

# HAB

# NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.22 No.2 2016 02 24

## C O N T E N T S

1. <巻頭言>  
臨床研究と専門薬剤師・認定薬剤師  
東京医科大学病院・明石 貴雄
2. <オピニオン>  
(1) 千葉大学医学部附属病院・有吉 範高  
(2) 名古屋市立大学大学院・岩尾 岳洋、松永 民秀  
(3) 慶應義塾大学・須藤 亮
3. <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4話：サルを用いた薬物動態研究の考察  
株式会社大塚製薬工場・内藤 真策  
(2) 毒性学研究の現状と将来  
第1話：毒性学の誕生から毒性試験法と毒性の研究へ  
薬剤師認定制度認証機構・吉田 武美  
(3) 学会の思い出話  
学会と世界遺産  
HAB 研究機構名誉会長・雨宮 浩
4. HAB 研究機構 会員の頁  
(1) 金沢大学・深見 達基、後藤 紗希、中島 美紀  
(2) 積水メディカル株式会社・二宮 真一
5. 市民公開シンポジウムの報告
6. 第23回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ  
(1) 学術年会開催にあたって  
(2) プログラム
7. お知らせ  
(1) 第2次人試料委員会の報告



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

# 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—

学術年会長：菅沼 彰純 (エーザイ株式会社)

日 時：2016年5月26日 (木) ~ 28日 (土) ※26日終了後、懇親会を行います

会 場：産業技術総合研究所つくばセンターつくば中央 共用講堂 (茨城県つくば市東1-1-1)

### ■招待講演

I：薬剤性肝障害—薬物代謝、免疫、炎症との関係— 横井 毅 (名古屋大学大学院)

II：薬剤性肝障害の実態 滝川 一 (帝京大学)

III：How do reactive metabolites lead to an immune response that can result in an idiosyncratic drug reaction?  
Jack Uetrecht (Univ. of Toronto)

IV：エクソソーム研究がもたらす未来の再生医療像とは 落谷 孝広 (国立がん研究センター)

### ■シンポジウム I：臨床肝毒性の予測・評価法研究の最前線 -1

薬剤性肝障害リスクと関連する HLA 遺伝子解析の現状と課題 細道 一善 (金沢大学)

特異体質性薬物毒性と HLA の関連 平沢 真 (第一三共株式会社)

MicroRNA の肝毒性バイオマーカー研究の進展と今後の展望 山浦 優 (アステラス製薬株式会社)

### ■シンポジウム II：臨床肝毒性の予測・評価法研究の最前線 -2

肝毒性の評価・予測における計算科学の活用 竹下 潤一 (産業技術総合研究所)

肝毒性シミュレーションの活用：DILIsym® を用いた Nefazodone のヒト肝毒性予測 長谷川 洵 (田辺三菱製薬株式会社)

Assessment of drug-induced clinical hepatotoxicity using the DILIsym® -Tolvaptan case- Sharin Roth (Otsuka, USA)

### ■シンポジウム III：In vitro 試験系による肝毒性の予測・評価法研究

ダイレクトリプログラミングによる肝細胞の作製とその応用 鈴木 淳史 (九州大学生体防御医学研究所)

酸素透過プレートやマイクロ流体デバイスを用いた階層的肝組織構築 酒井 康行 (東京大学生産技術研究所)

3D プリント技術で作成する組織体の生体組織モデルとしての応用 松崎 典弥 (大阪大学大学院)

薬剤性肝障害の感受性を決めるミトコンドリア毒性評価 関根 秀一 (千葉大学大学院)

In vitro 肝毒性試験法の開発 石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)

### ■シンポジウム IV：毒性を評価するためのヒト化動物

染色体工学技術によるヒト化動物の作製と医学・薬学応用 香月 康宏 (鳥取大学大学院)

ヒト化動物を用いた薬物動態予測の可能性 小林 カオル (千葉大学大学院)

ヒト肝細胞キメラマウス“PXB マウス”の現状と創薬への将来展望 立野 知世 (株式会社フェニックスバイオ)

ヒト肝キメラマウスを用いたヒト体内動態の定量的予測 成富 洋一 (アステラス製薬株式会社)

実中研の第二世代ヒト化マウスの状況—肝臓キメラマウスモデルを中心に— 大西 保行 (インビボサイエンス株式会社)

Humanized liver TK-NOG マウスによる薬物代謝研究 山崎 浩史 (昭和薬科大学大学院)

### ■ランチョンセミナー&ランチョンプレゼンテーション

年会1日目の昼食時には、ランチョンセミナーを企画しております。また、2日目の昼食時にはランチョンプレゼンテーションを開催致します。今回も細胞アッセイ側の創意工夫と、創薬研究現場の現状やアッセイ装置への希望・期待について相互で議論できる場となることを祈念して企画をすすめております。多くの皆様方の積極的なご参加をお待ちしております。

### ■第28回市民公開シンポジウム「睡眠の健康科学」

最新のプログラムは、ホームページ(<http://www.hab.or.jp>)をご参照下さい

<参加費> HAB正会員：8,000円 (当日：10,000円)

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

非会員：13,000円 (当日：15,000円)

学生：6,000円 (当日：8,000円)

懇親会：5,000円

事前参加申込期限：2016年4月25日 (月)

※指定の郵便振込用紙をお送り致します。



<お問い合わせ・お申し込み> 特定非営利活動法人HAB研究機構 事務局

〒113-0032 東京都文京区弥生 2-4-16 学会センタービル 4階 TEL/FAX：03-3815-1909

E-mail：secretariat@hab.or.jp

URL：http://www.hab.or.jp

# HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.22 No.2 2016 02 24

## C O N T E N T S

### 1. <巻頭言>

- 臨床研究と専門薬剤師・認定薬剤師  
明石 貴雄(東京医科大学病院薬剤部) ————— 2

### 2. <オピニオン>

- (1) 個別化医療の展望  
有吉 範高(千葉大学医学部附属病院薬剤部) — 4
- (2) ヒト iPS 細胞の分化誘導の現状と創薬研究への応用  
岩尾 岳洋、松永 民秀(名古屋市立大学大学院) — 6
- (3) マイクロ流体デバイスによる三次元組織工学と多臓器システムへの展開  
須藤 亮(慶應義塾大学) ————— 8

### 3. <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4話 サルを用いた薬物動態研究の考察  
内藤 真策(株式会社大塚製薬工場) ————— 11
- (2) 毒性学研究の現状と将来  
第1話 毒性学の誕生から毒性試験法と毒性の研究へ  
吉田 武美(薬剤師認定制度認証機構代表理事) — 16
- (3) 学会の思い出話  
学会と世界遺産  
兩宮 浩(HAB 研究機構名誉会長) ————— 20

### 4. HAB 研究機構 会員の頁

- (1) 創薬および医薬品適正使用の推進を目指した薬物代謝研究  
深見 達基、後藤 紗希、中島 美紀(金沢大学) — 23
- (2) 積水メディカル株式会社創薬支援事業部(旧、薬物動態研究所)の紹介  
二宮 真一(積水メディカル株式会社) ————— 26

### 5. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 30

### 6. 第23回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ — 32

- (1) 学術年会開催にあたって  
(2) プログラム

### 7. お知らせ ————— 36

- (1) 第2次人試料委員会の報告

編集後記

## 1. <巻頭言>

### 臨床研究と専門薬剤師・認定薬剤師

東京医科大学病院 薬剤部長

明石 貴雄



#### 医学研究に関する倫理指針

平成 27 年 4 月より人を対象とした医学系の研究は、平成 26 年 12 月に文部科学省及び厚生労働省が定めた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて適切に行うことが求められるようになった。策定された倫理指針の目的及び基本方針を掲示する。

この指針は、人を対象とする医学系研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにすることを目的とする。すべての関係者は、次に掲げる事項を基本方針としてこの指針を遵守し、研究を進めなければならない。

- ① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
- ② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
- ③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価
- ④ 独立かつ公正な立場に立った倫理委員会による審査

- ⑤ 事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意
- ⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
- ⑦ 個人情報情報の保護
- ⑧ 研究の質及び透明性の確保

平成 27 年 10 月からは、研究の信頼性の確保を目的として、モニタリング及び監査の実施が義務付けられているため、多くの研究機関・医療機関では、組織改編、人員確保に苦勞されていると思う。聞くところによると、50 人、100 人体制の機関もあるという。研究機関の長の責任は極めて重いものとなった。

HAB 関連では、昨年 6 月に昭和大学上條講堂で開催された第 22 回 HAB 研究機構学術年会において、シンポジウムⅢ「臨床試験を見据えた倫理規範について」として、厚生労働省医政局研究開発振興課の高橋未明氏より、新指針とこれまでの疫学研究に関する倫理指針や、臨床研究に関する倫理指針の規定との違いや追加点について解説がされている。

本指針は、人を対象とする医学系研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項として定められているので、研究機関のみならず、職能団体である日本病院薬剤師会では自施設で審査できない会員対策として、昨年7月より臨床研究審査の受付を開始した。また、独自の学術大会を持つ日本薬剤師会は、傘下の各都道府県薬剤師会に早急な対応を求めており、すでに東京都薬剤師会では組織内臨床研究倫理審査委員会を立ち上げている。会員の臨床研究、学会発表や論文投稿を支援する体制が整いつつあるようである。

### 専門薬剤師・認定薬剤師について思うこと

医学系研究の質の担保は薬剤師においても重要である。医師の世界では専門医や学会認定医の認定制度ができて久しいが、薬剤師の世界でも最近、各学会がこぞって認定薬剤師制度、認定専門薬剤師制度を立ち上げている。中には学会が立ち上がったばかりで、学会としての認知度がほとんどな

いのに、「〇〇学会認定薬剤師」を創ろうとする。当然、学会費、講習会費、認定試験料、認定審査料そして認定料が必要となる。学会での発表履歴や学会誌への投稿記録も付いて回る。十分な資質と専門的学術性を持った者を認定することが目的のはずが、学会の会員獲得・経営状況改善のための認定制度になっているのではないかと思わずにはいられない。薬剤師認定制度認証機構の存在価値が高まってきている。

①生涯研修を継続的に行っていることの記録として認定する、②特定分野・領域の研修を計画的に行っていることの認定、③特定領域において薬学的専門知識を持って、チーム医療の中で貢献できる能力を保證する認定、の三階層を、経験・技量に応じて積み上げることが肝要と思う。

いくつかの病院においては、これら認定、専門認定資格を所持する医療職に対して特別手当を支給する制度がある。十分とは言えないがモチベーションアップには繋がるのではないか。

### 関係団体（順不同）

団体名	ホームページ
公益財団法人日本薬剤師研修センター	<a href="http://www.jpec.or.jp/nintei/kenshunintei/">http://www.jpec.or.jp/nintei/kenshunintei/</a>
公益社団法人薬剤師認定制度認証機構	<a href="http://www.cpc-j.org/">http://www.cpc-j.org/</a>
公益社団法人日本薬剤師会	<a href="http://www.nichiyaku.or.jp/">http://www.nichiyaku.or.jp/</a>
一般社団法人日本病院薬剤師会	<a href="http://www.jshp.or.jp/">http://www.jshp.or.jp/</a>
一般社団法人日本臨床薬理学会	<a href="https://www.jscpt.jp/index.html">https://www.jscpt.jp/index.html</a>
一般社団法人日本医療薬学会	<a href="http://www.jsphcs.jp/index.php">http://www.jsphcs.jp/index.php</a>
公益社団法人東京都薬剤師会	<a href="http://www.toyaku.or.jp/">http://www.toyaku.or.jp/</a>

## 2. <オピニオン>

### (1) 個別化医療の展望

千葉大学医学部附属病院 薬剤部・臨床試験部

有吉 範高

近年、医療系の学会では個別化医療をテーマにしたシンポジウムやセッションが必ずと言ってよいほど組み立てられており“個別化”は、医療における最大の関心事の一つと言える。個別化医療 (personalized medicine) の概念が最初に紹介された当時、日本では国民の理解しやすさという観点からオーダーメイド医療という用語がマスコミを賑わせた。また最近では 2015 年 1 月にオバマ大統領が演説で使用した precision medicine の直訳である“精密医療”という用語も目にするようになった。米国食品医薬品局 (FDA) は personalized medicine と precision medicine は本質的に同義としており、狭義では正しい患者に、正しい薬を、正しい用量で、正しい時期に与える治療を意味するが、広義には予防から診断、治療、フォローアップに至る全ての段階に関わる用語としている。我が国は先進国で最も早く超高齢社会となり医療費が 40 兆円を超える時代を迎えた中、治療の個別化による医療資源の適正使用はもちろん、国全体が個人の疾患感受性の違いに基づく予防医療を積極的に推進するという方向に舵をきっており、先制医療 (preemptive medicine) という用語もしばしば耳にするようになってきた。以上のように、現在個別化医療という用語は様々な疾患領域の予防から治療において幅広く

使用されている。しかしながら分野によって進行度合いは大きく異なり、十把一絡げに展望を述べるのは難しい。

現状、個別化医療が最も進展し、かつ成功している分野は、癌治療の領域であることに異論を唱える者はいないだろう。古典的かつ細胞障害性を有する抗癌薬は、様々な疾患領域の治療に用いられる薬物の中でも有効率が低く、応答性の個体差の予測手段がないため、副作用が忍容できる用量で患者に投与されてきた。そうした患者間の有効性の違いの原因が十分解明されないまま薬が投与されてきた状況がにわかに変化し始めたのは分子標的薬の開発・発売後である。Bcr-Abl を標的としたイマチニブは、それまでの抗癌薬に比べて有効率が高く慢性骨髄性白血病の予後は劇的に改善されたが、筆者が特に印象深かったのは EGFR を標的としたゲフィチニブの登場である。ゲフィチニブは治験の段階で効く患者と効き難い患者が観察されていたにも係らず、世界で最初に我が国で承認された当時はレスポンドアを高い確率で予測できるバイオマーカーが発見されていなかったためノンレスポンドアにも投与され、不幸にも重篤な肺障害で多数の患者が亡くなった。しかし本邦での発売から僅か 2 年の間に肺癌組織の EGFR 体細胞変異がレスポンドアを予測しうる事が明らかとなり、その後、

