

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	事後評価
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探索・検出するための体制・技術・情報をあらかじめつくる事で、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 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
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】 ① 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 ②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)

違法薬物は特性でグループ化出来るため、グループごとに質量分析し、取得情報から共通性を探索する。また、薬物応答による検出法確立のため細胞毒性法も検討する。以上から、未知類縁体検出に向けた情報集約を行う。	
研究項目	①MS/MS による薬物グループごとのフラグメント情報の取得 ②薬物応答による細胞株を用いた細胞毒性法の検討

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、健康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、それが化学物質であるケースも少なくない。指定薬物、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>行政機関は、食品、化粧品及び嗜好品に対する不安・不信感を払拭し、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、薬物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・検出できる方法の構築が急務となっている。</p> <p>近年、指定薬物や脱法ドラッグなどの違法薬物による健康被害や健康食品・化粧品等の無承認無許可で医薬品成分が検出される事例は多く、加えて、流通販売システムでインターネット販売が増加している状況では、都心部、地方の差は、かなり縮まってきている。</p> <p>実際、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、警察庁の統計では、薬物に起因する事故は、平成 19 年から平成 23 年までで増えており、特に乱用死は、平成 23 年度は、平成 19 年度の約 2 倍の人数である。更に、インターネットなどのサイバー空間における薬物事件も年々軽微な上昇を示しており、長崎県でもインターネット掲示板を用いた売買の事件は起こっており、インターネット検索サイトで「脱法ハーブ、通販 長崎県」で検索すると約 58900 件がヒットする状況にある。</p> <p>また、マスコミでも報じられているように、包括指定など規制強化の方向にあるハーブやお香中の指定薬物を含む違法薬物は、成分構造を一部変えただけの薬物やそれを含む健康食品や嗜好品の販売・流通が横行している。これは、全国的な問題であり、長崎県の安全・安心な生活の確保を目指す上で対応すべき課題のひとつといえる。</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>「違法薬物」については、行政的には、包括規制の動きがあるが、特に画一的な方法は無く、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、培養細胞を用い</p>

たスクリーニング手法及び毒性データも殆ど無い。つまり、類縁体検出に関しても、始まったばかりで、殆ど取り組みがされていないのが現状である。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、薬物分析の機器では主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毒性学的研究の実施体制が整備されている。

ソフト面では、まず、標準品の購入・配布が公的機関の研究目的に絞られており、県内でも当センターを始め限られた研究機関しか取り扱えない。また、多成分一斉分析法確立は、200 成分の残留農薬検査、自然毒、抗生物質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。

また、県内においては、県立大学をはじめ長崎国際大学、県外では、国立医薬品食品衛生研究所、地衛研、九州大学、名市大と必要に応じて協力連携が可能である。さらに当センター配備機器メーカーとも技術的な面で連携できる体制にある。

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	H	H	単位
				25	26	27	
①	MS/MSによる薬物フラグメント情報の取得	MS 条件選定	目標	2			条件
			実績	4		1	
		フラグメント探索する物質数	目標	5	10	5	物質
			実績	36	16	49	
②	薬物応答による細胞株を用いた細胞毒性法の検討	細胞株培養条件選定	目標	1			細胞株
			実績	5			
		毒性マーカー探索	目標	1			条件
			実績		1	1	
		毒性データ取得及び①で取得したフラグメントと比較解析する物質数	目標		1	5	物質
			実績		11		

- 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①-②全般
 - ・国立医薬品食品衛生研究所、地衛研、長崎国際大、九州大、長崎県立大、名市大：研究項目①②に係わる薬物及び手法情報に関する協力
 - ・当センター配備機器メーカー：研究項目①に係わるフラグメント情報取得に関する協力

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	34,080	26,907	7,173				7,173
25 年度	11,419	8,969	2,450				2,450
26 年度	11,442	8,969	2,473				2,473
27 年度	11,219	8,969	2,250				2,250

※ 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	H	H	得られる成果の補足説明等
				25	26	27	
①	既存薬物のフラグメントデータの取得・集約	20 物質のフラグメント	101	5	10	5	既存の物質を用い、同じ種類間で同じ構造をもつ既知物質間の共通フラグメントを検索する。1 物質について複数条件で取得する。

②	細胞毒性スクリーニング 手法の確立	1 手法	2		1	適切な毒性指標を見つけ、スクリーニング毒性ができる手法を目指す。
	細胞株を用いた毒性データ の取得	5 物質の 毒性情報 取得	11		1 4	既知薬物を用い、暴露濃度と毒性指標との相関を検証する。
③	研究結果に関する情報 提供	1 回/年	3		1	学会報告、論文

