

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.13 No.2 2007 03 12

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
創薬開発研究に必要なもの
— 創薬研究推進政策と国民の医療への理解と参加 —
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 医薬品開発における疾患モデル動物の役割
(2) 一人の死と移植医療を考える —
臓器移植コーディネーターとして
(3) 動物代替法 — 最近の動向(3)
(4) 研究倫理と法律 — 「よいこと」は強制できない
(5) 生涯にわたる女性の健康支援 その考え方
(6) 法的整備と市民との対話が医薬研究の発達
に寄与する
3. <新連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
ゲノム創薬による新たな分子標的医薬開発
4. HAB研究機構 会員の頁
(1) 創薬から育薬へ — 薬物動態研究の重要性
(2) 埼玉第一製薬株式会社研究部の紹介
5. 市民公開シンポジウムの報告
6. 第14回HAB研究機構学術年会のお知らせ
(1) 第14回HAB研究機構学術年会開催にあたって
(2) プログラム概要
7. 会議議事録
8. 人試料委員会の報告
9. つがる通信
10. 関連学会 開催のお知らせ
11. 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

日本薬物動態学会 第21回ワークショップ

医薬品開発を加速化・効率化するためのボトルネック解消

■ 2007年4月12日(木)、13日(金) ■ 昭和大学・上條講堂(東京都品川区旗の台1-5-8)

第1日目 4月12日 8:55~19:30

基調講演

- システムバイオロジーと創薬 秋山 泰(産総研/東工大)

テーマ1 臨床開発の効率化 (臨床開発におけるボトルネックとその解消)

- 個別化医療における薬物動態研究の役割 山崎浩史(昭和薬大)
- トランスポーター遺伝子変異と薬物動態 杉山雄一(東京大学)
- Biomarker 臨床における探索と応用
John L. Allison (Veeda Clinical Research)

テーマ2 創薬段階における加速化 (創薬段階におけるボトルネックとその解消)

- 動物における分子イメージング最先端 塚田秀夫(浜松ホトニクス)
- 非臨床試験におけるバイオマーカーの探索
—臨床試験へのブリッジング— 戸塚善三郎(JCLバイオアッセイ)
- In silico ADMET 交渉中
- In silico関係で創薬に関わる最近の話題 梅山秀明(北里大)

懇親会 (ワークショップ参加者は無料)

第2日目 4月13日 9:00~17:35

基調講演

- Novel first-in-human studies: pros and cons
Richard Lalonde (Pfizer USA)

テーマ1 臨床開発の効率化 (臨床開発におけるボトルネックとその解消)

- 臨床における遺伝子変異と副作用発現 横井毅(金沢大)
- ゲノム薬理学にもとづく医薬品適正使用
—「その意義は?」— 東純一(大阪大学)
- ファーマコゲネミクスと医薬品の承認審査 宇山佳明(医薬品機構)

基調講演

- Bioanalytical method validation Vinod P. Shah (元FDA)

テーマ2 創薬段階における加速化 (創薬段階におけるボトルネックとその解消)

- Chemically reactive metabolites Barry Jones (Pfizer UK)
- 探索段階における物性研究の役割・重要性 湯田真道(アステラス製薬)
- トランスポーターを介する薬物相互作用評価法 設楽悦久(千葉大学)

日本薬物動態学会 第1回ショートコース

代謝物の分離・同定・予測

■ 2007年4月11日(水)
12:55~17:50

■ 昭和大学・薬学部講義室
(東京都品川区旗の台1-5-8)

- ソフトイオン化法と構造解析 高山光男(横浜市立大学)
- LC/MSの駆使した代謝物の構造解析手法 戸塚善三郎(JCLバイオアッセイ)
- LC/MS・LC/NMR等を用いた代謝物の構造解析手法 中山 登(中外製薬)
- In silico薬物代謝予測 —応用と限界— 原田 恒博(田辺製薬)
- In cerebroによる薬物代謝経路の推定 池田 敏彦(三共)

参加ご希望の方は、学会ホームページから申し込んでください(最新情報は、学会のホームページ<http://www.jssx.org/>をご覧ください)。

最終締切: 2007年2月28日(水) (申込開始: 2007年1月5日(金))

参加費: ワークショップ 日本薬物動態学会 会員15,000円(当日20,000円)、
非会員25,000円(当日30,000円)、学生5,000円(当日6,000円)
ショートコース 日本薬物動態学会 会員20,000円(当日25,000円)、
非会員30,000円(当日35,000円)、学生7,000円(当日12,000円)

なお、ワークショップとショートコース両方に同時参加登録された方には以下の割り引きがあります。

日本薬物動態学会 会員30,000円(当日40,000円)、
非会員50,000円(当日60,000円)、学生8,000円(当日14,000円)

連絡先: 〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館 財団法人 国際医学情報センター内
日本薬物動態学会第21回ワークショップ/第1回ショートコース登録事務局
TEL: 03-5361-7075 FAX: 03-5361-7091
E-MAIL: jssx-ws@imic.or.jpあるいはjssx@imic.or.jp 担当: 小林 通/西澤 展美

代表世話人: 岩崎 一秀(ファイザー株式会社)

主催: 日本薬物動態学会

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.13 No.2 2007 03 12

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

- 創薬開発研究に必要なもの
—創薬研究推進政策と国民の医療への理解
と参加—
藤井基之 (参議院議員) ————— 2

2. <オピニオン>

- ヒト組織の利活用について思うこと
(1)医薬品開発における疾患モデル動物の役割
油田正樹 (武蔵野大学) ————— 4
(2)一人の死と移植医療を考える—
臓器移植コーディネーターとして
大田原佳久 (静岡県臓器移植コーディ
ネーター) ————— 6
(3)動物実験代替法 —最近の動向(3)
佐藤温重 (東京医科歯科大学) ————— 8
(4)研究倫理と法律 —「よいこと」は強制できない
辰井聡子 (横浜国立大学) ————— 9
(5)生涯にわたる女性の健康支援 その考え方
宮原富士子 (ジェンダーメディカル
リサーチ) ————— 12
(6)法的整備と市民との対話が医薬研究の発達に寄与
する
山崎恒義 (共立薬科大学) ————— 15

3. <新連載>

- 最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と
展望
ゲノム創薬による新たな分子標的医薬開発
辻本豪三 (京都大学大学院薬学研究科)
————— 17

4. H A B 研究機構 会員の頁

- (1)創薬から育薬へ —薬物動態研究の重要性
嶋田 薫 (ファイザー株式会社) ——— 23
(2)埼玉第一製薬株式会社研究部の紹介
山内仁史 (埼玉第一製薬株式会社) ——— 25

5. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 27

6. 第14回H A B研究機構学術年会のお知らせ

- (1)第14回HAB研究機構学術年会開催にあたって
草野満夫 (昭和大学) ————— 30
(2)プログラム概要 ————— 31

7. 会議議事録

- (1)HAB研究機構 第16回倫理委員会
議事録 (抜粋) ————— 33
(2)HAB研究機構 第17回倫理委員会
議事録 (抜粋) ————— 33
(3)HAB研究機構 第18回倫理委員会
議事録 (抜粋) ————— 33
(4)HAB研究機構 第19回倫理委員会
議事録 (抜粋) ————— 34
(5)HAB研究機構 第20回倫理委員会
議事録 (抜粋) ————— 34

8. 人試料委員会の報告 ————— 35

9. つがる通信 ————— 37

10. 関連学会 開催のお知らせ ————— 39

11. お知らせ ————— 41

編集後記

1. <巻頭言> 創薬開発研究に必要なもの

—創薬研究推進政策と国民の医療への理解と参加—

参議院議員
藤井 基之



21世紀のわが国の最大の国家戦略は、「科学技術創造立国」である。科学技術基本法の制定、知的財産戦略大綱¹⁾、BT戦略大綱²⁾など、政府の科学技術振興政策は着々と進められてきた。また、平成18年度を初年度として、第三次科学技術研究基本計画が開始されている。

その最重点課題の一つとして、ライフサイエンスが挙げられているが、その最大のターゲットは、ヘルスケア分野、すなわち新しい治療技術、新しい医薬品の開発研究など医療分野の研究の推進である。

2003年4月、日米英独仏中の6カ国が共同で進めてきた、ヒトゲノム（生物の持つ遺伝子情報）を構成している30億のDNA塩基対の配列の解析研究が完了したことが宣言された。ヒトゲノムが解読されたことにより、生命科学研究分野の次の（すなわちポスト・ゲノムの）関心は、遺伝子が作り出す、人の様々な生命活動を支えるタンパク質の構造や機能の解析研究（プロテオーム³⁾解析）に移っている。人の生体内では、遺伝子によって作られる多様なタンパク質が働いているが、創薬分野でいえば、疾患に関連する遺伝子から病因タンパク質を特定し、その構造や機能を解析して医薬品をもって攻めることのできるようなタンパク質（創薬標的タンパク質）を見つけ出し、新しい医薬品を設計、創製することである。すなわち新しい画期的医薬品の創出に、各国、各企業が鎬を削っているのである。現在までに上市された医薬品は、400～500のタンパク質を標的として作用すると考えられており、今後、プロテオーム

□ワンポイント解説□

今世紀の日本の目標は「科学技術立国」の創造で、中心はヘルスケア分野だ。政府は色んな施策を講じてきているが、民間に比べて掛けるお金が少な過ぎる。これでは国際競争に伍してゆけない。

研究から2,000～5,000の新たな創薬標的タンパク質が発見されると予想されている。

日本人の三大死因は、がん、脳血管疾患、心臓疾患であり、この三つの疾患で死亡原因の6割を占めている。特に、後者の2疾患が減少傾向にあるのに対し、がんは、1980年以降死亡原因のトップであり、高齢社会におけるがん克服は、医療における最大の課題である。また、高齢化によるもう一つの課題は、認知症人口の増加であり、認知症の治療法の確立が急務である。特にアルツハイマー病は、高齢化とともに次第にその深刻さを増しつつあり、原因究明と治療法の確立が切望されている。だが、ゲノム科学の進展により、近年においてはこれら疾患に遺伝子が深く関与していることが解明されつつある。がんは、人の特定組織の細胞ががん化することによって発生するが、細胞内のがん遺伝子の増幅やがん抑制遺伝子の欠失等によってがん化が起こることが判明してきている。一方、アルツハイマー病についても、発症の危険因子となる遺伝子の解明が進められている。こうした分野での治療法や、医薬品開発研究の推進は、欧米諸国では国家の課題と位置づけら

れている。例えば米国では国立 NIH⁴⁾ が創薬研究を主導するなど、官民の研究協力体制のもとに推進されている。欧州もしかりである。

翻ってわが国においては、ライフサイエンス分野の研究に関する国家予算は、着実に増加しているが、ヘルスケア分野の研究開発に対する国家予算を欧米諸国と比較してみると、日本は米国の 25 分の 1、また、英国の 3 分の 2 程度の規模となっている。また、政府と民間の科学技術研究費の負担率をみると、日本は、政府負担 3.4 兆円に対し民間負担は 16.9 兆円で、政府は 20%、つまり約 2 割の負担となっている。これに対し、米国は 31.0%、ドイツは 31.1%、フランス 40.8%、英国 31.3%、となっており、わが国の科学技術研究は、民間依存の傾向が強い。

ポスト・ゲノムの創薬研究は、国家間の熾烈な競争の中にあり、個別企業での開発努力のみをもって国際競争に伍してゆくことには限界があると言わなければならない。21 世紀の死病、がんの克服、また高齢化の副産物、認知症、

特に難病とされるアルツハイマー病の克服は、わが国の安心長寿社会構築のための不可欠の要件であり、かつ世界中の人々に福音をもたらす。同時に、医薬品産業は、21 世紀のわが国のリーディング・インダストリー⁵⁾ となるものと期待される。

わが国において、国家挙げての強力な「創薬研究推進政策」を実現すると共に重要となることは、市民の創薬研究への理解と協力である。がんやアルツハイマー病の遺伝子解析は、患者から組織の提供があって初めて可能となり、代謝、安全性試験を行うには人間の肝臓などの組織、細胞が必要となる。また、晴れて医薬品の候補化合物が開発された後も、臨床試験研究は治験ボランティアの協力がなければ遂行することができない。難病克服には市民の積極的な理解と協力が必要であるため、臓器・組織の研究利用の重要性を市民へ啓発活動を行うことを目的としている HAB 研究機構に期待する。

用語説明

- 1) 知的財産戦略大綱: 2002 年 7 月、内閣の知的財産戦略会議において決定された知的財産立国の実現に向けた基本戦略のことです。
- 2) BT 戦略大綱: バイオテクノロジー(BT)が目覚ましく進展していることから、その成果を実用化・産業化し、国民生活の向上と産業競争力の強化を図ることが重要です。このため、我が国としてBT戦略を早急に樹立し、必要な政策を強力的に進めていくための基本戦略のことです。
- 3) プロテオーム(Proteome): 生命現象は、細胞内に発現している複数のタンパク質のバランス(総体)によって保たれているという考え方です。近年では、癌や認知症の研究で、患者の細胞のプロテオームを調べることで、新しい治療法が開発されることが期待されています。
- 4) NIH (National Institute of Health) : アメリカ国立衛生研究所
- 5) リーディング・インダストリー: 戦略産業。主導産業。国または地域の経済成長の中軸となる産業。

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に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) 医薬品開発における疾患モデル動物の役割

武蔵野大学薬学部 教授

油田 正樹

はじめに

最近の世界の医薬品開発状況を見てみると、新規に市場に出た新薬の数は一頃より減少しており、2004年においては過去20年で最低であったそうである。重篤な疾患の予防、治療および治癒に大きな希望が見えているにもかかわらず、安全性・有効性が優れ、使いやすい医薬品製剤が必ずしも患者さんに届けられていないことが問題になっている。これはひとつには開発に非常に多くのコストと時間がかかり、さらに例え上市しても予期せぬ副作用が現れ、悪くすると発売中止にまで追い込まれることが少なくないからである。医薬品開発における最初の律速段階は、候補となる物質を絞り込み、特定することである。伝承や天然物と経験に基づく従来の創薬科学である「オーソドックス創薬」を選択するか、ゲノム科学とコンピュータで最適の構造を持つ化合物を選ぶ「バーチャル創薬」によるかによっても開発期間は変わってくる。一見後者のほうが効率的で早いと思われがちだが、必ずしもそうではない。バーチャル創薬においても動物試験による薬理作用や安全性の確認では、試行錯誤のプロセスが含まれ、この段階で脱落することが少なくないからである。薬効ターゲットを絞って天然物あるいは

