

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.13 No.1 2006 10 6

CONTENTS

1. <巻頭言>
マウスモデルとHuman Animal Bridging (HAB)
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 動物実験代替法-最近の動向②
(2) 臓器移植コーディネーターとして思うこと
(3) 実践倫理Implementation Ethicsの視点からみた倫理委員会の機能強化
(4) 福祉従事者の立場から
(5) 超高齢社会を乗り切るための生活習慣病の予防
(6) 医薬品開発における薬化学者の夢
3. 第13回HAB研究機構学術年会の報告
(1) 第13回HAB研究機構学術年会を振り返って
(2) シンポジウムⅠ:「長寿科学のうねりと創薬への夢」
(3) HAB薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況
(4) シンポジウムⅡ:「ヒト組織の研究利用のためのavailabilityとその展望」
(5) 特別講演:米国における移植不適合臓器の研究利用について
(6) シンポジウムⅢ:「ヒト肝細胞の利活用」
4. 第8回HAB研究機構市民公開パネルディスカッションの報告
5. <連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
ヒト胚性幹細胞の肝細胞への分化誘導とバイオ人工肝臓への応用
6. HAB研究機構 会員の頁
慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室とHAB研究機構
7. 会議議事録
8. 学術年会・シンポジウムのお知らせ
9. つがる通信
10. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー研究機構

The 4th International Symposium

"Target validation, Lead optimization and Clinical development"

「創薬標的の検証、リード化合物の最適化および臨床開発」

■ Mon, November 13 – Tue, November 14, 2006

■ Yasuda Auditorium (東京大学安田講堂)

■ Free (参加費無料)

■ Mon, November 13

10:00-10:30 Opening remarks, Welcome remarks,
Honorable guest remarks

10:30-12:25 **Session-1** リード化合物の最適化
Lead optimization

Leslie Z. Benet (University of California San Francisco)
薬物代謝酵素とトランスポーターのインタープレイ
; 新薬探索・開発における役割

Interplay Between Drug Metabolizing Enzymes and Transporters
; Role in New Drug Discovery and Development

Yuichi Sugiyama (The Univ. of Tokyo)

薬物トランスポーター: 医薬品の探索開発における役割
Drug Transporters: Roles in new drug discovery and development

Toshihiko Ikeda (SANKYO CO., LTD.)

薬物可能性評価

- 水溶性 / 吸収性と脂溶性 / 薬理活性との相剋の中で
Drugability Evaluation-In Conflicting Situation Choosing between
Solubility / Absorption and Lipophilicity / Activity

13:35-17:40 **Session-2** 臨床開発の国際化と規制緩和
Clinical Development and Regulation

David A. Lepay (FDA(USA))

ファーマコゲノミクスと臨床開発及び規制と FDA 見解
Pharmacogenomics, Clinical Trials, and Regulation: An FDA Perspective

Akihisa Harada (Pfizer CO., LTD.)

国際開発: 3 極同時開発
Global clinical development

Shintaro Nishimura (Astellas Pharma Inc.)

新薬研究開発への PET 試験の応用

Application of PET technology to new drug R&D

Akihiro Hisaka (The Univ. of Tokyo)

科学的な根拠のための戦略的臨床薬理学研究

Strategic Clinical Pharmacology Studies for Scientific Evidence

Yoshiaki Uyama (Pharmaceuticals & Medical Devices Agency)

医薬品のグローバルな臨床開発

Global clinical development

18:00-20:00 Reception at the Heisei Hall,
Ueno TOH-TEN-KOH

懇親会参加費: 一般 3,000 円、学生 2,000 円

※懇親会は会場定員 (約 200 名) で先着順とします

■ Tue, November 14

10:00-12:35 **Session-3** ケミカルバイオロジーと医薬化学
Chemical Biology and Medicinal Chemistry

Masakatsu Shibasaki (The Univ. of Tokyo)

触媒的不斉合成に関する研究-タミフルへの展開

Studies on Asymmetric Catalysis Leading to a Synthesis of Tamiflu.

Shigeki Sasaki (Kyushu University)

遺伝子発現の精密制御のためのインテリジェント人工核酸の開発

Development of Intelligent Oligonucleotides for Specific Regulation of Gene Expression

Takehiro Fukami (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

高活性神経ペプチド Y₅ 受容体拮抗剤の開発

Development of Potent and Orally Active NPY₅ Receptor Antagonists

Tetsuo Nagano (The Univ. of Tokyo)

バイオイメージングプローブの開発

Development of Bioimaging Probes

13:45-17:00 **Session-4** アルツハイマー病: 分子病態とその治療
Alzheimer's disease
; Molecular pathogenesis and therapeutics

Martin M. Bednar (Pfizer CO., LTD.)

アルツハイマー病の臨床医薬開発戦略

Clinical Drug Development Strategies for Alzheimer's disease

Berislav V. Zlokovic (University of Rochester, NY.)

アルツハイマー病の病因と治療における神経血管経路の役割

Neurovascular pathways in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease

Takeshi Iwatsubo (The Univ. of Tokyo)

アルツハイマー病

: 治療標的としての β アミロイドと γ セクレターゼ

Alzheimer's disease: β -amyloid and γ -secretase as therapeutic targets

Norio Matsuki (The Univ. of Tokyo)

抗アルツハイマー病治療法開発の基礎戦略

Strategy for the development of anti-Alzheimer disease therapy

申込方法 参加希望者は下記事務局宛に E-mail または FAX にて事前登録 (10 月 15 日締切) が必要です

事務局 第 4 回 COE 国際シンポジウム事務局 担当 獅山、大澤

E-mail coesymp4@mol.f.u-tokyo.ac.jp / TEL 03-5841-1690 / FAX 03-5841-4766

〒113-0033 文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院薬学系研究科 / <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/>

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.13 No.1 2006 10 6

C O N T E N T S

1. <巻頭言> マウスモデルとHuman Animal Bridging (HAB) 森脇和郎 (理化学研究所 特任顧問)	2
2. <オピニオン> ヒト組織の利活用について思うこと	
(1) 動物実験代替法-最近の動向② 佐藤温重 (東京医科歯科大学)	4
(2) 臓器移植コーディネーターとして思うこと 櫻井悦夫 (東京都臓器移植コーディネーター)	6
(3) 実践倫理 Implementation Ethics の視点からみた倫理委員会の機能強化 白井素子 (早稲田大学)	8
(4) 福祉従事者の立場から 成田 成 (東京福祉大学)	10
(5) 医薬品開発における薬化学者の夢 南保俊雄 (情報科学研究所)	12
3. 第13回 HAB 研究機構学術年会の報告	
(1) 第13回 HAB 研究機構学術年会を振り返って	15
(2) シンポジウムⅠ:「長寿科学のうねりと創薬への夢」	18
1): 個体の寿命と老化の科学—不死化ヒト血管内皮細胞の移植と創薬に向けて— 三井洋司 (徳島文理大学)	
2): 長寿科学への期待と不安 中村雅美 (日本経済新聞社)	
3): 遺伝子はどこまで寿命を延ばせるか 田辺 功 (朝日新聞社)	
(3) HAB 薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況 薬物間相互作用の定量的予測を目的としたシミュレーター機能付きデータベースの構築 杉山雄一 (東京大学)	21
(4) シンポジウムⅡ:「ヒト組織の研究利用のための availability とその展望」	23
1): 生命科学新時代における細胞バンクの構築 水澤 博 (独立行政法人医薬基盤研究所)	
2): ヒト由来試料の研究利用の現状に関して—理化学研究所バイオリソースセンターの取り組み— 中村幸夫、小幡裕一 (独立行政法人理化学研究所)	
3): 移植不適合臓器の研究利用について—皮膚バンクの立場から— 田中秀治 (杏林大学医学部臓器組織移植センター)	
4): 移植不適合臓器の研究使用について 両宮 浩 (NPO法人HAB研究機構)	
(5) 特別講演: 米国における移植不適合臓器の研究利用について—社会と科学— Perspectives on the Use of Human Cells, Tissues and Organs in the Biotechnology Industry Ramon J Garcia Ph.D (NDRI, USA)	24
(6) シンポジウムⅢ:「ヒト肝細胞の利活用」	25
1): ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス感染モデル 茶山一彰 (広島大学)	
2): 前臨床薬物動態試験へのキメラマウスの利用について 十亀祥久 (大日本住友製薬株式会社)	
3): ヒト幹細胞から誘導した肝細胞 落谷孝広 (国立がんセンター研究所)	
4. 第8回市民公開パネルディスカッションの報告	28
5. <連載> 最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望 ヒト胚性幹細胞の肝細胞への分化誘導とバイオ人工肝臓への応用 小林直哉 (岡山大学)	30
6. HAB 研究機構 会員の頁 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室とHAB研究機構 中島 宏、吉岡範幸、佐野有理、大前和幸 (慶應義塾大学)	33
7. 会議議事録	
(1) HAB 研究機構 第10回理事・監事会議事録 (抜粋)	35
(2) HAB 研究機構 第11回理事・監事会、第4回評議員会議事録 (抜粋)	35
(3) HAB 研究機構 第4回総会議事録 (抜粋)	36
(4) HAB 研究機構 第13回倫理委員会議事録 (抜粋)	37
(5) HAB 研究機構 第14回倫理委員会議事録 (抜粋)	38
(6) HAB 研究機構 第15回倫理委員会議事録 (抜粋)	38
8. 学術年会・シンポジウムのお知らせ	39
9. つがる通信	40
10. お知らせ	42
編集後記	

1.<巻頭言>

マウスモデルと Human Animal Bridging (HAB)

理化学研究所 特任顧問

森脇 和郎



社会の持続的発展ということは 21 世紀の人類に課せられた大きな命題であるが、中でもヒトの健康・福祉を確保することは、社会の基盤をなす大切な課題である。高齢化が進むにつれて疾患から国民の健康を守ることが国の大きな経済的負担となってきたため、ヒトの疾患の治療と予防を目的とする医学は、いまや国家財政にも深く関わる学術分野となっている。実験医学の成果を臨床医学に結びつける意義は従来にも増して重要になってきたと言えよう。近年、DNA 塩基配列を解析する技術の進歩によって、ヒトおよび主要な実験生物の全ゲノムの分子構造が明らかにされ、このことは遺伝子から生命機能を解明しようというアプローチにとって極めて有効な知的基盤となった。しかし、生命機能を制御している遺伝子システムの複雑性の故に、特定の生命機能活動を一つの遺伝子で説明することは難しく、それを個体レベルの表現型として捉え、そこに関与する複数の遺伝子の作用を解析しなければならないことは今や広く認められている。ヒト生活習慣病も生命機能に関与する複数の遺伝子の異常によって引き起こされると考えられ、それらを複数の遺伝子それぞれにおける単一塩基の多型的変異 (SNPS) の形成するハプロタイプ¹⁾として捉える可能性も追求されている。しかし、特定の疾患に対する個々の遺伝子の関与を確実に証明するには、均一な遺伝的背景をもっている個体間での遺伝学的な交配実験や胚操作を伴う遺伝子導入実験等が不可欠であり、ヒトには求むべくもない。遺伝学的に高い品質を持つ実験動物をモデルとして用いな

□ワンポイント解説□

国家予算を投入してモデルマウス系統を網羅したとしても、マウスはヒトのモデルとして未完である。このギャップを埋めるために、HAB 研究機構が備えるべき付加価値とは何だろうか？

なければならないことは自明である。近年、モデル動物としてのマウスとヒトの間には、染色体上の遺伝子配列においても、遺伝子の機能と構造においてもかなり高い相同性があることが明らかにされ、この故にマウスのモデル動物としての位置は飛躍的に向上した。また、マウスにおいては、特定の変異遺伝子を初期胚に導入し、生育後の表現形としてその効果を調べることが可能になったことも実験医学におけるマウスの価値を高めた。その流れを反映して、近年欧米諸国では、大きな国の資金を投入してマウスの全遺伝子に変異を導入し莫大な数の変異系統を作り出そうという網羅的な開発研究が動き出している。我が国でも、理研筑波研究所バイオリソースセンターが、日本の研究者が開発した変異マウス系統の本格的な収集・保存・提供事業を 2001 年から始めている。また、2002 年からは文部科学省のナショナルバイオリソースプロジェクトが 24 種のバイオリソースを対象に中核拠点を定め、リソース基盤整備事業を始めている。

このような流れと共に、一方ではマウスがヒトのモデルとして完全ではないことも考えておかなければならない。ヒトとマウスは共に哺乳動物として

2 万個を越える殆ど同じ種類の遺伝子をもっているが、DNA 塩基配列においては明らかに差異があり、これが生き物としてのヒトとマウスの差異、即ち種差に反映されている。ヒトのモデルとして動物を使うことの根本問題である。進化的に保守的な、言い換えれば生物機能としてより基本的な遺伝子の機能については、マウスがヒトのモデルになる可能性が高いと云えるが、霊長類あるいはヒトに特有の遺伝子の働きをモデルをマウスに求めることには限界がある。

このギャップを埋めることは実験医学と臨床医学を結びつける上で重要な課題であり、進化的によりヒトに近い霊長類を実験動物として使うこともひとつの方策であるが、育成に要する期間と費用、あるいは動物愛護の問題等から実験医学の分野における大規模な利用は現実的でない。

近年、免疫機能を抑制したマウスにヒトの組織・細胞を移入して免疫系、代謝系、造血系等に関与する機能を発現させる実験系、ヒトのウイルスに対する受容体遺伝子をマウスに発現させる実験系、ヒトの正常機能および疾患に関する遺伝子を導入したトランスジェニックマウス実験系、あるいはヒトの正常および疾患遺伝子と相同な遺伝子に変異を導入したノックアウトマウス実験系等がヒト型モデル動物として開発され新しい手法として成果を上げている。しかし、これらの手法も個体レベ

ルで発現される複雑な生命機能の解析には及んでいない。

実験医学研究や医薬品開発研究において種差の問題を避ける方策のひとつに、本 HAB 研究機構が掲げておられる Human Animal Bridging というアプローチがある。個体から分離されているという制約はあるが、ヒトの組織・細胞そのものを使おうと云う手法であり、モデル動物を対象とするとき避けられない「種差」から逃れる意欲的な試みである。動物愛護に対する配慮も必要ない。

モデルマウス系統の開発や野生集団からの新しい系統の育成、それらのマウス系統の遺伝学的な品質管理等に長年関わってきたものからみると、HAB で取り扱われるヒトの組織・細胞等の収集・保存にあたって、それぞれの試料から遺伝的な標識としてDNAを調製し、ヒトの生命機能や疾患に関係する遺伝子についての SNPS データをなるべく多く付けておくことが、収集されたヒト試料の価値を高める要件であると考えられる。

HAB というアプローチにおいては「種差」は避けられるが、ヒト集団内の遺伝的個人差は避けて通れない。むしろ遺伝的多型性に関するなるべく多くのデータを備えることは、このバンク事業に大きな付加価値を与えることになろう。HAB 事業の今後の発展を期待する。

用語説明

- 1) ハプロタイプ: Haplotype 両親から受け継いだ遺伝子の発現する形質のことを言う。例えば、血液型の A 型の場合、両親が A、A もしくは A、O の組み合わせ(遺伝子型)の 2 つのパターンがあるが、子供は A 型の表現型を示す。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

このコーナーでは、各界の有識者の方々から、ヒト組織の利活用について日頃思われていることを自由に述べて頂いております。是非とも活発な意見交換の場となりますと幸いです。原稿は随時募集しておりますので、巻末事務局までお寄せください。

(1)動物実験代替法—最近の動向 ②

東京医科歯科大学・昭和大学歯学部

佐藤 温重

動物実験は、「動物の愛護及び管理に関する法律」(動物愛護管理法)の規制をうけるが、2006年6月1日から施行される改正動物愛護管理法では、Refinementのみが義務事項であった旧法を改正し、ReplacementとReductionを配慮すべき事項として追加し、3Rの原則が盛り込まれた。わが国も法規制の面では欧米の動向に沿ったものとなり、動物実験代替法の開発とその公的認知に向けた研究の発展が一層重要となっている。

置換代替法の開発が進められている試験には、急性全身毒性試験、反復投与/慢性全身毒性試験、局所毒性試験、皮膚感作性試験、光毒性試験、発生毒性/生殖毒性試験、発がん性/変異原性試験、トキシコカインेटィクス、環境毒性試験、生物検定法などがある。前報に続き試験法の開発の現況を紹介する。

反復投与/慢性全身毒性試験:反復投与後の毒性評価は、代替法での置換が困難と考えられており、現在のところ適当な置換のためのインビトロ法はない。インビトロ法には、トキシコカインेटィクス、薬物・毒物代謝、臓器の相互作用を模擬できる適切な試験系がない、また、リスク評価の基本となるNOAELを求めることができないなどの限界がある他、使用する培養細胞の有する生物学

□ワンポイント解説□

新法の施行によって動物実験の環境は益々厳しさを増している。代替法には色々あるが多くの需要に応えるにはまだまだ不足。技術は急速に進歩しているので、実験室の環境整備も欠かせない。

