

## 第6章 薬学部



写真 2 6 1

### 第1節 薬学部の歩み（1979年から1997年まで）

1979年度『千葉大学三十年史』が刊行され、薬学部の発足と歴史が詳しく述べられている。今回50周年を迎えるにあたり、それ以降の薬学部の歩みの概略をまず表2 6 1に示す。

#### (1) 薬学部大学院博士課程の発足

十数年に及ぶ薬学部一丸となった努力により、1979年4月1日に大学院薬学研究科

第1節 薬学部の歩み（1979年から1997年まで）

表 2 6 1 沿 革

1979年	大学院薬学研究科博士課程（総合薬学専攻）が設置された。時を同じくして学部組織の改組も行われ、総合薬品科学科のみの1学科制、および4大講座制がスタートした。
1982年	課程修了による初めての博士（甲号）4名が誕生した。
1986年	4月2日より3日間、本学および東邦大学薬学部の教職員ならびに学生の協力を得て、日本薬学会第106年会（組織委員長、山根靖弘教授）が千葉で開催された。
1987年	生物活性研究所生体膜研究部、酵素化学研究部および活性天然物化学研究部が薬学部に移籍し、それぞれ薬効・安全性学講座の膜機能学研究室、衛生薬学講座の臨床化学研究室および医薬品素材学講座の活性構造化学研究室となった。千葉大学での初の学部間協定がカナダ・アルバータ大学薬学部との間に締結された。
1989年	薬学部が創立100周年を迎えた7月8日に、創立100周年記念式典が千葉大学法経学部講義室にて盛大に行われた。
1990年	共通1次試験に代り、大学入試センター試験が導入され、同時に2次選抜試験が、前期と後期の2回行われるようになった。
1994年	教養部の廃止とともに薬学部にも2研究室の新設が認められ、細胞生物学研究室および放射性薬品化学研究室が発足した。 千葉大学薬学部附属薬用資源教育研究センターが6月24日に設置された。
1997年	推薦入試および帰国子女特別選抜がスタートした。 千葉大学大学院薬学研究科「医療薬学専攻」が独立専攻として発足し、薬物治療学と医薬品情報学の2講座が設置された。

博士課程（総合薬品科学専攻）が設置された。時を同じくして学部組織の改組も行われ、総合薬品科学科のみの1学科制、および4大講座制がスタートした。ちなみに学部、大学院の組織改革の行われた1979年度の第1期総合薬品科学科1年次学生は81名、博士前期課程1年次院生26名、博士後期課程1年次院生5名であった。その後、順調に大学院生は増加し、3年後の1982年3月には課程修了による初めての博士（甲号）4名が誕生した。この間、論文博士の審査に関する制度づくりが進められ、各種の規定、および内規が制定された。論文審査による第1回目の博士論文発表会は1982年9月に行われ、4名の研究発表がなされた。それぞれの論文がその後、審査・試験を経て審議され、1983年2月26日に薬学博士（乙号）として認められた。1998年3月現在までに博士の学位を授与された者は甲号105名、乙号196名を数えるにいたっている。

大学院入学定員は博士課程発足前は修士課程のみ、各学年27名であったが、1979年4月より、博士前期課程各学年29名、後期課程各学年12名となり、1997年からは、前

期41名と改訂され、1997年4月には医療薬学専攻が設置され、現在にいたっている。

### (2) 生物活性研究所3研究部門の薬学部および大学院薬学研究科への移籍

生物活性研究所は1946年9月「腐敗に関する学理とその応用」を目的として千葉医科大学附属腐敗研究所としてスタートし、1949年5月31日千葉大学の発足と同時に千葉大学附置腐敗研究所となり、その後、1953年9月に生物活性研究所に改組された大学附置研究所である。本研究所は発足当初より医学部および薬学部の協力のもとに誕生し、その後の研究部門の増設についても両学部に関係の深い分野が充実されていった。1986年頃、行政改革の一環として大学附置研究所の見直しが行われ、研究所のあり方についてさまざまな将来構想が検討されたが、当時7研究部門のうち、特に薬学部出身者が主任教授であった3研究部門（酵素化学研究部、活性天然物化学研究部、生体膜研究部）はこの機会に以前より協力講座として参加していた千葉大学薬学部大学院薬学研究科に全面的に協力し、1987年度より薬学部に移籍することとなった。3研究部門のうち、生体膜研究部は1987年3月で時限となるため、同年4月より薬学部の薬効・安全性学講座に所属し、膜機能学研究室となった。また、他の2部門は予算成立が遅れたため、正式には1987年5月21日付けで、酵素化学研究部は薬学部の衛生薬学講座の臨床化学研究室として、活性天然物化学研究部は医薬品素材学講座の活性構造化学研究室として活躍することとなった。

### (3) 薬学部100年記念式典

千葉大学薬学部は、その前身である第一高等中学校医学部薬学科として1890年7月に千葉市亥鼻に創立されて以来、幾多の変遷を経て、1949年5月の学制改革にともない千葉大学薬学部となり、1989年7月に創立100周年を迎えた。

1989年7月8日には創立百周年記念式典が千葉大学法経学部講義室にて、薬学部卒業生、大学関係者、県内外の薬学関係者ら約450人が出席し盛大に行われた。式典では、廣瀬聖雄学部長が「創立されて以来100年、本学部からはこれまでに4,305人が卒業し、それぞれ薬学部の発展に努めてきた。21世紀も間近に迫り世界平和と人類の繁栄を守るため、教職員一丸となって貢献していきたい。」と式辞を述べた。式後には千葉市内のホテルニューツカモトに会場を移して祝賀会が催された。

1世紀にわたる薬学部の歴史を記念し、また一層の発展と社会への貢献を願って、百周年記念館が総工費1億円余りをかけて建設された。百周年記念館の規模は鉄筋コンクリート造り、2階建て、延べ床面積289平方メートルである。1階は「医薬品展

## 第1節 薬学部の歩み（1979年から1997年まで）

示室」で、第一線で繁用されている医薬品、歴史的に価値の高い医薬品について、それら実物の展示と薬効、作用機作、副作用に関する資料を体系的に整理し展示がなされている。2階は「医薬情報室」で、ビデオ用OHP、ビデオ用スライド投射装置、音響設備などのオーディオビジュアル装置一式が完備されている。スライド、OHP等はビデオプロジェクターにより100インチスク



写真 2 6 2 百周年記念館

リーンに映写できる。この部屋は国内外の訪問教授による講演会、卒業生の生涯教育や教職員、学生の教育研究に常時活用されている。1989年11月17日には百周年記念館落成披露式典が薬学部講堂で執り行われた。その翌18日には創立百周年記念講演会として岩城謙太郎同窓会会長から「百年の年輪」、藤井康男龍角散社長から「21世紀に向けて薬学部卒業生にのぞむ」、松尾寿之国立循環器病センター研究所長から「体内で働くペプチドの化学」と題された講演が薬学部講堂にて行われた。

百周年記念事業として『千葉大学薬学部百年史』が編纂された。百年史は年表と研究室のあゆみで構成されており、全317ページとなっている。百年史年表には1890年より1年ごとの薬学部での出来事が世界や日本の情勢とともに編集され、当時の資料は原型のまま写真として取り込まれ、それぞれの時代の本学部が生々しく描写されている。研究室の歩みは18の研究室ごとにその変遷、研究活動、参考文献が記載されている。

### (4) 教養部廃止にともなう研究室の新設

薬学部の教育は基礎生物学と放射性薬品の講義が不十分であった。そこで、細胞生物学研究室と放射性薬品化学研究室の2研究室の新設を概算要求したところ、幸いにも、1994年に教養部の廃止とともに薬学部に2研究室の新設が認められた。細胞生物学研究室には玉野井逸朗教授、放射性薬品化学研究室には大橋國雄教授が教養部より移籍して、新たな研究室が発足した。

## (5) 薬用資源教育研究センターの設置

薬学部附属薬用資源教育研究センターの設置までの経緯と、設置後の経過、発展および今後の展望について記す。

本センター新設の構想は、設置実現の数年以上前からいくたびか活発に議論されていた。とりわけ、本学部ではセンター新設に向けての特長ある研究教育実績を有していた。第1に、本学部の医薬品素材学講座を中心とした研究室では伝統的に東南アジアの未開拓薬用資源の開発に関する研究が活発に行われていた。第2には、植物の組み換えDNA技術を基礎とした薬用植物バイオテクノロジーの研究が、他大学の薬学部はもとより世界に先んじて開始されていた。このように本学部がセンター設置に対して有利な特色を有していたことと同時に、全国の薬学部の薬用植物園が旧来の単なる見本園的な役割から脱皮して、新しい展開を模索していた点もセンター新設の機運を押し進めたと思われる。以上のような背景をもとに概算要求が認められ、1994年6月24日に千葉大学薬学部附属薬用資源教育研究センターが設置された。当初は4月1日付けの予定であったが、1994年度文部省予算が成立した6月24日付けで正式に設置された。

この全国的にもユニークな本センターの目的は、最近のバイオサイエンスの発展を基礎として、従来の薬用資源の教育研究とは質的にも異なった新しい先端的な研究戦略と手法によって、天然薬用資源を遺伝子レベル、分子レベルで解明し、21世紀の医薬品開発に応用しようとするものである。したがって、センターには既存の学部の枠にははまらない教育研究活動の展開が期待されている。この目的達成のために本センターは、遺伝子資源応用研究室と生体機能性分子研究室の2研究室と薬用植物園で構成された。2研究室にはそれぞれ教授1名、助教授1名、助手1名が定員化されているが、薬用植物園の担当は医薬品素材学講座の教員が併任している。これらの研究室は有機的に連携しあいながら一連の薬用資源開発の流れにそった先鋭的な教育研究を指向している。このように本センターがめざす研究教育は、あたらしい世代の医薬品開発に貢献するばかりでなく、地球的規模での環境破壊のなかで21世紀の人類にとって大きな命題である「生物多様性の保全」にも大きく寄与するものである。

センター設置からまだ歴史は浅く語るべき多くの歴史もないが、具体的な研究内容や成果については各研究室史の項に述べられている。また、本センター教員を中心としたセミナー、国際シンポジウムの主催、教科書出版、学術雑誌編集などの対外的な活動も活発に行っている。今後は、大学院教育が大きく発展する中で、大学院専攻科

## 第1節 薬学部の歩み（1979年から1997年まで）

のなかで創薬資源科学分野の中心的な核としての役割を果たさなければならない。このような大きな視野のなかで高い理想に向かって前進していくことが期待されている。

### (6) 大学院薬学研究科医療薬学専攻の発足

医薬分業の進展と医療の高度化にともない、医療チームの一員としての薬剤師の活躍が望まれている。このような状況は、医薬品をめぐる科学の急速な進歩により、有効で安全な薬物治療に薬剤師の高度な専門知識が必要不可欠となってきたことによる。本薬学部ではこのような社会の要請に応えるべく、学部教育でのカリキュラムの改善、卒後教育、薬剤師生涯教育に尽力してきた。しかし、新しい医療体制における患者指向の薬学を実践的に教育研究するには大学院博士課程につながる高度な研究能力の開発が必要とされる。薬学部ではかねてより従来の総合薬品科学専攻に加えて医療薬学専攻の設置に尽力してきたが、関係各位の理解と協力により、1997年度より独立専攻として発足する運びとなった。

医療薬学専攻の構成は、新しい薬物治療学と医薬品情報学の2講座は独立専攻として大学院の研究教育を担当し、総合薬品科学専攻から薬物学・薬剤学・病態生化学・病院薬学の4研究室が協力講座として医療薬学専攻に参加し、研究・教育を担当することになった。学生定員は博士前期（修士）課程が18名、後期課程8名で発足した。

本専攻の特徴は、薬剤師国家試験合格者を入学の資格とし、教育課程は医療現場を中心として、医薬品の適正使用を通じて医療の担い手としての自覚をもつ薬学研究者を育成するように編成したことである。したがって、4カ月の病院実務実習、1カ月の臨床実務実習、1カ月の保険調剤薬局実務実習が必修科目として全員に科せられている。医師および病院薬剤部勤務経験者の協力を得て、病態に関する十分な知識、薬物治療学、医薬品情報学、患者とのコミュニケーション学等、今までの薬学では不十分であった分野を重視した教育課程とした。また、研究指導についても臨床の場からの実践的研究課題の発掘を重視し、患者指向の医薬分業を基盤とした医療体制の中で活躍し得る人材の育成をめざしている。

医療薬学の最終目標は医薬品の適正使用に関するサイエンスを確立することであり、これまで薬学部の各研究分野で蓄積してきた基礎科学的研究手法を駆使しながら、新しい研究分野を開拓していかなければならない。このような対応は新しい時代にふさわしい薬学の確立に欠かせないもので、その第一歩を1997年度より踏み出した

のである。幸いにも1998年度入学予定者は留学生も含め27名の多きを数え、希望に満ちた新しい船出となった。将来、本専攻の修了生の医療現場での活躍を期待するとともに、医療薬学に関連した新しい研究分野を発展させるべく、博士課程の充実に取り組んでいく予定である。

## 第2節 国際交流

1985年に6名（現在は4名）の教員で構成される薬学部国際交流委員会が設置され、国際交流活動が組織的に実施されるようになった。この委員会では全学委員会に関連した活動に加え、学部独自の国際交流活動の企画、学部間協定の審議、外国人研究者による学術講演会の開催、留学生に関する諸問題の検討などを行ってきた。

1987年に千葉大学での学部間協定としては初の、カナダ・アルバータ大学薬学部との学部間学術交流協定が締結された。以来、これを含め下記4つの学部間研究交流協定が結ばれ現在にいたっている。

相手大学・学部	国・都市	協定締結年月日
1. アルバータ大学薬学部	カナダ・エドモントン	1987. 1. 26
2. チュラロンコーン大学薬学部	タイ・バンコク	1990. 4. 16
3. チェンマイ大学薬学部	タイ・チェンマイ	1996. 2. 2
4. 中国薬科大学薬学院	中国・南京	1996. 2. 28

これら協定の目的とするところは、相手校との協力によって相互理解を深め、国際的視野に立って研究協力を行うことにある。本学部では下記の文部省科学研究費補助金「海外学術研究 大学間共同研究」を過去に3回受け、学部間協定にもとづいた活発な国際学術交流が実施されてきた。

### (1) 文部省科学研究費補助金海外学術研究 大学間共同研究

千葉大学薬学部 アルバータ大学薬学部大学間協力研究「医薬品の開発と評価に関する総合的研究」1989年～1991年、研究代表者は鈴木徳治。

### (2) 文部省科学研究費補助金国際学術研究 大学間共同研究

千葉大学薬学部 チュラロンコーン大学薬学部大学間協力研究「熱帯薬用植物成分を医薬品として開発するための基礎的研究」1991年～1993年、研究代表者は廣瀬聖

### 第3節 学会活動

雄。

#### (3) 文部省科学研究費補助金国際学術研究 大学間共同研究

千葉大学薬学部 チェンマイ大学薬学部大学間協力研究「熱帯薬用資源の利用と評価に関する基礎的研究」1997年～1999年（予定）研究代表者は相見則郎。

文部省科学研究費補助金には上記の「国際学術研究 大学間協定研究」とは別に、「共同研究」の区分があり、本学部では最近5年間に4課題が採択され、研究領域の近い外国の研究グループとの間で専門性の高い個別共同研究が行われている。

