

ことを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

γ線照射によってデキストラン、ポリアスパラギン酸、ゼラチンなどを構成成分とする生分解性ハイドロゲルを調製することができた。いずれの高分子においてもゲルの架橋度を調節することによって、薬物放出速度を制御できることを明らかにした (国立機関原子力試験研究費)。

#### 5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

幻覚剤 MDMA をラットに投与して毛根を採取し、毛根中での挙動を経時的に追跡した。その結果、MDMA 急性中毒事故の証明に毛根が利用できることを確認した。併せて、薬物と代謝物の比と死亡経過時間との間に相関性を見出した。また、覚せい剤原料のエフェドリンの毛髪からの検出法を検討し、高感度分析法を確立した。

エンジェルダスト (PCP) の使用を確認するため、ヒト毛髪中から、PCP および2つの代謝物 PCPH と PCP-diol を同時に検出・定量する試験法を確立し、米国での乱用者の毛髪からそれらを同時に検出した。

4種の興奮剤系向精神薬 (Fenproporex, Mefenorex, Methcathinone, Pyrovalerone) について、呈色反応、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィーならびにガスクロマトグラフ/質量分析を行い、これらの測定結果に基づいて、分析マニュアルを作成した (医薬安全局麻薬課委託研究費)。

覚せい剤の喫煙により副生する *N*-アシル体の行動薬理試験を行い、マウスおよびラットにおいて、覚せい剤と同等以上の興奮作用を確認した。

### 生 物 薬 品 部

部 長 早 川 堯 夫

#### 概 要

遺伝子治療薬の安全性確保基盤技術に関する研究を推進した。細胞治療薬やトランスジェニック動物由来医薬品の品質・安全性等確保のための研究を開始した。従来のバイオ医薬品に加えて、次世代バイオテクノロジー応用生物薬品に対応するための先端的基盤研究、評価科学研究への胎動が始まっている。生物薬品につながる生産基材 (遺伝子、細胞、動物等) の調製法、生産技術 (培養/飼育、精製等) の至適化、生産物 (タンパク質、核酸、細胞等) の構造・特性解析法など、いずれもが急速に進展する先端技術や科学的成果の多面的、重層的な組み合わせの結晶としてある。そのまた集大成である個々の生物薬品の評価は、すべて難度の高い応用問題となるが、問題を解くための鍵は、いかなる内容と質の科学的基盤を集積して、それらをいかに有機的に活用できるか、未知への洞察力をいかに発揮して新たなコンセプトの創出に導けるか、問題をいかに社会科学

的に位置づけて思考できるか、などにある。

ICH 活動では、細胞基材から製品規格設定に至る主要なトピックスに関する国際調和文書の作成作業が一段落した。薬局方の国際調和作業もそれなりの進捗状況にある。

審査センターの発足により、部をより高度な研究活動の場とするべく歩み始めた1年であった。

人事面では、森本和滋第1室長が平成9年7月1日付けで主任研究官に配置換えとなり、医薬品医療機器審査センター審査第1部審査管理官併任となった。新見伸吾主任研究官が平成9年7月1日付けで診断用医薬品室長に昇任した。川崎ナナ主任研究官が平成10年2月1日付けで第1室長に昇任した。新見伸吾診断薬室長が、平成10年1月26日～2月6日に開催された人事院第19回行政研修に参加した。科学技術振興事業団重点研究支援協力員として平成9年11月1日付けでナディア・エル・ボライ氏に代わって日向須美子氏が派遣された。同じく科学技術振興事業団重点研究支援協力員として平成10年4月1日付けで小木美恵子氏に代わって日向昌司氏が派遣された。

