

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.21 No.1 2014 09 26

CONTENTS

1. <巻頭言>

優れた医薬品を開発するための臨床試験のあり方
大分大学名誉教授・中野 重行

2. <オピニオン>

ヒト組織の利活用について思うこと

(1) 千葉大学大学院・樋坂 章博

(2) 横浜国立大学大学院・景山 達斗、福田 淳二

3. 第 21 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第 21 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

(2) 招待講演 I ～V

(3) シンポジウム I 「細胞、組織培養技術の発展と実用化」

(4) シンポジウム II 「iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用」

(5) シンポジウム III 「バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化」

(6) ランチョンプレゼンテーション

4. 市民公開シンポジウムの報告

5. <連載>

(1) 最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望

第 1 話：mRNA 発現量に注目した酵素誘導の評価法
株式会社大塚製薬工場・内藤 真策

(2) 学会の思い出話

バンクーバー国際会議バンケットの思い出

横浜薬科大学・池田 敏彦

6. HAB 研究機構 会員の頁

(1) 千葉大学大学院・降幡 知巳、小林 カオル、千葉 寛

(2) キッセイ薬品工業株式会社・小林 護、村上 真

7. 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.21 No.1 2014 09 26

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

- 優れた医薬品を開発するための臨床試験のあり方
中野 重行（大分大学名誉教授） ————— 2

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

- (1) 薬物動態研究におけるヒト組織の果たしてきた役割
樋坂 章博（千葉大学大学院） ————— 4
- (2) 送液可能な血管構造を作るアプローチ
景山 達斗、福田 淳二（横浜国立大学大学院） — 6

3. 第 21 回 HAB 研究機構学術年会の報告

- (1) 第 21 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社） ————— 9
- (2) 招待講演
I オープンイノベーションを通じた新薬開発と将来展望
藤本 利夫（日本イーライリリー株式会社） ——— 12
- II 医学の発展に寄与するデータベースをもちいた臨床疫
学、薬剤疫学研究
川上 浩司（京都大学大学院） ————— 13
- III 創薬におけるトランスレーショナル研究の現状と課題
豊柴 博義（武田薬品工業株式会社） ————— 15
- IV Drug Repositioning とアンメットメディカルニーズ
塩村 仁（ノーベルファーマ株式会社） ————— 17
- V コンパニオン診断薬の将来と規制が抱える課題
小崎 丈太郎（株式会社日経 BP） ————— 18

(3) シンポジウム I :

- 「細胞、組織培養技術の発展と実用化」 ——— 19
- 1) 三次元培養システム Cell-able® で形成されるヒトがん細胞およ
び肝細胞スフェロイドを利用した創薬研究の新しいアプローチ
横田 耕一（東洋合成工業株式会社）
- 2) 非臨床薬物動態研究におけるヒト組織の活用事例と今後の課題
安田 哲（第一三共株式会社）
- 3) 酸素透過性素材 lumox™ を利用した代謝活性高維持型ヒト肝
細胞培養法の新規構築とその薬物肝毒性評価への応用
青山 和誠（武田薬品工業株式会社）
- 4) 凍結ヒト肝細胞を創薬薬物動態試験に活用するための
新規培養法の構築と応用
山田 泰弘（田辺三菱製薬株式会社）

(4) シンポジウム II :

- 「iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用」 — 22
- 1) 医薬品安全性評価への応用 ~ ヒト iPS 細胞応用安全
性評価コンソーシアムでの取り組み
宮本 憲優（エーザイ株式会社）
- 2) 動物実験代替法への iPS 細胞の応用
小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）

- 3) ヒト iPS 細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望
関野 祐子（国立医薬品食品衛生研究所）
- 4) iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究
高橋 淳（京都大学 iPS 細胞研究所）

(5) シンポジウム III :

- 「バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化」 — 25
- 1) オンサイト超高感度バイオ検査を可能にするマイクロ
デバイス技術
野地 博行（東京大学大学院）
- 2) メタボロミクスによるバイオマーカー探索
藤枝 裕介（アスピオファーマ株式会社）
- 3) バイオインフォマティクスとシステム生物学による
バイオマーカー探索
宮野 悟（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター）
- (6) ランチョンプレゼンテーション ————— 28

4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 30

5. <連載>

- (1) 最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
薬物動態研究の変遷 — 科学技術の進歩とその応用 —
第 1 話：mRNA 発現量に注目した酵素誘導の評価法
内藤 真策（株式会社大塚製薬工場） ————— 33
- (2) 学会の思い出話
バンクーバー国際会議バンケットの思い出
池田 敏彦（横浜薬科大学） ————— 38

6. HAB 研究機構 会員の頁

- (1) ヒトにおける薬物体内動態・毒性の予測に貢献する
新たな *in vivo*・*in vitro* ヒトモデル
降幡 知巳、小林 カオル、千葉 寛（千葉大学大学院） — 41
- (2) キッセイ薬品工業株式会社開発研究部、薬物動態研究
所の紹介
小林 護、村上 真（キッセイ薬品工業株式会社） — 44

7. 会議議事録 ————— 47

- (1) 第 30 回理事・監事会議事録（抜粋）
- (2) 第 31 回理事・監事会第 12 回評議員会
合同会議議事録（抜粋）
- (3) 第 12 回総会議事録（抜粋）
- (4) 第 65 回倫理委員会議事録（抜粋）

8. お知らせ ————— 52

- (1) HAB 研究機構名誉会長、名誉会員のお知らせ

編集後記

1. <巻頭言>

優れた医薬品を開発するための臨床試験のあり方

大分大学名誉教授

中野 重行



わが国は今国を挙げて、新薬の開発だけでなく、iPS細胞による再生医療を含む臨床試験を推進して、世界に向けて信頼できるエビデンス発信していこうとしている時期にある。その臨床試験のデータの信頼性が揺らいでいる。

昨年（2013年）医薬品の臨床試験における二つのデータ改ざん事件が表面化し、新聞紙上を賑わした。一つは、市販後医薬品の医師主導型臨床試験で起こったディオバン事件であり、もう一つは、肥満症治療薬（一般用医薬品）の治験で起こったSMO所属のCRCによるデータ改ざん事件である。その他にも、臨床研究者と製薬企業の不適切な関係が疑われる事例が次々と報告されている。臨床研究に限らず、生命科学研究領域においても、STAP細胞をはじめ多くの再現性に乏しい論文が問題となっている。

これらの事例に共通して言えることは、個々のケースで細かい事情は異なるとしても、強い「期待感」の下に、しかも一定期間内に成果を出さなければならないという強い「プレッシャー」の中で実施されていたように思われる点である。研究者の「期待感」が、被験者の反応、記録されるデータ、データの統計解析法の選択、結果の解釈などに影響することは古くから知られており、これを研究者の「期

待効果」という。記録する指標の種類、試験の途中でデータの傾向を知ること、研究を開始した際の研究者の動機などは、研究者の「期待効果」に影響を与えることが分かっている。研究の結果が研究者にとって、あるいはスポンサーにとって、大きな利益となったり、逆に不利益になったりする状況にあるならば、「期待効果」に及ぼす影響は大きくなる。だからこそ「期待効果」の制御が、臨床試験計画の段階から重要になってくる。

医薬品の臨床試験の歴史を振り返ると、試験結果に影響をもたらす人間の特性として必然的に生ずる「バイアス」を認識して、制御する工夫の歴史であったといえることができる。その工夫の産物が、「ランダム化」の採用、「プラセボ」を使用した「比較試験」の実施、「二重盲検法」の採用、評価項目の選択、統計解析法の使用などに現れている。医学史を振り返るとき、フランスの生んだ著名な基礎生理学者であるクロード・ベルナールが医学研究に与えた影響は大きい。彼は1927年に著した「実験医学序説」の中で、「観察」と「実験」の重要性を説き、観察から得た事柄に基づいた推論から「仮説」を作り、その仮説の成否を実験により確かめていくという、その後の医学研究の主流となる考え方を示した。真実を明らかにしようとするという点で目的を共

有している臨床試験においても、この基本的な考え方は、今も生きている。

フィッシャーの実験計画法にある「ランダム化」を実際の臨床における比較試験に最初に採用したのは、ブラッドフォード・ヒルが研究計画に深くかかわって英国医学研究評議会（Medical Research Council：MRC）が実施した結核に対するストレプトマイシンの有効性を確かめた臨床試験であった（1948年）。今で言う PROBE 法（Prospective randomized open blinded endpoint の略：盲検化の実施が難しく、オープン試験とならざるを得ない場合に、客観性を維持するために、ランダム化を行ったうえで、エンドポイントの評価を、割付の内容を知らされていない独立した研究者が実施する方法）が採用されている。

一方、「二重盲検法」の誕生に大きな貢献したのは、米国のゴールドである。彼は 1932 年頃から医薬品の臨床研究にプラセボを使用している。医薬品を投与している医師が、薬物の効果について患者に誘導的質問を行っているために、結果にバイアスが入る可能性に気づき、被験者となる患者だけでなく評価者である医師も盲検にするために「二重盲検法」が誕生した。

医薬品の臨床試験では、これまで主として「科学性」と「倫理性」が重視されてきた。しかし、最近の事例から明らかになってきた多くの問題点を克服するためには、研究資金を提供するスポンサーとの関係（利益相反：COI）に関する「透明性」を確保すること、および得られたデータの「信頼性」を確保することが重要になってきた。そのためには、データを含む原資料・記録の保存を行い、臨床試験のデータの信頼性について疑惑をもたれた際には、研究者自らが身の潔白を証明する必要がある。

疑惑があるままで放置されていると、結果的に限りなく黒に近くなってしまう。それが科学の世界の基本的なルールである。測定した者が、測定した時点で、責任をもって記録を残して、修正が必要な場合は誰がいつ修正したかがわかるように修正の履歴を残し、原資料を保管することが必要となる。これは、データ改ざんの抑止力にもなる。つまり、「追跡可能性 (traceability)」を確保することが、「信頼性」を高めるために重要となる。このことは、臨床試験であろうが、それ以外の研究であろうが、同じである。研究により得られたデータが正確でなければ、サイエンスとは言えない。

臨床試験は臨床における事実を明らかにするものであって、臨床試験が明らかにする事実には素直に従う姿勢が、研究者にとっても、製薬企業にとっても、必須である。医薬品の最終的な受益者は患者であるので、患者の受ける利益が最大になることを追求するのが医療のあるべき姿である。そのためには、コンプライアンス意識の向上を目的とした研修・教育体制を充実させることは、臨床研究者にとっても、製薬企業にとっても重要であることは当然として、今後、臨床試験担当医師の育成に力を注ぎ、製薬企業と医学研究者の間の適正な協力関係のあり方を築き上げ、治験と治験以外の臨床研究の間の基準に関する二重構造を解消するなどして、わが国における臨床試験の質を高めて、臨床試験の信頼を取り戻すことが、喫緊の課題である。これらのアクションは、国際的にも、また国内で被験者となっていていただく患者を含む国民の信頼を得るためにも、重要である。このようなアクションを通じて、真に優れた医薬品を開発するための臨床試験が、今後わが国内で健全に発展していくことを望みたい。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

(1) 薬物動態研究におけるヒト組織の果たしてきた役割

千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室

樋坂 章博

昨年来、新しい薬物相互作用ガイドラインの策定の作業をお手伝いすることになり、国内の多くの大学および企業の薬物動態研究者、加えてPMDAの審査官、厚生省の担当官の方々と意見を交わしつつ、かなりの時間を過ごした。また関連の規制文書は米国および欧州で先行していることから、米国FDAおよび欧州EMAの担当官と意見を交わす機会もあった。この作業を通じて、ヒト組織を使った研究が、新薬開発にいかに根源的に重要かということを改めて感じた。ヒト肝ミクロソームは、薬物の代謝クリアランスを評価するための基本となる試料であり、またそれと並んで初代培養肝細胞の役割も重要であることは、今更言うまでもないだろう。基礎研究を実践する立場からは、その他にも様々な代謝酵素やトランスポーターの発現系、マウス、ラットなどの実験動物を用いた*in vitro*、*in situ*、および*in vivo*の実験系、さらに最近はノックアウト、ノックイン、ノックダウンに加えて様々な遺伝子改変技術を適用した実験動物など、多様な技術が研究手段として思い浮かぶ。

しかし、今回作成した70ページを超える相互作用ガイドライン案の文書中では、

驚くべきことに実験動物を用いた評価系の記述はほぼ皆無なのである。これは海外の規制文書も同様である。代謝酵素、トランスポーターの発現系については、さすがに随所に記載はあるが、それでも圧倒的に多数なのは、肝ミクロソームを始めとするヒト組織由来の試料を用いた実験系である。もちろん基礎研究において、特に現象の機構を追求する場面では、実験動物や遺伝子を操作した実験系が絶大な威力を発揮する。しかし、一旦その機構が解明されたならば、実際の新薬候補品の評価手段として、少なくとも薬物相互作用に関しては実験動物は種差のリスクが大きいためあまり役に立たない。また遺伝子を操作した実験系は実験間の違いが大きいため、複数の新薬候補品を系統的に評価するには適さないことも多い。もちろんヒト初代培養肝細胞もロット差等が問題になることはあるが、iPS細胞などは活性あるいは再現性の点で、これを代替できるレベルには至っていないのが現状と言えよう。このような状況の認識について、国内外の関係者からはほとんど異論はなかったのである。

新薬開発は、おそらくこの30年以上にわたって複雑さを増しリスクが高まり、そ

のためにコストが上昇の一途をたどっている。その傾向に一定のはじめをかけるために、2004 年の米国 FDA の "Critical Path Initiative" で強調された技術の 1 つが、モデリングとシミュレーションである。実際に臨床試験に入る前に重大なリスクを精度良く予測して回避することで、新薬開発の効率を向上させる狙いである。このようなモデルに基づく予測技術が、最も発達し成果を挙げているのが薬物体内動態の研究であるとよく言われる。実際に 1990 年頃までは、臨床試験をしてみないと新薬候補品の経口吸収性が良いか、あるいは薬効の持続性が十分かなどの情報は分からず、臨床試験をしてみたが薬物血中濃度があまりに低くて開発を断念した、と言った例が少なくなかった。私も 4 半世紀前に企業で創薬に携わっていたころに、肝細胞は薬物のクリアランスの能力を備えているのだから、これを詳細に検討することで臨床試験の結果は予測できると合成研究者に主張したら、そんなのは成果の期待できない基礎研究で、企業ですべき創薬研究ではないと面罵されたのを覚えている。今やその状況は劇的に変化したと言えよう。

薬物動態研究者としてはそのような感慨にひたることもあるが、一方でこれからのことを考えると、このような予測技術は果たしてどの程度改善し、それがどの程度有用になるかと言うことを考えなければならぬと強く感じている。薬物の体内動態に関与する要因は多数あり、その 1 つ 1 つの精度を高めると全体が高まるかと言うと、これが薬物差、個人差、あるいは生活の多様性に起因する機会間差等が大きくて、それほど単純ではない。高精度の予測

はそれだけ手間もかかるので、多くの薬の場合には、プロセス全体の効率化のためには、そこそこの予測で後は臨床試験で検証した方が早い。効率性の観点からすると、現在の体内動態の予測技術は、かなりの程度で到達点に達しているように思われる。

むしろモデリングとシミュレーションが克服すべき課題は、薬物動態以外の効果、安全性の予測にあると考える。ただし、これは非常に難易度が高い。薬物動態には薬物濃度と言う最強のバイオマーカーが存在するが、効果、安全性の場合には何を指標にして定量性を説明するか、との部分がすでに重大な研究テーマである。血圧、コレステロール値、血糖値など、分かりやすい検査値が沢山あると思われる人が多いかもしれないが、これらは全てサロゲートマーカーであり、患者が知覚できる真のクリニカルエンドポイントの改善が治療の目的であることを忘れてはならない。

クリニカルエンドポイントをモデリングで予測するのは実現不可能であり、サロゲートマーカーを実験動物で評価するのがより現実的であるのは、現状からするとやむを得ない。そのように多くの人が考えているのが、薬理学会などに出かけてみるとよく分かる。しかし論理的に考えると、そのような現状が打破されないと創薬の成功率はいつまでたっても向上しないように思われる。モデリングが普通に薬効に用いられる日には、昔は動物実験に頼っていた時代もあったね、と思い返せる日が来ると夢想するのが私の密かな楽しみである。そしてそのときにも、ヒト由来の組織の重要性は、おそらく変わらずにいるはずである。

(2) 送液可能な血管構造を作るアプローチ

横浜国立大学大学院工学研究科

景山 達斗、福田 淳二

1. 緒言

臓器移植に代わる近未来の新しい治療法として、再生医療が大きな期待を集めている。現在、iPS 細胞などの幹細胞から臓器細胞を高効率に分化誘導する技術の確立が精力的に進められており、すでにいくつかの組織についてその手法が確立されつつある¹⁾。しかし今後、様々な臓器・組織の再生医療を実現するためには、このような分化誘導技術に加え、生体外で立体的な臓器・組織を構築する技術が必要である。生体外で細胞密度の高い厚みのある臓器・組織を作製するには、如何に素早く血管構造をその内部に作製し、培養液の送液を開始できるのかが重要となる。なぜなら、作製に長い時間を要すると培養開始時点ですでに細胞は低酸素障害を受け、また送液開始時に活性酸素種による重大な障害を受けるためである。

