

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.17 No.2 2011 03 03

CONTENTS

1. <巻頭言>
我が国における医薬品開発の問題点
金沢大学名誉教授・辻 彰
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 東京歯科大学市川総合病院角膜センター・篠崎 尚史
(2) 独立行政法人産業技術総合研究所・金森 敏幸
(3) 独立行政法人農業生物資源研究所・竹澤 俊明
3. <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
ソニーコンピュータサイエンス研究所・桜田一洋
4. <連載>
ヒトの臓器のよもやまばなし
北海道大学名誉教授・鎌滝 哲也
5. HAB 研究機構 会員の頁
(1) 昭和大学医学部・安原一
(2) 武田薬品工業株式会社・森脇 俊哉
6. 市民公開シンポジウムの報告
7. 第18回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ
(1) 学術年会開催にあたって
(2) プログラム概要
8. 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

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 vivo 受託試験

(non-GLP受託試験)

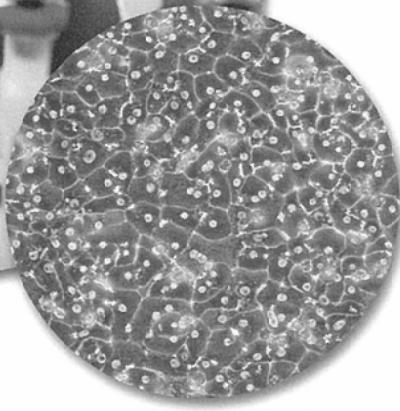
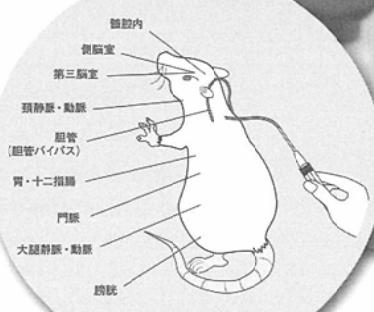
- 候補化合物の初期In vivoスクリーニングサービス
- 各種条件を組み合わせた薬物動態(PK)試験



血清血漿

(ketsueki@crl.com)

- 分析に必要となる各種ブランク血漿
(マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サルなど)



手術動物

(surgery-jp@crl.com)

- 薬物動態で必要となるカニュ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も受注可能

 invitrogen[®] | gibco[®]
by life technologies[®]

In vitro 試薬

- ヒトおよび動物凍結肝細胞、ミクロソーム、S9、サイトジル
(代謝試験、酵素誘導試験、トランスポーター試験用など)
- 肝細胞培養培地、発現系ミクロソーム、CYP450スクリーニングキット
- その他特注品

日本チャールス・リバー株式会社

リサーチモデルサービス部 〒222-0033 横浜市港北区新横浜3-17-6 イノテックビル11F
TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341

E-mail : web_order@crl.com

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

HAB NEWSLETTER

Human & Animal Bridging Vol.17 No.2 2011 03 03

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

- 我が国における医薬品開発の問題点
辻 彰(金沢大学名誉教授)—————2

2. <オピニオン>

- (1)イスタンブル宣言以降の組織の取り扱い
篠崎尚史(東京歯科大学市川総合病院 角膜センター)——4
(2)バイオ全盛に思うこと
金森敏幸(独立行政法人 産業技術総合研究所)——6
(3)ヒト試料の研究利用を促進する新しい培養技術の開発
竹澤俊明(独立行政法人 農業生物資源研究所)——9

3. <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
ポートアイランド・ブルース [第3話]
桜田一洋(ソニーコンピュータサイエンス研究所)——13

4. <連載>

- ヒトの臓器のよもやまばなし
第2話:ヒトの胎児の肝臓を使った研究
鎌滝哲也(北海道大学名誉教授)——16

5. HAB 研究機構 会員の頁

- (1)研究紹介:臨床薬理学研究 - in vitro, 動物実験からヒト試験へ — 安原 一(昭和大学医学部教授)——18
(2)武田薬品工業株式会社医薬研究本部の研究所紹介
森脇俊哉(武田薬品工業株式会社)——21
6. 第17回市民公開シンポジウムの報告——23
7. 第18回HAB研究機構学術年会のお知らせ
(1)学術年会開催にあたって
山添 康(東北大学大学院薬学研究科)——25
(2)プログラム概要 ——————26
8. お知らせ——28

編集後記

1. <巻頭言> 我が国における医薬品開発の問題点

一般社団法人 医薬品開発支援機構 代表理事

金沢大学 名誉教授

辻 彰



動態特性が良く安全性や有効性が動物実験で認められた候補薬物について、ヒトでの動態や作用を医薬品開発の早期の探索段階で明らかにしておくことは、開発の成功確率を高めるために重要である。しかし、マイクロドーズ臨床試験(以下 MD 試験)など早期探索的臨床試験を実施するための法規上の整備が十分でない我が国にあって、その試験の実施を必要とする製薬企業は欧米に委託せざるを得ない状況にあった。一方、アカデミア研究者による創薬研究では、細胞などを用いた *in vitro* 試験や *in vivo* 動物試験成果の論文発表に終始し、多くの場合、基礎研究成果を臨床に橋渡しするransレーションリサーチ(TR)が実施されず、それが医薬品として開発が成功すれば最善の医療を提供する可能性がある画期的な創薬シーズが失われている。TR 実施のためのインフラ整備が整っていないことがその原因の一つとなっているものと思われる。

このような現状を打開する具体策として、2004年開催の日本薬物動態学会年会(金沢)において筆者が会長講演で掲げた構想がきっかけとなり、有限責任中間法人(その後の法改正により2009年から一般社団法人に変更)「医薬品開発支援機構(APDD)」が、日本薬物動態

口ワンポイント解説口

ransレーションリサーチの重要性が叫ばれて久しいが、喫緊の課題が残っている。マイクロドーズ臨床試験は特に重要で、APDD 機構の体制整備を進めたい。

学会と薬物動態談話会からの出資により、2005年12月に設立され、高仲 正氏が初代代表理事に就任した。APDDは主として日本薬物動態学会会員および日本臨床薬理学会会員による社員で構成され、下部組織として「中央倫理委員会」と「放射線内部被ばく評価委員会」が設置されている。APDDは設立後、早期探索的臨床試験の啓発に向けたシンポジウムを開催し、厚生労働省の業務委託を受けて「MD試験実施のガイダンス」の草案を作成した。2008年6月に本ガイダンスが厚生労働省より通知され、さらに本年2010年2月に「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」が通知されたことにより、我が国におけるMD試験の実施基盤が確立された。

APDD は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)橋渡しプロジェクトの一環とし

て、2008 年に「MD 試験を活用した革新的創薬技術の開発(以下、NEDO MicroDose-PJ)」(プロジェクトリーダー: 杉山雄一・東京大教授)の委託を受け、翌年には ¹⁴C 放射標識体を用いた MD 試験が我が国において初めて実施された。我が国における創薬プロセスを大きく変える黎明期を迎えた。

2010 年 4 月より代表理事に就任した筆者は、APDD 新体制の構築を目指して理事・社員と議論を重ねてきた。上記 NEDO MicroDose-PJ の製薬企業コンソーシアムで実施したアンケート結果では、このプロジェクト開始時のアンケート調査と比べて MD 試験への飛躍的な関心が示された。その企業側の具体的な期待としては、(1)早期の候補化合物スクリーニングとしての MD 試験の段階で、AMS と LC/MS/MS を使って、動態のみならず代謝物の構造解析の情報を得ることが強く望まれること、(2)早期探索的臨床試験実施の前提となる CMC 情報の明確化と標識体合成の体制整備、開発スピードの遅延とならないようなプロジェクト・マネージメント、これらを包括する受託機関(CRO)を傘下とする APDD の存在であった。一方、第 I 相試験以降の臨床試験実施に資金力のない創薬ベンチャーや大学 TLO にとって、TR としての MD 試験を早期の段階で実施し、自分たちの独創性のある創薬シーズのヒトにおける動態プロファイルを明らかにすることによって、アライアンスを組む国内外の製薬企業への導入を支援する APDD への期待がある。我が国における医薬品開発を促進するためにも、TR の実施が具現化できるトータル支援・早期探索的臨床試験受

託システムの構築が APDD に切望されている。

APDD は、コンサルティングチームを擁立し、傘下として創設される「早期探索的臨床試験受託機関(CRO)」と協力して、厳格な機密保持契約のもと依頼者の開発意向に基づいた MD 試験実施のフルサポート法人として再編されなければならない。すなわち、企画・実施のコンサルテーション、プロトコールの作成、前臨床試験の評価・アドバイス、倫理審査委員会での審議依頼、被験薬投与において放射標識体を使用するか否かの相談、放射被ばく評価が必要な試験に対して動物における組織分布試験と試験薬 GMP 相談、標識体合成機関、臨床試験実施機関、AMS、LC/MS/MS による分析・測定機関の選定、レポート作成など、MD 試験完了までのロードマップ、所用費用の算定、治験申請相談など、に柔軟に対応する一括受託、依頼者の希望があれば PET などの分子イメージ手法を組み合わせた MD 試験の実施、を可能とする CRO の整備が喫緊の課題となる。

APDD は、この CRO を傘下に設置するとともに、規制当局と協力して、シンポジウムや研修会の開催による MD 試験の実際、医薬品開発の仕組み・方法に関する実践的・啓発的活動、臨床試験の支援事業、審議を委託された臨床試験の倫理審査、医薬品開発上重要なガイドラインの原案の提言、などに機能する組織となることが期待されている。代表理事として、我が国における優れた医薬品の開発促進に寄与できる APDD の体制を築きたい。

2.<オピニオン>

(1) 「イスタンブル宣言以降の組織の取り扱い」

東京歯科大学 市川総合病院 角膜センター
WHO 移植課 Expert Advisory Panel センター長

篠崎 尚史

1960 年代に免疫抑制剤の普及とともに臓器移植の重要性が浸透し、80 年代には臓器不全の患者数の増大と共に発展途上国における臓器売買や渡航移植が問題となってきた。更には生体間移植にも歯止めがかからず、1985 年の WHO で、臓器移植におけるガイドラインの制定が可決され、1991 年に "Guiding Principles on Transplantation" が発行された。