□ワンポイント解説□

ヒト病態に近い糖尿病モデル動物の解説。中でも筆者が開発したMSGマウスはヒト男性肥満によく似ていて、薬効薬理試験への応用が期待される。

既知の活性化合物を取捨選択し“種化合物”として出発した方が確率的にも有利であることも多い。開発候補化合物が絞り込まれた後の重要な律速段階は、動物における薬効薬理の確認試験である。前臨床試験や臨床試験を通じて開発期間を限りなく短くするためには、薬効薬理試験においてヒトの病態治療に反映できる効果や安全性の確認を効率化しなければならない。この場合大きな戦力となるのが疾患モデル動物である。ヒトの疾患病態に似ているあるいは限りなく近い症状を発症する動物がいれば、候補品目の特定は加速的に進むことは言うまでもないことである。現在、自然発症あるいは薬物負荷による病態モデル動物が数多く開発されている。筆者らも医薬品開発に力を発揮できるような病態モデル動物の開発・作出を手がけているので、その一端を紹介したい。

自然発症肥満 2 型糖尿病マウス

近年、自然発症肥満 2 型糖尿病モデルとして作出された動物に TSOD マウス¹⁾がある。TSOD マウスは 1992 年に近交系として確立され、最近(財)動物繁殖研究所から購入が可能になった動物である。TSOD マウスは通常飼育で早期より著しい体重増加が確認され、ヒトの生活習慣病に類似した様々な症状が認められる。2~3 ヶ月齢頃より高血糖、高脂血症、尿糖及び高インスリン血症が出現し、中心性肥満が徐々に進行する 2 型糖尿病である。糖尿病の進行と共に腎臓、末梢神経、眼などに合併症が発症し、器質的変化を伴った様々な障害が認められる²⁾。特に末梢神経症は、一般の糖尿病モデル動物では発症させることは難しいが、TSOD マウスでは糖尿病末期に高頻度に発症するという点で、様々な糖尿病モデル動物の中でも類を見ない。最近我々は TSOD マウスの内臓脂肪の増加による肥満に注目し、メタボリックシンドロームの危険因子とアディポサイトカイン等の関係を検討している。TSOD マウスは、病態の特徴がわかり始めたばかりの新しいモデル動物ではあるが、糖尿病のみならずヒトの生活習慣病のモデルとして幅広く用いることができ、病気の発症メカニズムや薬物の開発などヒトへの外挿が期待される疾患モデル動物である。

薬物誘発性肥満型糖尿病マウス

薬物誘発性の糖尿病モデル動物にはストロプトゾトシンやアロキサンのような非肥満型の 1 型糖尿病モデル動物が主流であるが、我々は Monosodium glutamate (MSG) によって肥満を伴う 2 型糖尿病を誘発させ、MSG マウスのヒトに類似した様々な特徴について報告してきた³⁾。本モデル動物は新生仔期に MSG を皮下投与することにより、高度な中心性肥満、高インスリン血症および高脂血症を発現し、早期に 2 型糖尿病を発症する。MSG マウスの最も

特徴的な点は、内臓脂肪の蓄積が強く、薬物誘発モデルでありながらヒトの男性で見られる肥満によく類似しているということである。糖尿病の病態は比較的長期間持続するが糖尿病性合併症は確認されていない。また、MSG マウスでは肝臓の脂肪変性が重度に認められ、肝腫瘍が高率に誘発される。これらの病理組織像は近年話題となっているヒトの非アルコール性肝炎 (NASH) にきわめて類似しており、現在 NASH モデルとしての有用性も検討している。MSG マウスは、発症メカニズムの明らかな薬物誘発モデルとしての利点を生かし、様々な実験に応用できるものと期待される。

おわりに

最近の医薬品開発においては開発期間を短縮するべくいろいろな工夫がなされているが、薬効薬理試験においてはヒト疾患に類似した病態を発症する疾患モデル動物が開発・作出されるようになってきたので、闇雲に動物を使うことなく短期間にヒトの病態治療に反映できる薬理効果や安全性の確認が可能となってきた。これは使用動物数の削減にもつながり動物愛護の観点からも好ましいことである。今後、ますます疾患モデル動物の必要性が高くなることはいうまでもない。

参考文献

- 1) Suzuki, W. *et. al.*: A new mouse model of spontaneous diabetes derived from ddY strain. *Exp. Anim.* 48(3): 181-189. 1999.
- 2) Iizuka, S. *et. al.*: Diabetic complications in a new animal model (TSOD mouse) of spontaneous NIDDM with obesity. *Exp. Anim.* 54(1): 71-83. 2005.
- 3) Nagata M. *et. al.*: Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Mouse Model Induced by Monosodium Glutamate. *Exp. Anim.* 55(2): 109-115. 2006.

(2) 一人の死と移植医療を考えるー 臓器移植コーディネーターとして

浜松医科大学・光量子医学研究センター・細胞イメージ研究分野
静岡県臓器移植コーディネーター

大田原 佳久

1997年に臓器移植法が制定、施行され2006年12月末現在で、我が国での脳死下での臓器提供件数は50件となった。また、心停止下での腎提供件数では昨年(2006年)は年間100件を超えるまでになった。欧米諸国と比較すると非常に少ないと言わざるを得ない。我が国の医療技術水準、経済水準からしても欧米の移植医療が盛んに行われている諸国と基本的な差があるとは思えず、むしろ我が国の方が進んでいるのが現状ではないだろうか。決定的な違いは臓器提供が少ないという点であろう。なぜ我が国では提供臓器が少ないのだろうかとよく議論される中に、多くは宗教、国民性とも言われる。確かに個人が明確な宗教心や哲学を持たない国であり、本来の農耕民族的な村意識の強いものがあるように思われる。しかし、臓器提供に反対するような意識ではないように思うのである。それが証拠に海外で移植するための募金は億単位の資金が寄せられ、多くの方が移植医療の恩恵にあずかっている。

臓器移植医療の特徴は生体移植、死体移植にかかわらず、必ずドナー(提供者)が必要である。従って通常の医療と大きく異なり、医療者と患者だけの関係から家族、一般社会を巻き込んだ医療となることにより、そこに発生する様々の問題が生まれてくる。生体移植ならば家族関係、社会的な合意等の問題が発生し、金銭授受、倫理問題等、昨今の問題となったような事柄は出てきても不思議なことではない。

臓器移植コーディネーターとして、これまで

□ワンポイント解説□

移植医療の現状を解析し、移植のために提供される臓器と研究用とでは、扱い方に大きな差がある現実を指摘する。その上で、本人の希望を叶えるための開かれたシステムがなくてはいけない。

行ってきた一般啓発、病院啓発、教育、提供症例への関わり、移植者との関わりから、これまでの我が国の移植医療の問題を考えてみたい。

医療現場で人の死をどのようにみているのだろうか?。これまでの医療現場(臓器提供の可能性のある部署)では病院、あるいは医療者としてはどうしても病気を治療することに専念し、回復が艱難となった患者に対してはどのように対処してよいか分からず、その家族の悲嘆のケアや、患者自身にどのような死を迎えさせてあげることが適切なのか、思い悩むことが多い。そのため必ずしも死にゆく患者、あるいはその家族が満足しうるような最後は迎えていないのではないかと考える。患者が入院し、病院を出るまではそれがどんな形であろうとその間の対応は病院の責務である。私が対応した臓器提供病院でのドナー家族の多くは病院を信頼し、ここの病院での対応は良かったと話すことが多い。これは提供病院のシステムとして患者の意思、家族の意思を尊重している病院だからなのである。死してなおその人の意思を尊重すること。すなわちきちんと臓器提供の意思を確認しているからなのである。救急搬送さ

れた患者が死戦期になると、家族は当初はなんとか治療ができないかと思うと同時に、だんだんと状態が悪くなるのを目の当たりにし、もうそんなに頑張らなくてもいいよと思うようになる。医療者はそんな家族の気持ちを理解してあげることが最も重要で、家族の喪失の悲嘆ケアをする。その中の一つに臓器提供のオプションも含まれているのだろうと思う。

我が国の法律は移植医療が盛んに行われた後に、法律で規制をしていった移植先進国と異なり、法律で規制した中での移植医療であり、それはそれでいいところもあるのだが、責任の所在が曖昧となってしまっているのではと、思ってしまう。人の死は本人が勝手に決めた線であるが、少なくともそのことが社会に一般化すれば、その線が死である。にもかかわらず脳死下での提供は脳死判定が行われて臓器提供が前提の時は心臓が動いていても死亡となるし、同じ臓器提供でもドナー本人の意思が不明確な場合は三徴候（瞳孔散大、心停止、呼吸停止）が明確な時に死亡となる。いわゆる2つの死があるのである。死亡診断をしなければならぬ医師が現場で混乱しているのも現実である。ましてや一般の人がそのような死を理解できるはずもない。本来ならその専門家である医師が判断しなければならぬ死を法律の下で家族がその死を判断しなければならぬ状況にあるといっても過言ではない。

臓器、組織の提供について一般の人にはほとんど区別はついていない。死の段階によって提供できる臓器組織が異なっていくことは当然の事であるが、一般には臓器も組織も提供する

家族にとっては同じことなのである。違ふとすればあの世で無くなっては困るものとか、遺体の見た目が悪くなるというような事である。それはそれで理解はできるが、法律で細かく規定された臓器とまだ法律では十分の対応されていない組織、研究用臓器組織については提供の斡旋を行う移植コーディネーターにとっては大きく扱いが異なるのも事実である。臓器組織提供は人の死によって助かる命もあり、生活の質の向上が得られるもの、また将来への医学発展につながるものなどもあるが、少なくとも本人の死亡後の希望はできるだけ叶えてあげたいものであると思う。ただ考えなければならぬのはその亡くなった人の思いを背負っていくのはこれから生きていく人でもあるということである。法律も医療も人の生活を向上させるためにあるものであるから、守ることは当然のことであるが、その時代、時代で必要に応じて変わっていかねばならないものである。しかし、人の倫理感は大きく変わるものではないように思われる。このように考えると移植医療は開かれた医療のもとで行わなければ進歩しないし、移植医療を進歩させることは開かれた医療を作っていくように思われる。

亡くなった方からの臓器移植医療は無くなればいいと思うが、現在の医療のもとでは仕方なく推し進めていくしか選択の余地は無いような気がする。その中で、ドナーもドナー家族も、レシピエントも、移植医も、提供医も、関わる医療機関も負担にならないような移植システムとならないものかと考える。

(3)動物実験代替法 —最近の動向 (3)

東京医科歯科大学・昭和大学歯学部

佐藤 温重

EUにおいては、化粧品だけでなく一般化学物質の安全性試験にも動物実験代替法(以下代替法)の導入が予定されている。化粧品については、2003年にEU理事会が発出した化粧品指令第7次改正により、10年以内に製品の動物実験の禁止及び代替法以外の動物実験を行った原料を含む製品の販売禁止が実行される。一方、一般化学物質については、年間生産量の多く、また、重要なものを対象に代替法による試験がなさるべきとする委員会提案が欧州議会および理事会に提出され、現在、諮問中である。

国内外で開発が進められている代替法には、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、環境毒性試験、生物検定、トキシコカインेटィクスなどがある。前報までに紹介できなかった試験法の現況を紹介する。

発がん性/変異原性試験：細菌を用いる突然変異試験、培養細胞を用いる染色体異常試験がこれまで用いられてきた。European Center for the Validation of Alternative Methods(ECVAM)では、形質転換を指標とする発ガン試験であるシリアンハムスター胎児(SHE)細胞によるコロニー形成法と Balb/c 3T3 細胞によるフォーカス形成法のバリデーションを実施している。遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験が、使用動物数を削減できる代替法として検討されている。

光毒性試験：化学物質が投与されて後に光照

□ワンポイント解説□

前報に続けて、可能性を期待できる代替試験法の現状を解説する。発がん性/変異原性/光毒性/環境毒性/トキシコカインेटィクスなど、正確なデータと期間の短縮が望まれている。

射を受けると化学物質が光に反応し皮膚に障害反応を惹起する光毒性を評価するもので、化学物質自体の毒性によるものと感作性によるものがあるが、一般に前者を指す。Balb/c3T3マウス線維芽細胞に光を照射しニュートラルレッド取り込みにより細胞毒性を評価する試験がEUにおいてバリデーションを経て承認され、また、OECDテストガイドライン432に採用されている。わが国の化粧品メーカーが提案した酵母光生育阻害試験と赤血球光溶血試験法のバッテリーテストについて厚生労働科学研究班がバリデーションを実施し、スクリーニング法としての有用性を認めた。

環境毒性試験：化学物質の環境に対する毒性を魚類、藻類、昆虫に及ぼす影響から評価するものである。使用されている生物種は、元来、実験動物の定義に含まれない種である。ECVAMでは使用する魚の数を削減する方法についてバリデーションを実施している。ドイツとスウェーデンでは魚類卵試験を工業排水の試験として承認している。

トキシコカインेटィクス：実験動物に投与された毒化学物質の吸収、体内分布、代謝、排泄を調べるもので、代替法の開発は困難と考えら

れている領域である。in silico 法が重視されている。化学構造活性相関を用いたヒト皮膚における経皮吸収予測や薬物の器官相互作用に関するコンピュータモデル等がある。これらの他に皮膚吸収に関しては、摘出皮膚を用い通過する検体物質の速度と量を計測する in vitro 法があり、OECD テストガイドライン 428 に採用されている。

代替法の開発は、分子生物学的手法の導入により新しい進展を成し遂げている。マイクロアレイテクノロジー等を用いて化学物質の毒性を遺伝子発現 (genomics) 及び 蛋白合成 (proteomics) レベルで探索・解析することにより、毒性の新しい指標が発見され代替法に活用されている。また、特定遺伝子の過剰発現型あるいはノックアウト型の遺伝子改変動物は、毒性検出感度が高く試験期間を短縮できるため使用動物数の削減に貢献している。さらに、メダカ胚など EU において実験動物の定義から除外されている動物にヒトの特定遺伝子を発現させた遺伝子改変動物が、代替法に利用さ

れている。今後、バリデーションを経て承認される。

代替法は、動物実験の代替から出発しているため、in vitro 法では動物由来の細胞・組織の使用を基本としている。バリデーションにおいても動物実験の結果との一致度を検証の基準としている。しかし、安全性試験の目的はヒトにおける毒性の予知である。スクリーニング法としての代替法では問題が少ないが、臓器毒性、全身毒性の代替法ではヒトにおける毒物代謝を無視できないので、ヒト細胞・組織やヒト遺伝子導入細胞の利用が必要となるであろう。代替法研究者にとって、HAB 研究機構におけるヒト細胞・組織を利用した研究の動向は関心事である。

なお、代替法に使用する細胞・組織等が実験動物由来からヒト由来に移行したとしても、3Rs の原則の重要性は不変である。

(4) 研究倫理と法律 —「よいこと」は強制できない

横浜国立大学

辰井 聡子

私は刑事法の研究者であり、科学研究の法的規制を専門領域の一つとしていることから、研究機関の倫理委員を依頼されることが多い。法律とは、何をしてよいか、悪いかを国のレベルで決めるものであり、機関内の倫理は、それを機関のレベルで考えるものである。法律家は、「何をしてよいか、悪いか」を考えることに慣れているから、機関内の倫理を考える任務にも適任であるというのが、法律家に倫理委員を任せる側の認識であろう。

