

## 各学部の活動

### 衛生薬学部 1988-2001

森 川 馨

衛生薬学部は、これまで医薬品、食品、生活用品、環境物質等に関する幅広い領域の研究を行ってきた。現在の組織は、薬品化学室、薬品作用解析室、衛生化学室の3室5名で構成されている。衛生薬学部は、厚生労働省の研究機関再編に伴い、平成14年4月から国立医薬品食品衛生研究所の医薬安全科学部となることが予定されている。これまで衛生薬学部では、医薬品、食品、生活用品に関する研究に加えて、日本の経験した深刻な公害問題に対し、多くの諸先輩が環境問題に取り組み、多くの優れた研究が行われると同時に行政支援を行ってきた。近年では、WHOの日本における化学物質人体暴露評価計画（HEAL）のセンターとして、15年以上にわたる研究を行ってきた。現在の薬学部における主たる研究テーマは、研究機関再編との関連から、薬品化学室では「医薬品製造における科学的品質保証に関する研究」、薬品作用解析室では「医薬品の適正使用と安全性評価に関する研究」、衛生化学室では「生活環境化学物質の生体影響評価に関する研究」を行っている。研究方法もこれまでの化学分析を主体とした研究から、90年代後半に入り、分子生物学的手法を用いた生体影響評価の研究へと研究方法も変わってきている。

教育活動としては、薬事衛生学、食品衛生学、毒性学、環境保健学等の講義を担当し、特別課程では薬事衛生管理コース、食品衛生管理コース、衛生科学特論コースを受け持ち、特に衛生科学特論コースでは、都道府県の衛生化学研究所の職員に対し現場に密着した研究テーマに関して多くの研究指導を行ってきた。現在、衛生薬学部が担当する特徴ある教育コースとして薬事衛生管理コースがある。このコースでは、国および都道府県で医薬品、医療用具の製造許可、承認を担当する薬系技官に1ヶ月半の教育を行なっている。既に450名が卒業し、我が国における医薬品製造に関する査察、製造許可は本コースの修業生によって担われている。

平成14年4月より、衛生薬学部は、国立医薬品食品衛生研究所の医薬安全科学部として再編されることから、これまで行ってきた食品、生活用品、環境物質に関する研究は継

続することが困難になるが、医薬安全科学部として貢献が期待されている医薬品の安全性・品質・有効性に関する研究を通じて、社会に役立つ科学研究を目指していきたいと考えている。

以下に、1988年から2002年3月までの衛生薬学部の活動の歩みをまとめた。

#### 1. 衛生薬学部の組織

衛生薬学部の組織構成は、昭和58年より平成4年まで藤田昌彦が部長として在職し、平成5年より平成11年まで福原守男が、平成12年より平成14年3月まで森川馨が在職した。薬品化学室長は、昭和60年より平成7年まで中沢裕之が、平成13年に檜山行雄が採用され平成14年3月まで在職した。衛生化学室長は、平成元年より平成12年まで森川が、薬品作用解析室長は、昭和56年より平成4年まで福原が、平成9年に宮沢宏が採用され平成14年3月まで在職した。主任研究官は、昭和48年より平成6年まで葛原由章が在職し、また平成元年鈴木澄子が主任研究官に昇任され、平成6年頭金正博が主任研究官として採用された。平成7年に黒瀬光一が研究員として採用され平成11年に主任研究官に昇任された。この間、平成4年に藤田が医薬品副作用救済・研究調査振興機構に、平成7年に中沢が星薬科大学に転出し、平成6年葛原、平成7年に鈴木、平成11年に福原が退職した。なお、室名は平成元年に、衛生化学室に変更はないが、分析化学室が薬品化学室に、鑑識化学室が薬品作用解析室に名称が変更された。

#### 2. 衛生薬学部の教育活動

教育活動に関しては、長期課程では薬事衛生学、食品衛生学、毒性学、環境保健学等の講義を担当し、また特別研究・演習の指導を通じて、医薬品の品質、有効性、安全性の評価、並びに化学物質の安全性を的確に判断できる能力の育成に重点を置いて教育を行ってきた。

