

<p>救急・災害医療に 利用可能な人工赤 血球の開発に関する 研究</p>	<p>平成 15(200 3)</p>	<p>平成 17(200 5)</p>	<p>医薬品・医 療機器等 レギュラ トリーサイ エンス総合 研究</p>	<p>四津 良平</p>	<p>救急災害医療の現場を想定した動物実験モデルにより、人工赤血球が(1)緊急時の体外循環回路の補填液、(2)出血性ショック救生液としての緊急的投与、(3)心、脳などの虚血性疾患に対する緊急対応に応用可能であることを明らかにした。特に、体外循環回路補填液としてヘモグロビン小胞体を使用することにより高次脳機能障害を低減した結果は、American Heart Associationの総会で取り上げられ、新しい治療法として期待が高まった(同学会誌Circulationに掲載の予定)。</p>	<p>人工赤血球の臨床第一相試験(平成18年度開始予定)に引き続き実施される第二相試験では、具体的に人工赤血球の適応を限定し有効性と安全性の両面を検討することになる。本研究班で得られた成果は、臨床第二相、第三相試験のプロトコル策定のための重要な知見である。</p>	<p>全くの新しい製剤としての人工赤血球について、その製造法の基本的留意事項が日本血液代替物学会で審議され、第12回日本血液代替物学会および第10回血液代替物国際会議で発表された</p>	<p>次世代医療機器評価指標ガイドライン作成事業が、(厚労省)次世代医療機器評価指標検討会/(経産省)医療機器開発ガイドライン評価検討委員会のワーキンググループとして進められ、検討項目「リボソーム等のデリバリーシステム」に、人工赤血球も該当するとの意見があり審議対象となった。薬物担体であるリボソーム(リン脂質小胞体)を医療機器として位置付けることが国際動向や科学的論拠から考えて不可能であること、また薬物とその担体が一体となった最終製品を医薬品として審査対象とするのが妥当との答申が委員会に上申された。</p>	<p>本研究成果を広く国民に周知させるため、国民向け公開シンポジウム「平成17年度 研究成果発表会：人工血液をつくる(6)」を開催した(日時：平成18年2月11日(建国記念の日) 13:00&#12316;17:00、場所：日本科学未来館 7F みらい CAN)。聴講者150名余を集め、人工赤血球の開発の現状と、期待について討論が行われた。国内主要新聞に計3件、人工赤血球の期待と、開発状況について取り上げられた。</p>	<p>0</p>	<p>42</p>	<p>10</p>	<p>4</p>	<p>75</p>	<p>35</p>	<p>2</p>	<p>2</p>	<p>1</p>
<p>血管炎治療のため の人工ポリクロー ナルグロブリン製 剤の開発と安全性 向上に関する研究</p>	<p>平成 15(200 3)</p>	<p>平成 17(200 5)</p>	<p>医薬品・医 療機器等 レギュラ トリーサイ エンス総合 研究</p>	<p>鈴木 和男</p>	<p>免疫グロブリン製剤は、重症感染症、川崎病などに使用されているが、わが国に多い難治性疾患に分類されるMPO-ANCA関連血管炎において大量ガンマグロブリン製剤(IVIg)治療法の有効性を検討し、早期の疾患活動性の抑制、腎死や感染症発症頻度の低下などの有効性を報告した。適応拡大から需要が増え、原材料供給、感染症リスク、医療経済の点から人工化が要望されている。本研究で、血管炎モデルマウスに有効性を示すマウス型人工グロブリンを完成した。免疫グロブリン製剤の安全性をカバーする治療法として有用性が高い。</p>	<p>川崎病と同じプロトコルにより、急性進行性糸球体腎炎にIVIg治療が良好で、国際誌に発表し(Neph. Clin Pract.2005)、探索試験も開始した。マウス型人工ガンマグロブリンは、臨床サイズからもバックアップがあり、基礎と臨床が一体となって推進したことから、完成度の高い成果を得ることができた。今後、ヒト型人工ガンマグロブリン完成の見通しがたつた。</p>	<p>川崎病と同じプロトコルにより、急性進行性糸球体腎炎にIVIg治療が良好な成績を示し、国際誌に発表し、探索試験も開始した。</p>	<p>免疫グロブリン製剤は、需要が増す傾向にあるが、原材料供給、感染症リスク、医療経済の点からその人工化が必至の状況である。本研究にて得られたガンマグロブリンの人工化技術は、血液製剤の感染リスクの軽減、安全性と医療経済の向上推進を図ることを可能とするものである。ヒト型人工グロブリンの作製準備とその臨床応用の準備はほぼ整い、ヒト型人工ガンマグロブリンの本格的な利用が見込まれる。</p>	<p>日経産業新聞(2006年3月9日)に掲載されるなど、国民的関心が高まっている。Medical Tribune 38p32(7月28日)「難治性血管炎—マウスでヒト免疫グロブリンの効果を確認」、公開シンポジウム：国際会議「Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research」を2回、国内会議「人工血液」を2回開催した。</p>	<p>43</p>	<p>146</p>	<p>5</p>	<p>5</p>	<p>79</p>	<p>26</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>人工赤血球の安全 性向上に関する 研究</p>	<p>平成 15(200 3)</p>	<p>平成 17(200 5)</p>	<p>医薬品・医 療機器等 レギュラ トリーサイ エンス総合 研究</p>	<p>小林 雄一</p>	<p>我々独自の技術で開発された人工赤血球(Hb小胞体)は、体内組織の呼吸活動に伴う酸素需要を満足できる充分量の酸素を運搬し、感染源や血液型が無く、長期保存が可能であり、従来に無い製剤として国内外の学会でも注目された(第10回血液代替物国際会議、Providence,米州H18年6月9-11日)。実施企業にHb小胞体の製造技術の移転を行い、GLPLレベルで委託製造された試料を対象とした安全性確認および安全性を向上させるための先見的学術研究を行い、輸血を補完できる輸液製剤としての安全性を確認できた。</p>	<p>本研究の結果、Hb小胞体が輸血を補完できる輸液製剤として安全に使用できることを、動物投与試験から具体的に明示できた。今後GMP基準で製造された製剤について非臨床試験、臨床試験に移すべく期待度の高い製剤であることが確認された。得られた知見を基に、厚労科研第二期(平成18&#12316;20年度)では継続して「人工酸素運搬体の臨床応用に関する研究」を実施し、臨床治験の実施と並行・連動して問題点を解決、人工赤血球の効果と安全性を明らかにできる評価方法などについて検討することになった。</p>	<p>全くの新しい製剤である人工赤血球について、その製造法の基本的留意事項を本研究班の分担研究者高折が中心となって検討、日本血液代替物学会で審議され、第12回日本血液代替物学会年次大会、第10回血液代替物国際会議で発表された。まためられた留意事項は(厚労省)次世代医療機器評価指標検討会/(経産省)医療機器開発ガイドライン評価検討委員会のワーキンググループで参考とされた。「高折益彦 人工酸素運搬体作製に関する基本的留意事項(案)を解説する。人工血液 2005.13.104-111」</p>	<p>次世代医療機器評価指標ガイドライン作成事業が、(厚労省)次世代医療機器評価指標検討会/(経産省)医療機器開発ガイドライン評価検討委員会のワーキンググループとして進められ、検討項目「リボソーム等のデリバリーシステム」に、人工赤血球も該当するとの意見があり審議対象となった。薬物担体であるリボソーム(リン脂質小胞体)を医療機器として位置付けることが国際動向や科学的論拠から考えて不可能であること、また薬物とその担体が一体となった最終製品を医薬品として審査対象とするのが妥当との答申が委員会に上申された。</p>	<p>本研究成果を広く国民に周知させるため、国民向け公開シンポジウム「平成17年度 研究成果発表会：人工血液をつくる(6)」を開催した(日時：平成18年2月11日(建国記念の日) 13:00&#12316;17:00、場所：日本科学未来館 7F みらい CAN)。聴講者150名余を集め、人工赤血球の開発の現状と、期待について討論が行われた。国内主要新聞に計3件、人工赤血球の期待と、開発状況について取り上げられた。</p>	<p>1</p>	<p>32</p>	<p>13</p>	<p>5</p>	<p>64</p>	<p>32</p>	<p>2</p>	<p>2</p>	<p>1</p>