□ワンポイント解説□

倫理委員会は強制されて仕方なくやること…どんな制度を作ったとしても不祥事は起こるし、細かいことにびくついては信頼は生まれません。規則に縛られる研究者の本音が読める…。

しかし、研究機関自身のモラルとして、「何をしてよいか、悪いか」を考えるという倫理委

員の仕事は、実は、法律学者、とりわけ刑法学者の仕事とは正反対といってよいほど異なるものである。法律と倫理は似ているがまったく違うものであるという事実は、現在の科学界にとって極めて重要な意味を持つものと思われるので、以下、倫理委員としての職を失う覚悟でご説明申し上げたい。

人の健康に役立てるために医薬品の研究開発をしている研究所があるとすると、人に投与する薬を作るのであるから、人の体の一部を研究材料として用いたり、人そのものの反応を見ることがどうしても必要である。そのためには、誰か、それもかなり多くの人に、組織の提供、実験への参加をお願いしなければならない。そのとき、理想の研究者は、どのような行動を取るであろうか。

研究者たちは集まり、どのようにして人々に研究に参加してもらうかを考える。まず参加者の安全を保証できなければ話にならない。研究者たちは、リスクを最小限にするよう細心の注意を払って計画を練る。つぎに、研究者たちは、人々の健康のために必要な研究なのだからきちんと話をすれば人々は参加してくれると確信し、多くの人の参加を期待する。そこで彼らは、どのようにすればよりよい理解を得られるか、その方法をあれこれと考えるであろう。試してみて、うまくいかなかった場合は、さらにアイデアを出し合って改善を進めるであろう。ノウハウは蓄積され、同じように研究を行う他の研究者、研究機関との間での情報交換もなされ、どんどん洗練された方法が育っていくであろう。研究者たちは、自分たちの研究を人々に理解してもらいながら研究を行うことができ、また参加する人々は、自らが参加する研究の意義と研究者の熱意を感じることができ、それぞれとても気分がよい。

「それは理想的ですね」と、いう人はいうかもしれない。「しかし、世の中はそんな理想的な人ばかりではありません。それが理想的なこ

となれば、みんながそのやり方を行うようにした方がよいはずです。規則を決めましょう。そしてそれに違反した人には、制裁を加えることにしましょう。」

こうして、よき慣習であったものは、違反してはならない規則に変えられる。その典型が法律である。自発的に形成されていった倫理が、規則に変わると何が起こるか。ここからが問題の核心である。

「理想的な研究者」は、研究の意義や内容を十分に理解してもらうために、工夫をして素晴らしいプレゼンテーション資料を作り、人々に説明をした。これは「よいこと」である。そこで、「すべての研究者は、人に研究への参加を求める際、プレゼンテーション用の資料を作らなければならない」という規則を作り、これに反した者には制裁を科することにした。このときにも、研究者たちは、「これはよいことである」と思っていそいそと作業を行うことができるであろうか。

おそらく、結果はこうなる。研究者たちは、研究準備に取りかかる前から、研究を行うには、第1にこれこれ、第2にこれこれ、第3にこれこれを行わなければならないことを知り、これを義務とを感じるようになる。「資料を作らなければならないのか。面倒くさいな」と思いながら、仕方なく資料を作る。当然、資料のときは、「理想の研究者」が作ったものとはかけ離れたものとなり、説明を受けた人々にもどことなく不満感が残る。しかし、「規則は守られているのだから、これでいいのだろう」と思って、人々はこれを是認する。研究者の側も、「本当にこんなので、理解してもらえているのかな」と感じる。しかし、「規則は守っているのだから、これでいいのだろう」と考えて、手続きを進めることにする。

「理想の研究者」は、誰から強制されたわけでもなく、自分たちの研究のために何が必要かと考えて、資料を作った。だからこそ、結果は

素晴らしいものとなり、関係者はみんな気分がよかった。他方、「規則に縛られた研究者」もまた、研究を適切に進めるという目的のために資料を作ったのである。しかしそれは、何が必要かと考えるよりも前に、義務として強制されたものであった。プレゼンテーション資料は、積極的に何かを伝えたいと思って作ったときには素晴らしいものとなりうるが、そうでない場合には、形だけのものになってしまう。「規則に縛られた研究者」は、「意味があるのかなのか分からないことを無理矢理やらされている」と感じ、関係者はみな、どこか面白くないと感じるようになってしまう。

法律と一般的な倫理の最大の違いは、法律は何かを人に強制することができる、ということである。そこで、多くの方は、法律家とは「何をしてよいか、悪いかな」を考えそれを規則とすることに喜びを感じる人間である、と思うようだがそれは違う。一般的にはよいことであっても、それを強制することがよいこととは限らない。法律家はそのことを知っているから、規則を作ることにはむしろ慎重である。とりわけ刑法の専門家は、人々に「強制」と受け止められる度合いがもっとも強い法律を研究しているから、強制することがもたらす悪影響にとくに敏感になる。

規則をつくれれば「よいこと」を人々に強制できる、というのは誤りである。すべての物事は、よく行えばよいこととなるが、よく行わなければよいことにはならない。「強制」という方法は、最悪のことを行わせないためには有効であるが、よいことを積極的に推進するためには無益であり、「よいこと」に向かう人々の意欲を減退させる点で、むしろ有害なのである。

ここ数年、わが国では、行政ガイドライン等の形で多数の規則が作られ、理系研究者たちは、「規則に縛られた研究者」に近づいている。もし、研究者というものが、信用ならない人々の集まりであって、とにかく「最悪のことを行わ

せない」ことを第一に考えなければならないような相手であるなら、それもやむを得ないことであろう。しかし、規則で縛る方法は、どんなにうまくいっても、「悪いことを行わせない」という消極的な役割しか果たせない。一方で、研究者の自律性、自発的・自律的な行為から生まれる活力を失わせるという強力な副作用を持っているのである。それでもなお、規則で縛らなければならないほど、わが国の研究者たちは、悪人なのであろうか。

この点は、私にはよく分からない。そうでないと信じているし、そう思いたい。しかし、私などが「信じている」といったところでどうにもならないので、この点は、研究者の方々に身をもって示していただくしかない。倫理委員の役割は、「何をしてよいか、悪いかな」を研究機関内部の方々とともに厳しく吟味し、それを蓄積していくことによって、研究者の信頼を回復し、自律性を取り戻していくことにあるのであろう。これが法律家にとって慣れない仕事であることは、すでにご理解いただけたのではないかと思う。

……とって終わりにしたいところであるが、これはきれいな事である。実際には、研究機関・研究者はすでに規則に縛られており、倫理委員会における議論も「強制されて仕方がなくやること」の範疇に入ってしまった。この構造の中で、あるべき姿を真に自発的に考えることは不可能とってよい。研究者側が悪いのではない。規則があることが悪いのである。「自律性を取り戻すために、倫理委員会での検討を十分に行って自律能力があることを示せ」というのは、危険だからとって人の手足を縛って「解いて欲しければ、安全な人間であることを行動で示せ」というようなものである。どのような制度を作ったとしても、不祥事が時折起ることは避けがたいことであろう。それほど人間というのはよく分からないものである。しかし、それによって人間不信に陥るとい

うのもバカげた、というかもったいない話である。細かなことにびくびくしては、人を信頼することなどはできない。しかし、信頼しなければ、全体をよい方向に導くことはできない

のである。研究者側にその自律性を示すことが求められているのと同時に、周囲の人間には、信頼する度量があるかどうか問われているのではなかろうか。

(5) 生涯にわたる女性の健康支援 その考え方

これからのウイメンズヘルス研究会
ジェンダーメディカルリサーチ 代表取締役
ケイ薬局 薬剤師

宮原 富士子

女性のライフサイクルと(年代別の主な女性の健康課題・疾病)

女性はその生涯の中で、必ず初経と閉経という大きな身体変化や、多くの場合、妊娠・出産という大きなライフイベントなどを経験します。初経までの期間、月経のある期間、そして閉経後と女性ホルモン(エストロゲン)に大きく影響を受けながら心身の変化を体得しながら、人生を送ることになります。その各ステージごとに自分のからだや心身に起きるであろう変化をあらかじめ知り、ひとりひとりがセルフケアをしながら疾病の予防やQOLの高い生活の維持に努めることはとても大切なことです。

そのためには、初経前後からの心身発育に関する様々なサポートに始まり、閉経前後におきる女性独特の更年期症状のケアや、その後の長期にわたるエストロゲン欠乏状態により発症する様々な疾患の予防対策などを含め、生涯にわたる女性の健康支援体制を構築することが必要になります。日本では、このような視点からの疾病予防や保健教育は、その道の先進である米国やオーストラリアなどに比べると大幅に何十年という単位で遅れています。その一方

□ワンポイント解説□

女性は長い間、治験の被験者から外されてきたので、薬物治療に必要な女性患者のエビデンスは不足している。急がれる課題の発掘から問題解決策まで、現状と近未来を解説する。

で“薬物治療”という領域はそれらの国とひけをとらず、あるいはそれ以上に進歩しているのが日本の現状です。非常にアンバランスな支援体制が存在しているということになります。治療に対する投資は濃厚で、予防やQOL維持のための教育にはまだまだ行き届かない点が多く残っているというアンバランスです。長期的な視点にとった医療の費用対価からすると後者を充実することがより成果があげられるのですが、目前の利益には結びつきにくいことだけになかなか取組む事業体が少ないともいえます。

例えば、“骨粗しょう症”という疾患ひとつを例にとりますと、“閉経後の女性は骨粗しょう症のリスクが高まるので早めに骨量を測定し早くから治療をしましょう”というメッセージ

が製薬会社や健康食品等企業のマーケティング情報やメディアを通じて大きく打ち出され、すでに知らない人のほうが少ないともいえる状況ですが、“女性の骨量はほぼ10代後半もしくは20代前半までにつくられます。10代から20代にかけては、骨量の最大値をあげるために栄養や運動に特に気をつけて生活するような生活習慣を身につけましょう。もっとカルシウムの多い食事をしたり、骨の強度をあげる運動をしましょう。”という強力な保健教育プログラムや該当年代の若年女性への無償の栄養教育・保健教育はあまり展開されていない可能性があります。

女性は、思春期・性成熟期・更年期・中高年期と心身ともに女性ホルモンに大きな影響を受け、それに伴う心身の変化を経験します。このため、これらの各年代にあわせた“保健教育”“疾病の予防・QOLを考えた心とからだのケアの知識”を展開することがとても大切になるわけです。例えば、初経のとき、妊娠・出産に際して、閉経が近くなり更年期を経験するとき、そしてその後と続くライフサイクルです。しかし、今の日本の現状では、“初経”だけでなく、“更年期”を初めとしたライフステージごとの保健教育、生命を脅かす重篤な疾患の予防対策、生活の質に影響のある症状（月経のケアや更年期症状のケア、尿漏れのケア）などに関して十分な教育がなされているとはいえ、不十分な情報と知識に基づいたケアが実際に行われていることに遭遇することが多いのが現状なのです。早くから知っていれば・・・こんな声はどの世代の女性からも聞こえてくる話題です。

現代日本が抱えている女性患者の保健医療にかかわるニーズ

ここ数年、いわゆる“女性外来”ブームがおきました。そこに訪れた受診者（相談者）の受診（相談）理由を分析すると、その背景には、「自

分の症状に対する不十分な説明」「安易な薬物療法」「HRTについての不安」と同時に「不十分な保健教育のためにあまりに自分のからだの仕組みを知らない女性の現状」が浮かび上がってきます。今後、日本の女性の保健教育の領域においては、直接患者に接する時間の多い看護師・保健師・薬剤師も加わり、もっと多くの保健医療者がどこでもその職責を果たしてゆけるような研修と場所の確保がひつようになっています。

（1）更年期外来ブーム（1990年代）、女性外来ブーム（2000年代）そしてこれから

日本でも女性医療を支えるシステムの展開が活発になされるようになってきています。メディアにも大きく取り上げられた更年期医療に端を発する第一次女性医療ブームと2001年以降取り上げられている女性（専用）外来という第二次女性医療メディアです。

1990年代初頭、更年期外来の設立、更年期クリニックの開設に端を発した第一期女性医療メディアブームが沸き起こり、マスコミ（メディア）も「更年期」「ホルモン補充療法（HRT）」を大きく取り上げ、1993年以降更年期やHRTを扱う書籍、雑誌の記事、女性誌などが大量に発売され、女性にとってはまさに画期的な出来事でした。女性がこれらの情報を活用して更年期外来（女性のための医療）を選択し始めたのもこの頃です。これはまさに Women's Decision の時代の幕開ともいえ、その背景は、医学のみならず社会的に少子高齢化にいち早く対応した動向でもあったといえます。1990年は、第一次ベビーブームの女性が42歳を迎えた年であったのです。

- ①少子化が進み出生数が減少してゆく中、産婦人科の治療領域として更年期以降の女性へのトータルヘルスケアが注目されるようになった。

②女性の身体におけるエストロゲン作用に関する研究が進み、疾病の予防対策としてのホルモン補充療法への脚光が集まった。(この頃米国においても心疾患への予防の観点からホルモン補充療法が強く推奨されるようになっていた)

③高齢化が加速することへの懸念から、長寿を誇る日本においては、健康寿命延長のため、閉経以降の女性の疾病予防がより一層重要視されるようになった。

③医療の進歩の中で、QOLという考え方が導入されるようになり、更年期前後の女性における更年期症状への対応については、単に疾病の治療だけでなくQOLについても考慮されるようになった。

④女性の社会進出も日常となり、女性自身の健康認識や取り組みの変化も顕在化し、女性の健康を考える団体も登場し、女性達も自分たちが入手した情報をもとに更年期障害を乗り切るための対策(いかに自分たちに適した医療を入手しうるのか)などを模索し始めた。

(2) 女性外来という第二の女性医療メディアブーム

2001年 21世紀の幕開けとともに第二の女性医療メディアブームともいえる「女性医師による女性専用外来」設立の動きがおきました。まるで10年前を再現するようなマスコミのブームです。2002年には前述の第一次ベビーブームの女性が52歳となっており、健康に悩みをもつ女性たちがよりよい医療機会へのアクセスを自らの手で求めていることを強くうかがわせているものでもあると思われます。更年期外来、思春期外来、女性外来に共通することは、①問診(特に初診)に時間をかける②トータルケアの観点から診療を行うということである。今までの目的別診療体制に加え、女

性医師という選択肢が増えたこととなります。

(3) 今後の課題

人口の高齢化が進み、それに基づく疾病構造の変化が検討されています。女性の年齢階級別人口の推移の予測をふまえて日本人女性の健康寿命延長への対策(疾病予防対策)、各世代が抱える健康課題の解決は急務であり、それまでほとんどなかった更年期以降の女性の疫学データなども徐々に揃いつつあり、日本人女性独自のデータをもとにした女性のための医療が始まりつつあります。医療を受ける女性側も、自身の健康に関する情報を正しく入手することができれば、目的別に診療を選ぶことも、医師の性別で診療を選ぶことも可能となります。その選択肢は広がっていきます。医療提供側も女性側のニーズをふまえ、その質の確保と医療内容の情報開示を含む効率的でかつ有用な体制作りをめざすことが求められています。

