

# HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.23 No.2 2017 02 25

## C O N T E N T S

1. <巻頭言>  
新しい医療人教育カリキュラムから  
見えてきたこと  
昭和大学・木内 祐二
2. <オピニオン>
  - (1) 千葉労災病院・山縣 正庸
  - (2) 神戸大学・手嶋 豊
  - (3) 東海大学・木村 啓志
3. <連載>
  - (1) 毒性学研究の現状と将来  
第3話：選択毒性を中心に  
薬剤師認定制度認証機構・吉田 武美
  - (2) 学会の思い出話  
毒性学の原点と医薬品安全性評価との接点からの  
進化毒性学への道  
ファイザー株式会社・堀井 郁夫
4. HAB 研究機構 会員の頁
  - (1) 東京大学大学院・酒井 康行、篠原 満利恵、  
堀口 一樹、小森 喜久夫
  - (2) エーザイ株式会社・小森 高文
5. 市民公開シンポジウムの報告
6. 第24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



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

## 第 24 回 HAB 研究機構学術年会

# モデリングの拓く新薬創成と新しい医療

学術年会長：樋坂 章博（千葉大学大学院）

日 時：2017 年 6 月 1 日（木）～ 3 日（土）※1日終了後、懇親会を行います

会 場：昭和大学 上條講堂（品川区旗の台1-5-8）

### ■招待講演

I：データ駆動型ドラッグリポジショニングによるシステム創薬 ————— 山西 芳裕（九州大学生体防御医学研究所）

II：ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法の確立 ————— 関野 祐子（国立医薬品食品衛生研究所）

III：交渉中

IV：人工知能(AI)を利用した血液がんのPrecision Medicine ————— 東條 有伸（東京大学医科学研究所）

### ■シンポジウム I：In silico モデリングの可能性と応用

計算科学の In silico モデリングへの適用 ————— 関嶋 政和（東京工業大学）

機械学習を利用した薬物の経皮吸収性予測 ————— 馬場 廣海（マルホ株式会社）

異物応答性核内受容体 CAR への薬物結合による CYP2B6 発現誘導に関する In silico 予測 — 加藤 晴敏（田辺三菱製薬株式会社）

大規模副作用情報および化学構造情報の融合が拓く医薬品の安全性予測 ————— 植沢 芳広（明治薬科大学）

### ■シンポジウム II：非臨床研究の情報に基づくモデリング

化学構造に基づくヒトクリアランス経路予測 ————— 前田 和哉（東京大学）

経験則に基づくヒト薬物動態の予測 ————— 輪嶋 恵宏（塩野義製薬株式会社）

TK-NOG マウスおよび各種動物モデルを利用した PBPK モデリングによるヒト動態予測 — 山崎 浩史（昭和薬科大学）

システムファーマコロジー手法による医薬品副作用の予測 ————— 本間 雅（東京大学医学部附属病院）

### ■シンポジウム III：PB-PK モデルと PK-PD モデルの適用と発展

Static モデルによる小腸代謝の寄与推定と PBPK モデルへの応用 ————— 中村 己貴子（中外製薬株式会社）

抗凝固薬エドキサバンの P-gp を組込んだ PBPK モデルの構築と臨床薬物相互作用解析 — 三日市 剛（第一三共株式会社）

抗菌薬領域における PK/PD モデル解析 — PK/PD index map の提唱とその活用例 — 北村 嘉章（杏林製薬株式会社）

Acotiamide の PBPK-PD モデリング ————— 吉井 一良（ゼリア新薬工業株式会社）

### ■シンポジウム IV：医療と臨床試験のシミュレーション

モデルに基づく医薬品研究開発：Elotuzumab の暴露安全性解析を例に ————— 長谷川 真裕美（プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社）

日常臨床データ（電子カルテデータ）を用いたフェビキソスタットの母集団薬効動態解析 - 施設間比較 — 村木 翔太、家入 一郎（九州大学）

Virtual clinical trial を用いた効率的な医薬品開発の提案 ————— 年本 広太（理化学研究所）

バイオマーカーの長期的変化を再構築する手法 SReFT の開発とアルツハイマー病の疾患進行のモデリング — 徳田 慶太（東京大学医学部附属病院）

### ■ランチョンプレゼンテーション

年会 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 30 回市民公開シンポジウム「知っておきたい膵臓がんとその治療法」

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：2017 年 4 月 29 日（土）

※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

〒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

TEL：047-329-3563 FAX：047-329-3565 E-mail：secretariat@hab.or.jp URL：http://www.hab.or.jp

# HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.23 No.2 2017 02 25

## C O N T E N T S

### 1. <巻頭言>

- 新しい医療人教育カリキュラムから見えてきたこと  
木内 祐二 (昭和大学) ————— 2

### 2. <オピニオン>

- (1) 腰痛治療におけるアンメット領域  
山縣 正庸 (千葉労災病院) ————— 5
- (2) HAB 第二次人試料委員会に参加して  
手嶋 豊 (神戸大学) ————— 7
- (3) 創薬に向けた Organ/Body-on-a-chip の現状  
木村 啓志 (東海大学) ————— 9

### 3. <連載>

- (1) 毒性学研究の現状と将来  
第3話 選択毒性を中心に  
吉田 武美 (薬剤師認定制度認証機構代表理事) — 12
- (2) 学会の思い出話  
毒性学の原点と医薬品安全性評価との接点からの進化  
毒性学への道  
堀井 郁夫 (ファイザー株式会社) ————— 19

### 4. HAB 研究機構 会員の頁

- (1) 東京大学大学院 工学系研究科 化学システム工学専攻環境反応  
工学講座および生産技術研究所 統合バイオメディカルシステム  
国際研究センター臓器・生体システム工学研究室の紹介  
酒井 康行、篠原 満利恵、堀口 一樹、小森 喜久夫  
(東京大学大学院) ————— 22
- (2) エーザイ株式会社 筑波薬物動態室の紹介  
小森 高文 (エーザイ株式会社) ————— 25

### 5. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 28

### 6. 第24回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ ——— 30

- (1) 学術年会開催にあたって
- (2) プログラム

### 7. お知らせ ————— 34

編集後記

## 1. <巻頭言>

### 新しい医療人教育カリキュラムから 見えてきたこと

昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門 教授

木内 祐二



私は、平成 10 年から昨年（平成 28 年）3 月までの 18 年間、薬学部での薬物治療に関わる教育を臨床実習の指導も含めて担当しました。あわせて、薬学部が平成 18 年度から 6 年制に移行する時期にその教育改革に参加させていただき、それ以降も、薬学部・医学部の様々な教育改革に関わった経験から、これからの医療人教育について考える機会を得ました。また、医・歯・薬学部の全学生が卒業時までには修得を求められる「モデル・コア・カリキュラム」が、いずれの学部においてもここ数年で改訂され、薬理学、薬物動態学の大学教育が今後、どのように進展するか方向性が見えてきましたので、それらを私見も交えて紹介することで、巻頭言に代えさせていただきます。

医学教育の指針となる「医学教育モデル・コア・カリキュラム」は平成 22 年度改訂版に続いて、平成 28 年度改訂版（案）が公開され、現在、最終的な調整が行われています。今回の改訂版（案）では、新規に「医学研究と倫理」の項目が設けられ、以下の学修目標が追加されたことは、学生時代から研究倫理の涵養が必要であることを明示したものであることとして意義深いと思います。

- ・医学研究と倫理（それぞれの研究に対応した倫理指針と法律）について説明できる。
  - ・臨床試験・治験と倫理性（ヘルシンキ宣言、第 I・II・III・IV 相試験、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice <GCP>）、治験審査委員会・倫理審査委員会（institutional review board <IRB>）について説明できる。
  - ・副作用と有害事象の違い、報告の意義（医薬品・医療機器等安全性情報報告制度等）を説明できる。
- 「生体と薬物」の項目には、薬理作用の基本に加え、「薬物の動態」の学修目標として、
- ・薬物・毒物の吸収、分布、代謝と排泄を説明できる。
  - ・薬物の生体膜通過に影響する因子を説明できる。
  - ・薬物投与方法を列挙し（経口、舌下、皮膚、粘膜、直腸、注射、吸入、点眼、点鼻等）、それぞれの薬物動態を説明できる。
- として、医師も ADME の基本を理解することが必須であることが示されています。さらに「基本的診療知識」の項目では、EBM の学修目標が大幅に拡充されるとともに、「薬物治療の基本原則」に、
- ・年齢（小児、高齢者等）・臓器障害時に

における薬剤投与の注意点（薬物動態の特徴を含む）を説明できる。

- ・薬物動態的相互作用について例を挙げて説明できる。

が学習目標として示され、薬理学、薬物動態学が単なる知識でなく、臨床現場での積極的な活用を求めていることが学生にも伝わります。また、分子標的治療薬、ポリファーマシー、使用禁忌、アンチ・ドーピング等に関する学修目標を追加されたことは、近年の社会的背景を反映したものであると思われまます。こうした薬理、薬物治療の知識を講義だけでなく、長期（72週）の臨床実習での実践を通して習得することが新しい医学教育のスタイルとなります。

一方、6年制薬学教育においても「薬学教育モデル・コア・カリキュラム」が改訂され、平成27年度の1年生から導入されました。6年制薬学教育の目的は、薬剤師（医療人）の育成であることが明示され、薬学部の人材育成の目的が、創薬科学者から適切な薬物治療の担い手の育成へと大きく移行したことに伴い、薬理学、薬物動態学がより実践医療のための学習として拡充しましたが、今回の改訂版ではさらにその傾向が強くなりました。

薬学教育モデル・コア・カリキュラムでは、「薬物の体内動態」として生体膜通過、吸収、分布、代謝、排泄、相互作用、薬物速度論、治療薬物モニタリング（TDM）と投与設計のそれぞれについて詳細な学修目標（到達目標）が示されるとともに、「個別化医療」として遺伝的・年齢的・生理的要因や臓器機能低下（合併症）に配慮した薬物治療の立案に関する到達目標が示されています。例として挙げると

- ・薬物の生体膜透過に関わるトランスポーターの例を挙げ、その特徴と薬物動態における役割を説明できる。
  - ・薬物の吸収に影響する因子（薬物の物性、生理学的要因など）を列挙し、説明できる。
  - ・薬物の組織移行性（分布容積）と血漿タンパク結合ならびに組織結合との関係を、定量的に説明できる。
  - ・代表的な薬物代謝酵素（分子種）により代謝される薬物を列挙できる。
  - ・腎クリアランスと、糸球体ろ過、分泌、再吸収の関係を定量的に説明できる。
  - ・線形1-コンパートメントモデルに基づいた解析ができる（急速静注・経口投与[単回および反復投与]、定速静注）。
  - ・治療薬物モニタリング（TDM）の意義を説明し、TDMが有効な薬物を列挙できる。
  - ・腎疾患・腎機能低下時における薬物動態と、薬物治療・投与設計において注意すべき点を説明できる。
- さらに、平成27年度改訂版では、薬剤師による薬物治療の積極的な実践をさらに視野に入れた到達目標として、以下のようなものも加えられています。
- ・薬物動態学-薬力学解析（PK-PD解析）について概説できる。
  - ・TDMを行う際の採血ポイント、試料の取り扱い、測定法について説明できる。
  - ・薬物動態パラメータを用いて患者ごとの薬物投与設計ができる。
  - ・個別の患者情報（遺伝的素因、年齢的要因、臓器機能など）と医薬品情報をもとに、薬物治療を計画・立案できる。
  - ・コンパニオン診断にもとづく薬物治療について、例を挙げて説明できる。

