

薬物放出変動要因の解析から、マイクロスフェアの調製条件を調節することにより、薬物放出機能を支配するマトリックスの結晶化度を調節し、放出を制御する可能性を見出した (HS 財団受託研究費)。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

毛髪中の乱用薬物の検出法に関し、GC/MS法による毛髪中の覚醒剤の検出法を確立するとともに、毛髪中の薬物の移動について検討した (乱用薬物鑑定法整備研究, 薬務局麻薬課)。生体中の乱用薬物の免疫アッセイに関し、ELISA法による唾液中のモルヒネの分析法を確立した。このELISA法をモルヒネ投薬中のがん患者のドラッグモニタリングに利用し、唾液分析のドラッグモニタリングにおける有用性を明らかにした (厚生科学研究費補助金, 薬務局麻薬課)。電気化学検出液体クロマトグラフ法によるカルボン酸の微量定量について検討した。向精神薬の分析法に関し、フェネチルアミン系向精神薬の分析マニュアルを作成した (厚生科学研究費補助金, 薬務局麻薬課)。フェネチルアミン類の代謝産物に関し、6種の化合物につき尿中代謝物を検討した (厚生科学研究費補助金, 薬務局麻薬課)。喫煙による薬物乱用に関し、覚せい剤を喫煙することにより生成する薬理活性物質のラット尿中代謝物について検討した。

生物薬品部

部長 田中 彰

構 要

昨年度の部名変更にともない、従来の1, 2, 3室に加えて標準品製造室は診断用医薬品室となり、名実ともに業務の内容は一新した。

平成元年度の業務は、以下に記すように前年度とほぼ同様であった。人事の面ではHS財団流動研究員、関沢文氏は平成2年3月31日付けで退職し、4月1日付けで藤村久子氏が採用された。

短期海外出張は、田中がWHO本部でのIPCSのTris-BPに関するHSGドラフト作成会議(スイス)、ひき続きヨーロッパ薬局方25周年記念公開会議に出席のため出張した(フランス, 平成元年6月21日~7月2日)。また福岡室長は、第5回国際毒科学会(英国, 平成元年7月16日~21日)に、早川室長は1989環太平洋国際化学会議(米国, 平成元年12月19日~23日)にそれぞれ出席した。

業務実績

1. 一斉取締試験

カリジノゲナーゼ製剤22件について試験を行い、21件が含量規格に適合し、1件が含量不足のため不適になった。

2. 特別審査試験

酵素製剤など33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(薬務局安全課)、医薬品原料および添加物の規格整備に関する検討(厚生科学研究費補助金, 薬務局審査第二課)、局方医薬品の活用に関する業務(厚生科学研究費補助金, 保険局医療課)、検査薬に関する業務(厚生科学研究費補助金, 薬務局審査第二課)、バイオ医薬品の品質確保に関する啓蒙活動への協力(HS財団, 化学工学会)、組換えヒト成長ホルモンの試験法に関する国際共同研究への参加(WHO)、日本抗生物質医薬品基準(日抗基)の改正に伴う業務(薬務局生物製剤課)、1990年日抗基に関する解説および啓蒙(日本抗生物質学術協議会)。

研究業績

1. 医薬品の規格および試験法に関する研究

i) 塩化リゾチーム製剤中の複数のリゾチーム基質に対して異なる特異性を示す物質について検討した。

ii) 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増殖とプロテオグリカン産生におよぼす各種ホルモンおよび抗生物質等の作用、ならびにヘパリンのプロテオグリカン産生増強作用の機作について検討した。

iii) カリジノゲナーゼ製剤の合成基質を用いる分光学的迅速分析法ならびにpHスタット法を確立した。

iv) 高分子量型ウロキナーゼ標準品を試作し、ヒト尿由来ウロキナーゼ製剤の合成ペプチド基質を用いる簡易測定法を確立した。

v) バイオテクノロジーにより生産される医薬品の標準化と試験法開発として、組換えDNA技術により生産された各種エリスロポエチンの力価検定法の標準化に関する基礎的検討を行った(HS財団受託研究費)。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) タンパク質ハイブリッド形成法によるタンパク質性医薬品の有用化