一方、産婦人科の医師不足という社会的に大きな課題に対しては、行政も含め、医師育成の施策の根本的な見直しも視野にいたした対策が急務であると思われます。女性の保健医療施策は、当事者である女性、全ての保健医療者、行政を含めた総合施策として取り扱ってゆきたい課題であるといえます。

女性の保健医療施策は、まさにこれから転換期を迎えようとしています。

“どらえもん”のように女性医療に関わる支援場所や、教育を受けた支援者がどこにでも存在するような社会の仕組みづくりをしていきたいと筆者は考え日々取り組みを続けています。

(6) 法的整備と市民との対話が医薬研究の発達に寄与する

共立薬科大学特任教授

山崎 恒義

1. 「治験」しか決めていないことが日本の医薬研究・医薬品開発を阻んでいる

●新薬の評価がどうかにかかわらず海外ではヒトを用いた研究や試験は clinical research, clinical study(trial)と呼ばれている。本来臨床研究がありその1つに新薬の臨床評価があるという位置づけである。そしてヘルシンキ宣言に見るとおりヒトを被験対象とする試験では科学性と倫理性の確保と被験者保護がその前提となる。サリドマイド事件を契機に新薬開発の基本的な手順が漸次構築されてきた。スモン^{a)}は日本のみで発生した薬害事件であったが、これら事件は一般市民に薬の恐ろしさを知らせることとなり、日本における医薬品開発や販売の規制づくりの大きなきっかけにもなった。だがその一方、日本では治験や薬の販売に関わる面だけが法規制上注目を浴び、それ以外の臨床研究のルールづくりが見落とされてがちであったように思う。

●Microdose study や exploratory PI study が今議論され、海外では実施されている。だが国内では科学者の間では10年前から議論されているにも拘らず、最近まで当局の腰は重かった。これらの試験の目論みは医薬研究開発の効率を上げるところにあるので「治験」の範疇ではないと私は考える。このことを昨年、ある規制側の人に尋ねたところ、「治験と考えたほうが無難でしょう」という返事が帰ってきた。また、放射性同位元素を研究目的でヒトに投与すること、非臨床安全性試験を後回しにすることによる被験者の安全性の懸念などが、これら

□ワンポイント解説□

日本の治験が思うように進まないのは、治験しか決めていない制度に問題があると指摘する。技術進歩を早く実地につなげるには、HABのような市民を交えた活動こそ高く評価したい。

試験を日本で進められない大きな理由であろう。

●医療機器の臨床評価にGCPが適用され、対応のための研修セミナーに私も参加する機会を得た。医療機器（医療用具）の中にはヒトを用いて試さなくては最終製品を決められないものも含まれる。1人の臨床研究者が、「GCPの導入以後日本では医療機器開発に大きな支障がでてきており、日本人患者に最適な医療機器の開発が実質的にできなくなっている」と悲痛な発言をしていたのが大変印象的であった。

●治験以外の臨床試験の法的枠組みが未整備であることが日本における医療関係の技術進歩を阻んでいると私は考える。法規制の整備は日本の急務である。

2. 科学者から市民への働きかけが日本の医薬研究の進歩を促す

●創薬国の中で放射線同位元素を用いた臨床研究ができない国はおそらく日本だけだろう。日本は世界で唯一の被爆国であり、市民の核アレルギーが臨床研究でのこの使用の妨げの大きな一因であると言われている。しかしそれは果たして本当だろうか？。日本では今17箇所

の原子力発電所で電気が供給されており、その量は日本の消費量の30%を占めている。

●昨年イギリスで新薬の臨床第I相試験において、薬剤を投与された被験者6名全員が極めて重篤なcytokine stormに襲われ、ICUで治療を受けるという前代未聞の大事件が起こった²⁾。西欧諸国では事件発生直後から一般紙にも大きく取り上げられた。事件発生から2週間後にはインターネット上で1万件を優に超える記事や意見が寄せられた。しかし、日本では事件から大分経って漸く朝日新聞が小さなコラムで取り上げた以外、特に目立つ記事は見られなかった。また、少数の団体がこの事件を問題視したのを除けば、この事件への関心は高いとは言えなかった。ライフサイエンスの進歩や進歩の過程で発生する事件に関しては、特に身近に生じるもの意外、比較的関心が薄い、というのが日本市民感情の特性ではないかと思う。但し、もしこの事件が日本で起こっていたとしたら、新薬の国内開発に与える影響は計り知れないものがあったと思う。

参考文献

- 1) 日本経済新聞（平成19年1月22日）
- 2) TGN1412事件とは何か？。臨床評価、Vol.34, Supple XXIV 2006（臨床評価刊行会、2006）
- 3) 真野俊樹著、入門医療経済学（いのちと効率の両立を求めて）。中公新書1851（中央公論新社、2006）

用語説明

- a) スモン：整腸剤キノホルムにより起こされた末梢神経障害。日本で多発したが海外では殆ど報告されなかった。被害者約1万人が国と製薬企業を相手に訴訟を起こし、結審するまでに約10年を費やした。

●瀧井宏臣氏が本誌Vol12, No2に書かれたように、人体利用に限らず、「科学技術の進歩と暴走とモラルハザード」をもたらすことは懸念されることであり、その危険性は当然避けなければならない。歯止めは必須である。その一方では市民の無関の度合いはあまり高くない。研究開発にかかわらず医療には「不確実性」と「情報格差」がつきまとう³⁾。このことが十分に理解されていないところで事件が起こると専門家と市民との間に軋轢が起こる。技術進歩を早く患者治療に繋げるためには、事実を事実としてオープンに開示した上で、技術者の側からの働きかけにより技術者と一般市民が意見交換を続けることが日本では大切であると思う。とは言っても、企業人は心底これに同意しても実行に移すには多くの制約がある。本NPOがこのような場の設定にこれまでも大きな努力を払ってこられたことは高く評価したいし、今後も技術者側から市民へ働きかける努力を今後とも是非続けていただきたいと思う。

3. <新連載>

最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望

ゲノム創薬による新たな分子標的医薬開発

京都大学大学院薬学研究科 ゲノム創薬科学分野

辻本 豪三

《サマリー》

ヒトゲノムプロジェクトの終了により、ポストゲノム時代の創薬研究が始まっている。トランスクリプトーム¹⁾、プロテオーム等のゲノム機能科学研究の成果が、創薬科学のインフラを大きく広げると共に、特に生命活動を成立させている分子ネットワークという観点から、ゲノム創薬戦略による分子標的医薬の開発が加速している。最近の筆者等の研究を例に、ポストゲノムシーケンス時代のゲノム創薬を概説する。

1. はじめに:ゲノム創薬

創薬研究は、先端的な科学と技術の融合の上に成り立っている。したがって、創薬研究のアプローチの歴史を振り返ってみると、それぞれの時代における先端的な科学と技術に基づき、研究コンセプトや開発手法の技術が大きく推移している。生命科学領域で近年の最大の収穫の一つはヒトゲノムの完全解読であろう。ヒトゲノムプロジェクトの終了により、従来の化学合成が出発点であるオーソドックス創薬から、ゲノム情報に医学・生物学知識を盛り込み、バイオインフォマティクス²⁾、ゲノムテクノロジーにより薬物標的を絞り込むゲノム創薬へとパラダイムシフト³⁾しつつある。

ヒトゲノム情報は医薬品分子標的のデータベースでもある。ヒトゲノム情報無しで人類がこれまでに創製した医薬品の分子標的は約500程度といわれているが、ヒトゲノム情報を

□ワンポイント解説□

ゲノム創薬の実践者である著者は、生命分子ネットワークと化合物データベースとが合体するケモゲノミクス時代の到来を予言する。自然には機械が書くより良いモデルがありそうだ。

手にした現在(そこに書かれている遺伝子数は約2万3,4千と考えられている)創薬標的が格段に増大すると推測される。また、今後ポストゲノム計画として機能ゲノム科学および構造ゲノム科学が進展し、個々の遺伝子やタンパク質の機能解析が進むと疾患メカニズムの詳細が明らかとなり、明確なターゲットが多くなることが予想される。更に、これまでの創薬が一つのターゲットを対象としてそれに対する活性を中心に調べていたのに対し、ゲノム全解読により遺伝子あるいはタンパク質全体を対象としたネットワークの研究へと変わって行くであろう。DNAマイクロアレイやプロテオーム解析により、病態や薬物による遺伝子発現プロファイルの変化といったネットワークをそのままモニターすることが可能になってきている。そして、生命科学研究は全体を見ながら進める方向へと向かう一方で、医療そのものは個人個人の遺伝的の体質に基づいて個人差を考慮してその人に合う有効な薬剤を選択し最適処方するテーラーメイド医療に向かうことになる。疾患の治療とともにゲノム医学を基盤とした予防医療と先端医療が飛躍的に発展するものと期待されている。このネット

ワークに基づく生命科学の理解に基づく創薬、またテーラーメイド医療を可能にする治療薬レパートリーの品揃えを可能にするものとしてゲノム創薬が最も注目される。

2. ゲノム創薬ストラテジー

ゲノム情報を用いて治療分子標的分子を探索する方法として、オーファン受容体リガンド探索、DNA チップやプロテインチップ、二次元電気泳動等による網羅的遺伝子発現解析(トランスクリプトームレベル、プロテオームレベル)に基づく創薬標的探索、ノックアウトマウス等の遺伝子改変動物による個体レベルのゲノム機能探索、更には siRNA を用いた網羅的遺伝子機能解析による創薬標的探索などがある。以下、これらのアプローチに関して我々の研究室で経験した具体例を挙げ解説する。

2-1. オーファンG蛋白質共役型受容体(GPCR)の生理機能解析とプロテオミクス

G蛋白質共役型受容体(GPCR)は細胞膜を7回貫通する特徴的な分子構造を有し、単一の分子としては薬物治療標的上最も重要なものである。現在世界で使用されている医薬品の約50%がこの受容体ファミリーに作用する薬剤である。ゲノム地図に基づく遺伝子予測、更には膜貫通部分予測アルゴリズムにより膜貫通部分を予測し、更にGPCRの独特な7回貫通する特徴的な分子構造を規定するものを抽出すると、ゲノム上の部位として約800という数が推定されている。その中には創薬標的としては可能性が低いと考えられる嗅覚受容体も多く含まれ、更に現在までに約150のGPCRでリガンド⁴⁾との対応が既に明らかとされている。一方、未だ約350ほどのGPCRはそのリガンド、生理的機能が不明のいわゆる“オーファン”受容体であり、医薬品開発の標的とな

り得る可能性の高いものが多数ある。したがって、オーファン受容体に対応する生体内リガンド並びにその受容体生理機能を迅速かつ高効率に解析、同定することはまさにゲノム機能科学を考える上で格好のモデルであり、また新薬創出につながる最先端の研究領域分野の一つになっている。

我々の最近の成果としてオーファン受容体GPR120のリガンド同定がある。我々はまずオーファン受容体GPR120は遊離脂肪酸を天然リガンドとすることを見出した。しかし、多くのオーファン受容体のリガンド探索でぶつかる壁はその生理機能の解明である。我々は消化管由来で既に株化した細胞ライブラリーからまずGPR120を発現する細胞をスクリーニングし、いわゆる消化管内分泌細胞株がGPR120を発現することに着目した。次に、このGPR120を発現する消化管内分泌細胞にリガンドとして同定された遊離脂肪酸刺激したものと無刺激の細胞の細胞上清液をプロテオーム解析し、特に腸管ペプチドとしてその機能が明らかなGLP-1(glucagons-like peptide)が多く分泌されることが判明した。GLP-1は現在知られているインスリン分泌のもっとも強力な生体内ペプチドホルモンであることからインスリン分泌が促進されることが示唆され、実際マウスに遊離脂肪酸を経口投与するとGLP-1分泌、更にインスリン分泌が促進されることが判明した。したがって、GPR120に特異的に作用する化合物は、血中インスリン濃度をコントロールできる可能性が考えられ、糖尿病に対する新規の作用メカニズムを有する予防・治療薬の開発につながるものと期待されている(図1)。また、マウスに遊離脂肪酸を経口投与した直後の門脈血のプロテオーム解析は多くの機能未知のペプチドなどの分泌プロファイルを示しており、このプロテオミクスプロファイルを基に現在GPR120の生体内機

能調節解明を更に展開している。この GPR120 の場合のように、機能未知の受容体機能の解析に *in vitro*, *in vivo* のプロテオーム解析によりその生理機能に関して非常に多くの情報源となる。

2-2. 網羅的遺伝子発現解析に基づく創薬標的探索

DNA チップ、プロテインチップ等による体系的かつ網羅的な遺伝子発現解析は、疾患分子機構の解明、臨床分子診断やゲノム創薬における標的分子の抽出・同定において、その有用性が注目されている。また、更に従来作用メカニズムが不明な医薬品の作用分子機構の解明と更にはケモゲノミクス情報収集のツールとしても注目されている。最近我々は DNA チップを用いた解析研究から、腎炎治療薬の新たな標的分子の発見に成功している (図 2)。

腎症等の“一般的疾患”は単一遺伝子疾患ではなく、環境因子と遺伝因子の複合的機序により発症する多因子疾患であることが明らかとなってきたが、多因子疾患の病態解析に有効な方法論を欠く現況である。ゲノムテクノロジーの進展により、微量検体で発現変動している遺伝子群を解析する技術革新としてマイクロアレイ法や DNA チップなどのトランスクリプトーム・スキャニングが登場した。その応用はゲノム計画で整備されつつある遺伝子情報と相まって、遺伝子機能解析の最有力の技術となることが期待されている。一方、従来より疾患病態解析や薬効評価には疾患モデル動物が用いられてきており、疾患動物モデルを用いた膨大な生理、生化学薬理データと大量の網羅的な遺伝子変動との相関を生物情報学的に解析することにより、病態・治療に関連する遺伝子の抽出、同定が可能となると考えられる。このアプローチを具体的に腎症の創薬、新規治療法開発に応用し腎炎治療標的分子である蛋白質リン酸化酵素 CK2 を見出すに至った。ヒト糸