<p>新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>小田切 孝人</p>	<p>・現在世界中で流行している高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスを用いたワクチン株作製には、リバーシジェネティクス(RG)法による遺伝子改変技術が必要である。本研究ではこの系を確立した。さらに、遺伝子改変ウイルスを効率よく回収できる改良型RG法を確立した。これは、ワクチン株作製のみならず、インフルエンザ学全般に応用でき科学的な貢献は大である。・アルムアジュバントH5N1全粒子ワクチンおよびボリオを添加した経鼻接種ワクチンの効果および免疫反応について解明した。</p>	<p>・現在臨床試験を行っているH5N1プロトタイプワクチンの安全性をWHOが設定したガイドラインに沿って評価し、安全であることを検証した。・H5N1プロトタイプワクチンおよび最近のH5N1分離株由来の弱毒化ワクチン株のマウスモデルによる有効性の評価を行った。これらの成績は、ワクチン株の臨床試験の実施に向けた重要な情報となる。・小児における現行のインフルエンザワクチンの摂取量別の抗体産生能との相関を年齢別に設定することに成功し、新型ワクチンの接種設定への参考情報を提供した。</p>	<p>・WHOのガイドライン作成に参画しRG法によるH5N1弱毒化ワクチンの開発・製造・安全性評価のガイドラインを作成した。また、その改定にも参画した。・本研究の一環としてWHOによりまとめられたガイドラインは、1)新型ワクチン株は孵化鶏卵で高増殖するA/PR/8/34株遺伝子をバックボーンとするBまたは12プラスミドを用いたRG法で作製される。2)回収したウイルスはニフトリ及びフェレットにおいて病原性が確認されるまでは、BSL3、安全性の確認された株は、BSL2+の条件で取り扱う。</p>	<p>・RG法によるH5N1弱毒化ワクチン株を人用として実用化するためには、GMPIに準拠した施設で、細胞バンク由来の安全性の検証されたVero細胞株が推奨されている。しかし、わが国ではそのようなVero細胞は知的所有権の関係で入手は不可能である。・そこで、わが国でもそれに代わるものとして、ATCCから購入したLLCMK2細胞をGMP施設でパンケンギし、安全性を検証した。試験中の1項目を除いてすべて安全性が確認されたことから、今後、わが国で作製するH5N1ワクチン株も実用化できる可能性が高まった。</p>	<p>特になし</p>	<p>12</p>	<p>77</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>85</p>	<p>34</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>抗毒素製剤の効率的製造方法の開発に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>高橋 元秀</p>	<p>遺伝子組み換え技術を利用してポツリヌスA型およびE型毒素に対するヒト化抗体をマウスハイブリドーマ遺伝子とヒト抗体産生細胞C遺伝子を結合して両毒素に対して中和能を有する抗体を作製した。現行ポツリヌス治療に用いられるウマ抗毒素に替わる製剤の開発の基盤を樹立した。</p>	<p>ウマ抗毒素製剤はウマ免疫血清の入手(菌培養、トキソイド、ウマ免疫、血清精製)に時間を要するし、動物血清中の未知ウイルス制御等の問題があった。大量にヒト化抗体が安全かつ持続的に製造できることは、ポツリヌス、ジフテリア、破傷風患者の治療に大きく貢献する。</p>	<p>なし</p>	<p>従来ガスエソウマ抗毒素製剤は液状品が製造されていたが、生物学的製剤基準に拠製されていた乾燥製剤は、実製造されていなかった。研究班での議論、製造所での努力および基準変更を含めて有効期間が10年間の凍結製剤の製造が可能とした。ポツリヌスウマ抗毒素の製造量は限度があるために、海外で製造所からウマ血清を輸入して国内製造所GMP施設で最終製剤化し、国内基準にあわせた品質管理試験に合格したため、緊急時の対応策が検証された。</p>	<p>遺伝子組み換え技術を利用してポツリヌスA型およびE型毒素に対するヒト化抗体をマウスハイブリドーマ遺伝子とヒト抗体産生細胞C遺伝子を結合して両毒素に対して中和能を有する抗体を作製した。現行ポツリヌス治療に用いられるウマ抗毒素に替わる製剤の開発の基盤を樹立した。</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>一般用漢方処方箋の見直しに資するための有用性評価(EBM確保)手法及び安全性確保に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>合田 幸広</p>	<p>基本処方210と、類方88に分類した698ページの「新一般用漢方処方箋の手引き案」を完成させた。また、論文等8報を報告した。薬局・薬剤師ベースの一般用漢方処方箋の有用性評価法AURが実行可能であり、有用であることを示した。フシ、フシ末等の日本薬局各条原薬作成に貢献した。日本の漢方処方箋のローマ字表記を統一するとともに、WHOのATCコード付けを東アジアで初めて完成させた。国際調和を念頭に東アジア4ヶ国薬局方の生薬規格を比較した冊子を作成させ、各国に配布するとともにWebサイトで公開した。</p>	<p>新一般用漢方処方箋の手引き案は、今後行政レベルで検討されることで、国民のニーズにあったセルフメディケーションに貢献出来る。一般用漢方製剤を用い薬局で行ったAURでは、加味逍遙散、権苓湯、葛根湯とも、薬剤師の85%以上、協力者の75%以上ならんかの有用性や効果があったと回答し、これらの処方が一般用医薬品としてセルフメディケーションに貢献していることが示された。漢方処方について、統一のローマ字表記が定められATCコードが付けられたことで、漢方の副作用情報が体系化され、WHOでデータ処理が可能となる。</p>	<p>なし</p>	<p>新一般用漢方処方箋の手引き案は、一般用漢方210処方について見直しを行うべきとの医薬局長検討会での報告、提言「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について 提言―具体的な方策―」を受けて作成したものである。本案が、引き続き行政レベルで検討され、提言どおり一般用漢方処方210処方が見直された「新一般用漢方処方箋の手引き」が完成し、漢方処方が、現代の国民のニーズにあったセルフメディケーションに貢献することを望む。</p>	<p>新一般用漢方処方箋の手引き案の作成は、多くの一般紙、業界紙の新聞記事となった。また、AURも業界誌に取り上げられ、薬学会の注目演題となるとともに、薬剤師会、日本生薬学会、和漢医薬学会他、招待講演の演題となった。また、ATCの分類に関する研究も、同様に招待講演の演題となった。さらに漢字文化圏で国内に漢方と同じ治療体系を持つアジア諸国間で組織されたフォーラムFHHの活動を支援した。特に平成17年度は、第3回FHH Standing Committeeの日本開催を強く支援した。</p>	<p>1</p>	<p>2</p>	<p>5</p>	<p>0</p>	<p>23</p>	<p>6</p>	<p>0</p>	<p>5</p>	<p>17</p>

<p>医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>奥田 晴宏</p>	<p>軽微変更制度の円滑な運用のための枠組みを明らかにした。目標値・設定値の概念の導入、新薬承認申請時に予め一次申請事項と軽微変更届出事項を区別して申請すること、軽微変更届出の資格性はGMP査察で確認されることなどの運用上の骨子が組み立てられた。操作パラメータを目標値・設定値として取扱い、各値の管理すべき巾に関しては承認書ではなくSOP等に記載することにより、工程管理に関して柔軟な規制を可能とすることが出来た。この取扱いは、化学薬品のみならず生物薬品についても場合によっては適用出来るとされた。</p>	<p>本研究は臨床的有効性・安全性の基礎となる医薬品の品質保証に関する研究であり、臨床的観点から直接的な成果を期待する研究とは性格を異にしている。</p>	<p>化学薬品新薬及び生物薬品新薬を対象とし、製造場所及び製造方法の記載内容、製造方法に関する一次／軽微届出の区別、製造方法に関する一次申請対象事項の例を示すと共に、化学薬品原薬及び製剤(錠剤、注射液、凍結乾燥注射剤)については承認書記載例のモックアップを作成し、平成16年度中間報告書として厚生労働省審査管理課に提出した。これらの研究成果は平成17年2月10日薬食審第0210001号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の基礎資料となった。</p>	<p>平成17年2月10日薬食審第0210001号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の基礎資料となった。</p>	<p>本研究は医薬品製造と品質に関する研究であり、改正薬事法の運用と密接に関係していたので、医薬品産業界の関心は極めて高かったことから、改正薬事法に関する説明会において、本研究成果を発表した。</p>	<p>6</p>	<p>19</p>	<p>14</p>	<p>1</p>	<p>47</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>1</p>	<p>2</p>
