

I S S N 1343-2370

茨城県衛生研究所年報

第 42 号

Annual Report of Ibaraki Prefectural
Institute of Public Health

2 0 0 4

茨城県衛生研究所

はじめに

当衛生研究所は、地方における健康危機管理の技術的な試験検査・研究機関としての役割を果たすべく、その機能強化、機器整備に取り組んでまいりました。

幸いにしてSARSの再来はありませんでしたが、トリインフルエンザという新たな難題が年初よりわが国においても発生し、様々な問題点が浮き彫りになったことは、皆様の記憶に新しいところと存じます。また、SARSやトリインフルエンザの発生を受けて、昨年末には感染症法の改正も行われ、SARSや他の動物由来感染症に対する法的な整備もなされたところです。衛生研究所においても、特に動物由来のウイルス感染症に対する検査能力の向上が喫緊の課題となっていました。

一方、食の安全の分野では、ポジティブリスト制の導入が眼前に控えており、こちらの方も、分析能力の向上と検査精度の向上・維持・管理が極めて重要な問題として提起されております。

私たちが日常的に扱っている感染症や食品に関する試験・検査に加え、よりグローバルな問題がまさに、押し寄せようとしております。このような状況のもとでは、当研究所の能力をはるかに超えた問題の出現も十分に予想され、国や他県、あるいは大学やその他の研究機関との情報交換や連携、より高度な技術の研修も必須となってまいりました。

特に、情報の収集と解析は、健康危機の早期探知のみならず、危機の拡大防止、さらには予防に欠くべからざる要素であり、当研究所が直面している課題は余りにも多いといわざるを得ない状況です。

私たちの体を考えるとき、形が機能を決定するのか、機能が形を決定するのかは、かつては哲学上の問題でしたが、現在では、発生学をはじめとする科学の問題として真剣に取り組まれるところまできました。組織もまさに生き物であり、危機管理の技術的中核としての機能を全うするためには、組織として形と機能のバランスがとれていなければなりません。

新型インフルエンザの足音が今にも聞こえてこようとしている今こそ、私たちは勇気をもって、自らの知識・技術の向上と危機に立ち向かう責務を負っていることを、強く自覚し、県民の皆様の健康を守るべく、また、信頼をかちえることのできる衛生研究所を目指してまいります。今後も、皆様がたとの連携強化に努めますとともに、より一層のご助言、ご支援を賜りますようお願い申し上げます。

平成16年12月

茨城県衛生研究所所長 土井幹雄

目 次

第1章 総 説

1 沿革	3
2 組織と業務内容	4
3 職員の配置	5
4 平成15年度歳入歳出決算書	6
5 重要な機械及び器具等	7
6 庁舎平面図	10

第2章 業務の概要

1 企画情報部	15
2 微生物部	19
3 理化学部	23
4 遺伝子科学部	26

第3章 他誌掲載論文等要約

1 Simultaneous determination of dehydroepiandrosterone and its 7-oxygenated metabolites in human serum by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry Yasushi Matsuzaki, Shigemasa Yoshida, Akira Honda, Teruo Miyazaki, Naomi Tanaka, Aya Takagiwa, Yoshinori Fujimoto, Hiroshi Miyazaki	31
2 Significance of plasma 7 α -hydroxy-4-cholesteno-3-one and 27-hydroxycholesterol concentrations as markers for hepatic bile acid synthesis in cholesterol-fed rabbits. Akira Honda, Tadashi Yoshida, Guorong Xu, Yasushi Matsuzaki, Sugano Fukushima, Naomi Tanaka, Mikio Doy, Sarah Shefer, Gerald Salen	32
3 Dietary cholesterol stimulates CYP7A1 in rats because farnesoid X receptor is not activated	33

Guorong Xu, Lu-xing Pan, Hai Li, Quan Shang, Akira Honda, Sarah Shefer, Jaya Bollineni, Yasushi Matsuzaki, G Stephen Tint, Gerald Salen.	
4 Anti-proliferative actions of endogenous dehydroepiandrosterone metabolites on human cancer cell lines	34
Shigemasa Yoshida, Akira Honda, Yasushi Matsuzaki, Sugano Fukushima, Naomi Tanaka, Aya Takagiwa, Yoshinori Fujimoto, Hiroshi Miyazaki, Gerald Salen	
5 Skewed X-chromosome inactivation causes intra-familial phenotypic variation of an EBP mutation in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctata	35
Shuya Shirahama, Akira Miyahara, Hiroshi Kitoh, Akira Honda, Akihiko Kawase, Koki Yamada, Akihiko Mabuchi, Hideji Kura, Yasunobu Yokoyama, Masayoshi Tsutumi, Toshiyuki Ikeda, Naomi Tanaka, Gen Nishimura, Hirofumi Ohashi, Shiro Ikegawa	
6 Assessment of tear concentrations on therapeutic drug monitoring. III . determination of theophylline in tears by gas chromatography/mass spectrometry with electron ionization mode	36
Masaharu Nakajima, Shinji Sato, Susumu Yamamoto, Kenji Shimada, Shuji Kitagawa, Akira Honda, Jiro Miyamoto, Harunobu Hirano, Mitsuyuki Suzuki, Hiroshi Miyazaki	
7 FXR-mediated down-regulation of CYP7A1 dominates LXR α in long-term cholesterol-fed NZW rabbits	37
Guorong Xu, Hai Li, Lu-xing Pan, Quan Shang, Akira Honda, M. Ananthanarayanan, Sandra K. Erickson, Benjamin L. Shneider, Sarah Shefer, Jaya Bollineni, Barry M. Forman, Yasushi Matsuzaki, Frederick J. Suchy, G Stephen Tint, Gerald Salen	
8 Amino acid ratios in plasma and tissues in a rat model of liver cirrhosis before and after exercise	38
Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki, Masaaki Karube, Syunpei Miyakawa, Naomi Tanaka, Bernard Bouscarel	
9 肝疾患における生体内タウリン維持の臨床的意義 「Clinical importance of taurine maintenance on liver disease」	39
宮崎照雄、松崎靖司、軽部真明、宮川俊平、田中直見	
10 The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration	40

in the tissues of rats treated with CCl₄ administration

Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki, Tadashi Ikegami, Shumpei Miyakawa

Mikio Doy, Naomi Tanaka, Bernard Bouscarel

11 Optimal and effective oral dose of taurine to prolong exercise performance in rat 41

Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki, Tadashi Ikegami, Shumpei Miyakawa,

Mikio Doy, Naomi Tanaka, Bernard Bouscarel.

第1章 総 説

1. 沿革

昭和30年12月 厚生省通達に基づき、それまで衛生部に設置されていた細菌検査所及び衛生試験所（昭和6年頃警察部衛生課所属設置）の2機関が統合されて、茨城県衛生研究所として設置された。（所在地水戸市三の丸県庁構内、建物鉄筋コンクリート2階建）

