

よる方法によって調製したゲルにおいては均一なゲルネットワークが形成されていることが示唆された(国立機関原子力試験研究費)。

各種タンパク質や電解質高分子と非イオン性高分子間を含む単相の初期溶液が、凍結することにより、混合相として濃縮する、あるいは各高分子を主とする相に分離することを熱分析から明らかにした。高分子や共存物質の選択が混合性制御の有用な手段であることが示唆された。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

フェントイン、フェノバルビタールなど、薬物中毒の頻度の高い薬物をそれぞれラットに投与し、毛髪から投与薬物およびその水酸化代謝物を確認した。フェントイン、フェノバルビタールにより薬物中毒を起こしたヒトの毛髪からも使用薬物とその代謝物を検出し、毛髪によるそれらの薬物中毒診断の有効性を示した(厚生科学研究/厚生科学特別研究事業)。

動物を用いたあへんの吸入実験に先立ち、目的とするあへん成分の高感度同時分析法を検討した。また、あへんの気化実験について基礎的検討を行った(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

Deprenyl, 4-MTA, GABA および Quazepam 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(医薬安全局麻薬課委託研究費)。

LSD について動物実験を行うとともに、GC-MSを用いた毛髪中の LSD およびその代謝物である 2-Oxo-3-hydroxy LSD の定量法を確立した(乱用薬物基礎研究費)。

生 物 薬 品 部

部 長 早 川 堯 夫

概 要

先端性と国際性が依然としてキーワードである遺伝子、タンパク質、細胞などから構成される生物薬品の創製は、先端的生命科学研究や技術的進展の所産である。従って、その品質・安全性評価の科学を最も適正に行うには、自ら先端的研究の渦中において問題点の把握と、解決策の検討を行うことが肝要であると思われる。

国際社会は、人々の保健衛生に資するよう、科学行政の整合性、わが国からの優れた科学的データやコンセプト、人や情報の継続的交流を求めている。21世紀を展望するさまざまな場面において、糖タンパク質糖鎖の最新解析技術や、タンパク質性バイオ医薬品、遺伝子治療薬、細胞治療薬等の評価科学に関わるメッセージを世界に向けて発信し、本分野における国際貢献に寄与してわが国の存在感を示す

ことが出来たのは幸いであった。

健康は人間生活の基本であり、どのような社会(国家)であれ、保健衛生に関する行政機構、及び衛生科学に関する研究機関は、最重要な社会的システムとして設置されている。行政機構と研究機関という互いに異なる機能体が、共通目標を持ちながらも自律したものとして国に存在するには必然の理がある。保健衛生の確保が行政と科学を基盤としている以上、こうした多重構造、多層構造の存在は、国内的にも、国際的にもきわめて重要な意義がある。当部は生物薬品分野でその一翼を担うべく活動してきた。その際、評価科学といえども、使命感のみならず、科学者の精神的な自由度をいかに確保するかが、その発想、創造力、洞察力、創意工夫、そして時間を惜しまぬ努力などを相乗的に増幅して発揮できるか否かの重要な鍵であることを改めて認識した年であった。当所の他の部門と同様、活動成果は国際的に高い評価を得ていると思われるが、これは限られた人数が力を増幅して得た結果に他ならない。

人事面では、平成11年7月1日付けで日向昌司氏が主任研究官として採用された。平成11年7月1日付けで福田めぐみ氏が重点支援研究員として派遣され、平成11年12月31日付けで退所された。ヒューマンサイエンス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細野哲司氏が平成12年1月1日付けで重点支援協力研究員として採用された。中国より日中笹川医学研究者(中国医学研修生)として徐志利氏を平成11年4月1日より1年間受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。早川部長：国際シンポジウム“2000年以降の生物薬品”で講演及び日米欧三極薬局方調和検討委員会に出席(フランス：平成11年9月22日～平成11年10月2日)、国際討論集会“ICHとカナダの医薬品規制システム”で講演及びカナダ衛生省を訪問及び講演(カナダ：平成11年11月13日～平成11年11月20日)；水口裕之研究員：American Society of Gene Therapy, 2nd Annual Meetingに出席(米国、平成11年6月9日～13日)

業務成績

1. 特別審査試験 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)、厚生科学審議会専門委員会、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

- i) 糖タンパク質製剤の特性・品質評価法としてLC/MS及びLC/MS/MSを用いた糖鎖マッピング法及び糖ペプチドマッピング法を開発し、モデル糖タンパク質エリスロポエチン