効能・効果に *EGFR* 変異陽性の、という接頭語が追加されたことは、個別化医療という用語がまさに相応しい事例であった。その他、*HER2* のような標的分子の発現の有無、*KRAS* 変異の有無、*ALK* 融合遺伝子検出の有無など、分子・遺伝子レベルの検査によって、薬物投与の可否を判断することは、もはや日常診療の中に深く浸透しており 15 年ほど前には想像できなかった大きな進展がある。

これら背景を踏まえ、今後の個別化医療に関する個人的な期待を込めた展望を述べてみたい。まず確実と思われるのは標的分子の情報を基盤にした医薬品開発の加速であり、これは次世代シーケンサーによる全ゲノム解析や iPS 細胞等を活用した疾患原因遺伝子の特定など技術の進歩に負う所が大きい。開発される医薬品の有効性や副作用を予測するバイオマーカーの探索は、最近の治験では殆ど実施されるようになっており、これらが治験中に見つかればコンパニオン診断薬として医薬品承認時に同時に承認されることとなる。ただしバイオマーカーの探索については、癌のように特定の分子やその遺伝子変異などが病勢進行や治療反応性に大きく影響しているような場合を除いては容易ではないことも予想される。個人的に進展して欲しいのは薬を止められる患者を見分ける手段の確立である。これは主として効果は高いが薬価も高い薬に関する問題であり、現状はやはり癌薬物療法の領域である。*EGFR*-TKI のように投与開始時には劇的に奏効するものの、やがて耐性を生じ癌が再び増殖に転じてしまう薬がある一方で、*Bcr-Abl* TKI のように早期に深い寛解が得られ、その効果を一定期間保つことがで

きた患者は、投与を中止しても増悪せず見かけ上治癒したかのような症例が認められている。最近のトピックである癌免疫療法でも例えば抗 PD-1 抗体治療薬が極めてよく効く患者の集団では、投与期間終了後も生存曲線がフラットとなりそれ以降落ちていかないという状況は驚嘆に値する。これら分子標的薬剤や抗体製剤の多くは非常に高額であるため、有効であっても経済的負担の大きさから継続的な使用を断念せざるを得ない患者が少なくないことや国の医療経済を考えても、治療を中断または中止できようした患者を特定する方法の模索は重要な課題と考える。逆に最も難しいと考えられるのは、高血圧、高脂血症、糖尿病など生活習慣病に対する個別化医療であろう。これらの疾患は、生体の恒常性維持に働いている様々な分子の機能低下や異常、または破綻が複合して発症しており、それら分子の機能は遺伝的な要因以外に環境要因によっても左右されるためである。しかも個々の分子の機能異常の疾患への寄与率は小さいため根治は困難であろう。もちろん対症療法の範囲内で個々の患者の体質や生活リズムに合わせた薬物治療の個別適正化はある程度可能であるが、これら疾患の個別化医療はむしろ発症前の、まだ可逆的な段階で介入する、またはそれ以前から予防する、という流れになると考えられる。現在、個人の疾患発症リスクを予測するためのバイオマーカーの探索やパーソナルゲノム解析研究と並行して機能性表示食品の認可などを通じ国民のセルフプレベンションへの関心を高める施策が開始されているが、具体的な個別化予防医療戦略については今後の課題であろう。

## (2) ヒト iPS 細胞の分化誘導の現状と創薬研究への応用

名古屋市立大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野

岩尾 岳洋、松永 民秀

2007年に樹立されたヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)は、ほぼ無限の増殖能とさまざまな組織細胞へ分化する能力を有することから、再生医療や創薬研究への応用が期待され、現在多くの研究がなされている。再生医療への応用に関しては、2014年に滲出型加齢黄斑変性の患者に対するヒトiPS細胞由来網膜色素上皮シートの移植が実施され、その後も心筋細胞や神経細胞などその他の組織細胞の臨床応用に向けて研究が進められている。しかし、ヒトiPS細胞の臨床応用においては、倫理的な問題や安全性の問題などクリアすべき極めて重要な課題が多い。一方、創薬研究に利用する場合にはこのような問題は少ないことから、近い将来には新規もしくは現在広く用いられている評価系の一部の代替として、ヒトiPS細胞から作製された組織細胞や組織体を利用されるようになることが予想される。

創薬研究において利用するにあたっては、薬効に加え、安全性についての評価も重要である。1990年から2004年の間に市場から撤退した医薬品は34種類あり、その理由としては肝毒性や心毒性によるものが多い。また臨床の現場では、多くの場合複数の医薬品が併用されることから、薬物間相互作用を適切に評価することも重要であり、そのために2014年には厚生労働省から「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」の最終案

が公表されている。したがって、ヒトiPS細胞由来組織細胞を創薬研究で用いるためには、これら进行评估することができるための十分な機能を有していることが必要となる。

現在、創薬研究への応用に向けて、ヒトiPS細胞から肝細胞や心筋細胞、神経細胞、腸管上皮細胞などへの分化誘導研究が行われている。なかでも肝臓は、薬物の体内動態や毒性発現に関わる重要な臓器であることから、分化誘導に関して非常に多くの報告がある。ヒトiPS細胞から肝細胞への分化誘導はさまざまなサイトカイン類を用い、発生の過程を模倣して行う方法が主となっている。このようにして分化誘導されたヒトiPS細胞由来肝細胞は、肝細胞特異的な遺伝子発現や性質を示すものの、機能的な面ではヒト成人肝細胞と比べて未熟であることが大きな課題となっている。そこで、この問題を解決するために、改変アデノウイルスベクターを用いて肝臓の発生に重要な転写因子を導入する方法や、低分子化合物を用いる方法、三次元的に培養する方法、他の細胞と共培養する方法などが報告されている。これらの方法によって作製されたヒトiPS細胞由来肝細胞は、サイトカイン類のみで分化誘導する一般的な方法よりも高い機能を有することが示されている。一方、創薬研究で利用するにあたっては、ハンドリングも含めて「使い勝手のよさ」というのも必要であろうと思われる。



例えば、増殖能が高い肝幹前駆細胞を細胞外マトリックスであるラミニン 111 上で培養することで、肝細胞への分化能を有する肝幹前駆細胞を大量に培養可能な方法が報告されている。創薬研究で広く利用するにあたっては、このような技術も非常に重要であると考えられる。また、いかに機能を維持したまま細胞を輸送できるかということも重要であることから、こういった点も考慮して研究を進めていく必要がある。

小腸は肝臓と同様、経口投与された薬物の吸収や代謝、排泄に関わる組織として非常に重要である。現在、薬物の消化管吸収の評価系として汎用されているヒト結腸がん由来細胞株の Caco-2 細胞は、ヒト正常小腸と比べて薬物トランスポーターの発現パターンが異なることや、薬物代謝酵素の発現が極めて低いことなどが知られている。また、創薬研究の現場では、薬物の消化管からの吸収とそこでの代謝は別々の系で評価を行っている。腸管幹細胞研究が近年大きく進展していることもあり、ヒト iPS 細胞から小腸細胞への分化誘導についていくつかの報告がある。しかし、肝細胞への分化誘導研究に比べて極めて少なく、薬物動態学的機能に関する評価も十分ではない。著者らは創薬研究への利用を目指し、ヒト iPS 細胞から腸管細胞への分化誘導研究を行っている。著者らが作製したヒト iPS 細胞由来腸管細胞は、薬物吸収および排泄トランスポーターを介した輸送活性のみならず、シトクロム P450、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素などの酵素活性および CYP3A4 の誘導能も有することを明らかにしている。今後、ヒト iPS 細胞由来腸管細胞で薬物の吸収と代謝を総

合的に評価可能となれば、医薬品の消化管吸収過程の評価系としての利用が大いに期待される場所である。

現在、ヒト iPS 細胞由来の組織細胞として、肝細胞や心筋細胞、神経細胞などが複数の会社より市販されている。そこで、創薬研究での実用化に向けて、日本製薬工業協会医薬品評価委員会のヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムでは、これらヒト iPS 細胞由来組織細胞の評価が行われている。こういった課題があるのか、どの程度のことまで解析が可能であるのかなど、著者らとしてはその評価結果は非常に興味があるところであり、詳細な報告が待たれる。

ここでは、創薬研究への応用に向けて、ヒト iPS 細胞から作製されている肝細胞および腸管細胞について主に取り上げた。現在、初代ヒト肝細胞は入手が可能である。一方、初代ヒト腸管細胞、心筋細胞、神経細胞は入手自体がほぼ不可能であることから、このような細胞をヒト iPS 細胞から作製することは極めて有用であると考えられる。腎臓は薬物動態において肝臓や小腸と同様重要な臓器であるが、現在 LLC-PK1 細胞や MDCK 細胞などにトランスポーターを発現させた細胞株が用いられており正常細胞の入手は困難である。著者らは今後尿細管上皮細胞などの作製も進めていきたいと考えている。

ヒト iPS 細胞からある一定の機能を有したこれら組織細胞を作製することができ、さらに安定的に供給することが可能となれば、創薬研究における利用に向けた動きが一気に加速することが期待できるであろう。

### (3) マイクロ流体デバイスによる三次元組織工学と多臓器システムへの展開

慶應義塾大学理工学部 システムデザイン工学科

須藤 亮

#### 1. はじめに

組織工学のコンセプトによって、皮膚や角膜などの二次元のシート状の組織や、軟骨のような血管を含まない三次元の組織については再生手法が確立されてきたが、三次元臓器の再生手法については依然として大きな課題である。これらの臓器を再生するためには培養環境を緻密にコントロールすることによって、生体内の環境を生体外で再現する必要がある<sup>1)</sup>。しかし、従来方法では立体的な組織形成について細胞の自己組織的な能力に依存する部分が多く、複雑な三次元臓器を再生するためには更なる工夫が必要であった。

生体外の培養において細胞周囲の微小環境を緻密にコントロールするための技術として、微小な流路を加工したマイクロ流体デバイスが注目されている<sup>2,3)</sup>。このデバイスでは、細胞の時空間的な配置や細胞周囲の流れの環境、濃度勾配など、微小培養環境を緻密にコントロールすることができるため、培養ディッシュで静置培養することに比べて生体内の複雑な環境を再現することができる<sup>4)</sup>。本稿では、筆者らの取り組んできたマイクロ流体デバイスを用いた三次元組織工学の研究と、多臓器システムの構築に向けた今後の展望を紹介する。

#### 2. マイクロ流体デバイスを用いた三次元組織工学

肝臓は組織工学における重要なターゲッ

トである。肝細胞の三次元培養法として細胞塊を形成させるスフェロイド培養法がよく用いられている。この方法により肝細胞の機能を維持することができるが、マイクロ流体デバイスを用いると細胞周囲の流れの環境や血管内皮細胞との相互作用を解析することも可能になる。そこで、筆者らはマイクロ流体デバイスによる肝細胞の三次元培養モデルを構築した<sup>5)</sup>。マイクロ流体デバイスを用いてコラーゲンを透過していく非常に遅い流れ（間質流）を発生させると、肝細胞同士の接着が促進され、培養3日程度で三次元組織が形成されることを見出した。このようにして肝細胞を培養すると、長期間生存し、機能も維持される。しかし、生体内の肝臓は血管が豊富に入り込んだ複雑な構造をしているため、肝臓を再生するためには血管も再生しなければならない。

血管の再生は三次元組織の再生に必須である。生体組織における拡散輸送の限界は200 μm程度であると言われており、それ以上分厚い組織を再生するためには組織内部に血管を導入することで酸素と栄養を供給する必要がある。筆者らの用いているマイクロ流体デバイスでは、血管内皮細胞が足場となるゲルの中に潜り込み、血管の芽を形成する。ラットの血管内皮細胞を用いた場合には、ラットの肝細胞と近接させた共培養を行うことで相乗効果が生まれ、血管形成が生じることを見出している<sup>5)</sup>。そ

の他、最近の研究では、間質流などの力学的刺激や周囲の細胞（繊維芽細胞、ペリサイト、間葉系幹細胞など）との相互作用が血管形成を調節することがわかってきた。たとえば、筆者らの研究では間葉系幹細胞と血管内皮細胞の共培養を行っている<sup>6)</sup>。この培養モデルを用いて、ペリサイトに被覆され安定化した毛細血管の構築が可能になっている。こうしてできた血管は、内径 10  $\mu\text{m}$  程度の管腔が連続した毛細血管ネットワークを構築する。この血管モデルを前述した肝細胞の三次元組織と融合し、「血の通った臓器」の再生を目指している。

### 3. マイクロ流体デバイスを用いたがん組織の構築

前述した肝細胞の三次元培養をがん細胞に応用することもできる。肝がん細胞株 HepG2 を間質流のもとで培養すると、三次元の細胞塊を形成する<sup>7)</sup>。培養を続けると、この細胞塊は成長を続けるが、静置培養に比べると、間質流の条件では有意に大きな細胞塊を形成することがわかった。さらに、間質流に逆らう方向に細胞突起を伸長することや、突起形成が血管内皮細胞との相互作用によって促進されることがわかった。

がん細胞の浸潤を研究する培養モデルでは、上述した HepG2 のほか様々な細胞株が用いられてきた。これらの研究によってがん細胞の特性が明らかにされてきたが、細胞株は均一な性質をもつ細胞集団であり、生体内のがんに見られる不均一性を忠実に再現していない。そこで、神経幹細胞に遺伝子導入することによってグリオーマ幹細胞が樹立された<sup>8)</sup>。グリオーマは悪性度の高い脳腫瘍であり、病状が進行してし

まった状態で発見されることが多いため、外科手術による摘出が難しく、発生起源や腫瘍形成の詳細なプロセスについても明らかになっていない。そこで、筆者らは、マイクロ流体デバイスを用いてグリオーマ幹細胞と血管内皮細胞の共培養を行い、三次元の浸潤プロセスを調べている。さらに、この三次元浸潤プロセスには間質流も影響を与えることを見出し、現在詳細なメカニズムを検討している。