昭和34年4月 庶務、細菌、化学及び食品衛生の4部制が敷かれる。

昭和38年4月 庶務、微生物、化学、食品薬品及び放射能の5部制となる。

昭和40年10月 水戸市愛宕町4番1号庁舎竣工、移転

昭和47年6月 放射能部が環境局公害技術センターに移管され、4部制となる。

昭和53年6月 組織改正により、庶務、微生物、環境保健、食品薬品及び生活環境の5部制となる。

平成3年5月 水戸市笠原町993-2新庁舎竣工、移転

平成13年4月 組織改正により、庶務、企画情報、微生物、理化学及び遺伝子科学と組織が改編される。

【施設の概要】

所在地 水戸市笠原町993-2

敷地 「いばらき予防医学プラザ」 22,418m² 内

建設 平成元年10月26日着工

平成3年3月31日竣工

建物 庁舎 鉄筋コンクリート3階建

2,916.73m²

【歴代所長】

根津尚光（昭30.11～昭37.6）

斎藤功（昭37.7～昭47.5）

野田正男（昭47.6～昭52.5）

藤崎米蔵（昭52.6～昭56.9）

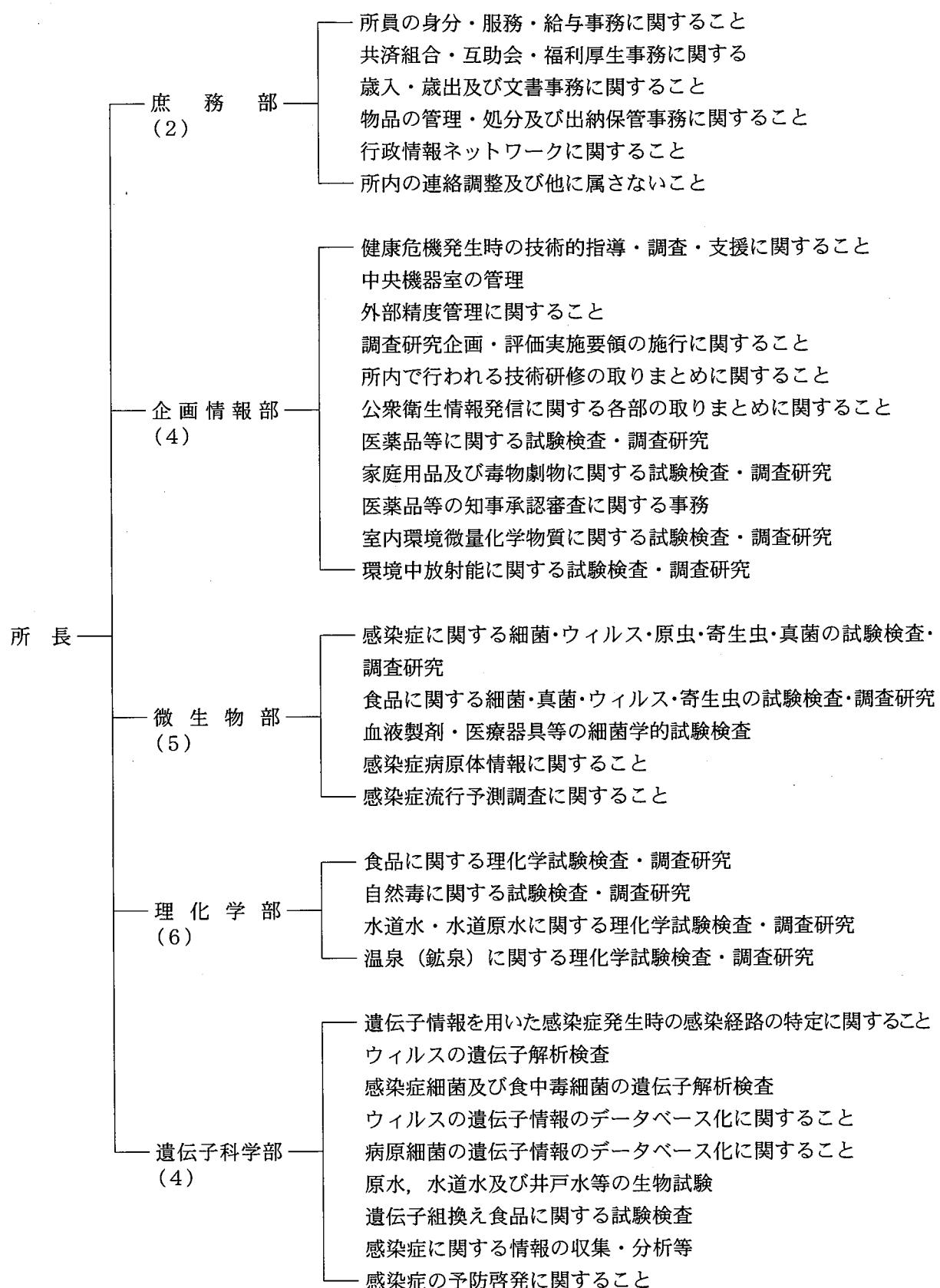
野田正男（昭56.10～昭60.8）

美譽志康（昭60.9～平10.3）

村田明（平10.4～平11.3）

土井幹雄（平11.4～）

2. 組織と業務内容



4. 平成15年度歳入歳出決算書

(1) 歳 入

(単位：円)

科 目	決 算 額	備 考
使用料及び手数料		
手 数 料	792, 320	試験検査手数料
諸 収 入		
雜 入	57, 376	嘱託職員・臨時職員雇用保険料
一 般 会 計 計	849, 696	

(2) 歳 出

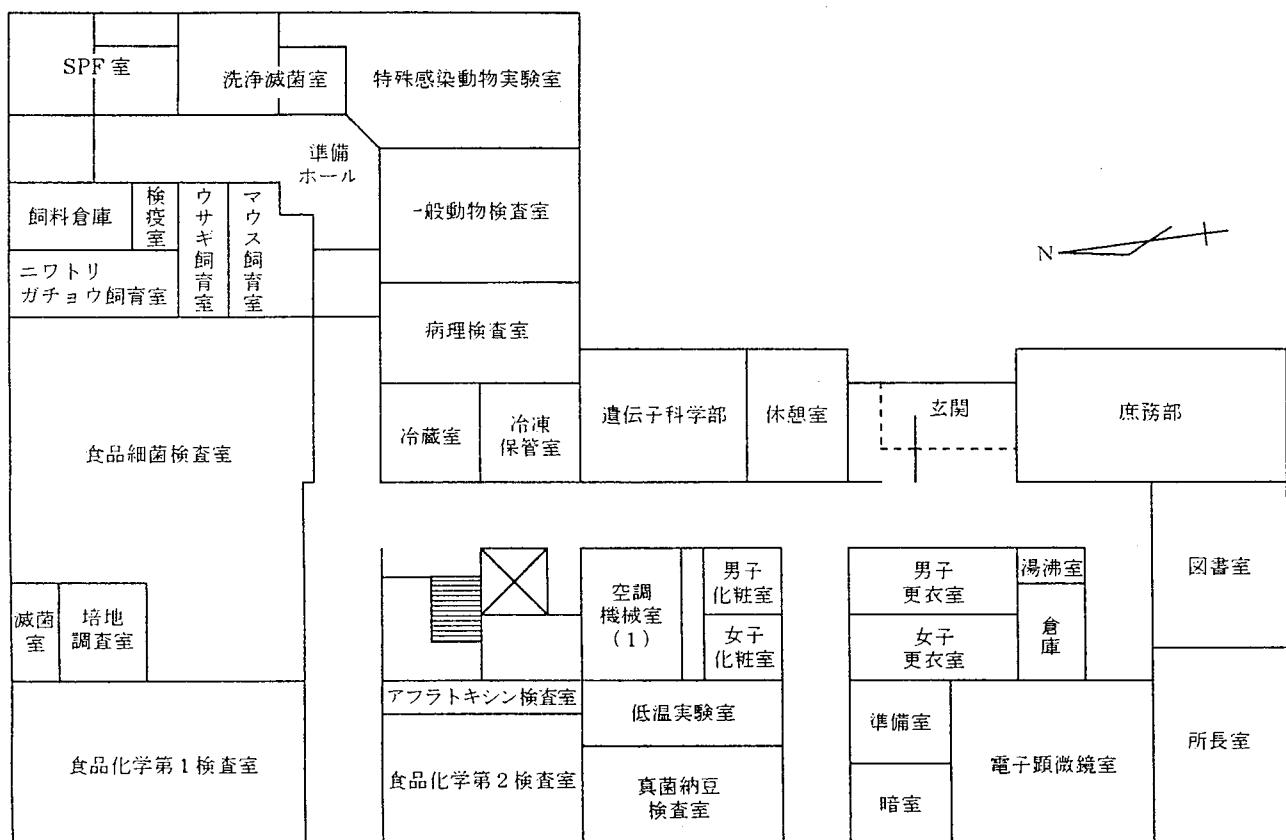
(単位：円)

科 目	決 算 額	備 考
一 般 管 理 費	364, 421	赴任旅費
財 産 管 理 費	1, 155, 000	庁舎等維持管理費
保 健 所 管 理 費	67, 938, 676	
保 健 所 運 営 費	6, 345, 709	
医 務 総 務 費	781, 737	
衛 生 研 究 所 費	60, 811, 230	
藥 事 費		
藥 事 指 導 費	2, 442, 539	
環境衛生指導費	99, 540	
食品衛生指導費	12, 793, 341	
食 品 衛 生 費	12, 029, 983	
乳 肉 衛 生 費	763, 358	
水道施設指導費	7, 030, 475	
結 核 対 策 費	1, 324, 526	
予 防 費	25, 855, 586	
保 健 檢 查 費	2, 486, 938	
感 染 症 予 防 費	8, 889, 154	
エ イ ズ 対 策 費	2, 049, 701	
健 康 增 進 対 策 費	8, 788, 500	
健 康 危 機 管 理 対 策 費	3, 641, 293	
一 般 会 計 計	119, 004, 104	