<p>国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>早川 堯夫</p>	<p>新医薬品等の開発動向や新医薬品等の品質及び安全性確保基準、製造管理技術・品質確保技術に関する最新の国際的動向を明らかにした。これらの成果は新医薬品等について外国と同水準の品質・安全性確保に寄与することが期待される。また、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いた糖タンパク質性医薬品の糖鎖部分の簡便・迅速な構造特異性解析法の開発に成功した。本成果は国際的に開発が望まれている糖タンパク質性医薬品の解析技術の一つとして、また微量糖タンパク質の糖鎖解析技術の一つとしても幅広く活用が期待される。</p>	<p>抗体療法、肝細胞治療、血管新生療法、改変型タンパク質医薬品、腫瘍溶解性ウイルス療法に関する最新の国際的動向と今後の課題を明らかにした。また、細胞治療薬、異種細胞治療薬、遺伝子治療薬に関して、臨床試験の実施前、あるいは臨床試験開始後に必要となるこれらの製品の品質、安全性確保上考慮すべき事項を明らかにした。これらにより規制当局および製薬企業等に対して臨床的観点から啓蒙を行なった。</p>	<p>本研究の成果は平成17年4月「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」の製造工程の変更にもとむる同等性・同質性評価について」の指針の通知に寄与した。また平成15/16年に4回開催されたマスターファイル検討会(厚生労働省医薬食品局審査管理課)での制度の具体的な内容の検討作業に反映され、平成17年2月の「原薬等登録原簿の利用に関する指針」の策定につながった。平成17年7月の「品質リスクマネジメント」指針案の作成にも寄与し、さらに「品質システム」の指針案の作成に向けて検討中である。</p>	<p>本研究の成果は、平成15年7月から職務化されたCTD様式による添付資料の明確化や、平成17年4月の改正薬事法施行によるマスターファイル制度の円滑な導入に寄与した。また、日本薬局方の国際調和・国際化に寄与し、特に本成果に基づき日本が提案した含量均一性試験法が薬局方の国際調和標準試験法として採用された。さらに、細胞治療薬、遺伝子治療薬を含む新医薬品等の品質・安全性確保のための指針の作成や品質・安全性評価のあり方を考えるための基礎資料として今後の活用が期待される。</p>	<p>本研究成果の一部は書籍や雑誌に総説や解説記事を掲載したり、公開シンポジウム等での講演により医薬品業界関係者及び一般国民への研究成果の普及・啓蒙を行っている。また、本研究成果の一部は国立医薬品食品衛生研究所の生物薬品部、遺伝子細胞医薬部、薬品部各部署のホームページ(http://www.nih.go.jp/about/nih/bumon.html)において公開中、あるいは公開予定である。</p>	<p>7</p>	<p>44</p>	<p>35</p>	<p>5</p>	<p>83</p>	<p>8</p>	<p>0</p>	<p>6</p>	<p>46</p>
<p>麻薬植物の不法栽培地域での代替え薬用植物の導入研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>佐竹 元吉</p>	<p>乱用薬物の生産地であるミャンマーはケンのみならず、覚醒剤MDMAの生産も行っている。このため、この中心的な少数民族の麻薬から離れた経済的自立こそが唯一の方法である。今回の導入し、栽培指導した植物が、活用されることを期待したい。また、自国の薬用植物の活用もミャンマー国民の健康増進に寄与と思われる。新規活性成分の活用も期待される。国際的に孤立化した国に深く入りもめたことは、日本外交にも役立つと思われる。</p>	<p>中国で汎用されている生薬がミャンマーの自生し、中国での輸入が期待されている。これらの植物(薑黄、黄精、ミャンマー人參等)の活性に関しては今後の研究課題である。麻薬患者がケン耕作地で若年化し、また、麻薬中毒者のエイズ感染率も増加している。麻薬地帯の一掃は、ミャンマーだけでなく周辺諸国の健康増進にも重要な課題である。</p>	<p>麻薬代替え植物の栽培指針をミャンマー語または中国語(少数民族の多くは中国系)を作れば、今回の成果は広く、ゴールデントライアングルで活用されると思われる。日本における薬用植物栽培指針は参考になると思われる。WHOで作成した"WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants"が参考になると思われる。</p>	<p>ミャンマーが国際的孤立されている現状から脱却するためには日本政府の積極的支援が不可欠である。今回山間部の少数民族の族長連と話すとの親日的である。国際的要請から動き出した麻薬対策を突破口として、日本の進出を期待したい。</p>	<p>朝日新聞の人でミャンマーで麻薬対策に取り組む佐竹元吉が紹介された。(2004.3.1)JICA機関誌でミャンマープロジェクトが紹介された。(2004.8)朝日放送系列の"心の灯火"で、ミャンマーで活躍する佐竹が取り上げられた。(2004.8)お茶の水ミャンマーフォーラムが毎年開催されている。(大学校内で3回、4回、5回が行われた)ミャンマーの麻薬活動を横浜市教育委員会、小学生、中学生対象に講演した。(2005.6)</p>	<p>4</p>	<p>4</p>	<p>6</p>	<p>5</p>	<p>5</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>2</p>	<p>5</p>

<p>ヘモグロビンアロステリーを利用した付加価値赤血球製剤の創製と救急医療への応用</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>末松 誠</p>	<p>献血で得られた血液をより有効利用する新たな手段を得る目的としてNOやCOのガス分子でヘモグロビンの立体構造をT型、R型に安定化することにより、赤血球内代謝が劇的に変化する事がメタボローム解析から明らかになり、それを人為的に制御する手法を確立した。本研究課題は輸血を目的とした応用研究であるが、ヘモグロビンの立体構造による細胞内代謝の変化が低酸素領域において赤血球が積極的に血流を制御して有効に酸素を末梢に伝達する機能を発揮することが明らかになるなど、大きな学術的成果であると考える。</p>	<p>作製したα-NO-Hb含有赤血球は出血性ショックに対して代謝性アシドーシスを早期に改善しうる事が示された。この機序としてα-NO赤血球が血管拡張作用を有し、心拍出量と組織血流が確保されること、およびT-stateのHbが低酸素下において酸素分子を放出しやすい特徴を有することが考えられた。また重長類への投与実験の結果、輸血後の血圧・心拍数は正常赤血球と同等であり、血液ガス分析結果も良好であることを示す結果が得られた。今後安全性に対する検討を加える必要があるが、臨床応用への期待が見込まれる。</p>	<p>本研究の成果としてのガイドライン策定などへの貢献はない。ただし下記行政的観点を参照。</p>	<p>赤血球が低酸素感受性血管拡張作用を持つことが明らかになったことで、現在開発中のリポソーム型人工酸素運搬体と体内の赤血球を体内に投与した場合に根本的相違がある点が明確になり、代表者が平成17年度次世代医療機器評価指標作成事業審査WGにおいて具申した。その結果リポソームがヘモグロビンを封入する単なるカプセル＝医療機器ではなく、ヘモグロビンと一体化して生体制御機構への影響を評価すべき医薬品として捉えるべきであるとの答申が、平成17年度次世代医療機器評価指標作成事業合同検討会に提示された。</p>	<p>平成18年2月11日一般向け公開シンポジウム「人工血液をつくる」においてその成果が発表された。またその際発表した成果は日経工業新聞に記事として公表された。</p>	<p>5 45 0 0 42 38 0 0 1</p>
<p>医療機関における血液製剤の適正使用の推進に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>清水 勝</p>	<p>静注用免疫グロブリン (IVIG) は主に自己免疫疾患と重症感染症に投与されているが、後者の病態は多様であることから、その適応を客観的に評価することは困難であり、前方視的な比較検討が必要である。現行の予防的血小板輸血ではトリガー値を122万/μ未満とし、一回の血小板濃厚液 (PC) の投与は5単位でも安全かつ効果的である。さらに、術中の赤血球濃厚液 (RCC) 輸血は一般に過剰傾向にあるが、嫌気性代謝亢進の指標である血清乳酸値の測定がトリガー値の決定に役立つ可能性がある。</p>	<p>IVIGの自己免疫疾患への適応は、学会等の指針に準拠していた。重症感染症とは主に敗血症が意識されており、IVIG投与は7項目の指標(発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、血液培養、抗生物質の投与期間と反応性)中の少数項目の値で判断されていると推測された。現在の予防的血小板輸血でのトリガー値2万/μ以上、一回投与量10単位はいずれも過剰と考えられた。術中のRCC投与は術前後のHb値や血清乳酸値の結果から、一般状態の良好な場合には過剰と考えられた</p>	<p>「血液事業部会適正使用調査会」における使用指針の改定時(平成16年10月～17年8月)に、本研究で行われた麻酔科医への使用指針に関するアンケート調査の結果である「術中輸血では人工濃厚液をRCCよりも先に使用」との見解(約90%)を取入れ、また本研究班の行った予防的血小板輸血についての検討から、輸血トリガー値を1～2万/μ未満と明確にすること等に役立てた。</p>	<p>「アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤」の国内自給推進のためのワーキンググループの審議(平成18年3月8日)において、本研究班で行ったIVIGの使用量の現状に関する調査結果を口述し、参考に供した。また、予防的血小板輸血では、血液センターからのPCの供給に時間的な制約があるため、過剰輸血が一般化しているが、トリガー値と一回投与量の見直しは適正使用の推進に必須であり、また高単位のPCの小分けも実施すべきであると考える。</p>	<p>なし</p>	<p>5 0 5 0 6 0 0 2 0</p>