的特性として増殖能、継代の必要性などがあることが開発を困難なものにしている。それにも関わらず、MEGAT(Middle European Society for Alternative Methods to Animal Testing)、MEIC(Multicenter Evaluation of In Vitro Cytotoxicity)などの研究者は、慢性毒性試験に適した培養容器の開発を含むインビトロ法の開発を進めている。ヒト肝、心、腎、肺、神経など毒物の標的臓器の培養細胞や数世代成長する培養細胞を使用し、化学物質の反復投与を行ない、細胞の形態、増殖などの基本的反応指標のほか臓器細胞の特異的機能の反応指標をサイトメトリの技法で継続観察し、得られたIC₅₀¹⁾など複数のエンドポイントを統合することにより該当化学物質の安全域を算出し、慢性毒性を予測するものである。

局所毒性試験:皮膚、眼などに対する局所毒

性の評価は、非動物試験への置換が容易と考えられたため代替法の主要な研究対象となっている。インビトロ皮膚腐食試験としてヒト皮膚モデル試験などが OECD²⁾テストガイドラインに採用されている。皮膚刺激試験は、市販の複数のヒト皮膚三次元モデルを用いる試験が検討されている。動物愛護運動の標的となったウサギ眼を用いるドレイズ試験³⁾の置換法である眼刺激性試験は、細胞毒性試験、ヒト角膜細胞二次元モデル試験、タンパク変性試験などが開発されている。ヒト角膜細胞二次元モデル試験は、腐食性だけでなく組織障害性をも検出できる試験で、その後の皮膚、粘膜、肺、筋など他の臓器由来の細胞からの組織再構築研究の先駆けとなった。また、再構築は二次元から三次元のへと発展し、今後、置換代替法の重要な試験系となると予想されている。

皮膚感作性試験:タンパク結合試験、ランゲルハンス細胞試験、局所リンパ節増殖試験(LLNA)等が検討されている。抗原接触からアレルギー発現に至るシグナル伝達経路の主要段階を指標とする試験法が注目されている。わが国の研究者が開発したヒト単核球細胞 THP-1 細胞が、抗原に触れると CD86、および CD54 タンパク質が細胞膜に増加することに着目した方法は、既知抗原を用いた評価で動物試験の結果との一致率が高く、また、誤陽性率および誤陰性率が低いと報告

されている。LLNA は、動物を使用するが動物数を削減できる方法であり、OECD テストガイドライン 429 に採用されている。

発生毒性/生殖毒性試験:胚性幹細胞試験 (EST)、全胚試験、肢芽マイクロマス試験の3つの試験のバリデーションが行なわれた。EST は、幹細胞の心筋細胞への分化抑制効果を顕微鏡的に評価する方法で、ECVAM のバリデーションに合格している。この試験の発生毒性予測精度は78%である。最近、心筋特異的遺伝子の発現をフローサイトメトリー及び PCR を用いたタンパク質あるいは RNA レベルで調べる心筋特異的分子を指標とするエンドポイント求める改良 EST が開発されている。

置換代替法は、大別して培養した細胞・組織を用いるインビトロ試験とコンピューターモデルを用いる *in silico*⁴⁾試験とがある。特に前者が重視されており、国際的なガイドラインに多く採用されている。そのため、インビトロ試験を適正に実施する必要性が増大し、EU では GLP に関連する OECD ガイドライン No.7 および 14 の導入が検討されている。わが国においても、研究室内および研究室間のインビトロ試験結果のばらつきを最小限にするためにも GLP の導入を具体化する必要があると考える。

用語説明

- 1) IC50: 50%阻害濃度のことで、試験管内で培養細胞に薬物を投与して、50%の細胞が死ぬ薬物濃度を IC50 という。
- 2) OECD: Organization for Economic Cooperation and Development、経済協力機構のこと。
- 3) ドレイズ試験: ウサギを用いた眼刺激性試験のことで、ウサギの片方の眼に試験液を入れ、観察する実験のこと。
- 4) *in silico* 試験: 医薬品の開発試験の場で、コンピューターを用いて実験に関するシミュレーションなどの計算を行って実際の実験結果を予測する試験のこと。

(2) 臓器移植コーディネーターとして思うこと

東京医科大学八王子医療センター（東京都臓器移植コーディネーター）

櫻井 悦夫

東京都の臓器移植コーディネーターとして活動を開始したのが、1995年に(社)日本腎臓移植ネットワーク(現在の日本臓器移植ネットワーク)が誕生した、約半年後の10月から10年以上臓器提供の現場で本人意思の尊重および家族の希望を第一に考え対応をしてきた。その中で、一例一例の対応に考え思うところがあり、それらの中から印象的な症例について自分の考えを述べてみたい。

提供者と移植者の年齢:2002年から腎臓移植におけるレシピエントの選択基準が改定され、その内容は提供され移植手術までの時間を短くする目的で、同一地域内での移植を最優先したルールであり、また、小児への移植も優先的に行なえるようになったが、都内の移植症例では移植希望後の待機日数が優先された形で移植されているのが現状である。例えば、10歳代での提供者の二つの腎臓が50歳代や60歳代の患者に移植されたケースもある。移植医でも自分が摘出側に携わった場合「もう少し若い人に移植できたら・・・」、逆に自分が移植側の携わった場合「若い提供者の腎臓で・・・」となる。また、提供家族においても、両親と同年齢やあるいはそれ以上で、時として提供者の祖父母に近い年齢の場合がある。地域(都道府県)による違いがあるが、レシピエントの選択基準にドナー年齢の上限を設けることは可能か、例えばドナー年齢よりも10歳を限度としては、ドナーが19歳であれば29歳までの移植希望登録者の中から選定するように、また下限においては設定しないと変更はできないものか。

心停止後の提供:脳死下提供と心停止後提供

□ワンポイント解説□

臓器移植医療が低迷するなか、更なる質の向上に向けて地道な努力が続いている。提供者の本人意思の尊重はもとよりであるが、願いを成就できるのはレシピエントだけである。

の一番の違いは、摘出手術開始時間がいつになるか判らないことにある。

脳死下提供の場合は法的脳死判定が施行され脳死確定後においては、提供者の病態を最優先に考え、提供家族の都合、提供施設での手術室等の都合、移植施設の都合により臓器摘出時間は決定され、摘出チームの医師は指定された摘出開始前に集合し、その後はほとんど待機時間もなく手術が開始されるが、こと心停止後の腎臓提供においては、心停止時間が不確定なために長い間の待機が必要となり、多々問題が生じているのが現状である。

<家族>提供者の急変により家族全員が、最期の場面に立ち会えないなかで手術が開始となることがあったり。病院としても本当に急変で、家族がお一人も院内に待機されて居られなくて、臓器提供の承諾をいただいていたが、死亡確認宣告が家族にできずに、コーディネーターとしても家族への最終確認が得られないと、提供にいたらない場合も過去にはあった。この様にコーディネーターは確認が多くて、承諾をいただいているから良いかと言うと、そうでもなくその時々に応じた対応が前もって必要である場合がおこる。

<検視・検案>外因死の場合は警察による検

視が必要であり、最近では警察の検視対応は提供施設内での待機をしていただけるなど、万全な対応を執っていただけるが、時として同時刻に事件・事故が発生した場合には対応に時間を要する場合が生じることも事実である。

＜摘出チーム医師＞ 献腎移植においても、原則的には二腎の移植施設のいずれかの摘出チームの医師が派遣され摘出手術が行なわれるが、摘出チームの医師も通常の外来診察日があり、検査・手術などと数週間から一月前から予定されていることもあり、摘出チームの待機に支障をきたすこともある。

心停止後の提供の場合は「心拍の停止」を確認しなくてはならず、何れにしても、「低血圧」「無尿または乏尿」を経る可能性が高く、腎臓の機能も脳死下提供に比べ、一時的にでも機能が悪化することは周知の事実である。

この様に心停止後の腎臓提供は、「臓器の機能」提供施設スタッフ、摘出チームスタッフなどの「拘束時間」などとマイナス面多い、また、提供される家族においても、長い間の待機期間や提供

後の腎機能の発現を必ず祈られていることは事実である。

心停止後提供も竹内基準により脳死と確定した後で、「家族の希望があった場合には」呼吸器の調整等による、死亡確認後に摘出手術ができる体制も一つの方法と考えられるのではないかと。

最後にコーディネーターとしての自分の考えは：現状での臓器提供は、第一に本人意思が最大限に尊重されたなかで、家族の希望があって行なわれるものである。

・その人が最期に臓器提供を希望するのであれば、救命医・移植医・その他関係者の専門的技量が発揮されるように、またドナーの願いが成就出来るように調整する。

・家族に対して決して臓器提供を勧めることはなく、提供に関わる事実を具体的に伝え判断を得る。

・また、レシピエントにおいては「命の贈り物」を受取る受動的で、ただ感謝するだけの立場ではなく、ドナーの願いを成就出来る唯一の人であると思っ

(3) 実践倫理 Implementation Ethics の視点からみた 倫理委員会の機能強化

早稲田大学大学院法務研究科 兼任講師

白井 泰子

今年度予算にみる科学技術振興政策の重み

この4月に実施された平成18年度診療報酬改定で、一部の疾患を除いて、医療保険の対象となる医療リハビリの算定日数の上限が180日に制限されたことは皆さんもご承知のことと思う。ご自身も脳梗塞の後遺症を抱えてリハビリを受けながら文筆活動を続けられている東京大学名誉教授多田富雄氏は、4月8日付けの朝日新聞「私の視点」欄に『診療報酬改定—リハビリ中止は死の宣告—』という一文を寄せられている。また、4月から段階的に施行され、10月からは本格的スタートをきる障害者自立支援法も障害者社会復帰施設などへの国庫補助金の大幅な削減をうたっているため、全国の社会福祉関係者に大きな衝撃を与えた。国民生活や社会的弱者を直撃する予算削減の一方で、やはりこの4月にスタートした第3期科学技術基本計画(平成18年度～22年度)の政府研究開発投資総額の規模は約25兆円であるという。政府による科学技術基本計画への投資総額は第1期が約17兆円、第2期では約24兆円、そして第3期は約25兆円と着実にその規模を拡大しているのである。この第3期科学技術基本計画に対して、内閣府経済社会総合研究所総括政策研究官の有本建男氏は『研究者の不正—学会自ら「内からの改革」を—』と題する一文を9月2日付の朝日新聞「私の視点」欄に寄せておられる。その中で有本氏は、次々に報道される研究データの捏造や研究費の不正使用などの不正行為によって損なわれた科学技術や研究者に対する国民の信頼と支持を回復するためには、“研究費配分に関する審査のあり方”や“研究の管理・運営、知的財産権の扱いなどに関する教育”、

□ワンポイント解説□

バイオエシックスの規範作りはほぼ終わった。今求められるのは、リスク管理の行動マニュアルとチェックリストの作成、及び事前審査にパスした研究のフォローアップだ。

“研究資金の管理システムの構築”といった問題に対して、外部からの規制に任せるのではなく、研究者集団自らが強い意志をもって内からの改革を進めなければならないと提言されている。第3期基本計画ではその理念として「人類の英知を生む」、「国力の源泉を創る」とともに「健康と安全を守る」ことが掲げられているが、上記のような厳しい財政状況の下でのスタートということを考えれば、研究費の公正な配分と適正な運用を確実にするための配慮と努力がされて然るべきである。こうした観点から、有本氏の提言に加えて、現在、種々の指針やガイドラインの下で運営されている倫理(審査)委員会の機能強化について実践倫理の視点から考えてみたい。

実践倫理 Implementation Ethics という視点の導入

近年アメリカでは、“従来のバイオエシックスは理念や規範の提示に重きを置きすぎたきらいがある。現実を変革するためには implementation ethics という側面に留意する必要がある”という主張を耳にするようになった。この主張の是非については別の機会に論じることにして、実践倫理という視点から倫理(審査)委員会の機能強化について考えてみたい。7月31日に埼玉県ふじみ野市の市営プールでおきた小学2年生の女兒死亡事故を例としてこの問題について考えてみよう。

埼玉県ふじみ野市の市営プールでは、7月31日に、小学2年生の女儿が流水プールの側面にある吸水口に吸い込まれ、吸水管で後頭部を強打して死亡するという痛ましい事故がおきた(2006/8/1;8/2 朝日新聞)。その後の警察の捜査などから、事故原因は、3カ所あるプールの吸水口をふさぐ6枚の柵のうちの1枚がはずれていたためであること、吸水口をふさぐ柵はすべてボルトではなく針金で固定されていたこと、事故直前にははずれた1枚を除く5枚の柵のうち、ボルトでも針金でも留められていない部分が3カ所見つかったこと、女儿が吸い込まれた吸水口の柵は針金ですら止められていなかった可能性があること等が明らかとなった(2006/8/5 朝日新聞)。学校プールや市営あるいは民間のプールの安全管理についてはすでに文部科学省や厚生労働省、日本公園緑地協会などから管理指針や見解、衛生基準等が出されており、各自治体や学校ではこれに準じた指針を作って遊泳プールの安全管理を行っていたという。しかし今回の事故では、プールの管理業務を請け負った会社が実際の業務を下請け会社に丸投げしていたこと、管理業務の遂行に際してはプールの吸水口の格子ぶたを二重に設置することや、ネジやボルトでぶたを固定するといった安全面での配慮がなござりにされていたこと、日本赤十字社等による救命講習の終了証をもつ現場責任者が配置されていなかった等の請負業者側のずさんな管理体制が看過されていたという。これに加えて、県の要綱に基づく保健所の立ち入り検査が2003年以降実施されていなかったことや、保健所に提出する書類に吸排水口についてのチェック項目がなかったこと、学校プールでも職員によるプール点検では作業用チェックリストが作成されておらず、安全確認の方法は現場の職員任せにするといった行政側の安全管理に対する意識の低さも死亡事故発生の一因となったように思われる。夏休みが始まってすぐにお

きたこの痛ましい事故は、安全管理に対するコンプライアンスを高めることの重要性を示したと同時に、たとえ指針や基準が如何に綿密に作られていたとしても、安全管理の現場にいる関係者達が各人の役割を十分に理解した上で行動マニュアルやチェックリストで指示されている個々の行為を実行に移すのでなければ、安全管理フローチャートが有効に機能することはないということを私たちに改めて教えてくれたのである。

このことは、現行の倫理(審査)委員会の研究審査業務の遂行についても当てはまるのではないだろうか。大学等の研究機関や病院、製薬会社やバイオベンチャー企業等に設置されている倫理(審査)委員会の研究審査では、研究計画の事前審査にかかる物理的・財政的努力に比べると審査をパスした研究の実施過程や成果報告のチェック、研究/実験現場への立ち入り検査、経年研究に対するフォローアップ調査などは殆ど手つかずのままの状態におかれているように思われる。私たちは、実施段階における研究経過やその成果、研究計画にもられた研究対象者や資料提供者の人権尊重とプライバシーの保護等に対する確認作業の進め方、その他の事柄のチェック方法等についての具体案を提示しなければならぬ時期に至っているのである。大学等の研究現場や企業の研究開発現場においては、これを“倫理の問題”として神棚に祭り上げるのではなく、むしろ倫理原則を行動準則に読み替えた“リスク管理の問題”として対処すべきである。そのためには、リスク管理業務のための人的資源と予算を確保し、具体的な行動マニュアルとチェックリストを備えたフローチャートを作成して、それを実行に移す必要がある。すでに私たちはこうした転換期に至って久しいことを肝に銘じて、この作業を誠実に遂行すべきではないだろうか。

(4) 福祉従事者の立場から

④ 超高齢社会を乗り切るための生活習慣病の予防

東京福祉大学 社会福祉学部 助教授

形態機能研究所 所長

成田 成

1. はじめに

わが国では、世界に類のないスピードで少子・高齢化が進んでいるため、今後の超高齢社会をどうやって乗り切るかが大きな課題となっている。とりわけ、多数の要介護高齢者を少数の若者でどのように援助していくのが問題視されている。また、国民皆保険を世界で唯一実践している日本としては、増加する高齢者の医療にかかる保険料をどのように賄うかといった医療費の問題も、重要な課題の1つである。

これらの問題には、市町村を合併させて公費の有効利用を図ったり、現役並みの所得がある高齢者の医療費負担額を増やしたりして対処しているようである。しかしながら、全国民が健康に気を配って病気に罹らないようにすることが何よりも大切である。その意味では、死因の上位を独占している生活習慣病の予防が効果的であろう。

2. 生活習慣病とは

生活習慣病の多くは成人病と呼ばれていたものである。成人病とは、昭和30年代初頭に初めて行政用語として用いられた言葉で、40歳以降の働き盛りや高齢者に多く、しかも全死因の中でも上位を占めている疾患とされていた。しかし、糖尿病や肥満症のような成人病は、子供にも発症し、日常の生活習慣との間に高い相関性のあることが次第に明らかとなってきた。そのため、国民に正しい生活習慣の重要性を理解させ、自主的に健康管理をさせる動きが強まった。こうして、生活習慣の改善を強化する体制を整備するため、平成8年に生活習慣病という概念が導入されたのである。

