

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.24 No.1 2017 10 11

CONTENTS

1. <巻頭言>
ヒト iPS 細胞由来分化細胞の
医薬品安全性評価試験法への応用の現状
東京大学大学院・関野 祐子
2. <オピニオン>
(1) 国立国際医療研究センター研究所・狩野 繁之
(2) 東京学芸大学・佐藤 雄一郎
(3) 大阪大学大学院・松崎 典弥
3. 第 24 回 HAB 研究機構学術年会の報告
(1) 第 24 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
(2) 招待講演 I ~ IV
(3) シンポジウム I 「*In silico* モデリングの可能性と応用」
(4) シンポジウム II 「非臨床研究の情報に基づくモデリング」
(5) シンポジウム III 「PB-PKモデルと PK-PDモデルの適用と発展」
(6) シンポジウム IV 「医療と臨床試験のシミュレーション」
(7) ランチョン・プレゼンテーション
4. 市民公開シンポジウムの報告
5. <連載>
(1) 毒性学研究の現状と将来
第 4 話：毒性学研究の将来
薬剤師認定制度認証機構代表理事・吉田 武美
(2) 学会の思い出話
慶應義塾大学・小林 英司
6. HAB 研究機構 会員の頁
田辺三菱製薬株式会社・佐々木 晃
7. 会議議事録
8. お知らせ
ホームページリニューアルのお知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.24 No.1 2017 10 17

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

ヒト iPS 細胞由来分化細胞の医薬品安全性評価試験法への応用の現状

関野 祐子 (東京大学大学院) ————— 2

2. <オピニオン>

(1) 熱帯性感染症領域におけるアンメッドメディカルニーズ
狩野 繁之 (国立国際医療研究センター研究所) — 4

(2) HAB 研究機構第 2 次人試料委員会について
— イギリス滞在中の経験から考えたこと —
佐藤 雄一郎 (東京学芸大学) ————— 7

(3) 組織多様性スクリーニング
松崎 典弥 (大阪大学大学院) ————— 9

3. 第 24 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第 24 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
樋坂 章博 (千葉大学大学院) ————— 11

(2) 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) ——— 14
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 (東京大学大学院) ————— 15

III Using Quantitative Systems Pharmacology to advance oncology drug development
Daniel C. Kirouac (Genentech Inc.) ————— 16

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) ————— 17

(3) シンポジウム I : 「*In silico*モデリングの可能性と応用」— 19

1) 関嶋 政和 (東京工業大学科学技術創成研究院)

2) 馬場 廣海 (マルホ株式会社)

3) 加藤 晴敏 (田辺三菱製薬株式会社)

4) 植沢 芳広 (明治薬科大学)

(4) シンポジウム II : 「非臨床研究の情報に基づくモデリング」— 22

1) 前田 和哉 (東京大学大学院)

2) 輪嶋 恵宏 (塩野義製薬株式会社)

3) 山崎 浩史 (昭和薬科大学)

4) 本間 雅 (東京大学医学部附属病院)

(5) シンポジウム III : 「PB-PK モデルと PK-PD モデルの適用と発展」 ————— 24

1) 中村 己貴子 (中外製薬株式会社)

2) 三日市 剛 (第一三共株式会社)

3) 北村 嘉章 (杏林製薬株式会社)

4) 吉井 一良 (ゼリア新薬工業株式会社)

(6) シンポジウム IV : 「医療と臨床試験のシミュレーション」— 28

1) 長谷川 真裕美 (プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社)

2) 村木 翔太 (九州大学大学院)

3) 年本 広太 (理化学研究所)

4) 徳田 慶太 (東京大学医学部附属病院)

(7) ランチョン・プレゼンテーション ————— 32

4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 34

5. <連載>

(1) 毒性学研究の現状と将来
第 4 話 毒性学研究の将来
吉田 武美 (薬剤師認定制度認証機構代表理事) — 36

(2) 学会の思い出話
桁違い
小林 英司 (慶應義塾大学) ————— 41

6. HAB 研究機構 会員の頁

田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所の紹介
佐々木 晃 (田辺三菱製薬株式会社) ————— 43

7. 会議事録 ————— 45

(1) 第 38 回理事・監事会議事録 (抜粋)

(2) 第 15 回総会議事録 (抜粋)

(3) 第 39 回理事・監事会議事録 (抜粋)

8. お知らせ ————— 49

編集後記

1. <巻頭言>

ヒト iPS 細胞由来分化細胞の 医薬品安全性評価試験法への応用の現状

東京大学大学院 薬学系研究科 特任教授

関野 祐子



私がエイチ・エー・ビー (HAB) 研究機構を知ったのは、いまから7年前 (2010年) に国立医薬品食品衛生研究所の薬理部長に就任してからのことである。薬理部の第3室の研究グループがヒト肝細胞を使った実験をしていた。私はそれまで、神経生理学者、神経薬理学者として基礎医学分野で研究をしていたが、難治性てんかんの焦点切除術後の脳組織の病理標本で神経細胞変性を観察したのが私の唯一のヒト組織を使った実験であった。神経科学の *in vitro* の実験では主に齧歯類の脳スライスや初代培養細胞が利用されていて、ヒト細胞というと神経芽細胞株を意味していた。そのような背景があったので、医師との共同研究なしにヒト肝組織を入手していることに驚き、初めてHAB研究機構を知ったのである。

私は、東京大学薬学部を卒業してすぐに東京女子医科大学の生理学教室の助手となり、その後群馬大学、東京大学医科学研究所に勤めて医学部ポストで准教授となった。東大の薬学部から医学部に就職した学生は私がおそらく初めてだった。医学部の助手として研究のアシスタント以外に、授業の資料作成、配布、スライド係、また盲目的講師の先生の板書のための黒板消し係、生理学実習などを担当した。なぜここでこのような経歴を書きたくなったかというと、薬学部では習うことのないレベルで人体の生理学と解剖学をここで学ぶことができたことが、約4半世紀後に

開始したヒト iPS 細胞由来細胞を使った薬理試験法開発に大いに役に立ったからである。

医薬品開発の探索研究や非臨床試験では実験動物が使われているが、実験動物とヒトの種差の問題が絶えず付きまとい、ヒトに特異的な代謝経路や薬物への反応性などは臨床試験のみ明らかとなるので、医薬品の開発において、ヒト組織・細胞の利用は必須であり、HAB研究機構の果たす役割は非常に大きい。厚生労働省では、医薬品等化学物質のリスク評価にヒト組織細胞を利用することを長い間検討していたという。そんな背景のなか、ヒト iPS 細胞作製技術が確立したのである。私が赴任したのが2010年であり、山中博士がヒト iPS 細胞作製法を樹立してから3年後であった。世の中は iPS 細胞の再生医療への応用を中心に産官学の大規模なコンソーシアムが出来るなど再生医療ありきの雰囲気であったが、当時の審査管理課の課長から、ヒト iPS 細胞由来の臓器細胞を医薬品安全性薬理試験に使えるかどうか、製薬企業の聞き取り調査、文献調査を実施して欲しいとの要請を受けた。心筋細胞を利用した薬理試験への応用の大型プロジェクトが、経済産業省の主導で開始されていて製薬企業も参加していた。我々厚労省の審査管理課の管轄は、医薬品の承認申請に係る安全性薬理試験法のガイドラインであるので、それらの研究成果の実用化の可能性がポイントである。国を挙げての iPS 細胞フィーバーの中、国立医薬品食品衛生研究所で

は薬理部第3室の石田誠一室長が中心となり肝臓細胞の利用についての検討を開始していた。ヒト肝臓細胞で得られている成人肝臓の代謝酵素活性を指標として、ヒトiPS細胞由来肝臓細胞の開発に、成育医療研究センター、大阪大学、医薬基盤研究所、熊本大学などとともに取り組んでいた。一方私は、元薬理部長である大野泰雄先生（当時副所長）から日本安全性薬理研究会のメンバーを紹介され、製薬企業の安全性部門を担当している研究者の方々から、iPS細胞の利用の実態や期待を聞くことから調査を開始した。これが私がヒトiPS細胞由来の臓器細胞を使った医薬品安全性評価法開発にとりかかった第一歩となった。

2010年から2年間にわたる調査研究の結果、分化心筋細胞のみが製薬企業の研究開発の土俵に上がっていた。神経細胞や肝臓細胞はニーズがあるものの、実用化には程遠いとの判断であった。そこで、まずは分化心筋細胞の利用について検討を開始した。薬理試験への応用可能性を示す論文報告はあるものの、使っているヒトiPS株、心筋細胞への分化誘導法はさまざまで、さらに実験手法やデータ解析の指標など、すべてがバラバラであり、薬理試験法としての大前提である再現性を文献的に確認することができなかった。そこで我々が実際に実験にとりかかった。医薬品の承認申請に使う試験法は、世界各国のどこで誰が実験しても同等の結果が出るように標準化されなくてはならない。まずは、標本の形態、実験手法、解析法をそろえて同じ薬剤について同じ実験結果が出るかというバリデーション研究を開始することが、最初のステップとなる。どんな実験方法を採択するかについて慎重に議論した。心筋細胞シートを多点電極上に形成して細胞外電位を測定する方法が、実験者の技術の差が出にくい方法であるとの結論に達した。標準となる実験技術のプロトコルを整備することから開始して、次に心筋

細胞のイオンチャネルへの作用メカニズムがはっきりとしている薬剤をキャリブレーション化合物として、複数の研究施設で結果を比較検討した。これがバリデーション研究の第1ステップである。タイミングよく米国の心臓安全性研究コンソーシアム（Cardiac Safety Research Consortium）が主催した2013年の会議があり、我々が整備した標準的実験方法を発表する機会に恵まれた。次なるステップでは、参加する研究施設の数を増やして、検討する化合物の数を60化合物とした。折しも米国では、FDAが主導するICH57B/E14の改訂を目指すComprehensive *in vitro* Proarrhythmic Assay (CiPA)によりiPS細胞由来心筋を用いた安全性薬理実験法の検討が開始されていた。我々は、医薬品の心臓安全性を評価する臨床・非臨床試験に従事する研究者を集めたシンクタンク会議を霧島で開催（我々はこれを霧島会議と呼んでいる）し、CiPAの主催者を日本に招待し、CiPAの仲間入りを果たした。我々のコンソーシアムをJapan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)と名付けて活動を開始した。現在国際バリデーション研究の結果解析が進行中であるが、我々が先駆けて整備した実験方法が採択されたので、国際バリデーション研究をリードすることが出来た。これまでの成果を2016年末と2017年初頭に連続して論文発表して、国立医薬品食品衛生研究所における私の任務は終了した。

2017年1月に退官するまでの7年間は、それまでの神経科学者としての学術的キャリアを捨てて「ヒトiPS細胞を使った安全性薬理試験法」という分野を開拓してきた。この間、HAB研究機構年会で2回講演するなど、この分野に関心を持っていただいていた。医薬品の開発でヒト組織・細胞を利用することは、臨床試験の被検者、市場における患者の安全を確保するために非常に重要である。今後もHAB研究機構の活動に期待している。

2. <オピニオン>

(1) 熱帯性感染症領域におけるアンメッドメディカルニーズ

国立国際医療研究センター研究所 熱帯医学・マラリア研究部

狩野 繁之

2014年夏、わが国で約70年ぶりとなるデング熱の突発的な流行が報告され、東京を中心に患者数が160人を超えた。いったん対策に成功した熱帯性感染症の“逆襲”に、国民は驚いた。関係諸機関は一斉に感染症危機管理のスイッチを入れ、地球の温暖化とわが国の気候変動、媒介蚊の棲息域拡大情報にも注意を払いはじめた。また、2020年の東京オリンピック・パラリンピック開催まで増え続けるであろうインバウンドの旅行者数は、2017年上半期で早くも年間1,375万人を超え、彼らが国内に持ち込むかもしれない“国際的に脅威となる感染症”に対する対策強化の基本計画が、関係閣僚会議のアクションとなって纏められた。

一方、日本人海外渡航者で、帰国した後に発症する輸入熱帯病の患者に遭遇する。このような熱帯病に対する治療薬の中には、わが国における症例数が比較的少ないために製薬会社による商業ベースでの供給が成り立たず、国内で入手できないものや承認薬として投与できないものが数多くある。この問題に対応するために、現在、厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業「我が国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」に関する研究班（略称：熱帯病治療薬研究班）として、希少な熱

帯病に対する治療薬（オーファンドラッグ）を輸入・保管し、必要な患者に投与するシステムをとっている（<https://www.nettai.org/>）。熱帯性感染症領域におけるアンメッドメディカルニーズについて概説する。

2013年4月より、国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院（NCGM）国際感染症センター（DCC）がこれらのオーファンドラッグの中央保管機関となり、必要に応じて薬剤を供給している。薬剤の使用は原則的に事前に設定された全国の31機関に限定されるが、同機関への患者搬送が不可能な場合は、電話で相談することができる（NCGM代表：03-3202-7181、DCC熱帯病担当者まで）。具体的に保管している薬剤は、マラリア、赤痢アメーバ症、リーシュマニア症、トリパノソーマ症、クリプトスポリジウム症、トキソプラズマ症、肝蛭症、アカントアメーバ角膜炎に対する各種薬剤である（表1）。用法・用量は、以下の“NCGM/DCC国際感染症対策室 Resource”サイトから、「現在 active な情報・資料」としてダウンロードして参照することができる（<https://www.dcc-ncgm.info/resource/>）。

さて近年、わが国の薬機法下で処方できる抗マラリア薬が次々と承認され始めた。メファキン「ヒサミツ」錠は2001年から販

表 1 保管薬剤

商品名	一般名	含量	経路	会社	適応
Avioclor	リン酸クロロキン	クロロキン塩基155 mg	経口	AstraZeneca	マラリア
Riamet	アーテメタールメファントリン合剤	アーテメター 20mg/ルメファントリン 120mg	経口	Novartis	マラリア
Plasmodium Rectocaps	アーテスネート	50 mg. あるいは200 mg	坐剤	Mepha	マラリア
Quinimax (250 mg/2 ml)	グルコン酸キニーネ	キニーネ塩基 250 mg/2 mlアンプル	注射	Sanofi-Winthrop	マラリア
Primaquine	リン酸プリマキン	プリマキン塩基7.5 mg	経口	Durbin PLC	マラリア (三日熱、卵形マラリアの根治療法)
Flagyl Inj.	メトロニダゾール	0.5 w/v% (100 ml)	注射	Rhone-Poulenc Rorer	赤痢アメーバ症
Pentostam	スチボグルコン酸ナトリウム	100 mg/ml (100 ml)	注射	GlaxoWellcome	リーシュマニア症
Impavido	ミルテフォシン	50 mg	経口	Zentaris	内臓リーシュマニア症
Egaten	トリクラベンダゾール	250 mg	経口	Novartis	肝蛭症
Germanin	スラミン	1 g/バイアル	注射	Bayer	アフリカトリパノソーマ症
Arsobal	メラルソプロール	180 mg/5 mlバイアル	注射	Specia	アフリカトリパノソーマ症
Ornidyl	エフロールニチン	200 mg/ml (100 ml)	注射	Aventis	アフリカトリパノソーマ症
Alinia	ニタゾキサニド	500 mg	経口	Romark	クリプトスポリジウム症 (免疫不全者)
Lampit	ニフルチモックス	120 mg	経口	Bayer	アメリカトリパノソーマ症
Sulfadiazine	スルファジアジン	500 mg	経口	CP Pharmaceuticals	トキソプラズマ症
Daraprim	ピリメタミン	25 mg	経口	GlaxoSmithKline	トキソプラズマ症
Brolen	イセチオン酸プロバミジン	0.1 % (10 ml)	点眼	-	アcantアメーバ角膜炎