海外出張は以下の通りであった。早川部長：ICH4 に向けてのバイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議および ICH4 に出席 (ベルギー、平成9年7月10日～7月20日)、中国天津医薬品検査技術プロジェクト第4回日中医薬品分析セミナー講演等 (中国、平成9年9月21日～26日)、ICH バイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議に出席 (米国、平成10年1月31日～2月8日)、医薬品生産における動物血清使用問題をめぐる国際シンポジウム等に出席 (フランス、平成10年5月2日～5月10日)；山口照英第2室長：ICH4 に向けてのバイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議および ICH4 に出席 (ベルギー、平成9年7月10日～7月20日)；川西徹第3室長：ICH4 に向けてのバイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議および ICH4 に出席 (ベルギー、平成9年7月10日～7月20日)、ICH バイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議に出席 (米国、平成10年1月31日～2月8日)；渡部明子研究員：遺伝子治療ベクターに関する国際カンファレンスに出席 (ベルギー、平成10年3月10日～3月16日)。

#### 業 務 成 績

1. 特別審査 22件
2. その他。

第13日本薬局方改正に伴う業務、中央薬事審議会各種調査会・部会、日本薬局方外医薬品成分規格検討委員会、原体・添加物小委員会 (いずれも医薬安全局審査管理課)、GMP 評価委員会 (医薬安全局監視指導課)、食品添加物公定書第七版作成検討会 (生活衛生局食品化学課)、各種国際協力事業などに協力した。

## 研究業績

### 1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

i) エレクトロスプレーイオン化液体クロマトグラフ質量分析法 (ESI-LC/MS) を用いた糖鎖構造解析法の確立を検討し, ESI-LC/MS によってモデル糖タンパク質リボヌクレアーゼBおよびフェツイン由来糖鎖の構造を解析できることを示した (HS 財団受託研究費)。

ii) ESI-LC/MS によるエリスロポエチン (EPO) のペプチドマッピング法は, ペプチドと糖ペプチドを同定でき, さらに各糖ペプチドを結合糖鎖の違いにより分離できることから, 糖鎖の部位特異的分子多様性の簡便・迅速な解析法として有用であることを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

iii) 異なる3種の組換えヒト型EPO製剤を用いて, 糖鎖含有タンパク質製剤の糖鎖部分の品質評価試験法におけるHPAEC-PADの有用性を検討し, HPAEC-PADはEPOの糖鎖をシアル酸結合数および分岐構造の違いによって解析できることを確認した (HS 財団受託研究費)。

iv) FACEを用いて4種のヘルパーT細胞表面のN-結合型糖鎖を解析し, 糖鎖の相対的含量に差があることを見出した (HS 財団受託研究費)。

v) ガングリオシドGD1<sub>a</sub>の癌転移抑制機構を解明することを目的としてGD1<sub>a</sub>の細胞運動抑制効果を指標にGD1<sub>a</sub>の標的分子を探索し, HGFあるいはHGF受容体c-metが標的分子の一つであることが示唆された (HS 財団受託研究費)。

vi) バイオテクノロジー応用医薬品の評価技術の開発の一環として, ヒトトロポモジュリンの共通力価測定法の確立と力価(単位)の統一, 標準品候補の設定を行った (HS 財団受託研究費)。

vii) バイオテクノロジー応用医薬品の生物活性の評価法の開発に関して, DMSO処理したヒト白血病HL-60細胞の増殖性を指標としてG-CSFの生物活性を測定する系を確立した。

### 2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) 多形核白血球機能の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学的研究の一環として, L-plastinの多形核白血球の活性酸素産生系の活性化における役割を明らかにするために, L-plastinを認識する抗体を作製した。

ii) 血栓溶解剤t-PA投与後の血管再開塞の原因とされているプラスミンによる血小板凝集について検討し, プラスミンによる血小板凝集がADP分解酵素であるapyraseに高感受性であることを見いだした (HS 財団受託研究費)。

iii) 創薬研究のための基盤技術として細胞内生化学現象の画像化法を開発を行い, マイクロ秒レベルの時間分解能で心筋細胞のカルシウムスパーク現象や電気刺激によるカ

