

ミレニアムプロジェクトにおいて、患者から採取した血液中の薬物およびその代謝物の濃度を測定するため、パクリタキセル、塩酸ゲムシタピン、カルバマゼピンについて、その代謝経路を調査し、生体試料中の分析法を確立、バリデーションを行った。また、塩酸イリノテカンおよびカルバマゼピンについては患者より得られた血漿および尿中の薬物濃度を測定し、薬物動態解析を開始した（薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業）。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

デキストラン等の高分子添加剤を用いたタンパク質凍結乾燥製剤について、その安定性と密接に相関し、正確な安定性評価に活用できる分子運動性のパラメータの探索を行った。その結果、NMR緩和測定によって得られる実験系スピン-格子緩和時間 (T_1) および回転軸系スピン-格子緩和時間 ($T_{1\rho}$) が、それぞれ時間軸の異なる運動を反映し、凍結乾燥製剤の分子運動性の指標として活用できることを明らかにした（厚生科学研究/医薬安全総合研究事業）。

NMRスピン拡散によるプロトン緩和時間の平均化の現象を観察することによって、薬物と高分子添加剤からなる固体分散体の均一性を評価する方法を開発した。この方法は、従来のDSCによって測定されるガラス転移温度に基づいて均一性を評価する方法と比較して、1オーダー高い精度で固体分散体の均一性を評価できることを明らかにした。また、この方法を用いて、研究対象のニフェジピン-ポリビニルピロリドン混合系が数nmのスケールで均一に分散した固体分散体であることを明らかにした（官民共同プロジェクト研究/創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

DNA-カチオン性脂質複合体のモデルとしてカチオン性リポソーム凍結乾燥製剤の保存安定性について検討し、保存によるリポソームの粒子径の増大が製剤の T_g すなわち運動性と関連することを明らかにした。また、液体窒素で急速に凍結した製剤の方が粒子径の増大の速度が大きく、凍結方法によって安定性に差があることが示された（官民共同プロジェクト研究/創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

γ 線照射によって調製した刺激応答性ハイドロゲルは、重合開始剤を用いる従来法に比較してより均一なゲルネットワークを有することが、デキストランやポリアスパラギンなどの生分解性ポリマーを用いたハイドロゲルにおいても明らかとなった（国立機関原子力試験研究費）。

6. 麻薬および依存性薬物に関する研究

薬物中毒の頻度の高いシルデナフィルをラットに投与し、その毛髪から投与薬物および代謝物を確認した。シルデナフィル摂取患者のヒト毛髪からも、親化合物およ

びその代謝物を検出し、毛髪によるシルデナフィルの薬物中毒診断の有用性を示した。

還元反応を経由したTMS誘導体化法による11種類のベンゾジアゼピン系向精神薬のGC/MS高感度分析法を開発した。

生 物 薬 品 部

前部長 早川 堯 夫
部長 川西 徹

概 要

ポストゲノムの流れが本格化しつつある。そのような状況の中、明らかにされた遺伝子あるいはタンパク質の構造・機能解析をもとに、今後多くの新規化学合成医薬品、タンパク質性医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品、核酸医薬品、診断用医薬品等が開発されるものと予想される。さらにトランスジェニック動物/クローン動物やトランスジェニック植物を利用するなど、新しい製造方法による生物薬品の開発も活発になることが予想される。

このような新しい医薬品開発を促進させるための基盤技術開発として、当部では次世代遺伝子治療薬の開発基盤研究を行い、標的細胞指向性や目的遺伝子発現調節機能を備えたベクターを迅速、簡便に構築する遺伝子導入技術を開発してきた。また新しいタイプや製法による医薬品が出現した場合に備え、その品質・安全性・有効性の評価法の開発研究も行ってきた。例えば、細胞・組織加工医薬品等に関する研究においては、各種ウイルス検出法の高感度化に成功し、今後のウイルス安全性試験への応用をめざしている。さらに、糖タンパク質の解析に関しても、質量分析法を利用した迅速、簡便、高精度、高感度な解析法の開発を進めてきている。

このように、当部では新しい時代に備えるべく準備を進めてきたが、生物薬品周辺領域の今後の発展/拡大を考えると、一つの部での対応はもはや困難となってきた。そこで、平成14年4月の所内の組織再編にあわせて、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品および診断用医薬品に関する研究、試験業務は新設された遺伝子細胞医薬部の業務とし、生物薬品部は主としてペプチド・タンパク質性医薬品の品質に関わる研究・試験業務を担当することとなった。

新生物薬品部は組織細則上では平成10年10月1日に旧遺伝子治療薬室が創設される以前の状態からさらに診断用医薬品室を切り離した3室体制に戻るようになる。しかし、ゲノム時代の次はタンパク質の時代であることを考えれば、生物薬品の品質・安全性評価、および品質・安全性評価法の開発を主たる業務とする当部の重