### 4. 多臓器システムへの展開

これまでに説明してきた通り、マイクロ流体デバイスを用いると、従来の培養法よりも生体内の環境を再現した様々な培養モデルを構築することができる。さらに、マイクロ流路をつなぐことによって複数の培養モデルがつながったネットワークを構築することができる。我々の体の中では、複数の臓器が全身を巡る血流を介して1つのネットワークを形成している。今後の研究では、このようなヒトの体内代謝ネットワークをマイクロ流体デバイスによって再現することが重要となる。このような多臓器システムを構築することで、これまでの研究で見逃されてきた臓器間相互作用が明らかになり、複雑な生命システムの理解にも繋がる。さらに、ヒト iPS 細胞を利用することでヒト細胞から構築された多臓器システムが構築されると、動物実験の代替となり、創薬研究や病気のメカニズムの解明に応用されることが期待される。

### 5. おわりに

本稿では、マイクロ流体デバイスを用いた三次元組織工学の研究例として、肝細胞の三次元組織構築、血管形成、がん細胞の

組織形成や三次元浸潤モデルなどについて紹介した。今後の研究では、これらのモデルを組み合わせた多臓器システムを構築することにより、ヒトの体のミニモデルをチップ上で再現することが可能になるかもしれない。このような実用的な多臓器システムを実現するためには、三次元組織の再生を目指す組織工学の研究者、細胞の組織化・機能発現のモニタリングを実現するデ

バイス開発に取り組む電気・機械工学の研究者、細胞機能や代謝・疾患メカニズムを調べる医学・生物学の研究者、薬物動態を検討する薬学の研究者など、医工薬を含めた多くの分野の力を結集させる必要がある。今後の集学的な研究でマイクロ流体デバイスに改良を加え、医療・創薬などの産業にも役立つデバイスに発展させていくことが重要である。

### 参考文献

1. Griffith LG, Swartz MA. Capturing complex 3D tissue physiology in vitro. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 7 (3) 211-224, 2006
2. 須藤 亮、MEMS 技術を応用した再生工学、*日本機械学会誌*、117 (1142) 24-27, 2014
3. Zervantonakis IK, Kothapalli CR, Chung S, Sudo R, Kamm RD. Microfluidic devices for studying heterotypic cell-cell interactions and tissue specimen cultures under controlled microenvironments. *Biomicrofluidics.* 5 (1) 13406, 2011
4. Shin Y, Han S, Jeon JS, Yamamoto K, Zervantonakis IK, Sudo R, Kamm RD, Chung S. Microfluidic assay for simultaneous culture of multiple cell types on surfaces or within hydrogels. *Nat Protoc.* 7 (7) 1247-1259, 2012
5. Sudo R, Chung S, Zervantonakis IK, Vickerman V, Toshimitsu Y, Griffith LG, Kamm RD. Transport-mediated angiogenesis in 3D epithelial coculture. *FASEB J.* 23 (7) 2155-2164, 2009
6. Yamamoto K, Tanimura K, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Chung S, Kamm RD, Ikeda M, Tanishita K, Sudo R. The stabilization effect of mesenchymal stem cells on the formation of microvascular networks in a microfluidic device. *J Biomech Sci Eng* 8 (2) 114-128, 2013
7. Kalchman J, Fujioka S, Chung S, Kikkawa Y, Mitaka T, Kamm RD, Tanishita K, Sudo R. A three-dimensional microfluidic tumor cell migration assay to screen the effect of anti-migratory drugs and interstitial flow. *Microfluid Nanofluid* 14 (6) 969-981, 2013
8. Sampetean O, Saga I, Nakanishi M, Sugihara E, Fukaya R, Onishi N, Osuka S, Akahata M, Kai K, Sugimoto H, Hirao A, Saya H. Invasion precedes tumor mass formation in a malignant brain tumor model of genetically modified neural stem cells. *Neoplasia.* 13 (9), 784-791, 2011

### 3. <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4話 サルを用いた薬物動態研究の考察

##### 【はじめに】

医薬品の開発と評価の過程で非臨床薬物動態研究を行い、試験化合物（開発候補薬）が薬効標的部位にどのような形態、濃度および時間経過で存在するかを知ることは、薬理作用と毒性作用の発現機序を明らかにするのに役立ち、臨床での有効性を裏付けるのに有用な情報を与える。すなわち、試験化合物を実験動物に投与して、吸収、分布、代謝、排泄について十分な検討を加えることは試験化合物の投与と薬理作用あるいは副作用との関連を科学的に証明する一助となる。

ヒトへの外挿を考えると、動物データを解析してヒトにおける薬物動態の予測は、医薬品開発において大きな課題となる。実際にはラットなどの小動物あるいはイヌ・サルなどの大動物に試験化合物を投与して、代謝物を含めた血中濃度推移など、吸収・分布・代謝・排泄過程の全般に渡るデータを収集する。一方においては、ヒトあるいは動物試料を用いた *in vitro* 非臨床試験が積極的に行われ、代謝安定性、酵素阻害、酵素誘導などに関して検討する。

動物データはヒトの予測のみならずヒトのデータ（臨床試験）と一体に扱って解析することにより、市販後の有効性と安全性を予測することができ、また医療現場への

提供情報として役立つ。予測に加えて、動物とヒトでのデータを総括して論ずることが重要と考えている。

本稿では、非臨床薬物動態研究に関連するカニクイザル肝細胞を用いた酵素誘導評価の事例を取り上げ、実験動物としてのサルの位置付けを考えてみたい。

##### 【サル肝細胞を用いた *in vitro* 研究】

薬物、生体異物および内因性物質の代謝には、薬物代謝酵素が関与しており、これらの酵素群は肝臓に多く発現し、他の薬物、病態、栄養状態などの影響を受け、種差も知られている。そのためヒト肝臓由来の試料を用いて薬物代謝酵素の誘導を評価することは薬物相互作用を予測する上で非常に有用となる。我々は凍結で供給されたヒト肝細胞の初代培養系を用い、P450 酵素をはじめ、多くの薬物代謝酵素やトランスポーターについて mRNA 発現レベルでの誘導と回復を検討して報告した<sup>1)</sup>。

一方、カニクイザルを用いた毒性および薬物動態試験は、医薬品開発の中で広く実施されている。しかし、カニクイザルはヒトとの遺伝的相同性が近いにも関わらず、薬物代謝酵素に関する実証的な研究は完成されていない。特に、毒性あるいは薬物動態での変動が見られた場合、メカニズ

ムの解明に大きな障害となっている。そこで、カニクイザルの肝細胞を用いた研究に着目した。ヒト肝細胞を用いた研究では、一般的なりファンピシン (Rif)、デキサメサゾン (Dex) あるいはオメプラゾール (Ome) 曝露による薬物代謝酵素 (CYP1A、CYP3A) の mRNA レベルで評価する酵素誘導実験を適用して、ヒト、カニクイザルおよびラットの肝細胞との間で反応性を比較した (図1) <sup>2)</sup>。

ヒト肝細胞において、CYP1A2 は恒常的に発現しているが、CYP1A1 の発現レベルは低い <sup>3)</sup>。これに対して、佐久間らはカニクイザルの肝臓において、ヒトと異なり、CYP1A1 mRNA の発現レベルが CYP1A2 mRNA よりも高いことを報告しており <sup>4)</sup>、我々も、カニクイザル肝細胞における CYP1A1 mRNA の発現レベルが高

く、CYP1A2 mRNA が非常に低い発現レベルであることを明らかにした。さらに、カニクイザルの肝細胞における CYP1A1 mRNA は Ome 処理により誘導され、ヒト肝細胞における CYP1A1 と CYP1A2 の誘導によく似た反応を示した <sup>2)</sup>。

Ome は AHR (aromatic hydrocarbon receptor) の活性化によって *CYP1A* 遺伝子の転写を制御する。Ome はヒト肝細胞で CYP1A1 と CYP1A2 の両方の mRNA を誘導したのに対して、サル肝細胞では CYP1A1 mRNA のみを顕著に誘導した。ラットの肝細胞においては、Ome により CYP1A1 と CYP1A2 mRNA が何れも変化しなかった。Ome による *CYP1A* 遺伝子の反応の違いは、AHR に対する感受性 (リガンド結合親和性) の種差によるのかもしれない。しかも、カニクイザルにおける

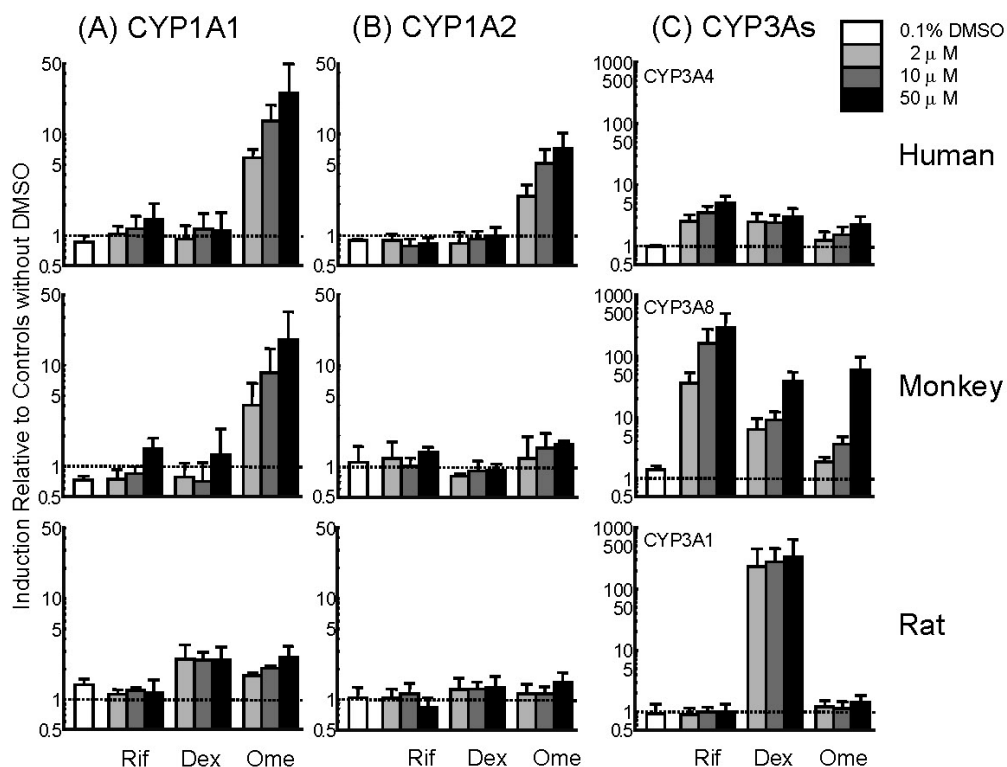


図1 薬物の曝露による CYP1As および CYP3As mRNA の誘導の種差

3例のヒト、カニクイザルおよびラット肝細胞を用い、培養開始48時間後よりリファンピシン、デキサメサゾンあるいはオメプラゾールを24時間曝露し誘導の程度を比較

*CYP1A2* 遺伝子の転写活性化のメカニズムは *CYP1A1* 遺伝子と異なる可能性もある。ヒトにおいて、プレグナン X 受容体 (PXR, pregnane X receptor) はレチノイド X 受容体  $\alpha$  (RXR $\alpha$ , retinoid X receptor  $\alpha$ ) とヘテロ二量体を形成して、Rif のような化合物による *CYP3A4* 遺伝子の制御の場面で、重要な役割を担っている。Rif のような PXR の活性化物質だけではなく、Dex のように、グルココルチコイド受容体 (GR, glucocorticoid receptor) の活性化は、RXR $\alpha$  mRNA と PXR mRNA の両方の発現レベルを上昇させる。ヒト肝細胞における *CYP3A4* 遺伝子の発現制御は、GR の係わる 2 つの直接的な作用機序による。1 つは古典的な GR 経路により生理的な条件下で PXR と constitutive androstane receptor (CAR) の発現を制御し、もう一方は、急速投与またはストレス状態で PXR を活性化すると思われる。

Rif と Dex のいずれもがヒトとカニクイザルの肝細胞における CYP3A mRNA レベルを増加させ、Rif はより強力な誘導剤として働いた。しかしながら、ラット肝細胞においては、Dex のみが CYP3A1 mRNA レベルを増加させ、Rif の作用は弱かった。霊長類とげっ歯類には、これらの核内レセプターに感受性 (リガンド結合性) あるいは特異性の違いが認められるので、非臨床データをヒトへ外挿するときには注意が必要である。

#### 【ヒトとサルの肝細胞での酵素誘導を比較】

これまでの研究から、ヒトとカニクイザル肝細胞での薬物代謝酵素とトランスポーターの誘導について mRNA 発現レベルで比較して、表 1 に総括する (2, 5)。

既に示したように、カニクイザルの CYP3A8 は Rif と Dex 曝露で誘導がみられ、誘導パターンはヒトの CYP3A4 と類似していた。カニクイザルへの Ome 曝露では、分子種は異なるが、ヒトと同様に CYP1A の顕著な誘導が見られた。

さらに、UGT1A1 はカニクイザルおよびヒトで共に Rif、Dex、Ome 曝露により誘導され、カニクイザルで顕著であった。UGT1A6 と UGT1A9 はカニクイザルにおいて指標薬により誘導が見られたが、ヒトでの誘導は確認できなかった。UGT2Bs は、カニクイザルとヒトで共に誘導を認めなかった。また、HST (SULT2A1) はカニクイザルとヒトで共に Rif、Dex および Ome 曝露により誘導が見られたが、PST (SULT1A1) の誘導は見られなかった。

ヒトとカニクイザルの凍結肝細胞を用いた研究結果から、サルはヒトよりも反応性がやや高いものの、概ね類似性を示した。

#### 【おわりに】

現在使用されている実験動物の中では、サルがヒトに最も近い代謝を示すと考えられている。すなわち、一連の薬物代謝酵素の遺伝子をラット、イヌ、サルおよびヒトで比較した場合、サルが最も高い相同性を示し、薬物の代謝パターンもヒトに近いことが多い。たとえば、中枢興奮薬であるアンフェタミンはラットではおもに芳香環の水酸化を受けるが、ヒトおよびサルでは脱アミノ化を受け、モルモット、イヌはその中間である。しかし、サルは試験に使用できる個体数も限られていることから、ヒトの肝臓試料を用いた *in vitro* 実験で予測される代謝プロファイルに近い動物種を用いて薬効、安全性の評価を行うなどの試みが

