

生 物 化 学 部

部 長 田 中 彰

概 要

平成元年4月1日付で押沢正技官は生活衛生局企画課生活化学安全対策室室長補佐として転出し、業務局安全課より小林哲技官が当部へ配置換えとなった。また棚元憲一主任研究官（衛生微生物部）の併任は4月1日解除された。また昭和63年4月以来当部へ留学していた周玉さん（北京市薬品検査所）は平成元年2月26日に帰国した。

短期海外出張として第12回アジア薬剤師会連合（FAPA）学術大会（インドネシア，63.9.10～9.20）に部長が出席した。また早川室長は医療用ペプチドおよび蛋白質の製剤化，送達，標的指向化に関する国際集会（米国，63.10.22～11.1）に出席した。

平成元年5月29日から生物化学部は生物薬品部に改称された。

業務成績

1. 一斉取締試験

ウロキナーゼ製剤10件について試験を行い，すべて含量規格に適合した。

2. 特別審査試験

酵素製剤など14件について試験を行った。

3. その他

第12改正日本薬局方に伴う業務（業務局安全課），医薬品原料および添加物の規格整備に関する検討，医薬品の標準化に関する調査研究（厚生科学研究費，業務局審査第二課），細胞培養医薬品の品質確保に関する基準作成およびQ&Aならびに英文版作成の協力（業務局審査第一課），バイオ医薬品の品質確保に関する啓蒙活動への協力（日本製薬団体連合会，HS財団，近畿バイオインダストリー振興協会），第11改正日本薬局方追補の一般試験法に関する解説および啓蒙（日本薬剤師会，私立大学薬剤学教官会議，日本薬局方懇談会）。

研究業績

1. 医薬品の規格および試験法に関する研究

i) ウロキナーゼ製剤の合成基質を用いた定量法について検討した。

ii) トロンピン製剤の新定量法の開発に関する基礎的検討を行った。

iii) 新合成基質を用いた塩化リゾチームの定量法の確立と，その製剤分析への適用性について検討した。

iv) ホルモン等の *in vitro* assay 法の基礎的研究として，ニワトリ胚芽細胞の軟骨細胞への分化におよぼすヘパリンの作用を検討した。

v) バイオテクノロジーにより生産される同種同効医薬品の薬効試験法の標準化に関する研究（HS財団受託研究費）として，各血栓溶解剤の標準的な力価試験法の施行案を確立し，各社製品への適用可能性について検討して，さらに改良を加え，標準的試験法とした。

2. 医薬品の有効性および安全性に関する研究

i) ハイブリッド形成蛋白質製剤の有効性と安全性に関する研究

ハイブリッド化リゾチームの酵素化学的特性について検討した。

ii) 標識化合物と細胞工学的手法の利用による医薬品，生活関連物質等のアレルギー感受性およびその安全性評価法の確立に関する研究（原子力試験研究費）。

確立したIgE抗体法を利用して，即時型アレルギー抗原の検索や感受性予知試験に関する検討を行った。

iii) 多形核白血球（PMNs）機能の分子機構ならびに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学的研究

PMNsのチトクロム b_{558} の精製および蛋白質化学的研究，脂肪酸によるPMNsの活性化，各種抗炎症剤によるPMNs機能への影響に関する生化学的検討を行った。

iv) バイオテクノロジー医薬品に対する生体応答の解析に関する基礎的検討（厚生科学研究費，大沢班）

前臨床安全性の観点からバイオ医薬品に適切な評価技術に関する基礎的検討を行った。

v) バイオテクノロジーにより生産される医薬品の試験的製造とその性状に関する研究

遺伝子工学的に新たに作製した数種のヒト生長ホルモン誘導体を用いて，その構造と活性相関について検討した。

vi) 組換えDNA技術を応用して生産される蛋白性医薬品の活性型の効率的分離，精製技術の開発（HS財団受託研究費）。

還元剤および変性剤で還元・変性された蛋白質溶液から変性剤等を除去することなく直接還元できる条件について検討した。

vii) 医薬品生産に用いられる動物細胞に関する基礎的研究（厚生科学研究費，豊島班）

医薬品生産基材としての安全性の観点から適切な動物細胞のあり方について検討した。

viii) 組換えDNA医薬品の開発手法に関する研究（厚生科学研究費，野島班）。

組換え医薬品開発の現状と問題点について検討した。

3. 生体内活性物質の作用機序に関する研究

i) アルドース還元酵素阻害剤の構造活性相関に関する研究

X線構造解析から得られた構造活性相関に基づいて、新規阻害剤をデザインし、その合成と阻害効果について検討した。また生薬エキスから阻害活性をもつ有効成分を単離し、その本質を明らかにした。

