

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.18 No.1 2011 09 25

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
我が国の新薬開発の展望
京都大学大学院・辻本 豪三
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 防衛医科大学校衛生学公衆衛生学講座・中島 宏、櫻井 裕
(2) 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻・紀ノ岡 正博
(3) 東京薬科大学名誉教授・岡 希太郎
3. 第 18 回 HAB 研究機構学術年会の報告
(1) 第 18 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
(2) 特別講演 I・特別講演 II
(3) 依頼講演
(4) 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」
(5) シンポジウム II「Humanized hepatocyte の創薬代謝への利用と展望」
(6) シンポジウム II「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」
(7) 一般講演
4. 市民公開シンポジウムの報告
5. <連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
ソニーコンピュータサイエンス研究所・桜田 一洋
6. <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
7. HAB 研究機構 会員の頁
(1) 「臨床薬理学教室が果たすべき役割」
(2) アステラス製薬株式会社
～研究本部の紹介とそれに連携する薬物動態部門の役割～
8. 会議議事録



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.18 No.1 2011 09 25

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

- 我が国の新薬開発の展望
辻本 豪三 (京都大学大学院) ————— 2

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

- (1) 公衆衛生学における代謝・毒性研究
中島 宏、櫻井 裕 (防衛医科大学校) ————— 3
- (2) 板状細胞集塊の魅力
紀ノ岡 正博 (大阪大学大学院) ————— 5
- (3) 期待したい健康食品/サプリメント開発とヒト試料の活用
岡 希太郎 (東京薬科大学名誉教授) ————— 9

3. 第 18 回 HAB 研究機構学術年会の報告

- (1) 第 18 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
山添 康 (東北大学大学院) ————— 12
- (2) 特別講演
1) 我が国における早期探索的臨床試験の重要性と課題：
治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関する
ガイドランス (案) について
小林 眞一 (昭和大学医学部) ————— 15
- 2) 日中韓米の同一プロトコルによる健常者 PK 試験の比較
川合 眞一 (東邦大学医療センター大森病院) — 16
- (3) 依頼講演
反応性代謝物とタンパク質の共有結合による毒性発現
池田 敏彦 (横浜薬科大学) ————— 17
- (4) 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」—— 18
- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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の遺伝子多型解析
家入 一郎 (九州大学大学院)
- 4) 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)
- (5) シンポジウム II
「Humanized hepatocyte の創薬代謝への利用と展望」— 21
- 1) PXB マウス由来新離肝細胞を用いたインビトロ代謝試験
安達 弥永 (積水メディカル株式会社)
- 2) Characteristics of the human hepatic cells line,
HepaRG®, and its application to drug discovery and
development.
Christophe Chesne (Biopredic International)

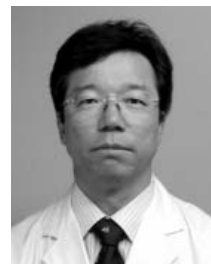
- 3) マイクロ空間培養プレートを用いて培養した
ヒト肝ガン由来細胞の創薬研究への応用
小林 カオル (千葉大学大学院)
- 4) 医薬品開発利用を目指した複数遺伝子の搭載可能な
改良型ヒト人工染色体 (HAC) ベクターの開発
大林 徹也 (鳥取大学生命機構研究支援センター)
- (6) シンポジウム III
「薬物誘発性免疫毒性研究の新展開と反応性代謝物の役割」-23
- 1) ダイオキシン受容体 (AhR) の本来的機能：
免疫機能における役割
藤井 義明 (東北大学名誉教授)
- 2) 薬物性免疫毒性研究の進歩
横井 毅 (金沢大学)
- (7) 一般講演 ————— 26
4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 28
5. <連載>最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
ポートアイランド・ブルース [最終話]
桜田 一洋 (ソニコンピュータエンジニア研究所) ————— 30
6. <連載>ヒトの臓器のよもやまばなし
第 3 話：臓器提供の直ぐ裏には
鎌滝 哲也 (北海道大学名誉教授) ————— 34
7. HAB 研究機構 会員の頁
- (1) 「臨床薬理学教室が果たすべき役割」
小林 眞一 (昭和大学医学部) ————— 36
- (2) アステラス製薬株式会社
～研究本部の紹介とそれに連携する薬物動態部門の役割～
寺村 俊夫、碓井 孝志 (アステラス製薬株式会社) — 38
8. 会議事録 ————— 41
- (1) 第 22 回理事・監事会議事録 (抜粋)
- (2) 第 23 回理事・監事会第 9 回評議員会合同会議事録 (抜粋)
- (3) 第 9 回総会議事録 (抜粋)
- (4) 第 24 回理事会議事録 (抜粋)
- (5) 第 54 回倫理委員会議事録 (抜粋)
9. お知らせ ————— 49

編集後記

1. <巻頭言> 我が国の新薬開発の展望

京都大学大学院薬学研究科
薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学分野

辻本 豪三



創薬は最先端の科学と技術が融合して初めて可能となる。これまでの近代創薬は化学を基盤として進んできたが、20世紀最後のヒトゲノムプロジェクトによるゲノム科学の進展により、現在の創薬は『ゲノム創薬科学』という生命科学を基盤とするアプローチへとパラダイムシフトしつつある。これまでのオーソドックスな創薬に新たな科学、技術によるアプローチが加わり一段と進化してきている。ゲノム科学により、創薬のみならず個別化医療（テーラーメイド医療）、先制医療と言われる積極的予防医療へと変貌しつつある。一方でそれらを可能とするバイオマーカーの探索が活発になされつつあるものの、新薬創製の成功確率はなかなか向上していないのが現状である。その主たる因は、統計によると第1相、第3相でそれぞれ半減することにあるようで、中でもヒトまたヒト病態における効果（efficacy）が証明できないことである。ゲノム創薬アプローチで多くの創薬標的分子の探索がなされるものの、最終的に病気における効果がなければ、全てが灰に帰すこととなる。この点は、特に我が国において顕著である。そのギャップを何とか埋める努力を本研究機構がされている。ご存知のように、欧米ではこの問題克服のため早くから臨床試料のバンキング、またそのゲノム解析、更には企業への橋渡しなどのシステム作りが産官学一体で戦略的になされてきている。一方、我が国ではヒト臨床試料の取り扱い、ゲノム解析等に関する規定からはじまり、更にはごく最近漸く「医薬品の臨床試

験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項」（日本製薬工業協会自主基準 <http://www.jpma.or.jp/about/basis/guide/phamageno.html>）が出され環境整備が出来つつあるという状況で、新薬創製においても“ドラッグ・ラグ”が今後の我が国の創薬産業、創薬科学の遅滞が懸念される。この点を何とか解消すべく、産官学共同コンソーシアムで、臨床検体のオミックス解析・バイオマーカー探索の拠点形成を強く要請をしているところであるが、国も企業もなかなか先見性を持ち中長期的投資ができる状況にない。この閉塞感、負のスパイラルを何とか断ち切り、欧米の企業ではなかなか成し得ない所を狙った新薬の開発を期待したい。また、筆者は可能と考える。我が国における丁寧かつ繊細な”ものづくり”のクラフトマンシップは、技術と科学の融合である新薬という情報結晶に活かされよう。筆者も共同提案者で関わっている最先端プロジェクト（田中耕一 FIRST プログラム <http://www.first-ms3d.jp/>）では、超高感度質量分析機が開発される。このような極微の分析技術は、物質の究極の品質保証から生命科学、医学、更には医療、創薬など幅広い分野の基盤を底上げする。このような創薬を根底から支える基盤技術において、我が国は優れたものを有する。ヒト臨床試料の活用、また我が国における分析技術などの分野をより推進することが牽いては我が国の新薬創製を再度“Japan as Number 1”にする鍵であると考えている。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

(1) 公衆衛生学における代謝・毒性研究

防衛医科大学校衛生学公衆衛生学講座

中島 宏 櫻井 裕

公衆衛生学には、ライフステージに合わせた母子保健や学校保健、老人保健といった分野、感染症対策さらには精神保健といった広範囲な分野が包含されます。表題の代謝や毒性に係わる知見は、特に、食品衛生、環境保健や産業保健の分野で活用されています。「ニュースレター」の読者の方のなかには新規医薬品の開発に携わっておられる方も多いのではと拝察致します。公衆衛生学においても、「一般環境中あるいは作業環境中に存在する化学物質による健康被害を予防する。」との観点から、代謝・毒性研究が行われます。

研究による成果を受けて、化学物質による健康被害を防止するための様々な施策が、行政により講じられています。例えば、労働者の安全と健康を確保するための法律、労働安全衛生法では、新規化学物質の製造、輸入にあたって、年間使用量が100kgを越える場合に変異原性試験の結果を届け出ることになっています。リスクマネジメントは、行政によって行われてきましたが、近年、企業においても、自らが取り扱う化学物質について自主的な取り組みが求められています。

先述の変異原性試験の規定は、職業病の中でも重大な結果を招く職業がん予防の視点からと考えられますが、職業がん

ワンポイント解説

環境物質による健康被害を防ぐため、動物とは違うヒトの立場から代謝・毒性研究の実際を解説します。創薬とは別の視点に注目です。

を起こす化学物質のなかにも、代謝的活性化を受けて発がん性を獲得するものがあります。一例を挙げると、ベンゼンによる職業がんとして、主として急性骨髄性白血病がみられます。代謝物が白血病の原因と考えられていますが、肝でCYP2E1によりフェノールに代謝された後、骨髄の prostaglandin H synthase や myeloperoxidase による代謝への一定の関与が考えられています。

また、実験動物とヒトとの代謝の違いは、環境保健や産業保健の分野においても重要です。新規化学物質について毒性試験を行い、低毒性の結果を得たものの、ヒトでは種差があって健康障害が起こる可能性があります。また、既知の物質のリスクマネジメントについて曝露限界を設定する上でも、種間の代謝の違いを明らかにしておくことが重要です。以下に、代謝に種差があり、ヒトにおける代謝の知見を踏まえた展開が求められる化学物質の例を挙げます。

HCFC-123 (CHCl₂CF₃)

正式名称を2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタンといい、クロロフルオロカーボン(CFC)によるオゾン層破壊への懸念から、1990年代にCFCに代わって使用されるようになった代替フロン的一种です。

HCFC-123には肝毒性がありますが、感受性は種によって異なり、マウスやラット、犬では感受性が低く、ヒトでは、モルモットと同様に高いことが知られています¹⁾。ハロセンと同様の代謝経路をとると考えられていますが、国内外でHCFC-123による肝障害が報告されており^{2,3)}、中毒事例が散発しています。なお、HCFC-123等の代替フロンは、先進国では2020年を期限に全廃することとされています。

ジクロロメタン (CH₂Cl₂)

ジクロロメタンは有機溶剤の一種で、脱脂洗浄、塗料剥離、噴射剤、ポリウレタン発泡助剤など多岐にわたる用途があります。国内供給量は、2002年には70,000トンでした。

ジクロロメタンは大気環境基準が設定されていますが、以下にその導出経緯を述べます⁴⁾。ジクロロメタンは吸入曝露実験を行うと、マウスでは肝や肺にがんが発生します。ラット、ハムスターに対する発がん性は明らかでなく、発がん性の種差が大きいです。

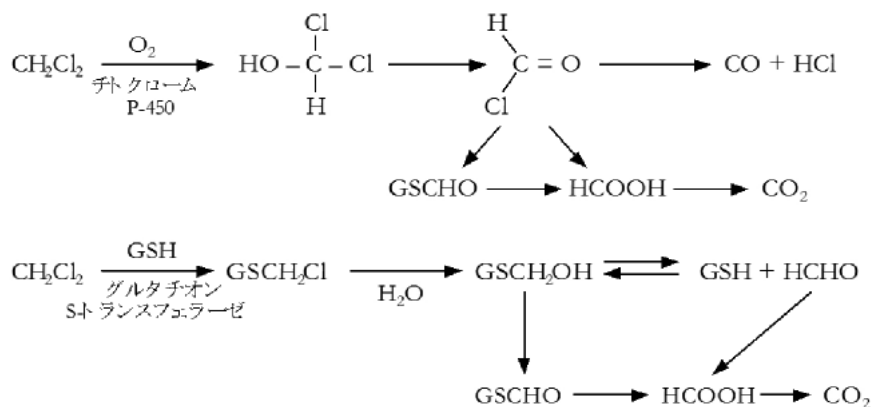


図1. ジクロロメタンの代謝経路⁴⁾

図1に示すようにジクロロメタンには2つの代謝経路があります。発がんにはGST経路の中間代謝物の関与が考えられていますが、GST (GSTT1-1)の活性レベルと局在には種差があり、これが発がん性に関する種差の一因と考えられています。マウスの結果をヒトに外挿することは適当ではないと判断され、環境基準は中枢神経系への

影響をもとに、不確実係数を勘案して算出されました。

リスク評価を行う上でもヒトにおける代謝を明らかにすることの重要性は明らかです。HAB研究機構のホームページには、沿革の項で、設立の目的について、「新医療技術や新医薬品の開発のため、人由来組織を利用することに係わる議論を国民一般

へと広げていくこと、その議論を通じて人の組織を用いた研究の必要性に対する社会の理解を求めること。」とあります⁵⁾。ドナーから提供される初代培養肝細胞は、人由来組織の代表例と考えられます。倫理的側面は別としても、均一な細胞の供給という技術的な問題が存在するのは医薬品の開発に限った話ではありません。ご存知の方

も多いのではと存じますが、近年、問題解決のひとつとして、mRNA 誘導能を保持した凍結保存方法が開発されたそうです⁶⁾。

環境保健や産業保健における代謝・毒性研究は、国民の「安心・安全」に資する知的活動と言えます。これらの分野においても人の組織を用いた研究を活用できる余地は小さくないものと思われれます。

参考文献

1. 日本産業衛生学会許容濃度に関する委員会 許容濃度等の暫定値（2000）の提案理由 産業衛生学雑誌 2000；42：155-171.
2. Hoet P, Graf ML, Bourdi M, Pohl LR, Duray PH, Chen W, Peter RM, Nelson SD, Verlinden N, Lison D. Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons. Lancet 1997; 350: 556-559.
3. Omae K, Takebayashi T, Tanaka S, Sasaki K, Miyauchi H, Kabe I, Taneichi K, Shibaki H. Acute and Recurrent Hepatitis Induced by 2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123) . Journal of Occupational Health 2000; 45: 235-238.
4. 環境省（2000）今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第6次答申）.
5. <http://www.hab.or.jp/>（2011/07/26 アクセス）
6. 西村益浩、凍結ヒト及びカニクイザル肝細胞の初代培養系を用いた薬物曝露による薬物代謝酵素 mRNA 発現変動の評価 薬学雑誌 2009; 129: 815-82.