□ワンポイント解説□

今や生活習慣病は社会全体の敵となりました。心臓病、脳卒中、糖尿病…三方を敵にふさがれています。四面楚歌になる前にやるべきことは、子供の頃からの教育です。

3. 主な疾患例

生活習慣病の具体例としては、①がん(主に皮膚、粘膜、腺などの上皮組織にできる悪性腫瘍のことで、血液やリンパ液の流れを介して身体の各所に転移し、周辺組織に浸潤しつつ病状を悪化させ、個体に死をもたらす病気)、②心臓病(主に虚血性心疾患で、心臓に栄養を送る冠状動脈の内腔が狭くなる狭心症、またはその動脈が詰まって塞がる心筋梗塞)、③脳卒中(急性の脳血管障害の総称で、脳出血、クモ膜下出血または脳梗塞)、④糖尿病(全糖尿病患者の大部分を占めるインスリン非依存型のⅡ型糖尿病)、⑤高脂血症(血液中のコレステロールや中性脂肪が多過ぎる状態のことで、脳梗塞や心筋梗塞の原因となる病気)などが挙げられる。このうち、がん、心臓病および脳卒中は、日本人の中高年齢層では死因の上位を占めており、「三大生活習慣病」と呼ばれている。また、糖尿病や高脂血症は、自覚症状がほとんどなく、肥満症、脳血管障害、虚血性心疾患、痛風などの原因ともいわれているため、注意が必要である。

4. 予防と対策

生活習慣病の予防法としては、国立がんセンタ

一が提唱した「がん予防のための 12 カ条」が有名で、①バランスの取れた栄養をとり、②毎日変化のある食事をし、③食べ過ぎず、脂肪は控えめにし、④深酒をせず、⑤タバコをやめ、⑥適量のビタミンと食物繊維をとって、⑦塩辛いものを少なめにして熱いものに注意し、⑧焦げた部分は避け、⑨カビの生えたものに注意し、⑩日光に当たり過ぎず、⑪過労を避けて適度にスポーツをし、⑫体を清潔に保ち衛生的な生活をするこの 12 項目がある。これらは、規則正しい生活習慣の例であることから、がん以外の生活習慣病の予防にもつながる重要項目といえよう。

最近の生活習慣病対策としては、「メディカル・フロンティア戦略」が挙げられ、①ゲノム科学やタンパク科学を用いた治療技術・新薬などの研究の推進、②疾病予防・健康づくり対策の推進、③質の高いがん医療の全国的な普及、④心筋梗塞・脳卒中の後期治療体制の推進などが施策として取り上げられている。

5.まとめ

生活習慣病の特徴は、不健康な生活習慣を原因とするだけでなく、健康的な生活習慣によって発病を予防できるところにある。したがって、国民が、食生活、運動、睡眠時間などに気を配り、健康の維持・増進に向けて努力することが何よりも

大切である。しかしながら、自己管理ができない人々が多いのも事実である。したがって、われわれ福祉従事者は、教育関係者や医療従事者との連携を図りながら、小・中学生の頃から生活習慣病に関する教育を行ったり、地域住民を対象とした専門家による講演会を開催したり、健康増進を目的としたスポーツのイベントを行ったりして、国民への呼びかけをすべきであろう。そうした努力の積み重ねによって、多くの高齢者が働けるようになり、健康的に長寿を全うできるようになれば、超高齢社会を乗り切ることも難しいことではなくなるはずである。

参考文献

- 1) 中島恒雄:「保育児童福祉要説」中央法規出版 2004 年
- 2) 中島恒雄:「21 世紀の高齢者福祉と医療」ミネルヴァ書房 2005 年
- 3) 財団法人厚生統計協会:「国民衛生の動向」廣濟堂 2005 年
- 4) 生活習慣病予防研究会:「生活習慣病のしおり」社会保険出版社 2005 年
- 5) 大武智子・成田成:「活性酸素から身を守るための食事ー健康的に長生きするためにー」生体研ニュース 第 45 号 2005 年

(5) 医薬品開発における薬化学者の夢

情報科学研究所 所長

南保 俊雄

薬化学者の目

薬化学者は有機化学を基本にして薬の開発にたずさわりますが、薬物動態に関わるにしても有機化学の目で薬の動態を見る。その目には薬物という化学物質が患者の体の巨大な化学物質に化学的な作用をもち、その作用の様相により薬理効果になり副作用になり代謝反応になって写る。その作用もつまるところ、二つの化学物質が引き合い離れて薬理効果や副作用を示し、切断したり別の化学物質が結合すれば代謝になる。

ところで、薬物が結合する相手の多くは一般の薬物の千倍以上の巨大物質のたんぱくである。そのたんぱくの特別の場所に薬物が結合してはじめて作用がおこる。化学物質は一般に書かれているように元素記号が平面に並んでいるのではなく、いろいろの形をした雲のような立体的構造をもっている。雲はいくつかの原子の集団からできているが、それらは静電気的な性格や油に解けやすいとか水に解けやすいとかの性質があり、その性質の固まりが折り重なって入道雲になる。結合するということはふたつの雲のある部分の性質が互いに引き合って立体的にしっかりとまり込むことになる。では、この目が薬物動態を通して創薬の新しい方法論を生み出す可能性を見たい。

薬化学者の目が薬物代謝を見る

近年の薬物代謝の研究の進歩は著しく、代謝酵素と代謝反応の臨床的意味の解明に及んだ。では薬化学者の目で薬物代謝酵素のひとつであるCypの代謝反応を見てみよう。小さい雲の薬物が細胞の中の水の中で巨大な雲にぶつかったり離れたりする。互いに引き合う条件を整えば小さい

□ワンポイント解説□

薬化学とは広大な化学全体を薬に特化した独特の研究分野です。薬物の多様な分子構造を自由自在に操作する薬化学の理論と技術は創薬にどのように関わのでしょうか。

雲が大きい雲のくぼみに入って結合する。薬物が結合する場所の一角にCypの原子が酸素をつけてぶら下がっている。その酸素に薬物の原子が適切な距離で触れ、その原子が酸素を受け取る化学的な性質をもっていると酸素を結合してCypから離れる。これがCypの酸化的代謝反応である。したがって、Cypの構造がわかれば、薬物の結合する部分の構造が分かり、酸素に接触する薬物の原子も分かり、その化学的性質も解析されているので酸素を受け取るのかも分かる。こうしてCypの代謝を制御できる薬物の構造をデザインできるのである。これが薬化学者の夢になり将来の仕事になる。

例えば、試験管では有効性があるが代謝が早すぎるため、投与してもすぐ効果がなくなる薬物がある。このような薬物は薬物の代謝される原子部分を代謝されない構造に変えることにより改良される。別の方法として、薬物の結合部分を変えて酵素に結合しにくい薬物にしてその欠点を除去できる。

血液中薬物濃度の推移は投与量設定から臨床重要である。したがって代謝速度を調節できるデザインは将来の開発に意味を持つであろう。同じ薬物でも病状年齢により血液中薬物濃度が変わり、濃度推移が速くなったり遅かったりするの

もある。そこで、代謝速度を制御するデザインについて見てみよう。代謝の速度は酵素速度反応論者には代謝にあずかる酵素の量と結合の強さになるが、薬化学者の目には互いの原子の集団の化学的性質の作用の度合と酸素の受け取る原子の化学的性質の反応論になる。この理論を駆使して結合と代謝される部位だけの構造が変えられた薬物を揃えることが出来る。将来薬理作用が同じだがその強度と持続時間が異なる薬がいくつかリストされ、病状によって使い分けられる時代が来るだろう。

Cyp でよく知られている相互作用は併用薬物が同じ Cyp に結合するからである。この薬物には酵素に結合する部位を変えることで相互作用を防げる。

述べて来たこれらの設計が困難なのは薬理作用を保持することである。したがって、その薬物と類似薬物の薬理効果と構造の関係の全てが調べられ、部分構造の変化と薬理作用の関係が予測される解析能力が必要になる。また部分構造を変えたために別の代謝酵素で代謝される可能性もある。したがって、全ての代謝酵素についての構造と代謝活性の関係のデータが解析されていて、予測されることも必要になる。この解析のための理論とデータの蓄積が薬化学者の将来の仕事になる。

薬化学者の目が薬物分布の制御に向ける

薬物は血液から疾患のある臓器の細胞内に入り薬理作用を発揮する。細胞内に移行するには細胞膜を通るが、最近の研究は細胞膜の通過にはたんぱくやたんぱくといくつかの糖類が結合した物質が働いていることを明らかにしている。この物質はトランスポーターと呼ばれ、トランスポーターへの結合が運搬の基本になる。トランスポーターは臓器により化学構造が異なり、それぞれの臓器により数種類のトランスポーターがあって、それぞれ運搬する薬物の種類も異なることが明らかにされつつある。したがって薬物の細胞内への移行を

コントロールできるという点で薬化学者の興味を引く。疾患のある臓器のトランスポーターに高く作用して目的の臓器の分布を高くすると、効力のある薬物になる。一方疾患のある臓器には有効であるが、別の臓器に副作用があり開発候補から脱落する薬物も多い。この薬物を救うために副作用をもつ臓器のトランスポーターに働かないデザインをすると、この薬物を救えることになる。

排泄臓器としての腎臓や肝臓のトランスポーターの制御も大きい意味がある。例えば、低い腎機能でも排泄にかかわるトランスポーターに高く作用する構造をもつ薬物のデザインに成功すれば、腎患者への使用が容易になる。肝臓から胆汁に運搬するトランスポーターに作用するデザインをして、肝臓からの排泄を高め、肝臓疾患への負担を下げたり、腎患者の腎排泄の負担も軽減できる。当然であるが、これらのデザインには薬物代謝酵素へのデザインと同様に薬理効果を保持することが必要である。しかしトランスポーターの応用デザインは薬物代謝酵素のそれに比べて容易である。なぜなら、細胞内に入る前の段階であるので、例えば特定のトランスポーターに強く結合して細胞内に入ると外れる化学構造を薬物につけることが出来る。こうすれば、細胞内では元の薬物になるので薬理効果が発揮できる。トランスポーターは今後の薬化学者の課題になる。

薬化学者の目の未来

こうした研究は開発効率が低いという意見が出るだろう。しかし、薬理活性をもつ化合物を見つけるためにどれだけのエネルギーと莫大な費用がかけているかを考えるとよい。代謝に問題があるためにドロップアウトする薬物を救う費用ははるかに低リスクも低いことが分かる。なぜなら、構造の主要な部分の薬理効果は保証されているからである。薬化学者のデザインの力が備われれば創薬の初期の段階に組み入れて、その後の動態試験の段階での開発品の脱落を防げる。さらにこのデザインが学問として体系づけられ、新しい合成方

法、例えばビタミン B12 やプロステグランデン¹⁾などの天然物合成を通じて新しい合成方法を生み出す可能性を秘めている。

デザインの実用化には薬物代謝酵素やトランスポーターが薬物と結合反応する部分の立体構造が必要になる。この解明ができないことがこの研究方法の理解を阻む原因になっている。しかしこの解明は極めて困難ではあるが不可能ではない。薬化学者は分析化学にも通じている。高分子の必要な部分のみの立体構造を探る新しい方法を見つける能力はある。この点については次の機会に述べたい。

文化は国なり地域の人々のレベルを反映して

いる。科学は文化のひとつの分野である。であれば、科学の発展はその国なり地域の人々の関心と理解がなくては発展しない。日本では病気と健康にかんするメディアの活躍は目覚ましい。しかし、地味であるために薬の開発にかんするメディアの取り上げは少ない。創薬は病気と健康の根本にあり、高度な総合性のある学問であり、日本の産業には重要な位置を占める科学分野である。昨今日本文化が問われている。この文化を高める意味でも将来薬の開発にかかわる薬化学者の育成と役割を知ってもらいたい。HAB 研究機構の役割のひとつはここにあると考えている。

用語説明

- 1) プロステグランデン：1971年に発見された、内因性生理活性物質(生体調整ホルモン)で、痛みや炎症に関係する物質。多くの鎮痛消炎剤はこのプロスタグランدينを作る酵素を阻害して痛みを抑える。

3. 第13回 HAB 研究機構学術年会の報告

2006年5月18・19日、昭和大学上條講堂において、第13回HAB研究機構学術年会が開催されました。このたびの学術年会では「変化する時代の創薬：開拓すべきヒト組織活用への道」という主題のもと、様々な論議がなされました。ここに、年会長をお願いいたしました岡 希太郎先生からのご報告および講演の一部をご紹介します。

(1) 第13回 HAB 研究機構学術年会を振り返って

学術年会長 岡 希太郎 (東京薬科大学)

1994年(平成7年)はHAB協議会が主催した第1回学術年会の年であった。一方で臓器移植法の成立(平成9年)に向けてメディアにおける大激論が展開されていたときでもあった。医薬開発におけるヒト組織の実用性を追求する協議会の意志は綿々と引き継がれて今日に至っているが、残念なことに参加者の数は漸減し、今回どうか100名を確保するに留まった。しばらくはこの傾向が続くと思われるが、何とか状況を打開するようなブレークスルーを期待したいと念じつつ、例年とは少し違う趣向を試みてはみた。が、残念ながら効果が挙げたとは言いがたいものがある。ここに年会長として感想をまとめ、関係各位への謝意に代えさせていただきます。

今回のキャッチフレーズを「変化する時代の創薬」とした。新世紀になって間もない今日ではあるが、日本に限らず先進諸国の人々の意識が大きく変わりつつある時代である。その背景に少子高齢化という社会現象が大きく影を落とし、日本において特に顕著であるといえる。当然創薬の立場でもかつての急性疾患治療薬に換わっていわゆる慢性の生活習慣病を標的とする治療薬や予防薬の開発が脚光を浴びている。その行き着く先には「健康な寿命」という人々の願いがある。そこで、シンポジウムIで、「長寿科学のうねり

と創薬への夢」を語っていただいた。講師は基礎科学と社会科学、あるいは研究者と一般人というような組合せを意識して指名させていただいたが、果たして効果があったかどうか……。まずはこういうテーマを選んだことの意味はあったと思っている。寿命と創薬というやや不慣れなテーマに戸惑った気配もなくはなかった。再度このようなテーマが選ばれることがあれば、今回の経験が大いに参考になるのではないだろうか。

シンポジウムIIは、「ヒト組織の研究利用のためのavailabilityとその展望」だった。このシンポジウムを開催した理由は、ドナーカードを持っている人達に、「医学的理由で移植されなかった臓器を医薬研究用に利用すること」の是非を問うた一部都県のアンケート調査結果で、大多数の賛成意見があったことに基づいている。思い出せば先年の年会でアジア諸国のヒト組織利用状況を廻るシンポジウムがあった。今回の目的は、国内の複数の組織・機関が独自に行っているヒト組織利活用を廻る活動状況を一堂で語り合い、相互に協力し合える方策について意見交換することであった。お互いの問題点と可能性について知り合う場になればと願っていた。これもまた今後引き継がれる大きな課題であろう。

シンポジウムの他に、米国NDRIからの招待

講演と HAB 薬物相互作用データベースプロジェクト報告を行った。特に招待講演は本機構が頼りにしている NDRI からの招聘であり、新たな人脈作りにも貢献したのではないかと思う。一方、データベースプロジェクトの方は成功裏に完成の域に達してきたようである。本機構が取り組んだプロジェクト研究として大いに自賛してよい成果であろう。関係各位にこの場を借りて御礼申し上げます。この成果がまた新たな研究プロジェクトの立ち上げに繋がってゆくのではないだろうか。最後に一般講演は7題であった。いずれも素晴らしい研究内容であり、このような研究のよりよい推進のためにも本機構が寄与し続けることを期待したい。

市民公開パネルディスカッションは「ぜんそく治

療の最前線」であった。雲行きが怪しいなか多くの市民が参加してくれたが、さらに驚いたのは高度な内容の講演に対して熱心に聞き入り、メモし、かつ質問する受講態度であった。一般社会人を対象とする医学・薬学関連の講演会が行われるようになって一昔以上になるが、その中身の進歩には実に驚くべきものがある。人々の病気や健康に対する前向きな取り組みに対して、学会の果たすべき役割は益々大きくなっていると実感した。

末筆ながら学術年会の開催にあたって組織委員会と事務局の方々のご協力に謝意を表します。また次回が盛会になりますことを祈念しています。

プログラム

2006年5月18日(木)

シンポジウム I

「長寿科学のうねりと創薬への夢」

「個体の寿命と老化の科学 - 不死化ヒト血管内皮細胞の移植と創薬に向けて -」

三井洋司(徳島文理大学・香川薬学部)

「長寿科学への期待と不安」

中村雅美(日本経済新聞社)

「遺伝子はどこまで寿命を延ばせるか」

田辺 功(朝日新聞社)

HAB 薬物相互作用データベースプロジェクトの報告

「薬物相互作用の予測を目的にしたシュミレーター機能を備えたデータベースの開発」

杉山雄一(東京大学大学院・薬学系研究科)

シンポジウム II

「ヒト組織の研究利用のための availability とその展望」

「生命科学研究新時代における細胞バンクの構築」

水澤 博(独立行政法人医薬基盤研究所)

「ヒト由来試料の研究利用の現状に関して - 理化学研究所バイオリソースセンターの取組み -」

中村幸夫・小幡裕一

(独立行政法人理化学研究所)

「移植不適合臓器の研究利用について - 皮膚バンクの立場から -」

田中秀治

(杏林大学医学部臓器組織移植センター)

「移植不適合臓器の研究使用について」

雨宮 浩(HAB 研究機構)

招待講演

「米国における移植不適合臓器の研究利用について - 社会と科学」

「Perspectives on the Use of Human Cells, Tissues and Organs in the Biotechnology Industry」

