

事業区分	経常研究(基盤)	研究期間	平成 25 年度～平成 27 年度	評価区分	事前評価
研究テーマ名 (副題)	質量分析と細胞毒性指標による健康被害原因化学物質検出法の確立				
	(健康被害を起こす化学物質を迅速且つ高精度に探索・検出する体制をあらかじめつくる事で、可能な限り想定される広範囲の健康被害を防止し、県民生活の安全安心につなげる研究)				
主管の機関・科(研究室)名		研究代表者名			
		環境保健研究センター 研究部 生活化学科 辻村和也			

< 県総合計画等での位置づけ >

長崎県総合計画	人が輝く長崎県 2.一人ひとりをきめ細かく支える (3)安全・安心な消費生活の実現 (4)食の安全・安心の確保	地域が輝く長崎県 9.安全・安心で快適な地域をつくる (2)安全・安心なまちづくり
科学技術振興ビジョン	第 3 章 長崎県の科学技術振興の基本的な考え方と推進方策 2-2 安全・安心な県民生活の基盤を支える施策 ・食の安全・安心への対応	
環境保健研究センター運営計画 (研究重点目標等)	[重点目標 4 : 安全・安心な生活の確保を目指す] 農産物、水産物等食品中の農薬、化学物質等の迅速分析法の確立に関する研究 健康被害原因物質(化学物質)の究明に関する研究	

1 研究の概要(100 文字)

有害性リスクの大きい自然毒及び違法薬物を中心とした健康被害化学物質について、既存物質の質量分析計による検出はもとより、部分構造の異なる類縁体へも対応可能な検出方法を確立する。	
研究項目	健康被害原因化学物質の一斉分析法の確立 健康被害原因化学物質 MS(MS/MS) スペクトルライブラリーの作製 細胞株を用いた毒性機序による検出法開発 未知化学物質の構造推定手法の検討

2 研究の必要性

<p>1) 社会的・経済的背景及びニーズ</p> <p>ストレス社会の中、人々は、健康維持管理や癒し等快適な生活のために、食品や様々な嗜好品(アロマ、お香等)を摂取する。しかしながら、その反面、これらの中には、健康被害を引き起こすものがあり、それらが化学物質であるケースも少なくない。自然毒、指定薬物、残留農薬、動物用医薬品、無承認無許可医薬品、違法ドラッグ、合法ハーブ等がそれにあたる。</p> <p>そこで、行政機関については、食品及び嗜好品に対する不安・不信任を払拭し、食の安全・安心を確保及び安全・安心な消費生活の実現するため、情報公開と危機管理への迅速な対応が求められている。このような状況の中で、化学物質による健康被害が発生した場合、その被害の拡大防止と原因究明を速やかに行うためには、これらの物質を迅速かつ一斉に探索・検出できる方法の開発や検索システムの構築が急務となっている。</p> <p>優先すべき健康被害原因化学物質としては、食品では「自然毒」が、嗜好品等では「指定薬物」が挙げられる。どちらも、一般的には入手が困難な物質である。「自然毒」の内「海洋性毒素」が長崎県では早急の対応が求められる。その理由として、平成 22 年度には、バイガイ中のテトラミン、平成 23 年度には、自前調理によるフグ毒被害が 2 例、さらに、平成 24 年度始めにはパリトキシン様毒素を持つアオブダイを食したことで起こった食中毒が背景といえる。また、薬事法に抵触する案件としては、長崎県は、平成 20 年及び 23 年度に化粧品と健康食品から医薬品成分が検出された。また、全国的に、近年、マスコミでも報じられている規制強化の方向にあるハーブやお香中「指定薬物(違法ドラッグ)」がそれにあたり、安全・安心な生活の確保を目指す上で対応すべき化学物質といえる。</p> <p>2) 国、他県、市町、民間での実施の状況または実施の可能性</p> <p>現在、テロドトキシンや貝毒を中心とした海洋性毒素は、マウスによるバイオアッセイが主であり、その評価は、マウスユニット(MU)という単位で規制値が設けられている。しかしながら、多くの自治体では、危機管理では迅速性が求められていることから、高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計(LC-MS/MS)を用いて、海洋性毒素、特に、テロドトキシンの検出を食品、患者血液及び尿を対象に検出している。また、研究事例とし</p>