（2）板状細胞集塊の魅力

大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻

紀ノ岡 正博

筆不精の私が存分に語れるかどうかは不安であるが、ヒト細胞を用いたバイオアッセイ研究に携わる読者に対し、一つの考えたかを示唆できればと思い筆をとります。私の学問背景は、生物化学工学という分野で、生物を用いたモノづくりに対する概念や技術の構築を主たる目的として、日夜取り組んでおります。最近では、再生医療や創薬スクリーニングにアウトプットを求め

ワンポイント解説

板状の細胞集塊を用いた創薬スクリーニングアッセイへの新たな試みです。

る幹細胞工学に興味を持ち研究を行っております。

ヒト細胞を用い容器内にて組織・臓器の再構築を試みる研究が、再生医療展開に

端を発生し、日々発展しつづけております。その中で、東京女子医科大学の岡野光夫教授を中心とした細胞シート工学研究は、2003年に大阪大学の西田教授が角膜上皮細胞シートの疾患部位へ移植したことを皮切りに、種々の細胞シートの治療展開が期待されております。また、心疾患の治療用移植材として注目されている筋芽細胞シートは、移植後、血管新生を促進するサイトカイン群が移植材から分泌され、いわゆる、そのパラクライン効果により、血管新生が促進し、結果、心機能が回復すると考えられており、2007年に世界で初めて、大阪大学の澤教授のグループが移植に成功しました。本シート移植の治療効果には、内皮細胞の遊走性が促進、健全部（移植床側）から患部や移植材へと初期ネットワーク形成といった一連の内皮細胞挙動が重要となります。しかし、組織内における血管内皮細胞の遊走をモデル化した *in vitro* 評価系は未だ構築されておられません。本系の構築は、移植材の薬効評価を可能とするだけでなく、血管新生の促進・阻害に関与する薬剤スクリーニングツールとしても期待されます。

多くの薬剤スクリーニングシステムは、細胞を対象としたもので、組織を対象としたものは依然未熟で、発生的に類似した生物現象を模擬できる新しい培養系が望まれています。より高度な情報取得のために、組織標本をアレイ化したティッシュアレイは存在しますが、あくまでも、個体から採取した組織片をスライスした2次元解析に過ぎないため、正常組織内での血管伸展など種々の過程への適用には不十

分と考えられます。また、正常および腫瘍組織内への血管内皮細胞の遊走に伴う血管新生は、組織内への酸素、栄養供給を担っており、その機序解明のためにも *in vitro* において、ガン細胞の正常組織への浸潤・転位なども含め解析可能なモデルの確立が切望されております。しかしながら、正常組織またはガン組織内における血管内皮細胞の遊走をモデル化した、*in vitro* において評価可能な系は未だ構築されておられません。

培養細胞集塊は、独立した細胞の集合体に、細胞間コミュニケーションを有し機能発現に至る過程を表現できるいわゆるミニマムティッシュと考えられ、培養フォーマットとして有望であります。球状や板状など種々の幾何を有する集塊の特徴としては、球状集塊は、その形成手段は簡易であるものの、集塊内での血管ネットワークなど複雑な（無秩序な）模様を解析する際、3次元解析が困難であり、一方、人為的工夫が必要な板状集塊は、構造的秩序をもつことで解析が容易となり、個人的には、培養フォーマットとしては、板状集塊が有望であると考えております。

板状細胞集塊形成技術については、これまで学問的には類別されていないのが現状であるが、著者の知る限りでは、東京女子医科大学が開発した温度応答性培養皿を用い、シート化と積層化の2つの工程を経た単層細胞シート積層法¹⁾や松崎先生・明石先生ら（大阪大学）によるフィブロネクチン添加による直接積層法²⁾が挙げられます。このほか、竹澤先生（農業生物資源研究所）が開発したコラーゲンゲル薄膜（ガ

ラス化コラーゲン) を利用した薄膜利用法³⁾ や中村先生 (富山大学) の開発した個々の細胞を配置できるインクジェットを用いたバイオプリンティング法⁴⁾ も板状細胞集塊を作成することが可能であります。著者らは、板状細胞集塊形成技術については、温度応答性培養皿を用い、2つのフォーマット(培養フォーマット、解析フォーマット) からなる新規な評価テンプレートの構築を目指しております。

板状細胞集塊を利用した培養フォーマットは、図1に示すように、積層細胞シート(板状細胞集塊)を形成する充填細胞、細胞挙動観察の対象であるターゲット細胞、外部からの刺激としての薬剤(培地)および板状集塊の足場である培養面の4

要素からなり、板状である集塊を使用することで、秩序だった構造物におけるターゲット細胞の挙動解析が可能であると考えております。さらに、複数の充填細胞の積層化により、異種細胞間のクロストークを考慮した培養フォーマットを構築し、定量的画像解析(解析フォーマット)と合わせて、クロストーク解析可能な評価手法(評価テンプレート)の開発を目指しています。これまで、ヒト骨格筋筋芽細胞(充填細胞)を用いた単層細胞シート作成後、5枚積層シート(板状集塊)を作成し、予めHUVEC細胞(ターゲット細胞)が接着している培養容器上に、本積層シートを転写し、培養フォーマットを構築しました(図1)。

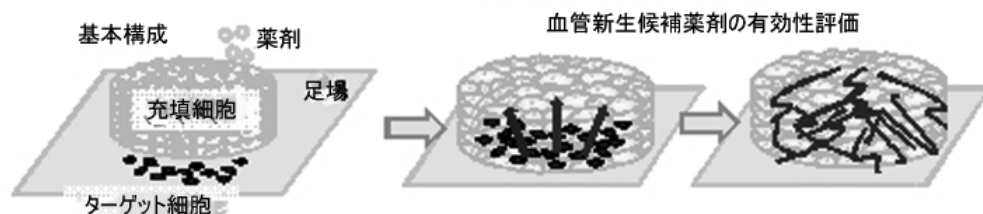


図1. 積層細胞シートを用いた培養フォーマット

薬剤としては、10%血清を含むDMEM培地を使用することで、充填細胞から分泌するサイトカイン類のターゲット細胞である内皮細胞のネットワーク形成に影響を解析しております。充填細胞の挙動としては、シート内の細胞が流動していること見出し、また、分子拡散とのアナロジーにて見かけの拡散係数を算出することで、内皮細胞の遊走性は、筋芽細胞の流動性の2倍以上となることが明らかとなり、充填細胞内にてターゲット細胞が積極的に遊走し

ていることがわかりました。一方、培養経過とともに、内皮細胞同士の連結が観察され、ネットワーク形成がなされることが蛍光観察により導き出され、内皮細胞ネットワークにおける先端数当たりの長さを評価パラメータとして用いると、内皮ネットワーク形成能を解析することが可能となりました。この評価テンプレートは、薬剤添加を考えると、充填細胞の混合流動、血管新生などの効果を定量的評価することが可能であり、創薬スクリーニングシステムと

して有効な系であると考えております。さらに、板状集塊は、細胞シート厚みそのものが薄いために、細胞は3次元空間での挙動を示しますが、解析的には、厚み方向（Z方向）と平面方向（XY方向）の1+2次元と解釈でき、解析次元の低下を見込むことができます（擬似空間での解析）。これは、解析する観察ツールを設計する上で、3次元座標軸で観察できる共焦点走査型レーザー顕微鏡を安価な平面的観察可能である蛍光顕微鏡へとダウングレード可能であることを意味し、現状の平面観察が主体である安価な汎用ハイスループットシステムへの展開を可能とし、本評価テンプレートの汎用性が期待できます。実際には、同様な操作で、充填細胞を、非小細胞肺癌由来の株化細胞であるA549細胞とした培養フォーマットについても予備的検討をしており、内皮細胞は、活発に遊走し、内皮細胞間の結合形成を定量的に評価することができました。今後、抗ガン剤スクリーニング技術の一つとして、本評価テンプレートが展開することを期待して研究を進めております。

参考文献

1. Sasagawa, T. et al. :Biomaterials, 31, 1646-1654 (2010).
2. Matsuzaki M. et al. :Angew. Chem. Int. Ed., 46, 4689-4692 (2007)
3. Takezawa, T. et al. :Cell Transplant ., 13, 463-473 (2004).
4. Nakamura, M. et al. :Biofabrication 2, 014110 (2010)

2006年におけるマウスiPS細胞の創出以来、幹細胞研究が一層活性化され、現在では、その多様な分化能により、これまで増殖が困難であった細胞種の幹細胞からの大量分化が見込まれております。この技術は、例えば、幹細胞由来の心筋細胞、膵島細胞、網膜色素上皮細胞、肝細胞などを用い、組織化を伴った再生医療への展開が期待されています。また、これらの細胞や形成された培養組織は薬剤動態評価の素材としても有望であると考えられ、今後、創薬スクリーニングツールへの展開が期待されています。幹細胞に関する産業用途は、再生医療や創薬スクリーニング、物質生産などが考えられ、幹細胞産業の広がりや、類を見ない大きな規模として発展しております。本稿で紹介した板状集塊は、ハイスループットスクリーニングシステムへの展開も見込まれ、幹細胞研究の進歩とともに、さまざまな模倣組織として、有望なツールであると考えており、本産業の発展の一端を担うことを願っております。

(3) 期待したい健康食品 / サプリメント開発とヒト試料の活用

東京薬科大学名誉教授

岡 希太郎

創薬の前臨床試験において、ヒト組織を活用する意義に疑う余地はない。HAB 研究機構は生きたヒト組織を創薬研究に供給しているが、ここでまた新たなヒト組織の供給先について考えてみたい。新たな供給先とは、健康食品会社の新製品探索・開発部門のことである。以下にその理由についてまとめてみる。

1. 特定保健用食品のヒト試験は非科学的

1990 年の新 GCP 基準は、それ以前の必ずしも科学的でない治験を反省してのものであった。治験医師の総合的判断と言ったような曖昧な方法を排除して、盲検の在り方を厳密化し、可能な限り客観的評価を求める治験に変わったのである。これで古い治験の方法は一掃されると期待されたのだが、実は居場所を変えて特定保健用食品（俗にいうトクホ）の評価法として使われている。「医薬品の開発には使えなくても食品ならよし」とする姿勢は如何なものであろうか？それを許している行政当局に反省がないわけではない。その証しに、最近の安全性委員会の考え方は、「トクホは効き目より安全性を重視する」方向に変わったようである。しかし、これまた健康食品情報を徒に混乱させる原因ではないだろうか。最近の新聞広告を見ると、古い時代の治験データによく見かけた簡単なグラフが目立つのである。これは明らかに薬事法違反のように思えるが、そんなデータに基づ

ワンポイント解説

食品会社はトクホ申請のデータ作りに四苦八苦しています。製薬会社が辿った道を、食品会社はショートカットできるでしょうか？

いて承認したのだから致し方ないであろう。

こうなる理由は、メーカーが売れ筋商品の広告に効き目を強調したいからだろうし、消費者もそれを期待している。安全性だけで「トクホ」を売ることは、「特定保健用」の名に恥じることになりかねない。だからと言って、効き目を保証するデータを、創薬では否定されたやり方で作ればよいということにはならないはずである。

2. 良識ある食品会社は困惑している

「トクホ」を申請するために 100 名前後のヒト試験を実施すれば億の単位のお金が掛かってしまう。これでは誰もが有用性を認めかつ安価な必須栄養素を関与成分（効き目を広告できるトクホの用語）としては元が取れない。かつてビタミンと呼ばれたような成分（キャベジン U など）や、一時的にでも医薬品の仲間入りをしたことのある成分（CoQ10 など）を売るほうがまだしも効率がよさそうである。これに対して、必須栄養素とは無縁の新たな機能性成分（降圧ペプチドやポリフェノール）の食品 / サプリメントを開発するとなると、

コストはネズミ算式に膨らんでしまう。一般消費者は国のお墨付き「トクホ」に魅力を感じているので、「トクホ」のマークがない商品に健康志向の購買意欲は期待しにくい。「トクホ」の資格は取りたいが、取れば「元」が取れなくなる。このジレンマに食品会社は困惑してしまう。とは言え今や「トクホ」の売り上げは大衆薬を超えているので、本当に役に立って安全で長続きする新製品を開発すれば、そういう製品には医薬品のピカ新に相当するほどの魅力があるのである。しかもそれが病気の予防に寄与するなら、消費者にとってはピンピンコロリ（PPK）も夢でなくなるかも知れないし、保険医療費高騰の抑止力になるかも知れないのである。

そういうことを真面目に考えている食品会社はあるのだが、制度が追いついていないことは確かである。

3. 医薬品での経験を食品に活かす

当局が「健康食品は安全であればよい」とするわけは、健康食品や栄養サプリメントの有効性を1990年以前の非科学的な治験に似たデータで審査することに矛盾が生じているからであろう。一方、安全性の方はどうかと言えば、医薬品の場合は治験で見出せない低い確率の有害事象を市販後調査で監視することになっている。医薬品の安全性を保証することは、有効性を調べるより厄介なのだ。この状況は健康食品でも同じと思われる。従って、「健康食品は有効性より安全性を審査する」とは言っても、「無いものはない」を証明することは思ったより難しいのである。

非臨床試験におけるヒト組織・細胞の使

用経験を見てみると、ヒト組織や細胞を非臨床試験の早い時期に活用して基礎的な安全性試験を行うことができる。例えば、「摘出ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究（LIC社、2005年）」には、創薬初期に実施するトキシコゲノミクス・トキシコプロテオミクスが解説されているし、一般薬理研究への応用や、動態・代謝研究への利用についてもそれなりに詳しく解説されている。創薬の候補化合物に比べれば、栄養サプリメントは基本的に食品成分であるから、ヒトが食べたときの安全性については一応のデータがあると言える。安全性が問われるのは、比較的多い量を毎日続けて摂取するときの安全性であろう。一部を動物実験に委ねるとしても、ヒトに対する基本的なデータはヒト組織・細胞を使って得ることが可能である。肝細胞やマイクロゾーム分画を使う代謝プロファイルの確認、腸管組織を使う吸収性研究、各臓器組織を用いる毒性試験など、色々である。

4. HAB 研究機構と食品会社の連携を期待

厚労省はヒト組織・細胞を使う非臨床試験を推奨しているが、義務づけてはいない。最大の理由は我が国のヒト組織・細胞の試料供給体制が未整備だからと思われる。昨年の臓器移植法改訂に伴って何がしかの進展が期待されてはいたが、結果として何の進展も見られなかった。しかし、行政当局の最近の姿勢として、民間動向とその実績に追従する傾向が伺えるので、健康食品業界の成り行き次第で未来が開けるように思われる。

そこで提案だが、HAB 研究機構が提供するヒト組織・細胞を、開発型健康食品企

業の研究室で活用してみてもはどうだろうか。創薬では、「人の薬を動物だけ使って開発するのは如何なものか」との反省もあって、基礎研究でヒト試料を活用してきた。食品とて同じことで、人が食べるものを動物だけ使って研究しているのでは道は開きにくい。折角苦労して新商品を開発しても、「相手を動物から人に替えたなら何も

起こらない」では悲しい限りである。

幸い HAB のヒト組織供給事業は順調に推移しているので、健康食品企業がその志向をもって、社内倫理規定を整備した上で是非トライして欲しいものである。動物実験とはまた別の開発研究への意欲が湧くというものである。

3. 第18回HAB研究機構学術年会の報告

(1) 第18回HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 山添 康（東北大学大学院 薬学研究科）

平成23年度のHAB研究機構学術年会は、過日5月20（金）と21日（土）の2日間、昭和大学上條講堂にて開催し、盛会裏に終えることができました。まずもって年会の準備、企画および参加をいただきました関係各位に御礼申し上げます。