この WHO の動きは、80 年代後半から 90 年代に多くの国々で世界的な臓器移植に関する法整備に貢献した。我が国においても 1996 年に国会で「臓器の移植に関する法律」が可決成立し翌 1997 年に施行された。

しかしながら、90 年代に入っても臓器不全患者数は、生活習慣病の増大や発展途上国での医療技術の発展に伴い爆発的増加を辿り、臓器提供者のリクルートは遅々として進まず生体間移植や臓器売買は WHO ガイドラインの存在にも関わらず、増加する結果となってしまった。2003 年 5 月の WHA で、臓器移植の現状調査を実施することが決議され、同年 10 月にスペイン政府の主催により、マドリッド予備会議が開催され、Madrid Report が翌 04 年の WHA に提出された。その席上、上記ガイドラインの改正が、2008 年 5 月の WHA までの 4 年間で行われる

口ワンポイント解説口

日本の移植医療への対応の遅れは、国際社会との隔たりを益々広げているようです。臓器の他にも組織・細胞のトレーサビリティーなどの国際化が求められます。

こととなった。

今回の改定のポイントは、これまで臓器移植を対象としていたが、今後、臓器・組織・細胞を対象とする点、また、単にガイドラインを提唱するだけでなく、国際移植学会 (TTS) を中心に移植学会が国際的に参画し、実質的な施策を実行できる体制を取った点があげられる。その最大のアクションが、TTS と国際腎臓学会が共同で開催した、Istanbul Summit で提唱された、「イスタンブル宣言」である。

臓器売買は、従来より「悪」とされていたが、イスタンブル宣言では、渡航移植も「悪」とした点が大きな変更点である。倫理的に自国内で、最大のドナー獲得に向けた努力をすることなく、他国に依存することは国際的に許されない、とのメッセージを宣言したものである。国際通念として、WHO 加盟各国が、臓器移植に必要な臓器を自国内で提供できるよう、政府が認識すべ

きであるという認識である。

この解釈で注意しなければならない点が 2 つある。第一に、臓器移植でしか救えない個々の患者に対して、他国での加療を妨げるものではなく、患者が発生した国の政府に対して、自国内での治療が可能となる方策、努力を行うべきであるという警鐘を鳴らす事が目的である。第二に、対象は臓器移植における、臓器売買の禁止とドナー増加に向けた国レベルでの取組みを促すものであり、細胞、組織に関しては現状での国際的な sharing からみて対象としていない点である。

米国のアイバンク協会の統計でも、年間 9 万眼を超える献眼に対し国内での移植が 4 万 5 千件程度であり、1 万数千例の角膜は国際的に sharing されている。組織バンク協会でも数千例に及ぶ組織の国際 sharing が実施されており、細胞における国際的な数量に関しては総合的なデータ収集が実施されていない。

WHO では TTS のイスタンブル宣言を引用し、新型インフルエンザの影響で 1 年遅れとなった 2009 年 WHA にて、Guiding Principle on Transplantation を決議した。その中で、細胞・組織・臓器におけるトレーサビリティーの確保が義務付けられている。基礎研究に使用される細胞、組織は別として、臨床研究や移植医療、再生医療等に使用されるものに関しては、ドナーからレシピエントまでの登録制度とその検索機能、有害事象に対する surveillance & vigilance の確保が急務である。

日本移植学会では、厚生科研で登録事業の Web 化に関する事業を実施しており、平成 23 年度より組織移植も統合した事業化プロジェクトが開始される。また、2011 年 2 月には、イタリアの Bologna において、EU と WHO 合同の移植医療に関する surveillance & vigilance 会議が開始され、欧州においては有害事象発生時に即時警告が発報できるシステムに向けたシステム開発が開始される。

細胞・組織においても国際化の中でグローバルなデータ共有化が必要となり、現在、EU と米国でのコーディングが組織バンクやアイバンク協会で協議されている。このような環境下で、我が国のヒト由来医療材料や組織の取り扱いに関しても、世界基準で収集、解析できるシステムが必要である。更に、2006 年 6 月に、Zurich で開催された WHO Human Cell and Transplantation, An International Symposium on Ethics and Policy Issue でも議論となったヒト細胞、組織における倫理と規制に関する国際的な視野も、年々変化しており、多角的な視野に立った次世代の議論も必要であると感じている。現実にヒト細胞、組織を医療材料とした企業が世界で活動を開始しており、実際に治療効果も著しい発展を遂げている中で、従来の「移植」という概念では把握しきれない実情に、根本的な倫理性や国際レベルでの規制を議論、研究し導入することが我が国の医学の発展からも求められている。

(2) バイオ全盛に思うこと

独立行政法人 産業技術総合研究所
幹細胞工学研究センター医薬品アッセイデバイスチーム
金森 敏幸

執筆を引き受けておきながら誠に失礼な話ではあるが、筆者は細胞については門前の小僧である。誤解を恐れずに書いてしまえば、ずぶの素人である。しかしながら、そんな立場であるからこそ見えてくることもあるのではないかと思い、今考えていることを開陳させて頂きたい。不勉強故の大きな勘違いであるならば、是非ご批判、ご教示を賜りたい。

我々が今注力しているのは、医薬品開発プロセスへの応用を目的とした新規な細胞アッセイ技術の開発である。ここで最も問題となるのは、動物実験や臨床治験への外挿性の担保であることは言うまでもない。国内外でこの視点に基づいた様々な技術開発が行われているが、解決すべき問題として「細胞をどうするか？」がある。ES 細胞や iPS 細胞に一般市民からも注目が集まっているが、新聞等ではインパクトのためかその応用先として再生医療ばかり取り上げられている。しかしながら、ES 細胞についてはヒト標準細胞、iPS 細胞についてはヒト標準細胞に加えて疾患モデル細胞としての用途が、比較的早期に実用化できるであろうということは、本誌の読者の皆さんなら賛成して下さるであろう。

ヒト ES 細胞については、筆者らは取り扱うことができず、共同研究先から色々と情報を頂いてきた。そうこうするうちに山中先生の iPS 細胞

□ワンポイント解説□

分子レベルか複雑系か？バイオサイエンスがファジーなのは分野が新しいというだけのことなのか？バイオの本質が何処にあるのか問い合わせながら研究は進みます。

が注目を集め、筆者も幸いに講演を聞くことができた。これらの経験を通じて感じたことは、この分野のプロパーの研究者、開発者の方々には甚だ失礼なことではあるが、何とファジーな研究手法を探っているのか、ということである。実は、細胞培養に手を出した際、バイオサイエンスやバイオエンジニアリングで教育を受けた人達と議論すると、いつも違和感を感じていたのであるが、それと結び付く。これはごく最近、バイオサイエンスの研究者の方と話していて驚いた経験であるが、バイオサイエンスの分野では先行論文の再現性はザッと見て 5 割とのことである。勿論、反論はあろうかとは思うが、筆者が見るにそれなりの業績がある中堅研究者の発言であるので、大なり小なりそういう傾向があるのでないだろうか？もしそうならば、我々、物理や化学をベースとする者にとっては、信じ難いことである。そもそも、科学は普遍性を追求する学問であり、そのためには再現性は必須条件

ではないのか？、この点が受け入れがたい。しかしながら、筆者はこの点を糾弾するつもりは毛頭無い。

17世紀、18世紀は鍊金術が全盛であった。かのアイザック・ニュートンも鍊金術に興味があつたらしい。しかしながら、19世紀に化学が勃興し、20世紀に原子・分子で物質が語られるようになると、鍊金術は完全に否定された。20世紀には素粒子物理学が進み、化学も物理で説明できるようになった。19世紀は化学の時代、20世紀は物理の時代と言われるそうだが、21世紀はバイオ（生命科学）の時代と予想されている。確かに1990年代後半から新聞やTVなどでもバイオに関する話題が急激に増えてきているように思う。大学や高専においてバイオの名が付くカタカナの学科名、学部名が急増したのも、この流れと無関係ではないであろう。

筆者は、DNAが教科書に載ってさほど時間が経っていない頃に中学、高校時代を過ごし、大学時代に門外漢として接したバイオは化学から派生した生化学であって、もう一つの流れとして、主に醸造などの産業での応用を目指した微生物学や発酵工学があったと記憶している。DNAの発見に端を発した一連の流れは、まさに生命を化学で語れることを予感させるものであったが、後者については（筆者は応用生物化学として習ったが）端的に言って職人の世界を出ていない、つまり、経験と知識に基づく分野、と思えてならなかつた。

こうした筆者の経験には偏りがあることを知りながら、現在まさに全盛を迎えたバイオを冷めた目で見ると、化学が辿った道と同じではない

か、と思えてならない。つまり、今まで分からなかつたことが分かるようになったこと（化学や物理の原理に基づく理化学機器の発展に負うところが極めて大），“分かったこと”間の因果関係から階層構造、高次構造が見つけられるようになったこと（コンピュータの発展に基づくバイオインフォマティクスの貢献大）、がバイオ研究の急発展の原動力ではないか？批判を恐れず敢えて言い切ってしまえば、バイオは未成熟であるから盛んであって、今後科学としての必要条件である普遍性を獲得する方向に行くべき（はず）である。

ここで再びiPS細胞の話題に戻りたい。先程述べた山中先生のご講演では、一体どんなに洗練された方法でiPS細胞を誘導しているのか？、とわくわくしていたが、現実を知って愕然とした。勿論、iPS細胞の効率的誘導は、この分野の世界中の研究者・技術者が躍起になって取り組んでいる課題であることは、筆者も知っている。しかし、ここで筆者が疑問に思ったのは、体性幹細胞は体内では一体どうなっているのであろうか？、ということである。生体内の精緻な制御システムによって分化誘導が行われている、と考えることもできるが（一般的のバイオの研究者、技術者はこの立場であろう）、抗体が多様性を獲得すると同じ様なプロセスが用いられている、とは考えられないであろうか？そうなると、現在iPS細胞で用いられている、いわば確率論的方法は誠に理に適っていることになり、逆に言えば、現在行われている無数の研究は水泡に帰することになる。

