

こんにちは



## 東京薬科大学薬学部 楠研究室 および澁澤研究室を訪ねて

〈はじめに〉

冬の木立が武蔵野を染める 2012 年 1 月 26 日、一昨日降った雪の名残を感じながら東京薬科大学薬学部を訪れた。正門を入ると、赤レンガの建物と手入れの行き届いた雑木林とが美しく調和したキャンパスが目飛び込んだ。まるで庭園と錯覚するような景観に魅了された。東京薬科大学は薬学部と生命科学部、およびそれらの大学院からなる。前身である東京薬舗学校在 1880 年に創立以来 131 年間にわたり、「花咲け薬学・生命科学」の理念のもと薬剤師や医薬分野の研究技術者を、33000 名以上輩出してきた大学と聞く。今回は、薬学部分析系教室の楠研究室および澁澤研究室を訪ねた。受付のある図書館棟に着くと、袴田先生と柳田先生がにこやかに出迎えてくださった。勉学と研究に適した環境の図書館には、医学・薬学・生命科学分野の蔵書を中心に、和書 5 万 1 千冊、洋書 4 万 3 千冊の計 9 万 4 千冊余があり、学術雑誌類も 500 誌ほどある。蔵書のなかには「人体構造論」や「解体新書」などの初版本もあり、全国の薬科大学図書館の中では屈指の内容を誇っているという。早速、由緒ある図書館前の階段で、先生と学生の皆さんに集まっていただき写真撮影に協力いただいた（写真



写真 1 楠研究室と澁澤研究室の皆さん

1)。その後、楠先生の案内で NMR や質量分析装置などの充実した共同研究設備を見学しながら研究室へと向かった。

〈沿革〉

東京薬科大学薬学部には男子部と女子部があるが、これは歴史的な名残だそうだ。1880 年に前身である東京薬舗学校在創立、1917 年に東京薬学専門学校が、1929 年に上野女子薬学校（1931 年に東京薬学専門学校女子部と改称）が設立され、1949 年にこれらを併せて、東京薬科大学が設立された。このとき東京薬学専門学校のあった新宿に男子部、上野に女子部がおかれた流れという。1976 年に現在の八王子キャンパスへ移転後、男女別の入学定員と低学年の男女別の講義クラスは残っているが、見学した研究室の雰囲気からは男女共学のように感じた。2006 年より 6 年制に移行、学年当たり 420 名の学生は、4 年次より医療薬学科、医療薬物薬学科、医療衛生薬学科のいずれかに分科して卒論教室に所属する。楠研究室は医療衛生薬学科分析化学教室で、澁澤研究室は医療薬物薬学科薬物生体分析学教室である。医療の十分な知識と技術を持ち、人類の福祉と健康に貢献できる人材育成を目指す東京薬科大学薬学部にあつて、両研究室とも、分析化学に卓越した薬剤師、製薬企業の研究開発技術者、薬事・衛生行政管理者などを多く輩出している。薬剤師育成に関連するカリキュラムに薬学共用試験（コンピューターを用いた学力試験 CBT と薬局を想定した実技試験 OSCE）および実務実習（2.5 ヶ月の病院実習と 2.5 ヶ月の薬局実習）があり、さらに卒業直後の薬剤師国家試験を控えている関係から、学部生の実質的な研究活動は約 1 年半で 6 年次 8 月に卒論発表会を行っている。大学院薬学研究科としては、理系 4 年制学生を受け入れる薬科学専攻修士課程（2 年制）と、薬系 6 年制学生を受け入れる薬学専攻博士課程（4 年制）を併せ持つ。国際交流の取り組みも盛んで、薬学部 5 年生を対象として、国際的な視野を兼ね備えた臨床薬剤師になるための海外医療薬学研修制度がある。期間は 2 週間。毎年 7、8 名の学生が南カリフォルニア大学（USC）とカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）に分かれ、研修プログラムに参加している。この学術交流は、USC と UCSF とそれぞれ 1988 年と 1995 年に開始した歴史を持つ。

〈分析化学教室の概要〉

分析化学教室は、楠 文代教授、袴田秀樹准教授、小谷 明講師、高橋浩司助手、卒論生（4 年生 13 名、5 年生 11 名、6 年生 12 名）、中国からの 2 名の研究生の総計 42 名で構成される。研究生の一人は、1984 年から続く中国中医科学院との学術交流による 1 年間の受け入れではあるが、その間、研究はもとより大学行事への参加、日本文化や社会などとの接点を通じて、日本社会の理解にも大きく貢献している。

楠先生は東京薬科大学薬学科卒業と同時に実験助手として当教室に着任、東北大学で理学博士の学位を取得され、講師、助教授を経て1997年に分析化学教室（当時は第二薬品分析化学教室）の教授に就任、研究室を主宰して現在に至る。先生は約40年にわたり分析化学研究と教育に意欲的に取り組んで来られた。研究面では、薬学領域に電気化学を導入し、電極界面の的確な把握、分析対象の拡大、高感度化と高精度化といった観点を軸に、バイオメディカル実分析としての電気化学分析法を開発し、その応用研究で多くの業績を上げられ、その成果により2011年度日本分析化学会学会賞を受賞された。