薬学教育、薬剤師教育に長く関わった教員として、講義や病院・薬局での実務実習（計22週以上）を通してこれらを修得した薬剤師が、チーム医療の一員として薬物治療に積極的に参加することで、適正で安全な医療に貢献することを期待しています。

また、いずれの学部モデル・コア・カリキュラムでもチーム医療の実践が重要視され、多職種連携教育（Interprofessional Education：IPE）の以下のような学修目標が明示されています。

- ・医療チームの構成や各構成員（医師、歯科医師、薬剤師、看護師、その他の医療職）の役割分担と連携・責任体制について説明し、チームの一員として参加できる。
- ・自分の能力の限界を認識し、必要に応じて他の医療従事者に援助を求めることができる。
- ・チームワークと情報共有の重要性を理解し、チームの一員としての役割を積極的に果たすように努める。

こうした学修目標に基づいて、医系総合大学の昭和大学では、全国に先駆けて、医・歯・薬・保健医療学部が連携して、全学年で学部合同の演習や実習（病棟実習、在宅

実習など）を実施しており、その経験から、チーム医療が、より良い医療の実現につながることを教員、学生ともに確信しています。今後は、実践医療（眼前の患者のための医療）のみならず、各職種が修得した上記のような専門能を活かし、「自分の能力の限界を認識し、必要に応じて他の医療従事者に援助を求め」、「チームワークと情報共有の重要性を理解し」ながら連携・協力する、創薬研究（将来の患者のための医療）におけるチーム医療のモデル作りにも取り組むべきとの使命感を感じています。

上記のように、医学教育、薬学教育における薬理学、薬物治療の学習は、従来と比較して、質・量ともに大きく拡充し、今後より実践的な学習が求められるようになっていくことが、モデル・コア・カリキュラムを通してわかります。こうしたカリキュラムで育った医師、薬剤師がこれらの知識や経験を活かして薬物治療や臨床薬理学の専門家として活躍することを期待するとともに、多職種が連携して新しい価値を創造する、新時代の創薬研究のチームの主役を育てる私たちの責任を改めて強く感じます。

## 2. <オピニオン>

### (1) 腰痛治療におけるアンメット領域

千葉労災病院整形外科 / 勤労者脊椎・腰痛センター

山縣 正庸

国民病ともいわれる腰痛については85%がその原因が特定できないといわれているが、近年徐々にではあるがその病態の解明が続いている。最近の神経繊維画像評価法、生理・生化学的な精緻な手法が腰部の痛みを起す病態解明に役立っているからである。また一方で痛みに対する基礎研究、更には治療薬開発も盛んで、毎年多くの腰痛治療薬が市販されている。

しかし、腰痛治療の現場でもう少しなんとかならないかという訴えが多いのは下肢のしびれである。運動麻痺はなく運動に不便は感じないが、とにかく足部がしびれる、痛みは無い。とにかく不快に残るしびれをとってもらいたい、こういう訴えが多い、しかし、このしびれに対する有効な治療薬が無い。近年、疼痛は病態ごとに治療されるべきとして、これまでの侵害受容性疼痛には従来のNSAIDs、神経障害性疼痛には神経の興奮性を抑制する各種薬剤が保険に認められている。ジンジン、ビリビリする痛みは神経障害性疼痛であり、Caチャンネルの取り込み抑制の作用薬が使用されるようになった。このジンジンする痛みと弱い電気が流れるようなしびれは時に混同され、患者さん自身もうまく表現できていない。しかし、明確にいわゆる痛みではないと訴える患者さんがいる訳で、治療する側としては別の

病理的变化が生じていると考えざるを得ない。しびれの病態を解明しようと各学会もシンポを組んだりするが、明確な解答が出ない。日本整形外科学会による腰痛疾患治療成績判定にも腰痛、下肢痛、下肢のしびれは独立して並列に評価されている。

現在しびれの定義が曖昧で、患者さん自身がしびれると表現するとカルテにはしびれと記載してしまう。しかし、先に述べたように弱い電気が流れるようなしびれから痛みに変容するしびれまであり、ジリジリ熱くなるとも、ジンジンが進行すると感覚が無くなるともその訴えは様々である、またビリビリが強くなると痛みとして訴える事もある。しびれと痛みの明確な境界が決められている訳ではない。時間軸では1) 正座の後のようにビリビリが強度に現れ、時間とともに軽快するもの、更に2) 常時しびれていて時間と関連しないもの(糖尿病性神経障害など)、3) 常に強いしびれがある訳では無いが一定時間ある姿勢や、運動負荷をかけるとしびれが強くなるもの(腰椎の術後しびれ)、に分ける事ができる。

昨年、京都大学薬学研究科の金子教授のもとで行われた動物実験が発表され英国科学雑誌電子版のScientific Reports 6, Article number: 23261 Published online: 17 March 2016に掲載された(参考文献)。マウスの後肢を一時結紮した後

それを解放する事でしびれを模したものである。血流を再開させるとマウスは足の裏を激しく舐める行動を取るという。血流が一定時間停止した後血流を再開すると大量の活性酸素が痛みを引き起こすサイトカインを発生させることが知られている。感覚神経で活性酸素のセンサーとされる transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) の計測を各種の条件下で行った。活性酸素の活性を消失させる薬、TRPA1 阻害薬、また TRPA1 遺伝子欠損マウスでは、血流再開後の足の裏を舐める動作が少なくなるとの事だ。血流再開後のマウスの行動から活性酸素が感覚神経の TRPA1 を刺激する事により、痛みにも近いしびれ感が発生する、また更にこのシリーズの研究では神経組織の血流低下が持続すると低酸素により、プロリン水酸化酵素が抑制され TRPA1 の機能が亢進する事を報告している。この動物実験の知見から TRPA1 阻害薬がヒトに応用されれば正座の後の様な強いしびれを改善する薬ができそうである。

しかし、先に記述したようにしびれの様態は様々でこの紹介した実験では脊髄や馬尾ではなく末梢神経を障害させている。末梢神経で圧迫、阻血に弱いのは太い有髄神経の A-fiber ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  とあり、それぞれ働きが異なる) である、その中でも知覚神経は運動神経より圧迫に弱い。正座していると先に A- $\beta$  が障害され触覚が低下する、この段階では無髄神経である C-fiber は障害されていないのでジンジン、ビリビリというしびれ痛みを感じ中枢

へ伝える、更に阻血が続くと C-fiber も機能障害となり、下肢は無感覚となる。この実験ではこの正座のときのしびれを模している。また時間軸では比較的急性期の状態である。しかし、末梢神経への損傷が進行してしまった慢性の状態ではどうであろうか。さらに、私の外来患者さんの様に、長い経過で下肢痛を伴う腰痛持ちは馬尾、神経根への障害が、更には神経節への障害が考えられる。腰椎の術後下肢痛遺残患者では、その効果はどうであろうか、解剖学的に異なる神経組織の場合はもちろんであるが、また、比較的急な変化の場合と長い慢性的な経過でしびれが出現している場合、病態が異なる可能性がある。問題を挙げればきりがなく出てくる。しかしながら、この研究がしびれの解明に大きく役立ち、多数の患者さんの苦悩を解決する糸口となる大きな可能性を秘めている。今後、更にこの方面の研究が進む事を願って止まない。

現在、しびれに特化した治療薬剤は非常に少ない。この不愉快なしびれをとってくれる薬剤が早く出て来ないであろうか、腰痛に悩む患者さんも多いが、この下肢のしびれも国民的病気と言っているであろう。本日の外来でも何人もの患者さんに下肢痛は取れたのだから足部のしびれはあきらめてください。と苦しく説明している。もちろん術前からしびれは中々取れないのですと説明しているのであるが・・・患者さんは辛いから時間をかけてでも遠方から来院しているのに。治療者にとっても何とも辛い事である。

## 参考文献

Kanako So, Yuna Tei, Meng Zhao, Takahito Miyake, Haruka Hiyama, Hisashi Shirakawa, Satoshi Imai, Yasuo Mori, Takayuki Nakagawa, Kazuo Matsubara & Shuji Kaneko "Hypoxia-induced sensitisation of TRPA1 in painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion in mice", Scientific Reports 6, Article number: 23261 Published online: 17 March 2016.

## (2) HAB 第二次人試料委員会に参加して

神戸大学

手嶋 豊

このたび、HAB 第二次人試料委員会（以下、委員会という。）に参加させていただき、ヒト組織をめぐって多くのことを学ぶ機会をお与えいただいた。委員会では、臓器移植法に基づく移植用臓器の提供に際して、研究用組織を提供することに含まれる問題が議論された。その際に自分の近時の研究関心との関係で強く感じたことは、医療・医薬品を取り巻く国際化の状況は、法学領域とは大きく異なっているという点である。このことを以下にもう少し敷衍し、国際化と医事法の関係について紹介したい。

委員会で扱われたヒト組織の提供は、現在、世界規模で行われているところであり、外国で調達されたヒト組織が、わが国の創薬においても、重要な位置を占めている。このようにヒト組織は今日、国境を越えて、世界中の医薬品産業に重要なものとして位置づけられている。もっとも、日本人由来のヒト組織の提供が乏しいことが、日本での創薬において足枷のひとつである可能性は否定できないことも、指摘されていた。

医療と法との関係を扱う法分野は、「医事法」と分類される。医事法の歴史は、内外のいずれについても決して長くはないが、扱う領域の重要性から、特に 1970 年代以降、議論はあるものの、世界的にもそれが民法や刑法などから独立した独自の領域として扱われるようになってきている。医事法は、生物としての人にとって最も基本的な価値一

命・身体の維持・保存一に関わる事項を扱うものであり、その意味で、自国外の人々とも、基本的な価値観と制度選択は、その多くが共有できると考えられ、これは法制度の違いを超えうるものと考えられる。臓器移植において提供者に金銭の提供が認められず、これが刑罰でもって禁止されるのは、ごくわずかの国を除いてはほぼ例外なく共有されているのは、その一例である。しかしながら、一般的・総論的にはそのように考えられても、具体的な医療の場面において、認められる医療技術のうちのどの方法は認められ、どの方法は認められないのかについては、各国の制度を子細に比較していくと、問題とされている医療や、その技術の内容・方法により、当該社会における宗教・文化その他が影響して、国によって対応はさまざまなことがある。そしてこれはたとえば、隣接する国同士においても、大きな違いがあることが、ままあるようである。生殖補助医療・臨死介助といった問題について、諸外国の間で、法の態度が異なっていることは衆知のことである。また、医事法の発展状況そのものについても、国ごとで差があることも、指摘されている。わが国でも、臓器移植が長い間にわたって標準治療のひとつになることができなかった。

医事法は国内法のひとつであり、基本的には国内の法律問題として生じたものを、わが国の法制に照らして適切な解決・処理をは

かるというのが議論の中心で、外国で行われている医療や法制度は、あくまで比較対象としての位置づけでしかなかったり、国ごとの違いは日本の問題を考える上での参考資料として扱うにとどまることが多い。この点、近時盛んとなっている医療ツーリズムは、当該医療が提供されている現地まで出かけ、その利益を享受するものであるが、その規律は、わが国の手を離れ、もっぱら渡航先のルールによる。これでは、医療の問題を専ら自国内のものとして位置づけ、国内で解決をはかるという医事法の基本的枠組みからは、医療ツーリズムはコントロールできないものになってしまう。こうした状況が常態化することは、医事法の対象である利益の重要性に照らせば望ましくなく、医事法が扱うものを国内問題のみに限定するのは適当でない事態も生じてこよう。