今年度の年会は、「動態・安全性研究と臨床開発をどう結びつけるか」をメインテーマとして掲げ、創薬開発ツールとしてのトランスポーターおよびヒト化肝細胞、薬物誘導性免疫毒性、反応性代謝物と安全性評価の早期課題と臨床試験の迅速化と精度向上を目指す日韓中の3カ国臨床試験について活発な議論をしていただくことができました。製薬企業を中心に一般演題による発表も活発な討議がありました。

医薬品の開発において、従来からヒト特性の理解の重要性が指摘されてきましたが、動態、安全性、そして臨床の研究が進展するに従ってヒト特性の把握の難しさが、むしろ浮き彫りになり、ますますヒト組織の重要さが認識されています。今後もこのような活動が新たな分野を取り込み盛んになることを期待しています。

年会に引き続き、開催された市民公開シンポジウム「うつ病診療の最前線」では現代社会が抱える、心の病に立ち向かう3人の先生から、うつ病とその治療について一般の方にもわかりやすくお話しいただきました。またフロアーからの多くのご質問に、丁寧な説明もいただきました。この場を借りて御礼申し上げます。



プログラム

■ 1 日目：2011 年 5 月 20 日（金）

特別講演 I

我が国における早期探索的臨床試験の重要性と課題：

治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案）について

小林 眞一（昭和大学医学部薬理学臨床薬理部門）

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（金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物動態学研究室）

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薬剤部）

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（九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野）

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 医学系研究科生体システム薬理学）

シンポジウム 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

安達 弥永（積水メディカル株式会社薬物動態研究所）

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（千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室）

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）

特別講演 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（東邦大学医療センター大森病院）

ランチョンセミナー（主催：積水メディカル株式会社）

肝毒性薬物によるキメラマウス肝遺伝子発現変動

～ラットおよびヒトヘパトサイトとの比較～

長塚 伸一郎（積水メディカル株式会社）

■ 2日目：2011年5月21日（土）

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（横浜薬科大学薬学部臨床薬学科薬物動態学研究室）

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」

ダイオキシン受容体（AhR）の本来的機能：免疫機能における役割

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（金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物代謝化学研究室）

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（大鵬薬品工業株式会社徳島研究センター）

ヒトにおける in vivo 代謝予測のためのアデノウィルスヒト 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研究本部薬物動態研究所）

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代謝研究所）

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（大塚製薬株式会社代謝分析研究部）

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医薬研究本部薬剤安全性研究所）

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（第一三共株式会社癌研究所第三グループ）

* 当日は都合により、演者が宮本実氏から共同研究者の大久保慎吾氏に変更となりました。

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（神奈川大学特別教授）

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（Meiji Seika ファルマ株式会社）

(2) 特別講演

我が国における早期探索的臨床試験の重要性と課題：治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案）について

小林 眞一（昭和大学医学部薬理学臨床薬理部門）

革新的な医薬品を海外に先駆けて創出すること、また欧米で承認された医薬品をドラッグラグ無く日本に導入するためには、我が国における医薬品の開発時期を海外と同調させる必要がある。その有力な手段の一つとして国際共同治験が考えられ、現在その数も増えてきているが、その多くは第Ⅲ相試験からとなっている。また、有効で安全な医薬品を迅速に臨床の場に届けるための具体策として、早期・探索的臨床試験が行われるようになってきているが、その実施のタイミングを第Ⅰ相試験から行うことは、医薬品の迅速な承認およびドラッグラグの解消へとつながる。

本特別講演は「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案）」をまとめられた昭和大学医学部薬理学教室小林眞一教授から、ガイダンス案の詳細が説明された。早期・探索的臨床試験を行うためには、リスク要因をその作用機序、標的の特性、を十分に検討をすることとし、心血管系、中枢神経系および呼吸系に対する作用など生命維持に特に重要な機能に対する作用は、ヒト初回投与前に明らかにしておくこと、ヒ

トに類似した生物学的活性を示す動物種を用いた薬理試験、さらにヒト由来の細胞や組織を用いた *in vitro* 試験で薬理作用の種差を検討することにも言及されている。

非臨床的な側面からは、動物モデルの妥当性の確認が求められ、さらに PK/PD、安全性/毒性試験から検討すべき点が説明された。

ヒト初回投与量の算定に関しては、最も感度の高い動物種での NOAEL (No observed adverse effect level)、特性のリスク要因にある非験薬は MABEL (Minimal anticipated biological effect level) を用いて投与量を推測すべきであることが説明された。臨床試験に際しては、通常の試験で留意すべき点に加え、投与量の算定、リスク回避の処置が求められ、可能性のある有害事象、副作用を監視、管理するための手段と、試験を変更または中止する手段等について十分に検討しておくべきであることが説明された。

最後に、小林眞一先生からはパブリックコメントへの参加が求められ、研究者や申請者の意見を反映したガイドラインの制定に協力が求められた。

文責：HAB 研究機構事務局



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（東邦大学医療センター大森病院）

新薬の開発を全世界で同時に行う、いわゆるグローバル開発は、開発期間の短縮と経費の圧縮が期待でき、ドラッグ・ラグの解消にも有効な開発戦略である。特に、遺伝的な背景が類似している東アジア地域での国際共同治験は、この地域での新薬開発に大変有効であると考えられる。一方、医薬品の応答性においては民族差が見られる場合があるが、東アジア民族間での医薬品の応答性における類似性や相違については、十分なデータが蓄積されていない。そこで川合先生を中心とする研究班が厚生労働省からの依頼を受け、薬物動態における東アジア民族間での民族差を検討するための臨床薬物動態試験を実施し、本特別講演ではその研究成果を紹介された。

川合先生を代表者とする研究班は、既存の東アジア民族を対象にした薬物動態の調査結果から比較的大きな民族差が認められたキノロン系抗菌剤のモキシフロキサシン、NSAID のメロキシカム、およびスタ

チン類のシンバスタチンを用いた日本人、韓国人、中国人、コケージアン民族を対象にした同一プロトコールによる日本、中国、韓国、およびアメリカの4施設での臨床薬物動態試験を計画し、その研究計画、実施方法、試験結果の詳細を示された。3剤を用いた試験結果の総括としては、一部の薬物動態において代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型が影響する場合はあるものの、同一プロトコールを用いることによって、薬物動態上の大きな民族差は見られない結果になったとの報告があった。

以上の結果から、多民族における薬物動態を比較する際には、試験薬の薬物動態学上の特徴を考慮した同一プロトコールによる試験を実施することが重要であることを述べられた。また、このような研究が、本邦の医薬品行政に大きく貢献するとともに、東アジアのみならず、世界の医薬品開発の効率化に役立つことを強調された。

文責：名古屋市立大学大学院 頭金 正博



(3) 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 (横浜薬科大学薬学部臨床薬学科薬物動態学研究室)

医薬品の創製に至るまでには、多くの要因を解決する必要があるが、なかでも生体内での動態と有害事象の発現に関わる問題の解決が重要である。現在、創薬においてスクリーニング手法の開発が進み、飛躍的に大量の検体を短期間に処理できるようになっている。薬物動態と毒性についても、このような手法が初期評価スクリーニングに利用されている。ただ有害事象の発現には、ヒトと実験動物種間に種差が認められ、解析と予測は未だ経験的手法と判断によるところが大きいのが現状である。

池田敏彦先生は、企業に従事されておられた時から、予知が難しいとされる特異体質性薬物毒性 (idiosyncratic toxicity; toxicity of unusual or strange, and not shared by other people) について研究され、トログリタゾン誘発性肝障害の実態の解明に取り組まれてきた。講演では、特異体質性薬物毒性を中心に、その特性、遺伝子マーカーの利用によるリスク判別について解説された。こ

のなかで、ヒト白血球抗原(HLA)の変異が、カルバマゼピン誘発スティーブンス-ジョンソン症候群、チクロピジン誘発肝障害およびアバカビル由来の過敏症の発現と関連すること、これら遺伝子指標を使って有害事象を回避する道が開けてきたことが紹介された。ただこの手法は臨床段階に到達して初めて可能になる。そこで池田敏彦先生は、初期回避を目指してHAB肝ミクロソームプールを用いた反応性代謝物データベースの構築を提案された。この手法は、個々の機関・企業で個別に実施されている標識薬物の共有結合試験の統一化を図り、信頼性の向上を目指すものである。共有結合試験は、ヒト肝の活性に大きく依存し、過去の試験結果との比較で判断する必要があるため、第三者機関でデータベースの構築をはかることで有用性が増大する。今後HABの活動のなかでこの提案を検討することも可能と考えられる。

文責：東北大学大学院 山添 康



高司先生(第三)

(4) 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」

- S1-1 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 (金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物動態学研究室)
- S1-2 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 (京都大学医学部附属病院薬剤部)
- S1-3 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 (九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野)
- S1-4 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 (大阪大学大学院医学系研究科生体システム薬理学)

はじめに

様々な薬物輸送トランスポーターが、多くの医薬品の体内動態を決定する重要な要因であり、ひいてはその治療効果を左右していることが明らかにされるにつれ、同時にそれら薬物の毒性、安全性を考える上でもトランスポーターとの関連を十分に考慮する必要性が強く指摘されてきた。特に、アメリカ合衆国 FDA のトランスポーターを介した薬物間相互作用に関する白書では、P-gp や BCRP の様な排泄トランスポーターのみでなく、OAT、OCT、OATP などの取り込みトランスポーターを含めた検討が要求されるとのことから、今後、さらに多くのトランスポーターについて、医薬品開発の早い段階から薬物の効果・安全性に対する評価が重要になると考えられる。本シンポジウムでは、まず玉井先生から消化管に発現するトランスポーターのうち、特に吸収方向への取り込みトランスポーターの重要性について、次に増田先生から白金系抗腫瘍薬の腎毒性発現と腎尿細管の有機カチオントランスポーターとの関連についてお話しいただいた。また、家入先生からは、薬物トランスポーターの遺伝子多型が、薬効・毒性発現、さらに体内動態の個人間

変動にどのような影響を及ぼすかを解説いただいた。最後に、金井先生から、悪性腫瘍細胞に高レベルに発現するアミノ酸トランスポーターを利用した治療と診断の可能性について、最新の研究成果をご紹介いただいた。

【S1-1】 玉井 郁巳

P-gp や BCRP などの排泄型トランスポーターは、多くの医薬品の消化管からの吸収の障壁として重要な役割を果たしていることが明確にされているが、PEPT1 や OATP などの吸収トランスポーターについては、ヒトで働くメカニズム、また関与するトランスポーター分子について未だ不明な点が残されている。特に OATP2B1 あるいは OATP1A2 はヒト消化管に発現しており、様々な薬物の小腸上皮細胞内への取り込みに関与することが報告されているが、実際のヒト消化管吸収に対する寄与について、定量的な検討は十分とは言い難い。例えば、OATP2B1 を介する Talinolol の輸送はグレープフルーツジュース中の主要成分である Naringin では阻害されないが、エストロン 3 硫酸の輸送は Naringin により阻害されるなど、その輸送メカニズムは単純ではない。共通のトランスポーター分子

上であっても基質間で阻害剤の効果に相違が見られることもあるため、対象とする薬物毎に確認する必要がある。

また、Valacyclovir や Oseltamivir のようなエステルプロドラッグの吸収増大には、単純拡散のみならずトランスポーターの関与があることが明らかにされており、その活性変動による吸収、薬物動態変動が及ぼす作用・副作用に注意する必要があると考えられる。

【S1-2】 増田 智先

重篤な腎毒性を誘発し、腎機能が用量制限因子となっているシスプラチンと、腎毒性が弱いとされるカルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンについて、腎尿細管の側底膜側に発現する有機カチオントランスポーターである OCT2 による輸送能との関連を調べた。その結果、OCT2 はシスプラチンとオキサリプラチンを良好な基質として認識すること、一方カルボプラチンやネダプラチンは輸送しないことが明らかとなり、OCT2 による腎尿細管細胞への取り込みがシスプラチンの腎毒性発現の重要な要因であると考えられた。一方、オキサリプラチンは刷子縁膜に発現する MATE2-K によって顕著に輸送されるのに対し、MATE1 および MATE2-K によるシスプラチン輸送は極めて弱いことから、臨床においてオキサリプラチンが腎毒性を示さない要因として、MATE2-K による排泄機構が毒性回避機構として働いていることが強く示唆された。

さらに、シスプラチン腎症の軽減、回避を目的として OCT2 の阻害剤の選択を行った結果、イマチニブが腎組織中のシスプラ

チン濃度の減少に加えて、腎障害マーカーの上昇を抑制することを見出し、常用量のイマチニブの服用によってシスプラチンの腎尿細管への取り込みが阻害され、毒性発現の回避が可能であることが示唆された。今後、腎尿細管における薬物の取り込みと排泄に参与する様々なトランスポーターについて、その基質認識性、有効な阻害剤等に関する詳細な研究を積み重ねることによって、これら薬物の安全性の向上に繋がるものと期待される。

【S1-3】 家入 一郎

薬物動態関連因子の中でも、薬物代謝酵素などは薬物の生体内動態にどのように関連しているかがほぼ明らかにされているが、薬物トランスポーターが生体内で本当にどのように機能しているのか、また薬効にどの程度関連しているかなど、不明なことが多数存在している。そこで、家入先生の研究グループでは、BCRP (ABCG2)、OATP1B1 (SLCO1B1)、OATP2B1 (SLCO2B1) などの薬物トランスポーター遺伝子多型の機能評価研究 (PGx study) を通して、多型情報、基質の選択性および人臨床試験との関連などを解明してきた。

多型情報、特に SNPs については、ABCB1 (MDR1)、ABCB11 (BSEP)、ABCC1 ~ 3 (MRP1 ~ 3)、ABCG2 (BCRP)、SLC46A1 (PCFT1)、SLC47A1 (MATE1)、SLC47A2 (MATE2-K)、SLC22A8 (OAT3)、SLC22A1 (OCT1)、SLC22A1 (OCT2)、SLCO1B1 (OATP1B1)、SLCO1B3 (OATP1B3)、SLCO2B1 (OATP1B1) 遺伝子のフルスクリーニングを行った。

創薬の現場を想定すると基質薬物の選

択性の解明が重要であり、基本的には HEK293、HeLa、MDCKII、Xenopus laevis oocytes のような細胞株に目的とする変異箇所を導入した再構築発現系やノックアウトマウスでの検討が有用である。なお、同一基質を用いた場合でも、SLCO1B1*15 に比べて *1B や *5 allele での機能評価に細胞種間で違いが認められている。

ヒト臨床試験との関連は、発現頻度にもよるが、100～200名の被験者の遺伝子型スクリーニングを実施しているが、その長期的な維持は困難を伴う。これまでの PGx study によると、ABCG2421C>A 変異の影響は基質薬物間で異なることが明らかである。また、BCRP およびベクトルが異なる OATP2B1 が小腸における薬物吸収に関与していること、そして、それらのトランスポーターの輸送機能を阻害する食品を併用すると、それぞれの基質に与える影響が逆方法になることも明らかにし、薬物相互作用の解明に有用な知見が得られた。また体内動態の個人差が遺伝子多型で説明可能なことも明らかにした。