研究室では“分析化学の技術をヒトの病気の予防と治療や健康管理に活かす”を大きなテーマとして、薬物、生体、環境物質などを対象として、これらに含まれる成分の極微量を高感度にとらえる新しい定量法の創案と実用化を目指して、分離・識別機能と計測法の高性能化を図っている。以下にそれぞれの研究内容を示す。

#### 1) 多機能型電気化学検出 HPLC 装置の開発

これまで電気化学検出法の開発と応用を広く行ってきた。測定対象は、酸化還元物質ばかりでなく酸や塩基物質にも広がっている。後者は、キノンやトコフェロールの電解を利用したものである。その一方で、ケモメトリックスを利用した機器開発の効率化等にも力を入れてきた。更に今は、酸化・還元・酸・塩基の検出が可能な多機能型小型装置の開発を行っている（写真2）。

#### 2) 脂質電気分析化学を基軸とする代謝医学への展開

コレステロールが電極酸化を受けることを発見し、その反応を検出に利用した血清総コレステロールの定量法を開発した。更に、本反応を種々のステロール検出に応用し、動脈硬化の原因と想定されている酸化LDLに含まれる酸化ステロールの一斉分析、全身臓器にコレステロールが沈着する脳髄黄色腫症の診断法の開発、食餌に由来する植物ステロールが蓄積する植物ステロール血症の診断法の開発、コレステロール生合成のバイオマーカーであるラソステロール定量法の開発など、主に代謝医学の分野に研究を広げている。さらに細胞実験や生化学的実験と組み合わせて、種々の脂質代謝異常の病態解析や生命現象の解明へと応用している。

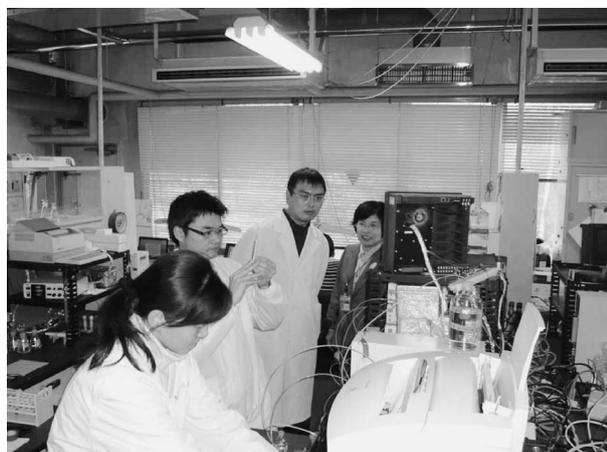


写真2 装置の使い方を指導する楠先生、小谷先生と研究生の様子

学的実験と組み合わせて、種々の脂質代謝異常の病態解析や生命現象の解明へと応用している。

#### 3) SNPs 解析のための超高感度分析法の開発

腫瘍遺伝子中の一塩基多型（SNPs）解析のために、DNA中の点突然変異を認識するプライマー、そのプライマーと変異部位で結合する蛍光標識プライマー、リガーゼを組み合わせたligase detection reaction (LDR)を分析法として開発している。LDR産物を超高感度に検出するためのレーザー誘起蛍光検出-マイクロチップ電気泳動（LIF-MCE）システムを構築し、K-ras遺伝子中の19種類のSNPsを一度に解析できる方法の開発を行っている。

#### 4) 分光電気化学を用いた電極/溶液界面の解析

スラブ型光導波路法とボルタンメトリーを組み合わせた分光電気化学的手法によって、電極/溶液界面の*in situ*解析法を開発している。電極反応経過中の化学種のスペクトルを高感度に測定し、電極材料の選定や薬物の電解反応のメカニズムの解明に活かして、高感度分析法に繋げようとしている。

これらの研究の柱は、いずれも新規分析法の開発と利用、分析データの信頼性確保、生体メカニズムの解析の3点に置いて、薬学で実用できる分析法の確立を図っている。

### 〈薬物生体分析学教室の概要〉

薬物生体分析学教室は、澁澤庸一教授、柳田顕郎准教授、田代櫻子講師、客員研究員2名、大学院修士1名、卒論生（4年生13名、5年生15名、6年生12名）の総計46名で構成される。澁澤先生は東京薬科大学大学院薬学専攻修士課程を修了と同時に助手として当教室に着任、本学で薬学博士の学位を取得され、講師、助教授を経て2007年に薬物生体分析学教室の教授に就任、研究室を主宰して現在に至る。先生は35年にわたり分析化学の研究と教育に意欲的に取り組んで来られた。研究面では、液体クロマトグラフィー（LC）を主軸にした分離分析の開発ならびに応用研究に力を入れており、ありとあらゆる分離モードのLC技術ならびに各種分光法を駆使して、薬物や生体関連成分に対する新しい分離分析法、物性評価法、相互作用解析法の開発を推進している。また、タンパク質の分子認識機構と立体構造の解析なども行っている。以下にそれぞれの研究内容を示す。