様々に現われる国際的な課題に対してこれまで、わが国の医事法分野では、満足な検討がなされてきたとはいえ、問題意識も法律家の間では十分に共有されていないように思われる。確かに、医薬品に関するハーモナイゼーションや、新規・再興感染症への対応・検疫、国際医療協力といった側面につき、公衆衛生等の実務従事者・研究者が国境を越えて協力することに実績があり、貢献の度合いも大きなものがある。しかしながら、人・物の流通と医療との関わりから生じる国際化の流れは、それらに限られるものではない。

近時、世界における医療と法の関わりについて注目される動きとして、グローバル・ヘルスロー（Global Health Law, GHL）という領域が主にアメリカで議論されている。これは、感染性疾患の規律についての国際的

協力、それらと関連する予防接種の実施といった問題に限らず、より広く、タバコの流通抑制・肥満防止といった形で非感染性疾患に対しても取り組み、国際間での医薬品の開発・流通といった問題までも検討対象とするものであって、「平和に生きる権利」まで含まれるとの主張もある。GHLとはかなりの部分が重なるが、国際公法の一分野としての International Health Law を提唱する見解もヨーロッパで主張されている。こうしたものとは別に、国境をまたいで移動する患者に対する臨死介助・生殖補助医療・臓器移植・医療過誤などを、患者の属する国内法の限界を見据えて規律・保護しようとする議論も、目に付くようになってきた。

今後、このような世界レベルの動きを、医事法としてどのように取り込むかについては、問題群により選択肢は分かれ、①各国の違いを摺合せ統一する、②国内法の整備を進める、③立場の違いを認めることを前提とした国際分業、といった方向性を考えることになるとの指摘もなされている。こうした医療をめぐる国際的な展開の動きは、1990年代以降、ようやく輪郭が明確になってきた。

医事法に公衆衛生の問題を含むと考えるのが適当か、ヒト組織の提供の問題を法的課題のひとつとして取り上げるべきかどうか等についても、なお議論すべき点は多々あるが、医薬品開発が世界レベルの中で行われていることから、わが国でも医事法領域の国際化を意識せざるを得ないひとつの場として、委員会へ参加できたことは、非常に学ぶことの多い、有益な機会であった。心より感謝申し上げたい。

### (3) 創薬に向けた Organ/Body-on-a-chip の現状

東海大学工学部機械工学科 / 東海大学マイクロ・ナノ研究開発センター

木村 啓志

#### 1. はじめに

創薬では、新規化合物の薬効や毒性を調査するために動物実験が必要不可欠であるが、動物実験が抱えるヒトとの種差の問題や倫理面の問題は、社会的にも早急に対応しなければならない状況である。現状では、動物実験の代替法として培養細胞を使った *in vitro* 実験系によって新規化合物の1次スクリーニングが実施されている。しかしながら、従来の *in vitro* 実験系では、培養細胞の活性や機能が著しく低下・喪失していることや、臓器 / 組織間の相互作用を直接的に評価できないことから、動物実験と *in vitro* 実験系で得られるデータ量の乖離は大きいと言わざるを得ない。

他方、 $\mu$ TASやMEMSなどの研究分野では、マイクロ流体デバイス技術を応用したバイオアッセイツールとして Organ-on-a-chip や Body-on-a-chip という概念が提唱され、関連研究が世界的に活況を呈している<sup>1, 2)</sup>。半導体の微細加工技術を活用して数ミリメートルからサブミクロンスケールの微細構造を自由に設計でき、なおかつ、流体操作が容易なマイクロ流体デバイス技術は、*in vivo* の微小環境や体内の血流ネットワークを模倣することが可能であり、*in vitro* 実験系における細胞の機能維持や臓器間相互作用の評価への応用が期待されている。筆者らも世界に先駆けて Organ/Body-on-a-chip 関連研究に着手し、当該

研究分野をリードしてきた<sup>3)</sup>。本稿では、これまでに研究開発を進めてきた Organ/Body-on-a-chip を紹介すると共に、実用化に向けた課題について議論したい。

#### 2. Organ-on-a-chip (肝臓を例に)

生体内の細胞は、血流によって酸素・栄養素の供給や老廃物の除去がなされるダイナミックな環境下に存在する。そこで筆者らは、微細加工技術を活用して細胞の足場となる微細流路構造を持つマイクロ流体デバイスを作製し、ポンプと組み合わせることによって、肝細胞の三次元スフェロイドを形成し、なおかつ灌流培養が可能なシステムを構築した。本システムを用いて正常ヒト胎児肝細胞やヒト肝癌由来細胞を培養した結果、肝細胞の活性能を示すアルブミン生成量が従来の *in vitro* 実験系と比して有意に上昇することが明らかとなった。

筆者らは、肝細胞の活性能維持だけでなく組織構造を *in vitro* で再構築する試みも進めている。肝細胞は、肝小葉と呼ばれる肝臓の小組織において中心静脈から放射状に配列して肝細胞索を構成しており、隣り合う細胞間で毛細胆管を形成する。毛細胆管は、細胞内で生合成した代謝産物を含む胆汁が排泄されるため、薬効毒性試験において重要な評価ターゲットである。しかし、細胞培養ディッシュ上では隣り合う細胞間でランダムに形成されてしまい、*in*

*in vivo* のような連続的な毛細胆管を構築することができない。そこで、肝細胞索の微小構造を人工的に再現するデバイスを開発し、ラット初代培養肝細胞を導入することで毛細胆管形成制御を試みた<sup>4)</sup>。このデバイスを用いて培養3日目に Carboxydichlorofluorescein Diacetate (CDFDA) をモデル物質とした薬物代謝試験を実施した。CDFDA は、肝細胞内でエステラーゼ活性によって蛍光物質 Carboxydichlorofluorescein (CDF) に代謝され、毛細胆管に排出される物質である。CDFDA 含培養液を流路に灌流して30分後にデバイス内の細胞の様子を蛍光観察したところ、二列直線状に配列した肝細胞の間に CDF が排泄されていたことから、生体内の毛細胆管と同様の連続的な管構造が形成されていることが分かった。このほか、免疫染色でも連続的な毛細胆管の形成を確認している。このような一連の実験結果から、*in vivo* の微小空間や環境を模倣することで *in vivo* 同様の機能を再現することが示唆されている。

### 3. Body-on-a-chip

前章では、単一臓器の機能や構造をマイクロ流体デバイス上で再構築する試みを紹介した。さらに、筆者らは、薬物動態に寄与する主要臓器由来の細胞をデバイス内の個別の培養部に配置し、これらを流路ネットワークで接続することで臓器/組織間相互作用を *in vitro* で予測可能な Body-on-a-chip の開発も進めている<sup>5)</sup>。このデバイスでは、薬物動態予測において重要な生体機能である吸収・分布・排泄・代謝を司る臓器のうち、小腸上皮・肝臓・心臓などの機能の集積化を実現している。デバイスの機能評価とし

てプロドラッグであるシクロフォスファミド (CPA) の薬効評価試験を実施した。この結果、本デバイスを用いて、薬物動態における肝代謝機能の影響や小腸上皮による吸収阻害といった複合的な臓器作用を再現可能であることが示唆された。このように複数の臓器機能を集積化することが可能なデバイスは、導入する細胞や物質の組み合わせによって様々な薬効毒性試験への応用が可能であり、得られた実験データから数理モデルを構築することで臓器間相互作用の検証・解明に向けた評価系としての応用が期待できる。

### 4. おわりに

本稿で紹介した Organ/Body-on-a-chip は、薬効毒性試験における動物実験や既存の細胞実験の画期的な代替法として、今後、社会的なニーズが高まるものと考えられる。一方、これらのデバイスの実用化に向けてクリアしなければならない課題もある。例えば、デバイスに導入する細胞の問題である。本稿で紹介した研究事例では主に株化細胞を利用している。株化細胞は無限増殖能を持ち、取り扱いが容易であるものの、癌化しているものが多く、機能活性を著しく喪失している場合がほとんどである。高精度な薬物動態予測のための *in vitro* 実験系として、ヒト初代培養細胞を利用することが理想ではあるが、現状では入手が難しく、入手できてもドナー間の変動が大きい上に非常に高価であることから実用的ではない。これに対して、iPS 細胞から分化誘導した正常細胞を容易に利用することができるようになれば、機能活性喪失の問題も解決するため、Organ/Body-

on-a-chip の実用化に大きく近づくであろう。さらに個人の iPS 細胞が利用できれば、テーラーメイド薬物療法への活用も期待できる。いずれにせよ、こういった領域横断型研究の新たな概念の実現には一学問分野

だけではなく、医薬理工の複合的な知見や技術の発展が必要不可欠であり、Organ/Body-on-a-chip の実用化は各分野の今後の発展に期待するところも大きい。

### 参考文献

1. Huh, D. et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* **328**:1662–1668 (2010).
2. Sung, J. H. et al. Microfabricated mammalian organ systems and their integration into models of whole animals and humans. *Lab on a chip* **13**:1201–1212 (2013).
3. Kimura, H. et al. An integrated microfluidic system for long-term perfusion culture and on-line monitoring of intestinal tissue models. *Lab on a chip* **8**:741–746 (2008).
4. Nakao, Y., Kimura, H. et al. Bile canaliculi formation by aligning rat primary hepatocytes in a microfluidic device. *Biomicrofluidics* **5**:22212 (2011).
5. Kimura, H. et al. An on-chip small intestine-liver model for pharmacokinetic studies. *Journal of laboratory automation* **20**:265–273 (2015).

### 3. <連載>

## (1) 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3話 選択毒性を中心に

#### 1. はじめに

第二回目は、毒性学における基本的用語について述べ、パラオキシナーゼを例にとり、一酵素たんぱく質が神経毒ガスの解毒代謝に関わるとともに、極めて多彩な生理作用を有し、個人差などによる疾患との関連についても紹介した。また、日常的に摂る食品成分などが、愛玩動物に対しては強い毒性を示すことなど、ヒトと動物の化学物質に対する代謝の差による毒性発現の例を述べ、選択毒性という毒性学の概念を示した。選択毒性が活用されているのは、農薬や医薬品では抗生物質などであり、引き続きその概念をたどっていくことにする。さらに関連事項についても紹介する。

#### 2. 選択毒性の話

毒性学の重要な概念の一つに選択毒性がある。選択毒性の理論を展開した著名な研究者は、Prof. A. Albert で、その著書 *Selective Toxicity - The physico-chemical basis of therapy* - (Chapman and Hall, 1973) は、1951年を初版として、7版までの改訂が重ねられてきた。筆者の手元に、1973年発行の第5版が本棚を飾っている。本書は、1976年頃留学していたバンダービルト大学の図書館の書庫整理ついでに、入手したものである。また、

解説版ともいえる「薬物の選択性」(永井恒司訳、講談社サイエンティフィック社、1976年)が出版されている。本書の書名のように、実際に化学療法薬など薬が効いている本質的な理由は、この選択毒性によることを述べている。また、村岡三郎著「薬物作用の比較生化学」(廣川書店、昭和51年)でも、この選択毒性に関する解説がなされている。

選択毒性とは、簡潔にいうと特定の生物種に対しては毒性を発現するが、それ以外の生物種に対してはある一定の量までは毒性を示さないか、またはほとんど毒性がないことをいう。自然界では、選択毒性が機能していると考えられる数多くの事象があることは、酸素呼吸の問題、有毒植物や有毒動物に含有されている選択毒をしての成分の役割などで見ることが出来る。