以上の様な知見は、創薬において安全かつ有効な新薬を創製する上で非常に役立つと思われる。

【S1-4】金井好克

悪性腫瘍細胞では、MDR1 (P 糖蛋白質) や MRP1 等の異物排泄トランスポーター、細胞内へグルコースやアミノ酸を流入するグルコーストランスポーター (GLUT1) や LAT1 を含むアミノ酸トランスポーター、H⁺ 共役モノカルボン酸トランスポーターなどが高発現している。この特性を活かすことによって、悪性腫瘍細胞の検出(診

断) と活性抑制 (治療) が可能となることが期待できる。例えば、多くの必須アミノ酸を含む中性アミノ酸の主要な取り込みは LAT1 によって担われているので、LAT1 選択的な基質や抑制薬が見つければ、悪性腫瘍の診断や治療に適當できると期待されている。

LAT1 (SLC7A5) 選択的な基質である α -methyltyrosine の ¹⁸F 標識体 (¹⁸F-FAMT) を用いて、肺癌患者での PET 試験を試みたところ、¹⁸F-FAMT は腫瘍部位に選択的に集積し、その集積強度は LAT1 の発現強度と相関していた。

LAT1 は、悪性腫瘍細胞がその生存を維持するために高発現しているので、その抑制は増殖抑制に繋がると期待できる。LAT1 選択的で他のトランスポーターには作用しない高親和性抑制薬が創製された。これにより、ヌードマウスに形成させたヒト悪性腫瘍細胞株由来腫瘍の増大抑制が用量依存的に認められ、LAT1 を標的とした抗腫瘍治療の可能性が示唆された。

ホウ素中性子補足治療法に用いられる L-p- ボロノフェニルアラニン (BPA) も LAT1 によって腫瘍細胞に取り込まれることが明らかになり、腫瘍選択的な中性子捕捉療法の可能性が示された。なお、LAT1 は、血液・脳関門と胎盤関門に低レベルながら発現するので、LAT1 の基質となる薬物は、脳移行性や胎児移行性の導体的な観点からの重要である。

文責：摂南大学薬学部 山下 伸二
田辺三菱製薬株式会社 山田 泰弘

(5) シンポジウムII

「Humanized hepatocyte の創薬代謝への利用と展望」

- S2-1 PXB マウス由来新鮮肝細胞を用いたインビトロ代謝試験
安達 弥永 (積水メディカル株式会社薬物動態研究所)
- S2-2 Characteristics of the human hepatic cells line, HepaRG®, and its application to drug discovery and development.
Christophe Chesne (Biopredic International)
- S2-3 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 (千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室)
- S2-4 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)

はじめに

臨床開発段階において、薬物動態が不適切で、有効性が検証できない場合が依然として存在する。従来型の創薬代謝研究は、動物での *in vivo* の薬物動態試験成績から医薬候補化合物を選択して、精々ヒト肝細胞を用いた代謝試験を実施してヒトの薬物動態を予測して医薬候補化合物を決定する。しかしながら、臨床薬物動態試験の成績から開発中止を余儀なくされるケースは現段階でも依然として起っている。各種動物での薬物動態試験を実施して、どの動物がヒトに近いかを論ずる従来型の代謝試験では開発上の問題点を克服できていない。医薬候補化合物の薬物動態特性は、その化合物固有の性質で、化合物が選択された時点で、すでにその臨床薬物動態特性は決定されている。従って、動物試験だけで医薬候補化合物を選択することに問題であり、ヒトと類似した動物を探す試験の進め方では何も解決されない。ヒトはヒトであることから、ヒト型の肝細胞、ヒト化モデル動物を化合物選択の段階で利用することが望まれる。そこで、本シンポジウムはヒト型

肝細胞モデル、ヒト化動物モデルの特徴と問題点を明らかにして、構造—代謝相関研究を展開する過程で、臨床上問題のない医薬候補化合物を発見するツールとなりうるかを議論した。

【S2-1】安達 弥永

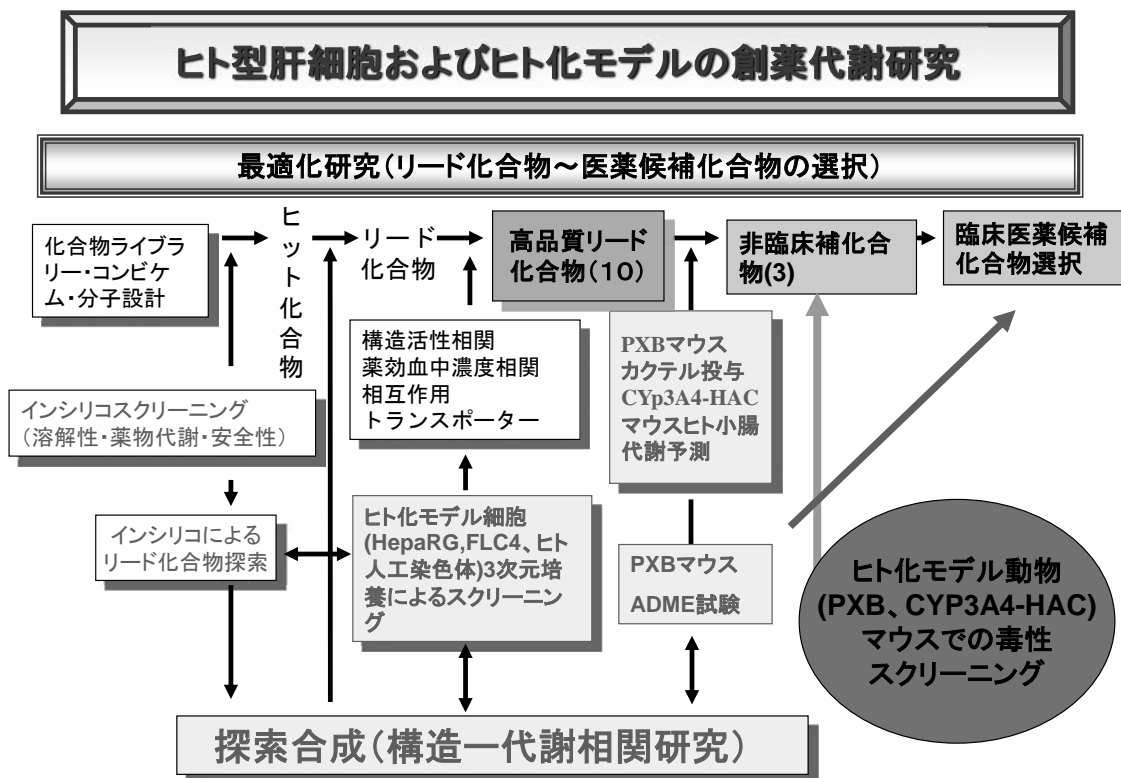
凍結ヒト肝細胞はヒト肝クリアランスを予測するためのツールとして、医薬品開発に広く使用されているが、凍結融解に伴うプレートへの接着性や代謝活性の低下が問題となる。一方、非凍結の新鮮肝細胞にはこのような問題は少ないが、同一 lot での再現性確認、オンデマンドでの供給が不可能である。そこで、ヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス) から新鮮肝細胞を調製し、同一 lot の非凍結新鮮ヒト肝細胞をオンデマンドで使用出来るか検討を行った。マウス肝細胞を除去した PXB マウス由来新鮮肝細胞の薬物代謝能を評価した結果、高い phase I および phase II 代謝活性に加え、酵素誘導能や取り込みトランスポーター活性を有することが明らかとなった。今後、新たな新鮮肝細胞の供給源として期待される。

【S2-2】 Christophe Chesne

HepaRG® 細胞は、医薬品の開発研究および創薬研究に使用できるユニークな肝セルラインである。BIOPREDIC International社が本細胞のライセンスを保有しており、各国の研究者へ提供している。HepaRG® 細胞は、主要 CYPs、抱合酵素、核内レセプター、薬物トランスポーター等の発現・機能が、ヒト初代肝細胞と非常に近いレベルで維持されており、薬物代謝、酵素誘導、細胞・遺伝毒性、トランスポーター、脂質代謝、HBV 感染試験等の幅広い研究に利用可能である。また、近年、本細胞が保有する幹細胞的性質が着目され、肝細胞の分化過程を模倣した研究モデルとしても期待されている。今回は、HepaRG® 細胞のこれまでの知見を基に、創薬研究への利用について紹介した。

【S2-3】 小林 カオル

ヒト肝ガン由来細胞株は継代培養が可能であるものの、平面培養では薬物代謝酵素の発現量と活性が著しく低く、薬物代謝研究に利用することは難しい。しかし、マイクロメートルオーダーの規則的な凹凸が培養ウェル底面に配置されたマイクロ空間培養プレートにヒト肝ガン培養細胞株である FLC4 細胞を播種すると、平面培養時と比較して CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、UGT1A1 など多くの薬物代謝酵素の発現と薬物代謝活性の上昇およびアフラトキシン B1 による細胞毒性の増強作用が認められる。これらのことより、マイクロ空間培養プレートを用いて培養した FLC4 細胞は CYP を介した代謝活性化による毒性評価などの薬物代謝研究に有用となる可能性が示唆された。



【S2-4】大林 徹也

医薬品開発利用のために、ヒトの生体での反応を再現した細胞株が必要になってくる。「どのようにしてヒトの生体を再現した細胞株を作製するか？」という問題に対して、改良型ヒト人工染色体（HAC）ベクターを用いた解決策を提案した。この技術を用いることで、複数の遺伝子を目的の細胞に導入した HTS や HCS アッセイが可能な培養細胞を開発することができる。また、細胞を用いた *in vitro* 評価系が本質的に抱える問題「細胞（*in vitro*）と実験動物（*in vivo*）を用いた実験の比較をどのように行

うか？」「ヒトと実験動物の種差をどのように解決するか？」に関して HAC ベクターの技術が貢献することを提案した。

終わりに

本シンポジウムで述べられたヒト型肝細胞の *in vitro* 試験、ヒト化モデル動物の *in vivo* 試験を実施することで、図に示すように効率的に、医薬候補化合物を選択し、成功確率の高い創薬プロセスを構築できる可能性に期待したい。

文責：ディ・スリー研究所 堀江 透

（6）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」

S3-1 ダイオキシン受容体（AhR）の本来的機能：免疫機能における役割

藤井 義明（東北大学名誉教授）

S3-2 薬物性免疫毒性研究の進歩

横井 毅（金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物代謝化学研究室）

シンポジウムⅢは、「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」を課題に5月21日（土）午前9時30分から2名のシンポジストによる講演が行われた。医療用医薬品や一薬医薬品に関わらず、重篤な副作用や有害作用が発現することがある。中には、スティーブンジョンソン症候群のように数万人から10万人に一人の頻度で発症する重篤な皮膚や粘膜への重篤で、ときには致死的な有害作用もある。このような医薬品の有害作用は、免疫学的な事象がその背景にあると考えられるが、未だ確実な証明は得られていない。

【S3-1】藤井 義明

本シンポジウムの講演者藤井先生は、一般の方でもその名前と有害作用を知っているであろうダイオキシンが中心的に結合する受容体が、免疫生物学における新規の役割を担っていることを解明されてこられており、その内容を本シンポジウムで講演され、AhRの歴史的な背景から講演された。AhR発見に至る歴史、そのcDNAクローニング、AhRノックアウト動物の完成とそれを用いた種々の生物機能の判明、生殖発生との関連、免疫機能への関与やがん抑制作用など幅広い面での機能を講演され、

大きな感銘を与えていただいた。

一般の方にもなじみのあるダイオキシンは、生体に摂取されると、それが特異的に結合するタンパク質が存在することが明らかにされた。それがダイオキシン受容体 (AhR) である。AhR は言うまでもなく、ダイオキシンのみならず多環芳香族炭化水素などの受容体として、体内に入ってきた化学物質がどのようにして各種の酵素を誘導しているかが初めて明らかになった受容体である。すなわち、体内に入ってきたダイオキシンなどの化合物は、ある特定のタンパク質に結合して、種々の薬理学的、生理学的な作用を発現している。藤井先生らは、遺伝子クローニングから、遺伝子には XRE (異物応答配列) が存在することを見出し、この配列に結合する遺伝子発現因子の解析を幅広く進め、その結果として AhR と Arnt (AhR 核ローケーター) の 2 量体が発現因子そのものであることを明らかにされた。この研究成果は、その後ダイオキシンなどとは異なる種々の薬物による生体作用としてのシトクロム P450 など薬物代謝酵素や各種の薬物動態関連酵素誘導における標的受容体の発見につながっていった重要な発見である。藤井先生らの研究はさらに進み、このダイオキシン結合タンパク質である AhR が転写因子としての単なる薬物受容体ではなく、実は免疫系その他において、生物学的に本質的な機能を有していることを本シンポジウム講演で明確に説明された。すなわち、AhR は、生殖、細胞増殖、免疫など多岐にわたる生理機能を果たしている転写因子であることが次々と明らかにされた。

本シンポジウムのテーマとの関連での免疫機能に関しては、以前から実験動物にダイオキシンを投与すると胸腺が委縮していくことにより免疫不全に陥ることが知られており、AhR が関与しているのではないかということが予想されていた。

その後、調節性 T 細胞の分化に AhR リガンドが関係していること、GVH 反応では免疫抑制に働くことを示し、さらにナイーブ T 細胞の調節性 T 細胞への分化や Th17 細胞への分化に AhR が関与していることが明らかになった。

藤井先生らは、免疫系細胞の主役の役割を担っている T 細胞の分化に AhR が関与し、分化の過程で AhR が顕著に誘導されることから、その誘導性による量的な変動による分化など生物学的事象における機能変化に対する役割を示した。

さらに AhR 欠失マウスでは、炎症が起こり易いこと、リポポリサッカライドによる炎症に伴う敗血症の感受性が高まっていることを明らかにした。その理由としては、AhR の存在しない動物のマクロファージでは、炎症を誘発する各種のサイトカインが高濃度で分泌しやすくなっていることによることを証明した。一方で、マクロファージを炎症誘発性のリポポリサッカライドで処理すると、AhR 量が誘導合成されて高くなり、その結果、炎症性サイトカイン量を調節的に阻害し、抗炎症的に働いていることも証明した。さらに AhR は、皮膚免疫の調節において重要な役割を担っている樹状細胞や他の免疫細胞である B 細胞においても発現していることが判明しており、免疫系において未だ明らかにされ

ていないような機能を有していると考えられる。さらに、AhR ノックアウト動物は、盲腸がんの自然発生が高まることから、がんに対する抑制作用も有している可能性を示唆した。

藤井先生は、以上のように、AhR の発見当初からその機能解析を進めてこられ、当初毒性学的な観点から発見され、進められた研究を、現在ではその観点も含めさらに幅広い生物学的に極めて重要な機能を有していることを明確に講演された。ダイオキシンなどの生体における作用標的が、確かな研究者の眼で生物学的に多彩な機能を有する受容体であることを解明に至った研究成果を示すことで、多くの聴衆にインパクトを与えた講演であった。