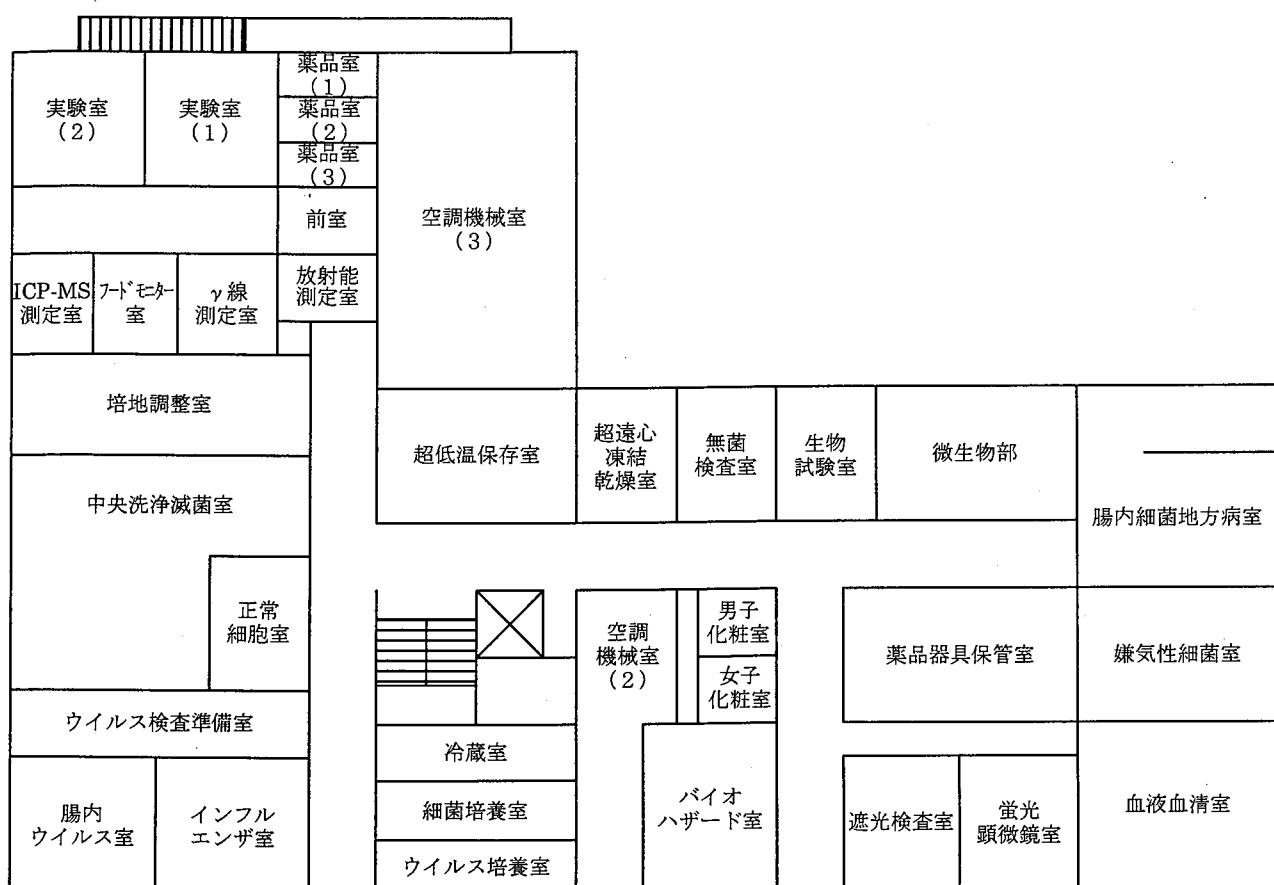
種別	機械器具名	構造の内容	取得年度	用途
医療機械	超音波洗浄装置 画像解析装置 パルスフィールド電気泳動システム 遺伝子増幅装置 遺伝子増幅装置 精密恒温槽 ジェネティックアナライザ O2-CO2培養器 自動核酸抽出リアルタイム定量PCIR装置 パルスフィー電気泳動システム PCR増幅装置	シャープMU-624A FLOUR-S MULTIMAGER CHEF-DRII チラーシステム GENEAMP PCR9700 GENEAMP PCR9700 LX-2300F ABI PRISM TM3100-2 1式 ヒラサワCP02-1802記録計 ロッシュ LCワークシステム CHEF-DR IIチラーBASICシステム170-3695 Gold 96-well GeneAmp PCR System 9700	8 9 9 11 12 12 13 14 14 15 15	試験器具洗浄 PCR等の画像解析 遺伝子分離 核酸断片の増幅 核酸断片の増幅 微生物の培養 DNA塩素配列等の配列 ウィルスの培養検査 核酸の自動抽出、定量PCR反応 遺伝子学的解析検査 遺伝子の増幅
産業機械	高速冷却遠心器 大容量冷却遠心器 冷却遠心器 自動混合希釈装置 分離用超遠心器 バーチカルローター スイングローター アングルローター バーチカルローター アングルローター シュリーレン装置 多本架冷却遠心器 ソーカスレー抽出装置 ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー(2台) ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー 蒸留水製造装置 ドラフトチャンバー ドラフトチャンバー 分離用超遠心器 ゼットクラッシャー サンプル前処理装置 オートスチール デハイドベーター 放射性有機廃液燃焼装置 高速冷却遠心器 ポリトロンホモジナイザー 超純水製造装置 電気炉 全自動洗浄機 超純水製造装置 蒸留水製造装置 ロータリーエバボレーターシステム	日立20PR-52 久保田KR-50FA 日立05PR-22 三光純薬SPR-2 日立SCP70H型 日立RPV-65T 日立RPS-40T 日立RP-70T 日立RPV50T-321 日立RP-65T 日立ASD型 日立CR5DL FE-AT6A オリエンタルGPA-1800HC オリエンタルGPA-1800HC オリエンタルGAV-2500HC オリエンタルGAV-2500HC オリエンタルGAV-2100HC FW-120S FHP-180PA FW180S FS-180S GS-200 ヤマトFHM-180L ヤマトFHL-180L 日立CS-120 NA-111C ダイミスターマイクロウェーブMDS-2000 ヤマトWA73 N-2 トリスタン トミー RS-20BH PT20TSMKR ミリQSPTOC FMKST-325 ヤマト科学AW83 ミリポアZMQA000KT-EQA-3S アトバンテック東洋アクエリアスRFD332RA 柴田科学	54 56 56 57 58 59 59 59 60 60 60 60 60 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 4 6 7 12 12 12 15 15	試料の分離分取 検査材料の前処理 試料の分離分取 血清反応の希釈 ウィルスの分離 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 蒸留水の製造 有機ガス排気 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 同上 蒸留水の製造 有機ガス排気 同上 微生物の分離分取 小動物粉碎器 有機物質の灰化 蒸留水の製造 小動物乾燥 有機溶媒の焼却 試料の分離分取 検査物の粉碎 超純水の製造 有機物の灰化 ガラス器具類の自動洗浄 超純水の製造 蒸留水の製造 有機溶媒の濃縮
雑機械 及び器具	ラボ保管システム	モーベイA	平2	実験器具の保管

6. 厅舎平面図

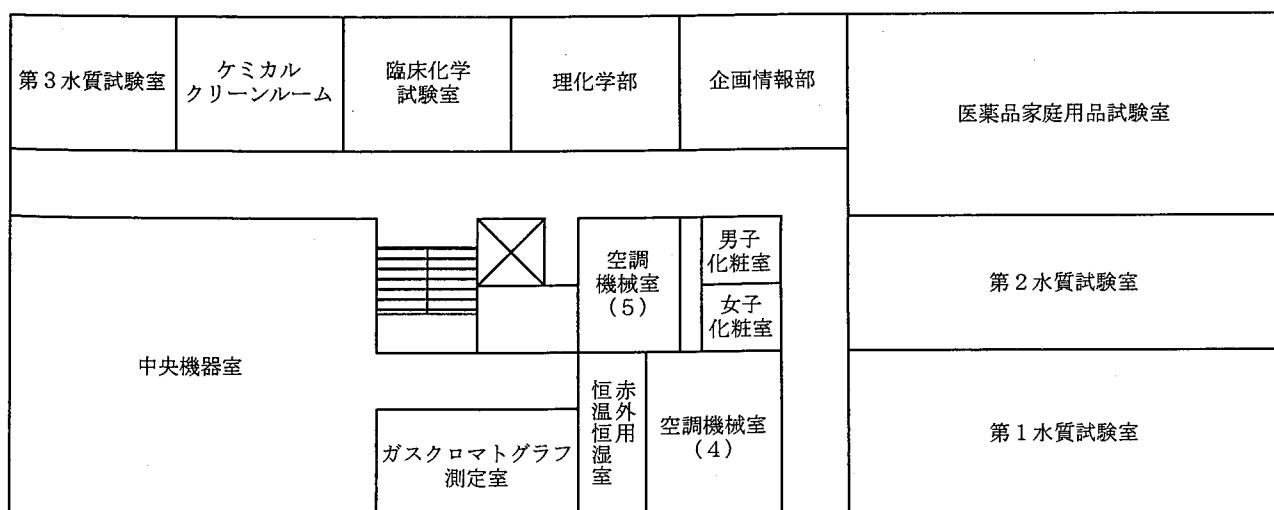
1階 1,044.79m²



2階 1,047.31m²

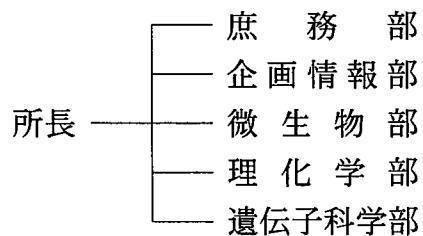


3階 824.63m²



第2章 業務の概要

(平成16年3月31日現在の組織体制)



1. 企画情報部

1 試験検査の概況

平成15年度試験検査実施状況は次表のとおりである。

項目	行政検査	合計
医薬品・医薬品原料化学検査	150	150
〃・〃生物学的検査	3	3
医療用具化学検査	10	10
〃生物学的検査	2	2
家庭用品検査	234	234
健康食品検査	365	365
農薬成分検査	146	146
計	910	910

上記表の検査は、薬務課、生活衛生課、保険予防課、保健所から送付されたものについて実施した。内容は下記の通りである。

(1) 医薬品等一斉監査指導

後発品経口剤の溶出検査（6品目）

いずれも、規格基準を満たしていた。

(2) 県内製造医薬品等試験検査

規格試験（10品目）

いずれも、規格基準を満たしていた。

(3) 医療用具一斉監視指導

ア 中心静脈キットの外観試験、溶出物試験、及び発熱性物質試験（1品目）

イ カテーテルの外観試験、溶出物試験、及び発熱性物質試験（1品目）

いずれも、規格基準を満たしていた。

(4) 家庭用品試験検査

いずれも、規格基準を満たしていた。

(5) 無承認無許可医薬品検査

ア 薬務課依頼による試験検査（45品目）

県内で販売されている、ダイエット目的と推察される製品について7項目（エフェドリン、ノルエフェドリン、シブトラミン、総センノシド、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、甲状腺ホルモン）滋養強壮・強精目的と推察される製品について4項目（クエン酸シルデナフィル、メチルテストステロン、テストステロン、塩酸ヨヒンビン）の検査を実施した。

4品目から、総センノシド（1.1～2.9mg/g）が検出されたが、規制の対象となるセンナ葉は確認されなかった。

イ 県民依頼による試験検査（2品目）

県民から保健所から相談を受けたいわゆる健康食品について、医薬品成分の検査を実施したが、検出されなかった。

(6) 有機ヒ素関連検査

神栖町で発生した化学兵器成分の分解物と考えられるジフェニルアルシン酸による健康被害に関連し、総ヒ素、フェニルアルソン酸、ジフェニルアルシン酸の検査を実施した。

ア 保健予防課依頼による住民の尿検査

- ・フェニルアルソン酸、ジフェニルアルシン酸分析（尿30検体）

フェニルアルソン酸については、不検出だったが、ジフェニルアルシン酸については、10人分12検体から $0.02\sim0.36\mu\text{g/mL}$ の範囲で検出された。