売が開始され、長くわが国で使われてきたが、世界におけるメフロキン耐性マラリアの出現と拡散が報告され始めて、わが国でも新しい薬剤の使用承認が待たれていた。そしてついに2013年2月に「マラロン配合錠」が認可され、治療だけでなく予防にも広く使われるようになった。さらには用法・用量の変更に係る国内製造販売承認が得られ、「マラロン小児用配合錠」の剤形が2016年6月に追加されて販売されるようになった。これで小児のマラリアの治療/予防も、きめ細かく行うことが出来るようになった。

わが国では、三日熱マラリアのアジア太平洋地域からの輸入例が散見されるが、肝内型の休眠原虫(ヒプノゾイト)を殺滅するプリマキン(プリマキン錠15mg「サノフィ」)の国内製造販売承認が2016年6月に得られて市販されるようになった。ようやく、わが国内での三日熱マラリア、卵形マラリアの根治治療が可能となった。

しかしながら、いまだに重症マラリアによる死亡例も散見される。この克服には、どう

してもアルテミシニン(artemisinin)製剤のわが国への導入が必要である。Artemisinin-based combination therapy (ACT)としてたくさんの種類の混合薬剤が既に世界では使われている。ACTは、未だに有効性を残す抗マラリア薬をアルテミシニン誘導体のパートナードラッグとして併用することで、それぞれの薬効の相乗効果を高め、さらには原虫の耐性獲得の確率を下げることを狙う治療法である。そしてついに2017年3月に、リアメット配合錠(1錠中にアルテメテル20mg/ルメファントリン120mgを含有する)が国内で発売されたが、これは経口のACT錠であるので、あとはartesunate注射薬が認可されるのを待つのみである。

マラリアの診断に関して最後に概説する。マラリアの診断は、ギムザ染色した血液薄層塗抹標本の顕微鏡検査により、赤血球に寄生した原虫を見だし、その種を形態学的に鑑別することが基本となる。さらには、マラリア原虫の寄生赤血球率を計算し、重症度の指標や治療効果の判定に用いる。し

かし、この顕微鏡法の困難さを克服するために開発された、濾紙クロマトグラフィーによる迅速診断キット (Rapid Diagnostic Tests: RDTs) が世界では標準化されているが、わが国の厚生労働省は RDTs による診断結果を感染症法上で認めていない。早期に RDTs の有用性を認め、いずれかのキッ

トの販売承認が得られることが強く期待される。そして、感染症法上は確定診断となる PCR 法による遺伝子診断法は、鋭敏度・特異度ともに極めて高いが、その検査ができる施設は限られる。PCR 診断が必要な場合は、筆者に連絡をされたい。

顧みられない熱帯病、それぞれの概観

以下は顧みられない熱帯病についての簡単な説明です。

- ・デング熱：蚊が媒介するウイルス性疾患でインフルエンザ様の病態を引き起こします。重症型デング熱と呼ばれる死の危険を伴う合併症に発展することがあります。
- ・狂犬病：感染した犬に咬まれることで人に伝播するウイルス性疾患です。一度、発症してしまうと、間違いなく死に至ります。
- ・トラコーマ：目や鼻水に直接触れることで感染し、元に戻ることはない角膜混濁や失明を引き起こします。
- ・ブルーリ潰瘍：消耗性の皮膚感染症で、皮膚、骨、軟部組織に重度の破壊を引き起こします。
- ・フランベジア：主に皮膚と骨に影響を及ぼす慢性細菌性感染症です。
- ・ハンセン氏病：主に皮膚、末梢神経、上部気道の粘膜および眼に感染を引き起こします。
- ・シャガース病 (アメリカ・トリパノソーマ症)：媒介昆虫 (サシガメ) との接触や、寄生虫の付着した食物の摂取、感染血の輸血、先天性、臓器移植または実験室や検査室での事故などによって伝播する感染症です。
- ・ヒト・アフリカ・トリパノソーマ症 (眠り病)：寄生虫への感染はツェツェバエの咬傷で広がります。速やかに診断し治療をしなければ、ほぼ 100% 死に至ります。
- ・リーシュマニア症：原虫を持った雌のサシチョウバエに刺されて感染します。最も重篤な病型 (内臓リーシュマニア症) は、臓器を侵襲します。最も一般的な (皮膚に起こる) 病態は、顔面の潰瘍、瘢痕による変形や機能障害です。
- ・条虫症および神経嚢胞症：条虫症は人の腸管内で成熟した条虫により引き起こされる感染です。嚢胞症は、人が条虫の卵を接種し、(虫卵が) 組織内で幼体に成長させたときに発症します。
- ・メジナ虫症：ミジンコの入った水を飲むことで感染する糸状虫感染症です。
- ・エキノコックス症：条虫の幼体が病原性のある嚢腫を形成する感染症です。人は、犬や野生動物の糞便から出てきた虫卵を取り込んでしまうことで感染します。
- ・食品由来の吸虫症：吸虫の幼体が付着した魚、野菜および甲殻類などを摂取することで罹る感染症です。
- ・リンパ系フィラリア症：リンパ系組織に生息し、増殖した成虫が、四肢や生殖器に異常な腫大を引き起こす感染症で、蚊によって伝播されます。
- ・真菌腫 (Mycetoma)：真菌または細菌が皮下組織に入り込むことによって引き起こされると考えられている細菌 / 真菌性の消耗性皮膚感染です。機能障害を起こします。
- ・オンコセルカ症 (河川盲目症)：寄生虫をもったブユが刺咬することで伝播する眼および皮膚の寄生虫症です。目に重度のかゆみや病変を引き起こし、視覚障害や永久失明を引き起こします。
- ・住血吸虫症：吸虫の幼体による感染症です。感染は、淡水性の巻き貝から幼虫形態の病原体が水中に放出され、人の皮膚と接触して侵入することで起こります。
- ・土壌伝染性蠕虫症：人の糞便から排出された (蠕虫を含む) 土壌を介して伝播する一群の腸管内の蠕虫感染症です。

(厚生労働省検疫所ホームページより, <http://www.forth.go.jp/topics/2017/04211319.html>)

(2) HAB 研究機構第2次人試料委員会について —イギリス滞在中の経験から考えたこと—

東京学芸大学 教育学部

佐藤 雄一郎

表記委員会に参加させていただいてからもう3年ほどが経つ(第1回目は2014年10月に開催された)。全10回の委員会開催の間、個人情報保護法の改正(とりわけ要配慮個人情報や個人識別符号の概念の導入)および各種研究倫理指針の改正があり、また個人的な事情もあり、慌ただしい中ではあったが、とても勉強になった。この機会を与えてくださいました先生方に、この場を借りて御礼申し上げます。

さて、引き続き個人的なことであるが、2016年9月から2017年3月までイギリス(ウェールズ)カーディフ市で在外研修の機会を得た。現地に着いてしばらくしての9月半ばの朝、テレビを見ていると、解剖のシーンが流れた。“Obesity: The Post Mortem”という番組の予告であった¹⁾。アメリカ合衆国で亡くなった女性の遺体をイギリスに運び、イギリスで解剖する様子を放送するというものであった。ちなみに、この放送にあたってはHuman Tissue Authority (HTA) のアドバイスを得た旨がホームページに掲載されている²⁾。

まず、(肥満が彼の国において大きな問題となっており、肥満の問題について知ってもらおうという意図は理解できるが)午前10時に解剖の模様を、しかも、ごく簡単な警告(“GUIDANCE: Graphic medical scenes”)を示したのみで放送することにも驚いたが、この放送を可能にする法制度について、いまさ

らながら驚いた。推測するに、この女性の(最後の)住所があるカリフォルニア州(おそらく、放送ではロング・ビーチにあるあっせん施設(言及はされていなかったがScience Care社の外観が映っていた)から送られてきたことだけが明らかにされていた。もっとも、州による制定法の違いはあまり大きくはない)の死体提供法(Anatomical Gift Act)に基づいて医学研究・教育目的で死体が提供され、(おそらく、その提供意思に国外での利用を制限するということがなかったので)イギリスに送られ、さらにHTAのアドバイスを得た上で(ホームページによれば、HTAは放送の許可不許可の権限はないとされている。ちなみに放送では“allowed”という言葉が使われていたが、これが何なのか、例えば遺族の承諾があったのかなどは、放送からは不明である)解剖室にテレビカメラが入り、放送に至ったものであろう。

もちろん、今回の放送のメインは解剖のシーンであったが、解剖後、臓器・組織は研究用に配分されるとのことであった。さらに、このご遺体以外についても、ロング・ビーチのあっせん施設において、組織の(研究および教育目的の)摘出と分配がされていることが説明されていた。

わが国では、系統解剖のための献体については理解が深まっているものと思われるが、それを規定している献体法が他の死体関係の法律から独立していることもあり、これ以外

の教育および研究のための本人による提供は、残念ながら、それほど理解は広まっていないように思われる。個人的には、長年、アメリカ合衆国やイギリス（2004年改正後）のように、臓器移植とその他の献体を1つの法律にまとめ、基本的には本人の提供意思を（本人意思がない場合に遺族意思でよいかは議論が必要であろうが、現行臓器移植法はこれを認めているし(6条1項2号)、個人的にも、認めてよいと思う）ベースとした仕組みを作るべきと考えているが³⁾、死体解剖保存法の改正の動きはなさそうである。法律によらない取り組みとして、無論、死体解剖保存法や刑法の死体損壊等の罪（刑法190条）との関係いかんではあるが、臓器提供と同じように研究目的での組織の利用の必要性を一般に訴えること、さらには、もしかすると、ドナー登録やドナーカードなどの仕組みがあってもよいのかもしれない（周知のように、ブレインバンクにおいてはこの取り組みがなされている）。

イギリス（今回滞在したカーディフだけでなく、イングランドでもスコットランドでも）医療および医学研究を一般向けに、あ

るいはこども向けに、わかりやすく説明する試みがいろいろなところで見られた（私がそういうことに関心があったので目についただけという可能性もあるが）。例えば、カーディフにも、たまたま訪れたノルウェーのベルゲンにも、こども向けの科学博物館があり、こどもたちが学校の遠足(?)で訪れていた。カーディフのそれには手術用の腹腔鏡のセットがあり、(わが家の9歳の娘も含め)積木を移動させる作業に熱中していた。さらには、いうまでもなく、ロンドンには自然史博物館（残念ながらウェルカムウィングは閉鎖中であった）が、エディンバラには外科医博物館がある。

HAB研究機構が毎年の学術年会の際に市民向けの講演会を設けていることは承知の上で、さらに、(このような講演会の情報を得ることがない市民、あるいは特にこどもが)人試料を用いた研究についてわかりやすく知ることができる機会が、より一層充実すればよいと考えているし、社会科学系の研究者として、たとえば講義において学生に伝えることを、これからも続けていきたいと考えている。

参考文献

- 1) <https://www.youtube.com/watch?v=LW9WmnNrfQ8>
- 2) <http://www.bbc.co.uk/programmes/p046n462>
- 3) 佐藤雄一郎「ブレインバンクをめぐる倫理的・法的・社会的問題」脳と精神の科学20巻1号25ページ、特に29ページ。現行の枠組みを前提にすると、(可能性のあるケースすべてで)移植用の摘出が最優先となり、さらに、遺族は、研究用の摘出についての説明を、移植のための説明のあとに、いってみれば二重に聞くことになる。たとえば、移植用には提供しないが研究用なら臓器・組織を提供する、といった意思表示を活かすことができれば、本人意思の尊重ができ、遺族の負担も少なくなるのではないか、と考えている。

(3) 組織多様性スクリーニング

大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻 / JST-さきがけ

松崎 典弥

1. はじめに

ヒトは多種多様である。街中を歩いても同じ人に出会うことはない。学術的には同じ人種であっても、“個人”は違う。世界の人口は2016年に73億人を超えたと推計されているため、“73億種類の個人”が存在することになる。

身体の中はどうか。医療従事者ではないため印象でしかないが、生体の組織・臓器は、顔よりは個性が少ない印象だが、おそらく、各個人の組織・臓器の“個性（機能）”が異なることは、想像に難くない。個人の性別、年齢、健康状態、生活環境によって、組織・臓器の状態はさまざまである。さらには、細胞レベルの個性（機能）も同様であろう。これは、初代細胞を用いた研究を行っているとは日常感じることであるが、細胞のロットが異なると、形態や増殖速度、タンパク発現、分化速度など異なる場合が多い。忘れてはならないのがタンパク質である。顕著な例として、培地に添加する血清は、ロット間のバラつきが大きく、ロットが切り替わるたびにロットチェックをしなければならぬ。おそらくは、血清タンパク質の種類や量、凍結への安定性などの差が影響しているためであろう。また、細胞周囲の微小環境を形成する細胞外マトリックス（ECM）も、同じ組織・臓器であっても、各個人によってECMの種類や発現量がさまざまであろう。つまり、我々の細

胞・組織・臓器は、個人によってその機能は少しずつ異なり、ある幅（バラつき）を持つことが前提となる。

疾患はどうか。特にヘテロな細胞集団と言われるがんにいたっては、同じ臓器で発現したとしても、患者間で大きく性質が異なる。つまり、同じ疾患名であっても、個々の患者によって疾患の性質が異なる。個別化医療が期待されている。

一般的な創薬研究では、細胞試験や動物実験による非臨床試験を経て臨床試験に入る。動物実験の代替法への対応が問われており、様々な三次元培養を用いることも検討されているが、根本的には細胞を用いた試験であるため、その細胞の性質に大きく影響される。ここで重要となるのが、上述のバラつきの問題である。通常、大量の候補化合物を評価する必要があるため、安定に再現性が取れ、かつ望ましい結果を与えてくれる細胞が重要であり、その細胞のロットを各社が大量に確保して評価に用いるのが現状である。良い成績が得られれば、先に進むことができるからである。しかし、このような限定されたロットで（もちろん、数種類のロットで試験は行われているが）良い成績が得られたとしても、それはある限定された細胞（個人）には効果を発揮する薬となり得るが、多種多様な個人に対応できる汎用性の高い薬にはなりにくく、治療効果は限定される可能性が高い。より汎

用性の高い薬を開発するためには、バラつきを再現した多様性スクリーニング評価が必要と考えられる。

2. 組織多様性スクリーニング

では、どのような評価系がよいか。その可能性の一つが、工学的手法で作製される三次元組織モデルである。三次元培養はさまざま報告されているが、おおまかに、iPS細胞などから発生学的に作製されるオルガノイドと、工学的に様々な細胞を組み合わせで作製する組織工学に大別される。前者は、脳や腸、腎臓など、複雑な臓器の微細構造と機能を再現できるが、一般的に再現性が低いのが課題である。ある意味バラつきがあるかもしれないが、再現性よくバラつかせることは難しい。一方、工学的に作製する手法では、複雑な臓器の微細構造を再現することは現状困難であるが、単純な組織構造やシート、毛細血管様のチューブ構造などを再現性よく作製することができる。用いる細胞の数や種類を変えることで、構造を少しずつ変えることができる。

例えば、図1には、我々の三次元培養法（細胞集積法）により、24 ウェル内部に毛細血管チューブ構造の密度を変えて作製した例を示した。詳細は割愛するが、用いる血管内皮細胞の数を $0.5 \sim 5.0 \times 10^4$ 個に制御することで、ウェル全体に対する血管チューブ面積を 20% から 80% まで制御できた。6 回のサンプルを再現性よく作製可能であった。“血管密度の多様性スクリーニング”への応用が期待される。チューブ

構造（内腔）を有するため、送液も可能である。このサンプルは手作業で作製したが、ディスペンサーやインクジェットプリントと組み合わせることで、自動作製が可能であることもすでに検証済みである。