門外漢の筆者が見る限り、現在バイオサイエ

ンスの分野で活躍されている方々は、バイオの普遍化を意識してか、生命を化学や物理で掘り込んでいく手法を用いられていることが多いようだ。DNAだけでは説明できない現象が沢山見つかり、エピジェネティクスに注目が集まっている。このように、どんどんと掘り込んで行けば、生命の神秘にたどり着けるのであろうか？一方で、生命の本質を複雑系と捉えた研究は、半世紀も前から盛んに行われており、この立場では無数の階層構造間の相互フィードバックで

生命の恒常性と多様性が保たれていると考えられており、分子レベルでの議論は重要ではない。分子レベルまで掘り込んだ研究が功を奏するのか、はたまた、非線形科学や複雑系のような、系全体の振る舞いを捉える手法こそが生命の本質を語れるのか、極めて興味深いところではあるが、その結論が出る頃には残念ながら筆者はこの世にいない。

非常にまとまりのない雑文になってしまったことをお許し頂きたい。

(3) ヒト試料の研究利用を促進する新しい培養技術の開発

独立行政法人 農業生物資源研究所 上級研究員

竹澤 俊明

当初、「ヒトに対する化学物質の ADMET(吸収・分布・代謝・排泄・毒性)は動物実験では必ずしも外挿できない」というヒトと動物の種差の視点からヒト組織を用いた研究の重要性が認識されたが、本邦では具体的な研究試料の入手は外国に頼らざるを得ない状況であった。言い換えると、ドナーは主に欧米人であった。このような背景のもと、平成9年に「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」が厚生科学審議会先端医療技術評価部会の下に設置され、翌年には専門委員会の報告書が公開された(http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s_9807/s0703-2.html)。また、平成13年には厚生労働省の支援のもとに公的研究資源バンクとして(財)ヒューマンサイエンス振興財団に「ヒト組織バンク」が設立された¹⁾。その後10年が経過した現在では、ヒト組織バンクで譲渡可能な資源は、凍結試料【胃、小腸、大腸、肝臓、皮膚、脂肪組織の凍結組織ブロック、肝細胞、脂肪前駆細胞、および肝ミクロソームなど】、固定組織【胃、甲状腺、大腸、乳腺、乳房のパラフィンブロック】、および冷蔵(新鮮)組織【皮膚、内臓脂肪、滑膜、および胃、食道、膵臓、大腸の癌部位と非癌部位】に分類されている。ここで、最大の特徴はこれら組織が国内の大学医学部および大規模病院から提供される試料であるため、ドナーのリストが日本人で占められていることだ

口ワンポイント解説口

細胞のみならず冷蔵(新鮮)組織や組織切片の状態のヒト試料についても研究利用を促進するためには、新しい培養技術の開発が重要です。「器官様プレート」モデルの作製に有用な培養新技術を紹介します。

(<http://www.jhsf.or.jp/bank/human.html>)。つまり、近年では「化学物質に対する応答性は欧米人と日本人では必ずしも同じではない」という人種差の視点から日本人に由来する組織を用いた研究も展開できるようになってきている。

それでは、具体的に凍結試料、固定組織および冷蔵(新鮮)組織の状態での提供が可能となってきたヒト試料は、創薬関連分野のどのような研究を発展させてきたのであろうか。また、これまでに分かってきた問題点、あるいは今後の課題は、どのようなことなのであろうか。以下、生体を反映した培養技術の開発を主眼に研究を進めてきた立場から整理するとともに、ヒト試料を有効活用していくために必要な新しい培養技術について述べる。

研究で利用するヒト試料の状態は、摘出した新鮮な組織(多くの場合、器官の一部)、摘出組織を薄切した組織切片、摘出組織より分離し

た初代細胞やその継代細胞、および摘出組織や分離細胞より調製した酵素分画(膜局在性の酵素を多く含むミクロソーム分画など)、ゲノム、プロテオーム、糖鎖、あるいはRNAなどの生体分子群に大別できる。まず、最も単純化された「ヒト生体分子群」は、男女別に複数人の肝臓や小腸に由来するミクロソーム分画をプールして化学物質と反応させることで性差を考慮した平均的な代謝プロファイルを得る研究、あるいは医薬品のターゲット分子や各種診断のマークとなる分子を探索する研究などに活用されており、解析技術は概ね整っている。また、「ヒト細胞」は、培養系に於いて暴露した化学物質に対するADMETの応答性、あるいは増殖・分化をはじめとした細胞挙動の誘導活性を評価・解析する様々な研究に活用されてきた。そのような研究の発展に伴って、スフェロイド培養、各種ゲル培養あるいは灌流培養などの3次元培養技術をはじめとした様々な生体反映型の培養技術の開発も進展してきた²⁾。しかし、肝実質細胞や小腸上皮細胞など成熟細胞の機能と形態を維持するため、各種幹細胞(ES細胞、体性幹細胞、iPS細胞など)を正確かつ効率的に特定の成熟細胞へ分化誘導するため、培養液に溶解できない気体やナノ粒子等の固体の化学物質を暴露するため、あるいは多くの被験化学物質を迅速に解析するためには、より高度な新しい培養システムを開発していく必要がある。さらに、「ヒト組織切片」は、病理組織学的視点から免疫組織化学的な手法によりタンパク質発現を解析する研究、あるいは*in situ*ハイブリダイゼーション法やレーザーマイクロダイセクション

(LMD)法により遺伝子発現を解析する研究に活用されてきた。しかし、組織切片は生体内の構造とその成分を保持しているにも関わらず、その他の研究で活用する技術は開発されていなかった。そして、「ヒト冷蔵(新鮮)組織」は、小腸粘膜をはじめとした消化管を用いて化学物質の*in vitro*膜透過性を解析する研究に活用されてきた。しかし、*in vivo*の吸収過程では化学物質は小腸粘膜の絨毛を構成する上皮細胞層を透過した後に速やかに絨毛内の毛細血管に取り込まれるため、*in vitro*膜透過性試験から*in vivo*吸収速度を予測するためには化学物質に固有のパラメータを適用する必要があった³⁾。したがって、「ヒト生体分子群」に属さないヒト試料、すなわち「ヒト冷蔵(新鮮)組織」、「ヒト組織切片」および「ヒト細胞」については、有効活用するための技術を拡大する必要がある。また、現状では何れのヒト試料についても日本人由来の試料を利用した研究は極めて少なく、今後、日本人特有の副作用などの研究を発展させていくためには、日本人由来試料の供給体制等を一層整備していく必要がある。さらに、「ヒトの初代細胞やその継代細胞」は需要の高いヒト試料であるが、研究者は同じ名称の細胞であってもドナーが異なると時として目的とする実験結果の再現性が得難くなることを痛感している。現在入手できる殆どの「ヒト細胞」のデータシートには年齢や性別など限られたドナー情報しか記載されてないが、将来的に病歴情報が記載されると有用性が高まると考えている。しかし、ドナーの匿名化が徹底されているにも関わらず「ヒト細胞」の採取から研究利用に至るま

でのプロセスには、依然として倫理的あるいは社会的な様々な問題があるため、病歴情報が記載できるまでには相当の時間を要すると思う。そこで、提案であるが、「ヒト細胞」とともに細胞を分離したドナーの「凍結組織ブロックあるいはパラフィンブロック(未染色の病理用組織切片でもよい)」を供給するシステムを構築できないであろうか。このシステムができると、研究者は目的とする実験で重要なタンパク質や遺伝子の発現があるドナーなのか否かを判断できるので、ヒト試料の研究利用が向上すると考えている。

最後に、筆者が取り組んできた研究を紹介したい。具体的には、「生体内の結合組織に匹敵する高密度コラーゲン線維で構成されるコラーゲンビトリゲル膜^{4,5)}あるいは「病理用の組織切片」^{4,6)}を細胞培養の担体に応用することで開発してきた 2 つの基盤培養技術について、ヒト試料の有効活用を拡大することも視野に入れて発展させた最新研究と将来展望を述べてみたい。

前者の研究では、関東化学株式会社と共同で、化学物質の動態解析への応用を指向したコラーゲンビトリゲル膜チャンバーを開発するとともに、「組織シート」および「器官様プレート」モデルを再構築する培養技術を確立した(特願 2010-254255)。この培養法では、各器官の最小ユニットを上皮・間充織・内皮と捕らえると、化学物質の動態は皮膚や角膜のように上皮側から間充織・内皮側へ移行する経路と、血管内に投与された薬剤のように内皮側から間充織・上皮側へ移行する経路になることに着眼した。そして、1 室型コラーゲンビトリゲル膜チャンバーでは化学物質が最初に暴露される上皮細胞あるいは内皮細胞のみで構成される「組織シート」モデル、また 2 室型コラーゲンビトリゲル膜チャンバーでは上皮細胞と間充織細胞と内皮細胞で構成される「器官様プレート」モデルを容易に再構築する培養技術の開発に成功した(図1)。

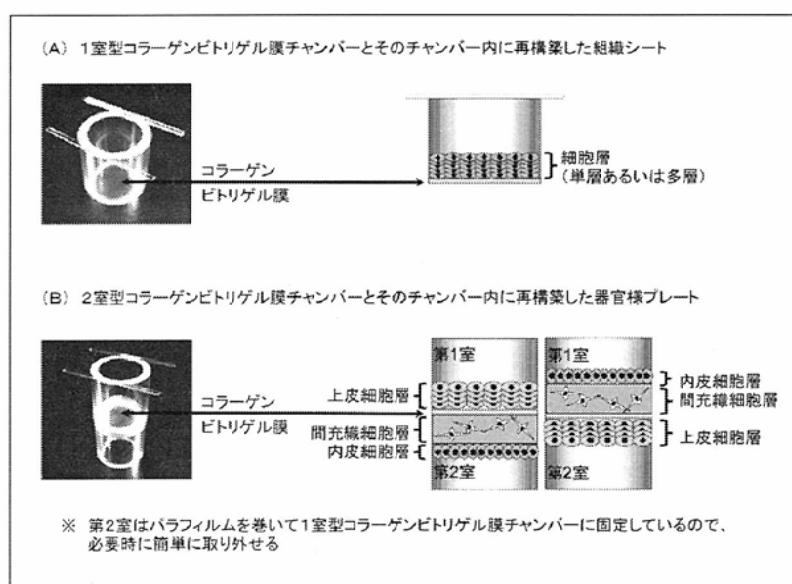


図1 「(A)組織シート」および「(B)器官様プレート」モデルの作製に有用な新しいコラーゲンビトリゲル膜チャンバー

したがって、この培養技術は、上述の「ヒト細胞」を活用して化学物質の動態解析に有用な様々な「組織シート」および「器官様プレート」モデルの再構築を可能にするので、「ヒト冷蔵(新鮮)組織」を活用した *in vitro* 膜透過性試験に必要な化学物質に固有のパラメータを抽出することにも応用できると考えている。この薬剤固有のパラメータが決まれば、患者の生検組織を利用した薬剤の膜透過性試験から、患者の体内への薬剤の吸収性を予測することが可能となる。