Ramon J Garcia Ph. D. (NDRI, USA)

5月19日(金)

一般講演

「病理組織学用の凍結切片を利用した新しい培養技術とその医薬学研究への応用構想」

竹澤俊明(農業生物資源研究所)

「安定した細胞供給システム構築を目指した長期凍結保存マイクロカプセル化肝細胞の高次機能評価」

古泉友丈(昭和大学・医学部)

「ヒト初代肝細胞における CYP3A4 および P 糖蛋白の発現を維持する培養法について」

武半優子(聖マリアンナ医科大学)

「新規アンジオテンシン II 拮抗薬オルメサルタンの肝胆系輸送: OATP1B1, OATP1B3 および MRP2 の関与」

中込里絵(三共株式会社)

「ヒト腎切片における有機アニオントランスポーターの機能評価」

楠原洋之(東京大学大学院・薬学系研究科)

「ヒト末梢血単核細胞を用いた免疫抑制薬感受性の評価と腎移植におけるその臨床的意義」

平野俊彦(東京薬科大学・薬学部)

「ヒト卵膜平滑絨毛膜組織細胞におけるアポトーシス誘導への iNOS および Cox-2 の関与」

袁 博(東京薬科大学・薬学部)

シンポジウムⅢ

「ヒト肝細胞の利活用」

「ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルスの感染モデル」

茶山一彰

(広島大学大学院・医歯薬学総合研究科)

「前臨床薬物動態試験へのキメラマウスの利用について」

十亀祥久(大日本住友製薬株式会社)

「ヒト幹細胞から誘導した肝細胞」

落谷孝広(国立がんセンター研究所)

市民公開パネルディスカッション

「ぜんそく治療の最前線」

「喘息の病態と疫学」

秋山一男

(独立行政法人国立病院機構 相模原病院)

「気管支喘息治療 最近の話題」

足立 満(昭和大学・医学部)

「吸入ステロイド薬の開発」

安達弘子(グラクソ・スミスクライン株式会社)

(敬称略)

(2) シンポジウム I: 「長寿科学のうねりと創薬への夢」

1): 個体の寿命と老化の科学—不死化ヒト血管内皮細胞の移植と創薬に向けて—

徳島文理大学 三井 洋司

2): 長寿科学への期待と不安

日本経済新聞社 中村 雅美

3): 遺伝子はどこまで寿命を延ばせるか

朝日新聞社 田辺 功

はじめに

本シンポジウムは三部構成になっていた。第一部は「長寿科学のうねり」であり、生命科学としての長寿について三井洋司教授に講演していただいた(司会 岡)。第二部は日経新聞の中村雅美氏と朝日新聞の田辺功氏であった(司会 松村)。記者のお二人は本機構の倫理委員でもある。オーガナイザーの狙いは、健康食品ブームの背景にどうやら人気先行型の老化防止メカニズム信奉がありそうだということから、老化防止あるいは長寿の科学を正しく理解した上で、その創薬への応用について科学的にも倫理的にも、あるいはまた社会的にも、どうあるべきかについて今のうちから考えておこうというものである。第三部の総合討論で何が何処まで明らかにされるのか、以下にシンポジウムの全体をまとめることにする。

第一部

三井先生のお話も三部構成であった。

- 1) 寿命の現状を資料に基づいて解説
- 2) 寿命の延長を試みるさまざまな研究と最新技術
- 3) 寿命選択の時代

まず第1の寿命の現状では、日常自分では知っていると思っていたことが見事に覆され

た。1950年に百寿者は97人だったのに、2005年には何と25554人になったという。増えたとは知っていたが数字を聞いて改めて驚いた。健康余命はどうやって計算しているのかと思ったら、介護保険のデータを使っているとのことだった。健康余命は延びても障害余命は延びない・・・病気になるから随分長生きするようになったと思っていたのに・・・。死因という点で見ると、ヒト寿命の決定因子は癌ではなく心臓なのである。なるほど・・・よく分かりました。

次のお話はこうである。寿命は何処まで延ばせるのかという古来からの謎があったが、科学は確かにその一面を解き明かしつつあるようだ。長寿マウスコンテストという催しもあるらしく、結構大勢の実験生物学者が優勝を狙っているらしい。以前からよく耳にした長寿因子はテロメアである。TTAGGG¹⁾繰り返しを延長するテロメラーゼを使ってヒト細胞を不死化すると、若いときと同じ細胞になるのだろうか。そうであるとも言えるらしい。ヒト不死化細胞をヌードラットの動脈内面に移植して調べてみると、普通なら2週間ぐらいで剥離してしまうのに、不死化細胞は不死化内皮細胞になって機能するらしい。専門家でない筆者には結構面白いお話しが相次いだ。

最後にテロメア以外の多くの寿命関連遺伝子が紹介され、創薬の対象について若干のお話し

があった。だが果たして健康な長寿を満足できる未来があるのかどうか依然として不透明だという気がした。確かなことは、生命科学は確実に生命の基本を修飾するような技術を手に入れていることである。それが人類の未来に何をもたらすのか、夢と共に不安を感じることも事実であった。臓器提供や尊厳死など人間としての厳粛な課題が現実化している。この分野の科学に今後とも注意を払ってほしい。

(文責:東京薬科大学・岡 希太郎)

第二部

中村氏は、薬学の教育を受けた上で、日本経済新聞において長年科学技術分野を担当し、日経サイエンスの編集長も勤めるなど我国を代表する科学技術レポーターである。老化とはなにかを学術的に紹介された三井教授の講演に続いて、老化研究を市民の側から見る視点で、「長寿科学への期待と不安」というタイトルでコメントをされた。

たしかに我国民は男女ともに世界1長命であるばかりでなく、老化研究についても、決して諸外国に劣るものでない。しかし、多くの国民が求めているのは、かならずしも長命ということではなく、長生きを喜べる社会である。アンケート調査等によれば、高齢者の80%以上が自分の将来に不安を抱いており、その不安は、介護に対する不安、病気に対する不安、また経済的な不安などの渡っていることが分かっている。一方で、どのような科学的な裏付けがあるのかもあきらかでない状況にあって、「アンチエイジング」というような言葉が、コモディズムに乗って踊っている現実がある。医学は疾病の治療を通じて長命を目指しているようだが、社会はリハビリの拡充や社会的な活動への復帰など、高齢者の生活の質の向上に裏付けられた喜ばしい長寿を願っているのであり、そのためには基礎医科学と人文科学との連携が必須である。社会に対して積極的に連携を求めて、国民の期待に応えてほ

しい。以上、中村氏のコメントを要約してみた。

現在、介護やリハビリに対する行政上の厳しい対応を見るにつけても、現実に突きつけられた課題に対して長寿科学が如何に真剣に捉えようとしているか、やわらかなコメントの中に厳しい内容が含まれていると感じさせるコメントであった。

田辺氏は、臨床医学を視野においた朝日新聞を代表する記者で、現在は編集委員を勤めておられるばかりでなく、長年に渡ってHAB研究機構倫理委員会の委員として、この分野に深い理解をもっておられる方である。マスコミもまた科学も、オーバーなキャッチフレーズで、人目を引ききたがる性質を内在していることをよく理解しておられ、その視点を持って本日のシンポジウムに望まれたということである。しかし、三井先生の著書も、また講演も注意深く、冷静な内容で、その意味では田辺氏としては期待はずれだったかも知れない。

癌遺伝子の発見、糖尿病関連遺伝子の発見、再生医療、オーダーメイド医療、といったキャッチフレーズが新聞紙面をおどり、その度ごとに科学者による積極的な将来展望が述べられてきたのが常であるが、実際には癌遺伝子一つについていっても、研究が進むに連れて複数の癌遺伝子が発見され、さらに癌抑制遺伝子が発見されてくると、癌遺伝子が発見された当初の見通しはいったいなんだったのかということになる。オーダーメイド医療についても、当面期待できるのは、薬の副作用に対する個人個人の遺伝体質の違いについての知識が治療に還元できるか、といった程度で、決して過大に期待を持たせるものではないようだ。

遺伝子操作によって細胞の寿命を延ばせるとしても、これを個体の寿命の延長につないでいけるかどうか、またそうなった場合、人間の幸福につながって行くのか、慎重に考えていかなければならない。田辺氏のコメントをまとめると以上のようなことになろうか。

第三部

総合討論においては、三井先生、中村氏、田辺氏3氏を中心として議論の火蓋が切って落とされようとしたが、議論の途中から言葉の定義について、互いに誤解があるような印象となり、深い議論に至らなかったことは至極残念であった。

科学の世界では、「n歳のヒトの余命」とはn歳のヒトが平均してあと何年生きられるか、という統計学的な数字であり、「寿命」は「0歳児の平均余命」、つまり出生時に、平均して何年生きられるか、という数字である。この数字は遺伝的な要素と環境要素の両要素が係わっており、時代とともに、また地域によって異なっている統計学的な数値であること、また「最大寿命」は、さまざまな環境要素が整ったときに最大生きられる上限の年数で、この数値は、時代や環境に影響されず、人類発祥以来変化していないと推察されているものであること、は三井先生の講演でも述べられたことである。

一方、一般的な言葉の使い方からいえば、「寿命」という言葉には、喜ばしく、また望ましい形で生涯という意味も含まれ、感情を抜きにした客観的な言葉としては、むしろ「長命」という言葉が

用いられる場合もあろう。「寿命が伸びてきた」、といった表現には、平均余命が伸びてきたといった意味で使われることもあろうが、一方で、議論のなかでは、これが最大寿命が伸びてきた、といった科学的には明かに誤解と思われるような文脈でも使われていたように感ぜられた。

いずれにせよ、科学技術的な用語と一般の用語との間に定義の解離があることは必ずしもこの分野だけのことではないが、そのために誤解が生じたり、意志の疎通が妨げられることはぜひとも避けなければならない。そのようなことを感じさせられる討論であった。

いずれにせよ、専門家集団の中でのみの討論となりがちな話題が、科学者代表とマスコミ代表の両者を含めた形でなされたことにより、分かりやすい内容でありながら、さまざま問題点を浮きだしにさせたものとなったことは高く評価されよう。

(文責:株式会社ローマン工業・松村外志張)

用語説明

- 1) TTAGGG : 染色体上のDNAの末端にあるTTAGGGの繰り返し塩基構造のことで、細胞分裂ごとに短縮されていくために、老化や寿命との関連が研究されている。

(3) HAB 薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況

薬物間相互作用の定量的予測を目的としたシミュレーター機能付き データベースの構築

東京大学大学院薬学系研究科

杉山 雄一

HAB 研究機構では、薬物相互作用研究班の活動として、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro*(=試験管内での)薬物相互作用試験を行い、これらにより得られた阻害定数(薬物代謝の阻害剤としての強さを表す指標)および文献から得られた値をデータベースとして集積してきた。一方で、東京大学大学院の杉山雄一教授の指導の下で、報告されている *in vitro* で得られた阻害定数を用いて、実際に臨床で薬物の併用を行ったときに見られる(=*in vivo*での)薬物間相互作用の程度を血中濃度シミュレーションにより予測する方法論を構築してきた。今回の第 13 回学術年会において、杉山教授により、このシミュレーター機能を賦与したデータベースについての進捗状況が報告された。

近年においては、複数の医薬品を併用して用いる薬物治療が広く行われているが、複数の医薬品を同時に用いる場合、一方が他方の医薬品の作用を増強したり、減弱したりする薬物間相互作用が起こる可能性がある。薬物間相互作用には、ある医薬品が別の医薬品の体内への吸収過程や体外への排泄過程に影響することによって、その血中濃度(または組織中濃度)を変化させ、それに伴って薬効や副作用が変化する薬動学的相互作用(pharmacokinetic interaction)と、医薬品の薬理活性と関係する薬理受容体に対して、直接作用することで併用薬の薬理活性を変化させる薬力学的相互作用(pharmacodynamic interaction)が含まれる。本プロジェクトでは、前者の薬動学的相互作用の予測を目的としている。

薬物間相互作用の中には、死亡例を含む重篤

な副作用の原因となるものもある。たとえば、抗ガン剤の 5-FU と帯状疱疹治療薬ソリブジンの併用により、国内において 20 例近くの死亡例が報告され、高脂血症治療薬セリバスタチンを服用した患者において米国で 31 名の死亡例(欧米では 52 例)が報告されている例では、フィブラート系高脂血症治療薬ゲムフィプロジルとの相互作用が原因となった事例があると考えられている。これらの相互作用の例では、相互作用を受けた側または原因となった側のどちらかの医薬品が市場からの回収を余儀なくされた。こうした事態は、製薬会社にとって損失が大きく、したがって、相互作用を起こす可能性を未然に予測して、その可能性の低いものを開発することが大切である。

薬動学的な相互作用については、①相互作用を受ける医薬品の排泄に関与する代謝酵素またはトランスポーターの種類と、②阻害剤となる医薬品の代謝酵素またはトランスポーターに対する阻害定数がわかれば、相互作用の程度を予測することができる。これまでの相互作用の予測法では、阻害剤となる医薬品の血中濃度が時間とともに変化するということを無視し、最大血中濃度(または、血中におけるタンパク非結合型最大濃度)と阻害定数の比から相互作用の程度を予測する方法が使われていた。この方法論は、開発初期のうちに、相互作用の可能性のある医薬品を見出して候補化合物から取り除くという目的では有用な方法であるが、相互作用の程度を過大評価し、実際には相互作用を起こさない場合であっても、起こすという予測を余儀なくしてしまうという欠点を持つ。

相互作用の可能性を過大評価した場合、理想的な薬効を持つ新薬候補化合物を、起きる可能性の低い相互作用を理由にドロップアウトさせてしまうことになりかねない。そこで、このような過大評価をも避ける予測法を構築する目的で、阻害剤薬物および被相互作用薬の両者の血中濃度推移をシミュレーションすることによる相互作用予測法が提唱され、構築された。

本プロジェクトは、*in vitro* 実験で得られた阻害定数を用いて、実際の体内で生じる(*in vivo*)薬物間相互作用を予測することの妥当性に対する疑問から始まった。そこで、HAB 研究機構の薬物相互作用研究班の所属会社を中心とする製薬会社の協力のもと、実際に臨床で報告されている薬物間相互作用のデータの解析を行った。これにより、*in vivo* での薬物間相互作用をより正確に予測するための *in vivo* データ基準の阻害定数を算出することができた。そして、これらの数値のデータベース化を行った。また、相互作用を起こす薬物群と、受ける薬物群の血中濃度を表すためのパラメータのデータベースもまた、企業の方の協力を得て構築した。これらのデータベースに、Microsoft Excel のマクロ機能による血中濃度シミュレーション機能を賦与することで、薬物間相互作用を受けたときの血中濃度変化を予測できるようにした。

また、*in vitro* で報告されている阻害定数と、*in vivo* での薬物間相互作用を予測するために解析した *in vivo* 基準の阻害定数の相関関係の解析を行った。この結果、阻害剤薬物の脂溶性を考慮することで、*in vitro* 実験で得られた阻害定数から *in vivo* データ基準の阻害定数に補外することができるようになった。このことは、*in vitro* の実験

で得られた阻害定数であっても、補正することによって、*in vivo* での薬物間相互作用を、より正確に予測することができることを意味する。すなわち、実際に臨床で起きた薬物間相互作用のデータが無くても、試験管内の実験データだけで、臨床で生じるであろう薬物間相互作用の予測ができるという可能性を示している。実際に、*in vivo* 基準の阻害定数と、*in vitro* 阻害定数の補正值を使った方法の確かさを、データベースを作成するのは別の薬物間相互作用の例を用いて検証し、既存の予測法よりも予測性が高いことが示された。

現状では、本シミュレーター機能では、代謝酵素レベルで起こる、しかも可逆的な阻害による薬物間相互作用に限定されている。しかしながら、今後、他のメカニズムで生じる薬物間相互作用にも用いることができるようにしたいとのことであった。例えば、代謝酵素の非可逆的な阻害による薬物間相互作用やトランスポーターを介した肝取り込み/汲み出し過程で生じる薬物間相互作用などにも応用される可能性がある。

近年においては、医薬品開発過程は効率化されており、医薬品候補化合物を次々に合成し、それらの中から強い薬理活性を持った化合物や優れた体内動態特性を有する化合物を選別することができるようになりつつある。本プロジェクトで構築された薬物間相互作用シミュレーターは、効率的に設計された医薬品候補の中から、危険な薬物間相互作用を起こす可能性、あるいは受ける可能性のあるものを迅速に見出すことができるものになりうると考えられる。実際の医薬品開発で力を発揮できることが期待される。

(文責: 千葉大学大学院薬学研究院・設楽 悦久)

(4)シンポジウムⅡ:「ヒト組織の研究利用のための availability とその展望」

1):「生命科学研究新時代における細胞バンクの構築」

独立行政法人医薬基盤研究所 水澤 博

2):「ヒト由来試料の研究利用の現状に関して—理化学研究所バイオリソースセンターの取り組み—」

独立行政法人理化学研究所 中村 幸夫、小幡 裕一

3):「移植不適合臓器の研究利用について — 皮膚バンクの立場から — 」

杏林大学医学部臓器組織移植センター 田中 秀治

4):「移植不適合臓器の研究使用について」

NPO 法人 HAB 研究機構 雨宮 浩

このシンポジウムは、細胞バンクあるいは組織バンクとして現在最も活動している機関に参加いただき、各バンクあるいはセンターから研究用として提供しているヒト由来試料について紹介いただき、会員の利便を図ることを目的として企画された。また、ヒト由来試料とそれを支えるバンクとしての将来について話題提供いただいた。