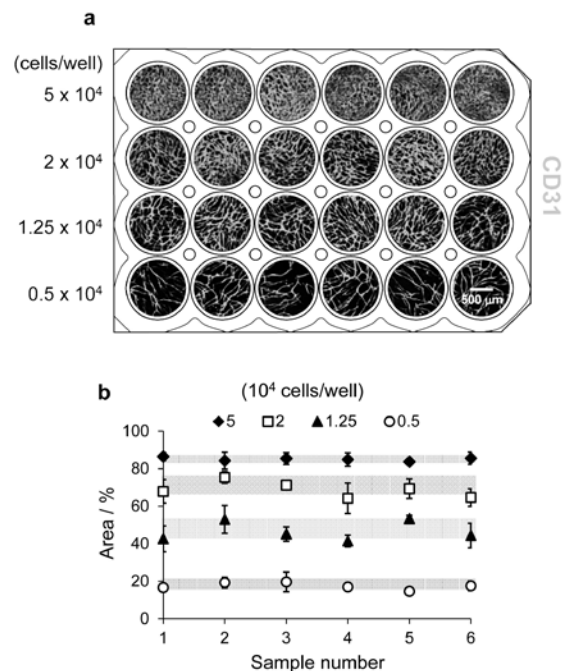


図1. 細胞集積法により作製した血管密度の異なる毛細血管モデル (a) と 6 サンプル作製した際の各血管面積の定量評価 (b)

3. まとめ

より汎用性の高い薬の開発を効率よく進めるためには、ヒト組織・臓器の多様性を再現性よく反映した“組織多様性スクリーニング”が今後重要になるであろう。組織工学分野の日本の技術力は世界的にも高いため、それを活用した効率のよいスクリーニング系を確立することで、日本の創薬開発がますます発展することを期待したい。

3. 第24回HAB研究機構学術年会の報告

(1) 第24回HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 樋坂 章博 (千葉大学大学院 薬学研究院)

本年6月1日(木)から3日間にわたり、第24回HAB研究機構学術年会および第30回HAB研究機構市民公開シンポジウムが昭和大学上條講堂にて開催されました。今年度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」、市民公開シンポジウムのテーマは「知っておきたい膵臓がんとその治療法」でした。

学術年会は新薬開発が*in silico*、*in vitro*、*in vivo*、臨床試験と進むプロセスを意識して、「*In silico*モデリングの可能性と応用」「非臨床研究の情報に基づくモデリング」「PB-PKモデルとPK-PDモデルの適用と発展」および「医療と臨床試験のシミュレーション」の4つのシンポジウムより構成されました。また招待講演として、九州大学生体防御医学研究所の山西芳裕先生からデータ駆動型システム創薬について、国立医薬品食品衛生研究所から最近東京大学に移られた関野祐子先生からはiPS細胞による心毒性評価について、GenentechのD. C. Kirouac先生から定量システムズ薬理学の話題、そして東京大学医科学研究所の東條有伸先生からは人工知能による血液がん診断について、それぞれ最新の話題をご提供いただきました。最近のモデリングは技術的に複雑でどう使っているかわかりにくい、と言われることもありますが、各講演では実例に則したご説明があり、またプロセス毎に配置されていたので実感を伴っ

て聞くことができたとの声も聞きました。学術年会と同時期に、薬物動態学会のSC/WSがやはりモデリングをテーマに開催されたために、主催者としては聴衆が集まるかが不安でしたが、最終的には200名強のほぼ例年通りの参加数でした。このような盛会は、演者の先生方はもちろん、プログラムを工夫して準備された組織委員の先生方のご支援の賜であり、厚く御礼申し上げます。

公開シンポジウムは、今回は特に満席の400名の参加があり、難治性である膵がんへの一般の方の関心の高さが伺えました。東海大学医学部の川口義明先生からは内視鏡診断と化学療法について、同じく東海大学医学部の中郡聡夫先生からは外科治療について、そして放射線医学総合研究所病院の山田滋先生からは重粒子線治療の講演を拝聴しました。患者さんの聴衆の方も多く、質疑応答が極めて活発でしたが、時間の関係で全部を伺うわけにはいかなかったのは大変残念でした。

HABの学術年会はこれまでに上條講堂で数多く開催されましたが、今の講堂での開催は今年度が最後になります。来年度はアステラス製薬の田端健司先生に年会長をお願いして、新講堂建築期間中にあたるため、つくばへ場所を移して平成30年5月24日～26日に開催の予定です。ますますのご盛会を祈念申し上げます。

プログラム

■ 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」

座長：吉成 浩一（静岡県立大学）、平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

スマート創薬基盤としての AI、スパコン、Mixed Reality とその応用

関嶋 政和（東京工業大学科学技術創成研究院）

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

座長：宮内 正二（東邦大学）

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

座長：石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）

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（東京大学大学院）

シンポジウム II 「非臨床研究の情報に基づくモデリング」

座長：楠原 洋之（東京大学大学院）、佐藤 洋美（千葉大学大学院）

化学構造に基づくヒトクリアランス経路予測

前田 和哉（東京大学大学院）

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

座長：奥平 典子（第一三共株式会社）

Using Quantitative Systems Pharmacology to advance oncology drug development

Daniel C. Kirouac (Genentech Inc.)

■ 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」

座長：伊藤 清美（武蔵野大学）、千葉 雅人（大鵬薬品工業株式会社）

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）

機能性ディスプレイシア治療薬アコチアミドの作用メカニズムに関するモデルの構築
吉井 一良（ゼリア新薬工業株式会社）

招待講演Ⅳ

座長：樋坂 章博（千葉大学大学院）

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「医療と臨床試験のシミュレーション」

座長：千葉 康司（横浜薬科大学）、貝原 徳紀（アステラス製薬株式会社）

モデルに基づく医薬品開発：Elotuzumab の曝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（九州大学大学院）

Virtual clinical study 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）

■ 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 研究機構理事長）、樋坂 章博（千葉大学大学院）

膵臓がんの内視鏡診断・治療と化学療法の現状
川口 義明（東海大学医学部消化器内科）

膵臓がん外科治療の最前線
中郡 聡夫（東海大学医学部消化器外科）

膵臓がんを切らずに治療する 膵臓がんに対する重粒子線治療の変遷
山田 滋（放射線医学総合研究所病院消化器腫瘍科）

(2) 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)

近年、新薬開発における製薬企業を取り巻く環境は、かなり厳しいものとなっている。製薬業界では新薬の承認数が低迷し続けているという深刻な問題を抱えており、1つの薬を作るのに約3,000億円、最低でも10年以上かかり、新薬開発の成功率が三万分の一と言われ、ほとんどが失敗に終わっている。失敗の原因として、次に挙げられるようなことが考えられる。(1) 病気の原因分子に対して高精度に薬をデザインできたとしても効率的に合成することが難しい、(2) 前臨床における有効性が高くても、臨床治験では有効性が低い、あるいは、毒性を惹起するなど問題が生じ、ドロップアウトを強いられている。

この問題を打開する創薬戦略として、既存の化合物（既承認薬や医薬品開発からドロップアウトした化合物）の新しい機能を発見し、別の疾患治療薬として再開発するドラッグ・リポジショニングが注目されている。既存薬では、ヒトでの安全性・体内動態・化合物製造法などの情報を利用可能であり、医薬品開発におけるいくつかの工程をスキップでき、開発コスト、期間の短縮が期待できるという利点がある。今回の招待講演者である九州大学の山西芳裕先生は、機械学習機能を駆使した人工知能(AI)の技術を利用し、近年大量に生み出されている医薬ビッグデータを解析することにより、新たなドラッグ・リポジショニングの

機械学習機能アルゴリズムの開発に成功され、数多くの研究成果を報告されている。本公演では、ピオグリタゾンとフェノチアジンに関するドラッグ・リポジショニングの成功例を中心に、研究成果の一部をご紹介いただいた。この解析の根幹は、薬物が作用する全タンパク質を同定し、疾患と結びつけることである。これら相互作用を網羅的に予測するために、まず、3つの視点からの情報、薬物の構造類似性（化学構造が似ているものは同様のタンパク質と相互作用するという情報）、臨床報告書における薬理作用情報（薬効、副作用を含めた情報）、遺伝子発現情報（薬物に対する遺伝子発現応答のプロファイル）を、疾患に関する網羅的オミックスデータ（疾患の発症や進行に関わるパスウェイ情報、病原遺伝子情報、環境因子情報、診断マーカーなど）に帰属する機械学習アルゴリズムを開発された。これにより、約16,000化合物情報を用いて、約1,000種類の疾患に対する効能を解析し、薬物の持つポテンシャル（潜在的薬物作用）を予測することができるAI技術の開発に成功されている。山西先生は、開発されたAI技術を用いて、2型糖尿病薬であるピオグリタゾンがパーキンソン病治療薬として有効であることを明らかにされた。また、抗精神病薬フェノチアジンが、アンドロゲン受容体を阻害することにより、前立腺がんにも効く可能性があることも明らかにされた。

今回のご講演で、機械学習の技術を利用した新たな創薬戦略、即ち、これまで得られている医薬ビッグデータを用いた既存薬物のリポジショニングに関するAI創薬を分かりやすくご紹介いただいた。山西先生のご講演は、今回の学術年会のテーマ「モデリングの拓く新薬創生と新しい医療」そ

のものであり、新たな創薬の主流の一つであると実感させられた。山西先生の研究がさらに進展し、AI技術によって病気を治す時代が来ることを期待させるご講演であった。

(文責：東邦大学 宮内 正二)

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 (東京大学大学院)

本年度の学術大会は、「モデリングが拓く新薬創成と新しい医療」をテーマにシンポジウムが組まれたが、その中で東京大学大学院薬学系研究科、関野祐子教授より、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新しい*in vitro*安全製薬理試験法の確立に関してご講演をいただいた。

iPS細胞は増殖性に限りがない点と様々な臓器細胞に分化誘導できる可能性がある点で、ヒト組織由来初代培養等を代替する細胞資源と注目を集めている。iPS細胞から分化誘導された細胞の用途は、再生医療への適用と創薬での薬効・安全性評価系への応用が想定されるが、関野先生は前職である国立医薬品食品衛生研究所に赴任直後から、新薬開発の共通基盤である安全性評価系の構築に努めてこられた。

今大会でのご講演では、講演タイトルにある通り、iPS細胞から分化誘導した心筋細胞を用いた新規の心毒性試験法の確

立に向けた取り組みについて、国際標準化の現状の紹介からはじまり、なぜ標準化が必要かその背景を概説していただいた後、実際に国立医薬品食品衛生研究所ご所属時を中心とした研究活動の成果をご紹介していただいた。

*In vitro*の心毒性評価に関しては、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)のS7Bに規定されたhERGチャンネル試験が適用されているが、現在それを改定する動きが米国のCiPA(Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay)が中心となりFDAも参加して進んでいる。これに対して、関野先生のグループは国産技術であるヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性評価系の評価系を標準化・整備し論文発表していくことで日本も国際標準化をリードできるよう戦略を立て研究を進めた。その際、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた心毒性評価系を実用化するためには、iPS細胞の分化誘導法やその細胞を用いた

評価系を統一化し、性能などを客観的に評価する指標の導入が必要であることを早くに提唱し、論文として発表をしてきている^{1, 2, 3)}。それらの成果を踏まえ、関野先生が中心となり組織された JiCSA (Japan iPS Cardiac Safety Assessment) により実施された大規模検証実験の成果が紹介された。多点電極上に作成された iPS 細胞由来心筋細胞の細胞シートを用い、過去の報告から選定された医薬品を中心とした 60 種の化合物について、FPD (Field Potential Duration) を評価した結果、80% を超える高い精度で、臨床で報告されて

いる薬物誘発性の致死性不整脈の発生リスクを予測でき、成果は PLoS One⁴⁾ に論文発表された。

関野先生は、本年国立医薬品食品衛生研究所を離れ東大に移られました。ご講演最後のスライドでは、この 4 月に開講した東京大学薬学系研究科・ヒト細胞創薬学講座を先生の新たな研究拠点としてご紹介をされましたが、研究の場を移されてもますますご活躍されることを僭越ながら願っています。

(文責: 国立医薬品食品衛生研究所 石田 誠一)

参考文献

- 1) Nakamura et al. J Pharmacol Sci. (2014)124, 494–501.
- 2) Matsuo et al. J Pharmacol Sci. (2015)128, 92–5.
- 3) Asakura et al. Pharmacol Toxicol Methods. (2015)75, 17–26.
- 4) Yamamoto et al. PLoS One. (2016)11, e0167348.

III. Using Quantitative Systems Pharmacology to advance oncology drug development

Daniel C. Kirouac (Genentech Inc.)

Quantitative systems pharmacology (QSP) とは、生体機能をシステムとして理解し、このシステムに対する薬剤の作用を数学的モデルで記述することにより臨床における有効性・安全性を定量的に予測する手段であり、創薬の成功確率を向上させるためのアプローチとして活発に研究されている。Dr. Kirouac は、アメリカの Genentech において、主に Oncology 領域の QSP をリー

ドする研究者で、MAPK と PI3K シグナル伝達経路のネットワークをモデル化することにより、薬剤耐性を克服する併用療法における薬剤の組み合わせを選択するフローを作成するなどの研究成果を発表している¹⁾。また、創薬プロジェクトにおけるニーズの特定から始まり、臨床試験のデザインに至るまでの QSP の適用フローをまとめた論文²⁾ は多くの企業研究者に知られている。

講演では BRAF^{V600E} 変異をもつ大腸がんに対する分子標的薬の治療効果を予測した研究が詳しく紹介された。BRAF^{V600E} 変異のあるメラノーマでは、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用により、BRAF 阻害剤の単剤治療に比べて顕著に臨床効果 (ORR) が向上したが、同様に BRAF^{V600E} 変異の頻度の高い大腸がんでは併用の効果が不十分であり ORR は 12% 程度に留まる。この差を説明する MAPK 経路の QSP モデルが構築された。モデルには *in vitro* 実験に基づき EGFR-Ras-Craf のバイパス経路の寄与、PI3K/AKT 経路との関連などが組みこまれ、各過程のパラメータが推定されている。この結果を臨床効果の予測に繋げるために、*in vivo* xenograft マウスモデルを用いた抗腫瘍試験、大腸がんを対象とした臨床試験データを用いて、実際の患者におけ

るがんの heterogeneity をモデル上で再現した。そして、この患者群に MAPK 経路に対する各種阻害剤を投与した場合の臨床効果を計算することにより、ERK 阻害剤が大腸がんにも有効であり、MEK 阻害剤との併用が特に有効であることを予測した。以上、Dr. Kirouac らの論文情報³⁾ を交えて特別講演を紹介したが、細胞レベルのバイオロジーを治療効果まで繋げる手法として興味深い研究であり、フロアとの discussion では、モデリングの手法だけでなく、社内で QSP を活用する体制などが話題となった。現在は QSP を用いた MAPK inhibitor とがん免疫療法の相乗効果の研究に取り組んでいるとのことで、こちらの研究成果も待ち遠しい。

(文責：第一三共株式会社 奥平 典子)

参考文献

- 1) CPT Pharmacometrics Syst.Pharmacol. (2015)4, e19.
- 2) CPT Pharmacometrics Syst.Pharmacol. (2016)5, 235-249.
- 3) NPJ Syst Biol and Appl. (2017) 3:14.