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
①MS/MS による薬物フラグメント情報の取得	包括規制の流れの中、共通構造をターゲットにし、類縁物質検出に向けて検討すること自体新規性・優位性が高い。	現状方法なし 類縁物質未対応	LC 及び GC の MS 及び MS/MS スペクトルを得る。また、リテンションインデックス (RI) 法も適用も試み、識別能を高める。
②薬物応答による細胞株を用いた細胞毒性法の検討	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。 ①の結果と組み合わせ総合的に評価するフローを確立も試みる。	実験動物バイオアッセイで行っている。煩雑で多検体処理難しい。動物愛護で問題あり。	本研究該当する薬物検出に有効なほ乳類培養細胞を選択する。また、入手できた化学物質の細胞毒性データを取得する。

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。

本研究の成果の位置づけは、健康被害化学物質検出手法開発に向けた「足がかり」となる研究である。つまり、本研究により検討された手法は、今後、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る可能性がある。しかしながら、これらの手法には「一般性」や「共通性」が求められることから、本研究成果を基にし、関連学会・論文で発表し、その有効性を示すとともに、更なるデータの蓄積を行う。そして、それをもって、国、大学などの研究機関と連携を深めることで、手法を洗練し、データ蓄積することで、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を作ることを目指す。

■研究成果による社会・経済への波及効果の見込み

違法薬物については、連日マスコミを賑わすとともに、国や地方自治体の対応も日々報道されている。そのため、県民の健康を守る上で、社会的意味のある必要性の高い課題である。社会的経済損出する項目としては、違法薬物の蔓延による、「労働力」、「傷害事件」、「治療費」、「不正取引」が挙げられる。

薬物の経済損出の一例として、違法薬物(大麻)において算出が試みられている。それでは、直接費用(医療費、社会復帰活動、司法費用、行政対策費用等)として、約22億円、間接費用(死亡、疾病による費用、離職にかかわる費用)で約12億円、合計約33億円(H11ベース)が経済損出とされている。物価上昇、犯罪者数の増加などを考慮すると今後、数十億円規模の経済損出が想定される。

本研究の対象薬物は、まだ経済規模や犯罪者が少ないが、手軽に入手できることから、少なくとも、その数10分の1が経済損出であると考えられ、今後若者を中心に広まることは必至であることからその被害額は上昇すると推察される。本研究成果は、そのうち算出根拠の直接経費である、医療費の軽減、行政対策費用の軽減や間接費用である、離職による経済損出、不適切な経済活動に一定の歯止めが期待できると考える。

つまり、本研究成果は、社会経済被害拡大を抑えることに繋がり、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、安心で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)

評価委員の評価を受け、下記のような見直し及び修正を行い、本研究事業評価調書を作成した。

①見直し前は、健康被害化学物質として自然毒及び違法薬物を上げていたが、現在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。成果の普及の項についても、違法薬物をターゲットに記載した。また、本研究のキーポイントである標準品の入手は、行政との協力を得るとともに、国立医薬品食品研究所や地衛研等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。

②4 研究項目あった内容について、絞り込みを行い、類縁体薬物の対応に向けた「①MS/MS による薬物フラグメント情報の取得」と「②薬物応答による細胞株を用いた細胞毒性法の検討」の 2 研究項目に絞り込み、内容・方法を見直し、適正な数値目標設定・方法とした。

③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、数値目標を明確にすることで具体的な計画を示した。

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 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 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、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、ライブラリー作成においては、当センター配備機器メーカーの協力を得、効率的な作成を目指す。以上の様に、効率的に研究を進める。</p> <p>・有効性 S 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。 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</p>	<p>(24年度) 評価結果 (総合評価段階:B)</p> <p>・必要性 A 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 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 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>長期的に連携することもできる。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、『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 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)」も十分であり、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。 また、センターの運営理念にも合致している。</p>	<p>・総合評価 B 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たい。</p>
<p>対応</p>	<p>対応 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、本研究事業評価調書を作成した。</p> <p>① 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。 本研究のキーポイントである標準品の入手は、行政と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。</p> <p>② 4 研究項目あった内容について、絞り込みを行い、類縁体薬物の対応に向けた 2 研究項目に絞り込み、内容・方法を見直し、適正な数値目標設定・方法とした。</p> <p>③ 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、数値目標を明確にすることで具体的な計画を示した。</p>
<p>途 中</p> <p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価 	<p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価
<p>事 後</p> <p>(28 年度) 評価結果 (総合評価段階:A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A <p>近年、違法薬物を含む危険ドラッグによる事件・事故は、問題視されている。それら健康被害の原因となる</p>	<p>(28 年度) 評価結果 (総合評価段階:A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A <p>脱法ハーブを含めた危険ドラッグによる重大事故が多発しており、全国的な問題となっていることから、そ</p>

