

研究代表者: 横田 理 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 主任研究官

研究要旨

食品成分の濃縮や抽出、製剤化により、従来の食経験では安全性が担保できないことがあること、また、生理活性成分を含む食品等を過剰摂取すること、等による有害影響が危惧される。実際に、疫学調査等によりこれら過剰摂取と不妊との関連が示唆されている。しかし同時に、これらの因果関係には不明瞭な点も多く残されている。その中でも特に、ホルモン様作用を有する食品等は内分泌器官への影響が懸念されるが、生殖の有害影響はその評価特性からヒトでの把握は容易ではない。このため、食品安全行政面からヒトへの迅速な健康影響の予測性向上に資する実験動物を用いた新規ハザード評価体系の基盤構築が不可欠と考える。現在、男性不妊の主な原因である造精機能障害は、生殖細胞への直接影響とそれを支持するセルトリ細胞の障害を介した間接影響に起因する。生殖細胞の影響評価は精子濃度や運動率の測定、セルトリ細胞の影響評価は細胞数の減少で評価される。しかし、先行研究において、不妊症患者の多くは精子濃度や運動率の低下が認められないこと、また、成人男性の食事を含むライフスタイルの変化等によりセルトリ細胞数が減少するような報告はなされていないことを確認しており、当該評価のみでは食品の健康影響の有用な指標にはならないこと(偽陰性)が懸念される。一方、食品摂取による影響指標として生殖細胞を支持するセルトリ細胞の機能変化が想定されるが、当該変化を検出する評価系がないことも問題点として挙げられる。

これらの問題点を踏まえ、本研究では、食品安全行政面からヒトへの迅速な健康影響の予測性向上に資する実験動物を用いた新規ハザード評価体系の基盤構築を行うことを目的とした。今年度は、先行研究において精子形成障害が生じることを報告しているビタミン A 過剰・欠乏、ビタミン E 欠乏マウス精巣組織切片を活用し精巣毒性評価法の構築を、また、野生型マウス精子サンプルを用いて精子機能評価法の構築を行った。精巣毒性評価において、蛍光標識 PNA レクチン抗体を用い精子細胞先体を高感度に可視化し精子 step を判別した後、精細管ステージ判定の迅速化を目指した。その結果、従来法の PAS 染色と比較し、本法は精細管ステージ決定において格段に高いスループット性と解析精度を示した。これにより、ビタミン A 過剰マウス精巣では野生型マウス精巣と比較して、精細管ステージVII, VIIIの頻度が低下すること、対照的にステージIIからVIの頻度が上昇すること明らかにした。次に、本法と生殖細胞系列マーカー抗体を用いた免疫組織化学染色法とを組み合わせることで、生殖細胞系列の分化度を網羅的かつ定量的に捉えることにも成功した。その結果、ビタミン A 過剰マウス精巣において、減数分裂開始に重要なプレレプトテン期精母細胞以降の細胞数の減少を認めた。一方、精上皮周期に応じて、セルトリ細胞骨格構造が変化することを野生型マウス精巣組織切片の解析から見出し、この指標を新たなセルトリ細胞の機能評価として適用可能かについて、ビタミン E 欠乏マウス精巣切片を用いて検証しているところである。その結果、ビタミン E 欠乏マウス精巣組織切片において、セルトリ細胞骨格の面積が増加することが明らかとなった。

一方、界面活性剤やアルブミンフリーの生理緩衝液により精子培養液を洗浄することで、体細胞のコンタミを除去する方法を確立し、バイオマーカー探索に資する精子核酸抽出法の基盤も整備した。今後は、精巣毒性陽性対象物質の経口投与による生殖毒性評価を実施し、今年度開発した評価法の有用性を検証していく。

研究分担者

齋藤洋克 国立医薬品食品衛生研究所
毒性部 研究員

A. 研究目的

食品成分の濃縮や抽出、製剤化により、従来の食経験では安全性が担保できないことがあること、また、生理活性成分を含む食品等を過剰摂取すること、等による有害影響が危惧される。実際に、疫学調査等によりこれら過剰摂取と不妊との関連が示唆されている。しかし同時に、これらの因果関係には不明瞭な点も多く残されている。その中でも特に、ホルモン様作用を有する食品等は内分泌器官への影響が懸念されるが、生殖の有害影響はその評価特性からヒトでの把握は容易ではない。このため、食品安全行政面からヒトへの迅速な健康影響の予測性向上に資する実験動物を用いた新規ハザード評価体系の基盤構築が不可欠と考える。