球体腎炎モデルを、抗糸球体基底膜抗血清や Thy1.1 抗体を投与することによりラットで複製し、腎機能生化学パラメーター並びに腎臓病理組織像をモニターするとともに、腎臓に於ける遺伝子発現プロファイルを解析した。その結果、腎炎の発症、進行、腎機能の増悪と相関の高い発現変動をする 45 遺伝子を抽出に成功した。これら遺伝子の中で、腎炎病態との相関が極めて高く、且つアンチセンス DNA や特異的天然物阻害物質の投与により、著明に腎炎の進行を阻止できることを見出した分子 CK2 を腎炎治療標的分子として選択できた。蛋白質リン酸化酵素 CK2(カゼインキナーゼ 2)は比較的広く組織分布しているが、腎炎発症時に腎臓で著しくその発現量が上昇することを見出し、更にその発現は糸球体傷害に密接に関連していることを明らかとした。又、上述のように、アンチセンス・オリゴ DNA や天然物から抽出された特異的 CK2 阻害剤 (Emodin, Apigenin) の投与により著明に腎機能、腎臓障害が改善するのみならず、現在臨床で広く用いられているステロイド剤とは大きく異なる組織学的改善の特徴を示すことから、ステロイド剤とは異なる作用機作が考えられる。更に、東京女子医科大学・腎センター並びに臨床病理との共同研究で、IgA 腎症⁵⁾、グッドパスチャー症患者⁶⁾の糸球体において CK2 が著名に発現増大していることを特異的抗体を用いた免疫組織染色で確認した。これら一連の研究より、CK2 は腎炎の病態、治療標的として重要な分子であると考えられる。現在、この研究に基づき副作用のない優れた腎炎分子標的治療薬の開発につながる可能性が考えられている。この例に見るように、トランスクリプトーム、プロテオーム等の網羅的遺伝子発現解析を展開することにより、現在臨床でよく用いられている薬の作用機構、副作用機構などに関して多くの情報が収集でき、そのようなデータベースは創薬プロセスをますます促進することが期待される (事実、米国

NCBI⁷⁾ の構築する Pub Chem 急速にそのデータベースを増大している)。また、特にプロテオーム解析は、そのことに強力であろうと予測される。すなわち、多くの薬物は細胞情報認識機構を標的としており、その機構には蛋白間相互作用、蛋白修飾（リン酸化、糖化など）のダイナミックな細胞生物メカニズムが多様に働いており、これらのネットワークの総体を理解することはこれからの生命科学研究、創薬科学の基盤となる。

3. 今後の展開

具体的な例を参考にゲノム創薬アプローチの概要を述べた。しかしながら、薬物受容体やキナーゼ等のシグナル分子は極めて大きな種差

が観察される場合がある。動物の受容体を用いて薬物スクリーニングしていると、動物では効くが人では効かない“薬”を作ることとなりかねない。ヒト・ゲノムは人の治療薬標的を探索する上で極めて有用な資源である。

今後、ゲノム研究が益々個々の遺伝子型と表現型に関する情報が蓄積されテーラーメイド医療、更にはゲノム医療が大きく推進されよう。特に、生命分子ネットワークと化合物データベースが融合したケモゲノミクスは基礎的生命科学研究の成果を特に医療、創薬産業などに直接応用できる形で提供するものとして注目される。

参考文献

- (1) 辻本豪三、田中利男（編集）（監修 野口照久、石井威望）
21世紀の創薬科学 共立出版株式会社（1998）
- (2) Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G.
Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med.* 11:90-4,2005.
- (3) Yamada M, Katsuma S, Adachi T, Hirasawa A, Shiojima S, Kadowaki T, Okuno Y, Koshimizu TA, Fujii S, Sekiya Y, Miyamoto Y, Tamura M, Yumura W, Nihei H, Kobayashi M, Tsujimoto G.
Inhibition of protein kinase CK2 prevents the progression of glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:7736-41, 2005.

GPR120を介したGLP-1、インスリン分泌のメカニズム

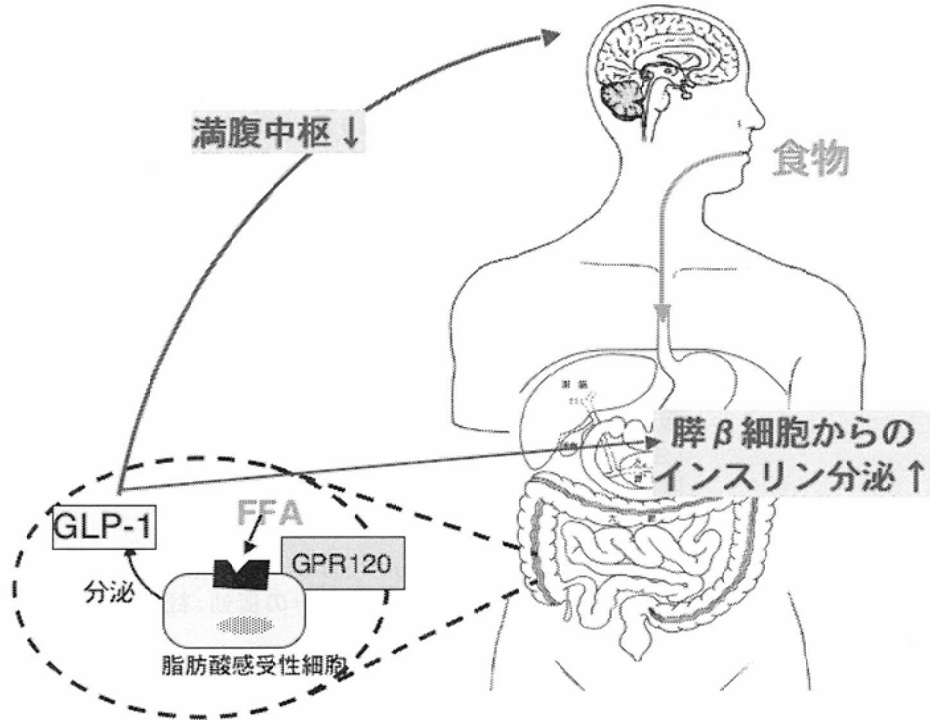


図1 GPR120 を介した GLP-1,インスリン分泌のメカニズム

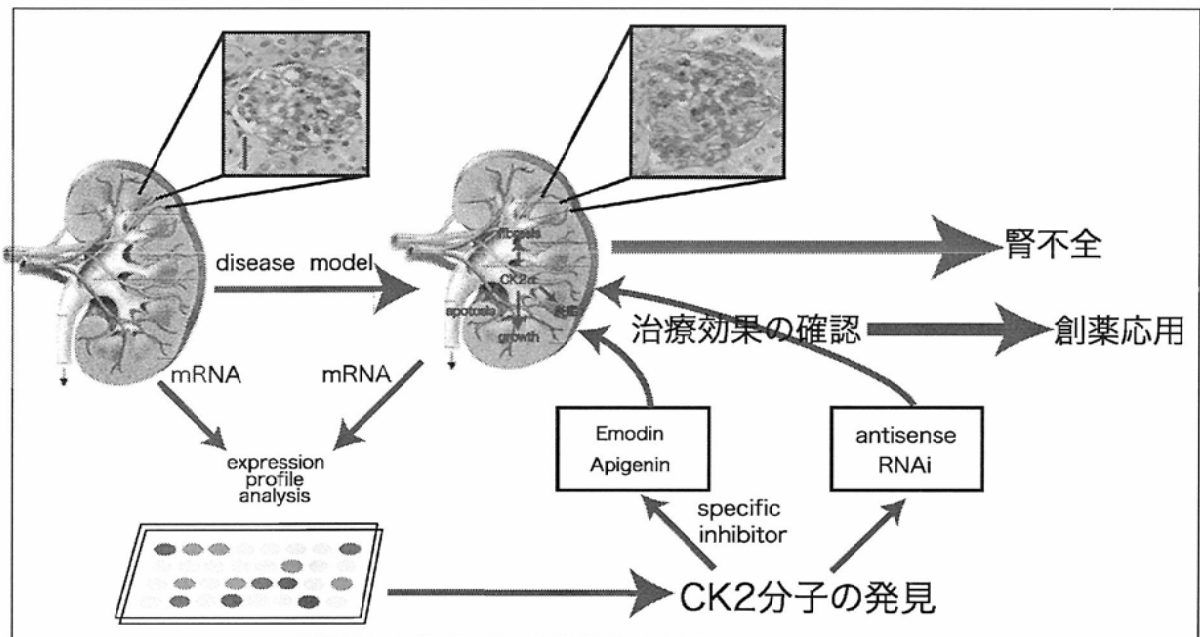


図2. 疾患動物モデル DNA チップ解析による腎炎治療法的分子 CK2 の発見

用語説明

- 1) **トランスクリプトーム(transcriptome)**: 身体を構成する細胞の中では、遺伝子である DNA から mRNA を合成して、タンパク質を合成していますが、プロテオームが細胞内に発現している複数のたんぱく質のバランス(総体)をさす用語であるのに対して、トランスクリプトームは複数の mRNA のバランス(総体)をさす用語です。病気の時に特異的なトランスクリプトームを研究することで、治療法が開発されることが期待されます。
- 2) **バイオインフォマティクス (bioinformatics)**: 生命科学と情報科学、情報工学が融合した学問分野。遺伝子解析情報を元に並列コンピュータで各遺伝子の機能予測実験を行ったり、データベース化された実験結果を元に遺伝子間の相互作用を予測したりするなど、主に遺伝子に関する情報をコンピュータによって分析する学問のこと。「生命情報学」「生物情報学」などと略される。遺伝子解析の進展により近年急速に発展している学問分野であり、各国の研究機関や民間企業による研究競争が激化している。
- 3) **パラダイム-シフト(paradigm shift)**: ある時代・集団を支配する考え方が、非連続的・劇的に変化する事。規範の遷移。思想の枠組みの変動。社会全体の価値観の移行。パラダイムチェンジ。
- 4) **リガンド(ligand)**: 特定の物質に対して特異的に結合する物質。
- 5) **IgA 腎症**: 免疫グロブリンの一種である IgA が免疫複合体を形成し、腎糸球体メサンギウム領域に沈着することを特徴とする疾患です。
- 6) **グッドパスチャー症**: 免疫グロブリンの一種である IgA が免疫複合体を形成し、腎糸球体メサンギウム領域に沈着することを特徴とする疾患です。
- 7) **NCBI (National Center for Biotechnology Information)**: 国立バイオテクノロジー情報センターのこと

4. 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ことなど、多岐に渡るご意見・感想を掲載しています。

(1)創薬から育薬へ —薬物動態研究の重要性

ファイザー株式会社中央研究所薬物動態研究部

嶋田 薫

ファイザーが日本に研究所を設立したのは1985年。現在、400名近い人員を抱える研究所も、当初のメンバーはわずかに4人で、試薬・実験機器の購入から始め、ゼロからのスタートでした。私たちの名古屋研究所は、英語でもPGRD Nagoya (Pfizer Global Research & Development, Nagoya)と呼ばれますが、名古屋市内にあるわけではなく、知多半島の武豊（「たけゆたか」ではなく「たけとよ」と読みます）という町の埋め立て地にあり、三河湾に面しています。名古屋駅からは電車で約40分くらいですが、2005年の中部国際空港の開港に伴い、高速道路も整備されましたので、アクセスはさほど気になりません。同じ敷地内に工場も隣接し、テニスコート、サッカー場、トレーニング施設なども併設されています。今春、名古屋研究所で初めて創られた化合物が、動物用制吐剤（マロピタント、商品名セレニア）として欧州で発売されます。今後、続々とパイプラインに開発候補品が乗っており、これを機会に次の開発候補品を新薬につなげることを加速したいと思っています。

さて、私たちの研究部門の話に移ります。開所当時の調査では、開発候補品の開発中止理由のうち、薬物動態の問題が最も多く、薬効発現

□ワンポイント解説□

ファイザー社の最初の日本研究所はたった4名のスタッフだった。この30年間に400名に膨らんだ。薬物動態研究者の実績は高く評価されるものの、次代に向けての視点が求められている。

や安全性の問題を上回っていました。これを受け、薬物動態の問題は創薬の初期段階で取り組むことが投資効率の面で有利であるとの判断がなされ、1990年代初めから薬物代謝・動態研究に取り組むことになりました。現在20人以上いる薬物動態研究員も最初のメンバーはやはり4人程度で、生物科学研究部門の中に入っていました。1997年からは独立した組織となり、創薬研究の他部門と連携してよりよい開発候補品を生み出すことに重要な役割を果たすことになりました。

1990年代後半から combinatorial chemistry（ロボットなどを駆使して一度に大量の化合物を合成する化学）の発達により、非常に多数の化合物が純度よく合成されるようになりました。それに加えて、化合物はベンチャー企業などから購入も可能となり、各企業の化合物ライブラリーはますます充実したもの

となりました。同時に薬物動態スクリーニングの必要性が叫ばれ、1990年代以降今日まで精力的に展開、応用されてきました。これにはHAB研究機構でも扱っているヒト由来の材料の入手が比較的容易になったことと、ロボット技術・IT技術の進歩が、動態研究の追い風になったと思います。その結果、かつて半分近くの開発候補品が薬物動態の問題で開発が中止されていたのに比べ、今日では、その割合はゼロに近づいてきました。これは、薬物動態スクリーニング用の自動化システムというハードウェアの発達もさる事ながら、薬物動態研究員の地道な努力(ソフトウェア)の賜であったと自負しています。読者の皆さんも経験があるかと思いますが、新しい部門の立ち上げは、どんな分野であれ共通の楽しさや苦勞があり、充実感であふれています。この感覚をいつまでも大切にしていきたいし、新しく入ったメンバーにも伝えていきたいと感じています。

薬物動態関連の理由で開発中止にはならなくなったわけですが、それで私たち薬物動態研究者の役割が終わったわけではありません。薬効発現の問題は20年前と変わらず開発中止の主理由のひとつであり、よりよい薬効モデルが求められます。薬物動態研究者にとって、PK/PD解析、バイオマーカーの探索など、薬理部門と協力する体制を築くことが、薬効発現に由来する開発中止率を改善するのに重要なのです。したがってメカニズムや薬効の確かさをいかに効率よく得るかというテーマに積極的な役割を担って行く事が目標の一つです。また、毒性・安全性関連の開発中止率を改善することも、薬物動態研究者の能力と経験が活かされる分野です。ヒト試料を上手に使って、優れた毒性評価スクリーニング系を構築し、また処理能力を上げることも重要なテーマで、まさにヒト組織の有効利用という面でHAB研究機構の目的

に合致するものといえます。さらに、新しい開発中止理由として挙げられている製剤化、製品原価の問題は薬剤科学の研究者と協力して行なうことが大切です。やはり物性の悪いもので製剤的な工夫が必要なものも出てきますので。剤型がどのように薬物動態変化をもたらすかを解析することなども、薬物動態研究者が活躍する場所です。抗体を利用した薬や分子標的薬など生物製剤の体内動態を予測することも課題ですし、コンピュータを使ったin silico薬物動態スクリーニングは有効な手法で、まだまだ私たちの仕事は山ほどありそうです。

さて、これまでは、薬物動態研究者は、薬を生み出すまでの「創薬」の仕事が中心でしたが、これからは薬になってからの仕事にももっと注目し、貢献していけたらよいと思っています。すなわち、薬には、より有効で安全性が高く、より使いやすいものへと、社会全体で成長させていくという大切な歩み、すなわち「育薬」というプロセスがあるからです。薬は発売された後、人種、性別、年齢、環境、症状も様々な、多くの患者さんに使われるため、開発の段階では予測できなかったことが、初めてわかってくることも少なくありません。こうした実際の治療を通して得られた情報をもとに、薬の有効性や安全性の向上、使い方の改善、適応の拡大などを行うのです。発売されている薬を、より現場の患者さんの治療の向上に役立つ薬へと育て上げていく段階に私たち薬物動態研究者が貢献できることは多いと思います。これまでの薬物動態研究が十分に応用できるからです。