特別課程では、薬事衛生管理コース、食品衛生管理コース、衛生科学特論コースを担当し、多くの修業生の教育に携わってきた。薬事衛生管理コースでは、国および都道府県で医薬品の製造許可、承認を担当する薬系技官に1ヶ月半の

教育を行ってきた。また、衛生科学特論コースは実験研究の色彩の強いコースで、都道府県の衛生研究所の職員に対し、これまでおもに食品や環境物質、医薬品の分析法など現場に密着したテーマに関して多くの研究指導を行ってきた。また食品衛生管理コースでは、衛生獣医学部と協力してコースを運営し多くの修業生の教育に携わってきた。ここでは、行政支援の観点から現在の衛生薬学部において重要な教育活動である昭和63年より開始した薬事衛生管理コースについて紹介する。

### 薬事衛生管理コース

優れた品質の医薬品を製造することは医薬品の有効性、安全性と並ぶ、重要な課題である。品質の高い医薬品の製造を保証する製造管理システムがGMP (Good Manufacturing Practice) であり、また医薬品の製造品質の恒常的な保証を達成するために、科学的根拠に基づいた工程および試験法の設定根拠の科学的妥当性を検証することがバリデーション (Validation) である。国立公衆衛生院の特別課程である薬事衛生管理コースでは、医薬品、医療用具の製造所に行政としてGMP査察を行う薬事監視員が、GMP、バリデーションに関して十分な知識を持ち、これらの重要な職責を十分に果たせるように、毎年約5週間の教育コースを実施している。医薬品製造における品質保証は、直接行政に関係する一方で、品質、安全性、有効性を科学的に正しく評価するためには、様々な科学の領域の専門的かつ最新の専門知識を必要とする。GMP、バリデーションは平成8年から医薬品製造の許可要件となっており、またGMP、バリデーションは医薬品が世界に流通していくための国際的な基準要件にもなっている。これまで全国に450名の修業生を出し、修業生は、薬務行政、特にGMP査察や審査の分野で活躍している。特に、国立公衆衛生院は、研究機関であることから、本コースではGMP、バリデーションにおける科学的・技術的な基礎知識の教育に重点を置き、医薬品の品質、有効性、安全性を評価する際に必要とされる幅広い分野の教育を行い、国際的レベルで科学的なGMP査察ができる薬事監視員の育成を目指してきた。本コースの講義内容は、米国FDAで行われている審査官に対する上級研修コースと同等のものであり、国際的にもレベルの高い研修内容になっている。

### 3. 国際協力

国際協力としては、海外の研究者と積極的に共同研究を行うと共に15年以上にわたりWHOの日本における化学物質人体暴露評価計画 (HEAL) のセンターとして、生活環境中の化学物質の暴露量のモニタリングを行い、WHOを通じて世界各国との比較研究を行ってきた。また発展途上国に対する分析法等の技術支援も行ってきた。また、海外の研究者の受け入れとしては、科学技術庁のフェロウシップ研究員として、長期滞在の研究者をアジア (中国、韓国、インド、バングラデシュ)、アフリカ (モロッコ)、ヨーロッパ (フランス、ロシア) などから研究者を受け入れ、学術交流

に務めると共に海外の研究者の研究指導を行ってきた。最近では、WHOの医薬品の適正使用に関する統計調査 (ATC-DDD システム) のワーキンググループのメンバーとして、国際共同研究に参加している。

### 4. 現在の衛生薬学部における研究活動

現在の衛生薬学部ではおもに 1. 「医薬品の適正使用に関する研究」と、2. 「医薬品製造における科学的品質保証に関する研究」そして 3. 「生活環境化学物質の生体影響評価に関する研究」を3つのメインテーマとして研究を行っている。

「医薬品の適正使用」および「医薬品製造における品質保証」に関する2つの研究は、平成14年度厚生労働省の試験研究機関再編に伴い、本学部が国立医薬品食品衛生研究所の研究部として再編される際に、これまで国立医薬品食品衛生研究所で行われていなかった研究分野として、本学部に研究を要請されている研究課題である。これらの2課題は、医薬品の市販後の安全性確保、承認後の医薬品の製造における品質の保証など国民の健康に直接結びついた厚生行政の重要テーマであることから、衛生薬学部の最重要テーマとして取り組んでいる。