ここでは、ヒトが応用科学的な面から進めてきた観点から述べる。医薬品や農薬など化学物質の選択毒性が成立する基本的な原理としては、

- 1) 蓄積過程における生物種間の相違
- 2) 比較細胞生物学的な理由による場合
- 3) 比較生化学的な理由による場合

が挙げられている。例えば1)の例は、農薬噴霧のように植物ではなく害虫のような有害種のみが蓄積して毒となることで

ある。2) の例は、細胞構造上の相違によるもので、抗生物質は主に細菌の細胞壁合成阻害作用を有することにより薬としての働きを発揮しており、細胞壁のない宿主であるヒトの細胞への毒性はないか低い。また、古くから蚊取り線香などに用いられている除虫菊の主成分のピレスロイド系化合物（現在は合成ピレスロイドが大部分を占めている。）の殺虫効果は、昆虫、魚類、爬虫類などの原始的な神経系では神経毒性が強く現れるが、ヒトなどでの毒性は極めて低いことなどが挙げられる。2) や3) の例は、多くの抗菌薬（抗生物質）の基本的な作用機構をなすものである。たとえば、スルホンアミド系抗菌薬の作用（ヒトと細菌の葉酸合成経路の有無によるもの）やクロラムフェニコールのタンパク質合成阻害機構の相違などによる。さらに、前回述べた有機リン系殺虫剤の毒性のヒトへの毒性も強いパラチオンとは異なり、低毒性のマラチオンはヒトや実験動物ではカルボキシルエステラーゼによる解毒的な代謝を受け、毒作用の発現は低いが、害虫などでは本酵素がないために殺虫効果を発現する。このように、ヒトの日常生活の中では選択毒性の原理を活用していることが、医薬品

の抗菌薬や農薬等かなり多いことが分かる。表1には、教科書的になるが抗菌薬を中心にその例を示してある。

また、細胞障害性の制がん薬もがん細胞と正常細胞の増殖能の相違を基礎にする選択毒性の適用の例と言えるが、生体内で比較的高い増殖を行っている骨髄、小腸、毛髪などへの毒性は出現しやすいことになる。現在広く開発が進められ、がん治療に用いられている分子標的薬も、がん細胞と正常細胞間で発現している増殖関連分子等の相違を基盤にしており、広くはこの選択毒性の概念に収まるのではなかろうか。従って、選択毒性を生かした医薬品開発は、幅広く展開されている。

とはいえ、これらの抗菌薬も、長期に、広範囲に使用されると、ペニシリンショック、難聴など聴覚毒性、酵素誘導・阻害による薬物相互作用などがそれぞれ出現し、患者の安全性を損なう事態となっている。その毒性発現機構解明のために、多大な人的、物的資源が必要となってくる。さらには、後述する耐性菌の出現があり、その対策が求められる。以下選択毒性が典型的に適用されている抗菌薬に関して、教科書的になるが紹介する。

表1 抗菌薬や農薬の選択毒性発現機構とヒトにおける毒性

選択性の発現：作用機序	医薬品・農薬等	毒性（副作用・有害作用）
1. 細胞壁合成阻害 1) ペニシリン結合蛋白（P B P S）への結合（ペプチドグリカン合成の阻害）	1)β-ラクタム系 ・ペニシリン系、 ・セフェム系、（セファメジンなど多数） 第1世代～第4世代 ・カルバペネム系 （チエナム、カルベニンなど）	アレルギー反応、アナフィラキシー チオメチルトetraゾール基含有で、アンタビユース様作用、M R S A増加 （特徴）基質特異性拡張型β-ラクタマーゼに安定

<p>2)PBP<sub>s</sub> 基質 (ムレイン) 結合</p> <p>2. 細胞膜合成阻害 (細胞膜構成脂質の阻害)</p> <p>3. 核酸合成阻害 (DNA ジャイレーズ・トポイソメラーゼ阻害)</p> <p>4. タンパク質合成阻害 (リボソームの構成の差) 30S リボソーム結合し、タンパク質合成阻害 50S リボソームと結合</p> <p>5. 葉酸代謝阻害 (微生物は葉酸を生合成：ヒトは栄養素で摂取)</p>	<p>・モノバクタム系 (アザクタム、アマスリン)</p> <p>1) グリコペプチド系 (バンコマイシンなど)</p> <p>2) ホスホマイシン系</p> <p>1) ポリペプチド系 (ポリミキシンB、コリスチン)</p> <p>2) ポリエン系 (アムホテリシンB、ナイスチン)</p> <p>1) キノロン系</p> <p>2) サルファ剤</p> <p>3) リファンピシン</p> <p>4) S T 合剤</p> <p>1) アミノグリコシド系</p> <p>2) マクロライド系、ケトライド系</p> <p>3) テトラサイクリン系</p> <p>4) リンコマイシン系</p> <p>5) ストレプトグラミン系</p> <p>6) オキサゾリジノン</p> <p>7) クロラムフェニコール</p> <p>1) スルホンアミド系</p>	<p>(特徴) メタロβ-ラクタマーゼの作用に比較的安定</p> <p>レッドネック症候群など 聴力障害、腎障害 高 Na 含有量に注意</p> <p>腎障害、神経毒性</p> <p>悪心、嘔吐など消化器症状、頭痛、けいれんなど中枢神経系症状、発疹・発赤、光線過敏症 血液障害、皮膚粘膜眼症候群 CYP3A4 誘導 (薬物間相互作用)</p> <p>聴覚障害 (第 8 聴神経阻害)、腎障害、再生不良性貧血、消化器症状、肝障害 CYP3A4 の誘導及び阻害 (薬物間相互作用) 骨内移行と催奇形性 静脈炎</p> <p>再生不良性貧血</p> <p>サルファ剤過敏症</p>
<p>加水分解酵素や代謝酵素の相違：チオノ型のチオリン酸型への酸化：アセチルコリンエステラーゼ阻害能抗亢進；加水分解酵素の活性の有無：ヒトや哺乳類は高い</p>	<p>有機リン系殺虫剤 (マラチオン等)</p>	<p>コリン作動性毒性</p>

### 3. 選択毒性発現機構と薬物耐性の話題<sup>1~5)</sup>

表1に選択毒性を基にした各種の抗生物質及び抗菌薬を挙げ、またそれらの副作用や有害作用を示す。これらの抗菌薬は、それぞれ標的となる細胞内成分と結合して作用を示す。一方で、これら抗菌薬に対する耐性菌が出現する。

微生物の耐性獲得は、抗生物質や抗菌薬の分解酵素の産生、標的分子の変異、薬剤排出ポンプなど多彩な機構を伴っている。このことは、抗菌薬が選択毒性を示しつつ、感受性のある多くの病原性微生物の消滅を可能とするが、逆に薬物耐性を獲得した病原微生物の繁殖を拡大することになる。加えて、新規の抗菌薬が開発され適用されることになるが、新規薬物に対しても耐性菌が出現し、新たな抗菌薬開発の創生が必要となる。

薬剤耐性菌の出現は、単に抗菌薬のヒト細菌感染症のみからではなく、畜産や養殖等における抗生物質の使用等でも生じる。さらに抗菌薬の生活環境への排出は、環境中細菌の耐性獲得へもつながり、結果的に耐性を獲得した細菌が環境中に拡散するという環境衛生上の問題も生じてくる。

以下、耐性獲得の問題を述べる。現在まで、良く知られている薬剤耐性は、次のようなものである。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)、バンコマイシン低度耐性黄色ブドウ球菌 (VISA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性結核菌 (MDR-TB)、βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、広範囲薬剤耐性結核菌 (XDR-TB)、ペニシリナーゼ産生淋菌

(PPNG) などがある。その他ウイルス関連や結核菌などにおいてアマンタジンやタミフル耐性インフルエンザウイルス、薬剤耐性 HIV、多剤耐性結核菌、クロロキン耐性マラリアなどなどあるが、ここでは紹介するにとどめる。

#### 3-1 細菌の耐性獲得の遺伝的メカニズム

病原性微生物が耐性を獲得するには、その病原体が新規の耐性機構を自己産生する場合と、他の薬剤耐性細菌が有する機構が何らかのかたちで伝播され、それを新たに取り込んでいる場合がある。

#### 3-2 新規の耐性獲得

ある抗菌薬に感受性のある病原微生物が増殖していく過程で、薬剤耐性が出現することがある。細菌の遺伝子の突然変異による。

#### 3-3 薬剤耐性機構の伝達

病原性微生物が外来の遺伝子を取り込んだり、同種あるいは異種の微生物間で遺伝子を交換したりする仕組みを有する。ある微生物が獲得した耐性が、別の微生物に伝達されて新たな耐性微生物が生じる。耐性を獲得した非病原性細菌から、病原性細菌への伝達が起きると、化学療法による治療が困難になるため大きな問題となる。耐性遺伝子は、微生物の遺伝子そのものに組み込まれることもあるが、細胞質のプラスミド DNA に存在することが多い。いわゆる耐性プラスミドと称されている。耐性プラスミドを持つ細菌の細胞表面の繊維状器官によって他の細菌にプラスミドを伝達することも可能で、接合伝達を行うものがある。

形質転換やファージを介した形質導入などによる耐性遺伝子の伝達も起こる。

表 2 に耐性発現機構及び関連抗菌薬を示し、概要を述べる。

耐性発現様式	発現機序
1. 薬剤分解酵素や機能の薬剤作用部位の装飾の獲得	<p>1. ペニシリン系やセフェム系の有する <math>\beta</math>-ラクタム環の加水分解酵素 (各種の <math>\beta</math>-ラクタマーゼ: 基質特異性により下記のように分類)</p> <p>1) ペニシリナーゼ (クラス A <math>\beta</math>-ラクタマーゼ)</p> <p>2) メタロ-<math>\beta</math>-ラクタマーゼ (クラス B <math>\beta</math>-ラクタマーゼ、亜鉛-<math>\beta</math>-ラクタマーゼ、カルバペネマーゼ)</p> <p>3) セファロスポリナーゼ (クラス C <math>\beta</math>-ラクタマーゼ)</p> <p>4) オキサシリナーゼ (クラス D <math>\beta</math>-ラクタマーゼ)</p> <p>2. アミノグリコシド系結合部位の変異 (リボソームへの結合能低下)</p> <p>3. クロラムフェニコールのアセチル化</p>
2. 細胞膜の透過性の低下	ポーリンの変異や減少
3. 薬剤の排出促進	<p>各種の排出ポンプの存在</p> <p>1) ABC (ATP binding cassette),</p> <p>2) MF (Major facilitator)</p> <p>3) RND (Resistance nodulation cell-division; (大腸菌の AcrAB-TolC、緑膿菌の MexAB-OprM や MexXY-OprM),</p> <p>4) MATE (Multidrug and toxic compound extrusion),</p> <p>5) SMR (Small multidrug resistance)</p>

1) 抗菌薬の分解酵素や作用部位修飾の獲得  
抗生物質の起源となったペニシリンを始めとする各種の抗菌薬は、 $\beta$ -ラクタム環を有するが、病原微生物は  $\beta$ -ラクタマーゼを産生し、本構造を加水分解し、作用を消失させる。分解酵素の産生による薬剤耐性の獲得は、病原微生物など細菌に広く存在する方法である。これに対して、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬を併用して、抗菌活性を維

持する治療法もある。比較的最近発見されたニューデリー・メタロ・ベータラクタマーゼ (New Delhi metallo-beta-lactamase、略称 NDM-1) は、新型の亜鉛含有酵素で広範囲の抗菌薬に対する耐性につながることで、また本酵素の遺伝子はプラスミド DNA に存在するので、他の細菌にも水平伝播する可能性があり、耐性機構として大きな懸念がもたれている。