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である。

・効率性 S

危険ドラッグ中の成分は主に指定薬物として、医薬品医療機器等法(薬機法)で指定されているが、研究立ち上げ当初 68 物質であったが、研究期間中に社会的問題性がクローズアップされ、現在では、2300 成分を超える膨大な数の物質が指定された。その中には、現在は存在しないが、有害性が危惧されるため構造式で指定した薬物(包括指定薬物)も含まれ、加えて、絶えず新しい物質が出現する状態となった。

本研究では、著しい対象薬物の増加に対応するため、二つの対処を講じ、研究の効率性を図った。

一つ目は、独自に標準品を入手しデータを蓄積するだけでなく、国立医薬品衛生研究所、試薬メーカー、機器メーカーや海外のラボ等のデータを収集・集約し、行政検査適用可能なライブラリーを作成した。

二つ目は、包括指定薬物を含む未知違法薬物へ対応するために、共通フラグメントを探索し、集約した。加えて、薬物の精密質量数で構造推定が可能な LC-QTOF による精密質量データベースも作成した。

これらは、行政検査で十分な威力を発揮し、検査の効率性も向上させた。

また、細胞を用いた評価法検討についても、対象物質増加に伴い、機器分析が主体の研究項目①へのエフォートが増えた中、スケジュール通りに、流行の薬物を中心に基礎的データが取得でき、今後のバイオアッセイ手法の足がかりが示せた。

・有効性 A

行政との連携は、研究終了後の適応を想定していたが、研究期間中に、危険ドラッグが原因の事件・事故が多発し、多くのマスメディアで取り上げられ、社会問題化が顕著になった。そのため、行政検査の必要性が高まり、研究と行政検査を併行して実施する、より実践的な研究活動となった。その結果、H26 年度インターネット試買行政検査で当該研究成果を適用することで迅速に指定薬物成分を検出しただけでなく、当時は未指定の健康被害成分も検出できた。その後、報道発表により県民に注意喚起でき、当該研究の有効性が示せた。

一方、今回の成果である細胞株を用いたバイオアッセイ系は、原末だけでなく、実検体での違法薬物の検出が出来た。これは、バイオアッセイ法の将来の有効性が期待できる成果であった。

・総合評価 A

『薬物乱用防止対策』は、危険ドラッグ等で県民に起こりうる健康被害を未然に防止し、安全安心な生活の

の抑止策は本県においても重要な課題と考えられ、必要性は高い。

・効率性 A

県の有する設備を活用し、関係機関との連携も行われ、数値目標を上回る成果を挙げており効率的に研究が推進されたと判断される。細胞を用いた評価法については、他の機関との連携が必要であった。

・有効性 A

迅速な指定薬物成分の検出及び当時未指定の健康被害成分も検出するなど高い有効性が得られており、記者発表や新聞などの報道を通して県民に注意喚起も行っている。質量分析に関する検討に関しては目標を達成しつつあるが、常時情報の更新が必要であり、その体制も含めて解析体制を構築することが今後の有効性にとって重要である。

・総合評価 A

危険ドラッグ等違法薬物による健康被害が危惧される昨今の社会において、迅速に指定薬物成分を検出

<p>確保のために必要な県薬事行政施策の一つである。</p> <p>特に、機器分析による本研究成果は、対象物質が大幅に増加した時流の中でも、科学的根拠に基づく検査体制の整備に繋げることができた。また、細胞株を用いた成果も将来の可能性が期待できる。</p> <p>本研究成果は、『薬物乱用防止対策』の現在及び将来に十分に寄与することが期待できると考える。</p>	<p>し健康影響評価を行っていくことは、安全・安心な県民生活の確保に繋がっていくものと期待され、有益な研究として評価される。</p>
<p>対応</p>	<p>対応</p> <p>危険ドラッグ等の違法薬物に関する社会情勢の変化を見つつ、毎年行われる衛生技術者協議会等で、国及び地方自治体研究機関と情報交換及び検出技術等の恒常的な連携を図っていく。</p>