ては、酵素-免疫測定法(ELISA)を用いている例もある。また、培養細胞を用いた例は、マウス培養神経細胞(Neuro-2a)を用い、麻痺性貝毒の検出を細胞の生死判定で行っている事例がある。しかし、まだ分析法が無い、または症状はあるが実態が不明な毒素もある。

「指定薬物」については、特に公定法は無く、各機関で機器分析法の開発やライブラリー作成に取り組んでいるが、統一的な取り組みはまだない。また、毒性情報の一つとして必要な、培養細胞を用いた毒性情報は殆ど無い。

この研究の実施可能性については、まずハード面として、当センターにおいて、一斉分析法開発に必要な高感度分析機器である高速液体クロマトグラフ-質量分析計(LC-MS/MS)、ガスクロマトグラフ-質量分析計(GC-MS)が整備されている。また、培養細胞株を用いる検出法開発においては、必要機器であるCO₂インキュベーター、クリーンベンチ及びリアルタイムPCR等これらを実施するための生化学的研究の実施体制が整備されている。また、試験研究用の標準品の多くは、入手・配布も公的機関に限られている。

ソフト面では、多成分一斉分析法確立は、200成分の残留農薬検査等で今まで様々な化学物質の分析に携わり、培ったノウハウがある。また、細胞毒性評価では、主体となる生活化学科の専門は、衛生化学であり、化学物質の知識もあり、食品及び医薬品安全性に関する知識も十分あることから、当該研究の実施は可能である。

3 効率性(研究項目と内容・方法)

研究項目	研究内容・方法	活動指標		H 25	H 26	H 27	単位
	健康被害原因化学物質の一斉分析法の確立	分析法確立	目標	1	1		手法
	健康被害原因化学物質 MS(MS/MS) スペクトルライブラリーの作製	MS(MS/MS) スペクトル取得	目標		1		ライブラリー
	細胞株を用いた毒性機序による検出法開発	毒性マーカー探索と条件設定	目標		1		手法
	未知化学物質の構造推定手法の検討	グループ化と共通フラグメント探索	目標			1	手法

1) 参加研究機関等の役割分担

・環境保健研究センター：研究項目 -

2) 予算

研究予算 (千円)	計 (千円)	人件費 (千円)	研究費 (千円)	財源			
				国庫	県債	その他	一財
全体予算	37,682	26,907	10,775				10,775
25年度	12,420	8,969	3,451				3,451
26年度	12,631	8,969	3,662				3,662
27年度	12,631	8,969	3,662				3,662

過去の年度は実績、当該年度は現計予算、次年度以降は案
人件費は職員人件費の見積額

(研究開発の途中で見直した事項)

4 有効性

研究項目	成果指標	目標	実績	H 25	H 26	H 27	得られる成果の補足説明等
	一斉分析法の確立	2手法		○	○		分析法バリデーションを確認し、方法の妥当性を確認する。
	スペクトルライブラリーの作製	1ライブラリー			○		検出可能な機器種類別に整理する。
	細胞株を用いた検出法開発	1手法			○		暴露濃度と毒性指標との相関を解析し、検出法確立する。

未知化学物質の構造推定手法の検討	1手法		○	同じ構造をもつ既知物質間の共通ノウハウを見つける。
------------------	-----	--	---	---------------------------