クロラムフェニコールに対する耐性獲得では、その骨格の水酸基にアセチル基を導入する酵素が産生され、結果的に細菌リボソームへの結合能が消失することによる。

## 2) 薬物の作用点の変異の産生

抗菌薬の標的である病原性微生物が、細胞内の標的分子を変異させ、薬物の作用点を修飾し、薬効を消失させ、耐性を獲得する機構である。その代表的な例に MRSA がある。本機構は、作用部位であるペニシリン結合タンパク質の変異の導入である。

## 3) 抗菌薬の細胞外排出機構の獲得

病原微生物が曝露された抗菌薬を菌体外へ排出し、細胞内の薬物濃度を減少させ、生存する機構である。表 2 に示すように、細菌には、薬物排出ポンプをコードしていると推定される遺伝子が複数存在し、5 ファミリーに分類されている。

とくに多剤薬物排泄ポンプを有する耐性菌の出現が国際的にも大きな問題となっている。

がん細胞では、抗ガン薬に対する多剤耐性の機構としての多剤耐性トランスポーター MDR で明らかにされたように、ABC トランスポーター (ATP 依存輸送タンパク質、P 糖タンパク質) が良く知られている。

このような薬物排出ポンプの仕組みが、病原性微生物の薬物耐性に関わってきていることから、これらポンプの阻害薬の開発へと進んでいくことになる。

## 4) 殺鼠剤と薬剤抵抗性 (耐性) スーパーラット 6、7)

選択毒性とは離れるが、哺乳類における

遺伝子変異を伴う薬剤抵抗性 (耐性) の例を述べる。殺鼠剤は、ネズミ駆除の目的で用いられるが、毒性学的にみても黄燐、モノフルオロ酢酸ナトリウム及びアミド、タリウム、硫酸タリウムなど急性毒性の強いものがある。一方、ワルファリンやクマリン系抗血液凝固剤などはやや長期に摂取させる毒性物質として世界中で用いられている。これらは、農地などで用いる場合と家庭用に用いる場合では、法律的な規制が異なり、前者は農薬として農薬取締法で、後者は医薬部外品として医薬品医療機器等法 (旧薬事法) での対応となっている。農薬を家庭で用いることは出来ない。

ここでは、ワルファリンに抵抗性を獲得しているスーパーラットの話を提供する。ワルファリンの抗血液凝固作用は、ビタミン K エポキシドリダクターゼ (VKOR) を阻害することにより発現するが、ラットへは一定期間摂取させることが必要である。すでに海外では、本酵素の遺伝子変異が確認され、VKORC1 の 139 番目のアミノ酸チロシンからフェニルアラニンに変化し、ワルファリンの作用が大幅に低下していることが明らかになった。一方、東京など都市部のスーパーラットも VKORC1 の遺伝子変異を生じているが、同時にワルファリンの代謝酵素であるシトクロム P450 活性が高く、解毒も促進されていることが判明した。特に P450 分子種の CYP3A の発現量と代謝活性、NAPDH シトクロム P450 還元酵素活性が、ワルファリン感受性ラットに比べると有意に増加していることが明らかにされた。すなわちラット体内におけるワルファリンの解毒排泄が促進されていた。薬毒物による CYP3A 酵素など酵素誘

導による薬物耐性は良く知られているが、ワルファリンに誘導作用はないことから、この酵素系の変動がどのように生じているかは今後の検討課題であろう。日本でもすでにスーパーラットの世代交代が進んでおり、薬剤抵抗性は東京新宿あたりで80%以上に達しているとされる。

米国や欧州など海外では、薬剤抵抗性対策としては、第二世代の抗血液凝固薬を殺鼠剤として用いているが、それに対する抵抗性も出現していることも報告されている。

一方、最近 VKORC1 の 33 番目のアミノ酸がアルギニンからプロリンに置換し、酵素活性が感受性ラットの 1/10 以下と極めて低く、薬物代謝活性は同等なワルファリン抵抗性ラットが青森で明らかにされている。<sup>7)</sup> VKOR 活性が極めて低いラットがどのようにして生存でき、かつワルファリン

抵抗性を獲得しているのか今後の課題であろう。

#### 4. おわりに

今回は、選択毒性を中心に抗菌薬と薬剤耐性とその機構、ならびに薬剤師抵抗性に関して述べてきたが、毒性学の現状の語りとしては、かなり遠いものがある。毒性学は、第一話に概要で述べたように、医薬品、農薬、食品添加物はじめ環境化学物質としてのすべてに対する対応が求められている。また、一化学物質でも多方面にわたる作用を用量依存的、暴露時間や期間、暴露経路などで明らかにされなければならないことがある。毒性学が対象とする化学物質は、多種多岐にわたることから、第四話の最終回には、将来的な問題点を幅広く紹介にしたい。

#### 参考文献

1. 平井敬二、キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史 日本化学療法学会誌、53:349–356 (2005).
2. Handzlik J, Matys A, Kieć-Kononowicz K: Recent Advances in Multi-Drug Resistance (MDR) Efflux Pump Inhibitors of Gram-Positive Bacteria *S. aureus*. *Antibiotics* 2:28–45 (2013).
3. Li XZ, Plésiat P, Nikaido H: The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*, 28:337–418 (2015).
4. Y, Venter H, Ma S: Efflux Pump Inhibitors: A Novel Approach to Combat Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria. *Curr Drug Targets*, 17:702–719 (2016).
5. Alibert S, N'gompaza Diarra J, Hernandez J, Stutzmann A, Fouad M, Boyer G, Pagès JM: Multidrug efflux pumps and their role in antibiotic and antiseptic resistance: a pharmacodynamic perspective. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2:1–9 (2016).
6. Ishizuka M, Tanikawa T, Tanaka KD, Heewon M, Okajima F, Sakamoto KQ, Fujita S: Pesticide resistance in wild mammals—mechanisms of anticoagulant resistance in wild rodents. *J Toxicol Sci*, 33:283–291 (2008).
7. Tanaka KD, Kawai YK, Ikenaka Y, Harunari T, Tanikawa T, Fujita S, Ishizuka M: A novel mutation in VKORC1 and its effect on enzymatic activity in Japanese warfarin-resistant rats. *J Vet Med Sci*, 75:135–139 (2013).

## (2) 学会の思い出話

### 毒性学の原点と医薬品安全性評価との接点からの 進化毒性学への道

ファイザー株式会社

堀井 郁夫

学会の思い出話を語れといわれれば、私自身が創薬およびその医薬品の安全性研究に関わっていた事もあり、当初は多岐にわたる諸学会に参加していたが、最終的には毒性学研究に関わる学会が中心となる。研究の場がヨーロッパ系医薬品会社 (Roche)、ケンブリッジ大学 (英国)、米国系医薬品会社 (Pfizer) であった事から、日本毒性学会 (JSOT: Japanese Society of Toxicology)、Eurotox (European Societies of Toxicology)、SOT (Society of Toxicology) が主たる対応学会となっている。

海外の学会に関しては、若い時代からヨーロッパにいる事が多かったことから Eurotox にはこの 30 年以上殆ど毎年参加している。SOT には、この 20 年来、毎年参加をしている。私が捉えている両学会の違いは、SOT は米国の毒性学会であるが世界的規模の学会で 7000 人以上の参加者があり、既存の科学から最新の科学にわたる事項が提示され今後の科学的挑戦心が掻き立てられる学会であり、Eurotox はヨーロッパ各国毒性学会の集合体で 1500 人位の参加者で、今現実的に対面している科学をじっくりと検証できる学会である。私自身、SOT では会場を走り回り新しい科学・技術の展開の可能性と展望を計るのにエネルギーを使い果た



す。Eurotox では、現在展開されている新しい科学のセッションに朝から終日座り込み、しっかりと今の科学を自分に叩きこむ場になっている。JSOT の年会は、1800 人程度の日本人参加者中心の学会であり、新しい科学に関しては SOT 追従型ではあるがその内容のレベルも諸外国に勝るとも劣らない活動が示されている。

以下に、Eurotox、SOT、HAB、JSOT について思い出やら想いを語ってみる。

#### Eurotox :

ヨーロッパは、スイス、ドイツ、イギリスにしばらく居を構えていた事もあり、Eurotox への参加は多かった。この 30 年以上毎年参加していることから、多くの開催都市 (ヨーロッパの主要都市) を訪問する機会が多く、学会参加に併せて夫々特徴のある多くの文化に触れられたのは貴重

な体験となった。訪れた先々でスケッチをし、帰国してからそれを水彩画、パステル画、油絵などに起こすのが楽しみであった。描いたスケッチブックは十数冊になり、未だスケッチのままのものが多くあり、老後に絵に起こすのを楽しみにしている。

各都市での滞在中のエピソードは書ききれないくらいほど沢山ある。人との出会いも多くあったが、佐藤哲男先生（千葉大学名誉教授、HAB 研究機構名誉会長）にはよくお会いし、海外での研究生活に苦慮している若い頃の私をいろいろと励まして頂いた。

一つの特異的な学会開催となった例を以下に示してみようと思う。2001年のイスタンブールでの Eurotox は、9.11 と重なり特別な学会となった。日本からイスタンブールへの飛行中にあの米国でのテロがあり、空港到着時、ホテルでのチェックイン時の警戒が厳重でおかしいなとは思ったがホテルの部屋でテレビを見て状況が把握できた。その2日後から始まる学会は、米国、ヨーロッパ各地、アジア地区などから来る飛行機が飛ばなく全てキャンセルされた事から参加者は2日前から来ている人のみで非常に少なかった。しかし、学会前日夕刻の王宮で開催されたオープニングセレモニーは、少人数の参加者の前で盛大に行われ、楽隊やら、文化紹介など素晴らしいものであった。翌日、学会会場に行ってみると発表会場、ポスター会場全て殆ど人がいなく、セッションキャンセルの紙が貼られており、当然、私のセッションも誰もいない状況でキャンセルとなった。念のため、再び翌日に会場に行ってみるといろいろな

物が片付けられている状況であり、その後帰国までの数日、イスタンブールのあちこちを訪ね歩く時間ができた。滞在中、ホテルの近くにあるタクシム広場で爆弾テロがあり戦々恐々の滞在でもあった。昨年、再び Eurotox がイスタンブールで開催予定とされていたが、テロの関係で急遽キャンセルされスペインのセビリヤに変更された。これまでの Eurotox 開催地のパリ、ベルリン、ロンドン、オスロ、ブリュッセル等でもテロ行為があり、学会に参加するにしてもその要素を加味しながらの参加というような時代になってきた。

#### SOT :

私の若い研究者時代、SOTに続いてシアトルで開催されたICT (International Conference on Toxicology) での出来事は忘れられない。その会場で私が質問をしようと手を挙げた時に、自分よりいち早く手を挙げた人を見て驚いた。その方が私とそっくりな顔をしていて、発言をし始めると声までそっくりで唖然とした。その方は杉山雄一先生（東京大学名誉教授、理化学研究所特別招聘研究員）だった。学会参加中に見知らぬ何人かの外人から“Yuuich!”と声をかけられたのを覚えている。その当時、お互いに面識がなかったのであるが、その後、いろいろな面で懇意にさせて頂いている。当時の先生も私もおそらく体重が50キロ台であったと思う。その後、2人は体の重さと年を重ね、少しずつ外観に隔たりが生じてきたが声だけは相変わらずよく似ていると言われる。