表1 薬物の曝露による代謝酵素およびトランスポーター mRNA の誘導の種差

3例のヒトおよびカニクイザル肝細胞を用い、リファンピシン、デキサメサゾンあるいはオメプラゾールを24時間曝露し誘導の程度を比較

	Human			Cynomolgus monkey				
	Rif	Dex	Ome	Rif	Dex	Ome		
CYPs	CYP1A1	—	—	◎	CYP1A1	—	—	◎
	CYP1A2	—	—	◎	CYP1A2	—	—	○
	CYP3A4	◎	○	○	CYP3A8	◎	◎	◎
UGT1As	UGT1A1	○	◎	◎	UGT1A1	◎	○	◎
	UGT1A6	—	—	—	UGT1A6	◎	—	◎
	UGT1A9	—	—	—	UGT1A9	◎	○	◎
UGT2Bs	UGT2B7	—	—	—	UGT2B18	—	—	—
	UGT2B10	—	—	—	UGT2B20	—	—	—
	UGT2B15	—	●	—	UGT2B30	—	●	○
SULTs	SULT1A1	—	—	—	SULT1A1	—	—	—
	SULT2A1	○	◎	○	SULT2A1	◎	◎	○
Transporters	MDR1	○	●	—	MDR1	◎	●	—
	MRP1	—	●	—	MRP1	—	●	—
	MRP2	◎	—	◎	MRP2	◎	○	◎

—: No response, ○: Induction, ◎: Significant induction, ●: Reduction

必要になる。

薬物動態は吸収・分布・代謝・排泄の過程を総和した事象であり、単に代謝が近似していることでヒトに近いとの考え方は早計と言わざるを得ない。サルにおいても吸収あるいは排泄がヒトと異なる場合があり、曝露の観点では、むしろイヌでの血中濃度がヒトに近いと考えられる事例も見受けられる。単回投与毒性試験のガイドラインでは2種以上の動物を使うことを求めており、そのうち1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類から選ぶこととしている。非げっ歯類としては、イヌあるいはサルが選択される。動物倫理の観点からの議論もあるが、非げっ歯類から得られる情報は多く、ヒトでの安全性を予測するうえで貴重な情報である。非げっ歯類の1種としてはイヌが選択しやすいが、サルもヒ

トに近い動物種として有用である。非臨床薬物動態試験で非げっ歯類の選択に当たっては、トキシコキネティクス(TK)を組み込んだ毒性試験から得られる情報を補完するためにも動物種の選択の妥当性が重要となる。

本稿では、サルを用いた*in vitro*薬物動態研究の中で、酵素誘導はサルがヒトに近い場合が多いことを示した。さらに代謝プロファイルを比較し、TKでの曝露評価を考慮することにより、サルについての薬物動態的な有用性が決まってくる。

個人的には、肉食も多い雑食のヒトに対して、雑食だが果実食も多いカニクイザルは代謝機能が異なるような感触もあり、質的に同じ代謝が量的に違うなど、同じ霊長類でも遺伝的な素因に環境要因も合わさって種の近似性の判断を難しいものにしてい



ると考えている。やはりケースバイケースの判断が重要になってくるようだ。

さて、4回に渡って、最先端の医療を支える基礎研究の現状と展望を課題に連載してきた。現在、iPS細胞を用いたヒト肝細胞調製の研究が進み市販されるようになってきた。酵素誘導の評価もガイドラインと

して整備され、新薬開発と医療への寄与が期待されている。基礎研究は永遠の進歩を目指し、普遍化して、医療に役立つことが目標と考え、研究に向き合いたいものです。長らくのお付き合いをありがとうございました。

## 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., Koeda, A., Sukanuma, Y., Suzuki, E., Shimizu, T., Nakayama, M., Satoh, T., Narimatsu, S. and Naito, S.: Comparison of inducibility of CYP1A and CYP3A mRNAs by prototypical inducers in primary cultures of human, cynomolgus monkey, and rat hepatocytes. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 22: 178-186 (2007).
3. 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).
4. Sakuma, T., Hieda, M., Igarashi, T., Ohgiya, S., Nagata, R., Nemoto, N. and Kamataki, T.: Molecular cloning and functional analysis of cynomolgus monkey CYP1A2. *Biochem. Pharmacol.*, 56: 131-139 (1998).
5. Nishimura, M., Koeda, A., Shimizu, T., Nakayama, M., Satoh, T., Narimatsu, S. and Naito, S.: Comparison of inducibility of sulfotransferase and UDP-glucuronosyltransferase mRNAs by prototypical microsomal enzyme inducers in primary cultures of human and cynomolgus monkey hepatocytes. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 23: 45-53 (2008).

株式会社大塚製薬工場 内藤真策先生から、「薬物動態研究の変遷」と題して4回にわたりご寄稿いただきました。薬物動態学会北川賞、DMPK賞など数々の賞を受賞された内藤真策先生から、当研究機構機関誌にご寄稿いただけましたことは誠に光栄なことで、心より御礼申し上げますとともに、先生のますますのご活躍を心よりお祈りいたします。

## ＜新連載＞

### （２）毒性学研究の現状と将来

公益社団法人薬剤師認定制度認証機構代表理事、昭和大学名誉教授

吉田 武美

#### 第 1 話 毒性学の誕生から毒性試験法と毒性の研究へ

非臨床試験は、臨床試験に進むため、化合物の有効性と安全性を評価・証明するための科学的データを提供するもので、薬理試験、薬物動態試験そして毒性試験に大きく分類されます。内藤真策先生からは、この非臨床試験で行われる薬物動態試験について、従来の齧歯類等を使った ADME 試験からヒト肝細胞、ヒト化動物を用いた薬物動態試験への変遷を 8 回の連載でご紹介いただきました。

本号から、昭和大学薬学部毒物学教室を 19 年間主宰され、日本毒性学会理事長をお務めになられた吉田武美先生から、わが国における毒物学研究、そして非臨床試験における毒性評価について、最近の科学技術の進歩による毒性試験の変遷を交えて解説いただく予定です。

創薬研究者にとって必読の連載となることと思いますので、ご期待下さい。

#### 1. はじめに

HAB NEWSLETTER に毒性学という一般にはなじみの薄いかも知れない研究領域の話題を提供していくことになったが、身の回りに存在する化学物質等の安全性を確保する上で如何に重要であるかを、読者に理解いただければ幸いである。

Chemical Abstracts 誌には、自然界から抽出・精製されたものや化学的に人工合成された 1 億前後に上る化学物質が登録されていると言われている。同一化合物の命名の違い等も含むのであるが、そのうち、この社会で用いられている化学物質は 10 万種類前後であろうとされる。これらの化学物質の内訳は、日常的に摂取する食品由来の無機・有機化合物はもとより、医薬品、農薬、食品添加物、化粧品成分、工業薬品等として幅広く利用されている。これらの

化学物質が、この社会で利用されているのは、ヒトや動物、さらには生活環境など生態系に及ぼす影響、すなわち毒性が明らかにされ、安全性評価がなされていることによる。しかし、毒性学的な観点からすると、必ずしもその全容が明らかにはなっていないものが多い。

化学物質の安全性評価の基盤となる科学的根拠を提供しているのが各種の毒性試験の資料である。さらに、化学物質が生体成分や生態系の各種の要因と相互作用をすることによりもたらされる好ましくない影響を明らかにし、毒性を科学的に証明し、毒性発現機構を解明する分野が毒性学であり、この社会に存在する膨大な数の化学物質のハザードとリスク評価、リスク管理、さらにはリスクコミュニケーションにおける優れた、重要な情報を提供している。

## 2. 毒性学の誕生

毒性学研究を紹介する前に、毒性学の成り立ちを簡潔に述べる。ヒトは古代から自然界の動植物や鉱物に含まれる化学物質との関わりの中で、くすりや毒の考え方を示し、区別してきているが、現代の科学的な意味での毒性学研究の展開は、1960年代の米国毒性学会、次いで欧州毒性学会設立が基盤となっている。日本では、1981年に日本毒科学会の設立に至り、名称の変更などを経て、現在の日本毒性学会の活動となっている。なお、毒性学のこのような展開の背景には、医薬品開発で果たす役割は言うまでもないが、米国では、カーソンの名著「沈黙の春」に記されたように有機塩素系農薬等による生態系の大きな攪乱による野生生物への悪影響に対する社会的関心など、欧州ではサリドマイドやジエチルスチルベストロール事件など、日本では前者の事件に加え、メチル水銀による水俣病、カドミウムによるイタイイタイ病、キノホルムによるスモン（SMON）クロロキンによる網膜症、カネミ油症の発症などの社会問題が起り、医薬品や環境中（水環境、空気環境など）化学物質によるヒト個体への極めて悲惨で深刻な影響が生じたことなどがある。医薬品等の化学物質によるヒトや生活環境及び生態系へ及ぼす悪影響が出現するという結果を受けて、現在のような毒性試験法の充実と開発、医薬品の評価、食品衛生、環境衛生の整備と向上へとつながったことは忘れてはならない。また、化学物質の引き起こす毒性の研究は、科学・技術の進歩に対応して、生体成分との相互作用の機構も臓器、細胞、細胞内小器官、機能性たんぱく質、核酸、低分子から最近

ではエピジェネティックな作用までと、内容の濃いものになっている。

## 3. 毒性学の基本事項

学問領域としては、薬理学などと比べると比較的歴史の浅い毒性学の基本事項について簡潔に述べる。

### 3-1 毒と毒性

一般に毒とされているのは、ヒトをはじめとする生物の生命活動に好ましくない有害な影響を与える（化学）物質の総称であり、どちらかというと比較的微量で作用する物質を指している。物質が有しているそのような性質が毒性であり、毒性があるものは、当然のことながら有毒な物質であるということになる。ただ、一般に用いられる毒薬や劇薬、毒物や劇物などは、それぞれ法律上の用語であり、相応の定義付けがなされている。

さて、毒性とは、化学物質が生体に吸収され、何らかの生体成分と結合し、相互作用を引き起こした結果現われる好ましくない影響である。相互作用する生体成分とは、現在では機能性たんぱく質であるガスや生体成分などの運搬体、受容体、酵素、転写因子などであり、さらに脂質、糖質などの低分子であることが分かっている。このような相互作用の結果が、最終的には組織や器官の障害へとつながり、神経毒ガス、青酸ガス、硫化水素などは、曝露量次第では急激に死の転帰をとる。この曝露量次第、すなわち（曝露）用量 - 反応相関が毒性の基本となる。薬理的な標的分子は毒性の標的でもあるが、曝露量の多い毒性学的にはさらに多くの標的が存在することにな

る。また、サリンなど神経毒ガスでは不可逆的なアセチルコリンエステラーゼの阻害であり、毒作用が持続する。

この社会に存在する化学物資の数は膨大であり、またこれらの引き起こす毒性は、成書に纏められているように頭の方から爪先まで全身にわたっており、発現する毒性も、曝露経路、曝露量、曝露時間や期間、個人の健康状態などでも異なり、これらの毒性発現とその機構の内容を個々の物質について明らかにしていくには困難が伴うことは容易に想定できるであろう。また、毒性の発現形態、発現部位、発現にいたるまでの時間、化学物質の曝露形態、金属ではその化学形態により、標的臓器や毒性の内容も異なることが明らかにされている。このように、化学物質の毒性は、多方面にわたり捉えていくことが求められている。詳細は、成書を参考にされたい。1,2)

### 3-2 毒性試験法の数々

医薬品をはじめとする化学物質の毒性については安全性は、表1に示す数々の毒性試験法や実際に医薬品開発や化学物質の毒性発現機構解析研究に用いられている方法により評価されるが、詳細な説明はここでは省く。特に化学物質による影響が可逆的か不可逆的かを明らかにし、適切に評価することは重要である。かつて経験した中枢毒性、発がん性や催奇形性などの不可逆的毒性の発症は、あつてはならないことである。現代の毒性学と毒性の研究は、医薬品をはじめ化学物質のもたらす生体影響が、想定外にならないような科学としての展開へと進化が求められている。しかし、そこには動物実験や臨床試験のみでは解明しがた

いヒトにおける人種差、個人差、性差、年齢差など、生体内での薬物動態を支配する高い壁が存在するが、科学技術の進歩を導入し、とくに医薬品開発者はより高いレベルでの安全性評価をはかり、薬に携わる医師や薬剤師などの医療側は適切な情報収集や提供、さらに患者への情報提供と指導を行っていく心構えが必要である。

医薬品以外の食品添加物、農薬、一般化学物質等は、それぞれ毒性試験の実施項目は、別途定められている。医薬品以外の化学物質は、ヒト試験は実施することは許されないため、実験動物による毒性試験結果(特に慢性毒性試験結果)を基に、その物質の安全性評価を行い、一定の安全性係数や不確実係数を用いて最大無作用量、無毒性量、最小毒性量、参照用慮、一日許容摂取量、一日耐用摂取量、などの重要な値が設定される。さらに、化粧品関係については、現在は動物福祉・愛護の観点から動物を用いる毒性試験は禁止することとなり、動物実験代替法の開発が進められている。動物実験代替法に関しては、日本動物実験代替法評価センターなど国内外での評価機関による国際的な共同作業による評価が行われ、ガイドラインの設定がなされている。

字数の関係もあり、今回はここまでで終了とする。

表1 毒性試験法と毒性学研究の方法の展開

一般毒性試験
単回投与（急性）毒性試験、反復投与（亜急性）毒性試験、慢性毒性試験
特殊毒性試験
癌原性（発癌性）試験、免疫毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、抗原性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験、生殖・発生毒性試験（妊娠前および妊娠初期投与試験（Seg. I）、器官形成期投与試験（Seg. II）、周産期および授乳期投与試験（Seg. III）、催奇形性試験）、依存性試験（身体依存性、精神依存性）、変異原性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、 <i>In vitro</i> 遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細菌を用いる染色体異常試験、 <i>In vitro</i> 小核試験、 <i>In vivo</i> コメットアッセイ）
毒性学研究の方法の展開
オミクス（-omics）技術の導入による網羅的解析（トキシコゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、トキシコインフォーマティクス、パーセロームトキシコゲノミクスなど）、遺伝子改変動物の活用、各種の生体防御応答系の解析（転写因子 Nrf2-Keap1 系、MTF2、小胞体ストレス、ユビキチン-プロテアソーム系など）、新規に発見された小分子 RNA の毒性学的役割の解明（マイクロ RNAs、スモール RNAs など）、ES（Embryonic stem）及び iPS（induced pluripotent stem）細胞の確立と応用、毒性バイオマーカーの検索、エピジェネティクス毒性、システムズ毒性