薬学部学生の国際交流に関しては、上記したチュラロンコーン大学薬学部との学部間交流協定にもとづく交流活動を機に、千葉大学薬学部・チュラロンコーン大学薬学部学生交換プログラムが1993年にスタートした。その要点は、毎年2名を約1か月間相互に派遣と受け入れを行うこと、この交換を5年間行うこと、それぞれの学生の滞在費は受入側大学で負担することの3点である。千葉大学側の経費については、坂井進一郎名誉教授の尽力で千葉ライオンズクラブから援助が受け入れられることとなった。現在まで受け入れは1993年～1997年、各2名ずつの計10名、派遣は1994年～1997年、各2名ずつ計8名となっている。加えて、1997年度よりチェンマイ大学薬学部からの留学生の受け入れも始まった。

### 第3節 学会活動

#### (1) 日本薬学会第106年会

薬学部の教職員は日本薬学会に属し、薬学の発展に寄与し、医療を通じて社会に貢献している。その一環として、日本薬学会主催の年会ならびに支部会ならびに関連学会の年会・支部会の開催に協力してきた。1986年4月2日より3日間、本学の教職員ならびに学生（アルバイト学生189名）を中心に、東邦大学薬学部の諸教員ならびに学生（アルバイト学生38名）の協力を得て、第106年会（組織委員長、山根靖弘教授）を千葉で開催した。会場は千葉大学西千葉キャンパスを中心に、千葉市民会館、千葉県教育会館、千葉県文化会館および千葉公園体育館を借り受け17の各部会ごとに日々の研究の成果を発表・議論する場を設けた。総演題数は2,592（内ポスター発表は759）、参加者数約8,000名であった。本年会において、本学部の日野亨教授の永年にわたる「生体内類似反応によるトリプトファン代謝産物の合成研究」に対して日本



薬学会学術賞が授与された。さらに、この大会期間中には、一般社会人を対象に、三橋博（津村順天堂研究所所長、当時）による「漢薬の世界」、および新井正（千葉大学生物活性研究所教授、当時）による「がんを攻める」の2演題が薬学公開講演会として開催され注目を集めた。

#### (2) 日本薬学会関東支部会

1990年11月10日には、千葉大学薬学部記念講堂を会場として、日本薬学会関東支部会（組織委員長、日野亨教授）が開催された。本支部会では、3つのシンポジウム（1．新しい薬物投与方法の開発と評価、2．抗潰瘍薬開発の新しい展望、3．創薬を指向した有機合成）ごとに活発な討論が行われた。この試みは、今日の大学公開講座に引き継がれている。このような日本薬学会主催の年会ならびに支部会は、薬学分野の最先端で活躍している研究者のみならず、大学院学生の研究成果の発表の場でもあり、学問のさらなる発展はもとより、若い研究者を育てるための意義ある催しである。このように本学部は学会の開催に積極的に貢献し、長い薬学会の歴史の1ページを飾ることができた。

#### (3) 第10回天然薬物の開発と応用シンポジウム

第10回天然薬物の開発と応用シンポジウムは、日本薬学会が主催し、1995年8月3～4日に千葉大学法経学部105番教室を会場に開かれ、実行委員長は山崎幹夫、参加者は約250名であった。本学会は、実行委員会指名演題および公募したものから同委員会により承認された演題によるシンポジウム（天然素材の確保と遺伝子応用）シンポジウム（天然素材の活性を探る）シンポジウム（天然物からリードされる医薬品）の17題とともに一般講演14題の合計31演題の発表があった。天然薬物の開発と応用の分野の最新の研究内容の紹介とともに質疑応答も盛んに行われ、本分野における関心の高さをうかがわせる学会であった。

## 第4節 入試の変遷

本学部では、狭い分野に優れた人物ではなく、文科系の教養も含めた広い理科系の分野で、一定レベル以上の学力をもつ人材を求め、入学者を選抜してきた。2段階選抜試験導入前の本学部の競争倍率は高かった。導入後の第2次試験では受験生を定員

#### 第4節 入試の変遷

の5倍に制限したが、これまで大きく越えることはなかったため、基本的にその「足切り」を実施していない。

第2次選抜試験に課す教科は、共通1次試験時代からこれまで一貫として数学、理科、外国語の3教科である。このうち外国語は英語、ドイツ語、フランス語の3科目の中から1科目を選択させているが、理科については変動がある。共通1次試験時代は2科目を課し、その科目は1984年までは物理、化学、生物より2科目選択であったものが、1985年と1986年の2年間は物理と化学にウエイトがおかれ、その2科目指定を取り入れた。しかしながら、この科目指定は入学後の学生の教育に弊害が認められるようになったため、1987年からは再びもとの2科目選択に戻された。

1990年、共通1次試験にかわり、受験生の負担の軽減が大きく提唱されて大学入試センター試験が導入された。この新たな試験制度の導入は、1次選抜の試験科目の変更だけでなく、これまで1回の日程ですんでいた2次選抜試験を、前期と後期の2回の試験日程で行われるようにした。本学部の場合、全募集定員80名のうち、前期70名、後期10名と前期にウエイトをかけてスタートすることにした。これにともない1次選抜と2次選抜の理科の試験についても見直しが図られ、やはり受験生の負担の軽減を考慮し、両試験とも科目は1科目に限ることにした。

まず一次選抜の大学入試センター試験であるが、これまで本学部を受験していたほとんどの学生が化学を選択していたため、化学を指定した。そして定員の割合が高い前期の二次選抜試験では、センター試験で指定しなかった物理と生物のうち、どちらかの1科目を選択させた。一方、後期日程試験では、化学に秀でた学生を選抜しようと、あえて化学を指定した。この70名定員の前期日程および10名定員の後期日程の選抜方法は、1996年度まで7年間続いた。

1997年度にはさらに入試方法の多様化の要請を受け、推薦入試枠10名、帰国子女枠若干名の定員をもって、新たな入試制度がスタートした。これにともない前期および後期日程の定員の見直しが図られ、前期日程の定員は70名から49名に減少させ、かわりに後期日程の定員が10名から21名と増大した。このように後期日程の定員枠を増大させたことも踏まえ、これまで後期日程の試験科目として課していた化学は、総合テストに変更した。

## 第5節 研究活動

この20年間に薬学部における研究も飛躍的な進展がみられた。論文数（表2-6-2）、科学研究費補助金の取得（表2-6-3）状況にも、その活発な研究活動を垣間みることができる。各研究室における1979年から1997年までの研究成果は以下のとおりである。

表2-6-2 学術論文、総説、著書数

年	学術論文		総説・著書		年	学術論文		総説・著書	
	英文	和文	英文	和文		英文	和文	英文	和文
1979	49	21	0	19	1989	110	14	3	42
1980	47	19	0	21	1990	140	23	9	46
1981	59	17	1	29	1991	111	7	7	49
1982	76	15	0	51	1992	137	9	17	35
1983	64	25	3	18	1993	149	12	10	50
1984	74	19	2	26	1994	163	11	16	65
1985	92	21	1	30	1995	138	6	20	51
1986	81	23	2	21	1996	121	9	11	72
1987	90	20	1	32	1997	108	11	13	28
1988	102	27	5	27					

表2-6-3 科学研究費補助金の取得（金額単位：千円）

研究種目	1997年度		1996年度		1995年度		1994年度		1993年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
重点領域研究	7	16,900	4	8,800	5	11,500	6	13,200	5	9,700
総合研究A					1	4,000	1	3,800		
一般(基盤)研究A	1	6,500	3	12,600						
一般(基盤)研究B	10	40,100	7	17,500	4	13,400	5	12,300	5	21,500
一般(基盤)研究C	11	15,700	10	13,200	14	15,300	14	15,200	11	12,400
萌芽的研究	3	3,600	1	1,100						

第5節 研究活動

奨励研究 A	8	11,200	4	4,200	5	4,800	5	4,600	2	2,100
試験研究 B					3	11,000	1	2,700		
国際学術研究	2	4,600	2	7,400	2	7,800	2	8,900	2	5,500
特別研究員奨励費	3	3,600	2	2,100	3	3,200	2	2,300		
総合計	45	102,200	33	66,900	37	71,000	36	63,000	25	51,200

研究種目	1992年度		1991年度		1990年度		1989年度		1988年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
重点領域研究	2	2,400			1	1,000	1	2,000	3	4,900
総合研究 A			1	1,900	1	2,200	1	4,700		
一般研究 B	3	4,900	7	11,000	2	5,400	3	7,300	5	8,400
一般研究 C	12	12,900	6	5,500	7	6,800	7	6,700	5	5,000
奨励研究 A	4	3,800	6	5,200	2	1,700	7	6,100	7	5,800
試験研究 B			1	3,600	1	4,500	2	8,900	2	3,000
国際学術研究	2	5,500	3	7,300	2	5,300	2	6,700		
特別研究員奨励費			1	900	2	2,100	1	1,000	2	1,800
総合計	23	29,500	25	35,400	18	29,000	24	43,400	24	28,900

研究種目	1987年度		1986年度		1985年度		1984年度		1983年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
重点領域研究	3	3,500								
がん特別研究					1	3,600				
特定研究	1	1,500	1	2,000					2	4,800
総合/一般研究 A			1	1,500	1	6,500	1	18,000		
一般研究 B	3	6,300	1	4,500	1	1,000	4	7,600	3	10,600
一般研究 C	5	4,600	3	3,300	3	3,700	5	4,700	6	6,800
奨励研究 A	6	5,200	4	3,700	4	3,500	4	3,400	3	2,400
試験研究 2	2	9,000			1	900	1	3,000	2	4,900
国際学術研究					1	1,700	1	7,700		
総合計	20	30,100	10	15,000	12	20,900	16	44,400	16	29,500

## 第1項 総合薬品科学科

## (1) 衛生化学研究室

教授	山根 靖弘 (1962. 4 ~ 1991. 3)	鈴木 和夫 (1992. 1 ~ 現在)
助教授	坂井 和男 (1980. 11 ~ 現在)	
講師	坂井 和男 (1973. 12 ~ 1980. 11)	
助手	吹野 秀亀 (1974. 1 ~ 1992. 12)	
	小泉 利明 (1988. 10 ~ 1996. 12)	小椋 康光 (1997. 1 ~ 現在)
教務職員	小泉 利明 (1974. 4 ~ 1988. 9)	

1970年代より、地域の環境問題として千葉県京葉工業地帯の産業活動が地域環境に及ぼす影響について、調査研究を実施した。1979年には京葉工業地帯地先の海域調査として行ってきた汚濁指標の10年間の地点別、季節的変動などの経年変化のデータをまとめた。その後も千葉市や市原市の水質や大気環境の調査を継続する一方で、1975年から1990年にかけて、千葉市の水源である印旛沼およびわが国の湖沼でもっとも汚濁化の進んだ手賀沼について、水質汚濁の原因究明と浄化対策という観点から検討を行った。

実験室における研究として、1975年から1990年にかけて癌と金属に関する研究を実施した。環境化学物質の1つであるN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) による発癌と銅または亜鉛による発癌抑制効果に注目し、これら金属の発癌抑制効果を明らかにした。1975年から1985年にかけて、金属間の相互作用に関する研究を実施し、水銀の毒性を亜鉛が軽減することをみだし、その機構として亜鉛によるメタロチオネインの合成誘導が主因であることを明らかにした。さらに、水銀とモリブデン、カドミウムとモリブデン間の相互作用についても検討を加え、モリブデンによる毒性軽減機構を明らかにした。1985年より環境汚染物質の複合汚染に関する研究として、1-ニトロピレンの変異原性に対する金属の影響、あるいはNDMAによるマウスの肺癌発生に対する鉛化合物の助発癌性あるいはプロモーション作用について研究した。

1992年より新たな研究体制のもとに、金属と人の健康のかかわりあいに関する基礎的な研究に重点を移した。生体と銅に関する研究では、銅の先天性代謝異常症であるウィルソン病の動物モデルであるLECラットを用いて、生体による銅の制御機構や銅の毒性発現機構について研究している。一方で、蓄積している銅を選択的に除去することによる治療法の開発に取り組んでいる。これらの成果にもとづき、細胞内および生体内における銅の制御機構をたんぱく質レベルで明らかにするための研究を継続し

## 第5節 研究活動

ている。生体内の微量元素の化学形を明らかにするため、生体成分をHPLCで分離し、ICP 質量分析 (MS) で特異的に金属を検出するHPLC/ICP MS法の開発実用化に関する研究では、生体によるセレンの制御機構の解明に応用し、無機体のセレンの代謝機構を明らかにした。また、この手法をセレンと水銀の相互作用による毒性軽減機構の研究に応用し、血漿中における両金属と血漿たんぱく質間の複合体の形成機構を明らかにした。さらに、必須微量元素の栄養所要量に関する研究への応用も図っている。この間、カドミウムの毒性発現と、細胞内のpHの変化や活性酸素の生成との関係、ハイテク産業素材としての希土類元素の生体影響に関する研究を実施した。

### (2) 薬品分析化学研究室

教授	今成登志男 (1979 . 4 ~ 現在)
助 教授	田口 清水 (1965 . 6 ~ 1989 . 3 ) 戸井田敏彦 (1994 . 10 ~ 現在)
講 師	戸井田敏彦 (1989 . 4 ~ 1994 . 9 )
助 手	田辺 信三 (1969 . 4 ~ 1984 . 3 ) 輿石 一郎 (1984 . 4 ~ 現在) 豊田 英尚 (1995 . 7 ~ 現在)
教務職員	緒方 惟治 (1971 . 4 ~ 1983 . 6 ) 豊田 英尚 (1989 . 1 ~ 1995 . 6 )

1979年4月、薬学科・製薬化学科が総合薬品科学科に改組されたのにもなって、薬品分析化学教室は衛生薬学講座薬品分析化学研究室と改組された。前任の坂口武一教授の後任として、今成登志男が金沢大学薬学部より着任し、田口清水助教授、田辺信三助手(現明治薬科大学教授)、緒方惟治教務職員で新しいスタートを切った。当時、大学院博士課程が設置され、国からの研究費が増えたとはいえ、小型の分析機器の購入も困難な時代であった。研究室の全スタッフが生体成分の分析法の開発を旗印に、一致団結して研究活動を開始した。シアンイオン、チオ硫酸イオン、シアン酸イオンなど、これまでほとんど手のつけられていなかった生体内活性無機陰イオンと、セルロプラスミン、スーパーオキシドディスムターゼなどの金属酵素類の分析法と、代謝過程に関する研究が主なテーマであった。当時は、イオンクロマトグラフィーによる無機陰イオンの一斉分析法が一世を風靡し始めていた。しかしイオンクロマトグラフィーは、環境化学の分野では大きく貢献したものの、生体試料への応用は困難をきわめた。そこで、生理活性をもつおのおの無機陰イオンについて、その目的に応じて選択的かつ高感度な分析法の開発に着手し、生体内代謝経路の解明へと発展させた。金属酵素類の代謝および存在様態については、フローインジェクション法、原