【S3-2】 横井 毅

医薬品の副作用に関する関心は高く、特に薬物誘導性の肝障害 (DILI: drug-induced liver injury) は、新薬の開発、販売中止に繋がるケースも多い。一方、市販薬においても肝障害を引き起こす症例も多く知られている。現在の低分子医薬品の8割以上が何らかの代謝を受けていることから、これらの代謝や生成する代謝物の一部が反応性代謝物として DILI に関係していると可能性が示唆されている。特に、投与量に非依存的で、発現頻度が低く、投薬開始からかなりの時間が経過しておこる特異体質的な (idiosyncratic) DILI に関しては、その発祥メカニズムは不明な点が多い。製薬メーカーでは、創薬のスクリーニングの一つとして、反応性代謝物の評価を組み込むことで、こうした idiosyncratic DILI のリスク回避を目指しているが、メカニズム

が不明なこともあり、十分な評価方法を見出していないのが現状である。

横井先生は idiosyncratic DILI に関与していると考えられている炎症関連因子に数年前から注目され、免疫学的因子 (immune-mediated DILI) の研究を精力的に進められている。今回は、横井先生の研究室で検討されている *in vitro* および *in vivo* 試験系でのいろいろな免疫毒性評価方法について、多くの事例とともに紹介された。

In vitro 評価系としては、ヒトモノサイト由来 THP-1 細胞を用いた結果を紹介された。サイトカイン等の産生能をバイオマーカーとして、ERK1/2 を介したリン酸化経路の重要性を、抗真菌薬テルビナフィン、除虫薬メベンダゾールで確認された。また、本細胞の表面抗原の発現に着目され、CD54 や CD86 の発現量の増加とアミノダロンやその脱エチル代謝物との関連性を見出されている。この系では、*in vitro* CYP 代謝を組み込まれており、創薬への応用性が期待される。

一方、マウスを用いられた *in vivo* 評価系では、ターゲットとして Th17 細胞や Th2 細胞に注目され、各種サイトカイン (IL-17、IL-4) のタンパクおよびそれらの抗体をうまく使われて、ハロタン、ANIT (α -ナフチルイソチオシアネート)、ジクロキサシリン、メマチゾール、フルタミドなどの肝毒性と免疫学的因子との明確な関連性を示す最近の知見を紹介された。

特に、今回の発表では、*in vitro*、*in vivo* 評価系の試験デザインを丁寧に紹介されており、DILI の回避を目指している

製薬メーカーの研究者にとって非常に有益な情報であり、創薬への応用性を強く意識された御講演だったことが印象的だった。今回の事例は、胆汁うっ滞性肝障害やアレルギー性肝障害等が対象であり、

idiosyncratic DILI に関する事例は紹介されなかったが、今後の横井先生の成果に大きな期待が寄せられる。

文責：昭和大学名誉教授 吉田 武美
第一三共株式会社 泉 高司

(7) 一般講演

- O-1 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徳島研究センター)
- O-2 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研究本部薬物動態研究所)
- O-3 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代謝研究所)
- O-4 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 (大塚製薬株式会社代謝分析研究部)
- O-5 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
大久保 慎吾 (武田薬品工業株式会社医薬研究本部薬剤安全性研究所)
- O-6 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 (第一三共株式会社癌研究所第三グループ)

【O-1】松岡 和明

臨床薬物動態試験において観察された TSU-16 反復投与による血中濃度低下の機序を解明することを目的として、凍結ヒト肝細胞、HepG2 細胞、HuH-7 細胞、Hepalc1c7 細胞を用い、TSU-16 の CYPmRNA レベルおよび CYP 酵素活性に及ぼす影響、AhR に対する結合能について検討した。その結果、CYP1A2 の基質となる TSU-16 は AhR を介して CYP1A2 を転写レベルで誘導することを示した。

【O-2】加藤 望 他

アデノウイルスベクターを用いて HepG2 細胞に CYP2C19 と CYP3A4 を異なる割合で共発現し構築した CYP2C19 の

PM、EM、UM を模倣した細胞の有用性を検討した。オメガラゾールを基質として、その代謝・代謝経路に及ぼす CYP2C19 の遺伝子多型の影響を検討した結果、PM、EM、UM 様ヒト肝ミクロゾームおよびヒト肝ミクロゾームと同様の現象が再現できたことから、遺伝子多型の機能解析に利用可能であることが示された。

【O-3】峰松 剛 他

積水メディカルとの共同研究として発表された。FK1706 の CYP3A4/5 に対する時間依存的な阻害作用を *in vitro* および *in vivo* において検討し、相互作用を定量的に評価することを試みた。構築した生理学的モデルを組み込んだ薬物動態モデルは臨

床試験におけるミダゾラムの AUC 上昇を良く予測でき、FK1706 の CYP3A4/5 阻害作用を定量的に評価できることを示した。

【O-4】古賀 利久 他

演者らはアシルグルクロニド生成に伴う細胞毒性と遺伝毒性について UGT 安定発現系細 (HEC293) とヒトヘパトサイトを用いて検討した結果、カルボン酸含有薬物でアシルグルクロニドの生成は認められたが、細胞毒性 (MTT、ATP および LDH 漏出) や DNA 損傷 (コメットアッセイ) は認められないと報告された。免疫学的機序については、今後の検討課題であるが、今回得られた知見は創薬スクリーニングで候補化合物がアシルグルクロニドに代謝されてもそれだけでドロップアウトさせる要因にならないことを示唆していると考えられる。

【O-5】大久保 慎吾 他

急遽演者が宮本氏から大久保氏に変更になった。血中の ALT、AST は肝以外の組織の障害でも値が上昇することはよく知られている。演者らは肝の障害を特異的に検出

するバイオマーカーとして albumin (Alb) と α 1-microglobulin/bikunin precursor (Ambp) の mRNA を検討した。代表的な肝障害薬の D- ガラクトサミンやアセトアミノフェンの投与で血漿中の ALT、AST の上昇に先立って Alb や Ambp の mRNA レベルの上昇が見られ、骨格筋障害モデルラットでは検出されなかったと報告している。さらなる検討で肝特異的な毒性のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

【O-6】廣谷 賢志

演者らはヒト腫瘍を直接、重度複合免疫不全 (NOG) マウスに移植を試み胃癌、大腸癌、乳癌の可移植腫瘍モデルを獲得した。従来株化ヒト腫瘍細胞をヌードマウスに移植する評価系と比べてヒト臨床への外挿性の高いモデルとして期待できる。移植直後の腫瘍細胞と何代か継代後の腫瘍細胞の性質 (形質) を比較しているがあまり変化しないようである。

文責：千葉大学医学部附属病院 北田 光一
大鵬薬品工業株式会社 永山 績夫

4. 市民公開シンポジウムの報告

第 18 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

「うつ病診療の最前線」

日時：2011年5月21日（土） 14：00～17：30

場所：昭和大学 上條講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院、HAB 研究機構理事長）
山添 康（東北大学大学院薬学研究科）

PD-1 変化したうつ病像とその対応

江花 昭一（神奈川大学特別教授）

PD-2 ストレスに負けないーうつ病とレジリアンスー

津久井 要（横浜労災病院）

PD-3 抗うつ剤の進歩

平岡 秀一（Meiji Seika ファルマ株式会社）

総合討論

はじめに

HAB 研究機構の市民公開シンポジウムでは、毎回「身近な病気とその治療薬の開発物語」をテーマに開催してきています。我が国では、複雑化する社会構造、長引く不況や経済状況の悪化などを背景に、うつ病患者が増加しています。また、高齢化社会に伴い、高齢者のうつ病人口も増えていきます。高齢者は、身体の衰えとともに増加する疾患、そして伴侶との離別や経済的困窮など様々な要因でうつ病を起因します。そこで、第 18 回市民公開シンポジウムではこの急増する「うつ病」を主題とし、横浜労災病院心療内科の江花昭一先生（現・神奈川大学）、津久井要先生にご講演をお願いいたしました。

【PD-1】江花 昭一

江花先生からは、従来型のうつ病と最近急増する新型うつ病を併せ、我が国では 300 万人から 500 万人のうつ病患者がいると推定されているとのことで、それぞれの病態についてご説明をいただきました。従来型は、「几帳面、生真面目、責任感が強い性格」の方が、なんらかのきっかけでうつ病を発症するもので、眠れない、食欲が無いなどさまざまな身体症状が現れるものだということでした。そして思い悩み、医療機関を受診すること無しに自殺までいってしまう例があるのに対して、若い世代を中心に増加している新型は、例えば、職場等で自分自身の評価が回りの評価と乖離するときなどに発症し、比較的早めに医療機関を受診し回復も早いということでした。いずれにしても心の休息、周りのサポート、そして服薬で、社会が「うつ病」をい

う病気を十分に理解し適切な対応ができるよう備えることが必要であることが分かりました。

【PD-2】津久井 要

津久井先生からは、うつ病とレジリアンスというテーマでご講演いただきました。このレジリアンスとは聞きなれない言葉ですが、一般には「困難に打ち勝つ心の力」「挫折から回復・復元する弾力性」などと説明されているそうです。つまりさまざまなストレスやトラウマなどにより心に傷を負った場合に、うつ病などの精神疾患を発病しないための心の抵抗力ということで、発病防御因子と回復促進因子の2つの因子からなるということです。1つ目の防御因子としては、米国のユダヤ系の医療社会学者アーロン・アントノフスキーが提唱したサリュートジェネシスという言葉があり、困難な環境の中で生きていくための自分、もしくは身の回りに何があるかを考えることのできる人、つまり理解しよう、行動しよう、そして有意味に行こうと考えられることが結局、健康の方へ向かうということだそうです。物事が順調に進んでいる時には心に余裕もあるわけですが、困難な局面の直面した時にも、健康を維持できる個人と社会がおかれている状況のなかに健康を支配する要因すなわち衛生的要因があり、それらがうまく働くことが重要であるということでした。最後にこのレジリアンスを構築するための方法をご説明いただき、うつ病予防のための御講義をいただきました。

【PD-3】平岡 秀一

平岡先生からは、うつ病治療薬の発見からその変遷について分かりやすくご講演を

いただきました。まず抗うつ薬は、脳内の神経細胞終末と他の神経細胞終末との間にあるシナプス間隙において、セロトニン(5-HT)やノルアドレナリンといったモノアミンの分泌・受容が行われるという1960年代に提唱されたモノアミン仮説に基づいて、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬が開発された経緯、それぞれの作用・副作用についてご説明をいただきました。そして、モノアミンの中でもとりわけセロトニンとノルアドレナリンの関与が注目され、その後はこのモノアミン仮説に基づき、三環系抗うつ薬に比べて抗コリン作用、抗アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用が弱く、口渇、便秘といった副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor)、あるいは、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI; serotonin noradrenaline reuptake inhibitor)が開発された経緯と作用について、さらに、NaSSAに関してご説明いただきました。

我が国では、年間の自殺者数が3万人を超え深刻な社会問題となっております。今回のシンポジウムを通じてうつ病をよく理解し、家族や友人、職場の仲間など、周りにうつ症状を示す人がいたら、注意深く様子を見守り、適切な治療が受けられるよう助言できるようにしたいものです。

文責：HAB 研究機構事務局

5. <連載> 最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望

ヒト 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その実用化が期待されています。そのヒト iPS 細胞の開発に携われた桜田先生による、若手研究者必読の連載です。

ポर्टアイランド・ブルース [最終話]

ソニーコンピュータサイエンス研究所

桜田 一洋

技術というものは一朝一夕では確立しない。しかし苦勞して開発した技術にも必ず限界がある。科学の重要な役割は技術の限界を明らかにすることだ。

ソニーの近藤哲二郎は技術について次のように述べている。「技術の高さとは何かといえば、年輪と同じで何回自分を否定したかです。だから、一番（やっては）いけないのは、新しい技術を開発したら、それを守ろうとすることです。（中略）偶発的にわかることは、他人にもそのチャンスがありますから、すぐにキャッチアップされます。しかし積み重ねのうえに完成した技術は、（他社も）それだけ時間が必要になりますから、すぐに追いつけません。」（ソニー最後の異端 近藤哲二郎と A3 研究所（講談社文庫 立石泰則著）より引用）。

誘導多能性の暗黒面

本年（2011年）3月3日にヒト iPS 細胞技術の問題点に関する三つの論文が Nature 誌に掲載された¹⁾。これら三つの論文は、ヒト iPS 細胞では、「誘導過程で新たに染色体 DNA のコピー数変動が発生すること」、「誘導過程で遺伝子コード領域に高い頻度で変異が導入されること」、

ワンポイント解説

桜田先生の最終回をブルースに載せてご堪能ください。

さらに、「異常なエピジェネティック修飾が染色体の特定領域に広範囲に存在すること」を報告している。これらの結果を踏まえて、Nature 誌の News and Views では「誘導多能性の暗黒面 The dark side of induced pluripotency」という記事が掲載された。

これは、我々が 2007 年に想定したヒト iPS 細胞技術の問題点をはるかに上回る異常である。これらの染色体の異常はヒト iPS 細胞株ごとに異なっており、さらに一つの株のなかでもモザイク状に異常が存在する。染色体の異常がヒト iPS 細胞由来の細胞を用いた細胞治療における有効性や安全性に影響を与える可能性は否定できない。また疾患患者さんから作製したヒト iPS 細胞から病気と関連する体細胞を分化誘導して表現型の変化を健康な人から作製したヒト iPS 細胞由来のものと比較しても、表現型の変化が患者さんの持つ DNA

配列の違いに由来するのか、それともヒト iPS 細胞作製過程で新たに導入された変異や構造変化なのかは簡単に区別できない。現在までに従来とは異なる因子を用いてヒト iPS 細胞を誘導する方法が開発されている。しかし、iPS 細胞の持つ上記三つの問題点が解決されることは示されていない。

ヒト iPS 細胞の起源細胞

東北大学の出澤真理教授らのグループは、ヒト組織から三胚葉に分化可能な組織幹細胞 (MUSE 細胞) を分離増殖する技術を開発し、この技術を用いてヒト線維芽細胞のなかのどのような細胞がヒト iPS 細胞の起源細胞かをエレガントに実証した²⁾。その結果、ヒト線維芽細胞中の MUSE 細胞以外からはヒト iPS 細胞は誘導されなかった。この結果は、ヒト iPS 細胞が分化した体細胞から誘導されるのではなく、組織中に少数存在する未分化幹細胞に由来することを示した。これは我々のバイエルでの作業仮説や実験結果から導かれた結論とも一致する。

一方で、iPS 細胞はリンパ球やマクロファージなど分化した血液系の細胞から誘導できることも明確に実証されている。それでは、幹細胞起源説と血液系の分化細胞からの誘導結果は矛盾するのだろうか。答えは否である。マクロファージには生体内で組織中の分化した体細胞と融合して、その融合した体細胞の遺伝子を発現する。これはマクロファージのエピゲノムの構造が他の分化した細胞とは異なり可塑性が高いことを示している。このことは、ヒト iPS 細胞の起源細胞となり得るのは組織幹細胞をはじめエピゲノムに可塑性を保有してい

るものに限定される可能性が考えられる。これは、すでに述べたように受精後の初期化の不完全性という知見ともよく対応する。

事実は真実の敵なり

生命現象のように多数の要素から構成される現象を理解する場合、説明すべき生命現象に対して入手可能な定量的データは必然的に限定している。そのために現象の解釈において重要な側面が脱落する危険性が常にある。自分の開発した技術を肯定的に見ようとする、その技術の正当化に必要なデータだけから現象を説明しようとするバイアスを生む。このような限られたデータからの解釈は確かに事実でありねつ造ではないが、真実を見逃すことになる。開発された技術を作業仮説と比較して矛盾する点を追求することで、はじめて技術の本質が明らかになってくるのだ。21 世紀の重要な研究対象である生命、環境、経済、社会などの複雑なシステムの問題に取り組むにあたり、研究者は常に謙虚に「事実は真実の敵」となる可能性があることを考えておくことが必要である。

第二幕の終焉

バイエル社とシエーリング社の合併が決まった 2006 年、シエーリング社で免疫炎症研究と再生医療研究を行っていた米国の研究所の閉鎖が決定された。神戸のリサーチセンターはこの時点では閉鎖は通達されなかった。しかし、バイエル・シエーリング・ファーマ社の重点領域として免疫炎症研究、再生医療研究に加えて幹細胞研究が外れる可能性は濃厚であった。このような不安定な状況のなかで、ヒト iPS 細胞の研

究は進められた。神戸の研究所で正木英樹博士と石川哲也博士が最初のヒト iPS 細胞株の樹立に成功したのは特許に記載されているとおり 2007 年 3 月から 4 月にかけての一連の実験からである。この成果を踏まえて、ヒト iPS 細胞技術の特許を私たちが出願したのは 2007 年の 6 月 15 日である。その二週間後にベルリンでバイエル・シエーリング・ファーマ社の研究部門長であるアンドレアス・ブッシュにより神戸研究所を年内で閉鎖することが通達された。研究所の閉鎖に加えて、ヒト iPS 細胞技術は社外に導出することが決まった。

ヒト iPS 細胞の初期化は完全ではなく、起源細胞の記憶の一部がヒト iPS 細胞に残っていた。それは、私たちが期待していた幹細胞の多様化解消という目的にはヒト iPS 細胞技術が使えないことを意味していた。もちろん、ヒト iPS 細胞技術が私たちのニーズを満たさないということは、ヒト iPS 細胞研究の価値を否定するものではない。バイエルの神戸リサーチセンターでこの技術開発における中心的な役割を果たした正木英樹博士、石川哲也博士、高橋俊一博士に加え、リサーチセンターのメンバーの多くは研究所の閉鎖のぎりぎりまで、ヒト iPS 細胞技術を評価するために研究を続けた。

企業研究では当然のことではあるが、論文発表ではなく特許出願が優先される。十分に技術評価を終えた後でなければ論文発表の許可はおきない。バイエル本社から発表許可の決済がおきたのは 2007 年 11 月に入ってからだった。いい論文を発表して世間から評価されたいという気持ちは企業の研究者であっても大学の研究者とそれは

ど大きな違いはない。しかし、その夢はしばしば特許と関係する発表制限により碎かれる。その上、神戸リサーチセンターではヒト iPS 細胞の技術開発にかかわった研究員だけではなく、すべての研究員がその研究テーマの継続をあきらめなければならなかった。それは、言葉に表せないような悔しさである。その悔しさを内に秘めて 2007 年 12 月末に全員リサーチセンターを静かに去っていった。そんな研究員にかける言葉は今も見つからない。私にできることはブルースのように、離れた場所から痛みを共有することだけだ。

バイエルの特許に関する情報は、毎日新聞の独自の取材により 2008 年の 4 月 11 日の朝刊一面の記事となり国内で広く知られるようになった。そのころ私は iPS 細胞の技術を iZUMI Bio 社（現 iPierian）に移管するために米国で仕事をしていたので、報道の状況は知らない。毎日新聞の報道内容は、その後公開された関連する特許などの公文書を参考にし、限り正しいことが明らかになっている。実際、2010 年に入りバイエルの特許が英国で成立し、バイエルのヒト iPS 細胞の仕事は国際的に知られるようになった^{3,4)}。

論文や特許などの公文書によって、世界中の膨大な数の研究室で行われている研究のすべてを捉えることはできない。研究成果を一つの論文や特許というスナップショットへ還元して語ってしまう世界は現実というよりはシミュラクル（まがいもの）である。歴史に残る研究の成果とは、「生命とは何か」という真実に迫る研究者の「観察と思考の流れ」のなかに現れる。縁あって研究という仕事についたのなら、スナッ

プショットのような成果を目指すのではなく、真実に迫る力と勇気の獲得を目指し自身の情理を鍛えてほしいと思う。

私にとっては、バイエルでの iPS 細胞の仕事はすでに過去のものだ。ヒト iPS 細胞の樹立をリサーチセンターで目にしたときの感動の記憶は、いつも研究所の閉鎖という深い痛みといっしょに立ちあらわれてくる。それは少年のときの失恋のような、甘酸っぱい思い出である。

わずか三年三カ月の短命のリサーチセンターであったが、優秀な研究者に恵まれ幹細胞と再生医療に関して貴重な経験を重ねることができた。それは機械論的な再生医療の標準化も、自己治療を劇的に向上させる再生誘導薬も一筋縄ではいかないという

ことを私に教えてくれた。また治療コンセプトで患者の多様性を十分に考慮することが重要であることにも気付かされた。

現在の生命科学、医学、医療は、多様なものをアンサンブル平均（集合平均）や時間平均により統計学的に捨象する。多様なものをありのままに扱う生命科学を新たに開発することが必要である。病気というものの中で「自由に治療できること」と「自然に従って諦めなければならないこと」の間を見極め、人が病気から自由になるというのはどういうことなのかを知らなければならぬ。この大きな問題を取り扱うには、生命とは何かという根本的な問いに答える必要がある。今思うと神戸リサーチセンターの閉鎖は、私をその新しい道へと誘っているようであった。

参考文献

1. Nature 471:46, 58, 63 & 68, 2011
2. Wakao S, Kitada M, Kuroda Y, Shigemoto T, Matsuse D, Akashi H, Tanimura Y, Tsuchiyama K, Kikuchi T, Goda M, Nakahata T, Fujiyoshi Y, Dezawa M. Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 108:9875-9880, 2011.
3. Simon BM, Murdoch CE, and Scott CT. Pluripotent patents make prime time: an analysis of the emerging landscape. Nature Biotechnology 28: 557-560, 2010.
4. Eisenstein M. Up for grabs. Nature Biotechnology 28: 544-546, 2010

謝辞

本連載の機会を与えてくださいました、HAB 研究機構の関係者の皆様に心よりお礼申し上げます。

「ポートアイランド・ブルース」は今号の掲載を以って最終回を迎えました。
筆者の桜田先生には、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

HAB 研究機構事務局一同

6. <連載>ヒトの臓器のよもやまばなし

第3話：臓器提供の直ぐ裏には

北海道大学名誉教授

鎌滝 哲也

はじめに

前回までに、ヒトの肝臓を初めて扱った時の経験談や、ヒトの胎児の肝臓を用いた研究などをご紹介いたしました。また、第一回には東京都観察医務院でのことを書きました。研究者が無造作にバケツに臓器を入れて運び、遺族の非難を受けた事などです。そこで、今回は、臓器を提供する側と受け取る側の事について、チョッピリ書いてみたいと思います。

ヒトの臓器試料を使う立場から

私は肝臓のシトクロム P450 の研究をしておりましたから、肝臓の試料は新鮮な方が良いに決まっております。一方で、提供する側には様々な事情があります。使う立場からみてばかり考えていたら、とんでもない間違いをする事になります。私が、これまでに使わせていただいた最高の試料は千葉駅近くの陸橋の上で起こった殺傷事件の被害者（若い女性）の肝臓でした。ある冬の事でした。刺されて死亡した女性は「失血死」でした。それも、柳包丁で心臓を貫く殺傷事件で、おびただしい血液が流れ、驚いた見物人は手を出す事もできず、通報で警察が来るまでそのまま放置されておりました。冬の刺すような寒さの中で失血したのですから、体温は急激に落ちて、提供された肝臓は新鮮そのものでした。当然ながら、測定したシトクロム P450 の含有量

も酵素活性も高いままでした。あの肝臓を使ったときは、まだシトクロム P450 の精製や cDNA のクローニングもやっていない時代でした。今から思えば、酵素の精製やクローニングにも絶好の、非常に得難い試料だったと思います。

アメリカでは、脳死の患者の臓器を使うことができます。私は1ヶ月ほどナッシュビルのバンダービルト大学の Dr.Fred. Guengerich の研究室に滞在して、彼の研究室に保存してあった脳死の患者の肝臓試料を使って研究をさせてもらいました。Dr.Guengerich は日本に何度も来ましたし、日本の研究者を何人も受け入れてくれましたので、日本でも有名です。当時の彼と比較的最近の写真を添付しておきます。ご覧下さい。懐かしくご覧になる人も多い事でしょう。私はむかし、バンダービルト大学に留学しました。Dr.Guengerich の前任のトキシコロジーセンター所長の Dr.Neal の研究室でした。その関係で、Dr.Guengerich はときどき Dr.Neal の研究室に顔をみせておりましたから、彼とは古くから知り合いです。1ヶ月の滞在の間の研究に、Dr.Guengerich の研究室に保存してあった肝臓のミクロゾームを使わせてもらいました。研究室には、おおげさにいえば、バケツ1杯ほどもヒトの肝臓のミクロゾーム画分が保存されておりました。そ

の研究で新しい（と思われる）シトクロム P450 の精製純化に成功しましたが、彼の研究室の試料を使わせてもらったので、精製純化した酵素はそのまま研究室に寄贈しました。それにしても、文化の違いを感じたものです。当時、日本では脳死の患者の臓器を使うなんて事は、到底無理でした。

遺族や医師の立場から

ところが、慶応大学の病理からご供与いただいた肝臓は、病理の先生のご配慮で、数は多かったのですが、酵素活性の高いままの肝臓はいくつもありませんでした。お聞きしたところでは、患者の遺族はいつまでも患者に布団をかけて安置することを望むからだそうです。病理検査をするにも、解剖する前は出来るだけ低温に保存しておきたいのだそうです。布団を掛けたままにすると、体温がなかなか落ちず、腐食(lysis)が進んでしまい、正確な病理検査にも支障を来すのだそうですが、まず第一に患者の遺族の気持ちを理解してやらねばならないから、難しいところがあるとの事でした。

ある時に、別の都内の有名な病院から肝臓の試料を提供していただける事になり、勇んでジャーに氷を詰めて出かけました。

ところが、その患者さんはC型肝炎の患者で、私には到底扱える代物ではなさそうでした。そこで、担当の先生に、その旨お話しして、引き上げようと思いました。その時、「君、肝炎の患者の肝臓をどういう風に扱うかも分からずに肝臓を提供してくれなどと言うのは、勉強不足も甚だしい」とおしかりを受けてしまいました。それはそうです。当然です。手術をされる医師の先生は、十分な知識を持ち、その上で危険な手術を行っているのですから、私の無知にご不満だったのは当然でしょう。

あとがき

研究は、とくにヒトの臓器を使う研究は、臓器を提供して下さったヒトに対する感謝の気持ちが必要だと思います。また、臓器を提供して下さるために様々な努力をして下さっている医師の方々にも感謝の心が必要だと思います。単に「ありがとう」と言うのではなく、研究によって人間に対する貢献ができるかどうかと問われると思います。研究の成果は論文で発表されなくては役に立ちません。次回は、研究の成果の評価について私見を述べてみたいと思います。



当時と最近の Dr.Guengerich と筆者：頭の毛にご注目

7. 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) 「臨床薬理学教室が果たすべき役割」

昭和大学医学部臨床薬理学教授
同 臨床薬理研究センター長

小林 眞一

臨床薬理学の概念は実験動物における薬理学に対比して「ヒトを対象とした薬理学」と考えられ、日本臨床薬理学会は 1985 年に「薬物の人体における作用と薬物動態を研究し、合理的薬物治療を確立するための科学である」と定義した。最近では、EBM に則った薬物治療が求められており、そのために優れた Evidence を作り出す必要がある。昔から「医薬品の価値はその医薬品の情報である」と言われている。臨床薬理学では非臨床試験データから早期・探索的臨床試験を適正に実施し、薬物の有効性・安全性等を適正に評価し、さらに真のエンドポイントを大規模臨床試験などで検討し、優れた医薬品とその Evidence を提供し創薬、育薬に貢献してきた。さらに治療の個別化（テーラーメイド医療）のために医薬品情報を適正に使用するための活動も行ってきた。このように臨床薬理学が果たすべき領域は広く、我が国では非臨床試験、ヒト試料を使用した臨床研究（代謝研究、ゲノム解析等）、早期・探索的試験、治験・臨床試験、医薬品情報提供・相談等々が行われている。

現在、我が国においては医学部の臨床薬理学教室は少なく、臨床分野の教室、薬理

ワンポイント解説

日本に臨床薬理学会が誕生した頃から、常に先端を歩んできた筆者が、改めて大学の臨床薬理学教室のあるべき姿を論じます。

学教室が臨床薬理学的研究、教育を行っていることが多い。一方、薬学部においては臨床現場で活躍できる薬剤師の教育のために臨床薬理学教室、臨床薬学教室、医療薬学教室等、より臨床的な名称の教室が増えている。しかし、臨床薬理学の定義が示すように臨床薬理学の大原則は「ヒトを対象とした薬理学」であり、例え非臨床研究であっても絶えず人体での作用、患者での薬物治療を予想して行うべきである。

だいぶ昔の話になるが、著者が英国ロンドン大学のハマースミス病院臨床薬理学教室に留学（1987 年）していた時、当時の教室のボスは Sir Colin Dollery 氏であった。彼は第 1 回国際臨床薬理学会議を 1980 年に開催した極めて著名な臨床薬理学の創始者であるが、彼と直接話す機会があった。当時、医学部薬理学教室に所属していた著者が「臨床薬理学は基礎系の教室ではできないですか？」と聞いたことがある。その

答えは単純であり「臨床薬理学の研究は基礎から臨床までであるのが当然でしょう」と言われてしまった。確かにその教室ではヒト試料を用いた基礎的な研究から患者を対象とした臨床研究まで MD、nonMD のスタッフが非常に猛烈に研究していた。その時の印象は 20 数年たった今も鮮明な印象として残っているが、要するに臨床薬理学の研究はヒトを対象とすることを常に忘れてはいけないということである。

我が国の臨床薬理学教室が果たすべき役割は、例えば非臨床試験を行う場合は、実験の対象動物が適正に選択されているか、またその動物で惹起される薬理作用、毒性作用等々がヒトに外挿できるのか、また実験動物での薬物暴露がどの程度ヒトに相関し、ヒトでの投与量を推測出来るのか等々、動物とヒトの種差を認めても、その上で尚且つ動物とヒトとの相関性、外挿性を絶えず検討し、ヒトにおける薬効、毒性、薬物動態等を推測する姿勢が必要である。

非臨床データを基に臨床試験は開始されるが、近年、早期・探索的臨床試験を我が国で実施しようという社会的機運が高まっている。現在、早期・探索的臨床試験の定義がバラバラなようであるが、著者はここでは、医薬品開発における「第 I 相試験から第 II 相試験の POC (Proof of Concept) 試験まで」と考える。これらの早期臨床試験では医薬品候補薬についての安全性情報が一応規定通りに出ているものの、動物とヒトとの種差の問題等々、安全性情報が十分ヒトに外挿できでないことも多く、FIH 試験 (First in Human Study) における初回投与量の設定と実施等、臨床試験参加者 (被験者) の安全性を考慮すると、その

実施担当者の苦悩も大きい。このようなことから臨床薬理学では臨床試験を実施する上での倫理性も非常に重要になる。倫理的問題の審議は各大学等に設置されている倫理委員会 (臨床試験審査委員会等) によって審査されるが、倫理的問題の審査は多面的であることから、臨床薬理学を専門とするものも、その審議過程の議論に参加して視野の広い倫理的考え方を学ぶ良い機会である。是非、機会を見つけて参加すべきである。さらに最近では、ヒト試料を研究利用しヒトゲノム・遺伝子解析研究が普通に実施されるようになり患者の個人情報の保護の問題がよりクローズアップされた。また産学連携による研究促進をうけて利益相反管理の問題が重要になってきた。これらの臨床研究を取り巻く倫理的な問題に対し、臨床薬理学を志す者は、これらの規則が出来てきた背景を十分理解してほしい。例えば「利益相反状態は悪である」かの短絡的考えをせず、「情報の開示によって研究者を守る」ものであるとの考えを持ち「産学連携による研究をする上でも、情報を開示して、研究を促進させるべき」との考えを持つべきであろう。

臨床薬理学教室の果たすべき役割は大きく分けて研究と教育である。これまで述べてきたように、臨床薬理学の対象はヒトであることから動物からヒトへの外挿、ヒトを対象とした場合の研究手法、研究倫理等について教育が出来、その上で実際に研究に従事し、我が国がとかく遅れているといわれている臨床研究分野の発展に貢献し、よりよい合理的薬物治療の実現に貢献すべきと考えるが、いかがであろうか。

(2) アステラス製薬株式会社 ～研究本部の紹介とそれに連携する薬物動態部門の役割～

アステラス製薬株式会社研究本部

創薬推進研究所 寺村 俊夫
代謝研究所 碓井 孝志

研究文化の融合

2005年4月に藤沢薬品工業と山之内製薬が合併し、アステラス製薬が誕生しました。そのとき、藤沢薬品工業は醗酵天然物からの創薬が得意で、プログラフという移植免疫領域の大型新薬を保有していました。山之内製薬は低分子合成からの創薬が得意で、ペルジピン、ガスター、ハルナールなどの循環器・消化器・泌尿器の大型薬を有していました。それ以来、全く異なる文化のぶつかり合いが始まりました。そして、大阪人の愛想の良さとねちっこさ、東京人の規則正しさと頑固さも同時にぶつかり始めました。あれから6年経ち、新人社員も沢山入ってきました。そして今では、「えっ？彼は元は藤沢だったっけ？」と少し考えないと分からないほど、文化の融合が進みました。

研究本部では、APGD (Astellas Pharma Global Development)、ARIA (Astellas Research Institute of America)、Urogenics、OSI Pharmaceuticals、Perseid Therapeutics、Agensysといった海外の拠点やグループ会社と密に連携し、研究を展開しています。日夜(正確に言えば早朝か深夜)海外スタッフとの会議が行われ、拠点ごとに異なる文化のぶつかり合いを肌で感じております。さらに、昨今ではダイバーシティの進展と女性の活躍により、新しいアイデアが湧き

ワンポイント解説

発酵技術と合成化学の合体で生まれた新会社の創薬戦略です。でもそこには、東京人と大阪人の免疫細胞のようなぶつかり合いもありました。

上がってきているように思います。新薬創出の困難さが叫ばれていますが、専門性と性格に尖った人間同士の衝突が、画期的新薬創出のエネルギー源になっているように思います。

アステラス製薬では、泌尿器と移植領域において自らをグローバル・カテゴリー・リーダーと位置付けています。そして、それに続くカテゴリーリーダーを目指して、癌領域に力を注いでいます。さらには、アンメットメディカルニーズが存在する領域に着目し、Precision Medicineを推進しています。抗体などのバイオ医薬品からの新薬創出が鍵を握っていると考えています。

薬物動態部門が新薬創出をサポートする

このような背景のもと、薬物動態部門の関与は極めて重要です。部門間の連携を取り持つのは、薬物動態データに他なりません。アステラス製薬では、つくばに創薬推進研究所・創薬代謝研究室、大阪加島と欧州・米国に代謝研究所、つくばと加島にグループ会社のART (アステラス・リサーチ・

テクノロジー)があり、それぞれの役割を担っています。

つくばでは、創薬推進研・創薬代謝研究室がADMEスクリーニングを行っています。化学・薬理・分子医学・醗酵・毒性などのスタッフと共同で、薬効・毒性などのPros/Consを計りながら、ヒトPKが良好な化合物を選定したり、最適化しています。高速なスクリーニングを必要とする業務(溶解性、PAMPA、CYP酵素阻害、CYP酵素誘導、CYP代謝速度など)は、ARTつくばの創薬推進研究部で実施しています。

こうして一定の基準を満たし、開発候補品が見出された段階で、創薬代謝研究室から代謝研究所に薬物動態業務が受け渡されます。試験項目や課題などをグローバルな視点で、かつ、グローバルなスタッフと討議し、効率的な新薬開発および申請へと繋がります。受け渡しの際のスタッフ間・部門間・ステージ間連携の重要性については、みんな痛いほど感じています。

代謝研究所は日本(大阪加島)と欧州(オランダ)、米国(シカゴ)にラボ機能を置くグローバルな研究組織です。国内のラボでは、第I相試験開始から申請までの全ての過程で必要な非臨床薬物動態試験を、「申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第四十三条)」のもとに実施します。試験の一部(動物PK、放射性標識体ADME、in vitro代謝・薬物相互作用など)はART加島の代謝研究部で実施しています。欧州と米国のラボでは、各拠点の臨床開発チームと密に連携し、臨床試験で採取された生体試料中の薬物濃度およびバ

イオマーカの測定を行っています。さらに、PharmacogenomicsやCompanion DiagnosticsなどPrecision Medicineの推進にも貢献しています。

薬物動態部門が新薬創出をリードする

薬物動態部門の役割は、単にADMEデータを取得することだけではありません。薬物体内動態が、薬効薬理や毒性発現を規定しているからです。したがって、「患者に優しい良質な新薬」を創出するためには、薬物動態部門の英知が最大限発揮されなければなりません。

薬物動態部門は、Translational Science(基礎(非臨床)から臨床への橋渡し研究)への取り組みの一環として、PK-PDを強力に推し進めています。これを機能的に活用するためには、薬効モデルの構築段階から勝負が始まります。動物モデルのMOA(Mode of Action)取得のためには、プロテオミクスやメタボロミクスといった先端技術が役立ちます。そしてバイオマーカー候補が見つかり、動態部門ではLC-MS/MS法を主体とした測定法の検討が始まります。このバイオマーカーは可能であれば、ヒトでのPOC(Proof of Concept)取得に繋がることが理想的です。バイオマーカーが測定可能になると、薬物動態部門と薬理部門の協働により、非臨床PK-PD試験および解析を実施します。そして、PKを介したバイオマーカーの応答について、非臨床-臨床の関連付けを行うことにより、ヒト薬物動態や臨床効果とその時間推移、ならびに臨床用量・投与レジメの予測を行うなど、臨床試験計画の策定をサポートしています。

PK と毒性発現の関連性についても、同様に精力的に検討しています。動物で毒性が発現した場合、それを理由に埋没的にテーマ・プロジェクトを terminate するのではなく、ときには、毒性発現メカニズムの解明や種差の有無を確認する研究が必要と考えています。このとき、未変化体や代謝物の血漿・組織中濃度の評価が重要になります。反応性代謝物の生成の有無と毒性との関連性を精査することも大切です。ヒト特異的な代謝物の生成についても、FDA の MIST (Metabolites in Safety Testing)

ガイダンスを考慮して早期に対応していく必要があります。

薬物動態部門に対しては、その他にも、薬物間相互作用の予測、PET/MRI 解析結果との相関性検討、探索臨床試験の推進などなど多くの役割が期待されています。薬物動態の研究者が主体的にフットワーク良く活動することによって、グローバルな臨床開発の加速・効率化と成功確率の向上に貢献し、真に、患者さんが喜んでくれる「優しい新薬」を創出できると信じています。

8. 会議議事録

(1) 第22回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2011年3月1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22回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人として、岡希太郎理事、小林智理事を選任した。

審議事項

1) 2010年度活動報告案

事務局より、2010年度活動報告案が説明された。審議の結果、2010年度活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2010年度補正予算案

事務局より、2010年度補正予算案が説明された。一般会計は、賛助会員退会につき、2社分の賛助会費収入が減じたこと、支出に関してはほぼ予算どおりであったことが説明された。事業会計収入の部は、試料提供事業収入が好調だったこと、支出の部で円高が進んだため、パートナーシップ等NDRIへの支払いが予算よりも減じたため、最終的に黒字となることが説明された。横澤監事より、本年は事業が好調であったことだけでなく、円高という特殊な事情があったことで黒字になったもので、事業の不調や円安等にそなえ、HABがNPO法人として存続していくためには人件費の5年分位の活動資金を準備しておくべきであることが説明された。また、適正な決算処理に関しては、細谷会計事務所に相談する

こととした。審議の結果、2010年度補正予算案は理事会案として承認された。

3) 2011年度活動計画案

事務局より、2011年度活動計画案が説明された。雨宮理事より日本製薬工業協会に依頼しているアンケート調査結果をもとにワーキンググループで今後の活動を検討していくため、顧問会議費等を活動計画に加えて欲しいとの意見が出された。協議の結果、理事会案として承認された。

4) 2011年度予算案

事務局より、2011年度予算案が説明された。協議の結果、理事会案として承認された。また、総会で予算案が承認されるまでの間、本予算案で暫定的に事業を運営していくことも承認された。

5) 第6期役員改選

深尾理事長より、第6期役員候補者の名前が読み上げられた。新任の3名に関して、推薦人より簡単な略歴が紹介された。

それぞれからはご内諾を頂いたこと、神村理事の後任としてアステラス製薬動態研究所長らに理事就任を依頼したが内諾をいただけなかったこと等が報告された。協議の結果、第6期役員候補者が理事会案として承認され、5月の総会に本案を提出することとした。

第6期役員候補者（新任）

千葉大学医学部附属病院 薬剤部長

大阪大学大学院医学研究科 寄附講座教授

医薬品医療機器総合機構 元審査センター長

北田 光一 先生（推薦人：佐藤 哲男理事）

高原 史郎 先生（推薦人：雨宮 浩理事）

豊島 聰 先生（推薦人：佐藤 哲男理事）

6) その他

佐藤理事より、日本製薬工業協会アンケート調査について、1月17日に開催された日本製薬工業協会との会合について、雨宮理事から人試料委員会の活動と報告書について説明がされ、佐藤理事からはNDRIからの臓器、組織の供給実績がそれぞれ説明されたことも報告された。また、今後双方で調査項目を検討し、アンケート調査が実施される予定であることが説明された。

事務局より、前回の事務局会議で継続検討事項となったAPDDへの助成に関して、共同研究について説明された。その概略は以下の通りである。

現在、ヒトでのマイクロドーズ試験を行うにあたっては、ヒトでの放射能内部被ばく線量を見積もる必要があり、ラットを用いた体内分布データから外挿しているものの、動物種差のために誤差が伴い、in vitro 試験系でのヒト/ラット代謝クリアランス比の比較が有用であると考えられている。そのため、HABが保存しているヒト肝試料を用いて、このヒト/ラット代謝

クリアランス比を比較し、それぞれヒト/ラットとのマイクロドーズ試験とを比較検討することは、ヒト in vitro 試験の有用性に関する再評価ともなるため、HAB研究機構の目指すところと合致するといえる。本共同研究が実施された場合には、結果を来年以降の学術年会で報告していただくことで、マイクロドーズ試験においても、ヒト in vitro 試験の有用性がHAB会員に示せることになり、共同研究の成果が会員に還元されることとなる。

協議の結果、深尾理事長より今回のAPDDとの共同研究には、寄付金協賛上限の40万円を拠出することとして、次年度以降に関しては共同研究における内規を制定し対応することとした。小幡オブザーバーより理化学研究所の共同研究関係の書類をひな形とすることが提案され、次回の事務局会議までに書類案を作成することとした。

次回の理事・監事評議員合同会議は、学術年会前日の5月19日（木）、東京駅地下八重洲倶楽部で開催することとした。

以上

(2) 第23回理事・監事会第9回評議員会合同会議議事録(抜粋)

日時：2011年5月19日(木) 18:00-20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ第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、議長の選出を諮ったところ、満場一致をもって深尾 立理事長が議長に選出された。

深尾議長による開会宣言に続いて、議事録署名人として、佐藤 哲男理事、須賀 哲弥理事を選任した。

審議事項

1) 2010年度活動報告案

小林 智総務委員長が欠席のため、代理として事務局から HAB 研究機構 2010 年度活動報告案について説明した。その後審議の結果、活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2010年度会計報告案

諏訪財務委員長より、HAB 研究機構 2010 年度会計報告案が詳細に説明された。その後、飯島監事より、5月17日に事務局より提出された 2010 年度 HAB 研究機構決算書について証拠書類を精査した結果、予算が適正に執行されたものと認められた旨の報告がなされた。審議の結果、会計報告案は理事会案として承認された。

3) 2011年度活動計画案

小林 智総務委員長が欠席のため、代理として事務局から HAB 研究機構 2011 年度活動計画案について説明した。その後審議の結果、活動計画案は理事会案として承認された。

4) 2011年度予算案

諏訪財務委員長より、2011 年度予算案について説明された。その中で、学術年会、市民公開シンポジウムの演者への謝金について改正案が提示された。質疑応答の結果、提案は以下の通り若干修正された。

①学術年会演者謝金等の件

正会員、賛助会員の講演に関しては、以下の通り変更する。

特別講演・シンポジウム等

謝 金：30,000 円

交通費：陸路実費

(※首都圏周辺は一律 3,000 円)

宿泊代：10,000 円(一泊のみ支給)

ただし、シンポジウム演者に関しては、HAB 正会員または賛助会員の場合には、原則として謝金は支払わないものとする。ただし、組織委員会で必要と認めた場合は、金額などについて協議した上で支給することが出来る。

②市民公開シンポジウム演者謝金等の件

市民公開シンポジウム演者には、シンポジウム終了後も叢書原稿の校正等でお世話になるため、以下の通り謝金等を改正する。

謝 金：80,000 円

交通費：陸路実費

(※首都圏周辺は一律 3,000 円)

(注) 事務局提案として、謝金に関しては十分に検討しきれなかったため、新理事会で継続審議とする。

研究所の拡充に関する意見として、新規職員採用、研究室の移転、ディープフリーザー購入等に関して検討し、今年度以降拡充していくこととした。本件については、今後事務局会議で検討を続け、2011年度補正予算で対応することで理事会案として承認された。

5) 第6期役員改選

深尾理事長より、第5期役員（任期：2009年6月1日から2011年5月31日まで）の任期が本年5月末で満了となることから、選挙管理委員会を設置し、次期役員候補者について検討し、以下の候補者を選任した経緯が説明された。審議の結果、原案通り理事会案として承認された。

