいて国内(10件)および海外(4件)に継続的に分譲を行った。(1)酵母をプラットフォームとした短期エピ変異原(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、選抜育種したヒト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に感受性を示すことを明らかにしているが、同表現型を誘発する原因遺伝子の探索を行った結果、酵母凝集関連遺伝子の1つがその転写レベルが亢進、また5-aza-2'-deoxycytidineにより同転写誘導が抑制されることを見出した。育種した酵母がエビ変異原であるDNAメチル化酵素阻害剤に遺伝子レベルで応答しうることを確認したと同時に、同定した凝集関連遺伝子*FLOI*のプロモーター領域が可塑性保持したうえでエピジェネティックな制御下にあることを示唆した。(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を昨年に引き続き検討した。本年度では、多価不飽和脂肪酸の過酸化脂質であるクロトンアルデヒドおよびグリオキサ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、これらの物質については、DNAポリメラーゼIVもしくはRI高発現株を用いた同様のエームス試験を実施したところ、先に得られた結果以上に影響を与えた。したがって、クロトンアルデヒドおよびグリオキサールが今回示した変異原性には、DNAポリメラーゼIV及びRIが関与していることが推測された。

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)*Pig-a*アッセイに関するバリデーション研究、(4)*Pig-a*アッセイの検出感度に関する研究、(5)DNAトポロジーストに関連する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)遺伝毒性の次世代個体への影響をゲノム変異を直接検出することにより評価するため、3用量群のエチルニトロソ尿素(ENU)を投与した雄*gpt delta*マウスを無処理の雌と交配してF1個体を得た後、各用量群1家族について次世代シーケンサーを用いた全エキソーム解析を行った。一塩基変異の親子間比較を行って子の新規変異を検出した結果、父親へのENU投与用量依存的に子のゲノムにおける変異の増加がみられた。また、体細胞及び生殖細胞における遺伝子突然変異頻度の用量反応データを得るため、ENUを投与した雄*gpt delta*マウスの肝臓、精巣および精子からゲノムDNAを抽出し、*gpt*アッセイにより点突然変異体頻度を測定した。(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。得られた変異体の塩基配列解析を行い、変異スペクトルを分析した結果、最終投与3日後の精子DNAにおいて点突然変異頻度の有意な増加が見られた。(3)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Standard Protocol Submission Form (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ている。*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16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結果を国際論文特集号で発表するための取りまとめを行った。(4)妊娠マウスに遺伝毒性物質を投与し、新生仔の遺伝毒性を*Pig-a*アッセイで評価した結果、妊娠の中期や後期に遺伝毒性物質に暴露された母マウス由来の仔マウスは強い遺伝毒性影響を受けることを明らかにした。(5)DNAトポロジースト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、それら各因子の過剰及び抑制発現条件を検討した。

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のための新戦略法に関する研究；発がんのAdverse Outcome Pathway (AOP)の分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として、DNA付加体検出と、DNA付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った。DNA付加体の突然変異誘発の定性・定量的解析には、当研究部で開発したTATAM実験系が有効であることを示した。(2)化学物質のヒト健康リスク評価におけるQSARの実用化に関する研究；エームス変異原性試験の大規模データベースを完成させ、これを元にQSARツールの予測性向上のための国際共同研究を開始した。共同研究には世界7カ国11の研究機関が参画した。(3)医薬品の品質、安全性確保のための国際調和に係わる研究；医薬品中に含まれる変異原性不純物の国際ガイドライン(ICH-M7)に関する化合物特異的摂取許容量算出のための補遺の策定を行った。(4)ナノ物質の遺伝毒性評価に関する研究；カーボンナノチューブの*in vivo*遺伝毒性を評価するために、マウス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手法の戦略的開発

メトロニダゾール、ニトロソグアニジン、アクリロニトリル、塩化カドミウムについて、各種*in vivo*遺伝毒性試験を実施した。「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」という昨年の結論に矛盾しない結果を得た(医療研究開発推