## 参考文献

1. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, Eighth Edition, ed. by C.D. Klaassen, The McGraw-Hill Edu., 2013; 第6版の翻訳版は、仮家、佐藤、高橋、野口監訳でサイエンティスト社から2004年出版）
2. 新版 トキシコロジー、日本トキシコロジー学会（現 日本毒性学会）教育委員会編集、朝倉書店、2009年）

### (3) 学会の思い出話

#### 学会と世界遺産

HAB 研究機構名誉会長

雨宮 浩

「学会と世界遺産」という題名で原稿を書き始めましたが、思うところは「学会とイスラム圏遺跡」のことなのです。実はこうやってパソコンの前に座っている間にも、次々とイスラム原理主義を名乗る過激派組織「イスラム国」(IS)による殺人と破壊のテロ事件がパリから、エジプト・ロシアから、そしてチュニジアからも報道されました。私がイスラム圏の学会に出席したときに見た遺跡が、テロにより破壊されてはならない、それは単にイスラム圏の遺産ではなく全人類の遺産なのだからと思い至り、表題のようになりました。それはそれほど精神的にも得難い素晴らしい経験を与えてくれたのです。

学会に出席するために、いろいろの国に行きましたが、学会での勉強は勿論ですが、訪問した国々の歴史と文化に触れることも大切だと信じ、できる限り見学して回ることにしていました。ただし今から思えば、事前にきちんと勉強しておくべきだったと悔やまれます(学会の勉強を優先し、歴史・文化の勉強をする時間がとれなかったというのが言い訳です)。

現役を退いてから久しくなりますが、私の専門分野は移植外科学で、主とした研究テーマは移植免疫学です。移植には拒絶反応が付きもので、これを回避するためには、臓器提供者と移植患者の型を合わせる組織適合性抗原の研究と拒絶反応を抑える免疫抑制剤の開発が必要であり、いずれも移植免疫学と深く

かかわってきます。

当時、日本の移植は世界的にみて後発で、特に米国に学ぶところが多くありました(今は世界トップの成績を誇っている)。そのような状態のなかでも、免疫抑制剤の開発が盛んにおこなわれ、その成果を引っ提げて国際会議で発表してきました。

米国留学中の同僚にアラブからきた教授がいました。彼はクウェートに帰国後、中近東移植学会を開催し、私も招待され新開発の免疫抑制剤について発表をしました。学会自体は何時もの国際会議の様子と変わりありませんでしたが、驚いたのは宿泊したホテルの部屋の豪華さでした。聞いてみると王族クラス用だそうで、とても自前では払えないような値段でありました。しかも、さらなる驚きは、学会の運営費用は全額政府持ちだそうで、石油産油国の潤沢さにはただただ呆れるばかりでした(私のホテル代も払ってもらえたのですから、呆れるのではなく感謝でなければ、と今思います)。極めて快適なクウェート滞在でありましたが、一つ不愉快に思ったのは出国審査でカメラに入っていたフィルムと電池を没収されたことでした。私がクウェートを出国したのが1990年3月18日、イラクのクウェート侵攻が1990年8月2日でしたから、ほんの半年後、イラクが突然にクウェートに侵攻し、さらに翌年には連合軍による対イラクの湾岸戦争に拡大したことを思えば、当時すでに厳戒態勢にあったのかもし

れません。

クウェートの学会の後、ぜひカイロに立ち寄るように、そしてクウェートからエジプトへの入国にはビザが必要ないなど、エジプトから参加した医師に奨められて、同伴していた家内ともども予定を変更してカイロに渡りました。カイロでの一生忘れられない世界遺産とは、ギザのピラミッドとエジプト考古学博物館のツタンカーメンの黄金のマスクでした。博物館は宿泊したホテルから近く、歩いて訪れることができました。膨大な数のミイラに驚き、参観者たちが私たちに向ける好奇のまなざしに驚き（当時日本人は極めて珍しかったのだと思います）、何かチョロチョロと後をつけてくる素振りの怪しい子供を撒きながら、ツタンカーメンの黄金のマスクを展示した部屋にたどりついたのを憶えています。広大なミイラ展示室（保管室？）に比べ、やや狭めのツタンカーメンの部屋は、さすがに大勢のエジプト人参観者でごった返していました。黄金の人型棺もさることながら、黄金のマスクの妖しい美しさには人を引きつける魔力のようなものを感じたのを忘れられません。それこそ、BC1300年の妖光でした。

日を改めてギザのピラミッドの見学にでかけました。ホテルからバスに乗り、ナイル河をわたってほぼ1時間ぐらいでしょうか。細い道の両側に立ち並ぶ店や家屋の街並みがふっと消えたように感じた瞬間、そこは砂漠の入り口で、向こうにピラミッドが立っていました。砂漠といってもただのゴロゴロした荒地のようでしたし、ただあまりにも広大なためでしょうか、巨大なピラミッドも頭上に聳え立つといったふうには見えませんでしたし、絵葉書に見たのと変わらないではないか、という冷めた感じが第一印象でした。

しかし、ピラミッドの中に入ると、そこは

全く別の世界へと変わりました。大回廊を通り玄室に近づくにしたいが、地球の重力とはちがう、何かどっしりした力で全身を四方八方から捕まれるような感覚に、「あゝ、今、自分は4500年の歴史のフォースの中に在るのだ」という何ともいえない感慨に満たされたのです。しかも、重力とは全く違う、今までに経験のない、この力に圧倒されたのを忘れられません（これこそピラミッド・パワーにちがいない。今はそう思います）。ピラミッドを訪ねたのは、ただの話のタネにと思ったからでしたが、実際にピラミッドに入ったことで、そのような安易な気持ちは消えてしまいました。

それから2年後、今度は中近東移植学会が北アフリカのチュニジアで開催され、イランを経由して首都チュニスに入りました。イランではテヘラン大学での講演を頼まれたのですが、すでにイラン・イスラム革命の後で、皇帝シャーが失脚し、ホメイニ師がひきいるイスラムの政権となっていました。講義の前にクラス代表がコーランを歌唱することや（大変な美声でした！）、たとえ外国人であっても女性は髪をヒジャブで覆わなければならなかったり、もちろん禁酒であったり、知らない事だらけでした。日本女性にとってイランは快適とはいえないところなので妻の同伴は止めたほうがよいと言われ、妻とは学会地のチュニスで落ち合うことになりました。

チュニジアといえば、2010年のアラブの春といわれた民主化運動が最もスムーズに終結した国として有名ですが、2015年11月24日の報道では大統領警備隊を乗せたバスが爆破され20人超の隊員が殺害されたとのこと、残念な限りです。

チュニジアの世界遺産といえばカルタゴです。チュニスのホテルから車で簡単につく距

離です。カルタゴの歴史は古く、フェニキアの王女が難を逃れてこの地にカルタゴ（新しい街の意）を建設したのがBC814年といえますから、日本では縄文時代後期にあたるのでしょうか。それから700年近く、第3次ポエニ戦争に敗れ、草も生えないように塩で土地を固められるまで、ローマと争いながら、地中海に覇権を握りつづけた、その軍船が出航していったであろう港を目で見ることは、やはり教科書の上で教わるのと違い、現実のものとしての大変なインパクトがありました。それに、ハンニバルがピレネー山脈を越え、極寒のアルプスを越えてローマ軍を撃破したという歴史も、ここカルタゴの遺跡に入るとただの物語から現実の話として身に迫ってきました。その後カルタゴはローマ人によって復興され、7世紀にイスラム教徒が侵攻するまで大変に栄えたといえます。その名残でしょうか、屋外劇場やオリーブ油工房、水道橋が沢山残されていました。余談ですが、遺跡の中をウロウロ歩いていると、どこからともなく、アリババと40人の盗賊そっくりの男が現れ案内役を買って出ます。もちろん説明はフランス語でしたが、家内に付き添ってきた次女が同時通訳をしてくれたことの方に、びっくりすると同時に感心したもの



写真1 エジプト香水瓶  
底に MADE IN EGYPT のシールつき

です（大学でフランス文学を勉強しているのは知っていましたが）。

チュニスから南方砂漠地帯に、土着のベルベル族が作った、地面に掘った穴の側壁に穿ったホテルがあると聞きました。再びチュニジアを訪れることがあったら、ぜひベルベル族の地下ホテルに泊ってみたいものです。

ベルベル族の工芸品とカルタゴ遺跡の記念品は、私と妻の宝物として大事に保存しています。

クウェートの出国審査でカメラの電池まで没収されて以来、トルコ以外のイスラム圏ではカメラを持ち歩かない癖ができました。したがってご紹介すべき写真がありません。代わりに私が宝物にしているエジプト土産の香水瓶とベルベル族の陶製置物の写真を紹介いたします（写真1、写真2）。

人類の遺産を永遠に子孫に残したいというのは、私だけの願いでしょうか。

研究者として学会での勉強から得るものは少なくありません。しかし人類の一員としてみると、開催地の歴史・文化から得られるものも決して少なくありません。若い人たちには、そう言って観光を奨めています。



写真2 ベルベル族の陶製置物  
作者 HABIBA のサイン入り



## 4. 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) 創薬および医薬品適正使用の推進を目指した薬物代謝研究

金沢大学医薬保健研究域薬学系 薬物代謝安全性学研究室

深見 達基、後藤 紗希、中島 美紀

薬物動態の個人差を理解し、薬物相互作用を回避するために、ヒト薬物代謝酵素の中でも特にシトクロム P450 の研究が精力的に行われてきた。科学の進歩とともに分子生物学分野で新しい知見が見出され、P450 の発現調節にも新たな分子メカニズムの関与が解明されてきている。近年の創薬では、薬物相互作用を避ける目的で、P450 で代謝される化合物は選択されず、その結果、P450 以外の酵素 (non-P450 酵素) で代謝される化合物が候補品として残るようになってきた。そのため、特異的基質、阻害剤、誘導能、遺伝子多型、種差などの、non-P450 酵素に関する基礎情報が求められている。当研究室では、創薬および医薬品適正使用に役立つ情報を提供することを目的として、薬物代謝酵素の発現調節メカニズム、non-P450 酵素の機能解析ならびに代謝反応を考慮した医薬品副作用メカニズムの解明などの研究を行っている。

#### microRNA による薬物代謝酵素発現調節

遺伝子発現調節機構として、核内受容体や転写因子による転写調節、DNA メチル化やヒストン修飾を介したエピジェネティック制御が広く知られているが、転写後調節因子として microRNA (miRNA) が近年注目を集めている。当研究室では miRNA の薬物応答性への関わりについて研究している。CYP1B1 が癌組織と比べて正常組織で発現量が低い理由として miR-27b による発現抑制を明らかにした。ヒト P450 が miRNA により制御されていることを明らかにした世界初の研究成果である<sup>1)</sup>。これを発端とし、CYP2E1、CYP24、ならびに薬物代謝酵素の発現を調節する転写因子である hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  や pregnane X receptor なども miRNA により制御されており、代謝能の個人差や個人内変動の原因となったり、生体内化合物のホメオスタシスに役割を担ったりしていることを明らかにした<sup>2)</sup>。miRNA による発現制御においては、偽遺伝子の存在や

RNA 編集にも考慮が必要である。CYP2A6 の発現を制御する miR-126\* は、塩基配列の相同性が高い偽遺伝子 *CYP2A7* の転写産物にも結合する。CYP2A7 mRNA 発現量が高いと、それが“おとり”として働き、CYP2A6 は miR-126\* による制御を免れる。すなわち、偽遺伝子の発現が機能遺伝子の発現に影響を及ぼすことを実験的に明らかにした<sup>3)</sup>。RNA 編集の一つである A-to-I editing は adenosine deaminase acting on RNA (ADAR) と呼ばれる酵素によって触媒され、アデノシンがイノシンに変換される。Aryl hydrocarbon receptor (AhR) の 3'-非翻訳領域が ADAR によって編集されると miR-378 認識部位が形成され、miR-378 による発現抑制を受けて AhR 発現量が低下し、ひいては CYP1A の誘導能の低下につながっていることを明らかにした<sup>4)</sup>。miRNA の発現は、疾患、年齢、ホルモンバランスなどの内的要因ならびに薬物・化学物質への曝露、喫煙や飲酒などの外的要因によって変動する。そのような変化が薬物代謝酵素の発現に、そして薬効や医薬品副作用発症にどの程度影響をもたらすか *in vivo* で解明することが課題である。

#### 医薬品の代謝を触媒する新規酵素の同定と機能解明

加水分解酵素は P450、グルクロン酸転移酵素 (UGT) に次いで、医薬品代謝への寄与が高い。肝臓や小腸に発現する carboxylesterase (CES) 1 と 2 が主な加水分解酵素であり、医薬品代謝に CES 以外の酵素の関与が示唆されていても、その実

体がわかっていないものが多い。我々は、フルタミド、フェナセチン、リファンピシンおよびインジプロンを加水分解する酵素として、ヒト肝臓と小腸に高く発現する arylacetamide deacetylase (AADAC) を同定した。フェナセチンはメトヘモグロビン血症や腎障害が原因で市場から撤退しているが、AADAC による加水分解とそれに続く CYP2E1 および CYP1A2 による代謝が毒性に関与していることを *in vitro* およびマウス *in vivo* 実験で明らかにした。フルタミドにより引き起こされる肝障害も加水分解反応に起因すると示唆されており、AADAC は毒性学的に考慮すべき酵素として捉えられる。AADAC により加水分解される化合物は、エステル結合もしくはアミド結合のアシル基側が小さいものが多い<sup>5)</sup>。この基質特異性から、AADAC により加水分解されるかどうかある程度予測が可能であり、化合物の毒性予測の一助となる可能性がある。