<p>医療機関受診前の一般用医薬品の使用実態に関する調査</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>望月 真月</p>	<p>これまでのOTC薬に関する調査では、現在、症状を訴えているかどうかに関わらず一般人を対象に調査してきた。そのため、自己の症状に対して適正な使用がなされているかを正確に把握することは不可能であったが、今回、対象を症状を訴え受診した患者とし、さらに診療録から診断名を確認することによって、適切な医薬品選択と使用が行われていたかの正確な調査が実施できた。</p>	<p>感冒症状、消化器症状、頭痛の各症状において、OTC薬での自己治療の対象とならない疾患を有する患者が感冒症状では約60%、消化器症状では15%、頭痛では約40%程度存在したことは、OTC薬の購入時に専門家のアドバイスが必要とすることを示唆している。</p>	<p>特になし</p>	<p>研究者は医薬品販売制度改正検討部会の委員を務め、その議論の過程において、OTC薬販売時の専門家の関与についての意見を述べる際に、本研究の成果を反映した意見を述べる事が可能であった。専門家の資質として医薬品選択に関するアドバイスの重要性について指摘することができ、これらは制度改正に反映された。</p>	<p>特になし</p>	<p>0 0 1 0 1 0 0 0 0</p>

<p>包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構築</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>鈴木 洋史</p>	<p>ATC/DDDや共通プロトコルを用いて施設間の比較によるより精度の高いDUSの方法論を確立した。また、有効性、安全性、および経済性を踏まえた薬物治療の「効率」がより重要視される傾向にある現在の医療環境を背景に、後発医薬品の採否を含めた施設内の採用医薬品の決定要因を解析し、薬剤経済分析や医薬品の評価方法が本邦では不足していることを指摘することができた。</p>	<p>施設内医薬品の採否には医薬品の経済性を重視する傾向が示されたものの、全体として、薬剤経済分析の使用はまだ不十分であった。後発医薬品が医療現場への浸透を妨げる要因として、品質や情報量が挙げられているが、その問題の内容を明確化することが可能となった。さらに、適切な医薬品選択を図るためには、自らエビデンスを作り、それを広め、逆にそれを医薬品選択要因として使う必要性を示せた。</p>	<p>ガイドラインの開発には至らなかったものの、ATC/DDDや共通プロトコルを用いて施設間の比較によるより精度の高いDUSの方法論を確立した。また、後発医薬品の採用、選択に関して問題提起をすることができた。さらに、がん治療の支持療法における日本の承認用量と欧米のガイドライン推奨用量の違いに着目し、低用量における有用性を検証しているところである。</p>	<p>海外の事例として代替調剤について報告し、後発医薬品の経済効果や問題点を指摘してきた本研究期間終了時に、医療政策が大幅に変更され後発医薬品への代替調剤が可能となった。今後は、医療における薬剤経済分析方法や後発医薬品の評価方法の確立に、第三者による薬剤経済分析や教育システムの開発が必要と思えた本研究の成果が参照されたいところである。</p>	<p>内田らの演題「薬物Xの先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較(第26回日本臨床薬理学会、2005)は多くの医療系マスコミで取り上げられた。また、津谷らによるフォーミュラリーアンケートは朝日新聞社の取材を受けた(未発行)。さらに、第12回日本薬剤疫学会総会にてWHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodologyより専門家を招聘し、WHOの提唱するATC/DDDについてワークショップを開催する予定である。</p>	<p>8</p>	<p>7</p>	<p>51</p>	<p>0</p>	<p>26</p>	<p>7</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>輸血用血液製剤の安全性向上に関する研究</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>水落 利明</p>	<p>GenotypeあるいはSubtypeの異なるHBV、HCV、HIV由来のHBs抗原、HCVコア抗原、Gag抗原をそれぞれin vitroで効率良く生成させることが可能になった。これらの抗原を用いて、体外診断用医薬品の精度/性能を管理することが可能となり、一例として本年度の研究ではHBs抗原検出キットの性能検査に供することができた。さらに、将来はこれらの抗原を用いて、様々な遺伝子多型に対応する標準品が整備できることが期待される。</p>	<p>現在報告されている全てのHBV genotype由来のHBs抗原が、国内で承認され販売されているHBs抗原検出キットにより、遺漏なく検出できることが示された。この結果は、近年、特に都市部で問題となっている我が国では稀なgenotype AのHBV感染者増加の把握についても、さらには国外から侵入が予想される様々なgenotypeのHBV感染においても、現状のキットで対応可能であることを示しており、臨床的観点から有用な情報である。</p>	<p>該当なし。</p>	<p>該当なし。</p>	<p>該当なし。</p>	<p>2</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の前向きコホート疫学</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>化学物質リスク研究</p>	<p>佐藤 洋</p>	<p>ダイオキシン類、PCBs、メチル水銀など環境由来化学物質による周産期曝露の健康影響を明らかにするため、出生児の発達を追跡するコホート調査を進めた。メチル水銀曝露による負の影響が新生児期に示唆されたが、PCBsによる胎児期曝露の影響は生後18ヵ月までの追跡では観察されなかった。一方、母親の魚摂取は新生児期の児の状態向上に寄与することが示唆された。本研究は子どもの発達を追跡するコホート調査であり、引き続き児の発達を追跡するとともに、化学物質の分析を継続する。</p>	<p>内分泌かく乱化学物質の曝露による子どもへの健康影響が危惧されている。今までの調査結果では、子どもの生後18ヵ月までの発達と、臍帯血PCBs濃度との間に統計学的な関連性は見いだされていない。ただし、母親のメチル水銀摂取と魚摂取は、生後3日目に実施した新生児行動評価(NBAS)において、それぞれ負及び正の関連性が観察されている。児の成長を追跡しさらに検証することが求められる。</p>	<p>該当せず。</p>	<p>該当せず。</p>	<p>平成17年度厚生労働科学研究(化学物質リスク研究推進事業)シンポジウム「乳児の発育と化学物質」(平成17年11月富山、平成18年2月東京)にて成果を発表。</p>	<p>5</p>	<p>26</p>	<p>13</p>	<p>3</p>	<p>42</p>	<p>16</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>2</p>

<p>POPsのリスク評価にむけてのヒト曝露長期モニタリングのための試料バンクの創設に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>化学物質リスク研究</p>	<p>小泉 昭夫</p>	<p>PCBsは若年者層の減少に比して、高齢者では濃度上昇が観察された。PBDEsの現在の日本授乳年齢女性レベルは、ヨーロッパ諸国と同等であり、decaBDEに曝露されていること、母乳中と血清中では異性体の種類が違ふことを明らかにした。メチル水銀濃度高地域で、食事摂取の介入で濃減できることを実証した。PFOAは近畿地方で高レベルの汚染が生じており、PFOS/PFOAの血清中濃度も近畿在住者で高いことが判明した。PFOS、PFOAの毒性メカニズムとしてイオンチャンネルに影響をもたらす可能性を見出した。</p>	<p>特になし</p>	<p>特になし</p>	<p>新規難分解性汚染物質として世界中で注目を集めているPFOS/PFOAのヒト血清中濃度及び環境中濃度の25年にわたる経年変化のデータは、世界で我々だけが報告しておらず、我々のデータが世界をリードしている。毒性メカニズムの研究とあわせて3年間を通じ論文発表とUSAのSOTのannual meetingで発表することにより、USAのEPAと常時意見交換を求められるようになってきている。更にCanada EPAからは、PFOS/PFOAの規制に関する意見を求められ、我々の研究試料を提供し意見交換した。</p>	<p>ヒト生体試料バンクの創設に関する報道は、京都新聞、中日新聞に報道された。また、PBDEs、PFOS、PFOAの研究成果に関しては、中日新聞、朝日新聞に報道された。倫理基盤確立における市民参加のワークショップを開催したが、京都新聞に報道された。</p>	<p>3</p>	<p>41</p>	<p>5</p>	<p>2</p>	<p>52</p>	<p>30</p>	<p>0</p>	<p>1</p>	<p>1</p>