- ・ジフェルアルシン酸分析（尿36検体）

17人分17検体から $0.01\sim0.43\mu\text{g/mL}$ の範囲で検出された。

イ 生活衛生課又は保健所依頼による井戸水検査

- ・総ヒ素分析（井戸水24検体）

全24検体から、 $0.004\sim0.27\mu\text{g/mL}$ の範囲で検出された。

- ・ジフェニルアルシン酸分析（井戸水26検体）

10検体から、 $0.01\sim0.87\mu\text{g/mL}$ の範囲で検出された。

2 県内試験検査期間外部精度管理（水質検査外部精度管理事業）

11検査機関を対象に水道法の基準項目の金属（カドミウム、セレン、鉛、ヒ素、アルミニウム）を用いて外部精度管理調査を実施した。

3 調査研究企画・評価委員会実施

8月19日（火）実施し、新規課題3題、継続課題5題、完了及び追跡課題3題の計11課題について評価委員の審査を受けた。いずれも、研究課題として妥当なものとして評価された。

4 調査研究

「化学兵器由来と考えられる有機ヒ素化合物の分析法の開発と生態影響に関する研究」

神栖町の有機ヒ素による井戸水汚染に関連したジフェニルアルシン酸の環境試料からの分析法の開発を行った。（平成16年度継続）

「抗変異原活性を有する県内産農産物の検索とその有効利用に関する研究」

県内産農産物（なす、みつば、キウイフルーツ、マッシュルーム等）18品目24種類の変異原物質4-NQOに対する抗変異原活性を調査した。その結果、マッシュルーム及びキウイフルーツには4-NQOの活性をそれぞれ抑制及び低減化する作用があることを認めた。

「慢性肝疾患における分子疫学的研究」

四塩化炭素投与による肝疾患モデルラットの作成を行い、タウリンの肝障害、線維化及び抗酸化作用に対する投与効果について検討した。タウリン投与により、酸化ストレス障害を有意に抑制し、その結果、肝障害軽減と線維化抑制効果が得られ、タウリンの肝障害予防効果の有効性が確認された。

「食事性コレステロール血症の発生メカニズムに関する研究」

コレルテロール吸収、排泄、合成、異化の血清マーカーを、コレステロール負荷前後で比較定量した。その結果、高コレステロール食摂取後の血清コレステロール値に最も影響を与える因子は、コレステロールの異化能（胆汁酸合成能）であると考えられた。

「精神疾患者脳におけるコレステロールおよび金属代謝に関する検討」

中枢神経系のコレステロール代謝異常を評価するために、血清及び脳脊髄液中のニューロステロイドとコレステロール代謝産物を、ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いて高い信頼性のもとで高感度測定する方法を開発した。

5 学会、論文発表等

(1) 学会発表

- 1) 化学兵器由来と考えられる有機ヒ素化合物の分析法の開発と生体影響に関する研究
第11回ヒ素シンポジウム 10月 札幌市 第11回ヒ素シンポジウム要旨集 P.43, 44
- 2) 慢性肝疾患における分子疫学的研究 肝臓 44 Suppl.(1) A204, 203
第39回日本肝臓学会総会 5月 福岡市
- 3) 食事性高コレステロール血症の発症メカニズムに関する研究
第25回胆汁酸研究会 11月 旭川市 第25回胆汁酸研究会講演要旨集

(2) 論文発表

- 1) FXR-mediated down-regulation of CYP7A1 dominates LXR α in long-term cholesterol-fed NZW rabbits.
J. Lipid Res. 44, 1956-1962 (2003)
- 2) Assessment of tear concentrations on therapeutic drug monitoring.
III. determination of theophylline in tears by gas chromatography/mass spectrometry with electron ionization mode.
Drug Metab. Pharmacokinet. 18, 139-145 (2003)
- 3) Skewed X-chromosome inactivation causes intra-familial phenotypic variation of an EBP mutation in a family with X-linked, dominant chondrodysplasia punctata.
Hum. Genet. 112, 78-83 (2003)
- 4) Anti-proliferative action of endogenous dehydroepiandrosterone metabolites on human

cancer cell lines.

Steroids, 68, 73-83 (2003)

- 5) 肝疾患における生体内タウリン維持の臨床的意義
消化器科, 37(6), 558-562 (2003)
- 6) Amino acid ration in plasma and tissues in a rat model in liver cirrhosis before and after exrcise.
Hepatology Research, 27(3), 230-237 (2003)

6 研究指導

- | | | |
|---|------------------------------|-----|
| (1) 筑波大学医学専門群学生 公衆衛生実習 | 6 月 10 日～16 日 | 5 名 |
| (2) 農業総合センター職員 抗変異原活性検索法指導 | 8 月 20 日～9 月 30 日
(10 日間) | 1 名 |
| (3) 保健所検査課職員技術研修
「腸溶剤の製剤の崩壊試験、鎮うん剤・カルシウム拮抗剤中成分の定量」 | 7 月 16 日、17 日 | 7 名 |

2. 微生物部

1 試験検査の概要

平成15年度検査状況を別表に示し、その内容はつぎのとおりである。

(1) 行政検査

ア 細菌の分離同定検査

保健所からの依頼検査による88検体について、炭疽菌・MRSA等の分離同定をおこなったが全ての検体から菌は検出されなかった。

イ ウィルス、リケッチア及びクラミジア等の分離同定検査

感染症発生動向調査及び集団発生等に係る保健所からの検査以来の808件について病原体の分離同定をおこなった。

平成15年6月にはSARS関連の6検体について分離同定検査を行ったがSARS-CoVは検出されなかった。

平成16年1月から3月の、インフルエンザ様疾患集団発生の10事例77人のうがい液について、A香港型インフルエンザウイルス(H3N2)が10事例33株分離された。

また、感染症発生動向調査における検査定点医療機関から提出されたインフルエンザ様疾患の86検体についてウイルス分離を行い、A香港型インフルエンザウイルス(H3N2)68株を分離した。

インフルエンザ様疾患及び麻疹以外のウィルス感染症が疑われる患者の検体(咽頭拭い液・膿液・便等)87検体について、ウイルスの分離同定をおこなった。検出ウイルスは、アデノウイルス、エコーウィルス、コクサッキーウィルス等であった。

ノロウイルス(NV)は、66事例の505検体(糞便501、食品4)についてRT-PCR法により検査を行った。その結果、72.7%にあたる48事例(384検体)において296検体からNVが検出された。また、食品からは検出されなかった。

ウ ウィルス、リケッチア、クラミジア及び細菌の血清反応

保健所からの依頼により、エイズ(HIV抗体・抗原)、B型肝炎ウイルス(HBs抗原・抗体)及び麻疹(PA抗体)の血清反応検査をおこなった。

B型肝炎検査は「保健所及び衛生研究所に勤務する職員のB型肝炎検査及びワクチン接種実施要領」に基づき、106名についてHBs抗原及びHBs抗体検査を実施した。

エ その他の試験検査

腸管出血性大腸菌(O157,)35株について、パルスフィールドゲル電気泳動法等による疫学解析を行った。

オ 抗菌性物質検査

各保健所が食肉販売店等から取去した125検体(牛肉10、豚肉33、鶏肉22、鶏卵40、鯉10、蜂蜜10)について、抗生物質の検査を行い、いずれも不検出であった。

カ 食中毒

食中毒及びその疑いの症例で当所が受け付けたのは289検体であり、分離された菌株の血清型別、毒素産生能等について検査を行った。

内訳は、ウエルシュ菌53検体、大腸菌79検体、黄色ブドウ球菌72検体、サルモネラ属菌27検体、腸炎ビブリオ 6 検体、カンピロバクター 50検体、セレウス 2 検体であった。

キ 食鳥肉等の衛生状況調査

県内の認定小規模食鳥処理場19施設を対象として6月及び7月と1月及び2月に食鳥肉を拭き取り、183検体についてサルモネラ属菌、カンピロバクターの検査を実施した。サルモネラ属菌は、夏期 16施設中 0 施設 0 %、冬期 16施設中 2 施設 12.5%、カンピロバクターは、夏期 16施設中 5 施設 31.3%、冬期 16施設中 6 施設 37.5% であった。

ク 医療器具の無菌検査

医薬品原料品質確保対策事業・県内製造医薬品等検査事業及び医療器具一斉監視指導に係る試験検査として医療器具10検体について細菌と真菌の無菌試験を行った結果、いずれも基準に適合していた。

(2) 感染症流行予測調査

平成15年度感染症流行予測調査については、保健福祉部長の依頼により、新型インフルエンザ（豚）感染源調査と日本脳炎（豚）感染源調査及び百日咳、ジフテリア、破傷風の感受性（免疫力）調査を行った。

ア 新型インフルエンザ（豚）感染源調査

協同組合水戸ミートセンター（水戸市）に集荷された県内産豚80頭について、血清中の新型インフルエンザウイルス赤血球凝集抑制抗体（HI抗体）検出試験を行った。HI抗体陽性例は2例あった。

イ 日本脳炎感染源調査

平成15年8月から10月の間計8回、協同組合水戸ミートセンター（水戸市）に集荷された生後6ヶ月の県内産の豚について、毎回10頭づつ採決し血清中の日本脳炎赤血球凝集抑制抗体（HI抗体）及び2ME感受性抗体の検査をおこなった。