SOTは、新しい科学としての分子毒理学をいち早く学べる場であった。ケンプ

リッジ大学赴任中、新しい分子毒性学を日本毒性学会での活動を通じて啓蒙的かつ私自身がパイオニアになるべく意識しながら毒性学的考究の場に Toxicogenomics、Toxicoproteomics、Toxicometabonomics、等の Omics 思考を持ち込もうとした。その後、これらの活動は毒作用発現における Non-coding RNA による RNA 干渉、Epigenetics 思考への展開に繋がっていった。

### HAB 研究機構学術年会：

私の最初の年会参加は、2001年に杉山先生が学術年会長をやられた時であった。先生からシンポジウムで Spheroid 培養細胞を用いた創薬安全性評価についての話と依頼され参加し、まさしく *in vitro* 評価系が創薬の場で普通に実践される時代になってきたといった印象を受けた。

2010年に第17回学術年会会長を務めさせて頂く事になった経緯は、私にとっては奇異な感があった。前年の SOT の会場で佐藤哲男先生に呼び止められ、通常の会話の中で年会長の打診があったような、なかったような曖昧な会話がなされ、その後、私は米国に留まり仕事に追われその話はすっかり忘れていた。帰国後、先生から「HABの理事に決まったので就任して下さい。そして次の年会長よろしく」との連絡が入った。凄いプロセスで動く学会だと思ふ反面、巧妙に着々と物事を進めていくこ

のような原動力も必要なのかと妙に納得をしたのを覚えている。

### 日本毒性学会：

日本毒性学会は、私の研究活動の母体となっている。現在、功労会員であり、理事就任中は「創薬初期の探索毒性・ハイスループット展開」「分子毒性学の啓蒙」に貢献をしてきた。第33回日本トキシコロジー学会（現日本毒性学会）の年会長を務めたのを契機に、予てから思索をしていた医薬品の毒性学の思考展開を生物学の原点に帰すべく「進化医学」を起点とした「進化毒性学」を提唱するに至った。（参考文献1、2参照）私自身のこのような科学的思考変遷は、学会活動を通じて培われたものであると思っている。

諸学会活動を続けているうちに古希を迎える年になってきた。先日、依頼されていた Review paper を書き上げ、JSOT の学術誌 The Journal of Toxicological Sciences に脱稿・投稿した。タイトルは “The Principle of Safety Evaluation in Medicinal Drug --- How can toxicology contribute to drug discovery and development as a multidisciplinary science?” である。

今の心境は、ダグラス・マッカーサーの退任の時の言葉 “Old soldiers never die; they just fade away” にある。

### 参考文献

1. 堀井郁夫：医薬品の毒作用発現とその評価ーダーウィン毒性学的思考への歩み、ファルマシア、46:765-769 (2010)
2. Ikuo Horii: Toxic effect onset and evaluations of medicinal drugs - horizon for Darwinian toxicological thought -, 35:425-435 (2010)

## 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) 東京大学大学院 工学系研究科 化学システム工学専攻 環境反応工学講座 および生産技術研究所 統合バイオメディカルシステム国際研究センター 臓器・生体システム工学研究室の紹介

東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻環境反応工学講座  
生産技術研究所統合バイオメディカルシステム国際研究センター臓器・生体システム工学研究室

酒井 康行、篠原 満利恵、堀口 一樹、小森 喜久夫

#### はじめに

私たちの研究室は、2016年の4月より東京大学本郷キャンパス工学部3号館で新たに活動を開始しました。駒場の東京大学生産技術研究所にて2001年より主宰している研究室も、継続運営をしています。現在の研究室全体の構成員は、スタッフ11名（教授、助教、特任助教、研究員、補佐員等）、博士課程学生6名、修士課程学生7名、学部生2名、研究実習生2名の計28名で、その内日本人は19名、外国人は9名（フランス4名、インドネシア2名、ネパール1名、韓国1名、スイス1名）と国際色豊かです。また、学生を、工学系研究科の化学システム工学専攻とバイオエンジニアリング専攻の両方から受け入れているため、研究室のバックグラウンドとしては生物化学工学を基本としつつ、バイオ分野の幅広い学問の融合が自然と可能になる環境であると言えます。

研究室の大目標としては、「代謝系臓器由来の細胞を生体外にて様々な大きさと三次元化し、再生医療や人工臓器、細胞アクセイとその利用方法（動物実験の代替）といった用途に使用すること」を掲げています。そして、血管網のない生体外の培養環境下、様々なスケールで細胞の階層的高密度三次元化と物質交換性を如何に両立させるか、という点について、化学工学的な方法論に強固な基礎をおき取り組んでいます。また、人工的操作と細胞や生体の自己組織可能をフルに引き出し、かつ適切に融合させることをも心がけています。さらに、目的達成のための多様な要素技術の適切な融合という化学工学のもうひとつの特徴にも依拠し、基礎生物医学者から臨床医学者・薬学者、企業とも幅広く共同研究を進めています。

これまでに肝臓や膵島の再生医療用の組織の構築や、肝や腸・肺について、培養細

胞を用いる細胞アッセイ系の開発などを行ってきました。最近は、幹細胞の大スケールでの増殖分化と組織化、生理学的な細胞アッセイの開発と応答検出のための

先進的なバイオセンシング、代謝系臓器の機能再生の三分野について研究を進めています（下図）。

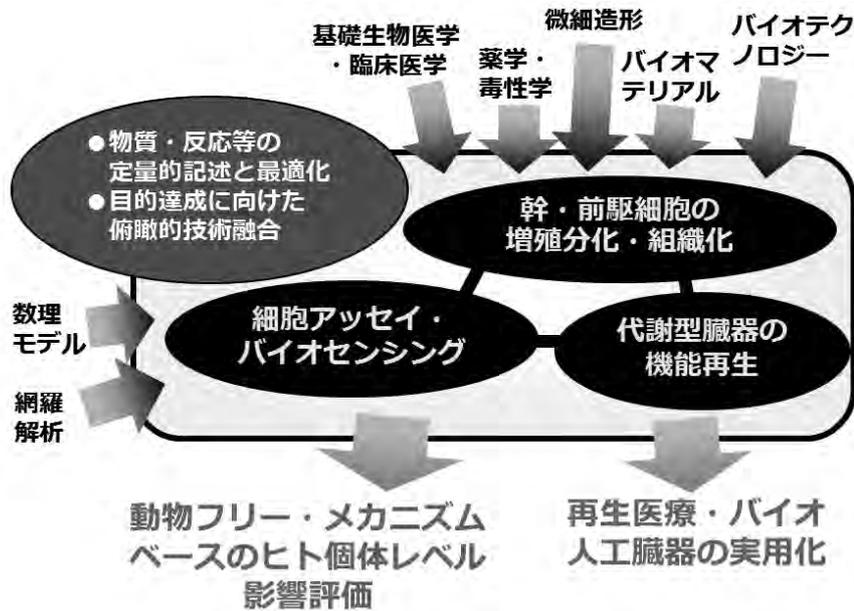


図 研究室の基本コンセプト・技術群とそれらの融合・最終目標

### 幹・前駆細胞の増殖分化・組織化

昨今、iPS細胞等の幹細胞を細胞ソースとした再生医療の実現への期待が高まっていますが、ヒトの治療にはマウスの2,000倍の細胞数が必要となるため、未分化増幅と臓器への分化・組織化を、如何に大スケールかつ低コストで行うかが極めて重要な課題となっています。

そこで、肝や膵島細胞の分化誘導効率を上げるための培養条件の最適化や、目的細胞を十分に得るための低コストの培養プロセスの研究開発について取り組んでいます<sup>1)</sup>。膵島に関してはAMED“再生医療実現拠点ネットワーク事業”の拠点B（次世代膵島、宮島篤拠点長）にて、iPS細胞増幅や肝分化については“産業化に向けた評価基盤技術開発事業”（紀ノ岡正博リーダー）にて、大スケールでの未分化増幅や分化誘導プロセスの開発を分担しています。また、分化

誘導細胞については、後述の酸素透過性プレートを用いて、球やシートなどの形態に効率よく組織化する手法の開発も行っています<sup>2)</sup>。

### 細胞アッセイとバイオセンシング

動物実験における種差や倫理的課題を回避し、ヒトでの影響発現機序に基づいた*in vitro*細胞アッセイが以前にも増して強く求められています。特に、人体の各臓器の微小组織を、マイクロ流体デバイス技術などの微細造形技術を駆使して培養する臓器チップ（Organ(s) on-a-chip）は、2011年頃より世界的にも急速に研究が発展してきています。しかしながら、ヒト個体応答への外挿を可能とするのは依然として極めて困難であり、アッセイ系の生理学的妥当性と*in vivo*外挿に向けた定量性を大幅に向上させる必要があります。

本研究室では、非実質細胞を含めた臓器の三次元的階層構造と物質交換を簡便に両立する新たなアッセイ用の培養系を、肝・肺胞・腸管等について進めています。特に、シリコーンゴムを培養底面とする酸素供給プレートを使用した階層的重層化培養は、プレート底面で生理学性の高い組織構造を簡便に形成できる点で汎用性が高く、静置培養において最適化された培養系の一つと考え、一連の研究開発を行ってきています<sup>3, 4)</sup>。

肝については、プレート底面において、実質細胞・星細胞・類洞内皮細胞・クッパー細胞からなる階層的重層化構造を簡便に再現し、かつ酸素の供給方法の制御をすることで、好気呼吸から嫌気呼吸・虚血といった条件を再現可能となります。このような生体に近いヘテロ階層構造を作ること、外乱に対してよりロバスタな特性を再現することにも成功しており、薬効毒性の評価だけでなく、疾患モデルとしての利用も十分に展望できるものです。

一方で、培養組織の薬や化学物質評価における薬剤や毒性物質への応答反応の効率的な取得のために、バイオマーカーや主要代謝物に対する高感度バイオセンサーの開発とそのアッセイ系への組み込みについても研究を進めています<sup>5)</sup>。将来的には、これらの取り組みを融合して、各臓器由来の

組織を搭載し、培養と各種アッセイを可能とする Organ(s) on-a-chip の開発を進めていきます。

### 代謝系臓器の機能再生

将来の課題として、肝等の大型臓器を構築するための工学的的方法論についても研究を進めています。このためには、酸素の拡散と消費の制限を受ける血管非配備型ではなく、血管系のように三次元で分岐合流を繰り返すマクロ流路ネットワークが必要です。大スケールでは、脱細胞化組織の利用にも限界があることが判明してきており、当研究室では酸素の流れと拡散による供給と消費に着目したマクロ流路ネットワークを持つ特殊な三次元担体のデザインとその三次元造形・灌流培養による組織育成を進めています<sup>6)</sup>。

### おわりに

これらの研究を進める上では、様々な分野の知識と各種技術の融合が必要になり、その都度、学内外の他グループのご協力をいただいています。今後も化学システム工学の方法論と目的意識的融合を基礎とし、人体のメカニズムベースでの理解と応答予測およびその機能的再構築を目指します。

### 参考文献

1. Horiguchi, I. *et al.*, *Biotechnol. Prog.*, **32**:1009–1016 (2016).
2. Shinohara, M. *et al.*, *Biotechnol. Prog.*, **30**:178–187 (2014).
3. 酒井康行：肝細胞研究会 HP・研究交流、2013.10.21.
4. Xiao, W.J. *et al.*, *Integr Biol*, **7**:1412–1422 (2015).
5. Komori, K. *et al.*, *Langmuir*, **32**:9163–9170 (2016).
6. Pang, Y. *et al.*, *Biofab*, **8**:035016 (2016).