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)

人工知能 (AI) は決して出現したばかりの新しい技術ではないが、最近注目度が極めて高い。これは昨年、Google DeepMind が作った AlphaGo というプログラムがトッププロ棋士を破ったのが 1 つの契機に

なったと思われるが、それ以外でも、AI がひょっとすると人間の能力を超えているのではと感じさせる機会が最近が目立っている。身近な例では、Google 翻訳の能力は数年前とは別物になっていると言えよう。

多様な情報を自動的に収集して整理し、その情報に基づいて総合的に推論する能力に AI は優れており、医療、特に診断の分野での応用が期待されている。そんな中で本講演の演者である東條先生は、IBM の開発した意思決定支援システムである Watson を先駆けて医療に導入し、実際に血液がんの診断に有用であったとの事例が昨年新聞に掲載されたので覚えていらっしゃる方も多いであろう。

東條先生のいらっしゃる東京大学医科学研究所では、白血病やリンパ腫が疑われる患者の診断のために網羅的な遺伝子解析の体制をすでに整えられており、これを独自のシステムで解析していたが、そこに Watson を導入されたとのことである。Watson のシステム開発は IBM が行っているため、病院の側では遺伝子情報を提供して適切な治療薬の候補のフィードバックを受け取る形で研究は進行した。実際に Watson を導入して驚いたのがフィードバックの速さで、従来であれば解析に週単位の時間を要していたものが、コンピューターの計算そのものは分オーダーなので、即日、詳細な解析結果を受け取ることも可能であった。実際に速やかに急性骨髄性白

血病の診断が可能になり、治療薬の切替に成功した事例が導入後早期に出現したそうである。

一方で、課題もいくつか見出された。遺伝子変異に基づいて治療薬を選択するので、現状では分子標的薬しか候補にならず、クラシカルな抗がん薬や造血幹細胞移植などの他の治療法は医師の判断に基づくしかなかった。また遺伝子変異の多様さに比べて使える薬剤の数が限られており、特に米国で治験中の薬剤などの場合に日本では使用できないケースが多かった。さらに Watson のシステム自体に変更が加わることがあり、同じ遺伝子情報を提供してもフィードバックが異なることもあったそうである。総合的に Watson が治療に活躍する頻度はまだ高くはないのが実情とのことであった。

しかし、医療の診断に AI が用いられるのは初めての試みであり、今後十分な専門知識を有する医師による検証を受け取るならば、AI がさらに進歩して身近な医療で用いられる日も近いのではと十分に感じさせるご講演であった。

(文責：千葉大学大学院 樋坂 章博)

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

- S1-1 スマート創薬基盤としてのAI、スパコン、Mixed Reality とその応用
関嶋 政和 (東京工業大学科学技術創成研究院)
- S1-2 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)
- S1-3 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)
- S1-4 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)

はじめに

創薬における効率化が求められ、薬効、薬物動態、安全性などの領域では様々な技術革新に基づき、各種ハイスループットインビトロスクリーニング試験が開発されている。しかし、このようなハイスループットスクリーニング系を効率的に実施するには、多種の被験物質を合成しなければならない。したがって、創薬スクリーニングの究極的な効率化は、合成から評価までをコンピュータ上で行う*in silico*システムの開発であるといえる。

シンポジウム I では、化合物探索、創薬早期の安全性および薬物動態研究に有用と思われるトピックスについて、関嶋政和先生 (東京工業大学)、馬場廣海先生 (マルホ株式会社)、加藤晴敏先生 (田辺三菱製薬株式会社)、植沢芳広先生 (明治薬科大学) の4名にご講演をいただいた。

【S1-1】 関嶋 政和

関嶋先生には「スマート創薬基盤としてのAI、スパコン、Mixed Reality とその応

用」のタイトルでご講演いただいた。疾患と関連するタンパク質が同定され、その立体構造やリガンドが報告されている場合、*in silico* 創薬の手法として、タンパク質の立体構造に基づいて被験物質の結合性を予測する Structure Based Drug Discovery (SBDD) とリガンドの構造に基づいて最適な化合物を予測・同定する Ligand Based Drug Discovery (LBDD) があるが、本講演では、LBDD における化合物最適化を機械学習法を利用して最適化する、というアイデアならびに製薬企業との共同研究における成功事例をご紹介いただいた。また、アンメットメディカルニーズの高い疾患の1つである熱帯病シャーガス病に関し、病原体クルーズトリパノゾーマの spermidine synthase に対するドッキングシミュレーションを東京工業大学学術国際情報センターのスーパーコンピューター TSUBAME2.5 を用いて実施し、約2000万化合物から20化合物の絞り込みに成功したこと、現在、原虫を用いた*in vitro* 試験でこれら候補化合物の有用性を確認してい

ることを紹介いただいた。このような研究には、企業における失敗事例が有効であり、オープン創薬をキーワードに情報科学技術と生化学実験を融合した「スマート創薬」の実証を進めていきたいとのことであった。

【S1-2】馬場 廣海

馬場先生には「機械学習を利用した薬物の経皮吸収性予測」のタイトルでご講演いただいた。医薬品や化粧品の外用製剤の開発において経皮吸収性の評価・予測は欠くことができない。そのため、ヒト皮膚や動物皮膚を用いた多くの *in vitro* 評価系が開発されているが、時間やコストの問題がある。他方、分子記述子を利用した *in silico* 手法による透過性予測モデルも報告されているが、これらモデルでは投与液が水溶性に限定されている。しかし、溶媒により薬物の経皮吸収性が大きく異なる「溶媒効果」といわれる現象が知られており、実際の製剤の予測に既存の *in silico* モデルは適していないと考えられた。馬場先生は、主薬の記述子だけでなく、溶媒の記述子も利用し、さらに混合溶媒の場合には溶媒構成比によって記述子を加重平均化した値を利用した、非常に精度の高い新たな機械学習モデルを開発された。本シンポジウムではこれらのモデルをご紹介いただいた。非常に実用的なモデルであり、外用製剤の開発における利用が期待される。また、主薬と溶媒の複数の化合物の記述子を混合して利用する手法は興味深く、他領域における記述子を利用した *in silico* 予測モデルの開発にも参考になるのではないかと思われる。

【S1-3】加藤 晴敏

加藤先生には「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」のタイトルでご講演いただいた。薬物代謝酵素誘導は薬物間相互作用の主要な原因であり、日米欧の規制当局から示されている相互作用評価ガイダンス・ガイドラインにおいては、CYP3A4、CYP1A2 および CYP2B6 の誘導性評価が求められている。これら酵素誘導は、それぞれ核内受容体 PXR、芳香族炭化水素受容体 AHR、核内受容体 CAR が主に関与することが知られている。本講演では CAR の立体構造を基盤とした 3D-QSAR モデルの開発が紹介された。まず、*in vitro* 試験により各種被験物質による CAR 活性化作用をレポーターアッセイにより評価すると共に、分子動力学シミュレーションにより CAR の立体構造を得た。これらを基にトレーニング化合物のドッキングシミュレーションを行い、3D-QSAR モデル (Comparative Molecular Field Analysis/CoMFA モデル) を構築した。この時、CAR のリガンド結合部位には疎水性アミノ酸が多かったことから、脂溶性のパラメータを追加した改良型 CoMFA モデルも構築された。検証の結果、これらのモデルのうち、改良型モデルはより優れた予測性を示すことが明らかになった。これまでは酵素誘導作用は被験物質の合成後に高価で煩雑なヒト肝細胞を用いた *in vitro* スクリーニングに基づいて評価が行われていたが、合成研究者とともに *in silico* による酵素誘導評価を実施することで、より効率的な医薬品候補化合物の創製が可能になると思われる。また、本手法は、CAR を介した酵素誘導予

測だけでなく、他のタンパク質—リガンド結合評価への応用が期待される。

【S1-4】 植沢 芳広

植沢先生には「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」のタイトルでご講演いただいた。一般に、*in vitro* 毒性評価系の構築は毒性発現機序に基づいて行われる。同様に、*in silico* 毒性発現予測モデルを構築する際にも、ブラックボックスモデルではなく、機序に基づいたモデルが望ましいとされている。また、非臨床動物実験で得られた結果のヒト外挿性を判断する上でも毒性発現機序の理解が重要である。このような観点から近年、毒性発現機序を Mode of Action (MOA) や Adverse Outcome Pathway (AOP) として整理して理解することが行われている。植沢先生は、AOP に基づいた *in silico* 毒性予測モデルの構築を目指した研究を進められており、本シンポジウムではその一端が紹介された。具体的には、PMDA が公開している医薬品副作用情報データベース (JADER) および米国 EPA、FDA、NIH の共同プロジェクトである Tox21 プログラムにおけるハイスループット *in vitro* スクリーニングデータを利用して、AOP や副作用発現を被疑薬・被験物質の化学構造に基づくランダムフォレストやディープラーニングなどの機械学習手法により精度良く予測可能であることをご紹介いただいた。近年、AI (ディープラーニング) が様々な

科学領域で利用されつつあるが、AI を利用した予測モデル構築には大量の学習用データが必要であり、この点から毒性学分野への AI の利用が遅れている。JADER には健常人データやコントロール群の欠如、Tox21 データには *in vivo* 毒性 (フェノタイプ) との相関性の不明瞭さ、などの問題があるが、これらの公的毒性関連ビッグデータは *in silico* 毒性予測モデルの構築には有用であると思われることから、植沢先生には、今後の毒性・安全性予測手法の開発における重要な方向性をご提示いただけたと思われる。

おわりに

以上、本シンポジウムでは薬効、薬物動態、安全性に関する各種 *in silico* モデルが紹介された。欧米に比べて日本では *in silico* モデルの開発研究が遅れている感があるが、いずれの講演も我が国における関連領域において最先端の研究内容を含むものであり、創薬等の現場ですぐにでも応用可能な技術であると感じられた。他方、この領域のさらなる発展は、日本の創薬研究の効率化、競争力向上に資することは明らかであり、*in vivo* および *in vitro* 基礎研究、さらには臨床研究経験が豊富な研究者の積極的な参入・交流が必要であると感じられた。

(文責：静岡県立大学 吉成 浩一)

(4) シンポジウムⅡ 「非臨床研究の情報に基づくモデリング」

S2-1 化学構造に基づくヒトクリアランス経路予測

前田 和哉 (東京大学大学院)

S2-2 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)

S2-3 TK-NOGマウスにおける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)

S2-4 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)

はじめに

臨床試験情報がない時点での化合物選択について、*in vitro* 実験からの外挿、動物実験からのアロメトリックスケーリング、さらには遺伝子改変動物（ヒト化）の活用等が考えられる。一方、臨床試験に進む前に起こりうる有害事象を予測する試みも重要である。本シンポジウムでは、特にボトムアップアプローチを重要視した非臨床研究情報を活用するモデリングについて、最新の研究成果を講演頂いた。

【S2-1】前田 和哉

創薬のごく初期の化合物選択の段階で医薬品の薬物動態経路がある程度予測できれば、開発戦略の構築に非常に有意義である。これを予測する expert system の構築を目指し、前田先生は構造式から容易に類推可能な情報（分子量、電荷、log D (pH 7.0)、血漿タンパク非結合形薬物分率)を基本記述子と定義して主消失経路が既知の医薬品情報を収集し、“CPathPred”を樹立された。続いて基本記述子の追加、support vector machine (SVM) を経路ごとに準備、主消失経路の対象を9経路まで拡

張するなど開発を継続し、全身クリアランスの25%以上を占める経路が複数ある薬物も予測できるシステム“CPathPred3”へと発展させた。代謝率や溶解性、分子量などから化合物を分類する既存モデルのBDDCSやECCS等と比較しても予測結果は妥当であり、また9経路を対象としたことがさらに予測精度を高めたと考えられる。ある程度の経路予測をした後に、質の高いデータ集団のみを高度なQSAR解析に進めることで、その後のPBPKモデルの精度向上などに大きな期待が寄せられる方法である。

【S2-2】輪嶋 恵宏

First-Time-In-Human (FTIH) 試験を計画する際の薬物動態予測には従来からアロメトリック法やデドリック法（アロメトリック法から導かれる）が用いられ、ある程度奏功している。しかし目的によっては予測精度には限界がある。精度向上のための改善が求められる一方で、その限度を理解した上で目的に応じた予測結果の利用を検討することも重要である。そこで種々の予測法で得られたヒトのクリアランス、分布容積を利用して、非臨床試験データの

各動物の血漿中濃度推移を“Dose/Vss” および平均血中滞留時間 ($MRT=Vss/CL$) で基準化し、予め予測されたヒト動態パラメータで掛け戻すことでヒト血中濃度推移曲線を得る方法を提案された。本法はメカニズムに依らずシンプルな手順であることから、新規のPKパラメータ予測法が出てきても、クリアランスと分布容積の予測が立てば適用できるというメリットがある。また非臨床から臨床へ開発相が進むときに部門担当者が臨床試験の感覚を共有するためのビジュアル的ツールとしても有用であるとのこと意見もさすが臨床部門長の輪嶋先生の視点であり、印象深かった。

【S2-3】 山崎 浩史

山崎先生にはヒト型動物データを活用するPBPKモデリングによるヒト動物予測について、事例ごとに整理してご講演頂いた。サリドマイドの毒性はマウスで予測ができなかったという一次代謝、二次代謝の種差の問題があったが、ヒト肝移植 TK-NOG マウスはヒトの毒性代謝物が確認され有用なモデルとなる可能性が示された。一方、ヒト肝臓で代謝されるベンジダミンの動態予測ではマウスとヒトの腎臓の酵素機能の差異がクリアランス予測に影響する結果であり、着目する代謝経路以外が影響する事例として伺った。また、カニクイザルにおけるワルファリンの事例では *CYP2C19* 遺伝子多型に応じた代謝速度の変動を確認された。ヒトの薬物代謝酵素を動物に発現させる技術は格段の進化を遂げており、肝の置換率は90%に至る例もあるという。これらの革新的応用技術をフォローアップする必要性と共に、予想外の結果に対して敏感になり、どこにヒトと動物の差異があるのかを見極め、データ解釈は十分に慎重に進めることの重要性も提起して頂いた。

【S2-4】 本間 雅

近年の開発医薬品の大部分が特定の標的分子が定められた創薬であるが、オフターゲット効果が無視できない副作用を生み出す場合もある。本間先生は各種キナーゼ阻害剤に関して網羅的にヒトキナーゼに対する結合定数を報告した既報を活用し、ゲフィチニブとエルロチニブの占有率を臨床等価用量で各キナーゼに対して計算し、作用点の差異を浮上させた。一方、標的であるキナーゼに関する文献情報のみでは標的探索が難しかった例としてスニチニブに触れ、この場合は作用機序の類似しているソラフェニブとの副作用報告の違いから掘り下げ、さらに既報の複数の数理モデルを用いたシミュレーションを展開してスニチニブによるグリコーゲン代謝関連酵素の阻害、強い酸化ストレス、細胞機能障害の関係性を突き止められた。このように薬効標的あるいは副作用情報からの薬物プロファイルを基に、副作用スペクトルでさえ予測できる可能性を示された重要な知見である。

おわりに

以上4名の先生方のご講演は、非臨床試験情報を最大限に生かす方策を提言するいずれも貴重な研究成果である。より良い精度を目指して、種差を乗り越える術として、限界を理解した上で既存のモデルをどこに活かせるのか、あるいは既存モデルが存在しないときに何を拠り所に新規モデルを組み立てるのか、理論と実用性の両面で非常に学びの多いシンポジウムであった。続報が大いに期待される。

(文責：東京大学大学院 楠原 洋之
千葉大学大学院 佐藤 洋美)

(5) シンポジウムⅢ 「PB-PK モデルと PK-PD モデルの適用と発展」

S3-1 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)

S3-2 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)

S3-3 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)

S3-4 機能性ディスペプシア治療薬アコチアミドの作用メカニズムに関するモデルの構築

吉井 一良 (ゼリア新薬工業株式会社)

はじめに

近年、医薬品開発の様々な過程においてモデリング&シミュレーションが取り入れられているが、創薬の初期段階では *in silico* あるいは *in vitro* データを用いたボトムアップアプローチが主体であるのに対し、臨床試験の情報が得られた段階では、それを利用するトップダウンアプローチが可能であり、薬効や安全性をいかに精密に予測するかが課題となる。本シンポジウムでは「PB-PK モデルと PK-PD モデルの適用と発展」をテーマに、前半のお2人の先生には主に PB-PK (physiologically based pharmacokinetic) モデルを用いた解析について、後半のお2人の先生には PK-PD (pharmacokinetics-pharmacodynamics) モデル解析についてご講演いただいた。