我々は、このような観点から短時間で血管構造を作製する技術の開発に取り組んできた。我々の方法は、成形加工プロセスのアナロジーとして説明できる(図1)。一般の成形加工では、例えばプラスチックの原料を金型に流し込んで素早く成形し、ペットボトルなどを作製している。このプロセスと同様に、臓器・組織を構成する細胞と細胞外マトリックス(ハイドロゲル)を原料とし、剣山のような金型を用いて成

形することで、血管構造を素早く作製するというものである。この作製プロセスを、酸素枯渇の生じない素早いプロセスとするため、我々は、①素早くゲル化するハイドロゲル技術、②素早く細胞を脱離させる技術をこれまでに開発した。本稿ではこれらの技術の概略と、これらを用いた素早い血管構造の作製について紹介する。



図1. 成形加工を模した臓器作製

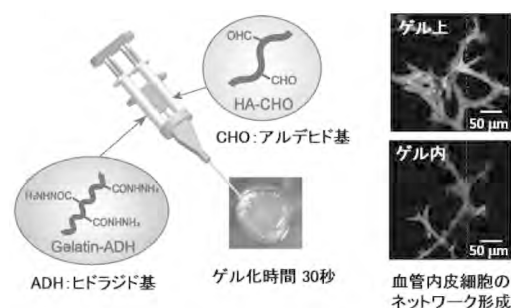


図2. *in situ* 架橋ハイドロゲル

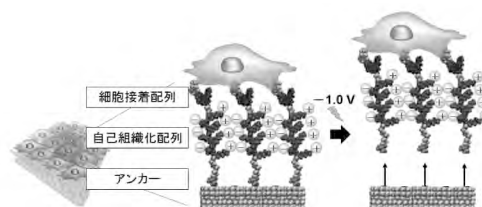


図3. 電気化学細胞脱離の原理

2. *in situ* 架橋ハイドロゲル

我々は、素早くゲル化するハイドロゲルとして、コラーゲンの熱変性体であるゼラチンと、多糖であるヒアルロン酸を用い、ヒドラジド基とアルデヒド基をそれぞれ付与した *in situ* 架橋ハイドロゲルを作製した²⁾ (図2)。これらの溶液を混合すると、ヒドラジド基とアルデヒド基の自発的な架橋反応によって、数十秒でゲル化した。しかも、この反応は副生成物として水しか生じないため、細胞の存在下でも細胞にほとんど悪影響を及ぼさない。また、ゲルの機械的な特性は、官能基の修飾量や2成分の混合比、濃度などにより調節可能であり、ゲルの濃度を調整することで、ゲル内で血管内皮細胞が血管新生できる適度な架橋密度に調整することも可能である。

3. 電気化学的な細胞脱離

細胞を培養表面から脱離させる手法には、これまでにトリプシンのような酵素を用いる方法、温度³⁾や光⁴⁾に応答するポリマーを用いる方法などが報告されている。しかしながら、これらの方法は、脱離に時間を要すること、厚みが厚くなるほど温度変化や光照射が難しくなることなど、我々の提案する血管構造の作製プロセスには不向きであった。

そこで我々は、電気化学的な反応を用いた新しい細胞脱離技術を考案した (図3)。これには、独自に設計したオリゴペプチドを用いた⁵⁾。オリゴペプチドを修飾した金電極表面上に細胞を接着させたのち、オリゴペプチドと金の結合を電位印加により切断して、オリゴペプチドの脱離に伴い細胞を素早く転写させるものである。実際に、

このオリゴペプチドを介して細胞を接着させ、電位を印加したところ、2-3分程でほぼすべての細胞を脱離させることに成功した^{5, 6)}。また、細胞シートをハイドロゲルで覆い、同様に電位を印加してハイドロゲルを剥がすと、細胞シートを生きたままハイドロゲル側に転写することが可能であった。

4. 血管構造の素早い作製

我々は、*in situ* 架橋ハイドロゲルと電気化学細胞脱離の2つの技術を融合することで、内表面を血管内皮細胞で覆われた血管を短時間のプロセスで作製し、素早く培養液の送液を開始する技術を開発した^{2, 7, 8)} (図4)。

手順は、金ニードル (図5A) 表面に血管内皮細胞を接着させておき (図5B)、その周囲で *in situ* 架橋ハイドロゲルをゲル



図4. 電気化学細胞脱離を用いた血管構造構築

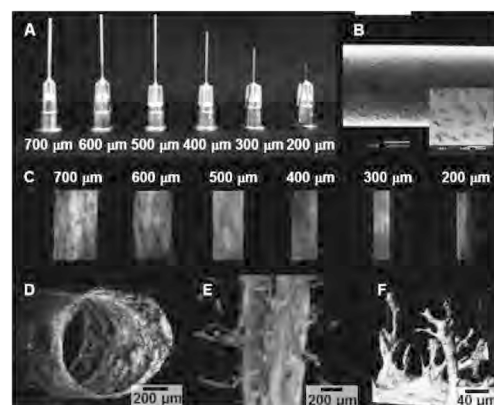


図5. 血管様構造の作製

(A) 金ニードル、(B) ニードル上に接着した細胞、(C) (D) 作製した血管構造、(E) (F) 送液培養後

化させた後 (30 秒)、金ニードルへ電位を印加することで (5 分)、素早く細胞をハイドロゲルへと転写した。これにより、内表面が血管内皮細胞で覆われた血管様構造を作製した (図 5C, D)。このプロセスに要した時間は、ゲル化および電位印加時間を含めても 10 分程度であり、ハイドロゲル内の細胞が酸素枯渇に陥る前に血管構造を作製し、送液を開始することが可能であった。血管様構造の直径は、針の直径によって容易に変えることができ、これまで直径 200 ~ 700 μ m のものを作製している (図 5C)。さらに作製した血管構造は、その後の送液培養により、血管内皮細胞がゲル内に新たなネットワーク構造を構築していく様子も確認された (図 5E, F)。

5. 結言

本稿では、*in situ* 架橋ハイドロゲルと電気化学的な細胞脱離技術を用いた素早い血管様構造の作製プロセスを紹介した。今後、ハイドロゲル内に増殖性の肝前駆細胞などを包埋し、*in vitro* の送液培養において、血管網を有する cm オーダーの肝臓を誘導したいと考えている。今後、再生医療が本格的に稼働し、従来の移植医療に代わるものとなれば、臓器・組織を工業的に生産する臓器ファクトリーが現実のものとなるであろう。そこでは、現在のペットボトル生産のように、ロボットなどによって自動化された精密な生産プロセスが必要であり、再生医療のコスト削減にも直接結びつく。本技術をこのような生産プロセスの観点からも発展させていきたい。

参考文献

1. Raya-Rivera, A. *et al.*: Lancet, **377**, 9772, 7479-7490 (2011)
2. Kageyama, T. *et al.*: Biofabrication, **6**, 025006 (2014)
3. Sekine, H. *et al.*: Nature communications, **4**, 1399 (2013)
4. Ichimura, K. *et al.*: Science, **288**, (5471), 1624-1626 (2000)
5. Kakegawa, T. *et al.*: Tissue Eng., **19**, 1-2, 290-298 (2013)
6. Mochizuki, N. *et al.*: J. Tissue Eng. Regen. M., **7**, 3, 236-243 (2012)
7. Seto, Y. *et al.*: Biomaterials, **31**, 8, 2209-2215 (2010)
8. Sadr, N. *et al.*: Biomaterials, **32**, 30, 7479-7490 (2011)

3. 第 21 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第 21 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 森脇 俊哉 (武田薬品工業株式会社)

第 21 回 HAB 研究機構学術年会を平成 26 年 5 月 16 日 (金)、17 日 (土) の二日間にわたり、昭和大学上條講堂において開催しました。本会は、約 200 名の方にご参加頂き、盛会裏に終了しました。まず、この会の円滑な運営にご尽力いただきました関係者の皆様、活発な討論に参加いただきました参加者の皆様、この討論をリードいただきました座長の皆様、そしてすばらしい発表をしていただきました演者の皆様方に厚く御礼を申し上げます。

本年会は、昨年度の 20 周年記念大会に続く会として、学術年会の新たな方向性を提示すべく、プログラムの構成にあたってきました。これまでの学術年会は薬物動態を中心とした演題が多くを占めていましたが、今回は HAB の最近のヒト組織提供先が薬物動態から薬理部門まで広がっていることを考慮し、より様々な研究者の方にも興味を持っていただけるように“研究開発生産性を向上する創薬戦略と革新的技術の進展”を主題として、幅広い内容でプログラムを構成しました。

近年、創薬における生産性が低下していると報告されており、この解決が新薬メーカーの大きな経営課題の一つとなっています。この学術年会では生産性低下を引き起こす要因を分析し、その要因を解決する方法論として系統的にまとめ、概念的側面から 5 つの招待講演を、技術的側面から 3 つのシンポジウムを企画しました。

招待講演では、一日目にまず、オープンイノベーションとしてイーライリリー株式会社の藤本利夫先生に自社での戦略的な取り組みを紹介いただきました。次に、京都大学大学院医学研究科の川上浩司先生から臨床試験効率化のキーワードで薬剤疫学研究の最先端を発表いただきました。また、

武田薬品工業株式会社の豊柴博義先生には、トランスレーショナル研究についての期待と課題および企業での現状について概説いただきました。さらに二日目には、ドラッグリポジショニングの光と影について、ノーベルファーマ株式会社の塩村仁先生にお話いただきました。招待講演の最後として、株式会社日経 BP の小崎丈太郎先生に雑誌編集の立場から見たコンパニオン診断薬の将来と規制当局の課題について講演いただきました。

シンポジウムでは、「細胞、組織培養技術の発展と実用化」、「iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用」、「バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化」の 3 つのテーマを取り上げ、創薬生産性の向上に寄与するイノベティブなアプローチが様々な切り口で議論されました。

これに加えて、本年度は細胞アッセイ研究会のご協力により、細胞工学に関するランチョンポスターセッションを一日目を実施し、大変内容の濃い年会となりました。この年会を通じて、創薬生産性向上に対するヒト組織利用の多大なる貢献と共にヒト組織提供に重要な役割を担っている HAB 研究機構の活動の意義が再認識されたものと思われます。

年会に引き続き、「予防接種の大切さ - 日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のために -」をテーマとした市民公開シンポジウムが開催され、菌部友良先生 (元日本赤十字医療センター)、菅谷明則先生 (すがやこどもクリニック)、酒井伸夫先生 (デンカ生研株式会社) のご講演をいただき、有意義な質疑応答が行われました。

来年の第 22 回学術年会は、大森栄先生 (信州大学医学部附属病院) のもとで開催される予定です。引き続き会員の皆様のご支援をよろしくお願いいたします。

プログラム

■ 1 日目：2014 年 5 月 16 日（金）

招待講演Ⅰ「オープンイノベーション」

座長：森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）

オープンイノベーションを通じた新薬開発と将来展望

藤本 利夫（日本イーライリリー株式会社）

招待講演Ⅱ「臨床試験効率化」

座長：豊島 聡（武蔵野大学大学院）

医学の発展に寄与するデータベースをもちいた臨床疫学、薬剤疫学研究

川上 浩司（京都大学大学院）

招待講演Ⅲ「トランスレーショナルサイエンス」

座長：杉山 雄一（理化学研究所）

創薬におけるトランスレーショナル研究の現状と課題

豊柴 博義（武田薬品工業株式会社）

シンポジウムⅠ「細胞、組織培養技術の発展と実用化」

座長：金森 敏幸（産業技術総合研究所）、柿木 基治（エーザイ株式会社）

三次元培養システム Cell-able® で形成されるヒトがん細胞および肝細胞スフェロイドを利用した創薬研究の新しいアプローチ

横田 耕一（東洋合成工業株式会社）

非臨床薬物動態研究におけるヒト組織の活用事例と今後の課題

安田 哲（第一三共株式会社）

酸素透過性素材 lumox™ を利用した代謝活性高維持型ヒト肝細胞培養法の新規構築とその薬物肝毒性評価への応用

青山 和誠（武田薬品工業株式会社）

凍結ヒト肝細胞を創薬薬物動態試験に活用するための新規培養法の構築と応用

山田 泰弘（田辺三菱製薬株式会社）

シンポジウムⅡ「iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用」

座長：堀井 郁夫（ファイザー株式会社）、横井 毅（名古屋大学大学院）

医薬品安全性評価への応用 ～ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムでの取り組み

宮本 憲優（エーザイ株式会社）

動物実験代替法への iPS 細胞の応用

小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）

ヒト iPS 細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望

関野 祐子（国立医薬品食品衛生研究所）

iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究

高橋 淳（京都大学 iPS 細胞研究所）

※昼食休憩時には細胞アッセイ研究会会員らによるランチョンプレゼンテーションを行いました

■ 2 日目：2014 年 5 月 17 日（土）

招待講演Ⅳ「ドラッグリポジショニング研究」

座長：泉 高司（第一三共株式会社）

Drug Repositioning とアンメットメディカルニーズ

塩村 仁（ノーベルファーマ株式会社）

招待講演Ⅴ「コンパニオン診断薬の開発」

座長：大森 栄（信州大学医学部附属病院）

コンパニオン診断薬の将来と規制が抱える課題

小崎 丈太郎（株式会社日経 BP）

シンポジウムⅢ「バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化」

座長：田端 健司（アステラス製薬株式会社）、徳井 太郎（第一三共株式会社）

オンサイト超高感度バイオ検査を可能にするマイクロデバイス技術

野地 博行（東京大学大学院）

メタボロミクスによるバイオマーカー探索

藤枝 裕介（アスビオファーマ株式会社）

バイオインフォマティクスとシステム生物学によるバイオマーカー探索

宮野 悟（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター）

第 24 回市民公開シンポジウム

「予防接種の大切さ - 日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のために -」

座長：深尾 立（HAB 研究機構）、森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）

予防接種は必要か？そして安全か？

蘭部 友良（元 日本赤十字医療センター）

VPD（Vaccine Preventable Diseases：予防接種で防げる病気）の実状とその対策

菅谷 明則（すがやこどもクリニック）

インフルエンザワクチンを取り巻く話題 - ワクチンの製造と供給 -

酒井 伸夫（デンカ生研株式会社）

(2) 招待講演

I. 「オープンイノベーション」

オープンイノベーションを通じた新薬開発と将来展望

藤本 利夫 (日本イーライリリー株式会社 研究開発本部長)

招待講演Iでは、創薬の生産性向上に欠かせない概念であるオープンイノベーションについて、藤本先生より、自社の取り組みを交えてその戦略と成果についてご講演いただいた。

イーライリリーでは、全社で戦略的にオープンイノベーションを取り入れている。このコンセプトを Fully Integrated Pharmaceutical Network (FIPNET) と呼んでいる。このベースには一元化して管理する体制からネットワーク体制の移行がある。現在、イーライリリーでは本社が hub 的役割をするのではなく、各サイトがそれぞれの強みを活かし、分散的な経営管理を行うと共に、世界中をネットワークで繋げながら業務を行っている。このネットワーク体制をベースとして3つのレベルでビジネスモデルを構築している。Level 1 には機能ソーシング、Level 2 には化合物開発の共同、Level 3 にはファンドの共同によるリスク分散などの概念がカテゴライズされる。

Level 1 の機能ソーシングの一例として、毒性部門の Covance への売却がある。従って、イーライリリーには毒性部門が存在しない。すなわち、バリューチェーンを不連続化して、CRO を活用したほうが高い経営効率を発揮できると判断されたと言える。



Level 2 の化合物開発の共同の例として、Open Innovation Drug Discovery (OIDD) がある。このプログラムでは、イーライリリーが重点化する疾患領域のシーズを持つ外部科学者に無料でアッセイパネルへのアクセスを許可し、有望化合物の選択の機会を提供する。その後、共同開発時にはイーライリリーが最初の交渉権を獲得する形を取っている。なお、その際に investigator の publication も制限をつけておらず、アカデミアを引き付けている。さらに level 2 には Chorus という形態がある。Chorus というのは少人数の社内人材および社外専門委員会からなる組織で、臨床 POC 取得を目的として活動している。この精鋭集団は 200 以上の広範な external network を持っており、意思決定を行う権限を持っている。特徴的なのは通常の研究開発業務はイーライリリーの本体が行う一方、POC に基づく go/no go 判断はこの chorus が

実施し、経営幹部でさえ意思決定に関与できず独立性を保っていることである。このシステムの導入により、POC 取得までの時間とコストが大幅に削減されたとのことである。

Level 3 のファンドの共同によるリスク分散としては、リスクの高い臨床開発にベンチャーファンドを利用するのに加えて、クラウドソーシングへの投資が挙げられる。

イーライリリーは FIPNET の導入により、創薬生産性が向上し、歴史的な数の臨床開発品を獲得した。小手先のオープンイノベーションではなく、その形態が戦略的であり、OIDD で創薬の裾野を広げ、chorus で POC を迅速化し、ファンド戦略でベンチャーファンドを惹きつけて後期開

発への資金を回すことができる体制を取っているところが特徴的である。この形態は今までの研究開発の概念を覆すものであり、示唆に富むものであった。これらの戦略を新薬メーカーが採るには、自社の強みは何か、何をどのように活用すれば価値の最大化ができるかを常に問い、これらを客観的に分析する能力が求められる。また、日本においてはベンチャーやアカデミア発の創薬の件数が少ない一方、米国における新薬の起源の約半数がベンチャーなどの製薬企業外で創製されたことを考えると、日本でも、ベンチャーやアカデミアと企業を結びつける仕組みづくりをより強化していく必要があると考えられる。

(文責：武田薬品工業株式会社 森脇 俊哉)

Ⅱ. 「臨床試験効率化」

医学の発展に寄与するデータベースをもちいた臨床疫学、薬剤疫学研究

川上 浩司 (京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野)