## (2) エーザイ株式会社 筑波薬物動態室の紹介

エーザイ株式会社メディスン開発センター  
バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット筑波薬物動態研究室 室長

小森 高文

エーザイ株式会社の筑波薬物動態室は、米国ボストン近郊に位置するアンドーバー研究所の薬物動態室と共に、国内外で展開する創薬プログラムの推進を、グローバル薬物動態部門の一翼として担っています。現体制の礎が築かれた1990年代以降、紆余曲折を経ながらも、「世界最先端の技術力・手法で薬効および毒性を薬物濃度で定量的に説明し、動態特性に優れた医薬品化合物を創出する」というシンプルな概念は一貫して継承され、今日の筑波薬物動態室の組織方針にも繋がっています。

製薬企業における薬物動態業務は、探索から臨床開発、申請に亘るまで多岐に及んでいます。そのため、求められる能力や専門性に違いが生じる探索業務と開発業務を異なる組織で分業し効率的に推進する体制は、海外大手製薬企業含め一般的に採用されていると思います。この様な状況下、我々の特徴としては、「この20年間一貫して探索から申請までの一連の薬物動態業務を一つの組織で対応してきた」という事です。いずれのアプローチも一長一短があると思いますが、探索初期の多検体スクリーニングや探索化合物の構造最適化、化合物の動態プロファイルの精査による開発候補品の選定、申請用開発動態試験の立案と遂行、申請書類の作成、ヒトマスバランス試験の

試験デザイン並びに代謝物解析含めた臨床部門との共同推進、代謝物の安全性に関する総合的な評価、当局からの質問事項への応対等、一連の業務を通してこれまでに蓄積された数多くの幅広い良質な経験が継続的に活かされることにより、新たな組織戦略の策定、加えて、大局的な視野を有した人材の育成・輩出に繋がり、中長期的には良い面が見えているのではないかと感じています。

筑波研究所が日本国内の創薬拠点として1982年に設立されて以来、アルツハイマー型認知症治療剤アリセプトとプロトンポンプ阻害剤パリエット、近年では、フィコンパ（新規抗てんかん剤）ならびにレンビマ（抗悪性腫瘍剤）を始め、6つの独自性溢れる新薬を本研究所より創出してきました。一方、医薬品開発を取り巻く環境は年々厳しさを増すと共に、核酸医薬、抗体医薬や antibody-drug conjugates (ADC) 等、従来の低分子化合物以外の new modality にも注目が高まり、それらの医薬品開発における比重が大きくなっています。よって、製薬企業の薬物動態部門として、科学的にも規制的にもこれら new modality にも的確に対応する事の重要性が増してきています。また、バイオマーカーの定量分析、DBS の活用、高活性物質の高感度定量法の

開発及び DDS 製剤の分析法の確立等の分析技術の革新、ならびに M&S に関連する専門性の拡充も非常に重要な事です。

2000 年代の薬物動態研究の進展やそれを反映させた薬物間相互作用 (DDI) に関するガイドラインの発行に伴い、医薬品開発の探索初期段階における代謝安定性評価、CYP 阻害・誘導評価、およびトランスポーター評価等はエーザイにおいても整備・定型化され、現在ではグループ企業であるサンプルネットで堅牢なスクリーニング評価システムとして稼働しています。我々は、これら動態スクリーニングより得られた知見をデータベース化する事により *in silico* モデルを構築し、リード化合物の動態特性の最適化を効率的に推進しています。また、動態関連蛋白質の結晶構造情報を取得し、SBDD に活用すべく取り組んでいます。この様に、従来の製薬企業における薬物動態部門の役割や求められる能力・人材も、日々変貌をとげているのではないかと思います。

一方、動物レベルで解明した薬物動態機序と共に種差を考慮し、臨床における薬物動態について代謝物を含めて定量的に予測することは、我々製薬企業の薬物動態部門に普遍的に課せられた重要なミッションでありチャレンジであると思います。肝細胞に代表されるヒト試料を用いた薬物代謝・トランスポーター研究の進展と共に、多角的なアプローチで *in vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE) ならびに PBPK モデルの検証を進め、ヒト PK 予測の精度が向上しているものの、依然、低クリアランス型化合物、non-CYP 代謝型化合物、あるいは輸送と代謝が動態

特性に協奏的に関与している化合物に対しては、予測の定量性およびモデルの網羅性という意味では改善の余地があると認識しています。更なる動態機能の向上を期待する *in vitro* モデルに関しては、代謝・排泄に加え、吸収・脳移行性に関しても iPS 由来細胞含め新規細胞の活用や培養条件の最適化検討、さらに、灌流培養の可能性および Organ/Body-on-a-chip 構築を期待したマイクロ流路を含めた新規デバイス検討も視野に入れ、準備を進めています。また、従来動物データを用いたヒトへの外挿アプローチに加え、ヒト肝キメラマウスを中心にヒト化動物モデルを用いた定量的動態予測の有用性の検証、ならびに創薬プログラムへの有効活用も進めています。

ヒト動態予測および DDI リスク評価とともに、臨床推定薬効用量の予測も開発候補品の選定や臨床導入において重要になっています。我々も探索初期より PKPD model の構築に着手し、臨床推定薬効用量の予測精度の向上、ひいては、適切な投与レジメによる臨床治験デザインの高質化に貢献しています。しかし、バイオマーカーの早期探索、前臨床レベルでの検証、および臨床への応用が提唱されて久しいですが、全ての創薬プログラムで信頼性の高いトランスレーションが実践できているとは言えないのが現状です。現在、我々の強みである定量分析をバイオマーカーに拡充・活用することで、臨床応用可能なバイオマーカーを用いた PKPD model の確立を一つでも多くのプログラムに展開すべく取り組んでいます。

筑波薬物動態室では、これら広範に亘る薬物動態研究活動を、決して多くはないメ

ンバーで日夜対応しています。「よいクスリをより早く」という hhc mind に根ざした患者様貢献という共通ゴールを見据え、自律した専門家がチームとして機能しているから実現できていると思います。10年に及ぶ医薬品開発は、決して一人の力で達

成できるものではありません。今後も、個々が薬物動態のプロフェッショナルとして最大限のパフォーマンスを発揮し、組織内外、社内外のコラボレーターと連携して「クスリづくり」に繋がる研究活動を推進・実践していきたいと思います。



エーザイ株式会社 筑波研究所

## 5. 市民公開シンポジウムの報告

### 第 29 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

#### 「突然死を防ごう」

日時：2016年11月26日（土） 13：30～17：00

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）

望月 眞弓（慶應義塾大学病院薬剤部長）

失神について～突然死に至る怖い心臓病が原因かを見極める～

小林 洋一（昭和大学病院循環器内科 教授）

心臓突然死（ポックリ病）の対策

櫻田 春水（東京都保健医療公社大久保病院 院長）

脳梗塞を予防するために～進化する抗凝固療法～

早崎 剛典（バイエル薬品株式会社血栓症マーケティング部 部長）

総合討論

2016年11月26日に、慶應義塾大学芝共立キャンパス2号館記念講堂に於いて第29回市民公開シンポジウム（主題：突然死を防ごう）を開催いたしました。

突然死とは、交通事故などの事故死を除いた予期しない突然の病死のことで、症状が出現してから死亡するまでの時間が24時間以内の病死と定義されています。消防庁の報告によると、平成25年度の心原性による心肺機能停止症例数は75,397件にものぼるということで、AED（自動体外式除細動器）の設置等の対策は進んではいますが、この症例数を減らすためには、市民の皆様が正しい知識を持ち、予兆があったときにすぐに専門医の診察を受けることが重要と考え、今回のシンポジウムでは、この心臓突然死を引き起こしうる代表的な疾患と、不整脈に関連した心原性脳梗塞につ

いて、3人の専門家からご講演をいただきました。

まず、昭和大学病院循環器内科教授の小林洋一先生から「失神について～突然死に至る怖い心臓病が原因かを見極める～」というご演題で、起立性低血圧による失神、神経調節性失神、そして心原性失神についてそれぞれご説明いただきました。失神患者が救急に搬送されると、脳神経外科医が脳のレントゲン撮影を指示したりして診察を開始するところもあるそうですが、心原性失神は循環器内科医が診察をしなければならぬ疾患であり、失神が起こった後の心臓病の発症のリスク、突然死につながる予兆でもあるということもあって、心臓病の最新の診断法、治療法についてご講演いただきました。

東京都保健医療公社大久保病院院長の櫻

田春水先生からは「心臓突然死（ポックリ病）の対策」という御演題で、突然死を引き起こす心臓病、特に不整脈について動画を使って詳細なご解説をいただきました。人間の心臓は、いわゆる2心房2心室という4つの部屋を持つ構造になっていますが、下に位置する心室で不整脈（心室細動）が起こると1分間に200回以上心室が拍動するものの、血液を送り出すことが出来なくなり、AEDで除細動をしない限り心停止に陥ってしまうとのことでした。

バイエル薬品株式会社の早崎剛典先生からは「脳梗塞を予防するために～進化する抗凝固療法～」というご演題で、脳梗塞そして抗凝固療法についてご講演いただきました。脳梗塞は3つに分類され、その一つの心原性脳梗塞は、心房で不整脈（心房細動）が起こると、心房内で血液が滞留して大きな血栓を作ってしまうことがあり、この血栓が脳に流れ込むことで引き起こされるため、不整脈をカテーテルアブレーションで治療し、そして血栓予防のためには抗凝固療法で治療するそうですが、この治療法は抗血栓効果が高いほど出血という副作用が大きくなるという「諸刃の剣」的な性質があり、出血リスクの低い新薬が待たれていました。そのような中、既存薬に比べより安全な第Xa因子阻害剤とよば

れる新薬が相次いで開発されてきている現状についてご説明いただきました。

第29回市民公開シンポジウムも、3人の講師の先生方から非常に分かりやすくご説明をいただきました。ご講演の後は家族を突然死で亡くした方やWPW症候群と診断されている方から真剣な質問がでて、講師の先生方から丁寧にご説明をいただくことができました。

櫻田先生が医師になられた理由も高校時代に友人が突然に亡くなられたからだということでしたが、健康そうに見えた人がある日突然帰らぬ人になることは、本人も無念でしょうし、回りの家族や友人は深い悲しみに陥ることになります。失神で倒れた時、胸痛があったとき、そして健康診断で心電図に異常が認められたときはすぐに専門医の診察を受けるようにしなければいけないと。皆様再認識をして会場を後にされたことと思います。

第29回市民公開シンポジウムは、非常に好評で早い段階でお申し込みが定員に達しましたので、誠に勝手ながら早期に受付終了とさせていただきます。お申し込みをいただきました150名以上の方々にはご参加をいただけないこととなってしまいました。申し訳ございませんでした。

（文責：HAB 研究機構事務局）

## 6. 第24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 樋坂 章博 (千葉大学大学院)

HAB 研究機構は、貴重なヒト組織を有効にまた倫理性にも十分配慮して正しく研究に利用することで、新薬創成あるいは医療の向上に貢献することを目的としています。この過程では、ヒト組織を用いた実験結果から、何らかの基準により科学的判断を下すことが必要となります。例えば特定の臨床症状を想定した上で、それが起こるか否かをヒト組織を用いた *in vitro* 実験から定量的に予測し、新薬候補品や医療手段の選択を決定することになります。この判断基準が正しいことは根本的に重要であり、もしこれが不正確であれば、貴重なヒト組織を有効に活かすことはできません。そこで今までに得られた知識を総動員して、この判断基準を合理的に決める必要があるわけですが、そのための最も有力な手段の1つに「モデリング」があります。すなわち、医学・薬学領域におけるモデリングには、臨床を考慮して実験科学を意義づける大変重要な役割があると言えるでしょう。