後者の研究では、病理用の組織切片より調製した培養担体は部域特異的なシグナルを細胞に伝達し、細胞はシグナルを認識するセンサーとして働くことが分かってきた。例えば、四塩化炭素を投与して軽度に肝障害を惹起させた後の障害あるいは再生状態にあるマウス肝組織より作製した切片担体には、それぞれマウス ES 細胞の接着を阻害する活性あるいは ES 細胞を短時間で効率的に肝細胞様細胞へ分化誘導する活性があった。さらに、1 つの組織に由来する切片担体を利用して異なる複数の細胞株を網羅的に解析したセロミクスデータと、1 つの細胞株を利用して異なる複数の組織に由来する切片担体を網羅的に解析したヒストミクス

データの数理モデル化が可能であることも実証した。したがって、この培養技術は、上述の「ヒト組織切片」と「ヒト細胞」を活用して、特定の細胞(例えば、癌細胞や iPS 細胞)が切片担体の特定部域で接着(あるいは接着阻害)、増殖(あるいは増殖抑制)、分化などの細胞応答特性を示すことを利用して、特定部域からリガンド(あるいは接着阻害因子)、増殖因子(あるいは増殖抑制因子)、分化誘導因子などの生理活性物質を単離する研究をはじめ、ヒト型のセロミクスおよびヒストミクスのデータベースを構築するなど様々な研究に応用できると考えている。将来、患者より分離した細胞や組織の特性を診断する全く新しい技術が創出できるかもしれない。

今後、特にヒト試料を利用した化学物質の ADMET 研究では性差のみならず人種差を考慮した研究を推進することが重要になると考えられるので、日本人特有の応答性を評価・解析できる培養技術の開発が必要となってくる。このような視点からは、日本人由来細胞と非日本人由来細胞より上述の「組織シート」あるいは「器官様プレート」モデルを作製して比較検討したいと考えている。

参考文献

- 1) 中谷祥子&小林真一. 日薬理誌(Folia Pharmacol. Jpn.) 126: 391-398, 2005.
- 2) 竹澤俊明. 月刊バイオインダストリー 25(1): 5-16, 2008.
- 3) 山下伸二. HAB Newsletter 17(1): 9-10, 2010.
- 4) 竹澤俊明、他. Yakugaku Zasshi 128(1): 51-60, 2008.
- 5) 竹澤俊明、他. Yakugaku Zasshi 130(4): 565-574, 2010.
- 6) 竹澤俊明、他. Organ Biology 15(2): 107-114, 2008.

3. <連載> 最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望

ヒト iPS 細胞は無限に増殖し、また、体のあらゆる細胞に分化できる能力を持つことから、再生医療だけでなく、医薬品開発研究において、薬効評価や毒性評価のための医薬品開発の有用なツールとしても期待されています。そのヒト iPS 細胞の開発に携わられた桜田先生による、若手研究者必読の連載です。第3回目は、第二のセレンディピティーに関するお話をいただきました。

ポートアイランド・ブルース [第3話]

ソニーコンピュータサイエンス研究所

桜田 一洋

臨床研究が生物学などの自然科学と原理的に異なるのは「多様性」を捨象できない点にある。日々の生活のなかで出会う一人ひとりの人が自分と同一であると感じるかたは少ないのではないだろうか？同じ日本人であっても、物事に対する考え方や感じ方に違いを感じることは多い。同様に病気の原因や治療の効果は人によって異なる。このような背景のもとで科学的な証拠を出していくことが臨床研究である。それは「一見すると同等なものとの多様性」を掌握することへの挑戦である。

一見すると同等なものの多様性

臨床研究では、多様性と多様化をアンサンブル平均と時間平均によって捨象する。それは、一人ひとりが生まれつき持つ違いと時間発展とともに蓄積される違いを「分散」として処理することを意味する。しかし多数の人の平均とは、この世に存在しない幻想である。この問題を克服するには、条件つき確率と多変量解析を組み合わせた新し

口ワンポイント解説口

著者はセレンディピティーのコツを体得したかのように、2つ目の掘り出し物を探り当てました。ヒト iPS 細胞の樹立への道を語り続けます。

い臨床統計学を確立することが必要である。SNPs などを利用したクラスタリングはその第一歩にすぎない。

細胞生物学を細胞治療に応用しようとするとき、臨床研究と同様の問題が発生する。それは組織中の細胞の多様性と継代培養に伴う多様化である。神戸リサーチセンターではパーキンソン病に対する細胞治療薬「スフェラミン」の米国第Ⅱ相試験における CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) の一部を検定する機会があった。この細胞治療薬はヒト網膜色素上皮細胞(RPE)を成分とするものであり、ドナー由来 RPE 細胞の差異と

培養に伴う変化を掌握するのが最大の課題であった。

パーキンソン病に対する細胞治療の臨床試験の結果は胎児脳を用いた試験も「スフェラミン」もほぼ同様である(1)。オープンラベルの試験では顕著な有効性が観察されるが、二重盲検試験では効果が観察されない。この結果は、「オープンラベルの有効性が単にプラセボ効果であった」という解釈と、「細胞治療薬に対する患者の反応の平均がプラセボに対する反応の平均と等しいとする仮説の誤り(Type II error)を原因とする」という解釈が存在する。しかしType II errorという立場の研究者も、細胞治療薬や移植方法が低分子医薬のように標準化できない現状では臨床試験を再開すべきでないとする見解を示している(1, 2)。

細胞治療薬をその薬効成分の産生量だけで標準化するのは適切ではない。細胞は様々な分泌性の成長因子、サイトカインなどを生産しており、これらの分子が移植部位の組織に働きかけて病態や治療効果を修飾する可能性が否定できないからだ。ドナーや培養時間によりこれらの分泌性分子の生産量に違いが見られることが多い。また移植の部位が異なると作用や副作用は異なる可能性がある。

細胞治療において移植する細胞そのものを検定することはできない。そのためにサンプルとして一部を取り出して検査することになる。しかしサンプルが移植する細胞の特性を反映しているためには培養した細胞が一定の均一性を持っていることが前提条件となる。しかし、詳細な分析を行うと、この前提条件は単純には成り立たない。

受精後の初期化の不完全性

iPS細胞技術は体細胞核移植技術の応用である。我々はヒトiPS細胞技術開発をはじめる前に体細胞核移植技術による初期化に関する文献調査を行った。体細胞核移植により作製されたクローン動物が誕生する確率は数%であり、誕生しても胎盤の肥大、胎児肥大症、免疫異常、寿命の短縮などが高い頻度で観察される(3)。またクローン動物の各組織の遺伝子発現は、通常の動物とは顕著に異なっている(3)。1950年代から60年代にかけてカエルで体細胞核移植技術によるクローン動物の作製に世界で最初に成功したジョン・ガードンは、2005年に発表した論文で体細胞核移植技術の初期化が完全でないことを報告している(3)。

一卵性双生児の疫学研究から、糖尿病、多発性硬化症、乳がん、クローン病、脳卒中、リュウマチなどの疾患が双子の間で高い相関を示さないことが明らかになっている。これは、中高年で発症する疾患の多くが両親から継承した遺伝子配列以外の要因で病気が発症することを示している(3)。その分子実体として考えられているのが体細胞の獲得する環境型エピジェネティックスと体細胞変異/DNA配列の欠失ならびに重複である。体細胞核移植技術の解析結果は、DNAの変異や構造変化はもちろんのこと、エピジェネティックスも完全に修復されないことを強く示唆している。

二つ目のセレンディピティー

我々は培養に伴う細胞のエピジェネティックス変化を制御することを目指してヒトiPS細胞の開発に取り組んだ。受精後の初期化が不完全であるとしたら、初期化の起源細胞として組織中の分化した

体細胞ではなく未分化な幹細胞を用いるのは当然の選択となる。組織幹細胞は原理的に対称性の自己複製は行わない。そのために組織や採取方法に加えて、培養条件により組織幹細胞の比率は変化する。例えば造血幹細胞を生体外で増やす研究は20年近い歴史があるが現時点でも機能を変化させずに造血幹細胞を大量に増殖することはできない。

組織幹細胞の性質を変える重要な要因に高濃度の血清の使用がある。そのために、組織幹細胞は無血清培地に増殖因子を添加して培養を行う。我々はヒトiPS細胞を樹立するために、真皮由来の細胞をFGF-2存在下の無血清培地で培養を行った。これは真皮の幹細胞を維持するためである。結果的にこれが、ヒトiPS細胞樹立を容易にさせた。はじめてヒトiPS細胞を樹立する場合、転写因子を導入後のどのタイミングで真皮細胞の培地からヒトES細胞の培地に変更するかを試行錯誤により決定せざるを得ない。我々は、ヒトES細胞の培

地にはFGF-2が含まれていることに注目し、FGF-2で培養した真皮由来の細胞に転写因子を導入後、直ちにフィーダー・フリーのヒトES細胞の培地に入れ替える戦略を取った。この方法により条件検討をすることなくヒトiPS細胞を樹立することができたのである。また、この手法を用いない限りは厳密なヒトiPS細胞コロニーの形成効率を測定することはできない。それは、通常の方法では組織由来の細胞を増やす培地からヒトES細胞培養用の培地に移すときに一旦細胞を分離することが不可欠だからだ(4)。起源細胞の培養期間やドナーの年齢などヒトiPS細胞の形成と負に相關するパラメータを我々がいちばん早く発見できたのもこのことが背景にある(5)。