川上浩司先生のご専門は臨床疫学、薬剤疫学等の疫学と政策のための科学であるが、後者については、内閣府健康研究推進会議アドバイザー会議委員、内閣府総合科学技術会議基本政策推進専門調査会ライフサイエンス委員等として、国の政策に関与してライフイノベーションの推進に寄与された。また、臨床研究の実用化（開発）



には、適切な臨床試験プロトコルの作成が必要であるが、これには先生のご専門の臨床疫学が必須（臨床疫学研究と開発型臨床研究は臨床研究の両輪）である。

ご講演では、まず医学の発展と医学的手法の発展について 1940 年代から 10 年ごとのスパンで説明があった。1940 年代は抗菌物質の発見がトピックスであるが、この時代に First large-scale randomized clinical trial の手法が発展し、医薬品開発に寄与した。近年、2000 年代にはいると IT 技術が急速に進展するとともにデジタルネットワークが拡大した。この状況の下、データベース（DB）の整備が進んできたことにより、疫学や生物統計学、計量経済学等の学問背景のもとリアルワールドデータが解析できるようになった。リアルワールドデータの解析には、診療情報を臨床研究に使用することができるような仕組みの整備に加え、レセプト情報や薬剤調剤情報、看護記録情報、DPC データなどのデータベースを活用して高い品質の観察研究を推進するための基盤整備などを進める必要がある。また、学問としての臨床疫学や薬剤疫学の振興も必要となる。

ところで、データベースのより有効な活用には、疫学研究を基盤として、個人個人に個別番号（医療ユニーク ID）を付与し、たとえば医療関係のデータベースとリンクすれば医療や健康等の向上に寄与することが期待される。現在、税金の取り立てのために国が導入を考えている共通番号制度（国民一人一人がマイナンバーを持つ制度）を利用することにより個々人の一生にわたる健康情報（出生－ワクチン接種－小・中学校の集団検診－病院受診・薬局調剤－

健康診断－手術・外来－介護－死亡）を集約（つなげる）ことができることになる。現在川上研究室で利用できるデータベースは、診療録情報 DB（14 の国立大学の EMR の統合解析データ）、診療報酬 DB（JUDC：170 万人の健保データ）、未熟児 DB（大阪府新生児診療相互援助システムのデータ）、調剤薬局 DB（処方箋枚数国内トップ 3 社（講演中では 4 社）の調剤薬局チェーン統合データ）、介護 DB（京都市介護ネットワーク 750 店舗のディケア企業と提携したデータ）、急性期病院（DPC 参加病院の約 9% / 140 施設のデータ）等であるが、これらのデータベースを利用した研究の実例の紹介があった。1) 未熟児 DB 利用：産科で血圧、熱発等から胎盤炎症と診断されると母体が危険と判断され、未熟児状態での出産となるが、実際に胎盤炎症が起こっていたか、必ずしも明らかにされていなかった。川上研究室では、産科の診断結果と胎盤の病理検査結果の相関関係を調べ、86～90% 相関することから産科の診断は信頼できることを明らかにしている。2) 診療情報 DB 利用：外科手術を必要とする大腸がん患者のがん部位を検出することに pit pattern 観察が有用であることを疫学的に証明している。3) 薬局 DB：日本におけるタミフルの処方・規制と異常行動リスクに関する疫学研究を行っている。本研究の本筋とはずれるが、日本でタミフルが多く処方された地域が成田であるとの結果は興味深いものであった。4) 睡眠導入薬のプラセボデータ：患者背景因子の疫学的解析からプラセボ効果のでやすい患者を明らかにしている。この結果は、睡眠導入薬開発の効率化等に役立つものと

考えられる。

さらに、日本も平成 28 年度に導入することになっている医療における費用対効果の考え方の解説の後、疫学・データベース研究の重要性を説明された。

以上のご講演より、医療におけるリアルワールドデータの解析は、医療・健康の向上や産業振興、社会福祉や医療政策の向上に役立つことが理解された。

(文責：武蔵野大学大学院 豊島 聡)

Ⅲ. 「トランスレーショナルサイエンス」 創薬におけるトランスレーショナル研究の現状と課題

豊柴 博義 (武田薬品工業株式会社 基盤技術研究所)

創薬におけるトランスレーショナルリサーチは、臨床研究における成功確率の向上をはじめ、個の医療の実現に向けて重要な取り組みの一つと考えられてきた。特に日本の企業においては 2004 年頃から積極的に研究開発に取り入れる動きが見られ、2014 年度を迎える今日においては、各社のトランスレーショナルリサーチにおける取り組みは、徐々に成熟していると考えられる。トランスレーショナルリサーチの初期においては、トランスレーショナル研究グループの構成や、バイオバンクなどを利用した臨床サンプルへのアクセスが、活動の中心であった。新しいグループの構成やバイオバンク施設への投資は、意思決定の複雑さ、予算の増額をもたらし、生産性の向上が直ちに目に見えて出てくるものではない事が分かってきた。これらを経て、現在、創薬におけるトランスレーショナルリ



サーチで考察すべきは、

- 1) 前臨床から臨床へのスムーズな移行
- 2) 意思決定に必要な情報の明確化

という二つに集約される。これらの実現には、それぞれの創薬研究のステージで明らかにすべき項目を明確にする必要があり、必要最小かつ意思決定に十分な情報はなにかを創薬の早い段階から考察する必要がある。この必要最小かつ意思決定に十分な情報が、創薬研究の各ステージで収集すべき

データであり、その集積をデータパッケージとして考え、最小かつ意思決定に十分なデータパッケージをそろえる活動そのものが、創薬におけるトランスレーショナルリサーチと考えられる。

必要最小かつ意思決定に十分なデータパッケージ

最終的なデータパッケージは、新薬申請に必要なデータであり、その情報をもとに前臨床で構成すべきデータパッケージは何かを考える必要がある。このように考えてゆくと、データパッケージを構成するには、

- 1) 創薬初期における標的分子周辺パスウェイ、分子の包括的な情報収集
- 2) 各ステージで明らかにすべき項目の創出（仮説の創出）
- 3) 仮説を確認するための技術の同定
- 4) 臨床試験の戦略立案

の4つを創薬の早期にまとめることが重要と考えられる。各項目を眺めると、1)には、強力なデータ解析・バイオインフォマティクスグループが必要になると考えられる。また2)には、臨床研究者からのインプットが必要不可欠であり、前臨床研究と臨床研究グループの間の密な連携が重要である。3)には技術的な限界や実現可能性を見極める科学的な見知が必要であり、臨床サンプルや臨床現場でのバイオマーカーの測定・応用も考察する必要がある。4)には効率的な臨床試験を実現するために、ファーマコメトリックスや生物統計グループの協力を得ながら、最適な臨床試験計画、用量設定、投薬スケジュールなど臨床試験の戦略を企画するグループが必要になる。

創薬におけるトランスレーショナルリサーチ

これらをまとめると、創薬におけるトランスレーショナルリサーチは特別なものではなく、実直に各創薬ステージで、臨床試験において確認したい項目を明確にし、そのために必要な実験を考案、その結果をもとに意思決定を行うプロセスである。この意思決定を効率よく行うために必要なものがデータパッケージであり、データパッケージに必要なのが先の4つのファンクションである。この4つのファンクションに必要なものをまとめると、

- 1) 創薬の早期から前臨床研究と臨床研究グループ間の円滑なコミュニケーションと協力
- 2) アカデミアや病院など、臨床サンプル、臨床試験を行う機関との関係構築
- 3) 強力な解析チーム・データマイニングチームの構成

であり、今後、創薬におけるトランスレーショナルリサーチを更に加速していくために重要な要素と考えられる。

（文責：武田薬品工業株式会社 豊柴 博義）

IV. 「ドラッグリポジショニング研究」 Drug Repositioning とアンメットメディカルニーズ

塩村 仁（ノーベルファーマ株式会社 代表取締役社長）

新薬開発のスピードが停滞気味の現在において、高いアンメットメディカルニーズを示す疾患領域は多い。現在、多くの製薬メーカーが取り組んでいる癌領域だけでなく、既存の製薬会社に取り組んでいない多くの稀少疾病領域が存在している。特に、後者の場合、患者数が少ないため市場性が小さく、治療プロトコルがないことから、製薬メーカーの対応が難しい領域である。

塩村社長は、この大きな市場が期待できない難病・稀少疾病のアンメットメディカルニーズに対して、drug repositioning のアプローチで医薬品開発に取り組まれている。drug repositioning とは、既に市販されている医薬品の新規適応や DDS による投与法の改良により、新たな使用法を付け加えることで、有効成分の位置づけを変更するアプローチである。有名な drug repositioning の例としては、臨床試験のデータを基に、狭心症の治療薬から世界初の勃起不全治療薬として販売されているバイアグラや、催眠鎮静薬等として開発後、副作用のため販売中止されたが、drug repositioning 研究の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として使用されているサリドマイドなどがある。こうした drug repositioning の手法を、難病・稀少疾病に適用し、過去、1 年に 1 品目の割合で、計 11 の医薬品の承認許可を取得されている。子宮内膜症に伴う月経困難症治療薬のルナベル（提携：ヤンセンファーマ社）、ウイルソン病治療薬のノベルジン（提携：テバ社）、新生児けいれん及びてんかん重積状態治療薬のノーベル



パール（自社開発）などが代表的な治療薬である。

こうした drug repositioning の手法は、従来の新薬開発に比べ、開発期間が短く、成功確率が高く、医療における満足度が高い反面、再審査期間、独占期間が短く、新薬薬価査定も厳しく、ビジネスとしての問題点も多いのが現状である。事実、現在販売されている 10 品目中 6 品目は赤字とのことである。

しかし、こうしたアンメットメディカルニーズに対する drug repositioning のアプローチは、社命と掲げられている“必要なのに顧みられない医薬品の提供を通して、医療に貢献する”に、非常にマッチした新薬開発手法と考えられる。

特に、最も大事な drug repositioning の対象とするターゲットへの目利きや、PMDA との対面調査でも、塩村社長自らが対応されていることから、ご自身の強いリーダーシップと医薬品開発に対する高い洞察力の賜物と改めて感じた。今後のご活躍を期待したい。

（文責：第一三共株式会社 泉 高司）

V. 「コンパニオン診断薬の開発」 コンパニオン診断薬の将来と規制が抱える課題

小崎 丈太郎（株式会社日経 BP CancerReview 編集長）

分子標的薬の導入が進み、その治療効果を左右する標的の探索薬として、コンパニオン診断薬（CDx）が誕生した。今回、「コンパニオン診断薬の将来と規制が抱える課題」の小崎先生の講演は“がん薬物治療において標的部位を持たない患者に対して分子標的治療薬を処方することは、もはや許されない行為である”という衝撃的な言葉から始まった。現在では、これまでに上市されている抗がん剤についてもバイオマーカーの発見と治療への導入が試みられており、この流れは患者にとっても、より適切な薬物治療の道も開かれているとのことである。

現在では、新薬開発時に並行して診断薬メーカーとの CDx 開発を進め、新薬と CDx の同時承認を得る試みも活発化してきている。CDx の将来展望として、分子標的薬以外の臨床応用、中枢神経や免疫型疾患に拡大などを挙げられた。また欧米では、既に CDx 開発ガイドラインが公表され、昨年には日本においても厚生労働省通知「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請にかかる留意事項について」が公表されており、技術的な面も含めた内容が PMDA から公表されるであろうとのことであった。現在、EGFR、KRAS、HER2 等がバイオマーカーとして臨床応用されているが、がんは遺伝子変異の集合体であり、個々の遺伝子変異に対して個別化医療に邁進すると、市場は断片化し、肺がん、乳がん、胃がん、



大腸がん、肝臓がんといった 5 大がん腫といえども稀少がんの集合になってしまう恐れがあり、肺がんはもう既にその傾向があるとのことであった。こうしていくつかの遺伝子の変異と疾患との関連が示されてくると、マルチマーカー検査のニーズが高まってくるであろうとのことである。こうした結果、費用対効果に優れた検査をどのように行っていくかという問題も出てくることは必然であると述べられた。

また、検査結果についても問題があるとの事である。HER2 検査を例にしめされ、(1) 施設毎に患者の HER 分布が異なっている様な傾向が認められる事、(2) 病理献体に精度管理が必要であろうこと、(3) 病理医の判断基準の違いなどについて言及された。また、がんのヘテロ性に医療戦略としてどのようにどう対処していくのかという新たな課題を頂いた。

（文責：信州大学医学部附属病院 大森 栄）

(3) シンポジウム I 「細胞、組織培養技術の発展と実用化」

- S1-1 三次元培養システム Cell-able® で形成されるヒトがん細胞および肝細胞スフェロイドを利用した創薬研究の新しいアプローチ
横田 耕一（東洋合成工業株式会社 感光材研究所）
- S1-2 非臨床薬物動態研究におけるヒト組織の活用事例と今後の課題
安田 哲（第一三共株式会社 薬物動態研究所）
- S1-3 酸素透過性素材 lumox™ を利用した代謝活性高維持型ヒト肝細胞培養法の新規構築とその薬物肝毒性評価への応用
青山 和誠（武田薬品工業株式会社 医薬研究本部）
- S1-4 凍結ヒト肝細胞を創薬薬物動態試験に活用するための新規培養法の構築と応用
山田 泰弘（田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所）

はじめに

医薬品開発における多くの化合物候補の中から薬効、動態、安全性評価において最良の化合物を選択していく必要がある。そのための培養細胞系は、各種スクリーニングや作用部位、作用機構の解明に幅広く用いられており、その有用性は測り知れないものがある。しかしながら、現状の培養細胞系が、候補化合物によって生体内で引き起こされる多くの情報を正しく評価しているわけでもないという課題がある。シンポジウム I では、「細胞、組織培養技術の発展と実用化」というタイトルで本課題に対して新しい取り組みを行っておられる先生方のご講演をいただいた。最後はフロアを交え創薬利用における細胞アッセイにおける現状と課題についての討議を行った。

【S1-1】横田 耕一

従来の創薬研究における *in vitro* 細胞培養は、ほとんどが二次元（2D）環境で実施されてきた。しかしながら、生体組織において細胞はお互いに接着し、細胞外マ

トリックス（ECM）がそれらを支持する三次元（3D）環境下で存在しているため、2D 環境で培養された細胞は、生体組織での構造、機能や生理作用を正確に反映していないものと考えられる。横田先生のご講演では、新規 3D 培養容器として開発された Cell-able® プレートの特徴とその実例についてご紹介いただいた。本法は水溶性感光樹脂を用いて基材表面に微細なパターンを構築し、これをテンプレートとして細胞のパターンを形成できる培養容器である。Cell-able® プレートは、肝細胞を播種すると生体の高次機能であるアルブミン分泌及び CYP3A4 の薬物代謝酵素活性が 2D 培養のそれと比べて高く、長期間維持される結果を示した。また、本法とイメージング技術を駆使して臨床で観察される薬剤性肝障害（DILI）における化合物の評価を行ったところグルタチオン（GSH）及びミトコンドリア膜電位活性において従来の逸脱酵素を用いた機能評価と同等以上の精度で DILI リスク評価が可能である結果を示された。このことから、Cell-able® プ

プレートを用いた肝スフェロイドは創薬スクリーニング段階における肝毒性リスク評価へ有望なツールであると考えられた。また、Cell-able® 法を用いた 3D 培養は 2D 培養と比較して、細胞における未分化マーカーや薬物トランスポータの発現が高値でがん幹細胞の特徴をより強く示すことから、化学療法薬に対して抵抗性を示す結果であった。本法は、ハイコンテンツスクリーニングシステムを組み合わせたがん細胞の薬物感受性試験への利用にも有望である。

【S1-2】 安田 哲

ヒト組織を用いた *in vitro* 試験は、薬物のヒト薬物動態を精度よく予測する上で重要であるが、その予測は決して容易でないのが現状である。安田先生のご講演では、その予測精度を向上させるために生体内での反応を再現できる *in vitro* 評価系の重要性について詳しく話された。先生が研究されている第一三共株式会社では海外のグループ会社からヒト肝臓、腎臓及び小腸の薬物動態に関わる臓器のサンプルを入手して、*in vitro* 試験のデータから生理学的薬物モデルを用いてヒト薬物動態、DDI 予測を行っている。肝細胞を用いた試験は、ミクロソームやサイトゾル画分では再現が難しい代謝反応をフォローできる可能性が高いことに加えて、代謝酵素・誘導では、サンドイッチ培養により安定した試験が可能であり、これらの試験から得られる結果から、ヒトクレアランス及び DDI 予測を目的とした PBPK モデルの構築に有用であることが紹介された。一方で、胆管形成や胆汁分泌などは、現状の培養法でこれら機能が *in vivo* を反映していない可能性が示唆

されており、更なる新規培養系構築への将来的な期待について述べられた。腎臓、小腸についてはスライスを用いた輸送・代謝及び DDI を評価されており、その有用性についても紹介された。しかしながら、これらスライスを用いた組織レベルでの試験法は長期に渡って組織を生存させることが難しいために、長期の薬物暴露による評価については用途が限定されるとのことである。さらにこれらの試験系から得られたデータから算出された各種パラメータは、定量性やヒトへの外挿性の考え方が難しくヒト薬物動態予測を行うことの難しさを話された。今後は、小腸においても肝臓と同様に代謝速度、阻害・誘導などの定量的なパラメータを取得して、精度の高いヒト薬物動態の予測を行うことの重要性を言及された。