豚のHI抗体の保有は認められたが陽性率50%を超えることなく調査は終了した。

ウ 百日咳、ジフテリア、破傷風の感受性（免疫力）調査

水戸市内在住の149名の血清を用いてそれぞれの抗対価の検査をおこなった。

(3) 有料依頼検査

ア 細菌の分離同定検査

総合健診協会等の民間検査センターから32件のサルモネラ菌及び4件の赤痢菌の同定検査依頼があった。

イ その他の感染症検査

総合健診協会等民間検査センターから依頼のあった腸管病原性大腸菌の血清型別検

査・腸管出血性大腸菌O157関連のベロ毒素等について21件の検査を行った。

ウ 納豆検査

昭和46年環第973号の部長通知により県内納豆製造業者（茨城県納豆商工業協同組合員）が年3回自主検査を行った（159検体）。納豆1検体が大腸菌群陽性であった。

エ 医薬品等細菌検査

血液製剤等の無菌検査を行った（12検体）。

2 学会、論文等発表

- (1) 同一集団から *Campylobacter jejuni* と *Salmonella Typhimurium*が分離された食中毒事例
第16回関東甲信静支部細菌研究部会 山梨県 平成16年2月20日

3 研究指導

- (1) 筑波大学学生技術研修（平成15年6月10日～11日）
(2) 検査課検査業務に係る試験検査技術研修
食品細菌検査研修（平成15年12月18日～19日）
感染症微生物研修（平成16年1月15日～16日）

4 学会・研修会等の出席状況

学会等の名称	開催地	年月日	人員
第44回臨床ウイルス学会	鹿児島市	6月26日～27日	1
衛生微生物技術協議会24回研究会	福岡市	7月10日～11日	2
遺伝子情報解析講習会	高知県	8月29日	1
全食監協第43回関東ブロック研修大会	静岡市	9月5日	1
第18回関東甲信静支部ウイルス研究部会	千葉市	9月25日～26日	2
第63回日本寄生虫学会東日本支部大会	横浜市	10月4日	1
第17回日本エイズ学会学術集会	神戸市	11月27日～29日	1
第15回日本臨床微生物学術集会	つくば市	1月24日～25日	2
平成15年度希少感染症診断技術研修会	東京都	2月9日～10日	2
第16回関東甲信静支部細菌研究部会	山梨県	2月19日～20日	2
第19回日本環境感染学会	横浜市	2月20日～21日	3
エイズ研究班会議	京都市	3月4日～5日	1
第43回感染症腸炎研究会	東京都	3月5日～6日	5

別 表

平成 15 年度 試験検査実施状況

項 目	検　查　件　数		
	行政検査	有料検査	計
細菌の分離同定	サルモネラ菌	32	32
	赤痢菌	4	4
	炭疽菌	1	1
	M R S A	27	27
	P R S P	27	27
	レジオネラ菌	27	27
	綠膿菌	6	6
ウイルス・リケッチア 及びクラミジア等分離同定	小計	88	36
	インフルエンザ様疾患	163	163
	麻疹	26	26
	ウイルス感染症(インフル、麻疹除)	81	81
	ノロウイルス(N V)	505	505
	S A R S	6	6
	クラミジア	27	27
ウイルス・リケッチア 及びクラミジア血清反応	小計	808	808
	H I V (W B 法)	5	5
	H I V (P C R 法)	5	5
	H B s 抗原	111	111
	H B s 抗体	120	120
	日本脳炎(ブタ)	80	80
	インフルエンザ(ブタ)	80	80
細菌血清反応・ 毒 素 檢 查	インフルエンザ	10	10
	麻疹	50	50
	ツツガムシ	1	1
	小計	462	462
	腸管病原性大腸菌血清型	8	8
	ベロ毒素	72	13
	ジフテリア・破傷風・百日咳	149	149
疫 学 解 析 等	小計	221	21
	レジオネラ尿中抗原	31	31
	結核菌(R F L P)	25	25
	腸管出血性大腸菌(P F G E)	35	35
	小計	91	91
	食品細菌	3	150
	抗菌性物質(輸入食品含む)	125	125
食 品 微 生 物 等	食中毒等	289	289
	食鳥処理場関連	183	183
	医薬品等無菌検査	8	12
	小計	608	162
	合 計	2278	219
			2497

3. 理化学部

1 試験検査の概況

(1) 平成15年度試験検査実施状況は次表のとおりである。

平成15年度試験検査実施状況（検体数）

項目	品目数	項目数	検体数
違反食品・苦情食品等検査	1	5	3
輸入香料検査	20	3	20
県内産食品残留農薬検査	34	64	68
県内産食品残留動物用医薬品検査	4	16	90
内寄生虫剤	2	1	40
輸入食品残留農薬検査	3	12	25
輸入食品残留動物用医薬品検査	3	12	25
輸入野菜残留農薬検査	13	10	39
外部精度管理	3	5	3
	83	128	313
小計	採水地点	項目数	検体数
水道原水検査（未規制物質）	10	4	10
水道水検査（未規制物質）	5	4	5
苦情・事故等検査（神栖町Asを含む）		60	163
上記に含まれないもの		5	1
小計		73	179
合計			492

(2) 業務内容

食品について

ア 違反食品・苦情食品等検査

ヒスタミン様食中毒の検査依頼に基づき、食材3検体について不揮発性腐敗アミン（ヒスタミン等）の検査を実施した。その結果、カジキ鮒からヒスタミン65.7mg%、ブトレシン51.8mg%、カダベリン42.3mg%、チラミン18.6mg%、銀むつからブトレシン2.8mg%、カダベリン2.5mg%を検出した。

イ 残留農薬検査（県内）

平成15年度は県内で生産された野菜、果実、穀類等34品目、68検体について、有機塩素系12項目、有機リン系34項目、ピレスロイド系10項目、含窒素系3項目、その他5種類計64項目の農薬について検査を行った。セロリからマラチオン0.48ppm、にんじんからホスチアゼート0.07ppm、なすからジクロフルアニド0.03ppm、みつばからトルクロホスマチル1.66ppm、にらからピラクロホス0.06ppm検出されたが、いずれ

も基準値以下であった。また、にらからフェンスルホチオン0.03ppm検出されたが、この食品衛生法上の残留基準はない。

ウ 残留動物用医薬品（県内産）

各保健所が収去した5品目99検体（豚肉25、鶏肉15、鶏卵40、はちみつ9、養殖こい10）について、動物用医薬品17項目（抗生物質3、合成抗菌剤13、内寄生虫用剤1項目）の検査を行ったが、いずれも不検出であった。

エ 輸入野菜検査

輸入野菜13品目39検体については有機リン系5項目、ピレスロイド系5項目の検査をおこなった。冷凍ヤングインゲン1検体からシペルメトリン0.1ppmが検出されたが、基準値以下であった。

オ 輸入食品検査

柑橘類25検体（グレープフルーツ10、オレンジ8、レモン7）について有機リン系農薬12項目の検査を行った。レモン5検体からクロルピリホス0.03～0.10ppmの範囲で検出されたが基準値以下であった。

食肉25検体（牛肉10、豚肉8、鶏肉7）について合成抗菌剤12項目の検査を行ったが、いずれも不検出であった。

カ 輸入香料検査

平成14年度に県内で違反があったことから、15年度新たに事業化され、輸入香料20検体についてN-エチル-4-メンタン-3-カルボキサミド、メタノール、2-ブロパノールの検査を行った。その結果、1検体から2-ブロパノールが1000ppm検出された。しかし、原料としてフーゼル油を使用しており、自然由来のものと推測された。その他はすべて不検出であった。

水質について

ア 未規制物質（内分泌搅乱作用の疑いがある4成分）実態調査

内分泌搅乱作用の疑いのある化学物質（ビスフェノールA、ノニルフェノール、4-t-オクチルフェノール、フタル酸ジ-n-ブチル）について、県内5ヶ所の水道原水、凝集沈殿水及び水道水中における存在状況や浄水処理過程における挙動について調査した。1ヶ所の原水でビスフェノールAが0.02μg/L検出されたが、凝集沈殿水及び浄水では検出されなかった。

イ 苦情・事故等検査

神栖町の有機ヒ素による地下水汚染事故に伴う周辺井戸水33検体、他の苦情・相談に伴う行政検査では74検体の井戸水についてヒ素等の重金属類の検査を実施した。また、VOC等の有機化合物による地下水汚染調査では56検体の検査を実施した。その結果、ヒ素では27検体、VOCでは12検体が基準値を超えていた。

2 研修指導

筑波大学学生 公衆衛生実習 6月16日
食品中残留農薬の分析

3 学会・研修会出席

学 会 の 名 称	開 催 地	年 月 日	人 員
日本食品衛生学会	東 京 都	15. 5. 14~15	1名
カラムの基礎と最新アプリケーションセミナー	東 京 都	15. 7. 29	1名
分析展	千 葉 県	15. 9. 11	1名
日本食品衛生学会	岩 手 県	15. 10. 29~31	2名
全国衛生化学技術協議会年会	和 歌 山 県	15. 11. 12~14	2名
農薬残留分析研究会	和 歌 山 県	15. 11. 26~28	1名
LCテクノプラザ	千 葉 県	16. 2. 2~3	1名
地研全国協議会関東甲信静支部 理化学研究部会	神 奈 川 県	16. 2. 20	3名
琵琶湖シンポジウム	滋 賀 県	16. 2. 22~23	2名
LC/MS/MS研修会	栃 木 県	16. 3. 10	1名
残留動物用医薬品試験法研修会	東 京 都	16. 3. 11	1名
日本衛生学会	東 京 都	16. 3. 25~26	1名
日本薬学会	大 阪 府	16. 3. 29~30	1名