【S3-1】中村 己貴子

医薬品開発において、薬物相互作用の定量的評価のために PB-PK モデルが活用されるようになり、医薬品の添付文書に PB-PK モデルでの解析結果が記載されて

いる事例も見受けられる。PB-PK モデルを有効に利用するためには、種々のパラメータを正確に見積もることが重要である。薬物代謝酵素の中でも、肝臓だけでなく小腸上皮細胞にも発現する CYP3A を介する相互作用では、基質薬物の小腸における利用率 (F_G) が重要なパラメータであるが、消化管吸収率 (F_A) との分離評価が課題となっている。

中村先生のご講演では、大野能之先生 (東大病院薬剤部) らによって提唱されている CR-IR 法を発展させた CR- F_G -IR 法をご紹介いただいた。この方法は、臨床での相互作用データ (血中濃度-時間曲線下面積および消失半減期の変化率) から static モデルに基づいて、 F_G および全身クリアランスに対する CYP3A の寄与率を算出するものであり、 F_A と F_G の分離評価が可能である上、経口投与後と静脈内投与後の血中濃度推移から $F_A F_G$ を算出する従来の方法と比べて肝血流量の影響を受けにくいことも利点である。このようなトップダウンアプローチにより見積もられたパラメータを

PB-PKモデルで利用することにより、精度の高い相互作用予測が可能になることが期待される。

【S3-2】 三日市 剛

医薬品開発においてPB-PKモデルを活用することにより、創薬の効率化や成功確率の向上を目指す機運が高まっており、special populationにおける投与量設定やfirst in human studyでの初回用量設定等において、PB-PKモデルの利用が提唱されている。各極の薬物相互作用ガイダンスにおいても、主にCYPによる薬物代謝を介する相互作用を対象に、定量的予測のためのPB-PKモデルの活用が推奨されているが、薬物トランスポーターを介する相互作用についてはstaticモデルでの予測に留まっている。

三日市先生のご講演では、抗凝固薬であるエドキサバンについて、P-糖タンパク質(P-gp)による薬物輸送を組み込んだPB-PKモデルに基づく解析事例をご紹介いただいた。エドキサバンは、経口投与後のバイオアベイラビリティは6割程度であるが、CYP3A4による代謝の寄与は少なく、小腸上皮細胞のP-gpによる汲み出しが吸収過程において重要な役割を担うことが明らかとなっている。エドキサバンの非臨床および臨床試験のデータに基づいて、P-gpを組み込んだPB-PKモデルを構築することで、臨床試験で得られた非線形現象等の結果を適切に解釈できた事例が紹介された。

特にP-gpのような汲み出しトランスポーターをPB-PKモデルに組み込むためには、薬物の細胞内濃度等に関する情報が必要となり、適切なパラメータの設定が課題であ

るが、今後、種々のトランスポーターを組み入れた解析事例が蓄積されていくことが期待される。

【S3-3】 北村 嘉章

抗菌薬領域では、最適な用法・用量設定を設定し適正な臨床使用を実践するために、PK-PD解析の重要性が広く認識されている。一般的に、PDパラメータとしてMIC(最小発育阻止濃度)が*in vivo*での有効性を規定するパラメータとされ、経験的に、濃度依存的抗菌薬ではCmax/MICあるいはAUC/MIC、時間依存的抗菌薬ではtime above MIC(TAM)が*in vivo*効果と良く相関するPK-PD indexであると考えられてきた。しかし、同じMICを有する抗菌薬でも異なる殺菌特性を示す場合があり、抗菌パラメータとしてMICのみを用いるPK-PD解析では、*in vivo*効果を適切に表現することが難しい。

北村先生のご講演では、杉山雄一先生主催のPK-PDセミナーでの解析結果に基づいて構築された*in vivo*効果を予測するPK-PD index mapをご紹介いただいた。PK-PD index mapによる解析から、*in vivo*効果予測性を決定する因子として、抗菌剤による殺菌曲線から算出される3つの殺菌特性に関するパラメータ(最大殺菌作用、薬物が存在しないときの細菌増殖速度、ヒル係数)と、*in vivo*における血漿中濃度推移から計算される消失速度定数が重要であることが示された。多くの場合は経験的分類法でも適切なPK-PD indexを選択できることが明らかとなったが、先生のご講演では、さらに、濃度依存的抗菌薬でのCmax/MICとAUC/MICのいずれが重要と

なるかは殺菌曲線のヒル係数に依存すること、半減期が長い時間依存的抗菌薬では、PAE (Post Antibiotic Effect) の概念を導入しなくても、AUC/MIC が良好な PK-PD index となることが示された。

今回のご講演で提唱された PK-PD index map が、より安全で効果の高い抗菌薬治療指針の確立に応用されていくことを期待したい。

【S3-4】 吉井 一良

機能性ディスペプシア (FD) による消化管運動異常の改善を目的としたアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用を有する胃運動改善薬アコチアミドの *in vivo* での薬理作用と血漿中濃度の関連づけを行うため、胃組織中分布機構に基づいて、ラットにおける PB-PK/PD モデルが構築された。

胃筋層間神経叢への分布をオートラジオグラフィで評価した結果、ラット胃での放射活性濃度は約 28 μM であり、AChE への IC_{50} 値 (2.3 μM) の 12 倍以上であった。イヌでは筋層中放射活性濃度と同程度の分布が筋層間神経叢 (標的部) にも認められていることから、ラットにおいても薬理効果発現に十分な濃度で筋層間神経叢に分布していることが推察された。また、大変興味深いことに、この標的部である胃筋層への分布過程は、担体介在型濃縮的取り込み過程であることが明らかとなった。以上の知見を踏まえ、AChE 阻害を介して胃組織中アセチルコリン濃度を増加させる PB-PK/PD モデルが紹介された。このモデルによってアコチアミド投与後 2 時間で、胃組織中アセチルコリン濃度が最大値に達

することを精度良く予測できることが示され、アコチアミドの胃筋層への取り込み過程に担体介在型の濃縮過程であることが薬理効果発現に重要な役割を演じていることが示された。

吉井先生によるアコチアミドの PB-PK/PD モデル構築では、基礎研究によって明らかとなった標的部への分布特性が、薬効発現の重要な鍵を握っており、精度の高い PB-PK/PD モデリングに大変参考となる手法であった。

おわりに

第 24 回 HAB 研究機構学術年会の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、前臨床段階で得られている薬効や薬物動態パラメータから、どのようなモデリングによって臨床試験結果を精密に予測するか、またその検証結果を、4 名の先生方から発表いただいた。まず中村先生より、臨床薬物相互作用試験結果に基づく CYP3A の基質薬物の小腸における利用率および全身クリアランスに対する CYP3A の寄与率の Static Model による推定法をご紹介いただいた。さらに、三日市先生からは、抗凝固薬エドキサバンを例に、P-gp による吸収過程での排泄プロセスを組み込んだ PB-PK モデルの構築とその臨床試験結果の理論的な解釈と適切な判断への応用についてご紹介いただいた。また、有効性や安全性の観点から最適な用法・用量を設定するためには、薬物動態特性を考慮した PK-PD モデリングが不可欠となっている。北村先生から、抗菌薬領域での PK-PD index map の提唱とその活用例についてご講演いただいた。この

Map の活用により、抗菌薬の *in vivo* 効果予測性を決定する因子として、殺菌曲線から算出される 3 つの殺菌特性に関するパラメータと、*in vivo* における血漿中濃度推移から計算される消失速度定数が重要であることが示された。さらに、吉井先生からは、機能性ディスペプシア治療薬アコチアミドの PK-PD モデリングでは、胃筋層中アセチルコリン濃度の変動を精度良く推定するためには、アコチアミドの胃筋層コンパートメントへ取り込み過程に担体介在型の濃縮過程を組み込むことが重要であることが示された。

本シンポジウムでご紹介いただいた PB-PK モデルと PK-PD モデルの適用と発展は、ヒト組織を用いた *in vitro* 実験からの定量的な予測と臨床結果による検証に基づき、新薬候補化合物の臨床開発戦略の立案、臨床用量・用法の適切な設定、薬物相互作用の回避、安全性を担保しながら薬効の最大化を目指す治療指針の確立などに大きく貢献するものであり、今後の研究のさらなる進展を期待したい。

(文責： 武蔵野大学 伊藤 清美
大鵬薬品工業株式会社 千葉 雅人)

(6) シンポジウムⅣ 「医療と臨床試験のシミュレーション」

- S4-1 モデルに基づく医薬品開発：Elotuzumab の曝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）
- S4-2 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（九州大学大学院）
- S4-3 Virtual clinical study 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）
- S4-4 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）

はじめに

セッションⅣは、新薬開発の探索から臨床におよぶモデリング活用を網羅する本年度年会の最後のセッションとなる。本セッションでは、医薬品の臨床開発ならびに臨床現場で活用されるモデリングの事例にフォーカスを当て、4名の先生にご講演を頂いた。講演を通し、こうしたモデルを活用したアプローチが、臨床データ解析による有用情報の抽出に留まらず、メカニスティックな曝露応答関係の統合・再構成による臨床反応の理解、さらには疾患進行のメカニズムの解明やバイオマーカーの開発にまで広がり、医療の最適化や新たな治療法の開発に向け、各開発ステージ間でのモデリング・シミュレーションの繰り返しが一層重要になっていることが確認され、共有化された。

【S4-1】長谷川 真裕美

医薬品開発において、臨床試験を通して得られる患者における薬物動態（曝露）、

薬力学そして薬効・安全性（応答）との関係性を、数学・統計学的なモデルで記述するファーマコメトリクス解析は、至適臨床用法用量の決定根拠として、規制当局からも求められる重要な位置づけを占めるようになった。本邦においても、確立されたモデルに基づいたシミュレーション結果が、承認審査や添付文書情報に活用される事例が増えている。

本講演では、ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体エロツズマブの本邦における開発過程で実施された母集団薬物解析ならびに曝露応答解析を事例に、複雑な薬物動態－薬力学プロファイルを示す本抗体のファーマコメトリクス解析による、臨床開発における用法用量設定への貢献が紹介された。

日本人を含む多発性骨髄腫患者における国際共同治験を含む併合解析により、薬物動態および有害事象発現までの期間に影響をおよぼす、変動要因の探索と民族差の検討がなされた。その結果、エロツズマ

ブの薬物動態は、中央コンパートメントからの非特異的（線形）な消失に並行する Michaelis-Menten 型消失と、末梢コンパートメントからの標的介在性消失を加えた 2 コンパートメントモデルで適切に表現され、非特異的な消失は体重に依存して増加、またレナリドミドおよびデキサメタゾンとの併用時には減少する一方、標的介在性消失は血清中 M 蛋白濃度が高値の場合に上昇することが示唆された。日本人と日本人以外との間に臨床的意義のある薬物動態の差は認められなかった。更に、Grade3 以上の有害事象や中止または死亡に至る有害事象の発現リスクは、臨床用量（10mg/kg）投与時の曝露量範囲において、エロツズマブの曝露量の影響を受けないことが明らかとなり、試験用量の臨床適用の妥当性が示された。

この事例を踏まえ、講演では、ファーマコメトリクス解析が新薬の適切な開発に必須であるばかりではなく、確立されたモデルの Precision medicine への展開や、臨床現場における診断治療方針策定への活用が期待されることが強調された。

【S4-2】村木 翔太

電子カルテデータとして管理されている診療記録を利活用するため、大規模な医療情報データベースの構築が国内外を問わず進められている。本邦においても、医薬品医療機器総合機構において医薬品の市販後安全性評価体制の構築を目的とした MIHARI project や、複数医療機関の電子カルテデータを統合した MID-NET の構築とその運用が始められている。診療記録からは曝露に関する情報は得られないもの

の、データ量が大きいため、母集団モデリングにより有用な情報が得られることが期待されている一方、診療記録には医療施設間で対象患者の背景や入出力情報に偏りがある可能性もあり、少ない施設数でのモデルの一般外挿性や頑健性には検討の余地があるとされる。

本講演では、今後の診療記録利活用のための検討の一環として、脂質異常症治療薬、糖尿病治療薬、そして高尿酸血症治療薬への母集団モデリングが紹介された。最後の高尿酸血症治療薬の事例では、異なる 2 施設で得られた電子カルテデータを用いたフェブキソスタットの薬効動態解析が行われ、構造モデルや共変量の選択などにおける施設間差が検討された。鳥取大学医学部附属病院および福岡徳洲会病院の 2 施設にてフェブキソスタットを治療目的で投与された患者の診療記録を対象とし、薬効指標である尿酸値の投与開始 30 日前から治療開始後 2 年間の経時的データについて薬効動態モデルを構築したところ、各施設のデータをそれぞれ単独に扱うか統合するかに依らず、構造モデルには尿酸生成過程を阻害する間接反応モデルが選択された。また共変量探索では、いずれの施設データにおいても、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬の併用、腎機能低下に伴う尿酸ベースライン値の高値が、有意な要因として検出された。患者のベースラインの尿酸値には施設間差があった一方、薬効動態に関するパラメータには有意な施設間差が認められなかった。以上、異なる施設における電子カルテデータの解析により施設間差の定量的評価が可能となること、また薬効モデルの施設間での外挿性が示された。

講演では、このように患者個々における薬効や副作用予測を可能とする診療記録の母集団薬効動態解析は、他の領域や薬剤への展開が容易で、大規模医療情報データベースの利活用から、様々な領域における薬物治療指針の策定に有用な情報をもたらす手法となり得ることが結論された。

【S4-3】 年本 広太

薬物の体内動態を定量的に予測する手段として、生理・解剖学的パラメータおよび薬物固有のパラメータを直接用いる生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルが注目されている。最近では、米国 FDA、欧州 EMA や本邦における PMDA においても PBPK モデルを用いた医薬品評価が実施され、薬物相互作用の評価では添付文書にもその結果が記載されるようになった。国際的な医薬品開発においては、遺伝子多型の頻度を用い、遺伝子診断を行わず多型を考慮しない投与レジメンであっても、民族ごとの個人間変動、代謝・輸送活性の値およびその変動を PBPK モデルに組み込み、モンテカルロ・シミュレーションを実施することにより大量の仮想患者をコンピューター上に発生させることで、薬物投与時の個々の血中濃度推移および薬効、副作用を計算し、その民族や対象集団での適切な投与量を推定できる。演者らはこれを Virtual Clinical Study (VCS) と呼び、この考え方は、種々の薬物動態解析ソフトウェアに組み入れられている。VCS では、各仮想患者の遺伝子多型や各種パラメータ値が既知とすることから、薬効や副作用の発生と有意に関係がある影響因子の特定が、大量のシミュレーション結果に基づいて可能である。また、既知とした遺伝子多型や各種パラメータ値は、多くの場合 *in*

vitro 実験や他の化合物の臨床データより設定が可能である。

本講演では、化学療法剤の 1 つであるイリノテカン为例として取り上げ、イリノテカンおよびその主要な代謝物 (SN-38、SN-38G、NPC、APC) の PBPK モデルを構築し、また、主要代謝酵素およびトランスポーターについて、*UGT1A1*28*、*SLCO1B1* (521T>C)、*SLCO1B1* (388A>G)、*ABCG2* (421C>A)、*ABCB1* (3435C>T) および *ABCC2* (24C>T) の 6 種の遺伝子多型を設定し、これらの遺伝子多型について、*in vitro* 実験および *in vivo* 臨床試験結果から逆算して得られる各多型の活性変動率およびその頻度情報を収集した。生理学的および生化学的パラメータや各種クリアランスの遺伝子多型によらない個人間変動については、文献報告値、または他の臨床試験の既報個人間変動値を再現できる数値として算出した。これら収集した数値を用い、仮想患者におけるイリノテカンおよびその代謝物の血中濃度をシミュレーションし、SN-38 濃度および副作用発生頻度を臨床報告と比較したところ、*SLCO1B1* 521T>C と好中球減少のリスクおよび *UGT1A1*28* と下痢との関連性がよく再現され、医薬品開発早期段階において、VCS が活用できることが示された。