子吸光分析法など、簡便性、選択性に優れた方法を開発して、これらを駆使し、さまざまな含有金属酵素の生体内分布、活性発現機構などについて成果をあげた。一方、この間に糖代謝に関連して、中性糖からシアル酸にいたる、生体内糖質の高感度分析法の開発にも成功した。これに引き続いて硫酸化多糖、特にグリコサミノグリカンの生体内存在意義の解明、医薬品開発への可能性を踏まえて、新しい分析法を開発することを中心に、現在までその研究が続けられている。この間、田辺信三が明治薬科大学に、緒方惟治が千葉大学分析センターにそれぞれ転出したのにもとない、現職員である輿石一郎、豊田英尚が着任した。また、田口助教授が退職した後、戸井田敏彦が1989年より加わり、新しい布陣で、今成登志男を中心にヒトの健康にいつの日か貢献できる成果をあげることを夢見て、日々研究に、教育に邁進してきた。豊田英尚を中心に進められた蛍光ポストカラムHPLC法にもとづく超高感度なグリコサミノグリカン由来不飽和二糖の分析法の開発は、世界中のグリコサミノグリカン研究者から注目され、膠原病、免疫反応、炎症反応とこれら硫酸化多糖類との関わりを理解することに貢献している。また、1994年米国への留学から帰国した輿石一郎は、これまで一部不明であったアスコルビン酸の生体内代謝について、新たに分析法を確立しながら検討を進めており、注目を集めている。また戸井田敏彦は、複雑な生体内に見出される糖鎖の担う情報を解明することを目的に、核磁気共鳴法による糖鎖構造解析を中心に検討を進め、新しい分野を開拓しつつある。また、官公庁および民間企業との共同研究はそれぞれの分野で成果をあげている。最近は中華人民共和国、タイ王国からの留学生の受け入れ、またアメリカ合衆国および韓国からの研究者らも来訪し、活発に国際的な交流をはかっている。薬学における分析化学の研究の流れは社会からの要請、あるいは医療系薬学の導入にともない、徐々にではあるが変わりつつあり、21世紀に向って、台頭してきた若い世代の活躍に期待したい。

### (3) 臨床化学研究室

教授	五十嵐一衛 (1987. 5 ~ 現在)
助教授	小林 弘 (1987. 4 ~ 1996. 3) 柿沼 喜己 (1996. 5 ~ 現在)
助手	柿沼 喜己 (1987. 4 ~ 1996. 4) 柏木 敬子 (1987. 5 ~ 現在)
教務職員	西村 和洋 (1998. 6 ~ 現在)

臨床化学は正確、かつ迅速な病気診断にとって欠くことのできない研究分野であり、本研究室は社会のニーズにより国立大学薬学部に初めて認められた研究室である。基礎を重視した生化学研究を発展させるとともに、病気に関連した病態生化学も

## 第5節 研究活動

研究テーマとしてとりあげている。設立以来本研究室で行われてきた主要な研究テーマを以下要約する。

### a . ポリアミンの細胞増殖における役割

ポリアミンの蛋白合成促進機序について検討を加え、リボソーム上におけるポリアミンの結合部位、ポリアミンによる蛋白合成誤訳の低下機構、ポリアミンによるリボソーム生合成の促進機構に関して新しい知見を得た。この結果はポリアミンがRNAと主として結合して存在する細胞内での分布と一致する。ポリアミンの細胞増殖作用はスペルミン>スペルミジン>プトレスシンであり、スペルミジンが最も低濃度で作用する。したがって、ポリアミンが細胞内で過剰になった場合にはスペルミン スペルミジン プトレスシン変換酵素が誘導される。大腸菌でこの変換の鍵酵素であるスペルミジンアセチルトランスフェラーゼの遺伝子をクローニングし、この酵素の欠損株を用いてポリアミンが過剰蓄積すると特定蛋白質の合成が阻害され、細胞死が起こることを明らかにした。

### b . 細胞内ポリアミン濃度調節機序

大腸菌を用いて3種のポリアミン輸送タンパク質遺伝子のクローニングに成功した(pPT104、pPT79、pPT71)。pPT104はスペルミジンを優先的に輸送するタンパク質で、4種のタンパク質(A、B、CおよびDタンパク質)をコードしていた。Aタンパク質は膜表面性タンパク質でATP結合部位を有していた。BとCタンパク質は6カ所の膜貫通部位を有する膜タンパク質であった。Dタンパク質はペリプラズムに存在する基質結合タンパク質であった。pPT79は、プトレスシンのみを輸送するタンパク質をコードしていた。pPT71は誘導性オルニチン脱炭酸酵素遺伝子とオペロンを形成していた。一方、酵母*Saccharomyces cerevisiae*にポリアミンに特異的な輸送系の存在、蛋白質リン酸化による制御機構の存在を明らかにした。さらに動物細胞においては、ポリアミン生合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素はアンチザイムという蛋白質により分解の促進を受けるが、このアンチザイムがポリアミン輸送系も負に調節していることを明らかにした。

### c . グルタミン酸受容体へのポリアミンの作用

興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の1種であるNMDA(NメチルDアスパラギン酸)受容体は記憶および脳虚血時の症状悪化に密接に関連してい



る。このNMDA受容体はグルタミン酸の他にグリシンとポリアミンにより二面的（脱分極時の促進と過分極時の阻害）に調節されている。X線結晶解析で得られたポリアミン輸送蛋白質のポリアミン結合部位とホモロジーのあるNMDA受容体上のアミノ酸を他のアミノ酸に変換し、ポリアミンの効果を測定することにより、NMDA受容体上のGlu342、Trp608、Asn616、Trp647、Asp669がポリアミンによる促進に、Trp563、Asn616、Glu621、Asp669が活性阻害に関与していることを示した。

#### d. 細菌のイオン輸送

日和見感染等で問題となる腸内連鎖球菌 *Enterococcus hirae* を材料に細胞内イオン濃度調節機序の解析を進める中で、本菌にはNa<sup>+</sup>を輸送する液胞ATPaseが機能していることを生化学的、分子生物学的解析から証明した。

これら以外に、大腸菌毒素の作用機構、連鎖球菌の細胞内pH調節機構、大腸菌の耐アルカリ性機構、などのテーマも推進してきたが、内容に関しては割愛した。今後は、病気の診断・治療に役立つ生化学を常に念頭におき、研究を展開していくつもりである。

#### (4) 放射性薬品化学研究室

教 授 大橋 國雄 (1994. 4 ~ 現在)

本研究室は1994年3月31日教養部が廃止されたことにともなう大橋國雄教授の移籍によって同年4月に新たに発足し、教育・研究活動を開始した。

本研究室は発足と同時に、日本原子力研究所アイソトープ研究委員会、アイソトープ製造・標識部会が推進する「レニウムに関する研究」に参加しRe 186および188を利用した治療用標識化合物の合成とそのマウス体内動態ならびに治療核医学に興味ある新しい放射性核種の開発に着手した。研究は大学院の学生を中心として進められ、これまでに、<sup>186</sup>Re HMDPおよび<sup>186</sup>Re DMSAの合成法とマウス体内動態を明らかにした。放射性標識化合物の利用は、最近欧米で悪性腫瘍に対する新しいIRI治療法として登場し、次々に新しい診断治療法が導入され、情報交換や共同研究も非常に盛んになっている分野である。現在わが国でも、核医学の分野からは、細胞殺傷性のあるRIで標識した癌への選択的集積性をもつ錯体および単クローン抗体に関心が寄せられ、その利用は癌および転移性骨腫瘍の除痛への新しい治療法として期待されている。

教養部時代から続けられてきたRhCl<sub>3</sub>・3H<sub>2</sub>Oを触媒としたトリチウム水（あるいは

## 第5節 研究活動

重水)と芳香族化合物の位置選択的水素同位体交換反応の研究では、この交換反応がカルボン酸、アミン、酸アミド、アニリドなどのオルト位で、ほとんど100%の位置選択性をもって起こることを確立し、反応機構を明らかにしつつある。この研究は『化学と工業』誌(1996, Vol. 49, p. 556)にトピックスとして紹介された。

高感度、非破壊同時微量分析法として知られているPIXE分析法による生体試料の微量分析に関する研究では、研究室発足直後から細胞生物学研究室との共同研究で、マウスの生理学的、遺伝学的な分析を行うための基礎的な実験条件を検討し、成果を発表している。

### (5) 薬化学研究室

教 授	坂井進一郎(1962. 4 ~ 1995. 3) 濱田 康正(1995. 9 ~ 現在)
助 授	相見 則郎(1969. 9 ~ 1994. 6) 高山 廣光(1994. 10 ~ 1996. 1)
講 師	山中 悦二(1986. 2 ~ 1986. 3) 原 修(1996. 1 ~ 現在)
助 手	山中 悦二(1973. 4 ~ 1986. 2) 高山 廣光(1986. 7 ~ 1994. 9) 本橋 弓子(1996. 4 ~ 1997. 12) 牧野 一石(1998. 7 ~ 現在)
教務職員	山口 啓一(1971. 4 ~ 1986. 9) 北島満里子(1986. 10 ~ 1994. 6)

坂井進一郎教授の指導のもと相見則郎助教授を中心に研究の中期を山中悦二講師と山口啓一教務職員が支え、後期を高山廣光助教授と北島満里子教務職員が協力し、医薬品の基礎研究として複素環有機化合物の有機化学的研究が広範に展開された。1994年6月薬学部附属薬用資源教育研究センターの設置とともに相見助教授は新設の生体機能性分子研究室の担当教授に昇格、これにともない高山助教授、北島教務職員も同研究室に転任した。1995年3月長年にわたり薬学部の発展に貢献した坂井進一郎教授が停年退官した。その後1995年9月に名古屋市立大学薬学部から濱田康正が薬化学研究室担当教授として着任した。坂井教授の後任であるが研究室はそれまでとは別の既設の実験室を改装した1号館2階に3研究室、3号館3階に2研究室、教授室が割りあてられた。研究機器、ガラス器具は全くなく、まずはじめに研究機器、ガラス器具の調達から始まった。1996年1月に原修講師が名古屋大学農学部から、4月には本学卒業生本橋弓子助手が加わりスタッフがそろい、文字通り新体制、新研究室で再出発することになった。

現在の薬化学研究室の研究テーマは近年医薬品に占める割合が増大している光学活性化合物に関するもので次の3つに分けられる。

(a) 高能率不斉配位子の設計と触媒的不斉合成法の開発

遷移金属が触媒する反応では配位子が触媒効率を左右する。薬化学研究室では新規不斉配位子の合成を中心にした触媒的不斉合成法の開発研究を展開している。この研究の一環として新しい不斉ホスフィン単座配位子2、6ジメチル9フェニル9ホスファビシクロ[3.3.1]ノナンを設計、これの合成に成功した。このホスフィンはパラジウムとの組み合わせで不斉アリル位置換反応を高能率に触媒する。この反応の応用として抗腫瘍活性物質パンクラチスタチン、Gプロテイン結合受容体拮抗剤マリチネリンの全合成が進行中である。

(b) 新しい分子変換法の開発

生物活性物質に多くみられるアミノアルコールの合成的等価体であるアミノケトン誘導体の転位反応を利用した新規合成法を開発した。

(c) 生物活性天然有機化合物の合成とその高活性修飾分子の創製研究

海洋生物由来の生物活性物質は一般に十分な量を確保することが容易ではなく、生物活性を検定するためには有機合成による量の供給が不可欠である。薬化学研究室ではこれら合成が望まれる海洋産生物活性物質、特にペプチド類を中心に合成研究を行ってきた。これまでにアメフラシ、ホヤ類から得られるダイデムニンB(1989年)をはじめとする約10種の抗腫瘍活性環状ペプチドと強力な抗腫瘍活性を有する鎖状ペプチドドラスタチン10(1991年)の全合成を達成した。また、海綿から得られる抗真菌活性環状ペプチドジャスパマイド(1994年)、ジオダイアモライド類(1994年)、トロンピン阻害活性環状ペプチドサイクロテオナマイド類(1994年)についても全合成に成功した。その後ペプチド類以外の生物活性物質にも合成対象を広げ、アルカリフォスファターゼ阻害物質カリクリンA(1996年)の合成研究を行いこれに成功した。これらの研究に対して1990年度日本薬学会奨励賞(濱田)、1994年度第4回光学活性化合物研究会賞(濱田)が授与された。

現在は抗真菌活性環状ペプチドマイクロスクレロダーミンA細胞周期阻害活性環状ペプチドGE3の合成研究が進行している。これらの合成研究を通じて新しい医薬素材の開発につながればと夢を描いて研究を進めている。

## 第5節 研究活動

### (6) 薬品合成化学研究室

教授	日野 亨 (1968. 4 ~ 1994. 3)	中川 昌子 (1994. 4 ~ 現在)
助教授	中川 昌子 (1969. 9 ~ 1994. 3)	西田 篤司 (1996. 4 ~ 現在)
講師	鳥澤 保廣 (1994. 10 ~ 1995. 9)	
助手	谷口 幹雄 (1975. 4 ~ 1987. 3)	
	鳥澤 保廣 (1987. 4 ~ 1994. 10)	
	川手 智彦 (1993. 4 ~ 1998. 10)	

本研究室は1968年、日野亨教授ならびに中川昌子助教授が科学技術庁放射線医学総合研究所より転入し、新研究室として発足した。トリプトファンの生体内酸化に関連してトリプトファン関連化合物の酸素化反応を追求し、インドールの酸素酸化と生合成類似酸化反応によるインドールアルカロイドの合成研究(1968~85年)、インドール類の求電子置換反応(1968~1978)などの成果をあげてきた。

その後、インドールアルカロイドの全合成へ発展し、最近では「生物活性を有する含窒素化合物の合成研究」が大きなテーマとなっており、けいれん性カビ毒トリプトキバリン(1983年)、フミトレモルジン類の全合成(1986年)、抗ウイルス性海産天然物ユーディストミン類の全合成(1989年)などを達成した。その間、日野亨教授が停年退官し(1994年)、中川昌子助教授が後任教授として研究を引き継いでいる。

現在、沖縄産海綿より単離された抗腫瘍性マンザミン類の全合成(1987年~)を行っている。この中で単純な構造のマンザミンCの全合成はすでに完了した(1989年)。より複雑な環系を有するマンザミンA、Bの合成は検討中であり、Diels Alder反応を鍵反応として中心環系であるピロロイソキノリン部分の構築に成功し、さらに全合成に向かっている。

エンジイン環を有する抗腫瘍性ダイナミシンAの合成(1993年~)。前記マンザミンA合成で用いた合成法の発展としてダイナミシンAの全合成を検討している。合成に必要な不飽和ケトンの有機金属を利用する新規合成法も開発した(1995年)。

スフィンゴ脂質である抗潰瘍性セレプロシドB1(1987年)、海洋産セラミドであるNラウロイルドコサスフィンガジエニン(1990年)、およびCa<sup>2+</sup>・ATPase活性化作用を有するシンピオラミドのキラル合成(1992年)により不明であった絶対構造を明らかにした。スフィンゴシンはシグナル伝達系の障害に加え、プライマーゼ阻害作用が見い出されDNA複製機構の障害に関与すると推定されている。そこでスフィンゴシンの立体選択的合成法の開発、異性体・類縁体のプライマーゼ活性に対する構造活

性相関について研究を行っている(1995年～)。また、糖脂質合成酵素阻害剤として開発されたスフィンゴシン類縁体PPMP(1 phenyl 2 palmitoylamino 3 morpholino 1 propanol)は新しいタイプの制癌剤として期待されているが、最近、抗マラリア作用も報告され、注目されている。光学活性PPMPの立体選択的合成法の開発に成功し(1996～97年)、さらに構造活性相関研究を展開している。

脂質過酸化抑制物質マルテフラジンAの全合成(1996年～)。富山県薬事研究所により海藻から単離されたマルテフラジンAはその強力な脂質過酸化作用抑制作用により注目されているアルカロイドである。本化合物の全合成に成功し、不明であった立体構造を明確にするとともに、さらに活性の強い類縁体の合成にも成功した(1997年)。子囊菌から単離された新免疫抑制活性成分、マルチホルシンAの合成研究(1996年～)。光学活性アミンの不斉合成(1993年～)。イミンから光学活性アミンへの高効率的不斉変換反応の開発とその触媒化を研究している。不斉還元や不斉アルキル化による光学活性1置換カルボリンの合成研究も進んでいる。さらにキラールLewis酸を用いるエナンチオ選択的Pictet Spengler反応の開発に成功した(1993～97年)。

DNA修復酵素Vsrの過剰発現と構造・機能解明(1994年～)。Vsrは、G Tミスマッチを選択的に認識し、backboneを切断するDNA修復酵素である。現在、Vsrタンパクの過剰発現に成功し、3次元構造を解析中である。

#### (7) 薬品製造学研究室

教授	池田仁三郎(1969.4～1986.3)
	石井 永(1988.4～1997.3)
	石川 勉(1996.8～現在)
助教授	石井 永(1968.2～1988.3)
	原山 尚(1988.6～1992.3)
	石川 勉(1992.4～1996.7)
助手	石川 勉(1978.1～1992.3)、渡辺 敏子(1994.4～現在)
	熊本 卓哉(1997.4～現在)
教務職員	川鍋 恵理(1978.2～1987.1)

本研究室の1979年度の教職員は、池田仁三郎教授、石井永助教授、石川勉助手、川鍋恵理教務職員の4名で構成されていた。本研究室では従来より、ミカン科植物の成分、Fischer Indole反応、複素環キノンの化学などを中心に研究を展開していた

## 第5節 研究活動

が、複素環キノンの化学の研究は終了していた。さらに前年度にそれまでFischer Indole反応関係の中心的役割を果たしていた村上講師が東邦大学薬学部へ転出したため、石川が中心となり研究を展開していたミカン科植物成分に全精力を注ぎ込むことになった。

このミカン科植物成分に関しては、その成分としてアルカロイド、クマリン、リグナン、フェニルプロパノイドなどの多くの新規物質を単離・同定してきたが、それらについては全合成を含む化学的研究にも踏み込んで研究を行ってきた。

特にアルカロイドについては、ベンゾフェナンスリジン・アルカロイドに強い抗腫瘍活性が報告されたことより、このアルカロイドの抗腫瘍活性と構造との相関を明らかにするため、応用範囲が広くかつ効率的な一般合成法を確立することを目的として研究を行った。この合成研究の途上、(1)塩基性条件下での分子内Friedel Crafts反応の開拓、(2)フッ化セシウム存在下アリールプロパルギルエーテルのクライゼン転位による2-メチルベンゾフラン体の一方的な生成、(3)塩基性条件下でのフェノール類のpara選択的ニトロソ化反応の開発、ならびに(4)ベンゼン環の環拡大をともなう異常Bischler Napieralski反応におけるアゾアズレン体の生など、学問的に興味ある成果を得ることができた。最近このベンゾフェナンスリジン・アルカロイド合成研究の延長として、いまだ全合成の報告がない抗菌および抗腫瘍活性を示すキナマイシン系抗生物質の不斉全合成をめざして研究を始めている。

一方クマリンに関しては、天然産クマリンの化学的絶対配置の決定を含む化学的変換反応に焦点をあて研究を展開していた。1988年に京都大学薬学部より原山尚が助教授として赴任してからは、簡便なクマリン骨格形成反応を開発する試みもなされ、Wittig反応を利用した適用範囲の広い簡易合成法を確立することに成功した。1992年に原山は岡山大学薬学部へ転出したが、このクマリンに関する研究はその後オトギリソウ科植物から得られる抗HIV-1活性*Calophyllum*クマリンの化学へ発展した。そして、この研究中にフッ化セシウム介在分子内マイケル反応を発見し、現在も研究を続行している。

その後の人事異動としては、1994年に渡辺敏子が東邦大学薬学部より赴任、1996年に石川が教授に昇進、1997年には石井教授が退官、そして同年名古屋大学理学部より熊本卓哉が助手として赴任した。その間、生体内で重要な生理作用に関与する一酸化窒素に対する有機化学的なアプローチやミカン科以外の植物からの薬理活性リード化合物の発見等の研究も行っており、興味ある結果を得ていた。

現在は石川教授、渡辺助手、熊本助手の3名で新しい方向をめざして、研究や学生

の教育に力を注いでいる。具体的な研究のテーマは、(1)抗腫瘍活性試験を目的とした脂環式ベンゾフェナンスリジン・アルカロイドの効率的な不斉全合成法の確立、(2)抗菌ならびに抗腫瘍活性キナマイシン系抗生物質の不斉全合成、(3)抗HIV 1活性クマリンならびに関連化合物の不斉全合成、(4)新規機能性不斉触媒の開発ならびにその利用、(5)医薬品化が期待される抗ウイルス活性リード化合物の分子修飾、(6)内因性生理活性物質への有機化学的アプローチ、(7)伝承生薬(植物)からの生物活性有効成分の単離・同定、などであり、創薬を強く指向した研究を展開している。

#### (8) 活性構造化学研究室

教授	山崎 幹夫 (1987. 5 ~ 1997. 3)	石橋 正己 (1997. 11 ~ 現在)
助教授	藤本 治宏 (1987. 5 ~ 現在)	
助手	前林 行雄 (1987. 5 ~ 1988. 3)	
	鈴木 重紀 (1987. 5 ~ 1988. 8)	
	奥山 恵美 (1988. 9 ~ 現在)	
	中村 智徳 (1997. 4 ~ 1997. 6)	
教務職員	中村 智徳 (1993. 4 ~ 1997. 3)	

1987年5月、旧生物活性研究所活性天然物化学研究部から薬学部医薬品素材学講座活性構造化学研究室へ配置換えとなり、本研究室は誕生した。旧生物活性研究所以来の伝統をいかして薬学領域での生物活性天然物化学をめざし、創薬に向けて先導化合物となり得る薬理活性天然成分の探索を主たる目標とした。旧生物活性研究所以来の伝統である菌類のほか、和漢薬等の伝承薬を研究対象とした。

#### a. 菌類からの薬理活性成分の探索

##### (a) キノコ毒成分

従来、食毒不明とされたアカヒダワカフサタケがマウスに麻痺毒性を示すことを見出し、麻痺性成分として新トリテルペン配糖体hebevinoside I XIVを単離し、構造活性相関を解析した。消化器系中毒を起こすクサウラベニタケから下痢原性毒素として分子量約4万の蛋白を分離し、アシナガヌメリからはマウス小腸筋標本を弛緩させる致死毒性成分を単離した。

##### (b) モノアミン酸化酵素(MAO)阻害活性成分および向神経性成分

うつ病やパーキンソン病の治療薬開発をめざし、マウスのMAO阻害活性を子囊菌150余種につき検索した。その結果、*Talaromyces luteus*から活性成分として得た新

## 第5節 研究活動

アザフィロンluteusin A、Bのうち、Aは脳由来B型MAOに対し特異的で可逆的な阻害を示し、*Gelasinospora pseudoreticulata*由来Mycelia Sterilia、*Coniochaeta tetraspora*、*Monascus anka*等からもそれぞれ新MAO阻害活性成分を単離した。また、向神経活性成分を*Neosartorya fischeri*、*Corynascus setosus*より単離した。

c) 免疫抑制成分：各種の自己免疫疾患やアレルギーの治療、臓器や骨髄移植時拒絶反応の抑制に有用な成分の探索をめざし、マウスのリンパ球幼若化抑制活性を指標に担子菌、子囊菌合計100余種につき、検索を行った。その結果、担子菌ではキハツタケ等4種より各活性成分を、また子囊菌では*Gelasinospora multiforis*から新ピロン、multiforisin A Fを単離し、構造活性相関を検討した。*Gelasinospora kobei*、*Diplogelasinospora grovesii*からも興味ある活性物質を得た。

### b. 和漢薬、伝承薬からの向神経活性成分の探索

#### (a) 和漢薬の薬理活性成分

鎮痛に利用される羌活、独活の基原植物*Aralia cordata*からpimarane、kaurane誘導体を、*Notopterygium incisum*からnotopterolを、*Angelica pubescens*からostholをそれぞれ鎮痛活性成分として同定し比較することで、混乱して使用されている基原植物の薬効差異を明らかにした。頭痛などに用いられる蔓荊子(*Vitex rotundifolia*)より、鎮痛活性新規配糖体vitexfolin等を、また血管収縮抑制活性フラボノイドluteolin等を単離同定した。芳香性健胃、鎮痛、スパイス等の目的に使われる大茴香(八角茴香、*Illicium verum*)から、低用量で鎮痛活性や自発運動抑制を示し、高用量では痙攣を誘発する新セスキテルペンveranisatin A Cを見出した。浜防風(*Glehnia littoralis*)の鎮痛活性物質や夜交藤、何首烏についてもそれらの薬効差異についての知見を得た。

#### (b) 東南アジア、南米伝承薬の薬理活性成分

インドネシアの伝統医学Jamuに広く用いられるTemu Lawak(*Curcuma xanthorrhiza*)の活性成分として、中枢抑制活性を示すgermacroneと肝薬物代謝酵素阻害活性を有するxanthorrhizolを単離した。マレー生薬としては局所麻酔等の目的で使われるLontupak(*Tabernaemontana pauciflora*、*T. pandacaqui*)、Todopon Puok(*Fragrea racemosa*)、トニック薬Tonkat Ali(*Eurycoma longifolia*)を、また、南米伝承薬としては、鎮痛、鎮静、解熱等に使われるPaico(*Chenopodium ambrosioides*)、Cedron(*Lippia tryphylla*)、Huiru Huiru(*Culcitium canescens*)、Huanarpo(*Jatropha ciliata*)を研究対象とし、それぞれの有効成分を単離同定した。



## (9) 細胞生物学研究室

教 授 玉野井逸朗 (1994 . 4 ~ 1995 . 3 )

教養部廃止の結果、1994年、停年1年前の玉野井逸朗教授が教養部生物学教室より移籍することになった。移籍にあたって、当時の薬学部長、評議員、教務委員長との話し合いで、「薬学部として、今迄に附属薬用植物園の改革と細胞生物学教室の新設の2つを概算要求していることが説明され、そのどちらを望むか」ということであった。玉野井教授は、動物発生学出身でそれまでに免疫学、生理学、放射線生物学の分野の研究部や講座に勤めていたことから細胞生物学教室の方がより適していること、一方薬用植物園は薬学部の重要な施設で、将来いろいろ発展をしていかなければならない施設であり、そのためには1年間の勤務では十分でなく中途半端になるという2つの理由から、細胞生物学講座を希望した。

一方、概算要求について学内での意見の統一がなされ、薬用植物園の改組による薬用資源教育研究センターと細胞生物学講座の同時開設が認可されるにいった。

玉野井教授の細胞生物学講座への就任とともに細胞生物学の講義が開講された。胎生期における薬の作用の重要性を考え、また今まで発生学の講義が行われていないことから、発生学を含む細胞生物学の講義2単位が半期実施された。

他方、4年生の学生に卒業研究のための研究室の紹介で、バンデグラーフ加速器をつかって生体内の元素の分析を行い、それにより代謝や生理的状态について追及する方法を確立することをめざしていることが説明され、3名が卒業研究を行いたい旨申し出た。早速マウスを使って放射線医学総合研究所のX線、バンデグラーフ加速器による照射実験が始められた。そして血液の分析には、5  $\mu$ lで測定可能なことをみだし、その量で系統間の違いやX線照射後の元素の変動、リンパ性腫瘍細胞移植後のCaの動きを測定してPIXE法の診断への道が開かれた。その間にえられた実験結果は、1994年と1995年のPIXEシンポジウム、1995年ドイツのWürzburgで開催された第10回国際放射線研究会議で発表、またInt. J. PIXE ( 4、19 28、1994 ; 4、97 105、1994 ; 5、85 95、1995 ; 5、255 264、1995 ) に論文発表した。

## (10) 生薬学研究室

教 授 萩庭 丈寿 (1954 . 3 ~ 1982 . 3 )

村越 勇 (1982 . 4 ~ 1995 . 3 )

助 教 授 村越 勇 (1961 . 2 ~ 1982 . 3 )

## 第5節 研究活動

	齋藤 和季 (1993 . 5 ~ 1994 . 6 )
講 師	樋口 義洋 (1984 . 4 ~ 1986 . 3 )
	齋藤 和季 (1990 . 8 ~ 1993 . 5 )
助 手	樋口 義洋 (1969 . 4 ~ 1984 . 3 )
	池上 文雄 (1982 . 10 ~ 1985 . 3 )
	齋藤 和季 (1985 . 4 ~ 1990 . 7 )
	関根 利一 (1986 . 4 ~ 現在)
教務職員	山崎 真巳 (1992 . 4 ~ 1994 . 6 )

生薬学研究室における1979年までの歴史は『千葉大学三十年史』に述べられているので、それ以降の研究の歴史について述べる。

1954年から1979年までは萩庭丈寿教授が研究室を担当しており、1979年当時は萩庭教授、村越勇助教授、樋口義洋助手が研究室スタッフとして活躍していた。その後、1982年萩庭教授（のち名誉教授）の退官にともない、ただちに村越勇助教授が教授に昇任した。同年、池上文雄助手が採用され、1984年には樋口助手が講師に昇任した。次いで、1985年には池上助手が薬用植物園担当となり（薬用植物園の項、参照）後任には齋藤和季助手が採用された。1986年、樋口講師の白鳥製薬㈱への転出後、関根利一助手が採用された。1990年に齋藤助手が講師に、次いで1993年助教授に昇任した。この間1992年には山崎真巳教務職員が採用された。その後、1994年の附属薬用資源教育研究センターの発足にともない、村越教授、齋藤助教授、山崎教務職員が新設の遺伝子資源応用研究室のそれぞれ教授、助教授、助手として転出した（遺伝子資源応用研究室の項、参照）。

生薬学研究室では以前から、マメ科植物のルピン系アルカロイドに関する研究が活発に行われていた。この研究は萩庭教授時代に本研究室で開始されその後、村越教授、齋藤助教授が中心となって、星薬科大学の大宮茂助教授との共同研究として進められた。成分化学的な研究が主で、日本産マメ科植物を中心とした20種以上の植物のアルカロイド成分を精査して、新塩基40種以上を含む約90種のルピン系アルカロイドを分離し、それらの構造を決定した。また、同時にこれらの塩基成分の生合成研究や生物活性に関する追求もなされ、多くの興味深い結果を得た。

また、植物アミノ酸類の生合成に関する酵素学的な研究も、萩庭教授、村越教授の時代に継続して遂行された。村越教授、池上助手を中心に進められ、特にヘテロサイクリック置換アラニン類の生合成機構を酵素化学的に解明した。また、この酵素化学的な知見をもとに置換アラニン類の生体類似有機合成法の開発研究も行っ

た。

アミンN オキシドによる酸化反応の検討も、萩庭、村越の両教授時代を通して樋口講師を中心にして継続して行われた。

村越教授が教授就任後に新たに開始した研究テーマの1つに、伝承民間薬用植物中の生理活性物質の発見と有効利用に関する研究がある。この研究は、池上助手、関根助手を中心にして諸外国研究室、民間企業研究所などとの共同のもとに精力的に遂行された。主としてタイ、中国などの東南アジア諸国において長年民間薬的に利用され、かつ科学的には未開拓な薬用植物や民間製剤に焦点をあてて、成分化学的・薬理学的観点から天然医薬品素材中の探索と有効利用について精査した。その結果、現在までに100種以上の薬用植物および民間製剤について研究を行い、興味深い構造や活性を有する化合物が見い出された。

村越教授時代に新たに開始したもう1つのテーマは、薬用植物の分子生物学的および生物工学的研究である。この研究は斉藤助教授、山崎教務職員を中心に進められ、薬用植物の組織・細胞培養から遺伝子工学などを包括し、二次代謝を含めた物質生合成を人為的に制御することをめざす研究である。薬用成分を高生産する組織培養系が確立したり、有用遺伝形質を導入したトランスジェニック薬用植物を作出するなどの成果が得られた。これらの成果により1993年に斉藤は日本薬学会奨励賞を受賞した。

これらの研究テーマのいくつかは現在も本研究室をはじめ、遺伝子資源応用研究室、薬用植物園研究室で継続して遂行されている。

#### (11) 生化学研究室

教 授	廣瀬 聖雄 (1974 . 1 ~ 1996 . 3 )	小林 弘 (1996 . 4 ~ 現在)
助 授	五十嵐一衛 (1980 . 11 ~ 1984 . 3 )	懸川 友人 (1996 . 8 ~ 現在)
講 師	五十嵐一衛 (1975 . 4 ~ 1980 . 11 )	
	熊谷 宏 (1986 . 4 ~ 1992 . 7 )	
	懸川 友人 (1992 . 8 ~ 1996 . 8 )	
助 手	熊谷 宏 (1975 . 4 ~ 1986 . 3 )	
	懸川 友人 (1984 . 4 ~ 1992 . 7 )	
	石井伊都子 (1992 . 4 ~ 1996 . 4 )	斎藤 浩美 (1997 . 1 ~ 現在)
教務職員	石井伊都子 (1988 . 4 ~ 1992 . 3 )	

生化学研究室では従来から細胞増殖に関係したタンパク質合成および核酸代謝の調節機構の解明を目的としており、1980年代には、細胞内有機カチオンとして核酸など

## 第5節 研究活動

に親和性が強く細胞増殖に重要な役割を果たすことが知られているポリアミンの生理作用に関する研究とリボヌクレアーゼに関する研究が行われた。タンパク質合成系におけるポリアミンの生理作用として、1)ポリペプチド合成開始複合体形成を促進する、2)リボソームの30S亜粒子の形成を促進する、3)ポリペプチド合成の正確度を高め、その作用点がアミノアシルtRNAのリボソームへの結合段階であることを明らかにした。また、4)ファージ核酸を鋳型とするタンパク質合成において、ポリアミンがRNAポリメラーゼのサブユニットなどの生成を選択的に促進する、5)大腸菌ポリアミン要求株を用いたin vivoの実験系において、ポリアミンを添加すると分子量62kDaのタンパク質の合成が先行して促進され、これがポリアミンと協力して他のタンパク質の合成を促進することを見出した。一方、リボヌクレアーゼに関する研究では、牛耳下腺から3種のリボヌクレアーゼを単離し、ラット肝可溶性画分からは、リボヌクレアーゼインヒビターと複合体を形成している分子量16kDaのリボヌクレアーゼを単離してその性質を調べた。また、ラット肝ミクロゾーム画分からは、分子量58kDaのエンドリボヌクレアーゼおよび80kDaのエキソリボヌクレアーゼを精製して作用特異性などを決定した。得られた知見から、ラット肝細胞中においてmRNAはエンドリボヌクレアーゼでオリゴヌクレオチドに切断され、続いてエキソリボヌクレアーゼにより3'から5'方向に分解されて5'モノヌクレオチドとなることが示唆された。さらにmRNAの分解機構を明らかにするため、ラット肝mRNAの5'末端キャップ構造を分解する酵素を精製してその性状を解析した。

1990年より動脈硬化の発生機序に関する研究にも着手した。粥状動脈硬化症の原因の1つとして、動脈壁に存在するマクロファージがコレステロールを蓄積し、細胞の異常を来すことによって泡沫化することが考えられている。このことを明らかにするために、コレステロールエステル水解酵素である中性コレステロールエステラーゼに着目し、マクロファージのコレステロール代謝について検討した。

また、細胞の増殖および分化の機構を知るために、タンパク質合成の場であるリボソームを構成するリボソームタンパクの翻訳段階での発現調節に関する研究を行い、マウスリボソームタンパク質mRNAの5'末端に特異的に結合し、レプレッサーの可能性が示唆されるタンパク質を見出した。

さらに、血管壁の修復過程で血管細胞の遊走と増殖に関与している血小板由来成長因子(PDGF A)の発現制御機構に関する研究から、トロンピンによりPDGF Aは転写および翻訳段階で調節され、翻訳調節にはPDGF A mRNAの5'非翻訳領域と2種のタンパク因子が関与していることを明らかにした。

1996年4月より小林教授が本研究室の担当となり、新たに外部pHの変化に対する生物の適応機構に関する研究が進められている。現在、1)腸球菌の細胞内pH調節機構、2)大腸菌の耐酸性機構、3)大腸菌のナトリウムイオン排出系のpH依存性、4)細胞内浸透圧調節のpH依存性について解析が進められており、細菌のみでなく動物細胞のpH調節機構についても研究を行っている。

## (12) 薬物学研究室

教授	北川 晴雄 (1964. 4 ~ 1987. 4 )
	佐藤 哲男 (1988. 4 ~ 1996. 3 )、千葉 寛 (1996. 5 ~ 現在)
助教授	佐藤 哲男 (1975. 4 ~ 1984. 3 )
	上野 光一 (1989. 4 ~ 1997. 3 )
講師	上野 光一 (1984. 4 ~ 1989. 3 )、細川 正清 (1997. 4 ~ 現在)
助手	北田 光一 (1979. 4 ~ 1979. 10 )
	上野 光一 (1979. 10 ~ 1984. 3 )
	五十嵐 隆 (1984. 4 ~ 1991. 10 )
	細川 正清 (1992. 4 ~ 1997. 3 )、小林カオル (1997. 10 ~ 現在)
教務職員	上野 光一 (1979. 4 ~ 1979. 9 )
	五十嵐 隆 (1979. 10 ~ 1984. 3 )
	大森 栄 (1984. 4 ~ 1988. 3 )

1979年4月、大学院博士課程が千葉大学薬学部に設置され、薬学部は総合薬品科学科1学科大講座制に改組された。これにともない、薬物学教室は薬効・安全性学講座薬物学研究室に名称を改め、博士後期課程大学院生の研究・教育が開始された。その当時の薬物学教室の教員スタッフは、北川晴雄教授、佐藤哲男助教授、斉藤晴夫助手および北田光一教務職員の4名であった。研究テーマは佐藤助教授がエステラーゼ、斉藤晴夫助手が胎児毒性、北田教務職員がチトクロムP 450と、いずれも薬物代謝と毒性学に関するものであった。

大学院博士課程の設立と時を同じくして、斉藤晴夫は北陸大学薬学部に新設された毒性学教室の助教授(その後、同大学教授を経て、富山県薬事研究所所長)として転出した。斉藤助手の後任として北田教務職員が助手に昇任し、教務職員として上野光一が帝人(株)から赴任した。北田助手は同年10月、大学院薬学研究科に新設された病院薬学研究室に転出し(その後、北海道大学薬学部助教授を経て千葉大学医学部病院薬剤部教授)、上野教務職員が助手に昇任し、教務職員として五十嵐隆が北海道薬科大

## 第5節 研究活動

学から赴任した。研究テーマは薬物代謝酵素に関する生化学的な研究に加え薬物の毒性発現機構に関する研究に力が注がれた。1984年4月、佐藤助教授は東京薬科大学第一薬理学教室に教授として転出し、上野助手が講師に、また五十嵐教務職員が助手にそれぞれ昇任し、大森栄が教務職員に採用された。上野講師は発生毒性学的研究のほか、免疫薬理学的研究を、大森教務職員はチトクロムP450に関する研究を行った。1987年4月6日北川教授が急逝し、薬物学研究室は1年間教授不在の状態が続き、その間、大森教務職員は病院薬学研究室の助手として転出した（その後、千葉大学医学部病院薬剤部助教授）。

1988年4月、東京薬科大学に教授として転出していた佐藤前助教授が北川教授の後任として薬物学研究室に戻ることで、研究室は佐藤教授、上野講師、五十嵐助手の陣容で再出発した。1992年10月に五十嵐助手がローヌ・プーラン・ローラ(株)に転出し、その後任として留学中であった細川正清がNIEHSより赴任した。佐藤教授は従来より、種々の薬物代謝酵素の生化学的および毒性学的研究を中心に研究を展開してきたが、細川助手が研究スタッフに加わったことにより、研究の方向性をエステラーゼの分子生物学的研究に発展させた。佐藤教授と細川助手はヒトを含む多くの動物種のエステラーゼのクローニングに成功し、塩基配列の相同性にもとづくエステラーゼの新しい分類法を提唱することにより、混乱していたエステラーゼの分類に終止符を打った。一方、薬物の毒性に関する研究は上野助教授によって肝細胞凝集塊（スフェロイド）培養系を用いた薬物の毒性評価に関する研究に進展し、毒性学領域で一定の評価を受けるようになった。

1996年3月に佐藤教授は退官し、後任として国立国際医療センター研究所より千葉寛が教授に就任した。1997年4月、従来の総合薬品科学専攻に加えて医療薬学専攻が新たに設立され、薬物学研究室は医療薬学専攻の協力講座の1つとして医療薬学の研究と教育に積極的に参画することになった。それにともない上野助教授は新設の薬物治療学講座に転出し、細川正清助手が講師に昇任した。同年10月、小林カオルがその後任として昭和大学薬学部より赴任した。

現在の薬物学研究室のスタッフは千葉教授、細川講師、小林助手の3人であり、これに大学院および学部学生14人を加えた17人が、チトクロムP 450の遺伝的多型性に関する研究、カルボキシエステラーゼに関する分子生物学的研究など、薬物代謝から臨床応用をめざした研究を行っている。

## (13) 薬品化学研究室

教授	原田 正敏 (1970 . 4 ~ 1983 . 3 )	渡辺 和夫 (1983 . 4 ~ 現在)
助教授	矢野 眞吾 (1980 . 10 ~ 1997 . 3 )	
講師	矢野 眞吾 (1970 . 4 ~ 1980 . 9 )	堀江 俊治 (1997 . 4 ~ 現在)
助手	尾崎 幸紘 (1970 . 4 ~ 1983 . 3 )	
	木村(皆川)由佳 (1984 . 4 ~ 1988 . 6 )	
	堀江 俊治 (1988 . 7 ~ 1997 . 3 )	土屋 静子 (1997 . 4 ~ 現在)
教務職員	土屋 静子 (1992 . 4 ~ 1997 . 3 )	

## 研究室の歴史的経緯

薬品化学研究室は1969年度に、宮木高明教授、原田正敏助教授、筒井千恵子教務職員の3職員の構成で開設された。1979年度以降は、まず、原田正敏教授、矢野眞吾助教授、尾崎幸紘助手の体制の下で、原田教授の生薬薬理の研究、矢野助教授の消化性潰瘍病態モデルによる胃潰瘍の成因、治療薬の薬効評価に関する研究を主軸として、活発な研究が展開された。

1983年、原田正敏教授、尾崎幸紘助手の、国立衛生試験所への転出にともない、渡辺和夫教授が富山医科薬科大学和漢薬研究所から転任した。また、東京大学薬学部出身の皆川由佳が助手として加わり、新体制が発足した。講義・実習内容は薬理学、薬品作用学を主体とし、千葉大学薬学部における薬理学、薬効・安全性学の基本を確立した。また、大学院においては薬効分析学として、計量薬理学を中心とする創薬薬理、薬効評価学を担当している。職員も、1988年に皆川助手に代わって堀江俊治、1992年に教務職員として土屋静子が着任した。1997年、大学院医療薬学専攻の設置により、矢野助教授の教授昇任があり、これにともない堀江助手が講師に、土屋教務職員が助手に、それぞれ昇任した。これまでの研究成果に対し、日本薬学会学術貢献賞、日本実験潰瘍学会奨励賞、和漢医薬学会研究助成などを授与されている。

## 研究活動

薬品化学研究室では、化学薬理学、薬品作用学を基礎とする実験薬理学的研究方法により合成医薬品、天然薬物の作用機序解析と薬効評価を目的とした研究を行っている。特に、消化性潰瘍治療薬の作用機構、胃液分泌の調節機構などを中心とする消化器薬理、薬物受容体機構と神経伝達物質の研究などに関する神経薬理、漢方薬、民族薬物などを含めた天然物薬理が主要研究課題である。

## 第5節 研究活動

### (a) 消化性潰瘍治療薬の薬効解析と潰瘍病態モデルに関する研究

胃潰瘍の発症因子としての胃液分泌、粘液分泌、血流因子などの薬理学的要因について研究してきた。近年、ヒトでの潰瘍好発部位である胃幽門洞に特異的に確実に潰瘍を発症させる方法を開発した。これにより、潰瘍病態の薬理学的特性を精力的に解明しつつある。また、胃潰瘍の成因として注目されるピロリ菌に関連して、ウレアーゼ阻害薬、カルモジュリン関連物質などをシーズ化合物とする潰瘍治療薬の創薬研究を行っている。

### (b) 胃液分泌の中樞性・末梢性調節機構と薬物作用に関する研究

胃液分泌測定の前自動化と連続記録法について研究室独自の方法を確立して、胃液分泌の薬理について先駆的研究を展開している。これまでに、ガンマアミノ酪酸、オピオイド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、コレシストキニン、カイニン酸受容体などの薬理について多数の新知見を報告してきている。また、マウスの摘出胃の迷走神経直接刺激法を開発し、胃酸分泌の神経調節や細胞レベルのイオン機構など、胃酸分泌調節の本質について検索を進めている。

### (c) 非アドレナリン非コリン作動性 (NANC) 神経系の神経薬理学

自律神経系の調節に重要な役割を果たすNANC神経系について、その伝達物質と機能について研究してきている。とくに、胃運動、胃液分泌に一酸化窒素 (NO) を含む神経系が重要な役割を果たしていることを示した。

### (d) 漢方薬、天然薬物、民族薬物の薬効評価と薬理学的リード化合物の検索研究

国内、国外の研究者との共同研究で多彩な天然物由来の化合物について研究している。これまでに、釣藤鈎、附子、黄連、ウコン、天麻、その他に含有される成分の薬効と作用機序を解明してきた。最近、タイ薬用植物由来の、モルヒネとは構造のまったく異なる成分にオピエート様麻薬作用を発見し、その構造活性相関に注目すべき知見を得ている。

## (14) 薬品物理化学研究室

教 授	細谷東一郎 (1975 . 4 ~ 1991 . 3 )	津田 穰 (1991 . 10 ~ 現在)
助 教 授	津田 穰 (1971 . 2 ~ 1991 . 9 )	
	笈川 節子 (1992 . 4 ~ 1996 . 3 )	
講 師	星野 忠次 (1996 . 4 ~ 現在)	
助 手	矢島 尚 (1964 . 4 ~ 1983 . 10 )	
	鈴木 徳昭 (1984 . 4 ~ 1992 . 2 )	



笈川 節子 (1988. 4 ~ 1992. 3) 、畑 晶之 (1992. 4 ~ 現在)

教務職員 笈川 節子 (1972. 4 ~ 1988. 3)

薬品物理化学研究室は、1966年製薬化学科の増設にともなって発足し、1970年に大学院薬品物理化学講座となり、1979年大学院博士課程と大講座制の発足にともない現在の名称になった。細谷教授は生化学的手法を用いて、主にステロイドホルモンおよび甲状腺ペルオキシダーゼに関する研究を矢島尚、鈴木徳昭助手の協力のもと精力的に行って多数の論文を発表するとともに、2名の課程博士と数多くの修士、学士を育て、1991年3月停年退官した。津田教授は、薬品物理化学研究室が大学院修士講座として発足した年度に助教授として赴任、以来、量子化学理論を基礎とした(a)生物物理、特に薬物と受容体蛋白の相互作用による生体機能制御、(b)励起状態の物理と化学、(c)表面の物理と化学、の3分野について広く研究を行ってきた。研究協力者は笈川節子助教授、星野忠次講師、畑晶之助手である。

#### a . 生物物理

1970年代は、アメリカに遅れること約10年、日本の大学にコンピュータが導入され、量子力学理論による物質科学の研究が本格化した時期である。本研究室では、「医薬は分子である」との認識のもとに、チトクロームP 450による化学発がん機構や薬物代謝機構など、さまざまな研究を行ったが、十分なコンピュータ環境に恵まれず、P 450によるNIHシフトの原子レベル反応機構、薬物の構造活性相関などで成果をあげるにとどまった。コンピュータ環境は、1993年に薬物受容体相互作用解析システム (DRIA) が1億2千万円で薬学部に導入されたことによって格段に改善された。さらに、科学研究費により、DRIAの6倍以上の能力をもつコンピュータシステムを本研究室に導入 (1997年) できた。この豊富な計算能力を背景に、ras P21による発がん機構、HIV 1プロテアーゼ、ラクタマーゼ、アセチルコリンエステラーゼとセリンプロテアーゼ、c AMP依存キナーゼ、ロドプシンなどの原子レベル作用機構を明らかにするための理論的研究が活発に繰り広げられている。

#### b . 励起状態の物理化学

高分子化合物および種々の感光性有機化合物について電子状態 (特に励起状態) の量子力学的理論による解明を行い、原子レベル反応機構を明らかにした。これらの有機化合物は「(a)生物物理」の研究で対象とした反応系に比べて小さく、分子科学研究所や東大大型計算機センターのコンピュータを用いて十分な研究成果があがった。ま

## 第5節 研究活動

た、これらの化合物をPhotopolymerとして産業に応用する企業の研究指導を行った。特にマイクロリソグラフィについて、表面エレクトロニクスをはじめとする超伝導、光導波、極微構造、各エレクトロニクス科学研究費特定研究に参加して共同研究を行った。津田教授は、1988年以降Conference of Photopolymer Science and TechnologyをConference Chairmanとしてthe 5 major annual conferences on microlithography in the worldの1つといわれるまでに育てあげた。特にThe 14th Conference (1997)は千葉大学国際研究集会として、千葉大学共催で行われた。また、この分野では世界で唯一の専門学術雑誌Journal of Photopolymer Science and Technology (Vol/年)の発行を主導した。この雑誌は順調に発展し、1998年にはVolume 11を発行する。

### c. 表面の物理と化学

分子の励起状態についての厳密な理論的研究は気相分子について行うことができる。気相での励起分子から生成した反応活性種が表面で反応を起こす。このようにして、励起状態の研究は、表面の研究に発展した。これらの研究は、科学研究費重点研究(反応性プラズマ、混晶エレクトロニクス、光励起プロセス、金属・半導体界面、原子レベル結晶成長、単電子デバイス)に参加することによって行われた。津田教授はThe First International Symposium of Atomically Controlled Surfaces and Interfaces (ACSI 1)の創設を主導し、実行委員長として会議(1991年)を成功に導いた。この会議は順調に発展し、ACSI 5(1999年)がヨーロッパで行われる。

### (15) 微生物薬品化学研究室

教授	山岸 三郎(1962.4~1980.8)	澤井 哲夫(1983.4~現在)
助教授	澤井 哲夫(1976.5~1983.3)	
	山口 明人(1986.6~1996.1)	小原 康治(1996.4~現在)
講師	山口 明人(1983.6~1986.5)	
助手	山本 友子(1976.4~1985.9)	
	山口 明人(1981.10~1983.5)	
	塚本喜久雄(1985.10~1995.3)	額賀 路嘉(1995.4~現在)
教務職員	額賀 路嘉(1992.10~1995.3)	真山香代子(1995.5~現在)

微生物薬品化学研究室は1959年に山岸三郎助教授の研究室として発足、1962年に山岸が教授に昇任して体制が整備された。発足当初はピロン誘導体、チオールエステル

など抗微生物活性をもつ化合物合成とその抗菌活性、半合成ペニシリンの新規合成法、放線菌の生産する生物活性物質の構造決定、など研究分野は主に有機化学であった。1960年代後半より研究は生物化学と分子遺伝学の分野に大きく転向した。放線菌分野では小山泰正助教授らによるカロチノイド系色素産生機構の研究が行われた。抗生物質関係はラクタム抗生物質耐性菌とマクロライド抗生物質耐性菌の研究が行われた。1976年に小山が東邦大学薬学部教授へ転任後、澤井哲夫が後任となった。

ラクタム抗生物質に対する薬剤耐性菌研究では、1971年に澤井が日本薬学会奨励賞、1981年に山岸、澤井の連名による日本細菌学会浅川賞の受賞があった。

1980年に山岸教授が病没し、澤井、山本友子助手および1981年より加わった山口明人助手により研究室の立て直しが行われた。1983年には澤井教授と山口講師を中心に2代目の研究室が発足、1986年に山口が助教授に昇任して研究室が整った。1980年以降の主要研究テーマは次の4課題に分けられる。(1) ラクタマーゼ、(2) ラクタマーゼ阻害物質、(3)薬剤透過障壁としてのグラム陰性菌外膜の性質、(4)Rプラスミド性テトラサイクリン排出タンパク質の機能。これらの研究は、主要な抗生物質耐性機構、薬剤不活化酵素への対抗、グラム陰性菌に対する抗菌力を左右する要因である。

1985年に山本が退職し、後任として塚本喜久雄助手が参加した。この頃より、遺伝子クローニング、塩基配列からのタンパク質アミノ酸配列決定、部位特異的変異導入法、など遺伝子工学技術が積極的に導入された。*Citrobacter freundii*の染色体性ラクタマーゼ(セファロスポリナーゼ)を対象に、活性中心に配置する機能アミノ酸残基同定と機能解析を行い、ラクタム環加水分解反応モデルを提出している。これらの研究はラクタマーゼ安定性、ラクタム剤をも分解する基質特異性拡張型

ラクタマーゼおよびメタロラクタマーゼの分子構造と基質特異性の研究へ進展し、現在にいたっている。1980年頃よりペニシリンスルホン誘導體、カルバペネム誘導體、モノバクタム誘導體によるラクタマーゼ活性阻害メカニズムの解析を行った。このラクタマーゼ特異的阻害剤の研究成果は2度にわたり国際シンポジウム(1987年英国、1988年オーストラリア)の招待講演として選ばれ、澤井が講演した。

1976年頃から約10年間続けられたラクタム剤のグラム陰性菌外膜透過機構の研究では、薬剤の分子量・疎水性・電荷・薬剤側鎖等と外膜透過効率の相関、外膜の薬剤透過経路の多様性等を生菌体と再構成膜を用いて明らかにし、薬剤改良における薬剤の外膜透過性の重要性を示した。さらにこの外膜研究は1985年頃より、テトラサイクリン耐性機構の研究へ進展した。Rプラスミド支配のテトラサイクリン耐性は、細胞質膜での菌体内薬剤の外部への能動的排出による。生菌体および細胞質膜ベシクル

## 第5節 研究活動

を用いて、テトラサイクリン排出タンパク質のポンプ機能を解明するとともに、部位特異的変異導入による当該タンパク質分子の詳細なトポロジー解析を行い、薬剤排出機構のモデルを提出した。これらのテトラサイクリン耐性機構研究により1993年に山口は日本薬学会奨励賞を受賞した。また、1993年第11回微生物シンポジウム（日本薬学会）が澤井を実行委員長として千葉市内で開催された。

1992年に額賀路嘉が教務職員として採用され、1995年に塚本が名古屋市立大講師として転任後、助手に昇任した。額賀はラクタマーゼの研究により1996年、薬学博士の学位を得た。1995年に真山香代子が教務職員として採用された。1996年には第75回日本細菌学会関東支部総会を澤井が総会長としてけやき会館で開催した。1996年、山口が大阪大学産業科学研究所教授に転出後、東京薬科大学より小原康治が助教授として赴任した。小原の参加により耐性菌研究はマクロライド抗生物質及びホスホマイシンまで拡張された。1996年より2年3ヵ月、澤井は副学長を併任し、大学運営に貢献した。1998年現在、澤井、小原、額賀、真山のスタッフにより研究室が運営されている。

### (16) 膜機能学研究室

教 授	畝本 力 (1987. 4 ~ 現在)
助 教 授	林 万喜 (1987. 5 ~ 現在)
助 手	徳田 元 (1987. 4 ~ 1988)、中村辰之介 (1987. 5 ~ 現在)
	中山 祐二 (1998. 6 ~ 現在)
教務職員	中山 祐治 (1995. 10 ~ 1998. 5)

膜機能学研究室の前身は千葉大学附置生物活性研究所の生体膜研究部門である。生体膜研究部は10年時限部門として1977年4月に発足し、その時限到来と同時に1987年4月より千葉大学薬学部に移籍し、現在の膜機能学研究室となった。移籍の際に、膜機能学研究室という名称については、当初は薬学部によりふさわしい名称に変更するよう要請された。しかし、生体膜研究部は研究所の1研究部門として誕生しているのので、研究分野は既存の薬学部の研究室名ではその内容をうまく表現できず、研究内容を最も的確に表現している「膜機能学」という名称の使用をお願いした。幸いなことに、当時千葉大学薬学部はすでに大講座制をとっており、この研究室は正式には薬効・安全性学講座に所属することであり、研究室名については公式でないので、膜機能学研究室として発足することができた。1987年度より発足した膜機能学研究室の教員は畝本力教授、林万喜助教授、徳田元助手・中村辰之介助手でスタートした。な

お、徳田元は1988年5月より東京大学応用微生物研究所の助教授として転出した。研究内容は膜機能学の中心課題である(1)生体エネルギー反応に関する研究、(2)イオン輸送系とその生理的役割に関する研究、を取りあげた。また、薬学部に移籍してから薬学に直結した課題として(3)キノン構造をもつ薬・毒物の生物活性に関する研究、が追加された。この3つの研究目標は現在でも進行中である。

#### (1) 生体エネルギー反応に関する研究

生体エネルギー分野 (Bioenergetics) に関する研究については海洋細菌の呼吸鎖に共役したナトリウムポンプの機構解析が進められた。海洋細菌の呼吸活性がナトリウムイオンによって特異的に活性化されることは1977年に畝本と林によって発見された。その後、 $\text{Na}^+$ による活性化部位は呼吸鎖の初発反応を触媒するNADH quinone reductase (NQR) 領域にあり、NQR反応によってプロトンではなく $\text{Na}^+$ が排出され、膜を介したナトリウム駆動力が直接形成されることが明らかになり、世界から注目された。比活性の高いNQR複合体は3種類のサブユニットからなり、補酵素としてFADとFMNを含むことを明らかにした。その後、NQR遺伝子の解析に成功し、NQRオペロンは6種のサブユニットで構成されることが判明した。精製酵素のサブユニットの数の矛盾はきわめて疎水性の強いサブユニットの検出方法が適切でなかったため、NQR複合体は6種のサブユニットで構成されることが証明された。各サブユニットの再構成実験によるサブユニットの役割について、分子レベルでの研究が進められている。

#### (2) イオン輸送系とその生理的役割に関する研究

細胞内のイオン環境は膜に存在するイオン輸送系の働きによる。細胞内のプロトン濃度 (pH) の調節について海洋細菌で調べたところ、最終的な微細な調節に $\text{K}^+/\text{H}^+$  アンチポーターが重要な働きをすることが明らかになった。なお、海洋細菌には $\text{Na}^+/\text{H}^+$  アンチポーターも存在し、アルカリ環境での細胞内酸性化およびナトリウムイオン排出に重要な働きをし、これらアンチポーターの遺伝子解析が進められた。また、海洋細菌のカリウムイオン輸送系についてもイオンチャンネルの存在も含めて現在詳細な解析が進められている。

#### (3) キノン構造をもつ薬・毒物の生物活性に関する研究

キノン構造をもつ薬物は特に抗癌剤に多く、薬効とキノン代謝との関係が論じられている。本研究室ではまず大腸菌の細胞質に存在するキノン代謝酵素について組織的な検討をはじめたところ、今まで報告されていない複数のキノン代謝酵素がキノン化合物 (メナジオン) および特殊な化合物で誘導合成されることを発見した。今後その

## 第5節 研究活動

誘導機構について遺伝子レベルで解析する必要がある。

### (17) 生物薬剤学研究室

教 授	鈴木 徳治 (1970 . 4 ~ 1993 . 3 )	堀江 利治 (1994 . 1 ~ 現在)
助 授	藤田 正一 (1983 . 2 ~ 1990 . 7 )	
	成松 鎮雄 (1991 . 3 ~ 1997 . 3 )	
講 師	力久 忠明 (1970 . 10 ~ 1981 . 3 )	
	藤田 正一 (1981 . 4 ~ 1983 . 1 )	
	榭淵 泰宏 (1997 . 5 ~ 現在)	
助 手	大熊 利明 (1976 . 4 ~ 1982 . 5 )	
	千葉 雅人 (1983 . 4 ~ 1992 . 6 )	
	榭淵 泰宏 (1992 . 8 ~ 1997 . 4 )	
	一橋由扶子 (1998 . 4 ~ 現在)	
教務職員	榭淵 泰宏 (1988 . 4 ~ 1992 . 8 )	

1969年に発足した薬剤学教室は1979年、大学院薬学研究科博士課程の設置にともない、大講座制が導入され、現在の医療薬剤学講座・生物薬剤学研究室に改められた。講座担当は発足当時より鈴木徳治教授であり、教室の主要研究課題は、生物薬剤学の分野のうち、薬物速度論の数学モデルの妥当性の検討とその臨床への適用であった。特に、薬物の薬理効果の投与経路依存性や生物学的利用性の問題と関連して、薬物の肝臓における初回通過効果の機構解明中心的内容であった。1981年頃から、薬物代謝の生化学的研究が導入されるようになり、whole bodyを用いた研究とあわせて、薬物代謝に関するin vitroの実験系を用いた機構解明の研究が加わった。特に老化にともなう薬物代謝活性の変動要因の解明には大きな勢力が注がれた。その後、摘出肝灌流法やHPLCによる薬物代謝酵素精製の技術が確立し、酵素・細胞・臓器・全身レベルでの研究体制から、薬物の肝内動態モデル、薬物代謝の遺伝的多型、薬物代謝酵素の不活性化等が主要な研究課題となった。

1993年3月鈴木徳治教授が停年退官し、1994年1月、東京薬科大学薬学部より堀江利治が教授に着任した。堀江教授により薬物吸収ならびに小腸や肝臓に対する薬物毒性の研究が開始された。また、1997年4月、大学院の医療薬学専攻の設置にともない、同専攻の協力講座として参画することになり、これまでの医療薬剤学講座・生物薬剤学研究室に加えて、医療薬学専攻・薬剤学講座として臨床薬剤師の育成に役割を担うことになった。

本研究室では現在、薬の安全で有効な利用を目的として、薬の体内動態についての研究を行っている。特に薬の消化管吸収および体内に取り込まれた薬の肝代謝と排泄、さらにそれらの過程と密接に関連する副作用に関して、次のような研究テーマを進めている。

a . 薬の消化管吸収に関する研究

小腸粘膜は腺窩部のクリプト細胞から絨毛先端の吸収細胞へと段階的に分化した細胞によって構成されている。これらの各細胞を単離してそれぞれの細胞および細胞膜の構造と機能を物理化学的、生化学的手法によって調べ、各種輸送系を介する薬の吸収との関連を検討し、その特徴をいかした効率のよい薬の消化管からの吸収方法を探索している。

b . 消化管障害の防御に関する研究

メトトレキサート、フルオロウラシルなどの抗癌剤によって起こる吸収不良症候群をレチノールおよびプロスタグランジン類が防御することを見出した。そこで治療への応用を図るために、抗癌剤および防御物質の体内動態を解析し、消化管障害の発現と防御との関係を明らかにして、最適な投与方法を確立するための検討を行っている。

c . 薬の肝内動態と酸化的ストレスに関する研究

肝における薬の代謝過程で発生する活性酸素が引き起こす肝障害を遊離肝細胞、灌流肝などの実験系で検討している。この反応を鋭敏に捉えるグルタチオンの肝内動態、とくに酸化型グルタチオンの胆汁排泄を中心とし、化学発光を利用して薬の肝内動態と肝障害について検討している。

d . 薬剤性肝障害の発現機構

非ステロイド系抗炎症薬の肝細胞障害性の化学構造特異性を明らかにし、その発現機構としてミトコンドリア呼吸鎖の阻害を見出した。また、ヒドララジン系血圧降下薬による自己免疫性肝炎の発症過程で、これらを代謝的に活性化する複数のシトクロムP450酵素自身がハプテンのキャリアータンパクとなることを明らかにした。このように薬剤性肝障害の発現機構を、上記の酸化的ストレスに加えて、薬物代謝酵素と標的タンパクに着目して、培養肝細胞系等を用いて検討している。

## 第5節 研究活動

### (18) 製剤工学研究室

教授	仲井 由宣 (1967. 4 ~ 1991. 3)	山本 恵司 (1991. 10 ~ 現在)
助教授	山本 恵司 (1983. 2 ~ 1991. 9)	小口 敏夫 (1996. 8 ~ 現在)
講師	山本 恵司 (1977. 6 ~ 1983. 1)	
	小口 敏夫 (1992. 4 ~ 1996. 8)	
助手	寺田 勝英 (1977. 6 ~ 1986. 6)	
	小口 敏夫 (1987. 4 ~ 1992. 3)	
	米持 悦生 (1992. 4 ~ 1998. 6)	
	花輪 剛久 (1998. 7 ~ 1998. 9)	
教務職員	小口 敏夫 (1983. 10 ~ 1987. 3)	
	米持 悦生 (1987. 4 ~ 1992. 3)	

医薬品の有効性・安全性を最大限に高め、また使用性を向上させるために、医薬品の製剤設計は重要である。本研究室は従来より、医薬品の製剤化過程における諸問題や製剤の種々の性質について、物理化学的研究を行ってきた。

#### a. 混合粉碎

今から20数年前、医薬品結晶に結晶セルロースを混合し粉碎すると薬品は例外なく非晶質化を起こすことが、当時大学院生であった山本教授によって見出された。そして薬品を添加剤とともに粉碎する手法を「混合粉碎」と名づけ、難溶性医薬品の溶解性が向上することや昇華性医薬品が安定化されるなど、製剤学的有用性が示された。一方で、現象の本質へ迫るべく、混合粉碎物中での薬品分子の状態や混合粉碎過程における分子挙動の解明への取り組みが続けられ、分子レベルというミクロな視点からの製剤学、いわゆる「分子製剤学」への関心が深まっていった。

X線回折や熱的測定による結晶状態の変化を検討し、さらに赤外吸収スペクトル測定によって試料中の分子の水素結合状態に関する有力な情報が得られたことから、スペクトル測定が分子製剤学研究には不可欠な方法論であることが示された。しかし、固体状態のスペクトル測定手段は限られていることから、1983年には光音響スペクトル測定装置の設計を試み、また1989年からは固体状態蛍光スペクトル測定や蛍光寿命測定が有力な手段となることを見出し、現在も検討を続けている。

当初、結晶セルロースを混合粉碎の添加剤として用いていたが、1977年頃シクロデキストリンが入手可能となり、薬品との混合粉碎を行ったところ、包接化合物が形成



されることが認められた。シクロデキストリンとの混合粉碎による包接化合物形成についての研究はその後精力的に進められ、今や包接化合物調製法の1つとして確立されたものとなった。近年、コール酸類と薬品との混合粉碎による複合体形成についても検討を行っており、興味ある多くの成果が得られている。

#### b . 密 封 加 熱

シクロデキストリン混合粉碎物の比較として行った物理的混合物の熱分析がきっかけとなって発展したプロジェクトである。1982年、シクロデキストリンと昇華性薬品をガラスアンプルに密封して加熱するというシンプルな操作により、包接化合物結晶が形成されることが見い出され、詳細についての検討が行われた。この調製法では、溶媒を必要としないこと、包接化合物の量産に応用可能であることが利点と考えられる。近年では平衡過程では得られない準安定状態の形成が確認されたり、アミロースの使用等により、一層の発展が期待される。

#### c . 添加剤表面性質と薬品の吸着

多孔性の製剤添加剤と医薬品との相互作用について検討するため、1982年より細孔の制御された多孔性ガラスをはじめとするモデル物質を用いて詳細を検討し、薬品の吸着に関する数々の興味ある現象を見い出してきた。1989年からは多孔性の結晶セルロースを用いた検討を行い、薬品の溶解性改善に有効なことを見出している。また添加剤の表面性質の定量的記述を目的として、1987年より溶解度パラメーターの概念を導入し、その有用性を明らかにした。

#### d . 固体医薬品と水との相互作用

固体医薬品と水分との関係は不可分であり、ゆえに本研究室で行われたほとんどの研究が何らかの形で水分と関わってきた。結晶水あるいは水蒸気吸着など、水を正面から捉えた研究は1981年頃に始まり、1987年に圧力DSC、1995年には自動水蒸気吸着装置、1997年には水蒸気供給装置を装備した粉末X線回折装置の導入などにより発展を続け、現在、本研究室の主要なプロジェクトの1つとなっている。

#### e . そ の 他

凍結乾燥における分子間相互作用、多形の物理化学、非晶質のキャラクタリゼーション、光学活性医薬品の物理化学など、固体製剤に関わる他の多くの現象についても

## 第5節 研究活動

基礎物理化学的立場から研究を進めている。

### (19) 病院薬学研究室

教 授 金久保好男 (1978 . 4 ~ 1991 . 3 ) 北田 光一 (1992 . 7 ~ 現在 )  
助 教 授 力久 忠昭 (1985 . 1 ~ 1993 . 3 ) 大森 栄 (1993 . 5 ~ 現在 )  
講 師 力久 忠昭 (1970 . 4 ~ 1984 . 12 )  
助 手 北田 光一 (1979 . 4 ~ 1987 . 12 )  
大森 栄 (1988 . 4 ~ 1993 . 5 )  
仲佐 啓詳 (1993 . 10 ~ 1996 . 4 ) 石井伊都子 (1996 . 5 ~ 現在 )

1979年4月1日、薬学研究科博士後期課程新設にともない、新たに医療薬剤学講座・病院薬学研究室を発足させるにいたった。病院薬学の教員として金久保好男教授（医学部附属病院薬剤部長）は、発足と同時に東北大学から着任した。半年後（同年10月1日）に、薬学部に助手1名の増員が認められたため、薬物学研究室教務職員、北田光一が助手に就任した。1980年4月からは大学院生を迎え、また、1981年10月には力久忠昭講師・副薬剤部長が教員に加わり、1研究室としての体制が整えられた。その後、1988年4月1日大森栄（現助教授）が助手に着任、1992年7月1日北田光一が教授に着任、1993年10月1日仲佐啓詳（現薬剤部）が助手に、1996年5月1日石井伊都子が助手に着任し、現在にいたっている。さらに、1997年4月1日大学院薬学研究科医療薬学専攻開設にともない、本研究室は医療薬学専攻に移行し病院薬学講座となった。そして、これまでに27名の修了生を送り出している。

発足当時の研究は、合理的な医薬品投与計画に関する研究と薬物代謝に関する研究であった。力久忠昭を中心に、特にリチウムに焦点をあてた少数データにもとづく薬物投与計画について検討してきた。現在では医療薬学専攻の大学院生や薬剤部員により治療薬物濃度測定（TDM）による医薬品の投与計画への参画が行われ、実際に起こる問題の解決に取り組んでいる。これらの研究は臨床と密接に関連するものであり、医師との連携が必須であると同時に、即時患者に対応することから、本講座ならではの研究といえる。このような情報の重要性を理解し、身をもって体験することは、病院薬剤師をめざす学生の教育に多いに役立つと考えている。実際、大学院生は薬剤部の情報を理解し、病院薬剤師としての知識を身につけ、かつ研究に活用している。

北田光一を中心に胎児の薬物代謝酵素の特性を明らかにする研究を行ってきた。ヒトの胎児期には多くの無視できない薬物代謝酵素活性がみられるが、特殊な酵素が発

現しているのか、発現時期が異なるのか、成人に発現する酵素との違いが存在するのか不明である。これを明らかにするため、ヒト胎児型シトクロムP 450を世界に先がけて精製することに成功した。この酵素はP 450HFLaと命名し、その性質のいくつかを明らかにすることができた。また、大森栄を中心にラットやサル等の実験動物から得られたシトクロムP 450のヒトにおける評価を明確にすべくシトクロムP 450の系統的な比較・生化学的研究を開始した。さらに仲佐啓は、TDM対象薬物の代謝を検討し、薬物代謝酵素の同定とその臨床的意義に関する研究を行ってきた。これらの薬物代謝酵素の研究は現在でも引き継がれていると同時に、シトクロムP 450の活性測定系を用いてin vitroでの代謝上の相互作用に関する基礎的な知見の臨床における有用性について検討し、現在の医療のなかで複数の医薬品が併用されることの多い薬物における医薬品間相互作用を予測することを試みている。また、患者のシトクロムP 450の遺伝的多形と適正な薬物療法についても検討している。

これらの研究に加えて、最近では石井伊都子を中心に細胞レベルでの病態の解析を行っている。高齢化社会を迎え、成人病のひとつである動脈硬化症の病態解明は虚血性心疾患や脳血管性疾患の予防や治療法を開発する上できわめて重要である。すなわち、血管を構成する正常細胞がこの病巣にみられる病的なマクロファージの平滑筋細胞の変化する機構を明らかにし、予防・治療薬の開発を試みている。

本講座の特徴として、教授・助教授が医学部附属病院薬剤部長・副薬剤部長を兼任していることから、セミナーは大学院生と薬剤部員の両方が参加して行っている。今後とも、薬剤部と情報を交換し、おのおののスタッフの特徴をいかした研究体制をとり、臨床に役立つ研究を目標として取り組んでいく。

## 第2項 附属薬用資源教育研究センター

### (1) 遺伝子資源応用研究室

教授 村越 勇 (1994. 6 ~ 1995. 3) 、 斉藤和季 (1995. 4 ~ 現在) )  
 助 教 授 斉藤 和季 (1993. 5 ~ 1995. 3) )  
 講 師 山崎 真巳 (1995. 7 ~ 現在) )  
 助 手 山崎 真巳 (1994. 6 ~ 1995. 6) 、 野路 征昭 (1995. 9 ~ 現在) )

本研究室は1994年6月の薬用資源教育研究センターの設置と同時に誕生した新しい研究室である。発足当時のスタッフの陣容は、村越勇教授、斉藤和季助教授、山崎真巳助手であった。次いで、1995年の村越教授の停年退官（現在、名誉教授）後、同年

## 第5節 研究活動

4月ただちに斉藤助教授が後任教授に昇任し、山崎助手が同年7月に講師に昇任した。また、同年9月に野路征昭助手を理化学研究所筑波ライフサイエンスセンターから採用し、研究室の体制が整った。1998年現在、上記スタッフ3名にポスドク4名、博士後期課程大学院生4名（内2名は留学生）、博士前期課程大学院生6名、4年次特別実習生5名、非常勤職員2名の総勢24名の構成で研究、教育を遂行している。

この全国的にもきわめてユニークな研究室の目的とする研究分野は、昨今の分子生物学やバイオテクノロジーの進歩を基礎として、薬用資源植物における有用物質生産を遺伝子レベルで研究し、これを遺伝子改良することである。この目的のためには、まず有用物質が作られる仕組みを分子のレベルで精密に解明し、それを基礎に人為的に操作し応用することが必要である。研究遂行上の基本的な姿勢として、薬用という立脚点を見失わず、かつ近視眼的な薬用にとどまらず、より一般性のあるスタンダードの高い研究をめざしている。

上記目的の研究を進めるうえの基本的戦略として、植物からの有用物質生産に関わる遺伝子のクローニングとそのエンジニアリングを設定している。特にエンジニアリングは、最終的には有用なトランスジェニック（遺伝子組み換え）植物をつくることに主眼をおいている。具体的には、以下の研究を遂行している。

### a．薬用資源植物への外来遺伝子導入系の確立

Agrobacteriumによる植物形質転換技術を薬用資源植物に応用し、数多くの薬用植物への外来遺伝子導入法を確立した。さらに広範囲への適用とトランスジェニック植物体再生のための改良を重ねている。また、これらのトランスジェニック植物細胞での有用物質高生産の研究も進めている。

### b．高等植物の含硫黄代謝産物生合成の機構と制御の分子生物学

高等植物の硫黄同化系は自然界の硫黄サイクルにおいて、無機性硫黄を有機性硫黄であるシステインに固定するという意味できわめて重要であり、植物は多くの生物活性を有する含硫黄代謝産物を生合成する。本研究室では高等植物から初めて硫黄同化系のキー酵素の遺伝子クローニングに成功し、さらにこれらの遺伝子を高発現したトランスジェニック植物を作製した。このトランスジェニック植物では、硫黄同化能力が増強されており高硫黄環境に対して耐性であることが示された。また、シロイヌナズナなどのモデル植物を用いて硫黄同化系全体の分子制御機構を解明しつつある。

c. 薬用資源植物の遺伝子レベルでの性格づけとアントシアニン生合成の分子制御  
制限酵素断片長多型 (RFLP) やランダム増幅DNA多型 (RAPD) などによって、甘草などの重要薬用植物の変種を遺伝子レベルで性格づけをして、薬用植物の分子レベルでの系統解析や生薬の遺伝子鑑定のための基礎的研究を行っている。

さらに、これらの成分変種の成分パターンを決定している分子遺伝学的基盤を解明している。特に、アントシアニン色素生合成制御の遺伝子ネットワークの解明を進めている。

d. キノリチジンアルカロイド生合成の生化学・分子生物学

マメ科植物に含有されるキノリチジンアルカロイドの生合成に関するいくつかの酵素を単離し、その性質を明らかにしている。また、RFLP分析によって含有植物の分子進化系統解析を行い、成分パターンとの相関を明らかにした。

## (2) 生体機能性分子研究室

教授 相見 則郎 (1994. 6 ~ 現在)

助教授 池上 文雄 (1994. 6 ~ 1995. 3) 高山 廣光 (1996. 1 ~ 現在)

助手 北島満里子 (1994. 6 ~ 現在)

本研究室は、1994年6月より、薬学部附属薬用資源教育研究センターの1研究室としてスタートした。1997年現在は、相見則郎教授、高山廣光助教授、北島満里子助手の3名のスタッフと、大学院後期課程(4名)・前期課程(8名)、学部学生(3名)、研究生(1名)の計16名の学生で構成されている。主に、生態系に未知の創薬素材分子を探り、同時に合成化学の手法でさらに高度な生体機能をもつ分子へと作りかえていく、創薬を指向した天然物有機化学研究を行っており、具体的には次のとおりである。

a. 生態系薬用資源植物に含有される創薬シード分子の追求

わが国から東アジア、東南アジアにまたがる温帯、亜熱帯、熱帯地域の資源植物を対象として創薬素材分子となる新規生体機能性分子の探索を行い、化学構造の解明を行っている。対象植物は、アカネ科をはじめとして、マチン科*Gelsemium*属、キョウチクトウ科*Hunteria*属、*Tabernaemontana*属、キク科*Vernonia*属、スイカズラ科*Lonicera*属など多岐にわたる。アカネ科では、邦産植物として釣藤鈎の起源植物カギカズラ (*Uncaria rhynchophylla*)、カンプトテシンを特異的に生産するチャボ

## 第5節 研究活動

イナモリ (*Ophiorrhiza pumila*)、同属植物のサツマイナモリ (*O. japonica*)、リュウキュウイナモリ (*O. kuroiwai*) について研究を行った。また、外国産植物としては、タイ、マレーシアでアヘン代用薬として用いられてきた *Mitragyna speciosa*、タイ北部の *Nauclea orientalis*、マレーシアで強壮飲料として使用されている *Hedyotis dichotoma* などについて二次代謝産物の探索を行った。これら植物については産生国との共同研究により研究を進めており、相手研究機関は、チュラロンコーン大学、チェンマイ大学、プリンス・オブ・ソンクラ大学 (以上タイ)、マレーシア国立大学、マレーシア農科大学 (以上マレーシア)、バンドン工科大学 (インドネシア) などである。

### b. 生体機能性分子に関する合成化学的研究

資源植物中に含有される天然有機分子ならびにその類縁体や望みの生体機能を備えた光学活性体を効率的に合成するために、位置ならびに立体選択的な合成法の開発とともに、天然キラル分子の構造特性を生かした合成や、想定される生合成経路にそった合成を行っている。複雑な構造を有するゲルセミウムアルカロイドや、ストリキノス型、サルバギン型アルカロイドの生合成的合成、*Mitragyna* 属、*Nauclea* 属アルカロイド類、配糖体アルカロイド類の合成、カンプトテシン類縁化合物の合成化学的研究、抗ウイルス活性を有するチアゾール類の合成などを行った。

### c. 植物培養細胞による物質生産の研究

植物のもつ二次代謝産物生産能の発現を期待して、カンプトテシン生産能をもつ邦産希少遺伝子資源植物チャボイナモリの組織培養を始めた。チャボイナモリカルス、懸濁細胞培養、器官再分化による再生植物体の取得研究をドイツ・マインツ大学との共同研究として行い、再生植物体でカンプトテシンの生産を認めた。さらに、本薬用資源教育研究センター遺伝子資源応用研究室との共同研究としてアグロバクテリウム感染によるチャボイナモリ毛状根の誘導に成功し、現在二次代謝産物の解明を行っている。また、猛毒アルカロイドを含有するマチン科 *Gelsemium* 属植物 (*G. elegans*, *G. sempervirens*) についても組織培養研究を行っている。

以上のようにして得られた天然分子・合成化合物類は、学内外の共同研究者による生物活性評価に供され、いくつかの化合物に興味深い活性が認められた。その結果をさらなる高機能性分子の分子設計と化学合成へとつなげるべく研究を進めている。

## (3) 薬用植物園

- 園長(併任) 萩庭 文壽教授(1976. 5 ~ 1982. 4)  
 仲井 由宣教授(1982. 4 ~ 1983. 7)  
 村越 勇教授(1983. 7 ~ 1994. 5)
- 助教授 池上 文雄(1994. 6 ~ 現在)
- 助手 関(大井田)宏子(1976. 6 ~ 1985. 3)  
 池上 文雄(1985. 4 ~ 1994. 5)
- 技官 平山 善一(1976. 5 ~ 1989. 3)

千葉大学の西千葉キャンパスに薬用植物園が設置されてから30余年が経過した。薬学部創立100余年の歴史にあって、園は教育への利用はおろか、その維持さえ危ぶまれるほどの状況であったが、全学的な理解と尽力のもと、1976年5月に官制の上で薬学部附属施設として再設置された。初代園長にはこれまで管理運営を一任されてきた生薬学研究室の萩庭文壽教授(1982年3月退官)が併任し、1978年3月に圃場内に熱帯、亜熱帯の薬草、薬木類を栽培する新温室を増築する等、関(旧姓大井田)宏子助手、平山善一技官相手に園の管理運営を続けた。

1982年4月、2代目園長に学部長仲井由宣教授が併任し、続いて1983年7月には3代目園長に生薬学研究室の村越勇教授(1995年3月退官)が併任して園の管理運営にあたった。1985年4月、関宏子助手の分析センターへの移籍にともない、生薬学研究室から池上文雄助手が専任教員として配属され、附属教育研究施設として一層の整備拡充がなされた。

1994年6月、附属薬用資源教育研究センター(センター長 学部長山崎幹夫教授)が発足するにあたり、従来の附属薬用植物園は同センターの施設として包括され、校内圃場と館山圃場の2カ所で継続されることとなった。西千葉キャンパス内の標本園と圃場(6,512m<sup>2</sup>)それに2棟の温室(297m<sup>2</sup>)は講義棟に隣接して配置されており、900種を超す薬用植物が栽培されて校舎に緑をそえ、また、四季折々の花を咲かせて学生生活に潤いを与える憩いの場ともなっている。一方、暖地の薬用植物園としての館山圃場(8,555m<sup>2</sup>)は千葉県暖地園芸試験場に隣接した南房総の丘陵地に設置されていて、学部の教育研究に活用されている。

園は教育面では、学部学生の生薬学などの講義および薬用資源学実習と併用して薬用植物の観察、鑑定に利用され、医薬品素材学をはじめとする薬学領域の実践的な教育研究の場として活用されている。さらに、薬用植物についての啓蒙も含めて地域社

## 第5節 研究活動

会において貢献すべく、夏休み薬草教室を開催するなど常時一般見学者にも開放しており、市民にも薬用植物の正しい知識を普及することを基本としている。

附属薬用資源教育研究センターの施設としての薬用植物園における研究体制は、前身の附属薬用植物園の流れを汲み、施設ながらも常に新しい時代の流れにそった教育研究体制を指向している。研究室では、化学構造の解明、生合成経路の解明などを中心とした高等植物中の非蛋白性アミノ酸類の生合成機構に関する酵素化学的研究、高等植物由来の神経毒成分の生化学的・神経薬理学的研究およびアジア民間薬草中の生物活性物質の探索と利用に関する研究、ならびに生薬の基原植物の系統保存と栽培、品質評価に関する生物学的研究などを行っている。これらの研究は、研究素材の上からも国内はもとより外国、特にベルギーや東南アジアの研究者との国際共同研究として遂行されている。一方、園は薬用資源学の実践的な教育や研究における貴重な資源植物の育種と供給の場として、栽培植物や標本類の保存・拡充および目録作成などの整理も精力的に進めている。

現在、薬用植物園は薬用資源教育研究センターの施設としてその展開に大きな関心が寄せられているが、センター長相見則郎教授のもと、池上文雄助教授が西千葉地区および館山所在の全薬用植物園の管理運営にあたっている。

## 第3項 薬学研究科医療薬学専攻

### (1) 薬物治療学講座

教 授 矢野 眞吾 (1997. 4 ~ 現在)

助 教 授 上野 光一 (1997. 4 ~ 現在)

#### 研究室の発足

薬物治療学研究室は1997年4月に大学院医療薬学専攻の発足とともに誕生した。講座構成員として矢野眞吾教授(薬学部薬品化学研究室より異動)と上野光一助教授(薬学部薬物学研究室より異動)が担当する。この講座は薬理学、生理学、生化学、薬剤学などの専門分野と深い関連をもちつつ、医療現場での薬物治療上の問題を学問的に解決し、また有害作用の発生などを予測することによって、患者の薬物治療を側面から支援する1つの学問・研究体系を確立することをめざす。

#### 現状と将来展望

研究室発足以前、職員の行ってきた主な研究課題は、主に薬理学、機能形態学、毒性学、免疫学を基礎においた薬物の薬効・安全性学的評価学であった。新しい研究室



の研究指針に照らして、研究上の基盤および方法論に大きな変更を加える必要はないが、医療現場における薬物治療上の情報をできるだけ多く収集し、研究テーマに反映させる必要がある。現在進行中の課題と今後展開を予定する課題について概略する。

### 1. 慢性疾患の薬物治療に関する研究

慢性疾患に対する優れた治療薬が少ない。患者QOLを改善するため最良の薬剤選択に貢献しようという立場から、治療薬の薬効の研究を展開する。

#### (a) アレルギー疾患と薬物

和漢生薬の抗アレルギー活性を検討している。こうしたなかで、ウコンに含有される成分が強い抗アレルギー作用（特に 型と 型）をもつことを見出し、さらにその活性本体が推定できた。

#### (b) 消化性潰瘍と薬物

胃酸分泌調節機構について従来より研究を行っている。特に、ヒスタミン放出に関する細胞内情報伝達機構と酸分泌刺激に関する細胞間情報伝達機構が解明された。一方、医療現場での非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の薬剤選択を行う立場から、各種のNSAIDsの胃粘膜障害作用を実験的に比較検討している。

#### (c) 肝障害と薬物

従来より肝炎の劇症化機構について免疫薬理学的な立場から研究を行ってきた。最近、肝障害の研究手段の1つとして、肝細胞培養法を用いたスフェロイドの作成を実用化できた。動物にかわる代替法としても注目されている。本方法を用いて、薬物性肝障害発生の機構解明および肝保護作用薬の薬効評価を行う。

#### (d) 糖尿病と薬物

糖尿病は高齢化とともに患者数が増え、多くの場合他の疾患を併発し、薬物治療上の問題を多く抱える疾患である。併発した疾患の治療薬が糖尿病を悪化する可能性を探るため、病態生理学的・薬理的なアプローチを主体とした研究を行う。

### 2. 薬物の有害作用の予測に関する研究

ある種の有害作用は薬物の特殊な化学構造にもとづく可能性があり、薬物の生体作用を比較することによって有害作用の発生を予測する。

### 3. 漢方製剤の薬効評価に関する研究

漢方製剤の保険適用が認められて以来、漢方製剤がますます繁用されるようになった。しかし、その有効性を裏づける証拠が乏しく、薬物治療上の評価は定まっていない。漢方製剤の薬効を実験的に解析し、その有用性を評価する。

## 第5節 研究活動

### (2) 医薬品情報学講座

教授 上田 志朗 (1997. 4 ~ 現在)

助教授 望月 眞弓 (1997. 4 ~ 現在)

助手 山形 真一 (1998. 4 ~ 現在)

大学院薬学研究科医療薬学専攻医薬品情報学は1997年4月に設立された新しい研究室である。1998年12月現在、教授、助教授、助手各1名と大学院2年生4名、1年生6名、学部4年生4名および研究生1名で構成されている。

医薬品は両刃の剣ともいわれ、作用と副作用という相反する側面をもつ。医薬品を有効かつ安全に使用するためにはさまざまな医薬品に関する情報が必要となる。医薬品情報学は、医薬品に関する適応症や用法用量などの基本的な情報から、副作用や相互作用の予防を早期に発見し対処するための情報などを科学的な視点から取り扱う学問である。医薬品情報は、医薬品の物理化学的性状に関する情報、動物試験にもとづく薬理や毒性に関する情報、ヒトを対象とした臨床試験から得られる有効性や安全性に関する情報などからなる。これらの情報は薬学者としての適切な眼を通して評価した上でヒトに適用しなければならない。医薬品情報学研究室においては、医薬品情報の正確な解析法、動物試験のデータからヒトで発現する作用・副作用を予測する方法、および多種類の臨床試験成績から医薬品の客観的な評価を行うための方法等に関する研究を行うとともに、各種の医薬品情報を適切に整理・保管・提供するための手段を開発することなどを研究テーマとしている。このような研究から薬学・医学の英知の結晶である医薬品の適正な普及に貢献するのが研究室員一同の願いである。