<p>化学物質リスク評価におけるヒトデータの活用に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>化学物質リスク研究</p>	<p>杉本 侃</p>	<p>ヒトデータを利用した化学物質のリスク評価手法を明らかにするために、データの国際比較が可能な「ヒト急性中毒症例データベース」のほか、症例を評価する基礎データとして「血中濃度データベース」および「JPIC内部用急性中毒症例データベース」を登録した。さらに、Webを介した症例登録システムである「ヒト急性中毒症例データベース」[Web版]を構築した。また、中毒原因化学物質の血中濃度分析について精度管理を行い、実施した。本研究の結果、化学物質リスク評価に必要な質の高いヒトデータとその評価基盤が整備された。</p>	<p>「ヒト急性中毒症例収集・報告統一システム」を構築した。化学物質によるヒト急性中毒症例を、患者の同意と倫理審査委員会の承認を得て、精度管理された血中濃度分析値と中毒臨床医の評価を前方視的に収集する全国的なシステムは世界初である。本邦独自の簡便な重症度評価方法「Japan Simplified Poisoning Severity Score(JSPSS)」を確立し、化学物質別に経過時間と精度管理された血中濃度値のノモグラムを作成することが評価手法として有用であることを明らかにした点に意義がある。</p>	<p>化学物質のヒト急性中毒症例を全国的に収集するための「ヒト急性中毒症例データベース登録ガイドライン」資料一式を作成した(Web、スタンドアローン型データベース、登録用紙共通)。</p>	<p>化学物質の安全性の国際体制の中心となる「化学物質の安全性に関する政府間フォーラム(IFCS)」のもと、化学物質によるヒト健康リスク評価、中毒防止等への貢献活動を実施している「国際化学物質安全性計画(IPCS)」の要請により、IPCSが主催する2回のヒトデータ収集と利用に関するワークショップへ本研究室の分担研究者が参加し、研究成果を発表した。本邦独自でありながらも、かつ、IPCSが運用しているデータベースと比較可能なヒト中毒症例収集データベースを構築した点などで国際貢献が評価された。</p>	<p>ヒト急性中毒症例収集ホームページ(http://www.j-poison-ic.or.jp/poisoncase.nsf)を公開した。第7回事故サバーランスプロジェクト講演会(東京、2006年1月)、および薬物・毒物の先端的研究の基盤構築とトキシコインフォマティクスに基づく治療の応用記念講演会・報告会(東京、2006年2月)で報告した。</p>	<p>2</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>14</p>	<p>6</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>4</p>
<p>抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>化学物質リスク研究</p>	<p>鹿庭 正昭</p>	<p>抗菌剤の毒性評価とともに、抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出に伴う曝露評価について、汎用される抗菌剤のタイプ、製品の材質、用途に沿って抗菌加工製品を用いた溶出試験法をさらに改良し、評価法としての精度を向上させることができた。</p>	<p>抗菌剤の毒性評価とともに、抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出に伴う曝露評価について、汎用される抗菌剤のタイプ、製品の材質、用途に沿って抗菌加工製品を用いた溶出試験法をさらに改良し、評価法としての精度を向上させることにより、抗菌剤の溶出に伴うアレルギー性接触皮膚炎等の健康被害の発生防止に資することができた。</p>	<p>抗菌剤の毒性評価とともに、抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出に伴う曝露評価について、汎用される抗菌剤のタイプ、製品の材質、用途に沿って抗菌加工製品を用いた溶出試験法をさらに改良し、評価法としての精度を向上させることにより、「抗菌加工製品に関する曝露評価ガイドライン」の作成に向けた取り組みを効率的に進めていくことに資することができた。</p>	<p>抗菌剤の毒性評価とともに、抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出に伴う曝露評価について、汎用される抗菌剤のタイプ、製品の材質、用途に沿って抗菌加工製品を用いた溶出試験法をさらに改良し、評価法としての精度を向上させることにより、「抗菌加工製品に関する安全確保マニュアル作成の手引き」の作成に向けた取り組みを効率的に進めていくことに資することができた。</p>	<p>平成17年度厚生労働省科学研究(化学物質リスク研究推進事業)シンポジウム「幼児の発育と化学物質」(平成17年11月25日、富山市;平成18年2月24日、東京都)において、一般講演として「抗菌加工製品の安全性」と題して口演を行った。</p>	<p>13</p>	<p>5</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>24</p>	<p>6</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>2</p>

<p>プライマリーヒト細胞を用いた化学物質曝露・遺伝子発現に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>化学物質リスク研究</p>	<p>藤村 昭夫</p>	<p>日本人ヒト初代培養細胞を用い、化学物質曝露遺伝子発現プロファイルを網羅的に明らかにし、化学物質の安全性を予測する新しい毒性評価法の確立に寄与できる遺伝子発現情報データベースを構築した。約39,000個の転写産物の発現情報を用い、18種類の化学物質曝露後の発現データについてデータベース化した。日本人ヒト初代培養細胞を用いた網羅的遺伝子発現データベースとして国内唯一のものである。</p>	<p>日本人ヒト初代培養細胞は様々な規制のため、商業的に入手することは困難である。一方で、医薬品曝露に対する生体反応には人種差があることが様々なレベルで知られており、海外調整済みの初代培養細胞で得た発現情報は日本人とは異なる可能性が否定できない。本研究では、手術時にやむを得ず切除される非病変部の組織を処理し、日本人由来の初代培養細胞を得た上で、化学物質曝露・遺伝子発現研究に応用した。</p>	<p>データベース構築が目的であるため、データの信頼性の確保・ノーマライゼーションの手順の標準化が重要である。本研究を通して様々なノーマライゼーションの応用範囲についてディスカッションを行った。遺伝子発現研究において、データの信頼性にはRNAの状態が大きな因子であることが明らかとなった。RNAの状態を評価し、また発現情報へ反映されているか否かについての基礎的な検討を行った。</p>	<p>化学物質曝露後のヒト初代培養細胞の網羅的遺伝子発現研究であり、日本人由来のこのようなデータベースは他に類を見ない。今後もデータベースを充実させることが望まれる。</p>	<p>なし</p>	<p>1</p>	<p>44</p>	<p>7</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>6</p>	<p>5</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>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</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>化学物質リスク研究</p>	<p>菅野 純</p>	<p>網羅的な遺伝子発現変動解析手法を毒性学に適用し、より迅速、正確且つ安価な化学物質安全性評価システムを構築するために、独自開発した遺伝子発現値絶対標準化法(Perclome法)を用いた高精度のデータ生成体制の下、医薬品、工業製品、核内受容体作用物質、食品由来物質、発がん物質、農薬、シックハウス症候群関連物質等を含む毒性学的意義に基づき厳選された82物質のマウス肝データベースを取得した。既知の毒性物質に未報告の遺伝子群の変動を見出す等の分子毒性学的意義を有する新規成果を多数得た。</p>	<p>本研究で構築した化学物質により生じる肝における網羅的遺伝子発現変化の情報は、化学物質安全性評価に役立つと同時に、医薬品の副作用メカニズム解明につながる臨床的にも有用な情報を含む基盤データベースとしての活用が見込まれるものである。