HAB 研究機構が米国 NPO 法人 NDRI の協力をえて研究用新鮮ヒト組織の国内供給に従事していることから、本シンポジウムでは国内での新鮮ヒト試料についての今後の展望、すなわち国内での研究用新鮮ヒト由来試料の必要性、国外からではなく国内からの研究用新鮮ヒト組織提供の可能性と各機関の取り組みに関心が向けられた。特に現在国内での研究用新鮮ヒト由来試料としては、皮膚バンクの皮膚、理研 BRC の臍帯血、HAB 研究機構の米国 NDRI 組織があげられる。いずれも移植手術を目的に提供されたものの移植不適合のために研究用に転用されたものであり、水

沢先生から紹介された HSRRB の試料は肝手術標本から研究用として提供されている。皮膚バンクの皮膚はまだ研究用に提供するまでにはなっていないが、その予定と報告された。臍帯血は、研究目的が当面は骨髄移植の発展を目指した研究に限られる。HAB 研究機構からは、NDRI の協力で肝臓、皮膚、消化管、膵島など 10 種類を超える組織を供給し、特に凍結ではない冷蔵保存された組織の供給がされていることが報告され、さらに日本国内での心停止後の腎提供に際し、研究目的での移植非該当組織の提供の可能性を探る活動をしていること、ならびに移植不適合臓器の研究転用を認める省令改正に向けての活動が紹介された。ヒト由来試料の研究使用にあたっては、倫理審査もふくめて十分な倫理的配慮が求められること、特に非連結匿名化も含め提供者の個人情報への慎重な取り扱いの重要性について論じられた。

(文責:HAB 研究機構・雨宮 浩)

(5) 特別講演：米国における移植不適合臓器の研究利用について

—社会と科学—

Perspectives on the Use of Human Cells, Tissues and Organs in the
Biotechnology Industry

Ramon J Garcia Ph.D (NDRI, USA)

Dr. Ramon Garcia は現在 NDRI の Special Initiatives and Development 部長として、NDRI の新たな事業の一つである人臓器、組織の研究分野での有効活用を担当している。今回の講演では、新しい事業の成功と刷新は 10%のひらめきと 90%の努力によることを強調した。NDRI は設立当初は人膵臓や膵島細胞を大学、研究所、企業などの学術研究に供給することから始まった。昔は動物実験が主流であったが、その後、人の疾病の研究には人の臓器、組織を用いることが主流となった。

過去 25 年間に於いて爆発的に人組織、細胞、臓器の需要が増加した。その理由は、人組織が

新薬の薬効解析、安全性を評価する上で不可欠な材料となったからである。加えて、最近のバイオテクノロジーの飛躍的發展に伴って、人組織、細胞の需要は、組織工学、トキシコロジー、医療機器、薬物配送システム、などの 4 分野に集中してきた。このような医学の進歩に対応して、NDRI では火傷の治療における人皮膚の供給、糖尿病性皮膚潰瘍患者での血管新生の治療への幹細胞の供給など、画期的なプロジェクトが進行している。今後はこのような基礎および臨床医学における人組織、細胞、臓器の有効利用を積極的に促進する予定である。

(文責: 千葉大学名誉教授・佐藤哲男)

(6) シンポジウムⅢ:「ヒト肝細胞の利活用」

1): ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス感染モデル

広島大学大学院・医歯薬学総合研究科

茶山 一彰

疾患モデル動物は、疾患の発症メカニズムの解明やその治療、それに対する医薬品の開発の極めて重要な意味を持つが、現在、大きな問題となっている B 型(HBV)および C 型肝炎ウイルス(HCV)はヒトやチンパンジーの肝細胞にしか感染せず、簡便な肝炎モデル動物は存在しなかった。そこで、茶山教授は吉里教授らが開発したヒト肝細胞を保持するキメラマウス(uPA-Scid)を用い、HBV および HCV 感染モデル動物として利用できるか否か検討した。その結果、HBV 陽性ヒト血清を投与することにより、マウスへの感染が成立し長期間にわたり、ウイルス血症を起こし、免疫組織学的にもヒトアルブミン陽性細胞が HBe-Ag 陽性となり、HBV に感染することが明確に示され、HBV 感染モデル動物として利用できることが明らかになった。そこで、茶山教授はさらに野生型 HBV や種々の変異を導入した変異型 HBV をこのキメラマウスに感染させ、薬物反応性を検討した。その結果、30mg/kg/day のラミブジンの連続

経口投与により血中 HBV DNA 量が著明に低下する事示した。また、YMDD モチーフにラミブジン耐性の YVDD を導入した変異型 HBV (pHBV1.4)を感染させた動物では HBV DNA は低下しなかった。また、リバースジェネティクス法により任意の変異を加えたウイルスを生産し、それをキメラマウスに感染させることにより、ウイルス蛋白の機能解析も行い、e 抗原が感染には必須では無いことが示された。HCV を感染させた場合も同様にウイルス血症が長期間にわたり認められ、ヒトアルブミン陽性細胞がウイルスのコア蛋白陽性となった。また、この感染マウスは IFN- α 投与により血中 HCV-RNA が著明に低下することが示された。

このようにヒト肝由来の細胞を移植して作成したキメラマウスが HBV および HCV 感染モデル動物作成に有効であり、発症の分子機構解明や新規抗ウイルス肝炎薬の開発に有効であることが示された。

用語説明

- 1) YMDDモチーフ: 蛋白質のアミノ酸配列でチロシン(Y)・メチオニン(M)・アスパラギン酸(D)・アスパラギン酸(D)のことで、B型肝炎ウイルス(HBV)の逆転写酵素とよばれる酵素に特有なアミノ酸配列。薬剤の長期投与により、一部の症例で薬剤耐性HBV変異株を出現させるが、これらの薬剤耐性HBV変異株は、この酵素のアミノ酸配列に変異を起こして薬剤耐性となっていることが知られている。
- 2) YVDD: 上記YMDDモチーフのメチオニン(M)がバリン(V)やイソロイシン(I)に変異したもので、薬剤とB型肝炎ウイルス(HBV)の逆転写酵素が結合しなくなることが薬剤耐性化のメカニズムであると推測されている。
- 3) リバースジェネティック法: ウイルス学の分野において、合成したウイルス核酸(DNAまたはRNA)を使って完全なウイルス粒子を人工的に作り出すことをいう。

2) : 前臨床薬物動態試験へのキメラマウスの利用について

大日本住友製薬株式会社 薬物動態研究所

十亀 祥久

十亀先生は動物とヒトとで代謝パターンが異なり、ヒト特有代謝物が有意に現れたり、曝露量がヒトで多い代謝物が生じた場合は、動物を用いた毒性試験結果を基にヒトでの安全性が十分に評価されない可能性がある事を強調した。また、ヒトにおいて生成する代謝物の情報が、臨床試験で明らかになる前に入手できれば、代謝物の安全性評価を事前に実施することができることから、できるだけ早期にヒトの代謝物を高い精度で予測するツールが非常に有用であると強調した。

この目的のため、ヒト由来組織を用いた研究が行われているがヒト肝細胞等を用いた *in vitro* の代謝結果が必ずしも *in vivo* を適切に予測できないことがある。最近では、開発初期にヒトでのマイクロドージング試験が提案され、その活用も選択肢の1つであるが、容易には実施できないのが現状である。

そこで十亀先生はヒトの代謝を予測する新たなツールとして、マウスの肝細胞の 70-90%をヒト肝細胞に置きかえたキメラマウス (uPA+/+/SCID) を用いて、ヒトでの代謝の予測性を検討した。これはこのマウスには、各種代謝酵素の発現 (CYP, UGT, SULT 等)、代謝活性の保持、酵素誘導 (CYP1A2, 3A4)、各種薬物輸送トランスポーターの発現があり、ヒトを反映した薬物代謝のプロファイルが期待されることによる。被験物質としてヒトでの代謝が異なるケトプロフェンと SMP-114 を用いて検討した結果、ケトプロフェンでは *in vitro* 肝細胞代謝試験では生成されない、ヒトの主要代謝物 (グルクロン酸抱合体) が、キメラマウスではヒトと同様に高い割合で尿中で検出された。一方、SMP-114 では *in vitro* 代謝試験では生成しな

いヒト代謝物が検出され、尿中代謝物のプロファイルもヒトをよく反映していた。また、ヒトで認められた全ての代謝物がキメラマウスでも検出された。なお、ヒトで認められなかった複数の代謝物も検出された。また、対照として用いたヒト肝細胞への置換率が1%未満のキメラマウスでの代謝と大きな差は認められなかった。この原因として、SMP-114 の代謝活性がヒトと比べマウスで高いこと、および肝外代謝が関与している可能性を示した。

十亀先生はこれらの経験を通じて、また、デブリゾキンをを用いた横井教授ら (第12回 HAB 研究機構学術年会要旨集, p 24-26, 2005) の研究でヒトの主要代謝物 (水酸化体) がヒト肝細胞の置換率が高いキメラマウスほど高濃度に認められるが、対照マウスではほとんど代謝は進まないという、という結果を引用し、キメラマウスを用いた代謝実験において注意すべき点を以下のようにまとめた。

- 1) ヒトで生成する代謝物のプロファイルを網羅的に予測したいときはマウス由来組織における代謝活性が低い化合物を選択する必要がある。
- 2) 特定の代謝物がヒトで生成することを調べたいときは *in vitro* 代謝試験を行い、マウスではターゲット代謝物が生成しないことを確認する。
- 3) キメラマウスの *in vivo* 試験を実施するときは必ずコントロール群を設定しマウス由来の代謝活性を考慮できる条件で実施する。

結論として、全ての化合物においてヒトの代謝プロファイルが反映されるものではないが、化合物の代謝特性を考慮して試験をデザインすれば有用な結果が得られるとの考えを示した。

(文責: 国立医薬品食品衛生研究所・大野 泰雄)

3) : ヒト幹細胞から誘導した肝細胞

国立がんセンター研究所がん転移研究室

落谷 孝広

ES細胞 (Embryonic Stem Cell: 胚性幹細胞) は、様々な細胞へ分化する能力と高い増殖能力を有することから、失われた細胞を再生して補おうという新しい治療法 (再生医療) への応用が期待されている。しかし、その分化の制御の困難さやヒト ES 細胞がヒト胚由来であることから、常に倫理的な問題点を孕んでいる。

最近になって、骨髄の中にある間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell) が、ES 細胞に近い能力を秘めていることが分かってきた。間葉系幹細胞は、骨、軟骨、脂肪、心臓、神経、肝臓の細胞などになりうる事が確認され「第二の万能細胞」として注目を浴びている。

落谷先生は、四塩化炭素肝障害を惹起したマウスに ES 細胞を移植する方法をもとに、ES 細胞を肝細胞へと誘導するために必要な増殖因子の組み合わせ (HIFC) を初めて見出し、フィーダー細胞¹⁾なしの単層培養系において、10 日間で肝細胞の機能を有した細胞への分化誘導に成功した。さらに、この HIFC 添加による分化誘導システムを骨髄由来のヒト間葉系幹細胞 (hMSC) に応用した結果、機能的にも形態的にもヒト成熟肝細胞様細胞に誘導されることを明らかにした。

今回の講演では、このヒト幹細胞から誘導した hMSC 由来肝細胞が医薬品開発における毒性試験用細胞として、あるいは抗ウイルス薬の評価

系として利用できる可能性を具体的な実験データにより示された。また、四塩化炭素肝障害マウスを用い、ルシフェラーゼ遺伝子²⁾を組み込んだ hMSC 由来肝細胞の移植治療実験を行った結果、細胞が障害を受けた肝臓に集積することが観察されるとともに、明らかな肝再生および肝機能の回復がみとめられ、さらに造腫瘍性が認められないことから安全性も確認された。落合博士は、このヒト肝細胞の分化誘導システムは動物血清やフィーダー細胞を必要とせず、さらに単層培養上で分化過程が完了することから、ヒトへの移植に適した細胞であると強調された。

近年、肝移植に代わる新たな治療法の開発が進展する中で、従来の人工臓器の概念を超える新たなテクノロジーが生まれつつあり、バイオ人工肝臓に用いる肝細胞を ES 細胞に求める可能性が注目されている。落谷博士が開発した hMSC 由来肝細胞は、近い将来、末期の肝不全に陥った患者において、自己幹細胞を用いた肝再生治療を行うことにより肝移植を回避できる新たな治療法となる可能性を示唆している。また、hMSC 由来肝細胞は医薬品開発において、動物代替となる毒性評価法や薬物動態等の生体反応モデルとしての応用も期待される。

(文責: 共立薬科大学・諏訪 俊男)

用語説明

- 1) フィーダー細胞: 目的の細胞の培養条件を整えるために用いる補助的に用いる細胞種のこと。
- 2) ルシフェラーゼ遺伝子: ホタルが持つ発光蛋白質ルシフェラーゼの遺伝子のこと。この遺伝子を持つ遺伝子は培養細胞への導入が成功すると発光するので、遺伝子導入のマーカーとして使われる。

4. 第8回市民公開パネルディスカッションの報告

第8回HAB研究機構市民公開パネルディスカッション

「ぜんそく治療の最前線」

日時:2006年5月19日(金)13:30~17:00

場所:昭和大学上條講堂

座長:小林 智(永井記念薬学国際交財団)

安原 一(昭和大学医学部)

●喘息の病態と疫学

秋山 一男(独立行政法人 国立病院機構 相模原病院)

●気管支喘息治療 最近の話題

足立 満(昭和大学・医学部)

●吸入ステロイド薬の開発

安達 弘子(グラクソ・スミスクライン株式会社)

第8回HAB研究機構市民公開シンポジウムが2006年5月19日、学術年会終了後に引き続き上條講堂において開催されました。雨模様にもかかわらず約100名の熱心な聴衆が集まりました。今回はアレルギー性疾患のうち気管支喘息をテーマに取り上げました。

まずは秋山一男先生より「喘息の病態と疫学」について、近年、気管支喘息の有症率が増加している事、特に小児ではその増加率が著明であり、小学校高学年でいまままで減少していたものが、逆に増加する傾向を示されました。世界的には、累積有症率では英国が最も高く、インドネシアが最も低く、日本が中間的な値である。小児では95%がアトピー性であるのに対し、成人ではアトピー:非アトピー:混合型が同比率である。発症危険因子のうち環境因子としてアレルギー、特にダニがふとんに多く存在し、それにより感作されている。特殊なふとんカバーをすることにより予防に有効である。その他、感染、運動ストレスも発症の要因である。

喘息死の動向にもふれ、1997年には5~6000人だったものが、2004年に3000人と減少し、特に若年側での喘息死率の低下が著しく、一方高齢者の喘息死亡が9割弱を占めて

いる。喘息死の危険因子は社会的要因、すなわち、受診の遅れ、不定期な受診、患者教育不足をあげられ、これを防ぐには患者自身の適切なタイミングの判断が重要であることを述べられた。

足立満先生からは最初にアレルギーによくない部屋のイラストが示され、思い付く事が多々あり、居住環境の重要性を感じさせられました。病態として環境危険因子により気道炎症を起し、気道過敏症が高まり、そこに喘息増悪因子、例えば、気道ウイルス感染により、気道狭窄を起こす。患者さんの期待としては、急性増悪をなくしたいことである。急性増悪を減らすためには、気道ウイルス感染をいかに予防し、喘息の長期管理において早期に吸入ステロイド薬を使用し、重症度にあわせて、長時間作用性β刺激薬、テオフィリン徐放性剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬のいずれかと併用し、患者のQOLを向上させ、ひいては喘息死を減少させることを強調されました。さらに将来の薬として高価ではあるが抗IgE抗体治療をあげられ、また免疫療法(減感作)と抗IgE抗体療法の併用についても言及されました。

安達弘子さんからは製薬企業の立場から「吸入ステロイド薬の開発につて述べられました。最初に、一般の人はステロイド薬に対して漠然とした不安感を持っている。すなわち、ステロイドは効果が強いけれど

怖い薬というイメージが定着している。しかし、喘息は気道の炎症であり、患部である気道だけにステロイドを作用させれば全身性の副作用を防げるとのことで吸入療法(ターゲティング療法)の開発の経緯をわかりやすく説明された。ステロイドの注射薬に比べると血液中に吸収される吸入ステロイド薬の量は1万分の1以下である。肝臓でも分解されるように工夫もされている。吸入器具や吸入方法もイラストを交えてわかりやすく説明されました。吸入ステロイド薬と長時間作用性β刺激薬を1つの吸入器に配合した薬剤も開発されていることが紹介されました。

3名の演者の方からのご講演の後、会場から、

症状以外に何によって喘息の診断がなされるか、COPD²⁾と喘息との関連性、減感作療法の有用性、抗IgE抗体治療は高価であるので、その投与期間はどれくらいか等、多くの質問がなされ、演者の方々からわかりやすい回答をしていただきました。