「医薬品の適正使用」に関する研究では、これまでのハムスターなどの実験動物を用いた基礎研究をもとに、ヒトにおける医薬品の薬効や副作用を予測出来るシステムの確立を目指している。今後は動物実験に加え、医療機関との共同研究により、ヒトでの臨床研究も重視した研究を行おうとしている。また、これまで行ってきた分子生物学的研究成果を踏まえ、抗ガン剤の適正使用、遺伝子治療の安全性の評価等、医薬品の安全性、有効性の評価など医薬品の適正使用に結びつく研究を目指している。また、実験的アプローチに加えて、医薬品の適正使用に関わる市販後医薬品の有効性評価や安全性、副作用情報の解析、薬剤疫学など統計学的手法を用いた研究についても研究を進めている。

「医薬品製造における品質保証」に関する研究は、実際の医薬品の製造という工学的色彩の強い研究分野である。幅広い科学的・技術的知識と専門性が必要とされることから、多くの分野の研究者との共同研究を重視した研究を行うと共に、実際の医薬品製造現場に役立つ実践的科学研究を目指している。これまで、無菌製剤、原薬、固形製剤の製造プロセス、製造設備、品質試験など医薬品の実生産に重点をおいて研究を行ってきたが、加えて医薬品製造プロセスの設定に重要な役割を果たす開発過程にも重点をおいて、どのような開発データを積み重ねることにより製造プロセスの科学的根拠を築くか、またその際のデータ評価法等についても研究を進めている。本研究は、「医薬品製造における品質保証」の科学的構築を目指すと共に、薬事監視員の教育カリキュラムにも役立てている。

「生活環境化学物質の生体影響評価」に関する研究では、本学部はWHOの日本における化学物質人体暴露評価計画 (HEAL) のセンターに指定され、ここ15年以上にわたり、厚生省生活化学安全対策室および日本国内の5研究機関との

共同で、生活環境の化学物質の実際の暴露量のモニタリング、最近の研究では、一般家庭屋内汚染物質の生体影響調査を行い、WHOを通じて世界各国と共同研究を行ってきた。また、分子生物学的手法を用いた生活環境化学物質の生体影響評価に関する研究として、内分泌攪乱化学物質の初期発生段階に対する生体影響を初期胚における遺伝子発現解析により研究している。しかし、再編案では、本学部は医薬品の安全性や適正使用などを中心とした研究を行うよう設定されていることから、環境化学物質に関するこれらの研究の継続は困難になると考えられる。

## 5. 1988年以降の衛生薬学部における主な研究活動

以下に、1988年以降に衛生薬学部で行われた主な研究活動について述べる。なお、1988年以前の衛生薬学部の研究活動については、国立公衆衛生院「創立五十周年記念誌」（昭和63年3月）、また、個々の研究報告については、国立公衆衛生院年報（昭和63年度－平成14年度）を参照された。

### ①生活環境化学物質の生体影響評価に関する研究

日常生活環境における化学物質の種類及びその量は、生活様式の変遷に伴い年々増加している。藤田、中沢、森川、福原は、WHOの日本における化学物質人体暴露評価計画(HEAL)のセンターとして、15年以上にわたり、厚生省生活化学安全対策室および日本国内の5研究機関および公衆衛生院の地域環境学部との共同で、生活環境の化学物質の実際の暴露量のモニタリングを行い、WHOを通じて世界各国と共同研究を行ってきた。生活環境の化学物質の実際の暴露量のモニタリングとして、最近の研究では一般家庭の屋内空気の汚染実態調査において最も摂取量とリスクが高いと予想される化学物質を取り上げ、その安全性評価に関する研究を行った。