4. 遺伝子科学部

1 試験検査の概要

(1) 平成15年度における試験検査の実施状況は以下のとおりである。

1) 水道水衛生管理強化事業による水質実態調査

平成15年度水道水衛生管理強化事業による水質試験検査実施状況

試験項目	件数		計
	水道原水	水道水	
pH	5	5	10
濁度	5	5	10
残留塩素濃度	—	5	5
大腸菌	5	—	5
嫌気性芽胞菌	5	—	5
クリプトスボリジウム	5	5	10
ジアルジア	5	5	10
合計	30	25	55

平成15年度水道水衛生管理強化事業実施要領に基づき、水道水源及び水道水について、クリプトスボリジウム、ジアルジアの実態調査を5水源(5施設)について実施した。結果はすべての検体で不検出であった。

また、その他の検査項目として、pH、濁度、さらに水道水については残留塩素濃度を測定し、原水については、大腸菌および嫌気性芽胞菌の細菌検査を行った。

2) 遺伝子組換え食品検査

平成15年度遺伝子組換え食品検査実施状況

検体名	試験項目		計 (件)
	CBH351トウモロコシ	ニューリーフジャガイモ Y·SEMT15-02系統	
トウモロコシ およびその加工品	10	—	10
ジャガイモ およびその加工品	—	5	5
計	10	5	15

トウモロコシおよびジャガイモとその加工品15件について安全性未審査の遺伝子組換え体（CBH351トウモロコシ）、ニューリーフジャガイモY・SEMT15-02系統について試験を行ったが、いずれの検体からも検出されなかった。

2 感染症情報センター業務

各保健所からの情報をとりまとめ、週報、月報を作成、厚生労働省に報告した。
また、感染症流行情報を作成し、各関係機関にインターネットなどで広報を行った。

3 慢性肝炎・肝硬変・肝がん制圧モデル事業

平成14年度に引き続き、茨城県内で肝がんの標準化死亡比（SMR）が高い市町村をモデルとし、肝がんの原因となるHCVキャリアを早期発見、また、その実態を明らかにして、医療機関との連携によるフォローアップ体制を確立し、肝硬変や肝がんによる死者の減少を図るための事業を行った。

4 学会・論文等発表

- (1) 茨城県におけるHIV-1薬剤耐性変異株の動向。
地方衛生研究所全国協議会第18回関東甲信静支部ウイルス研究部会にて発表
- (2) 麻痺性貝毒で毒化した日本産ホタテガイ貝柱は有毒か一毒化ホタテガイ貝柱について、
コーデックス規格への意見—New Food Industry, 45, 49-52, 2003.
- (3) 動物性自然毒—HACCP：衛生管理計画の作成と実践改訂データ編, p260-267, 2003, 中央法規, 東京.

5 学会、研修会等出席状況

学 会 等 の 名 称	開 催 地	年 月 日	人 員
第85回日本食品衛生学会	東 京 都	15. 5. 14～15. 5. 15	1
第39回日本肝臓学会総会	福 岡 市	15. 5. 21～15. 5. 23	1
第1回「21世紀COEプログラム」生命科学シンポジウム	つ く ば 市	15. 5. 29	1
日本感染症学会主催「SARS」講習会	東 京 都	15. 6. 2	1
Gene Chip セミナー	つ く ば 市	15. 6. 13	1
DBJing 講習会	高 知 県	15. 8. 28～15. 8. 29	1
DNAマイクロアレー講習会	東 京 都	15. 9. 10	1
地研協議会関東甲信静支部ウイルス研究部会	千 葉 市	15. 9. 25～15. 9. 26	1
H15年度保健所臨床検査技師1日研修	東 京 都	15. 10. 6	1
第51回日本ウイルス学会	京 都 市	15. 10. 27～15. 10. 29	1
第86回日本食品衛生学会	盛 岡 市	15. 10. 29～15. 10. 31	1
第17回日本エイズ学会	神 戸 市	15. 11. 27～15. 11. 29	1
食物アレルギー物質検査研修	東 京 都	15. 11. 21	2
第90回農林交流センターワークショップ「遺伝子組替え体の検知技術」	つ く ば 市	15. 12. 2～15. 12. 4	1
遺伝子組替え食品検査研修	東 京 都	16. 1. 14～16. 1. 16	1
第15回日本臨床微生物学会総会	つ く ば 市	16. 1. 24～16. 1. 25	1
GLP信頼性確保部門責任者講習会	東 京 都	16. 2. 24	1
日本食品保全研究会	東 京 都	16. 3. 3	1

第3章 他誌掲載論文等要約

Simultaneous determination of dehydroepiandrosterone and its 7-oxygenated metabolites in human serum by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry

Yasushi Matsuzaki^a, Shigemasa Yoshida^a, Akira Honda^b, Teruo Miyazaki^b, Naomi Tanaka^a, Aya Takagiwa^c, Yoshinori Fujimoto^c, Hiroshi Miyazaki^d

^aDivision of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

^bIbaraki Prefectural Institute of Public Health

^cDepartment of Chemistry and Materials Science, Tokyo Institute of Technology

^dDepartment of Drug Metabolism Disposition, Niigata College of Pharmacy

Steroids 69, 817-824 (2004)

A highly sensitive and specific method has been developed for the simultaneous measurement of free (unconjugated) or sulfate-conjugated forms of dehydroepiandrosterone (DHEA), 7 α -hydroxy-DHEA (7 α -OH-DHEA), 7 β -hydroxy-DHEA (7 β -OH-DHEA), and 7-oxo-DHEA (7-oxo-DHEA) in human serum. This method is based upon a stable isotope-dilution technique by gas chromatography-selected-ion monitoring mass spectrometry. Free steroids were extracted from serum with an organic solvent and the sulfate-conjugated steroids remained in aqueous phase. Free steroids were purified by solid-phase extraction, while sulfate-conjugated steroids were hydrolyzed by sulfatase and deconjugated steroids were purified by solid-phase extractions. The extracts were treated with O-methylhydroxylamine hydrochlorid and were subsequently dimethylisopropylsilylated. The resulting methyloxime-dimethylisopropylsilyl (MO-DMiPS) ether derivatives were quantified by gas chromatography-selected-ion monitoring mass spectrometry in a high-resolution mode. The

detection limits for MO-DMiPS ether derivatives of DHEA, 7 α -OH-DHEA, 7 β -OH-DHEA and 7-oxo-DHEA were 1.0, 0.5, and 2.0 pg, respectively. Coefficients of variation between samples ranged from 10.6 to 22.9% for 7-oxygenated DHEA to less than 10% for DHEA and sulfate-conjugated 7-oxygenated DHEA. The concentrations of these steroids were measured in 18 sera samples from healthy volunteers (9 males and 9 females; aged 23-78 years). Free DHEA, 7 α -OH-DHEA, 7 β -OH-DHEA, and 7-oxo-DHEA levels ranged between 0.21-3.55, 0.001-0.194, 0.003-0.481, and 0.000-0.077 ng/ml, respectively, and the sulfate-conjugated steroid levels of these metabolites ranged between 253-4681, 0.082-3.001, 0.008-0.903, and 0.107-0.803 ng/ml, respectively. The free DHEA-related steroid concentrations were much lower than those previously measured by RIA and low-resolution GC-MS. The present method made it possible to determine simultaneously serum DHEA-related steroid levels with sufficient sensitivity and accuracy.

Significance of plasma 7α -hydroxy-4-cholesten-3-one and 27-hydroxycholesterol concentrations as markers for hepatic bile acid synthesis in cholesterol-fed rabbits.

Akira Honda^a, Tadashi Yoshida^b, Guorong Xu^{c,d}, Yasushi Matsuzaki^e, Sugano Fukushima^e, Naomi Tanaka^e, Mikio Doy^a, Sarah Shefer^c, Gerald Salen^{c,d}

^aIbaraki Prefectural Institute of Public Health

^bTsukuba Memorial Hospital

^cGI Division and Liver Center, Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, USA

^dVeterans Affairs Medecal Center, East Orange, NJ, USA

^eDivision of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

Metabolism 53, 43-48 (2004)

Plasma 7α -hydroxy-4-cholesten-3-one has been used as an index of hepatic bile acid synthesis. The aim of this study is to ascertain whether the level of this oxysterol reflects cholesterol 7α -hydroxylase activity when plasma cholesterol concentrations are markedly changed. In addition, the relationship of hepatic sterol 27-hydroxylase activity with plasma concentrations of 27-hydroxycholesterol and 3β -hydroxy-5-cholestenoic acid was studied. We used New Zealand white rabbits fed 2% cholesterol for 5 or 10 days and/or constructed bile fistula. Feeding cholesterol markedly increased and bile drainage reduced plasma cholesterol concentrations. Initially, in these models there was no correlation between plasma 7α -hydroxy-4-cholesten-3-one concentrations and hepatic cholesterol 7α -hydroxylase activities ($r=-0.24$, $n=10$). Cholesterol feeding was associated with down-regulated 7α -hydroxylase activities while plasma 7α -4-cholesten-3-one concentrations were elevated the presence of increased plasma cholesterol levels. However, this discrepancy was overcome and

significant correlation was observed ($r=0.23$, $p<0.05$, $n=10$) by expressing 7α -hydroxy-4-cholesten-3-one levels relative to cholesterol. In contrast, hepatic sterol 27-hydroxylase activities were not significantly correlated with plasma absolute ($r=-0.13$, NS, $n=10$) nor cholesterol related levels of 27-hydroxycholesterol ($r=-0.13$, NS, $n=10$), or 3β -hydroxy-4-cholesten-3-one concentrations reflected hepatic cholesterol 7α -hydroxylase activities when the sterol levels were adjusted to plasma cholesterol concentrations in rabbits with hypercholesterolemia. The results suggest that plasma 7α -hydroxy-4-choleuten-3-one relative to cholesterol is a better marker for hepatic cholesterol 7α -hydroxyase activity than the absolute concentration when hypercholesterolemia is present. In contrast, 27-hydroxycholesterol and 3β -hydroxy-5-cholestenoic acid levels in plasma did not reflect hepatic sterol 27-hydroxylase activities even if the levels were adjusted to plasma cholesterol concentrations.

