

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.15 No.1 2008 09 24

CONTENTS

1. <巻頭言>
「医療制度の危機」に対する
日本学術会議の要望
2. <オビニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 臓器移植コーディネーターの経験を通して
(2) 薬学教育はただいま変革中
3. 第15回HAB研究機構学術年会の報告
(1) 第15回HAB研究機構学術年会を終えて
(2) 特別講演
(3) 招待講演
(4) シンポジウム I
ヒト組織提供体制の構築—現状と将来—
(5) シンポジウム II
創薬プロセスの加速化に向けた
ヒト幹細胞の産業利用
4. 市民公開シンポジウム報告
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
脳研究の最先端とその基礎研究
第2回：脳研究への遺伝子操作の導入
6. HAB研究機構 会員の頁
臨床薬物評価学講座の紹介
7. 会議議事録
8. つがる通信
9. 関連学会 開催のお知らせ
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

脳卒中になる前、なったら、その後は？

日時 2008年11月1日(土) 13:30より
受付開始時間 12:30より

会場 慶應義塾大学 薬学部
芝共立キャンパス マルチメディア講堂
(東京都港区芝公園 1-5-30)

ご講演

●急性期病院とその前方連携

有賀 徹先生(昭和大学 医学部 救急医学科)

●脳卒中に負けないためのリハビリテーション

栗原 正紀先生(長崎リハビリテーション病院)

●脳梗塞治療の新薬 tPA

市 大介先生(田辺三菱製薬株式会社)

参加費：無 料

参加申込：事前に参加登録が必要です。
下記事務局に参加人数をご連絡下さい。

後 援：社団法人日本医師会 社団法人日本脳卒中協会
(順不同)

※本市民公開シンポジウムは財団法人日本薬剤師研修センター
2単位(3時間)に認定された会合です

お問い合わせ・お申し込み

特定非営利活動法人HAB 研究機構 市民公開シンポジウム事務局

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13

市川総合病院 角膜センター内

TEL: 047-329-3563 FAX: 047-329-3565

E-mail: information@hab.or.jp / http://www.hab.or.jp

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.15 No.1 2008 09 24

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

- 「医療制度の危機」に対する日本学会会議の要望
唐木英明（東京大学名誉教授）———2

2. <オピニオン>

- (1)臓器移植コーディネーターの経験を通して
中村晴美（神奈川県臓器移植コーディネーター）
—————4
- (2)薬学教育はただいま変革中
望月正隆（東京理科大学薬学部）———6

3. 第15回HAB研究機構学術年会の報告

- (1)第15回HAB研究機構学術年会を終えて
諏訪俊男（学術年会長）———8
- (2)特別講演：
1) ヒト組織・細胞を用いたin vitroデータに基づくヒト薬物動態（クリアランス、相互作用）の予測；Modeling & Simulationの重要性
杉山雄一（東京大学大学院）———11
- 2) 承認審査サイドにおけるヒト組織利用データの評価
豊島 聡（医薬品医療機器総合機構）——12
- (3)招待講演：Characterizing Ethnicity Differences in Human Liver Transporter mRNA Expression
Curtis D. Klaassen, Ph.D.
(University of Kansas Medical Center) —13
- (4)シンポジウムⅠ：ヒト組織提供体制の構築
—現状と将来—
1) 欧州におけるヒト組織研究利用：規制と実態
栗原千絵子（放射線医学総合研究所）——14
- 2) 外科における組織・細胞移植の現状と提言
矢永勝彦（東京慈恵会医科大学）———15
- 3) HAB研究機構人試料委員会の構想
雨宮 浩（HAB研究機構）———16
- (5)シンポジウムⅡ：創薬プロセスの加速化に向けたヒト幹細胞の産業利用 ———17
- 1) ヒト多能性幹細胞（ES細胞・iPS細胞）の医学研究および創薬スクリーニングへの利用
中辻憲夫（京都大学物質—細胞統合システム拠点/再生医科学研究所）

- 2) ヒト組織幹細胞クローンの創薬スクリーニングへの利用
谷口英樹（横浜市立大学大学院）
- 3) ヒト組織由来サンプルを用いたin vitro実験に基づくin vivo薬物動態の予測法の現状と将来展望
前田和哉（東京大学大学院）
- 4) 創薬での薬物動態試験に利用可能なヒト肝細胞とは？
—薬物代謝酵素機能を中心に—
山田泰弘（田辺三菱製薬株式会社）
- 5) 創薬薬物動態研究におけるヒト肝細胞の利用
—トランスポーター、毒性評価を中心に—
三浦慎一（第一三共株式会社）

4. 市民公開シンポジウムの報告 ———20

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
脳研究の最先端とその基礎研究
第2回：脳研究への遺伝子操作の導入
工藤佳久（東京薬科大学名誉教授）———23

6. HAB研究機構 会員の頁

- 臨床薬物評価学講座の紹介
諏訪俊男（慶應義塾大学 薬学部）———26

7. 会議議事録

- (1)第15回理事・監事会議事録（抜粋）———29
- (2)顧問会議議事録（抜粋）———30
- (3)第16回理事監事会、第6回評議委員会
議事録（抜粋）———32
- (4)第6回総会議事録（抜粋）———33
- (5)第36回倫理委員会議事録（抜粋）———33

8. つがる通信 ———34

9. 関連学会 開催のお知らせ ———36

10. お知らせ ———39

編集後記

1. <巻頭言>

「医療制度の危機」に対する日本学術会議の要望

東京大学名誉教授・日本学術会議第二部部長

唐木 英明



産科、小児科などの医師不足、救急医療の疲弊など、日本の医療は深刻な危機が進行し、国民の不安を招いている。そのような中で平成16年度から開始された初期臨床研修制度は、医療の現場で長年進行していた基盤の脆弱化の所産を一挙に顕在化させる引き金を引くことにもなってしまった。このような状況を放置して医療が修復困難なほどに崩壊することを食い止めるためには、わが国の医療全体の革新的変革、医療のイノベーションを図り、持続可能な医療に再生する必要がある。

そこで日本学術会議は桐野高明第二部会員(国立国際医療センター・総長)を委員長として「医療のイノベーション検討委員会」を設置し、この問題に対する要望「信頼に支えられた医療の実現のために」をとりまとめた。ここではその内容を紹介する。

<現状及び問題点>

● 平成16年に始まった初期臨床研修制度施行の結果、大学病院で研修を受ける研修医は70%程度から50%程度へと低下し、市中病院などに派遣していた医師を大学病院に戻すことを余儀なくされた。その結果、産科、小児科、救急などの診療科を中心として、病院医療に深刻な医師不足が誘発されることとなった。初期臨床研修制度は、医師の初期臨床研修を充実す

るという当初の目標は達成しつつあるものの、その一方で新たな問題を顕在化させる契機ともなった。

● 医師の総数は規制されているが診療科ごとの医師数の制御がない中で、小児科、産科、救急医療などの「人気」が下がり、極端な医師不足が生まれた。加えて、女性医師の処遇の改善が遅れているために、例えば経験年数が10年頃になると、女性産婦人科医の約半数は分娩取り扱い現場から離脱している。すでにわが国の病院医師のマンパワー不足は危機的であり、医療を維持していくことも危ぶまれるような限界に達していると言わなければならない。

● 日本の医療の長所であるフリーアクセスの本義は「患者・家族の経済力の乏しさがバリアとならずに必要な医療にアクセスできること」であるはずである。これが、何時でも、何処でも、誰でも、「状態を問わず、任意の時に行けば、すぐに診療を受けられる」のが良い医療体制であると誤解され、救命救急センターに軽症の患者が押しかけて、本当に治療を必要としている患者を引き受けることができなくなるような状況がある。医療の利便性と医療の必要度とのバランスを考えていくことが必要不可欠である。

● 英国の経験に見るとおり、総医療費の過度の抑制は、医療の崩壊につながる。一国の医

療をどのようなものとするかは最終的には国民の選択によるが、わが国の医療費抑制政策は既に限界に達していると言わざるを得ない。

- 医療を持続可能なものとするためには、医療への現実的な理解の下に、医療提供システムを社会全体の有限な共通資本として賢明に利用することが必要であり、国民の理解と支援が欠かせない。
- 医療が信頼に支えられたものになることが極めて重要である。医療に対する信頼を保証する最も基本的な基盤として、専門医制度を根本的に見直し、確立しなければならない。

<要望の内容>

進みつつある危機から医療を守るためには、長期的視野に立った医療のイノベーションが必要であるが、同時に、医療を崩壊させないための取り組みも急がなければならない。とりわけ、最も危機が深刻になっている病院医療を持続可能にするための環境整備が喫緊の課題である。医療は本来、医療を提供する側とそれを受ける側との信頼関係から出発するものであり、あらゆる改革の成功は信頼の構築にかかっている。医療の信頼を保証できる制度を確立するこ

とが、医療全体のイノベーションを推し進める根幹となるのである。

以上の考えの下に、日本学術会議は、政府に対して省庁の枠を超えた強力な「医療改革委員会」(仮称)を設置し、下記の三項目を審議することを強く要望する。

(1) 医療費抑制政策の転換

わが国の医療の崩壊を食い止めるため、従来の厳しい医療費抑制政策を速やかに見直し、他の先進諸国と同様な水準の資源投入を行うようにすること。

(2) 病院医療の抜本的な改革

特に危機的状況にある病院医療について、実働医師の不足対策を中心とした抜本的な改革の検討を速やかに開始し、3年以内に実施すること。

(3) 専門医制度認証委員会の設置

専門医制度を根本的に見直し、新しい制度を確立するために、「専門医制度認証委員会」(仮称)の設置を速やかに実現し、10年以内に新しい専門医制度の体制整備を完了すること。

※要望書の全文は日本学術会議ホームページに掲載されているので参照されたい。

<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-y3.pdf>

2. <オピニオン 1> 臓器移植コーディネーターの経験を通して

神奈川県臓器移植コーディネーター
中村 晴美

私は平成 19 年 4 月より神奈川県臓器移植コーディネーターとして活動を始めた。現在まで 1 年 3 ヶ月の間に、摘出に至ったドナー情報は、心停止後臓器提供が 16 件、脳死下臓器提供が 1 件であった。とにかく情報に追われ、あっという間に 1 年が過ぎた。多くのドナー、ドナー家族、それらを取り巻く医療者と接し、臓器提供を経験する中で、今まで感じていた終末期にある患者家族、それに対応する病院のあり方について考え直すきっかけとなった。

私は 8 年間大学病院の救命救急センターで看護師として医療に従事してきた。三次救急外来、集中治療室で、急病や外傷など危篤状態の患者に対応していたが、このまま救急の現場で働いていいのか葛藤しながら働いていた。

その理由は、一生懸命手は尽くすが、結局蘇生不能な患者・家族を見送る事の辛さに、耐えられなくなってきたからだった。特に三次救急外来に運ばれ、そのまま外来で蘇生出来ずに亡くなる患者・家族への対応は本当に辛かった。助けることが出来ない事が辛だけでなく、突然家族を亡くした家族へのサポートが出来ない自分への不甲斐なさがあったからだ。人を看取る場で働くことの難しさを感じていた頃に、臓器移植コーディネーターの仕事が所属長より薦められた。私は終末期の現場にいる患者家族と向き合うチャンスだと思い、この仕事に従事しようと決めた。

ロワンポイント解説

終末期医療は家族と医療者の悶々とした思いを孕んで時の流れに委ねられている。看護師でありかつ移植コーディネーターの筆者の体験が次世代の医療創造のために役立つことを期待したい。

今、臓器移植コーディネーターとしてドナー情報対応の際、亡くなるご本人・家族を前にして、いつも思うことは、「ご本人・ご家族の意思を最大限に活かせるよう努力したい」ということである。それは、臓器提供意思を表示して、臓器提供へ向けて進んでいるときだけでなく、提供自体に悩んでやめる選択肢をすることも同様に支援し、ご家族が納得して、満足のいく最期が迎えられるよう関わりたいと考える。未だに、移植コーディネーターは臓器提供を家族に「説得」しているのではないかと考えている方々もあり、医療者でも同様の見解をもっている事がある。移植コーディネーターは移植医療の普及に向けての啓発活動は行うが、臓器提供時に家族へ提供を進めるような活動は決してしていないし、人生最期の選択であるからこそ、十分に家族間で考えていただきたいと願う。それは主治医であっても同様で、私が経験した心停止後臓器提供の半分以上は、主に主治医からの選択肢提示により提供になった症例である。健康なころには臓器提供の話をしていなかったが、

「焼かれて灰になるのなら誰かの役に立って欲しい」「臓器だけでもどこかで生きていてくれると思うと救われる」との思いで提供を決める家族が殆どである。臓器提供後の家族訪問の際、家族からは「先生に提供ができることを教えてもらっていなかったら、提供できることを知らずに最期を迎えていた」と言われることが多い。臓器提供の意思を尊重できる主治医、または提供施設は、終末期である患者家族と向き合い、今後の方針をきちんと話し合う姿勢を持つことができている。そして、質の高い医療を提供できている病院であると考え。まさに私が看護師として思い悩み、コーディネーターとなった今感じているところである。

さらに、移植医療には多くの医療者の協力が必要で、提供施設医師・看護師・施設関係者・移植医・レシピエント・警察・行政等の多岐に渡る関係者とともに活動しなければならない。そして、臓器保護を目的とした治療が加わることで主治医の負担、移植医療に対する看護師の

倫理的価値観のずれによるストレス、日常とは異なる環境で検視を行う警察・法医学、いつ摘出になるか分からない状況で、日常診療をストップして対応する移植医など、日常業務とは異なる環境で対応するストレスも多いのが移植医療の特徴だと考える。だからこそ、移植医療に理解を持つことができるのは、質の高い医療の提供の現われだと思える。

臓器移植コーディネーターとして移植医療に携わるほど、多くの問題が溢れていることを実感し、一般の医療として社会に受け入れるには遠い道のりのように感じることもある。特に私のような新人コーディネーターに出来ることは限られている。しかし、移植医療関係者とともに、臓器提供という質の高い医療を提供できる体制を少しずつ整えていきたいと考える。また、人生最期の場に立ち会えるこの仕事に責任を持ち、ご本人・ご家族の意思を最大限に活かせるよう精一杯活動したいと考える。