【S1-3】 青山 和誠

従来汎用されているポリスチレンプレートを用いた肝細胞培養では薬物代謝酵素活性が急速に低下することが知られている。これは生体での肝細胞に供給される酸素濃度と比べて *in vitro* 環境下でのそれが著しく低いことが関係していると示唆される。青山先生は、本課題に対して新規培養法である酸素透過素材の lumox™ プレートを用いた薬物代謝酵素活性及び細胞毒性評価の成績に関して報告された。薬物代謝酵素である CYP、UGT 及び SULT の代謝活性値を評価した結果、これら酵素活性値は、ポリスチレンプレートのそれと比較して 2.4 倍～41.8 倍高い値を示した。また、細胞毒性の評価では、反応性代謝物を生成して肝障害を引き起こすと報告されている

る furosemide を用いた事例を紹介された。反応性代謝物の解毒に関与するグルタチオンの合成阻害薬 L-buthionine-sulfoximine を処置した場合、lumox™ プレートにおいて細胞毒性が観察されたことから、従来法では検出不可であった furosemide による細胞毒性を検出することに成功した。また、lumox™ プレートで見られた細胞毒性は、CYP 阻害薬である 1-aminobenzotriazole の併用で消失したことから、細胞毒性の原因物質は、酸化代謝物のエポキシドが起因していることが明らかとなった。以上、lumox™ プレートを用いた新規培養法は、代謝酵素活性を高く維持でき、かつ反応性代謝物による細胞毒性をメカニズムベースで明らかにする有用な評価モデルであることを紹介された。今後、本法を用いた創薬現場における利用とその実績が大いに期待される評価法であると感じた。

【S1-4】山田 泰弘

山田先生のご講演では、より安全性の優れた新薬を創製するために新規化合物の代謝安定性や CYP 阻害などの DMPK プロファイルの最適化並びに DDI 予測を決定するために必要な *in vitro* 試験に用いる肝細胞と培養法に関する現状と課題について広範かつ詳細に説明いただいた。ヒト凍結肝細胞の課題としては、細胞の分離と凍結段階におけるばらつきによるアーチファクトが、薬物代謝能の個体差以上に影響している可能性があることに加えて、現状の培養法では培養期間中における薬物代謝機能の急激な低下などの問題があることを話された。本問題を解決するためには、細胞調製法及び凍結保存法の改良、不死化ヒト肝

細胞株 (Fa2N-4 cells、HepaRG など) の代用を視野に入れた研究展開に言及され、代用する細胞株の特徴について説明いただいた。また、今後の創薬利用として ES/iPS 細胞、間葉系幹細胞などの幹細胞から分化誘導された肝細胞様細胞への現状と期待についても言及された。一方、培養法についての取り組みとしては、外資製薬企業で実施した Hepregen 社で開発された Hepatopac™ を用いた事例が紹介された。本法は、プレートのウェル上に肝細胞及び間質細胞の異種細胞を播種し、両細胞の接着領域を制御することにより培養する方法である。先生が講演で発表された内容は、統合失調症治療薬ジプラシドン及び合成抗菌薬リネゾリドで、それぞれ本法を用いることにより通常の *in vitro* 試験では検出できなかったヒト代謝物が本システムで検出されたと報告されている。また、従来の *in vitro* 試験ではヒト DMPK 予測が困難であった低クレアランス薬物の予測についても酵素活性が長期間維持される本法を用いることによって、その予測精度が *in vivo* のクレアランス値に近似する結果を紹介された。さらに、本邦で開発されている様々な新規培養法に関する現状を詳細に説明いただいた。これら新規培養法については、製薬企業におけるユーザー側で積極的に利用促進を図っていくことの重要性を再認識した。

おわりに

今回のシンポジウムでは、細胞アッセイにおけるユーザー側の立場から四人の先生方それぞれの新しい取り組みについて拝聴する機会が得られた。本シンポジウムで発

表された新規培養法については、薬物動態及び毒性研究への利用が大いに期待される。一方、ヒトの薬物動態を定量的に予測するための *in vitro* 細胞評価においては、未だ到達できてない部分もある。本課題については、*in vitro* 試験で定量的なパラメータを取得するための施策についての議論も必要であると感じた。また、創薬利用のための究極の細胞アッセイを構築していくためには、「細胞」と「培養法」の二つの問題を相互に進展させていくことが重要である。特に細胞の進展については、ヒト組織

の品質管理の向上及び ES/iPS 細胞を用いた分化誘導細胞の代用等のブレークスルーに期待するところが大きい。創薬利用のための細胞アッセイ技術の発展と普及のためには、一人でも多くの企業研究者が開発された細胞培養技術を利用して実績を積み重ねていくことが必要不可欠であると思われる。

(文責：産業技術総合研究所 金森 敏幸
エーザイ株式会社 柿木 基治)

(4) シンポジウムⅡ 「iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用」

- S2-1 医薬品安全性評価への応用 ～ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムでの取り組み
宮本 憲優 (エーザイ株式会社)
- S2-2 動物実験代替法への iPS 細胞の応用
小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)
- S2-3 ヒト iPS 細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望
関野 祐子 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)
- S2-4 iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究
高橋 淳 (京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究分野)

これまでの HAB 年会において、ヒト細胞・組織利用に関する創薬・医薬品開発事項についてシンポジウム等で取り上げられてきたが、ヒト iPS 細胞に関しては今回の年会シンポジウムが初めての試みとなった。我が国発の iPS 細胞技術が極めて多方面に目覚ましい進展を続けている現状で、「創薬・治療への応用」という視点で、非

臨床試験における医薬品安全性や薬理試験への応用の現況と展望を中心に講演を頂き、更には臨床応用を目指した先端医療研究についても紹介頂いた。

【S2-1】宮本 憲優

ヒト iPS 細胞応用による医薬品安全性評価の一環として、日本製薬工業協会のタ

スクフォースチームが事務局となり“ヒト iPS 細胞応用コンソーシアム”が発足した。本活動は、ヒト iPS 細胞由来分化心筋・肝臓・神経細胞を用いた各種安全性評価技術について、新規医薬品開発への応用可能性を実験的に検証し、将来的展望も含め実用に向け世の中に提言することを目標に掲げ、統一化したプロトコール・試験手法の標準化を基本とした各試験系について検討をしている。また、この活動に連動した国内・国外における諸活動についても紹介があった。

本講演において、エーザイ株式会社における、ヒト ES 細胞由来心筋細胞を用いた QT 間隔延長リスク予測の事例が示された。多点平面電極 (MEA) システムにより心室筋に分化した細胞表面の電位変化をモニターすることにより、ヒトの体表面心電図の QT に類似した間隔が各種陽性標準化合物により延長する実験系が構築された。2 年間に亘る探索初期社内プロジェクト化合物を用いたヒト ES 細胞由来心筋細胞検討結果と大動物 CV 試験結果の比較から、ヒト ES 細胞由来心筋細胞実験系が大動物での *in vivo* QT 延長リスク予測が可能であるレベルである結果が提示された。

【S2-2】小島 肇

動物実験代替法を考慮した試験法の改良、医薬品開発における短期化・経費削減を目指すスクリーニング、医薬品や化粧品、化学物質等の毒性を的確に予見できる新規安全性試験法の開発などを目的として、科学的基盤に立脚した再現性と予測性の高い *in vitro* 試験の開発が望まれている。特に近年に至り、ES 細胞、iPS 細胞や体性幹細胞

の利用に期待が高まっている。

しかしながら、*in house* のための *in vitro* 試験であっても、良い試験法を開発するためには、技術移転性の高いプロトコールおよび試験適合基準の設定、広範な種類の物質を用いた場合における施設内・施設間再現性、ヒストリカルデータの整備などに基づく高い予測性が必要である。

試験法の幹となる細胞については、以下のような再現性を確保できる条件が重要である。(1) P1 ~ 2 の施設で使用できる安全な細胞である。(2) 形態や倍加時間が安定している。(3) 導入された遺伝子が凍結融解、長期培養でも安定である。(4) 分化効率や測定指標 (バイオマーカー) が安定しており、ばらつきが少ない。(5) フィーダーや培養液が市販されており、安価である。

現状では、iPS 細胞は上記の条件を満たしているとはいえない。細胞の標準化の設定、技術の汎用化が急務であると感じている。

【S2-3】関野 祐子

医薬品候補化合物の心機能への有害作用は突然死の可能性を意味しており、探索研究の初期に *in vitro* cell-based スクリーニング試験によって、そのリスクを軽減することは重要である。現在は、ヒト型受容体やヒト型チャネルを発現している細胞が用いられているが、ヒトの生理機能に対する有害反応を十分に予測できないために、実験動物も併せて検討している。ヒト iPS 細胞は種差等の問題が無く、比較的安定した遺伝子発現および表現型プロファイルを有しており、長期間培養でも機能を維持して

いる等の優れた特徴が報告されている。しかし、実際の薬理試験への適用においては、施設間で iPS 細胞の購入先、ロット間差、分化誘導条件、細胞密度、心筋活動の測定方法等の様々な点が異なっているために、施設間におけるデータの比較検討や再現性の検証ができないのが現況である。多施設間の比較評価研究の一部を *J Pharmacol Sci* 124: 494-501 (2014) に紹介した。

現状では、国内企業からは大量培養による大きなロットが提供されていないため、海外の企業の分化心筋細胞を用いて、統一プロトコルを提案している。今後は、ICH における検討と歩調を合わせて、より精度の高い評価法を開発し、早い時期に創薬関連企業が幅広く利用できる試験法として確立していきたい。

【S2-4】高橋 淳

パーキンソン病は、中脳黒質から線条体に投射するドパミン神経細胞が減ることで脳内のドパミンが減り、運動機能に障害が出る進行性の神経難病であり、10 万人あたり 100 ～ 150 人の患者がいると推定されるが、根本的な治療法は見つかっていない。細胞移植によってドパミン神経細胞を補い、新たな神経回路の形成を促すという積極的な治療法が期待されており、ヒト iPS 細胞はその移植細胞の供給源と考えられている。現状では、すでに iPS 細胞から中脳ドパミン神経を誘導することが可能となっている。現在は、動物由来の材料を用いない培養方法や、腫瘍形成の原因となる未分化細胞や非神経系細胞の混入を除いた大量培養の技術開発に焦点が移っている。そこで合成ラミニンを用いた分化誘導法

や、抗コリン抗体を用いたセルソーティング法を開発し、より安全で効率的な iPS 由来神経細胞の作製を可能にした。カニクイザルモデル脳へのヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞の生着を確認した。次に、同モデルを用いて、自家移植と他家移植の比較検討を行い、他家移植でも弱い免疫反応があったものの、ドパミン神経細胞の生着が観察された。今後はコストや時間の問題も解決できる他家移植方法を実現させたい。

総評

iPS 細胞は創薬の非臨床試験から難病治療への適用まで極めて幅広い分野でブレークスルーを起こすであろうと期待されている。本シンポジウムでも、製薬会社でのコンソーシアムから臨床応用まで幅広く現況を学ぶことができた。しかしながら、心筋細胞は実用段階にあるが、他の細胞は今後の展開を待たねばならない状況である。これらの展開の根底に、非臨床試験としてのプロトコル・試験手法の標準化を目指した改良と的確なバリデーション試験の設定とそれらに関するデータベース構築が必要である事が提示された。それらの延長線上にある臨床応用においても、安全性を確実に担保することが重要である事は自明のことである。

(文責：ファイザー株式会社 堀井 郁夫
名古屋大学大学院 横井 毅)

(5) シンポジウムⅢ

「バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化」

S3-1 オンサイト超高感度バイオ検査を可能にするマイクロデバイス技術

野地 博行（東京大学大学院 工学系研究科応用化学専攻）

S3-2 メタボロミクスによるバイオマーカー探索

藤枝 裕介（アスビオファーマ株式会社 創薬技術ファカルティ）

S3-3 バイオインフォマティクスとシステム生物学によるバイオマーカー探索

宮野 悟（東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター）

はじめに

医薬品開発の生産性を向上させ、画期的な新薬を早く患者さんに届けるためのアプローチとして、個別化医療が注目されている。薬剤が効くと想定される患者さんを絞りこむことで、治療奏効率の高い薬剤を開発するのである。個別化医療を実現するには、病態の分子レベルでの理解、新しい創薬ターゲットの同定、分子疫学の充実、患者さんを層別できる予測バイオマーカーの確立、臨床現場で用いる診断薬の開発など多くのチャレンジングな課題がある。これら各過程でブレークスルーを起こし、イノベーションを達成する鍵となるのがバイオマーカー研究である。本シンポジウムでは、蛋白の超高感度測定法、メタボロミクス手法、バイオインフォマティクスとシステム生物学手法という異なる切り口で画期的な研究成果を挙げられておられる3人の先生方に講演いただいた。

【S3-1】野地 博行

「反応空間を局所化する」ことでバイオアッセイを高感度化する技術イノベーションについて報告された。1 cm² に 100 万個の微小水滴を同時形成する超高密度微小

水滴アレイデバイス（1 分子デジタル計数デバイス）を開発し、これを用いた「1 分子デジタル ELISA 法」を確立した。これまでに、前立腺腫瘍マーカーである PSA を 1 分子単位で定量計測する 1 分子デジタル ELISA 法を確立し、通常の ELISA 法と比較して 100 万倍の高感度化に成功した。現在、他のターゲット分子に対する 1 分子デジタル ELISA 法も検討している。高感度化には通常の ELISA 法と同様、標識抗体の非特異的結合の低減が重要となる。

この手法をより実用的にするために、市販の 96 穴プレートを変更したデバイスと自動分注装置を用いたハイスループットな多検体計測法に取り組んでいる。また、上述の研究開発と平行して CMOS イメージングセンサーを統合化した持ち運び可能な 1 分子計測システムの開発にも取り組んでいる。計測に時間がかかるものの、既に 1 分子検出できるシステムのプロトタイプ開発に成功している。

参加者からは、本技術が生み出すイノベーションのポテンシャルに期待の声が寄せられ、デバイス企業と連携した早期の実用化が望まれた。

【S3-2】 藤枝 裕介

メタボロミクスは、オミクス研究分野の一つで、細胞の活動によって生じる特異的な代謝産物（メタボライト）を網羅的に解析する技術である。メタボロミクスの最終的な目的としては、代謝に関する包括的な理解を得ること、内的要因（遺伝、変異など）及び外的要因（環境変化など）に対する生体の代謝反応を捉えることである。他のオミクス技術と比較した場合のメタボロミクスの特徴として、表現系（フェノタイプ）に近いこと、大部分のメタボライトは種を超えて共通であること、対象となるメタボライトの数が比較的少ない点が挙げられる。一方で測定対象のメタボライトが様々な物性を有することから、単一の測定プラットフォームで全てのメタボライトを網羅することが不可能なことがブレークスルー課題となる。近年、複数の分析機器を組み合わせることでメタボライトを網羅していく方向にあり、質量分析装置（MS）を利用した複数の測定プラットフォームの構築が進んでいる。特にガスクロマトグラフィー（GC）-MS とイオンペア HPLC-MS/MS を組み合わせることにより、中心代謝系のメタボライトの網羅的な測定が可能となっており、今後の発展が期待される。

医学領域や創薬研究におけるメタボロミクスへの期待は高く、人の健康や病気の理解を進めるとともに、疾患の予防、診断及び治療の目的での個別化医療の発展をサポートする大きな潜在力を有していると考えられる。メタボロミクスは、プロテオミクスやトランスクリプトミクスでは適用が難しい尿や血液を測定できる、種を超えて

共通のことが多い、定量的な情報が再現性良く得られるという特徴から、疾患や薬効、副作用を定量的に評価できるバイオマーカー探索の有用な手段として期待されてきた。実例として、ラット脊髄損傷モデルを用いたメタボローム解析から、臨床でも応用可能なバイオマーカーを探索した結果、神経伝達物質である N-acetyl aspartylglutamate のメタボライトである脊椎中 N-acetyl-aspartate (NAA) 濃度が神経行動学的スコアと高い相関することが報告された。脊髄中の NAA 濃度は、ヒトにおいて傷害の重症度や神経機能の回復をより正確に診断できる有用なバイオマーカーとなる可能性がある。また、Magnetic resonance spectroscopy による画像診断で NAA を測定することが可能であり、非侵襲的に評価可能なバイオマーカーとして臨床応用が期待された。

講演後の質疑応答では、定量的な情報を得るために血液や尿などの生体試料採取後のメタボライトの安定性担保が課題となることが指摘された。また、尿サンプルではメタボライト累積値になるため概日リズム変動がバイアスとなることが指摘され、対象とする生体試料の選別（尿か血液か画像診断か）も課題とされた。

【S3-3】 宮野 悟

複雑な生命のシステムの全体像に迫るために、スーパーコンピュータを活用した大規模データ解析による分子ネットワークの数値モデリングなどの方法論に期待が寄せられている。演者らのグループは、気象学や経済学で威力を発揮している状態空間モデル、ベイジアンネットワークなどを駆使

した生命システムをとらえるための新たな数理モデリングの方法を開発し、スーパーコンピュータを活用して、予測能力をもった数千の分子のネットワーク「予測する地図」をデータから構築するためのソフトウェアを開発し、オープンソースとして公開した。これにより、薬剤等に応答して動的に変化する大規模遺伝子ネットワークを推定することや、数百のがんサンプルの遺伝子発現データから個々人のがんの個性・多様性を分子ネットワークとして抽出することが可能になった。これらのネットワークを「地図」として用いることで新たな分子標的やバイオマーカーの探索の可能性を探っている。本講演では、Fenofibrateを投与したヒト血管内皮細胞やタキソールを投与したメラノーマ細胞のデータ解析による新たなターゲット遺伝子探索など、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスパコンや理化学研究所計算科学研究機構の「京」コンピュータを活用した多くの