の糖鎖構造及び部位特異的糖鎖不均一性を解析できることを確認した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ii) 新規医薬品候補フォリスタチン(FS)の糖鎖の構造解析を目的として、ヒトFS発現ベクターをCHO細胞に導入することによってFSを安定かつ高発現する細胞株(CHO-FS)を樹立し、組換えFSの大量調製法を確立した。また、LC/MSやHPAECを用いてFSの糖鎖構造を解析し、主にシアル酸が結合したフコシル二本鎖型糖鎖であることを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) FSの糖鎖の機能解析を行うために糖鎖構造を改変することを目的として、N-アセチルグルコサミン転移酵素III(GnT-III)発現ベクターをCHO-FS細胞に導入し、GnT-III安定発現株(CHO-FS/III)を樹立した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iv) アクチビンAとHGFが肝転移を起こしやすい癌細胞の運動能を相乗的に促進することを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

v) ガングリオシドGD1aはHGF受容体c-Metのチロシンリン酸化を抑制することにより、HGFにより誘導される細胞運動及びアクチンフィラメントの形成を抑制していることを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

vi) ガングリオシドGD1aは高転移性癌細胞による血管内皮増殖因子VEGFの分泌を抑制することを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

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の生物活性測定法について、マウス細胞を用いる測定法と比較検討した。viii) 時間分解蛍光法を用いるための糖タンパク質をランタノイドと錯体を形成する標識剤で標識する方法を開発した。

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、ホスファターゼ阻害剤のcalyculinAが存在するとfMLP刺激による好中球活性酸素生成はCaイオン非要求性になることを明らかにした。

ii) ADPがP2TACサブタイプを介してプラスミンによる血小板凝集をpotentiateすることを見だし、血栓溶解剤の副作用抑制にP2TACアンタゴニストが有効である可能性を示唆した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) 海馬神経細胞における高濃度グルタミン酸処理によるイオン濃度調節機構の異常は、フルクトース等のエネルギー産生を賦活する物質により抑制されることを明らかにした。

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

i) ヒト肝癌由来細胞株HepG2においてアクチビンC及びEが発現していることをRT-PCRによって確認した。

ii) 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(HA)依存的なグルココルチコイド受容体(GR)の減少に関与するプロテアーゼについてさらに検討を行った。

その結果、既に関与を明らかにしているプロテアソーム以外に関与するプロテアーゼは見いだせなかった。従って、HA依存的なGRの分解においてプロテアソームが特異的に作用していることが示唆された。

iii) 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の研究に関して、HL-60細胞を用いた検討を行った。その結果、HL-60細胞の好中球分化の過程でトランスフェリン陽性細胞と陰性細胞が出現すること、前者は増殖型であり後者は分化型であることを明らかにした。

iv) 初代培養肝細胞の細胞内貯蔵部位からのイノシトール-3リン酸によるカルシウムイオン放出の濃度依存性は、細胞間では大きな違いがあるが細胞内の部位差は小さいことを、画像化によって明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

v) 初代培養肝細胞におけるカルシウムウェーブの開始点は、細胞内イノシトール-3リン酸受容体が密に存在する領域と一致することを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

vi) 心室筋細胞と心房筋細胞の細胞内貯蔵部位からのカルシウムイオン放出を高分解能で超高速に捉え、比較した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

vii) 数種のタンパク質由来のSrc homology 2領域と緑色蛍光タンパク質(GFP)との融合タンパク質発現プラスミドを作製するとともに、各種細胞内で発現させ、チロシンリン酸化刺激に伴う細胞内の蛍光変化を検討した (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) プラスミドDNAを核に送達する機能を有するキャリアタンパク質の作製方法について検討した (厚生科学研究費補助金)。

ii) EBウイルスベクターの自律複製領域をプラスミドの複製、安定性に寄与するヒトの染色体DNA断片と置換したベクターを構築し、遺伝子発現の持続性を検討した (厚生科学研究費補助金)。

iii) 非ウイルスベクター類による細胞への遺伝子導入量と遺伝子発現効率の関係について検討し、安全性評価指標に関する知見を得た (厚生科学研究費補助金)。

iv) gutless adenovirus vectorの作製が可能なシステムを構築し、染色体外での自律複製を可能とするEBNA1とOriP配列を有したgutless adenovirus vectorを作製した (厚生科学