「創薬」から「育薬」へ。私たちの研究が、医療の現場や患者さんと常につながっていて、患者さんの笑顔を思い浮かべて研究できると素晴らしいし、その結果、よりよい薬が提供できたら私たちの夢や志が叶えられるのだと思います。

(2) 埼玉第一製薬株式会社研究部の紹介

埼玉第一製薬株式会社 研究部

山内 仁史、松村 浩子

埼玉第一製薬株式会社は 1963 年の創業以来、医療用・一般用医薬品の中でも主に外用製剤の研究開発・製造を行なっております。特にポリアクリル酸架橋ゲルによるパップ剤技術を生かした、医療用パップ剤のミルタックス、一般用パップ剤のパテックスシリーズのほか、褥瘡用治療薬のアクトシン軟膏や育毛剤のカロヤンシリーズ等が主力製品です。また近年国内外の医療界においてドラッグデリバリーシステム（DDS）への関心が高まっている中で、当社では経皮吸収製剤の研究開発に注力しています。経皮吸収製剤は皮膚にパッチを貼るだけで持続した薬効が期待でき、また副作用が現れた時にはすぐに剥がす事により副作用の回避が可能な優れた剤形で、ニトログリセリン、ニコチン、エストラジオール、ツロブテロールなどの薬が既に市販されています。弊社においても経皮吸収製剤を将来の中心的事業と位置付け、研究開発を進めております。

弊社の研究部は埼玉県春日部市に位置し、フィージビリティスタディーから製造承認申請は勿論のこと、工場と同じ敷地内にあることから、製剤の工業化研究まで幅広く取り組んでいます。

世界で経皮吸収剤として成功している薬物の物性は、低融点で分子量が小さく、また適当な脂溶性があるなど、ある程度範囲が限られているものの、経皮吸収製剤の研究においては、薬物が有効血中濃度まで皮膚から吸収される事、また皮膚刺激がない事は当然のことながら、他にも安定性の保証や医療ニーズを満たす事など多くのハードルがあります。特に経皮吸収性

□ワンポイント解説□

埼玉第一製薬の研究開発の主力は経皮吸収製剤の創製である。大きなハードルがあり、ヒトの皮膚透過性を見積もることが困難だが、HAB研究機構が提供するヒト皮膚組織が大いに役に立っている。

に関しては、当初動物の皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験や *in vivo* 吸収実験により検討しておりました。しかしながら動物とヒトのギャップは大きく、動物での皮膚透過性からヒトの皮膚透過性を予測することは難しい課題でした。海外の研究者と議論した際には、直接ヒト皮膚を用いて皮膚透過性を検討しているの、動物とヒトとの差について検討した事は無いと言われたこともあり、医薬品の開発競争において大きなハンディがあるとともにヒト組織を利用した検討が必要不可欠である事を実感しました。日本においてはエイチ・エー・ビー研究機構の御助力のおかげで、倫理上も問題のないヒト皮膚を活用させていただける事になりました。これにより皮膚透過性はヒト皮膚を用いての最後の詰めを行なうことが可能となり、処方決定に際して大いに役立つと共に、動物実験も削減する事が可能となり動物愛護の面からも有益であります。一方で貴重なヒト組織を用いるわけですから、ご提供者の人権を重視する事は当然の事ながら、研究者自身がヒト組織を用いた研究を行なう時の倫理的配慮も重要です。弊社では社内の研究倫理委員会にて、ヒト組織を用いて研究することの倫理的・科学的妥当性、ヒト組織提供者からのインフォームド・コンセントや個人情報保護などの観点

から審議しております。委員会は、経皮吸収製剤の研究開発に関する倫理的事項を総合的に審査するに必要な優れた見識を有する人文科学、社会科学等の社外専門家やヒト組織等提供者の人権保護について広く一般の人々の意見を反映できると考えられるメンバー等により構成されております。また研究者への教育訓練も継続して行うなど、社内の仕組みを確立しております。このようにしてヒト皮膚を用いて検討を行なった結果、いくつかの製剤の製品化にも繋がり、医療にも貢献できたと考えております。なお文献によると、ヒト皮膚透過性において人種差がある、あるいは無いという両方の報告が散見されますが、薬物の種類や母集団が少ないなど、まだまだ検討の余地は残されていると思われま。とりわけ皮膚の場合は、個人差や部位差、年齢差などの影響も考慮する必要が

あり条件が複雑ですが、今後種々のヒト皮膚が提供されていくにつれ、これらの点も解決されていくものと期待されます。

弊社は外用剤や経皮吸収製剤の実用化に向け積極的に研究開発を行い、これからの高齢化社会に対応した製品や社会が求める新しい治療薬等を創製することにより、貴重な試料をご提供いただいた方々や医薬品開発においてヒト組織を利用することの意義を広く社会への普及されていることにご努力戴いておりますエイチ・エー・ピー研究機構の方々に感謝すると共に、ご期待にもお応えするべく、鋭意努力を続けて行きたいと思。またヒト組織使用における社会への啓蒙など、今後ともエイチ・エー・ピー研究機構の活動に期待いたします。

5. 市民公開シンポジウムの報告

静岡県腎臓バンク・HAB 研究機構 合同市民公開講座
「脳」について考える

日時: 2006年9月30日(土曜日)

会場: クリエイト浜松(浜松市文化コミュニティーセンター)

共催: 特定非営利活動法人HAB研究機構
財団法人静岡県腎臓バンク

基調講演

- 臓器移植と脳死移植法の改正を考える
河野 太郎 先生(衆議院議員)

講演

- 分子イメージングで見る脳の機能と薬の作用
須原 哲也 先生(独立行政法人放射線医学総合研究所)
- 脳死と臓器移植
諏訪 英行 先生(静岡県立総合病院)
- 静岡県の移植の現状
鈴木 和雄 先生(新都市クリニック/財団法人 静岡県腎臓バンク)
- 移植と研究 ーともに人命を救うことを目的とするー
両宮 浩 先生(HAB 研究機構)

HAB 研究機構と静岡県腎臓バンクの共催で市民公開講座が、9月30日に静岡県浜松市で開催されました。これは、2005年3月にHAB研究機構と静岡県腎臓バンクで共同して、静岡県のドナーカード保持者を対象に移植不適合臓器を研究に供することについてアンケート調査を行いましたので、その報告を兼ねて「脳について考える」を主題として浜松市で開催したものです。

基調講演をお願いしました衆議院議員河野太郎先生からは、河野先生がご自身で生体肝移植のドナーになられた経験をもとにご講演をいただきました。現在わが国ではさまざまな問題で脳死者からの移植がすすんでいません。河野先生ご自身も、生体肝移植が最初で最後の選択肢であったことを実際に体験されたことが、移植法の改正に取り組まれることになったということを切々とお話いただきました。

また、独立行政法人放射線医学総合研究所の須原哲也先生からは、最先端のPET(ポジトロンCT)を用いて脳の活動が解析されるようになった現状を、さまざま例を示されて解説されました。神経の活動や、脳への薬の作用が画像で診断できるようになり、今後臨床への応用が期待されます。

静岡県立総合病院の諏訪英行先生からは、脳死に関して分かりやすく解説されました。最近になっても脳死と診断された後に意識が戻ったとか、さまざまな情報が飛び交っていますが、それらは全て事実ではなく、脳死に陥ると必ず心臓も止まる人間の死であることを写真を交えて解説されました。

静岡県腎臓バンク副理事長の鈴木和雄先生からは、静岡県の移植の現状についてご報告がありました。

当研究機構理事長雨宮 浩から、移植も研究もともに命を救うことを目的とするものであることが説明されました。

今回の市民講座では、河野太郎先生が実体験から移植の問題に取り組むきっかけとなったこととお話いただきました。生活習慣病は身近な問題として関心が高い病気ですが、移植や脳死といった問題は、実際に近親者が移植を必要になって始めて考える問題でもあるかもしれません。しかしながら、臓器は、医療やそれを支える研究にとって不可欠なものであり、HAB

もこの問題に正面から取り組んでいきたいと考えております。

今回の市民公開講座には、厚生労働省、社団法人日本医師会、静岡県、社団法人静岡県医師会の後援をいただきました。また、当日御手伝いいただきましたボランティアの方々を含め、関係各位に深く感謝いたします。

(文責：HAB 研究機構 事務局)

第9回HAB研究機構市民公開シンポジウム

「骨粗鬆症は年のせい？病気です!!」

日時：2006年11月19日(日)13時30分～17時00分

会場：共立薬科大学・芝校舎1号館

地下1階マルチメディア講堂

- 骨粗鬆症とはどういう病気？
太田 博明 先生(東京女子医科大学 産婦人科)
- 骨粗鬆症を予防・治療するには？
太田 博明 先生(東京女子医科大学 産婦人科)
- 骨粗鬆症のお薬はどのようにして作られるの？
山内 広世 先生(財団法人 骨粗鬆症財団)
- 総合討論
司会：岡 希太郎(東京薬科大学)
宮原 富士子(WHF21)

第9回市民公開シンポジウムが、共立薬科大学マルチメディア講堂にて開催されました。当日は小雨の降る中、約120名の熱心な聴衆が集まりました。この日は東京国際女子マラソン大会の開催と重なり、会場の近くがコースとなっており、参加された方の中にはマラソンもご覧になられた方もいらっしゃったようです。

今回は「骨粗鬆症とは年のせい？病気です!!」と題し、東京女子医科大学産婦人科の太

田博明先生、財団法人骨粗鬆症財団の山内広世先生にご講演頂きました。先生方には限られた時間の中で、分かり易く骨粗鬆症についてご講演頂きました。

太田先生には、二つの演題に分けて骨粗鬆症の病気について、骨粗鬆症は年のせいではなく、生活習慣にも根差す立派な骨の代謝異常という病気なのだということを豊富なデータを示されながら、詳しくご説明頂きました。最近では、動脈硬化との関連性も判ってきており、骨

と血管の健康を守ることが大切であるという最新の情報もご講演頂きました。続いて予防・治療についてもご説明頂きました。中学生時代における栄養の摂取の重要性と運動による影響なども豊富なデータを示されながら詳しくご説明頂きました。また、骨折の防止について、原因となる転倒の注意、また保護するためのプロテクターなどもご紹介頂きました。そして、血圧や血糖と同じく骨の量についても、医療機関や保健所などの骨密度検診などで測定を行い、自身の骨の量を把握し、普段の生活の中で予防・治療を行い、骨の健康を守ることが大切であるということをご説明頂きました。骨粗鬆症について改めてご理解頂けたのではと思います。

続いて山内先生には骨粗鬆症の治療に用いられる「エルカトニン」について研究・開発の大変さをご講演頂きました。有効なお薬が出来上がるまでには大変な苦勞があるのだということをご具体的なお話もふまえ、ご理解頂けたのではないのでしょうか。

また今回は、株式会社エルクコーポレーションのご協力によりご参加頂いた一部(約50名)の方々の骨密度測定が行われました。この骨密度測定は、かなり人気があり事前のお申込みでも早い段階で定員となってしまった程でした。

今後もこのような皆様のご興味を頂ける企画を考え、より多くの方々にご参加頂けるシンポジウムにしていきたいと思っております。

(文責：HAB 研究機構 事務局)



第9回市民公開シンポジウム 総合討論より

6. 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
 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)
 主 題：より良い医療をめざして—再生医療に向けてのヒト組織の活用—

〈事前参加登録費〉 (要旨集を含む)

HAB研究機構正会員：8,000円(当日：10,000円)

賛助会員：8,000円(当日：10,000円)

(一口につきでそれ以上は非会員扱い)

非会員：13,000円(当日：15,000円)

学生：6,000円(当日：8,000円)

懇親会参加費：7,000円

事前参加申込期限：2007年4月23日

※ 指定の郵便振込用紙をHAB研究機構事務局までご請求下さい。

(1) 第14回HAB研究機構学術年会開催にあたって

学術年会長 草野 満夫 (昭和大学・医学部)

これまでの科学、特に生物学、薬学、歯科学の発展に動物の貢献をなくして語れない。

HAB(Human and Animal)はまさに動物と人間(科学者)が二人三脚で健康の維持、病気の治療に役立つ研究を推進し、これまでも数多くの成果を創り出してきた。さらに発展させるためには動物のみならず、手術で摘出されたヒト組織、移植に使えない摘出臓器などを有効に活用することもきわめて重要であり、HABはそのKey Stationとして活動している。

近年の再生医学の発展で細胞から組織・臓器を創ることが可能となり、失われたあるいは傷ついた臓器を蘇がえらせることも

可能となった。本学術年会では”再生医学・医療“をメインテーマとして、再生力の旺盛な”肝細胞“を用いた研究を中心に各分野から最新の研究成果を議論していただく。また、HABからこれまで提供されたヒト組織・細胞利用の現状と、研究を進めるにあたっての倫理的、法的な問題も討議される。

本会を通して基礎、臨床の各研究領域の壁を越えた連携により、“より良い医療をめざしての再生医療”の新たな展開を期待したい。

(2) プログラム概要

1 日目：2007 年 5 月 18 日（金）

9:30～9:40 開会の辞

9:40～11:30 一般講演

ヒト組織を用いた研究に関する発表

座長：

倉田知光（昭和大学・医学部）

三浦慎一（三共株式会社）

11:30～13:30 昼食

13:00～13:30 第 5 回総会

13:30～14:15 特別講演

座長：雨宮 浩（HAB 研究機構）

ヒト試料の研究目的での利用について
—法的・倫理的考案—

町野 朔

（上智大学・法学研究科）

14:15～15:45 シンポジウム I

ヒト組織の臨床応用の現状と将来展望
—再生医療に向けて—

座長：

落谷孝広（国立がんセンター研究所）

草野満夫（昭和大学・医学部）

バイオ人工肝臓および膵臓の開発

小林直哉

（岡山大学大学院・医歯学総合研究科）

わが国の膵臓移植の現状と将来展望

剣持 敬

（独立行政法人国立病院機構千葉東病院）

循環器疾患に対する骨髄幹細胞移植

鈴木 洋

（昭和大学・医学部・第三内科）

15:45～17:15 シンポジウム II

HAB 研究機構のヒト組織・細胞利用者からの報告

座長：

池田敏彦（三共株式会社）

小林真一（聖マリアンナ医科大学）

HAB 研究機構からの報告

鈴木 聡（HAB 研究機構）

初代培養肝細胞トランスクリプトームを用いたトリクロロエチレン曝露時のヒト・マウス・ラットの種差判別の試み

中島 宏

（慶應義塾大学・医学部）

ヒト膵臓を利用したグルコース応答性インスリン分泌の検討

岩崎 聡

（三菱ウェルファーマ株式会社）

ヒト包皮由来のケラチノサイト、繊維芽細胞で再構築した三次元皮膚モデルを用いた皮膚研究

天野 聡

（資生堂ライフサイエンス研究センター）

経皮吸収型製剤の開発におけるヒト皮膚利用の有用性

○土屋純子、川村尚久

（埼玉第一製薬株式会社）

17:15～18:00 招待講演

米国におけるヒト試料を用いた研究の現状と将来

座長：

佐藤哲男（千葉大学名誉教授）

Principles of Tissue Banking and Their Role in Supporting Research Excellence: The Pharmaceutical Industry Experience. Sandra A. McDonald, M.D. (Pfizer, Inc. (USA))

18:30～20:00 懇親会

（昭和大学病院入院棟 17 階）

2日目：2007年5月19日（土）

9:00～10:00 招待講演

米国におけるヒト試料を用いた研究の現状と将来

座長：

杉山雄一（東京大学）

Applications of B-CLEAR® in the evaluation of Hepatobiliary Transport and Drug - Drug Interactions in Drug Discovery and Development.

Kenneth R. Brouwer, Ph.D.,RPH.,
(Qualyst, Inc. (USA))

10:00～12:00 シンポジウムⅢ

肝細胞を用いた研究の現状と臨床応用への新たな視点

座長：

大野泰雄（国立医薬品食品衛生研究所）

諏訪俊男（共立薬科大学）

創薬研究におけるヒト新鮮肝細胞の利用

三浦慎一

（三共株式会社）

凍結ヒト肝細胞の新規三次元培養法の紹介

－創薬研究でのヒト肝細胞活用における問題点解決を目指して－

山田泰弘

（田辺製薬株式会社）

肝細胞を用いた創薬研究の新展開

嶋田 薫

（ファイザー株式会社）

アデノウイルスを用いたヒト薬物代謝システムの構築

吉成浩一

（東北大学大学院・薬学研究科）

13:30～16:40

第10回市民公開シンポジウム

市民公開パネルディスカッション

「大腸がんはもう怖くない！」

座長：

草野満夫（昭和大学・医学部）

安原 一（昭和大学・医学部）

最新の大腸癌治療 －4Sの挑戦－

角田明良

（昭和大学・医学部・一般・消化器外科）

大腸癌は予防できるか －内視鏡医の立場から－

金子和弘

（昭和大学・医学部・消化器内科）

新しいフッ化ピリミジン薬剤としての TS-1:

その開発におけるノウハウ

福島正和

（大鵬薬品工業株式会社）

（敬称略）

7. 会議議事録

(1)HAB 研究機構 第 16 回倫理委員会議事録(抜粋)

日 時：2006 年 7 月 13 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

・ヒト眼球の入手および取り扱いについて
第 15 回倫理委員会で、条件付承認となった試

験研究（課題名：ヒト眼球および結膜を用いた試験研究）に関して、申請者である HAB 研究機構賛助会社 Y 社より、追加書類が提出されたのを受けて審査を行い、申請どおり承認となった。

以上

（文責：HAB 研究機構 事務局）

(2)HAB 研究機構 第 17 回倫理委員会議事録(抜粋)

日 時：2006 年 8 月 17 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 W 社より、申請書（課題名：新鮮ヒト皮膚を用いた細胞の単離および

培養条件の検討について）および、研究計画書、倫理委員会承認書が提出された。本試験研究は第 1 回倫理委員会で承認となった試験研究の、試験研究員の変更と、試験計画の軽微な変更であったため、内規 9 条第 2 項に従って審査を行い、申請どおり承認となった。

以上

（文責：HAB 研究機構 事務局）

(3)HAB 研究機構 第 18 回倫理委員会議事録(抜粋)

日 時：2006 年 9 月 11 日

審査形式：全員審査

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・角膜試料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、申請書（課題名：市販研究用ヒト培養組織製品原料となるヒト初代細胞セルバンクの作成）および、研究

計画書、倫理委員会承認書が提出された。X 社試験責任者が会議に出席し資料を用いて研究計画に関して説明がされた。審査の結果、製品開発のための研究に限定して条件付承認とするが、不特定多数へ倫理委員会の審査無しに製品として販売することに関しては、不承認となった。なお、同様な製品化を目的とした研究申請が今後提出されることも予想されるため、欧米の倫理基準に関して調査を行っていくこととした。

・ヒト臍臓試料の入手および取り扱いについて
HAB 研究機構賛助会社 Y 社より、研究申請書
(課題名：Compound A の加水分解に関する酵素推定試験) および研究計画書と倫理委員会承認書および、委託会社研究倫理委員会審査結果通知書が提出された。Y 社試験責任者が出席して、試料を用いて研究計画に関して説明が

された。審議の結果、Y 社より提出された倫理委員会承認書からだけでは、承認の経緯が不明なため、内規第 6 条に従って保留とし、倫理委員会審査概要が分かる書類の再提出を求め、再審査を行うこととした。

以上

(文責：HAB 研究機構 事務局)

(4)HAB 研究機構 第 19 回倫理委員会議事録(抜粋)

日 時：2006 年 10 月 12 日

審査形式：迅速審査、持回り

審議事項

・ヒト臍臓試料の入手および取り扱いについて
HAB 研究機構賛助会社 Y 社より、申請書(課

題名：Compound A の加水分解に関する酵素推定試験) に関して審査を行った。審査の結果、第 18 回倫理委員会で保留となった際の指示事項が全て改善されていることが確認されたため、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 20 回倫理委員会議事録(抜粋)

日 時：2006 年 12 月 11 日

審査形式：全員審査

会 場：東京駅地下八重洲倶楽部に於いて

審議事項

・ヒト動脈の入手および取り扱いについて
HAB 研究機構賛助会社 Z 社より、研究申請書
(課題名：ヒト動脈に対する薬物の結合性試験) および倫理委員会承認証明書および、研究倫理委員会規定、審査概要が提出された。Z 社研究責任者が出席して、資料を用いて研究計画に関して説明がされた。審査の結果、申

請どおり承認となった。

・ヒト角膜試料の入手および取り扱いについて
HAB 研究機構賛助会社 AA 社より、研究申請書(課題名：研究用ヒト培養角膜上皮組織製品の製造および in vitro 眼刺激性試験法の開発) および倫理委員会承認証明書および、研究倫理委員会規定、審査概要が提出された。提出書類に基づいて審査した結果、委員会からの質疑事項に関して回答を確認する事を条件に承認となった。

以上

(文責：HAB 研究機構 事務局)

8. 人試料委員会の報告

特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構（以下、HAB）は、わが国の研究者が広くヒト臓器、組織を用いて再生医療研究、創薬研究を含む医療のための研究を実施できる環境を整備するために、1996年に米国の National Disease Research Interchange（以下、NDRI）と International Partnership を締結して、米国から提供された臓器・組織を、わが国の研究者に供給してきた。しかし、HABの設立当初からの目的は、米国からのドネーションを受けるばかりでなく、国内でのドネーションを啓発し、日本人の臓器、組織を用いた研究ができる環境整備について検討していくことであった。

欧米では、移植不適合臓器を研究に供することが出来るのに対し、わが国では、臓器の移植に関する法律（以下、臓器移植法）9条、臓器の移植に関する法律施行規則（以下、臓器移植法施行規則）4条によると、「移植術に使用されなかった部分の臓器」は焼却処分しなければならない。そのために、移植のために摘出した臓器が移植に不適合であるなどの理由で移植されなかったときには、これを、研究に転用することは許されず、焼却されなければならないと考えられている。このような理解を前提として、厚生科学審議会先端医療技術評価部会・ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員会の「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」（1998年のいわゆる「黒川答申」）は、移植不適合臓器を研究開発に利用することは現行法上不可能であるとし、手術等で摘出されたヒト組織の収集・提供のシステム、バンキング・システ

ムを作るべきであるとして、ヒューマンサイエンス振興財団がヒューマンサイエンス・リサーチ・リソース・センター（HSRRB）を設立した。しかしながら、患者の救命のために行われる手術の際に、患者からさらに、研究利用のために組織を提供して貰うためにインフォームド・コンセントを得る手続きをとることは困難である。このようなこともあり、医療機関からの協力もなかなか得られず、手術切除組織の研究利用はなかなか進んでいない。そして、研究に必要とされるヒト組織を海外に依存している現状を考えると、日本人の医療・創薬の研究のための日本人由来の組織の必要性を考えると、不満足な状態であり、改善を擁すると考えられる。

これらの状況を踏まえ、HABでは、人試料委員会を設立し、主として心臓死ドナーからの腎臓摘出の場面を念頭に置きながら、移植用腎臓の摘出時に、一定範囲の腹腔内組織を摘出し、研究者に提供する場合の条件や体制のありかたについて検討を行うこととした。2005年12月28日に第1回の委員会を開催し、以来、心停止後の移植用腎臓摘出時に研究目的で組織を摘出することを想定した場合の、それを律する法律、規則、指針というものを十分に検討し、しかも倫理的に受け入れられる基準を制定することを目標にして活動を行い、本年3月21日には第10回委員会開催し、報告書をまとめるまでになった。今後は、この報告書を公開し、広く意見を求め、近い将来には、報告書に従って、腎臓の摘出時に一定範囲の腹腔内組織を摘出し、研究者に提供することを具現化していきたいと考えている。

人試料委員会名簿（五十音順・敬称略、○：座長）

委員長： 雨宮 浩 （HAB 理事長）

委員： 池田 敏彦 （HAB 理事/三共株式会社 薬剤動態研究所 所長）

宇都木 伸 （東海大学専門職大学院 実務法学研究科 教授）

小幡 裕一 （(独)理化学研究所筑波研究所 バイオリソースセンター センター長）

木内 政寛 （千葉大学医学部 名誉教授）

嶋津 格 （千葉大学法経学部 教授）

辰井 聡子 （横浜国立大学 国際社会科学研究科 助教授）

田中 秀治 （国土館大学 体育学部 スポーツ医科学科 教授

/日本スキンバンク・ネットワーク メディカルディレクター）

○ 町野 朔 （上智大学 法学研究科 教授）

松村 外志張 （HAB 理事/株式会社ローマン工業 細胞工学センター センター長）

丸山 英二 （神戸大学大学院 法学研究科 教授）

参考人： 絵野沢 伸 （国立成育医療センター研究所 室長）

剣持 敬 （(独)国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター センター長）

隅蔵 康一 （政策研究大学院大学 助教授）

中村 幸夫 （(独)理化学研究所筑波研究所 バイオリソースセンター 室長）

（文責：HAB 研究機構 事務局）

9. つがる通信 暖冬で知った、「雪は産業だ」

今年は全国的に暖冬である。青森も昨年の今頃は積雪は2メートルを超えていて、家々は雪に埋もれていたが、今年はまだ30センチ程度であり、見通しが良い。天気の良い日は交通量の多いメインストリートはコンクリートが露出してクルマは走りやすい。そんな今年でも除雪車は頻りに走り、市街地の雪を跡形もなく運び出してくれる。でも県庁に文句を言いたくなかった。「この程度の雪に除雪車を走らせるとはもったいない。県民の税金の無駄使いだ。」と思ったのが、「雪は産業だ」を知るきっかけとなった。



東北地方には雪不足でホッとすると人たちが困惑する人たちがいる。雪不足で困っている事柄はつぎのようなもの。大鰐市で1月開催予定であった全国高校スキー大会は、雪不足のため急遽3月に延期となった。地元大鰐市はこれまで大会成功に向けて準備に一生懸命で、まちの活性化のチャンスと張り切ってきたが、その意気込みを削がれる状況となっている。札幌でも2月上旬に開催予定の国際的なイベント「雪まつり」は会場の雪不足で、郊外からトラックで大量の雪を運び込んで、さらに制作中の雪像が融けないようにビニールシートで覆わなければならない状況にある。また冬の必需品であるスコップ、ツルハシ、長靴、融雪剤などが予定どおり売れず、はやくも在庫整理のため「半額

セール」となっている。



北国に雪がくると農業は停止状態、その他の産業も交通の悪条件などで停滞する。そのようなハンディキャップを負っている東北にとって、雪のなかでじっとうずくまって過ごすことは生活問題に関わる。だから雪や氷も「産業」にしなければならず、その代表が「除排雪」事業である。



青森県は降り積もる雪を道路から除き捨てる「除排雪」さらに老人の棲む家屋が雪につぶされないように「屋根の雪おろし」支援などに毎年30億円の予算を計上している。人口百数十万人の青森県民一人当たり毎年2000円程負担していることになる。昨年のように大雪のときには、それでも予算が足りなくて、政府の支援を仰ぐため県知事が東京へ陳情に向いた。ことしは降雪が少ないため大幅に予算が節約できて助かるはずである。ところがそう簡

単ではない。除雪は青森県の公共事業であるということだ。冬季に仕事がない建築・土木関係の事業体に「除排雪」という仕事を与えるために30億円もの予算を計上してあるのであって、雪が少ないときでも「公共事業」は進めなければならない。もしその事業を削ったら、どのようなことが起こるか。建築・土木関係の従事者たちは関東方面に出稼ぎにいかなければならないのだ。地方の行政というのはなかなか大変な仕事だと思った。すなわち雪は青森の人たちにとって「年間30億円産業」ということになる。



それだけではない、雪は文化でもある。東京からきた筆者にとって生活文化の違いにも気づかされた。東北地方も今やマンション・ブームとなり、生活文化の変化が起こっている。だが購買層はお年寄りが非常に多いと聞く。つい最近青森駅の前に老人対象の10階建てのマンションができ、大変な人気となった。それはこういうことだ。降雪が続くと本当にいやになる。朝は夏よりも早く起きて玄関から通りまでの雪かき、寝る前に除雪車が玄関と車庫の前に残していった重い雪を除いておかなければならない。休みの日には家がつぶれないように屋根の雪おろしをしなければならない。東北地方の雪は北海道と比べて雪が重いので、放っておくと家がつぶれてしまうからだ。お年寄りが屋根に上って「雪おろし」をするが、ときに雪と

ともにすべり落ちて、そのまま雪に埋もれて死亡することが毎年何人も出る。その点、マンションは比較的市街地にあり、「雪かき」も「屋根の雪下ろし」もしなくて済むし、市場やスーパーマーケットも近いので雪道を歩くにも助かる。



先日、都内某所で気象予報士の村山さんに出会って親しく話をする機会があった。ご存じの方も多いと思うが、いつも週末の朝のNHK-TVのお天気番組には登場して、落ち着いた語り口で天気予報をしてくれるおじさんである。飲んだ勢いで、「大雪でも暖冬でも雪国の人たちは苦労している。お天気の予報をするばかりでなく、お天気をなんとかありませんか」とからんだが、焼酎をすすった後、「そればかりはどうにもなりません、悪しからず」とやんわりとあしらわれた。



(HAB 研究機構 理事 須賀哲弥)

