

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.22 No.1 2015 09 16

CONTENTS

1. <巻頭言>
臓器移植と研究用バイオバンク
- ヒト試料研究の展望
上智大学名誉教授・町野 朔
2. <オピニオン>
(1) 昭和大学名誉教授・安原 一
(2) HAB 研究機構名誉会員・小林 智
3. 第 22 回 HAB 研究機構学術年会の報告
(1) 第 22 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
(2) 招待講演 I ~ IV
(3) シンポジウム I 「新薬創製における Non-P450 代謝の評価・予測技術」
(4) シンポジウム II 「創薬に活かす多能性幹細胞技術の進展」
(5) シンポジウム III 「臨床試験を見据えた倫理規範について」
(6) シンポジウム IV 「バイオマーカーを活用した薬効・毒性予測研究の最前線」
(7) 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 3 話：ヒト肝キメラマウスを用いた代謝研究の進歩
株式会社大塚製薬工場・内藤 真策
(2) 学会の思い出話
臨床薬理学とともに過ごした 40 年を振り返って
昭和大学臨床薬理研究所・小林 真一
6. HAB 研究機構 会員の頁
(1) 静岡県立大学・佐々木 崇光、保坂 卓臣、吉成 浩一
(2) Meiji Seika ファルマ株式会社・芝崎 茂樹
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

Corning® HepatoCells (ヘパトセルズ)

CYP 誘導試験・毒性試験のコストを下げ、再現性をアップさせます



Corning® HepatoCells はコーニング独自の細胞不死化技術を用いたヒト初代培養肝細胞由来のシングルユース凍結細胞です。

初代肝細胞と比較した際の特長

- 主なチトクロム P450 (CYP) 酵素系の安定した誘導反応
- ロット間差が少ない
- 培養および分析プロセス全体で培地交換が不要
- 高い凍結後生存率 (80% 以上)

優れたパフォーマンス

- 典型的な成熟肝細胞の形態で 12 日間の培養が可能 (Figure 1)
- 3 種類の酵素 (3A4, 1A2, 2B6) の誘導倍率はヒト初代肝細胞と同等、既存の市販セルラインを上回る (Figure 2)

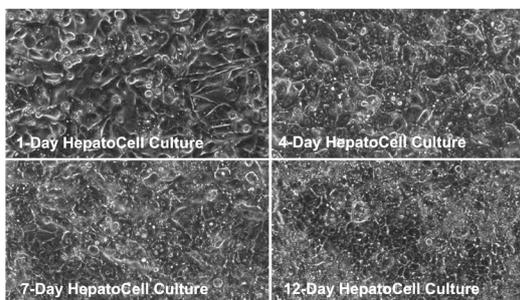


Figure 1. Corning HepatoCells を BioCoat コラーゲンコートプレート上で Corning HepatoCells 培養培地にて培養した。

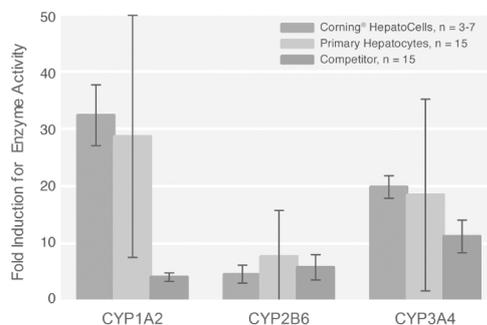


Figure 2. Corning HepatoCells は初代ヒト肝細胞と同等の CYP 誘導性反応を示す。ポジティブコントロールの誘導剤として CYP1A2 には 50 mM Omeprazole、CYP2B6 には 1 mM Phenobarbital、CYP3A4 には 10 mM Rifampicin を使用した。各 CYP 活性測定の前駆質としては CYP1A2 に Phenacetin、CYP2B6 に Bupropion、CYP3A4 に testosterone を用いた。

カタログ番号	製品名	包装
354881	Corning HepatoCells	8X10 ⁶ cells/バイアル
354882	Corning HepatoCells 培養培地	500 mL/本

354881：保存と輸送は液体窒素 354882：保存と輸送は冷蔵 (4~8℃)

本細胞はアデノウイルスをベクターとして外来遺伝子を導入しており、カルタヘナ法対象品となります。

製品について詳しくは : ScientificSupportJP@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: 03-3586-1296

www.corning.com/lifesciences



HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.22 No.1 2015 09 16

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

臓器移植と研究用バイオバンク - ヒト試料研究の展望
町野 朔 (上智大学名誉教授) ————— 2

2. <オピニオン>

(1) わが国におけるヒト組織の研究利用の現状と展望
-HAB 研究機構への期待-
安原 一 (昭和大学名誉教授) ————— 4

(2) ヒト組織回想録
小林 智 (HAB 研究機構名誉会員) ————— 7

3. 第 22 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第 22 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
大森 栄 (信州大学医学部附属病院) ————— 10

(2) 招待講演
I iPS 細胞を用いたヒト臓器創出技術の開発
谷口 英樹 (横浜市立大学大学院) ————— 13

II 北海道大学におけるトランスレーショナル研究体制と
大学における役割
杉田 修 (北海道大学病院臨床研究開発センター) — 14

III 免疫チェックポイントを標的とした新しいがん免疫療
法; 抗 PD-1 抗体ニボルマブについて
松本 一郎 (小野薬品工業株式会社) ————— 15

IV 薬物動態を制御する microRNA と創薬・個別化医療への展望
中島 美紀 (金沢大学大学院) ————— 16

(3) シンポジウム I : 「新薬創製における Non-P450 代謝
の評価・予測技術」 ————— 18

- 1) 佐能 正剛 (広島大学大学院)
- 2) 西原 光洋 (武田薬品工業株式会社)
- 3) 中森 文洋 (アステラス製薬株式会社)
- 4) 柴田 芳宏 (大鵬薬品工業株式会社)

(4) シンポジウム II : 「創薬に活かす多能性幹細胞技術の
進展」 ————— 22

- 1) 石田 誠一、関野 祐子 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 2) 岩尾 岳洋 (名古屋市立大学大学院)
- 3) 板野 泰弘 (帝人ファーマ株式会社)
- 4) 妻木 範行 (京都大学 iPS 細胞研究所)

(5) シンポジウム III : 「臨床試験を見据えた倫理規範に
ついて」 ————— 26

- 1) 高橋 未明 (厚生労働省医政局)
- 2) 田代 志門 (国立がん研究センター研究支援センター)
- 3) 齋藤 宏暢 (第一三共株式会社)
- 4) 稲垣 治 (日本製薬工業協会)

(6) シンポジウム IV : 「バイオマーカーを活用した薬効・
毒性予測研究の最前線」 ————— 28

- 1) 斎藤 嘉朗、齊藤 公亮、前川 京子 (国立医薬品食品衛
生研究所)
- 2) 大槻 純男 (熊本大学大学院)
- 3) 竹内 健一郎 (アステラス製薬株式会社)
- 4) 里見 佳典 (武田薬品工業株式会社)

(7) ランチョン・プレゼンテーション ————— 31

4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 34

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 3 話: ヒト肝キメラマウスを用いた代謝研究の進歩
内藤 真策 (株式会社大塚製薬工場) ————— 36

(2) 学会の思い出話
臨床薬理学とともに過ごした 40 年を振り返って
小林 眞一 (昭和大学臨床薬理研究所) ————— 41

6. HAB 研究機構 会員の頁

(1) 安全な医薬品・化学物質の創製に向けた薬物代謝・核
内受容体研究

佐々木 崇光、保坂 卓臣、吉成 浩一 (静岡県立大学) — 45

(2) Meiji Seika ファルマ株式会社 医薬研究所 動態分析研
究室の紹介

芝崎 茂樹 (Meiji Seika ファルマ株式会社) ——— 51

7. 会議事録 ————— 53

- (1) 第 32 回理事会議事録 (抜粋)
- (2) 第 33 回理事・監事会第 13 回評議員会
合同会議事録 (抜粋)
- (3) 第 13 回総会議事録 (抜粋)
- (4) 第 34 回理事会議事録 (抜粋)

8. お知らせ ————— 61

編集後記

1. <巻頭言>

臓器移植と研究用バイオバンク ーヒト試料研究の展望

上智大学名誉教授

町野 朔



1. 研究用バイオバンク

例えば、腫瘍などの手術の際に得られたる切除検体を収集・保管し、創薬、再生医療研究のための研究に提供するシステムがあり、このようなものを研究用ヒト組織バイオバンクというのだ、などという話をすると、「そのようなことは好きになれない」という人がいる。実はこれは、平成10年のいわゆる黒川委員会報告書（町野朔・雨宮浩〔共編〕『バイオバンク構想の法的・倫理的検討－その実践と人間の尊厳－』〔上智大学出版、2009年〕312-320頁）の内容で、それに沿った「JCRB細胞バンク」が実際に活動しているのだが（<http://cellbank.nibio.go.jp/>）。さらに、脳疾患、精神障害の研究のために、患者本人、遺族の承諾を得て、患者の死後、脳検体を保存し、アルツハイマー、統合失調症の治療のための研究をするという話をすると、「そんなことは到底認められない」ということになる。このようなブレインバンクとしては、日本でも例えば、「高齢者ブレインバンク」（<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>）、「精神疾患の原因・病態研究ブレインバンク」（<http://www.fmu-bb.jp/>）などがあり、海外ではかなり大規模なものが活動しているのであるが。

10年くらい前には、日本学術会議の中で、大規模な公的ヒト試料バイオバンクの設立を国に要求するという意見表明の動きがあったが、日の目を見ることはなかった。バイオバンクが「公

共善」であることが示されていない、研究至上主義、功利主義的な科学者のエゴイズムに見えるという批判が強かったためだという。

わが国で研究用バイオバンクを作り、ヒト組織の研究利用を進めるためには、医科学研究が研究者のためのものではなく、国民の権利・福利、「人間の尊厳」のための営みであることを、研究者たちが国民全体に分かりやすく説明して理解と支持を得る努力が必要であると思われる（町野朔「バイオバンクの研究」町野朔・雨宮浩〔共編〕・前掲書）。

2. 臓器移植とバイオバンク－HAB研究機構での議論

HABは、創薬研究などのための日本人のヒト組織の提供システムの確立を目指してきた。2007年の報告書（町野朔・雨宮浩〔共編〕・前掲書1-38頁）は、死体からの移植用臓器提供の際に、遺族の承諾を得て研究用組織の提供を受けるというシステムを考え、さらに限定的に、次のようにした。

- ① 心臓死ドナーに限る。
- ② 腎臓提供の場合に限る。
- ③ 摘出のための開腹手術によって経腹腔的に到達できる範囲の、胸腹腔内臓器の一部あるいは組織に限定して提供を受ける。

HABは、摘出されたが移植不適として用いられなかった腎臓を研究のために利用することを考えていたが、厚生労働省は、使用されなかった臓器の処理を「焼却」としている法令（臓器移植法9条・臓器移植法施行規則4条）のもとではそれはできないという見解であったので、その計画は断念し、開腹後、不適と判断されて摘出されなかった腎臓の提供を受けることにした。

2007年のこの報告書は、改正前の1997年の臓器移植法を前提としたものであったが、2009年臓器移植法は改正され、脳死の場合も心臓死の場合と同じように、本人が反対の意思を表示していないときには遺族の意思表示によって臓器の提供をなしうるとされた。この改正法の施行後は、脳死者からの摘出例は増えた一方で、心停止後の臓器提供数は減少し、結局ドナー総数は増えていないという状況になっている。現在は、心臓死体からの臓器提供の場合ばかりでなく、脳死臓器提供者からの研究用の臓器・組織の提供も考えるべきではないかが、HABの「第2次人試料委員会」で議論されている。

心臓死体から脳死体への議論の拡大の背景にあるのは、心臓死臓器提供の件数が減少していることだけではない。

心臓死臓器移植の場合には、ほとんど腎臓移植だけが問題である。しかし脳死臓器移植の場合には、心臓・肺・肝臓・脾臓・腎臓・小腸という多臓器提供を目的として脳死体への手術が開始される。遺体侵襲の範囲は心臓死腎臓提供の場合よりはるかに広くなり、切開された範囲を拡大しなくても摘出しうる組織・臓器の範囲も広がる。皮膚・血管・膀胱・睪丸・尿道などにも及ぶ。これは、移植臓器を摘出するために切開された遺体を、それ以上傷つけないで組織の提供を受けたいというHABの計画と合致するものである。

3. 脳死体からの研究用試料の提供と脳死臓器移植

このようなHABの構想は脳死論と必然的に関わらざるを得ない。

1997年に成立した臓器移植法の6条2項は、移植用臓器の摘出のときだけ、脳死が人の死であるかのような書き方であり、同6条1項・附則4条は脳死者からの臓器の提供は本人の生前の承諾がなければ許されない、というものであった。臓器移植法案を議論した国会においては、法案提案者は、脳死臓器移植を認める法案は臓器移植の目的にのみ臓器の摘出を認めるのであり、研究利用のために臓器を用いることは認めないとしていた（第140回国会厚生委員会議事録第10号〔平成9年4月1日、福島 豊議員〕、第140回国会臓器の移植に関する特別委員会議事録第4号〔平成9年6月2日、五島 正規議員〕）のは、この法文を前提とする限りは理解可能であったといえよう。

2009年に臓器移植法は改正された。今や、脳死を死とすることを臓器移植の目的と関連づけられることはなく（現6条2項）、遺族の承諾で臓器提供も可能となった（現6条1項2号、附則4条の削除）。このような改正によって、脳死も心臓死と同じように人の死であり、基本的には同じ法原則が妥当するという理解がむしろ自然となった（町野 朔『生と死、そして法律学』〔信山社、2014年〕第6部第3章「脳死と個体死」387-396頁）。しかし、実際に人々が脳死をこのような意味に理解するかは、また、別の問題である。

人間の人体の一部を研究目的で用いることの倫理的意義とともに、脳死の倫理的意味についても、HABは向き合うことになったのである。

2. <オピニオン>

(1) わが国におけるヒト組織の研究利用の現状と展望 -HAB 研究機構への期待-

昭和大学名誉教授
HAB 研究機構名誉会長

安原 一

2015年のHAB研究機構の理事会、総会において、理事を退任し名誉会長の称号をいただき、身に余る栄光なことでありませ

1. HAB 協議会との出会い

1983年、臨床薬理学を研究テーマとして、昭和大学医学部第二薬理学教室を主宰しました。ヒトでの安全性を評価する上で、重要なヒトと動物の種差の問題、特に薬物代謝研究、臨床試験の最初のステップ、First in Humanの第I相試験を中心に臨床研究を進めました。その10年後、これらの問題を推進するひとつの手段として、ヒトと動物との架け橋の役割を果たすことを目的にHAB (Human & Animal Bridge) 協議会が設立され、宍戸 亮先生を中心に私も発起人のひとりとして参画しました。それから20年以上が経ちました。

発起人のメンバーには大学からは佐藤哲男先生、加藤 隆一先生、渡部 烈先生がおりました。設立当時のヒト組織供給に関する日米の環境の違い、苦労話は佐藤哲男先生がHAB Newsletter Vol.20, No.2 (2014年) に詳しく述べられています。

1997年に成立した「臓器の移植に関す

る法律」では脳死患者からの提供臓器で、移植不適合のものの使用が欧米では既に確立していますが、本邦では省令で認められていません。この様な状況の下で、1998年、厚生大臣答申「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」(いわゆる黒川答申)が出され、2000年にはヒューマンサイエンス振興財団(HS財団)が厚生労働省の支援を受け、ヒューマンサイエンス研究・資源バンクを開所し、日本独特の手術切除組織のバンク事業を開始しました。

2. 手術で摘出されたヒト組織を用いた研究

我々も厚生科学研究「医薬品等・安全確保の基礎となる研究」で、医薬品の安全性、有効性評価に対するヒト臓器・組織に関する科学性と倫理性について検討しました。

1) インフォームド・コンセントの取得法

治療を目的とした手術などによる臓器の部分切除を受ける患者からの臓器・組織を研究目的に使用する際に、その提供を受ける場合の同意を得るための説明文書及び同意書を外科医、病理医らと協議し、ヘルシンキ宣言を遵守し、関係官庁から提示されているガイドラインなどを総合的に考慮

し、提供者の保護を中心に倫理的配慮を重点に置き作成しました。

説明文書作成にあたっては、昭和大学医学部第二外科学草野 満夫教授のご協力をおおぎ、学内の倫理委員会の承認のもと、実際に手術適用の肝臓癌患者を対象に、手術材料の研究目的での使用に関する同意を文書で取得しました。

患者さんにとってはがんの告知、手術の必要性、そのリスク、手術成績等、それを理解し納得し治療法の選択、手術の同意を短期間に自己決定しなくてはなりません。この様な不安の中で、摘出された組織の研究利用の説明に対して抵抗感を持つことは当然であります。また提供者の心理として、過剰に切除されはしないかと心配されますので医師と患者の信頼関係が重要となります。

2) ヒト由来試料ハンドリングマニュアル

手術により切除される臓器・組織は通常病理診断に殆どが利用されます。しかし、切除される部位、量、腫瘍等の病的部分の位置等によっても病理診断に必要とされる量、部位は大きく異なってきます。このことは同時に病理診断にあえて必要としないが、研究に利用可能な部分が存在するというので、研究の為に多く切除されるのではないかと不安が患者に起こりうるということです。この場合、切除された部位の量に関する判断を中立の立場で行うチェック機構が必須となります。また、手術後研究用試料として分離されるまでの試料の管理は、研究の質的信頼性の向上に不可欠です。さらに提供者のプライバシーの保護は確実に守らなければなりません。同意取得のための説明から、学内での術後試

料の保存、さらに最終的な公的バンクへの試料の提供を含めた試料の個人情報の保護、試料の質の保持を目的としてヒト由来試料ハンドリングマニュアルを作成した結果、外科、病理科及び薬理学の3部署での相互協力により効率的な試料のハンドリングが可能となりました。個人情報の保護に関しても、病理医、薬理学教室の2カ所で2度匿名化を行うことで可能となりました。

3) ヒト肝手術材料の研究利用への有用性および信頼性

手術材料により得られる試料は、治療目的で行われる手術に付随して得られるものであり、本来の治療目的を達成した後に二次的に得られます。そのため、その状態は施行される手術の方法、摘出に要する時間、麻酔薬の種類、手術に伴う阻血時間、摘出後の時間経過および癌、肝硬変などの病態の影響が大きいのです。これらの要因は提供者個々で異なっており、実際に研究への使用に十分な信頼性を保証するものであるかは不明な点が多いです。

そこで、手術材料の有効利用に関する基礎的検討を目的として、提供された手術材料の各部位での代表的な CYP 分子種活性、含量を原発性肝癌 7 例、転移性肝癌 4 例について行いました。肝臓試料は手術材料を病巣、辺縁部（腫瘍部位から 1cm 以内）および正常部（1cm 以遠）の 3 部位に分割し、比較の対照として HAB 協議会（現 HAB 研究機構）を介して米国 NDRI より供給された脳死ドナーの肝プールドミクロソームを用いました。また手術に伴う肝臓の阻血・再灌流（Pringle 法：15 分間阻血、5 分間再灌流）の影響や、肝臓切除後

の温阻血時間の活性に対する影響も検討しました。本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の審査、承認後、前記説明文書を用い、文書による同意を得ました。プールド肝ミクロソームとの活性比較では、肝細胞癌試料では正常部位での比較においてCYP1A2、CYP2D6ではほぼ同等の活性が示されましたが、CYP2E1で約40%の低下、CYP3A4では約50%の低下が認められました。CYP2C19においては活性の著しい低下が示され7例での平均残存活性はプールドヒト肝ミクロソームの約5%程度でした。一方、手術切除肝からヘパトサイトを単離し、そのバイアビリティー、培養時の接着性、薬物代謝能の検討の結果、良好な接着性と高い薬物代謝能を示し、手術切除組織も十分に医薬品の開発研究に用い得ることが示唆されました。

4) ヒト臓器・組織の利用についてのアンケート調査

1999年に、ヒト組織利用の現状を知る目的で、消化器外科領域で摘出される臓器(肝、膵、胃、大腸などの消化管)について、外科医自身が現在ヒト組織を利用した研究の必要性、インフォームド・コンセントを含めた倫理的な側面をどの程度把握、認識しているか等について、全国の大学病院及び主要な医療機関の外科系81施設にアンケート調査を行いましたところ、75.3%という非常に高い回答をいただきました。

病変部組織、正常組織とも診療を目的とした研究のために使用している施設はそれぞれ約87%、約70%であり、診療とは無関係の研究のためにも、それぞれ約11%、約17%が使用されていました。インフォームド・コンセントに関しては、診療を目

的とした研究において約42%、診療とは無関係の研究を行う場合は約65%の施設で必要としていますが、実際にインフォームド・コンセントを文書で得ている施設はそれぞれ約14%、約23%と低く、倫理委員会での審査の・承認の必要性については診療を目的とした研究においては約16%、診療とは無関係の研究を行う場合は約46%と増加していました。実際に倫理委員会の審査・承認を得ている施設はそれぞれ約12%、約20%と低くなっていました。