ルシウム上昇を高分解能で画像化し, 細胞内膜系のカルシウムチャンネルの開口を捉えることに成功した (HS 財団創薬科学総合研究事業)。

### 3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

i) K562細胞の赤芽球分化誘導因子に関する研究の一環として, K562細胞に対するアクチビンAの作用を検討し, アクチビンAは, 酪酸とは異なる作用機構によって赤芽球分化を誘導することが示唆された (厚生科学研究費補助金)。

ii) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化について, G-CSFによるHL-60細胞の好中球への機能分化の促進作用をGM-CSFが阻害することを見いだした。また, HL-60細胞の好中球への機能分化において, p70 S6 キナーゼが抑制的な作用を持つことを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

iii) ホルモン・サイトカイン等の情報伝達に関与する転写因子STATのリン酸化による制御について検討し, STAT3のセリンリン酸化はSTAT3の活性化に関与するチロシンリン酸化に対して負の制御を行っている可能性を示した。

iv) 細胞内のタンパク質リン酸化現象の画像化をめざして, src-homology領域を含むポリペプチドの蛍光標識化を行った (文部省科学研究費補助金)。

v) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究の一環として, 初代培養ラット肝細胞におけるハービマイシンAによるグルココルチコイド受容体の減少に関与するプロテアーゼについて探索を行った。

### 4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品の有用性確保に関する基礎的研究

i) 膜融合リポソームの遺伝子導入特性解析の一端として血球系培養細胞との反応性を解析し, monocyte系, T lymphoma系の細胞と効率よく融合すること, B lymphoma系細胞, erythroid系細胞とは融合しにくいことを見いだした。膜融合リポソームは, 融合能の程度に関係なく, これら細胞との結合能を有していると考えられた (厚生科学研究費補助金)。

ii) 遺伝子毒性を持たない新規遺伝子治療用ベクターとしてEBVベクターの複製システムについて検討し, ヒト染色体断片を組み込むことによりベクターの核内安定性が増すことがわかった (厚生科学研究費補助金)。

iii) フォトニクス技術を利用して高度化をとげた細胞内生化学現象の画像化法を用いて, 培養海馬ニューロンのグルタミン酸処理による細胞障害過程を解析し, 高濃度グルタミン酸による不可逆的カルシウムイオン濃度上昇には, カルシウムイオン非依存性の細胞膜カルシウムイオン透過性亢進が関わることを明らかにした。また肝細胞内では

pH 蛍光プローブ carboxySNARF-1 から、共焦点レーザー顕微鏡による pH 画像化に適した蛍光特性を示す物質が生成することを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

iv) ヒトの遺伝子等を導入したトランスジェニック動物由来細胞を、生体応用を目的とした製品として利用する場合の安全性・品質確保に必要となる諸要素、評価手法について検討した (厚生省委託研究 診断用生物学的製剤等基準作成費)。

v) トランスジェニック動物を利用して製造される医薬品の製造技術の状況を把握するとともに、医薬品製造の観点から、製造に利用される動物を作製・維持・管理する上での留意事項及び製品の品質、有効性、安全性を確保するのに必要な評価技術を検討した (厚生科学研究費補助金)。

#### 5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

i) 安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究として、肝疾患モデルラットを用いフォリストアチン mRNA 測定の前毒性指標としての有用性について基礎的な検討を行った (厚生省特別研究)。

ii) アシアロ糖タンパク質受容体の消長を指標にした肝疾患の診断法の開発とその応用として、肝疾患モデルラットにおける血中アシアロ糖タンパク質受容体の変動について検討した (科学技術庁国立機関原子力試験研究費)。

## 生 薬 部

部 長 佐 竹 元 吉

### 概 要

昨年度に引き続き、主として生薬の規格・試験法の基礎研究及び生薬成分、天然物有害物質の化学的試験及び安全性の試験、生薬薬理学的研究を行った。薬局方の生薬の微生物限度値に関する研究を行っている。病態動物の心筋細胞が異常な活動電位持続時間の延長を示したので、そのイオン機序を解析した。