</p>	<p>現時点ではガイドライン開発には至っていないが、本研究の成果である、遺伝子発現データを絶対標準化する手法(Perclome法)の開発及び、厳密な管理下での精緻な動物実験の実験プロトコル確立は、将来的なガイドライン開発に役立つものである。</p>	<p>特になし</p>	<p>特になし</p>	<p>3</p>	<p>86</p>	<p>12</p>	<p>4</p>	<p>18</p>	<p>7</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>化学物質リスク研究</p>	<p>林 真</p>	<p>毒性評価のための(Q)SARモデルを使用した決定樹の作成を行い、AMES試験ではほぼ使用に耐えうる状況になったが、発色体試験と反復投与試験については、さらに個々のモデルの信頼性向上に努めると共に、反復投与試験では作用機序のメカニズムを(Q)SARに反映することの重要性が示された。また、ヒトCYP1A2の代謝データを収集し、酵素3Dモデルに依存することなく、代謝データから条件を導くことで予測可能な手法構築に成功した。</p>	<p>本研究は一般化学物質の安全性評価作業の効率化を目的としている。最終的には国民の化学物質による危険性を迅速に軽減することが可能となる。</p>	<p>今後、OECDを中心とした国際的な動きの中で、(Q)SARモデルを使用した化学物質の安全性評価におけるガイドラインの作製が行われる可能性がある。その際はこの研究成果を提案する。</p>	<p>薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会において、AMES試験用の予測決定樹を用いて新規化学物質の予測結果を参考資料として提出している。また、OECDの(構造)活性相関ワーキンググループに参画している。</p>	<p>平成17年5月に開催された「第1回カテゴリーシンポジウム」において本研究班の成果を公表した。</p>	<p>0</p>	<p>2</p>	<p>0</p>	<p>1</p>	<p>9</p>	<p>2</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>1</p>

ナノマテリアルの安全性確認における健康影響評価手法の確立に関する研究	平成17(2005)	平成17(2005)	化学物質リスク研究	広瀬 明彦	フラーレン・酸化チタンについては、生体試料中での測定法に目処が立ち、フラーレンではin vitro系での補助剤の適用、in vivo系の体内動態解析、酸化チタンでは吸収性の検討を行う体制が整った。日本学術会議と英国国立協会共催の「ナノテクノロジーの健康、環境、社会的影響に関するワークショップ」に参加し、当研究班の紹介を行った。	該当なし	該当なし	2005年12月に行われたOECDの「産業用ナノマテリアルの安全性に関するワークショップ」に参加し、健康影響関係の討論を行うと共に、本ワークショップからは、OECDの化学品合同会議に対して作業部会の設立を求める提言がまとめられた。	化学工業日報(2005年8月23日)の「ナノ材料の健康影響評価」に関する記事の中で、当研究班の内容が紹介され、週間ナノテック(2005年5月9日)の「ナノテックのリスクを考える」の特集の中で、当研究班の概要が紹介された。米国のWoodrow Wilson国際センターで行われているナノテクノロジー調査プロジェクトにおける関連研究の公開データベースに登録された。	1	10	0	0	5	10	0	0	0
分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入	平成15(2003)	平成17(2005)	健康科学総合研究	今井 潤	RGS2・ウェルナー症候群WRN・肝細胞増殖因子HGF・Urotensin2・GPLD1・味覚細胞うまみ受容体TAS1R2・転写因子FOXC2・アディポネクチン・Uncoupling Protein2・サイアザイド感受性NaCl共輸送体・Urocortin3・βアドレナリン受容体・Interleukin-10の各遺伝子多型が高血圧または糖尿病と関連していることを明らかにした。また詳細な家族歴・血圧情報に基づき、高血圧の同胞相対危険度(λs)を算出した。	24時間血圧・家庭血圧を用い、危険因子表現型としての新規血圧パラメータを同定した。高血圧・糖尿病発症と共通に関連する環境要因として、高齢・肥満を同定した。75g経口糖負荷試験2時間後の血糖インスリン値が糖尿病リスクに関連していることを明らかにした。大迫女性住民におけるメタボリック症候群の頻度は1%であるがインスリン抵抗性は20%に存在することを見出した。	24時間血圧・家庭血圧に関する成果の一部は、2004年日本高血圧学会ガイドラインに引用された。	イムノクロマトグラフィー試験紙を用いて簡便に遺伝子型を判定し得る遺伝子診断法CASSOH法、およびCASSOH法のマルチプレックス化により複数の遺伝子型判定を可能としたCASSOH-ELISA法を開発した。また、唾液からの簡易DNA調製を行う新技術を開発した。今後の健診・臨床への応用が期待される。	大迫町における家庭血圧測定の実験は、NHK「ご近所の威力」にて紹介された。また主任研究者・分担研究者は日本高血圧学会・糖尿病学会・日本心臓財団・日本薬学会などにおける市民公開講座等の講師として、家庭血圧・高血圧・糖尿病に関する正しい知識の普及活動を行った。	0	56	3	5	51	33	0	0	8
遺伝子解析に基づく循環器病・糖尿病の予防医療診療の試み	平成15(2003)	平成17(2005)	健康科学総合研究	三木 哲郎	(1)GNB3遺伝子、DBH遺伝子多型が血糖などの環境因子との交互作用をもって高血圧等循環器疾患のリスクとなる、(2)OATP-C遺伝子がスタチンの脂質低下作用に影響する、(3)CETP遺伝子多型による高HDL血症は動脈硬化性疾患マーカーと関連しない、(4)一部の薬物による副作用と関連するNAT2遺伝子の変異型が日本人において性別や年齢階層を問わず11%程度認められることを見いだした。テーラーメイドの予防医療診療の実現に向けて基盤となる成果といえる。	(1)GNB3遺伝子、DBH遺伝子多型が高血圧等循環器疾患のリスク診断に利用出来る、(2)OATP-C遺伝子多型がスタチン投与量の判断材料に利用できる、(3)CETP遺伝子多型が高HDL血症の成因解明ならびに介入治療の判断材料に利用できる可能性が示された。日本人の約1割においてヒドラジン系薬剤等の慎重投与が必要であることが示された。	ヒドラジン系薬剤等の利用にあたってNAT2遺伝子多型による個別化を行う遺伝学的必要性、ならびに高HDL血症の診断にCETP遺伝子多型が有用であることを明確化したことで、将来的にガイドライン等の開発に寄与する成果といえる。	遺伝的背景に基づいた個別化医療・予防により、薬剤による副作用の防止、適切な薬剤の選択による薬理効果の向上、効果的な予防介入対象のスクリーニング等が可能となり、医療費の軽減ならびに国民の健康維持増進に大きく貢献するものと期待される。	本研究の成果は、一般地域住民を対象とした講演等において活用され、医学研究あるいは個別化医療に対する国民の理解を深める上で、大きく貢献している。	1	18	0	0	34	18	0	0	0

生活習慣病予防対策に関する新規遺伝子の探索と機能解析	平成15(2003)	平成17(2005)	健康科学総合研究	新波 真理子	動脈硬化性疾患の重要な危険因子であるリポ蛋白代謝異常として、高LDL血症、高中性脂肪血症、低HDL血症について、その病因、病態に関連する新規遺伝子の探索と機能解析を行った。高LDL血症の病態に関する新しい分子としてARHの機能解析を行い、ARHのコレステロール代謝制御における役割を明らかにした。高中性脂肪血症の新しいモデル動物の樹立と病態解析を行い、中性脂肪代謝に関わる新しい蛋白の同定を行った。低HDL血症の病態に関わる分子としてABCA1の機能解析を行い、HDL産生制御機構を明らかにした。	本研究において、高LDL血症、高中性脂肪血症、低HDL血症に関わる新しい分子の発見とその機能解析に成功した。ARHのコレステロール代謝における役割を明らかにすることができ、高コレステロール血症の新しい治療法を示唆することができた。メタボリックシンドロームの新しいモデル動物をライン化してその病態に関わる新しい分子を同定した。さらに、ABCA1を介したHDL産生制御機構も明らかになった。本研究により、動脈硬化性疾患の新しい予防法および治療法の開発に直結する成果が得られた。	該当しない	ARHはコレステロール代謝において重要な役割を果たしており、血清コレステロール値にも影響を及ぼすことから、この発見をもとに高コレステロール血症の新しい薬剤の開発が期待できる。メタボリックシンドロームのモデル動物のライン化とその病態に関わる新しい分子の同定により、高中性脂肪血症の新しい治療法の開発が期待される。また、ABCA1を介したHDLの産生制御機構が明らかになり、低HDL血症に対する治療という、全く新しい治療法の開発が期待できる。	ARHのコレステロール代謝に関わる役割については、日本動脈硬化化学会のシンポジウムに2年連続で発表する機会を与えられ、国際動脈硬化学会にも口頭発表を行う機会を与えられるなど、日本国内だけでなく国際的に注目を浴びている。この知見を基礎にして、製薬会社との共同研究のもとで、新しい薬剤の開発を手がけている。	4	53	3	1	51	7	8	0	0	
アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する疫学調査：久山町研究	平成15(2003)	平成17(2005)	健康科学総合研究	清原 裕	従来の生活習慣病の遺伝子研究では、断面研究が多数を占め交絡因子の適切な評価がなされていなかった。本研究では、遺伝的要因を従来の危険因子の一つと考え、生活習慣・環境要因に加味し前向きに検討したことにより、心血管病発症に対するACEの遺伝子多型の正確なリスクを算出した。これに加え、保存されたパラフィン包埋組織ブロックから遺伝子型を決定する技術により、過去の蓄積データの解析を行うことが可能となった。これらの研究方法は、今後のわが国の遺伝子研究に生かすことが期待される。	心血管病発症を前向きに検討し、男女の虚血性心疾患と男性の脳卒中の発症はACE遺伝子多型と関連を認めなかった。一方女性の脳卒中発症では、ACE遺伝子のIDとII型はDD型に比べて多量量解析で他の危険因子(生活習慣・環境要因)を調整しても独立した有意な危険因子であった。DD型に比べてACEの血中濃度の低いIDおよびII型と動脈硬化性疾患の関連についての機序は不明であり、今後の検討課題として残される。	特記事項なし	特記事項なし	特記事項なし	1	37	57	0	87	4	0	0	0	15
地域脳卒中発症登録を利用した脳卒中医療の質の評価に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	健康科学総合研究	鈴木 一夫	脳卒中発症者の平均余命を計算する方法を脳卒中発症登録・追跡のデータを利用して考案した。この結果に基づいて、脳卒中有病者数の推計が可能となり、追跡調査での日常生活動作別割合から、脳卒中発症者のなかでの要介護者数を明らかにした。	脳卒中は往々にして急性期の治療や療養に焦点があてられるが、この研究では長期にわたる脳卒中実態を定量的に明らかにできた。このことは、脳卒中の臨床治療が関与する部分を脳卒中全体から総合的にみることが可能となり臨床治療と介護のバランスを数値で示すことにつながる。	なし	研究結果は自治体の脳卒中予防事業に直接役立つものであり、全国都道府県の脳卒中情報システム担当者に研究結果を明示したインターネットのホームページアドレスを通知した。この内容は全国の市町村単位での2030年までの脳卒中有病者数、要介護者数の推計値を数値とグラフで表示したものである。	なし	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
国民健康・栄養調査における各種指標の設定及び精度の向上に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	健康科学総合研究	吉池 信男	地域を基礎とした疫学的研究において、生活習慣及び生活習慣病関連のリスクファクターを把握・評価するための手法の確立および精度向上に役立った。	腹囲及び血圧測定手技、血液検査の精度管理、ヘモグロビンA1cのカットポイントの検討は、メタボリックシンドロームの実態を評価するための基礎となっている。	国民健康・栄養調査の企画や解析方法の検討を行う際の技術的な課題を検討する上で必要な情報や実証データ(運動習慣や身体活動量、飲酒・喫煙、ストレス・休養等の生活習慣を質問紙調査等により適切に把握するための指標、循環器疾患・糖尿病等の疾病状況を把握するために必要な血圧や血液指標等)に関する精度管理方法、対象者の標本抽出方法やデータの解析方法等)を得た。	血圧測定・腹囲測定に関する測定手技のトレーニング教材については、平成16年11月から全国で実際に調査を行う保健所において活用され、国民健康・栄養調査のみならず、都道府県独自の健康・栄養調査においても調査技術基盤の向上に役立った。	保健所で実際に調査を行う栄養士等を対象として、公開セミナーを開催した(独立行政法人国立健康・栄養研究所との共催)。	0	3	5	4	7	1	0	3	1	

<p>食生活等、生活習慣に起因する貧血の実態とその改善に向けてのポピュレーション戦略の検討</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>健康科学総合研究</p>	<p>高橋 幸喜</p>	<p>検査結果および食生活などの生活習慣に関するデータを解析し、医療機関を受診する程の明確な自覚症状はない「潜在的な貧血」女性が20代2.2%、30代7.0%、40代12.3%、50代4.5%と、月経のある世代で加齢とともに増加し、40代でピークになることを解明した。ダイエット等の影響というより、妊娠、出産を経験する世代の女性について留意すべき鉄欠乏が主因である「潜在的な貧血」の危険性に改めて注目し、国際的にも対策を検討すべきことを明らかにした。</p>	<p>本研究課題で確認された「潜在的な貧血」女性は、医療機関を受診する機会が少なく、明らかでない異常を自覚するまで対処が遅れる。「潜在的な貧血」の問題にとどまらず、生活習慣病一般についても、自覚症状が軽度で日常臨床の場に訪れない軽度の健康上の異常者に的確に対処する研究の推進、システムの確立が、予防医学の観点から、さらには適正、効率的な医療の推進のためにも重要と考えられる。</p>	<p>鉄欠乏性貧血対策として、欧米では食料に鉄分を混和している例もあること、「食」を捉えながら今日のわが国の若年世代のライフスタイルから、食品への鉄添加の是非が論議されている。本研究により、ダイエット等の影響というより、妊娠、出産を経験する世代の女性に加齢とともに進行する鉄欠乏性の「潜在的な貧血」が多いことが判明した。以上を踏まえ、実態解明を含む「潜在的な貧血」対策ガイドラインを検討すべきと考えられる。</p>	<p>医療機関を受診する機会が少ない「潜在的な貧血」者は、疾患統計にも反映されないが、検査データを活用し、月経のある世代の成人女性で加齢とともに多くなる現状を明らかにした。「潜在的な貧血」は、国民の健康増進、少子化対策として今日なお重要であり、受診前の潜在的な健康上の異常に的確に対処するために、検査データの疫学的な活用をさらに推進するとともに、広範囲の調査を実施し、現状を踏まえた対策を検討すべきである。</p>	<p>0 0 0 0 0 0 0 0 0 0</p>	
<p>口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす喫煙の悪影響とその対策に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>健康科学総合研究</p>	<p>零石 聡</p>	<p>喫煙暴露が口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす悪影響について、疫学調査、大規模疫学データの解析および基礎研究し、また、喫煙と口腔疾患との健康情報調査や経済分析を行い、喫煙暴露による口腔疾患への影響を多面的に解析したところ、受動喫煙を含む喫煙は生体に種々の影響を及ぼし、歯周疾患をはじめとして、口腔粘膜疾患、歯肉メラニン色素沈着、歯の喪失などの口腔疾患のリスクとなることが明らかにされた。これらの結果はJ. Clin. PeriodontolやPediatricsなど国際専門誌に掲載された。</p>	<p>能動喫煙が歯周疾患のリスクになるのみならず受動喫煙も同疾患のリスクになることを示した。さらに、親の喫煙が子供の歯肉メラニン色素沈着や未熟歯肉歯肉にも影響を及ぼすことを明らかにした。口腔粘膜疾患もまた喫煙と関連性がみられ、生体喫煙量との間に量一反応関係が示された。喫煙が歯周疾患のリスクとなるメカニズムとして、炎症性サイトカインなど生体応答や歯周病細菌の面から説明できるデータが得られた。これらの知見は歯科医師や歯科衛生士が臨床面で禁煙指導を推進する拠り所を与えるものである。</p>	<p>日本口腔衛生学会ほか9学会合同による禁煙ガイドライン(Circulation, J. 69, 2005)の作成にあたって、分担研究者の塩岡隆教授が、本研究結果等をもとに、第2章各論 第5節歯科・口腔外科疾患および第3章緊急の問題点 別冊ガムタバコの問題について執筆した。</p>	<p>2005年7月21日に、第19期日本学術会議政策提言として、本研究結果をもとに、研究分担者の瀬戸統一教授が「ガムタバコの蔓延防止に向けて」一禁煙から脱たばこへを提言した。</p>	<p>平成16年5月26日?6月4日にWHO神戸センターで行われた世界禁煙デーのイベントに本研究結果を含むポスターを展示した。また、本研究の結果をもとに、平成16年度健康科学総合研究成果普及啓発事業におけるパンフレットを作成した。その他、本研究の結果である歯周疾患への受動喫煙の影響については、NHKニュース「おはよう日本」(2005年11月1日)で紹介されたほか、他の研究内容についても朝日新聞や読売新聞等の記事として紹介された。</p>	<p>4 14 23 0 20 4 0 2 2</p>