今回は日本医師会、荏原医師会、日本アレルギー学会、日本アレルギー協会の後援を得て、喘息患者さんも多く参加していただき、質問内容も具体的で、実際的で、患者さんの熱心な気持ちが伝わって来ました。最後のHAB研究機構の雨宮理事長から、研究機構の活動状況、市民の皆さんのご協力のお願いが述べられ閉会した。

(文責:昭和大学医学部・安原 一)

用語説明

- 1) 免疫療法(減感作): アレルギー症状を起こす原因物質(花粉症の場合はスギ花粉など)のエキスを、長い時間をかけ少しずつ注射し、体を徐々に慣れさせていく治療法。2~3年と長期間にわたるため根気が必要なほか、治療を行える医師や病院が限定されるが、成功すればそれ以降は薬なしの生活が期待できるという点で注目されている。
- 2) COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease 肺への空気の出し入れが慢性的に悪化していく病気で、喘息とは異なる疾病とされている。これまで「慢性気管支炎」「肺気腫」と言われてきたものがCOPDに含まれる。

5. <連載> 最先端の医療とそれを支える 基礎研究の現状と展望

バイオ人工肝臓は、肝機能の実質的な担い手である肝実質細胞を担体に組み込んで固定しデバイス化した治療システムで、患者からの血液を装置内に導き、肝細胞の代謝能を利用して血液中のトキシンの除去と肝臓細胞に由来する凝固因子などの生理活性物質の供給が可能である。生きた細胞を利用するという観点から、強力な肝機能補助により、生体肝臓の再生力を促進させ自己回復を促すことに期待が寄せられている。

こうした細胞ソースとして、我々は、ヒト胚性細胞から分化誘導した肝細胞に着目している。PAU 加工不織布 PTFE と欠失型肝細胞成長因子dHGF とを組み合わせることで、アルブミンを発現、産生する、そしてアンモニアとリドカインを代謝することができる肝細胞様細胞への分化誘導に成功した。

ヒト胚性幹細胞の肝細胞への分化誘導とバイオ人工肝臓への応用

岡山大学医学部・歯学部附属病院・肝胆膵外科

小林 直哉

はじめに

肝臓は、人体の中で最大の実質臓器であり、その機能は糖質、蛋白質、脂肪の代謝を始めビリルビン代謝、薬物代謝、血液凝固因子の生成など多岐にわたり、未知な機能を含めると肝臓の機能は数百にも上り生体において非常に重要な役割を果たしている。よって、長期に及ぶ慢性肝臓疾患はいうまでもなく、例えそれが一時的なものであれ、重篤な肝臓疾患は患者の生命にとって極めて危険である。その一方で、肝臓は旺盛な再生能を有しているため、劇症肝不全で肝臓が急激に傷害を受けたとしても、一週間ほど何らかの手法で肝機能を代替することができれば肝臓は回復し患者は復活する。こうした重篤な肝疾患に対して、肝臓移植が最も効果的であることは事実であるが、深刻なドナー不足を鑑みると万人がその恩恵を受けることはできない。肝不全患者が病院に搬入して、目安として7日間集中治療を施行しても回復傾向がない場合は肝移植の適応と考えられている。しかしながら、日本においては、第三

□ワンポイント解説□

シリーズ第1回。今回はヒトES細胞の培養、肝細胞への分化誘導、実用化サイズの人工肝臓デバイス開発中。ヒトES細胞をデバイス中で分化誘導できるようになれば、臨床への道につながる。

者からのドナーの申し出は数少なく、そのため生体部分肝移植が施行されているにすぎない。現在、我が国では、一時的に肝機能を代替する手段として、continuous hemodiafiltration (CHDF)とplasma exchange (PE)を組み合わせることで、ある程度の救命率は得られているものの、十分とは言い難い。更なる有効な治療法の確立が必要であり、治療用人工肝臓の開発に対するニーズは高い。そこで、期待されているのがバイオ人工肝臓(bioartificial liver : BAL)である。その細胞ソースとしてブタ肝細胞やヒト株化肝細胞 C3A などがこれまで、臨床試験されている。こ

のようなブタ肝細胞を使用した BAL 開発と臨床試験が施行された一方で、ブタ細胞よりヒト細胞への PERV の感染が *in vitro* にて証明されて以来、こうした異種臓器や組織を用いた治療が懸念されている。そこで、我々は、ヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) を growth factor と細胞外環境を創作することで機能的な肝細胞へと分化誘導する研究をスタートした。本稿では、ヒト ES 細胞¹⁾ から肝細胞への分化誘導に関する我々の最近の知見を紹介し、将来的な展望について言及する。

ヒトES細胞の特徴

- 1) ヒトES細胞を研究対象とした理由としては、
- (1) ES細胞は生体を構成するあらゆる種類の細胞に分化できる。
 - (2) 半永久的に増殖する能力があることから細胞の大量培養が可能である。
 - (3) 遺伝子の組換えを行わず細胞成長因子を用いた誘導法が可能であるため、遺伝子改変細胞に比べ、自然体により近い細胞を入手できる。といった点である。

ヒト ES 細胞の培養

ヒト ES 細胞を使用した細胞治療が将来的に可能になった際に、フィーダー細胞非存在下で、ヒト ES 細胞を培養することが望ましいとの考えから、我々はフィーダーフリー培養法を採用した(詳細は、ホームページ(<http://www.geron.com>)に Protocols for the Maintenance of Human Embryonic Stem Cell in Feeder Free Conditions として公開されている)。本研究で使用するヒトES細胞は京都大学(再生医科学研究所再生統御学研究部門・中辻憲夫博士)から無償にて提供されたhES-1細胞である。hES-1細胞は、文部科学大臣が定めるヒトES細胞樹立基準に従って樹立されたものである。ヒト ES 細胞研究のために専用の P2 レベルの実験室を使用している。hES-1細胞用の培養プレートは、マトリゲルでコートしてある6ウェルプレートを、培養液はES培養液としてマウス胚性繊維芽細胞用馴化培地を使用した。培養液は 2-3 日おきに交換し、交換時にはマウス塩基性繊維芽細胞増殖因子(b

FGF)を100ng/mlとなるように、培養液中に添加した。ヒト ES 細胞の継代は、培養プレート中にES細胞が占める割合が80~90%の状態になったところで、コラゲナーゼIV液を使用した。

ヒトES細胞から胚様体の形成と肝細胞への分化誘導

hES-1細胞を胚様体形成用培養皿で5日間培養し胚様体を形成したのち、細胞接着性を有するポリアミノ酸ウレタン(PAU)加工のPTFE不織布(クラレメディカル株式会社から提供された)上に形成された胚様体を播種し、肝細胞への分化誘導および 10^{-7} Mのデキサメタゾンを含んだES培養液を用いて、14日間培養し、肝細胞への分化誘導を行った。

分化導を行った。これは、これまでのバイオ人工肝臓²⁾やバイオ人工膵臓の実験結果から、PAU加工PTFE不織布が肝細胞や膵島細胞に対して適切な scaffold となりえる事を確認している。ついで、100ng/mlのヒト欠失型肝細胞成長因子(dHGF)、100ng/mlのヒト由来bFGF、1%のDMSOお誘導されたヒトES細胞由来肝細胞様細胞は、1 μ gの細胞あたり351ngのアルブミンを産生し、培養液中に付加したアンモニアを7.8%、リドカインを23.6%代謝した。

実用化サイズのバイオ人工肝臓デバイスの開発

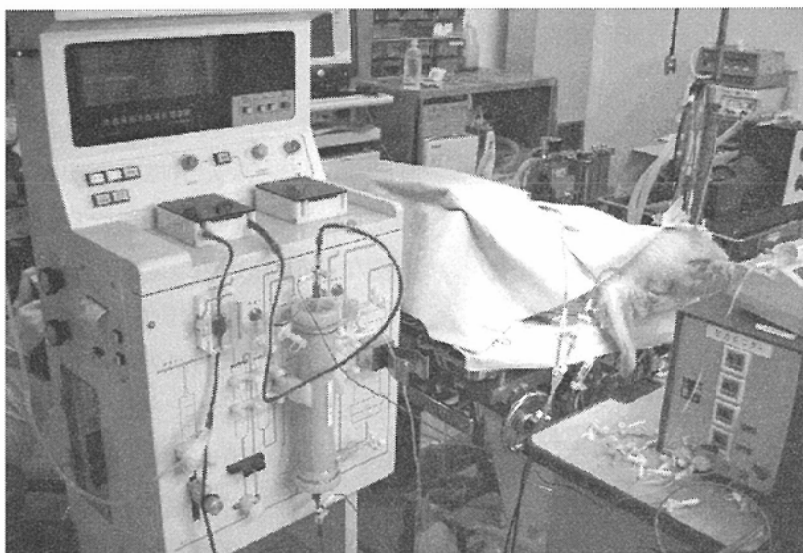
これまで、クラレメディカル株式会社と共同してバイオ人工臓器用デバイスの開発に取り組んできた。細胞と血液が直接接触することがないようにとの考えから、1)中空糸の採用、2)充填した細胞に適切な scaffold を提供するためにPAU加工のPTFE不織布を採用した。当該デバイスに新鮮分離ブタ肝細胞や我々が作成したヒト不死化肝細胞を10億個充填し、肝不全サルモデルでの救命効果が確認している。細胞の付着具合を走査電子顕微鏡下に観察したところ、優れた細胞のPTFEへの接着を認め、一方で中空糸膜には一切細胞が付着しないという好ましい知見を得ている。現在、当該デバイスのスケールアップを行い、10倍の細胞数である180億個の細胞が充填可能なデバイスを開発し、ブタ肝不全モデルを用い

てバイオ人工肝臓の実験に取り組んでいる(図5)。

研究の将来的展望について

遺伝子操作することなく PAU 加工不織布 PTFE と細胞成長因とを組み合わせることで、ヒト ES 細胞から肝細胞様細胞を *in vitro* で分化誘導した。今後は、開発しているバイオ人工肝臓用デバイス内にヒト ES 細胞を充填して、デバイス内での分化誘導を行う計画である。本研究は、バイオ人工肝臓を用いた重症肝不全患者に対する治療の臨床試験を前提とした基礎研究である。現段

階では、ヒトES細胞から分化した細胞を用いた患者への臨床応用は認められていないが、我々は、本研究終了後、前臨床試験としてサル肝不全モデルを用いたバイオ人工肝臓の効果判定試験を予定している。また臨床応用を視野に入れて、岡山大学医学部・歯学部附属病院の遺伝子細胞療法センターにて GMP (good manufacturing practice)規格の元でのヒトES細胞の肝細胞の分化誘導に着手し、臨床バイオ人工肝臓治療を開発することを将来の目標としている。



ブタ肝細胞を 100 億個充填したバイオ人工肝臓装置を用いて肝不全ブタを治療している様子を示す。バイオ人工肝臓の細胞ソースとして、ヒト ES 細胞から分化誘導した肝細胞を将来的に使用することができれば、異種感染症などの問題がクリアーできる。

用語説明

- 1) ヒト ES 細胞 : 卵子と精子が一つになった受精卵は胎児へと成長していく段階で、二つ、四つ、八つと分裂を繰り返し、直径 0.1 ミリほどの球状の形をした胚盤胞と呼ばれる状態になる。外側の細胞層である栄養外胚葉と、将来、体を作るもとになる細胞のかたまりである内部細胞塊を抱く胞胚腔から構成されている。内部細胞塊は内胚葉、中胚葉、外胚葉へと成長し体のあらゆる細胞を形作っていく部分である。この内部細胞塊から細胞を取り出し、培養して得られた細胞が胚性幹細胞であり、未分化な状態で増殖できる。英語で Embryonic Stem Cell と呼ばれるため ES 細胞と呼ばれる。ヒト ES 細胞は、その研究が医療の発展に大きく貢献すると期待される一方、人の生命の萌芽であるヒト胚を使用すること等の生命倫理上の問題を有しており、慎重な配慮が必要とされる。
- 2) バイオ人工肝臓 : 高分子中空糸型モジュールの内部に肝細胞を高密度に封入した人工肝臓捕縄装置である。患者の血液を体外循環によって灌流し、代謝産物の解毒や必須タンパク質の供給を行う。

6. HAB 研究機構 会員の頁

HAB研究機構では多くの賛助会員・正会員の皆様との共同研究を行っております。このコーナーではそういった皆様から頂きました研究報告や研究所・教室の御紹介、その他ヒト組織の有効利用に関する事など、多岐に渡るご意見・感想を掲載しています。

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室と HAB 研究機構

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

中島 宏、吉岡 範幸、佐野 有理、大前 和幸

私共の教室では、産業保健や地域保健などのヒトを対象とした疫学研究を幅広く進めております。そして、我々のもう一つの関心が産業現場や一般環境における有害化学物質の規制値の設定です。HAB 研究機構の会員には製薬企業や薬学系の研究室が多いうように理解しておりますが、異物の代謝という点では共通点が多いのではないかと存じます。産業現場や一般環境における有害物質の規制値を設定する場合、疫学データが充実している物理因子、化学物質についてはヒトの疫学データが活用できます。しかし、必ずしもヒトのデータが利用できるわけではなく、動物実験データから外挿することも少なくありません。例えば、医薬品毒性試験法ガイドラインでは2種類の動物による実験を行うこととなっております。ところで、毒性試験では種差が出る場合があります。動物を用いた実験で得た有害性情報をヒトに外挿する場合、ヒトや実験動物種間で大差がある場合には、外挿は危険を伴うか、あるいは逆に、過剰な安全を担保することになります。これらの乖離を小さくするため、種差を客観的かつ迅速に評価する手法が求められております。そこで、私共の教室では、ラットとマウスで肝がんの発がん性に種差のある有機溶剤を例に、ヒトへの安全性を考えるにあたって、マウスのデータを使用すべきか、ラットのデー

□ワンポイント解説□

環境における有害物質の規制にはヒトの疫学データが役に立つ。ヒト毒性の代替動物試験には種差が壁になっている。HAB 提供のヒト肝細胞からトランスクリプトームの集積が始まった。

タを使用すべきなのかをトキシコゲノミクスの手法を用いてアプローチを試みております。

研究は *in vivo* におけるマウスとラットの有機溶剤曝露におけるトランスクリプトーム¹⁾の比較から始まり、マウス、ラットで *hepatocyte* の *primary culture* の実験系を確立しました。しかし、ヒト肝細胞の入手の段になって時間を要することとなりました。このような折、薬物動態学会雑誌で「HAB 研究機構」の名前の入ったヒト肝細胞を使用した演題が目に残りました。ご承知のように、HAB 研究機構では、アメリカで移植不適合となった肝臓を NDRI (National Disease Research Interchange)を通じて入手し、抽出分画を調整したり、ブロックとして提供するほか、コラゲナーゼ還流²⁾を行い、国内研究者に肝細胞を提供しております。「HAB 研究機構とはいったいなんだろう。」ということで、ネット上で検索したところ <http://www.hab.or.jp> に行き当たりました。早速、

メールで連絡をとりましたところ附属研究所の鈴木様が当教室までわざわざお越しくださり、ドナーのことなど懇切丁寧なご説明を頂きました。ドナーの肝は、臓器の形で日本へ空輸され、附属研究所でコラゲナーゼ還流されますので、以来、肝臓が到着の折には市川の附属研究所までお邪魔させて頂いております。実際に還流を担当される国立成育医療センター研究所の絵野沢先生や附属研究所のスタッフの方々のご苦勞には感謝の念を禁じ得ません。目の前で調製された肝細胞を、十分量、実費で分譲していただけるのは誠に有難いことです。ヒト肝細胞を使った曝露実験は学内倫理委員会の承認を得て行っておりますが、生前サインをして頂いたドナーの方に思いを馳せ、厳粛な気持ちで検体を取り扱いさせて頂いております。解析方法からの要請で、4人のドナーの方の有機溶剤曝露によるトランスクリプトームを集積することが求められておりました。先日、n=4 例目のトランスクリプトームが得られたところで、現在、これらヒトのデータの解析作業をすすめているところです。

化学物質の代謝においては、種差とともに人種差も大きな要因となります。実際に人種差を構成するものとして SNP³⁾ のアレル頻度の違いが挙げられます。現在、発がん性の観点から、解剖実習でのホルマリン曝露が問題となっており、アルコールへの代替が検討されております。ところが日本人では、エタノール代謝に関与するALDH2欠損者が多く、アルデヒドが蓄積しやすいことが予想され、必ずしも安全な代替案とは言えないと考えられます。ALDH2 の例に限らず、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6 の多型のなかには人種によってアレル頻度が異なるものもあるようです。日本人に適した医薬品の開発のため日本人の試料を用いた研究が必須との考えもあり、HAB研究機構ではこの問題にも取り組んでいると聞いております。私共にとりまして、ヒト肝細胞の分譲の機会を提供していただきましたことは大きな breakthrough となりました。日本人のヒト組織の利用は、国民感情の問題もあり、デリケートな問題ですが、このような難問に取り組む HAB 研究機構の今後の一層の活躍に期待しております。

用語説明

- 1) トランスクリプトーム : transcriptome 遺伝子の活性を、転写 (transcription) によって細胞内に蓄積した mRNA の量を測定し全体像を調べること。
- 2) コラゲナーゼ還流 : 肝臓などの臓器をコラゲナーゼという消化酵素で還流して、肝細胞にばらばらにする操作。
- 3) SNP : Single Nucleotide Polymorphism DNA は 4 種類の塩基の組み合わせからできている。その中で 1 塩基が別の塩基に置換されることで特定の病気になりやすいというような遺伝子の多型性が分かってきた。このことを 1 塩基遺伝子多型性 (SNP) とよび、現在世界中で研究がされている。