Dietary cholesterol stimulates CYP7A1 in rats because farnesoid X receptor is not activated

Guorong Xu^{a,b}, Lu-xing Pan^a, Hai Li^a, Quan Shang^a, Akira Honda^c, Sarah Shefer^a, Jaya Bollineni^a,
Yasushi Matsuzaki^d, G Stephen Tint^{a,b}, Gerale Salen^{a,b}.

^aGI Division and Liver Center, Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, USA

^bVeterans Affairs Medical Center, East Orange, NJ, USA

^cIbaraki Prefectural Institute of Public Health

^dDivision of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School fo Comprehensive Human Science, University of Tsukuba

Am. J. Physiol. 286, G730-G735 (2004)

Cholesterol feeding upregulates CYP. 7A1 in rats but downregulates CYP. 7A1 in rabbits. To clarify the mechanism responsible for the upregulation of CYP7A1 in cholesterol-fed-rats, the effects of dietary cholesterol (CH) and cholic acid (CA) on the activation of the nuclear receptors, liver X-receptor (LXR-alpha) and farnesoid X-receptor (FXR), which positively and negatively regulate CYP7A1, were investigated in rats. Studies were carried out in four groups (n=12/group) of male Sprague-Dawler rats fed regular chow (control), 2% Ch, 2% Ch+ 1% CA alone for 1 wk. Changes in mRNA expression of short heterodimer partner (SHP) and bile salt export pump (BSEP), target genes for FXR, were determined to indicate FXR activation, whereas the expression of ABCA1 and lipoprotein lipase (LRL), target genes for LXR α , reflected activation. CYP7A1 mRNA and

activity increased twofold and 70%, respectively, after CA was added to the Ch diet, which expanded the bile acid pool 3. 4-fold. SHP and BSEP mRNA levels did not change after feeding Ch but increased 88 and 37% in rats fed Ch+CA. this indicated that FXR was activated by the expanded bile acid pool. When Ch or Ch+CA were fed, hepatic concentrations of oxysterols, ligands for LXR α , as evidenced by increased mRNA levels of ABCA1 and LPL. Feeding CA alone enlarged the bile acid pool threefold and increased the expression of both SHP and BSEP. These results suggest that LXR-alpha was activated in rats fed both Ch or Ch+CA, whereas CYP7A1 mRNA and activity were induced only in Ch+CA, the bile acid pool expanded, which activated FXR to offset the stimulatory effects of LXR α on CYP7A1.

Anti-proliferative actions of endogenous dehydroepiandrosterone metabolites on human cancer cell lines

Shigemasa Yoshida^a, Akira Honda^b, Yasushi Matsuzaki^a, Sugano Fukushima^a, Naomi Tanaka^a, Aya Takagiwa^c, Yoshinori Fujimoto^c, Hiroshi Miyazaki^d, Gerald Salen^e

^aDivision of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

^bIbaraki Prefectural Institute of Public Health

^cDepartment of Chemistry and Materials Science, Tokyo Institute of Technology

^dDepartment of Drug Metabolism Disposition, Niigata College of Pharmacy

^eGI Division and Liver Center, Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, USA

Steroids. 68, 73-83 (2003)

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a naturally occurring steroid synthesized in the adrenal cortex, gonads, brain, and gastrointestinal tract, and it is known to have chemopreventive and anti-proliferative actions on tumors. These effects are considered to be induced by the inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and /or HMG-CoA reductase (HMGR) activities. The present study was undertaken to investigate whether endogenous DHEA metabolites, i. e., DHEA-sulfate, 7-oxygenated DHEA derivatives, androsterone, epiandrosterone, and etiocholanolone, have anti-proliferative effects on cancer cells and to clarify which enzyme, G6PD or HMGR, is responsible for growth inhibition. Growth of Hep G2, Caco-2, and HT-29 cells, evaluated by 3-[4, 5-dimethylthiazol]-2yl-2, 5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) and bromodeoxyuridine incorporation assays, was time-

and dose-dependently inhibited by addition of all DHEA-related steroids we tested. In particular, the growth inhibition due to etiocholanolone was considerably greater than that caused by DHEA in all cell lines. The suppression of growth of the incubated steroids was not correlated with the inhibition of G6PD ($r=-0.031$, $n=9$, NS) or HMGR ($r=0.219$, $n=9$, NS) activities. The addition of deoxyribonucleosides or mevalonolactone to the medium did not overcome the inhibition of growth induced by DHEA or etiocholanolone, while growth suppression by DHEA was partially prevented by the addition of ribonucleosides. These results demonstrate that endogenous DHEA metabolites also have an anti-proliferative action that is not induced by inhibiting G6PD or HMGR activity alone. These non-androgenic DHEA metabolites may serve as chemopreventive or anti-proliferative therapies.

Skewed X-chromosome inactivation causes intra-familial phenotypic variation of an EBP mutation in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctata

Shuya Shirahama^a, Akira Miyahara^a, Hiroshi Kitoh^b, Akira Honda^c, Akihiko Kawase^d, Koki Yamada^e, Akihiko Mabuchi^f, Hideji Kura^g, Yasunobu Yokoyama^a, Masayoshi Tsutumi^a, Toshiyuki Ikeda^f, Naomi Tanaka^h, Gen Nishimuraⁱ, Hirofumi Ohashi^{i,j}, Shiro Ikegawa^{f,i}

^aCenter for Molecular Biology and Cytogenetics, SRL Inc.

^bDepartment of Orthopaedic Surgery, Nagoya University School of Medicine

^cIbaraki Prefectural Institute of Public Health

^dNeonatal Intensive Care Unit, Neonatal Intensive Care Center, Kumamoto City Hospital

^eDepartment of Ophthalmology, Nagasaki University

^fLaboratory for Bone and Joint Diseases, SNP Research Center, RIKEN

^gDepartment of Orthopedic Surgery, Sapporo Medical University

^hDivision of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

ⁱJapan Skeletal Dysplasia Consortium

Division of Medical Genetics, Saitama Children's Medical Center

Hum, Genet. 112, 78-83 (2003)

X-linked dominant chondrodysplasia punctata (CDPX2) is a skeletal dysplasia characterized by stippled epiphyses, cataracts, alopecia, and skin lesions, including ichthyosis. CDPX2 exhibits a number of penetrance and possible gonadal and somatic mosaicism. Recently, mutations in the gene encoding Δ 8, Δ 7 sterol isomerase/empipamil-binding protein (EBP) have been identified in CDPX2. To better understand the genetics of CDPX2, we examined the entire EBP gene by direct sequencing in four CDPX2 patients. We found EBP mutations in all four patients, including three novel mutations: IVS3 + 1G>A, Y165C and W82C. Surprisingly, a

known mutation (R147H) was identified in a patient and her clinically unaffected mother. Expression analysis revealed the mutant allele was predominantly expressed in the patient, while both alleles were expressed in the patient, while the mutated allele caused by skewed X-chromosome inactivation produced the diverse phenotypes within the family. Our findings could explain some of the perplexing features of CDPX2. The possibility that an apparently normal parent is a carrier should be considered when examining seemingly sporadic cases and providing genetic counseling to CDPX2 families.

Assessment of tear concentrations on therapeutic drug monitoring. III . determination of theophylline in tears by gas chromatography/mass spectrometry with electron ionization mode

Masaharu Nakajima^a, Shinji Sato^b, Susumu Yamamoto^a, Kenji Shimada^a, Shuji Kitagawa^b, Akira Honda^c,
Jiro Miyamoto^d, Harunobu Hirano^e, Mitsuyuki Suzuki^e, Hiroshi Miyazaki^f

^aDepartment of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences

^bDepartment of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences

^cIbaraki Prefectural Institute of Public Health

^dMiyamoto Hospital

^eSaiseikai Niigata Daini Hospital

^fDepartment of Drug Metabolism and Disposition, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences

Drug Metab. Pharmacokinet. 18, 139-145 (2003)

A simple and sensitive method for the quantitation of theophylline (TP) in tears and plasma developed using gas chromatography/electron-impact ionization/mass spectrometry. Tears were collected by non-invasive Schirmer method. Plasma was pipetted on a Schirmer tear test strip (cutting to 5 mmx5mm). Then, TP was converted directly into its pentafluorobenzoyl amide derivative without the need to perform any extraction from the biological fluid absorbed on Schirmer test paper and was quantified by gas chromatography-selected ion

recordings with electron ionization mode. The concentrations in tears [C] t correlated very well with those of the free form in the plasma [Cf] p and those of the total form in the plasma [Cb+f] p. The ratios between TP concentrations in tears and plasma (free and total form) were as follows : [C] t/ [Cb+f] p=0.53+-0.20; [C] t/ [Cf] p=1. 21+-0.19; [Cf] p/ [Cb+f] =0.44+-0.14. The ratios of [C] t/ [Cb+f] p, [C] t/ [C] p and [Cf] p/ [Cb+f] p were in good agreement with the previously published data.