<オピニオン 2> 薬学教育はただいま変革中

東京理科大学 薬学部 教授
(有限責任中間法人 薬学教育協議会理事長)

望月 正隆

6年制と4年制が混在する新しい薬学教育も2年を過ぎ、多くの問題を解決しつつ前に進んでいる。世界に誇る薬学研究者と資質の高い薬剤師を両方とも育て上げるためにはこれまでの薬学教育では難しいことが分かり、どのように改革するかが問われた結果の改定である。新しい制度での薬学研究者の養成のための4年制の薬科学科教育において、実務実習は不要であり、また国家試験の準備教育も不要となる、その結果4年間のすべてを十分に使って学習・実験・卒業研究ができる。さらに修士課程、博士課程と創薬を中心とした薬学研究が従来よりも遙かに効率よくできあがる。一方、薬剤師教育につながる6年制の薬学科では、従来欠けていたコミュニケーション能力、および人間としての倫理と医療倫理を十分に身につけ、教養の深い、また語学に堪能な学生を作り上げる。それらのうえに、薬学の基礎教育と専門教育を学び、長期間の実務実習により患者さんの気持ちを汲める薬剤師の卵となる。医師や看護師とチーム医療を組んだ際に、十分な交流が可能であり、その上に薬剤師としての独自の優れた能力により信頼を得ることが可能となる。さらに、国民の第一次医療機関としての調剤薬局で患者さんから信頼を受け、新しい医療での確固たる位置を占めると同時に、街の科学者・医療人として未病または健康維持という点で疾病予防の面でも保健師、栄養士と共に健康な国民の相談者になりうる。

□ワンポイント解説□

製薬会社の研究室には薬学部出身の研究者が大勢います。薬学教育が大きく変貌する時代、その方々の後輩は果たして輩出されてくるでしょうか？ また、我が国で遅れがちな臨床開発はどうなるでしょうか？

薬学教育6年制の導入においては、まず、厚生労働省と文部科学省の検討会で議論を重ね、国会での審議を経て法律が改正され導入された。02年に厚労省に設置された薬剤師問題検討会では、薬剤師国家試験の見直しなど、薬剤師の資質向上に関する事項について検討が進められた。一方、文部科学省は02年に薬学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議を発足させ、大学における薬学教育の改善・充実を図るための具体的諸策についての検討を行った。日本中の薬系大学がすべて関与してできあがった薬学教育モデル・コアカリキュラムを積み重ねると、資質の高い薬剤師を目指すためには、医療薬学と臨床教育の充実した6年間の教育期間が必要であると関係者で一致した。また、研究者養成といった多様性を考慮すると、4年制学部+2年修士とすることも必要とされた。協力者会議の最終報告では、薬剤師養成のための薬学教育は、6年間の学部教育を基本とするが、研究者など多様な人材の養成といった薬学教育の果たす役割にも配慮

しつつ、4年間の学部教育に加え、2年間の修士課程における教育も必要である、との考え方を示した。その後、薬剤師法の一部を改正する法律、および学校教育法の一部を改正する法律が、04年の通常国会で衆議院、参議院ともに全会一致で可決され成立した。法律の成立と共に付された附帯決議について、長期実務実習の体制を作り上げる、共用試験の実施体制を作り上げる、適切な第三者評価のシステムを作り上げる、生涯学習の体制を作り上げる、という4つの宿題が出た。この宿題は行政に対する宿題であると同時に、大学に対する宿題でもあった。

さらに、これらの宿題を検討し、意思決定する場の必要性が指摘された。それまでは国公立と私立で別々の会議を設置していたが、国公立と私立を問わずにすべての大学の意思決定機関を設立することとなった。それによって設立されたのが全国薬科大学長・薬学部長会議で、04年に設立総会が開催されて、具体的に動き出した。

共用試験は特定非営利活動法人薬学共用試験センターが設立され、コンピュータで知識を問うCBTと、面接で技術と態度を問うOSCEを全国的なトライアルに基づいて着々と完成しつつある。日本全国の薬系大学の教員の協力はもとより、評価者として、また模擬患者として、

多くの薬剤師さんの協力の賜である。

第三者評価に関しては、法人格を持った実施機関として薬学教育評価機構が生まれつつあり、その準備委員会が動き始めている。平成21年には自己評価21という名で、各薬系大学がカリキュラムや学生指導体制など教育内容を自己評価して公表することが決まった。

実務実習については薬学教育協議会もとの全国の薬学実務実習地区調整機構を中心に実習体制が作られつつある。病院薬剤部で、また調剤薬局で若い薬剤師の卵を指導していただくと同時に、現場の薬剤師さんは、新しい6年制のカリキュラムの内容を実習学生から引き出して共に学ぶことが可能である。

当初はとてども間に合いそうもなかった問題が次々と解決されていく。これもみな、新しい薬学教育制度を成功させて、よりよい薬剤師と薬学研究者を生み出したいとの関係者みなの方の現れである。

このような薬学教育を受けた4年制薬学からの学士(薬科学)、修士(薬科学)、博士(薬科学)が、6年制で学んだ学士(薬学)を取得した薬剤師、さらにその後の4年間を博士課程で過ごした博士(薬学)が協力して、これまで見られなかった薬学人による日本の新しい創薬と医療を支える日が間近である。

＜オピニオン＞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等、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、巻末事務局までご投稿ください。(約2000字程度、氏名、ご所属を明記下さい。)原稿はE-mailで(information@hab.or.jp、HAB研究機構事務局)までご送付下さい。

3. 第 15 回HAB研究機構学術年会の報告

(1) 第 15 回HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 諏訪 俊男(慶應義塾大学 薬学部)

第 15 回 HAB 研究機構学術年会および市民公開シンポジウムが平成 20 年 5 月 16 日(金)、17 日(土)の二日間にわたり、昭和大学・上條講堂にて開催されました。医薬品開発研究におけるヒト組織の活用推進を目的に設立された HAB 研究機構の活動も早や 15 年を経過しました。この間、研究者へのヒト組織提供を中心とした事業は順調に推移し、また、研究者の情報交換の場としての学術年会や、市民の健康増進啓蒙のための市民公開シンポジウムも関係者の努力によってすっかり定着した感があります。

しかしこの間、医療・医薬品開発を取り巻く環境は著しく変化しており、研究基盤の一端を担う HAB 研究機構にとってもこれまでの活動を総括するとともに、今後に向けた新たな展望を見据える時期に来ています。そこで、15 年目の節目となった今回の学術年会は、主題を『未来を切り拓く創薬と医療』、キャッチフレーズを“ヒト組織の活用はここまで来た！”としました。発表内容は大きく 3 つのセッションにより構成されましたが、演者を含め約 250 名の参加を得て活発な実り多い討議が繰り広げられました。

シンポジウム I 「ヒト組織供給体制の構築－現状と展望－」では、欧州におけるヒト組織研究利用の実状報告、続いて、わが国のヒト組織・細胞移植について外科医からの現状報告と提言がなされ、これらを受けて、現在、HAB 研究機構が進めようとしている国内における新鮮

ヒト組織の収集・供給体制構築の青写真が報告されました。現時点での研究用ヒト由来組織は全て米国からの供与によるものであり、HAB 研究機構も米国 NPO 法人 NDRI からの委譲を受けて国内の研究者に供給しています。しかし、日本国民の医療という観点から、ヒト組織の提供をいつまでも外国に依存するのは問題であるという意見や、研究者からは薬物の反応には人種差のあることから日本人の新鮮ヒト試料を必要ときに迅速に提供して欲しいという要望があり、国内での研究用ヒト新鮮組織の収集・提供のシステム作りは喫緊の課題であるとの認識に至りました。そこで平成 19 年に HAB 研究機構の定款をこれまでの“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”から“国内外”に変更し、新事業としてリサーチ・リソース・センター(RRC)の立ち上げに向けた検討が開始されています。しかし、目標達成までには臓器移植法 9 条・同施行規則 4 条の改正をはじめ、医療機関や臓器移植ネットワークとの協力関係の構築などクリアすべき多くのハードルがあり、今後、関係する多くの方々の協力と理解が望まれるところです。

2 つ目のシンポジウム II 「創薬プロセスの加速化に向けたヒト幹細胞の産業利用」では、ヒト多能性幹細胞研究と創薬スクリーニングへの活用に関する話題が取り上げられました。

昨年秋、京都大学の山中伸弥教授がヒト iPS 細胞の樹立に成功したニュースが世界中を駆

け巡り注目を集めました。多能性幹細胞は無制限の増殖能力と身体のすべての細胞・組織に分化する多能性を持つことから、近い将来、再生医療への応用により現在の医療を一変させる可能性を秘めているといわれています。一方、ヒト幹細胞操作技術は様々な臓器の細胞を作ることが可能であり、また、遺伝子改変により特定疾患モデル細胞の作製も可能なことから、創薬研究において各種の機能細胞の安定的な供給源として期待されています。今後は、ヒト幹細胞樹立に関わる研究者と、それを評価・活用していく創薬研究者との共同による研究の推進が一層重要になってくると思われました。

2日目の一般講演では、主にHAB研究機構から提供を受けた研究者による最新の研究成果 10 演題が発表されましたが、創薬研究でのヒト組織活用が今や human-animal bridge (HAB) に不可欠のツールとなっていることが視えました。最後にこれらの発表を受け、承認審査サイドからは、ガイドラインにも記載されているように新薬開発におけるヒト組織活用は医薬品のヒトでの作用特性や proof of concept を開発の早期に検討する上で極めて有用であり、今後は国内での新鮮ヒト組織の供給体制整備

を含め、研究の推進が一層求められる旨のお話を頂きました。

午後の「慢性腎臓病との付き合い方」と題した市民公開シンポジウムでは、3名の著名な先生方から講演頂きましたが、慢性腎臓病の定義・診断から、病状の進行による透析導入の遅延や合併症の発症抑制のための留意点・治療法について、分かりやすい丁寧なお話がありました。年2回開催の本シンポジウムも毎回多くの人たちから好評を頂いており、HAB研究機構の幅広い社会貢献活動の一環として高く評価されているものと思われました。

なお、特別講演や各シンポジウムの詳細な内容は別の章に小括されていますのでそちらをご覧ください。

最後に、本学術年会の開催にあたって講演を快く引き受けてくださった演者の先生方、組織委員の先生方、そして会の準備・運営を頂いたHAB事務局の方々に深く感謝申し上げます。来年は千葉大学医学部附属病院、北田光一教授の年会長の下で開催されます。また次回が盛会になりますことを祈念しております。

プログラム

1日目:2008年5月16日(金曜日)

特別講演 I

ヒト組織・細胞を用いた in vitro データに基づくヒト薬物動態(クリアランス、相互作用)の予測; Modeling & Simulation の重要性
杉山雄一(東京大学大学院)

シンポジウム I

ヒト組織提供体制の構築 —現状と将来—

欧州におけるヒト組織研究利用:規制と実態

栗原千絵子(放射線医学総合研究所)

外科における組織・細胞移植の現状と提言

矢永勝彦

(東京慈恵会医科大学外科学講座)

HAB研究機構人試料委員会の構想

雨宮 浩(HAB研究機構)

招待講演

Ethnic variation of expression of transporters and nuclear receptors in human liver

Curtis D. Klaassen, Ph.D.
(University of Kansas Medical Center)

シンポジウム II

創薬プロセスの加速化に向けたヒト幹細胞の産業利用

ヒト多機能幹細胞(ES 細胞・iPS 細胞)の医学研究および創薬スクリーニングへの利用

中辻憲夫
(京都大学物質-細胞統合システム拠点)

ヒト組織幹細胞クローンの創薬スクリーニングへの利用

谷口英樹(横浜市立大学大学院)

ヒト細胞を用いた *in vitro* 解析系の将来展望

前田和哉(東京大学大学院 薬学研究科)

創薬での薬物動態試験に利用可能なヒト肝細胞とは? -薬物代謝酵素機能を中心に-

山田泰弘(田辺三菱製薬株式会社)

創薬薬物動態研究におけるヒト肝細胞の利用

-トランスポーター、毒性評価を中心に-

三浦慎一(第一三共株式会社)

2 日目:2008 年 5 月 17 日(土曜日)

一般講演

ヒト肝コルチゾール 6 β -水酸化酵素活性における CYP3A5 の寄与の割合に関する検討

玉造竜郎(千葉大学大学院医学薬学府)

ヒト凍結肝細胞を用いた創薬早期における CYP 阻害評価

山浦由之(小野薬品工業株式会社)

代謝酵素の不可逆阻害は *in vitro* から *in vivo* 予測は可能か?

関口修央(中外製薬株式会社)

創薬活動における肝取込み評価

小森高文(エーザイ株式会社)

ヒト肝試料を用いたトランスポーターによる膜透過クリアランスの *in vitro* から *in vivo* への外挿 (IVIVE)

渡邊貴夫(大日本住友製薬株式会社)

サバイビン阻害作用に基づく新規抗癌剤 YM155 のヒト肝ならびに腫瘍細胞への取り込み機構

岩井めぐみ(アステラス製薬株式会社)

遊離肝細胞、腎スライスを用いた医薬品の消失の肝腎振り分けの *in vitro* 予測法の検討

渡辺友子(東京大学大学院薬学系研究科)

ヒト肝における核内受容体 CAR 発現調節機構の解析

齊藤公亮(千葉大学大学院薬学研究院)

Rofecoxib の心血管系イベント発症メカニズムに関する検討

追立真孝(第一三共株式会社)

ヒト臍帯血を用いた効率的脱核赤血球誘導法の確立

三原田賢一(理化学研究所)

特別講演 II

承認審査サイドにおけるヒト組織利用データの評価

豊島 聡(医薬品医療機器総合機構)

第 12 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム
「慢性腎臓病との付き合い方」

「慢性腎臓病」てなに?