7.会議議事録

(1) HAB研究機構第10回理事・監事会議事録(抜粋)

日時:2006年2月13日(月)18:00-20:00

場所:東京駅地下八重洲クラブ第1会議室

事務局より定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、雨宮 浩理事長が議長となり第10回理事・監事会を開催した。

審議事項

1)事務局より2005年度活動報告案が説明された。本年度は新たな活動として、人試料委員会を新たに設置し、「心臓死ドナーから研究用に臓器、組織の提供受けるためのガイドライン作成」が行われていることが説明された。審議の結果、2005年度活動報告案は理事会案として承認された。

2)諏訪俊男財務委員長より、2005年度補正予算案が説明された。審議の結果、2005年度補正予算案は理事会案として承認された。

3)事務局より、2006年度活動計画案が説明された。2006年度は新たな活動として、HAB新聞(仮題)の発刊と、静岡県腎バンクとの共催で市民シンポジウムを開催する計画が説明され審議の結果、理事会案として承認された。

4)事務局より、2006年度予算案に基づき説明された。協議の結果、理事会案として承認された。また、総会で予算案が承認されるまでの間、本予

算案で暫定的に事業を運営していくことも承認された。

5)雨宮理事長より、2006年度で役員の任期が満了するため、選挙管理委員会(委員長:安原副理事長、小林 智理事、小林眞一理事)に理事改選内規の作成が依頼された。

6)その他

・雨宮理事長より、厚生労働大臣宛要望書「移植不使用臓器に関する構成労働省令の改定の要望」の内容について前回回覧した要望書案をより具体的に修正したものを、医学会にも賛同願いを送付していることが説明された。

・雨宮理事長より、NDRI Lee Ducat 会長から、パートナーシップ値上げに関して連絡があったことが説明された。審議の結果、佐藤理事が、3月6日にNDRIを訪問し、仮受金返済などもあるため、現在すぐにパートナーシップ値上げに対応することが出来ない事情を説明し、値上げを数年先に延ばしてもらうことを交渉してくることとした。

・第2回総会で承認された市民会員を2006年度から募集することとし、それに伴い定款を変更することとした。なお、年会費は1000円とした。

以上

(文責:HAB研究機構 事務局)

(2) HAB研究機構第11回理事・監事会、第4回評議員会議事録(抜粋)

日時:2006年5月18日(木)、12:15-13:15

場所:昭和大学病院入院棟17階第2会議室

事務局より定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、雨宮理事長が議長に選出された。

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、雨宮 浩理事長が議長となり第 11 回理事・監事会を開催した。

審議事項

1) 事務局より、2005 年度活動報告案が説明された。本年度は新たな活動として、人試料委員会を新たに設置し、「心臓死ドナーから研究用に人臓器、組織の提供を受けるためのガイドライン作成」が行われていることが説明された。審議の結果、2005 年度活動報告案は理事会案として承認された。

2) 川原幸則財務委員長より、2005 年度決算案が説明された。なお、本決算書は細谷・伊藤税務会計事務所で作成されたことが補足された。審議の結果、2005 年度決算案は理事会案として承認された。

また、武井元昭監事より、5 月 9 日に事務局より提出された 2005 年度エイチ・エー・ビー研究機構決算書について証拠書類を精査した結果、適正妥当と認められた旨の報告がされた。

3) 事務局より、2006 年度活動計画案が説明された。2006 年度は新たな活動として、HAB 市民新聞の発刊と、9 月 30 日に静岡県腎バンクとの共催で市民シンポジウムを開催する計画が説明され、協議の結果理事会案として承認された。

4) 川原幸則財務委員長より、2006 年度予算案

が説明された。審議の結果、2006 年度予算案は理事会案として承認された。

5) その他

・役員(監事)の新任について:現在、監事役が武井元昭氏 1 名であることから、前中小企業金融公庫飯島培雄氏が推薦され、協議の結果承認された。

・第 3 期倫理委員について:雨宮理事長より、第 2 期倫理委員の任期が 2006 年 5 月末で切れることから、下記委員候補者が推薦され、協議の結果承認された。

小崎 正巳(東京医科大学理事) 留任

石井 美智子(明治大学法学部教授) 留任

岡 希太郎(東京薬科大学薬学部教授、HAB 研究機構理事) 新任

木内 政寛(千葉大学医学部名誉教授) 留任

小林 眞一(聖マリアンナ医科大学教授、HAB 研究機構理事) 留任

佐々木 宏之(細矢会計事務所副所長) 留任

鈴木 美和子(ミニコミ誌「マイマイ族」編集発行人) 留任

辰井 聡子(横浜国立大学法学部助教授) 新任

中村 雅美(日本経済新聞編集委員) 留任

以上

(文責: HAB 研究機構 事務局)

(3) HAB 研究機構第 4 回総会議事録(抜粋)

日 時: 2006 年 5 月 18 日(木) 13:30-14:20

会 場: 昭和大学 上條講堂

出席者数: 72 名(内委任状 55 名) 総社員数: 93

議事の経過の概要及び、議決の結果

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、議長の

選出方法を諮ったところ、雨宮 浩理事長が議長に選出された。雨宮 浩理事長から開会挨拶の後、議案の審議に入った。

第 1 号議案: 2005 年度活動報告

雨宮 浩理事長より、HAB 研究機構 2005 年度活動報告案が説明され、これを議場に諮ったと

ころ、満場一致でこれを可決した。

第2号議案：2005年度決算報告

財務委員会川原幸則委員より、HAB研究機構2005年度決算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

決算報告の後、本決算案に関して武井監事より5月9日市川研究所に於いて証憑書類を精査した結果、適正妥当と認められたとの監査報告があった。

第3号議案：2006年度活動計画案

雨宮 浩理事長より、HAB研究機構2006年度活動計画案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第4号議案：2006年度予算案

財務委員会川原幸則委員より、HAB研究機構2006年度予算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第5号議案：その他

・役員(監事)の新任について:雨宮理事長より、第3期役員(任期:2005年6月1日から2007年5月31日まで)の中で、監事が一人であるため、人選を行い、前中小企業金融公庫の飯島培雄氏

を選任することになったことが説明された。そしてこの人選案を議場に諮ったところ、満場一致をもって可決した。被選任者は、その就任を承諾した。

・第3期倫理委員について:雨宮理事長より、第2期倫理委員の任期が2006年5月末で切れることから、下記委員候補者を選任したことが報告された。

小崎 正巳(東京医科大学理事) 留任

石井 美智子(明治大学法学部教授) 留任

岡 希太郎(東京薬科大学薬学部教授、HAB研究機構理事) 新任

木内 政寛(千葉大学医学部名誉教授) 留任

小林 眞一(聖マリアンナ医科大学教授、HAB研究機構理事) 留任

佐々木 宏之(細矢会計事務所副所長) 留任

鈴木 美和子(ミニコミ誌「マイマイ族」編集発行人) 留任

辰井 聡子(横浜国立大学法学部助教授) 新任

中村 雅美(日本経済新聞編集委員) 留任

以上

(文責: HAB研究機構 事務局)

(4)HAB 研究機構 第13回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2006年5月18日

審査形式:迅速審査

審議事項:

・ヒト豚島の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社W社より提出された研究申請書に関して審査を行った。本申請書は2004

年7月30日に承認された研究申請書の継続申請であることから、内規8条2項に従って、迅速審査として内規5条第2項に従って、迅速審査を行い、申請どおり承認となった。

以上

(文責: HAB研究機構 事務局)

(5) HAB 研究機構 第 14 回倫理委員会議事録(抜粋)

日 時:2006 年 6 月 8 日

審査形式:迅速審査

会 場:東京駅地下八重洲倶楽部に於いて

審議事項:

・ヒト皮膚の入手および取り扱いについて

HAB 研究機構賛助会社 X 社より提出された研究申請書に関して審査を行った。

本試験計画は 2005 年 11 月 19 日に開催された第 11 回倫理委員会で審査・承認となった、HAB 研究

機構賛助会社 U 社)からの研究内容と同様で類型化されている研究計画であること。さらに、申請者に関しては、第 7 回倫理委員会(2005 年 7 月 21 日開催)、および第 8 回倫理委員会(2005 年 8 月 24 日開催)において審査を行っていることから、内規 5 条第 1 項に従って、迅速審査とすることとして、申請どおり承認となった。

以上

(文責: HAB 研究機構 事務局)

(6) HAB 研究機構 第 15 回倫理委員会議事録(抜粋)

日 時:2006 年 7 月 4 日(火)

審査形式:全員審査

場 所:東京駅地下八重洲クラブに於いて

第 3 期委員として嶋津 格委員、田辺 功委員、安原 一委員に代わって、新たに岡 希太郎委員と辰井聡子委員に就任されたことが紹介された。小崎正巳委員を互選で倫理委員長に選任し、第 13 回倫理委員会が開催された。

審議事項:

1) NDRIからのヒト眼球の入手および取り扱いに関して

HAB 研究機構賛助会社 Y 社より、ヒト眼球および結膜を用いた研請書および研究計画書と倫理委員会承認書が下記書類と共に提出された。Y 社試験責任者が会議に出席し、配布資料を用いて、研究計画書および Y 社倫理委員会での審査に関して説明がなされた。審査の結果、Y 社研究

開発倫理委員会記録資料(7/15)だけでは、承認の根拠が不明なため、審査内容が分かる書類を再提出することを条件に条件付き承認とした。

2) HAB 研究機構倫理委員会審査の基準作りに関して

前回の倫理委員会で、委員に確認を依頼した HAB 研究機構倫理委員会内規と MTA 案に関して、石井委員が修正をした案を基に再度検討を行い、以下の再修正を行うこととした。なお、本内規、MTA は 9 月 4 日開催の事務局会議の承認後適用することとする。

内規再修正箇所

第 4 条に 2 項に、「乙は、法令および確立されたガイドラインに従って研究を行うものとする。」を新たに加える。

以上

(文責: HAB 研究機構 事務局)

8. 学術年会・シンポジウムのお知らせ

2006年11月に開催されます第9回市民公開シンポジウムと2007年に開催されます第14回学術年会の日程が決定いたしました。
詳細につきましては、当研究機構のホームページ
(<http://www.hab.or.jp>)にて随時お知らせいたします。

(1) 第14回HAB研究機構学術年会のお知らせ

第14回HAB研究機構学術年会

主題：より良い医療をめざす最近の研究
—再生医療に向けてのヒト組織の活用—

会期：2007年5月18日（金）、19日（土）

会場：昭和大学上條講堂（東急池上線 旗の台駅 徒歩7分）

学術年会長：草野 満夫（昭和大学医学部）

組織委員：青木 武士（昭和大学医学部）

池田 敏彦（三共株式会社）

岡 希太郎（東京薬科大学薬学部）

倉田 知光（昭和大学医学部）

佐藤 哲男（千葉大学名誉教授）

安原 一（昭和大学医学部）

（五十音順・敬称略）

(2) 第9回HAB研究機構市民公開シンポジウムのお知らせ

第9回HAB研究機構市民公開シンポジウム

主題：骨粗しょう症は年のせい？病気です!!

日時：2006年11月19日（日）13:30～

会場：共立薬科大学芝校舎1号館B1階マルチメディア講堂

（東京都港区芝公園1-5-30）

参加費：無 料（定員200名・先着順）

演者：太田 博明（東京女子医大教授）

山内 広世（財団法人 骨粗鬆症財団）

9. つがる通信 ねぶた祭り 2006

青森の夏は「ねぶた祭り」に始まり、そして終わる。

ことしの夏もそのようにして過ぎた。雪の中の長い冬における重苦しい生活に耐え、春を迎えると人々は一斉に動きだし、家々の玄関や庭そして街路の土のところすべてに花々を植え、春の喜びを表現する。そしてやがてねぶたの夏がくる。

人口 30 万人の青森市は、この時期 300 万人を越えるひとびとで膨れあがる。「ねぶた祭り」を目指してきた観光客は昼間は奥入瀬溪流・十和田湖や竜飛岬・十三湖へと回り、貪欲に北東北の自然や歴史に触れ、夕方から海の幸や山の幸を堪能したのち、缶ビールとうちわを手にねぶたの祭りの熱気のなかに走り出す。



空港の歓迎ねぶた

ことしは筆者の所属する青森大学が燃えた。「ねぶた祭り」には毎年出陣(参加)しているが、経営母体である青森山田学園ではことしも青森山田高校が3年連続で甲子園に出場している最中でもある、兄貴格の大学も元気が良い。街に繰り出すね

ぶたの像はねぶた師北村隆氏の作によるもので、ことしの「日天・水天」は創造と気品を神格化した荘厳かつ勇壮な様相を呈している。また囃子の調子と跳人(はねと)の踊りは例年よりも一段と活気に満ちている。幅 10メートル、奥行き7メートル、高さ 5メートルのねぶた像は大きな台車に乗せられ、それを約 20 人の曳き手が像の台車に潜り込み、「扇子持ち」と呼ばれるリーダーの指揮に従い一糸乱れぬ運行でなければならぬ。ねぶたは走り・跳びそして回転する。その勇壮さと優雅さは、リーダーと曳き手のあうんの呼吸によって情熱の爆発と化する。そしてその後には 5—6 連の力強い大太鼓・清らかな旋律の笛・心弾ませるジャガリキ(手振り鉦)などの囃子方たち、それに続いて「ラッセーラ、ラッセーラ、ラッセ ラッセ ラッセラー！」のかけ声とともに跳ね人たちの乱舞が続く。沿道の観客はそれに引き込まれ、大きな歓声とうねりとなる。



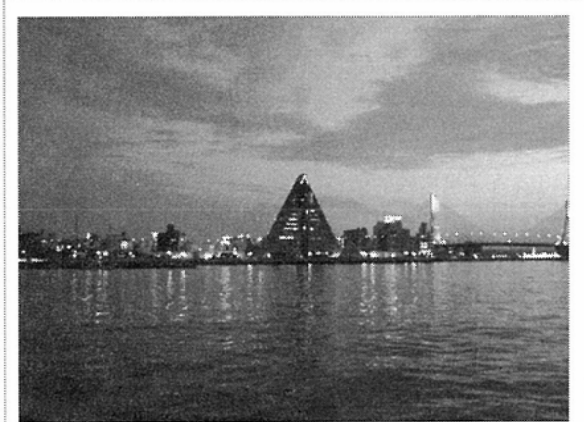
鬼門金神

そして最終日が近づき各種の賞の審査が進む。受賞作品は最終日の昼間、街中を凱旋運行し、

夕方は台船に乗って青森港の中を海上運行する。



埠頭でねぶたを待つ



青森港

湾岸に陣取った観衆は宵の涼風のなか、照明に輝き心地よい囃子の音色を伴いねぶたが湾内を巡る。同時に夜空に打ち上げられる花火を見上げ、観衆はビールを片手にねぶたの宵を満喫する。



海上運行

さてことし、青森大学のねぶたは総合優勝し、宿願の「ねぶた大賞」を受賞した。その一部は大学の玄関ホールにいまは静かに展示されている。



ねぶたの保存

(HAB 研究機構 理事 須賀哲弥)

10. お知らせ

1. 「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員および正会員の皆様からの原稿を募集致します。研究所や研究の紹介など、特に内容は問いません。多数のご応募をお待ち申し上げます。また、今後は会員の皆様に原稿の依頼をお願い致したく考えております。ご協力をお願い申し上げます。

2. 正会員および賛助会員の募集

正会員:入会金 10,000円

年会費 8,000円

賛助会員:年会費 一口 50,000円

問い合わせ先:HAB 研究機構事務局(巻末参照)

賛助会員名簿表(50音順)

1	味の素株式会社	34	大鵬薬品工業株式会社
2	あすか製薬株式会社	35	武田薬品工業株式会社
3	アステラス製薬株式会社	36	田辺製薬株式会社
4	アンジェスMG株式会社	37	中外製薬株式会社
5	インフォコム株式会社	38	帝国製薬株式会社
6	エーザイ株式会社	39	東レ株式会社
7	大塚製薬株式会社	40	トーアエイヨー株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	41	株式会社トクホン
9	小野薬品工業株式会社	42	富山化学工業株式会社
10	花王株式会社	43	鳥居薬品株式会社
11	科研製薬株式会社	44	ニチバン株式会社
12	キッセイ薬品工業株式会社	45	日産化学工業株式会社
13	杏林製薬株式会社	46	日東電工株式会社
14	協和醗酵工業株式会社	47	日本オルガノン株式会社
15	キリンビール株式会社	48	日本化薬株式会社
16	興和株式会社	49	日本ケミファ株式会社
17	埼玉第一製薬株式会社	50	日本新薬株式会社
18	三共株式会社	51	日本たばこ産業株式会社
19	参天製薬株式会社	52	日本チャールス・リバー株式会社
20	財団法人残留農薬研究所	53	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
21	株式会社三和化学研究所	54	ノバルティスファーマ株式会社
22	シェリング・プラウ株式会社	55	バイエル薬品株式会社
23	塩野義製薬株式会社	56	株式会社パナファーム・ラボラトリーズ
24	株式会社資生堂	57	萬有製薬株式会社
25	株式会社新日本科学	58	久光製薬株式会社
26	株式会社生体科学研究所	59	ファイザー株式会社
27	千寿製薬株式会社	60	三菱ウェルファーマ株式会社
28	第一アスピロファーマ株式会社	61	明治製菓株式会社
29	第一化学薬品株式会社	62	持田製薬株式会社
30	第一製薬株式会社	63	ヤンセンファーマ株式会社
31	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所	64	リードケミカル株式会社
32	大正製薬株式会社	65	リンテック株式会社
33	大日本住友製薬株式会社	66	ワイス株式会社