応用事例が紹介された。

質疑応答では、疾患原因となる分子標的がパスウェイ上に複数ある場合に、創薬標的として Druggable な蛋白なり酵素を前向きに予測することは難しいと指摘された。最後に座長より、複数標的がヒットした時に、併用療法など治療効果との関係解明についても創薬課題があると述べた。

おわりに

バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化をテーマにおいて、最新技術が3演題発表された。いずれもユニークな研究成果であり新薬開発に貢献される技術であると期待されるものである。新薬をいち早く患者へ届けるためにも、産・官・学の協働・オープンイノベーションが活発になることを期待したい。

(文責：アステラス製薬株式会社 田端 健司
第一三共株式会社 徳井 太郎)

(6) ランチオンプレゼンテーション

年会 1 日目昼食時に、細胞工学分野で現在盛んに研究されている 3 次元組織培養技術と薬物動態をはじめとする創薬研究との相互交流を目的とした、ランチオンプレゼンテーションを企画いたしました。オーガナイザーの金森敏幸先生（産業技術総合研究所）のご尽力で細胞アッセイ研究会の会員 22 名によるポスター発表が集まり、参加者との活発な質疑応答が行われました。

また、今回の最優秀ポスター賞には持立克身先生（国立環境研究所環境健康研究センター）が選出され、懇親会で学術年会長より賞状と副賞が授与されました。

ポスター演題

- 1 ヒトラミニン-511 基底膜基質を用いた初代肝実質細胞から機能的肝組織の構築、及び、ES 細胞から成熟肝実質細胞への分化誘導
持立 克身（国立環境研究所 環境健康研究センター）
- 2 微小流路をもつ細胞凝集体を作製する技術とその効果
小島 伸彦（横浜市立大学大学院）
- 3 細胞増殖を指標とした蛋白質間相互作用の検出法
河原 正浩（東京大学大学院）
- 4 ヒト ES 由来胚様体を用いた *in vitro* 神経発達毒性アッセイにおける化学物質の応答性
曾根 秀子（国立環境研究所 環境リスク研究センター）
- 5 高精度アッセイ系の実現に向けた光細胞プロセッシング ～細胞を並べる・切り出す・選り分ける～
須丸 公雄（産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター）
- 6 ラット肝細胞の酸素透過膜上サンドイッチ培養における暴露酸素濃度の影響
酒井 康行（東京大学生産技術研究所）
- 7 マイクロチップ技術を利用した肝細胞スフェロイドのアレイ化培養
中澤 浩二（北九州市立大学）
- 8 プラズマ照射と複合コートによるヒト iPS 細胞の 2 次元パターンの作製
大沼 清（長岡技術科学大学）
- 9 三次元組織構築を目的とした光分解性ゲルによる微小環境制御
杉浦 慎治（産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター）
- 10 細胞操作のためのタンパク質架橋型光分解性ヒドロゲル
山口 哲志（東京大学先端科学技術研究センター）
- 11 光分解性ゲルを用いた局所光照射による 3 次元培養細胞の選択的摘出
田村 磨聖（筑波大学）
- 12 電気化学的インピーダンス測定法を用いたヒト iPS 細胞の治療薬物モニタリング
中島 義基（徳島大学大学院）
- 13 酵素を用いた球状組織体作製技術・細胞検出技術
境 慎司（大阪大学大学院）
- 14 微細加工ハイドロゲルファイバーを利用した癌細胞浸潤アッセイ系の構築
北川 陽一（千葉大学大学院）

- 15 微小コラーゲン粒子を利用した肝細胞ヘテロ集塊の作製とその機能評価
堀 綾香（千葉大学大学院）
- 16 微細加工を用いた肝細胞スフェロイド培養器
福田 淳二（横浜国立大学）
- 17 肝細胞の種類と培養方法による遺伝子発現変化の解析
生田 健次郎（三菱レイヨン株式会社）
- 18 薬剤濃度の決定方法 - 細胞を用いた遺伝子発現試験のために -
緒方 法親（株式会社日本バイオデータ）
- 19 ナノ薄膜を用いた細胞デリバリーシステムの開発
梶 弘和（東北大学大学院）
- 20 画像解析を用いた iPS 細胞のリアルタイム品質モニタリング技術
加藤 竜司（名古屋大学大学院）
- 21 細胞情報解析による幹細胞制御因子の非破壊プロファイリング
藤谷 将也（名古屋大学大学院）
- 22 酵素触媒を活用した簡便・迅速なハイドロゲル調製法の開発と細胞包括への応用
森山 幸祐（九州大学大学院）



4. 市民公開シンポジウムの報告

第 24 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

予防接種の大切さ

－日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のために－

日時：2014 年 5 月 17 日（土） 13：30 ～ 16：30

場所：昭和大学 上條講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構理事長）
森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）

予防接種は必要か？そして安全か？

菌部 友良（元 日本赤十字医療センター小児科部長）

VPD（予防接種で防げる病気）の実状とその対策

菅谷 明則（すがやこどもクリニック院長）

インフルエンザワクチンを取り巻く話題－ワクチンの製造と供給－

酒井 伸夫（デンカ生研株式会社 ワクチン事業部）

総合討論

学術年会 2 日目の 5 月 17 日（土）に、昭和大学上條講堂で第 24 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウムを開催いたしました。今回は「予防接種の大切さ－日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のために－」という主題を掲げ、3 人の専門家をお招きしました。

戦前は、結核といえば死を覚悟する病気でしたが、BCG ワクチンが開発され今日では結核に感染することはほとんどなくなりました。しかし、三種混合ワクチンや子宮頸がんワクチンの副反応の問題がマスコミでよく取り上げられています。ワクチン接種をより安全に受けるにはどうしたらいいのかを、3 人の演者の先生からご解説いただきました。

第 1 席は、元日赤医療センター小児科部長の菌部友良先生から、「予防接種は必要か？そして安全か？」と題してご講演をいただきました。

天然痘のワクチン接種で天然痘が撲滅されたことは広く知られていますが、菌部先生のお話では、近年のワクチン接種の普及で、ポリオ、ジフテリア等の多くの病気にかかる人が減ったことで逆にこれらの病気の悲惨さ、恐ろしさが忘れられるようになり、日本では任意接種になってしまっているワクチンが非常に多く、わが国は現在、ワクチン後進国として WHO から定期接種にするよう勧告すら受けているとのことでした。ワクチンによる副反応と有害事象（ワクチンと実際には関係のない、ワクチン接

種後に起こる負の事象)の違いについてもご解説いただき、副反応と診断された例は非常に少ないということでした。ワクチンはもちろんゼロリスクではないですが、子供への大腿部への同時接種等、より安全で効果的な接種法が行われるようになり、極めて安全性の高い医療となっているとのことでした。

実は藺部先生ご自身も、小児科医になった当初にはワクチンの副反応を恐れていたそうですが、小児科医を続けているうちにワクチンの安全性、ワクチンを受けずに病気になった患者さんの悲惨さを見てきたため、「NPO 法人 VPD を知って、子どもを守ろうの会」を設立して、理事長としてワクチン普及のための啓発活動を行われているとのことでした。

第2席は、すがやこどもクリニックの菅谷明則先生から、「VPD（予防接種で防げる病気）の実情とその対策」と題してご講演をいただきました。

無細胞百日咳ワクチン、水痘ワクチン等は日本で開発されるなど、日本はワクチン先進国とされていたそうですが、1975年に百日咳ワクチンを含むDPTワクチンの接種後に死亡した2例がマスコミで大きく取り上げられ、同ワクチンの接種は中止されました。3か月後に再開されたものの、ワクチンへの過剰な警戒から接種率は大幅に低下し、1979年には年間1万3000人の百日咳患者、そして20人以上の死者が報告される不幸な結果となり、1981年に改良型の無細胞性ワクチン接種が始まって百日咳による死者は減少したものの、ワクチンの副反応は大きく社会問題となったままワクチン接種率も上がらず、ワクチン後

進国となってしまったとのことでした。

菅谷先生からはさらに、VPDである麻疹（はしか）、風疹、百日咳、ジフテリア、破傷風、水ぼうそう、おたふくかぜ、B型肝炎、Hib、肺炎球菌、子宮頸がん、ロタウイルスに関して、病気の症状や合併症、治療法、そして繰り返される流行について詳細にご講演をいただきました。

また、昨今の分子生物学的研究から、はしかのウイルスに関して、日本土着のD5は2008年にほぼ撲滅していたとのことでしたが、2011年以降、東日本大震災の取材に来たフランス人記者から広がったとされるヨーロッパ型のD4や、最近ではフィリピンで流行していたB3が国内で流行しはじめた例を挙げられ、感染症のグローバル化の話題もご紹介いただきました。そして、他の諸国では国家プロジェクトで集団接種を行い撲滅できた感染症が、日本ではまだ流行しているものもあると風疹の例を挙げて、改めてわが国がワクチン後進国であることを説明されました。

また、ワクチンで免疫を持った人が多ければ、その集団で病気が発生しにくくなり、何らかの事情でワクチン接種が出来ない人、免疫がない人も守ることができるという集団免疫という考え方から、子どもだけではなく、成人のワクチン接種率を上げることも重要である、とのことでした。

休憩後の第3席は、デンカ生研株式会社の酒井伸夫先生から、「インフルエンザを取り巻く話題－ワクチンの製造と供給－」というご演題でご講演いただきました。

まず、2009年の新型インフルエンザのパンデミックが紹介され、米国では1万2000人の方が亡くなったのに対して、

わが国で亡くなった方は198名であったことが説明されました。この両国を比べると、わが国が島国で、海外から入ってくる患者をある程度管理できたことと、インフルエンザ流行の早期に医療現場にワクチン供給ができたことが理由としてあげられました。

インフルエンザA型の膜タンパクであるHA、NAの種類はそれぞれ16種類と9種類あり、この組み合わせで144種類のウイルスの中から流行を予測することになるそうですが、現在は、南半球の冬に流行したインフルエンザが、次いで北半球でも流行するという傾向が分かってきたことから流行が正確に予測できるようになったそうで、WHOに集約されたデータから2014-2015年シーズンにわが国で流行するウイルス種はH1N1、H3N2、B型と予測し、6000万人分のワクチンを製造し、備えるということでした。また、ウイルス全粒子を用いて生産したワクチンは発熱などの副反応を起こすことも分かってきたことから、高度な精製技術により現在は脂質成分を除いたより安全なスプリットワクチンを生産することができるようになったということでした。

くしゃみの中には200万粒子、咳には10万個のウイルスが存在し、冬期などの乾燥した時期にはウイルスが飛沫核となり空中に長くとどまることができるそうです。さらに、乾燥で咽喉部の粘液が少なくなってしまうところをインフルエンザウイルスが咽喉の繊毛を破壊し、様々な細菌の感染を起こす、という二次感染のメカニズムについて説明がありました。実際に、スペインインフルエンザ（スペインかぜ）

で亡くなった患者を調べると、98%の死体からインフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌が検出されたということでした。

総合討論では、参加者から「子供に子宮頸がんワクチンを受けさせても大丈夫か」といった、現在、社会的に取り上げられているような内容の質問も出されました。先生方からは、正確な調査によると、子宮頸がんワクチンはワクチンそのものが起こした副反応は非常に少なく、子宮頸がんや尖圭コンジローマといった悲惨な病気を防ぐための優れた医療であること、定期接種をとりやめたのではなく積極的推奨が一時停止されたということ、そして万が一副反応が起こった場合にも、国には保障制度があること等が再度説明されました。

この問題は、新聞の社会面等のマスコミ報道で科学的な根拠等があいまいなニュースが報道されたことにより、多くの国民に誤解を与えてしまったものであるため、「どうかご自分で本当に正しい情報を求めて、理解していただきたい」と強く述べられておられました。

第24回市民公開シンポジウムも、3人の先生方からのご講演は非常に分かりやすく、参加者からも活発な質問が出て盛会なシンポジウムとなりました。3人の先生方、そしてご参加いただきました皆様に心より御礼申し上げます。

（文責：HAB研究機構事務局）

5. <連載>

(1) 最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望

薬物動態研究の変遷－科学技術の進歩とその応用－

株式会社大塚製薬工場 研究開発センター

内藤 真策

創薬研究においては非臨床での有効性と安全性の研究を基本に臨床でのベネフィットを明確にする努力が続けられ、継続的な新薬の創出が永遠の課題として取り組まれています。

その中で、内藤真策先生を中心とするグループが報告された各種の研究成果は臨床へ外挿することの重要性を教えてくださいました。内藤先生は医薬品開発の薬物動態研究者として、長年にわたり実験動物あるいは臨床試験での特徴的な事象を解明することに努力されてきました。ラット肝細胞での薬物移行から肝臓での薬物動態を解明され、ヒト肝細胞を用いた研究から酵素誘導の評価法を確立されました。また、高感度なバイオマーカーとして mRNA 発現量に着目して分析法の開発をグループで行われました。さらにヒト肝細胞を増殖させたキメラマウス、あるいは遺伝子的にヒトに近いカニクイザルの肝細胞を用いた酵素誘導の研究では、代替実験法としての可能性を示されました。

本シリーズでは、先生の長年にわたる研究の成果について、医薬品開発における基礎研究の有用性を解説いただけるものと思います。

第1話 mRNA 発現量に注目した酵素誘導の評価法

【はじめに】

創薬における基礎研究のなかで、ヒトへの外挿は永遠のテーマであり、薬理作用と安全性の推定のため多くの努力を払っている。しかし、実験動物とヒトは歴然とした種差が存在し、より安全な臨床試験と、医療現場へ安全な新薬の提供のために科学の進歩が重要となる。

ヒトでの薬物の代謝反応や薬理・毒性反応を考えると、動物実験に加えて、ヒト試料を用いた *in vitro* 研究から重要な臨床予測指標を得ることができる。特に肝薬物代謝酵素である P450 は種差が大きいいため、ヒト肝ミクロゾームまたはヒト P450

ワンポイント解説

連載 1 回目では、mRNA 定量による新しい酵素誘導の評価法が米国 FDA ガイダンスに組み込まれた達成感をお伝えします。

発現系を用いた研究が創薬の評価法として重要となっている。しかし、薬物の反復投与による代謝酵素への影響は不明な点も多く、現象としての代謝酵素の誘導と阻害は、実験動物での結果が必ずしもヒトに反映するとは言えず、種差が問題となる。

我々は、ラットの浮遊肝細胞系を用いた能動輸送の研究を契機として、ラット初代

培養細胞系や市販のヒトアストロサイトなどを用いた細胞毒性の研究を継続していた。また、少数例ではあるが、2000年頃からヒト凍結肝細胞を用いた研究経験を重ねた。西村益浩主任研究員を中心に、これらの経験と設備を生かす形で、HAB研究機構の鈴木聡先生らが供給を開始された新鮮ヒト肝細胞の研究に加わった。しかし、徳島県での研究は地理的に東京から離れており、アメリカからHAB研究機構を經由して供給される新鮮ヒト肝細胞は生理活性の低下が大きく、なかなか十分な成果を得ることができなかった。そこで、凍結下で供給される市販のヒト肝細胞も併せて利用し、初代培養系でP450などのmRNAの発現解析から酵素誘導を検討した。

酵素誘導の解析では典型基質の代謝活性を測定することが基本であったが、ヒト肝細胞初代培養系は実験のスケールが試料入手面と経費面で制約を受け、同時に多くの測定を行うことは難しい状況にあった。現実的には、培養細胞の1 wellで幾つかの代謝活性を同時に測定することは可能だが、ヒト初代培養肝細胞では培養時間の経過による活性の低下が著しいために、培養時間と測定感度との戦いになる。一方、肝薬物代謝酵素の誘導機構は、遺伝子からmRNAへの転写活性化が重要と考えられる。例えば、核内受容体のPregnane X Receptor (PXR)の活性化が起ると、CYP3A4などの薬物代謝酵素と薬物トランスポーターに関係するいくつかの遺伝子の転写が増え、対応するタンパク質の生合成が増える。つまり、これらのタンパク量はPXRにより制御されるため、様々なmRNAとタンパク質のレベルが一連の反応として変動する

ことが推測される。さらにP450分子種ごとに介在する受容体が明らかにされつつあった。そこで、mRNAレベルの変動は酵素誘導のメカニズムを踏まえた研究として意義があると考え、One-Step RT-PCRにより貴重なヒト肝細胞培養系から得た試料から、きわめて高感度に多くの薬物代謝酵素mRNAの発現解析を可能にした。

【ヒト肝細胞の培養および酵素誘導実験】

新鮮なヒト肝実質細胞を用いた研究は供給の面で十分とは言えないことから、凍結で供給されるヒト肝実質細胞を培養し、酵素誘導実験に用いる技術が大切であると考えた。そこで、ヒト肝細胞培養用の無血清培地キットを用いてヒト肝実質細胞を培養し、代謝酵素の誘導と、誘導状態からの回復をmRNA発現解析で評価する系を確立した¹⁾。