研究費補助金)。

v) トランスジェニック動物を利用して製造された医薬品の品質・有効性・安全性の評価法の素案を作成するとともに、医薬品生産のためのクローン動物利用の現状と問題点を調査した(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においてインヒピン β A, β B, β C, β E mRNAの変動を見だし、これらmRNA量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と免疫化学的に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

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。エンドセリンET_A受容体の脱感作機序の解明を行った。国際的交流としてはWHOの伝統医薬の研究及び評価指針の作成、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行った。

行政との対応では、14改正日本薬局方の作成試験、いわゆる合法ドラッグの生薬類の解明、タバコの煙の成分、大麻の鑑定法、けしがら濃縮物(CPS)のモルヒネ含有量、国際調和の観点から食薬成分の見直しを行った。

海外出張は佐竹元吉部長、関田節子室長、川原信夫主任研究官が平成11年7月18日から7月25日まで中国に出張し、第2回日中生薬標準規格検討会に参加した。佐竹部長はWHOの伝統医薬の研究・評価のためのガイドライン作成のための会議に出席のため、平成12年4月10日から4月12日まで香港に出張し、フィリピン薬局方作成のためのシンポジウム参加のため、平成12年2月28日から3月1日までフィリピンに出張した。

代田修研究員がアメリカコロンビア大学化学研究室での研究交流を修了して平成12年3月23日帰国した。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、尹淑永氏を長寿財団フェロー流動研究員として、下村裕子氏を客員研究員としてそれぞれ引き続き受け入れ、中根孝久氏を公定書協会流動研究員として平成11年10月1

日に受け入れた。アメリカからFDAのコンラッド・チェン氏(Dr. Conrad Cheng)を科学技術庁流動研究員として、平成11年8月より3カ月間受け入れた。中国から李書淵氏を日中医学研究交流生として、平成12年4月1日より1年間受け入れた。

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副秘書長周福成氏及び一室副主任齋平氏、薬品生物製品検定所副秘書長王国榮氏、中薬室副主任薬師田金改氏、中薬室主任薬師趙淑杰氏を平成12年3月13日から3月17日まで受け入れ、第3回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(3月14日、16日)で討議を行った。

研究業績

i) 漢方処方薬の効能、効果の評価として炎症の治療に用いられている漢方処方薬の構成生薬であり、抗炎症作用があることを既に示した、連翹の70%メタノールエキスの抗炎症作用を示す活性成分を単離、同定し、さらにその作用形態を解明した。

i) 第14改正日本薬局方の微生物限度試験法

細菌及び真菌、特定微生物に対する生薬の微生物限度試験法を検討し、限度値の設定を計り日本薬局方フォーラム9(3)への収載案を作成した。

ii) 第14改正日本薬局方のトウガラシ、トウガラシ末、エンゴサク、センブリ、センブリ末、サンシシの定量法、成分含量測定法、及び確認試験法について検討し、日本薬局方フォーラム9(3)への収載案を作成した。

iii) 理化学試験用標準生薬としてウイキョウ、シャクヤク、シャゼンシ、シャゼンソウ、オウギ、オウゴン、トウキ、センキュウ、ソウフツ、トウヒ、ハッカ、ポウイ、ポウコン等について産地の異なる数ロットの形態を比較検討すると共に成分比較のためのTLC法を試みた。

iv) アリストロキア酸に起因する副作用報告が続いている。アリストロキア酸についての動物実験を計画しているが、多量のサンプルが必要で、なおかつ、アリストロキア酸には多くの類縁体が存在するため、製剤中の定量法の確立ならびに作用メカニズムの解明には純度の確実な化合物を用いることが要求されることから、これらの化合物の分離と純度試験法について検討した。(薬効成分を有する天然物-生薬、漢方製剤-の安全性に関する研究)

v) 未規制薬物の成分の分析を行い、エフェドリン類、カワイン、メラトニン、リドカインの各製品にはいずれも含有量に大きな差があることを明らかにし、麻黄入りタバコ中のエフェドリン類の肺吸収の可能性は低いと推定した。マジックマッシュルームの幻覚成分シロシン、シロシピンの簡易分析法を開発すると共に市場品の定量を行った。フユアオイ健康茶に関して、その原植物はセンノシド類を含まず、製品中の成分はセンナに由来することを明らかにした。(未規制薬物の乱用防止に関する研究)