1) 従来技術・先行技術と比較した新規性、優位性
申請課題について、以下の表に内容（項目）ごとに、新規性及び優位性をまとめた。

内容(項目)	独創点 (新規点) 優位点	先行技術	本研究
健康被害原因化学物質の一斉分析法の確立	原因確定だけでなく、様々な毒素が一斉にスクリーニング検出可能なので、迅速な定性・定量にも使える。	健康被害が起こった場合のみ対応が多いため、単独の毒性分析法が多い。	標準品が手に入る毒素について可能な限り同条件で分析する手法を確立する。また、リテンションインデックス(RI)法を試みる。
MS(MS/MS)スペクトルライブラリーの作製	MS/MS スペクトル作製は、危機管理時、標準品がなくとも物質の探索が可能となり、危機管理への迅速な対応ができる。 類縁体情報が得られる。	標準入手先が限られ、機器で異なるため、スペクトルライブラリーは無い。特にMS/MS。	入手できた化学物質について、質量分析計を用い、MS スペクトル及びMS/MS スペクトルをとる。
細胞株を用いた毒性機序による検出法開発	細胞株を用いた動物試験代替法で行うことで、動物愛護面、操作性、設備規模等の有利な点がある。	マウスを用いたバイオアッセイで行っている。毒性は、試液投与後の死亡時間を指標(MU)にしている。煩雑で多検体処理難しい。	ほ乳類培養細胞を用いる。また、入手できた化学物質の細胞毒性データを取得する。
未知化学物質の構造推定手法の検討	検討すること自体新規性有	現状方法なし	MS/MS スペクトル、各種測定モードと統計的手法を組み合わせる。

2) 成果の普及

研究成果の社会・経済への還元シナリオ

健康危機管理を担当する地方衛生研究所において、被害の拡大防止を図るために、一刻も早く分析結果を関係機関に提供することは重要な課題である。本研究により開発された手法は、危機管理時、迅速な原因究明と有害性の把握に有効ツールとなり、地方衛生研究所や標準品の入手が難しい大学や県内外分析機関等にも、技術指導及び技術移転が可能であり、中長期的に連携することで標準法になりうる。また、十分なデータを蓄積したライブラリーが出来れば、蓄積したデータ自体にも大きな価値があるため、危機管理における県の財産となる。そうする事で、最終的に、センターの『技術力の向上・維持・平準化』と、正確なデータを出すまでの『時間とコスト削減』へと繋がる。

研究成果による社会・経済への波及効果の見込み

対象物質そのものが希少であり、取り組んでいる機関も極限られていることから、本研究は、九州を含む地方衛生研究所等に対しても、先駆的な役割を果たすことが可能である。また、学会発表や論文発表することで、対外的に認められる県の研究機関となりうる。更に、その他の有害物質データも蓄積していけば、このデータベースを保持するセンターは県内における健康被害原因化学物質情報の拠点となりうる。そうすることで、被害拡大を抑え、県民の有害性リスクを軽減し、県民の支持・信頼性が獲得でき、安心して安全な生活の実現が期待できる。このことは、センターの運営理念でもある。

(研究開発の途中で見直した事項)