<p>特定給食施設における栄養管理の実施状況とその基準に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>健康科学総合研究</p>	<p>石田 裕美</p>	<p>特定給食施設である事業所給食施設の栄養管理の実施水準が、利用者の栄養や食に関する知識・態度に影響することが確認された。朝食1食でも継続的に利用する施設の給食の栄養管理の実施水準は利用者に影響していることより、健康づくり対策に給食を活用すること、利用者の食環境として整備することの重要性が示された。さらに、自治体が施設に提出を求める「栄養管理報告書」は、健康増進法施行規則の栄養管理の基準に照らしてアセスメントできる書式にすることで、自治体、施設共通のアセスメントツールとして重要であることが示された。</p>	<p>給食施設における継続的な食事の選択内容は利用者のBMIと関連が認められ、BMIが高い者の方が有意に脂質エネルギー比率の高い食事を選択していることが明らかとなった。</p>	<p>自治体の特定給食施設支援・指導に関して、アセスメント・計画・実施・評価の一連のシステム化のモデルを構築し、その有効性を検証した。そのために、「自治体における特定給食施設支援・指導システム構築ガイドブック」、「特定給食施設等における業務改善・高度化のための事例集」、アセスメントツールとして「栄養管理報告書」を作成し、これらを用いた自治体の施設支援・指導の有効性、実現可能性が確認された。</p>	<p>自治体における特定給食施設支援・指導は、特定給食施設が主体的に栄養管理の水準の向上に取り組めるような方向転換が必要であること、またこの方向転換は効果的な支援・指導につながることを明らかとなった。そのために自治体が施設に提出を求める「栄養管理報告書」の内容が重要である。施設側が栄養管理報告書を作成することで栄養管理の実施水準が確認できる書式は、自らの課題発見につながり、施設自らが改善計画をたてられるような自己管理能力をつける支援が効果的であることが明らかとなった。</p>	<p>事業所給食施設において、利用者の購買内容(料理名、エネルギー及び栄養成分)のデータを利用者本人の手を煩わせることなく継続的に収集するためのシステム(非接触ICカード「Felica」を用いた電子マネー「Edy」による個人識別・決済技術の応用)の健康管理への応用が可能であることが本研究により確認され、電子マネーサービスにより健康管理サービスが提供できる可能性が示唆された。電子マネーは急速に普及しており、今後健康管理領域での応用が期待できる。</p>	<p>0 0 3 0 14 0 0 0 0</p>
<p>温泉利用と生活・運動指導を組み合わせた総合的健康教育に関する実証的研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>健康科学総合研究</p>	<p>上岡 洋晴</p>	<p>健康増進と温泉と生活・運動指導を組み合わせて実施する場合、頻度の少ない介入(週1回程度)では長期間実施しないと効果の持続が困難であることを無作為比較試験により明らかにした。</p>	<p>温泉による運動態の疼痛軽減効果があることを、無作為比較試験のシステムティックレビューから明らかにすることができた。</p>	<p>現段階ではなし。</p>	<p>全国温泉振興議員連盟第2回総会(平成14年10月、参議院会館)において、本研究の一部の進捗状況と期待される成果を報告した。</p>	<p>「社団法人民間活力開発機構の定期刊行物「みんかつ」に2回、当研究成果や方法論が取り上げられた。信濃毎日新聞において本研究の一部の成果が紹介された。</p>	<p>4 2 1 0 4 2 0 1 0</p>

<p>鹿児島農村地域における長寿の要因および健康寿命に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>健康科学総合研究</p>	<p>吉田 浩己</p>	<p>本研究は、世界一の長寿圏である鹿児島県あまみ地域を対象に、アンケート調査に加え、長寿の医学的因子解明の目的に、90歳以上54名を含む135名の住民から血液を採取し、2万個の遺伝子発現変化、及び酸化のDNA損傷を調べている。この結果、特にミトコンドリア遺伝子の発現変化を明らかとし、また、酸化のDNA損傷が年齢とともに増加し、その抑制因子として食酢を高頻度に摂取する食生活習慣との関連を明らかにしている。このような研究は、ヒト長寿研究にとって世界でも類の無い画期的な研究である。</p>	<p>我が国の少子高齢化の進行に伴って、高齢者の疾病の予防、及び、適切な健康指導は欠かせないものとなっている。本研究の成果は、長寿の遺伝子変化及び酸化のDNA損傷を調べているため、長寿のバイオマーカーをも確立する可能性の高い研究となっている。その成果は、国際的に注目されることが予想される。</p>	<p>本研究は2万個の遺伝子発現を調べた関係上、この研究解析に3年を費やし、その複雑系からガイドライン等の作成にはいたらなかった。しかし、加齢に伴い、ミトコンドリア遺伝子の発現に特徴ある変化を認め、またDNAの酸化損傷の増加も認めため、ヒト長寿研究ではミトコンドリア研究並びに活性酸素研究の重要性を認識した。今後、この事をまとめ、ヒト長寿研究ガイドラインをまとめる予定である。</p>	<p>少子高齢化を迎え、また、国民の健康に対する意識の向上も見られ、健康で長生きすることは行政的観点からも重要な課題である。長寿研究は、平均寿命世界一の我が国における重要な研究テーマの一つであると認識する。鹿児島県では、平成14年度からあまみ長寿・子宝プロジェクトを推進させ、本研究の長寿の医学的解明研究と合わせ、あまみ地域の特徴づけを行い、長寿産業の推進、観光事業の推進等を行ってきた。</p>	<p>本研究施行中、毎年1回、住民を対象に公開シンポジウムとして、あまみ長寿の医学的成因の成果を発表してきた。1)与論町、H16/2/11 2)与論町、H17/2/5 3)瀬戸内町、H18/2/11 新聞に記事が掲載された。1)南海日日新聞 H16/1/31,2/12,H17/2/7,H18/1/21,2/14 2)大島新聞 H16/2/3,2/12,H17/2/7,H18/1/20,2/13 3)南日本新聞 H16/2/12,H17/2/6 特許出願を2件行った。</p>	<p>1</p>	<p>85</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>32</p>	<p>26</p>	<p>2</p>	<p>0</p>	<p>3</p>
<p>農村における生活習慣と生活習慣病有病率の地域差に関する疫学研究</p>	<p>平成16(2004)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>健康科学総合研究</p>	<p>歌 博</p>	<p>農業従事者は非農業従事者と比べて、男では高血圧症が多く、女では高コレステロール血症とヘモグロビンA1c 5.6%以上の割合が少ない傾向がみられた。本研究で対象とした秋田県平鹿町、秋田県横手市、岐阜県古川町、岐阜県高山市、愛媛県新居浜市、福岡県筑前町、福岡都市圏、および長崎県大島町の8ヶ所の平均総コレステロール値には大きな差はみられなかった。</p>	<p>不明</p>	<p>なし</p>	<p>なし</p>	<p>本研究で対象として福岡県夜須町および新居浜市の住民に対して研究結果の説明を行った。</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>5</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>3</p>
<p>健康関連指標を用いた健康寿命の都道府県較差の原因に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>健康科学総合研究</p>	<p>平尾 智広</p>	<p>健康関連指標の都道府県較差の出現に寄与する疾病を同定し、その都道府県別パフォーマンスの推定方法を提案した。また生涯疫学的観点から出生コホートの健康への影響について知見を得た。研究成果の一部は学術雑誌、集会等で発表を行っているが、残りの成果についても発表を予定している。わが国は世界最高レベルの健康水準のみならず、未曾有のスピードで高齢社会に突入した最初の国として全世界から注目を集めている。本研究ではわが国の地域較差とその原因について多くの知見を得ており、国際的、社会的意義は大きいと考えられる。</p>	<p>本研究は臨床的成果を一時的な目的としたものではないが、都道府県における健康水準の較差とその原因について知見を得ており、その結果は都道府県の地域医療に資することが期待される。また、臨床系学術集会での教育講演を通じて、専門家への普及・啓発を行った。</p>	<p>本研究ではガイドライン等の開発は行っていない。</p>	<p>本研究の成果をもとに、青森県、沖縄県において、行政関係者、研究者、マスコミ関係者向けに、それぞれの県における健康問題及び今後重点的展開が必要と考えられる施策分野について解説、提案を行った。今後各県における健康施策へ反映されることが期待される。またわが国における健康寿命の算出方法について、行政担当者に対して解説及び提案を行った。</p>	<p>NHK番組クローズアップ現代「肥満との闘い 沖縄・長寿日本一をとりもどせ」への出演、NHKスペシャル「データマップ 63億人の地図第1回 寿命?2004年のいのちの旅?」への取材協力、また長寿科学振興財団による一般向けパンフレット等を通じて、一般国民への成果還元・普及・啓発を行った。</p>	<p>7</p>	<p>4</p>	<p>8</p>	<p>1</p>	<p>24</p>	<p>6</p>	<p>0</p>	<p>2</p>	<p>8</p>