凍結ヒト肝実質細胞の解凍は細心の注意が必要であり、多くの経験則から、37℃の恒温槽でかるく攪拌しながら氷温まで溶かした後、凍結部分も残る細胞塊の懸濁液を遠心チューブに移した。以後の操作は細胞を蒔くまで氷冷下で行った。予め培地を添加してCO₂ インキュベーター内で1時間以上平衡化したコラーゲンコート・24 well プレートを用意しておき、細胞を蒔く直前にその培地を除去して、氷冷下に懸濁した細胞を蒔いた。この下ごしらえは細胞培養の初期環境を整える意味で重要であり、また、細胞を播種して直ちにCO₂ インキュベーターへ移す操作過程も初期環境と温度変化の調和のために大切と考えている。このようなノウハウを積み重ねることにより、再現性の良い創薬研究が可能に

なってくる。

培養 48 時間後には評価する化合物の曝露実験が可能であることを見出し、実験期間の短縮を図った。また、早いタイミングでの研究開始は、肝細胞の代謝活性の低下が少ない良好な状態でもあった。各種濃度の化合物を含む培地に交換し、24、48 時間曝露後の mRNA の発現変動から化合物の誘導作用を解析した。その後、化合物を含まない培地に交換し、24、48 時間培養して誘導状態からの回復を検討した。mRNA は産生と消失のターンオーバーがタンパク質（代謝酵素）と比較して速いため、mRNA 量を指標にした場合、可逆的な酵素誘導をシャープに観察できるようであった¹⁾。

培養肝細胞から total RNA を調製し、ABI PRISM 7700 Sequence Detection System を用いて、One-Step RT-PCR でリアルタイムに蛍光を検出することにより mRNA 発現量を定量した。なお、forward primer、reverse primer および TaqMan probe の濃度はそれぞれ 300nM、900nM および 200nM に全ての分子種で統一した。これは、分注操作を簡便にし、少数検体で多種類の分析を行った場合のミスを防ぐポイントになる。mRNA 発現量は、ハウスキーピング酵素である GAPDH あるいは β -actin の mRNA 発現量を内部標準とした存在比を求め、さらに control に対する比を算出した。検量線には成人ヒト肝臓より精製された total RNA を用いた。One-step RT-PCR 法による分析は 48℃で RT 反応を行うことから、mRNA の高次構造が維持されていると考えられ、ターゲット配列に特異的な primer と probe のセッ

トを設計できれば、RT 反応と PCR 反応を分けて行う操作が省ける。つまり、簡便で高感度な測定法を得ることができ、高価なヒト肝細胞の試料サイズを大幅に節約できる。その結果、各分子種の定量下限は 6.4 pg-4000 pg total RNA であり¹⁾、高感度な定量方法と言える。この研究の成果は、従来の標準基質を用いた代謝活性の評価方法に対して mRNA を分析することの妥当性を客観的に説明できないために論文が採用されず、HAB 研究機構でお世話になっていた千葉大学名誉教授の佐藤哲男先生にご教授いただき薬学雑誌に掲載された。この論文では、分析に用いた primer および probe の配列情報も公開した。その後、この報告は多くの論文に引用され、また我々も多くの研究報告に繋がった記念の論文となった。続いて、肝臓での発現が見られない分子種を含めて、ほぼ全ての P450 分子種で観察した mRNA 発現量の体内分布についても報告した²⁾。

【mRNA 発現解析による酵素誘導の評価】

化合物は DMSO に溶解して実験系に用いるが、この DMSO は *in vitro* 実験で非常に便利な溶解剤である反面、培養細胞への好ましくない影響も出るため、実験系に適した濃度も検討した。DMSO が 2.5% ぐらいになると、やはり影響が見られ、1% 以下が望ましいと分かった³⁾。化合物の曝露実験では、できるだけ培地中 DMSO 濃度を 0.5% 以下にし、この濃度までは mRNA 発現量にほとんど影響を与えないことも確認した。また、誘導状態の評価は正常培養の対照群との mRNA 発現量との比較で行うため、このとき解析に用いるハウスキー

ピング遺伝子の選択も課題となる。そこで、各種のハウスキーピング遺伝子を比較検討した⁴⁾。

凍結ヒト肝細胞の培養系においてリファンピシンは 10 μ M の曝露により CYP3A4 の mRNA を強く誘導し、また CYP3A5 は濃度依存的な誘導がみられた¹⁾。オメプラゾールでは CYP1A1、CYP1A2 の濃度依存的な誘導を確認した¹⁾。これらの結果は新鮮な肝細胞の初代培養系で評価している Bowen らの報告ともよく一致した⁵⁾。化合物曝露による mRNA レベルでの誘導は、化合物を含まない培地に交換することにより経時的に回復することを確認した¹⁾。この実験系を基本にすれば新規化合物の評価が可能である。

【おわりに】

One-Step RT-PCR による薬物代謝酵素の mRNA を高感度に定量することにより、24 well プレートで培養した 1 well から得たごくわずかな培養肝細胞から得た total RNA を用いて、2002 年の論文では、16 種類の P450 分子種の mRNA 変動を同時に検出でき、さらに、その他の 39 種類の第 1 相代謝酵素、34 種類の第 2 相代謝酵素および 30 種類のトランスポーターの mRNA の定量的発現解析を報告した¹⁾。また、ヒト薬物動態関連タンパク質の mRNA 発現レベルは、薬物動態研究のみならず薬理学的、生理学的観点からも重要な情報である。そこで HAB 研究機構より入手した組織の total RNA 等を用いて P450、カルボキシエステラーゼ、グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素の mRNA の組織分布や特に肝臓での個人差を明らかにした^{2, 6)}。

続いてトランスポーターの mRNA 発現情報を解析し、各種組織における遺伝子の発現レベルを明らかにした^{7, 8, 9)}。さらに、核内受容体¹⁰⁾ および Toll 様受容体¹¹⁾ などに関しても同様に mRNA 発現量の定量的発現解析が評価できるようになった。

凍結ヒト肝細胞を用いる研究は任意のタイミングで実験して結果を示すことが可能である。つまり、実験担当者に優しい、あるいはマネージャーが望むタイミングでの実験が可能となる。mRNA 発現量は酵素量 / 活性などと相関しない場合も想定されるが、最新の FDA ドラフトガイダンスでは、むしろ、mRNA 量の変動こそが、酵素誘導の指標として優れていることを引用文献¹²⁾の中で示唆している。このように mRNA 発現量解析の意義を振り返ってみると、2002 年に提唱した mRNA 変動を指標とした酵素誘導の評価方法¹⁾は最先端の研究手段として認められ、2012 年の FDA ドラフトガイダンス¹³⁾に反映されることとなった。

mRNA の高感度分析法は生検試料や末梢血リンパ球を検体とした臨床分析への応用も可能であり、最先端の判断基準からは最先端の創薬あるいは医療を提供でき、常にセンシティブな研究を志向したい。

参考文献

1. Nishimura M, Yoshitsugu H, Naito S, and Hiraoka I: Evaluation of gene induction of drug-metabolizing enzymes and transporters in primary culture of human hepatocytes using high-sensitivity real-time reverse transcription PCR. *YAKUGAKU ZASSHI*, **122**: 339-361 (2002).
2. Nishimura M, Yaguti H, Yoshitsugu H, Naito S, and Satoh T: Tissue distribution of mRNA expression of human cytochrome P450 isoforms assessed by high-sensitivity real-time reverse transcription PCR. *YAKUGAKU ZASSHI*, **123**: 369-375 (2003).
3. Nishimura M, Ueda N, and Naito S: Effects of dimethyl sulfoxide on the gene induction of cytochrome P450 isoforms, UGT-dependent glucuronosyl transferase isoforms, and ABCB1 in primary culture of human hepatocytes. *Biol Pharm Bull*, **26**: 1052-1056 (2003).
4. Nishimura M, Koeda A, Suzuki E, Shimizu T, Kawano Y, Nakayama M, Satoh T, Narimatsu S, and Naito S: Effects of prototypical drug-metabolizing enzyme inducers on mRNA expression of housekeeping genes in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, **346**: 1033-1039 (2006).
5. Bowen WP, Carey JE, Miah A, McMurray HF, Munday PW, James RS, Coleman RA, and Brown AM: Measurement of cytochrome P450 gene induction in human hepatocytes using quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Drug Metab Dispos*, **28**: 781-788 (2000).
6. Nishimura M, and Naito S: Tissue-specific mRNA expression profiles of human phase I metabolizing enzymes except for cytochrome P450 and phase II metabolizing enzymes. *Drug Metab Pharmacokinet*, **21**: 357-374 (2006).
7. Nishimura M, and Naito S: Tissue-specific mRNA Expression Profiles of Human ATP-binding Cassette and Solute Carrier Transporter Superfamilies. *Drug Metab Pharmacokinet*, **20**: 452-477 (2005).
8. Nishimura M, and Naito S: Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier transporter superfamilies. *Drug Metab Pharmacokinet*, **23**: 22-44 (2008).
9. Nishimura M, Suzuki S, Satoh T, and Naito S: Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier 35 transporters. *Drug Metab Pharmacokinet*, **24**: 91-99 (2009).
10. Nishimura M, Naito S, and Yokoi T: Tissue-specific mRNA expression profiles of human nuclear receptor subfamilies. *Drug Metab Pharmacokinet*, **19**: 135-149 (2004).
11. Nishimura M, and Naito S: Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes. *Biol Pharm Bull*, **28**: 886-892 (2005).
12. Fahmi OA, Kish M, Boldt S, and Obach RS: Cytochrome P450 3A4 mRNA is a more reliable marker than CYP3A4 activity for detecting pregnane X receptor-activated induction of drug-metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos*, **38**: 1605-1611 (2010).
13. Guidance for Industry, Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, DRAFT GUIDANCE, FDA, CEDR, Published in Federal Register, February (2012).

(2) 学会の思い出話

バンクーバー国際会議バンケットの思い出

横浜薬科大学 薬物動態学研究室

池田 敏彦

日本薬物動態学会は、おそらく多くの HAB 会員の皆様にはなじみのある学会だと思います。創立以来 20 年以上の歴史を持つ学会で、会員数も 2000 名以上に上ります。医薬品のヒト体内での動きを試験管の中で調べるためには、ヒトの臓器・組織の活用が不可欠であるため、多くの薬物動態学会の会員が HAB に協力的に活動しています。これは世界的にも同様で、国際薬物動態学会 (International Society for the Study of Xenobiotics, ISSX と省略されます) でもヒトの臓器・組織の有用性が広く認識されています。ちなみに日本は、ISSX ではアメリカに次いで 2 番目に多い会員数を誇っています。また、ISSX の学会賞をはじめ、いろいろな賞の受賞者を輩出し、日本人は、ISSX の中ですばらしい活躍をしているのです。

今からほぼ 10 年前の 2004 年 8 月のことです。ISSX の国際シンポジウムが 5 日間に渡り、はるか太平洋の対岸、カナダのバンクーバー市において開催されました。延々と残暑の続く東京とは異なり、夏の終わりに近づいていたバンクーバー市は、淡く透明感のある景色に包まれていました。会場となったコンベンションセンターは、澄明な海がゆったりと揺らぐ美しい港に面しており、そこからは時折、ひとすじ

の白波を残して水上飛行機がゆるやかに飛び立っていく様子を眺めることができました。ウッドデッキ風の散策路では、学会の書類を携えた人々が、白い豪華客船の浮かぶ横で、しばしの憩いを楽しむ姿がここかしこに見られました。この国際会議には日本から 70 名を越える参加者があり、ISSX における日本の存在感が年々高まっていることが感じられました。

従来、英語を母国語としない日本人は、国際的な集まりの中で自ら主張して他を主導することが不得手であると言われます。しかし、こと科学においては英語そのものよりも研究実績が重視されるので、興味ある事実を突き止めた日本人科学者が尊敬と名声を得ているのを最近しばしば目にするできるようになりました。薬物動態学においても薬物代謝酵素、Cytochrome P450 の発見から始まり最近のトランスポーター研究に至るまで、日本人の業績は世界的に高く評価されています。同学を志す者のはしくれとして誠に誇らしい限りです。

さて、国際会議にはいわゆるバンケットと呼ばれる正式晩餐会がつきものになっています。多くの場合、日本人は申し合わせたように同じテーブルに寄せ集まり、そこでの公用語は他国の人を無視して日本語と

になってしまうのです。他の国の人達もこれに近いことをしているので咎められるべきことではないのですが、彼らの場合、同席者に敬意を払って英語で対話する点で違っています。有名な日本人科学者もバンケットになると研究結果を発表している時ほどには雄弁でなくなり、余りリラックスしていないように見受けられます。いずれにしても、英語ばかりの雰囲気包まれていることは、多くの日本人にとってはストレスなのです。

しかし、今まで数多くのバンケットを経験した筆者にとって、バンクーバーでのバンケットは日本人に対する常識が覆るものになりました。会場となったフェアモント ウォーターフロント ホテルの大宴会場に 500 人以上の人が集う中、少し緊張した面持ちの主催者による歓迎の辞からバンケットは始まりました。ギターの生演奏をバックグラウンドにアルコールも入り人々の表情もくつろいで、宴たけなわとなったその時のことです。次期 ISSX 会長として前方テーブルに座っていた杉山雄一教授（当時、東京大学薬学部）が突然ステージ中央に進み出て、スピーチを始めたのです（もちろん英語です）。ISSX には世界中から多くの会員が参加しています。ISSX 会員にとって、事務局のナンシー・ホラハンさんと言う女性の名前は忘れようにも忘れられない名前です。彼女は、創設以来ずっと ISSX に裏方として貢献してきた人で、多くの ISSX 会員がお世話になっていました。杉山教授の挨拶は、今からナンシーに特別賞を授与する、というものでした。ここで型どおりに授与式が滞りなく行なわれれば、次期会長としてありきたりの職務の

一部として見られたであろうと思います。しかし、お酒を飲まなくてもテンションが高いことで有名な杉山教授は、やはり期待を裏切りませんでした。ステージ前に座っていたギタリストに即興演奏を命じ、筆者の世代にとっては昔懐かしいエルビス プレスリーの“Love Me Tender”の伴奏が始まりました（余計な注釈とは思いますが、“Me”です）。

そして、ここからが尋常ではなかったのです。杉山教授の合図とともに、今度は辻彰教授（当時、金沢大学薬学部）が、歌手さながらゆっくりとした歩調でステージに上がりつつ、「Love you tender, Love you sweet, Never let you go…」と歌い始めたのです（また余計な注釈ですが、アンダーラインの部分をご確認ください）。アルコールの入った宴会では一定レベルの騒音が通奏低音のように流れています。それを押しのけるかのごとく、カラオケで鍛えた辻教授のなんとも柔らかで、低く響く歌声が聞こえてくると、会場にワァーッと言う歓声が沸きあがりました。ナンシー向けに書き直した歌詞もそれに輪をかけた模様に、喝采する人もいました。

そしてこれでは終わらず、さらに 2 番を続いて鎌滝哲也教授（当時、北海道大学薬学部）が歌いあげました。鎌滝教授の美声は学会中に知れ渡っているのです。講演も上手なのですが歌唱力もプロ並なのです。あきらかに会場の人達の心はステージに釘づけ状態になっていました。鎌滝教授、なかなかやるではありませんか、そして最後を“For my darlin' I love you, and I always will”とスマートに締めくくったのです。

カラオケを得意とする辻・鎌滝両教授がステージから降りると、あれあれ、歌う筈の無い杉山教授がまたステージに登って来ました。今度は何をするかと見てみると、思いっきり感情を込めた表情で詩を朗読し始めたのです。最初の詩句、“When at last my dreams come true…” がささやきかけるがごとく発せられた途端、見ている人々はすぐさま合点して、会場の雰囲気は最高潮に盛り上がったのです。筆者の隣には、英国人女性科学者、カレン・スォーレス博士が座っていましたが「キャーッ」と声を発して大喜びをしていました（酔いが回っていたせいもありますが、英語でもキャーッと聞こえました）。恐らく杉山教授は会場の反応を聞きながら、この企画が大成功したことを確信できたと思います。

杉山教授は日本を発つ前に、懸命に工夫を凝らした表彰状を用意していったそうです。人間である限り、また女性である限り、自分のためにこれほどの演出をしてくれた相手に親愛と感謝の念が湧かない筈がありません。これは洋の東西を問わないのです。ナンシーはその後、何度も杉山教授をハグしたと聞いています。世界の中心で愛を叫ばれるのではうるさくてかなり迷惑ですが、このような慎ましき人間愛は微笑ましく思います。筆者には、この3人の偉大なエンターテナー教授の出現により、ISSXにおける日本人会員のありようが大きく変わり始めていることを実感できました。いや、しかし、この3人を大学にのみ置いておくのは実にもったいないという気がしたものです。



右より：杉山 雄一 教授、鎌滝 哲也 教授、辻 彰 教授、ナンシー・ホラハンさん

6. HAB 研究機構 会員の頁

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

(1) ヒトにおける薬物体内動態・毒性の予測に貢献する 新たな *in vivo*・*in vitro* ヒトモデル

千葉大学大学院薬学研究院 薬物学研究室

降幡 知巳、小林 カオル、千葉 寛

非臨床研究の試験結果からヒト臨床試験における薬物の体内動態および毒性発現を予測すること（ヒト動態・毒性予測）は、現在の創薬科学をもってしても未だ難しい課題である。一方でライフサイエンス全体では、10年前には考えもしなかったような多くの知見や技術が確立してきており、それらを創薬へと応用する動きも近年急速に進んでいる。このことはヒト動態・毒性予測の研究領域においても例外ではない。千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室においては、従来の薬物代謝・動態・薬理遺伝学の知識・技術に先進的なバイオ技術を取り入れ、予測精度が高く、かつ効率的なヒト動態・毒性予測を可能とする独自の *in vivo*・*in vitro* ヒトモデルの確立を目指した研究をおこなっている。今回は本誌面をお借りし、当研究室の研究の一端を紹介したい。