カルボン酸含有化合物のグルクロン酸抱合によって生成するアシルグルクロニドは、化学的に不安定であり DNA やタンパク質などの生体高分子と結合することで毒性発症に関わっていると考えられている。その生成を触媒する UGT については多くの研究がなされてきたが、親薬物へ戻す脱グルクロン酸反応を触媒する酵素についての情報は、腸内細菌の  $\beta$ -glucuronidase を除いて乏しい。我々はミコフェノール酸、プロベネシドやジクロフェナク等のアシルグルクロニド代謝物を加水分解する酵素として、ヒト臓器に発現する  $\alpha/\beta$  hydrolase domain containing 10 (ABHD10) を見出

した<sup>6,7)</sup>。ABHD10はアシルグルクロニド生成量を抑えることにより解毒としての役割を果たしていると考えられる。

このように、タンパク質としては同定されているものの、私たちがまだ機能を知らないだけで、実は医薬品の代謝を触媒して

いる酵素が、他にも多く存在している可能性がある。そのような酵素の特徴付けは、より安全性の高い医薬品の創成と医薬品の適正使用につながると考え、未知の酵素の解明にもチャレンジ心を持って取り組んでいる。

## 参考文献

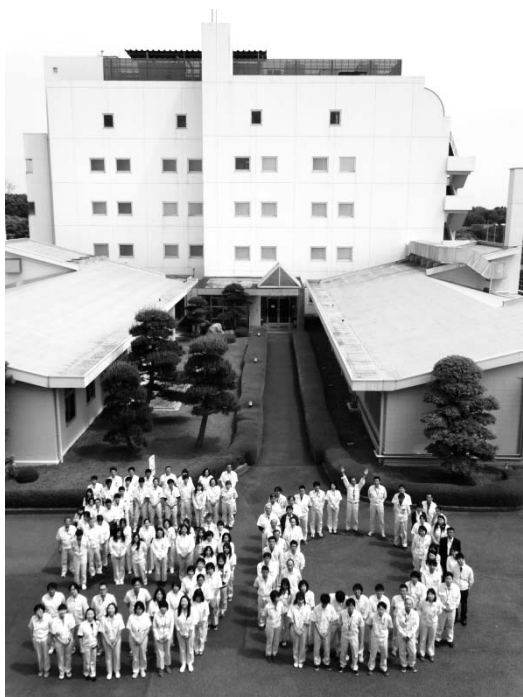
1. Tsuchiya Y, et al. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1. *Cancer Res* 2006; 66: 9090-8.
2. Yokoi T and Nakajima M. microRNAs as mediators of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53:337-400.
3. Nakano M, et al. CYP2A7 pseudogene transcript affects CYP2A6 expression in human liver by acting as a decoy for miR-126\*. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 703-12.
4. Nakano M, et al. RNA editing modulates human hepatic aryl hydrocarbon receptor expression by creating microRNA recognition sequence. *J Biol Chem* in press.
5. Fukami T, et al. Comparison of substrate specificity among human arylacetamide deacetylase and carboxylesterases. *Eur J Pharm Sci* 2015; 78: 47-53.
6. Iwamura A, et al. Human  $\alpha/\beta$  hydrolase domain containing 10 (ABHD10) is responsible enzyme for deglucuronidation of mycophenolic acid acyl-glucuronide in liver. *J Biol Chem* 2012; 287: 9240-9.
7. Ito Y, et al. An orphan esterase ABHD10 modulates probenecid acyl glucuronidation in human liver. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 2109-16.

## (2) 積水メディカル株式会社 創薬支援事業部 (旧、薬物動態研究所) の紹介

積水メディカル株式会社 創薬支援事業部

### 二宮 真一

昨年 (2015 年) 末まで長年、親しまれてきました積水メディカル株式会社「薬物動態研究所」を本年 (2016 年) 1 月 1 日より積水メディカル株式会社「創薬支援事業部」といたしました。これまで学術研究の進歩と発展に貢献する事を目的として、1965 年 5 月に茨城県東海村に「東海研究所」の名称で開設し、昨年 (2015 年) 5 月に研究所開設 50 周年の節目を迎えました。



これまで半世紀に亘り、医薬品開発の研究支援として、放射性標識化合物を用いた非臨床薬物動態試験を中心に、常に時代のニーズを先取りし、産官学の皆様のご研究に貢献することを志してまいりました。これから先も常に皆様とともに歩むべく、

今後の医薬品開発で益々重要となる早期 Proof of Concept (POC) 取得を事業の軸に据えた受託事業へ進化することを決意いたしました。弊社はこれまでの「薬物動態研究所」の枠組みから一步踏み出し、医薬品開発において動物からヒトへの架け橋となるべく、開発型受託機関を目指し、新たに「創薬支援事業部」として出発いたします。

本稿では弊社創薬支援事業部の歴史と新たな挑戦についてご紹介させていただきます。

### 創薬支援事業部の歴史

積水メディカル株式会社の前身は第一化学薬品株式会社であり、薬物動態事業の根幹となったラジオアイソトープ (RI) との関わりは、1955 年東京の第一製薬柳島工場内に、民間初の RI 実験室を設置したのが始まりです。ここでは  $K^{14}CN$  などの  $^{14}C$  標識化合物の製造から研究を開始いたしました。その後、RI 事業の本格化に向けて、1965 年茨城県東海村に「東海研究所」を開設しました。当時の主な業務は放射性医薬品の製造と放射性標識化合物の合成でしたが、1971 年新たに動物における薬物の吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) 試験の受託を開始しました。この試験が医薬品開発における承認申請には必須のものとなり、1980 ~ 1990 年代には国内申請

用 ADME 試験を数多く実施させていただきました。その時代、弊社は試験の精度、品質向上を高めるため、動物試験法の技術開発、生体試料中放射能測定法の確立、定量的全身オートラジオグラフィーの技術開発、試験データの記録方法などハード、ソフト面で様々な創意工夫を図り、今日の土台を築き上げてきました。

一方、当時から動物種差については医薬品開発において大きな課題でした。それを解明すべく各種動物組織での薬物代謝酵素などの *in vitro* 試験の研究が進められました。しかし、いくら動物での研究が進んでも、動物からヒトへの外挿をすることは非常に難しい状況でした。海外では早くからヒト組織が利用できる環境が整備され、ヒト肝臓ミクロゾーム、肝細胞等での薬物評価が可能となりました。日本では倫理面等の障害があり、ヒト組織の利用が進まない状況でしたが、1990年代に入り、ヒトの薬物代謝に関与する CYP 分子種についても、その特徴と機能を系統的に理解することが可能になってきました。また、1994年に HAB 協議会が設立され、これ以降徐々にヒト組織の利用が日本でも社会的に認知されるようになりました。

弊社は、2008年に米国 XenoTech (XT) 社をグループに迎え、薬物代謝研究用のヒト肝細胞、ミクロゾーム、S9等をご提供できるようになり、同時にそれらヒト試料を用いた代謝安定性、代謝酵素推定、阻害、誘導試験や動物間比較代謝試験など、動物からヒトへの予測精度を高める *in vitro* 試験の受託試験を数多く実施させていただいております。

さらに薬物代謝酵素研究と共に、新たに

薬物トランスポーターに関して医薬品の薬物動態に与える影響について数多く報告され、医薬品開発におけるトランスポーター研究の重要性が高まってきました。その結果、トランスポーター研究の進歩に伴い、日米欧それぞれの薬物相互作用ガイドラインまたはガイダンスの中にもトランスポーターが関与する薬物相互作用評価について記載されるようになりました。

弊社では2000年から東京大学教授杉山雄一先生（現、理化学研究所）にご指導頂き、いち早くトランスポーター研究を開始し、数多くの分子種のラインアップを確立しました。各国のレギュレーションに対応した試験のみならず、レギュレーション以外の分子種で薬物の特性に対応したカスタム試験も提供しております。弊社のこれら技術は XT 社にも移管し、米国をはじめグローバルに展開しております。

## 創薬支援事業部の新たな挑戦

### 1. マイクロドーズ臨床 (MD) 試験

ヒト組織を利用した *in vitro* 試験の発展は動物からヒトへ外挿するために大きな役割を果たしていますが、臨床試験に上がった新薬候補化合物が開発中止になることも多く発生しております。

2008年厚生労働省から「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が通知され、本格的な臨床試験を開始する前に健常人に毒性や薬効が発現しない用量の薬物を投与し、ヒトにおける新薬候補化合物の体内動態などを確認できる新しい創薬システムが提供されました。Phase I 試験よりも早い段階で新薬候補化合物のヒトにおける体内動態を確認することは新薬開発

の成功確率を高めるとともに、開発期間の短縮、開発費用の軽減にも期待がかかるころです。

このシステムの実用化のため、同年、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) では「MD 試験を活用した革新的創薬技術の開発」のプロジェクト(プロジェクトリーダー：杉山雄一先生)を開始しました。NEDO の委託を受けた医薬品開発支援機構 (APDD) が、このプロジェクトを推進し、種々の成果を生み出しました。弊社は、プロジェクト発足時より APDD の分室の一つとして機能し、多くの薬物を対象とした試験に関与し、特に 2009 年の  $^{14}\text{C}$ -アセトアミノフェン、 $^{14}\text{C}$ -トルブタミドの MD 試験では国内初のヒトに  $^{14}\text{C}$  標識化合物を投与した試験を成功させました。そして、これらの試験を通じて培ったノウハウを基に、創薬の場で本技術を生かすべく、MD 試験の受託体制 (探索段階での非標識、標識原薬の GMP 製造、毒性試験、微量薬物濃度測定、治験のコーディネートなど) を整え、受託試験サービスを開始しております。

動物から臨床試験につなげる橋渡しとして MD 試験を組み入れることは早期に POC を取得するための良いツールとなると確信しております。

## 2. 国内 $^{14}\text{C}$ 標識体を用いたヒトマスバランス試験

これまで  $^{14}\text{C}$  標識体を用いたヒトマスバランス試験は国内では社会的制約から実施出来ず、Phase II 以降に海外の治験施設を利用して実施してきました。しかし、上記 NEDO プロジェクトで MD 試験を実施・

実証したことにより、規制値以下の  $^{14}\text{C}$  標識体をヒトに投与したマスバランス試験が、国内でも実施できる環境が整いました。国内の実施は、臨床試験のコントロールの容易さ、早期にヒト特有の代謝物が検索できる、日本人の臨床データが得られるなどから、多くの製薬企業様から期待されております。

弊社ではこれまで海外で Phase II 以降に実施していたマスバランス試験を、安全性が確認された臨床用量、かつ、規制値以下の MD 用量の  $^{14}\text{C}$  標識体を加えた形で、Phase I ステージに組み込んで実施していく新たな試みに取り組んでおります。

## 3. 絶対的バイオアベイラビリティ (Absolute Bioavailability, ABA) 試験

経口 (po) 剤として医薬品開発を進める上で、開発化合物の BA データは非常に重要な情報です。しかしながら、静注 (iv) 剤の開発ではないため iv 試験まで実施するケースは少なく、BA 情報を得ることが難しいのが現状です。

そこで検討されてきたのが MD 試験技術を応用した ABA 試験です。本試験系では健常人に臨床用量の非標識体を po 投与し、投与後  $T_{\text{max}}$  付近で MD 用量の  $^{14}\text{C}$  標識体を iv 投与します。po の血中濃度は LC-MS/MS で、iv の血中濃度は AMS (Accelerator Mass Spectrometry) にて測定し、po/iv の AUC から ABA を求めることが可能となります。iv 投与の投与量は MD 用量であるため、新薬候補化合物の安全性は po の毒性試験のデータから評価できるということで、開発費を抑えることができます。この試験系もまた Phase I ス

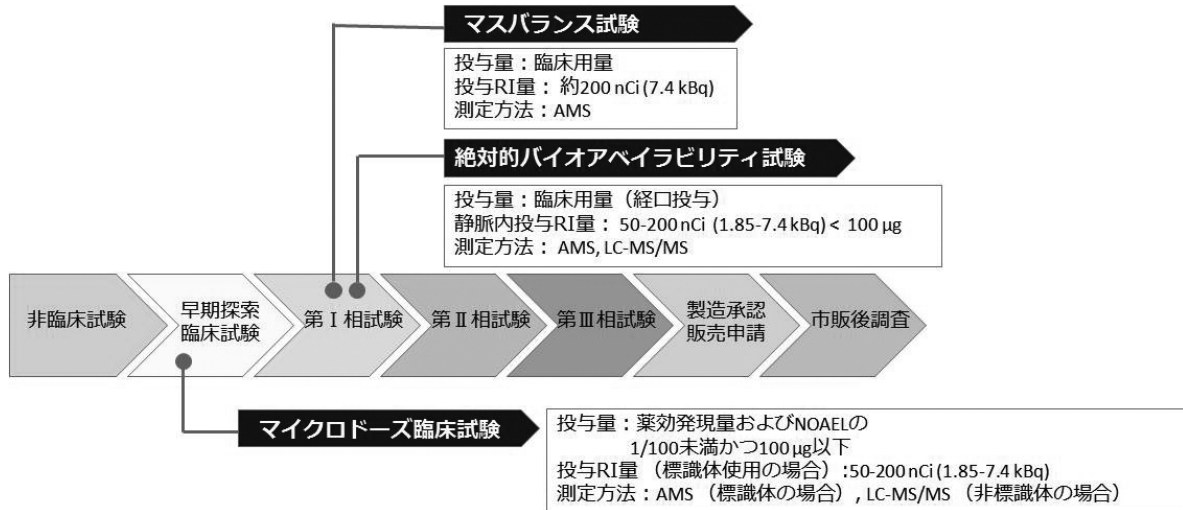
ページを進めることは可能と考えており、POCを取得する上で大変有用であると考えます。

この試験を実施する上での大きな課題は、GMP 下で <sup>14</sup>C 標識体の iv 製剤を少量製造するという事です。この課題に対応すべく弊社は、東海の研究所内に iv 製剤を製造する無菌室を整備いたしました。この施設は標識体ばかりではなく、非標識体の iv 製剤の製造も可能であり、ABA 試験

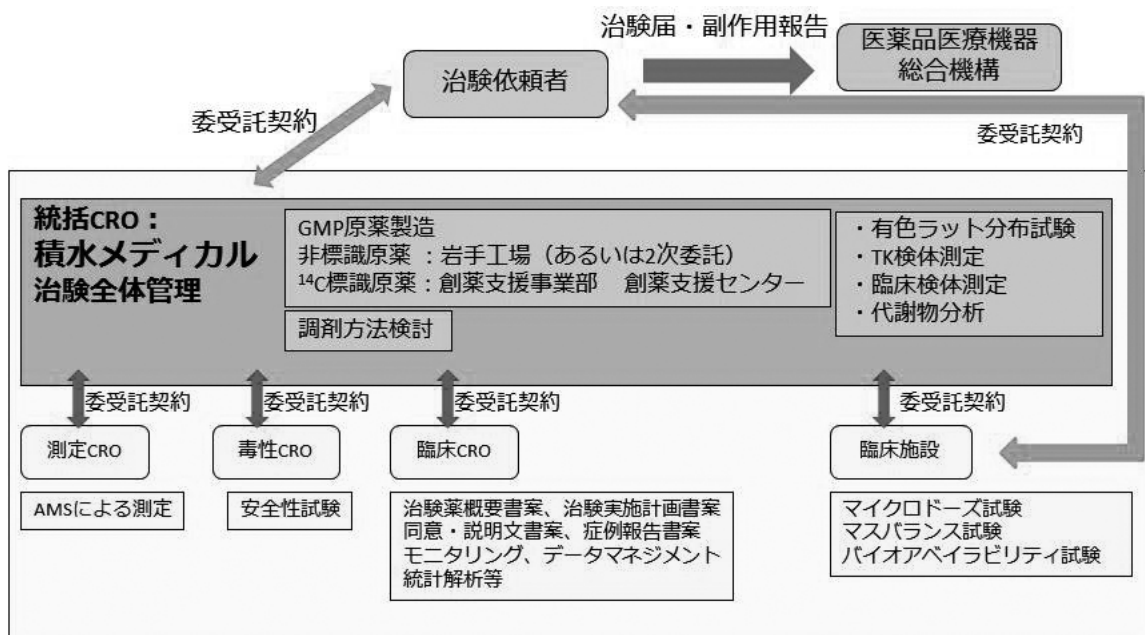
ばかりではなく iv での MD 試験用の製剤供給にも大きな役割を果たしていくものと考えております。

弊社創薬支援事業部は非臨床試験で培ってきた経験をベースに、MD 試験の技術を Phase I ステージに取り入れ、皆様の早期 POC 取得を支援し、医薬品開発の成功確率を高め、新規医薬品の早期上市のお役に立ちたいと願い、これからも新たな挑戦を続けてまいります。

積水メディカルの国内臨床試験受託サービス



積水メディカルの国内臨床試験受託体制



## 5. 市民公開シンポジウムの報告

### 第 27 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

#### 「抗疲労のすすめ」

日時：2015 年 10 月 31 日（土） 13：30～16：40

場所：慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス 2 号館 記念講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構）  
楠原 洋之（東京大学大学院）

#### 疲労・抗疲労の科学

渡辺 恭良（理化学研究所ライフサイエンス技術基盤センター）

#### ストレスと疲労の克服

六反 一仁（徳島大学大学院医歯薬学研究部）

#### 日本よ、眠りで疲労大国から脱却しよう

田島 世貴（兵庫県立リハビリテーション中央病院）

#### 総合討論

2015 年 10 月 31 日に、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス記念講堂にて第 27 回市民公開シンポジウムを開催いたしました。

日本人の 74.4% の人が「疲れを感じている」と答えている調査結果があるそうです。また、「疲れ」は、「痛み」「発熱」と合わせて、三大生体アラームといわれておりますが、「痛み」や「発熱」と異なり、最近まで医学的な研究は行われてきませんでした。そこで、今回は「抗疲労のすすめ」という主題を掲げ 3 人の専門家をお招きして、疲労について最近の研究についてご紹介いただきました。

まず、日本疲労学会の理事長を務められ、疲労研究の第一人者である渡辺恭良先生からは「疲労・抗疲労の科学」というご演題でご講演いただきました。渡辺先生は、疲

労度計を開発されて疲労の程度を初めて数値化され、さらに疲労時の遺伝子発現など、様々な角度から研究されてきていらっしゃいます。ご講演では、疲労の原因物質は活性酸素であること、筋肉痛などの原因物質とされていた乳酸は実は疲労回復物質であること、さらに脳を PET 画像解析したところ慢性疲労症候群の患者では脳の特定位に炎症が起こっていることなどをご説明になりました。

徳島大学大学院医歯薬学研究部教授 六反一仁先生からは、「ストレスと疲労の克服」というご演題でご講演をいただきました。日頃、精神的なストレスを受けると吐き気をもよおす、下痢をしてしまうといった方がいらっしゃいますが、これは脳から腸へ向けて自律神経を通してストレスの刺激が伝達されるからだそうです。そして、



われわれの体では、リラックスしていると副交感神経が優位となり、胃腸の働きが活性化され、腸内環境も良くなるそうで、前回6月27日に開催した第26回市民公開シンポジウムで取り上げた腸内細菌にも話が及び、腸内フローラがきちんと整っていると体の働きだけでなく精神状態も良好な状態を保て、ストレスや疲労に強い体を作ることができるとのことでした。

兵庫県立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医長 田島世貴先生からは「日本よ、眠りで疲労大国から脱却しよう」というご演題でご講演をいただきました。田島先生は、特に乳幼児期から成長期の子供にとって、睡眠は心身の発育に密接な関係があるために、十分な睡眠時間をとることが大切であるとお話になりました。また、健常人では、睡眠

中に体の疲れを回復させてリラックスさせる副交感神経が働いているそうですが、慢性疲労症候群の患者では、この睡眠時の副交感神経の働きが弱くなっているために疲労から回復できないというメカニズムについてご説明いただきました。

参加者の皆さんには、疲労やストレスに強い体をつくるためにどうしたらいいのか、そして良い睡眠に心がけることが大切であることをご理解いただけたと思います。第27回市民公開シンポジウムも3人の講師の先生方から、疲労やストレス、そして睡眠という難しい問題についてご講演いただくことができました。講師の先生方、そしてご参加いただきました皆様方に心より御礼申し上げます。

(文責：HAB 研究機構事務局)



(写真：総合討論)

## 6. 第23回HAB研究機構学術年会のお知らせ

### (1) 学術年会開催にあたって

学術年会長 菅沼 彰純 (エーザイ株式会社)

創薬を取り巻く科学技術の進歩は目覚しく、ブレイクスルー医薬品が毎年いくつも上市されておりますが、創薬の現場では、新たな標的分子を見定める困難さと確実な有効性はもとより、安全性に対する意識は以前にも増して高まっており、新規医薬品の創出という崇高な目的の前に非力さを感じる昨今です。その一方で、長年HAB研究機構が取り組んできたヒト由来組織の供給は、とりわけ薬物動態研究の発展に大きく貢献しております。その結果として、臨床試験における動態予測の確度が高まり、不適切なヒト体内動態が原因で中断するプロジェクトを減少させました。しかしながら、創薬段階から臨床において安全性を適切に予測できる評価系はまだ十分に確立されておらず、科学技術の進歩と関係者のさらなる努力が期待されております。

このような現状から、第23回学術年会では、肝障害をメインテーマに据え、2日間にわたり議論することになりました。招待講演では、薬物性肝障害の分野でキー・オピニオン・リーダーである帝京大学の滝川一教授をお招きし、臨床における薬物性肝障害の実態についてご紹介いただきます。国内外から薬物性肝障害研究で第一人者である名古屋大学の横井毅教授およびトロント大学 Jack Uetrecht 教授をお招きし、その世界的潮流と今後の展開についてお話していただきます。また、2日目の招待講演では、最先端のがん治療研究を牽引



されている国立がんセンターの落谷孝広先生に、癌転移のメカニズムに迫るエキソソームとマイクロRNAに関する研究と先生がライフワークにされている肝細胞の創生と再生医療についてご紹介いただきます。また、シンポジウムでは、肝毒性の評価法と予測研究について、分子レベル、細胞レベル、動物モデルや*in silico*による肝毒性予測など、様々な切り口で肝障害にアプローチされている先生方のご研究とご提言を共有したいと思います。3日目には、社会的に関心の高い睡眠をテーマにした市民公開シンポジウムを開催します。

学術年会は、諸般の事情により5月26日から28日までの3日間にわたり、つくば市の産業技術総合研究所つくば中央にあります共用講堂で開催することになりました。なにかとご不便・ご迷惑をおかけいたしますが、関係者で精一杯準備いたしますので、よろしくごお願い申し上げます。一人でも多くの皆様のご参加をお待ちしております。

## (2) プログラム

■ 1 日目：2016 年 5 月 26 日（木）

### 招待講演 I

座長：吉成 浩一（静岡県立大学大学院）

薬物性肝障害 – 薬物代謝、免疫、炎症との関係 –  
横井 毅（名古屋大学大学院）

### シンポジウム I 「臨床肝毒性の予測・評価法研究の最前線 -1」

座長：中島 美紀（金沢大学）、千葉 雅人（大鵬薬品工業株式会社）

薬剤性肝障害リスクと関連する HLA 遺伝子解析の現状と課題  
細道 一善（金沢大学）

特異体質性薬物毒性と HLA の関連  
平沢 真（第一三共株式会社）

MicroRNA の肝障害バイオマーカー研究の進展と今後の展望  
山浦 優（アステラス製薬株式会社）

### 招待講演 II

座長：小林 真一（昭和大学臨床薬理研究所）

薬物性肝障害の実態  
滝川 一（帝京大学医学部）

### シンポジウム II 「臨床肝毒性の予測・評価法研究の最前線 -2」

座長：楠原 洋之（東京大学大学院）、岡田 晃宜（アステラス製薬株式会社）

肝毒性の評価・予測における計算科学の活用  
竹下 潤一（産業技術総合研究所）

肝毒性シミュレーションの活用：DILIsym® を用いた Nefazodone のヒト肝毒性予測  
長谷川 洵（田辺三菱製薬株式会社）

Assessment of drug-induced clinical hepatotoxicity using the DILIsym® -Tolvaptan case-  
Sharin Roth（Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, USA）

### 招待講演 III

座長：横井 毅（名古屋大学大学院）

How do reactive metabolites lead to an immune response that can result in an idiosyncratic drug reaction?

Jack Uetrecht（Univ. of Toronto）

※ 26 日講演終了後に懇親会を行います

■ 2日目：2016年5月27日（金）

**シンポジウムⅢ 「*In vitro* 試験系による肝毒性の予測・評価法研究」**

座長：伊藤 晃成（千葉大学大学院）、鈴木 睦（協和発酵キリン株式会社）

ダイレクトリプログラミングによる肝細胞の作製とその応用

鈴木 淳史（九州大学生体防御医学研究所）

酸素透過プレートやマイクロ流体デバイスを用いた階層的肝組織構築

酒井 康行（東京大学生産技術研究所）

3Dプリンタ技術で作成する組織体の生体組織モデルとしての応用

松崎 典弥（大阪大学大学院）

薬剤性肝障害の感受性を決めるミトコンドリア毒性評価

関根 秀一（千葉大学大学院）

*In vitro* 肝毒性試験法の開発

石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）

**招待講演Ⅳ**

座長：菅沼 彰純（エーザイ株式会社）

エクソソーム研究がもたらす未来の再生医療像とは

落谷 孝広（国立がん研究センター）

**シンポジウムⅣ 「毒性を評価するためのヒト化動物」**

座長：松永 民秀（名古屋市立大学大学院）、山田 泰弘（日本薬科大学大学院）

染色体工学技術によるヒト化動物の作製と医学・薬学応用

香月 康宏（鳥取大学大学院）

ヒト化動物を用いた薬物動態予測の可能性

小林 カオル（千葉大学大学院）

ヒト肝細胞キメラマウス“PXB マウス®”の現状と創薬への将来展望

立野 知世（株式会社フェニックスバイオ）

ヒト肝キメラマウスを用いたヒト体内動態の定量的予測

成富 洋一（アステラス製薬株式会社）

実中研の第二世代ヒト化マウスの状況 - 肝臓キメラマウスモデルを中心に -

大西 保行（インビボサイエンス株式会社）

Humanized liver TK-NOG マウスによる薬物代謝研究

山崎 浩史（昭和薬科大学）

■ 3日目：2016年5月28日（土）

**第28回市民公開シンポジウム 「睡眠の健康科学」**

座長：深尾立（HAB研究機構）、菅沼彰純（エーザイ株式会社）

“いびき”から始まる“睡眠時無呼吸”-あなたの“いびき”は大丈夫ですか？-

佐藤 誠（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構）

睡眠・覚醒の謎に挑む

柳沢 正史（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構）

不眠・睡眠不足の心身健康への影響と対策

井上 雄一（東京医科大学）

**ランチョンセミナー 5月26日（木）12：30～**

主催：オリエンタル酵母工業株式会社（予定）

会場の都合により定員に限りがありますので、整理券を配布いたします。当日スタッフに詳細をお尋ねください。

**ランチョンプレゼンテーション 5月27日（金）12：00～**

年会2日目昼食時は、細胞工学分野および薬物動態分野研究者によるランチョンプレゼンテーションを開催いたします。日頃の研究成果や他分野への希望を相互に議論していただける場をご用意いたします。軽食をご用意いたしますので、多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

※掲載情報は2016年2月現在のものです。

最新情報はHAB研究機構ホームページにて公開しております。

## 7. お知らせ

### (1) 第2次人試料委員会の報告

HAB 研究機構は National Disease Research Interchange (NDRI) と契約を結び、移植用臓器提供に際して提供された研究用組織等を米国から輸入し、日本国内の研究者に供給し、研究の推進に貢献してきた。しかし、人種差の問題、あるいは他国の厚意にいつまでも頼り続けていてよいのかといった問題もあり、本法人元来の目標でもある日本人由来組織の研究利用を目指して、2005年に第1次人試料委員会を立ち上げ、12月28日から2008年1月3日までの3年間に、計11回にわたる委員会を公開形式で開催し、心停止ドナーから移植目的で腎臓を摘出する機会に、肝臓、小腸など腹部臓器を組織として研究目的に提供いただくことに関する諸問題について検討し、報告書をまとめた (NEWSLETTER Vol.14 No.2 (2008.03.10. 発行))。

その後、2009年7月の臓器の移植に関する法律 (臓器移植法) の改正により、本人の臓器提供の意思が不明な場合にも、家族の承諾があれば臓器提供が可能となった。その結果、脳死者からの臓器提供は増えたものの、総数としてドナー数は変わらず、結果として心停止ドナーからの腎提供が減少してしまい、第1次人試料委員会で対象としていた研究用に組織・細胞の提供をいただく機会が減少した。このような環境下で、わが国が諸外国と対等に研究をしていくためには、米国同様脳死ドナーも対象とすることが唯一の解決策であると考

え、その法律的諸問題を検討するため、第2次人試料委員会を立ち上げることを決定した。

委員会は、2014年10月12日から開催され、最初に内資、外資の製薬会社に所属する3名の委員から、創薬研究の現場で実際に行われているヒト組織・細胞を用いた研究の現状や必要とする臓器・組織について報告を受けた。続いて、救命救急、臓器移植の現場から患者の死戦期の治療から臓器移植の現状について5名の医学研究者から報告を受けた。また、国内のバンク関係者からは先行する組織、細胞のバンキングについて報告を受けた。これらの報告の後、法学者、マスコミ関係者からはヒト組織の研究利用に関わる法令や最近まとめられた関連ガイドラインについて説明を受けた。同委員会では、委員からの報告を補足するため、日本スキンバンクネットワークから明石 優美 参考人、理化学研究所 脳科学総合研究センターから加藤 忠史 参考人、岐阜大学大学院医学研究科から塚田 敬義 参考人、そして日本臓器移植ネットワークから芦刈 淳太郎 参考人らを招致し意見聴取を行った。委員会は、2015年12月20日まで計10回にわたって開催され、報告書そしてマニュアルを完成した。この報告書を纏めるにあって各委員から出された貴重な考察は意見書として纏められ、報告書、意見書を併せ近く上智大学出版から上梓される予定である。

委員（五十音順、敬称略、役職は委員会発足時のもの）

## ①法学系

磯部 哲（慶應義塾大学法科大学院 教授）  
奥田 純一郎（上智大学法学部 教授）  
佐藤 雄一郎（東京学芸大学教育学部 准教授）  
手嶋 豊（神戸大学大学院法学研究科 教授）  
野崎 亜紀子（京都薬科大学 准教授）  
町野 朔（上智大学名誉教授）  
米村 滋人（東京大学大学院法学政治学研究科 准教授）

## ②医学系

雨宮 浩（国立小児病院名誉研究所長）  
伊藤 雅浩（全国訪問看護事業協会 会長）  
猪口 貞樹（東海大学医学部附属病院 病院長）  
大河内 信弘（筑波大学医学医療系消化器外科 教授）  
近藤 丘（東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野 教授）  
寺岡 慧（国際福祉医療大学熱海病院 前病院長）  
深尾 立（千葉労災病院名誉院長）  
福嶋 教偉（大阪大学大学院医学研究科寄付講座重症臓器不全治療学 教授）

## ③薬学系

泉 高司（第一三共株式会社）  
森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）  
堀井 郁夫（ファイザー株式会社）

## ④理化学研究所バイオリソースセンター

小幡 裕一（バイオリソースセンター長）  
中村 幸夫（細胞材料開発室 室長）

## ⑤マスコミ

大西 正夫（元読売新聞）

## ⑥事務局

鈴木 聡

## 開催委員会の概略

	開催日	
第1回	2014年 10月12日	わが国のヒト組織の研究利用の現状と経緯 鈴木 聡 (事務局) 第1次人試料委員会で行った法律面の検討報告 辰井 聡子 前委員
第2回	2014年 11月9日	創薬研究におけるヒト試料利用の現状について 森脇 俊哉 委員、泉 高司 委員、堀井 郁夫 委員
第3回	2014年 12月21日	救急医療の現状 猪口 貞樹 委員 臓器提供の現状 福嶋 教偉 委員 皮膚バンク、組織移植の現状 明石 優美 参考人 (日本スキンバンクネットワーク) つくばヒト組織バイオバンクセンターについて 大河内 信弘 委員 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 近藤 丘 委員
第4回	2015年 1月25日	HABと「人試料委員会」は今どこにいるのか - 中間的な問題の整理 - 町野 朔 委員 遺族の意思と死者の意思 - 臓器移植法、死体解剖保存法・献体法 などを視野に入れながら - 野崎 亜紀子 委員 人体由来物質の民法的・刑法的理解とバイオバンク 手嶋 豊 委員 研究倫理指針、特に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 とバイオバンク 佐藤 雄一郎 委員
第5回	2015年 3月15日	「移植術に使用されなかった部分の臓器」をめぐって バイオバンクをめぐると政策 (1) 町野 朔 委員 脳死体からの研究用組織提供について 野崎 亜紀子 委員 研究用組織提供マニュアルの改訂 雨宮 浩 委員
第6回	2015年 4月19日	問題点の整理と現実的な課題 町野 朔 委員 理研バイオリソースセンター 中村 幸夫 委員 ブレインバンクを巡る動き 加藤 忠史 参考人 (理研 脳科学総合研究センター) 法律論と立法論 - 諸外国の法政から見たバイオバンク 佐藤 雄一郎 委員



	開催日	
第7回	2015年 5月10日	<p>報告書へのロードマップ 鈴木 聡 (事務局)</p> <p>書籍作成の件 町野 朔 委員</p> <p>個人情報保護法改正案について 佐藤 雄一郎 委員</p> <p>医学研究・診療における個人情報保護と情報の活用 -WMA「ヘルスケア・データベースとバイオバンク」 塚田 敬義 参考人 (岐阜大学大学院医学研究科)</p> <p>研究用組織提供マニュアルの改訂 I (1) 説明 雨宮 浩 委員 (2) コメント 芦刈 淳太郎 参考人 (日本臓器移植ネットワーク)</p>
第8回	2015年 7月12日	<p>国内に設立されているバンクと市販業者の現状と問題点 鈴木 聡 (事務局)</p> <p>ヒト試料提供についてのインフォームド・コンセントについて 手嶋 豊 委員</p> <p>研究用組織提供マニュアルの最終化 雨宮 浩 委員、福嶋 教偉 委員</p> <p>報告書の構成について 町野 朔 委員</p>
第9回	2015年 8月23日	<p>わが国における医科学研究の発展のためのゲノム指針の運用 大西 正夫 委員</p> <p>創薬研究とヒト組織 - その種類、保存の態様、研究の実際、研究倫理指針の関わり 堀井 郁夫 委員</p> <p>研究用組織採取作業マニュアルの改訂 雨宮 浩 委員、福嶋 教偉 委員</p> <p>報告書の構成 町野 朔 委員</p>
第10回	2015年 12月20日	<p>自己決定と、死後の身体の利用 奥田 純一郎 委員</p> <p>人格権の理論とヒト試料・情報の法律関係 米村 滋人 委員</p> <p>「報告書」の確定および意見書作成の日程 町野 朔 委員</p> <p>「バイオバンクの展開」出版計画の進捗状況 町野 朔 委員</p> <p>上智大学出版 (SUP) からの出版計画について 町野 朔 委員</p>

**(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	27	田辺三菱製薬株式会社
2	あすか製薬株式会社	28	中外製薬株式会社
3	アステラス製薬株式会社	29	帝國製薬株式会社
4	アスピオファーマ株式会社	30	トーアエイヨー株式会社
5	株式会社アプライドメディカルリサーチ	31	東和薬品株式会社
6	エーザイ株式会社	32	鳥居薬品株式会社
7	株式会社 LSI メディエンス	33	ニチバン株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	34	日東電工株式会社
9	小野薬品工業株式会社	35	ニプロ株式会社
10	花王株式会社	36	日本化薬株式会社
11	科研製薬株式会社	37	日本ケミファ株式会社
12	キッセイ薬品工業株式会社	38	日本新薬株式会社
13	協和発酵キリン株式会社	39	日本たばこ産業株式会社
14	株式会社ケイ・エム トランスダーム	40	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
15	興和株式会社	41	バイエル薬品株式会社
16	参天製薬株式会社	42	久光製薬株式会社
17	株式会社三和化学研究所	43	ファイザー株式会社
18	ジェノスタッフ株式会社	44	株式会社ファルコライフサイエンス
19	塩野義製薬株式会社	45	富士ソフト株式会社
20	株式会社資生堂	46	富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社
21	株式会社新日本科学	47	マルホ株式会社
22	積水メディカル株式会社	48	Meiji Seika ファルマ株式会社
23	千寿製薬株式会社	49	株式会社メドレックス
24	第一三共株式会社	50	持田製薬株式会社
25	大正製薬株式会社	51	リードケミカル株式会社
26	武田薬品工業株式会社	52	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

■ 2015年10月31日(土)に第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した。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、誰もが日常的に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きました。講演の内容は叢書にまとめておりますので、今しばらくお待ちください。

■ 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-」を、2016年5月26日(木)～28日(土)に開催いたします。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、医薬品の開発および市販後の展開における重要なキーポイントである肝障害をメインテーマとした4つの招待講演と4つのシンポジウムを企画いたしました。今回は会場がつくば産業技術総合研究所共用講堂となっております。当機構ホームページにてプログラムおよび参加要項等の情報を公開しております。ご確認いただき、是非ともご参加の検討をお願いいたします。

■ 年会3日目の5月28日(土)には第28回HAB市民公開シンポジウム「睡眠の健康科学」を、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。睡眠に係る神経ペプチドのオレキシンを発見された筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構の柳沢正史先生をはじめとする専門の先生方に、私たちにとって必要不可欠であり、常に高い関心を持たれ続ける「睡眠」のメカニズム、関連する病気についてなどをご講演いただく予定です。皆様お誘いあわせの上、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. 2 2016 02 24

2016年2月24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

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/>

© Copyright, 2016, by HAB Research Organization .

---



第 28 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム

# 睡眠の健康科学

◇“いびき” から始まる睡眠時無呼吸  
 — あなたのいびきは大丈夫ですか？ —  
 佐藤 誠 先生 (筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構)

◇睡眠・覚醒の謎に挑む  
 柳沢 正史 先生 (筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構)

◇不眠・睡眠不足の心身健康への影響と対策  
 井上 雄一 先生 (東京医科大学睡眠学講座)

日時：2016年5月28日(土) 13:00より(受付開始時間12:30)  
 会場：産業技術総合研究所つくばセンターつくば中央 共用講堂  
 (茨城県つくば市東1-1-1)

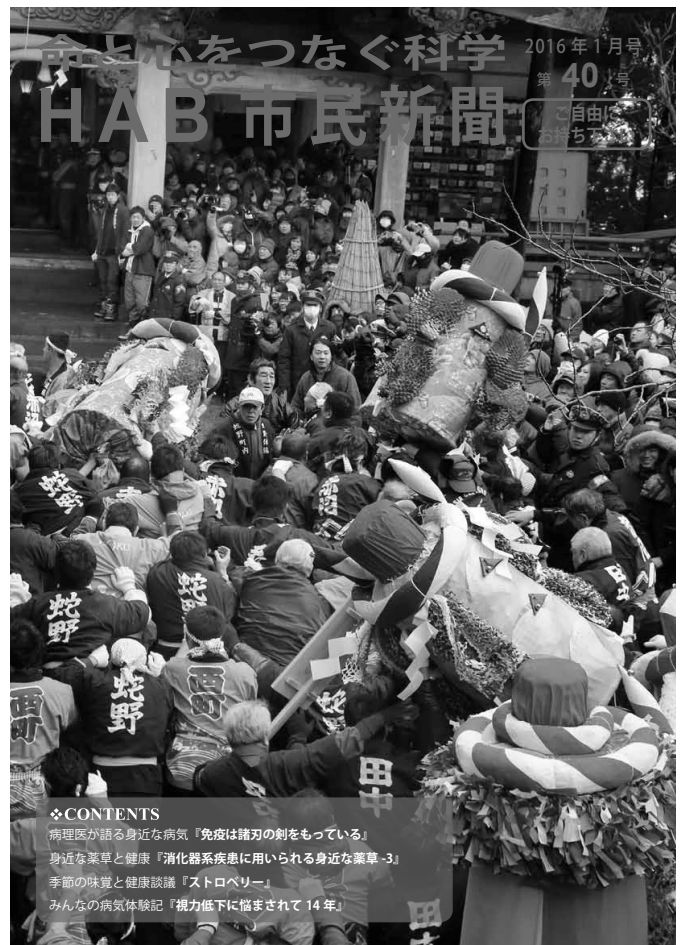
## 命と心をつなぐ科学 HAB 市民新聞

年4回発行(4月、7月、10月、1月)

HAB 研究機構は市民を対象に啓発活動を行っております。関心をお持ちの方は、市民会員事務局にお問い合わせ下さい。

最新号：第40号(2016年1月 発行)  
 表紙：三吉梵天祭(秋田県秋田市)

- 連載「病理医が語る身近な病気」  
 第4回：免疫は諸刃の剣をもっている  
 小形 岳三郎(筑波大学名誉教授)
- 連載「身近な薬草と健康」  
 第10回：消化器系疾患に用いられる身近な薬草-3  
 池上文雄(千葉大学環境健康フィールド科学センター)
- みんなの病気体験記  
 『視力低下に悩まされて14年—網膜前膜と白内障—』
- 連載「季節の味覚と健康談議」  
 第26回：ストロベリー  
 岡 希太郎(HAB 理事・東京薬科大学名誉教授)



発行：特定非営利活動法人 HAB 研究機構 HAB 市民会員事務局  
 千葉県市川市菅野 5-11-13 市川総合病院 角膜センター内  
 E-mail：information@hab.or.jp



HAB NEWS LETTER Vol.22 No.2 2016 02 24

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization

---