【S4-4】 徳田 慶太

疾患の進行において、その病気の進行速度や指標となるバイオマーカーの変化には大きな個人差が見られる。しかし、その個人差の分布やバイオマーカーの揺らぎについては、十分な情報は蓄積されていない。もし、このような情報が疾患ごとに整理されれば、臨床試験の最適化が容易になり、べ

イズ推定を用いた高精度の個別化医療の実現に繋がる。最近、臨床データの共有化が進み、数百から数千人に亘る多種多様のバイオマーカー観測値を含む医療データベースが公開され、利用可能になった。発症メカニズムの解明やバイオマーカーの探索、さらには新治療法の開発を目論み、アンメットメディカルニーズの治療域では、こうしたデータベースの有効利用が期待されている。アルツハイマー治療もその1つであり、データベースとして、米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) が知られている。しかし、アルツハイマー病は進行が長期に亘り、同一の個人における観測期間はせいぜい数年程度に留まり、発症初期から末期まで連続的に観察された多くの患者データを、ADNI から得ることは困難である。また、たとえ長期に亘る治療記録があったとしても、その患者がどの時点で発症したかは不明な場合がほとんどである。従って、進行が長期に亘る疾患のデータは、時間的に断片化され、各種バイオ

マーカーを病態発症からの時刻の関数として記述することはできず、このことが、病態進行の長期予測の障壁となっている。

本講演では、演者らが開発した長期の病態進行を推定する、汎用可能な手法、“Statistical Restoration of Fragmented Time-course (SReFT)” について概説され、ADNI に適用した結果が示された。SReFT は母集団薬物動態解析によく用いられる非線形混合効果モデルを多次元化し、各バイオマーカーの値を分散まで含めて定量的に表現した上で、最尤推定に基づいて各患者の病態時刻と、全体の病態進行像との両方を推定できる。バイオマーカーの測定値から病気の進行が推定できることが示され、また、apolipoprotein E の遺伝子多型や性別によって病態進行に差があり、さらにその交互作用も見られることが報告された。

(文責：横浜薬科大学 千葉 康司
アステラス製薬株式会社 貝原 徳紀)

(7) ランチョン・プレゼンテーション

年会 2 日目昼食時に、細胞工学系研究者と薬物動態系研究者との交流の場として、ランチョンプレゼンテーションを企画いたしました。オーガナイザーの金森敏幸先生（産業技術総合研究所）、栗原厚先生（第一三共株式会社）他、組織委員の先生方のご尽力により 24 題の発表が集まりました。

今年もランチョン・プレゼンテーションは盛会のうちに終了いたしました。また、選定委員によりベストポスター賞として両分野から、福田翔太先生（大阪大学大学院）、保月静香先生（千葉大学大学院）が選定され、学術年会閉会時に表彰が行われました。

ポスター演題

- 1 マイクロウェルチップを利用した肝細胞スフェロイド培養
中澤 浩二（北九州市立大学）
- 2 三次元培養ヒト肝がん由来細胞における核内受容体 CAR の発現、局在および薬剤応答性
東 郁子（千葉大学大学院）
- 3 低分子化合物を徐放する細胞マイクロアレイの構築
藤田 聡史（産業技術総合研究所）
- 4 FCoM 培地による浮遊培養を利用した凍結由来の細胞ダメージの改善
黒田 幸恵（国立医薬品食品衛生研究所）
- 5 ケージド PEG 脂質表面を用いた細胞の光操作
山平 真也（東京大学大学院）
- 6 フィーダーレスヒト肝細胞スフェロイドによる肝毒性の評価
小山 智志（高崎健康福祉大学）
- 7 マイクロステンシルプレートを用いた ECM 薄膜の作製と細胞共培養への応用
岩館 秀樹（千葉大学大学院）
- 8 ヒト肝細胞キメラマウス（PXB マウス[®]）由来新鮮ヒト肝細胞 PXB-cells[®] を用いた *in vitro* P450 酵素誘導試験系の検討
山崎 ちひろ（株式会社フェニックスバイオ）
- 9 コラーゲン微粒子を用いた 3 次元積層培養における肝細胞の機能評価
矢嶋 祐也（千葉大学大学院）
- 10 キメラマウス由来肝細胞の三次元培養～PXB-able[™] とヒト初代肝細胞の三次元長期培養における CYP 酵素誘導活性の経時変化～
城村 友子（東洋合成工業株式会社）
- 11 腎幹前駆細胞由来 3 次元腎構造体を用いた *in vitro* 腎毒性試験
大林 徹也（鳥取大学生命機能研究支援センター）

- 12 ヒト摘出皮膚を用いた経皮投与後のヒト薬物動態予測
山本 俊輔（武田薬品工業株式会社）
- 13 密着結合タンパクの機能解析に基づいた新規網膜毒性評価系の構築
金 美海（大阪大学大学院）
- 14 細胞画像情報解析を用いた細胞培養基材のプロファイリング
藤谷 将也（名古屋大学大学院）
- 15 圧力駆動型 Organs-on-a-chip を用いた肝臓とがん細胞の連結培養による抗がん剤プロドラッグの影響評価
佐藤 琢（産業技術総合研究所）
- 16 iPS 由来細胞 iCell[®] Hepatoblast を用いた肝細胞分化過程に対する薬物の影響
竹村 晃典（千葉大学大学院）
- 17 サリドマイドがヒト iPS 細胞の分化に及ぼす影響についての解析
太刀川 彩保子（長岡技術科学大学）
- 18 ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を用いたカルボキシルエステラーゼによる医薬品代謝の予測評価系の開発
壁谷 知樹（名古屋市立大学大学院）
- 19 細胞の「力比べ」アッセイ
福田 翔太（大阪大学大学院）
- 20 薬物相互作用の *in vitro* 情報と *in vivo* 情報を統合して解析する新規予測法 - 複数 CYP 分子種の寄与率と阻害率の推定 -
保月 静香（千葉大学大学院）
- 21 ドラッグスクリーニングに向けたマイクロ流体デバイスにおける脳腫瘍微小環境の構築
長南 友太（慶應義塾大学大学院）
- 22 *In Silico* Predictions of Drug-drug Interaction Potential via Cytochrome P450 3A4: Application of Machine Learning Techniques
笹原 克則（大塚製薬株式会社）
- 23 初代ヒト肝細胞と Corning 細胞超低接着スフェロイドプレートを用いた3Dスフェロイド培養による肝毒性試験での肝細胞ロット間差の検討
和田 格人（コーニングインターナショナル株式会社）
- 24 肝毒性予測を指向したシトクロム P450 反応性評価による化学物質プロファイリング
佐々木 崇光（静岡県立大学）

4. 市民公開シンポジウムの報告

第30回 HAB 研究機構 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」

日時：2017年6月3日（土） 13:00～16:40

場所：昭和大学 上條講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構）
樋坂 章博（千葉大学大学院）

膵臓がんの内視鏡診断・治療と化学療法の実況

川口 義明（東海大学医学部消化器内科）

膵臓がん外科治療の最前線

中郡 聡夫（東海大学医学部消化器外科）

膵臓がんを切らずに治療する 膵臓がんに対する重粒子線治療の変遷

山田 滋（放射線医学総合研究所病院消化器腫瘍科）

総合討論

第30回市民公開シンポジウムは「知っておきたい膵臓がんとその治療法」を主題として開催しました。

第1席の東海大学医学部消化器内科准教授の川口義明先生からは、「膵臓がんの内視鏡診断・治療と化学療法の実況」というご演題で、膵臓がんの病態と診断、そして内科的治療法についてご講演をいただきました。早期の膵臓がんには特徴的な症状が無いため発見が難しく、診察を受けたときにはステージが進んでいることが多いため、治療も難しくなっているそうですが、最近では超音波内視鏡を用いた診察で1cm以下の膵臓がんも発見されるようになり、早期発見が可能になったそうでした。川口先生からは、さらに膵臓がんの化学療法について詳細にご説明いただきました。

次に、東海大学医学部消化器外科教授の中郡聡夫先生からは「膵臓がん外科治療の最前線」というご演題でご講演をいただきました。膵臓の周囲には様々な臓器や血管があり、がんが大きくなってくると肝臓や血管に浸潤が起これ、手術が難しくなるということでした。そして、ステージⅠ、Ⅱの患者さんまでが手術適用（全体の20%）となるとのことで、実際の外科手術の症例写真を使って分かり易くご説明いただきました。また、手術不能膵臓がんでも、最近になって効果のある薬が開発され、化学療法や重粒子線治療でがんを縮小させてからコンバージョン手術ができるようになったという症例についてもご説明いただきました。

放射線医学総合研究所病院消化器腫瘍科の山田滋先生からは「膵臓がんを切らずに治療する 膵臓がんに対する重粒子線治療の変遷」というご演題でご講演をいただきました。重粒子線治療は、炭素イオンを加速器で光速の約70%にまで加速し、がん病巣に照射する最先端の治療法で、膵臓の周囲には様々な臓器、組織があるため、従来の放射線治療では治療が困難であったそうですが、重粒子線はがん病巣だけに集中して照射できることから、膵がんも良好な治療成績をあげているとのことでした。そして最近では、外科治療や化学療法と組み合わせることで優れた治療効果をあげ、現在も臨床試験（治験）が進行中で、今後科学的に有用な治療効果が示されれば、さらに重粒子線治療が膵がん治療に用いられるようになるとのことでした。

ご講演の後は総合討論を行い、患者様、ご家族様などから様々なご質問をいただきました。

膵がんの死亡率は近年増加しています。最近では1950年代の約20倍を超え、2014年には全がん死の第4位にまで増えているとのことでしたので、今回の演者の先生にこの理由をお尋ねしたところ、糖尿病患者の増加が影響していると考えられているようですが、本当のところはなぜ増えているのか分からないとのことでした。膵がんの治療そして研究はまだまだその途上にあると感じました。

今回のシンポジウムも非常に好評で新聞広告の締め切り日前に定員に達してしまい、多くの皆様から折角のお申し込みをいただきながらお断りのお手紙をお送りすることになってしまいました。事前準備や当日の運営におきまして行き届かない点多々ありましたことを心よりお詫び申し上げます。

(文責：HAB 研究機構事務局)



(写真：上條講堂)

5. <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4話 毒性学研究の将来

はじめに

毒性学の守備範囲は広く、医薬品開発における安全性評価は言うまでもなく、生活環境中に存在する天然物質、食品添加物、農薬、工業薬品、環境化学物質、金属化合物、化粧品など広範な化学物質が研究対象となる。特に環境汚染物質として有害作用を引き起こした様々な化学物質の中でもカドミウム、ヒ素、メチル水銀、ポリ塩化ビフェニル (PCBs)、ダイオキシン類などは、毒性発現機構に関する持続的な研究が進められている。分子生物学はじめ科学技術の急速な発展により、化学物質がもたらす生体反応を分子レベルで語れるようになり、毒性発現機構の解明もより精密になってきている。

毒性学は、日本毒性学会を中心とする国内研究に加え、International Union of Toxicology (IUTOX 国際毒性学連盟) を中心に国際的な活動が進められ、三年毎に国際毒性学会が世界各国で開催される。IUTOX はまた、開発途上国毒性学会に対する支援を行っている。ちなみに現在の会長は第12代日本毒性学会理事長であった菅野純博士である。

最終回となる今回は、学術年会のシンポジウムの課題など毒性学を巡る数話題を取り上げ、将来展望について述べる。

1. 毒性試験法及び毒性発現評価法の開発

化学物質の安全性評価のための毒性試験法は、GLP規制の非臨床試験としての各種毒性試験法がある。医薬品開発においては、大部分の毒性試験を実施する。農薬や食品添加物などは、該当試験項目が定められているが、反復投与毒性に基づく一日許容摂取量などの算定が必要となる。化学物質の安全性評価は、動物試験の成果を基に行われているが、コストや動物福祉・愛護の観点から、インビトロやインシリコ解析（計算機を利用した化学物質の毒性等の活性の予測）手法による動物試験代替法の開発が望まれている。医薬品開発においては、各種の酵素や受容体等を搭載した各種ハイスループットスクリーニング (HTS) 系が開発、活用されている。一方、化粧品成分関連は、国際的にも動物実験が禁止されている。従って、化粧品関連物資の安全性評価には、毒性発現機構を基盤にするインビトロ試験やインシリコ手法を用いる代替法の充実が求められる。実際に、動物試験代替法として数多くのインビトロ、インシリコ手法が開発され、科学的側面、経済性、迅速性、頑健性などが評価され、公的にも容認されている。現在最も重要なことは、全身毒性を予測評価可能な代替法の開発であ

る。しかし、反復投与毒性試験のデータベース構築の基盤となるインビボ試験の情報量、化学物質生体内動態、標的臓器や作用機序の多様性などの情報は少なく、構造活性相関に関しても確定できるものはない。今後、全身毒性の予測評価のための動物試験代替法の開発研究が進展することが期待される。全身毒性を評価するには、化学物質の生体内動態、標的臓器や作用機序が多様であることなどから、データベース構築の限界があり、今後の情報収集や方法論の探索が望まれる。医薬品の肝毒性予測においても肝毒性発現の有無が明確な多数の試験例が必要となる。また毒性発現機構を解明するためには、代謝関連も含めた適切な探索毒性試験の開発が必要となる。

科学技術の面から見ると、システムズバイオロジーの大きな進展があり、それを適用するシステムズトキシコロジーが提唱され、研究が進んでいる。この毒性学は、毒性発現経路（AOP, Adverse of Pathway）を基盤として発展している。すなわち、毒性化学物質の構造をコンピューターで解析し、類似構造をもつ化合物の探索や分類、当該化学物質が特定の遺伝子やタンパク質との結合の有無の探索などの情報をコンピューターの中で行うインシリコ手法による評価に始まり、各種のインビトロ試験による用量反応相関の解析や体内での代謝動態の予測、曝露経路、曝露量の推計などの一連の流れを示していく概念である。実験動物を用いることなく、化学物質曝露後の健康影響を的確かつ迅速に評価し、予測することが期待できる。今後、動物を用いることが困難な環境化学物質などの毒性発現を予測する基盤的

な評価方法の流れとして展開していくことであろう。

2. 分子生物学の進歩と毒性学

現在の毒性学研究は、分子生物学的手法を積極的に取り入れ、化学物質により生じる生体反応の発現機構の解明へと進み、各種の転写因子や受容体との関わりが明確にされつつある。動物実験で生じた生体反応は、ヒトでも基本的に同等の反応を示すという前提ではあるが、これらの先端的科学を取り入れることにより、動物種差や個体差の問題に対しても科学的な検討が進められている。分子生物学の進歩は、生体におけるゲノミクス研究を飛躍的に促進し、解析技術の発展と相まって、トキシコゲノミクスとして毒性学研究の展開がより深まった。さらに、化学物質による生体反応としてのプロテオミクス、メタボロミクスやmicroRNA研究へと展開を遂げている。これらのオミクス科学の展開は、医薬品や化学物質の安全性や毒性マーカー探索の開発にもつながっている。また、遺伝子改変技術が急速に成長し、実験操作の困難さも克服され、医薬品や化学物質の作用標的や毒性標的となる分子を欠失した遺伝子改変動物を用いてトキシコゲノミクスなどの新技術を応用することにより、毒性評価の高精度化と迅速化を高める方向に進んでいる。著者らは、後述する NRF2 欠失マウスを用いて、薬毒物によるヘムオキシゲナーゼ-1 や各種酵素誘導における本転写因子の役割を明らかにした。このように、化学物質と生体成分との相互作用の結果としての毒性発現機構の解明は、さらに明確になっていく。