しかし2003年の同様なアンケート調査では、実際にインフォームド・コンセントを文書で得ている施設が73.1%、倫理委員会の審査・承認を得ている施設が32.5%と増加しています。

2015年現在、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が整備されているので、さらに改善されていると考えられます。

3. HAB 研究機構への期待

HAB 研究機構の活動として、現在は米国 NDRI からの移植不適合臓器の供給を行っています。しかし本来は国内でバンク事業が本格的になるまでの暫定的な活動であります。HS 財団の「ヒト組織バンク」も医薬基盤研究所に移管され十分に機能していないと聞いています。HAB 研究機構に期待することは、日本人の臓器・組織のバンク化であります。

HAB 研究機構では雨宮 浩前理事長の主導のもと、人試料委員会をたちあげ、座長に上智大学法学科の町野 朔教授、および各界の有識者により心臓死ドナーからの

ヒト組織の提供・分配システムについて2年間検討し、その結果は研究用組織提供作業手順を含め、上智大学出版から「バイオバンク構想の法的・倫理的検討」町野 朔、雨宮 浩共編として2009年12月に刊行されています。現在はさらに、深尾 立理事長のもと脳死ドナーも臓器提供者として対象とする第2次人試料委員会を設置し検討を行い、報告書としてまとめの段階に入っています。

しかし、これらを現実のものにするためには、移植不適合臓器の研究利用の省令変更、心臓死ドナーからの研究への有効活用

等、国民の理解と、関係省庁への説明と理解が不可欠であります。HAB研究機構の理念を達成するためにはさらなる努力が必要であると考えます。

4. 謝辞

HAB研究機構が社会に認知され、ヒト組織がNDRIの協力のもと研究開発に利用され、社会に還元されているのを見るにつけ、歴代の理事、監事、評議員に感謝するとともに事務局各位、特に鈴木 聡先生の献身的なご尽力に御礼申し上げます。

(2) ヒト組織回想録

HAB研究機構名誉会員

小林 智

今までの仕事の回想録を書かせて頂く。
大学を卒業後、最初は協和発酵株式会社医薬研究所製剤研究に従事した。その後、生物薬剤学的な仕事をしていた代謝研究に異動した。その頃の生体内薬物濃度、薬物動態評価はPC、TLC等今から考えると想像を絶する手法で行われていた。その後、誘導体化分離定量法GCが、GC/MS、GC/MS/MSが、そしてLC/MS、LC/MS/MSが後に開発された。殊に画期的な四重極のLC/MS/MSの開発は生体試料定量法を一変させたものであった。未変化体が評価されるようになったのである。更に代謝物も。開発化合物はマウス又はラットのげっ歯

類とイヌ等の非げっ歯類の薬効及び薬物動態と安全性が確認されて、ヒト臨床試験評価が行われる。

日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH:品質、有効性、安全性)¹⁾以前は、このプロセスに3極で不透明な所が多々存在した。1990年に開始されたICH後は不透明な所がかなり解消された。当時は1ドルが80円位の円高であった。(現在の120円に比べると大きな差があった。)海外のCROを出来れば使いたいと思うのは当然である。海外CROはHuntington Life Science、Covance等信頼できるCROが揃っていた。しかし、任せっきりに出来

ず、査察は必要で十分に行った。FDA の Dr.Huang をはじめ、欧米の親友からは欧米の非臨床及び臨床の情報を教えて頂いた。

それと併せて重要なことは、ヒトの臓器移植が医療で行われるようになり、その不適合臓器組織を用いてヒトでの代謝評価が可能になったことであった。英国、ドイツ、米国等で早期にヒト臓器での評価が可能であった。しかし、単独では規制の詳細が不明で出来ないのが非常に残念であった。(現在では肝ホモジネート、S9、初代培養肝細胞、肝スライス等が幅広く多岐にわたって用いられているが、当時は肝ホモジネートが主流であった。)

そんな時に実験動物とヒトを結び付ける意味の HAB (Human&Animal Bridging) 協議会が設立された。当然のことながら、私も参加させて頂いた。その後、米国 National Disease Research Interchange (NDRI) とパートナーシップが締結された。欧米人の臓器を使って代謝評価が可能になったのである。厚生省(後に厚生労働省)の関係団体ヒューマンサイエンス(HS)財団も、ヒト臓器組織の取り扱いを開始した。その後、ヒト組織を扱うCROも多く設立され、ヒト臓器組織の使用環境は大きく改善された。欧米の Human Pharmacology に対し、日本は Animal Pharmacology であると揶揄された事もあった。ヒト医薬品開発のためには Human の評価を出来るだけ早期に取り入れていかねばならない。倫理面の評価を十分に行う事は当然のことである。その他にも、世界には、基礎評価用のヒト臓器組織バンクは、Stanford Research Institute

(SRI)、Southern Research Center、独 Munchen、英国等にもある²⁾。しかし、日本人のヒト臓器組織での基礎評価はガイドランスが無く不透明のままである。

欧米ではヒト臓器組織移植(治療用)の組織(A)とヒト臓器組織での基礎研究用試料の組織(B)は異なっている。患者さんに良い医薬品を出来るだけ早く提供したいと考えている人は多い。しかし、日本では手術で使われなくなった臓器(組織)は焼却処分しなければならないと議員立法の「臓器移植法」及び施行規則で定められている^{3, 4)}。日本は自国でのヒト臓器(組織)を医薬品の基礎試験に提供使用出来ず、欧米に求めているのはけしからんという意見も欧米にはあると聞く。そのためにも、議員立法の「臓器移植法」を改正して頂きたいものである。それで本当の「調和」になると思われる。

我が国において1990年以前は、医薬品開発は殆ど欧米からの導入品で輸入過超であった。欧米メーカーにとって日本の薬事行政は分かりにくいとの批判があった。しかし、ICHで「調和」が進んだ。国内メーカーも実力をつけて、グローバルな研究開発体制にもっていかねばならないと危機感に襲われたものであった。しかし最近の新薬の開発実績では、日本は欧米に決して劣るものではない。出来るだけ早くヒトでの評価を行い、人類に有益な医薬品を提供しようではありませんか。

上述の通り、「臓器移植法」で手術で余った臓器は重ねて言わせて頂くが焼却処分すると記述されている。これが、国内製薬企業及び医薬開発に携わる関係者には大きな問題となる。議員立法で制定された事より

改正には大きなハードルが存在する。しかし、そのハードルは解決されなくてはならない。

多民族国家の欧米等では、人種をまとめて評価される。しかし、FDA も最近では PM の評価も始めているとも聞く。日本は単一民族故に、他人種との差が存在しており、薬物代謝の面では問題となっている事もある。日本人での薬物動態と薬理作用 (PK/PD) も 1 ステップ進化させ評価を行うべきであろう。

肝腎障害患者の動態もポピュレーション解析 (PPK) 等を応用してデータ蓄積を行っていくべきである。

その後医薬品医療機器総合機構にも在籍し、民官の立場から評価させて頂き、良い経験になっている。引き続き医薬開発に尽力して行きたいと考えている。グローバルゼーションの観点からの戦略が必要である。

この稿はあくまで私見である事をお断りして置く。

参考文献

1. ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) の略称) 品質・有効性・安全性に関し協議 1990 年 4 月 -
2. 斉藤純子 ドイツの臓器・組織移植法 外国の立法 235 : 96-134 (2008.3)
3. 臓器の移植に関する法律 (臓器移植法) 1997 年 (平成 9 年) 7 月 16 日施行 (1997)、改正 : 2009 年 (平成 21 年) 7 月 17 日 法律第 83 号 (2009)
4. 臓器の移植に関する法律施行規則 (平成 9 年 10 月 8 日厚生省令第 78 号) (使用されなかった部分の臓器の処分) 第 4 条 (1997)、最終改正:平成 22 年 6 月 25 日 厚生労働省令第 80 号 (2010)

3. 第22回HAB研究機構学術年会の報告

(1) 第22回HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 大森 栄 (信州大学医学部附属病院薬剤部)

第22回HAB研究機構学術年会を本年6月26(木)、27(金)日の2日間、昭和大学上條講堂で開催いたしました。200名以上の方にご参加いただきまして、盛会のうちに日程を無事終了できましたことは、最先端の研究についてご発表いただきました演者の先生方、司会・進行を円滑にすすめていただきました座長の先生方、そして活発な討議を行っていただきました参加者の皆様方のお陰と、深く感謝いたします。

本年会は主題を「革新的医薬品創出のために基盤構築戦略」といたしました。これは昨年開催された第21回学術年会の年会長森脇俊哉先生が、創薬の生産性が低下していると報告されている昨今、新しい創薬戦略と革新的技術が必要となるという見地から「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」という主題で、すばらしい年会を開催していただきましたので、この方向性を第22回学術年会でも引き継がせていただきたいと考えたためであります。

招待講演では1日目に、谷口英樹先生からiPS細胞を用いたヒト肝臓創出のための技術の発展についてご講演いただきました。また、杉田修先生からは、北海道大学におけるトランスレーショナル研究の支援体制とその成果についてご講演いただきました。

2日目は松本一郎先生から、PD-1とPD-1リガンドとの結合を阻害することで、がん細胞により不応答となっていた抗原特異的T細胞を回復・活性化させ、抗腫瘍効果を示すニボルマブの開発の経緯をご説明いた

いただきました。そして、招待講演の最後として中島美紀先生からは、CYP代謝能の個人差に関するmicroRNAの関与という最新の知見をご紹介いただきました。

シンポジウムでは「新薬創製におけるNon-P450代謝の評価・予測技術」、「創薬に活かす多能性幹細胞技術の進展」「臨床試験を見据えた倫理規範について」「バイオマーカーを活用した薬効・毒性予測研究の最前線」の4つのテーマを取り上げ、創薬で問題となる最先端のトピックスについて議論されました。

また、昨年に引き続き細胞アッセイ研究会のご協力によりランチョンプレゼンテーションを開催しました。本年は創薬側からの発表も加え34題もの演題が集まり発表者と年会参加者間で活発な議論が行われました。

年会2日目午後には、例年同様市民公開シンポジウムを開催しました。本年は「健康な腸寿のすすめ」と題して慶應義塾大学病院の金井隆典先生、入江潤一郎先生、長沼誠先生からそれぞれご講演をいただきました。300名以上の市民の皆様にご来場いただきまして、腸内細菌と生活習慣病や重篤な腸疾患の関係について勉強することができました。

来年は第23回学術年会をエーザイ株式会社菅沼彰純先生に年会長をお引き受けいただきました。本年同様多くの皆様方の参加をお願いします。

プログラム

■ 1 日目：2015 年 6 月 26 日（金）

招待講演 I

座長：廣田 孝司（東京理科大学）

iPS 細胞を用いたヒト臓器創出技術の開発
谷口 英樹（横浜市立大学大学院）

招待講演 II

座長：伊藤 晃成（千葉大学大学院）

北海道大学におけるトランスレーショナル研究体制と大学における役割
杉田 修（北海道大学病院臨床研究開発センター）

シンポジウム I

「新薬創製における Non-P450 代謝の評価・予測技術」

座長：千葉 雅人（大鵬薬品工業株式会社）、平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

アルデヒドオキシダーゼで代謝される医薬品候補化合物のヒト体内動態予測
佐能 正剛（広島大学大学院）

非シトクロム P450 酵素（11 β -hydroxysteroid dehydrogenase/UGT2B15）による
薬物代謝反応と臨床における薬物動態特性に関する研究

西原 光洋（武田薬品工業株式会社）

UDP-glucuronosyltransferases 基質のヒト体内動態予測

中森 文洋（アステラス製薬株式会社）

ターゲット・コバレント薬剤の PK における GSH/GST-dependent 抱合の役割
—前臨床試験動物からヒトの予測

柴田 芳宏（大鵬薬品工業株式会社）

シンポジウム II

「創薬に活かす多能性幹細胞技術の進展」

座長：松永 民秀（名古屋市立大学大学院）、山折 大（信州大学医学部附属病院）

ヒト iPS 細胞の創薬応用への期待と動き

石田 誠一、関野 祐子（国立医薬品食品衛生研究所）

ヒト iPS 細胞の腸管上皮細胞への分化と薬物動態機能評価

岩尾 岳洋（名古屋市立大学大学院）

ヒト iPS 細胞由来神経細胞の安全性評価応用に関する基礎的検討と利用予測

板野 泰弘（帝人ファーマ株式会社）

iPS 細胞モデルを使った軟骨無形成症の病態解明と創薬

妻木 範行（京都大学 iPS 細胞研究所）

シンポジウム III

「臨床試験を見据えた倫理規範について」

座長：五十嵐 隆（信州大学医学部附属病院）、小林 眞一（昭和大学臨床薬理研究所）

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」について

高橋 未明（厚生労働省医政局）

臨床研究の倫理に対する体系的・包括的なアプローチ

田代 志門（国立がん研究センター研究支援センター）

臨床研究の海外状況と日本国内の実情

齋藤 宏暢 (第一三共株式会社)

製薬協からの臨床研究への期待

稲垣 治 (日本製薬工業協会)

■ 2 日目：2015 年 6 月 27 日 (土)

招待講演Ⅲ

座長：布施 英一 (協和発酵キリン株式会社)

免疫チェックポイントを標的とした新しいがん免疫療法；抗 PD-1 抗体ニボルマブについて

松本 一郎 (小野薬品工業株式会社)

招待講演Ⅳ

座長：大森 栄 (信州大学医学部附属病院)

薬物動態を制御する microRNA と創薬・個別化医療への展望

中島 美紀 (金沢大学大学院)

シンポジウムⅣ

「バイオマーカーを活用した薬効・毒性予測研究の最前線」

座長：泉 高司 (第一三共株式会社)、田端 健司 (アステラス製薬株式会社)

Metabolomics の安全性バイオマーカー研究への応用

齋藤 嘉朗、齊藤 公亮、前川 京子 (国立医薬品食品衛生研究所)

定量的標的プロテオミクスを活用したがんバイオマーカー研究

大槻 純男 (熊本大学大学院)

NSAIDs 誘発胃潰瘍のバイオマーカー探索

竹内 健一郎 (アステラス製薬株式会社)

薬効評価のためのメタボロミクス研究

里見 佳典 (武田薬品工業株式会社)

第 26 回市民公開シンポジウム

「健康な腸寿のすすめ」

座長：深尾 立 (HAB 研究機構)、小林 英司 (慶應義塾大学)

健康にとって大事な腸内細菌

金井 隆典 (慶應義塾大学病院)

肥満・糖尿病と腸内細菌 — 腸内環境を整え生活習慣病を予防する —

入江 潤一郎 (慶應義塾大学病院)

便に血が混じった時にどうしますか？ ～大腸がんから潰瘍性大腸炎まで～

長沼 誠 (慶應義塾大学病院)

(2) 招待講演

I. iPS細胞を用いたヒト臓器創出技術の開発

谷口英樹 (横浜市立大学大学院)

講演の冒頭は、世界的な移植臓器に対するニーズと現状の紹介から始まった。移植を待つ患者さんは増え続けているのに、移植件数はほぼ横ばい、それは何故か？臓器の数が絶対的に不足しているからである。その一端を解消すべく、iPS細胞が脚光を浴び、疾患治療に有用な細胞を作り出す技術が開発され、その細胞シート移植の臨床研究が現に始まっている。しかし、その有用性/発展性が明らかになるのに暫く時間が必要だ。一方、臓器そのものの移植であればその有用性はすでにはっきりしており、問題は上述したように単に数が足りないだけだという。

ならば臓器を作ろう、先生は先ず母体の中を模倣することから始めたそう。胎内で臓器が形成される際の第一段階として、臓器の原基(臓器の種)ができる過程があり、それを再現する新しい細胞培養技術を先生は先ず肝臓で確立した。その手法はユニークで、肝臓を構成する種々の細胞を混ぜ、その後は人の手を一切加えない。そうすると細胞同士があたかも意思をもっているように相互に作用し、シャーレの中で立体的な塊になっていく。この動画はまさに臓器の誕生を思わせ、とても印象的だった。やがて、その塊はヒトの肝臓としての機能(ヒトアルブミンの生合成など)や血管構造などを持つ肝臓の芽(原基)となる。原基の移植による治療については、「その患者自身の力で機能的な臓器に育ててい



く」という先生の言葉が印象に残り、これが真の意味での再生医療なのかもしれないと感じた。実際、この原基を生体内へ移植すると速やかに血が通い、機能的な肝臓へと成長することを既に動物実験で明らかにしている。

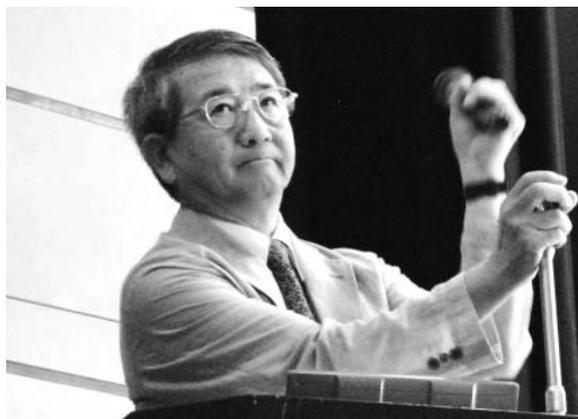
この研究の原点は、先生の恩師で、臓器移植の第1人者でもある岩崎洋治先生の「谷口君、肝臓を作れませんか？お前さんならできるだろう」の一言から始まっているようだ。その夢は、今ほぼ現実になりつつある。実際、臨床試験に向けての取組も進んでおり、近い将来臓器不足は解消されるかもしれない。講演の最後に紹介された近未来的な培養ラボの写真はそれを十分実感するものであった。

(文責：東京理科大学 廣田 孝司)

Ⅱ. 北海道大学におけるトランスレーショナル研究体制と大学における役割

杉田 修（北海道大学病院臨床研究開発センター）

今も昔も、新規薬効標的の発見、病態メカニズムの解明など、多くのハイレベルな論文がアカデミア発であることから分かるように、大学はシーズの宝庫である。特に日本は、基礎研究のレベル（多くはアカデミアからの研究）は海外と比べて遜色無いものの、医薬品に開発される段階になると遅れが目立つ。このようなトランスレーショナルリサーチの遅れの問題を解決するため、主要大学を中心に研究体制の整備が進められてきた。北海道大学はそのプログラムを担当する大学の一つである。杉田先生は製薬企業に在籍中の臨床薬理研究、薬剤研究、生産企画、監査室など医薬品の開発プロセスに携わった経験を活かし、2011年より現職である北海道大学探索医療教育研究センターにて臨床開発推進部門の部門長を勤めている。北海道大学が関わるプログラムは、「オール北海道」という意識のもと、北大、札幌医大、旭川医大が合同のプロジェクトを進めている点で、土地柄の規模の大きさを感じた。臨床研究開発センターは北海道大学病院に拠点を置き、研究の開発段階（基礎研究、前臨床開発、臨床開発、市販後臨床研究など）に応じて、知的財産、非臨床・臨床試験などの経験を有する専門家が研究者と共に、戦略的な試験の立案や試験結果の評価、臨床試験実施計画書の作成など、非臨床から臨床試験まで実用化の出口（企業導出）に向けて一貫した開発支援を担っているとのことである。また、各プロジェクトの分類は3つあり、シーズAは特許出願を目指すもの、シーズBは治験開始のために非臨床のPOC取得を目指すもの、シーズCは臨床POCの取得を目指す



すものと、それぞれ目標が明確化されている。これによりプロジェクトに必要な支援が過不足なく集中して行われる。アカデミア研究者の多くは製薬企業等での開発経験が無く、非臨床で有望なシーズに出会っても（見過ごしている可能性も大きい）、次に何をすれば臨床に移行できるのかすら分からないことが多い。この点、例えば、煩雑な特許出願書類の準備や、治験開始前に必要となるPMDAとの面談など、慣れない研究者が個々に対応するには非現実的な部分を重点的にサポートすることである。質疑では、どのようなプロジェクトが現在進行中であるかについてのやり取りがあり、製薬企業側が手を出しにくいオーファンドラッグや、最新の細胞治療・再生医療関連が先行しているとのことであった。折しも本年4月からはA-MEDによる新たな創薬支援体制もスタートしたところである。日本発、アカデミア発の創薬を実現すべく着実に体制が整いつつある、そのような期待を抱かせる講演であった。

（文責：千葉大学大学院 伊藤 晃成）

Ⅲ. 免疫チェックポイントを標的とした新しいがん免疫療法； 抗 PD-1 抗体ニボルマブについて

松本 一郎（小野薬品工業株式会社）

近年、がん免疫療法は米国臨床腫瘍学会などのがん治療関連の主要学会で中心的なトピックスに位置付けられており、2013年には Science 誌の Breakthrough of the Year に選ばれている。中でも免疫チェックポイントを標的とした治療が注目されており、本講演で紹介された、免疫チェックポイント分子の一つである Programmed cell death-1 (PD-1) を標的としたモノクローナル抗体ニボルマブは、2014年7月に世界に先駆けて本邦で承認された。