第6期役員（理事会案）

理事 雨宮 浩 （任期満了再任）
 理事 五十嵐 隆 （任期満了再任）
 理事 池田 敏彦 （任期満了再任）
 理事 泉 高司 （任期満了再任）
 理事 岡 希太郎 （任期満了再任）
 理事 神村 秀隆 （任期満了退任）
 理事 北田 光一 （新任）
 理事 小林 英司 （任期満了再任）
 理事 小林 智 （任期満了再任）
 理事 小林 眞一 （任期満了再任）
 理事 佐藤 哲男 （任期満了再任）
 理事 須賀 哲弥 （任期満了再任）

理事 杉山 雄一 （任期満了再任）
 理事 諏訪 俊男 （任期満了再任）
 理事 高原 史郎 （新任）
 理事 豊島 聡 （新任）
 理事 深尾 立 （任期満了再任）
 理事 堀井 郁夫 （任期満了再任）
 理事 森脇 俊哉 （任期満了再任）
 理事 安原 一 （任期満了再任）
 理事 山添 康 （任期満了再任）
 理事 吉田 武美 （任期満了再任）
 監事 飯島 倍雄 （任期満了再任）
 監事 横澤 良和 （任期満了再任）

6) その他

①日本製薬工業協会アンケート調査報告

佐藤理事より、日本製薬工業協会加盟会社を対象にアンケート調査を行った経緯と結果が報告された。今回のアンケート調査では、新鮮肝細胞のニーズが多いことが確認された。また、肝臓以外の腹部臓器のニーズも高いことがアンケートの結果から判明した。

②顧問会議

雨宮理事より、2008年4月14日に開催された第1回顧問会議について、その経緯が説明された。今回のアンケート調査を踏まえて、今後の活動展開に関してご意見を伺うため、第2回顧問会議を開催することとなった。今回委嘱する委員は次の通りである。

HAB 研究機構 顧問（再任）

内山 充 先生 （薬剤師認定制度認証機構 理事長）
 北村 総一郎 先生 （国立循環器病研究センター 名誉総長）
 唐木 英明 先生 （日本学術会議 副議長）
 高久 史磨 先生 （自治医科大学 学長）
 寺田 弘 先生 （東京理科大学薬学部 教授）
 町野 朔 先生 （上智大学法学部 教授）

以上の先生方には再任をお願いすることとし、新たに雨宮理事より、北川 定謙 先生（財団法人日本公衆衛生協会 会長）の推薦があった。

各先生方には顧問委員就任依頼状を送付し、本年中に第2回顧問委員会を開催することとした。

以上

（3）第9回総会議事録（抜粋）

日時：2011年5月20日（金）13:50－14:20
 会場：昭和大学 上條講堂

出席者数：65名（内委任状43名）

定刻に至り、事務局から本日の総会は定款所定数を満たしているので成立する旨が告げられた。次に、議長の選任方法を諮ったところ、満場一致をもって山添 康理事が選任された。続いて議長より挨拶の後、以下の議案が審議された。

第1号議案：2010年度活動報告

小林 智総務委員長より、HAB 研究機構 2010年度活動報告案について説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致で可決された。

第2号議案：2010年度決算報告

諏訪財務委員長が欠席のため、代理として事務局より HAB 研究機構 2010年度決算案について説明した。続いて、本決算案に

関して横澤監事より、5月17日に市川研究所において証憑書類を精査した結果、適正に運用されている旨の報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一意で可決された。

第3号議案：2011年度活動計画案

小林 智総務委員長より、HAB 研究機構 2011年度活動計画案について説明があり、これを議場に諮ったところ、満場一致で可決された。

第4号議案：HAB 研究機構 2011年度予算案

諏訪財務委員長が欠席のため、代理として事務局より HAB 研究機構 2011年度予算案について説明された。これについて特段の質問がなく、満場一致で可決された。

第5号議案：第6期役員選出

議長より、第5期役員（任期：2009年6月1日から2011年5月31日まで）の任

期が本年5月末で満期となるため、選挙管理委員会を設置し、池田副理事長、小林眞一副理事長が委員を委嘱された旨の報告があった。

その後、選挙管理委員会の原案が提示され、満場一致で可決された。選任された理事および監事は以下の者で、被選任者は、いずれもその就任を承諾した。

第6期役員

理事	雨宮 浩	(任期満了再任)	理事	杉山 雄一	(任期満了再任)
理事	五十嵐 隆	(任期満了再任)	理事	諏訪 俊男	(任期満了再任)
理事	池田 敏彦	(任期満了再任)	理事	高原 史郎	(新任)
理事	泉 高司	(任期満了再任)	理事	豊島 聡	(新任)
理事	岡 希太郎	(任期満了再任)	理事	深尾 立	(任期満了再任)
理事	神村 秀隆	(任期満了退任)	理事	堀井 郁夫	(任期満了再任)
理事	北田 光一	(新任)	理事	森脇 俊哉	(任期満了再任)
理事	小林 英司	(任期満了再任)	理事	安原 一	(任期満了再任)
理事	小林 智	(任期満了再任)	理事	山添 康	(任期満了再任)
理事	小林 眞一	(任期満了再任)	理事	吉田 武美	(任期満了再任)
理事	佐藤 哲男	(任期満了再任)	監事	飯島 倍雄	(任期満了再任)
理事	須賀 哲弥	(任期満了再任)	監事	横澤 良和	(任期満了再任)

なお、議長より今期をもって退任される神村理事について、これまでの貢献に謝意が述べられた。

第6号議案：日本製薬工業協会 アンケート調査（報告事項）

佐藤理事より、日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会 川口政良委員長宛「我が国における心臓死ドナー由来ヒト試料の利用に関する調査」についてのアンケート調査依頼について報告があった。製薬協では、4月13日～4月28日までの間、加盟会社61社を対象にアンケートを送付した。その結果、28社から詳細な回答が寄せられた。多くの企業では、心臓死ドナー

由来のヒト試料の有効利用については希望する旨の回答が多かった。各社の回答の中での共通な意見や要望事項は、次の通りである。

- ・ドナーの組織を活用するためには、国内で倫理的、法的整備が前提である。
- ・高いバイアビリティーの肝細胞を希望する。
- ・接着性のよい細胞が常時入手できれば有用性がある。

以上

(4) 第 24 回理事会議事録 (抜粋)

日時：2011年6月17日(木) 18:00-19:30
場所：品川イーストタワー 21階小会議室3
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、議長の選出を諮ったところ、満場一致をもって深尾 立理事が議長に選出された。深尾議長による開会宣言に続いて、議事録署名人として、佐藤 哲男理事、須賀 哲弥理事を選任した。審議に先立ち、第8回総会で選任された各理事から、簡単な挨拶と自己紹介がされた。

審議事項

1) 第6期理事長、副理事長の選出

深尾議長より定款第14条第2項に定める理事長の選出について、出席理事の意見を求めたところ、理事長に深尾理事を選任し

たい旨の提案があり、議場に諮ったところ満場一致でこれを可決し、深尾理事はその就任を承諾した。

以下、定款39条に基づき深尾理事長が議長となり、議案の審議を進行した。

副理事長候補者として、池田理事、小林 眞一理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決し、池田理事、小林 眞一理事はその就任を承諾した。

2) 各委員会委員長の選任

委員長の選任に先立ち、佐藤理事より、HAB研究機構の事業の拡大に伴って、委員長を補佐する副委員長制度の新設が提案された。協議の結果、副委員長制度は承認され、以下の委員会に関して、委員長および副委員長の選任を行った。

- ・総務委員会 委員長：小林 智理事 (再任)、副委員長：小林 英司理事 (新任)
- ・財務委員会 委員長：諏訪 俊男理事 (再任)、副委員長：泉 高司理事 (新任)
- ・広報委員会 委員長：岡 希太郎理事 (再任)、副委員長：北田 光一理事 (新任)
- ・研究推進委員会 委員長：佐藤 哲男理事 (再任)、副委員長：吉田 武美理事 (新任)

各委員長、副委員長はその就任を承諾した。なお、各委員長は適材な者を委員に委嘱できることとした。また、佐藤理事より、須賀理事がワーキンググループ2委員長に推挙され、協議の結果、承認された。

3) ワーキンググループ設立の経緯と活動目標
雨宮理事より町野委員会の報告書を受けて、ワーキンググループを設置し、委員を

決定したことが説明された。また、佐藤理事より、へパトサイトの使用者側の意見を聴取したほうがいいのではないかという提案がされたのを受け、ワーキンググループ2を設置した経緯が説明された。引き続き、佐藤理事よりワーキンググループ2の活動として、日本製薬工業協会・医薬品評価委員会加盟61社を対象にしたアンケート

調査を行い、結果を第 23 回理事会で報告した事、そして 6 月 15 日に日本製薬工業協会側と会合を行い、調査結果の公開方法等に関して検討したことが報告された。

4) 顧問会議

事務局より、配布資料をもとに第 23 回理事会で承認された顧問会議第 2 期委員候補者に委嘱状を送付し、本日までに唐木

英明先生、北川 定謙先生、高久 史磨先生、寺田 弘先生から承諾をいただいていることが報告された。

5) その他

次回の事務局会議を 8 月 8 日（月）に開催することとした。

以上

(5) 第 54 回倫理委員会議事録 (抜粋)

審査日：2011 年 3 月 14 日（月）

審査形式：全員審査（東日本大震災のため持ち回りで審議）

議題：NDRI からのヒト膝試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構賛助会員より、申請書（課題名：関節リウマチおよび変形性関節症の病態解析と疾患関連遺伝子の発現解析）が提出されたのを受けて、持ち回りで審査を行った。審査の結果、申請通り承認とした。

以上

9. 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しております。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)

HAB 研究機構 賛助会員一覧

1	味の素製薬株式会社	28	武田薬品工業株式会社
2	あすか製薬株式会社	29	田辺三菱製薬株式会社
3	アステラス製薬株式会社	30	中外製薬株式会社
4	アスピオファーマ株式会社	31	帝國製薬株式会社
5	アンジェス MG 株式会社	32	トーアエイヨー株式会社
6	一般財団法人化学物質評価研究機構	33	富山化学工業株式会社
7	エーザイ株式会社	34	鳥居薬品株式会社
8	大塚製薬株式会社	35	ニチバン株式会社
9	株式会社大塚製薬工場	36	日産化学工業株式会社
10	小野薬品工業株式会社	37	日東電工株式会社
11	花王株式会社	38	ニプロパッチ株式会社
12	科研製薬株式会社	39	日本化薬株式会社
13	株式会社カネボウ化粧品	40	日本ケミファ株式会社
14	キッセイ薬品工業株式会社	41	日本新薬株式会社
15	杏林製薬株式会社	42	日本たばこ産業株式会社
16	協和発酵キリン株式会社	43	日本チャールス・リバー株式会社
17	興和株式会社	44	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
18	参天製薬株式会社	45	バイエル薬品株式会社
19	株式会社三和化学研究所	46	久光製薬株式会社
20	株式会社 JCL バイオアッセイ	47	ファイザー株式会社
21	塩野義製薬株式会社	48	富士ソフト株式会社
22	株式会社資生堂	49	マルホ株式会社
23	株式会社新日本科学	50	三菱化学メディエンス株式会社
24	積水メディカル株式会社	51	Meiji Seika ファルマ株式会社
25	千寿製薬株式会社	52	持田製薬株式会社
26	第一三共株式会社	53	リードケミカル株式会社
27	大正製薬株式会社	54	リンテック株式会社

(平成 23 年度, 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。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お参加頂けます。

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

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 眞一	昭和大学医学部 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	信州大学医学部附属病院 臨床試験センター 特任研究員
	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
	北田 光一	千葉大学医学部附属病院 教授
	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
	諏訪 俊男	慶応義塾大学 薬学部 教授
	高原 史郎	大阪大学大学院 医学研究科 寄付講座教授
	豊島 聡	財団法人 日本薬剤師研修センター 理事長
	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 薬物動態研究所
	安原 一	財団法人 昭和大学医学振興財団 理事長
	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 名誉教授
監事	飯島 倍雄	元 中小企業金融公庫
	横澤 良和	元 中小企業金融公庫

編集後記

- 2011年5月20日(金)、21日(土)に第18回HAB研究機構学術年会在昭和大学上條講堂にて開催されました。東日本大震災の影響もあり開催が一時危ぶまれましたが、東北大学の山添康年会长をはじめ、組織委員の先生方ならびに当日ご参加いただいた約220名の皆様のお力添えもありまして、無事に終了いたしました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。
- また、年会2日目に開催いたしました第18回市民公開シンポジウム「うつ病診療の最前線」では、年齢を問わず急増している「うつ」を主題に、診療の現状、治療薬の歴史についてなど、各先生方に詳しくご講演いただきました。講演内容をまとめた叢書を発行いたしましたので、ご高覧いただければ幸いです。
- 次年の学術年会は、第一三共株式会社 高司先生を学術年会長にお迎えして、2012年5月18日(金)、19日(土)の日程で開催されることが決定しております。メインテーマ、各セッションテーマ、演者などは随時ホームページ等にて公開してまいります。皆様ぜひお誘いあわせの上、ご参加いただけますようお願いいたします。
- 2011年10月29日(土)には、慶應義塾大学芝共立キャンパスにて以前からご要望が多かった「リウマチ」を主題とした第19回市民公開シンポジウム「正しく知ろう、リウマチ診療の最前線」を開催いたします。根治治療が難しいとされるリウマチなどの免疫系疾病について、診断・治療法とともに、治療薬についても専門の先生方にご解説いただく予定です。

(HAB 研究機構事務局)

2011年3月11日に発生いたしました「東日本大震災」におきまして、被害にあわれた皆様に心よりお見舞い申し上げますとともに、犠牲になられた方々のご遺族の皆様に対し、深くお悔やみを申し上げます。

特定非営利活動法人 エイチ・エー・ビー研究機構

NEWSLETTER Vol. 18 No. 1 2011 09 25

2011年9月25日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎

北田 光一

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: 03-5774-1124

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

第19回HAB研究機構市民公開シンポジウム
慶應義塾大学薬学部・特定非営利活動法人HAB研究機構 共催

正しく知ろう、 リウマチ診療の最前線

日時：2011年10月29日(土)13:30より
(受付開始時間 13:00)

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 地下1階

詳細は、<http://www.hab.or.jp>にて公開しております



第19回HAB研究機構学術年会

創薬開発の迅速化を目指して

—探索的IND試験とトランスレーショナル研究の進展

学術年会長：泉 高司 (第一三共株式会社)

日時：2012年5月18日(金)・19日(土)

会場：昭和大学 上條講堂

学術年会組織委員

泉 高司 (第一三共株式会社)

池田 敏彦 (横浜薬科大学薬学部)

檜山 英二 (大塚製薬株式会社)

小林 眞一 (昭和大学医学部)

永山 績夫 (大鵬薬品工業株式会社)

堀江 透 (ディ・スリー研究所)

山下 伸二 (摂南大学薬学部)

山田 泰弘 (田辺三菱製薬株式会社)

大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

北田 光一 (千葉大学医学部附属病院)

杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科)

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)

山添 康 (東北大学大学院薬学研究科)

吉田 武美 (昭和大学名誉教授)

最新の情報は、<http://www.hab.or.jp>にて公開致します (2011年12月頃公開予定)