人工染色体ベクターを用いて作製したヒト 化動物の薬物動態研究への応用

市販薬の約50%を代謝する薬物代謝酵素 cytochrome P450 3A (CYP3A) は主に肝と小腸に発現しており、経口投与さ

ワンポイント解説

最新の創薬科学を駆使しても臨床試験の予測は難しい。だからこそ10年を振り返ると進歩があり、さらなる新技術の導入で次の10年にも期待できる。広い視野と日々の努力だ。

れた薬物の血中濃度の制御に重要な役割を果たしている。しかし、CYP3Aの特性は実験動物とヒトで異なるため、ヒトにおけるバイオアベイラビリティや薬物間相互作用を動物実験から予測するには限界がある。当研究室では、鳥取大学との共同研究により「ヒト人工染色体 (HAC) ベクター」を用いてヒト CYP3A 遺伝子クラスター (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43 遺伝子とその調節領域) を導入したマウス (CYP3A-HAC マウス) の薬物動態研究への応用について検討を行っている。これまでに、CYP3A-HAC マウスにおけるヒト CYP3A 分子種の発現プロファイル (組織特異性、時期特異性) はヒトとよく一致すること、マウス Cyp3a 遺伝子クラスターをノックアウトした Cyp3a-KO マウ

スと CYP3A-HAC マウスを交配して得られた CYP3A ヒト化マウスでは、CYP3A 基質であるトリアゾラムの代謝特性や阻害剤による影響がヒトと一致していることが明らかとなった¹⁾。最近、CYP3A の誘導に関与する核内受容体 pregnane X receptor (PXR) と CYP3A の両方をヒト化した CYP3A-PXR ヒト化マウスの作成に成功し、ヒト CYP3A 誘導剤であるリファンピシンが CYP3A-PXR ヒト化マウスの CYP3A4 の発現を強く誘導することも明らかとなった。これらの知見より、CYP3A-PXR ヒト化マウスは CYP3A の薬物相互作用を予測する有用なモデルとなると期待される。現在、CYP3A ヒト化ラット、P-gp ヒト化マウス、CYP2C ヒト化マウスについても検討を進めており、これらのモデル動物が新薬開発に役立つことを目指している。

三次元培養細胞を用いた薬物代謝および毒性の予測

ヒト肝細胞は種々の薬物代謝酵素が発現していることから、薬物の代謝プロファイリングや酵素誘導試験等に用いられる有用な実験ツールの一つである。しかし、ロット差が大きいことに加え、需要の増加とともに高品質のヒト肝細胞の確保が難しくなっている。一方、ヒト肝癌由来細胞株は継代培養が可能であるものの、通常の平面培養では薬物動態関連遺伝子の発現量が著しく低い。当研究室では、三次元培養したヒト肝癌由来 FLC4 細胞が、平面培養細胞と比較して多くの CYP 分子種とグルクロン酸転移酵素を発現していることを明らかにした²⁾。さらに、アフラトキシン B1 やベンズブロマロンによる細胞毒性が

三次元培養細胞でのみ認められることも明らかにした。これらの結果より、三次元培養したヒト肝癌由来 FLC4 細胞は、毒性代謝物のスクリーニングを含む薬物代謝研究に有用となる可能性が示唆された。現在、三次元培養細胞の酵素誘導予測についても検討を進めており、酵素誘導、毒性研究に有用な *in vitro* モデルの構築を目指している。

新規 *in vitro* ヒト血液脳関門モデルの確立と中枢創薬研究への応用

血液脳関門(blood-brain barrier, BBB)は脳毛細血管内皮細胞 (brain microvascular endothelial cells, BMEC) およびアストロサイト・ペリサイトにより構成され、脳実質と循環血の間に存在して薬物や神経障害性化合物の脳内移行を厳しく制限している。この BBB の機能のため、多くの薬物は脳内で薬効を発揮することができない。したがって、候補薬剤のヒト脳内移行性を簡便かつ精度よく予測できる評価モデルが中枢薬開発に必要とされている。

そこで当研究室では、新規ヒト不死化脳細胞およびその培養系を独自に樹立することにより、汎用性が高く、脳疾患創薬の加速度的発展を担う新規 *in vitro* ヒト BBB モデルの確立を目指している。

ヒト不死化細胞は一般に、正常の細胞機能と高い増殖能を併せ持つ細胞と定義され、動物細胞における種差や初代培養細胞に認められる希少性など、従来手法の多くの問題点を解決し、多種多様の実験を大規模スケールで再現よくおこなうことを可能とすると期待されている。これまでに私達は、不死化遺伝子の導入に

より、長期継代培養が可能な新規ヒト不死化 BMEC (Human BMEC/conditionally immortalized, cone β , HBMEC/ci β) を作製した³⁾。本細胞単層膜による *in vitro* BBB モデルは、これまでに報告されているラットやウシ初代培養 BMEC 単層膜によるモデルと同等の低分子透過バリア機能 (代表的な BBB 機能) を有していた。また、HBMEC/ci β には P 糖タンパク質など薬物排出トランスポーターの発現も認められた。さらに、HBMEC/ci β と初代培養 HBMEC の遺伝子発現をマイクロアレイにより解析したところ、有効シグナルを示した 10,346 の発現データの相関は $R^2=0.9$ であり、両細胞間の遺伝子発現プロファイルは極めて類似していることが明らかとなった。

以上より、HBMEC/ci β は、中枢薬候補のヒト脳内移行性評価する *in vitro* ヒト BBB モデル構築に有用であると期待される。現在 HBMEC/ci β の更なる BBB 機能向上を目指し、新たな培養法の探索や、ヒ

ト不死化アストロサイトおよびヒト不死化ペリサイトの樹立と共培養法構築を進めている。さらにこれと並行し、産学研究機関との共同研究による本モデル実用化に向けた取り組みも進めている。このような取り組みにより、中枢薬開発の成功率・安全性を飛躍的に向上させるとともにコスト・時間の大幅な減少に貢献する *in vitro* ヒト不死化細胞 BBB モデルの確立を目指していきたい。

最後に

薬物学研究室では、上記に加え CYP3A の生理的役割の解明や、がん細胞に発現するトランスポーターの機能解明にも取り組んでいる^{4,5)}。このように当研究室における研究内容は多岐に渡るが、幅広い視点と知識を研究室内で融合していくことにより、新たな研究を切り拓けるよう研究室員一同楽しみながら日々励んでいる。

参考文献

1. Kazuki Y, et al. Trans-chromosomal mice containing a human CYP3A cluster for prediction of xenobiotic metabolism in humans. *Hum Mol Genet* 2013; **22**: 578-92.
2. Kobayashi K, et al. Increased expression of drug-metabolizing enzymes in human hepatocarcinoma FLC-4 cells cultured on micro-space cell culture plates. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; **27**:478-85.
3. Kamiichi A, et al. Establishment of a new conditionally immortalized cell line from human brain microvascular endothelial cells: a promising tool for human blood-brain barrier studies. *Brain Res* 2012; **1488**: 113-22.
4. Hashimoto M, et al. Knockout of mouse Cyp3a gene enhances synthesis of cholesterol and bile acid in the liver. *J Lipid Res* 2013; **54**: 2060-8.
5. Nagai M, et al. Identification of a new organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA isoform primarily expressed in human cancerous tissues and cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; **418**: 818-23.

(2) キッセイ薬品工業株式会社 開発研究部、薬物動態研究所の紹介

キッセイ薬品工業株式会社

開発研究部 小林 護

薬物動態研究所 村上 真

開発研究部の概要

キッセイ薬品工業株式会社は、再来年で創立 70 周年を迎えようとする企業です。

当社は、1982 年に世界初となる経口アレルギー性疾患治療剤「リザベン（一般名；トラニラスト）」を発売致しました。以来、本年 5 月に逝去されました故・神澤邦雄名誉会長が、常々訓示しておられました「世界の人びとの健康に貢献できる独創的な医薬品を開発し提供する創薬研究開発型企業」にあるべき姿として掲げております。その中で開発研究部は、当社オリジナル医薬品は固より、導入製商品の新薬承認申請から市販後の市場導入に関わる非臨床試験全般を担当する部門として位置付けられております。

今回詳細にご紹介する薬物動態研究所のほか、開発候補品の非臨床毒性試験を担う安全性研究所、並びに同候補品の薬効薬理試験・副次薬理試験を担当する薬理研究所の 3 研究所からなる組織体です。それぞれの研究所の立地条件は、薬物動態研究所が長野県松本市、安全性研究所が長野県安曇野市牧地区、薬理研究所が安曇野市柏原地区と、自然豊かな信州の片田舎に点在しております。昨年秋には、安全性研究所に新動物実験棟を増設し、カニクイザルを用いた反復毒性試験の内製化を図りました。国

ワンポイント解説

中規模製薬会社が独自に新薬を開発する。こんな夢の実現にはまず創始者の信念があって、各部門の社員が部門にまたがる支援体制と人的ローテーションを作ることだった。

立アルプスあずみ野公園に隣接することから、安曇野地域の研究所周辺では、ニホンザル、キジ、ニホンカモシカなどが道路を横断することは珍しくなく、時にはツキノワグマの出没に苦慮するほどで、研究所の敷地周囲は通電した柵で囲まれております。何故か実験動物の気持ちが判るのは、そのせいかもしれませんね。

当社の研究本部人員数は、僅か 250 名程度で、そのうち当部門は 4 分の 1 程度にすぎません。その人員で新薬創製支援から承認申請作業までを実践するのですから、各部門間の連携をより密に図らねばなりません。従いまして、創薬研究部門との人的ローテーションは必然であり、斯く申し上げる私もこの部門間を既に 2 往復しました。早期段階から創薬テーマに関わることは、とても効率的であることから、薬物動態 / トキシコキネティックス分野では、後述します ADMET 情報交換会なる会

議体を創薬研究部門と共有しております。開発研究部では、同業他社様の多くが実践しているように、1 プロジェクトあたり当該3 研究所から各1 名の担当者が選出され、その3 名が当該プロジェクトの開発研究をリードしております。勿論、その中の1 名にはリーダーになって頂き、関係会議では分野を超えて簡単な試験成績についてまで言及していただきます。プロジェクト全体の理解に留まらず、総合的な議論ができる人材育成を目指しての方策です。

更に、将来パイプラインのリスクヘッジや充実化を図ることは、必須事項であると思いますし、いずれの会社においても製品 Life Cycle Management (LCM) を専門に扱う組織体制が整えられていることでしょう。当部門では、それら LCM (剤型変更のみならず) における新規適応症拡大に関するアイデア提案、実験的検証なども取り扱っております。それら成果は、自部門内の LCM 検討委員会にて審議され、開発の可能性が見出された場合には、上位会議体への提案も担当者よりしております。このように多種多様な業務を担う部門の構成部署である薬物動態研究所について、詳細にご紹介いたします。

薬物動態研究所

薬物動態研究所の最重要業務は開発医薬品申請のための非臨床薬物動態試験の実施であり、第 I 相臨床試験開始から申請までの全ての過程において必要な非臨床薬物動態試験について、「申請資料の信頼性の基準 (薬事法施行規則第 43 条)」を遵守し実施するとともに、各試験結果の評価・考察を行っています。そのために、的確なス

ケジュール管理の下、各テーマの臨床試験進捗状況に対応しながら、科学的にも精度及び質の高い情報提供を行うことができるよう、日々業務を進めています。それぞれのテーマに対しては、メインとなる担当責任者が決まっていますが、担当チームの様な縛りがあるわけではなく、業務が多岐に亘ったり、複数重複する場合には、各所員が柔軟に分担・対応できる体制をとっています。

一方、薬物動態研究所の業務は単に薬物動態に関するデータを取得することのみに留まりません。薬物の体内動態は薬理作用発現や毒性発現を左右するため、ある意味では開発研究におけるキーマンとなり、モデル動物における PK/PD 解析の検討や、毒性発現機序解析の一助となる未変化体及び代謝物の血漿・組織中濃度、代謝種差の評価等により、薬理研究所及び安全性研究所との強い連携のもと、非臨床試験における懸け橋的な役割を担っています。

また、弊社では創薬スクリーニングにおける薬物動態評価は他部門である創薬研究部創薬基盤研究所が担当していますが、創薬テーマの早期設定や完成度向上のため、薬物動態研究所が所有する試験系を用いた候補化合物の評価や、医薬品申請の見地から開発研究経験に基づいた試験系の提案、助言・指導等を積極的に行い、パイプラインの充実・強化に貢献すべく、他部門との協力・強調体制の強化にもつとめています。また、その礎となる若い研究者が中心となり、部門を超えた ADMET 情報交換会を自主的に開催しています。

さらに、臨床試験に関しては、血漿中濃度等測定やマスバランス試験に対するサ

ポートの他、ヒト検体を用いた代謝物検索、血中濃度や薬物相互作用の予測、臨床薬理試験実施の必要性の検討等に関する情報提供や協議を行い、臨床開発部門との連携をはかっています。

薬物相互作用の評価について、2012年より米国、欧州で相次いで詳細なガイダンスが発出され、さらに本邦においても「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(案)」が示されました。

薬物動態研究所でもこれらの内容を詳細に検討し、出来る限り所内のスクリーニング系や評価・解析系として構築し対応することを目標に、現在種々の方面からの検討を進めています。また、反応性代謝物の評価法やサルを用いた試験系等についても、長期的視野に基づいた医薬品開発情勢へ対応可能な体制構築、効率的な開発研究推進、さらには研究レベルの向上や所員の能力育成も意識し積極的に取り組んでいます。



北アルプス山麓を望む

7. 会議議事録

(1) 第30回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2014年2月17日（月）18:00－20:00
場所：ステーションコンファレンス東京 605-A 会議室
定刻に至り、事務局から定款に基づく定数を満たしたので本会議は有効に成立した旨が報告された。続いて、小林 眞一副理事長が議長となり第30回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人として、小林 智理事、千葉 康司理事を選任した。

審議事項

1) 2013年度活動報告案

事務局より、2013年度活動報告案が説明された。今年度のヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、研究者から大動脈、臍島細胞、眼球切片スライドの供給依頼があり供給したことが報告された。審議の結果、活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2013年度補正予算案

事務局より、2013年度補正予算案について説明された。一般会計については、賛助会員の3社が退会し、2社が新入会して賛助会費1口分の収入減になったことと、支出に関してはほぼ予算どおりであったことが報告された。事業会計については、2012年末から続くドル高円安のためにパートナーシップ等のNDRIへの支払いが予算よりも上回ったことにより、経常収支差額は11期より少なくなり10期とほぼ同等となることが説明された。事務局からの報告について審議の結果、2013年度補正予算案は理事会案として承認された。ま

た、昨年度（2012年度）の法人税額が減少したことに関して、本郷税務署より照会があったことが報告された。

また、2014年度のパートナーシップに関しては、本年もNDRIから値上げ要求があったことが報告された。話し合いの結果、NDRIからは基本パートナーシップを支払い、供給試料数に応じて加算される差額分を年度末に精算する代案が示されたことが説明され、審議した結果、NDRIから提案のあった基本パートナーシップの支払いは承認された。

3) 2014年度活動計画案

事務局より、2014年度活動計画案が説明された。例年行っている事業は2014年度も継続して行うことが説明された。また、以下の事業に関してはそれぞれ詳細が説明された。

雨宮プロジェクト（WG-1）に関連して、昨年6月17日にPMDAの近藤 達也理事長を訪問した際に、HABの活動を広く行政側に伝える手段として、レギュラトリーサイエンス学会（以下、RS学会）で発表することを近藤理事長から提案され、昨年9月7日に開催された第3回学術大会2日目に一般演題（ポスター）として発表したこと、本年開催の第4回学術大会にはシンポジウム「創薬イノベーション－ヒト組織の活用－」を提案し、採択されたことが説明された。

以上の活動計画案について質疑応答の結

果、2014 年度活動計画案は理事会案として満場一致で承認された。

4) 2014 年度予算案

ここで深尾 立理事長が到着されたため、以降は深尾理事長が議長となって議事を進めた。

事務局より、2014 年度予算案が説明された。また、本予算案に対し、以下の修正提案がなされた。

①第 2 次人試料委員会の開催費を予算案に追加する。

②プロジェクトの協力機関に必要があれば調査協力費を支払うこととし、予算案に委託外注費を追加する。

③職員の昇給に関しても提案があり、泉高司財務担当理事と今後の収入推移を見て 9 月の昇給時期に検討する。

予算案に以上の修正等を追加した変更案は満場一致で承認された。なお、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が承認された。

5) その他

①雨宮プロジェクト (WG-1) 活動報告

深尾理事長より、先日厚生労働省を訪れ、田原 克志疾病対策課長らと面談をしたところ、臓器移植法が国会で審議されていた際に、この法案は移植目的以外には臓器の使用を認めないという回答がされたため、省令の変更等に対応できるものでないという説明があったことが報告された。

また、筑波大学消化器外科の大河内 信弘教授から、筑波ヒト組織バイオバンクを開所したが、なかなか利用者が増えないことに関して相談があったことが報告され、雨宮プロジェクトへの参加の可能性も含め、近日中に会合を持つこととした。

②第 25 回市民公開シンポジウムの主題

第 25 回市民公開シンポジウムの主題として不眠、腰痛、胃の病気などを検討した結果、第 1 候補として腰痛を、第 2 候補として不眠をとりあげることが決まり、深尾理事長を中心としてシンポジストを選定することとした。

以上

(2) 第 31 回理事・監事会第 12 回評議員会合同会議議事録 (抜粋)