ii) 各臓器におけるアルドース還元酵素の役割に関する研究

ラットおよびイヌの腎臓におけるアルドース還元酵素 (ARD) の分布をしらべ、本酵素を単離後、その酵素化学的、物理化学的性状および阻害剤に対する感受性などを明らかにした。またヒト精巣中の ARD の性状を明らかにし、ARD 阻害剤に対する感受性を検討した。

ガラクトース血症ラットの水晶体における ARD の活性量、ガラクトール産生量の変動およびこれによらず ARD 阻害剤の影響について検討した。さらにラット胎児水晶体の ARD 量への糖尿病の影響について検討した。

iii) セルロプラスミンに関する研究

セルロプラスミンの生理的機能および作用機序の解明に必要な Fe^{3+} の特異的定量法の確立について検討した。

iv) ホルモン等による細胞増殖および分化誘導の調節機構に関する研究

脂肪細胞分化能を有するマウス 3T3 細胞の生長ホルモン (GH) 受容体の糖部分について検討した。また各種生長因子によるラット皮膚線維芽細胞の増殖抑制因子としてのグルココルチコイドの構造活性相関について検討した。

v) 生体関連反応指標の有意性判定に関する研究 (特別研究)

各種ホルモンによる肝細胞の GH リセプターの消長に関する基礎的検討を行った。

4. 放射性医薬品に関する研究

^{99m}Tc -アルブミンの純度試験として、高速液体クロマトグラフィーの適用を意図して、分析条件の基礎的検討を行った。

5. 生体内モデル反応の開発に関する研究

フェニルブタゾンモデル化合物として、モノオキシゲナーゼによる酸化反応を簡単な有機試薬によって一行程で目的の代謝物を選択的に得る最適条件を見出した。

放射線化学部

部長 寺尾 允 男

概要

昭和63年度の研究業務として、前年度に引き続き、主として、1)免疫担当細胞の機能に関する研究、2)生体膜の機能に関する研究、3)イムノアッセイ等を用いる超微量検出法の開発、4)依存性薬物の生物学的研究、5)抗体遺伝子の構造に関する研究、を行った。また、HS 財団の委託研究として、生体微量物質の分離技術の開発研究をおこなった。

米国 NIH に一年間の予定で留学中であった手島玲子技官は昭和63年6月に帰国した。また鈴木和博技官は昭和63年8月から平成元年1月までの半年間、厚生省厚生科学課に外向(併任)した。平成元年4月1日から、新規採用の斉藤嘉朗技官が配属となった。HS 財団流動研究員、水沢左衛子氏および田中東一氏は平成元年3月31日をもって退職した。

なお、放射線化学部は平成元年5月29日付をもって廃部となり、部員は全員、新たに設置された機能生化学部に配置換となった。

研究業績

1. 免疫担当細胞の機能に関する研究

即時型アレルギー発症機構を解明する目的で、脱顆粒反応におけるタンパクリン酸化反応の関与について検討してきているが、プロテインキナーゼCが好塩基細胞の Ca^{2+} の動態にも関連していることを明らかとした。

2. 生体膜の構造と機能に関する研究

i) ヒトリンパ球培養細胞株 IM9 の細胞膜に存在するヒト生長ホルモン受容体の機能の解析を行い、この受容体が IM9 細胞の増殖に関与していることを明らかにするとともに、受容体の動態についても検討を加えた(科学技術振興調整費、科学技術庁振興局)。

ii) ヒト成長ホルモンが IM9 細胞の受容体に結合すると、直ちに 55KD のタンパクのリン酸化が特異的に促進されることが明らかとなり、*in vitro* でのホルモン活性測定の指標となり得ることが示唆された(特別研究、厚生省)。

3. イムノアッセイ等を用いる超微量検出法の開発

i) 優良生薬品種の選択を目的として、生薬成分のイムノアッセイ法を開発しているが、昭和63年度にはスコボラミンに対するモノクローナル抗体を調製し、その抗原特異性等の性質を明らかとした。さらに、こ