3. 新規素材に対する毒性学的評価

ヒトはこれまで、数多くの新規化合物や素材を創製し、産業活動を行ってきた。かつて安全性に関する基本的な情報が不十分なままで、医薬品、農薬、食品添加物などとして使用され、結果的にヒトや環境に対する毒性が判明し、大きな社会問題を引き起こした。このことを受けて、有機塩素剤や有機リン系殺虫剤、アスベスト、フロン、難燃剤、内分泌攪乱物質などその後の安全性評価のための毒性の研究が進んだ例が少なくない。新規化合物や素材を社会的に実用化するにあたり、予め上記の動物試験代替法や動物実験により安全性の評価がなされるべきであろう。現在産業的に有用なナノ素材の物性に関連した安全性評価が発がん性を中心にナノ毒性学として広範に実施されている。今後も毒性学的研究の成果を基に安全性の内容が担保された素材が社会的に活用されることが必要であろう。

4. 環境化学物質など環境要因による次世代影響—エピジェネティック毒性学の展開

現代社会は、低濃度で多様な化学物質に曝されている可能性が高く、かつ複合曝露による健康影響が問題となっている。また、少量の化学物質への胎生期や周産期曝露が、その後の成長や発達に影響を与え、とくに中枢神経系での認知行動への障害が懸念されている。生活環境中に存在する化学物質が高感受性の人々や胎児、新生児の各種の疾病の発症にどのように関与しているかは不明な点も少なくないが、その解明は、喫緊の課題であろう。さらに、毒性発現機構を明らかにするには、細胞の分化や組織の発達が観察できるヒト組織由来

の胚性幹 (ES) 細胞や人工多能性幹 (iPS) 細胞を用いる研究が有望視されている。また、インビボの系としては、ゼブラフィッシュなどが毒性研究に活用されている。

一方、ヒトゲノム配列の大規模解析が行われ、疾患の原因となる遺伝子変異が発見されている。環境化学物質がヒト生殖細胞に突然変異を誘発することは、重大な問題であり、次世代に起こりうる遺伝的リスクの評価法の開発が望まれる。ゲノム解析によって遺伝子突然変異を直接検出する方法は、化学物質の生殖細胞突然変異原性と次世代影響の評価に有用であり、研究の進展が期待される。どのような環境化学物質との関連が問題となるかは、今後の検討課題であろう。ヒトにおけるダイオキシンなど低用量化学物質とそれらの複合曝露による生体影響は、疫学的研究が、厚労科学研究を通して重点的に進められている。

化学物質と生体成分との相互作用は、主にタンパク質との関係で説明されることが多く、実際にそのケースが多いことも確かである。近年、環境化学物質、栄養状態や精神的ストレスなどの要因によるエピゲノムの変化が明らかにされ、その遺伝する機構などの解明が課題となっている。特に化学物質がエピジェネティック制御系に作用して、DNAメチル化やヒストンアセチル化などの修飾を引き起こし、細胞ひいては個体のレベルの表現系を変化させるとされている。従来化学物質が遺伝子を傷害し、化学発がんを誘発することはよく知られてきたが、化学物質のエピジェネティック毒性は、次世代への影響が問題となっている。内分泌攪乱物質ビスフェノールAなど化学物質曝露による精子のエピジェネティックス様式への影響は、DNAメチル化とヒス

トン修飾様式を変化させ、次世代個体への表現型として顕在化する。その他、バルプロ酸や内分泌攪乱物質トリブチルスズもエピジェネティック作用が報告され、ヒ素の慢性曝露による糖尿病の発症は、同様な作用との関連が示唆されている。このように、薬や環境化学物質のエピジェネティック作用（毒性）の有無を明らかにすることは、重要な課題であるが、その作用の有無を判定する評価技術に対しては、研究者の独自の判断にまかされているとされ、標準化に向けた改善が必要である。環境化学物質によるエピジェネティック毒性のヒト健康に対する影響の大きさを想定すると、これらの課題を克服する「エピジェネティック毒性リスク評価システム」の構築が求められている¹⁾。

化学物質がエピジェネティック毒性を発現することに対して、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害や小胞体ストレスを改善するフェニル酪酸は、米国で小児の尿素サイクル異常の改善薬となっているが、糖尿病に対する改善効果も示されている。食品成分のスルホラファン、アリルイソチオシアネート類、有機硫黄化合物などは、インビトロ研究が主ではあるが、HDAC阻害が報告されている。毒性学的研究とはややニュアンスを異にするが、化学物質によるこのような観点からの研究の展開に期待がもたれる。

5. 生体防御機構の新展開としての抗酸化応答機構

環境親電子化学物質に対する生体の抗酸化応答として、KEAP1-NRF2 制御系が重要な役割を果たしている。転写因子 NRF2 により調節を受けている抗酸化系酵素や解

毒代謝系酵素は数多く存在する。著者らは、山本雅之教授のご協力を受け、化学物質による本系の調節機構や酵素誘導における NRF2 の役割に関して、本転写因子欠失動物を用いて、研究を進めてきた。NRF2 は、抗炎症作用も発揮しており、マクロファージや T 細胞での炎症性サイトカイン制御も行っている。さらに、KEAP1-NRF2 は、オートファジー調節に関与することも明らかにされており、生体への化学物質侵襲と本転写因子の関連性の研究のさらなる進展が必要である。また、NRF2 活性化作用を有するジメチル fumarate が多発性硬化症の治療薬となっており、この抗酸化応答系はその観点からも詳細を知ることは必要である。また、数多くの食品成分が、主にインビトロの系での研究成果ではあるが、この NRF2 活性化作用を有することが明らかにされている。

しかし、この抗酸化応答系はがん細胞の薬物抵抗性の一端にもなっている。また、造血幹細胞での NRF2 の持続的な活性化は、幹細胞の疲弊につながることも示されている。NRF2 の適切な活性化レベルや活性化時間の適切な制御をどうするかが、生体の恒常性の維持に重要であろう。

一方、生体内での生理的な一酸化窒素 NO、一酸化炭素 CO（ヘムオキシゲナーゼで産生され、誘導型は NRF2 調節下にある）、硫化水素 H₂S ガスが、生体内各組織で産生され、細胞や組織の機能維持などに幅広い役割を果たすことが明確になっている。ガス生物学として、NO ガスは医薬品として心血管系などの疾病の治療に古くから重要な役割を果たしているが、他のガス類の医療への貢献も今後の課題であろう。

さらに、生体内でのパースルフィド解毒制御系の役割が注目を集めている。すなわち、システインパースルフィド、グルタチオンパースルフィドさらには、タンパク質のパースルフィドが環境化学物質の生体影響に対する防御機能を果たしていることが明確になっている。いわゆる活性硫黄分子として、抗酸化応答制御を果たしていることが明らかにされている。パースルフィドは、効率よく活性酸素を消去する。これらのパースルフィドは内因性や外因性の親電子物質と反応してそれらの親電子性を消去し、抗酸化防御応答を行っている。このことから、パースルフィドは、外部からの親電子物質の侵襲に対する第一線の防御物質となる。生体外からのパースルフィドドナーの供給による生体防御や予防効果に関する研究の進展に期待がもたれる。

おわりに

毒性学研究の現状と将来と題して稿を進めてきたが、安全性評価の基盤を提供する

毒性学の理解の一端になれば幸いである。毒性学研究は幅広く、今回述べた話題は、その一部に過ぎない。膨大な化学物質を研究対象とする毒性学は、それらの有害作用からヒトの健康を守り、生活環境の健全性を保持するための研究と実践の学問領域である。その目的で、従来型の古典的毒性学に加え、科学技術の進歩を最大に組み入れた分子毒性学へと進んでいる。医薬品など化学物質の毒性評価を行っていくには、各種の毒性データベースの構築を進め、毒性予測モデルを構築し、新たな情報を追加しつつ、インビトロやインシリコ予測系による安全性評価の迅速化と高精度化を進めることが望まれる。人工知能による毒性解析のシステム構築が進むことも近いであろう。毒性学研究は、今回の話題以外にも、数多くの重要な課題が学会などで議論されているが、ヒトの健康や環境の健全性を担保する安全・安心のための科学として将来的にも進展し続けるであろう。

参考文献

1. 五十嵐勝秀、大塚(出田)まき、成田年、エビジェネティック毒性研究の現状と今後の展開、YAKUGAKU ZASSHI、137; 265-271(2017)

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 吉田武美先生から、「毒性学研究の現状と将来」と題して4回にわたりご寄稿いただきました。毒性学は、医薬品をはじめ化学物質の有する多方面にわたる生体への有害反応を明らかにする研究分野ですが、吉田先生からは、毒性学研究の歴史から *in silico* 予測系と代替法、さらにAIを用いた将来の毒性学研究まで網羅的に解説していただきました。2年間にわたり、ご寄稿をいただき本当にありがとうございました。今後ともご指導の程、よろしくお願いたします。

(2) 学会の思い出話

桁違い

慶應義塾大学 医学部

小林 英司



3千人の聴衆

2016年の世界の人口ランキングによると中国が1,382.71×100万人で1位、日本は126.90×100万人で10位である。見事に一桁以上違う。ランキングでは189位のツバル(0.01×100万人)まであるので、日本が10位であることも驚きであるが、経済を作るのが人間であるとする圧倒される数の差である。人が多ければ、病める患者さんも多いだろう。今年6月に成都にある華西病院を視察する機会を得たが、ベット数4,500床、一日外来数が1万3千人。医療制度など異なり、大大陸の中国では家庭医や地域医療の充実より、大病院志向というものの、ともかく桁違いである。

医学は病める患者さんのための実学であり、病める患者さんを治そうとする研究に

国境はない。また薬学も、漢方や西洋新薬など国の背景による違いがあっても、病める患者さんのためであることは共通である。どの国も不治の病で苦しむ患者さんがいる。医学にかかわるアカデミアの交流は、政治、経済、文化を度外視した、病める患者さんのために力を合わせるところに国際交流が生まれると信じている。再生医療研究のツールとして著者らが開発した遺伝子改変ラットを研究用に差し上げたことから上海交通大学と10年以上の交流がある。同大学附属病院である上海第九人民病院のLi教授のグループは、著者らが開発した遺伝子改変ラットを使って、顔などに大きな傷害ができた患者さんの顔の再生研究に取り組んできている。2008年、交通大学の医学部大学院講義に訪れたが、会場が

2,000人近く入る教室であった。立ち見まであるのでびっくりして聞くと、医学部の定員が1学年100名程度から10倍の1,000人になったと聞いた。「働きアリの原理で、これまでより10倍よく働く優秀な医師が増えるだろう」との話だった。またLi教授が主催する第12回中国美容形成外科学会で講演したが、会場は3,000人入る会議室で、大スクリーンに映し出された自分の顔を見て驚いた(写真:2015年8月29日)。講演は英語で行うが、中国語の同時通訳も付く。今年も3月に同様な学会の招待講演を受け、「臓器再生の現状と将来」と題して講演を行った。日本の学会では考えられないほどの聴衆数であった。話を聞いてくれる方々がすべて医療関係の研究者でないにしても、この桁違いの人の数から何が生まれようとするのか? また病院で働く医師への研究熱も高い。日本では、論文を書けば書くほどお金が無くなるが(笑い)、同病院の医師は、論文を書くことで給与が上がる。事実、上海交通大学医学部は、中国国内ランキングでも1、2位まで上がってきている。

人が多ければ競争が生まれる。医療は競争心で向上するものではないと信じたいが、この桁違いの人の中に、病める患者さんの役に立ちたいという強い志を立てる若者が現れるに違いないと感じた。もっとも中国では、医学部卒業でも医師国家試験合格率



ワイドスクリーンプレゼンテーション

が3割と聞くが、ここでも大きなセレクションがあるのであろう。薬学も医学部卒業だが医師として働かない者が研究者として創薬の世界に入ってくる。

それでは人口が一桁少ない我が国ではどうであろう。年間8,000人を超える若者が医学部を卒業してほとんどが医師として巣立ちゆく。しかし、彼らは最近の専門医志向のなかで学位取得研究を目指さない医師が増えていると聞く。また薬学出身者が、大学を巣立ちゆくときに、就職探しをして時間をつぶしてしまう日本では今後どうなるのであろう。さらに近年の先進的研究は、医学・薬学の領域外からの知識や技術が必要で、医師や薬剤師の片手間ではとてもついていけないとする向きもある。しかし、医師や薬剤師として臨床を経験したから病める患者さんの気持ちを本当に理解することも可能であろう。そして、治らない病気に立ち向かう気持ちを奮い立たせる日本の若者がいると信じたい。

6. HAB 研究機構 会員の頁

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

田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所の紹介

田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 薬物動態研究所

佐々木 晃

田辺三菱製薬の創業は 1678 年にさかのぼり、初代田邊屋五兵衛が大阪・土佐堀で田辺製薬の前身である「田邊屋振出薬」の製造販売の店舗を開いたことにその歴史は始まります。一方で 1994 年に三菱化成工業と三菱油化が合併した三菱化学が 1999 年に東京田辺製薬と合併して三菱東京製薬が設立、2001 年に吉富製薬とミドリ十字が合併したウェルファイドと合併し三菱ウェルファーマとなり、さらに 2007 年に田辺製薬と三菱ウェルファーマが合併し現在の田辺三菱製薬となりました。それぞれの会社の強みを結集して、合併した 2007 年以降、多発性硬化症治療薬「イムセラ」、2 型糖尿病治療薬「テネリア」「カナグル」及び筋委縮性側索硬化症 (ALS) 治療薬「ラジカット」等、独自性の高い新薬を創製してきました。現在も、「自己免疫疾患」「糖尿病・腎疾患」「中枢神経系疾患」「ワクチン」を重点領域として、「独自の価値を」一番乗りでお届けできる医薬品の創製に注力しています。

創薬研究拠点は、田辺三菱製薬が設立された 2007 年には国内 5 カ所に分散していましたが、段階的に機能の統廃合を進め、

現在では創薬研究活動の効率化や迅速化を図るために、横浜事業所（神奈川県横浜市）と戸田事業所（埼玉県戸田市）の 2 拠点に集約しています。薬物動態研究所も、2007 年には 3 拠点でしたが、2016 年に上記 2 拠点に集約しました。

薬物動態研究所は、「医療ニーズを察知し、適切な動態特性を有する使いやすい医薬品を、世に間断なく送り出す社会から信頼される研究所」を目指すべき姿とし、プロジェクト推進、吸収・分布・代謝・排泄 (ADME)、薬物間相互作用 (DDI) 及び分析という薬物動態のコア技術に加えて、バイオマーカー、イメージング及びモデル&シミュレーション (M&S) の新規技術から構成される機能チーム体制で創薬に従事しています。

プロジェクト推進チームは、プロジェクトチームの一員としてプロジェクトの推進に携わるとともに、各プロジェクトの薬物動態的課題を吸い上げ、その対応策を他の機能チームと協力して実行しています。また、開発段階のプロジェクトにおい

ては、当局提出用のドキュメント作成や照会事項対応も行っています。ADME チームは *in vivo* と *in vitro* の2チームから構成され、*in vivo* チームでは小動物の PK 試験や RI を用いたマスバランス試験等の実施体制を整え、創薬初期においては小動物 PK や組織結合率算出等を効率的に行うことで化合物のスクリーニング及びプロファイニングを実施するとともに、開発プロジェクトでは承認申請資料に用いる ADME 試験も行っています。*In vitro* チームは代謝物プロファイニングを担っており、創薬初期には代謝安定性の悪い化合物の代謝物構造推定や反応性代謝物評価を行い、創薬後期では代謝物プロファイルの種差検討、開発段階では臨床試料を用いた代謝物検索・構造推定を行っています。DDI チームは代謝とトランスポーターの2チームから構成され、いずれも創薬初期のスクリーニングから各極の薬物相互作用ガイドラインに沿った創薬後期の *in vitro* 評価及び臨床 DDI 試験の必要性の判断を行っています。また、近年、長期培養系の活用やPXB マウス及びトランスポーター KO ラットを用いた評価なども取り入れ、個別のプロジェクトの課題対応にも力をいれています。分析チームは創薬初期では化合物によらずに分析条件を固定した方法を用いたハイスループットの化合物濃度測定を、創薬後期では各極のバリデーションガイドラインに沿った TK 及び PK 試験用の化合物濃度測定法の確立と濃度測定を行っています。また、開発段階