種類	自己評価	研究評価委員会
事前	<p>(24年度) 評価結果 (総合評価段階:S)</p> <p>・必要性 S</p> <p>公設研究機関を含めた行政機関は、県民が安全で安心できる生活を送るために、健康被害は必ず防止しなくてはならない。また、起こった場合でもそれ以上の拡大を防止し、情報の公開をしなくてはならない。健康被害を起こす要因の中に化学物質がある。その中で特に最悪のケースで生死を伴い、有害性リスクが高い「違法薬物」などへの対応は、県においても対応すべき課題の一つといえる。その中で、環保研の果たす役割としては、これらを、迅速且つ正確な原因究明である。その点からも、本研究テーマは合致し、早急に対応すべき課題といえる。</p> <p>・効率性 A</p> <p>効率的に本研究を進めるためには、微量高感度分析及び有害性評価に関わる技術及び知識が必要である。核となる技術・知識については、200成分の一斉残留農薬検査を始め、様々な有害化学物質の微量定量だけでなく、原因究明の定性分析に携わり、土台がある。また、主体となる生活化学科の専門は、衛生化学であり、食品及び医薬品中化学物質の有害性に関する知識も十分ある。しかし、本研究では、更に発展した技術・知識が必要である。その解決の一つが、協力体制である。体制面では、県内においては、客員研究員となっている県立大学をはじめ県水産試験場、長崎大学、長崎国際大学、県外では、国立医薬品食品衛生研究所、地衛研、九州大学と必要に応じて協力連携が可能である。加えて、ライブラリー作製においては、アジレントテクノロジー株式会社等当センター配備機器メーカーの協力を得、効率的な作製を目指す。以上の様に、効率的に研究を進める。</p> <p>・有効性 S</p> <p>本研究が目指す検出法は、いかに早く、正確に原因究明するかにある。そのため、標準品の入手可否が、その結果に大きく影響する。本研究では、標準品入手可否どちらでも対応が出来る形で大きく2種類の方法を選んでいる。また、検出のために機器分析だけでなく、有害性確認のための細胞毒性の項目も踏まえており、非常に新規性優位性を有する。</p> <p>研究成果の社会・経済への還元シナリオでは、本研究により開発された手法は、危機管理時、迅速な原因究明と有害性の把握に有効ツールとなり、地方衛生研究所や標準品の入手が難しい大学や県内外分析機関等にも、技術指導及び技術移転が可能であり、中長期的に連携することもできる。また、十分なデータを</p>	<p>(24年度) 評価結果 (総合評価段階:B)</p> <p>・必要性 A</p> <p>健康被害の原因となる化学物質の検出法を確立することは、県民の健康を守る上で意味のある必要性の高い研究であり、環境保健研究センターの重要な任務と考える。ただし、毒性評価の観点から見た場合、行政処分等への影響を考えると全国共通の手法とする必要があり、国等との連携が必要と思われる。</p> <p>・効率性 B</p> <p>実施項目数や対象化合物が多く、また、標準品の入手が困難であるなど技術的課題がある状況では、計画内容をすべて実施できるか疑問である。環境保健研究センター単独では時間的に限界があると思われる。他施設との共同研究が不可欠となるものと思われる。</p> <p>・有効性 B</p> <p>細胞株を用いた毒性検出法を開発することは、動物愛護の観点からもインパクトが大きく、他の領域にも応用される可能性があり、有用なものになると考えられる。ただし、機器による測定精度などの差が大きいため、データベース化しても汎用性に問題が残り、県外での利用等は困難と思われる。</p> <p>・総合評価 B</p> <p>目的(必要性)は理解できるが、例えば、本県に特徴的なものや被害の大きいものに限って研究テーマをしぼるなど、目標の設定と手法等について再検討し、効率の良い研究計画で取り組まれない。</p>

	<p>蓄積したライブラリーが出来れば、蓄積したデータ自体にも大きな価値があるため、危機管理における県の財産となる。そうすることで、最終的に、環保セの『技術力の向上・維持・平準化』と、正確なデータを出すまでの『時間とコスト削減』へと繋がる。</p> <p>・総合評価 S</p> <p>健康被害原因化学物質検出法確立のための「ハード面(LC-MS/MS、GC-MS など)」も十分にあり、知識や技能といった「ソフト面」、さらに「時流」どれにおいても、今着手すべき研究課題である。</p> <p>また、センターの運営理念にも合致している。</p>	
	<p>対応</p>	<p>対応</p> <p>評価委員の評価を受け、下記のような対応を行い、計画を見直した。</p> <p>対象となる化学物質を社会的に問題であり、健康被害の拡大が危惧される違法薬物に絞り込み、研究対象物質を明確にした。</p> <p>4研究項目あった内容について、類縁体薬物の対応に向けた2研究項目に絞り込んだ。</p> <p>本研究のキーポイントである標準品の入手は、行政の協力を得るとともに、国立医薬品食品研究所や地衛研と情報交換をすることとし、まずは、優先的に20物質を選択することとした。細胞毒性については、その中から5物質を選択することとした。また、有効性で指摘された汎用データベースについては、まず当県での危機管理に有効な有害薬物MSフラグメント情報の取得及び集約を目指すこととした。</p> <p>を踏まえ、効率性における活動指標及び有効性における成果指標等を年次ごとに見直し、数値目標を明確にした。</p>
<p>途中</p>	<p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <p>・必要性</p> <p>・効率性</p> <p>・有効性</p> <p>・総合評価</p>	<p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <p>・必要性</p> <p>・効率性</p> <p>・有効性</p> <p>・総合評価</p>
	<p>対応</p>	<p>対応</p>
<p>事後</p>	<p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <p>・必要性</p> <p>・効率性</p>	<p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <p>・必要性</p> <p>・効率性</p>

	・有効性	・有効性
	・総合評価 対応	・総合評価 対応