講演の冒頭では、ニボルマブの作用機作が紹介された。がん免疫機構の一つとして T 細胞ががん細胞を認識して攻撃するのに対し、がん細胞は T 細胞による攻撃を回避しようとする。その仕組みの一つががん細胞表面に発現する PD-1 ligand-1 (PD-L1) や PD-1 ligand-2 (PD-L2) が T 細胞に発現している PD-1 と結合し、T 細胞の活性化を抑制する機構である。抗 PD-1 抗体であるニボルマブはこの PD-L1 や PD-L2 と PD-1 との結合を阻害することにより、がん細胞による T 細胞抑制を解除することで抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

続いてニボルマブが製造販売承認を取得した「根治切除不能な悪性黒色腫」での治験成績が紹介された。従来の化学療法では、一時的な有効性が認められるだけだったのに対し、ニボルマブを投与された一部の患者では腫瘍が縮小した状態が長期間維持さ



れ、長期生存が確認されていたのは衝撃的であった。

ニボルマブの研究開発の歴史は古く、京都大学が PD-1 を単離、同定した 1992 年に遡る。PD-1 欠損マウスや PD-L1 強制発現細胞等を利用して明らかにされた事象からがん免疫回避に着目したことが今日の成果の契機となった。一方、小野薬品工業株式会社は抗がん剤の開発経験が少なく、抗体の開発経験もないものの、「化合物オリエント（疾病を定めて新薬を開発するのではなく、新薬候補となる新規化合物を探してそれがどのような疾病に効くのかを突き止める創薬手法）」という開発方針が重視されたとのことであった。その後、アライアンス先を探し 10 社以上に断られたものの、2005 年には Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）との抗 PD-1 抗体に関する共同研究が開始された。その後、開発の途中で海外にて T 細胞に発現する免疫チェックポイント分子の一つである CD28 に対するスーパーアゴニスト抗体を

投与された症例に安全性面で問題となる報告がありニボルマブの臨床開発に影響を及ぼしたが、冒頭に述べたようにニボルマブは臨床試験で有効性・安全性面が確認され、2014年7月に本邦で承認された。

現在は肺がんをはじめとする20以上のがん腫で治験が行われており、免疫チェックポイント阻害剤の抗CTLA-4抗体や他の抗がん剤との併用試験も進められており、今後の結果が大いに期待される。

(文責:協和発酵キリン株式会社 布施 英一)

IV. 薬物動態を制御する microRNA と創薬・個別化医療への展望

中島 美紀 (金沢大学大学院)

今回、“革新的医薬品創出のための基盤攻略戦略”をメインテーマとして掲げさせていただき、とりまとめ役として、これからの創薬・個別医療に一石投じていただける研究をされておられる方のお一人である中島先生に白羽の矢を立てさせていただきました。先生の最近の microRNA (miRNA) に関する研究成果は、これからの創薬研究や、個別化医療に大きなインパクトを持たせるものでもあると考え、講演を御願ひ致しましたが、期待に違わず、時間が短く感じるほど濃密なる時間を過ごさせていただきました。

miRNA は 20 ~ 25 塩基からなる 1 本鎖ノンコーディング RNA であり、標的 miRNA に部分相補的に結合し作用を示す事が知られております。この結合により翻訳の抑制、mRNA 分解を引き起こし、遺伝子発現の抑制が引き起こされます。これまで、ヒトでは 2500 種類以上の miRNA



が同定され、これらがタンパクコード遺伝子の 6 割以上の発現調節を行っているであろう事が予想されております。また、miRNA の発現変動が疾患の発症や進行にも関与している事もあり、現在、これからの治療標的因子として注目されております。

現在まで、ヒト CYP の発現制御を行っている miRNA の役割として、(1) 薬物代謝能の個人差の原因、(2) 生体内物質のホメオスタシス制御、(3) がんの発症と

進行の制御、等が考えられております。

先ず、CYP 発現調節に関与する RXR α の発現調節に関与し得る 60 種類以上の候補 miRNA より肝臓に発現している miR-34a に焦点を当てられました。HepG2 細胞を用いて、miR-34a が RXR α 発現を抑制すること、レチノイン酸による CYP26、リファンピシンによる CYP3A4 の誘導を抑制する事を明らかにしました。さらに、肝線維症患者では肝臓中 miR-34a が増加し RXR α が低下していることを明らかにし、miR-34a の機能を阻害することによる肝線維化抑制の可能性を示されました。その可能性は、マウスを用いて検証されておられます。これには miRNA アンチセンスオリゴを用いておりますが、DDS を考慮したスマートな系だと思います。この系を用いることにより、四塩化炭素投与により肝障害を誘発したマウスにおいて、miR-34a 発現が低下し線維症の抑制も確認されました。

次いで、スタチンによる横紋筋融解症を例として、創薬、副作用コントロールへの miRNA の展望について講演してください

いました。横紋筋由来細胞株を用いて、スタチンによる種々 miRNA の変動を解析することにより、毒性が認められる前の早期からある種の miRNA が発現変化しており、それが横紋筋融解症の発症に関わっている可能性がある事、その miRNA の発現変化を抑えることで筋細胞のアポトーシスをコントロールできることを示していただきました。これらの情報は創薬、育薬に携わる研究者には極めて有益なサジェスションとなったことと思います。最後に、miRNA の SNP についてのお話は個人的に極めて興味を惹かれました。miRNA の SNP は当然存在するとは思っておりましたが、薬物の代謝に関わるほぼ全ての CYP に対し影響を及ぼし得ること、また、その変異が要因となり発現量が調節されていることが明らかになっていることは、不勉強を恥じると共に素直に驚きました。

以上、miRNA に関する最近の話題について、疾患、創薬そして薬物治療の個別化への展望までを、限られた時間の中で理解し易く講演していただきました。

(文責：信州大学医学部附属病院 大森 栄)

(3) シンポジウム I

「新薬創製における Non-P450 代謝の評価・予測技術」

- S1-1 アルデヒドオキシダーゼで代謝される医薬品候補化合物のヒト体内動態予測
佐能 正剛 (広島大学大学院)
- S1-2 非シトクロム P450 酵素 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase/UGT2B15) による薬物代謝反応と臨床における薬物動態特性に関する研究
西原 光洋 (武田薬品工業株式会社)
- S1-3 UDP-glucuronosyltransferases 基質のヒト体内動態予測
中森 文洋 (アステラス製薬株式会社)
- S1-4 ターゲット・コバレント薬剤の PK における GSH/GST-dependent 抱合の役割
—前臨床試験動物からヒトの予測—
柴田 芳宏 (大鵬薬品工業株式会社)

はじめに

創薬における早期探索段階では、ハイスループット・スクリーニングで、肝ミクロソームを用いた NADPH 依存型の代謝、すなわち P450 代謝に対する安定性を調べることにより、安定な化合物への構造変換による開発候補化合物への最適化が行われる場合が多い。その結果、P450 での代謝を回避 (軽減) した結果、Non-P450 代謝を受ける化合物へ構造変換される可能性が高く、ヒト薬物動態の予測には代謝メカニズムの解明が重要である。シンポジウム I では、「新薬創製における Non-P450 代謝の評価・予測技術」というタイトルで本課題に対しての最近の事例と研究成果を、4 名の先生からご講演いただいた。

【S1-1】佐能 正剛

近年、アルデヒドオキシダーゼ (AO) の含窒素複素環構造を有する医薬品の酸化代謝に果たす役割が注目されている。注目

すべき点は、AO の発現分子種や活性に著しい種差が認められること、ならびに、肝臓のみならず多くの臓器のサイトソール中に発現していることである。AO による酸化活性は、一般に、ヒトおよびサルで高く、ラットおよびマウスでは中程度であるが、イヌでは欠損している。したがって、通常非臨床試験動物であるラットとイヌならびにヒト肝ミクロソームより得られたデータから、開発候補化合物のヒトでの体内動態を予測したり、安全性試験を行って臨床開発を進めることは極めて危険であり、実際、複数の開発候補化合物 (Carbazeran、BIBX1382、RO-1、SGX-523、FK3453) で、臨床試験中に開発が中止される結果となっている。佐能先生のご講演では、臨床開発中止を回避する試みの一つとして、ヒト肝細胞移植キメラマウスによるヒト体内動態予測に関してご紹介いただいた。キメラマウスに移植されたヒト肝細胞の AO 活性は、コントロールであるキメラマウスに

移植されたラット肝細胞に比べて、高い値を示し、ヒト肝細胞移植キメラマウスでの肝クリアランスは、ヒトで報告されている値と良く相関していることが示された。また、FK3453を投与後のヒト肝細胞とラット肝細胞が移植されたキメラマウスでの血漿中ならびに尿・糞中代謝プロファイルにおいて、AOにより特異的に代謝される代謝物A-Mが、ヒト肝細胞移植キメラマウスでのみ顕著に確認された。以上のことから、AO基質となる臨床開発候補化合物の前臨床開発段階でのヒト体内動態予測と安全性担保へのヒト肝細胞移植キメラマウスの有用性が示された。

【S1-2】西原 光洋

新規排尿障害改善候補薬 TAK-802 の *in vitro/in vivo* での代謝プロファイルを、ヒトと非臨床試験動物間で比較した結果、ヒトでは M-IV 代謝物の生成が他の動物に比べて顕著に高く、ヒト血漿の M-IV の AUC は、TAK-802 の約 5 倍以上と、ヒト *in vitro* 代謝プロファイルを反映していた。ヒトで顕著に高い M-IV 生成に関与する酵素としてミクロソームに存在するカルボニル還元酵素である 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) が関与しており、TAK-802 の体内動態の種差の原因となっていたことが明確に示された。また、新規糖尿病候補薬 Sipoglitazar では、ユニークな代謝経路をご紹介いただいた。前臨床試験動物や肝細胞を用いた代謝プロファイリングだけからでは、脱エチル化体 (M-1) と Sipoglitazar のアシルグルクロン酸抱合体が主要代謝物として同定されたが、肝細胞に加えて肝ミクロソ-

ームを用いた詳細な代謝経路の解析から、Sipoglitazar からはまず 2 つのアシルグルクロン酸抱合体が UGT2B15 によって生成し、その一方の抱合体が CYP2C8 によって O-脱エチル化代謝を受けて M-1 となることが明らかとなった。親化合物の消失を司る主代謝酵素の同定は、臨床開発での薬物間相互作用試験やファーマコゲノミクス検討の必要性を考える上で、極めて重要である。西原先生のご講演では、代謝物のプロファイルだけから代謝経路を推察することの危険性が示され、前臨床段階において代謝経路を明らかとする詳細な解析手法が必要であることを改めて認識させていただいた。同様な例として最近、Parkinson らによって Desloratadine (Clarinet) のヒト主要代謝物である 3 位水酸化体の生成には、最初のステップとして UGT2B10 による N-グルクロン酸抱合が CYP2C8 代謝に先行する必要があることが示された (Drug Metab. Dispos., 43:523-533, 2015)。したがって、西原先生のご講演ならびに Parkinson らの文献から、グルクロン酸抱合代謝は最終代謝反応であり P450 の基質とはならないとする先入観は、代謝経路の同定をミスリードする可能性があることを再認識した。

【S1-3】中森 文洋

UDP-glucuronosyltransferase (UGT) による抱合代謝のヒト予測方法の確立は、企業における薬物動態研究の中でしばしば取り上げられる課題である。*in vitro* データのみからの構築では、予測値に大きな過小評価が認められることが知られている。中森先生が取り組まれたのは、今回検討対

象とした 12 化合物における *in vitro* P450 および UGT 代謝クリアランスの総和を *in vitro* における肝固有クリアランス ($CL_{\text{int, in vitro}}$) とし、実際の *in vivo* から算出される肝固有クリアランス ($CL_{\text{int, in vivo}}$) との間に観測されるスケーリングファクター (SF) をヒト $CL_{\text{int, in vitro}}$ からのスケーリングに考慮することで、ヒトへの予測精度が向上するというものであった。一方、小腸における UGT 代謝についてもアプローチされており、ヒト小腸ミクロソームにおける $CL_{\text{int, in vitro}}$ と実際の臨床で確認されているヒト消化管吸収率 ($F_a \cdot F_g$) との関係を示す曲線に対して、 $CL_{\text{int, in vitro}}$ にスケーリング上の係数を付加した理論式を当てはめ計算することによりその係数を算出し、*in vitro* から直接予測するというものであった。今回、中森先生が採用された手法は、これまで肝および小腸における P450 代謝で主に報告されてきた考え方を UGT 代謝および P450 との複合代謝反応へ適応拡大したものであり、そのシンプルな考え方にむしろ新鮮さと、実用性の高さを覚えるものであった。UGT および P450 代謝の寄与率を分離して考慮することなく、単純に相加的に使用するのみで肝代謝を総合的に予測が可能である背景には、*in vitro* における試験条件の最適化が十分になされていることが肝要であるが、この部分を既に解決されていることがうかがえた。これまで動態研究の課題であった、UGT 代謝のヒト予測に対する回答に大きく近づいたような印象を受けた。

【S1-4】柴田 芳宏

近年、薬物分子内にマイケルアクセプ

ターなどの反応性の化学構造を構築し、標的分子へ共有結合 (Target covalent binding) させることにより、強力な阻害作用を有する医薬品の開発がより多く進められるようになってきている。しかしながら、そのような化合物の生体内での反応性が及ぼす、薬物の体内動態への影響についての詳細な報告例は少なく、グルタチオンとの抱合反応による消失に着目した柴田先生のご発表は大変貴重なものであった。まず、肝代謝の予測および寄与の算出には、血清内に浮遊懸濁させた肝細胞を用いることにより、蛋白結合率を分離評価せずに *in vitro* から *in vivo* へ直接外挿すること (IVIVE) が可能であることを示された。生体材料を用いる場合、より高次機能の材料になる程、ロット間差などの問題をより繊細に留意しておく必要がある。柴田先生は、対照化合物を同時評価することで補正するという工夫をなされていた。また、マイケルアクセプターを構造中に有する反応性薬物として afatinib、ibrutinib および neratinib をモデル薬物として着目し、それぞれのヒト予測性について動物モデルを用いた検討結果を示された。*in vitro* の検討から、これら薬物が全身に存在するグルタチオンと抱合反応を起こす可能性を示され、これまであまり議論されてこなかった薬物消失経路としてのグルタチオン抱合反応の意義を提言された。さらに、動物モデルにおけるこれらモデル薬物の消失経路を肝代謝および肝外代謝とに分離し、それぞれの寄与率を理論的に求め、肝代謝については上述の IVIVE を用いて予測を実施し、肝外代謝についてはアロメトリーによる外挿により、ヒト全身クリアランスの予

測が可能する手法の可能性を示された。今回のご発表では、代謝および排泄過程を一つ一つ詳細に分離して検討されており、*in vitro* および *in vivo* を駆使した綿密なアプローチをされていることが非常に印象的である内容であった。

おわりに

今回、4人の先生方をお招きして Non-P450 代謝の最新の研究成果をご紹介頂いた。各先生のご発表から受けた印象は、今や伝統的なスケーリング手法となりつつあるアロメトリー法やスケーリングファクターを利用した IVIVE 法を、Non-P450 代謝にも巧みに応用されている点が共通しており、そのことがかえって新鮮さにも繋がっているということである。また、研究の中で、動物モデル（キメラ動物を含む）、発現系蛋白、細胞、ミク

ロソームやその他の代替材料が最適化された評価系として用いられており、そこから得られる情報を駆使することにより、動物からヒト、あるいは *in vitro* から *in vivo* へのスケーリングを見事に達成されていることである。国内でのヒト生体試料や iPS 細胞、さらに臓器などが容易に扱える日もそう遠くはないであろう。また、細胞の新規培養法や human-on-a-chip などの技術上のブレークスルーも起こりつつある現状を考えると、より複雑な体内動態の予測がより現実的になることが期待される。それに向けて理論的あるいは手法的基盤が着実に整いつつある現状を、4人の先生方のご発表から再認識させて頂いた。

(文責：大鵬薬品工業株式会社 千葉 雅人
武田薬品工業株式会社 平林 英樹)

(4) シンポジウムⅡ 「創薬に活かす多能性幹細胞技術の進展」

S2-1 ヒト iPS 細胞の創薬応用への期待と動き

石田 誠一、関野 祐子 (国立医薬品食品衛生研究所)

S2-2 ヒト iPS 細胞の腸管上皮細胞への分化と薬物動態機能評価

岩尾 岳洋 (名古屋市立大学大学院)

S2-3 ヒト iPS 細胞由来神経細胞の安全性評価応用に関する基礎的検討と利用予測

板野 泰弘 (帝人ファーマ株式会社)

S2-4 iPS 細胞モデルを使った軟骨無形成症の病態解明と創薬

妻木 範行 (京都大学 iPS 細胞研究所)

はじめに

多能性幹細胞由来分化細胞の創薬への利用は、再生医療への利用と並んできわめて重要な役割を果たすことが期待されている。創薬の中で、この分化細胞がどのような評価系として用いられ得るのか、またそこにはどのような課題が見えてきたのかについて、①多能性幹細胞を用いる上での問題点、②薬物動態試験への利用、③安全性評価への利用、④疾患 iPS 細胞の利用、を中心にそれぞれの演者に紹介して頂いた。

【S2-1】石田 誠一

演者らは、iPS 細胞由来臓器細胞の創薬、特に安全性評価への応用の可能性を検討する目的で、心臓、神経、肝臓を対象に細胞分化の安定性、機能発現の再現性を評価してきた。心筋細胞は初代培養細胞を入手することが非常に困難なことから、現時点ではヒト iPS 細胞から分化させて創薬に利用できる可能性が高い細胞として位置づけられており、これまでに *in vitro* 予測系の構築とその有効性の大規模検証実験を Japan

iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) として展開してきた。

ヒト iPS 細胞由来肝細胞については、薬物代謝活性、薬物動態関連遺伝子の発現と典型的な誘導剤による誘導、アセトアミノフェンに対する毒性発現などの機能評価を行い、CYP 誘導能を含む機能性や再現性で向上が認められた。一方、ヒト iPS 細胞由来肝細胞を複数の販売会社から入手し、薬物代謝酵素の活性や発現について比較検討したところ、基底状態における CYP3A4 や CYP2B6 の発現レベル、またこれらの誘導能などが販売会社によって異なることが明らかとなった。また、販売会社によって CYP3A5 の発現が優勢な肝細胞も存在したことから、CYP3A の活性を測定する際には CYP3A4 と CYP3A5 を明確に区別するなど注意が必要であることが指摘された。

これらのことを踏まえて、今後、ヒト iPS 細胞由来臓器細胞を創薬に応用するために乗り越えなければならない技術的課題として、細胞のリプログラミング技術の確

立、分化誘導技術の確立、細胞の特性解析、培養法の基準化などが挙げられた。また、試験法の公定化や再現性、正確性の更なる向上にも取り組む必要があるが、これらを1つ1つクリアすることによって着実に実現化に向かっていることが理解できた。

【S2-2】 岩尾 岳洋

消化管には多くの薬物代謝酵素や薬物トランスポーターが発現しており、これらは経口投与された薬物の消化管における吸収・代謝に関与し、薬物の体内動態に大きな影響を及ぼす。そのため、医薬品開発の早期の段階から医薬品候補化合物の消化管での薬物動態を予測することが極めて重要である。しかしながら、薬物の消化管における吸収・代謝および薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの誘導を総合的に予測することが可能な評価系はいまだ存在せず、その構築が望まれている。そこで、演者らはヒト iPS 細胞を用いて、薬物動態試験に利用可能な腸管上皮細胞の作製を目指して研究を進めており、作製した腸管上皮細胞の薬物動態学的特性について解析した。

最初に確立した分化誘導法では、消化管に存在する薬物トランスポーターや主要な代謝酵素である CYP3A4 が発現していることを確認し、また、ペプチドトランスポーターを介したペプチドの輸送能を有していることも明らかにした。しかし、各薬物代謝酵素や MDR1、BCRP などの薬物トランスポーターが十分に機能していないなど、より腸管上皮細胞の薬物動態学的特性に近づけるための課題が残された。そこで、分化誘導法を改良し、上皮成長因子と低分子化合物を組み合わせて培養することによ

り、腸管上皮細胞への分化を促進させることに成功した。作製した腸管上皮細胞は各種の CYP、UGT、SULT の代謝能を有し、また MDR1、BCRP の薬物輸送能も有していることが示された。

今後、作製したヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞が小腸のどの部位の薬物動態学的特性を持つのか興味を持たれるところであるが、薬物の消化管における吸収・代謝を予測する評価系として有用性が高まる成果であったと思われる。

【S2-3】 板野 泰弘

医薬品による副作用の中で中枢神経系副作用は重篤性が高く、かつ非臨床試験からその発現を予測することが困難であることが知られている。したがって、臨床での中枢神経系副作用を的確に予測できる非臨床評価法の確立は、製薬企業にとってきわめて重要な課題となっている。このような状況下、近年、ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた安全性評価系に中枢神経副作用評価ツールとしての期待が高まっている。演者が所属するヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムの神経チームでは、ヒト iPS 細胞由来神経細胞の安全性評価における有用性または可能性を示すことを目的に、基礎的検討を行ってきた。