10. 関連学会 開催のお知らせ

日本薬物動態学会 第21回ワークショップ 医薬品開発を加速化・効率化するためのボトルネック解消

2007年4月12日(木)、13日(金) 昭和大学・上條講堂(東京都品川区旗の台1-5-8)

第一日目(4月12日)

- 基調講演 システムバイオロジーと創薬 秋山泰(産総研/東工大)
- テーマ1:臨床開発の効率化(臨床開発におけるボトルネックとその解消)
 - 個別化医療における薬物動態研究の役割 山崎浩史(昭和薬大)
 - トランスポーター遺伝子変異と薬物動態 杉山雄一(東京大学)
 - Biomarker 臨床における探索と応用 John L. Allison (Veeda Clinical Research)
- テーマ2:創薬段階における加速化(創薬段階におけるボトルネックとその解消)
 - 動物における分子イメージング最先端 塚田秀夫(浜松ホトニクス)
- 非臨床試験におけるバイオマーカーの探索 -臨床試験へのブリッジング-
 - In silico ADMET 戸塚善三郎(JCL バイオアッセイ)
 - In silico 関係で創薬に関わる最近の話題 交渉中
 - 梅山秀明(北里大)
- 懇親会(ワークショップ参加者は無料)

第二日目(4月13日)

- 基調講演 Novel first-in-human studies: pros and cons Richard Lalonde(Pfizer USA)
- テーマ1:臨床開発の効率化(臨床開発におけるボトルネックとその解消)
 - 臨床における遺伝子変異と副作用発現 横井毅(金沢大)
 - ゲノム薬理学にもとづく医薬品適正使用 -「その意義は?」- 東純一(大阪大学)
 - ファーマコゲノミクスと医薬品の承認審査 宇山佳明(医薬品機構)
- 基調講演 Bioanalytical method validation Vinod P. Shah (元FDA)
- テーマ2:創薬段階における加速化(創薬段階におけるボトルネックとその解消)
 - Chemically reactive metabolites Barry Jones (Pfizer UK)
 - 探索段階における物性研究の役割・重要性 湯田真道(アステラス製薬)
 - トランスポーターを介する薬物相互作用評価法 設楽悦久(千葉大学)

日本薬物動態学会 第1回ショートコース ー代謝物の分離・同定・予測ー

2007年4月11日(水) 昭和大学・薬学部講義室(東京都品川区旗の台1-5-8)

■ソフトイオン化法と構造解析	高山光男(横浜市立大学)
■LC/MSの駆使した代謝物の構造解析手法	戸塚 善三郎(JCL バイオアッセイ)
■LC/MS・LC/NMR等を用いた代謝物の構造解析手法	中山 登(中外製薬)
■In silico 薬物代謝予測 ー応用と限界ー	原田 恒博(田辺製薬)
■In cerebro による薬物代謝経路の推定	池田 敏彦(三共)

参加ご希望の方は、学会ホームページから申し込んでください(最新情報は、学会のホームページ <http://www.jssx.org/> をご覧ください)。オンライン登録を行います。

●最終締切:2007年2月28日(水)(申込開始:2007年1月5日(金))

●定員: ワークショップ 450名 ショートコース 50名 (いずれも先着順)

●参加費:

ワークショップ 日本薬物動態学会 会員 150,000円(当日 20,000円)、非会員 25,000円(当日 30,000円)、
学生 5,000円(当日 6,000円)

ショートコース 日本薬物動態学会 会員 20,000円(当日 25,000円)、非会員 30,000円(当日 35,000円)、
学生 7,000円(当日 12,000円)

なお、ワークショップとショートコース両方に同時参加登録された方には以下の割引があります。

日本薬物動態学会 会員 30,000円(当日 40,000円)、非会員 50,000円(当日 60,000円)、
学生 8,000円(当日 14,000円)

連絡先: 〒160-0016

東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館 財団法人 国際医学情報センター内

日本薬物動態学会第21回ワークショップ/第1回ショートコース登録事務局

TEL:03-5361-7075 FAX:03-5361-7091 E-MAIL: jssx-ws@imic.or.jp あるいは jssx@imic.or.jp

担当: 小林通/西澤展美 ポスターはこちら <http://www.jssx.org/jp/workshop/ws21/ws21poster.pdf>

代表世話人:ファイザー株式会社 岩崎 一秀

主催:日本薬物動態学会

11. 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

問合わせ先：HAB 研究機構事務局（巻末参照）

1	味の素株式会社	36	大日本住友製薬株式会社
2	あすか製薬株式会社	37	大鵬薬品工業株式会社
3	アステラス製薬株式会社	38	武田薬品工業株式会社
4	アンジェスMG株式会社	39	田辺製薬株式会社
5	インフォコム株式会社	40	中外製薬株式会社
6	エーザイ株式会社	41	帝國製薬株式会社
7	大塚製薬株式会社	42	東レ株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	43	トーアエイヨー株式会社
9	小野薬品工業株式会社	44	株式会社トクホン
10	花王株式会社	45	富山化学工業株式会社
11	財団法人化学物質評価研究機構	46	鳥居薬品株式会社
12	科研製薬株式会社	47	ニチバン株式会社
13	キッセイ薬品工業株式会社	48	日産化学工業株式会社
14	杏林製薬株式会社	49	日東電工株式会社
15	協和醗酵工業株式会社	50	日本オルガノン株式会社
16	キリンビール株式会社	51	日本化薬株式会社
17	興和株式会社	52	日本ケミファ株式会社
18	埼玉第一製薬株式会社	53	日本新薬株式会社
19	三共株式会社	54	日本たばこ産業株式会社
20	参天製薬株式会社	55	日本チャールス・リバー株式会社
21	財団法人残留農薬研究所	56	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
22	株式会社三和化学研究所	57	ノバルティス ファーマ株式会社
23	株式会社JCLバイオアッセイ	58	バイエル薬品株式会社
24	シェリング・プラウ株式会社	59	株式会社パナファーム・ラボラトリーズ
25	塩野義製薬株式会社	60	萬有製薬株式会社
26	株式会社資生堂	61	久光製薬株式会社
27	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	62	ファイザー株式会社
28	株式会社新日本科学	63	マルホ株式会社
29	株式会社生体科学研究所	64	三菱ウェルファーマ株式会社
30	千寿製薬株式会社	65	明治製薬株式会社
31	第一アスピオファーマ株式会社	66	持田製薬株式会社
32	第一化学薬品株式会社	67	ヤンセンファーマ株式会社
33	第一製薬株式会社	68	リードケミカル株式会社
34	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所	69	リンテック株式会社
35	大正製薬株式会社	70	ワイス株式会社

2007年2月現在

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会、製薬企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. ヒト由来試料の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。こちらに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者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、ヒト試料の有用性を実証するために、共同で科学的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に関しての調査を行っています。

3. ヒト由来試料の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、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、米国の非営利団体 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て研究を行う際には、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

- 本年5月には第14回HAB研究機構学術年會が開催されます。今回は昭和大学医学部の草野満夫先生が年會長となり、「より良い医療をめざしてー再生医療に向けてのヒト組織の活用ー」というテーマで開催されます。2日目には、市民公開パネルディスカッションにて「大腸がんはもう怖くない！」をテーマに一般の方々にも判りやすく講演して頂きます。
- つがる通信にも話題として出ておりますが、今年の冬は暖冬です。東京では最も遅い初雪の記録1960年の2月10日を更新し、初雪よりも早く春一番が吹いたそうです。雪が降れば交通機関など混乱し大変な思いをすることはわかっています。まったく雪が見られず冬が終わるというのも寂しいような気がいたします。

(HAB研究機構 事務局)

NEWSLETTER Vol.13 No.2 2007 03 12

2007年3月12日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・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

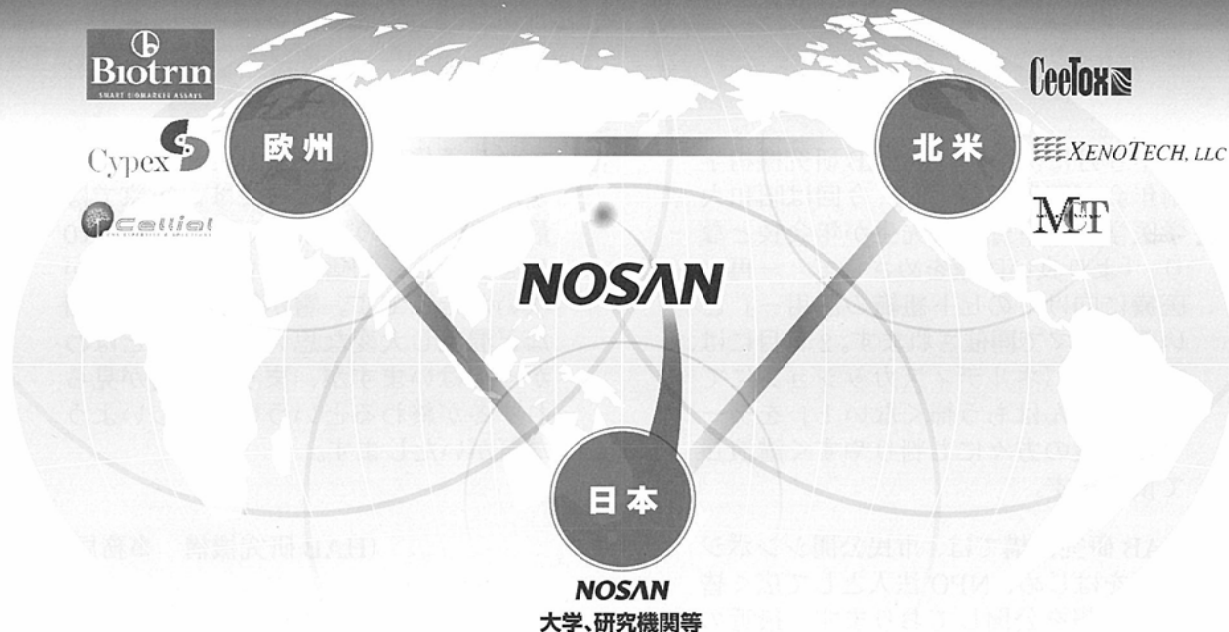
発行所 HAB研究機構事務局
〒113-0032
東京都文京区弥生 2-4-16
学会センタービル 4階
TEL/FAX : 03-3815-1909

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, 2007, by HAB Research Organization

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
1vial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。

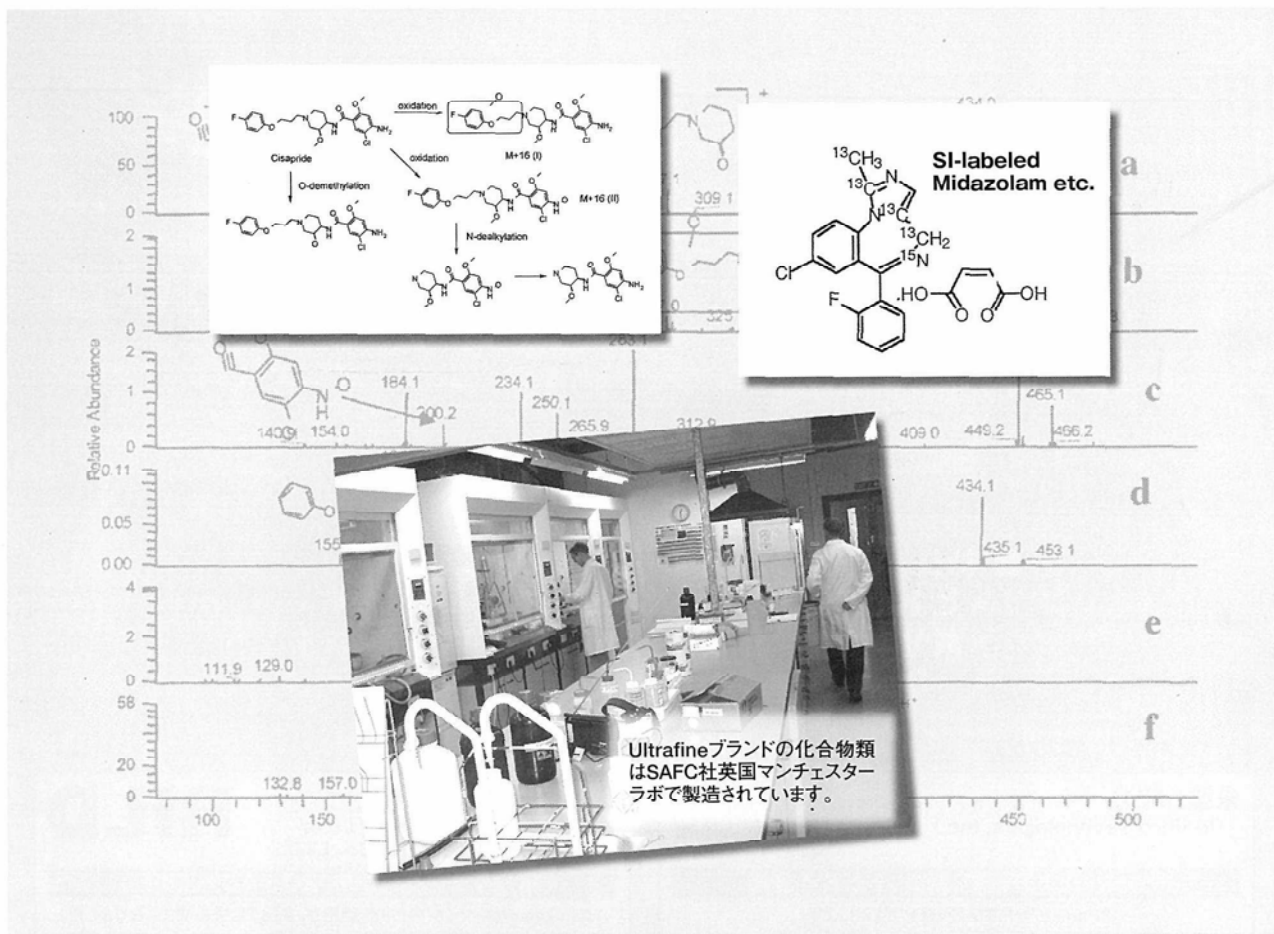
NOSAN

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/>

大好評!

ヒト・動物肝細胞培養に最適な “変法ランフォード培地”



■変法ランフォード培地の成分組成

成分名	100ml中の含有量
1 Williams' 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。

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 ~ 20donor 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。
- (4) 男女別Pooled肝細胞もございます。

付着型ヒト肝細胞も多数ロット品揃え

- (1) 酵素誘導試験に最適です。
- (2) 細胞毒性試験に最適です。

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)。

Suspension type ヒト新鮮肝

- (1) 入手後60時間以内にお届けします。
- (2) 誘導をかけない状態で各種代謝の検討が行なえます。
- (3) トランスポーター活性の検討に最適です。

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**

〒222-0033 横浜市港北区新横浜3-17-6 インテックビル11F
TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341

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

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