要性は今後増すことはあっても、けっして減ることはないと考えられる。今後は、従来の生物薬品部の有してきたタンパク質の各種特性解析技術に加えて、高次構造解析技術、糖鎖構造解析技術およびタンパク質機能解析技術の開発に重点をおきながら、ペプチド・タンパク質性医薬品の品質評価法に関する研究をさらに推進する予定でいる。

人事面では、生物薬品部長として平成3年より11年間在任した早川堯夫は平成14年3月31日をもって定年退職し、4月1日付で副所長に採用された。平成14年4月1日付で川西徹第三室長が部長に昇任し、新見伸吾診断用医薬品室長が第二室長に異動した。また山口照英第二室長は遺伝子細胞医薬部長に昇任し、内田恵理子遺伝子治療室長、押澤正主任研究官、水口裕之研究員、技術補助員の細野哲司氏、同村岡ひとみ氏、ヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究支援者伊藤さつき氏、及び機構派遣研究員豊田淑江氏が同部に異動した。平成13年10月1日付で賃金職員の櫻井文教氏が日本公定書協会の医薬安全総合研究推進事業リサーチ・レジデントとして採用された。同じく平成13年10月1日付で鈴木琢雄氏が機構派遣研究員として採用された。平成14年3月31日付でヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究事業流動研究員日向須美子氏が退所した。また平成14年4月1日より中国から日中笹川医学研究者（中国医学研究生）として袁進氏を受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。早川部長および川西室長：生物薬品の品質・製法の同等性・同質性に関する専門家研究グループ会議に出席（ベルギー：平成14年2月2日～平成14年2月9日）；山口室長：細胞組織利用医薬品の品質・安全性に関する専門家研究グループ会議に出席（ベルギー：平成14年2月2日～平成14年2月9日）；水口裕之研究員：第4回アメリカ遺伝子治療学会で発表（米国：平成13年5月29日～6月5日）。

業務成績

1. 特別審査 17件
2. その他

薬事・食品衛生審議会各種部会・専門協議、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（いずれも医薬局審査管理課）、科学技術会議政策委員会／革新技術審査委員会、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
 - 1) バイオテクノロジー応用医薬品等の評価技術の開発に関する研究の一環として、①キャピラリーLC/MS及びLC/MS/MSを用いた微量糖タンパク質糖鎖構造解析法を開発し、NS0細胞産生肝細胞増殖因子の糖鎖構造を

解析した。②遺伝子組換えフォリスタチンをモデルとして用い、表面プラズモン共鳴イムノアッセイによるタンパク質性医薬品の迅速定量法を開発した（HS財団創業等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

- 2) 細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する研究の一環として、①ポリエチレンイミン（PEI）磁気ビーズやスルホン酸磁気ビーズを用いることによりNAT法によるウイルス検出の高感度化に成功した。PEIセファロースの利用により細胞分画からのウイルスの除去に成功した。②Gバンド解析、Competitive Genome hybridization解析、マルチカラーFISH、c-mycプローブFISHを適切に組み合わせることにより、染色体転座などの細胞特性変化を的確に解析できる手法を確立した。③細胞由来タンパク質プロファイル迅速・高感度解析法の一環として、2次元電気泳動での特定タンパク質の帰属決定にMSが有用であることを明らかにした。トロンボモジュリンをモデルタンパク質として用いて、キャピラリーLC/MSを用いたペプチド/糖ペプチドマッピングが、細胞由来微量タンパク質の一次構造、及び糖鎖構造を含む翻訳後修飾の解析法として感度・迅速性に優れていることを確認した。④細胞・組織由来生理活性タンパク質の新規体内動態解析法を開発を目的として、FlAsH反応性タグペプチドをモデル目的タンパク質であるTNF- α 等に付加させた融合タンパク質を作製、目的タンパク質の機能に大きく影響することなくタグペプチドを付加させる方法を見出し、タグペプチドが蛍光標識に利用可能であることを確認した。⑤AC133陽性ヒト血液幹細胞より血管内皮細胞を誘導する系を確立するとともに、AC133陽性細胞から誘導されるCD31強陽性細胞が血管内皮前駆細胞であることを明らかにした。また、annexin IIIがラット小型肝細胞の有用な特性指標となる可能性を見出した（厚生労働省科学研究費補助金）。

- 3) 医薬品の品質規格に関わる国際動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、①細胞・組織利用医薬品の品質や安全性確保のための試験法や基準の設定、さらには規制のあり方について、CPMPのガイドラインを中心に国際動向の調査研究を行った。②遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保の基準や試験法に関する研究として、レトロウイルスベクターに混入する増殖性レトロウイルスの迅速、高感度検出法について検討した。③製造方法が変更されたバイオテクノロジー医薬品の変更前の製品との同等性/同質性に関する評価法を確立するため、欧米の現状の調査研究を行い、我が国の現状と比較、考察した。④LC/MSを用いた糖鎖マッピング及び糖ペプチドマッピングにより、類似糖タンパク質のモデルとして用いた3種類のエリスロポエチンの糖鎖構造や不均一性の違いを識別できることから、糖タンパク質性医薬品の糖鎖部分の同等性/同質性評価法として有用であるこ

