

量計および示差熱量計 (DSC) を用いて検討し、DSC が結晶化の評価法として、また、エンタルピー緩和現象の測定法として有用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)。

γ 線照射によって調製したデキストランゲルからのタンパク質の放出速度は、ゲルの網目サイズとタンパク質の分子サイズによって決まることが分かった。架橋度を調節し、目的とするタンパク質の分子サイズに適合した網目サイズを有するゲルを調製することによって、タンパク質の放出速度を制御できることが明らかになった (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

GC/MS および HPLC を用いた毛髪中のベンゾジアゼピン系催眠剤 (8 種) の分析法を確立し、これらの薬物をラットに投与した場合の毛髪への取込率を測定した結果、塩基性の Flurazepam が比較的取込率が高かったものの、他の薬物群と比較して、毛髪への取込率の低い薬物群であることが明らかとなった (科学技術庁 STA フェローシップ研究費)。

アミノピリンを投与したラットの毛髪中の親化合物および 3 種の代謝物 (4-methylaminoantipyrine, 4-aminoantipyrine, 4-acetylaminoantipyrine) の分析法を確立し、長期に投与を続けるほど代謝物の生成が促進されることを見出した。また、トリアゾラム投与のラット毛髪中の主成分は、4-水酸化トリアゾラムであることを確認するとともに、バラコート投与のラット毛根中からバラコートを検出することに成功した (厚生科学研究/厚生科学特別研究事業)。

偽覚せい剤の Dimethylamphetamine と覚せい剤メタンフェタミンとの識別法を検討し、毛髪分析により両者を識別する方法を確立した。併せて、ラットにおける尿や血液への代謝物の分布を毛髪中のそれと比較検討した (厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

6 種のフェネチルアミン系薬物 (*d*-phenylpropanolamine, *l*-phenylpropanolamine, cathine, 2-CB, diphenylamphetamine) と LSD について、呈色反応、赤外吸収スペクトル分析、薄層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 (薬務局麻薬課委託研究費)。

アルコール併用時の覚せい剤中毒の際に体内で生成することが疑われている精神毒性の高い Tetrahydroisoquinoline (TIQ) を確認するための検討を行い、覚せい剤とアルコールを同時投与した動物の毛髪中から TIQ を微量ながら検出することができた (乱用薬物基礎研究費)。

生物薬品部

部長 早川 堯夫

概要

生命科学の急速な進歩が製品化に直結する生物薬品の品質・安全性確保は、アイデア段階、研究開発段階から、その動向をみながら対応を図っていく必要がある。特に、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品、トランスジェニック動物/クローン動物由来医薬品などにおけるレギュラトリーサイエンスでは、これらに関わる先端的研究の渦中で、自らも研究に従事しながら問題点を明らかにし、解決法を探っていくことが重要であると思われる。

一方、生物薬品の品質・安全性確保に関する問題を国際性との関係で捉える必要性もますます高まっている。それぞれの国や地域がもつ優れた科学や考え方が国際社会に集められ、その中で活用され、あるいは新たな創造を生み、整合される方向が明確に目指されている。ここで、いかに国際社会との整合性を高め、必要な国際貢献をし得るかは、まずは優れた科学性と、そして国際社会との交流の継続性に負うところが大きいと思われる。ICH 活動では、わが国の科学的蓄積や提示したコンセプトが大幅にとり込まれてきた。「バイオ医薬品の特性/品質、規格」に関する ICH 国際調和文書が完成したが、それに対するわが国の貢献はきわめて大きかったと考えている。

人事面では、平成 11 年 3 月 31 日付けで横田橋江主任研究官が定年退職された。同氏は 30 年 8 ヶ月の長きにわたって部の業務に精励された。その労に感謝している。平成 10 年 7 月 1 日付けで水口裕之氏が研究員として採用された。平成 10 年 10 月 1 日付けで遺伝子治療薬研究室が新設され、室長に内田恵理子主任研究官が昇任した。小林 哲研究員が平成 10 年 10 月 1 日付けで主任研究官に昇格した。平成 11 年 4 月 1 日付けで河合 洋氏が研究員として採用された。平成 10 年 10 月 1 日付けで細野哲司氏が HS 振興財団よりヒトゲノム・遺伝子治療研究推進事業の流動研究員として派遣された。平成 11 年 4 月 1 日付けで村井 淳氏が HS 振興財団よりヒトゲノム・遺伝子治療研究推進事業の研究支援者として派遣された。