進事業費補助金・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

医薬品中の遺伝毒性不純物の評価と管理に関する国際ガイドライン (ICH-M7) の実用化に向けて、化合物特異的許容量の算出に関する補遺の策定を行った。(医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)。

3. AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

発がん過程の一部である遺伝毒性を検出するための試験のうち、TG490に記載された「チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の*in vitro*遺伝子突然変異試験」を評価するための準備を行った(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

カーボンナノチューブの*in vivo*遺伝毒性を評価するために、マウス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

エームス試験QSARモデルの予測性の向上を目的とした国際共同研究を立ち上げた。世界7カ国11のQSAR開発者が共同研究に参画し、第一回目の国際コンペティションを行った。更に、エームス試験データベースの充実化、*in vivo*小核試験予測モデルの開発に成功した(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、妊娠マウスに遺伝毒性物質を投与し、新生仔の遺伝毒性を*Pig-a*アッセイで評価した。その結果、妊娠の中期や後期に遺伝毒性物質に暴露された母マウス由来の仔マウスは強い遺伝毒性影響を受けることを明らかにした(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

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られなかった香料(126)のうち、簡易エームス試験が陽性だった12物質のうち、2物質は入手できず、昨年9物質選んで標準的なエームス試験を実施した。今年度は残りの1物質について、エームス試験陰性の結果を得た(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

陽性および陰性対照ターゲティングベクターを用いてTATAM実験系の基礎データを取得したところ、誤塩基対形成頻度の低いDNA付加体は、野生型細胞のエキソン系では正確に検出できないことが示唆された。(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

発がんプロセスの分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として、DNA付加体検出と、付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った。後者では、哺乳類細胞を用いた遺伝子ターゲットによる追跡型突然変異検出系を開発し、DNA酸化的損傷変異原性の定性・定量的評価を行った(厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

10. 遺伝毒性物質の経世代的影響の定量的評価法に関する研究

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

11. 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、*gpt delta*マウスを用いてベンツピレン誘発点突然変異の用量反応関係を解析した(文部科学省科学研究費)。

12. 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

ゲノム編集技術により、BLMヘリケースをノックアウトした細胞にI-SceIを用いてDNA二本鎖切断を導入し、その修復機構を解析した(文部科学省科学研究費)。

13. 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を介在する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、各因子の過剰および抑制発現条件を決定した(文部科学省科学研究費)。

14. エピ変異可視化システムの創成に関する研究

ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母が示す可塑的凝集性誘発機構について検討し、同凝集機構に凝集関連遺伝子*FLO1*が関与する可能性を示した(文部科学省科学研究費)。

15. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物について*in vivo*小核試験6試験, トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験2試験を実施した(食品等試験検査費)。

16. 既存化学物質安全性再評価・変異原性試験

既存化学物質について復帰突然変異試験8試験, 染色体異常試験12試験を実施した(既存化学物質点検)。

安全性予測評価部

部長 広瀬明彦

概要

安全性予測評価部は、毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を行ってきた安全性生物試験研究センター省令室であった総合評価室、新規の動物実験代替法のテストガイドライン化を推進してきた同センター薬理部新規試験法評価室、化学物質に関するWHO等国际協力を行ってきた安全情報部第四室が統合して、総合的なリスク評価を行える基盤部局として再編成するとともに、計算科学的予測評価手法を用いた効率的な評価手法の開発研究を行うインシリコ評価室を創設して、総合的なレギュラトリーサイエンスを推進することを目的に新設された。

平成27年4月10日付けで、総合評価研究室は安全性予測評価部として振替えられ、薬理部新規試験法評価室と安全情報部第四室を統合した。安全性予測評価部は4月の時点では、総合評価研究室の業務を引き継いだ第一室、新規試験法評価室と安全情報部第四室の振替による第二室および第三室からなる体制で開始した。その後、10月1日にインシリコ評価技術に関する研究を所掌業務とする第四室が設置された。人事面では、4月10日に安全性予測評価部長として広瀬明彦省令室長が、第二室長とし