H A B 研究機構とは？

H A B 研究機構の活動は医学・薬学を中心とする学界、製薬産業を中心とする産業界、さらに医療・医薬品に関わる行政の理解と支援により進められています。

1. ヒト由来試料有用性に関する資料の刊行
機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらでは各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究の報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。また、一般の方々からのご意見も随時募集しております。

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業
研究推進委員会では、HAB 研究機構が入手したヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の有用性について共同で科学研究を推進しています。また生命倫理研究委員会ではヒト試料に関する倫理問題の調査を行っています。

3. ヒト由来試料有用性に関する学術的交流事業
年1回学術年会を開催しています。そこでは疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々と交えて議論しています。こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業
ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、米国非営利団体 NDRI (The National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップの協約を締結しております。このヒト由来試料を用いた研究には、外部有識者を含む倫理委員会において厳正な審査を受けることが課せられています。

H A B 研究機構 役員一覧

理事長	雨宮 浩	(国立小児病院 小児医療研究センター 名誉センター長)
副理事長	須賀 哲弥	(青森大学 薬学部 教授)
	安原 一	(昭和大学 医学部 教授)
理事	五十嵐 隆	(日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
	池田 敏彦	(三共株式会社)
	岡 希太郎	(東京薬科大学 薬学部 教授)
	加賀山 彰	(アステラス製薬株式会社)
	川原 幸則	(株式会社サイエンスインフォメーション)
	草野 満夫	(昭和大学 医学部 教授)
	小林 智	(永井記念薬学国際交流財団)
	小林 眞一	(聖マリアンナ医科大学 教授)
	佐藤 哲男	(千葉大学名誉教授)
	諏訪 俊男	(共立薬科大学 教授)
	松村 外志張	(株式会社ローマン工業)
	吉村 義信	(株式会社武田分析研究所)
監事	武井 元昭	(独立行政法人中小企業基盤整備機構)
	飯島 培雄	(前中小企業金融公庫)

編集後記

- 第13回 HAB 研究機構学術年会在5月18、19日に開催されました。今回のテーマは「変化する時代の創薬：開拓すべきヒト組織活用への道」でした。当日は、5月にしては肌寒い天候でしたが、多くの皆様にご参加いただきました。ここに御礼申し上げます。
- また、2日目には「ぜんそく治療の最前線」というテーマで市民公開パネルディスカッションが開催されました。時折雨の降るあいにくの天候でしたが、多くの一般の方々にご参加者いただきました。メモを取りながら熱心に聞き入る姿を拝見し、病気や健康に対する関心の深さを改めて実感いたしました。

- 今年は、冬には記録的な豪雪そして梅雨末期には日本各地や朝鮮半島での大雨や台風や前線による大雨被害、またヨーロッパやアメリカの高温気象など日本だけでなく世界的に異常気象ともいえるほど悪天候による被害のニュースが続いています。地球温暖化の影響が叫ばれ始めて久しいですが、自分の出来ることは何かと身近なところから考えなければと切に思うこの頃です。

田渕 良子 (HAB 研究機構)

NEWSLETTER Vol.13 No.1 2006 10 6

2006年10月6日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 副理事長 須賀 哲弥
広報担当理事 岡 希太郎

発行責任者 理事長 雨宮 浩

発行所 HAB 研究機構事務局
〒113-0032
東京都文京区弥生 2-4-16
学会センタービル 4階
TEL/FAX : 03-3815-1909

広告取扱所 東京都渋谷区恵比寿 1-26-14
株式会社メディコム
TEL : 03-3443-9644
FAX : 03-3443-9344

印刷所 東京都千代田区三崎町 3-10-5
株式会社大成社
TEL : 03-3263-3701
FAX : 03-3262-4876

© Copyright, 2006, by HAB Research Organization

日時: 2006年11月29日(水)~12月1日(金)

会場: 江戸川区総合区民ホール

(別称 タワーホール船堀, 〒134-0091 東京都江戸川区船堀 4-1-1, TEL: 03-5676-2211 (代))

年会長: 池田敏彦(三共株式会社・薬剤動態研究所)

テーマ: 技術革新と国際化に即応する創薬および薬物動態研究の推進

主催: 日本薬物動態学会

特別講演

- Yuang-Tsong Chen (Academia Sinica)
Genetic susceptibility to severe adverse drug reactions: Perspective for future medicine
- Neil Kaplowitz (USC Research Center for Liver Diseases)
Idiosyncratic drug hepatotoxicity: Insights from acetaminophen toxicity in the mouse
- Ralf Morgenstern (Karolinska Institute)
Structure and function of MAPEG: lessons from the crystal structure of microsomal glutathione transferase 1
- 塩田邦朗 (東京大学大学院 農学生命科学研究科)
Epigenetics, a new paradigm of life sciences

シンポジウム

- S1 The relevance of transporters to the efficacy and toxicity of drugs
(Asia-Pacific ISSX-JSSX Joint Symposium)
- S2 反応性代謝物を考える
- S3 Chemically reactive metabolites (ISSX-JSSX Joint Symposium)
- S4 薬物動態における代謝酵素とトランスポーターの機能連関
- S5 Phase II 代謝酵素と薬効・毒性
- S6 薬物トランスポーターの新戦略: QSAR 解析から創薬分子イメージングへ
- S7 薬物動態研究の新展開
- S8 代謝酵素、トランスポーターの発現量、機能調節機構としてのエピジェネティクス

フォーラム 2006

薬物動態研究と毒性研究の連携はいかになされるべきか~ヒト代謝物試験を中心として

若手研究者シンポジウム

蛋白発現・機能のダイナミズム~基礎研究と臨床・創薬との接点~

申込要項・お問い合わせ

予約参加申込締切:

平成 18 年 10 月 10 日(火曜日)

参加費:

正会員 10,000 円 (当日 12,000 円)

学生会員 6,000 円 (当日 8,000 円)

非会員 13,000 円 (当日 15,000 円)

懇親会(11/30) 一律 10,000 円(当日 12,000 円)

お問い合わせ

第 21 回日本薬物動態学会年会事務局

〒101-8449

東京都千代田区神田錦町 3-24

住友商事神保町ビル

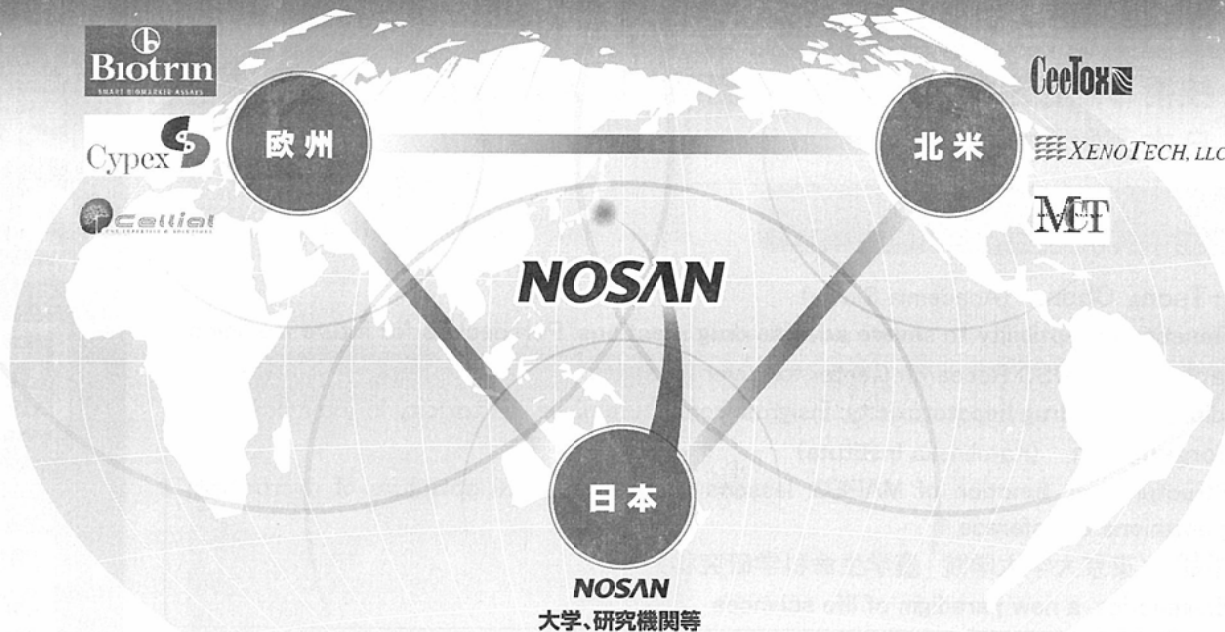
担当: 金口(キングチ)敏隆

TEL: 03-3219-3541 / FAX: 03-3292-1811

E-mail: 06jssx@ics-inc.co.jp

<http://www.jssx.org/nenkai21/index.html>

In vitro ADME/Tox 試薬のハブステーション、高品質サービスの提供を目指すベストパートナー



XenoTech社 | ヒト・動物組織由来画分、凍結肝細胞の販売、及び受託試験(*In vitro* ADME/Tox)

- NEW** 不死化ヒト肝細胞バイアル販売、新培地販売
1 vialからのご注文が可能です。新商品の培地は、Cytochrome P450の酵素誘導能を上昇させます。
- NEW** カスタム製品作製
Brain, Skin, Heart, Whole eye, 等, XenoTech社で長年培ってきた技術を生かし調製いたします。

Cypex社 | 大腸菌発現系P450の販売、及び受託試験(代謝物生産)

- NEW** 基質・代謝物販売
蛍光基質・代謝物等、高価な試薬を安価に提供いたします。

Cellial社 | *In vitro*血液脳関門透過性評価キットの販売・受託試験

- NEW** *In vivo* Blood Brain Barrier評価系を簡便に、精度よく再現できるキットです。

Biotrin社 | 高感度毒性マーカーの販売

- 肝、腎に特異的に存在する α -GSTを、ELISA法で定量するキットです。
In vitro、*In vivo*試験、共に使用可能です。

CeeTox社 | *In vitro*細胞毒性受託試験

- 9つのパラメータを指標にし、*In vivo*のCtox(毒性を示す血中濃度)を高い精度で予測する試験です。

日本農産工業株式会社 | ヒトCytochrome P450 大腸菌発現系・ポリクローナル抗体の販売

- 高い特異性と、阻害活性を持っております。

弊社では、ADME/Toxに関する*In vitro*試薬の販売、受託試験の斡旋をしています。
ご質問がありましたら、お気軽にお問い合わせください。

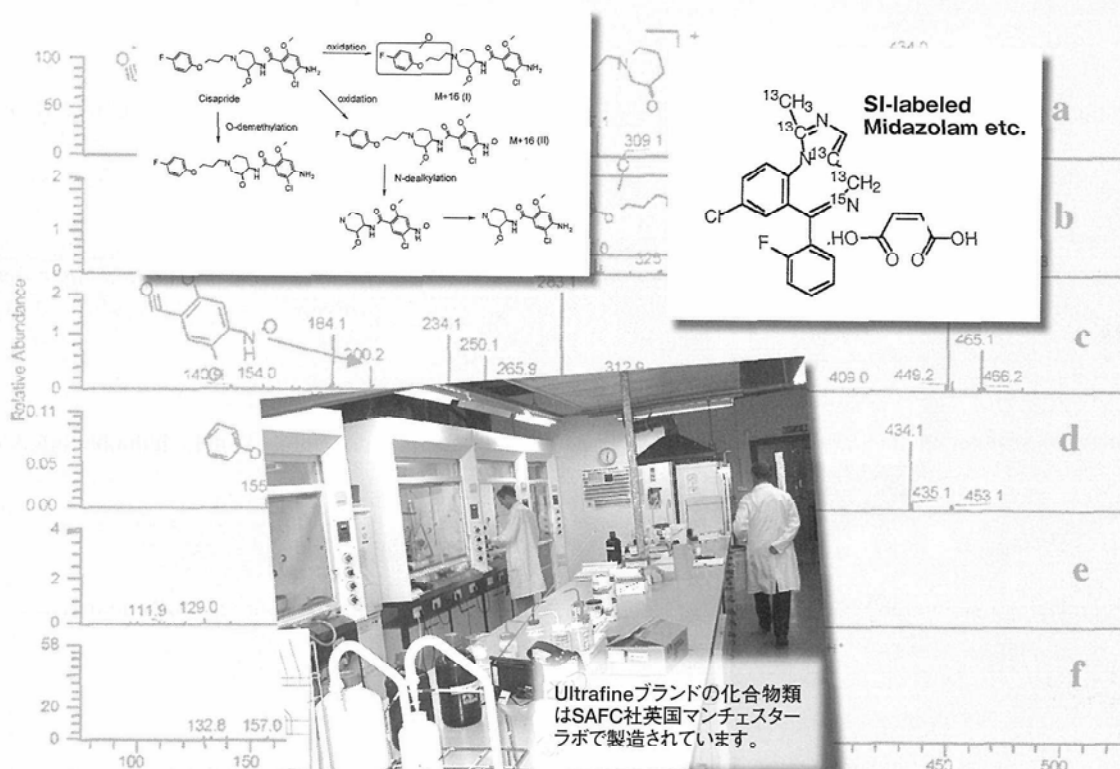
NOSAN

日本農産工業株式会社 バイオ部

〒220-8146 神奈川県横浜市西区みなとみらい2丁目2番1号 ランドマークタワー46F
TEL | 045-224-3713 FAX | 045-224-3737 E-mail | bio@nosan.co.jp
http://bio.nosan.co.jp



薬物動態研究用化合物



- SI-標識化合物 – LC/MS内部標準用
- RI-標識化合物 (Moravek社)
 - 代謝、トランスポーター研究に
- 非標識標準物質、阻害剤

詳細につきましては弊社試薬営業統括部までお問い合わせ下さい。



第一化学薬品株式会社

試薬営業統括部

〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目13-5
 TEL 03-3272-0676 FAX 03-3272-0779
 E-mail shiyaku@daiichichem.co.jp
 http://www.shiyaku-daiichi.jp/

NEWS!!

ご要望に応え、 ランフォード培地“ニッスイ” いよいよ日本チャールス・リバーから供給開始!

— ヒト・動物肝細胞培養に最適 —



■ランフォード培地の成分組成

成分名	100ml中の含有量
1 Williams' Medium E (L-glutamine free)	1.05g
2 Sodium Bicarbonate	220mg
3 Penicillin	10,000U
4 Streptomycin	10,000 μ g (Pot.)
5 L-glutamine	29.2mg
6 Linoleic acid/BSA	0.5mg Linoleic acid/50mg BSA
7 EGF	5 μ g
8 Hydrocortisone	0.03626mg
9 Selenium	0.0017172mg
10 LCGF	0.002mg
11 Transferrin	0.5mg
12 Ethanolamine	0.006 μ L
13 Prolactin	0.32 I.U.
14 Insulin	1mg
15 Glucagon	0.2mg
16 Amphotericin B	75 μ g

■ 特長

- ・ヒト肝細胞を長期培養できる無血清培地です。
- ・成分組成が明確なので、安心して使用できます。
- ・ -80°C の凍結保存で、2年間の長期保存が可能。

※文献情報は、日本チャールス・リバー (crj-sd@yokohama.email.ne.jp) までお問い合わせください。

IVT社・RILD社の肝細胞と併せてご利用いただけます。

米国IVT社
(In Vitro Technologies, Inc.)



Pooledヒト肝細胞、新ロットが続々登場

“Pooled”ヒト凍結肝細胞の使用により、平均的な代謝を予測することが可能です。

- (1) 5donor および10donor からのPooled肝細胞をお選びいただけます。
- (2) 貴社にて、複数の凍結肝細胞のロットを混合していただく必要がなく、経済的です。
- (3) “Pooled”後の活性値や個々のドナーの情報を提供しています。

上海RILD社
(Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co., LTD.)

RILD

紹介キャンペーン中: 20~40% OFF!

Asian (oriental) タイプのヒト肝細胞が、さらにお求めやすくなりました。

- (1) 地理的にも人種的にも日本から非常に近い、中国からのヒト肝細胞が入手可能です。
- (2) お客様の細やかなご要望(細胞の調整法等)に柔軟に対応できます。
- (3) 非凍結肝細胞をより迅速に納品可能。また、RILD社の施設を実際に訪問することも容易です(羽田-上海:約2時間)。

日本チャールス・リバーなら、
さまざまなヒト由来・動物由来の肝細胞をお選びいただけます。

あらゆるBio Technical Serviceは、まず当社にご相談ください

お問合せは **日本チャールス・リバー株式会社**
第二営業部 〒222-0033 横浜市港北区新横浜3-17-6 イノテックビル11F
TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341

E-mail: crj-sd@yokohama.email.ne.jp

<http://www.crj.co.jp>