受精後の初期化が不完全であるという前提に立ち、組織幹細胞をうまく培養できる条件を利用することで我々は短期間でヒトiPS細胞の樹立に成功したのだ。これが第二のセレンディピティーである。

参考文献

1. Brundin P, Barker RA, and Parmar M. Neural grafting in Parkinson's disease: problem and possibilities. *Progress in Brain Research* 184:265-294, 2010.
2. Olanow CW et al. Dopaminergic transplantation for Parkinson's disease: current status and future prospects. *Ann Neurol* 66:591-596, 2009.
3. Sakurada K. Environmental epigenetic modifications and reprogramming-recalcitrant genes. *Stem Cell Res.* 4:157-164, 2010.
4. 桜田一洋、石川哲也 「ヒトiPS細胞技術の現状と課題」 *細胞工学* 27: 1296-1302, 2008.
5. 桜田一洋、正木英樹、石川哲也、高橋俊一 PCT/EP2007/010019(WO2009006930)

4. <連載> ヒトの臓器のよもやまばなし

第2話 ヒトの胎児の肝臓を使った研究

北海道大学名誉教授

鎌滝 哲也

はじめに

前回は、千葉大学でヒトの肝臓を使った研究を開始した頃の様々な思い出を、それも逸話話を入れて、ややおもしろおかしく書きました。今回は、千葉大学から始まって、慶應大学でも少し、そして北大にまでも研究が続いたヒトの胎児の肝臓を使った研究をご紹介しましょう。ヒトの胎児を使った研究は、今では不可能です。

ヒトの胎児の P450 の研究の端緒

実験動物の肝臓にはシトクロム P450 が検出されませんので、ヒトの肝臓にもシトクロム P450 が存在しないと考えられておりました。ところが、その頃発表された論文には、薬物代謝酵素活性が検出されるということが、おもにヨーロッパから盛んに発表されておりました。ということは、人の胎児の肝臓には、シトクロム P450 が存在するということを意味しております。もし、ヒトの胎児にシトクロム P450 が存在することを証明できれば、これは大きな研究になります。なぜならば、ヒトの胎児の肝臓に存在するシトクロム P450 は、例えば、サリドマイドのようなくすりや毒物を代謝的に活性化し、胎児に毒性を示す可能性があるからです。薬学の先輩で、薬学部を卒業してから医学部に入り直し、産婦人科の医師として活躍していた I 先生がおられました。彼は、薬学部の後輩である我々をとてもかわいがってくださり、何かにつけて飲みに連れて行ってください

さつたりしておりました。彼に、ヒトの胎児のシトクロム P450 の事をお話ししたら、とても興味を持ってください、「本当にやる気があるのなら、協力してあげるよ」とおっしゃってくださいました。よもや、ヒトの胎児が入手できると思っておりませんでしたので、夢ではないかと思いました。そこで、「ぜひ研究をやらしてください」とお願いしました。当時は、医師の判断で自由に提供できたのだと思います。現在では、とてもできない研究だと思います。

研究の開始: 北田先生のマジックハンド

この研究にはすぐに取りかかれました。I 先生は実行力がありましたし、さらに、私の家内が最初の子供を身ごもって I 先生に診ていただいておりましたから、お会いする機会にも恵まれました。というわけで、研究に最初にご提供された胎児の肝臓は、私の長男と同じ年齢の子だったことになります。現在は千葉大学附属病院の薬剤部長である北田先生が、少なくとも 3 種類のシトクロム P450 を精製純化することに成功しました。ヒトの胎児にシトクロム P450 が存在することを直接に証明したのです。なにしろ、小指大の胎児の肝臓といえば mg 単位の大きさです。これを数人分集め、そこから、精製するのです。胎児の肝臓をすりつぶし、ミクロゾーム画分を得ようとしても得られません。文献を読んでいて分かったのですが、胎児の場合にはミクロゾーム画

分は分離できないのだそうです。それで、北田先生はミクロゾーム画分から精製するのを断念して、ホモジネートから精製することにしました。こんな不可能はことを可能にしたのは、北田先生の根気と執念と、さらに彼のマジックハンド(と私は呼んだ)のお陰です。並の研究者には到底できるものではありません。北田先生は、精製したシトクロム P450 の抗体を作成することにも成功しました。この抗体は、おそらく、シトクロム P450 の抗体の作成例としては、世界で三番目のものだったと思います。この抗体は、その後、ヒトの胎児の P450 の cDNA のクローニングにも威力を發揮しました。現在の名前から言えば、CYP3A7 です。我々は北大で多数の動物の P450 の cDNA のクローニングに成功しましたが、CYP3A7 はその中でも代表的なものと

言えるでしょう。CYP3A7 の cDNA のクローニングは、当時北大の助手だった小森先生(現大阪府立大学教授)と修士の学生だった西尾さんが中心になってやってくれました。何と、得られた cDNA は、開始コドンの 3 塩基上流までという、大変ラッキーな研究成果でした。世界に先駆けた大成果だったと言えます。この研究から始まって、CYP3A7 は胎児に特異的に発現していることも証明しました。さらに、サリドマイドによる奇形を発現するトランスジェニックマウスの樹立まで研究が進展しました。このトランスジェニックマウスは、ヒトのシトクロム P450 を発現するトランスジェニックマウスの世界最初の例になりました。ヒトの胎児のシトクロム P450 の研究は、まさに I 先生のお陰です。

P-450 HFLa, a Form of Cytochrome P-450 Purified from Human Fetal Livers, Is the 16 α -Hydroxylase of Dehydroepiandrosterone 3-Sulfate*

DOI: 10.2214/BSK11-45957, 1993

Mitsukazu Kitada, Tetsuya Kamataki†, Koshiro Itahashi‡, Tadaaki Rikihisa, and Yoshi Kanakubo
From the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Chiba 280, the †Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo 060, and the ‡Kawasaki Seiraku Hospital, Chiba 280, Japan

In a reconstituted system containing NADPH, dilauroyl-L-3-phosphatidylcholine, and NADPH-cytochrome P-450 reductase purified from rat liver microsomes, cytochrome P-450 (P-450 HFLa) purified from human fetal livers catalyzed the 16 α -hydroxylation of dehydroepiandrosterone 3-sulfate (DHEA-sulfate). Addition of cytochrome b₅ purified from rat liver microsomes to the reconstituted system resulted in a remarkable increase in the hydroxylase activity. The level of P-450 HFLa in liver homogenates from human

fetuses highly correlated with the activity of DHEA-sulfate 16 α -hydroxylase. Antibodies to P-450 HFLa inhibited the 16 α -hydroxylation of DHEA-sulfate in a dose-dependent manner. The NH₂-terminal amino acid sequence of P-450 HFLa was similar to that of P-450_{xx} (Beaune, P. H., Umbenhauer, D. R., Bork, R. W., Lloyd, R. S., and Guengerich, F. P. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, 8064-8068). We conclude that P-450 HFLa is a form of cytochrome P-450 involved in the 16 α -hydroxylation of DHEA-sulfate.



マジックハンド

5. 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) 研究紹介 : 臨床薬理学研究 - *in vitro*, 動物実験からヒト試験へ -

昭和大学医学部 第二薬理学 教授

安原 一

昭和大学医学部第二薬理学教室は上條一也教授が昭和 31 年に開設し、初代教授として就任し、昭和 57 年まで酵素薬理学を主軸としてモノアミン酸化酵素(MAO)に関する研究を精力的に推進して来られました。私は昭和 45 年医学部を卒業と同時に昭和大学大学院医学研究科に入学して上條教授に師事し、与えられたテーマが MAO の複数性についてでした。脳 MAO に対する幻覚剤 harmine の影響を検討し、脳内には tyramine を主として酸化する MAO と serotonin を酸化する MAO の二種類あることを明らかにしました。その後、MAO には type A と type B が存在し、分子生物学的にも証明されました。現在は type B の阻害薬であるセレギリン(L-デプレニル)がパーキソン病の治療薬として使用されている。昭和 58 年から上條教授の後任として第二薬理学教室を担当しました。大学院終了後、臨床薬理学を目指していたので、酵素薬理学に

口ワンポイント解説口

著者は日本の臨床薬理学創成期からその道の先端研究と学会運営に携わってこられました。古くて新しい研究の芽をまとめていただきます。

関する研究に加えて臨床薬理学をメインテーマに揚げ、薬物代謝、臨床薬理試験、高齢者臨床薬理、膜作用と細胞障害、眼薬理学研究と多方面にわたりそれぞれの分野で活発的な研究を行って来ました。

MAO と薬物代謝との接点の研究として「可逆的 MAO 阻害薬 amiflamine の大腸管におけるチラミンの初回通過代謝に及ぼす影響」があげられる。*in situ* の腸管ループを形成し、チラミンの脱メチル化代謝物の血中濃度を測定し、腸管での代謝阻害を検討し、amiflamine の効果は短時間では観察されるが、持続せず、チラミンと amiflami

neとのチーズ効果は少ないことが明らかとなつた。その後、薬物代謝研究はチトクロムP450の薬物相互作用研究に移行した。

第I相試験は、非臨床試験の成績から期待される薬効、起こる可能性のある副作用を十分評価したうえで開始されるヒトへの適用を初めて検討する試験である。すなわちヒトへの投与の安全性を確認し、安全用量の範囲を推定し、併せて薬物動態学的検討を行う。しかし動物での安全性および薬物動態データがそのままヒトにあてはまるわけではなく、ここに種差の問題がある。特に薬物代謝の経路、代謝速度等には大きな種差があり、酸化的代謝を主に司るチトクロムP450の分子種組成には動物種差が認められている。このような状況で第I相試験は開始されているが、通常、当該治験薬を単独で使用するため、薬物・薬物間相互作用の問題は起こらない。しかし最近は、喫煙、グレープフルーツジュースの影響が問題にされており、環境因子との相互作用の問題は重要である。一方、反復投与した場合、単回投与した血中濃度曲線から実測値がはずれる場合がある。この際、特に薬物代謝酵素の阻害、あるいは誘導が問題になることがある。この時点から多くの場合、ヒトにおける薬物相互作用の機構の解明、非臨床試験にもどつての検討、非臨床試験データからヒトへの予測性の問題が起つてくる。