日時：2014 年 5 月 15 日 (木) 18:00 - 20:00

場所：ステーションコンファレンス東京 503-B 会議室
定刻に至り、事務局から定款に基づく定数を満たしたので会議は成立した旨の報告がなされた後、定款 39 条に基づいて深尾 立

理事長が議長となり第 31 回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人として、小林 智理事、千葉 康司理事を選出した。

審議事項

1) 2013 年度活動報告案

総務委員長小林 智理事に代わって事務局より、2013 年度活動報告案について説明がされた。今年度は、わが国におけるヒト組織の研究利用に関して、6 月 17 日に PMDA の近藤理事長、坂本部長と、さらに内閣官房の中山企画官、百瀬企画官と意見交換をしたこと、そして臓器移植法関連では 2 月 4 日に厚生労働省健康局疾病対策課長疾病対策課 田原課長、移植医療対策推進室 泉室長、廣瀬室長補佐らと意見交換をしたことが説明された。ヒト組織の提供事業に関しては、2013 年には昨年比 1.14 倍のヒト組織を供給したこと、そしてこの 1 年間の特徴として、健常人組織のほか、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性ドナーの眼球切片など病態組織を研究者に供給したこと、尿道組織 5 検体を冷蔵で供給したことが説明された。審議の結果、活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2013 年度会計報告案

財務副委員長五十嵐理事より、2013 年度会計報告案が詳細に説明された。会費・入会金収入はほぼ予算通りであったこと、事業収入としては、ヒト組織供給事業は前年度に比べ、約 1.24 倍の収入があったものの、経常支出として昨年から円安傾向にあるため、NDRI へのパートナーシップ等の支払いが増加して、当期収支差額合計は昨年よりも若干の増加となったことが説明された。その後、横澤 良和監事より 5 月 12 日に事務局より提出された 2013 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) 2014 年度活動計画案

総務委員長小林 智理事に代わって事務局より、2014 年度活動計画案について説明をした。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) 2014 年度予算案

財務副委員長五十嵐理事より、2014 年度予算案について説明された。また事務局より、予算案には、第 2 次人試料委員会の開催費、プロジェクト協力機関との共同研究費が計上されていることが追加説明された。審議の結果、予算案は理事会案として承認された。

5) その他

①穴戸 亮名誉会員の名誉会長、池田 敏彦理事、照沼 晃元理事の名誉会員推薦

昨年名誉会長制度が出来たため、当機構の前身である HAB 協議会を設立し、3 期会長を務められた穴戸 亮先生（現名誉会員）を名誉会長に推薦、また、HAB 協議会時代に財務担当理事を務められた照沼 晃先生（現正会員）、HAB 研究機構の設立と発展に尽力された池田 敏彦副理事長に関しても名誉会員に推薦したいという提案がなされ、それぞれ理事会案として承認され、総会で諮ることが決まった。

②雨宮プロジェクト（WG-1）の活動報告と活動計画

深尾理事長から、第 1 次人試料委員会で組織提供のドナーとして考えた心臓死ドナーの数が、移植法の改正によって減少してしまったことから、脳死ドナーからの提供も検討しなければいけなくなった背景が説明され、第 2 次人試料委員会を設置し、専

門家による問題の検討が必要であるとの説明があった。また、小林 英司理事より、カダバートレーニングに関して説明があり、「実践的な手術手技向上研修事業に関する評価会議」委員長である東北大学呼吸器外科の近藤 丘教授に第2次人試料委員会の委員に加わってもらうのはどうかという提案がなされ、協議の結果、近藤教授にも委員会への参加を依頼することとした。

③第22回学術年会について

大森 栄理事より、2015年開催の第22回学術年会について企画概要が説明された。年会ではiPS細胞とヒト組織の機能評価や、ヒト組織のもつ基礎研究から臨床研究への橋渡しの役割などについて、招待講演やシンポジウムを組むことを考えているということであった。

以上

(3) 第12回総会議事録 (抜粋)

日時：2014年5月16日(金) 13:00 - 13:30

場所：昭和大学上條講堂

出席者数：56名(内委任状37名)

審議事項

会議に先立ち、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、満場一致をもって深尾 立理事長が選任された。また、議事録署名人として、岡 希太郎理事、千葉 康司理事を選出した。続いて議長より開会挨拶の後、以下の議案が審議された。

第1号議案：2013年度活動報告

総務委員長小林 智理事に代わって事務局よりHAB研究機構2013年度活動報告案について説明をした。2013年度活動報告

について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第2号議案：2013年度決算報告

財務副委員長五十嵐 隆理事がHAB研究機構2013年度決算案について詳細に説明を行なった。続いて、本決算案に関して、監事を代表して飯島 倍雄監事より、5月12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、満場一致で承認された。

第3号議案：2014年度活動計画案

総務委員長小林 智理事に代わり、事務局よりHAB研究機構2014年度活動計画案について説明をした。2014年度活動計画案について議場に諮ったところ、満場一致

で承認された。

第4号議案：2014年度予算案

財務副委員長五十嵐 隆理事がHAB研究機構2014年度予算案について詳細に説明を行なった。これについて特段の質問がなく、満場一致で承認された。

第5号議案：名誉会員推薦について

議長より、理事会で穴戸 亮名誉会員が名誉会長に、池田 敏彦副理事長、照沼 晃正会員が名誉会員に推薦されたことが報告され、議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第6号議案：その他

深尾理事長より2005年12月から2007年3月まで11回に亘って開催した第1次人試料委員会では、研究用に組織を提供していただくドナーを心臓死に限定して、報

告書、意見書そして組織提供マニュアルを纏めたが、2009年7月の改正臓器移植法施行以降、脳死ドナーは増えたものの本委員会で対象とした心臓死ドナーが減少してしまったことが説明された。そして、今後わが国においてヒト組織の研究利用を進めていくためには、欧米同様脳死ドナーも対象として検討しなければならなくなったこと、そして脳死ドナーから組織を研究に供するため、現在障壁となっている臓器移植法、厚生労働省令、国会議事録などについて各界の専門家に検討していただくため、理事会としては本年度の事業として、第2次人試料委員会を設置することとなったことが報告され、議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

以上

(4) 第65回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2013年11月14日(木)

審査形式：全員審査(持ち回りで審議)

審議事項

1) NDRIからのヒト肝臓組織の入手および取扱いについて

HAB正会員より、2013年11月11日付で申請のあった研究申請書(HAB倫第2013-31号：PETによる肝疾患及び腫瘍画像診断法の開発)に関して持ち回りで審査を行った。小幡委員、小林委員らからの

質問事項に対して再度加筆、修正された申請書が提出され、指摘事項に関して全て対応されていることを確認し、11月29日付で承認とした。

以上

8. お知らせ

(1) HAB 研究機構名誉会長、名誉会員のお知らせ

本年5月16日に開催されたHAB研究機構第12回総会において、穴戸 亮先生への名誉会長の称号を贈呈、および照沼 晃先生、池田敏彦先生への名誉会員の称号を贈呈することが全会一致で可決いたしましたのでお知らせいたします。

穴戸 亮先生は、HAB研究機構の前身であるHAB協議会設立にご尽力され、設立時から2000年まで3期にわたって会長を務められました。1995年にはシカゴにてNDRIのLee Ducat会長とInternational Partnershipの締結に向けた話し合いを行われ、HABのヒト臓器・組織供給の礎を築かれました。今年で97歳になられる穴戸先生は、世田谷のご自宅で元気に暮されており、HABが発行する印刷物を楽しみにされているとのことでした。

照沼 晃先生もまたHAB研究機構の前身のHAB協議会設立にご尽力されたお一人で、協議会設立時から研究機構改組後の2003年まで、主に財務担当理事を務められました。ヒト臓器・組織を速やかに通関させるためには成田税関の協力が不可欠です。肝臓を冷蔵で輸入するにあたり、迅速な通関手続きを行うためには税関を所轄する大蔵省（現財務省）の理解と協力が必要でしたので、照沼先生は大蔵省関係者と折衝を続けられました。そして、照沼先生のご尽力によって築くことができた税関の協力体制により、現在もヒト臓器・組織は速やかに通関許可があり、研究者の元に届けられています。

池田敏彦先生は、HAB協議会の事業拡大にご尽力されたお一人で、2003年から現在まで理事を務められています。HAB協議会時代の1996年から、わが国でヒト組織由来試料を使用する重要性を産官学で広く認めるために、国内31社の製薬会社を纏めた「薬物相互作用データベースプロジェクト」を立ち上げられ、HAB研究機構で調製したヒト肝臓ミクロソーム（プールド）を用いて、各社が上市している薬物を共通プロトコールによりP450分子種に対する指標化合物のKi値を測定しました。31社が会社の枠を超えて参加し、完成させたこのプロジェクトのデータは、創薬研究ばかりでなく、臨床でも薬物相互作用の予測にも有用であります。現在は富士通九州株式会社でデータベース化され、無償で公開・利用することができるようになっています。

最後に、先生方の益々のご健勝を祈り、合わせて本機構発展に向けてのご指導、ご鞭撻を引き続きお願い申し上げる次第です。

(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。

(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	28	大正製薬株式会社
2	あすか製薬株式会社	29	武田薬品工業株式会社
3	アステラス製薬株式会社	30	田辺三菱製薬株式会社
4	アスピオファーマ株式会社	31	中外製薬株式会社
5	アンジェス MG 株式会社	32	帝國製薬株式会社
6	エーザイ株式会社	33	トーアエイヨー株式会社
7	株式会社 LSI メディエンス	34	富山化学工業株式会社
8	大塚製薬株式会社	35	鳥居薬品株式会社
9	株式会社大塚製薬工場	36	ニチバン株式会社
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	協和発酵キリン株式会社	42	日本たばこ産業株式会社
16	株式会社ケイ・エム トランスダーム	43	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
17	興和株式会社	44	バイエル薬品株式会社
18	参天製薬株式会社	45	久光製薬株式会社
19	株式会社三和化学研究所	46	ファイザー株式会社
20	ジェノスタッフ株式会社	47	富士ソフト株式会社
21	塩野義製薬株式会社	48	マルホ株式会社
22	株式会社資生堂	49	Meiji Seika ファルマ株式会社
23	株式会社新日本科学	50	株式会社メドレックス
24	積水メディカル株式会社	51	持田製薬株式会社
25	千寿製薬株式会社	52	リードケミカル株式会社
26	第一三共株式会社		
27	第一三共 RD ノバーレ株式会社		

(平成 26 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

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 名誉院長
副理事長	池田 敏彦	横浜薬科大学薬学部 教授
	小林 眞一	昭和大学臨床薬理研究所 所長
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
	有賀 徹	昭和大学病院 院長
	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
	大森 栄	信州大学医学部附属病院 薬剤部長
	岡 希太郎	東京薬科大学 名誉教授
	北田 光一	一般社団法人日本病院薬剤師会 会長
	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	静岡県立大学薬学研究院薬食推進センター
	杉山 雄一	独立行政法人理化学研究所 特別招聘研究員
	高原 史郎	大阪大学大学院医学研究科寄付講座 教授
	千葉 康司	横浜薬科大学薬学部 教授
	豊島 聡	武蔵野大学薬学部 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薬物動態研究所
	安原 一	公益社団法人昭和大学医学振興財団 理事長
	吉田 武美	公益社団法人薬剤師認定制度認証機構 代表理事
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

■ 5月16日（金）、17日（土）に武田薬品工業株式会社の森脇俊哉先生を学術年会長にお迎えして、第21回HAB研究機構学術年会「研究開発生産性を向上する創薬戦略と革新的技術の進展」を昭和大学上條講堂にて開催いたしました。約200名の皆様にご参加いただき、5つの招待講演をはじめとする各セクションで、演者の先生方と参加者の皆様が議論を活発に交わされていました。さらに、1日目昼食時のランチョンプレゼンテーションでは細胞工学分野と創薬分野の技術者での異分野交流が盛んに行われ、盛況のうちに無事終了することが出来ました。組織委員をはじめ、開催にご協力いただいた皆様には、深く御礼を申し上げます。

■ また、2015年開催の第22回HAB研究機構学術年会は、信州大学医学部附属病院薬剤部の大森栄先生を年会長にお迎えし、2015年6月26日（金）、27日（土）に昭和大学上條講堂にて開催を予定しております。

現在、組織委員の先生方と共に素晴らしい年会となるよう企画しております。是非ともご参加の検討をお願いいたします。

■ 10月18日（土）には第25回HAB市民公開シンポジウム「腰痛の新しい常識」を、慶應義塾大学芝共立キャンパス記念講堂にて開催いたします。高齢者だけでなく若年者も悩まされることが多い『腰痛』について、千葉労災病院副院長の山縣先生をはじめとする4人の先生方に要因、対処法、予防・対策法など総合的にご解説いただく予定です。皆様お誘いあわせの上、是非ともご参加いただきますようお願いいたします。

（HAB研究機構事務局）



NEWSLETTER Vol. 21 No. 1 2014 09 26

2014年9月26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

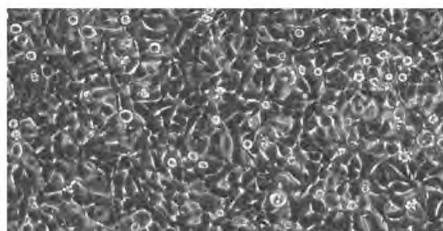
Gentest™ ブランドから画期的な新製品が登場

Corning® TransportoCells™ 凍結保存トランスポーター細胞

細胞解凍翌日にトランスポーター試験が可能に



- SLC トランスポーターを一過性発現した HEK293 細胞です。
- ライセンス契約および細胞の継代が不要。
- 解凍後、プレートに接着させ、翌日に基質取り込み試験が可能。
- 細胞培養維持の手間が不要で柔軟な実験計画が可能。
- USFDA および EMA (European Medical Agency) が推奨するすべての SLC 薬物トランスポーターが製品になっています。



OATP1B1*1a 発現 HEK293 細胞を Poly-D-Lysine コートプレートに蒔いて 24 時間後の細胞形態

播種 24 時間後には固有のトランスポーターを一過性に発現させた HEK293 細胞はコンフルエントな単層を形成します。

写真は OATP1B1*1a 細胞です。

Corning TransportoCells 製品一覧

Cat. No.	品名	トランスポーター / 遺伝子	Gene Accession Number
354859	OATP1B1*1a トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	OATP1B1*1a/SLCO1B1*1a Wild type (388A)	NM_006446.4
354851	OATP1B3 トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	OATP1B3/SLCO1B3	NM_019844
354857	OAT1 トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	OAT1/SLC22A6	NM_004790
354858	OAT3 トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	OAT3/SLC22A8	NM_004254
354852	OCT1 トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	OCT1/SLC22A1	NM_003057
354853	OCT2 トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	OCT2/SLC22A2	NM_003058
354855	MATE1 トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	MATE1/SLC47A1	NM_018242
354856	MATE2-K トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)	MATE2-K/SLC47A2	NM_001099646
354854	コントロール トランスポートセル (1x10 ⁷ /本)		

保存・輸送：液体窒素

●保証・免責事項：特に記載がない限り、記載中の製品は研究用機材および試薬です。診断、または治療用途には使用しないでください。また人体には使用しないでください。コーニングライフサイエンスは本製品の臨床または診断用途でのいかなるパフォーマンスについても保証しません。

製品について詳しくは：CLSJP@corning.com

コーニングインターナショナル株式会社 ライフサイエンス事業部

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-11-44 赤坂インターシティ7 階 Tel：03-3586-1996

www.corning.com/lifesciences

CORNING



第22回HAB研究機構学術年会

革新的医薬品創出のための基盤構築戦略

学術年会長：大森 栄（信州大学医学部附属病院薬剤部）

日時：2015年6月26日（金）・27日（土）

会場：昭和大学 上條講堂

学術年会組織委員

大森 栄（信州大学医学部附属病院）

五十嵐 隆（信州大学医学部附属病院）

泉 高司（第一三共株式会社）

伊藤 晃成（千葉大学大学院薬学研究院）

柿木 基治（エーザイ株式会社）

金森 敏幸（産業技術総合研究所）

小林 真一（昭和大学臨床薬理研究所）

齋藤 宏暢（第一三共株式会社）

菅沼 彰純（エーザイ株式会社）

田端 健司（アステラス製薬株式会社）

千葉 雅人（大鵬薬品工業株式会社）

広田 孝司（東京理科大学薬学部）

布施 英一（協和発酵キリン株式会社）

森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）

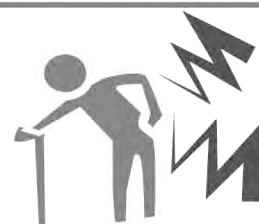
山折 大（信州大学医学部附属病院）

最新の情報は、<http://www.hab.or.jp>にて公開致します（2014年12月頃公開予定）



第25回HAB研究機構市民公開シンポジウム

腰痛の新しい常識



腰痛の病態、最近の知見

山縣 正庸 先生（千葉労災病院 副院長）

ストレスも関係あるの？新しい腰痛の捉え方と簡単予防法

松平 浩 先生（東京大学医学部附属病院）

腰痛の新しい評価法としてのマッケンジー法

－姿勢や動きで変化する腰痛、下肢痛にどう対応するか－

岸川 陽一 先生（岸川整形外科）

新しい鎮痛剤の創生について

越智 靖夫 先生（ファイザー株式会社）

日時：2014年10月18日（土）13:00より

会場：慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス2号館 記念講堂



HAB NEWS LETTER Vol.21 No.1 2014 09 26

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