そのような背景から、今年の学術年会のテーマは「モデリングの拓く新薬創成と新しい医療」としました。モデリングには臨床試験の結果から判断基準を合理化するトップダウンと、実験事実と理論から臨床を予測するボトムアップの2つのアプローチがあります。その点を考慮しつつ、全体を新薬を作るステップに従って構成することにしました。第一セッションでは「*In silico* モデリングの可能性と応用」と題して、まだ



実験をしていない段階でどのように合成すべき化合物をモデリングを通じて絞り込むかをテーマとしました。第二セッションでは「非臨床研究の情報に基づくモデリング」と題して、特に薬物動態の予測を創薬の初期段階にどのように行うかを考えることにしました。第三セッションでは、「PB-PKモデルとPK-PDモデルの適用と発展」と題して臨床試験の情報が得られた段階で、どのように薬効や安全性を精密に予測するかが課題となっています。そして最後の第四セッションでは「医療と臨床試験のシミュレーション」として、患者の特性や病態を考慮して最終的な医療を最適化するモデリングをテーマにしています。

なお、3日目には広く一般市民の皆様を対象として、膵臓がんについて公開シンポジウムを開催します。これは対応が難しく、皆様の関心も高い疾患かと思えます。以上、組織委員の先生と知恵を絞り学術年会を準備しています。ぜひ沢山の方のご参加をお願い申し上げます。

## (2) プログラム

### 第 24 回 HAB 研究機構学術年会 「モデリングの拓く新薬創成と新しい医療」

■ 1 日目：2017 年 6 月 1 日（木）

#### シンポジウム I 「*In silico* モデリングの可能性と応用」

計算科学の *in silico* モデリングへの適用

関嶋 政和（東京工業大学）

機械学習を利用した薬物の経皮吸収性予測

馬場 廣海（マルホ株式会社）

異物応答性核内受容体 CAR への薬物結合による CYP2B6 発現誘導に関する *in silico* 予測

加藤 晴敏（田辺三菱製薬株式会社）

大規模副作用情報および化学構造情報の融合が拓く医薬品の安全性予測

植沢 芳広（明治薬科大学）

#### 招待講演 I

データ駆動型ドラッグリポジショニングによるシステム創薬

山西 芳裕（九州大学生体防御医学研究所）

#### 招待講演 II

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法の確立

関野 祐子（国立医薬品食品衛生研究所）

#### シンポジウム II 「非臨床研究の情報に基づくモデリング」

化学構造に基づくヒトクリアランス経路予測

前田 和哉（東京大学）

経験則に基づくヒト薬物動態の予測

輪嶋 恵宏（塩野義製薬株式会社）

TK-NOG マウスおよび各種動物モデルを利用した PBPK モデリングによるヒト動態予測

山崎 浩史（昭和薬科大学）

システムファーマコロジー手法による医薬品副作用の予測

本間 雅（東京大学医学部附属病院）

### 招待講演Ⅲ

交渉中

※ 1日講演終了後に懇親会を行います

■ 2日目：2017年6月2日（金）

### シンポジウムⅢ 「PB-PKモデルとPK-PDモデルの適用と発展」

Staticモデルによる小腸代謝の寄与推定とPBPKモデルへの応用

中村 己貴子（中外製薬株式会社）

抗凝固薬エドキサバンのP-gpを組み込んだPBPKモデルの構築と臨床薬物相互作用解析

三日市 剛（第一三共株式会社）

抗菌薬領域におけるPK/PDモデル解析－PK/PD index mapの提唱とその活用例－

北村 嘉章（杏林製薬株式会社）

AcotiamideのPBPK-PDモデリング

吉井 一良（ゼリア新薬工業株式会社）

### 招待講演Ⅳ

人工知能（AI）を利用した血液がんのPrecision Medicine

東條 有伸（東京大学医科学研究所）

### シンポジウムⅣ 「毒性を評価するためのヒト化動物」

モデルに基づく医薬品研究開発：Elotuzumabの暴露安全性解析を例に

長谷川 真裕美（ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社）

日常臨床データ（電子カルテデータ）を用いたフェブキソスタットの母集団薬効動態解析－施設間比較

村木 翔太、家入 一郎（九州大学）

Virtual clinical trialに基づいたcandidate selection

年本 広太（理化学研究所）

バイオマーカーの長期的変化を再構築する手法SReFTの開発とアルツハイマー病の疾患進行のモデリング

徳田 慶太（東京大学医学部附属病院）

■ 3日目：2017年6月3日（土）

**第30回市民公開シンポジウム 「知っておきたい膵臓がんとその治療法」**

座長：深尾 立（HAB 研究機構）、樋坂 章博（千葉大学大学院）

演者交渉中

※掲載情報は2017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。

**ランチオンプレゼンテーション 6月2日（金）11：30～**

年会2日目昼食時は、細胞アッセイ研究会と合同でランチオンプレゼンテーションを開催いたします。培養・アッセイ装置の創意工夫からモデリングまで多種多様の演題を通して活発な交流を図ります。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。

## 7. 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	あすか製薬株式会社	28	田辺三菱製薬株式会社
2	アステラス製薬株式会社	29	中外製薬株式会社
3	アスピオファーマ株式会社	30	帝國製薬株式会社
4	株式会社アプライドメディカルリサーチ	31	トーアエイヨー株式会社
5	EA ファーマ株式会社	32	東和薬品株式会社
6	エーザイ株式会社	33	鳥居薬品株式会社
7	株式会社 LSI メディエンス	34	ニチバン株式会社
8	大塚製薬株式会社	35	日東電工株式会社
9	株式会社大塚製薬工場	36	ニプロ株式会社
10	小野薬品工業株式会社	37	日本化薬株式会社
11	花王株式会社	38	日本ケミファ株式会社
12	科研製薬株式会社	39	日本新薬株式会社
13	キッセイ薬品工業株式会社	40	日本たばこ産業株式会社
14	協和発酵キリン株式会社	41	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	42	バイエル薬品株式会社
16	参天製薬株式会社	43	久光製薬株式会社
17	株式会社三和化学研究所	44	ファイザー株式会社
18	ジェノスタッフ株式会社	45	富士ソフト株式会社
19	塩野義製薬株式会社	46	富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社
20	株式会社資生堂	47	マルホ株式会社
21	株式会社新日本科学	48	Meiji Seika ファルマ株式会社
22	積水メディカル株式会社	49	株式会社メドレックス
23	株式会社セプトサピエ	50	持田製薬株式会社
24	千寿製薬株式会社	51	リードケミカル株式会社
25	第一三共株式会社	52	リンク・ジェノミクス株式会社
26	大正製薬株式会社	53	ロート製薬株式会社
27	武田薬品工業株式会社		

(平成 28 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わか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回学術年会を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々と交えて議論しています。こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

### 4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

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

## HAB 研究機構 役員一覧

理事長	深尾 立	独立行政法人労働者健康福祉機構千葉労災病院 名誉院長
副理事長	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	国立小児病院 小児医療研究センター 名誉センター長
	有賀 徹	独立行政法人労働者健康安全機構 理事長
	五十嵐 隆	信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 教授・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	昭和大学医学部 医科薬理学講座 教授
	楠原 洋之	東京大学大学院 薬学系研究科 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ブリヂストン臓器再生医学寄附講座 特任教授
	杉山 雄一	国立研究開発法人 理化学研究所 イノベーション推進センター
	田端 健司	アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所
	千葉 康司	横浜薬科大学 臨床薬理学研究室 教授
	千葉 雅人	大鵬薬品工業株式会社 薬物動態研究所
	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 薬学研究院 臨床薬理学研究室 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

■ 2016年11月26日(土)に第29回HAB市民公開シンポジウム「突然死を防ごう」を、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス記念講堂にて開催いたしました。昭和大学病院循環器内科の小林洋一先生をはじめとする専門の先生方に、心臓病が引き起こす突然死の恐ろしさと、もしものときの処置から進化し続ける事前の診断方法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24回HAB研究機構学術年会「モデリングの拓く新薬創成と新しい医療」を、2017年6月1日(木)～3日(土)に開催いたします。千葉大学大学院の樋坂章博先生に年会長をお願いいたしまして、臨床試験前の予測段階から試験後の安全性を高めるための薬効予測まで、重要な役割を持つモデリングの、創薬の現場における活躍と可能性について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。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6月3日(土)には第30回HAB市民公開シンポジウム「知っておきたい膵臓がんとその治療法」を、昭和大学上條講堂にて開催いたします。膵臓がんは、器官の小ささと様々な臓器の内側に隠れるようにしてあることから、初期段階の発見が難しく進行が早いために治療が難しいといわれています。当シンポジウムでは東海大学医学部消化器外科教授の中郡聡夫先生をはじめ、専門の先生方に「膵臓がん」について分かりやすく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. 23 No. 2 2017 02 25

2017年2月25日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎

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

〒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

TEL: 047-329-3563 FAX: 047-329-3565 <http://www.hab.or.jp/>

ライフサイエンスと  
法政策



Public Policy  
and the Life Sciences

# バイオバンクの展開

*Challenges Evoked by Biobanks in Japan:  
Through Medical Research on Human Dignity*

## 人間の尊厳と医科学研究

奥田純一郎／深尾 立 [共編]

Eds. Junichiro Okuda and Katashi Fukao

A5判・定価(本体2,400円+税)送料350円

※送料は平成28年11月時点の料金です。

## ゲノム・最適医療に不可欠な バイオバンクの意義とあり方を徹底討議

### ●書評

(読売新聞東京本社調査研究本部主任研究員・佐藤良明)

人体組織を研究に活用する。病気の解明や治療法の開発には重要だ。NPO法人「HAB研究機構」は、ヒト組織の活用が日本で円滑に行えるよう、2005年に人試料委員会検討委員会(第1次)を設けて議論を重ねた。

検討の成果を2009年12月、「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—」(町野朔/雨宮浩共編)として出版した。本書は、この「法的・倫理的検討」を再検討のうえ深化させたものだ。

臓器移植法施行から約20年。脳死に対する国民の理解が徐々に広がってきたと考えられること、また、研究用に人体組織を採取しうる機会が心停止後ばかりでなく、脳死の場合も含めて考える必要が出てきたことが、今回再検討の契機となった。第2次検討委員会は、2014年から2016年に計10回、公開で開催された。

日本ではバイオバンク事業が充実しているとは言い難い。HABでは、移植用に提供された臓器が移植に用いら

れなかった場合は焼却するという臓器移植法省令を改正して、研究用に使用できるようにすることを国に提言している。だが検討はされず、臓器移植ドナーからの研究用の組織提供は行われることなく月日が過ぎてきた。今回の委員会では、国内外の研究のためのヒト組織提供とバンキングに関わる諸問題、解決すべき日本の課題などを倫理的、法的、制度的、医学的に議論し、解決策を提案した。バイオバンクの展開に向けて本書は、提供・分配システムに関する「報告書」、委員らの「意見書集」、関連法やガイドラインなどの「資料集」を盛り込んだ。

近年の動向をふまえ、脳死ドナーから研究用組織提供が可能か否かを検討、脳死下ならびに心停止後の臓器提供の両者に即した研究用組織提供の新しいあり方をマニュアル化した。日本人由来の組織提供を考える上で欠かせない論点・データを網羅している。意見書集は読みでのあるものに仕上がっている。

発行 Sophia University Press  
上智大学出版  
<http://www.sophia.ac.jp/>

発売 株式会社ぎょうせい



HAB NEWS LETTER Vol.23 No.2 2017 02 25

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization

---