FXR-mediated down-regulation of CYP7A1 dominates LXRA in long-term cholesterol-fed NZW rabbits

Guorong Xu^{a,b}, Hai Li^a, Lu-xing Pan^a, Quan Shang^a, Akira Honda^c, M. Ananthanarayanan^d, Sandra K. Erickson^e, Benjamin L. Shneider^d, Sarah Shefer^a, Jaya Bollineni^a, Barry M. Forman^f, Yasushi Matsuzaki^g, Frederick J. Suchy^d, G Stephen Tint^{a,b}, Gerald Salen^{a,b}

^aGI Division and Liver Center, Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, USA

^bVeterans Affairs Medical Center, East Orange, NJ, USA

^cIbaraki Prefectural Institute of Public Health

^dDepartment of Pediatrics, Mt. Sinai School of Medicine, NY, USA

^eDepartment of Medicine, University of California, CA, USA

^fDepartment of Molecular Medicine, The City of Hope National Medical Center, CA, USA

^gDivision of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

J. Lipid Res. 44, 1956-1962 (2003)

We investigated how cholesterol feeding regulates cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) via the nuclear receptors farnesoid X receptor (FXR) and liver X receptor alpha (LXRA) in New Zealand, white rabbits. After 1 day of 2% cholesterol feeding, when the bile acid pool size had not expanded, mRNA levels of the FXR target genes short-heterodimer partner (SHP) and sterol 12 α -hydroxylase (CYP8B) were unchanged, indicating that FXR activation remained constant. In contrast, the mRNA levels of the LXRA target genes ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesteryl ester transfer protein (CETP) increased 5-fold and 2.3-fold, respectively, associated with significant increases in hepatic concentrations of oxysterols. Activity and mRNA levels of CYP7A1 increased 2.4 times and 2.2 times, respectively. After 10 days of cholesterol feeding, the bile acid pool

size increased nearly 2-fold. SHP mRNA levels increased 4.1-fold while CYP8B declined 64%. ABCA1 mRNA rose 8-fold and CETP mRNA remained elevated. Activity and mRNA of CYP7A1 decreased 60% and 90%, respectively. Feeding cholesterol for 1 day did not enlarge the ligand pool size or change FXR activation, while LXRA was activated highly secondary to increased hepatic oxysterols. As a result, CYP7A1 was up-regulated. After 10 days of cholesterol feeding, the bile acid (FXR ligand) pool size increased, which activated FXR and inhibited CYP7A1 despite continued activation of LXRA. Thus, in rabbits, when FXR and LXRA are activated simultaneously, the inhibitory effect of FXR overrides the stimulatory effect of LXRA to suppress CYP7A1 mRNA expression.

Amino acid ratios in plasma and tissues in a rat model of liver cirrhosis before and after exercise

Teruo Miyazaki*, Yasushi Matsuzaki**, Masaaki Karube**, Syunpei Miyakawa***,
Naomi Tanaka**, Bernard Bouscarel****

(*Ibaraki Prefectural Institute of Public Health, **Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,
Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, *The George Washington University)

Hepatology Research. 27 (3) : 230-237, 2003

In human liver cirrhosis (LC), the Fischer ratio (branched-chain amino acid (BCAA) /aromatic amino acid (AAA) is used as a marker of hepatic encephalopathy. Similarly, the plasma BCAA levels decrease while AAA levels increase in LC rats. However the BCAA and AAA ratio and the influence of exercise on this ratio remains to be clarified in various tissues of the LC rat model. Normal and LC rats received two weekly injections of olive oil or CCL4 for 10 weeks, respectively, and half of the rats from each group were subjected to one time exercise on a treadmill. BCAA, AAA, glutamate and glutamine concentrations were measured in plasma,

liver, brain, heart and skeletal muscles. Decreased BCAA and increased AAA concentrations in, brain and heart were also observed in LC rats and these changes were significantly amplified by exercise. The Fischer ratio in the LC group with and without exercise was decreased in skeletal muscles, while it remained unchanged in the liver. Decreased glutamate and increased glutamine concentration were shown in most LC samples following exercise. In conclusion, specific alteration of the amino acid patterns were observed in various tissues in the LC group. These alterations were further emphasized by exercise.

肝疾患における生体内タウリン維持の臨床的意義

「Clinical importance of taurine maintenance on liver disease」

宮崎照雄*、松崎靖司**、軽部真明***、宮川俊平****、田中直見**

(*茨城県衛生研究所、**筑波大学臨床医学系消化器内科、
西南医療センター消化器内科、*筑波大学体育科学系)

消化器科、37 (6)、558-562、2003.

タウリン (2-aminoethanesulfonic acid) は、19世紀初頭、牛の肝汁中から初めて検出され、その生理学的薬理的機能・作用、臨床投与効果についての研究が肝・胆系、循環器系、脳神経系等において数多くなされてきた。しかし約200年後の今日でも確立された知見は多くない。タウリンは、アミノ酸構造においてカルボキシル基の代わりにスルホ基を有するアミノ酸化合物であり、そのためタンパク質には合成されず、生体内では遊離した状態で存在する。今日、広義の意味として、一般的にアミノ酸としてとらえられていることが多い。ヒトにおいては、主に肝臓において含硫アミノ酸であるメチオニンーシステインから生合成されるがヒトを含めたほ乳類の生合成能は低いため、その生体内のほとんどは経口摂取に依存している。特に、ラットやヒトの新生児においては生合成能に欠けるため、高濃度にタウリンを含んだ初乳から主に供給される。また、老齢化に伴い生合成能が低下し、

生体内タウリン濃度は減少する。食品中には、主に貝、イカなどの魚介類や海藻に多く含まれている。生体内では、ほぼすべての組織といってよいほど広く分布しており、通常、ほかの遊離アミノ酸より高濃度である。特に心筋、骨格筋など電気刺激により興奮する組織での濃度が最も高い。しかし、心筋、骨格筋にはタウリンの生合成能がないため、その濃度は細胞外からの取り込みによって維持されている。タウリンの最も確立された作用は胆汁酸抱合であるが。そのほかに、膜安定化・保護作用、血圧降下作用、浸透圧調節作用、抗酸化作用、抗炎症作用、抑制性神経伝達物質作用、抗不整脈作用などが報告されている。しかしながら、肝疾患時における諸症状に対するタウリンの作用については、心疾患や網膜疾患等の他の疾患と比べて研究報告が乏しい。今回我々は、タウリンの肝疾患病態に対するいくつかの知見を得たので概説する。

The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration in the tissues of rats treated with CCl₄ administration

Teruo Miyazaki*, Yasushi Matsuzaki**, Tadashi Ikegami**, Shumpei Miyakawa***,
Mikio Doy*, Naomi Tanaka**, Bernard Bouscarel****

(*Ibaraki Prefectural Institute of Public Health, **Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,
Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, *The George Washington University)

Journal of Gastroenterology. 39 (6) : 557-562, 2004

We have previously reported that oral taurine administration reduced the frequency of painful muscle cramps in patients with liver cirrhosis, and that the skeletal muscle taurine concentration was significantly decreased post exercise. The aim of this study was to examine the taurine concentration in various tissues on a liver damaged with fibrosis (LD) rat model before and after exercise. Rats were divided into a normal (NML) and an LD groups. The LD group received CCl₄ injection for 10 weeks. Thereafter, both groups were divided into control (NML/CTL, LD/CTL) and exercise (NML/EX, LD/EX) groups, respectively. The rats in the EX groups were subjected to treadmill running. Plasma, liver, brain, heart and skeletal muscles taurine concentration, as well as plasma and liver lipid peroxidase (LPO)

concentration in the LD groups was significantly decreased compared to that in the respective NML group. Furthermore, the taurine concentration in the heart and skeletal muscles in the LD/CTL group was significantly decreased post exercise. The respective plasma and liver LPO concentration in the LD groups was significantly increased compared to that in the corresponding NML group. Moreover, plasma LPO concentration in the LD/EX group was significantly higher than in the LD/CTL group. Tissue taurine concentration, particularly in skeletal muscle, was significantly decreased in the LD model rats induced by CCl₄ administration, and furthermore, the significant decreased concentration expect for liver was aggravated by exercise, even though lower intensity.

Optimal and effective oral dose of taurine to prolong exercise performance in rat

Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki, Tadashi Ikegami, Shumpei Miyakawa, Mikio Doy,
Naomi Tanaka, Bernard Bouscarel.

(*Ibaraki Prefectural Institute of Public Health, **Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,
Institute of Health and Sciences, University of Tsukuba, *The George Washington University)

Amino Acids. 27 (3-4) : 291-298, 2004

The aim of this study was to determine the effective and optimum dose of taurine for exercise performance and to maintain tissue taurine concentration. Rats received a respective daily dose of 0, 20, 100, and 500mg/kg body weight taurine (EC and ET-1, -2, -3 groups, respectively) for two weeks, and then, were subjected to by 25% and 50% in the ET-2 and ET-3 groups, respectively, compared to that in the EC group accompanied with maintenance of taurine

tissue concentrations. Furthermore, the oxidative glutathione per total glutathione ratio in tissues was inhibited in the ET-2 and -3 groups whereas it was higher in the EC group than in both the no exercise and taurine-administered groups. Therefore the effective and optimal doses of oral taurine administration for two weeks on a transient exercise performance were between 100 and 500mg/kg/day.

茨城県衛生研究所年報 第42号

平成17年3月31日発行

編集兼発行 茨城県衛生研究所

水戸市笠原町993-2

電話 029-241-6652

印 刷 株式会社高野高速印刷

水戸市平須町1822-122

電話 029-305-5588