各施設で、市販のヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いて、神経細胞特異的細胞死の1つであるグルタミン酸受容体を介した興奮毒性について解析したところ、同じプロトコールに従って実施したにも関わらず、グルタミン酸の毒性の程度は各施設で異なる結果となった。問題点を検証してみたが、少なくともグルタミン酸に対する初期応答

までの過程についてはどの施設でも適切に実施されたことが分かった。現時点では、何が問題だったのかは明らかになっていないが、グルタミン酸に対する初期応答以降のプロセスに差があった可能性が考えられている。また、市販状態（播種時）のヒト iPS 細胞由来神経細胞は成熟しているとは言にくい状態であり、今後培養条件の改良が必要である。

上記活動と並行して取り組んでいたのが、中枢神経系副作用の 1 つである痙攣・てんかんを予測するための基礎的検討であった。神経細胞の自発性興奮を指標に、ヒト iPS 細胞由来神経細胞と多点平面電極システムを用いた電気生理学的検討を行い、アストロサイトの影響下で自発発火頻度が上昇し、ニューロンの成熟度が増すことが示された。ニューロンの成熟化には、アストロサイトとの共培養、コンディショニングいずれの方法でも 8 週間ほどの時間を要した。

ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムには神経チームの他に、心筋および肝臓のチームがある。心筋および肝臓の安全性評価は確立されたものが存在するが、神経の安全性評価はこれまで神経行動学的評価が中心であったため、神経細胞等を用いた *in vitro* 試験系の構築は容易ではないと感じた。しかし、少しずつではあるが着実に前進していることも垣間見え、今後注目すべき分野になるものと期待している。

【S2-4】 妻木 範行

疾患 iPS 細胞の樹立とその利用は、患者数の少ない希少疾患や患者から病変組織を採取することが不可能な疾患の病態解明だ

けでなく、治療薬探索のツールとして注目されている。演者らは、FGFR3 軟骨異形成症であるタナトフォリック骨異形成症と軟骨無形成症の患者の皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を樹立し、病態の解析と治療薬の探索を行った。

樹立した疾患 iPS 細胞を軟骨細胞へ分化誘導し、さらに 3 次元培養を行って軟骨組織の作製を試みたところ、健常 iPS 細胞からは軟骨組織が形成されたのに対し、両疾患 iPS 細胞からできた組織では軟骨成分が欠落していた。タナトフォリック骨異形成症 iPS 細胞由来の組織では、細胞増殖の低下と過剰なアポトーシスといった疾患軟骨にみられる病態もうまく再現できていた。

次に、治療薬の候補化合物を探索する目的で、両疾患 iPS 細胞を軟骨細胞に分化誘導する培地に軟骨形成を促進するとされる候補物質を添加し、軟骨形成が回復するかを検討した。その結果、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンを添加することにより、軟骨組織形成が回復することが明らかとなった。また、タナトフォリック骨異形成症にみられる FGFR3 の機能獲得型変異はタンパク質レベルの安定性を高めることによって軟骨組織に異常を来すと考えられているが、スタチンはこの変異型 FGFR3 タンパク質の分解を促進する作用を持つことも示された。一方、軟骨無形成症モデルマウスにスタチンを投与して骨への影響を検証したところ、骨伸長の改善が認められ、動物実験レベルではあるがスタチンが *in vivo* でも効果を示すことが確認できた。

このように、疾患 iPS 細胞を利用することにより病態の分子機構を明らかにすることができ、さらに、治療薬探索のスクリーニングにも威力を発揮する、きわめて利用価値の高いツールであることが示された。現在、両疾患に対するスタチンの臨床応用に向けて準備を進めている状況であり、創薬への応用に大きな期待が寄せられている。

総評

本シンポジウムでは、多能性幹細胞技術の進展により、ヒト iPS 細胞由来分化細胞が創薬過程の中で様々な評価ツールとして活かすことができる可能性について、4人の先生方にご講演頂いた。その中で、これらの評価系をより多くの施設で利用するための課題も見えてきた。多能性幹細胞技術は今後もさらに発展していく分野であり、創薬により一層貢献していくことを期待したい。

(文責：名古屋市立大学大学院 松永 民秀
信州大学医学部附属病院 山折 大)

(5) シンポジウムⅢ 「臨床試験を見据えた倫理規範について」

S3-1 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」について

高橋 未明 (厚生労働省医政局)

S3-2 臨床研究の倫理に対する体系的・包括的なアプローチ

田代 志門 (国立がん研究センター研究支援センター)

S3-3 臨床研究の海外状況と日本国内の実情

齋藤 宏暢 (第一三共株式会社)

S3-4 製薬協からの臨床研究への期待

稲垣 治 (日本製薬工業協会)

はじめに

昨今、臨床研究における不正事案が相次いで発覚してアカデミアにおける臨床研究の信頼性は大きく揺らいでいるのは周知の通りである。それを踏まえ、今年4月に、これまでの疫学臨床指針と臨床研究倫理指針を統合した新倫理指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が施行された。本指針は、従来の両指針と大幅に異なり、より多くの改正点および新たな項目が追加され、各機関は緊急に体制の整備が求められている。

そこで、本シンポジウムでは、新倫理指針の施行を踏まえた研究倫理の観点から、産官学のそれぞれの立場から臨床研究の実施について討議した。

【S3-1】 高橋 未明

平成27年4月より施行された新倫理指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」について概説された。本指針は「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」の見直し検討の過程で、

両指針は廃止され、新たに「統合指針」として告示されたものである。これまでの倫理指針から大幅に変更された項目を解説され、さらに新設の研究に関する試料・情報等の保存の義務化や利益相反の管理、モニタリング・監査についての規定について説明された。

【S3-2】 田代 志門

研究倫理は生命倫理学の一分野として英語圏において1970年代以降に発展してきた。その主要な概念枠組みについて、日本の倫理指針の枠組みと対比させながらその特徴を解説された。臨床研究の倫理に関する体系的・包括的なアプローチが今後どの様に発展していくのか、その可能性についても言及された。

【S3-3】 齋藤 宏暢

臨床研究に対する法規制の対象に関して、欧州では承認され適応内の臨床研究も法規制の対象とされるのに対し、米国は未承認・適応外のものに対する法規制で、比

較的緩和であり、臨床研究のデータを元にして、既存薬剤の新規適応をフレキシブルに進めてきている。日本は、先ず米国と同様なアプローチができる環境整備が重要であることを力説された。

【S3-4】 稲垣 治

製薬協は、研究者主導臨床試験の活性化はきわめて重要なことと捉えている。最近のアカデミアの研究は著しい進捗を遂げ、様々な新規技術や医薬品シーズの候補が見いだされている。企業は、外部シーズの活用に取り組んでおり、産学連携を通じたアカデミアのリソースの有効活用は重要な戦略の一つと期待感を示した。臨床研究のインフラ整備が進んでいる領域やテーマでは、アカデミア自身で開発研究を進め、研究者主導臨床試験において POC を確認し

た後に企業に導出することが望ましい。企業は、シーズの製品化あるいは開発品の評価に有用な臨床試験が実施されることを期待しているとした。

おわりに

本シンポジウムを通して、日本の臨床研究の将来を俯瞰した場合に、行政および企業からアカデミアにおける日本発のシーズ開発に対する期待感が高い。しかし、日本の臨床研究は ICH-GCP ではなく倫理指針の下で実施されるので、アカデミアにおける臨床試験データの信頼性確保の体制整備が喫緊の課題である。

(文責：信州大学医学部附属病院 五十嵐 隆
昭和大学臨床薬理研究所 小林 眞一)

(6) シンポジウムⅣ

「バイオマーカーを活用した薬効・毒性予測研究の最前線」

S4-1 Metabolomics の安全性バイオマーカー研究への応用

齋藤 嘉朗、齊藤 公亮、前川 京子（国立医薬品食品衛生研究所）

S4-2 定量的標的プロテオミクスを活用したがんバイオマーカー研究

大槻 純男（熊本大学大学院）

S4-3 NSAIDs 誘発胃潰瘍のバイオマーカー探索

竹内 健一郎（アステラス製薬株式会社）

S4-4 薬効評価のためのメタボロミクス研究

里見 佳典（武田薬品工業株式会社）

はじめに

革新的医薬品創出のための基盤研究として注目されているバイオマーカーの活用について、昨年度に引き続きシンポジウムを企画した。バイオマーカー探索技術として網羅的分析を可能とする Metabolomics や Proteomics に代表される MS 分析のプラットフォームの活用が医薬品開発における被験薬の有効性、安全性の早期評価に効果的に活用されている。活用法としてはサロゲートマーカーとして薬効や安全性のシグナルキャッチによる合理的な開発計画や市販後の適性使用、患者層別化の診断マーカー、創薬段階でのトランスレーショナルリサーチなどその果たす役割は広がっている。その一方で、分析対象であるバイオマーカーは生体内の代謝物や蛋白であり、そのほとんどが行政機関からの適格性の評価を受けていない課題がある。また代謝物安定性や定量法の堅牢性など基盤技術の進展も期待される。本シンポジウムでは、オミックス手法による患者層別化、安全性評価および薬効評価におけるバイオマーカー研究

の最前線について 4 人の先生方に講演いただいた。

【S4-1】 齋藤 嘉朗

フェイズ II/III 臨床試験の中止原因の約 3 割は安全性の問題であり、医薬品リスク管理計画におけるリスク最小化としてバイオマーカーの活用が有用であるという考えを展開し、メタボロミクスの安全性バイオマーカー研究への応用について講演された。臓器機能障害の古典的な診断バイオマーカーとしては、腎機能評価における血清クレアチニンや BUN、肝機能評価における ALT や AST が使われているが、臓器障害の進行や検出タイミングの課題から、早期に副作用を検出する事が難しい。メタボロミクスは、代謝物の総体であるメタボロームを一斉分析できる技術であり、疾患症状や薬効・副作用を症状として示すフェノタイプに最も近いとされることから、サロゲートマーカー探索に有効と期待されている。研究事例として、ヒト薬剤性肝障害 (DILI) 患者での γ - グルタミルジペプチド

やアシルカルニチンの上昇や薬物性腎障害での分岐鎖アミノ酸、馬尿酸およびグルコースが早期診断バイオマーカーとして分析されている実用例を紹介された。演者らの研究例として、肝疾患に多くかかわる脂質代謝異常を網羅的に分析する Limidmix の有用性を唱え、肝リン脂質症において検出されたバイオマーカー候補の実験データを紹介された。一方、このようなメタボロミクスで探索された疾患バイオマーカーや診断バイオマーカーについては、検証試験がされていないケースが殆どであり、医薬品開発時に使用可能なバイオマーカーとして行政機関から適格性の評価を受けていない課題を指摘し、多施設サンプルセットからの検証試験の必要性和、コンソーシウムのような仕組みの必要性を言及された。実用可能なバイオマーカーが広く医薬品開発で応用されることを期待したい。

【S4-2】大槻 純男

プロテオミクスによる多数のバイオマーカーの一斉定量分析の優位性について講演された。バイオマーカーの検証および実用化は利便性から ELISA が主流であった。しかし、抗体による定量は多数のバイオマーカーに対応できず、複数の候補を同時に評価できない欠点があった。そのボトルネックを解消する技術として三連四重極型質量分析計による Multiple Reaction Monitoring (MRM) を利用した定量的標的プロテオミクスが、短期間で高い特異性と定量精度を可能として先端技術であることを紹介された。しかし、診断という観点からは課題も多く、前処理や計測のスループットの低さの克服が上げられた。演者ら

は、前処理の同時処理自動化装置や micro LC の導入によって課題解決に向けた取り組みを紹介された。また、診断用途として検出力の問題から ELISA 法に勝る高感度も目指しており、Q-TOF を用いた high-resolution MRM に続き SWATH という新しい手法についても紹介された。これらの最新技術を駆使したがんバイオマーカー検証及び探索研究を精力的にされており、早く実用化されることを期待したい。

【S4-3】竹内 健一郎

バイオマーカーの探索は、医薬品開発において重要であることは周知の事実であるが、具体的に新規のバイオマーカーを見出すことは非常に困難である。今回、竹内先生から、胃潰瘍にターゲットをあて、非臨床試験からメタボロミクスの手法を用いて、新規バイオマーカーを見出された成功例をご紹介いただいた。胃潰瘍は薬物、ストレスによって胃粘膜の防御機能が低下した際に惹起され、自覚症状以外の検出法として、内視鏡しかない。今回の御発表では、ラットを用いて、アスピリン、イブプロフェンに代表される非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) によって惹起される胃潰瘍の site of action である胃組織、血清中のバイオマーカーをメタボロミクスの手法で検討された。特に注目されるのは、NSAIDs 投与群だけではなく、同様の胃潰瘍を惹起するエタノール投与群、ストレスの条件での検討、さらに、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミン 2 型レセプター阻害剤での胃潰瘍の回復での変化も併せて検討された。こうした、必要十分条件と考えられる検討の結果、最終的に胃組織、血清中で変動する胃潰瘍

バイオマーカーとして hydroxyproline の減少を見出された。この hydroxyproline はコラーゲンに特異的に存在する修飾アミノ酸であり、胃のコラーゲンレベルを反映していると推定され、今後、臨床での検証結果が待たれる。今回の手法は、非臨床での新規バイオマーカー検索の方法論を考える上において非常に参考になる事例と思われる。

【S4-4】 里見 佳典

里見先生からは、医薬品開発におけるバイオマーカー研究の有用なツールのひとつであるメタボロミクス研究に関して、現在、進められている事例についてご紹介いただいた。医薬品開発の意思決定の効率化を担うバイオマーカー研究の網羅的解析技術として、LC-MS を用いたメタボロミクスの基盤技術を進められている。メタボロミクスでは、対象となる生体物質の物性特性に応じた分析方法が必要となる。そのため、リポドミクスのプラットフォームや、親水性物質に対してはイオンペアーを用いたプラットフォームを用意され、網羅的解析を進められている。こうした網羅的なアプローチに加え、各種代謝経路に特化した

プラットフォームや、特定代謝物の評価プラットフォームも構築され、創薬研究の標的解析、作用機作解析、薬効評価に対応されている。特に、薬物動態研究者にとっての強みである分析技術をこうしたバイオマーカー研究に利用し、展開していくケースは増えており、戦略的な考え方の一端を知ることができ、非常に参考になるご発表であった。

おわりに

おわりに、今回のシンポジウムでは、斎藤先生、竹内先生、里見先生から、メタボロミクスを用いた安全性、有効性のバイオマーカー研究の最新のお話を、大槻先生からは、定量的標的プロテオミクスを用いたバイオマーカー研究の問題点や今後の展望についてご紹介いただいた。今後もバイオマーカーは医療、創薬において益々必要とされており、今回取り上げた、メタボロミクス、プロテオミクスが、その中心の手法として活用されることを示唆するシンポジウムであった。

(文責：第一三共株式会社 泉 高司
アステラス製薬株式会社 田端 健司)

(7) ランチョン・プレゼンテーション

年会 1 日目昼食時に、細胞工学系研究者と薬物動態系研究者との交流の場として、ランチョ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）、柿木 基治先生（エーザイ株式会社）他、組織委員の先生方のご尽力により 34 題の発表が集まりました。

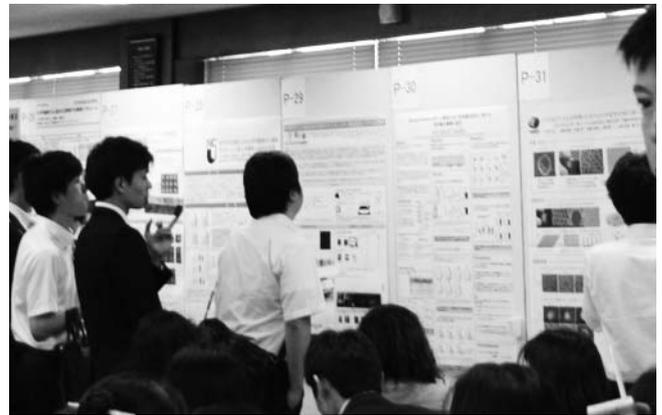
当日は多くの年会参加者が会場に訪れてポスター発表者の先生方と活発に意見を交わし合う姿が見られ、有意義な時間となりました。また、組織委員の先生方の選定によりベストポスター賞として両分野から 1 名ずつ、矢嶋 祐也先生（千葉大学大学院）、中山 丈史先生（東京大学大学院）が選出され、懇親会会場にて表彰が行われました。

ポスター演題

- P-1：ヘテロハイドロゲルを利用する肝微小環境の再構成と立体的肝組織の作製
矢嶋 祐也（千葉大学大学院）
- P-2：アセトアミノフェン感受性を指標にした *in vitro* 肝組織モデルへの概日リズム導入の必要性
守矢 恒司（東京工業大学大学院）
- P-3：ガス透過性膜上でのラット肝細胞と TMNK-1 の共培養による創薬スクリーニングのための三次元重層化肝組織構築
小森 喜久夫（東京大学生産技術研究所）
- P-4：C 型肝炎治療薬の肝取り込みおよび薬効に対する organic anion transporting polypeptide (OATP) トランスポーターの重要性に関する検討
前田 和哉（東京大学大学院）
- P-5：ヒト肝細胞キメラマウス由来新鮮ヒト肝細胞 "PXB-cells" の性状解析
山崎 ちひろ（株式会社フェニックスバイオ）
- P-6：サンドイッチ培養肝細胞の薬物動態評価への利用
手塚 和宏（アステラス製薬株式会社）
- P-7：遺伝子発現解析による肝細胞の評価
生田 健次郎（三菱レイヨン株式会社）
- P-8：凍結ヒト肝細胞のマトリゲル重層培養による微細胆管様構造形成と肝細胞取り込み型および排泄型トランスポーター評価への応用
和田 格人（コーニングインターナショナル株式会社）
- P-9：培養デバイス TASCL を用いた肝細胞組織体の創製
宮本 義孝（名古屋大学大学院）
- P-10：ヒト肝細胞スフェロイド培養法を用いた化合物曝露による肝障害の検出
楠元 久美子（大阪市立大学大学院）

- P-11：画像情報解析を用いた iPS コロニーのリアルタイム評価
吉田 啓（名古屋大学大学院）
- P-12：ヒト肝細胞スフェロイド培養法における薬物代謝活性評価
中川 俊人（中外製薬株式会社）
- P-13：マイクロ灌流培養器によるヒト iPS 細胞の細胞塊の導入と培養
大沼 清（長岡技術科学大学）
- P-14：ヒト肝細胞スフェロイドのフィーダーレス培養法を用いた薬剤性肝毒性の検討
荻原 琢男（高崎健康福祉大学大学院）
- P-15：ヒト iPS 細胞の肝細胞分化プロセスの培養工学的改善
木村 圭一（東京大学大学院）
- P-16：ハンギングドロップ法を使った 3D 細胞培養プレートの紹介
白井 貴史（日京テクノス株式会社）
- P-17：ヒト iPS 細胞培養の光オンデマンド制御
須丸 公雄（産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター）
- P-18：CY3A4 発現誘導研究における HepaRG 細胞の有用性
吉成 浩一（静岡県立大学）
- P-19：酸素透過性 VECCELL 96well プレートを用いた薬物性肝障害評価系の検討
石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）
- P-20：三次元培養ヒト肝がん由来細胞を用いた薬物代謝、酵素誘導および毒性の検討
小林 カオル（千葉大学大学院）
- P-21：層状ハイドロゲル形成による血管組織工学アプローチ
木下 敬太（千葉大学大学院）
- P-22：ヒト iPS 細胞由来肝様細胞を用いた第 II 相代謝の検討
大淵 雅人（アステラス製薬株式会社）
- P-23：血管内皮細胞の機能評価のための圧力駆動式灌流型培養チップ
佐藤 琢（産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター）
- P-24：Muse 細胞由来肝細胞の肝毒性・薬物動態評価系としての有用性
—マイクロ RNA を用いた Muse 細胞由来肝前駆細胞の成熟化方法の確立—
河原田 一司（DS ファーマバイオメディカル株式会社）
- P-25：骨髄細胞の 3 次元的再構築
小島 伸彦（横浜市立大学大学院）
- P-26：ヒト iPS 細胞から心筋を分化誘導する簡便なプロトコール
相川 信夫（協和発酵キリン株式会社）
- P-27：ヒト ES 細胞由来神経前駆細胞を用いたニューロスフィアアッセイの基礎検討
曾根 秀子（国立環境研究所環境リスク研究センター）

- P-28： 低分子化合物によるヒト iPS 細胞から機能的な腸管上皮細胞への分化促進
小玉 菜央 (名古屋市立大学大学院)
- P-29： 光分解性ゲルと細胞画像情報解析を応用したがん細胞選抜システムの開発
渋田 真結 (名古屋大学大学院)
- P-30： Ussing chamber を用いた薬物の消化管組織透過性に関する担体輸送機構の検討
中山 丈史 (東京大学大学院)
- P-31： ハニカムフィルムを利用したスフェロイドのマイクロパターニング培養
中澤 浩二 (北九州市立大学)
- P-32： ヒト消化管組織を用いた Ussing chamber 法による消化管吸収性評価
中井 大介 (第一三共株式会社)
- P-33： 高分子薄膜を用いた上皮細胞への力学的負荷システムの開発
綱嶋 俊一 (東北大学大学院)
- P-34： 3次元培養器材 "PrimeSurface®" の抗がん剤 ハイスループットスクリーニングへの応用
園部 巧 (住友ベークライト株式会社)



4. 市民公開シンポジウムの報告

第26回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

「健康な腸寿のすすめ」

日時：2015年6月27日（土） 13:30～16:40

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）
小林 英司（慶應義塾大学）

健康にとって大事な腸内細菌

金井 隆典（慶應義塾大学病院 消化器内科）

肥満・糖尿病と腸内細菌－腸内環境を整え生活習慣病を予防する－

入江 潤一郎（慶應義塾大学病院 腎臓・内分泌・代謝内科）

便に血が混じった時にどうしますか？～大腸がんから潰瘍性大腸炎まで～

長沼 誠（慶應義塾大学病院 消化器内科）

総合討論

6月27日（土曜日）に、昭和大学上條講堂において第26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。

腸内細菌、腸内フローラという言葉がテレビや新聞でも特集で報道され、ヨーグルトや発酵食品に注目が集まっています。腸内には100兆個以上の腸内細菌が住んでいて、その腸内細菌叢のバランスがさまざまな生活習慣病と関係があることが報告されてきています。

そこで、第26回市民公開シンポジウムでは、この腸内細菌と健康の係わりを市民の皆様とともに考えるため、「健康な腸寿のすすめ」という主題を掲げ、3人の専門家をお招きしてご講演いただきました。

まず、慶應義塾大学医学部消化器内科教授の金井 隆典先生から、「健康にとって大

事な腸内細菌」という演題でご講演をいただきました。一人の人間が持っている腸内細菌の種類は1000種類以上、そして数は100兆個以上と言われていて、これらの腸内細菌が腸内細菌叢（腸内フローラ）を構築してわれわれの健康を保っているということを分かりやすくご説明いただきました。さらに最近では、クロストリジウム・ディフィシル腸炎、潰瘍性大腸炎、腸管ベーチェット病の治療法として健常人の糞便微生物移植が注目され、臨床研究がはじまっているということでした。人糞由来細菌カクテルの開発も進んでいるということで、近い将来新しい治療薬として確立されるだろうということでした。

次に、同大学医学部腎臓内分泌代謝内科の入江 潤一郎先生から、「肥満・糖尿病と

腸内細菌」という演題でご講演をいただきました。食物繊維を多く摂取する人、肉食が多い人、ご飯やうどんといった炭水化物の摂取が多い人で比較するとそれぞれ腸内細菌の種類が大きく異なり、最近の研究から、これらの腸内細菌の種類が肥満や糖尿病などの生活習慣病に関係していることが判明してきたということでした。食事、体質、そして腸内細菌といった腸内環境を整えることが、生活習慣病を予防することにもなるということでした。

同大学医学部消化器内科長沼 誠先生からは「便に血が混じったときにどうしますか？」という演題でご講演をいただきました。長沼先生は、消化器内科医となって初めて病棟で診察された患者さんが、進行した大腸がんの患者さんで、治療の甲斐なく数ヶ月でお亡くなりになられてしまったことから大腸がんを専門とする医師を志されたというご自身の経験をお話しされ、大腸がんの早期発見、早期治療の大切さについて、大腸内の検査写真を交え分かりやすくご説明いただきました。また、最近患者数が増えている潰瘍性大腸炎についてもご説明いただきました。厚生労働省が特定疾患

と指定している難病ですが、最近では治療薬も開発され、寛解導入できるようになってきているとのことでした。

第26回市民公開シンポジウムも、3人の講師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でて盛会なシンポジウムとなりました。腸内フローラはヒトの健康と密接な関係があります。私達の腸内で有用な働きをする菌を優勢に、そして有害な働きをする菌を劣勢に保つことが、私たちの健康管理の上で非常に大切です。繊維質の多い食事、そして発酵食品を適度にとることが手軽な健康管理法であることがお分かりいただけたことと思います。

今回のシンポジウムは、会場定員を超える非常に多くの方から参加申し込みをいただき、一部の方には入場をお断りすることになってしまいました。

講師の先生方と当日ご参加いただきました市民の皆様に御礼を申し上げますとともに、入場をお断りすることになってしまった皆様に深くお詫びを申し上げます。

(文責：HAB 研究機構事務局)



(写真：総合討論)

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

第3話 ヒト肝キメラマウスを用いた代謝研究の進歩

【はじめに】

医療現場では複数の薬物が併用されることが多く、何らかの薬物相互作用が起きる可能性がある。薬物相互作用には薬理学的な要因の他に、薬物の代謝過程に起因する酵素阻害と酵素誘導がある。臨床において薬物相互作用が生じると、薬物動態に大きな影響を与え、血中濃度の増加や減少により副作用の発現や効力の減弱などを引き起こす。薬物相互作用を回避するためには開発初期における予測が重要となるが、薬物代謝酵素には種差があり動物実験からのみで臨床を予測するのは困難と思われる。そのため、ヒトにおける薬物動態の予測は動物実験に加えてヒト由来試料を用いた実験が有用となる。

薬物動態研究にヒト肝細胞を用いることは非常に有用と思われるが、保存・培養などの方法論の改良に加えて、同一ロットのヒト肝細胞の入手が困難であること、倫理性などの問題がある。吉里勝利先生らが構築された「ヒト肝キメラマウス」は、uPA/SCID マウスにヒト肝細胞を移植し、最高でマウス肝臓の96%がヒト肝細胞に置換されていた¹⁾。2002年からキメラマウスを用いた研究班（研究代表者：横井毅先生）が発足し、製薬企業と大学で共同研究を進めた。第1話で紹介したように、

我々はヒト肝細胞を用いて、mRNAを指標とした*in vitro* 酵素誘導の評価法を確立しており、この技術をキメラマウス肝細胞に応用して、薬物の曝露による、ヒトの薬物代謝酵素誘導の*in vitro* 予測モデルとしての可能性を検討した。さらに、創薬において発生した薬物性肝障害に対して、*in vivo* 試験でヒト肝キメラマウスを用い、代替実験としての有用性を検討した。

【ヒト培養肝細胞を用いて mRNA を指標とした誘導の評価法】

我々は、リアルタイム RT-PCR による、多くの薬物代謝酵素およびトランスポーターについて mRNA 分析法を確立した。リアルタイム RT-PCR は高感度分析法であり、培養細胞のように mRNA がわずしか得られない場合には特に有用である。酵素誘導の実験では、ヒト初代培養肝細胞を48時間培養した後に、誘導薬を曝露し、さらに通常培地に戻して回復について mRNA の経時的な変動を検討した²⁾。その結果、CYP1A2 と CYP3A4 について mRNA の誘導実験には適切な陽性対照薬を用いることが重要であり、また、酵素誘導と速やかな回復が mRNA レベルで確認でき有用な評価方法と考えられた。

【キメラマウスにおける薬物代謝酵素およびトランスポーターの発現解析】

使用した3例のキメラマウスにおけるマウス肝臓からヒト肝臓への置換率は、キメラマウスの血中 hAlb 濃度とヒト特異的サイトケラチン 8/18 抗体による免疫染色から算出した結果、 $81 \pm 9\%$ であった。また、本研究に用いたプライマーセットとプローブはヒトとマウスでの交差性が非常に少ないことを確認している。

多くのヒト薬物代謝酵素とトランスポーターの mRNA 発現がキメラマウスの肝臓において確認され、特に、生理的な活動に重要な意味を持つ分子種の mRNA 発現はドナーのヒト肝臓と同様にキメラマウス肝臓に維持されていた。キメラマウスの肝臓におけるこれらの mRNA 発現レベルを平均すると、ドナーの 47%であった³⁾。Iyer らは薬物代謝酵素の含量には 2.5 ~ 175 倍の幅が見られることを報告している⁴⁾。従って、キメラマウス肝臓中の発現量のレベルは薬物相互作用の評価に用いることが可能と思われる。

【キメラマウス肝細胞を用いた CYP mRNA の誘導能の評価】

3例のヒト肝細胞と、その細胞をドナーとして移植したキメラマウスの肝細胞を用いて、ヒト CYP mRNA 発現量の推移と酵素誘導作用を比較した⁵⁾。

ヒト CYP mRNA 発現量の推移については、14 種類の CYP 分子種の mRNA をターゲットとして、ヒト β -actin に対する発現比率を求め、x 軸にドナーのヒト肝細胞を用いた結果を、y 軸にキメラマウス肝細胞での結果をそれぞれ対数でプロットして相関性をみた。凍結肝細胞を融解して調製し

た遊離肝細胞の状態（0 時間時点とする）では、ヒト CYP mRNA の発現量を比較すると、ヒト肝細胞よりもキメラマウス肝細胞での発現量が高い傾向があった。培養 24 時間後は y 切片の低下が認められるものの、傾きは約 0.6 に推移した。培養 24 時間後からは hEGF、ゲンタマイシンおよびアンフォテリシン B を含まない培養液に交換し、48 時間培養（培養 72 時間後）では良好な相関係数を示した。このように、ヒト肝細胞の由来がキメラマウスであっても、*in vitro* 培養系での挙動は徐々にドナーのヒト初代培養肝細胞に近づいていた。

図 1 に示すように、 β -ナフトフラボン曝露によるヒト CYP1A2 mRNA の誘導作用は、3例のキメラマウス肝細胞でヒト肝細胞と同様にいずれも確認できた。キメラマウス肝細胞におけるヒト CYP1A2 mRNA の誘導プロファイルはドナー #1 およびドナー #3 でヒト肝細胞の特徴を良く反映し、ヒト肝細胞での結果と同程度の反応性を保持していた。リファンピシン曝露による CYP3A4 mRNA の誘導作用は、3例のヒト肝細胞の全てにおいて確認できたが、キメラマウス由来のヒト肝細胞ではドナー #1 およびドナー #3 にのみ確認できた。ドナー #2 のヒト肝細胞は用量に応じた CYP3A4 mRNA の誘導作用を示したが、キメラマウス由来のヒト肝細胞では誘導作用は認められなかった。したがって、予め反応性の確認が必要と思われた。

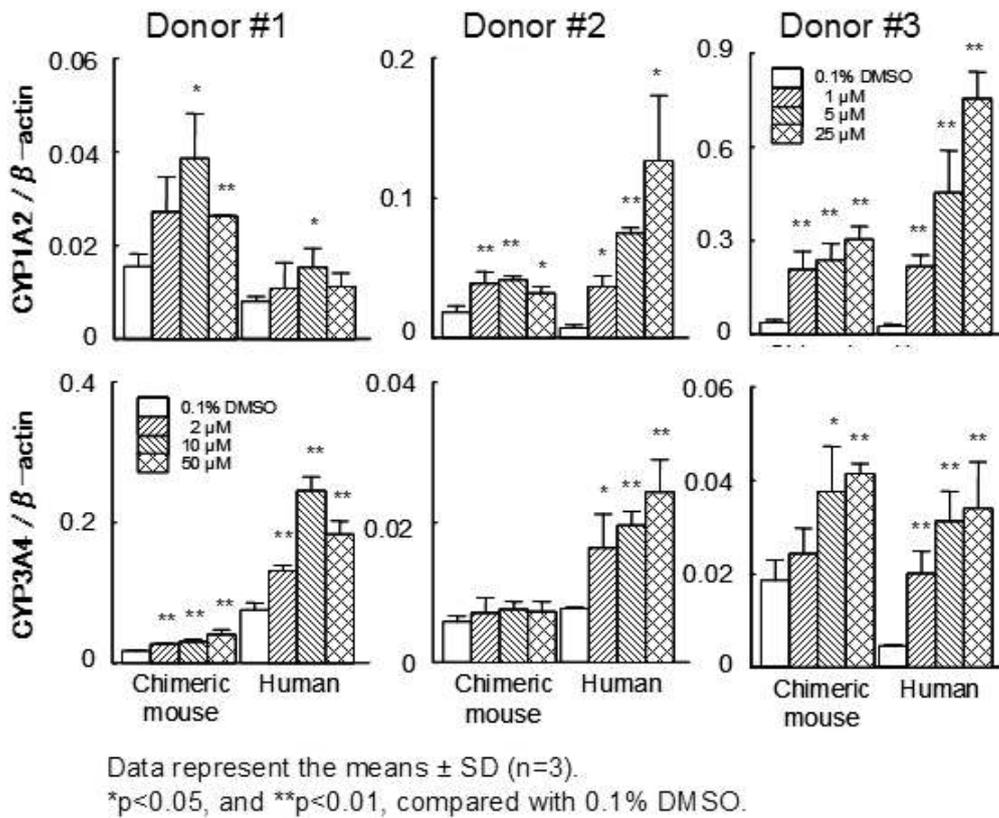


図1 薬物の曝露による代謝酵素 mRNA の誘導

3例のヒト肝細胞と同じドナー由来のキメラマウス肝細胞を用い、培養開始48時間後より β -ナフトフラボンあるいはリファンピシンを24時間曝露し誘導の程度を比較

【ヒト薬物性肝機能障害の発現機構に関するキメラマウスの研究】

医薬品の開発においてヒト特異的に発生する薬物性肝機能障害を早期に予測することは重要な課題となる。通常、毒性試験によってヒトでの反応性を予測しているが、実験動物で観察されなかった肝機能障害が臨床試験ステージあるいは市販後に発現することもある。

OT-7100は神経障害性疼痛に抑制作用を有するピラゾロピリミジン誘導体である。OT-7100はラットおよびイヌでは毒性所見を認めなかったが、長期投与の臨床ステージにおいてASTおよびALTの上昇などの肝機能障害が認められた。OT-7100の主代謝経路はアミド結合部分の

加水分解によってM-19 (trimethoxy 体) とM-5 (pyrazolo-pyrimidine 体) が生成する過程となる⁶⁾。臨床試験での肝機能障害の原因として活性代謝物(キノンイミン体)が推定され、代謝物M-5からの水酸化代謝物M-230Hより生成されるようであった。ヒトとラットでは最初の酸化代謝とアミド結合部分の加水分解に大きな差はない。しかし、図2に示すようにCYP1A2が関与する代謝過程に種差を発見した。ヒトにおいてのみ発現した肝機能障害はヒトとラットにおけるCYP1A2の機能の違いに起因したM-230Hから生成するキノンイミン体とタンパクとの不可逆結合によるものと考えられた⁷⁾。

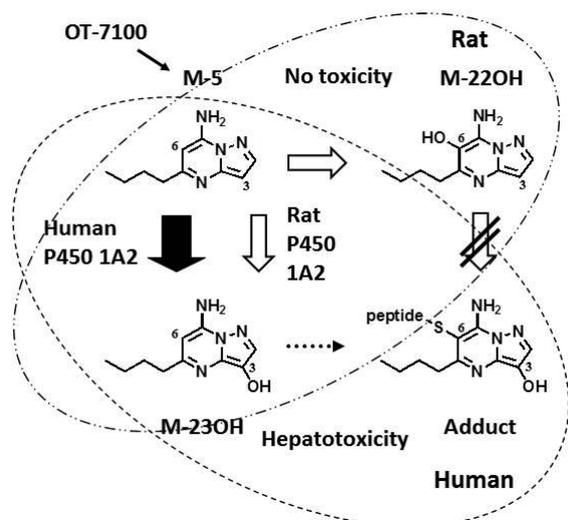


図2 ヒトとラットのOT-7100の代謝の種差と反応性代謝物の生成

さらに、ヒト肝細胞を移植したキメラマウスに¹⁴C-M-5を投与し、肝臓試料からマイクロゾームとサイトゾールを調製して、結合タンパクの解析のために二次元電気泳動を行った。そして主要なマーカートンパク部分を分取してAMS (Accelerator Mass Spectrometry) で放射活性を測定することで、¹⁴C-M-5由来放射能のタンパクへの共有結合プロファイル进行分析した。この方法により、肝機能障害を有するOT-7100の代謝(M-5由来の代謝過程)に伴う非特異的な共有結合を観察することができた。肝機能障害の種差を考える場合、ヒト肝細胞を有するキメラマウスはヒト特異的代謝物および肝機能障害の予測に有用であることが判明した^{8,9)}。

また、肝機能障害の種差を考えた場合、ヒト肝細胞を用いて細胞内グルタチオン濃度の変動を指標とした*in vitro*スクリーニング系がヒトにおける肝機能障害の予測に非常に有用であると考えている。

【おわりに】

我々は、2002年にヒト肝細胞における薬物代謝酵素およびトランスポーターのmRNAレベルでの誘導や回復を明らかにした。リアルタイムRT-PCR法は高感度であり、簡便かつ幅広いmRNA濃度で定量可能であることから、多数のサンプルによるmRNA発現プロファイルの評価には最適な分析方法であった。

キメラマウス肝細胞は、誘導薬の曝露により、ドナーのヒト肝細胞と同様のヒトCYP誘導能を検出することができる優れた試験系であり、ヒト肝臓試料の代替になることを示した。

最近ではキメラマウス(現在はPXBマウスと表記)を用いた研究が進み、探索研究では貴重な実験動物として数多く利用されるようになってきた。キメラマウス利用の方法論は成熟してきたが、まだまだ応用範囲の広いツールであり、ぜひ新しい研究から有効な新薬開発を促進していただきたい。さらに、*in vivo*でキメラマウスを用いた反応性代謝物の研究は、委託試験として各施設の強みを生かしたネットワーク研究の事例です。

キメラマウスは、アカデミアを加えた企業のチーム研究とも位置づけられます。数多くの知見を情報共有して創薬研究に役立て、患者さんに1日も早く新薬を届けたいものです。

参考文献

1. Tateno, C., Yoshizane, Y., Saito, N., Kataoka, M., Utoh, R., Yamasaki, C., Tachibana, A., Soeno, Y., Asahina, K., Hino, H., Asahara, T., Yokoi, T., Furukawa, T. and Yoshizato, K.: Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am. J. Pathol.*, 165: 901-912 (2004).
2. 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).
3. Nishimura, M., Yoshitsugu, H., Yokoi, T., Tateno, C., Kataoka, M., Horie, T., Yoshizato, K. and Naito, S.: Evaluation of mRNA expression of human drug-metabolizing enzymes and transporters in chimeric mouse with humanized liver. *Xenobiotica*, 35: 877-890 (2005).
4. Iyer KR and Sinz MW: Characterization of phase I and phase II hepatic drug metabolism activities in a panel of human liver preparations. *Chem Biol Interact* 118:151-169, 1999.
5. Yoshitsugu, H., Nishimura, M., Tateno, C., Kataoka, M., Takahashi, E., Soeno, Y., Yoshizato, K., Yokoi, T. and Naito, S.: Evaluation of human CYP1A2 and CYP3A4 mRNA expression in hepatocytes from chimeric mice with humanized liver. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 21: 465-474 (2006).
6. Kuribayashi, S., Ueda, N., Naito, S., Yamazaki, H. and Kamataki, T.: Species differences in hydrolase activities toward OT-7100 responsible for different bioavailability in rats, dogs, monkeys and humans. *Xenobiotica*, 36 :301-314 (2006).
7. Kuribayashi, S., Goto, K., Naito, S., Kamataki, T. and Yamazaki, H.: Human cytochrome P450 1A2 involvement in the formation of reactive metabolites from a species-specific hepatotoxic pyrazolopyrimidine derivative, 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxybenzoylamino)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. *Chem. Res. Toxicol.*, 22: 323-331 (2009).
8. Yamazaki, H., Kuribayashi, S., Inoue, T., Tateno, C., Nishikura, Y., Oofusa, K., Harada, D., Naito, S., Horie, T. and Ohta, S.: Approach for in vivo protein binding of 5-n-butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine bioactivated in chimeric mice with humanized liver by two-dimensional electrophoresis with accelerator mass spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.*, 23: 152-158 (2010).
9. Kuribayashi, S., Uno, Y., Naito, S. and Yamazaki, H.: Different metabolites of human hepatotoxic pyrazolopyrimidine derivative 5-n-butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine produced by human, rat and monkey cytochrome P450 1A2 and liver microsomes. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 110: 405-408 (2012).

(2) 学会の思い出話

臨床薬理学とともに過ごした40年を振り返って

昭和大学臨床薬理研究所 所長

小林 眞一

先日、HAB事務局より「学会の思い出話」について執筆してほしいとの依頼を受けました。学会の思い出とは少し異なり、申し訳ございませんが、今回は小生の専門分野である「臨床薬理学」との出会い、また臨床研究、HABとの出会い、さらにこれらに関わる問題等々、小生の40数年を振り返ってみることにします。

まず初めに小生の略歴について記載します。小生は1975年昭和大学医学部を卒業し、医学部薬理学教室の助教授を経て、1993年に聖マリアンナ医科大学医学部薬理学教授となりました。18年間教授を務め、聖マリアンナ医科大学での教授任期を少し残し、2011年昭和大学に臨床薬理研究センター（現、昭和大学臨床薬理研究所）が設立されることになり、医学部臨床薬理学教授と同センター長に就任しました。現在、教授は定年退職し、昭和大学病院臨床試験支援センターのセンター長として昭和大学附属8病院の治験、臨床研究をまとめ、また前述の臨床薬理研究所の所長として早期探索的臨床試験（第I相試験等々）を実施しています。

1975年に医学部卒業後、昭和大学医学部薬理学教室大学院に入りモノアミンオキシダーズ（MAO）の研究を始めました。

動物実験によってMAOの複数性等々、当時としてはこの分野の先端的研究をさせていただきました。その後、動物実験もよいが、MAOについて人を対象（患者さん）とした臨床的研究をどうしてもやりたいと思うようになりました。MAOは血清、血小板中にも存在し、血小板なら血液を採取して研究できると考え「ラジオアイソトープを用いたヒト血清MAO及び血小板MAO活性の測定法」を確立し、「各種消化器疾患と血清MAO活性の相関」、また「MAO阻害剤を使用するShy-Drager症候群などの治療」等の研究を行いました。また1977年愛知県がんセンター麻酔科で勤務していた時に「術前患者の不安ならびに睡眠障害に対するminor tranquilizerの影響について:Prazepamの投与量決定のためpilot study」（薬理と治療5:191,1977）、「同：Double Blind MethodによるPrazepamの臨床評価」（薬理と治療5:201,1977）という論文を出すことができ、これが小生の臨床試験の最初の論文となりました。論文のレベルの問題はさておき、ヒトを対象とした臨床研究、臨床試験の論文を卒後数年で複数出せたことは恵まれていたと思っています。1979年大学院を終了後は昭和大学医学部薬理学教室で助手（現、助教）になりました。当時、臨床研究を実施したくても我が国にお

いて臨床薬理学分野は非常にマイナーな領域でしたので日本臨床薬理学会が若手研究者育成のために海外研修員制度を開始していました。その制度に支援され1980年から1982年、米国ニュージャージー州立医科歯科大学に留学し、臨床薬理学の研究を始めることになりました。留学先の大学の周囲には世界でも有数の製薬企業があり、大病院の病棟を借り切る形で第I相臨床試験を実施していました。これらの施設での研修が、その後の第I相試験等の治験を帰国後も実施する切っ掛けとなりました。しかし、帰国して昭和大学に戻り臨床研究を実施しようとしても、臨床研究を審査できる「倫理委員会」はなく、臨床試験を実施する体制の構築が喫緊の課題となりました。

倫理委員会の設置をはじめ、臨床試験を実施できる体制構築に努力しながら、我が国で第I相試験、高齢者を対象とした薬物動態試験など機会を見つけて製薬企業の方々と一緒に行いました。その一方で、もう少し基礎的なエビデンスベイスト(?)な研究もしたくなり、昭和大学薬学部毒物学教室の黒岩教授(当時)の門を叩き、ヒトでの肝薬物代謝に関する研究はできないものかとお願ひし、いろいろご指導を受けました。ヒトでの肝薬物代謝酵素活性を評価するためには、その代謝酵素反応に適した指標薬物を探さねばならず、結果としてトリメタジオンを指標薬物とし、ヒト肝薬物代謝能を評価することにしました。このあたりから、ヒト肝臓を用いた研究の必要性を痛感するようになり、HAB協議会(研究機構の前身)の設立にも関与するようになりました。当時、P450分子種は今考え

てみると非常にラフな分類であったと思いますが、当時の我が国ではヒトの肝臓を研究利用するための倫理的問題が全く解決されておらず、我が国ではヒト肝臓の研究利用はできませんでした。

そこで1987年から1988年、英国ロンドン大学ハマースミス病院臨床薬理学教室に留学しました。この教室は英国をはじめ世界の臨床薬理学分野の教授を送りだしている教室であり、このようなところにまた留学できた小生の研究生生活は本当に恵まれていたと思っております。この留学の目的は極めて明快でヒト肝臓を使って肝薬物代謝を研究し、ヒトと動物の種差を明確にすることでした。結果として「キニジン、キニンに対する肝薬物代謝(デブリソキン水酸化酵素活性)がヒトとラットで全く異なる対応を示す」(Biochem. Pharmacol 38:2795,1989)ことを証明し、ヒトの肝薬物代謝はやはりヒトの組織でないと正確には分からないことを再確認しました。本論文は留学先でも評価を受け、帰国後も我が国で代謝をやっていた多くの先生に知られる論文となりました。

1993年、聖マリアンナ医科大学薬理学教室の教授となってからは、ヒト肝臓組織を研究利用して、肝薬物代謝能を評価する研究をすべく体制構築に専念しました。この当時HAB研究機構の前身、HAB協議会が発足した頃と思います。聖マリアンナ医科大学で日本人でのヒト肝臓組織を利用してP450関連の研究をするため大学内にヒト組織バンクの構築を考えました。その後、我が国の行政もその必要性を認め、ヒューマンサイエンス振興財団が公共ヒト組織バンクを開始することになり、聖マリアンナ

医科大学、昭和大学などいくつかの大学病院がヒト組織を公共バンクに提供する機関として活動をはじめました。聖マリアンナ医科大学でも消化器一般外科、病理学教室など薬理学教室と他科との協力体制を構築するため、他科の教授、スタッフと頻回にミーティングを行い、ヒト組織を研究利用するための体制構築の必要性と倫理規範の遵守を話しあい、理解してもらいながら進めました。丁度その頃、聖マリアンナ医科大学病院は医薬品開発に関わる臨床試験（治験）について旧 GCP 施行に伴う厚生省（当時）の治験実施推進モデル病院に指定され、小生がやることになりました。その一環として臨床研究コーディネータ（CRC）養成の必要性が示され、この CRC にヒト組織を研究利用するための臓器（主に肝臓）摘出手術の医師の同意説明に先立ち補助説明をしてもらうことにしました。外科医は手術の説明は出来ませんが、摘出した後に病理検査をし、これまで廃棄していた臓器を研究利用するまでを患者さんに十分説明する時間はなく、当時、薬理学教室で CRC を兼務していた竹ノ下君（現在は昭和大学臨床薬理研究所助教、CRC 兼務）にこの補助説明を頼みました。外科医や病理医との連携、また個人情報管理者との連携と適切なコーディネーションが必要な業務でしたが、患者さんの反応も非常に良く、約 95 % 近くの患者さんが研究利用に同意してくれました。2003 年第 10 回 HAB 研究機構学術年会（小生が年会長）においては「より良い医療を目指す最近の研究 - ヒト組織の有効利用と倫理性 -」とうテーマでやらせて頂きましたが、ヒト組織を研究利用するための体制づくりをディスカッショ

ンし、第 2 回市民公開シンポジウムでは「ヒト組織の有用性について語る」と題して、竹ノ下君が CRC として登壇しヒト組織を研究に利用するためのインフォームドコンセント取得のロールプレイをするなど、HAB 研究機構が中心となりヒト組織の研究利用促進についての啓発活動が行われました。

話を少し元に戻しますが、聖マリアンナ医科大学病院が厚生省（当時）のモデル病院となった折の治験推進事業の一環として CRC 養成事業を掲げました。当時、我が国には CRC がほとんどいなかったので米国のいくつかの大学病院を聖マリアンナ医科大学病院の看護部長、薬剤部長さらに医師、事務員、総勢 20 名ほどで訪問しました。その時の看護部長、薬剤部長、医師等々の反応が「このくらいの業務ならできる」というポジティブな印象でした。このことがその後、CRC 養成に大きな力となり、現在では日本臨床薬理学会認定 CRC 制度（小生、認定試験委員会委員長です）のもと、全国レベルの認定試験も実施され、現在、我が国においても 1500 人以上の学会認定 CRC がおり、世界でも先進的なシステムとなっています。また治験に参加する被験者（患者さん）にお渡しする「負担軽減費（治験協力費）」（謝金ではありませんので誤解のないように！）の実施に向け、被験者からは「お金をもらっているから同意撤回しにくい」ことがないことを確かめ、また医師からは「お金をあげているから同意がとりやすい」ことはないことを確かめ、その後、全国でも実施されるようになりました。治験という臨床試験（研究）に病気を押しつけてでも定期的に来ていただいて、より質の

高いエビデンスをつくるために御協力頂くことを考えると「負担軽減費(治験協力費)」として交通費等の補助をすることは当然と考えます。しかし、20年近く経った今日、「負担軽減費」がすべての治験に導入されている一方で一部「謝金」と混同している人がいることは非常に残念であると思います。その他、治験管理室(臨床試験支援センター)、治験審査委員会(IRB)等々の体制整備もモデル事業でおこない、全国の医療機関に広がっていきました。

聖マリアンナ医科大学での研究活動としては先ほどから述べている肝薬物代謝酵素、特に日本人でのP450分子種の研究であり、後年は小腸に存在するP450分子種について日本人での検討も始めました。

一方、臨床試験はグローバル化の波によって、急速に国際共同治験の実施が各医療機関で望まれるようになりました。また消化性潰瘍の原因としてヘルコバクター・ピロリ菌の除菌がその治療の主体となり、現在、標準的治療法となっている、三者併用療法(ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン)の臨床試験を北海道大学の浅香教授(当時)とやらせて頂き、その成果は二篇の論文(Helicobacter 6:254,2001. J Gastroenterol 38:339,2003)となっています。

2011年昭和大学烏山病院(世田谷区)に44床の研究ベットを有する臨床薬理研究センター(現、臨床薬理研究所)を設立するとこのことで、聖マリアンナ医科大学から昭和大学に戻ってきました。臨床薬理研究センターの開所からしばらくして、世界で初めての医薬品候補薬をヒトに投与する

第I相試験、FIH(First in Human)試験を実施する機会を得ました。このなかで救急体制の整備、白人被験者を対象とした試験等々、多くの経験を得ました。現在、本FIH試験の成果は著名な臨床系医学雑誌に投稿しています。また、昭和大学附属8病院の治験、臨床研究を管理、推進する立場から、支援センター(各病院支援室)のスタッフは勿論、診療各科の医師、看護師、薬剤師、検査技師さらには事務局のスタッフとも協働できる体制の構築に努力しているところです。我が国の組織は「縦割り」システムになっており、横に連携することは苦手の感が非常に強いと言われていますが、一生懸命に働きかけることにより、それぞれが連携できることが分かってきました。

我が国の現状を考えると、医薬品の臨床試験(治験)は海外で開始され、我が国では早期探索的試験が実施されにくい状況が存在し、このことはこれらの分野に関わる人材の育成にも影響することが危惧されます。一方、ヒト組織の研究利用については移植不適合臓器の研究利用ができず、HAB研究機構等関係各位の不断の努力が続いています。

今後とも我が国において医療をさらに発展させて行くためには、ヒト組織を利用したエビデンスの創出、臨床試験を通してのエビデンスの創出、また我が国から優れた医薬品が開発されることが必要であることを、この年になって痛感しています。小生のこれまでの40数年を思いつくまま書かせて頂きました。気楽にお読み頂ければ幸甚です。

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) 安全な医薬品・化学物質の創製に向けた 薬物代謝・核内受容体研究

静岡県立大学薬学部 衛生分子毒性学分野

佐々木 崇光、保坂 卓臣、吉成 浩一

医薬品や化粧品、農薬、食品添加物、健康食品・サプリメントなど、現代人は様々な化学物質の恩恵を受けて生活している。一方で、医薬品や化粧品等の副作用、化学物質による環境汚染など、化学物質の有害作用による健康被害や生活環境の悪化がしばしば認められ、これらに対する社会的関心が高まっている。そのため、化学物質による毒性の発現機序の解明、予測・評価系の開発は、安全な医薬品等の機能性化学物質の開発、さらには国民衛生の向上にとって重要な課題である。

しかし、毒性発現の予測は非常に困難である。例えば肝毒性は、長い間医薬品の開発・販売中止の主要な理由である。化粧品や農薬、食品添加物の安全性評価の分野においては、実験動物を用いた毒性試験を中心にヒト安全性が評価されているが、種差の問題や欧州での新たな化学物質規制 (REACH) などからヒト安全性を評価可能な動物実験代替法の開発が強く求められている。

私達の研究室では、薬物代謝酵素や核内受容体型の転写因子に着目して、薬物間、薬物-食品間の相互作用解析、化学物質による毒性の発現機序・個人差解明、毒性評価・予測系の構築に取り組んでいる。現在は、教員 3

名、学部生・大学院生 19 名、客員共同研究員・研究補助員 3 名が本研究室に所属している。教員は 2014 年 4 月 (吉成)、2015 年 2 月 (保坂)、同 8 月 (佐々木) に着任したばかりで、現体制としての研究成果はまだ少ないが、本稿では、これまでの研究成果も含め、安全な医薬品・化学物質の創製に向けた私達の取り組みを紹介する。

薬物代謝酵素の発現調節機構と新たな相互作用機序の解析

薬物代謝は医薬品の体内動態を決定する重要な因子であり、併用薬による酵素活性の阻害や増強は、薬物間相互作用の原因となる。そのため、医薬品開発過程において酵素阻害や酵素誘導の評価が行われている。また、薬物代謝酵素の発現量には遺伝的及び非遺伝的な要因による大きな個人差が認められ、これが薬物動態の個人差の原因となっている。私達は、化学物質応答性及び栄養・疾患による薬物代謝酵素の発現調節機構に関する研究を進めている。

ヒトの主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 の誘導には、化学物質応答性核内受容体の PXR 及び CAR が中心的に関わることが明らか

かになった。その後、核内受容体同士や他の転写因子との相互作用（クロストーク）が存在し、その制御機構は非常に複雑であることがわかってきた。私達の研究室でも転写因子間のクロストークに関する研究を進め、肝に高発現する核内受容体 LXR α の興味深い作用を見出したので紹介したい¹⁾。後述するコレステロールと CYP3A 発現の関連性の研究から、ステロール応答性の転写因子である LXR α が、PXR や CAR の応答配列を介して *CYP3A4* の転写を正に調節することが明らかになった。そこで、LXR α と PXR 及び CAR のクロストークの解析を進めたところ、レポーターアッセイにおいて rifampicin（ヒト PXR リガンド）による PXR 依存的な *CYP3A4* の転写が LXR α リガンドの共処置により著しく減弱することを見出した。凍結初代ヒト肝細胞や HepaRG 細胞を用いた *CYP3A4* 誘導評価においても、LXR α リガンド存在下では、rifampicin 処置による *CYP3A4* 誘導が著しく減弱した。興味深いことに、LXR α リガンドによる抑制効果は、rifampicin や CITCO（ヒト CAR リガンド）処置による *CYP2B6* 誘導においても認められた。本研究成果は、LXR α が活性化されたヒトでは、PXR や CAR を介した薬物代謝酵素誘導が起こりにくい可能性を示しており、新たな薬物間相互作用機序の存在を示唆している。現時点では、医薬品や食品成分が LXR α を活性化するか否かはほとんど分かっておらず、今後この機序の臨床的意義の解明が期待される。

薬物代謝酵素の発現調節に関しては、以上のような薬物及び核内受容体を介した機序に加えて、栄養や疾患に伴う変動機構についても解析を進めている。栄養が肝薬物代謝に及

ぼす影響をヒトで解析することは困難であるため、モデル動物とヒト肝細胞を併用して解析を進めている。本稿では、食事性コレステロールが CYP3A 発現に及ぼす影響について紹介する²⁾。食餌が肝薬物代謝酵素発現に及ぼす影響を明らかにするため、様々な飼料を作製してマウスやラットに与えたところ、対照飼料として使用される一般飼料（CE-2 や MF など）と AIN-76 を基礎とした精製飼料を与えたマウス間で、肝 CYP3A11 レベルが異なることを見出した。すなわち、一般飼料を与えたマウスに比べて、精製飼料を与えたマウスの肝では CYP3A11 レベルが著しく減弱していた。この2種類の飼料間では多くの栄養素の含量が異なるが、精製飼料にはほとんどコレステロールが含まれていないことに着目し、精製飼料にコレステロールを添加したところ、肝 CYP3A11 レベルは上昇し、一般飼料を与えたマウスに近くなった。哺乳動物では、食事性コレステロールの摂取量が低下すると、肝でのコレステロール合成が亢進し、生体のコレステロールホメオスタシスが保たれる。このコレステロール合成に重要な転写因子として SREBP-2 が知られている。またマウスやヒトの CYP3A 酵素はコレステロールや胆汁酸を代謝することも知られている。そこで、SREBP-2 に着目してコレステロールによる CYP3A 発現制御機構の解析を進めたところ、活性化した SREBP-2 は、*Cyp3a11* の恒常的転写に重要な核内受容体 HNF4 α へのコアクチベーター PGC-1 α のリクルートを阻害することで、*Cyp3a11* の転写を抑制することが明らかになった。同様の機構がヒト *CYP3A4* でも認められるか否かを解析したところ、活性型 SREBP-2 は *CYP3A4* の転写を抑制したが、その機序はマウス遺伝

子の場合とは異なり、HNF4 α を介さないことが分かった。HepaRG細胞を用いた解析においても、培地中のステロールレベルを変化させると、*CYP3A4* mRNAレベルが変動することを見出している。

現在、凍結初代ヒト肝細胞を用いて酵素阻害や酵素誘導が評価されているが、ほとんどの場合、肝細胞や培地の販売会社から提供されるプロトコールに従った培養が行われている。ヒト肝細胞の薬物代謝酵素活性は培養開始後急速に低下することが知られているが、栄養素に着目して培養条件を検討することで、より良い薬物代謝評価系、誘導評価系を確立できるのではないかと考え研究を進めている。

ヒト肝細胞模倣細胞の作製と薬物代謝研究への応用

現在、(凍結)初代ヒト肝細胞は、薬物代謝研究において最適な細胞として汎用されている。この細胞は、シトクロム P450 (P450)をはじめとした薬物代謝酵素やその発現調節に関与している核内受容体などがヒト肝機能を反映したレベルで発現している。しかしながら、ロット数に限りがあることや価格が高価であることなどから多検体を対象としたスクリーニング系への応用は難しい。他方、HepG2細胞やHuH7細胞などのヒト肝がん由来細胞株も薬物代謝研究において使用されているが、これらの細胞では、薬物代謝酵素の発現量が極めて低いことから、生体における薬物代謝反応の予測には不向きである。そこで私達は、アデノウイルス発現系を利用して、ヒト肝細胞の薬物代謝能を模倣した細胞を作製し、相互作用や薬物性肝障害を中心とした薬物代謝研究への応用に取り組ん

でいる。まず、医薬品代謝への寄与率が高いCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4の5分子種をHepG2細胞に同時発現させ、さらに発現量を調整することでヒト肝細胞と同レベルの代謝活性を有したヒト肝細胞模倣細胞(P450細胞)を作製した。このP450細胞を用いて、健康食品(約180種)の医薬品代謝への影響を網羅的に解析したところ、複数のP450分子種活性を同時に強く阻害する製品が数種類同定された³⁾。健康食品は、近年その使用者が急増していることから、医薬品との併用あるいは単独の使用においても健康被害を引き起こす可能性が強く懸念された。

現在は、このP450細胞とヒト単球系細胞株を共培養し、医薬品や健康食品の代謝活性化によって生成する反応性中間体の免疫細胞への影響を明らかにすることで、薬物性肝障害の発症メカニズムの解明を目指している。しかしながら、私達が作製したP450細胞は、抱合酵素などのP450以外の酵素の関与が考慮されていないため、ヒト肝細胞における薬物代謝を十分反映しているとは言えない。そこで、ヒトiPS細胞の薬物代謝研究への応用も進めている。ヒトiPS細胞の肝細胞への分化誘導法を、信州大学医学部附属病院薬剤部及び名古屋市立大学薬学部との共同研究により確立し、CYP3A4などの薬物代謝活性を有する肝分化iPS細胞の作製に成功している^{4,5)}。しかし、得られた細胞の薬物代謝活性は市販の初代ヒト肝細胞と比べてまだ十分でないことから、肝特異的転写因子などの遺伝子導入及び低分子化合物を利用して、よりヒト肝細胞機能を反映した細胞の作製を試みている。これら細胞を利用することで、薬物代謝・安全性研究に応用可能な新規*in*

in vitro 評価系の構築が可能になると期待している。

肝肥大の発現機序と毒性学的意義の解析

実験動物を用いた化学物質の安全性評価（反復投与毒性試験など）において、肝細胞肥大及び肝肥大（肝重量増加）は最もよく認められる所見の一つである。多くの場合、肝細胞肥大は薬物代謝酵素誘導を伴うことから、毒性影響ではなく適応反応と考えられている。しかしながら、薬物代謝酵素誘導と肝細胞肥大の発現の関連性は経験的なものであり、科学的根拠は乏しい。また、我が国（内閣府食品安全委員会）における食品中化学物質の安全性評価においては、肝肥大や肝細胞肥大は多くの場合毒性影響とされ、NOEL や ADI の設定根拠となることもある。また、肝肥大や肝細胞肥大と肝がんの関連性も指摘されている。これらのことから、化学物質の安全性評価において肝肥大や肝細胞肥大の毒性学的意義の解明が必要とされている。

私達はまず、酵素誘導の制御因子である核内受容体に着目して、酵素誘導と肝細胞肥大との関連性を解析した。製品評価技術基盤機構（NITE）で公開され、私達も構築に携わった化審法既存点検物質を中心としたラット反復投与毒性試験データベース（HESS-DB）から、中心性肝細胞肥大陽性及び陰性物質を抽出し、酵素誘導に関わる4つの核内受容体型転写因子（ラット AHR、PXR、CAR、PPAR α ）に対するこれら化学物質（約170種）の作用を *in vitro* レポーターアッセイにより評価した。得られた試験結果を統計学的に解析したところ、PXR 活性化作用と肝細胞肥大に弱い関連が認められた。さらに、判別分析の一種である決定木を用いた解析により、これ

ら核内受容体活性化作用により約80%の被験物質の肝細胞肥大作用の有無を説明可能であった。これらの結果から、中心性肝細胞肥大を起こす多くの化学物質は、酵素誘導作用を有することが強く示唆された。

他方、毒性試験データの統計学的データ解析による肝細胞肥大の毒性学的特徴の解明にも取り組んでいる。食品安全委員会で開催されている農薬評価書をダウンロードし、ラット90日間又は2年間の反復投与毒性試験結果及び発がん性試験結果が適切に報告されていた評価書（90日間：196農薬、2年間：174農薬）から、試験で認められた延べ2,052毒性所見を抽出し、各毒性所見の有無を1（陽性）又は0（陰性）として記録したデータベースを作製した。現在これらデータを利用して解析を進めている。これまでに、肝細胞肥大の発現と複数の毒性所見（肝及び肝外組織、血液生化学等）との間に有意な関連性を見出し、中心性とびまん性肝細胞肥大の間では、関連する所見に相違があることを明らかにしている。さらに肝細胞肥大と肝がんには明確な関連は認められなかった。また、これら農薬についても酵素誘導に関わる核内受容体に対する作用の評価を行い、中心性、びまん性肝細胞肥大と酵素誘導の関連性について解析を進めている。

本稿では肝細胞肥大に関する研究を紹介したが、既存の毒性試験データに基づいた *in vitro* 試験は、毒性発現機序解析だけではなく、動物実験代替法の開発に有用な方法と思われる。反復投与毒性や発がん性などの機序が複雑な毒性の動物実験代替法の開発はほとんど進んでおらず、私達の研究室では、*in vivo* 毒性データベース、*in vitro* 試験、*in silico* 解析（記述子、統計学的データ解析）を組み合わせ

せた新たな毒性予測手法の開発にも取り組んでいる。

化学発がんにおける核内受容体の寄与に関する研究

核内受容体 CAR は、薬物代謝酵素の誘導に重要な化学物質応答性の核内受容体である一方で、齧歯動物においては肝細胞増殖を引き起こし、肝発がんに関与している。そのため、CAR 活性化薬である phenobarbital は齧歯動物における肝がんプロモーターである。しかし、この CAR を介した肝発がんには種差があり、phenobarbital はヒトでは肝がんを起こさないとされている。CYP4A 酵素の誘導に関わる PPAR α も、CAR と同様に齧歯動物特異的に肝がんを誘発する。また、CYP1A 誘導に関わる AHR も肝細胞増殖、肝発がん作用を有する。このように酵素誘導に関わる核内受容体は、少なくとも齧歯動物では肝発がんに関連するが、PXR については肝がんや肝細胞増殖との関連性は明確ではなかった。そこで私達はマウスを用いて PXR と肝細胞増殖の関連性に関する解析を始めた。その結果、PXR の活性化は、単独では肝細胞増殖作用を示さないが、CAR や PPAR α 依存的な肝細胞増殖を増強することが明らかになった⁶⁾。PXR の活性化は一部のがん細胞の増殖を抑制することが報告されていたことから、この結果は予想に反するものであった。そこで、その増強機序の解析を進めたところ、PXR の活性化は、CAR による CYP2B 誘導や PPAR α による CYP4A 誘導には影響を与えないこと、細胞周期抑制因子の発現を低下させて G0 期（静止期）にいる成熟肝細胞の一部を G1/S 期に移行することなどが明らかになった。これらの結果から、PXR の活性化により肝細胞の

増殖刺激に対する感受性が亢進し、このため CAR や PPAR α 活性化物質による肝細胞増殖が増強すると考えられた。

医薬品をはじめとする化学物質の毒性試験では、単独物質としての有害性が評価される。しかしながら本研究成果により、安全性評価における複合曝露影響評価の重要性が示唆された。他方、PXR の活性化は成長因子依存的な肝細胞も増強することを見出しており、この現象の肝障害治療への応用に向けた研究も進めている。今後、肝細胞増殖増強作用がヒト PXR でも認められるか否かを明らかにすることが、ヒト安全性評価及び肝障害治療への応用の両面において重要と思われる。

終わりに

以上、本稿では私達のこれまでの代表的な研究成果を中心に紹介した。新体制の研究室でこれら研究を継続し、さらに発展させて行きたいと考えている。また、上記研究以外にも、薬物代謝酵素や核内受容体をキーワードとして様々な研究を進めている。大学での研究であり、基礎的な研究が中心ではあるが、肝毒性評価・予測系の開発や成熟肝細胞の作製・機能賦活化に関する研究などの応用研究も進めている。これら研究を通して、安全な医薬品や化学物質の創製に貢献できるように研究室員一同で日々研究に励んでいる。

参考文献

1. K. Watanabe, K. Sakurai, Y. Tsuchiya, Y. Yamazoe, K. Yoshinari: Dual roles of nuclear receptor liver X receptor α (LXR α) in the *CYP3A4* expression in human hepatocytes as a positive and negative regulator. *Biochem Pharmacol*, 86: 428-36, 2013.
2. S. Inoue, K. Yoshinari, M. Sugawara, Y. Yamazoe: Activated sterol regulatory element-binding protein-2 suppresses hepatocyte nuclear factor-4-mediated *Cyp3a11* expression in mouse liver. *Mol Pharmacol*, 79: 148-56, 2011.
3. T. Sasaki, T. Kumagai, H. Sasaki, K. Inami, Y. Sato, S. Takahashi, T. Matsunaga, M. Tokin, M. Hosokawa, S. Ohmori, K. Nagata: A questionnaire survey of health food utilization by patients and consumers visiting pharmacies and assessment of whether the health foods noted in this survey inhibit CYP2D6. (調剤薬局来局者を対象とした健康食品の使用実態調査とその情報に基づいたCYP2D6 活性阻害評価) . *Jpn J Pharm Health Care Sci (医療薬学)* , 40: 488-99, 2014.
4. T. Sasaki, S. Takahashi, Y. Numata, M. Narita, Y. Tanaka, T. Kumagai, Y. Kondo, T. Matsunaga, S. Ohmori, K. Nagata: Hepatocyte nuclear factor 6 activates the transcription of CYP3A4 in hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Drug Metab Pharmacokinet*, 28: 250-9, 2013.
5. Y. Kondo, T. Iwao, K. Nakamura, T. Sasaki, S. Takahashi, N. Kamada, T. Matsubara, F. J. Gonzalez, H. Akutsu, Y. Miyagawa, H. Okita, N. Kiyokawa, M. Toyoda, A. Umezawa, K. Nagata, T. Matsunaga, S. Ohmori: An efficient method for differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells retaining drug metabolizing activity. *Drug Metab Pharmacokinet*, 29: 237-43, 2014.
6. R. Shizu, S. Benoki, Y. Numakura, S. Kodama, M. Miyata, Y. Yamazoe, K. Yoshinari: Xenobiotic-induced hepatocyte proliferation associated with constitutive active/androstane receptor (CAR) or peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) is enhanced by pregnane X receptor (PXR) activation in mice. *PLoS One*, 8: e61802, 2013.

(2) Meiji Seika ファルマ株式会社 医薬研究所 動態分析研究室の紹介

Meiji Seika ファルマ株式会社 医薬研究所 動態分析研究室

芝崎 茂樹

Meiji Seika ファルマ株式会社は、明治製菓株式会社を前身とし2016年に創立100周年を迎えます。医療用医薬品事業では、1946年にペニシリンを開発して以来、抗菌薬のトップメーカーの一つとして、中枢神経系領域でも抗うつ薬を中心に優れた製品を提供してきました。また、近年では、感染症及び中枢神経系以外の領域での開発・提携、新薬事業で培ったノウハウのもと、新薬と遜色ない高品質なジェネリック医薬品の供給を行っており、「スペシャリティ&ジェネリック・ファルマ」として多様な医療ニーズに応えています。生物産業事業では、農薬、動物薬事業でビジネスを展開しています。いずれの事業においても、次の100年を見据えユーザーの皆さまの信頼を得て社会に貢献していく事を目標にしております。

本稿では、医療用医薬品事業、特に新薬創出の一端を担う医薬研究所 動態分析研究室について紹介させていただきます。

医薬研究所は、神奈川県横浜市にある横浜研究所内にあります。横浜研究所には、医薬研究所、CMC研究所、生物産業研究所及び調査・管理部門があります。このロケーションは、創薬・開発・営業支援等の多岐にわたる業務を効率的に、かつ協力して進めていくために非常に役立っています。

医薬研究所は合成、薬理、安全性、薬物動態・分析の各部門から成っています。動態分析研究室の業務は、創薬、非臨床及び臨床開発、既存品の薬物動態評価、他部署支援と非常に広い業務を担当しています。創薬及び非臨床薬物動態評価においては、高度な分析技術を駆使しながら *in vitro* の代謝実験、トランスポーター実験及び動物実験を行い、*in vitro* から *in vivo*、動物からヒトへの予測についてモデル解析を用いながら行っています。また、医薬研究所の他部門と連携し、薬物動態評価をドラッグデザインに結び付け如何に良い化合物を創出するか、有効性及び安全性試験において血中濃度を測定し、Pharmacokinetics (Toxicokinetics) –Pharmacodynamics (PK (TK) –PD) 解析を行うことで、動物での有効性及び安全性の解釈を行うとともに、ヒトの薬物動態予測を行い臨床第一相試験のデザインなどにも繋げています。業務を進めるにあたって、自社での技術レベルの向上を進めるとともに、外部機関（大学、公的機関、CRO等）を活用し、業務の効率化や新規技術の導入も図っています。

これらの業務を行ううえで重要な位置づけを持つのが、動物やヒトの組織・臓器を用いた実験です。特にヒト試料を用いた実験は、ヒトの薬物動態を最適化及び予測す

るうえで欠かせない検討と考えています。動態分析研究室でも、定量法の検討・確立、代謝安定性・代謝物検索、反応性代謝物、臓器及び細胞内取り込み・排出、血漿蛋白結合率及び薬物間相互作用の検討に、血漿、肝臓を中心に、時には皮膚、肺、腎などを利用しています。動物及びヒト試料を用いる際には、社内の倫理委員会で使用の可否が審議されます。

創薬段階で活性、溶解性、膜透過及び肝ミクロソーム・S9 で代謝安定性を検討し、有望な化合物を *in vivo* 評価（薬効、薬物動態）に進める、といったプロセスは各社進められていると思います。当社でもこの様な進め方をしていますが、活性がある程度のレベルまでくると *in vitro* 評価より先若しくは並行して *in vivo* 薬物動態評価を行い、その結果から薬物動態改善のポイント（吸収、代謝、排泄）を考察し合成部門と協議します。そこで方針が決まると、代謝がポイントなら代謝安定性や代謝物の構造推定を、吸収がポイントなら膜透過性や溶解性を、トランスポーターが関与する排泄ならば細胞等を用いてスクリーニングをします。いずれの進め方が良いかの結論はないと思いますが、得られている情報、求められるスピード感、その時にかかるリソース等によりやり方を変えています。いずれにしても、動物やヒトの試料を用いた実験結果の積み重ねは、ヒトの薬物動態を最適化及び予測するのに大きな役割を持っていると考えています。

開発段階にある化合物においても、FDA や EMA から発出されている、また我が国

において検討されている薬物間相互作用に関するガイドラインに沿った評価が求められます。創薬段階では、開発に支障がないか判断する限られた範囲の検討のみを行う事が多く、ここでも更に詳細な検討をヒト試料で行う事となります。現時点では、当社では未経験の部分が多く、外部情報を積極的に集めるとともに、可能な限り具体的な化合物で試験を実施し経験値を上げていくようにしています。

これまでの当社における開発品は腎排泄型の抗菌薬が多かったのですが、近年取り組んでいる領域の医薬品・候補品は、代謝酵素やトランスポーターの基質になり、その結果薬物間相互作用が発現する可能性が高いと考えており、ますます、ヒト試料を用いた検討が重要となります。HAB 研究機構をはじめとしたヒト試料の提供を下さる団体、メーカーの方々にご尽力頂きながら、「一つでも多くの有用な医薬品を、一日でも早く患者様に届けられるよう」、取り組んでいきたいと考えています。

7. 会議議事録

(1) 第32回理事会議事録 (抜粋)

日時：2015年2月16日(月) 18:00 - 20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ第7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。

審議事項

1) 2014年度活動報告案

事務局より、2014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、腎臓(健常人および腎不全)、臍島細胞、眼球切片スライドの供給依頼が研究者からあって供給したことが報告された。また、間質性膀胱炎患者膀胱試料、クローン病患者大腸試料に関しても問い合わせがあったが、NDRIでは研究者の必要とする試料の供給が難しいということであったので、間質性膀胱炎に関しては藤田保健衛生大学泌尿器科 日下守教授を、クローン病に関しては筑波大学消化器外科 大河内 信弘教授を紹介したことが説明された。事務局からの報告について審議の結果、2014年度活動報告案は理事会案として満場一致で承認された。

2) 2014年度補正予算案

事務局より、2014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、会費を長期滞納している正会員についての対応について協議した結果、理事長名で再請求を行い、応じないものは定款に基づき除名処分することとした。賛助会員に関しては

1口分の収入増になったことと、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、パートナーシップなどNDRIへの支払いが予算よりもさらに上回ったことにより、経常収支差額は2013年度より少なくなることが説明された。その他には、HPLCの蛍光検出器を経年劣化のため買い替え、そしてディープフリーザーの新規購入のため備品消耗品費を増額修正したこと、他の項目はほぼ予算通りであったことが報告され、補正予算案について慎重審議の結果、2014年度補正予算案は理事会案として満場一致で承認された。

次に、昨年と同様に本年もNDRIから2015年度Partnershipの値上げ要求があったことが報告された。3%の値上げ案を基本的に了承し、Partnershipを支払うことが承認された。

3) 2015年度活動計画案

事務局より、2015年度活動計画案について、例年行っている事業は2015年度も継続して行うことが説明された。また、両宮プロジェクトに関して詳細が説明された。

- 一昨年6月17日にPMDA 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)で発表することが近藤理事長から提案さ

れた件で、豊島 聰理事から、今年度はRS学会だけでなく、日本DIA年会でシンポジウムを企画していることが説明された。

- 昨年より昭和大学病院 有賀 徹院長を訪問して雨宮プロジェクトへの参加をお願いした結果、当面は消化器外科で行われる膵頭十二指腸切除術や大腸がん切除術の際に、切除された正常部位を研究者に供給し、実績を積んだうえで心臓死ドナーへも拡大するという方針で行うこととなり、昨年中にこの手術組織の研究利用については倫理委員会や教授会の承認を得て、環境整備や段取りも整備できたが、その後の進展がないため、吉田理事を中心に問題点を整理して供給が実現できるように検討を行っていく。
- 深尾理事長が2月9日に筑波大学消化器外科 大河内 信弘教授を訪問し、昭和大学同様に筑波大学で行われる消化器の手術の際に切除された正常部位を供給していただけるよう依頼した。本年は東京大学大学院薬学研究科 楠原 洋之先生に小腸組織を供給していただき、ヒト試料の有用性を実証する研究を行っていただく予定である。

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) 2015年度予算案

事務局より、2015年度予算案が説明された。また、監査役からは、昨年試料提供費の見直しを行った際に、今回の円安程度は織り込んでいたが、今後さらに想定外の円

安が続くのであれば、提供費の値上げも必要となるということが補足された。

協議の結果、理事会案として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) 役員改選

小林 眞一副理事長、池田 敏彦副理事長にかわり、事務局より第8期役員選出案が説明された。概略は以下のとおりである。第7期理事のうち、以下の6名の理事にはご退任をいただく。

- 安原 一理事：理事を退任、名誉会長に推薦
- 小林 智理事：理事を退任、名誉会員に推薦
- 池田 敏彦副理事長：理事を退任
- 北田 光一理事：理事を退任
- 泉 高司理事：理事を退任
- 森脇 俊哉理事：理事を退任

新理事候補者：金沢大学大学院医薬保健学総合研究科教授 中島 美紀先生（推薦人：小林 眞一副理事長、大森 栄理事）、慶應義塾大学薬学部 望月 真弓先生（推薦人：小林 眞一副理事長、大森 栄理事）、東京大学大学院薬学研究科教授 楠原 洋之先生（推薦人：小林 眞一副理事長、大森 栄理事）、静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 吉成 浩一先生（推薦人：小林 眞一副理事長、大森 栄理事）、千葉大学大学院薬学研究院教授 樋坂 章博先生（推薦人：小林 眞一副理事長、大森 栄理事）、第一三共株式会社薬物動態研究所 栗原 厚先生（推薦人：泉 高司理事、森脇 俊哉理事）、

武田薬品工業株式会社薬物動態研究所 平林 英樹先生（推薦人：泉 高司理事、森脇 俊哉理事）、エーザイ株式会社 菅沼 彰純先生（推薦人：泉 高司理事、森脇 俊哉理事）、アステラス製薬株式会社 田端 健司先生（推薦人：泉 高司理事、森脇 俊哉理事）、大鵬薬品工業株式会社 千葉 雅人先生（推薦人：泉 高司理事、森脇 俊哉理事）、昭和大学薬学部 薬学教育学講座教授 木内 祐二先生（推薦人：小林 眞一副理事長、安原 一理事）、国際医療福祉大学熱海病院 名誉院長 寺岡 慧先生（推薦人：深尾 立理事長、雨宮 浩理事）、大阪大学大学院医学研究科重症臓器不全治療学教授 福嶋 教偉先生（推薦人：深尾 立理事長、雨宮 浩理事）以上の改選案について、第8期役員候補者が理事会案として承認され、5月の総会までに事務局で各先生方のご意向を伺い、理事就任に内諾をいただける方には書類を準備し、総会に諮ることとする。

6) その他

- 深尾理事長より、改正臓器移植法の施行以来心臓死ドナーが減ってきたという状況から、脳死ドナーも臓器提供者として対象として広げなければならない状況となっていることから、第2次人試料委員会を設置し検討することになった経緯が説明された。事務局から10月12日、11月9日、12月21日、1月25日、3月15日（予定）と開催し、検討してきた内容が説明された。本委員会では前回同様に報告書・意見書を上智大学出版から出版することまでを予定している。
- 次回の理事・監事会および評議員合同会議、総会の日程調整を行い、5月18日に開催することとした。

以上

(2) 第33回理事・監事会第13回評議員会合同会議議事録(抜粋)

日時：2015年5月18日（月）18：00－19：00
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。

審議事項

1) 2014年度活動報告案

事務局より2014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、腎臓（健常人およ

び腎不全）、臍島細胞、眼球切片スライドの供給依頼が研究者からあり、希望期間内に供給されたことが報告された。また、新規に間質性膀胱炎患者膀胱試料、クローン病患者大腸試料に関しても問い合わせがあったが、病態組織に関しては国内の医療機関を紹介したことが説明された。審議の結果、2014年度活動報告案は理事会案として満場一致で承認された。

2) 2014 年度決算案

泉 高司財務委員長より、2014 年度決算案が説明された。会費・入会金収入に関しては、第 32 回理事会の決定事項に基づいて会費長期滞納者に対して再請求を行ったところ、2 名をのぞいて滞納分会費の支払いがあったこと、そして 2 名については返事がなかったため除名処分となったことが報告された。その他の会費・入会金収入はほぼ予算通りであったこと、ヒト組織供給事業は好調だったものの NDRI への支払いが大幅に増加し、収支差額合計は昨年比で 1.2 倍になったことが説明された。その後、飯島 倍雄監事より 5 月 11 日に附属研究所会議室において泉 高司財務委員長、五十嵐 隆財務副委員長、伊藤・細矢税理士法人 佐々木 宏之税理士立会いのもと、事務局より提出された決算書および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) 2015 年度活動計画案

事務局より、2015 年度活動計画案について説明された。また、以下の事業に関してそれぞれ詳細が説明された。

①雨宮プロジェクトに関連して

- 一昨年 6 月 17 日に PMDA 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）で発表することが近藤理事長から提案された件で、豊島 聡理事長から、今年度は RS 学会だけでなく、11 月 15 日から 17 日に東京で開催される第 12 回日本

DIA 年会でシンポジウムを企画していることが説明された。

- 昭和大学病院消化器外科で行われる手術の際に、切除された小腸正常部位を研究者に供給していくプロジェクトの関しては、その後の進展がないため、吉田 武美理事を中心に問題点を整理して供給が実現するよう検討を行っていくこととする。
- また、筑波大学病院消化器外科に関しても深尾理事長が大河内教授を 2 月 9 日に訪問し、切除された小腸正常部位を研究者に供給していただけるよう依頼し、本年は共同研究として東京大学大学院薬学研究科楠原研究室に小腸切除組織を供給していただくことを現在筑波大学内の倫理委員会に申請し、承認後ヒト小腸試料の有用性を実証する研究を行っていく予定である。

以上の活動計画案について質疑応答の結果、2015 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) 2015 年度予算案

事務局より、2015 年度予算案が説明された。協議の結果理事会案として満場一致で承認された。

5) 第 8 期役員改選案

今期で、池田 敏彦副理事長、泉 高司理事、北田 光一理事、小林 智理事、森脇 俊哉理事、安原 一理事が退任されることが説明され、理事長から長く貢献された先生方に謝意が示され、泉 高司理事、小林 智理事、安原 一理事から退任の挨拶があった。次に、第 32 回理事・監事会で新理事候補者となった以下の先生方から、それぞれ内諾をいただけたことが事務局より報告された。

- ・木内 祐二 先生（昭和大学薬学部 薬学教育学講座 教授）
- ・楠原 洋之 先生（東京大学大学院薬学研究科 教授、HAB 正会員）
- ・栗原 厚 先生（第一三共株式会社薬物動態研究所）
- ・田端 健司 先生（アステラス製薬株式会社、第 22 回学術年会組織委員）
- ・千葉 雅人 先生（大鵬薬品工業株式会社、第 22 回学術年会組織委員）
- ・寺岡 慧 先生（国際医療福祉大学熱海病院 名誉院長）
- ・中島 美紀 先生（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授）
- ・樋坂 章博 先生（千葉大学大学院薬学研究院 教授、HAB 正会員）
- ・平林 英樹 先生（武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所）
- ・福嶋 教偉 先生（大阪大学大学院医学研究科重症臓器不全治療学 教授）
- ・吉成 浩一 先生（静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野 教授、HAB 正会員）

以上の新任理事と、第 7 期役員からの留任とでなる第 8 期役員案を本理事会後に開催される総会ではかり、新役員を選出することが確認された。

6) 名誉会長、名誉会員推戴

事務局より安原 一理事の役員歴、第 5 回学術年会長歴が説明され、安原 一理事を名誉会長に、そして小林 智理事の会員歴が説明され、名誉会員に推薦されたことが説明された。議場に諮ったところ理事会案として承認された。本理事会後に開催される総会ではかり、新名誉会長、名誉会員を推戴することが確認された。

7) その他

① 第 2 次人試料委員会活動報告

事務局より、10 月 12 日から開催されてきている委員会について説明された。概要は以下のとおりである。

- ・第 1 回委員会（10 月 12 日）では、第 2 次人試料委員会を設置し検討することになった経緯が説明され、各委員から簡単な挨拶と自己紹介がされた。

- ・第 2 回委員会（11 月 9 日）では、泉 高司理事、堀井 郁夫理事、森脇 俊哉理事から製薬企業でヒト組織を必要とする理由および使用の現状が報告された。

- ・第 3 回委員会（12 月 21 日）では、東海大学病院長 猪口 貞樹先生から「救急医療の現状」、大阪大学医学部教授 福嶋 教偉先生より「我が国の臓器提供の現状」、日本スキンバンクネットワーク 明石 優美先生より「皮膚バンクの現状」「組織移植の現状」、筑波大学医学群教授 大河内 信弘先生からは「つくばヒト組織 バイオバンクセンターについて」、東北大学医学部教授 近藤 丘先生からは「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」についてそれぞれ説明された。

- ・第 4 回(1 月 25 日)、第 5 回(3 月 15 日)、第 6 回(4 月 19 日)、第 7 回(5 月 10 日) 委員会では、法的問題および研究用組織提供マニュアルについて検討を重ねてきた。

- 本委員会では、あと数回委員会を開催し、前回同様に報告書・意見書を上智大学出版から出版することまでを行うことを予定している。
- ② 6月の理事会の日程調整
6月15日に第8期理事による理事会を開催して、理事長、副理事長他、各委員会委員を選出することとした。

以上

(3) 第13回総会議事録 (抜粋)

日時：2015年5月18日(月) 19:00 - 20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ第2会議室

出席者数：62名(内委任状42名)

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。続いて議長より開会挨拶の後、以下の議案が審議された。

審議事項

第1号議案：2014年度活動報告

事務局より2014年度活動報告案について説明をした。2014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：2014年度決算報告

財務委員長 泉 高司理事が2014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、監事を代表して横澤良和監事より、5月11日に附属研究所において泉 高司理事、五十嵐 隆理事、伊藤・細矢税理士法人 佐々木 宏之税理士立会いのもと、証憑書類を精査した結果、適正に

運用されていることを確認したとの報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第3号議案：2015年度活動計画案

事務局より2015年度活動計画案について説明をした。2015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：2015年度予算案

財務委員長 泉 高司理事が2015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：第8期役員改選

議長より、第7期役員(任期：2013年6月1日から2015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(池田 敏彦副理事長、小林 眞一副理事長)が中心となって検討された第8期役員案について説明を行い、これを議場に諮ったところ、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8期役員

理事 雨宮 浩 (任期満了再任)	理事 千葉 雅人 (新任)
理事 有賀 徹 (任期満了再任)	理事 寺岡 慧 (新任)
理事 五十嵐 隆 (任期満了再任)	理事 豊島 聰 (任期満了再任)
理事 大森 栄 (任期満了再任)	理事 中島 美紀 (新任)
理事 岡 希太郎 (任期満了再任)	理事 樋坂 章博 (新任)
理事 木内 祐二 (新任)	理事 平林 英樹 (新任)
理事 楠原 洋之 (新任)	理事 深尾 立 (任期満了再任)
理事 栗原 厚 (新任)	理事 福嶋 教偉 (新任)
理事 小林 英司 (任期満了再任)	理事 堀井 郁夫 (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 杉山 雄一 (任期満了再任)	理事 吉成 浩一 (新任)
理事 高原 史郎 (任期満了再任)	監事 飯島 倍雄 (任期満了再任)
理事 田端 健司 (新任)	監事 横澤 良和 (任期満了再任)
理事 千葉 康司 (任期満了再任)	

なお、議長より今期をもって退任される池田敏彦副理事長、泉高司理事、北田光一理事、小林智理事、森脇俊哉理事、安原一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：名誉会長・名誉会員推薦

議長より、理事会で安原一理事が名誉会長に、小林智理事が名誉会員に推薦されたことが説明され、議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

以上

(4) 第34回理事会議事録 (抜粋)

日時：2015年6月15日(月) 18:00 - 20:00
 場所：東京駅地下八重洲クラブ第2、3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。

審議事項**1) 議長の選出**

議長の選出を諮ったところ、満場一致を

もって安原一名誉会長が議長に選出された。安原一名誉会長より挨拶の後、以下の審議に入った。

2) 理事紹介

第13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。

3) 新理事長の選出

第8期理事長候補を諮ったところ、雨宮浩理事より深尾立理事が推挙され、満場一致でこれを可決し、深尾立理事はその就任を承諾した。以下、定款39条に基づき深尾立理事長が議長となり、以下の議案の審議を続けた。

- ・総務委員会 委員長：小林英司理事（新任）、副委員長：千葉康司理事（新任）
- ・財務委員会 委員長：五十嵐隆理事（新任）、副委員長：栗原厚理事（新任）
- ・広報委員会 委員長：岡希太郎理事（再任）、副委員長：中島美紀理事（新任）
- ・研究推進委員会 委員長：吉田武美理事（再任）、副委員長：楠原洋之理事（新任）

各委員長、副委員長はその就任を承諾した。福寫教偉理事より、人試料委員会で近く報告書をまとめることになっているため、この報告書を受け、ヒト試料の研究利用を実働に移す方策を検討するためのアドホック委員会を設置することが提案された。理事会はこれを満場一致で可決し、委員長は深尾立理事長が兼務し、後日、福寫教偉理事を含む数人の理事を委員に指名することとした。

5) NDRI 設立35周年記念行事開催の件
事務局より、NDRI 設立35周年記念行事への招待状がきたことが説明された。しかしながらNDRIの記念行事が本年10月30日で、翌日には第27回HAB研究機構市民公開シンポジウムが予定されているため、理事長およびシンポジウム関係者が参加できない旨の返事を送付することとした。また、理事の中で10月末に学会出張等で参加が可能な理事がいたら記念行事に参加することとした。

4) 副理事長・各委員会委員長の選任

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

また、以下の委員会に関して、委員長、副委員長、委員の選任を行った。

6) その他

①第23回学術年会

事務局より、菅原彰純年会長が、今後組織委員会を開催して年会を企画するに当たり、第22回学術年会組織委員、および第8期の新理事の先生方に組織委員に就任をお願いしたいとの連絡があったことが報告され、理事らはこれを了承した。

②市民公開シンポジウムに関して

第26回市民公開シンポジウムは、6月12日の朝刊に案内を載せたところ、12日だけで200名余りの参加申し込みがあったことが報告された。また、第27回市民公開シンポジウムの演者として当初予定していた日大板橋病院の内山眞先生が講演を辞退されたことが報告され、演者について再度相談した結果、理化学研究所（神戸）の渡辺恭良先生が推薦され、楠原理事が打診してみるようになった。

以上

8. 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	26	田辺三菱製薬株式会社
2	あすか製薬株式会社	27	中外製薬株式会社
3	アステラス製薬株式会社	28	帝國製薬株式会社
4	アスピオファーマ株式会社	29	トーアエイヨー株式会社
5	エーザイ株式会社	30	東和薬品株式会社
6	株式会社 LSI メディエンス	31	鳥居薬品株式会社
7	株式会社大塚製薬工場	32	ニチバン株式会社
8	小野薬品工業株式会社	33	日東電工株式会社
9	花王株式会社	34	ニプロ株式会社
10	科研製薬株式会社	35	日本化薬株式会社
11	キッセイ薬品工業株式会社	36	日本ケミファ株式会社
12	協和発酵キリン株式会社	37	日本新薬株式会社
13	株式会社ケイ・エム トランスダーム	38	日本たばこ産業株式会社
14	興和株式会社	39	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
15	参天製薬株式会社	40	バイエル薬品株式会社
16	株式会社三和化学研究所	41	久光製薬株式会社
17	ジェノスタッフ株式会社	42	ファイザー株式会社
18	塩野義製薬株式会社	43	株式会社ファルコライフサイエンス
19	株式会社資生堂	44	富士ソフト株式会社
20	株式会社新日本科学	45	マルホ株式会社
21	積水メディカル株式会社	46	Meiji Seika ファルマ株式会社
22	千寿製薬株式会社	47	株式会社メドレックス
23	第一三共株式会社	48	持田製薬株式会社
24	大正製薬株式会社	49	リードケミカル株式会社
25	武田薬品工業株式会社	50	リンク・ジェノミクス株式会社

(平成 27 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、共同で科学的研究を推進しています。

また生命倫理研究委員会では、ヒト試料に関する倫理問題に関しての調査を行っています。

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回学術年會を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々を交えて議論しています。こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、米国の非営利団体 NDRI (The National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップの協約を締結しております。このヒト由来試料を用いて研究を行う際には、外部有識者を含む倫理委員会において厳正な審査を受けることが課せられています。

HAB 研究機構 役員一覧

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	小林 眞一	昭和大学臨床薬理研究所 所長
	豊島 聡	武蔵野大学大学院薬科学研究科 教授
理事	雨宮 浩	国立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 研究支援センター 副センター長
	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
	木内 祐二	昭和大学薬学部 教授
	楠原 洋之	東京大学大学院薬学研究科 教授
	栗原 厚	第一三共株式会社 薬物動態研究所
	小林 英司	慶應義塾大学医学部 特任教授
	杉山 雄一	理化学研究所 イノベーション推進センター 特別招聘研究員
	高原 史郎	大阪大学大学院医学系研究科 教授
	田端 健司	アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所 所長
	千葉 康司	横浜薬科大学薬学部 教授
	千葉 雅人	大鵬薬品工業株式会社 薬物動態研究所 所長
	寺岡 慧	国際医療福祉大学熱海病院 名誉病院長
	中島 美紀	金沢大学大学院医薬保健学域 教授
	樋坂 章博	千葉大学大学院医学薬学府 教授
	平林 英樹	武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所
	福嶋 教偉	国立循環器病研究センター 移植医療部長
	堀井 郁夫	ファイザー株式会社、ケンブリッジ大学客員教授
	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
	吉成 浩一	静岡県立大学大学院薬学研究院 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

- 6月26日(金)、27日(土)に信州大学医学部附属病院の大森 栄先生を学術年会長にお迎えして、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」を昭和大学上條講堂にて開催いたしました。各セッションでは、演者の先生方と参加者の皆様が日本における創薬全般の現状や課題についての議論を活発に交わされておりました。ご参加いただいた皆様、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。
- 第23回HAB研究機構学術年会は、エーザイ株式会社の菅沼彰純先生に年会長をお願いいたしまして、2016年5月26日(木)、27日(金)につくば産業技術総合研究所共用講堂にて開催いたします。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。
- 6月27日(金)に開催された第26回市民公開シンポジウム「健康な腸寿のすすめ」には足元がぬかるむ中、大勢の市民の皆様にご参加いただきました。近頃話題に上がることの多い腸内細菌がいかに人間にとって大切で、うまく付き合うことによって健康な生活を送ることができ

るかということ、また大腸の病気になった時の検査法や治療法について専門の先生方に詳しくご解説いただきました。講演の内容は叢書としてまとめておりますので、いましばらくお待ちいただけますようお願いいたします。

- 10月31日(土)には第27回HAB市民公開シンポジウム「抗疲労のすすめ」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。理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターの渡辺恭良先生をはじめとする専門の先生方に、誰もが感じる症状でありながら今まで詳しく解明されてこなかった「疲労および慢性疲労」について、ご講演いただく予定です。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. 22 No. 1 2015 09 16

2015年9月16日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎

中島 美紀

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

抗疲労のすすめ

2015年10月31日(土) 13:30~17:00

慶應義塾大学 薬学部芝共立キャンパス2号館 記念講堂
(東京都港区芝公園 1-5-30)

入場
無料

定員 250名 (先着順)

疲労・抗疲労の科学

講演1 渡辺恭良先生 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤センター センター長

半年以上持続する疲労(慢性疲労)で苦しんでいる人達が国民の40%近く存在するにも関わらず、これまで、「疲労・慢性疲労」に対する本格的な医学・科学の取組は少なかつた。慢性疲労は、日常生活における様々なストレスの延長線上にあり、未病の最たるもので先制医療の大きな対象でもある。この講演では、疲労とくに慢性疲労の分子神経メカニズムについて解説し、現代少子超高齢化社会に対し、「抗疲労」、すなわち、よりよい疲労回復法や過労予防法について我々が取り組んでいる「健康科学イノベーション」の立場からいくつかの試みについてお話しする。



渡辺 恭良先生 プロフィール

1980年京都大学大学院医学研究科博士課程修了。大阪バイオサイエンス研究所・神経科学部門研究部長などを経て、1999年より大阪府立大学大学院医学研究科・システム神経科学教授。2008年からは独立行政法人理化学研究所分子イメージング科学研究センター長、2013年には国立研究開発法人理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター長に就任。

ストレスと疲労の克服

講演2 六反一仁先生 徳島大学大学院医歯薬学研究所 病態生理学分野 教授

ストレス・ストレス関連疾患の評価を遺伝子のレベルから研究しています。また、受験や仕事のストレスでお腹の調子を悪くしてしまった方も多いかと思いますが、脳と腸が互いに連絡を取り合っており生体を維持する「脳腸相関」と呼ばれる機能を活用し、整腸作用に加え、ストレスも緩和するという研究もしております。

六反 一仁先生 プロフィール

1988年京都府立医科大学大学院医学研究科修了。米国ペンシルベニア大学に留学。京都府立医科大学講師などを経て、2003年に徳島大学医学部に日本で初めて新設されたストレス制御医学分野の教授に就任。

日本よ、眠りで疲労大国から脱却しよう

講演3 田島世貴先生 兵庫県リハビリテーション中央病院 子どもの睡眠と発達医療センター センター医長

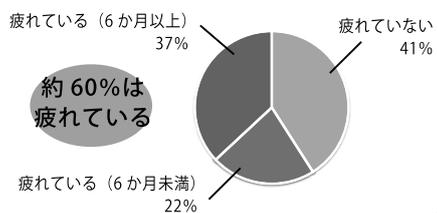
疲れているのに睡眠が浅く、疲労が回復しないことはよく経験します。また、慢性疲労症候群患者の多くが何らかの睡眠異常を抱えていることから、睡眠を慢性疲労症候群の診療・研究の切り口と考えています。睡眠中の副交感神経の働きが弱いために疲れが回復しないことが分かってきました。講演ではこの睡眠と疲労の関係について解説する予定です。

田島 世貴先生 プロフィール

1998年佐賀医科大学医学部卒業。熊本大学大学院医学研究科修了。大阪府立大学医学部疲労学臨床センター、関西福祉科学大学健康福祉学部などを経て2009年から現職。

Q. あなたは疲れていますか？

1998年の厚生労働省の疫学調査によると、疲労感を自覚している人の割合は、約60% (愛知県豊川保健所管内の2市4町、15才~65才の男女4000人への疲労調査研究班調べ) でした。さらに、疲労を感じている約60%の人のうち、37%の人が6か月以上も疲れを感じたままの慢性疲労を感じていることが明らかになりました。



市民公開シンポジウム「抗疲労のすすめ」参加予約のお申込み

047-329-3563

受付時間：朝9時~夕方17時30分まで (土日・祝休み)

お申込みの際、「お名前」、「参加登録券送付先ご住所」、「参加人数」をお伝えください。(ご案内の目的以外にこれらの個人情報を使用することはありません)

information@hab.or.jp

お申込みの際、メールの件名に「市民公開シンポジウム事前参加申し込み」本文に「お名前」、「参加登録券送付先ご住所」、「参加人数」を明記してご送信ください。(ご案内の目的以外にこれらの個人情報を使用することはありません)

研修薬剤師制度について シンポジウムは、財団法人日本薬剤師研修センター2単位(3時間)の会合です。認定シールをご希望の方は参加申し込みの際にお申し出ください。

主催 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構
〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13 市川総合病院 角膜センター内
<http://www.hab.or.jp>

エイチ・エー・ビー (HAB) とは
エイチ・エー・ビーとは、Human & Animal Bridging の略で「ヒトと動物の架け橋」という意味です。病気やくすりの研究では実験動物とヒトとの種差のため大きな隔りがあり思わぬ副作用が起こったりして大きな社会問題ともなります。エイチ・エー・ビー研究機構はこの隔りを埋めるために、ヒト組織や細胞を用いた研究が必要不可欠であるという情報を、市民の皆様へ発信し共に考えていく団体です。

後援：日本医師会、東京都医師会、日本内科学会、日本疲労学会、日本ストレス学会、日本臨床ストレス応答学会、日本消化器病学会、日本睡眠学会、日本小児科学会、港区(予定)
共催：慶應義塾大学薬学部

第23回HAB研究機構学術年会

肝障害を多面的に捉える

—分子、細胞、免疫、動物、臨床—

会期 2016年5月26日(木)・27日(金)

会場 つくば産業技術総合研究所
共用講堂 (つくば市東1-1-1)



年会長 菅沼彰純 (エーザイ株式会社)

学術年会組織委員

菅沼彰純 (エーザイ株式会社)

- | | |
|---------------------|--------------------|
| 伊藤 晃成 (千葉大学) | 千葉 雅人 (大鵬薬品工業株式会社) |
| 岡田 晃宜 (アステラス製薬株式会社) | 中島 美紀 (金沢大学) |
| 金森 敏幸 (産業技術総合研究所) | 松永 民秀 (名古屋市立大学) |
| 楠原 洋之 (東京大学) | 平林 英樹 (武田薬品工業株式会社) |
| 栗原 厚 (第一三共株式会社) | 福田 勝行 (エーザイ株式会社) |
| 小林 真一 (昭和大学) | 山田 泰弘 (日本薬科大学) |
| 鈴木 睦 (協和発酵キリン株式会社) | 吉成 浩一 (静岡県立大学) |

参加登録等の詳細はホームページに随時掲載致します

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



<お問い合わせ・お申し込み> 特定非営利活動法人HAB研究機構 事務局

〒113-0032 東京都文京区弥生 2-4-16 学会センタービル 4階

TEL/FAX: 03-3815-1909

E-mail: secretariat@hab.or.jp



HAB NEWS LETTER Vol.22 No.1 2015 09 16

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