とを示した。⑤生物薬品の統一力価試験法と標準物質の確立方策についてヒトトロポモジュリンを例として検討し、他の生物薬品等にも適用できる共通の留意事項を明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) 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研究の一環として、多形核白血球よりL-plastinを精製し、L-plastinの単クローン抗体を作製した。この単クローン抗体を用いて好中球の活性化におけるL-plastinの役割についての解析を行った。

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

1) 糖タンパク質の糖鎖合成に関わるGnT-III遺伝子は、HGFレセプターであるc-Metの糖鎖をBisect化し、c-Metの自己リン酸化反応を亢進することを明らかにした。

2) HGFシグナルの抑制に必要なガングリオシドの糖鎖構造はGM1の糖鎖構造であり、シアル酸結合数の増加により抑制効果が増強されることを明らかにした（文部科学省科学研究費補助金）。

3) 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の研究の一環として、HL-60細胞の好中球分化の過程で出現するトランスフェリン陽性細胞と陰性細胞を用いた分化・増殖シグナルの解析より、好中球分化・増殖にはPI3K-PKCi-p70 S6キナーゼシグナル系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

4) タンパク質チロシンリン酸化画像化用プローブ開発をめざし、GFP類、src相同ドメイン、チロシン含有ペプチド鎖からなる各種融合タンパク質を作製し、チロシンリン酸化反応検出能を検討した（文部科学省科学研究費補助金）。

5) 種々の細胞の細胞質およびミトコンドリアに選択的にCa²⁺蛍光プローブYellow cameleonを発現させる方法を確立し、さらに汎用レーザーを用いた共焦点レーザー顕微鏡による高分解能細胞内カルシウムイオン測定法を確立した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

6) プロモーター、ホルモン応答性配列、蛍光タンパク質遺伝子を組み合わせた計10種類のレポータープラスミドを試作し、蛍光タンパク質発現を指標にしたレポーターアッセイが核内受容体へのリガンド候補化合物の検索に利用可能であることを確認した（医薬品機構受託研究費）。

7) グルココルチコイドによるチロシンアミノトランスフェラーゼmRNAレベルの上昇がプロテアソームの阻害剤により抑制されることを明らかにした。

8) 初代培養ラット肝細胞においてEGF依存的なDNA合成の促進をアクチビンABは阻害するが、アクチビン

Bは阻害しないことを明らかにした。MRC-5細胞におけるTPA依存的なHGF産生促進をアクチビンA, AB, Bが阻害し、その阻害はHGFmRNAレベルの低下によることを明らかにした。

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

1) 次世代遺伝子治療薬の開発基盤研究の一環として、①相同組換え法によってgutlessアデノウイルスベクターを作製した。②インテグリン指向性のアデノウイルスベクターを開発し、遺伝子導入効率の点で極めて優れていることを明らかにした（厚生科学研究費補助金）。

2) 癌への特異的標的化を可能とするアデノウイルスベクターシステムの開発の一環として、自殺遺伝子やサイトカイン遺伝子を用いた癌遺伝子治療応用実験に成功した（文部科学省科学研究費補助金）。

3) 外来遺伝子の発現調節能を有した高効率遺伝子導入・発現系の開発の一環として、テトラサイクリンの遺伝子発現制御系を搭載したアデノウイルスベクターシステムを開発した（厚生科学研究費補助金）。

4) 低酸素センサーを介する虚血性および変性性神経疾患の機序解明と新規治療薬開発の一環として、マイクログリア細胞等への高効率な遺伝子導入が可能なアデノウイルスベクターを開発した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

1) 四塩化炭素投与ラット肝疾患モデルにおいてウロキナーゼ受容体mRNAが上昇することを明らかにした（厚生労働省特別研究）。

2) 新規グルココルチコイド受容体と既知受容体をクロマトグラフィー上で分離させる条件について検討を行った。

生 薬 部

部 長 合 田 幸 広

概 要

当部では、主として生薬の規格・試験法に関する研究、生薬成分、生薬資源及び天然有機化合物に関する試験、研究、生薬薬理学的研究並びに、食薬区分に関する調査、研究を行っている。また、国際的交流として、WHO西太平洋事務局と協力し、中国、韓国、シンガポール、ベトナム、香港とWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) を設立した。さらに、JICAのプロジェクト（フィリピン薬局方制定）に関する協力を行っている。

人事面では、空席であった第二室長に、平成13年7月1日付けで川原信夫主任研究官が昇格した。また、9月