においても規定対応はもちろんのこと、グローバルに実施される臨床試験における化合物濃度測定法の開発と濃度測定を一手に担っています。バイオマーカーチームは、創薬初期から細胞及び動物モデルを用いた作用機序解明、スクリーニング、薬効評価及び PK/PD 解析を行っています。また開発段階におけるバイオマーカー測定も担当しています。加えて、臨床試料を用いたバイオマーカー探索やターゲットバリデーションも行っており、非臨床と臨床をつなぐトランスレーショナル研究を担っています。イメージングチームは、分子イメージング技術を活用したトランスレーショナル研究を担当し、開発早期に臨床試験でターゲットエンゲージメントを確認するためのツールを提供しています。中枢薬の占有率測定用リガンドの開発では、創薬初期からプロジェクトと連携して候補化合物の探索を行っています。M&S チームは、*in vitro* 及び *in vivo* 薬物動態及び薬理試験結果から推定臨床有効用量及びヒト PK 予測を行い、Quantitative Systems Pharmacology (QSP) による臨床薬効・副作用予測も行っています。

このように田辺三菱製薬・創薬本部・薬物動態研究所は、高い専門性を持ったプロジェクト推進、コア技術及び新規技術チームが連携し、「適切な動態特性を有する使いやすい医薬品」を開発することを通じて、世界の人々の健康に貢献しています。

7. 会議議事録

(1) 第38回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2017年5月15日（月）18:00－20:00
場所：東京駅地下八重洲倶楽部 第2会議室
定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された。続いて、深尾 立理事長が議長となって第38回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人として五十嵐 隆理事、岡 希太郎理事を選任した。

審議事項

1) 2016年度活動報告案

事務局より、2016年度活動報告案の説明を行った。今年度は、東京事務所の閉鎖に伴い定款変更、登記変更を行ったこと、また、ヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、筋肉試料、脳脊髄液、耳介軟骨試料が供給されたことが報告された。審議の結果、2016年度活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2016年度決算案

五十嵐 隆財務委員長より、2016年度決算案が説明された。会費・入会金収入に関しては今年度2名が正会員として新入会したこと、その他の会費・入会金収入はほぼ予算通りであったこと、また、NDRIへの支払は円高の影響を受け減少し、当期収支差額合計は前年度よりも微増となったことが説明された。その後、横澤 良和監事より5月11日に事務局において五十嵐 隆財務委員長、栗原 厚財務副委員長、伊藤・細矢税理士法人佐々木 宏之税理士立会いのもと、事務局より提出された2016年度HAB研究機構決

算書及び証拠書類を監査した結果、予算が適正に執行されたものと認められた旨の報告がなされた。審議の結果、2016年度決算案は理事会案として承認された。

3) 2017年度活動計画案

事務局より、2017年度活動計画案の説明を行った。審議の結果、2017年度活動計画案は理事会案として承認された。

4) 2017年度予算案

五十嵐 隆財務委員長より、2017年度予算案が説明された。審議の結果、2017年度予算案は理事会案として承認された。

5) 第9期役員改選

議長が、選挙管理委員会（小林 眞一副理事長、豊島 聡副理事長）が中心となって検討した第9期役員案について説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。選任された理事及び監事は以下の通りで、被新任者はいずれもその就任を承諾した。

新理事候補者：ファイザー株式会社非臨床開発研究部 檜杖 昌則先生（推薦人：豊島 聡副理事長、堀井 郁夫理事）、公益財団法人昭和大学医学・医療振興財団理事長 山元 俊憲先生（推薦人：小林 眞一副理事長、吉田 武美理事）

新監事候補者：元日本政策金融公庫 楠田 行夫先生（推薦人：飯島 倍雄監事、横澤 良和監事）
また議長から、今期で役員を退任される雨宮 浩理事、岡 希太郎理事、小林 眞一理事、堀井 郁夫理事、吉田 武美理事に謝意が述べられた。

6) 名誉会長、名誉会員推薦

今期で理事を退任される岡 希太郎理事、小林 眞一理事をその長年の功績から名誉会員、名誉会長に推薦することが理事会案として承認された。

7) その他

①ホームページのリニューアル

事務局より、ホームページリニューアルの説明を行った。議長から、このリニューアルにご協力いただいた千葉 康司総務担当副委員長に謝意が示された。

②研究倫理の基礎知識

ホームページのリニューアルに伴い、研究倫理の基礎知識のページを設置し、町野朔先生からヒトを対象とする医学研究に関する倫理指針（以下指針と略）や同ガイドライン、そして個人情報保護法等を解説して頂くことを企画していることが説明された。また、第3次人試料委員会を設置して、指針の対象外となるヒト組織・細胞（以下ヒト試料と略）を用いた研究の在り方を検討する案に関して、出席理事から企業や大学の現状が説明され、意見交換を行った。主な意見は以下の通り。

- ・企業や大学では、バンクや業者から入手するヒト試料に関しては、匿名化やインフォー

ムド・コンセント等の倫理委員会マターはバンク・業者側でクリアされていると考え、倫理委員会で逐一審査を行わないようになっている。そのため、HABが委員会を設置して指針対象外のヒト試料を用いた研究の在り方を検討して報告書をまとめても、ダブルスタンダードとなってしまう可能性がある。ただし、対応できていない企業や大学の研究者には役に立つと考えられる。

- ・国際的には Precision Medicine が主流であり、遺伝的なバックグラウンド情報を付加したヒト試料を供給できるような体制整備を検討することが重要である。
- ・個人情報保護法の改正への対応が大学病院でも迫られ勉強会を開催しているので、HABが個人情報保護法改正を分かり易く解説することは会員には役に立つ。
- ・HABは従来から、研究者側の倫理委委員会での審査を必須とし、HAB内の倫理委員会、そしてNDRI内での審査と、トリプル審査を行ってきたが、現在もNDRIがこの形式を求めているかどうか、そしてHAB会員の機関内手続きの現状等を確認し、倫理審査や、組織供給の手続きに関して見直してもいいのではないかと

以上

(2) 第15回総会議事録（抜粋）

日時：2017年6月1日（木）11：55－12：25

場所：昭和大学上條講堂

出席者数：52名（内委任状31名）

会議に先立ち、事務局から本日の総会は定款所定数を満たしているため成立する

旨が告げられた。次に、議長の選任方法を諮ったところ、満場一致をもって深尾立理事長が選任された。続いて議長より開会挨拶の後、以下の議案が審議された。

審議事項**第1号議案：2016年度活動報告**

千葉 康司総務副委員長より2016年度活動報告案について説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第2号議案：2016年度決算報告

五十嵐 隆財務委員長より2016年度決算案について詳細に説明を行った。続いて、本決算案に関して、監事を代表して横澤 良和監事より、5月11日に事務局において五十嵐 隆理事、栗原 厚理事、伊藤・細矢 税理士法人佐々木 宏之税理士立会いのもと、証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第3号議案：2017年度活動計画案

総務委員会千葉 康司副委員長より2017

年度活動計画案について説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第4号議案：2017年度予算案

財務委員会五十嵐 隆委員長より2017年度予算案について詳細に説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第5号議案：第9期役員改選

議長より、第8期役員の任期が、本年5月末で満期となるため、選挙管理委員会を設置し、小林 眞一副理事長、豊島 聡副理事長が委員を委嘱された旨の報告があった。その後、選挙管理委員会で検討された第9期役員案が提示され、満場一致で可決された。選任された理事及び監事は以下の者で、被選任者はいずれもその就任を承諾した。

第9期役員

理事 有賀 徹 (任期満了再任)
 理事 五十嵐 隆 (任期満了再任)
 理事 大森 栄 (任期満了再任)
 理事 木内 祐二 (任期満了再任)
 理事 楠原 洋之 (任期満了再任)
 理事 栗原 厚 (任期満了再任)
 理事 小林 英司 (任期満了再任)
 理事 杉山 雄一 (任期満了再任)
 理事 田端 健司 (任期満了再任)
 理事 千葉 康司 (任期満了再任)
 理事 千葉 雅人 (任期満了再任)
 理事 寺岡 慧 (任期満了再任)

理事 豊島 聡 (任期満了再任)
 理事 中島 美紀 (任期満了再任)
 理事 樋坂 章博 (任期満了再任)
 理事 檜杖 昌則 (新任)
 理事 平林 英樹 (任期満了再任)
 理事 深尾 立 (任期満了再任)
 理事 福嶋 教偉 (任期満了再任)
 理事 山元 俊憲 (新任)
 理事 吉成 浩一 (任期満了再任)
 監事 楠田 行夫 (新任)
 監事 横澤 良和 (任期満了再任)

なお、議長より今期をもって退任される役員にこれまでの当研究機構への貢献について謝意が述べられた。

第6号議案：名誉会長・名誉会員推薦

議長より、理事会より今期で退任される小林 眞一理事そして岡 希太郎理事の会員歴

が紹介され、小林理事を名誉会長に、岡理事を名誉会員に推薦されたことが説明さ

れ、議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

以上

(3) 第39回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2017年6月1日（木）12：25－13：25
会場：昭和大学1号館5階会議室
定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された。続いて、豊島 聡理事が議長となって第39回理事・監事会が開催された。また議事録署名人に五十嵐 隆理事、千葉 康司理事が選任した。

審議事項

1) 第9期理事長の選出

定款14条第2項に定める理事法選出について出席理事に諮ったところ、深尾 立理

事が推挙され、満場一致でこれを可決し、深尾理事はその就任を承諾した。以下、定款39条に基づき深尾 立理事長が議長となり、以下の議案の審議を続けた。

2) 副理事長・各委員会委員長の選任

副理事長候補者として、寺岡 慧理事、豊島 聡理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

また、常置委員会の各委員長、副委員長、委員の選任を行ったところ、以下の通り決定し、各委員長、副委員長はその就任を承諾した。

- ・総務委員会 委員長：小林 英司理事（再任）、副委員長：千葉 康司理事（再任）
- ・財務委員会 委員長：五十嵐 隆理事（再任）、副委員長：栗原 厚理事（再任）
- ・広報委員会 委員長：山元 俊憲理事（新任）、副委員長：中島 美紀理事（再任）
- ・研究推進委員会 委員長：楠原 洋之理事（再任）、副委員長：吉成 浩一理事（新任）
- ・アドホック委員会 委員長：深尾 立理事長（再任）、副委員長：福嶋 教偉理事（再任）

3) その他

①第31回市民公開シンポジウムに関して事務局会議で前立腺がんを主題とすることが決まったため、その後深尾理事長が千葉大学伊藤 晴夫名誉教授（泌尿器科学）

に相談し、東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科教授鈴木 啓悦先生をご推薦いただき、講演と企画を依頼したことが報告された。

以上

8. お知らせ

(1) ホームページリニューアルのお知らせ



HAB 研究機構は 2017 年 6 月 1 日 (月) より、ホームページをリニューアルしました。今回のリニューアルでは、より見やすく、使いやすく、親しみやすいホームページを目指して、デザインやメニュー構成を見直し、新コンテンツも追加しました。

ホームページのリニューアルに伴い、一部のページの URL が変わりました。ブラウザの「お気に入り」「ブックマーク」などに登録されている場合は新しい URL への変更をお願いいたします。

また、今回新たにドクターインタビューのページを設け、理事長、副理事長からは HAB 研究機構設立の経緯から、日本における諸問題について、そして一般市民向けには、市民公開シンポジウムでご講演を賜りました先生から、シンポジウムで取り上げた疾病治療の最前線について動画でご説明しております。

今後も多くの皆様にご利用いただけるサイト作りを目指し、内容のさらなる充実を図り、より活用しやすい情報提供を行ってまいりますので、どうぞよろしくごお願い申し上げます。



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

その他、Facebook、Twitter、YouTube などと連携してイベント開催情報・医療の最新情報を今後ともお届けしていきます。



【facebook】

<https://www.facebook.com/hab.research/>



【twitter】

https://twitter.com/hab_research



【YouTube】

<https://www.youtube.com/channel/UC1dreBLOKLCd3XDKN5IQYhg>

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

HAB 研究機構とは？

HAB 研究機構の活動は医学・薬学を中心とする学会、製薬企業を中心とする産業界、さらに医療・医薬品に関わる行政の理解と支援により進められています。

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究者の報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。一般の方々からのご意見も随時募集しております。

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

研究推進委員会では、HAB 研究機構が入手したヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の有用性を実証するために、共同で科学研究を推進しています。

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

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

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

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

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

HAB 研究機構 役員一覧

理事長	深尾 立	独立行政法人労働者健康福祉機構千葉労災病院 名誉院長
副理事長	寺岡 慧	国際医療福祉大学熱海病院 名誉病院長
	豊島 聡	公益財団法人日本薬剤師研修センター 代表理事
理事	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 副センター長
	大森 栄	信州大学医学部附属病院 薬剤部長
	木内 祐二	昭和大学医学部 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 特別招聘研究員
	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
	中島 美紀	金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授
	樋坂 章博	千葉大学大学院薬学研究院 教授
	檜杖 昌則	ファイザー株式会社
	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
	山元 俊憲	公益財団法人昭和大学医学・医療振興財団 理事長
	吉成 浩一	静岡県立大学大学院薬学研究院 教授
監事	楠田 行夫	元 日本政策金融公庫
	横澤 良和	元 中小企業金融公庫

編集後記

■ 2017年6月1日(木)、2日(金)に千葉大学大学院の樋坂章博先生を学術年会長にお迎えして、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」を昭和大学上條講堂にて開催いたしました。4つの招待講演をはじめとする各セッションでは、モデリングによって拓かれる各分野への応用と課題について演者の先生方と参加者の皆様が活発に議論を交わされておりました。ご参加いただいた皆様、組織委員をはじめ開催にご協力いただいた皆様には、深く御礼を申し上げます。

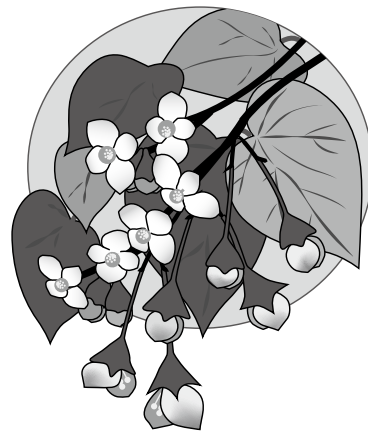
第25回HAB研究機構学術年会は、アステラス製薬株式会社の田端健司先生に年会長をお願いいたしまして、2018年5月24日(木)、25日(金)、26日(土)につくば産業技術総合研究所にて開催いたします。現在、組織委員の先生方と共に素晴らしい年会となるよう企画しております。是非ともご参加の検討をお願いいたします。

■ 2017年6月3日(土)に開催された第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」には大変大勢の市民の皆様にご参加いただきました。膵臓がんの部位ごとの手術法から、コンバージョン手術に向かう最新の化学療法、重粒子線による最新の治療法とその展望

について、専門の先生方に詳しくご解説いただきました。講演の内容は叢書としてまとめておりますので、いましばらくお待ちいただけますようお願いいたします。

■ 2017年10月7日(土)に、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス記念講堂にて市民公開シンポジウム「お父さんの健康を考えよう「前立腺がんのお話」」を開催いたしました。ご講演では中高年の男性に多くみられる「前立腺がん」について、早期発見のための最新の診断法から治療法について専門の先生方にわかりやすくご解説いただき、当日は多くの参加者に恵まれ大変盛況となりました。

(HAB 研究機構事務局)



NEWSLETTER Vol. 24 No. 1 2017 10 17

2017年10月17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 山元 俊憲
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 <https://www.hab.or.jp/>

© Copyright, 2017, by HAB Research Organization.



HAB NEWS LETTER Vol.24 No.1 2017 10 11

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