て小島肇室長が、第三室長として森田健室長が振替られることとなった。第一室長には小野敦主任研究官が8月1日付けで昇任し、第四室長には山田隆志室長が11月1日付けで着任した。

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、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、新規の安全性評価試験法の開発と、国際的ガイドライン化に関する研究、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、農薬の毒性試験における新たな段階的評価手法の提言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、毒物劇物調査会、家庭用品専門家会議、GHS分類検討委員会等に参画し、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Methyland 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。

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27年度は485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27年度は5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、H27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（4物質）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27年度は、305物質（560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. 化学物質の安全性に関する国際協力

WHOのIPCS（国際化学物質安全性計画）に参画し、日本語版を含む65物質の国際化学物質安全性カード（ICSC）を作成するとともに、ICSC標準語句の日英対照表を整備し、webサイトで提供した。また、国際的化学物質評価文書提供として、8件のEUリスク評価書（2,4-ジニトロトルエン、炭酸ニッケル、2-ニトロトルエン、塩素、クロロホルム、硝酸ニッケル(II)、p-tert-ブチルフェノール、4-メチル-m-フェニレンジアミン）の翻訳を行い、webサイトで提供した。さらに、以下の計14件のOECDテストガイドライン（TG）を翻訳し、webサイトで提供した：遺伝毒性に関するTG4件（TG476, TG478, TG483, TG490）、刺激性に関するTG7件（TG405, TG430, TG431, TG437, TG438, TG439, TG460）、感受性に関するTG1件（TG429）、生殖毒性に関するTG1件（TG443）および内分泌攪乱に関するTG1件（TG457）。

6. 毒物劇物の指定に係る情報収集および評価

厚生労働省の依頼を受け、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（2-tert-ブチルフェノール、吉草酸、n-酪酸、塩化アルミニウム（無水物）、ジフェニルアミン、n-ヘプタン酸、メルカプト酢酸、水酸化リチウム水和物）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。

7. 化学物質に関する知識情報基盤の整備

化学物質による緊急危害対策への対応として、18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。

8. 安全性試験公定化にかかる検証・評価のための研究開発

新規試験法である皮膚感作性試験代替法 角化細胞株レポーターアッセイ、光安全性評価法 活性酸素種（ROS）アッセイおよび眼刺激性試験代替法 短時間暴露法（STE法）の3試験法の新規試験法提案書を作成し、行政に提案した。

9. その他（各種調査会等）

平成27年度は、OECDの第10回(Q)SARアプリケーション・ツールボックス・マネジメント・グループ会議、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13回非動物試験検証管理グループ（VMG-NA）会議、第27回テストガイドラインナショナルコーディネーター会議（WNT-27）、生体内変化専門家会議、皮膚感作性専門家会議、眼刺激性・腐食性専門家会議、第8回ハザードタスクフォース及び分子スクリーニング及びトキシコゲノミクス諮問委員会会議、第1回IATAケーススタディプロジェクト会議に出席し討議に加わった。また、第5回動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議（VICH）、代替法国際協調会議及び日米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、毒物劇物調査会、家庭用品専門家会議、GHS分類検討委員会、固体ばら積み貨物査定検討ワーキンググループ委員（国土交通省）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27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) の構築と検証を行ってきた。27年度はアラート作成の新たなアプローチとして、肝毒性エンドポイントに関連するkey eventモデルを予測し、生体内経路の攪乱に関する化合物群のプロファイルと組み合わせることによる肝毒性の予測モデルの作成を行った。

また、類似物質についての毒性情報が得られておらず化学構造のみからの評価が困難と判断される化学物質について、基本的な化学構造的特徴と短期毒性試験結果をもとにした毒性クラス判定の可能性について検討を行った。2つのin vivo遺伝毒性試験である小核試験およびトランスジェニック動物試験の大規模データベースを再構築し、それらの試験の発がん性感受性と特異性を評価した [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。27年度は、水道水質基準項目8項目について亜急性評価値を用いて、短期的な水道水質汚染が生じた際に参考とすべき水道水中濃度 (参照値) の算出を試みた。さらに、長鎖パーフルオロカルボン酸類 (PFCA) の炭素鎖長と毒性強度の関係について解析を行い、標的PFCA以外に含まれるPFCAの関与が示唆された [厚生労働科学研究費補助金]。