### ②食品の安全性確保に関する衛生化学的研究

中沢、鈴木、藤田は、食品の安全性を確保する目的で、食品中の各種合成および天然の食品添加物、残留性抗菌性物質や、有用活性物質の高感度分析法の開発を行った。特に合成食用色素、および畜産食品及び養殖魚肉等を対象に、飼料添加物、合成抗菌剤、抗生物質等の残留試験法の確立と共にこれら化学物質の残留実態及び食品中での挙動について調査を行った。また、食品中生理活性物質に関する研究として、食品に含まれる生理活性成分、特に有機酸についてキャピラリー電気泳動法による分析を行った。本研究では、公衆衛生院の「衛生科学特論コース」のテーマとしても取り上げ、都道府県の衛生研究所の研修生との共同研究としても研究を行った。

### ③動物細胞内における遺伝子変異の簡易検出法開発に関する研究

森川、藤田は、環境庁の環境汚染物質の影響評価に関す

る研究として、国立衛生試験所との共同研究でヒト細胞内における遺伝子変異の簡易検出法に関する研究を行った。遺伝子変異検出領域としてサプレッサーtRNAを用い、pBR327由来の複製開始部位とSV40由来の複製開始部位を持ち動物細胞内、大腸菌内どちらでも増殖できるシャトルベクターを用いて、遺伝子変異の解析を行った。*E.coli supF* 遺伝子を組み込んだシャトルベクターpZ189に3種のニトロソ化合物により得られたミュータントを大腸菌MBM7070株を用いて検出し、得られたミュータントの変異をDideoxy法により決定し、ニトロソ化合物による遺伝子変異のパターンを分子レベルで解析した。

### ④環境中金属類の動態調査とその影響に関する研究

葛原は、新規の産業技術開発が我が国の各種金属の土壌中分布にどのような変動を与えるかについて実態調査をし、健康影響評価や環境対策の基礎資料とするための研究を行った。鉛やカドミウム以外の各種金属の広域調査はこれまでほとんど行われておらず、本研究では、特に先端産業に関連するホウ素族元素を中心に土壌中の主成分元素を高周波誘導結合プラズマ発光分析法を用いた同時分析法により、全国10ブロック40地域の金属成分およびホウ素族元素の重金属地図を作成した。

### ⑤医薬品の適正使用と薬物代謝酵素に関する研究

福原、頭金、黒瀬は、医薬品の相互作用や副作用の基礎となる薬物代謝能や薬物代謝酵素誘導様式とその機構について、分子レベルで研究を行い、シリアンハムスター肝臓で発現している新規CYP分子種(CYP2A)の遺伝子構造を明らかにし、CYP2A8分子種の誘導機構を遺伝子転写の面から解析した。さらに、ヒトにおける薬物動態を定量的に予測するためにヒト末梢血中で医薬品の代謝に関与している主なシトクロムP450(CYP)に関し、分子種特異的にしかも超高感度で定量する方法を開発し、ヒトにおける医薬品の代謝活性に関する研究に応用した。これらの研究は、ヒトでの医薬品の薬理作用を正確に予測し、医薬品の適正使用を推進するための基礎的データとなると考えられる。

### ⑥免疫関連細胞の機能解析に関する研究

森川、藤田は、科学技術庁の基盤研究として、国立予防衛生研究所との共同研究で免疫関連細胞の機能解析装置の開発に関する研究を行った。細胞機能を測定する装置として、従来にない高解像度で最小の情報量であるフォトンを二次元情報として捉える新しい撮像管を作製し、コンピュータによる画像処理技術と組み合わせることにより、一個の細胞から得られるフォトンにより二次元画像が解析できるシステムを開発した。本システムを用いた細胞の機能解析として、多形核白血球の活性酸素産生に対するG-CSF、GM-CSFなどサイトカインによる作用、および多形核白血球が食菌時に活性酸素を産生している様子をはじめて生きた動物組織において「画像」として解析することに成功した。

**⑦白血球の機能を調節する糖鎖に関する研究**

森川、藤田は、ヒューマンサイエンス創薬研究において、感染初期の生体防御において重要な役割を担う多形核白血球（PMN）がどのような糖鎖構造を認知し活性化するかを検討し、白血球機能を調節する新しい糖鎖機能に関する研究を行った。これまでの糖鎖研究は、化学的アプローチの難しさから解明が遅れてきたが、本研究では化学合成を用いて、白血球機能を調節する糖鎖構造を探索し、白血球を活性化あるいは抑制する特異的糖鎖構造を見出した。また、見出した特異的糖鎖構造の違いを白血球がどの程度識別するかを検討した。PMNが認知する特異的糖鎖構造として、非還元末端に6-deoxy糖またはaldopentoseを含む二糖あるいは三糖から構成される特異的糖鎖構造と、それに結合する疎水部分が白血球が糖鎖を認識する上で重要であることを分子レベルで明らかにした。

**⑧医用材料の生体適合性に関する研究**

医療現場において人工臓器や人工血管など高分子を素材とした医療用具が、生体の機能を代行するものとして広く使用されており、これらの医療用具は、長期間使用されるものもあることから生体適合性が重要な問題となる。鈴木、中沢、白尾（科学技術庁流動研究員）は、これら高分子材料表面と生体との反応として、生体内に埋め込んだ高分子材料周囲の持続的な炎症の一因と考えられる好中球への作用を検討した。評価に当たっては、好中球様細胞に分化誘導したヒト白血病由来培養細胞株HL-60を用い化学発光法によって高分子材料の生体への適合性を検討した。

**⑨医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究**

森川、藤田、檜山は、医薬品の製造法とその製造プロセスの検証に関する研究として、無菌製剤（注射剤）、原薬（医薬品原料）、そして固形製剤（錠剤）製造におけるプロセスバリデーション（医薬品の製造方法の科学的妥当性の検証）と科学的品質保証に関する研究を行った。医薬品の製造法に関わる基礎的研究を行うと共に、これまで検討されてこなかった実生産機における重要運転パラメータの設定根拠と品質の関係を明らかにするために、実際の製造設備を用いた実験を行うなど、実践的な科学研究を目指して研究を行った。また、本研究を通じGMPの改正、バリデーション

基準の作成など行政支援を行った。

**⑩遺伝子複製および修復に関する基礎的研究**

宮澤は、遺伝情報の正確な複製、維持に関与している複製酵素の機能および発ガンや遺伝病の発症等の原因となる遺伝情報の変換メカニズムの解明、および抗ガン剤など複製や修復関連酵素をターゲットとしている多くの医薬品の評価のための基礎研究として、マウスのDNA複製および修復関連酵素とそれらの遺伝子を単離し研究を行った。単離した遺伝子を用いた分子生物学的解析によって、その構造と機能、発現調節機構、また遺伝情報の維持に重要な因子を同定し、複製および修復を制御する機構を研究した。

**⑪生活環境中の内分泌攪乱化学物質の生体影響評価に関する研究**

黒瀬、足立（科学技術庁流動研究員）は、生活環境中の内分泌攪乱化学物質の生体影響評価に関する研究として、人の健康（特に胎児期）に影響を及ぼす影響を分子生物学的手法を用いて研究した。内分泌攪乱化学物質の発生過程に対する影響を蛍光ディフュージョンディスプレイ法により発現量の変動する遺伝子群を調べ、その遺伝子群のプロファイリング、機能解析等を行い、毒性発現メカニズムを分子レベルで解析した。

以上、衛生薬学部は、これまで厚生省の教育・研究機関として、医薬品、食品、生活用品、環境物質等に関する幅広い領域の研究を行い多くの成果を上げてきた。平成14年4月より、厚生労働省の研究機関の再編により、衛生薬学部は、国立医薬品食品衛生研究所の医薬安全科学部として新たな研究を開始する。したがって、これまで衛生薬学部で取り組んできた食品、生活用品、環境物質に関する研究は行えなくなるが、今後貢献が期待されている医薬品の安全性・品質・有効性に関する研究を通じて、さらに一層社会に役立つ科学研究を目指していきたい。また、国立公衆衛生院は移転後、国立保健医療科学院として改組されるが、国立保健医療科学院が担う教育業務についても厚生労働行政における教育訓練の重要性を考え、国立医薬品食品衛生研究所に移転後も、新しい研究活動と共に国立保健医療科学院の担う教育についても最大限協力し、貢献していきたいと考えている。再編後も、社会に役立つ研究を目指して、部員一同努力していきたいと考えている。