ここで、第I相試験で経験した代謝酵素阻害の例として480156-S(156-S)の薬物相互作用について述べる。

156-Sはフェニルプロピオン酸系の非ステロイド性酸性抗炎症鎮痛薬である。単回投

与した場合、ヒト尿中には酸化的代謝物とグルクロン酸抱合体が主である。しかし連続投与した場合、1回投与後の血中濃度推移からシミュレートした曲線からはずれ、7日間の連続投与では予想より高い血中濃度を推移した。また尿中の酸化的代謝物が減少し、グルクロン酸抱合体の比率が増加し、総156-Sと総酸化的代謝物の比率は1.4から0.2へと低下し、酸化的代謝の低下(自己阻害)が示唆された。

そこで臨床的に頻用されなおかつ肝代謝を受けるトルブタミド、ワルファリン、ジアゼパム、プロプラノロールを用い、これら薬物の体内動態に及ぼす156-S連続投与の影響をヒト試験で検討した。156-Sの6日間連続投与により、単独投与に比べ、被験者6名全員半減期、7.23時間から43.38時間と延長し、AUCは $672 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ から $4206 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ と有意に増大した。ワルファリン及びジアゼパムも同様に、それらの代謝が抑制され高い血中濃度を示した。プロプラノロールは逆に有意に減少した。これらの結果は当時十分に知られていなかったチトクロムP450(CYP)2C9を比較的選択的に阻害する可能性を示唆した。

その後、食品—薬物、ハーブティー—薬物、漢方薬—薬物相互作用の研究へと発展した。グレープフルーツジュースのCYP3A4の阻害作用については、脂溶性HMG-CoA還元酵素阻害薬アトロバスタチンと水溶性阻害薬であるプラバスタチンの臨床薬理試験では、アトロバスタチンの血中濃度を有意に増大したが、プラバスタチンには影響が少なかった。また同様にグレープフルーツジュ

ースの飲用は Ca 拮抗薬アゼルニジピンの血中濃度も有意に増大した。

わが国で多用されている 9 種類のハーブティーを用い、医薬品の代謝に特に重要である CYP2C9、CYP2D6、CYP3A に対する阻害効果をヒト肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 実験で検討した。その結果、テン茶の CYP3A に対する強い阻害が示された。テン茶は花粉症の予防や症状緩和に用いられる。通常、花粉症予防としてテン茶を使用する際には、長期的に用いることが多く、その間に抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドを含む医薬品と併用する機会が多い。そこでテン茶と現在臨床的に使用されている医薬品のほぼ半数の薬物代謝に関与している CYP3A4 を介した薬物相互作用を明らかにすることを目的に、ラットを用いた *in vivo* 実験およびヒトを対象とした臨床薬理試験によりその影響を検討した。

2 週間のハーブティー飲用処置後にコントロール群(水飲用)に比べ、テン茶群およびルイボス茶群において、血清ミダゾラム濃度の有意な低下を認めた。また、採取したラット小腸 CYP3A 含量はテン茶群、ルイボス茶群に有意な増加を示した。さらにテン茶飲用と水飲用の 2 群 × 2 期のオーブンクロスオーバー法で HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチンの薬物動態ヒト試験を実施した。

被験者 8 例中 4 例においてシンバスタチンの Cmax の上昇を認めたものの、群全体の平均値の比較においてはテン茶飲用群と水飲用群に薬物動態学的パラメータの差を認めなかった。今回の臨床薬理試験において、短期飲用時の阻害作用と長期飲用時の誘導作用の双方が発現し、併用の影響が相殺された可能性が考えられ、プロトコルデザインの重要性が示唆された。

消化器症状を改善するとされる漢方薬安中散のミダゾラム代謝に及ぼす影響をラットで検討した。*in vitro* で安中散は、時間及び NADPH 依存的にミダゾラム 4-OH 活性を阻害した。動物実験で安中散反復投与により、ミダゾラムの AUC をコントロール群と比較して約 2.4 倍有意に増加したが、単回投与では薬物動態学的パラメータの有意な変化は認められなかった。このことは、安中散による mechanism-based inhibition 、もしくは腸管内で生じる代謝物の関与が示唆された。

当教室の研究の一部を紹介したが、大学医学部における臨床薬理学研究には、動物実験審査委員会及び医の倫理委員会の承認のもと、*in vitro*、動物実験、さらにヒト試験を行い、そこから得られた知見を医療の現場に還元する役割がある。

(2) 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部の研究所紹介

武田薬品工業株式会社
医薬研究本部 探索研究センター

森脇 俊哉

武田薬品工業株式会社は一般には TV コマーシャル等によりアリナミンやベンザなどの一般薬でお馴染みかと思います。しかしながら、これらの売り上げは全体のわずか 4%にしか過ぎず、約 90%、売り上げにして実に 1 兆 3000 億円程度は医療用医薬品で占めております。また、これらの半分以上が海外での売り上げであることから分かるように、弊社は国際的な医療用医薬品の会社と言えます。この屋台骨を支えているのが医薬研究本部の研究所です。弊社の医薬研究本部の研究所は伝統を継承しながらも、変革に恐れず挑戦しています。本稿をお借りして、弊社研究所の歴史と伝統、現状と変革についてご紹介をさせていただきます。

弊社研究所の歴史と伝統

弊社の研究の歴史は大正時代に始まります。1915 年に「武田研究部」が設立されてから、プロムワレリル尿素の自社製造技術の確立を目指し、吉草酸を臭素化し尿素と反応させる独自製造法を確立し、1916 年には「カルモチン」の商品名で販売を開始しました。

その後、時代は昭和に入って、プロドラッグの先駆けとなるアリナミンの有効成分「プロスルチアミン」や「パンスピリン」に代表される抗生物質、遷延性意識障害治療薬として使用されているペプチド医薬「ヒルトニン」などの非常にユニークで良質な医薬品の創生を行ってきました。このように弊社は医薬品とそれを生み出す技術の質に徹底的に拘

ロワンポイント解説口

弊社研究陣は良い伝統を継承しながらも変革に恐れず挑戦し、経営理念である「優れた医薬品の創出を通じて人々の健康と医療の未来に貢献する」を実現します。

つてきました。

時は平成に移り、伝統的に受け継がれた弊社の飽くなき質への拘りが、前立腺癌・乳癌・子宮内膜症治療剤「リュープロレリン」、消化性潰瘍治療剤「ランソプラゾール」、高血圧症治療剤「カンデサルタン」、2 型糖尿病治療剤「ピオグリタゾン」の国際戦略 4 製品の創生という形で実を結びました。さらに、研究のグローバル化を行うため、高い結晶構造解析技術を有するアメリカのシリックス社(現 Takeda San Diego)、遺伝子組み換え技術の基盤として世界的レベルの創薬ターゲット同定・評価能力を有する英国のパラダイム社(現 Takeda Cambridge)の買収、抗体医薬に特化した Takeda San Francisco の設立、これらに加えて、ミレニアム社の統合による癌領域のグローバルな創薬プラットフォームの確立を行ってきました。

弊社研究所の現状と変革

現在、弊社研究所は様々な変革に挑戦しています。まず、グローバル化の本気度を示すため、2010 年より医薬研究本部長に海外人材を投入し

ました。また、研究開発統括職を新設し、グローバルで研究と開発が垣根なくコミュニケーションを行い、柔軟にヒト早期試験を実施できる体制を整えました。

重点疾患領域の変革も進めています。弊社の得意領域であった高血圧症、消化器疾患領域から患者さんの治療満足度が高いことを理由に決別、疾病予防と根本治療に貢献する分野にフォーカスし、重点疾患領域を生活習慣病(肥満症・糖尿病・動脈硬化)、癌、中枢神経疾患に絞り込んでいます。これら領域の研究開発パイプライン強化のための生産性向上に向けた柱として、化合物のコンセプトだけでなく、競合優位性も徹底的に検証するPOC&C(Proof of Concept & Competitiveness)モデルを提唱しています。現場ではこのコンセプトの元、それぞれのプロジェクトでは薬理、合成、動態、毒性、およびバイオマーカー研究の専門家がチームとなって研究段階から上市を見据えたTarget Product Profile (TPP) を設定し、研究の指標 (Target Research Profile: TRP)に基づいて論理的プロセスで研究を進めています。その中で、蛋白結晶化技術が必要な場合はTSDと、独自の遺伝子改変動物が必要な場合はTCBと、米国の臨床情報が欲しい場合は米国に本社を置く武田グローバル研究開発センターと綿密に連絡を取りながら、グローバル体制で創薬を行っています。

2011年は弊社研究所の一大転換期となる年となります。それは神奈川県湘南地区への研究所の移転です。現在、大阪、筑波と別れて研究している研究員約1200名を湘南地区に集結させるのです。恐らく、このような大規模な研究所の移転は日本では例を見ないものとなると思われます。新研究所の敷地面積は約250,000m²と東京ドームの5

倍以上あります。東海道線の大船と藤沢の丁度中間地点北側に見えますので、通りがかった際はその威容をご覧いただければと思います。本研究所は最新鋭の設備により環境に十分に配慮した設計となっております。また、動物実験は極力削減しますが、有効性や安全性の確認のため動物実験が必要な場合は、3R (Refinement: 苦痛の軽減、Replacement: 代替法の利用、Reduction: 動物利用数の削減) の原則のもと研究を進めます。

このように、弊社は一刻も早く病に苦しむ患者さんに良質な医薬品を届けるため、良い伝統を継承しながらも変革に恐れず挑戦し、経営理念である「優れた医薬品の創出を通じて人々の健康と医療の未来に貢献する」を実現したいと考えています。

最後に、医薬品研究において動物実験数を削減でき、創薬生産性にも寄与するヒト組織利用がエイチ・エー・ビー研究機構の活動によりさらに促進されることを願ってやみません。



6. 市民公開シンポジウムの報告

第 17 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム 加齢による目の病気

日時: 2010 年 10 月 23 日(土) 13:00~16:30

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

- 「加齢による目の病気」
山本 修一 先生(千葉大学大学院眼科学)
- 「急増する加齢黄斑変性」
馬場 隆之 先生(千葉大学大学院眼科学)
- 「新しい加齢黄斑変性治療薬の開発について」
植田 誠子 先生(ノバルティスファーマ株式会社)
- 総合討論