海外出張は以下の通りであった。早川部長：WHO における生物製剤標準化品質管理の進歩：50 年記念シンポジウム等に参加 (スイス、平成 10 年 10 月 24 日～31 日)、ワクチン類の国レベルでの規制のあり方に関する WHO 専門家会議に参加 (スイス、平成 11 年 1 月 19 日～25 日)、日米 EU 医薬品規制整合化国際会議 (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参加 (ベルギー、平成 11 年 3 月 6 日～14 日)、米国化学会“生物薬品の有用性確保

に関する第9回学術大会”に出席(カナダ, 平成11年5月23日~28日); 川西 徹第3室長: 日米EU医薬品規制整合化国際会議(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(ベルギー, 平成11年3月6日~14日)

業務成績

1. 特別審査 5件
2. その他

第13改正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), 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) LC/MS および LC/MS/MS を用いた糖タンパク質糖鎖の解析法を開発し, 未知糖鎖の構造, 糖鎖分岐構造および各糖鎖の相対比を解析できることを示した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ii) LC/MS による糖鎖構造解析法とペプチドマップ法を組み合わせたエリスロポエチンの糖鎖結合部位特異的な糖鎖の不均一性の解析法を確立した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) 時間分解蛍光法による抗血栓治療薬トロンボモジュリン(TM)の活性試験法の開発を目的として, 無水 DTPA を用いた TM のユーロピウム標識化を行なった。

iv) 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の一環として, DMSO 処理した HL-60 細胞の増殖性を指標とする G-CSF の生物活性測定法の科学的妥当性について検討した。

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, 抗 L-plastin 抗体を作成し多形核白血球の活性酸素産生酵素の細胞質因子と L-plastin の相互作用について解析した。その結果 L-plastin と細胞質因子は直接は結合しないことを明らかにした。

ii) 海馬神経細胞におけるグルタミン酸処置によるナトリウムイオン濃度調節機構の不可逆的障害には, 細胞内カルシウムイオン濃度上昇以外の機序が関係することを明らかにした。

iii) 血栓溶解剤の副作用の原因と考えられているプラスミンによる血小板凝集が, ADP アンタゴニストによって抑制されることを見いだした(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

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) フォリスタチン(FS)のイソフォーム FS-288 および

FS-315の生物活性の違いを検討し, FS-288の方が, アクチビン, ヘパリンおよびヘパラン硫酸に対して高い親和性を示すことを確認した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ii) Con A アガロースを用いて分離した糖鎖結合 FS および非結合 FS について表面プラズモン共鳴法を行ない, FSの糖鎖は, プロテオグリカンを介したアクチビンのクリアランスに対して抑制的に作用していることが示唆された(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) 高転移性癌細胞の運動能は HGF 及び PDGF-AB によって誘導されること, また, ガングリオシド GD1a は, これらの因子で誘導される運動能を抑制することを明らかにした。さらに, これらの因子で刺激すると, 高転移性細胞は形態変化を起こすが, GD1a はこの形態変化を抑制することを見出した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iv) アクチビン A が, 高転移性腫瘍細胞の運動能を誘導することを見出した。

v) 3種類のヒト巨核球系培養細胞(MEG, HEL, CMK)について, TPA による分化誘導モデルの確立を試みた。

vi) 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ン A 依存的及び非依存的なグルココルチコイド受容体減少にプロテアソームが関与していることを明らかにした。

vii) 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 と GM-CSF のクロストークの解析を行った。その結果, GM-CSF による HL-60 細胞の好中球分化の抑制作用の最も大きな要因は, STAT3 の核移行の阻害であることを明らかにした。また, HL-60 細胞の好中球分化における p70 S6 キナーゼの役割についても検討した。

viii) 初代培養肝細胞における細胞内膜系のカルシウムチャンネル開口を画像化法で捉える方法の検討を行い, 内膜系へ低親和性カルシウム蛍光プローブを取り込ませ, 高速高空間分解能で画像化することにより開口の瞬間を捉える条件を見出した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ix) 肝細胞で観察されるカルシウムウェーブと細胞内イノシトール3リン酸受容体チャンネルの細胞内局在との関係を明らかにした(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

x) 細胞内チロシンリン酸化反応のリアルタイム画像化法の開発を目的に, リン酸化チロシン抗体を用いた画像化の可能性を検討した(文部省科学研究費補助金)。

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効率の向上を目的に, 陽イオン性高分子による封入 DNA 量の増加について検討