国際的交流としては天津医薬品検査技術プロジェクト、フィリピンの薬局方への技術援助及び日本と中国との二国間での薬局方の生薬分野でのハーモナイゼーションを開始した。

行政との対応では、13改正日本薬局方第一追補の作成試験、いわゆる合法ドラッグの生薬類の解明、国際調和の観点からのハーブの規制緩和に関する基原植物及び安全性に関する成分の検討を行った。

代田修研究員が平成9年4月1日付けで採用され、当部に配属された。鈴木英世室長が平成9年9月30日付けで退職し、関田節子主任研究員が第二室長に任命された。樋口行人氏を平成10年4月1日付けで定員外職員として採用した。近藤俊哉氏をヒューマンサイエンス財団フェロー流動

研究員として平成9年4月1日から平成10年3月31日まで受け入れ、小出達夫氏をヒューマンサイエンス財団フェロー流動研究員として平成10年4月1日から受け入れ、下村裕子氏を客員研究員として引き続き受け入れた。中国から天津医薬品検査技術プロジェクトで Lu Shuhua (呂曙華) 氏 (平成9年6月17日から6か月間) を研修員として受け入れた。

二国間共同研究のため中国から中華人民共和国衛生部薬典委員会の Liu Xing Chang (劉興昌) 氏 (標準品第三室責任者)、薬品生物製品検定所中薬室の Zhang Nan Ping (張南平) 氏及び Lu Jing (魯静) 氏、天津市薬品検定所中薬室 Lu Gui Bao (呂焜宝) 氏を平成10年1月25日から1月31日まで受け入れ、当部主催の薬局方生薬に関する日中国際共同研究シンポジウム (1月27日、28日) で討議を行った。科学技術庁特別研究員として、日中の生薬および生薬製剤の規格試験の研究のため Lin Rui Chao (林瑞超) 氏を平成10年2月13日～3月29日の45日間受け入れた。重点基礎研究基礎研究費の国際共同研究「アレルギーの治療に関する薬用植物の研究」のための専門家として、インドの S.N. Yoganarasimhan 氏を平成10年3月6日から3月30日まで、フィリピンの F.M. Dayrti 氏を平成10年3月22日から3月27日まで、それぞれ受け入れた。

海外出張は JICA 天津医薬品検査技術プロジェクトの専門家として佐竹元吉部長が平成9年8月17日から8月22日まで中国に出張し、韓国医薬品食品研究所の第1回医薬品食品の安全性に関するシンポジウム参加のため10月14日から10月17日まで韓国に出張し、WHO 西太平洋事務局での伝統薬の普及に関する会議出席のため12月7日から12月13日までフィリピンに出張し、フィリピン薬局方作成のための事前調査のために平成10年2月24日から3月4日までフィリピンに出張した。尾崎幸紘室長は、平成9年5月24日から6月21日まで国際協力事業団中国天津医薬品検査技術プロジェクトの短期専門家として天津に出張した。関田節子室長は、日中医学協会留学生制度10周年記念シンポジウム出席のため平成9年12月4日から12月7日まで中国に出張した。小野主任研究員は平成9年12月14日から12月28日まで、HS 財団国際共同研究の実施のためフランス、リヨンの国立健康医学研究所 (INSERM) に出張した。川原信夫主任研究員、鎌倉浩之研究員、代田修研究員、酒井英二研究員は、科学技術庁二国間共同研究のため平成9年12月4日から12月10日まで中国に出張した。

### 業務成績

いわゆる合法ドラッグとして、市場の流通品に違法のものがないかを検査した。検体は9府県の35品目で、その内容表示生薬に含有されていると考えられる成分 (カフェイン、ヨヒンビン、カワイン) および取り締り対象となる成分 (エフェドリン系アルカロイド、ステロイドホルモン、