



## 薬品製造工学講座

蔵 野 憲 秀\*

### 1. 薬学と工学の接点

大阪大学薬学部には化学系7講座、生物系6講座及び植物園が付属しており、各講座それぞれに特色ある研究を行なっている。生物系に属する薬品製造工学講座では医薬品関連の研究のみにとらわれず、生物化学工学の立場から広く生命現象を対象として有用物質の生産や酵素固定化技術の応用といった課題に取り組んでおり、薬学部の中でもユニークな性格を有している。

最近、バイオテクノロジーという言葉がよく人々の口の端にのぼる。おそらく、遺伝子組み換え技術の急激な進展やガン関連のインターフェロン生産に世間の耳目が集まり、そういった一連の新しい手法をバイオテクノロジーと呼んでいるように思われる。しかし、この言葉の指す内容を「生命現象（分子レベルまで含む）を操作・応用し臨床或いは工業レベルで実用化する技術」と解釈すればそれが本研究室の目指す目標であると言える。

昭和40年に発足した本研究室は当初から基礎工学部大竹伝雄先生に教授を併任して頂き、またその後も工学部出身者が教官をつとめた。現在も、三浦喜温教授、宮本和久助教授は工学部出身であり、八木清仁助手、蔵野憲秀助手の2名が初めての薬学出身である。構成メンバーは以上4名及び、梅田房子技官、大学院後期課程1年生2名（内外国人留学生1名）、前期課程2年生3名、1年生4名、そして学部4年生4名である。医学への貢献という色合の濃い薬学の中で、こうした中心となるスタッフの工学的な発想が本研究室の特色であり、薬学の雰囲気と工学の空気の接点として位置付けることができよう。

\*蔵野憲秀 (Norihide KURANO), 大阪大学, 薬学部, 薬品製造工学講座, 助手, 生物化学工学

### 2. 研究内容

薬学における工学的考え方の展開として本研究室では次の6テーマに沿って現在研究を進めている。

- (1) 微細藻類による水素生産
- (2) ヒドロゲナーゼ遺伝子のクローニング
- (3) 活性汚泥の沈降性の解析
- (4) 植物
- (5) 初代培養肝細胞を用いた人工肝の作成
- (6) 酵素固定化技術を応用した抗血栓性医用材料の開発

強いて分類すれば(1)~(3)は工学指向、(4)~(6)は医学薬学指向と言えるが、いずれのテーマも両方の知識を必要としており生物利用技術（バイオテクノロジー）の開発を目指している。

以下に各テーマの内容を紹介する。

#### (1) 微細藻類による水素生産

現在の化石燃料の大量消費は深刻な空気汚染をひき起こしている。クリーンなエネルギーである水素を微細藻類を用いたクリーンな手段で生産する試みは、薬学の一大目標である人間の生活環境の保全という点からみて有意義であると言える。これは、太陽光を推進力とし光合成生物を触媒として利用し水を水素と酸素に分解する方法 (Biophotolysis of water) で、高等植物では不可能だがニトロゲナーゼを持つ藍藻、ヒドロゲナーゼを持つ緑藻や光合成細菌において可能である。本研究室では水素生産能の向上を目指して、緑藻及び藍藻の水素代謝機構の解明を行なっている。

#### (2) ヒドロゲナーゼ遺伝子のクローニング

本研究室で分離同定した *Alcaligenes hydrogophilus* は、水素の酸化によって生ずるエネルギーを利用し炭酸ガスを炭素源として増殖するいわゆる「水素細菌」である。水素細菌は無

機塩培地と水素、酸素、炭酸ガスで生育可能であり、菌体は非農業的手段によって生産される食飼料となる。A. *hydrogenophilus* の水素資化能はプラスミド上にコードされた2種のヒロドゲナーゼによるものであることが明らかにされた。従って、このプラスミドを用いることにより他の細菌への水素資化能の附与が容易であろうと思われ、現在この点について接合伝達やDNA 組み換え技術を用いた形質転換の手法を使って検討している。

### (3) 活性汚泥の沈降性の解析

都市下水や産業廃水の処理には活性汚泥法を使う場合が多い。この方法の問題点の一つに処理水と汚泥（微生物凝集体）の分離性が悪化する現象（バルキング）がある。これは糸状性微生物の異常増殖に原因のある場合が多い。そこで、活性汚泥の沈降分離性を模した糸状性細菌と凝集性細菌の混合培養系を用いて、各種環境要因（pH、温度、溶存酸素濃度等）の変化に対応する沈降性の変化を調べ、それによって得られた知見に基づいて実際の場での対策を検討している。

### (4) 植物組織培養による抗腫瘍性物質の生産

キョウチクトウ科のニチニチソウ (*Vinca rosea*) は各種アルカロイドを含有しており、更に現在臨床的に白血病治療薬として用いられているビンブラスチン (VLB) を微量含んでいる。これまで組織培養された細胞内から VLB が見い出された例はないが、当講座において初めて培養細胞による生産に成功した。しかし、親植物に比べて含量は低く今後 VLB 高生産株を得るために、植物ホルモン制御、選抜、親植物との細胞融合等の手段を講じなければならない。また、得られた高生産株を安定供給するた

めに凍結保存法を追究している。

### (5) 初代培養肝細胞を用いた人工肝の作成

重篤な肝疾患時に見られる肝性昏睡は急性の場合には死亡率80%と非常に危険な症状である。このテーマは肝性昏睡の治療を目的とし、昏睡誘発物質・有害物質の解毒・代謝及び肝機能補助を実現するために初代培養肝細胞を使った人工肝の作成を試みている。まず、浮遊培養細胞の解毒・代謝能を調べ、次にガラスシャーレ表面、各種担体への接着による細胞安定化を目指し、更に現在では長期安定化と反応器（ここで血液と接触させる）のコンパクト化を狙って肝細胞をゲルを用いて抱括固定化しその反応性を調べている。

### (6) 酵素固定化技術を応用した抗血栓性医用材料の開発

各種人工臓器を利用する際の問題の一つに人工臓器構成材料の血液適合性、すなわち材料と血液の接触による血栓形成があげられる。そこで血栓を形成しない、或いは積極的に阻止する材料を求めて血栓形成を抑制する因子、すなわち血液凝固、血小板の粘着或いは凝集等を阻止する能力を持つものに焦点を絞り、それらを材料表面に固定化し抗血栓性を附与するという方法論に基づき研究を進めている。具体的には、凝固阻害のアンチトロピンⅢとヘパリンの同時固定化、線溶系活性促進のウロキナーゼ、血小板凝集阻害のアピラーゼ等の固定化により、PVA や poly HEMA 等の高分子材料の抗血栓性の大幅な改善が認められている。

以上のように当講座の研究内容は生体反応の解析及びその利用に関するテーマで統一されている。