秋澤忠男(昭和大学医学部腎臓内科)

慢性腎臓病の管理と治療

飯野靖彦(日本医科大学第二内科)

慢性腎臓病に伴う貧血:治療薬の開発と現状

永野伸郎(キリンファーマ株式会社学術部)

(1) 特別講演:

1) ヒト組織・細胞を用いた *in vitro* データに基づくヒト薬物動態(クリアランス、相互作用)の予測; Modeling & Simulation の重要性

杉山 雄一

(東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学/医薬品評価科学)

本学術年会は、杉山教授による「ヒト組織・細胞を用いた *in vitro* データに基づくヒト薬物動態(クリアランス、相互作用)の予測; Modeling & Simulation の重要性」と題する特別講演 I で開幕しました。医薬品開発での各種動物を使った研究は、それに続く臨床試験へステップアップさせる最適な開発候補化合物を選択することにあります。中でも薬物動態研究は、現在ではその中核を担う領域と位置づけられるまでに発展してきました。杉山先生はこれまで一貫して、薬物速度論的モデルの構築をベースに、薬物動態プロフィールの動物からヒトへの外挿という難題に取り組まれています。今回の講演は、*in vitro* データから *in vivo* へ、動物データからヒトへの外挿入をテーマに、これまで集積された知見やその方法論について最新の研究成果を交えてお話し頂きましたので以下にその概略を報告します。

薬物動態を規定する因子として最も重要な代謝反応については、その方法論を含め、これまでの膨大な研究によってほぼ確立され、薬物の体内での動き、薬物間相互作用の解明と予測、薬物反応の個体差・人種差の解明に寄与してきました。一方近年では、薬物の生体膜輸送を司るトランスポーターが次々に見出され、代謝酵素とともに薬物動態の規定因子として分子レベルでの研究が盛んに行われています。したがって、ヒト体内動態を予測する上では、トランスポーターの寄与も含めた総和としてのモデ

ル構築が必要となり、データの解析はより複雑となっています。ヒト *in vivo* 動態の予測精度を向上させるには、*in vitro*→*in vivo* と動物→ヒトを組み合わせる手法が有用であることをあらためて強調されました。この際にヒト由来細胞は必須なツールとなります。しかし現在のところ十分かつ安定な輸送活性を保持した細胞を入手することは難しく、これまでの経験では十分な輸送活性を持つものは 50%以下であることから、使用の際には十分な注意を要するとのことでした。これらを克服する一方法としては、化学構造の類似し、既にヒト *in vivo* データの分かっている対照薬物(probe)を置いて同時に検討し、比較・補正を行う手法が考えられるが、トランスポーターに関しては臨床で使用できる適切な probe の数は少なく、今後の重要な課題であると述べられました。また、脳でのトランスポーターのように、全身の血中動態への影響が少ない臓器への輸送を評価するには、positron emission tomography(PET)でのイメージング手法を取り入れることが有用であることを示されました。

杉山先生は自身の専門領域の枠内に留まることなく、常に、創薬の全体を俯瞰した研究を展開されており、最近では、厚労省からガイドラインが示されたマイクロドーズ試験の導入にも牽引者として精力的に関わってこられました。医薬品開発の早期にヒトでの薬物特性を予測するという極めて困難なチャレンジは、今後、さま

ざまな研究領域の手法・理論を統合しつつ、そのゴールに向かって着実に進展していることを確信させる講演でした。ディスカッションでは、医薬品開発の過程においてヒト in vivo での薬

物動態特性を効率的かつ高精度で予測するためには、どのタイミングでどの手法を用いて検討すべきかについて明快に解説されました。

(文責:慶應義塾大学 薬学部 諏訪俊男)

2)承認審査サイドにおけるヒト組織利用データの評価

豊島 聡

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

承認審査の審査センター長を務めておられる豊島先生のご講演は、タイトルにあるように、承認審査におけるヒト組織利用データの評価対象に関するものであった。その内容をまとめると以下の項目のようになる。

評価の対象

以下のように細胞・組織医薬品の材料あるいは開発医薬品の特性解析のための手法・ツールとして、ヒト組織が利用される。

①組織・細胞医薬品あるいは医療機器

例. 最近承認された皮膚の再生に用いられる自家培養皮膚である「ジェイス」 → 重篤な広範囲熱傷用に利用される

②開発医薬品の種々の特性を検討するための手法・ツール

例. 薬物動態試験(ヒト組織由来試料を用いた薬物代謝酵素やトランスポータの同定および相互作用の検討評価)に利用される

さらに①組織・細胞医薬品あるいは医療機器としての検討については、

・最新のテクノロジーを応用し開発されたもの

であり、ベンチャー企業によるものが多い。最新の科学技術による評価が必要であるために、担当審査専門官の専門性を特に重視している

・細胞組織製品、遺伝子治療用医薬品の場合、臨床試験開始前に確認申請が必要である。確認申請では、製品の品質・安全性等からヒトへの投与の妥当性を評価・確認する。

・企業によっては、薬事法の適用範囲、薬事上の手続きを理解していない場合がある。その場合、企業とのやりとりに時間がかかり、結果として審査期間が長くなる。これを回避するためには PMDA での治験相談を受けることが望まれる。

一方②ヒト組織由来試料を用いた薬物動態試験については、

・医薬品開発初期の探索段階から、ヒト組織由来試料を用いて、薬物動態スクリーニングが展開されるようになり、開発早期の段階でヒトにおける薬物動態を予測した開発戦略が可能となった → 体内動態の問題により臨床開発が中止されるケースが以前より減少した

・非臨床薬物動態試験ガイドラインや薬物相互作用の検討方法等の通知においても、ヒト組織由来試料の意義および評価にあたっての留意点等が示されている

このような背景の下、承認審査におけるヒト組織・細胞利用データ評価の現状を 1998.1～2007.12 までの 10 年間に、承認された 251 成分について調査した

・例. 1998～2002 までに、ヒト肝を用いた非臨床検討は、

代謝 44%から 56%までに増大、
酵素誘導は 75%から 51%に減少
トランスポーターは6から 17%に増大

・Caco-2 はもちろん、腎における hOAT, hOCT や 肝における hOATP の発現系が非臨床検討に用いられている

・その他に、ヒト組織利用に関しても、人種差が問題となるが、この点に関しては、将来的に産官学の連携が必要である。

以上、豊島先生の御講演をお聞きする限り、本年会のテーマである「ヒト組織の活用」は確実に非臨床・臨床試験に活かされており、承認審査における評価対象となっていることが明らかとなった。今後もさらにヒト組織活用が進み、新薬開発に大きく貢献することを期待したい。

(文責:東京薬科大学 林 正弘)

(3) 招待講演:

Characterizing Ethnicity Differences in Human Liver Transporter mRNA Expression

Curtis D. Klaassen, Ph.D.
(University of Kansas Medical Center)

本年の学術年会では米国カンサス大学メジカルセンターの Curtis Klaassen 教授を招待講演者として招聘した。同教授は過去 30 年にわたり金属毒性の研究で優れた業績をあげている。10 年前から生体内における金属のトランスポートに関する研究を行っており、最近ではトランスポーターと核内レセプターの分子種の遺伝子解析に関する研究を精力的に展開している。それらの研究の一環として、トランスポーター

一分子種の民族差について研究を行っており、昨年からは聖マリアンナ医科大学薬理学教室の小林真一教授との共同研究を開始した。同医科大学では、肝癌の手術時にその周辺の正常組織を用いて医学、薬学的基礎研究を行っている。

今回は聖マリアンナ医科大学で得られた正常組織の一部を Klaassen 教授に送り民族差を検討した。同試験では白人 202 名、アフリカ

ンアメリカン 20 名、日本人 30 名、アジア系アメリカ人 4 名、ヒスパニック系 19 名など合計 275 名の肝臓から種々のトランスポーター mRNA 発現量や転写因子、胆汁酸遺伝子などを比較した。試料として用いたドナーおよび手術患者の年齢は最高 89 歳で、性別は男性 162 名、女性 113 名であった。今回測定したトランスポーターは、Organic anion transporting polypeptide(OATP)ファミリーと multidrug resistance associated proteins(MRPs)である。トランスポーター mRNA 発現プロファイルは AhR, CAR, PXR, NRF2 などの転写因子と、胆汁酸合成に関与する一連の遺伝子 FXR, LXRα, CYP7A1, CYP8B1, CYP27A1, SHP, LRH-1, FGF19 および FGFR4 などについて個々の試料を比較検討した。

その結果、OATP161, OCT1, MRTP6 などを含めて約 15 種類の肝トランスポーター mRNA の発現量について、日本人の肝臓での

発現量は白人に比べてはるかに高値を示した。今回発表されたデータは2週間前に完了したばかりで、公開の場での発表は今回が初めてであるので未だ十分に解析していないとのことであった。発表後に会場からいくつかの質問やデータの解析に関する提案が提示された。例えば、今回使用された白人などの米国内で入手、処理した試料は、死体肝をかん流液で十分に脱血したものであるのに対して、日本から供給された手術試料は血液を含んでいる。したがって、今回得られた mRNA の発現量の民族差には、血中の因子が影響している可能性があることが指摘された。これらの質問や指摘事項に関しては、Klaassen 教授も真摯に受け止め今後十分に精査する必要があるとの回答であった。今回の発表は今後トランスポーターの SNPs を研究する上で何らかの示唆を与えるものと考え

(文責:千葉大学名誉教授 佐藤哲男)

(4)シンポジウム I :ヒト組織提供体制の構築 —現状と将来—

1) 欧州におけるヒト組織研究利用:規制と実態

独立行政法人放射線医学総合研究所 栗原 千絵子

欧州ではヒト組織の研究利用に関する規制が急速に整備されつつあり、2006年には「人体試料を利用する研究についての加盟国に対する閣僚委員会勧告」(欧州評議会)が公告されている。最も包括的な法整備がなされているのはフランスおよびイギリスであり、ドイツでは包括

的な法規範は作成されていないものの、ヒト組織利用に関する欧州的価値観に基づき(ヒト由来研究資源を過剰に商品化させず、人間の尊厳を保持しつつライフサイエンス領域の研究を推進するというもの)、研究用ヒト組織の収集・分配システムが構築されている(Human Tissue

& Cell Research 財団: HTCR)。HTCR はレーベンスブルグ大学病院およびミュンヘン大学グロスハーデルン病院の二つを拠点とし、研究倫理委員会の審査と十分な患者同意説明のもと、手術時に得られる余剰組織を研究利用の目的で収集し、各研究施設に分配している。二つの病院はドイツにおける肝臓手術の拠点にもなっているために肝臓試料が主として収集されている。利用者はアカデミアと企業であり、半分

以上の肝臓組織はアカデミアでの研究に使われる。ヒト組織を使用したい研究者は施設ごとに一定の年間費用を納入して HTCR に登録し、希望のヒト組織を連絡すれば HTCR からリストに従って提供される(その都度の費用も発生する)。HTCR 方式は日本においても導入可能な方式であり、今後の我が国における議論に期待が持たれる。

(文責: 有限責任中間法人 医薬品開発支援機構 池田 敏彦)

2) 外科における組織・細胞移植の現状と提言

東京慈恵会医科大学 外科学講座 矢永 勝彦

腎臓、肝臓、心臓などの臓器移植が臓器移植法によって規制されているのに対し、皮膚、血管、骨などの組織移植は臓器移植法の対象ではなく、従って組織移植に関しては日本組織移植学会の倫理ガイドラインを遵守する自主的な規制のもとで施行されている。

わが国の臓器移植は、いわゆる脳死ドナーからの移植件数は年間 5 例前後に留まっているのに対して、年間の生体腎移植は 1,000 例弱、生体肝移植は 500 例前後に達する。一方、組織移植は、皮膚移植が主であったが、最近になって臍島や血管が移植されるようになった。インスリンを分泌する臍島の移植は糖尿病の根本的な治療として期待されている。また血管も最近では静脈を凍結保存して、肝臓移植の時の繋ぎ静脈として大変に役

立っている。

細胞移植用の細胞の供給は、現在は移植献体ドナーからの提供によるが、将来は iPS 細胞や ES 細胞といった、人為的に希望の組織細胞に育てることが出来る原始的細胞から作り出して供給することが期待されている。

腎移植に対応した人工腎臓のように、肝臓移植に対応した人工臓器に人工肝臓がある。とくに肝臓細胞を組み込んだバイオ人工肝臓の開発について、自験例について紹介があり、大きな進歩を遂げた成果が発表された。これにも肝臓細胞の供給が不可欠であった。

最後にわが国でのヒト組織・細胞の安定した供給体制の必要性が強調された。

(文責: 特定非営利活動法人 HAB 研究機構 雨宮 浩)

3) HAB 研究機構人試料委員会の構想 特定非営利活動法人 HAB 研究機構 雨宮 浩

NPO 法人 HAB 研究機構は、医学研究に欠かせないヒト由来試料を、現在まで 1830 件供給してきたが、これらは総て米国の NPO 法人である NDRI (米国疾患研究機構) の好意により、米国で移植不適応とされた組織を提供されたものである。いくら米国の好意とはいえ、ヒト組織という特殊な研究試料であることから、是非とも日本国内からの提供を実現すべきであるという倫理観に加え、最近では人種間での薬にたいする反応の違いも明らかになってきたことも加わり、日本国内での研究用ヒト組織提供の具体化が求められた。

法律学者、法医学者、救急医、移植医などを多くの外部委員を含む人試料委員会が発足し、2 年を超える検討の結果、「移植用臓器提供の際の研究用組織の提供・分配システムの構想」が纏められた。米国の例に従っ

て、腎移植のために心臓死ドナーから腎臓摘出手術をする際に、移植用腎臓以外の臓器組織、例えば肝臓組織を研究用に提供いただくことを想定したガイドラインおよびマニュアルである。委員会では、刑法 190 条 (死体損壊罪)、死体解剖保存法、臓器移植法の他に、多くの関連法規、基準が検討された。その結果、遺族の同意と十分な倫理的手順を踏むことにより、心臓死腎ドナーからの研究用臓器組織の提供が可能と結論付けた。

これを受けて、今後 HAB 研究機構は、実際に組織提供を受けるリサーチリソースセンターを立ち上げ、従事するリサーチコーディネーター、リサーチテクノロジストを育成し、リサーチドクターと個人情報管理者を配備しなければならない。また、移植関連機関や病院との連携を構築しなければならない。演者は一つのモデルを提案した。