#### 1) 血中や母乳中薬物の微量分析法の開発

最新のHPLC分離技術とMSや蛍光等の高感度検出器を駆使して、造血幹細胞移植前処置薬の血中濃度や母乳中の向精神薬を迅速で高感度に定量する手法を開発した。この分析方法を実用化するため病院と共同で臨床試験を行っている。また、含フッ素薬物に対する高選択的定量法の検討も行っている。

#### 2) 薬物脂溶性パラメータ（log P）の High-Throughput 評価システムの開発

教室で発見した新しい二相溶媒系とフローインジェク

ション分析技術を組み合わせた高性能な分配係数 ( $\log P$ ,  $P$ : オクタノール/水分配係数) 計測システムを構築している。このシステムでは、きわめて広範囲の  $\log P$  値 (+8~-8) を1検体当たり数分間で測定することができ、(これまで  $\log P$  が計測されたことがない) アミノ酸、ペプチド、タンパク、DNA や親水性薬物の  $\log P$  計測を行っている。

### 3) 二相・三相溶媒系を用いる高速向流クロマトグラフィー (HSCCC) を使用する新規な分離分析法の開発

HSCCC は混ざり合わない二相溶媒系を固定相/移動相とし、特殊な遠心機内に固定相 (二相系溶媒の一液) を充填し移動相 (他の一液) を外部から HPLC ポンプで送液する液液分配クロマトグラフィーである。充填カラムを使用する通常の HPLC では不可能な分離や前処理を実現することができる。その特徴を最大限に活用して、薬物、生体成分、生理活性物質に対する前処理不要な分離法や高選択分析法を検討している。

### 4) 天然物や食品原料中の生理活性物質の網羅的分離法の開発

HSCCC と分取 HPLC の最適な組合せにより、20 g 程度の原料エキスから、数十種類のポリフェノール、アルカロイド、環状ペプチド等の単一成分を (構造解析可能な) mg スケールで、最も効率的かつ網羅的に分離精製する手法を開発している (写真 3)。

### 5) タンパク質の分子認識機構と立体構造の解析

近年、神経変性疾患であるパーキンソン病などの老人班に見られる特定のタンパク質の蓄積を伴う神経性疾患に関連する研究が活発に行われている。当研究室では、パーキンソン病における老人班を構成するタンパク質  $\alpha$ -synuclein のアミロイド繊維形成機構と神経毒性との関係を遺伝子工学や NMR (核磁気共鳴)、MS (質量分析) など様々な機器分析法を用いて構造生物学的観点から研究している。

## 〈おわりに〉

今回の取材を通して特筆したいことは、両研究室の学生さんが真面目に研究テーマに取り組んでいること。そして、何より楽しく熱心の実験を進めていたことである。大型の分析機器は共同研究設備室にあるため、個々の研究室の分析機器はそれほど多くはない。開発中の装置や実験器具が並んでいた。今では珍しいペンレコーダーも現役で活躍していた (写真 4)。研究室では、限られた分析機器を互いにコミュニケーションをとりながら効率的に実験を進める姿にチームワークを感じた。一方では、分厚い参考書を手に黙々と卒業試験の勉強に余念のない 6 年生もいた。眼前にある目標は個々に違うものの、家族のような暖かみを感じる両研究室であった。この雰囲気は、ご指導される先生方の人柄からも容易に想像できる。楠先生とは、「ぶんせき」誌前編集委員長であることからよく存じ上げているが、トップ経営



写真 3 装置の使い方を指導する柳田先生の後姿とそれを真剣に聞いている学生さんの様子



写真 4 ボルトンメトリーによる日本酒の酸度測定をする学生さん

者顔負けのリーダーシップと決断力、そして何より気遣い、気配りが素晴らしく、楠先生を尊敬し慕う当時の委員も多い (そんな筆者もその一人である)。その一方、澁澤先生は大らかな性格で、学生さんとの会話からは、子供の成長を温かく見守る父と子のような関係を感じられる一幕もあった。その両研究室が隣同士であることも、絶妙な調和を生みだしている要因かもしれない。

薬剤師を育てる専門大学の研究室は、大学院大学とは違った側面があった。日々進化する医薬現場の情報をタイムリーに教え、学ぶ。そのすべてに専門性の高い幅広い知識が要求される。抗体医薬、難病創薬など、最先端の治療薬の研究開発にも分析化学が重要な役割を担っている。両研究室に所属する学生の皆さんの今後の活躍に期待したい。

最後になりましたが、お忙しい中、門外漢である筆者にも親切、丁寧にご説明いただき、研究室訪問にご協力いただきました楠先生、澁澤先生、袴田先生、柳田先生、小谷先生、高橋先生、沢山の学生さんに、心から感謝申し上げます。

〔榎堀場製作所 橋本文寿〕