イ) リゾチームをポリエチレングリコール(PEG)でハイブリッド化し、その酵素化学的、物理化学的性質について検討した(原子力研究費)。

ロ) γ -グルタミルトランスベプチターゼ、組織プラスミノゲンアクチベータをPEGでハイブリッド化

し、その酵素化学的、物理化学的性質について検討した (HS 財団受託研究費)。

ii) Tris-BP によるラットの腎障害メカニズムは Bis-BP が原因物質であることを示した。また DBP による精巢障害は NMR 測定の結果、リン脂質の分子運動が減少することが分かった。

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として、PMNs の精製シトクロム b_{558} の物理化学的性質の検討ならびに dicyclohexylcarbodiimide による PMNs の活性化機構について検討した。

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研究として、ホルモンなど医薬品の種類別およびヒト型など化学構造別に分類した前臨床試験のあり方を提示した (厚生科学研究費補助金、薬務局審査第一課)。

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として、遺伝子工学的に新たに作製した数種のヒト成長ホルモン (GH) 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) 免疫・食細胞系による生体防御機構の解明の一環として、PMNs の活性酸素産生系の電子伝達機構におけるシトクロム b_{558} の役割および膜での存在状態について検討した (HS 財団受託研究費)。

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として、医薬品の安全性確保の観点から生産細胞に備わるべき条件について検討を進めた (厚生科学研究費補助金、薬務局審査第一課)。

viii) 組換え DNA 医薬品の開発手法に関する研究として、主に糖鎖部分の機能や構造・組成解析について検討した (厚生科学研究費補助金、薬務局審査第一課)。

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に関する研究

Monochasma savatierii から5種のイリドイド配糖体を単離し、その阻害活性を検討したところ、アセトシドが不拮抗型阻害様式による強い阻害活性を示した。

ii) 各種臓器におけるアルドース還元酵素の役割に関する研究

イ) イヌ腎臓におけるアルドース還元酵素の分布を調べ、髄質内層から本酵素を単離し、その性質を他組織由来酵素と比較検討した。

ロ) ガラクトース血症ラットを用いて加齢、妊娠、アルドース還元酵素阻害剤投与などによる水晶体内ア

ルドース還元酵素の量的変動を検討した。

ハ) ヒトにおけるアルドース還元酵素の役割、作用機序を検討するために、ヒト網膜アルドース還元酵素の遺伝子をもとにして遺伝子組換え法でヒト型酵素の発現を試み、昆虫由来細胞を宿主細胞とする培養系で大量発現することに成功した (厚生科学研究費補助金、保健医療局疾病対策課)。

iii) 鉄代謝に関する研究

鉄代謝に関与するセルロプラスミン、トランスフェリン、フェリチンなどの作用機序の解明に必須の Fe^{2+} 、 Fe^{3+} の特異的高感度分離分析法を確立した。

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として、GH による脂肪細胞分化能において差異のある細胞の GH 受容体の化学的性質について比較検討した。

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として、ラット初代培養肝細胞における GH 結合の各種ホルモン類による調節について検討した。

4. 放射性医薬品・診断薬に関する研究

大凝集アルブミンを ^{99m}Tc 化する場合、生成物質の安定性は、塩濃度、pH、温度により影響されることを明らかにした。

生 薬 部

部 長 原 田 正 敏

概 要

昨年度に引き続き、主として生薬の規格・試験法の基礎研究および生薬・生薬成分、天然有害物質の化学的研究、薬理的研究および薬物動態学的研究を行った。また、組織培養生成物の医薬品開発を志向しての基礎研究も行った。検定検査として、特別審査と一斉取締試験を行った。

平成2年3月31日付けで、西本和光第一室長が退官された。

中国政府からの研修留学生馬建平講師 (上海中医学院) は10月に1年間の研修を終了し、さらに研修期間が1年間延長された。

日本学術新興会の拠点大学方式による発展途上国との学術交流の実施に基づき、Dr. Iwang Soediro (インドネシア共和国バンドン工科大学) が薬用植物成分の化学的研究のため来部し、11月1日から11月30日まで滞在した。

科学技術振興調整費重点基礎研究外国人招へいにより、陳鳳庭副主任 (廣州市医薬工業研究所) が代謝生