した(厚生科学研究費補助金)。

ii) 非ウイルスエピソームベクターの開発を目的に、プラスミドの複製、安定性に寄与するヒト染色体断片候補を取得した。またヒト細胞において染色体 DNA の安定性に寄与すると考えられているテロメア配列断片を調製した(厚生科学研究費補助金)。

iii) 非ウイルスベクター類の遺伝子導入効率と毒性発現の関係を *in vitro* でヒト細胞パネルを用いて検討し、評価に資するパラメーターに関する知見を得た(厚生科学研究費補助金)。

iv) 遺伝子組換え動物由来細胞製品の安全性確保について、特に遺伝子組換え動物の安定的かつ安全な生産維持、及び生体応用の際の安全性確保に必要な諸要素について検討を深めた。

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品質・有効性・安全性を評価するにあたっての評価基準をまとめた(厚生科学研究費補助金)。

vi) 細胞内に導入されたオリゴヌクレオチドの細胞内動態を捉える方法の検討の第一段階として、高感度顕微鏡画像化機器の構築に着手した。

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においてフォリスタチン mRNA が変動することを見だし、フォリスタチン mRNA の変動が肝毒性指標として有用であることを明らかにした(厚生省特別研究)。

ii) 新規グルココルチコイド受容体の検索及びその臨床応用に関する基礎的検討として、新規グルココルチコイド受容体は既知の受容体に比べリガンドに対する結合において親和性が異なることを明らかにした(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

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、そのイオン機序を引き続き、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及び日本と中国との二国間での薬局方の生薬分野での国際調和を行った。

行政との対応では、13改正日本薬局方第二追補の作成試験、いわゆる合法ドラッグの生薬類の解明、モルヒネの資源としてのケシ濃縮物の検討、たばこの喫煙の影響、及び

生薬製剤の安全性に関する検討を行った。

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尾崎幸紘室長が平成 10 年 6 月 26 日から 8 月 14 日まで及び川原信夫主任研究官が平成 10 年 7 月 29 日から 8 月 28 日まで中国に出張した。関田節子主任研究官は、アメリカの薬局方と薬用植物のシンポジウムに参加のため平成 10 年 9 月 23 日から 9 月 29 日までアメリカへ出張した。職員の移動については、李宜融氏を平成 11 年 4 月 1 日付けで定員外職員として採用した。淵野裕之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 12 月 1 日から受け入れ、尹永淑氏を長寿財団フェロー流動研究員として平成 11 年 1 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呉貴華氏(平成 11 年 1 月 15 日から 3 か月間)を研修員として受け入れた。

研究内容

i) 薬局方関連で第二追補収載予定の生薬の基原を検討した。また、定量法の設定を検討した。又生薬の微生物限度試験と関連して、滅菌方法の検討を行った。その結果、微生物の制御法として電子線照射法は γ 線照射と同様に 5~10K Gy で効果が認められた。生薬成分の変化に対しても電子線照射法と γ 線照射法は同傾向を示した。

ii) 大麻の DNA 鑑定法の確立のための試験として、国内外より収集した大麻種子を発芽、育成させ、葉の形態による分類を行った。また、これらのうち 10 種から得られた DNA について AFLP 法による解析を行った。

iii) バイカリン標準品の候補品について、共同検定を受け持ち、品質評価を行った。覚醒剤原料メチルアンフェタミンの合成を行い、取り締まり業務における標準品とした。

iv) 生薬製剤の副作用の原因究明として、細辛および中国産製剤中のアリストロキア酸の定量を行った。マウスに投与するための小柴胡湯エキスを調整し指標物質の含量を測定した。

v) 新しい活性物質の探索として沖縄産及び南米産薬用植物のエキスを作成し、南米産 *ringa de vaca* に抗原虫作用を見だし、活性成分を単離同定した。又、避妊に用いられている *Cyperus prolixus* のメターノールエキスをラットに投与したところ下垂体遺伝子の発現には影響を及ぼさず、視索前野の Estrogen mRNA, Vasopressin V1a-RmRNA を変動していることが明らかとなった。

ブラジル産生薬 *Luffa operculata* より 2 種の新規 cucurbitacin 誘導体を単離し、構造決定を行った。ペルー産生薬 *Gentianella nitida* の成分検討を行い、ジクロロメタンエキスより IL-2 遺伝子発現増強活性を有する新規セステルペノイドを単離し、構造を決定した。南米産植物 *Brosimopsis oblongifolia* に 5 α -リダクターゼ阻害活性を認められた。