現在、男性不妊の主な原因である造精機能障害は、生殖細胞への直接影響とそれを支持するセルトリ細胞の障害を介した間接影響に起因する。生殖細胞の影響評価は精子濃度や運動率の測定、セルトリ細胞の影響評価は細胞数の減少で評価される。しかし、先行研究において、不妊症患者の多くは精子濃度や運動率の低下が認められないこと、また、食事を含むライフスタイルの変化等によりセルトリ細胞数が減少するような事例はないことを確認しており、当該評価では食品の健康影響の有用な指標にはならないこと(偽陰性)が懸念される。一方、食品摂取による影響指標として生殖細胞を支持するセルトリ細胞の機能的変化が想定されるが、これを組織学的に検出する評価系がないことも問題点として挙げられる。

これまでに私は、ビタミン A(VA)の体内動態の迅速定量法を開発し、長期間の VA 過剰状態が精子形成に影響を及ぼすことを報告した。また、精子の先体を染色しマウス精子形成サイ

クル(精細管ステージ I-XII)を同定する PAS-H 染色を行い、VA 過剰により精細管ステージの出現頻度が変化することを見出した。しかし、PAS-H 染色において先体の判別が困難で、核のクロマチン構造も不明瞭なことが多いため、一部の研究報告において正確性に欠くステージ決定や細胞同定がなされており、毒性評価の精度の高さを担保しきれていない。

本研究ではまず初年度に、(1-a)PAS 試薬の代替品である PNA レクチンを用いたマウス精細管ステージの高感度検出法の確立と(1-b)これまでに評価方法が未確立であるセルトリ細胞の機能評価の開発を行う。次に、(2)私たちが確立したヒトの精子性状評価について、マウスの実験系への応用を試みる。2,3 年目は、ヒトと齧歯類の両方で造精機能障害を誘発する食品等のモデル化合物として、ビタミン A(レチノイン酸)、ゴシポール、フタル酸エステル類等を用いて、マウスの反復経口投与毒性試験を実施し、経時的に解剖・サンプリングを行い、組織の病理所見とデータを照合しながら初年度に構築したハザード評価の頑健性・有用性を検証する。また、そのハザードに関与し得る分子マーカーも探索する。

B. 研究方法

精巣毒性評価:

ホルマリン固定したマウス精巣組織からパラフィン包埋ブロックを作製し、ミクロームを用いて薄切切片を作製した。作製した切片を活用し、適切な抗原賦活化処理を行った後、下記の様々な精子形成関連分子を認識する抗体試薬を用いた免疫組織化学染色を行った。

・ 蛍光標識PNAレクチン: 半数体精子細胞の先体を高感度に染色することによる精細管ステージI-XIIの迅速な判別法の構築、半数精子細胞数の評価

・ SOX9, WT1, GATA4等: 核染色によるセルトリ

細胞数の評価

- ・ PLZF:核染色による精祖細胞数の評価
- ・ SCP3:核染色による精母細胞数の評価
- ・ Vimentin:セルトリ細胞骨格を染色し、精細管の中に占める当該骨格の面積を評価
- ・ MEIOSIN、STRA8:減数分裂開始の評価

精子機能評価:

受精能獲得反応の一つである「精子の超活性化」の誘導は、マウス精巣上部尾部より精子を回収し精子培養中で37°C, 2時間培養することにより行った。また、精子塗抹標本作製し、パパニコロウ染色等による精子形態評価を実施した。他方、不動化処理を行った精子は、界面活性剤処理を行い体細胞のコンタミを除去した後、カラムベースの miRNeasy micro kit (QIAGEN社)を用いたRNA抽出・精製を行い、RNAの品質をバイオアナライザー (Agilent社)により評価した。

<倫理面への配慮>

本研究では、人を対象とした研究、人の遺伝子解析、疫学研究は行っていない。動物試験を実施した研究は、試験実施機関による動物実験に関する倫理委員会の承認を得る等、実験動物に対する動物愛護の配慮の上で実施した。

C. 研究結果

造精機能障害の早期ハザード検出に資する精巣組織学的評価の構築:

ビタミンA過剰またはビタミンE欠乏マウス精巣組織切片を用い、PNAレクチンを用いた蛍光免疫組織化学染色を実施し、迅速かつ高精度な精細管ステージ判別法を確立した(図1、横田、若山)。これは、顕微鏡下x200倍での観察によるものであるが、現在、精細管ステージ判別のスルーット性をより高めるために、より低倍率での顕微鏡観察においてもステージ判

別が可能かの検討を進めている。さらに、セルトリ細胞マーカー(SOX9, WT1, GATA4等)や生殖細胞系マーカー(PLZF, SCP3等)抗体を用いた免疫組織化学染色を行い、細胞集団を分類する方法を構築し、ビタミンA過剰マウス精巣においてはステージVII以降の減数分裂開始段階のプレレプトテン期精母細胞の数が減少することを見出した(図2、横田)。また、セルトリ細胞の骨格に着目したVimentin認識抗体による免疫染色を行い、本解析手法がセルトリ細胞の機能評価に適用可能である可能性を示唆する結果を得た(齋藤、横田)。

他方、当初の計画にはなかったが、ビタミンA過剰モデルマウス精巣では、上述の通り、精子形成過程で最も重要な減数分裂開始段階での影響が顕著に認められたため、それに寄与する新規分子マーカーMEIOSINとSTRA8を認識する抗体を用いた組織学的評価の検討も現在進めており、精細管ステージ依存的な発現様式を明らかにしつつある(横田)。

造精機能障害を高感度・高精度に検出するマウス精子機能評価の構築:

精子の超活性化は、通常の精子の運動方向であるXY軸方向に加えZ軸方向の動きも同時に捉える必要があるため、市販のスライドチャンバーでは深さ(Z軸)方向が足りず観察することが困難であった。そこで、それを顕微鏡下で明瞭に観察するための厚みを考慮したスライドチャンバーの作製に取り組んだ。次に、マウス精巣上部尾部より精子を回収し、精子培養中で37°C, 2時間培養することにより、自作スライドチャンバー下で精子の超活性化を誘導することに成功した。精子の超活性化は受精能獲得反応の一つで、受胎能を高感度・高精度に予期する毒性評価となることが見込まれる(横田、藤ノ木)。さらに、塗抹標本作製し、ヒト精子で確立したエオシンY、パパニコロウ染色による精子

形態評価をマウス精子でも実施し、染色法について確立した(横田)。一方、不妊バイオマーカー探索に資する精子 RNA 抽出・精製に関する基礎的検討を進めており、RNA 発現解析時の交絡要因となる体細胞のコンタミを除去することに成功した(横田)。

D. 考察

生殖への有害影響は、不妊のみならず次世代に影響を及ぼす可能性があるため、実験動物の生殖毒性試験の結果から、ヒトの健康リスクを予測することは重要である。我が国では、不妊の原因のおよそ4割は男性側にあるとされる。しかし、雄性生殖の有害影響はその評価特性からヒトでの把握は容易ではない。本研究は、雄性生殖毒性の視点から、食品のリスク評価に資する、迅速かつ高精度なハザード評価の基盤構築を行うことを目的としている。

雄性生殖毒性評価の中で最も感度の高いハザード評価は、精巣の病理組織学解析である。しかしながら、ルーチンに行う病理組織学解析は定性的評価にとどまり、また、ステージ分類を行わない全体的な形態観察にて毒性判断が行われるため、精細管ステージに着目した定量的な生殖毒性評価が欠如しているといった問題が挙げられる。実際に、私たちが先行研究で明らかにしたビタミン A 過剰、ビタミン E 欠乏マウスは精子形成が障害されるにも関わらず、HE 染色による精巣の病理組織学的評価においては目立った病理所見は認められていなかった。私は PNA レクチン抗体を用い、精子細胞の先体を蛍光染色し可視化することにより、従来の PAS 染色法より迅速かつ高精度に精細管ステージ判別を可能とし、ハザード評価のスループット性を向上させた。その結果、150 個もの精細管ステージを一度に評価し、ビタミン A 過剰マウス精細管では、ステージ I-VI の頻度が亢進すること、減数分裂開始に関与するステージ VII、