(文責：特定非営利活動法人 HAB 研究機構 雨宮 浩)

(5)シンポジウム II:

創薬プロセスの加速化に向けたヒト幹細胞の産業利用

- 1) ヒト多能性幹細胞(ES細胞・iPS細胞)の医学研究および創薬スクリーニングへの利用
京都大学物質—細胞統合システム拠点 中辻 憲夫
- 2) ヒト組織幹細胞クローンの創薬スクリーニングへの利用
横浜市立大学大学院医学研究科 谷口 英樹
- 3) ヒト組織由来サンプルを用いた in vitro 実験に基づく in vivo 薬物動態の予測法の現状と将来展望
東京大学大学院薬学系研究科 前田 和哉
- 4) 創薬での薬物動態実験に利用可能なヒト肝細胞とは? —薬物代謝酵素機能を中心に—
田辺三菱製薬株式会社 山田 泰弘
- 5) 創薬薬物動態研究におけるヒト肝細胞の利用 —トランスポーター、毒性評価を中心に—
第一三共株式会社 三浦 慎一

近年、薬物動態や薬効・副作用に関して、実験動物とヒトの間で、必ずしも良好な対応が取れないケースが多く報告されており、創薬研究における動物種差の問題がクローズアップされている。一方で、非臨床研究の段階から、直接ヒトにおける薬物動態・薬効発現特性を予測するために、ヒト組織やその由来細胞を用いた創薬研究が加速化しているのが現状である。ただ、ヒト組織の供給は、ヒト凍結肝細胞・ヒト肝ブロックなど限られたものが、ごく最近になって HAB 研究機構や外国の会社から(高価ではあるが)購入が可能になったばかりであり、また、薬物を大量にスクリーニングするには十分量手に入れるのは困難であり、しかも、個人差に由来しない細胞調製の条件・環境などに由来するロット間の大きな活性の差の問題など、解決すべき課題は多い。そのような中で、再生医療分野の進歩とともに、種々の幹細胞を出発点として、ヒトのあらゆる臓器の細胞を作り出すことが可能となりつつある。最近では、体細胞由来の細胞に遺伝子導入することで幹細胞の性質を獲得した iPS 細胞が話題を呼んだ。これら細胞は、細

胞治療や臓器移植など「夢の医療」への道を大きく開いたが、一方で、創薬スクリーニングに利用できるレベルの機能を備えた臓器細胞が作成できれば、供給に関して事実上無制限に、あらゆるヒト臓器細胞を手に入れることができ、効率的な創薬研究を進める上で強力なツールとなることはいうまでもない。そこで、本シンポジウムでは、再生医療サイドと薬物動態研究サイドの研究者が一堂に会して議論することにより、現状で、どのような機能を有したどんな細胞が再生医療の成果により作り出すことができるのか?というシード技術の最前線と、ユーザー側として、どのような性質をどの程度有する細胞であれば、どのような創薬研究に使うのか?というニーズをマッチングさせることを目的とした。

中辻先生は、ヒト ES 細胞の樹立をはじめとして、日本の再生医療の進歩を支え続けている、まさに日本の再生医療のフロントランナーである。中辻先生には、最初に、種々のヒト多能性幹細胞(ES細胞・iPS細胞)の基礎的な性質や細胞の分化について、初めてこのような話題に触れる創薬研究者にも理解できるように分かり

やすいイントロダクションを入れていただいた後、ES 細胞に対する遺伝子導入・制御技術の確立、およびそれらを利用して作出した人工的に遺伝子を改変した ES 細胞の医学研究への応用例を示された。特に、ES 細胞に、ハンチントン舞踏病やアルツハイマーなど遺伝病の原因遺伝子を導入した ES 細胞を樹立し、神経に分化させた後のモデル細胞の挙動を観察し、ヒトで見られている病態に類似する性質が見られることを見出しており、様々な病態モデル細胞を作出して、効果を示す薬物を *in vitro* でスクリーニングするシステムが構築できる可能性があることを感じさせられた。さらに、サル ES 細胞由来心筋細胞を作出し、薬剤の副作用で最も有名なものの1つである QT 延長を、直接細胞の拍動を心電図と同じ原理で観察することで、*in vitro* 実験で発見するためのシステムを構築して、既に事業化している例を挙げられた。通常困難である副作用の発現の予測についても、ES 由来分化細胞を用いることで、拍動といった高次のフェノタイプで観察することができており、よりヒト組織に近い環境下で、細胞組織体を作らせることで、フェノタイプとしてスクリーニングできる利点があることもわかった。このような研究成果を見るにつけ、再生医療の成果を利用した創薬スクリーニングは、自分たちが思っていたほどに全く遠くないことを改めて実感させられた。次に、組織幹細胞を中心として、基礎研究から臨床応用までを視野に入れた研究をオールラウンドに展開されている谷口先生には、肝臓や腸管・尿中落下細胞などから、ヒト組織由来の幹細胞/前駆細胞クローンを樹立することに成功している事例として、特に、ヒトの薬物の体内動態を予測する上で重要な、吸収を司る小腸、および排泄を司る肝臓・腎臓の分化細胞を作り出し、マーカー蛋白質並びにトランスポ

ーターや代謝酵素の発現などを測定することで、ある程度ヒト組織が有する細胞の性質を再現することに成功している事例をお話になった。このアプローチだと、簡便に組織幹細胞を取得することが出来ることから、各個人毎の組織幹細胞をテラーメードすることができ、これらをバンク化することで、一定集団の薬物動態・薬効の遺伝情報などに基づくばらつきを推定することも将来的には可能となると考えられる。代謝酵素・トランスポーター群の発現が十分な組織細胞の樹立とともに、十分な量の供給が可能となれば、創薬応用が可能な細胞群が創薬現場に供給される日もそう遠くはなく、まさに *in vitro* 実験で、個々人における薬物動態・薬効の予測が個別に可能となることが容易に予想される。

一方、薬物動態サイドからは、3名の研究者がヒト組織の創薬における利用の現状やヒト薬物動態の予測を指向した利用・解析法についてお話をした。前田は、大学で取り組んでいる、ヒト肝臓やヒト腎スライスを用いた *in vitro* 実験系から *in vivo* における薬物動態の予測や各トランスポーターの膜透過における寄与率の推定、薬物間相互作用の推定法などについて言及し、ヒト組織サンプルを利用することで、ヒト *in vivo* における精度よい予測が可能となることを示した。一方で、現在一般に入手可能なヒト凍結肝細胞やヒト肝臓由来不死化細胞の問題点（代謝酵素・トランスポーターの発現量低下、ロット間差、実験に使うロットの供給不足・高価など）を挙げ、ヒト幹細胞由来の細胞が、好みの量を供給することが可能で、好きなときに分化させることで創薬スクリーニングに利用可能となったときのメリットについて議論した。

また、製薬会社で実際にヒト組織を使った創薬を推進している研究者として、まず山田先生

には、創薬の前臨床試験の各段階においてヒト肝細胞が利用される実験を示していただくとともに、各利用形態に応じて、細胞が有しているべき性質の条件を明確にお示しになった。特に、代謝酵素・トランスポーターのうち、創薬を考える上で重要なもので、どのような種類のものがヒト組織と比較して、どの程度の発現があり、かつ、どの程度長期的に発現・活性が維持される必要があるかについて、実験系ごとに整理されていたのが印象的であった。このような情報は、今後、創薬スクリーニングに応用可能な幹細胞由来細胞を作出する上で有用であり、細胞が持つ代謝・輸送能力においてクリアすべき基準を特に留意しながら作成していくことで、より実用化を指向した細胞の分化ストラテジーを考える上でマイルストーンを提供したという意味で、非常に有用な講演であったと思われる。

また、三浦先生からは、薬物トランスポーターと毒性評価におけるヒト肝細胞の利用の実態を例を挙げながらお話しいただいた。特に、実際の会社での創薬において、自社化合物であるオルメサルタンやプラバスタチンのクリアランスにおける薬物トランスポーターの関与を、遺伝子発現系を併用することで、明確に示した事例を示し、実際に上市された薬物のクリアランスメカニズムに占めるトランスポーター機能の解明のためにヒト肝細胞が利用されている現状を示された。また、毒性発現の予測についても、細胞内で生成された活性代謝物が細胞内蛋白質に共有結合を作る程度を見極めることで、毒性の間接的な予測が可能となるが、ヒト凍結肝細胞においては、活性代謝物の解毒に主に関与するグルタチオン抱合をはじめとする第 II 相代謝酵素の発現・活性や、グルタチオンの細胞内

濃度が低下していることから、これらを念頭に置いた上でアッセイの結果を解釈する必要があることを示した。

これらのことから、創薬現場のさまざまな局面において、ヒト由来サンプルを利用した創薬スクリーニングが実際に利用されている現状が浮かび上がってきたが、一方で、ヒト組織における代謝・輸送機能の維持が必ずしもされていないことや個体間の(実際の個体間差によらない人為的な)ばらつきなど、問題を認知しながら限界の中で利用がなされている現状も同時に整理できた。一方で、幹細胞由来細胞は、遺伝的バックグラウンドの均一な細胞を、同じ標準化プロトコールに従い細胞分化を誘導できれば、常に均質な組織細胞を欲しいときに欲しいだけ供給できる可能性があり、今後、*in vitro* 実験の結果に基づく *in vivo* 薬物動態・薬効の定量的予測法の開発とセットで利用することにより、創薬のごく初期段階のシーズ探索など、化合物が多数あるような段階から、ヒト細胞を利用したスクリーニングが出来る日も夢ではないと感じさせられた。また、その実現のためには、創薬研究者が積極的に幹細胞由来の細胞を利用して、フィードバックを絶えず返しなが、実用化に耐えうる細胞を再生医療分野の研究者と共同して作成していくような基盤作りが必要であると感じさせられた。本シンポジウムは、再生医療の研究者と創薬の研究者が同じ場で発表することによって、まず、第一段階として、よりお互いを身近なものとして認知する、という意味で一定の成功を収めたと考えており、これを期に、再生医療研究者と創薬研究者がより密な対話をすることで、より機能性の高い細胞を利用した創薬が実現することが期待される。

(文責:東京大学大学院薬学系研究科 前田 和哉)

4. 市民公開シンポジウムの報告

第12回HAB研究機構市民公開シンポジウム

慢性腎臓病との付き合い方

日時:2008年5月17日(土)13時30分~17時.00分

会場:昭和大学 上條講堂

司会:小林 眞一(聖マリアンナ医科大学)

深尾 立(千葉労災病院)

- 「慢性腎臓病」てなに?
秋澤 忠男 先生(昭和大学 医学部 腎臓内科)
- 慢性腎臓病の管理と治療
飯野 靖彦 先生(日本医科大学 第二内科)
- 慢性腎臓病に伴う貧血:治療薬の開発と現状
永野 伸郎 先生(キリンファーマ株式会社 学術部、
徳島大学 非常勤講師)
- 総合討論

「慢性腎臓病」てなに？

秋澤 忠男先生(昭和大学 医学部 腎臓内科)

本年の市民公開シンポジウムでは、「慢性腎臓病とその付き合い方」を主題としてとりあげ、まず、昭和大学腎臓内科学教授の秋澤忠男先生から、腎臓の解剖と生理についてわかりやすく解説していただき、その知識の上に、腎臓の役割とその機能が低下したときの症状と検査値を説明された。また、慢性腎臓病(CKD)の定義と今日 CKD がどれほど大きく国民の健康を脅かしているかをご説明いただいた。

体の左右に1個ずつある腎臓が、動脈から入ってきた血液を静脈に帰すまでに、糸球体で血液中の老廃物や電解質を含んだ大量の水を濾過し、尿細管で必要な物質と

水を再吸収して、残ったものを膀胱に排泄して、1) 水電解質を調節して血圧を調整し、2) 酸塩基平衡で血液を弱アルカリにし、3) 食べた蛋白の代謝物を排せつする、更に4) 赤血球を作るホルモンのエリスロポエチンを産生したり、ビタミン D を活性化する等の機能を果たしているということであった。そして、腎臓の機能が衰えてくると 1) 尿中に出るはずのないタンパク質が出る蛋白尿、2) 出るはずのない血液が出る血尿、3) 腎臓が尿を濃縮できなくなり薄い尿がたくさん出るので何回もトイレに起きる夜間多尿、4) 腎臓が塩と水を捨てる力が弱くなり水分が貯まり体がむくみ血圧が上がり高血圧になる。5) 最終的に腎不全になり尿が出なくなり尿

毒症といった症状がでてくるということである。

腎臓病の診断とその程度を判定する検査としては、尿量と蛋白尿や血尿の程度、尿に排泄されるクレアチニンと尿素窒素が血液中に増えるクレアチニン量と尿素窒素量があるということで、また、腎機能を最も良く現す糸球体濾過値 (GFR) は尿中のクレアチニン量と血液中のクレアチニン量から計算して得られるクレアチニン・クリアランスとほぼ等しいが、GFR の値で腎機能の程度が分けられていて、GFR が正常人の 60% 以下になると腎臓専門医の治療を受ける必要があり、10% 以下になると透析治療が必要となるということであった。また、その他の検査として、CT 検査や超音波検査などの画像検査があるということである。

慢性腎臓病の定義としては、3 ヶ月以上蛋白尿や血尿あるいは血中クレアチニン値が高いこと、CT や超音波検査などの画像検査で異常があること、腎生検で組織学的異

常があること、そして、GFR が正常人の 60% 未満であることのいずれかがある場合はすべて慢性腎臓病と定義されているということである。

現在、日本の慢性腎臓病患者は 1300 万人いることが推定され、人口の 1 割以上がこの病に侵されているという重要な病気であるということである。さらに、慢性腎臓病患者は心臓血管系の病気をも発症させ、心筋梗塞や脳卒中で死ぬ確率が高くなるため、心筋梗塞と脳卒中が死因とされる人の中に相当数の慢性腎臓病患者がいることになる。腎不全になっても透析治療や腎移植で生きて行けるが日本の透析患者は現在 26 万 4 千人もいる。腎臓病専門医の努力により、慢性腎臓病が悪くなり腎不全となり透析に入る人は最近減少しつつあるが、糖尿病が悪化して腎不全になり透析になる人が最も多くなっているということである。

慢性腎臓病の管理と治療

飯野 靖彦先生 (日本医科大学 第二内科)

秋澤先生のご講演を受けて、日本医科大学腎臓内科教授飯野靖彦先生からは、CKD になる危険因子、CKD の予防と治療法や医療機関の利用の仕方に関してご説明いただき、その中で、生活習慣病の恐ろしさや糖尿病のコントロールの重要性と運動の効用をご説明いただいた。

慢性腎臓病 (CKD) になる危険因子として

は、加齢、糖尿病、高血圧、メタボリックシンドロームがあり、メタボリックシンドロームがある人の CKD になる頻度は無い人の 2 倍あるので、メタボリックシンドロームを防ぐ上で最も重要なのが運動である。また摂取食塩量が多いほど高血圧になりやすい。CDK の人は 1 日 6g 以下、健康人も 7g 以下にするとよいということであった。

腎臓病も、他の疾患同様に早期発見が重要で、蛋白尿の程度を少なくし、血圧を低くするような日常生活の改善と、原疾患である糖尿病、高血圧、慢性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎などをよくコントロールすることが重要であるということであった。共通の治療法としては、1) DM(糖尿病)では血糖コントロールを厳格にして HbA1c を 6.5 未満に保つ、2) 厳格な血圧コントロールをして 130/80mmHg 未満にする、3) 高血圧には ACEI、ARB という特別な降圧薬を使う、4)

食事の食塩とタンパクの制限、5) 高脂血症の治療、6) 貧血の改善といったさまざまな角度から治療を行うということであり、そのほか、禁煙をすることも有効であるということであった。慢性腎臓病になったら定期的にかかりつけ医にかかり、悪くなったら腎臓内科専門医を受診すること。なお、血尿の人は一度は泌尿器科にかかり癌を一度否定しておくことが重要であるということであった。

(文責:HAB 研究機構理事長 深尾 立)

慢性腎臓病に伴う貧血:治療薬の開発と現状

永野 伸郎先生(キリンファーマ株式会社 学術部)

まず講演のはじめに永野氏は「専門家の責務はいかに平易な言葉で分かりやすく説明するかである」宣言され、御講演をはじめられた。そして、その言葉通り非常に分かりやすいご講演であった。

まず慢性腎臓病による貧血の原因について赤血球とエリスロポエチン(EPO)の関係を分かりやすく説明された。慢性腎臓病になり透析が必要な多くの患者さん達は貧血になり息切れ、めまい、立ちくらみ、疲れやすい、四肢冷汗、皮膚・粘膜の蒼白などの症状が出て、生活の質(QOL)の低下が問題となっている。

次にEPOが臨床に導入されるまでの歴史を説明され、1948年に赤血球造血作用を有する因子をEPOと命名したこと、1957年

にはラットを使ってEPOは腎臓で作られること、さらに1985年にヒトEPOの遺伝子クローニングに成功し、遺伝子組み換えヒト型EPO(rHuEPO)の大量生産と医薬品への応用が可能になったことが説明され、1990年に透析施行中の腎性貧血治療にrHuEPO製剤が認可され、腎性貧血治療が一変することとなったというEPO開発の歴史を説明された。

次に rHuEPO 製剤の化学構造をさらに改善し、より長時間作用する製剤の開発に努力された結果、2007年から新たに工夫された EPO 製剤が臨床で使われるようになり、透析患者さん、また医療現場で期待されていることが述べられた。

(文責:聖マリアンナ医科大学 小林眞一)

5. 連載:最先端の医療とそれを支える基礎研究の展望

脳は、生命維持の中心的役割から、感情や思考、学習や記憶といった神経活動までさまざまな役割を担っています。そして、この脳を対象とした研究は、自然科学に残された最大の未知領域ともいえます。「脳研究の最先端とその基礎研究」シリーズ第2弾「脳研究への遺伝子操作の導入」です。「脳の中に見られる多くの遺伝子及びたんぱく質の機能は何か？」脳科学研究の最先端の解説です。

脳研究の最先端とその基礎研究

第2回:脳研究への遺伝子操作の導入

東京薬科大学 名誉教授

工藤 佳久

○ノックアウトマウス作りは難事業

批判は大きかったが、脳研究にジーンターゲットティングを持ち込んだことは脳研究者達に大きなインパクトを与えた。その後、様々な機能分子のノックアウトが試みられ、動物の行動に面白い変化が見られると、それだけでビッグペーパーに採択されるという時期もあった。しかし、多くの場合は生まれる前に死んでしまう。このような仕事を任される大学院生達はほとんど宝くじをひいているような研究を強いられることになる。空くじの遺伝子ターゲットティングを任された大学院生は短い大学院生としての時間を棒に振ることになる。「こうした厳しい現実はどう対処するかという人生の生き方を学ぶよいチャンスである」と言い抜けている指導者もおられるが、任された大学院生にはあまりにも厳しい。

□ワンポイント解説□

シリーズ第2回は人類の夢「頭をよくする科学」の実現である。マウスの実験は見事に成功した。次は人類の番である。我こそはと思う人は、宇宙飛行士のように名乗りを上げては如何でしょうか。

○コンディショナルターゲットティングという見事な方法

話が悲観的になってしまったが、さすがに分子生物学者は立派である。もっと当たりのよい方法をつくりだした。「コンディショナルターゲットティング」という方法である(1)。目的の遺伝子の前後に仕掛けを入れておき、ターゲットングをしたい時に、仕掛けの部分ごと遺伝子をつ

み取ってしまう方法である。実際には大腸菌のバクテリオファージ P1 由来のリコンビネースである Cre とその認識配列 loxP との組み合わせ、Cre/loxP システムを利用する。目的の遺伝子の前後に loxP を組み込んだトランスジェニックマウスをまず作る。このマウスに何らかの方法で Cre を発現させると、リコンビネース Cre が loxP 配列を認識し、loxP で挟まれた部分で目的の遺伝子を切り外してしまうことになる。この場合、Cre が発現しない限り、目的の遺伝子は正常に働き、動物は成熟後も何ら異常は生じない。そこで、動物が成熟してから、遺伝子を欠損させたい部分に Cre 遺伝子を組み込んだウイルスベクターを導入することで、生後にノックアウトマウスを作ることができる。また、別のマウスの脳の特定の部位に発現する遺伝子に Cre 遺伝子を連動させたマウスを作っておいて、両者を掛け合わせることによって、正確に目的の部位の遺伝子だけを発現していないマウスを産ませることもできる。この方法で、海馬の CaMKII の遺伝子を発現しないようにした場合も学習の低下が起きたと報告されている。

しかし、あまのじゃくな筆者はそれでも納得したくはない。もちろん、 α CaMKII が重要なことはわかる。しかし、この分子が発現しなくなれば、その分子によって影響を受ける広範囲の細胞機能に異常が生ずる。それで、学習行動が低下したとしても、やはり、間接的な効果である可能性は免れない。しかし、この方法が脳研究に重要な一石を投げたことは確かである。

○学習や記憶とカルシウム濃度の関係

α CaMKII が記憶の成立に重要な因子であると認めるためには、その酵素を活性化に必要なカルシウム濃度が神経細胞内で十分に上昇する必要があるということである。この過程にはグ

ルタミン酸が必須である。一時期、「グルタミン酸の含量の多い食品を食べると頭がよくなる」と言う風説が巷に流れたことがある。これにはそれなりの根拠があるが、実際に食べたグルタミン酸が脳に入ったら、確実に痙攣をおこしてしまう。脳内ではこのグルタミン酸をうまく、制御しながら興奮性の神経伝達物質として使っている。神経細胞にはグルタミン酸に反応する受容体が大きく分けると三種類ある。一つは、その受容体にグルタミン酸が作用すると、ナトリウムイオンが流れ込み興奮信号が伝えられるという最も基本的なもの、もう一つはグルタミン酸の作用を受けると、細胞内にカルシウムイオンを流し込むタイプの受容体である。もう一つは G-タンパク質共役型の受容体である。頭がよくなる、すなわち、記憶能力が高くなることは、二番目のタイプの受容体の存在に依存している。この受容体が活性化されて十分な量のカルシウムイオンが流入すると、 α CaMKII が活性化されて、その結果、ナトリウムを通すタイプの受容体を介した伝達効率が高まることが確かめられている(この過程にはさらに複雑なステップがあるがここでは省略)。手短かに言えば、情報の伝達が生ずる際に細胞内へのカルシウム流入をより高くすればよいのだ。

○大人と子供の記憶力の差

ところで、ヒトは子供の時の方が記憶する能力が高く、高齢になるとその能力が低下する。この差はカルシウムイオンを通すグルタミン酸受容体の構成分子の差によるらしい。カルシウムイオンを通すタイプのグルタミン酸受容体は四つのタンパク質に NR2A というタンパク質または NR2B というタンパク質が含まれている。この内、NR2B はグ NR2A に比べてグルタミン酸の刺激を受けるとより長く開口して沢山のカルシウム

の流入を引き起こす。子供脳にはNR2Bが多く発現し、大人になるとともに NR2A が増えるのだ。これが子供と大人の記憶力の差とするならば、NR2B をより多く発現させたら頭がよくなるのか。

○頭のよいマウスを作る

この疑問に答えるために NR2B の遺伝子を組み込んだマウスを作った研究者がいる。その結果は驚くべきものであった(2, 3)。このマウスに迷路学習や回避学習をさせると普通のマウスに比べて、異常に学習能力が高いのだ。

この種の学習は単に記憶力だけではなく、「問題解決能力」が必要である。ついに人類の夢？である「頭をよくする」方法が見つかったのだ。しかし、残念ながらこれをヒトに応用することは不可能である。しかし、成人に多い NR2A も決してカルシウムイオンを通さないわけではない、効率が若干悪いだけである。ならば、こいつを一生懸命に刺激すればよい。そう、ひたすら勉強してグルタミン酸を遊離させ、若干効率は悪いが、それなりに働く NR2A を含む受容体を刺激すればよいのだ。勉強に王道はないのである。

【参考文献】

- 1)Zou YR, Müller W, Gu H, Rajewsky K Cre-loxP-mediated gene replacement: a mouse strain producing humanized antibodies. *Curr Biol.* 4:1099-1103.(1994)
- 2)Cao X, Cui Z, Feng R, Tang YP, Qin Z, Mei B, Tsien JZ Maintenance of superior learning and memory function in NR2B transgenic mice during ageing. *Eur J Neurosci.* 25: 1815 -1822 (2007).
- 3)Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature.* 2;401(6748):63-69(1999).

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。

臨床薬物評価学講座の紹介

慶應義塾大学 薬学部 臨床薬物評価学講座

諏訪 俊男

共立薬科大学は、今年 4 月の大学合併によって創立 77 年の歴史に幕を閉じ、慶應義塾大学で 10 番目の学部として新たなスタートを切りました。本学部は、昭和 5 年に女子の薬学者・薬剤師養成を目的に、「共立女子薬学専門学校」として増上寺に面した芝公園の地に創設されました。昭和 24 年には戦後の学制改革により共立薬科大学に昇格し、平成 8 年からは男女共学となりました。平成 10 年には社会人教育も視野に入れ、大学院に昼夜開講制を導入するとともに生涯学習センターを設立し、平成 13 年には附属薬局の開設、また、大学院に医療薬学専攻を導入するなど時代の要請に則した変革を遂げてきました。

わが国の薬学教育は、明治以来、薬学研究を柱に創薬化学、基礎薬学を中心として発展してきましたが、これは世界に類を見ない特徴といえます。

□ワンポイント解説□

新生、慶應義塾大学薬学部からの寄稿である。東京六大学の私学の部に初の薬学部が誕生した。百年先に生き残る新薬を創造して欲しい。「医薬分業百年早し」と議会演説した諭吉翁の思いが籠められるに違いない。

一方、薬剤師という職業は人命を預かる医療人です。近年、我が国は超高齢社会の到来、医療技術の高度化が進む中で、医療に精通し、高度な医療薬学の知識・技能を備えた薬剤師の養成が喫緊の課題となり、また、薬学教育の水準向上を図る上ではグローバルスタンダードの視点を持つことが重要との認識から、平成 18 年度より修業年限を 6 年に延長した新しい薬学教育が始まりました。すなわち、わが国の薬学教育は従来の基礎薬学の研究・教育中心から医療薬学重視へと大きくシフトしたことになりま

す。なお、本学部は6年制(薬学科)と従来の4年制(薬科学科)併置の教育体制をとっています。

さて、医薬品開発に目を向けると、従来から薬系大学出身者の多くが製薬企業等に進出し、研究・開発部門、製造部門、そして医薬情報担当者として活躍してきました。しかし、基礎研究をベースとした新薬創製に続く開発研究、そして、開発の成否を決める最も重要な総まとめのステップである臨床試験(治験)に携わる開発技術者の教育・養成は、これまでのわが国の薬学教育からは抜け落ちていたように思われます。

本学部の臨床薬物評価学講座は、平成16年4月に創設されたわが国の薬系大学においてはユニークな講座です。講座主任(筆者)、そして平成19年度からスタッフに加わった千葉康司准教授は、いずれも長年製薬企業において開発研究(主に薬物動態)や臨床薬物評価に携わった経験を有しています。担当講義は、主に3年生を対象に「医薬品開発と生産のながれ」「治験」「バイオスタティスティクス」等であり、さらに夜間開講の大学院では「臨床薬物評価学」「臨床試験管理学」「レギュラトリーサイエンス」等を外部の非常勤講師とともに担当しています。

講座の卒業生や大学院修了生のほとんどは、製薬企業や開発業務受託機関(CRO)での臨床開発職に就いています。また、社会人大学院生が多いのも当講座の特徴であり、彼らは製薬企業の研究開発職、医療機関の治験コーディネーター(CRC)、規制当局の職員など様々なバックグラウンドを持っています。

本格的な研究は緒に就いたばかりですが、

『優れた医薬品の研究開発を促進し、新医薬品を世界中の患者のもとへ迅速に提供する』というICHの理念を掲げ、1)医薬品開発の効率化とグローバル化、2)臨床試験の論理と実際、3)Off-label Useやジェネリック医薬品の振興とその課題、等々のテーマに取り組んでいます。1)では、ブリッジング試験や国際共同治験での民族差の要因解析、効率的な臨床データパッケージの構築など、2)では、エンドポイントの問題点やプラセボ効果の分析と臨床試験計画のあり方、PK/PD解析の活用による新薬開発の効率化などです。現在HAB研究機構が推し進めているヒト組織活用による医薬品の安全性、薬物動態に関するヒト予測の向上や開発の効率化、また、今後我が国においても実施されていくであろうマイクロドーズ試験にも高い関心を持っています。

また、薬学部は以前から海外の大学との学術提携を積極的に進めてきましたが、平成17年6月にはオーストラリア・ブリスベンにあるクイーンズランド大学との包括的な学術提携を締結し、これを機に、『東アジア・オセアニアにおける臨床試験の現状と展望』と題する国際シンポジウムを開催しました。産・官・学から400名を超える参加を得ましたが、本シンポジウムは最近急速な高まりを見せているアジアとの共同治験推進の1つの契機になったと思われれます。治験の質の向上・効率化にはCRCの果たす役割が重要ですが、オーストラリアは以前から国際共同治験に積極的に参画し、国際水準の治験を実施してきた実績を持つことから、都内の医療機関でCRC業務に就いている大学院生をクイーンズランド大学関連医療機関に数ヶ月間派遣し、わが国におけるCRC業務の実態との比較分析を行っています。今年度は2人目の学

生をブリスベンの Royal Brisbane & Women's Hospital に派遣する予定です。

当講座の特徴から、医薬品開発の現場との繋がりは不可欠です。そこで、新薬開発の第一線で活躍されている著名な先生方を招聘し、年に4~5回ほどの『特別講義』を開催しています。参加費は無料、オープンで、毎回、大勢の社会人の方々も参加しています。関心をお持ちの方は是非ご一報ください。

また、講座内では毎週、臨床論文の抄読会とゼミを実施しています。ゼミでは『ニュース紹介』と称して学生が輪番で医薬品開発や医薬品業界の動向、医療に関する様々な情報を取り上

げて紹介し、その後活発な討議が展開されます。議論がヒートアップし、予定時間を大幅に超過することもしばしばあり、司会を担当する教員を泣かせています。そのあとは、各自の課題研究の進捗状況の報告と続きます。

当講座のあらましは以上です。現在わが国は、世界でも数少ない新薬の創出可能な国の一つですが、臨床試験に関してはその実施体制・基盤が未だ未整備の状態にあり、欧米はもとよりアジア諸国からも遅れを取っているのが現状です。当講座で学んだ学生が、将来、新薬開発の発展に大きく貢献していくことを願っています。

7. 会議議事録

(1) HAB 研究機構 第 15 回理事・監事会議事録(抜粋)

日時:2008年3月4日(火)18:00~20:00

場所:東京駅地下八重洲クラブ第11会議室

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、定款39条に基づいて深尾立理事長が議長となり第12回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人を小林智理事、佐藤哲男理事とした。

審議事項

1)小林智総務委員長より、2007年度活動報告案が説明された。本年度は事業活動としては脳脊髄液や胃、S状結腸等が新たな組織として倫理委員会で承認され、NDRIから供給されたことが説明された。審議の結果、2007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、2007年度補正予算案が説明された。一般会計は、本年度まで仮受金の清算に加え、市民会員広報費が当初予算より大幅に超過したことが説明された。なお、仮受金の清算は本年度で終了すること、市民会員広報費は今年度の実績を元に2008年度の予算を編成することが説明された。また、事業会計収入の部では、試料提供事業収入が好調であったこと、支出の部ではNDRIのパートナーシップが2008年から値上げになることに伴って、1月から3月までの3か月分予算より超過すること等が説明された。審議の結果、2007年度補正予算案は理事会案として承認された。

3)小林智総務委員長より、2008年度活動計画案が説明された。協議の結果理事会案と

して承認された。

4)事務局より、2008年度予算案に基づき説明された。一般会計は2008年度より賛助会費を70,000円に値上げをしたために、今年度から赤字予算とならないこと等が説明された。また、事業会計では好調な試料提供事業を受けて、支払いを凍結していた役職手当を2008年度から支給すること等を盛り込んだ予算が説明され、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)その他

(1)倫理委員会関連

事務局より、2007年度の倫理委員会審査に関して報告された。今年度は9回の倫理委員会が開催され、新たな研究機関や研究計画に関して全員審査を4回開催したこと、類型化した研究計画に関しては迅速審査を5回開催したことが説明された。

なお、倫理委員会からは類型化した研究計画の審査のあり方コントラクトラボからの申請、ベンチャー会社から製品化を目的とした申請に関しての審査に関して理事会に審査方針を決めて欲しいこと。

また、HAB在り方委員会からは、申請者とHABのそれぞれの倫理委員会での審査によって2重審査となっていて、届出制を含め審査の効率化を図ることが今後の課題であるという答申を受けたことに関して説明された。

協議の結果、倫理委員会の審査に関しては、NDRI からの要求でもあるため、NDRI の当研究機構倫理委員会に求める審査に関して問い合わせることとした。

また、コントラクトラボからの申請や、ベンチャー会社から製品化を目的とした申請で倫理委員会が理事会の判断が必要な場合には、倫理委員会での審査後に理事会は持ち回りで審議をすることとした。届出制に関しては、トレーサビリティの問題もあり、現時点では認められないものの、MTA で禁止事項を明文化することや、迅速審査の特例事項とすることも含め、引き続き検討していくこととした。倫理委員会の議事録に関しては、公開前に申請者に確認を取ってから抜粋版として、今後ホームページで公開していくこととした。

(2) その他

1) 佐藤理事より、NDRI から、2008 年からパートナーシップを値上げする旨の連絡がきた経緯が説明された。

2) 深尾理事長より 1 月 15 日に開催されたあり方委員会に関して説明された。

3) 雨宮理事より顧問会議を 4 月 14 日に開催する予定であることが説明された。会議では、人試料委員会の検討の経緯と報告書に関して説明し、顧問より大所高所の意見をいただくことを目的にしているということであった。

以上

(2) HAB 研究機構 顧問会議事録(抜粋)

日時: 2008 年 4 月 14 日(月) 18:00~20:00

会場: 東京ガーデンパレス 2 階須磨の間

顧問委員出席者: (五十音順、敬称略)

内山 充(薬剤師認定制度認証機構理事長)

唐木英明(日本学術会議第二部長)

小林英司(自治医科大学教授)

高久史麿(自治医科大学学長)

寺田 弘(東京理科大学教授)

野口照久(ゲノム創薬フォーラム代表)

町野 朔(上智大学教授)

顧問委員欠席者: 北村惣一郎(国立循環器病センター総長)

雨宮 浩人試料委員長から、心臓死ドナーから研究用組織を提供していただくシステムの構築を検討するにいたった経緯と構想を報告し、さらに町野 朔教授(人試料委員会座長)から、



法的、倫理的な問題点に関してご説明をいただいた後に、顧問委員から以下のご意見をいただいた。

小林英司先生: 事業を継続的に運営していくため、リサーチコーディネーターにしてもリサーチテクノロジストにしても、その運営基盤がしっかりしていないとできないと思います。雨宮先生の構想は HS のような公的資金を元に運営していくことを考えているのでしょうか、それとも独立

採算で行っていくことを想定しているのでしょうか。



内山 充先生:雨宮先生の原案は大変素晴らしい内容であると思いますが、これを実現するためには行政側や国会議員との綿密な接触が必要だと思います。行政官は法律の番人であり、法律の改正には大変抵抗するので簡単ではありませんが、誰もが無理と思った厚生労働省医薬食品局と医薬品機構を合わせて、アメリカのFDA の様な医薬食品庁に改組することが現実に近くなってきました。これは、私が国立衛研所長のころから行政側に働きかけてようやく最近になって実現のめどがついてきたのです。ヒト組織の研究利用に関しても専門家もよく理解していないため、社会的なコンセンサスを得づらいところがあるかと思いますが、人組織委員会の構想を実現するためには粘り強く行政側と折衝することが必要であると考えます。

野口照久先生:やはり、よりよい薬を生むためにはヒト組織を使う必要があるんだという意義を国民に広めていかなければだめだと思います。また、実費算出も問題で経費計算をしてそのままですとものすごく高くなってしまい、外国から組織が安く入ってくることで問題をまた作り出しています。雨宮構想が実現された時には、現場で働く実験補助者などの身分や研究内容を正當に評価する事が必要だと思います。研究所、大学の研究者の場合は学会発表や学術論文などを通して業績を外部に報告する機会があるが、ルーチンの作業を担当している人の場合にはそれがいないため、これらの人々の仕事の評価を

外部に何らかの形で報告して担当者にやる気を起こさせる様に何か配慮するべきではないかと考えます。

寺田 弘先生:大変素晴らしい内容であるが、意義が弱いのではないかと思います。市民が実験材料を提供しますとって登録できるような運動をすると、社会からの支援を得るかもしれません。乳がんに関してピンクリボン運動というものがあり、新聞社からワコールといった会社までさまざまな企業がサポートしています。あのような社会に訴える活動が必要と思いました。法律の改正も必要かと思いますが、ある段階になると変えられると思います。実験材料として匿名性ということに関しては、理解はできますが、HAB の中でどう扱うのかは問題です。また、遺族から返して欲しいとか、研究を行ってから何か異常が見つかった様な場合は、その情報を遺族に返せることを考慮すると匿名性がないほうがいいこともあるのではないかと考えます。



唐木英明先生:省令の問題は昔から知っていましたが、いまだ改正されていないことを聞いて驚きました。移植にしても研究利用にしても医療、福祉の向上につながることを考えると、移植に使われなかったものは研究に使っていいのではないかと思います。そこで、ここを動かすのはやはり学術会議の役割だと思います。北村先生も現役の学術会議の会員ですので、ご相談して学術会議と厚生労働省が話をしていくことも考えて行きたいと思います。死体損壊罪になりそうもないからということで、死体から試料をい

ただいて研究をした場合、世間がどう思うか、ここにも学会の役割があるかと思いました。学会の権威づけといいますか、学会が慎重に審議した結果、研究を行うことにしたというようにすると世間も認めてくださる、政治家の皆さんも認めてくださるということになると思いますので、協力したいと思います。

高久史麿先生：基本的には雨宮先生のご構想は非常にいいアイデアだと思いますので、是非進めていっていただきたいともいます。私としても日本医学会を動かしてお手伝いしたいと思います。

以上

(3) HAB 研究機構 第 16 回理事・監事会、第 6 回評議員会合同会議(抜粋)

日時：2008 年 5 月 16 日(金) 12:00～13:00

場所：昭和大学病院入院棟 17 階第 2 会議室

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、定款 39 条に基づいて深尾 立理事長が議長となり第 16 回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人として、小林 智理事、佐藤哲男理事を選任した。

審議事項

(1) 小林 智総務委員長より 2007 年度活動報告案が説明された。今年度は、人試料の供給を通じた共同研究事業が活発に行われたことと、そして新たな活動として、HAB 研究機構在り方委員会を設置し、中・長期的な活動計画を検討したことが説明された。審議の結果、2007 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、2007 年度決算案が説明された。審議の結果、2007 年度決算案は理事会案として承認された。また、飯島倍雄監事より、5 月 14 日に事務局より提出された 2007 年度エイチ・イー・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) 小林 智総務委員長より、2008 年度活動計画案が説明された。2007 年度の開催を予定していた顧問会議を 2008 年には開催し、大所高所からのご意見を得て、日本国内から研究用ヒト組織の入手する方法をさらに検討していくことが説明され、協議の結果理事会案として承認された。

(4) 諏訪俊男財務委員長より、2008 年度予算案が説明された。審議の結果、2008 年度予算案は理事会案として承認された。

(5) その他

・深尾理事長より、2008 年 1 月 15 日に開催された在り方委員会の概要が説明された。

・深尾理事長より、2008 年 4 月 14 日に開催された顧問委員会の概要が説明された。

杉山雄一評議員から、HAB 研究機構学術年会参加者数の減少の問題等に関連して、関連研究会等への助成金を支出し、その助成の見返りに学術年会で活動の報告をするような制度を新たに設けたらどうかという提案がなされた。そこで、本件は今後の理事会で検討していくこととした。

以上

(4) HAB 研究機構 第 6 回総会議事録(抜粋)

日時:2008年5月16日(金)13:15~13:45

会場:昭和大学上條講堂

出席者数:61名(内委任状40名)

総社員数:96

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、満場一致をもって深尾立理事長が議長に選出された。深尾立理事長から開会挨拶の後、以下の議案審議に入った。

第1号議案:2007年度活動報告

総務委員会小林智委員長より、HAB研究機構2007年度活動報告案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致で可決した。

第2号議案:2007年度決算報告

財務委員会諏訪俊男委員長より、HAB研究

機構2007年度決算案が説明され、議場に諮ったところ、満場一致で可決した。

決算報告の後、本決算案に関して飯島倍雄監事より5月14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:2008年度活動計画案

総務委員会小林智委員長より、HAB研究機構2008年度活動計画案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致で可決した。

第4号議案:2008年度予算案

財務委員会諏訪俊男委員長より、HAB研究機構2008年度予算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致で可決した。

以上

(5) HAB 研究機構 第 36 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日:2008年7月25日(金)

審査形式:迅速審査

審査委員:小崎正巳、岡希太郎

・NDRIからのヒト角膜試料の入手および取扱いについて

HAB研究機構賛助会員WX社より、研究申

請書(課題名:角膜代謝型薬剤-Xにおけるin vitroウサギ及びヒト角膜透過試験)が提出されたのを受けて、審査を行った。本件は、内規第5条1項の「既に委員会で承認されている研究計画に準じて類型化されている研究計画」に該当すると判断し、審査、承認した。

以上

8. つがる通信

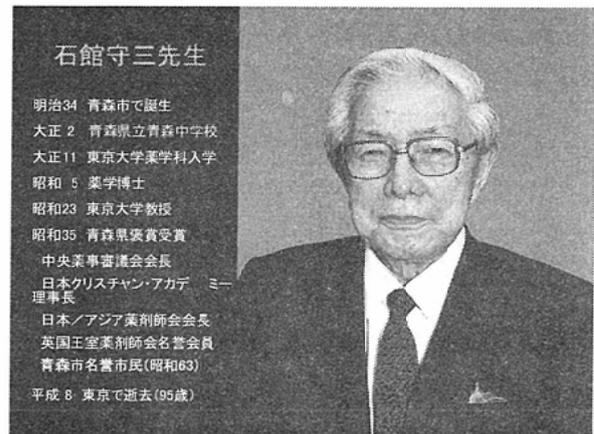
石館守三 (2)

— 真実を探求し、神と人に仕える —

副題とした「真実を探求し、神と人に仕える」は、1976年に石館が残した揮毫である。つまり石館はキリスト教信者であることを根幹として、その人生を全うした。そのきっかけは次の二つであるといわれている。

第一は少年時代におけるハンセン病との出会い。青森市の郊外にあるハンセン病の療養所へ薬を届けにいくと、そこにはいまだ見たことの無い異様な患者—鼻がない、指がない、手が動かないという奇形の人達を見た。そしてそれに対する憐憫と同情の思いはその後の人生でぬぐい去ることはできなかった。石館は、かれの父が薬屋を開業した年に生まれ、少年時代からからだに痛みや苦しみをかかえた人々に対して、慰みと慈しみを与える神聖な職業との思いを強く持つにいたった。そしてやがて彼はハンセン病に著効を示すサルファ剤の一種プロミンの国産化に成功し、患者たちの救いの主となったのである。

その第二はキリスト教との出会いである。東京帝国大学医学部薬学科に入った石館はキリスト教主義の学生寮である同志会に入会した。その綱領には「キリスト教の主義に基づき、品性を修養し知性を啓発し、人格をつくらんとする。」の精神がうたわれている。そしてそこでの3年間で、石館は多くの師や先輩や同胞との交わりのなかで導かれたのである。その同僚が石館を評した一文にはこうある。「石館君は見るからに厳めしい壮漢であり、至って活闊な真っ直ぐな

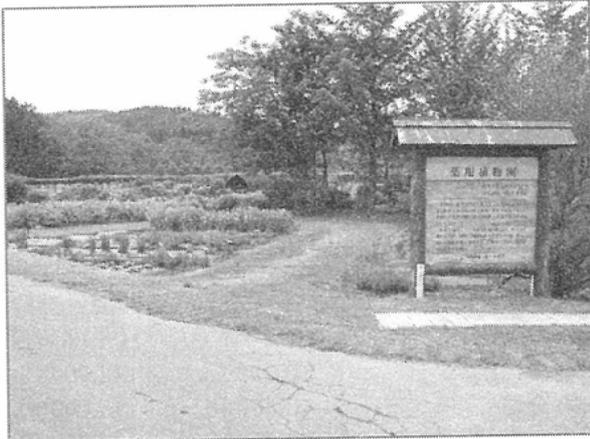


人である。また感激家でもある。金曜会に感激して、武者さんの幸福者を朗読した君を僕はいつまでも忘れられぬ。北国の産まれ、雪の深さが身に沁みて舌が凍えたのか知らんが、お江戸の真ん中に来ても相も変わらぬズーズー弁だ。」一方の本人石館の思いはこうであった。「幸いにして、私は学生時代に聖書を読むことを学び、聖書の教える宇宙観、人間観、社会観、そして真の理想的人間像はすべてキリストの中にあることの真実が、漠然とながら自分を占拠するようになった。今まで求めていたものがこれなるかなと知らされた気がした。人間らしい生き方は、正義を愛し、愛をもって自己の能力と情熱とを神と人にと仕えることにあると知らされて、心の動揺もいままでの空虚さも満たされたような気がした。」

そして石館は、痛みや苦しみをかかえた人々に対して慰みと慈しみを与える神聖な人生をとの思いを強く持つにいたり、そしてそのとおりの人生を全うしたのである。

石館守三の軌跡はいまも郷土青森のあちこちに残っている。その一つ市立薬用植物園は平成2年6月に完成したものだが、この設置には石館守三が直接指導にあたった。現在 4,000 m²の土地に数百種類の薬用植物が栽培され管

理されている。青森大学では、毎年学生達を引き連れてこの薬草園を訪れ、薬草の薬効や化学成分に関する学習をする。そして同時に、青森が生んだ偉大な薬学者石館守三物語を知ることになる。



薬用植物園の看板: 設立時に石館先生の指導を受けたことが記されている



広大な植物園は所員さんたちによって整備されている



青森大学薬学部1年生の薬用植物園見学:
所員さんの説明を聞く



植物園にはジギタリスなど多数の薬草が栽培されている

9. 関連学会 開催のお知らせ

第23回日本薬物動態学会年会

日時:平成 20 年 10 月 29 日 (水);市民公開講演会

平成 20 年 10 月 30 日 (木)～平成 20 年 11 月 1 日 (土);年会

場所:熊本市民会館、熊本市国際交流会館、熊本交通センターホテル、熊本ホテルキャッスル

年会長:小田切 優樹 (熊本大学大学院医学薬学研究部)

年会テーマ:医療を支える薬物動態研究のイノベーション

年会プログラム

1) 特別講演

2) シンポジウム

1. 「腎におけるトランスポータ・チャネル研究の基礎と臨床」
2. 「薬物動態関連遺伝子の発現調節研究の新展開」
3. 「国際シンポジウム:薬物動態に機能するアルブミンの新展開」
4. 「アジア・パシフィック地域 ISSX-JSSX 合同シンポジウム:アジアにおける薬理遺伝学の現状と未来;薬物治療、医薬品開発への展開を目指して」
5. 「抗がん剤の薬物動態と臨床薬理—個別化医療への展望—」

3) フォーラム 2008

4) 若手研究者シンポジウム

5) 一般講演・ポスター

6) 市民公開講演会

7) 懇親会

平成 20 年 10 月 31 日 (金) 19:00～21:00
(熊本ホテルキャッスル)

参加登録期間:

平成 20 年 4 月 1 日 (火)～10 月 15 日 (水)

| | 事前登録 (9/16 まで) | 通常登録 (9/17 以降) |
|---------|-------------------|-------------------|
| 会員/賛助会員 | 10,000 円 | 12,000 円 |
| 非会員 | 13,000 円 | 15,000 円 |
| 学生会員 | 6,000 円 | 8,000 円 |
| 医療薬学会会員 | 10,000 円 | 12,000 円 |
| 懇親会 | 10,000 円 | 12,000 円 |

* 第 23 回年会ホームページ公開:

<http://www.jssx.org/nenkai23/index.html>

* 日本薬剤師研修センター認定:9 単位 (3 単位/日)

* キッズルームの開設:予約が必要です

年会事務局

株式会社 ICS コンベンションデザイン

九州支局内(担当:浦 義勝/大津 文彦)

〒810-0072 福岡市中央区長浜 1 丁目 1-35
新 KBCビル 9F

Tel:092-751-3244/Fax:092-751-3250

E-mail:08jssx@ics-inc.co.jp

※ 詳細は本誌ポスター、もしくはホームページ (第 23 回年会ホームページ:
<http://www.jssx.org/nenkai23/index.html>) にてご確認下さい。

シンポジウム 「医薬品探索・開発のための細胞アッセイ技術」

主催: 日本薬物動態学会・日本トキシコロジー学会・化学工学会バイオ部会・HAB 研究機構

協賛: 日本動物実験代替法学会

医薬品開発において、研究開発費の高騰が大きな問題として指摘されて久しい。また、欧州では実験動物の使用が厳しく制限され始めており、その影響が我が国に及ぶ日もさほど遠くないと思われる。こういった社会的背景から、医薬品の開発、特にリード化合物の探索などの初期段階において、細胞によるアッセイ技術の応用が期待されているが、動物実験や臨床治験の結果との対応の点において、今ひとつ信頼性に欠けるのが現状であろう。

本シンポジウムでは、薬物動態学やトキシコロジーなどの薬物アッセイの専門家と、生物化学工学や細胞工学などの細胞培養技術の専門家が一堂に会し、細胞を用いた医薬品アッセイにおける問題点とそれを解決するための方法論を議論することにより、新たな医薬品アッセイ技術のあり方を探りたい。

- 日時: 平成 21 年 1 月 8 日(木)
- 場所: 独立行政法人産業技術総合研究所臨海副都心センター11 階会議室
www.aist.go.jp/aist_j/guidemap/tokyo_waterfront/tokyo_waterfront_map_main.html
(ゆりかもめ線テレコムセンター駅より徒歩 5 分)
- 参加費: 無料 (ただし、懇親会は一般 3,000 円、学生 1,500 円)
- 参加およびポスター発表申し込み

参加をご希望の方は、所属・氏名・連絡先(住所および Email アドレス)・懇親会の出欠を Email にて下記までご連絡下さい。また、ポスター発表をご希望の方は、A4 版で 1 枚の要旨(形式自由、カメラレディ、演題、演者名・所属を記すこと)を Email にて下記にお送り下さい。参加申し込み、ポスター発表申し込みとも、締め切りは 12 月 14 日(日)です。お問い合わせ等も、下記にお願いします。

産業技術総合研究所バイオニクス研究センター 金森敏幸

Email t.kanamori@aist.go.jp

Phone 029-861-6286

～ プログラム ～

10:00～10:05 開会挨拶

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学 杉山雄一

10:05～10:20 【展望講演 1】 細胞工学と薬物動態研究・トキシコロジー研究との接点と将来展望

日本薬物動態学会会長・日本トキシコロジー学会理事長 山添 康
(東北大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻)

10:20～10:35 【展望講演 2】 創薬早期における培養細胞利用による医薬品安全性評価

日本トキシコロジー学会理事 堀井郁夫
(昭和大学薬学部・ファイザー)

10:35～10:50 【展望講演 3】 化学工学会バイオ部会におけるメディカルエンジニアリング分野の研究動向と細胞アッセイ技術

化学工学会バイオ部会会長 長棟輝行
(東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻)

10:50～11:10 ヒト凍結肝細胞を利用した薬物の肝取り込み・胆汁排泄の予測法

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学 前田和哉

11:10～11:30 不死化細胞を利用した脳関門研究:利点、限界と予測

東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野 大槻純男

11:30～11:50 Caco-2 細胞を用いた消化管吸収性の予測

摂南大学薬学部薬剤学研究室 山下伸二

【ランチョンセミナー】 提供:積水メディカル株式会社

薬物動態特性の *in vitro* データを基にした評価:ヒト *in vivo* への外挿法

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学 杉山雄一

13:00～13:20 創薬早期における培養細胞利用による医薬品安全性評価

昭和大学薬学部毒物学教室 吉田武美

13:20～13:40 培養肝細胞を用いた薬物代謝と毒作用解析

国立医薬品食品衛生研究所 大野泰雄

13:40～14:00 医薬品アッセイへの応用を目指したマイクロ組織チップの開発

産業技術総合研究所バイオニクス研究センター 金森敏幸

14:00～14:20 ヒト体内動態予測を目指した新規 *in vitro* 培養系

—複合化・擬似三次元化・マイクロ化—

東京大学生産技術研究所 酒井康行

14:20～14:40 細胞挙動解析に基づく培養組織の品質評価

大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻 紀ノ岡正博

～ コーヒーブレイク ～

15:00～16:30 ポスターのフラッシュ講演

16:30～17:30 ポスター発表

【懇親会】ラウンジにて

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 | 70,000円 |

問い合わせ先：HAB 研究機構事務局（巻末参照）

(2008年8月 現在 63社・五十音順)

| | | | |
|----|-------------------------|----|---------------------|
| 1 | 味の素株式会社 | 33 | 田辺三菱製薬株式会社 |
| 2 | あすか製薬株式会社 | 34 | 中外製薬株式会社 |
| 3 | アステラス製薬株式会社 | 35 | 帝國製薬株式会社 |
| 4 | アスピオファーマ株式会社 | 36 | 東レ株式会社 |
| 5 | アンジェスMG株式会社 | 37 | トーアエイヨー株式会社 |
| 6 | エーザイ株式会社 | 38 | 株式会社トクホン |
| 7 | 大塚製薬株式会社 | 39 | 富山化学工業株式会社 |
| 8 | 株式会社大塚製薬工場 | 40 | 鳥居薬品株式会社 |
| 9 | 小野薬品工業株式会社 | 41 | ニチバン株式会社 |
| 10 | 花王株式会社 | 42 | 日産化学工業株式会社 |
| 11 | 財団法人化学物質評価研究機構 | 43 | 日東電工株式会社 |
| 12 | 科研製薬株式会社 | 44 | 株式会社ニプロパッチ |
| 13 | 株式会社カネボウ化粧品 | 45 | 日本オルガノン株式会社 |
| 14 | キッセイ薬品工業株式会社 | 46 | 日本化薬株式会社 |
| 15 | 杏林製薬株式会社 | 47 | 日本ケミファ株式会社 |
| 16 | 協和発酵工業株式会社 | 48 | 日本新薬株式会社 |
| 17 | キリンファーマ株式会社 | 49 | 日本たばこ産業株式会社 |
| 18 | 興和株式会社 | 50 | 日本チャールス・リバー株式会社 |
| 19 | 参天製薬株式会社 | 51 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 |
| 20 | 株式会社三和化学研究所 | 52 | バイエル薬品株式会社 |
| 21 | 株式会社JCLバイオアッセイ | 53 | 萬有製薬株式会社 |
| 22 | シェリング・プラウ株式会社 | 54 | 久光製薬株式会社 |
| 23 | 塩野義製薬株式会社 | 55 | マルホ株式会社 |
| 24 | 株式会社資生堂 | 56 | 株式会社三菱化学安全科学研究所 |
| 25 | 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | 57 | 明治製菓株式会社 |
| 26 | 株式会社新日本科学 | 58 | 持田製薬株式会社 |
| 27 | 積水メディカル株式会社 | 59 | 株式会社モレキュエンス |
| 28 | 千寿製薬株式会社 | 60 | ヤンセンファーマ株式会社 |
| 29 | 第一三共株式会社 | 61 | リードケミカル株式会社 |
| 30 | 大正製薬株式会社 | 62 | リンテック株式会社 |
| 31 | 大鵬薬品工業株式会社 | 63 | ワイス株式会社 |
| 32 | 武田薬品工業株式会社 | | |

HAB研究機構とは？

HAB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。

HAB研究機構 役員一覧

2008年8月現在

| | | | |
|------|-------|---------------------|--------------------|
| 理事長 | 深尾 立 | 独立行政法人労働者健康福祉機構 | 千葉労災病院 |
| 副理事長 | 池田 敏彦 | 有限責任中間法人医薬品開発支援機構 | |
| | 小林 眞一 | 聖マリアンナ医科大学 | |
| 理事 | 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 |
| | 五十嵐 隆 | 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社 | |
| | 岡 希太郎 | 東京薬科大学 | 名誉教授 |
| | 小幡 裕一 | 独立行政法人理化学研究所 | |
| | 神村 秀隆 | アステラス製薬株式会社 | |
| | 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 | |
| | 佐藤 哲男 | 千葉大学 | 名誉教授 |
| | 須賀 哲弥 | 青森大学 | 薬学部 |
| | 須藤 賢一 | 第一三共 RD アソシエ株式会社 | |
| | 諏訪 俊男 | 慶應義塾大学 | 薬学部 教授 |
| | 安原 一 | 昭和大学 | 医学部 教授 |
| | 山添 康 | 東北大学 | 薬学部 教授 |
| | 吉村 義信 | 株式会社武田分析研究所 | |
| | 吉田 武美 | 昭和大学 | 薬学部 教授 |
| 監事 | 飯島 倍雄 | 元 中小企業金融公庫 | |
| | 武井 元昭 | 独立行政法人中小企業基盤整備機構 | コンサルタント |

編集後記

- 5月16日、17日には第15回学術年会を昭和大学上條講堂で開催致しました。本年は諏訪俊男先生(慶應義塾大学薬学部)に年会長をお願い致しまして、「未来を切り拓く創薬と医療—ヒト組織の活用はここまで来た!—」という主題のもとで、招待講演、特別講演、シンポジウム、そして一般講演にいたるまで、特色のあるご講演が続いたと感じました。諏訪先生そして組織委員の先生方ありがとうございました。また、第16回学術年会は明年5月22日、23日に昭和大学上條講堂で開催致します。現在、年会長の北田光一先生(千葉大学医学部)が企画を練られております。本年以上のご参加をよろしくお願い致します。
- 今年の夏は、中国でオリンピックが開催され、連日のようにメダルの獲得のニュースが届きました。毎年行われる夏の甲子園もそうですが、懸命に努力している選手の姿に感動し、日頃スポーツなど見る機会のない私でも、気がつけばテレビを見ながら、

必死に応援をしていました。今年も暑い夏でしたが、より熱い夏になった気がします。また、今年の夏といえば局地的な大雨のニュースが多く聞かれました。私共の附属研究所がある市川市でも激しい雷雨で、建物内で断水等が発生したりしました。東北地方の地震など自然災害のニュースが多く感じられました。

- 本年11月に第13回市民公開シンポジウム「脳卒中になる前、なったら、その後は？」を慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパスにて開催致します。本誌でポスターにてご案内しておりますが、著名な先生方に脳卒中について、リハビリテーション、治療薬等分かりやすくご講演頂きます。参加費は無料となっておりますので、お誘い合わせの上、ご参加頂けますと幸いです。

(HAB 研究機構事務局 由井志乃ぶ)

NEWSLETTER Vol. 15 No. 1 2008 09 24

2008年9月24日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・ピー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎

発行責任者 理事長 深尾 立

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, 2008, by HAB Research Organizatio

第23回 日本薬物動態学会年会(熊本)

平成20年10月30日(木)～11月1日(土)

熊本市民会館、熊本市国際交流会館、熊本交通センターホテル
熊本ホテルキャッスル

年会長：小田切 優樹(熊本大学大学院医学薬学研究部)

主催：日本薬物動態学会

年会テーマ：医療を支える薬物動態研究のイノベーション

特別講演

David Miller
(NIH/NIH, USA)

Regulation of Drug Efflux Pumps at the Blood-Brain Barrier

Urs A. Meyer
(University of Basel, Switzerland)

The Human Genome and the Impact of Its Diversity for Drug Therapy

Ger J. van der Vusse
(Maastricht University, The Netherlands)

Albumin as Fatty Acid Transporter

Hiroaki Mitsuya
(Kumamoto University, Japan)

Molecular Targeting Approach and Xenobiotic Considerations for Development of AIDS Therapeutics

W. Douglas Figg
(NIH/NCI, USA)

Development of Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Cancer

シンポジウム

- 1 「腎におけるトランスポーター・チャネル研究の基礎と臨床」
- 2 「薬物動態関連遺伝子の発現調節研究の新展開」
- 3 「国際シンポジウム：薬物動態に機能するアルブミンの新展開」
- 4 「アジア・パシフィック地域ISSX-JSSX合同シンポジウム：アジアにおける薬理遺伝学の現状と未来：薬物治療、医薬品開発への展開を目指して」
- 5 「抗がん剤の薬物動態と臨床薬理－個別化医療への展望－」

フォーラム2008

21世紀における臨床薬物相互作用の展望－基礎・臨床・業務規制－

若手研究者シンポジウム

次世代の創薬を支える萌芽的基盤技術－近未来の医療を見据えて－

演題登録／参加登録

◆演題登録期間 平成20年5月1日(木)14:00～7月10日(木)14:00

◆事前参加登録期間 平成20年4月1日(火)～10月15日(水)

| | 事前登録(9/16まで) | 通常登録(9/17以降) |
|---------|--------------|--------------|
| 会員/賛助会員 | 10,000円 | 12,000円 |
| 非会員 | 13,000円 | 15,000円 |
| 学生会員 | 6,000円 | 8,000円 |
| 医療薬学会会員 | 10,000円 | 12,000円 |
| 懇親会 | 10,000円 | 12,000円 |

市民公開講演会

日時 平成20年10月29日(水)17:30～19:00

会場 熊本市民会館大ホール

講師 日本薬物動態学会長 山添 康(東北大学)
「薬、健康食品と、どう付き合うか：安全な使用に向けて」

特別講師 桑 和彦(熊本大学)
「脳科学から見た眠りの世界」

第23回 日本薬物動態学会年会事務局

〒810-0072 福岡市中央区長浜1-1-35 新KBCビル9F
TEL : 092-751-3244 FAX : 092-751-3250 E-mail : 08jssx@ics-inc.co.jp

(株式会社ICSコンベンションデザイン 九州支局内)
担当：浦 義勝/大津 文彦

<http://www.jssx.org/nenkai23/index.html>

GLP を準用した薬物動態試験

- 吸 収 血液・血漿中濃度
- 分 布 組織内濃度、定量全身ARGおよびマイクロARG
- 代 謝 定量、同定
- 排 泄 尿糞呼気中排泄率、腸肝循環
- その他 初回通過効果、酵素誘導、薬物相互作用、光学異性体の動態など

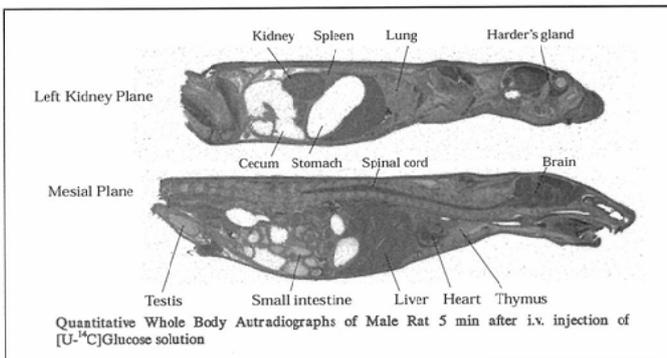
広範囲な……

薬物投与法

- 静脈内、経口、腹腔内のほか、鼻腔内、点眼、経皮、門脈、十二指腸内等。

試験動物種

- マウス、ラット、ウサギのほか、イヌ、サル、ブタ等ご相談に応じます。



チミジンクイックキットは細胞の活性度(分裂能)を検出する試薬キットです。

【特徴】

腫瘍細胞・組織の損傷部位の再生等、STEMセルが活発に分裂している組織部位に本キットを用いることで、細胞周期S期の細胞を1個のレベルで検出することができます。これにより、従来の免疫組織化学的染色法などに比べ初期の段階での細胞分裂能の検出が可能となります。(購入の際は日本アイソトープ協会;<http://www.j-ram.net/>へご注文ください)

株式会社 生体科学研究所

〒270-1407 千葉県白井市名内 340-2

TEL.047-497-1089(代) FAX.047-497-1091(代)

URL <http://www.iwbm.net> e-mail info@iwbm.net

In vitro ADME/Tox試薬のハブステーション

～高品質のサービスの提供を目指すベストパートナー～

提携先企業

| | |
|----------------------------|--|
| XenoTech | ヒト・動物組織由来画分、凍結肝細胞の販売、及び受託試験 (<i>In vitro</i> ADME/Tox) NEW▶ Genotyped 凍結ヒト肝細胞の販売開始 |
| Cypex | 大腸菌発現系P450の販売、受託試験(代謝物生産)、CYPの基質・代謝物の販売 NEW▶ b5添加系の販売開始 (CYP2C9、2E1、3A4) |
| NOSAN | ヒトCYP大腸菌発現系・ヒト及びラットの抗CYPポリクローナル抗体の販売 |
| SOLVO | 昆虫細胞で発現させたトランスポーターの販売、及び受託試験 NEW▶ MDR1 Vesicular Transporter Assay Kit の販売開始 |
| oroxcell | 医薬品吸収性、及び皮膚腐食性・刺激性の受託試験 ● 医薬品の小腸における吸収性の評価 NEW▶ Episkin、SkinEthicモデルを使用した皮膚腐食性・刺激性試験 |
| Cellial | <i>In vitro</i> 血液脳関門透過性評価キットの販売、及び受託試験 NEW▶ Single plate CT Bovial @ 4D Screen kit (1プレート用キット) の販売 |
| Biotrin | 高感度毒性マーカーの販売 ● 肝・腎障害マーカー-ELISA kit |
| CeeTox | <i>In vitro</i> 細胞毒性受託試験 ● <i>In vitro</i> 試験による <i>In vivo</i> 予測 |
| NEW Xenometrix | 変異原性試験用キットの販売 ● Ames/ Ames II 試験用キット 細胞毒性評価キットの販売 ● 最大4種類のパラメーターを同時に測定できるキット |
| NEW Bioresource Technology | ヒト・動物の血液由来試薬の販売 ● 血漿 (Heparin Na、Heparin Li、EDTA)、血清、アルブミン等 |

弊社では、ADME/Toxに関する *In vitro* 試薬の販売、受託試験の仲介を行っております。
 ご質問がありましたら、お気軽にお問い合わせください。

BD Gentest™

動物／ヒト肝細胞関連製品

浮遊型凍結肝細胞

代謝試験とトランスポーター試験用

誘導性凍結肝細胞

酵素誘導試験用

- トランスポーター試験用細胞では、SLCトランスポーターの標準基質取込活性確認済みです。
- 細胞数、Viability、薬物代謝酵素活性が表示されています。
- 全ての細胞で主要なウイルスPCRテスト陰性です。
- ドナー情報が添付されます。

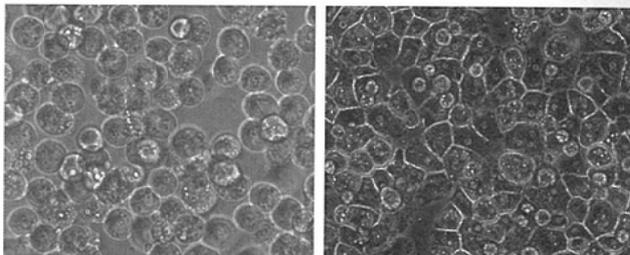
肝細胞用培地、培養器材

- BD 肝細胞用培地

初代培養肝細胞を分化状態で長期間維持培養する用途に開発された、血清フリーの完全合成培地です。

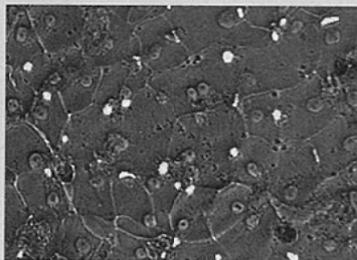
- BD BioCoat™製品

各種のマトリックス・タンパク質とそれらをコートしたプラスチックウェアです。



(左) 附着前のヒト肝細胞(プレーティングして2h後)

(右) 附着・伸展したヒト肝細胞(24h経過後)



誘導性ヒト肝細胞をBD Matrigel™ overlay cultureして微細胆管形成し、蛍光性CLFで可視化(白色)した画像

*詳細情報、現行ロット／スペックについては下記の弊社ウェブサイトをご覧ください。
http://www.bdj.co.jp/gentest/p450_14.html



Helping all people
live healthy lives

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
BD バイオサイエンス

〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
お客様情報センター ☎ 0120-8555-90
www.bd.com/jp/

*BD、BDロゴおよび他のすべての商標はBecton, Dickinson and Companyが保有します。©2008 BD

HIV/AIDSの問題に取り組むパートナー

現在も、そしてこれからも、BDはあらゆる人々の健康な暮らしを応援します。



チャールス・リバーがお届けするADME-Tox製品 およびサービス

in vitro 試薬

- ヒトおよび動物凍結肝細胞、Pooledヒト凍結肝細胞、ミクロソーム・S9
- アジア人由来のヒト凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝S9

in vitro 受託試験

- 肝臓以外の特注品や各種*in vitro*受託試験サービス
(代謝試験、酵素誘導試験、Caco-2吸収性試験、細胞毒性試験など)

手術動物

- 薬物動態で必要となるカニューレーション手術を施した動物
- 薬理・安全性試験で必要となる臓器摘出手術を施した動物

血清血漿

- 分析に必要となる各種ブランク血漿 (マウス、ラット、イヌ、フェレットなど)

日本チャールス・リバー株式会社

本 社 〒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: surgery@jp.crl.com

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