司会: 諏訪 俊男(慶應義塾大学 薬学部)
深尾 立(千葉労災病院・HAB 研究機構理事長)

HAB 研究機構市民公開シンポジウムは年 2 回、春と秋に「身の回りの病気とその治療薬の開発」をテーマとして 2003 年より開催しています。シンポジウムでは毎回、参加者の皆様にアンケート調査を行い、シンポジウムでテーマとして取り上げて欲しい病気を調査するようにしておりますが、眼病は希望の多い疾病のひとつでした。そこで第 17 回となる今回のシンポジウムでは、「目の病気」を主題とし、慶應義塾大学薬学部 芝共立校舎マルチメディア講堂にて開催いたしました。

千葉大学医学部眼科学教授の山本修一先生からは、「加齢による目の病気」と題して、ご講演をいただきました。白内障では、病気のご説明の後に、白内障のご実母を山本先生が手

術される様子がビデオで紹介され、医療技術の進歩で手術が容易に出来ることをご説明されました。また、写真をふんだんに使われて緑内障、網膜剥離など目の病気の詳細をご説明され、各病気のご説明の後に小テストを挟まれて参加者からも非常に好評なご講演をしていただくことができました。

次に、目の病気の中で、特に加齢黄斑変性について「急増する加齢黄斑変性」と題して千葉大学医学部眼科学の馬場隆之先生からご講演をいただきました。加齢黄斑変性は聞きなれない目の病気ですが、米国において高齢者の失明原因の 1 位になっている病気であるとのことでした。この病気には、加齢とともに眼底の中心部に位置する黄斑という部位の周辺の網膜

部分に沈着物がなんらかの原因でたまり、脈絡層から血管が新生して出血し起こる滲出型加齢黄斑変性と、徐々に組織が痛んで死んでいく萎縮型加齢黄斑変性の2つのタイプがあるとのことで、ともに長い間かかって視力が低下していくそうです。わが国で多い滲出型加齢黄斑変性の治療は、①新生血管をレーザーで焼却、②新生血管の成長を阻害する薬物療法の2つを組み合わせて行われるとのことでした。

ノバルティスファーマ株式会社の植田誠子先生からは、「新しい加齢黄斑変性治療薬の開発について」と題してご講演をいただきました。加齢黄斑変性は、馬場先生からご説明のあったとおり、脈絡層から新生血管が成長することで起こるため、ルセンティスはこの血管の成長に係わる Vascular Endothelium Growth Factor (VGEF) に注目して開発された分子標的薬と

いうことでした。現在、VGEF の抗体医薬品はがんの治療薬としても使われているそうですが、ルセンティスは加齢黄斑変性に特化するため抗体分子を小さくしたことや、抗体医薬品の製造に関して詳細に説明をしていただくことができました。

当日は仲秋の行楽日和の天候にもかかわらず、マルチメディア講堂が満席となり、一部の方には折りたたみ椅子にお座りいただくほどの盛況で、市民の皆様の目の病気への関心の高さを知ることもできました。目の病気は年のせいだからとあきらめがちで、診断・治療を受けない方も多いですが、手遅れになると失明の危険もあるということでした。参加者からは多くの質問もでて、非常に有意義な市民公開シンポジウムを開催することができました。

(HAB 研究機構 事務局)



7. 第18回HAB研究機構学術年会のお知らせ

(1) 第18回HAB研究機構学術年会開催にあたって

学術年会長 山添 康
(東北大学大学院 薬学研究科)

医療における医薬品の役割は大きく、その役割は今後さらに増大すると考えられます。卓越した薬効と安全性を兼ね備えた医薬品の開発は、創薬企業の事業にとどまらず、日本が出来る世界貢献の1つです。しかしながら、創薬に必要なヒト特性の科学的理義は十分とは言えず、また我が国では論理的にも解決しなければならない事が多くあります。その1つにヒト組織利用の問題があります。主に、実験動物を用いて得られた前臨床成績をヒトに外種する際、ヒト組織を用いた試験研究が臨床治験への橋渡しとして非常に重要であり、「ヒト組織細胞利用」を基盤としたHAB研究機構の役割は大きいものがあります。

HAB研究機構は、効率的な橋渡し研究を推進するため、毎年学術年会を開催しており、第18回年会を、私共が御世話させて頂く事になりました。今年度の学術年会は2011年5月20日(金)、21日(土)の両日、昭和大学上條講堂にて開催致します。

今回のメインテーマとして「動態・安全性研究と臨床開発をどう結びつけるか」を掲げました。医薬品を開発しようとする時に、ヒトと実験動物間の種差、ヒトにおける遺伝子要因および環境要因に由来する個人差、また年齢差等をできるだけ正確に把握する必要があります。これらの達成には、前臨床・ヒト・組織・臨床各研究の効率的な連関が欠かせません。今回、ヒト臨床試験の動向として、日中韓三ヶ国共同治験への取り組みと初回投与量設定の問題を取り上げさせて頂きました。また、進展が目覚しいトランスポーター、免疫系と異物の研究をシンポジウムに取り上げ議論していただく予定です。これらは、創薬、ことにヒトにおける安全性の評価は、研究者が直面する大きな問題であり、この難問を解決するためのさまざまなアプローチが本年会で議論されることを期待しています。

皆様、奮ってのご参加をお願い申し上げます。

(2) プログラム概要

1日目: 2011年5月20日(金曜日)

開会の辞

9:05 ~ 9:50 特別講演 I

座長: 大野 泰雄(国立衛研)

我が国における早期探索的試験の重要性と課題

小林 真一(聖マリアンナ医科大学)

9:50 ~ 12:50

シンポジウム I 「トランスポーターから見た医薬品安全性評価」

座長: 山下 伸二(摂南大学)

山田 泰弘(田辺三菱製薬株式会社)

消化管に発現する薬物トランスポーターと
薬効・毒性

玉井 郁巳(金沢大学)

腎有機イオントランスポータの機能特性と
薬剤性腎毒性発現との関連

増田 智先(京都大学医学部附属病院)

ヒトにおける毒性発現、安全性評価に必要な
薬物トランスポーター遺伝子多型解析

家入 一郎(九州大学)

悪性腫瘍のトランスポーター: その診断・治療の
分子標的としての意義

金井 好克(大阪大学大学院)

昼食・休憩

13:50 ~ 14:20

HAB 研究機構第9回総会

14:20 ~ 16:40

シンポジウム II 「Humanized hepatocyte の創薬代謝への利用と展望」

座長: 堀江 透(ディ・スリー研究所)

PXB マウス由来新鮮肝細胞を用いたインビトロ
代謝試験について

安達 弥永(積水メディカル株式会社)

Characteristics of the human hepatic cells
line, HepaRG®, and its application to drug
discovery and development.

Christophe Chesne(Biopredic International)

マイクロ空間培養プレートを用いて培養したヒト
肝ガン由来細胞の創薬研究への応用

小林 カオル(千葉大学大学院)

医薬品開発利用を目指した複数遺伝子の搭載
可能な改良型ヒト人工染色体(HAC)ベクター
の開発

大林 徹也(鳥取大学・生命機能研究支援センター)

16:40 ~ 17:00 休憩

17:00 ~ 17:45 特別講演 II

座長: 頭金 正博(国立衛研)

日中韓米の同一プロトコールによる健常者 PK
試験の比較

川合 真一(東邦大学附属大森病院)

18:00 ~ 20:00 懇親会

(昭和大学病院入院棟 17階)

1日目(5月20日)の昼食・休憩時間に、ランチョンセミナーの
開催を予定しております。

詳細は決定次第、ホームページにてお知らせしてまいりますので、
参加ご希望の方はご参照ください。

2日目：2011年5月21日（土曜日）

9:00～9:30 依頼講演

座長：山添 康（東北大学）

反応性代謝物とタンパク質との共有結合による毒性発現

池田 敏彦（横浜薬科大学）

9:30～11:00

シンポジウムⅢ「薬物誘発性免疫毒性研究の新展開と反応性代謝物の役割」

座長：吉田 武美（昭和大学）

泉 高司（第一三共株式会社）

ダイオキシン受容体の本来的機能：自然免疫における役割

藤井 義明（東北大学名誉教授）

薬物性免疫毒性研究の進歩

横井 毅（金沢大学）

11:00～12:12 一般講演

座長：永山 績夫（大鵬薬品工業株式会社）

北田 光一（千葉大学医学部付属病院）

血管新生阻害薬 TSU-16 の CYP1A 酵素誘導機構

松岡 和明（大鵬薬品工業株式会社）

アシルグルクロニドの細胞毒性および遺伝毒性に関する検討

古賀 利久（大塚製薬株式会社）

ヒトにおける *in vivo* 代謝予測のためのアデノウイルスヒト CYP 発現系の適用

—CYP2C19 と 3A4 を共発現させた HepG2 細胞の酵素キネティック解析—

加藤 望（田辺三菱製薬株式会社）

ヒト臨床腫瘍移植マウスモデルによる抗癌剤の *in vivo* 薬効評価系の構築

廣谷 賢志（第一三共株式会社）

時間依存的 CYP3A4/5 阻害に関するヒト *vitro/vivo* 解析の一例

峯松 剛（アステラス製薬株式会社）

末梢血中肝臓特異的 mRNA の肝毒性バイオマーカーとしての可能性

宮本 実（武田薬品工業株式会社）

閉会の辞

昼食・休憩

14:00～17:30

市民公開シンポジウム「うつ病診療の最前線」

座長：深尾 立（千葉労災病院）

山添 康（東北大学大学院）

変化したうつ病像とその対応

江花 昭一（横浜労災病院）

ストレスに負けない ～うつ病とレジリエンス～

津久井 要（横浜労災病院）

抗うつ剤の進歩

平岡 秀一（明治製薬株式会社）

第18回 HAB研究機構 学術年会 ホームページ

<http://www.hab.or.jp/18nenkai/index.html>

※ 最新のプログラムを公開しておりますので、ご参照下さい。

8. お知らせ

1. 第19回市民公開シンポジウム開催のお知らせ

HAB 研究機構は、2003 年より身近な病気とその治療薬の開発をテーマに春と秋に市民公開シンポジウムを開催してきております。2011 年秋に開催を予定している第 19 回市民公開シンポジウムは「リウマチ」をとりあげて、以下の通り開催することとなりましたのでご案内いたします。