VIII の頻度が低下することを明らかにした。

これらの結果は、従来の HE 染色による病理組織学的診断に加え、PNA レクチン抗体を用いて精細管ステージを簡易判別しつつ精巣組織標本を観察する重要性を示唆した結果といえる。また、本研究の遂行により、精細管ステージ判別と抗体を用いた各種生殖細胞系列の免疫組織化学染色法を組み合わせることで、生殖細胞系列の詳細な分化度を評価できることも示した。

次に、生殖細胞を支持するセルトリ細胞に着目し、セルトリ細胞の中間径フィラメントを可視化するため、Vimentin 抗体を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、精細管ステージごとに染色性が異なる可能性を見出した。このことは、精細管ステージに応じて変化する生殖細胞系列と同調するようにセルトリ細胞骨格が変化している可能性を示唆している。また、画像処理による精細管横断面に対する vimentin 陽性領域が占める面積の割合の算出結果から、ビタミン E 欠乏マウスの精巣組織切片において認められた vimentin 陽性領域の割合の変化は、精巣内環境の悪化に伴う造精機能障害と関連した変化を示すものであると考えられた。今後、ビタミン A 過剰・欠乏マウス精巣組織切片において、Vimentin 抗体の染色性がどのように変化するかを明らかにし、セルトリ細胞の機能評価に資する新たな精巣毒性評価法の開発を行う。

これまで、精液中の運動精子数は、男性生殖機能の指標として重要視されてきた。臨床現場では、運動精子数が多くても、妊娠しない症例、反対に少なくとも妊娠する例が報告されてきた。近年、私たちの先行研究の成果により、運動精子に潜む精子機能異常が明らかになってきた(特願 2022-39134)。このことは、運動精子数の測定のみでは、精子妊孕性を適切に評価できないことを示唆しており、今後精子の品質を

適切に評価できる方法に代替していく必要があると考えている。

私は、その中で精子の超活性化運動に着目しており、受精能獲得反応を評価することで、精子性状を適切に評価できるものと考えている。そのためには、従来の XY 軸方向の動きのみを捉えるのでは不十分であり、自作スライドガラスにより Z 軸方向の動きを同時に捉え、精子の超活性化を定量できる方法を開発した。

さらに、精子の遺伝情報は次世代に引き継がれるため、本研究課題では、精子 RNA のバイオマーカー探索にも取り組みを始めたところである。現状の精子 RNA 抽出、解析法の問題点をピックアップしていき、方法について改良していく。

今後は、上記の結果について論文化を行うとともに、ゴシポールの単回経口投与試験(用量設定試験と本実験)を実施し、今年度に構築した精巣毒性・精子機能評価法の有用性を検証する。

E. 結論

食品成分の安全性評価を行う場合、実験動物への最大投与量は制限されるため、ヒトへの外挿を行う上では、ハザード評価の感度・精度の高さを担保することが不可欠となる。また、当該成分によるホルモン様作用を介した慢性影響については、その評価特性からヒトでの把握は容易ではない。このような物質を含む食品のリスク評価・管理体制を整備するためには、実験動物を用いたハザード評価の迅速化・高度化が不可欠と考える。本研究の遂行により、生殖毒性を早期に検出する精巣毒性評価とヒトへの外挿を考慮した非侵襲的な精子を用いた新規バイオマーカー探索に資する精子機能評価の確立を概ね達成した。次年度以降に、精巣毒性陽性対象物質のゴシポールの経口投与毒性試験を実施し、今年度構築した新規ハザー

ド評価を適用することで、食品安全行政施策の提案に間接的な波及効果を及ぼす成果が得られるものと考えている。

謝辞:本研究の遂行にあたり支援をいただいた、北嶋聡先生(国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター毒性部長)、藤ノ木政勝先生(獨協医科大学医学部先端医科学統合研究施設実験センター・准教授)、若山友彦先生(熊本大学大学院生命科学研究部生体微細構築学講座・教授)のご協力に深く感謝する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wakayama T, Yokota S, Noguchi K, Sugawara T, Sonoda K, Wanta A: Quantitative Evaluation of Spermatogenesis by Histochemistry, Histochemistry and Cell Biology. 157(3):287-295. (2022)

Yokota S: Evaluation of sperm epigenome as a molecular index of reproductive toxicity for elucidating the mechanisms of transgenerational inheritance, BIO Clinica. 37(1): 41-47. (2022) Invited

Sekine N, Yokota S (Co-First), Oshio S: Sperm morphology is different in two common mouse strains, BPB Reports. 4: 162-165. (2021)

Yokota S, Takeda K, Oshio S: Spatio-temporal small non-coding RNAs expressed in the germline as an early biomarker of testicular toxicity and transgenerational effects caused by prenatal exposure to nanosized particles, Front. Toxicol. 3: 32. (2021)

Yokota S, Sekine N, Wakayama T, Oshio S: Impact of chronic vitamin A excess on sperm morphogenesis in mice, Andrology. 9(5): 1579-1592. (2021)

Taquahashi Y, Saito H, Kuwagata M, Kitajima S. Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) formulation for small experimental animals. Fundam Toxicol Sci. 8: 169-175, 2021.

Sasaki T, Saito H, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Behavioural effects in mice orally exposed to domoic acid or ibotenic acid are influenced by developmental stages and sex differences. Biochem Biophys Res Commun. 558:175-182, 2021.

2. 学会発表

Taquahashi Y, Yokota S, Morita K, Tsuji M, Suga K, Kuwagata M, Hojyo M, Hirose A, Kanno J: Preliminary report of the two-year, every 4-week-interval intermittent whole body inhalation study of the multi-walled carbon nanotube in male mice, the 61st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2022.3.27-31), Poster Virtual.

桂川真一、横田黎、宮澤正幸、香川(田中)聡子、河村伊久雄、横田理、吉岡弘毅、三浦伸彦: マウスの呼吸器系統における TRP チャネル発現の日内変動、日本薬学会第 142 年会、名古屋(オンライン)(2022.3.26)、Web 開催、口頭

宮澤正幸、宮本航大、照井楓香、桂川真一、横田理、吉岡弘毅、三浦伸彦: 6-メルカプトプリン⁶の毒性強度の時刻差～感受性時刻差の基礎的研究～、日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2022 (第 11 回)、仙台(ハイブリッド)(2022.3.12.13)、Web 開催、ポスター

横田理、河上強志、久保田領志、三浦伸彦、北嶋聡: In vivo 毒性試験のための二酸化チタン分散方法の検討、メタルバイオサイエンス研究会 2021 (2021.10.28)、Web 開催、ポスター

宮澤正幸、横田理、吉岡弘毅、三浦伸彦: 薬毒物の感受性時刻差、メタルバイオサイエンス研究会 2021 (2021.10.27)、Web 開催、ポスター

三浦伸彦、宮澤正幸、横田理、吉岡弘毅: 毒性発現強度の時刻差を利用した毒性発現機構解明、メタルバイオサイエンス研究会 2021 (2021.10.27)、Web 開催、シンポジウム

Horibata K, Hojo M, Yokota S, Taquahashi Y, Kobayashi N, Takasawa H, Hamada S, Sugiyama K, Honma M: In vivo genotoxicity assessment of multi-walled carbon nanotubes using the optimized lung micronucleus assay, The Environmental Mutagenesis and Genomics Society 2021 Annual meeting (2021.9.22-25), Poster Virtual.

桂川真一、照井楓香、宮澤正幸、香川(田中)聡子、河村伊久雄、横田理、吉岡弘毅、三浦伸彦: 肺気管支系における TRP チャネル発現の日内変動、第 65 回日本薬学会関東支部大会、千葉(オンライン)(2021.9.11)、Web 開催、口頭

横田理、武田健: ディーゼル排気由来超微小粒

子の胎児期曝露が児の海馬神経活動に影響を及ぼし、学習・記憶障害を引き起こす、第 61 回日本先天異常学会学術集会 (2021.8.7)、Web 開催、ポスター

横田理、関根尚、北嶋聡、押尾茂: マウス精子形態形成へのビタミン A 過剰の関与、第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)、Web 開催、口頭

宮澤正幸、照井楓香、桂川真一、香川(田中)聡子、河村伊久雄、横田理、吉岡弘毅、三浦伸彦: 6-メルカプトプリンに対するマウスの感受性時刻差、第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)、Web 開催、口頭

前野愛、北條幹、坂本義光、湯澤勝廣、長谷川悠子、長澤明道、生嶋清美、平松恭子、海鉾藤文、山本行男、安藤弘、田中和良、鈴木仁、猪又明子、守安貴子、高橋祐次、横田理、小林憲弘、広瀬明彦、中江大: 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の 2 年間ラット気管内反復投与試験における投与器具の違いによる毒性の比較: 1 年経過時点での報告、第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7)、Web 開催、ポスター

横田理、若山友彦、押尾茂: レチノイド過剰により生じるマウス精子形成のステージ出現頻度の変化、第 40 回アンドロロジー学会 (2021.6.12)、Web 開催、口頭

齊藤洋克、北嶋聡、菅野純、種村健太郎: 低用量化学物質の発生-発達期ばく露による成熟後の神経行動毒性の検出と評価-発生-発達期マウスへのネオニコチノイド系農薬ばく露影響解析を中心に-、第 48 回日本毒性学会学術年会(2021.7.8)、神戸、シンポジウム

菅野純、北嶋聡、相崎健一、齊藤洋克、種村健太郎: 肺の遺伝子発現応答と毒性機序予測解析、第 48 回日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)、神戸

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

特願 2022-39134 (2022 年 3 月 14 日)、精子の検出方法、国立大学法人東京大学、岡田 由紀、兼子 智、高松 潔、横田理

2. 実用新案登録 (該当なし)

3. その他 (該当なし)

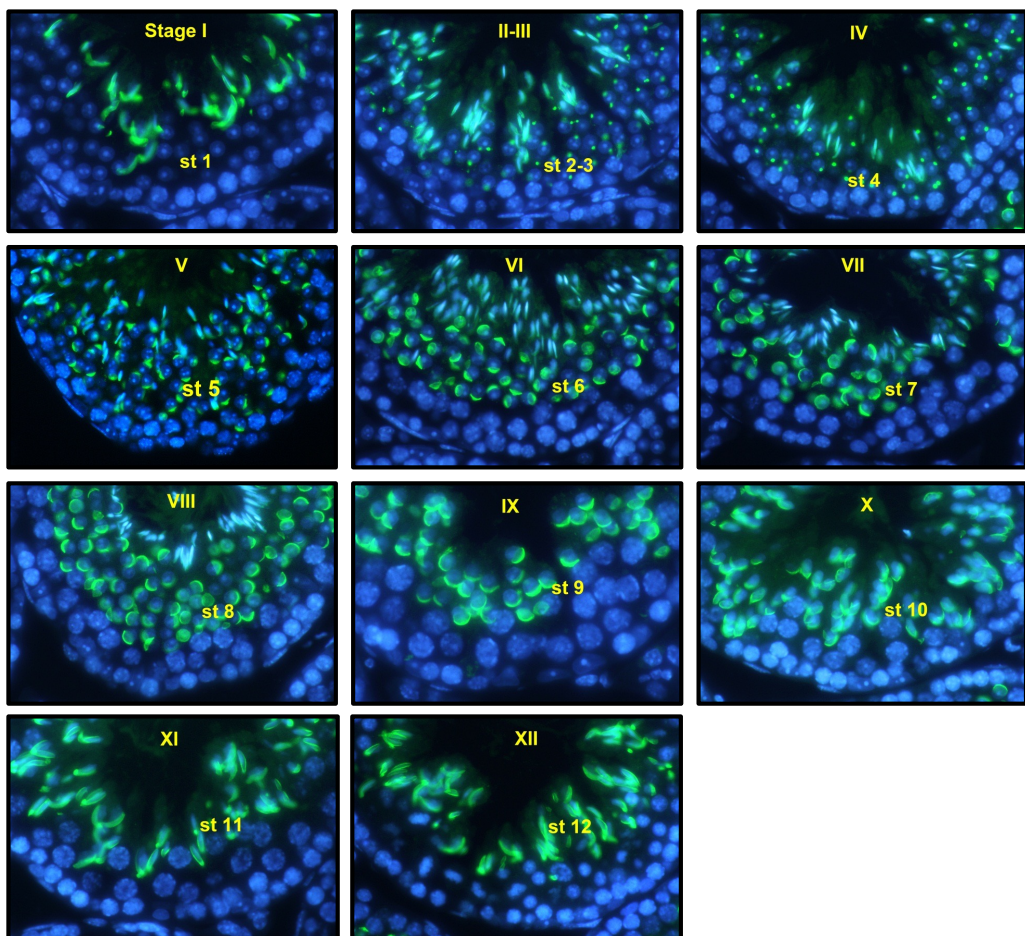
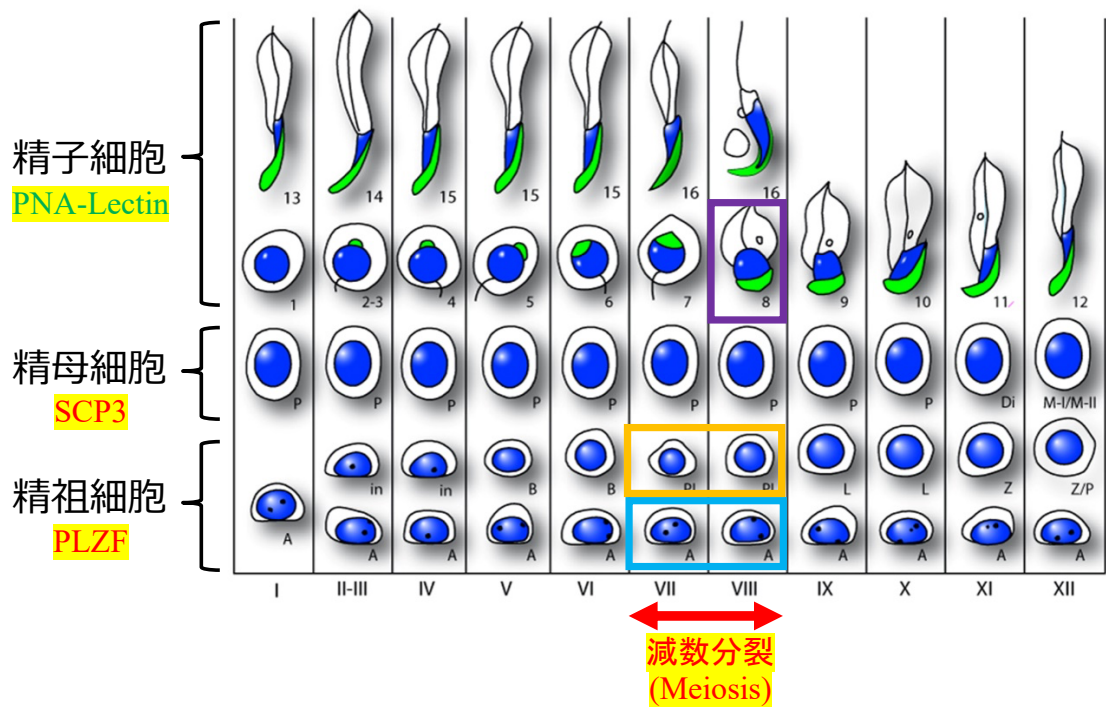


図1: マウス精細管ステージ判別法の構築

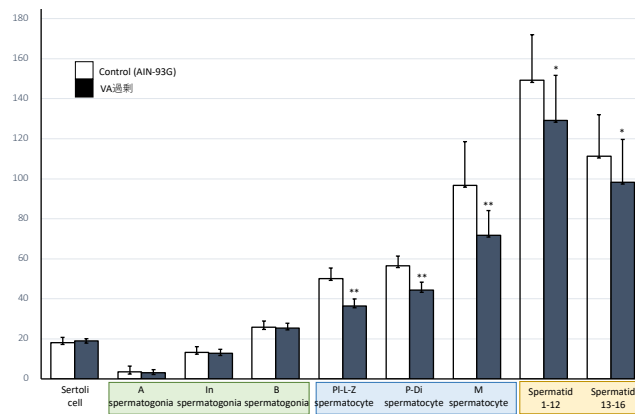
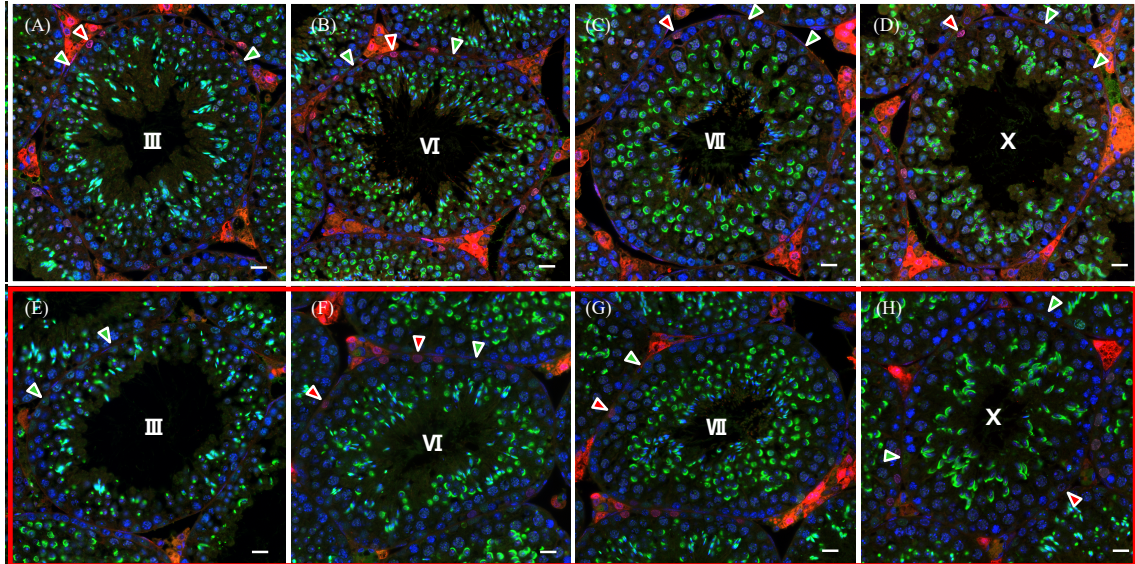


図2:生殖細胞系列の分化度の定量的評価

(A-D) Control (AIN-93G) マウス精巣組織切片

(E-H) ビタミン A (VA) 過剰マウス精巣組織切片

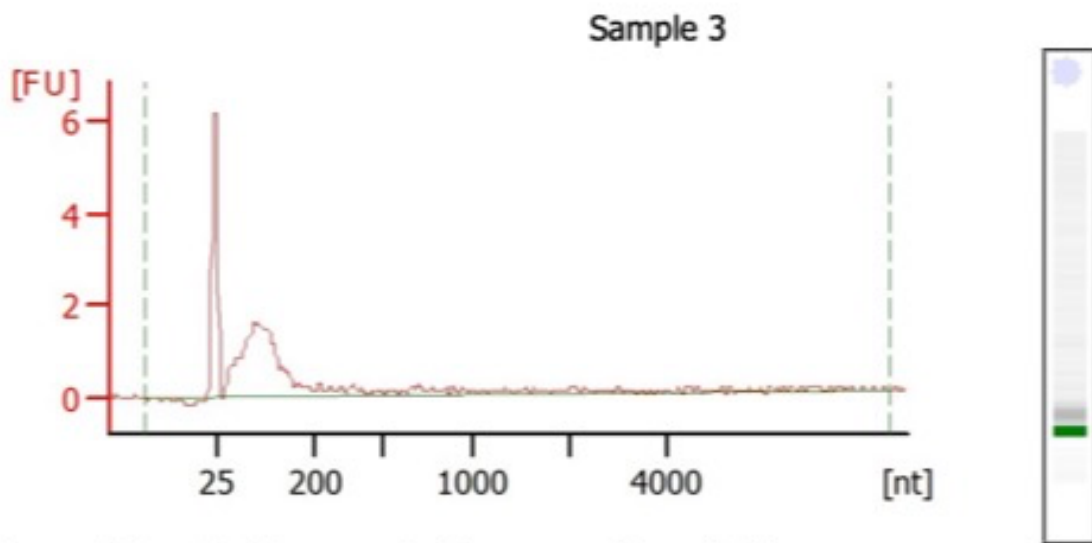


図 3:精子 RNA の電気泳動結果

令和4年 3月 31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業
2. 研究課題名 食品の安全性評価の迅速化・高度化に資する造精機能障害の新規ハザード評価体系の基盤構築
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全性生物試験研究センター毒性部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 横田 理・ヨコタ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業
2. 研究課題名 食品の安全性評価の迅速化・高度化に資する造精機能障害の新規ハザード評価体系の基盤構築
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全性生物試験研究センター毒性部・研究員
(氏名・フリガナ) 齊藤 洋克・サイトウ ヒロカツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。