3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験

法に関する研究

ナノテクノロジーは、その新機能や優れた特性を持つ物質を作り出す技術により国家戦略としてその開発が進められているが、その中心的な役割を果たす、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は以前不足している。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慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究」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、多層ナノチューブを用いたメカニズム解析として、中皮腫誘発性におけるサイトカイン分析と単回気管内投与の慢性観察実験、および発生毒性に及ぼすナノチューブの加熱処理の影響を検討した。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、27年度はEFSAが主催している化学ネットワークの活動を調査委することにより、欧州における食品関連分野でのナノ製品の開発、市場動向や規制状況等を取りまとめた [厚生労働科学研究費補助金] [一般試験研究費]。

4. AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

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。さらにin vitro皮膚感作性試験ヒト樹状細胞株を用いた検出法 (h-CLAT: human Cell Line Activation Test) のテストガイドライン成立に尽力した。

また、免疫抑制に関するAOPを作成するとともに、光安全性試験スクリーニング (ROS: Reactive Oxygen Species) アッセイの申請書をOECDに提出した [厚生労働科学研究費補助金]。

5. 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

「化粧品・医薬部外品の安全性評価に用いる代替法の国際標準化及びその普及の促進」を目的とし、必要な調

査研究、代替法の開発、改良およびバリデーション、代替法を用いたリスク評価の検討、代替法で評価された成分のヒト試験の利用ガイダンス等を検討した。

成果の一つとして、「眼刺激性試験代替法としてのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法（ICE）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス」についてが、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長より、薬生審査発1116第3号平成27年11月16日として発出された〔厚生労働科学研究費補助金〕。

6. トキシコゲノミクスデータベースを活用した医薬品安全性評価に関する研究

プロジェクト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〕。

7. 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。当部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27年度はガイドラインQ3Dの実施に向けた、トレーニングマテリアルの作成において、7モジュールを作成した。さらに、残留溶媒ガイドラインQ3Cの追補文書ではStep2文書が合意され、パブリックコメントを行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

8. 免疫毒性評価試験法Multi-ImmunoTox assayの国際validationへ向けての検討

新たなin vitro免疫毒性評価試験法（Multi-ImmunoTox assay：MITA）のOECD（Organisation for Economic Co-operation and Development）試験法ガイドラインとしての公定化を目指し、国際バリデーションに向けた活動を行った。国際的な専門家を招聘して本試験法に対して意見を求めた〔厚生労働科学研究費補助金〕。

9. 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

ベータプロモスチレンの28日間反復投与毒性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。医薬品中への溶出化学物質等のリスク評価法に関する基本的な考え方の原案を作成すると共に、シングルユース製品から溶出する可能性のある化学物質リストを抽出した〔厚生労働科学研究委託費〕。

11. 農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法の提言—イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について—

農薬評価書のある275剤について、マウスのみによる発がん性検出性やその妥当性（マウス特異性やヒトへの外挿性）、ADI設定における有用性等を解析し、ラットに加えマウス発がん性試験の必要性を評価した〔食品健康影響評価技術研究委託費〕。

12. ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

胚性幹細胞またはヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）を用いた新規試験法の国際標準化に向け、国際標準化を見据えてバリデーションを行っている他の研究の動向とその方法を調査した〔日本医療研究開発機構研究費〕。

13. 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試験法の開発

遺伝子発現変動データから各種毒性の発現可能性情報を取得する手法の開発および標的臓器毒性等の毒性やヒト代謝機能の影響を検出し得る細胞試験法（in vitro試験法）の開発及び、これら試験法等の複数の細胞試験法を迅速かつ効率的に実施可能なHTP試験システムの開発をプロジェクトリーダーとして支援した。〔経済産業省研究開発事業〕。