主題:正しく知ろう、リウマチ診療の最前線

日時:2011 年 10 月 29 日 13 時開演

主催:特定非営利活動法人 HAB 研究機構

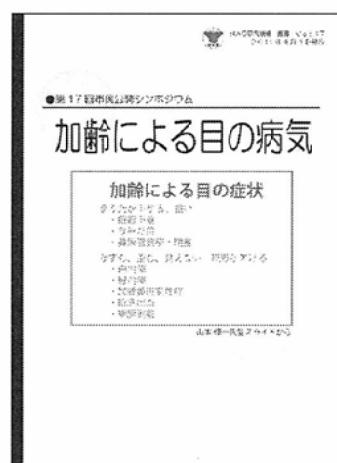
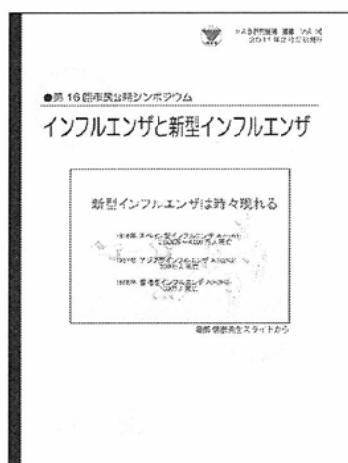
共催:慶應義塾大学薬学部

後援:港区、日本医師会等を予定

プログラム(演題は仮題となります)

- | | |
|---------------------|----------------------|
| ・最新のリウマチ治療について | 高林克日己先生(千葉大学医学部附属病院) |
| ・病態と治療効果の予測法について | 中島裕史先生(千葉大学医学部附属病院) |
| ・関節エコーを用いた病態評価について | 池田 啓先生(千葉大学医学部附属病院) |
| ・アクテムラ(トリズマブ)研究開発物語 | 大杉義征先生(中外製薬株式会社) |

なお、当研究機構では市民公開シンポジウム終了後、演者の先生方のご講演の映像記録を元としたプロシーディングスを発行しております。ご関心をお持ちの方は、事務局にお問い合わせください。



第 16 回市民公開シンポジウム
「インフルエンザと新型インフルエンザ」
2011 年 2 月 2 日発行

第 17 回市民公開シンポジウム
「加齢による目の病気」
2011 年 4 月 1 日発行予定

2. 「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。ご協力ををお願い申し上げます。

3. 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

問合わせ先:HAB 研究機構事務局(巻末参照)

HAB 研究機構 賛助会員一覧

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

(2011年3月現在 60社・五十音順)

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隨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を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

2011年3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 院長
副理事長	池田 敏彦	横浜薬科大学 教授
	小林 真一	聖マリアンナ医科大学 教授
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	日本ベーリングーイングルハイム株式会社 薬物動態安全性研究部
	泉 高司	第一三共株式会社 研究開発本部 薬物動態研究所
	岡 希太郎	東京薬科大学 名誉教授
	神村 秀隆	アステラス製薬株式会社 開発本部 代謝研究所
	小林 英司	自治医科大学 先端治療開発部門 客員教授
	小林 智	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問
	佐藤 哲男	千葉大学 名誉教授
	須賀 哲弥	東京薬科大学 名誉教授
	杉山 雄一	東京大学大学院 薬学研究科 教授
	諫訪 俊男	慶應義塾大学 薬学部 教授
	堀井 郁夫	ファイザー株式会社
	森脇 俊哉	武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 探索研究センター
	安原 一	昭和大学 医学部 教授
	山添 康	東北大学大学院 薬学研究科 教授
	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
	横澤 良和	家田化学薬品株式会社

編集後記

- 2010年10月23日(土)に「目の病気」を主題として、第17回HAB研究機構市民公開シンポジウムが開催されました。本誌でもご報告した通り、白内障や緑内障といった比較的耳にするような病気はもとより、まだ認知度の低い「加齢黄斑変性」について、各先生方に詳しくご解説いただきました。秋晴れの陽気の中、慶應義塾大学芝共立キャンパスマルチメディア講堂には補助椅子を追加する程の盛況となりました。講師の先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

4月上旬にはシンポジウムの講演をまとめた叢書の発行を予定しておりますので、ご高覧いただければ幸いです。

- 2011年5月20日(金)、21日(土)に第18回HAB研究機構学術年会が昭和大学上條講堂にて開催されます。東北大学の山添康先生を年会長にお迎えして、組織

委員の先生方にご協力をいただきながら、準備を進めております。「動態・安全性研究と臨床開発をどう結びつけるか」を主題として、特別講演、依頼講演、3つのテーマを掲げた各シンポジウム講演にて、それぞれ第一線でご活躍の先生方にご講演をお願いしております。

また、年会2日目に開催される第18回市民公開シンポジウムでは、「うつ病診療の最前線」を主題として、診療および薬剤開発に携わる先生方に、うつ病についてご講演をいただきます。

学術年会およびシンポジウムの最新情報とプログラムは、ホームページ内の特設ページにて公開しておりますので、ご確認ください。皆様お誘い合わせの上、是非ともご参加頂けますようお願い申し上げます。

(HAB研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol. 17 No. 2 2011 03 03

2011年3月3日 印刷・発行 特定非営利活動法人イチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎
須賀 哲弥

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
<http://www.hab.or.jp/>

広告取扱所 東京都渋谷区東 1-2-7
株式会社メディコム
TEL: 03-5774-1120
FAX: 03-5574-1124

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

BD Gentest™

Partners in the search for new drugs through innovative ADMET solutions

How many items?

BD Gentest has

More than 300 items!!

How many years?

BD Gentest has experience in ADMET

More than 15 years!!



Helping all people
live healthy lives

BD Gentest

<http://www.bdj.co.jp/gentest/>

日本ベクton・ディッキンソン株式会社

〒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ロゴおよびその他の商標はBecton, Dickinson and Companyが保有します。©2010 BD



第18回HAB研究機構学術年会 動態・安全性研究と臨床開発を どう結びつけるか

学術年会長：山添 康（東北大学大学院）

日 時：2011年5月20日（金）・21日（土）※20日終了後、懇親会を行います

会 場：昭和大学上條講堂（JR五反田駅乗換、東急池上線 旗の台下車、徒歩7分）

■特別講演

I：我が国における早期探索的試験の重要性と課題

小林眞一先生（聖マリアンナ医科大学）

II：日中韓米の同一プロトコールによる健常者PK試験の比較

川合眞一先生（東邦大学附属大森病院）

■依頼講演

反応性代謝物とタンパク質との共有結合による毒性発現

池田敏彦先生（横浜薬科大学）

■シンポジウム

I：トランスポーターからみた医薬品安全性評価

消化管に発現する薬物トランスポーターと薬効・毒性

玉井郁巳先生（金沢大学・薬）

腎有機イオントランスポーターの機能特性と薬剤性腎毒性発現との関連

増田智先生（京都大学・医）

ヒトにおける毒性発現、安全性評価に必要な薬物トランスポーター遺伝子多型解析

家入一郎先生（九州大学・薬）

悪性腫瘍のトランスポーター：その診断・治療の分子標的としての意義

金井好克先生（大阪大学・医）

II：Humanized hepatocyte の創薬代謝への利用と展望

PXBマウス由来新鮮肝細胞を用いたインビトロ代謝試験について

安達弥永先生（積水メディカル）

Characteristics of the human hepatic cells line, HepaRG®, and its application to drug discovery and development.

Christophe Chesne先生（Bioredic International）

マイクロ空間培養プレートを用いて培養したヒト肝ガング由来細胞の創薬研究への応用

小林カオル先生（千葉大学・薬）

医薬品開発利用を目指した複数遺伝子の搭載可能な改良型ヒト人工染色体（HAC）ベクターの開発

大林徹也先生（鳥取大学・医）

III：薬物誘発性免疫毒性研究の新展開と反応性代謝物の役割

ダイオキシン受容体の本来の機能：自然免疫における役割

藤井義明先生（東北大学名誉教授）

薬物性免疫毒性研究の進歩

横井毅先生（金沢大学・薬）

■一般講演

血管新生阻害薬TSU-16のCYP1A酵素誘導機構

松岡和明先生（大鵬薬品工業）

アシレグルクロニドの細胞毒性および遺伝毒性に関する検討

古賀利久先生（大塚製薬）

ヒトにおけるin vivo代謝予測のためのアデノウイルスヒトCYP発現系の適用

加藤望先生（田辺三菱製薬）

—CYP2C19と3A4を共発現させたHepG2細胞の酵素キネティック解析—

廣谷賢志先生（第一三共）

ヒト臨床腫瘍移植マウスモデルによる抗癌剤のin vivo薬効評価系の構築

峯松剛先生（アステラス製薬）

時間依存的CYP3A4/5阻害に関するヒトvitro/vivo解析の一例

宮本実先生（武田薬品工業）

末梢血中肝臓特異的mRNAの肝毒性バイオマーカーとしての可能性

■第18回市民公開シンポジウム「うつ病診療の最前線」

変化したうつ病像とその対応

江花昭一先生（横浜労災病院）

ストレスに負けない—うつ病とレジリエンス—

津久井要先生（横浜労災病院）

抗うつ剤の進歩

平岡秀一先生（明治製薬）

最新のプログラムは、ホームページにて(<http://www.hab.or.jp>)随時、公開しております

<参加費> HAB正会員： 8,000円（当日：10,000円）

江花昭一先生

賛助会員： 8,000円（当日：10,000円：1口につきで、それ以上は非会員扱い）

津久井要先生

非会員： 13,000円（当日：15,000円）

平岡秀一先生

学生： 6,000円（当日：8,000円）

事前参加申込期限：2011年4月15日（金）

懇親会： 7,000円

※指定の郵便振込用紙をお送り致します。

<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 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

E-mail : secretariat@hab.or.jp

URL : <http://www.hab.or.jp>



HAB NEWS LETTER Vol.17 No.2 2011 03 03

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization