

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.25 No.2 2019 02 27

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
健康食品の真実
食の安全・安心財団・唐木 英明
2. <オピニオン>
 - (1) 更田・河野法律事務所・更田 義彦
 - (2) 金沢大学医薬保健学域・加藤 将夫
 - (3) 千葉大学大学院・山田 真澄
3. <連載>
 - (1) 薬物動態研究の現状と将来
第3話：変化に対応する
医薬品開発支援機構・池田 敏彦
 - (2) 学会の思い出話
千葉大学大学院・樋坂 章博
4. HAB 研究機構 会員の頁
広島大学大学院・古武 弥一郎
5. 市民公開シンポジウムの報告
6. 第26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26回HAB研究機構学術年会

基礎 - ヒト - 患者をつなぐ シームレスな創薬研究の新時代

年会長: 木内 祐二 (昭和大学医学部薬理学講座)



会期 2019年6月20日(木)~6月22日(土)

会場 昭和大学上條記念館 90th SHOIN UNIVERSITY 創設一頁—1929

(東京都品川区旗の台1丁目1番20号)
東急線 旗の台駅東口・徒歩6分



6月20日(木) 9:30~

■シンポジウム1

生命科学分野におけるヒト由来組織利用の展望
-ヒト組織を利用する立場から-

■シンポジウム2

ヒト組織の臨床利用と研究利用の課題と展望
-ヒト組織提供側の立場から-

■特別講演

基礎と臨床をつなぐ骨代謝研究

高見正道
(昭和大学歯学部薬理学講座)

※昼食時にランチョンセミナーを開催いたします

6月22日(土) 13:00~

■第34回市民公開シンポジウム

最先端のがん治療はここまできた

企画/講演: 中村祐輔 (がんプレジジョン医療研究センター所長)

6月21日(金) 9:30~

■招待講演1

創薬ターゲットの探索研究

-生理活性リゾリン脂質

青木淳賢
(東北大学大学院薬学研究所)

■シンポジウム3

創薬研究の展望と課題

■一般講演(ポスター)

■招待講演2

Recent Advancement and Challenges of Immunotherapy in Breast Cancer.

上野直人
(MDアンダーソンがんセンター・昭和大学先端がん治療研究所)

■シンポジウム4

がん免疫療法の基礎から臨床研究への展開

-免疫チェックポイント阻害剤の次は?-

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



	事前登録参加費	当日登録参加費
正会員・賛助会員	8,000円	10,000円
非会員	13,000円	15,000円
学生	6,000円	8,000円
懇親会	5,000円 (6月20日)	

協賛: 日本薬物動態学会、日本薬理学会、日本再生医療学会
日本臓器保存生物医学会、化学工学会バイオ才部会
後援: 日本毒性学会、日本組織移植学会、日本臨床薬理学会
日本スキンバンクネットワーク (順不同)

事前参加申込期限 **2019年5月27日(月)**



■お問い合わせ・お申し込み■ HAB 研究機構 学術年会事務局
〒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: secretarist@hab.or.jp

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.25 No.2 2019 02 27

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

健康食品の真実

唐木 英明 (食の安全・安心財団) ————— 2

2. <オピニオン>

(1) 医療の発展に司法はどうかかわっているか

更田 義彦 (更田・河野法律事務所) ————— 4

(2) 皮膚に存在する薬物排出トランスポーターは基質を吸収方向に輸送する

加藤 将夫 (金沢大学医薬保健学域) ————— 6

(3) 肝細胞の微細環境を再現する

山田 真澄 (千葉大学大学院) ————— 8

3. <連載>

(1) 薬物動態研究の現状と将来

第3話 変化に対応する

池田 敏彦 (医薬品開発支援機構) ————— 11

(2) 学会の思い出話

樋坂 章博 (千葉大学大学院) ————— 15

4. HAB 研究機構 会員の頁

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

生体機能分子動態学研究室の紹介

古武 弥一郎 (広島大学大学院) ————— 18

5. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 20

6. 第26回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ ——— 22

(1) 学術年会開催にあたって

(2) プログラム

7. お知らせ ————— 26

編集後記

1. <巻頭言>

健康食品の真実

公益財団法人食の安全・安心財団理事長、東京大学名誉教授

唐木 英明



「健康食品なんてプラセボに過ぎない。」多くの薬理学者はそう言う。この言葉を検証するために、健康食品の本当の姿を考えてみる。

健康食品の歴史

「健康食品」に関する法律上の規定はない。世の中に流通するすべての健康食品は「食品」である。もし健康食品が診断、予防、治療効果を表示すると「無承認無許可医薬品」として処罰の対象になる。

しかし、世の中にあふれる健康食品の中には医薬品まがいの広告をするものが多く、厚労省は「これを信じて服用する一般消費者に、正しい医療を受ける機会を失わせ、疾病を悪化させるなど、保健衛生上の危害を生じさせる」として厳しい規制を行ってきた。実はこのような規制は明治政府以来現在まで続いているのだが、その効果はほとんど上がっていない。それは多くの人がこれまでも、そして現在も健康食品を求めているからである。

そこで厚労省は 1991 年にそれまでの規制一本の方針を転換して、一部の健康食品に効能表示を許すという規制緩和を行った。その条件は、製品の臨床試験を行い、安全性と薬理効果について国が審査するというものであり、これに合格したものが特定保健用食品、通称トクホとして「血圧が高めの方に」、「血糖値が気になる方に」などの「疾病リスク低減表示」ができるようになった。こうして健康食品はトクホとそれ以外の健康食品に分か

れ、後者は「いわゆる健康食品」と呼ばれるようになった。

厚労省の方針転換は一石二鳥を狙ったものだった。一つは「疾病リスク低減表示」があるトクホを消費者が購入し、「いわゆる健康食品」は消えてゆくだらうという目論見だ。そして、あわよくばトクホを使って多くの人が自己健康管理を励むことで、増大の一途をたどる医療費の削減ができるのではないかと考えたのだ。

ところが厚労省の目論見は外れた。臨床試験がハードルになり、トクホはそれほど増えなかった。さらにトクホと「いわゆる健康食品」の差別化も進まず、消費者がトクホだけを選ぶことはなかった。多くの企業はトクホと「いわゆる健康食品」の両方を販売し、収益源である後者を止めることはなかったからだ。結局、「いわゆる健康食品」は一向に減らなかった。

次に出てきたのがアベノミクスの経済活性化策としてのさらなる規制改革だった。安全性と有効性を示す論文 1 報を添えて消費者庁に届け出をするだけで「疾病リスク低減表示」ができるという機能性表示食品制度だ。2015 年に発足し、すでに千数百件の製品の届け出があり、さらに増えつつある。近い将来トクホは消えて機能性表示食品の時代が来るだろう。

健康食品の効果

トクホも機能性表示食品も効果の判定はランダム化比較試験を行い、試験群とプラセボ群に統計的な有意差があれば「薬理効果がある」と判断する。しかし「効果の大きさ」の判定は行わない。多くの試験結果を見ると、確かに薬理効果はあるが小さいものが大部分で、筆者はこれを有効と無効の中間の「微効」と呼んでいる。機能性関与成分が食品由来なので著効が期待できないことは当然であり、微効であることは副作用が小さいことにもつながる。

ということで「健康食品なんか効くはずがない」という大方の専門家の意見は一見その通りなのだが、見方を変えると必ずしもそうは言えない。たとえばひざの痛みを抱える人が飲む製品の薬理効果だけを見ると小さい。ところがプラセボは大きな効果を示す。だから薬理効果とプラセボ効果を合わせた総合効果は大きく、製品を飲んだ人は「よく効いた」と感じている。

有効成分を含まないプラセボを与えた時の「期待感が生み出す治療効果」、すなわちプラセボ効果は自然治癒威力の活性化がもたらすと考えられ、痛み、不安、ストレス、睡眠など心理効果が大きい症状に有効性を示すが、内臓脂肪や血糖値やコレステロール値などには効果がないことが知られている。そして医療分野において多くの医師が処方薬依存や過剰服薬の患者に（内々に）プラセボを利用している。

それでは健康食品の効果をどのように示したら消費者の理解につながるのだろうか。

健康食品の将来

健康食品の効果を薬理効果だけで判定する理由は規制上の必要性である。規制の対象は物質であり、規制の条件は薬理効果の有無で

ある。他方、物質自体にプラセボ効果は存在せず、これを生み出す「期待」は特定の物質を必要としない。だから特定の物質の規制の条件にプラセボ効果を使うことはできない。むしろ薬理学者にとってプラセボ効果は薬理効果測定の障害要因として排除の対象になっている。

他方、消費者には薬理効果とプラセボ効果の判別はできない。両者の総和が使用実感になる。健康食品の規制はこれまで通り薬理効果の有無で行うべきだが、利用者への効果の説明は使用実感である薬理効果とプラセボ効果の合計にすることが分かりやすく、商品の選択にも役立つだろう。表示からプラセボを排除することは健康食品の効果を見えにくくするのだ。

多くの人が健康食品を求め続ける理由は、人々が健康食品の効果を実感しているからであり、その効果にはプラセボ効果も含まれる。そうであればプラセボ効果が強い製品ほど消費者の支持も強いと言うこともできる。かつては「健康食品はプラセボに過ぎない」と筆者自身も思っていた。しかし現在は「プラセボ効果がある健康食品は効果が大きい。だからプラセボ効果がある健康食品は利用価値が高い」と考えるようになった。

プラセボ効果は幻や勘違いではなく、現実に存在する治療効果である。であれば、これを有効利用しないことは大きな損失である。機能性表示食品は国民の健康維持に役立つことが期待されるが、その薬理効果は微効である。薬理効果とプラセボ効果の両方が存在するものであれば利用者の期待に応えられる可能性があり、そのような機能性表示食品が将来も生き残るだろうと考えている。

2. <オピニオン>

(1) 医療の発展に司法はどうかかわっているか

更田・河野法律事務所 弁護士

更田 義彦

司法は、立法、行政とは異なり、マクロ的な見地から医療の発展に関わるわけではない。司法は、医療が法令に従い、健全に発展するように見守っている。民事事件であれば当事者の訴えを、刑事事件では検察官の起訴を待って、個別の事案について証拠に基づいて事実を認定し、法令を適用して、適正、妥当な解決を図るのが、主な役割である。時に、医療の発展のアクセルとも、ブレーキともなるが、本来、それを意図しているわけではない。裁判報道、特に捜査報道など情報の歪みも付き纏う。

医療は、優れて専門的な領域であるから、通常は、門外漢の法曹が土足で乗り込むことは、あり得ない。少し前になるが、ロバート・B・トフラー（「日本の医療と法」（勁草書房、2002年）50頁）の目には、日本の裁判所は、医療慣行に敬讓を払うように事実上方向づけられたと映ったようだ。もっとも、医療は、事からの性質上、人の生命身体にかかわるから、それが正当でない医療行為によって損なわれ、あるいは医療の一般的な基準（医療水準、医療の準則）に基づく注意義務に違反して害悪が生じた場合には、法曹としては見逃せない。

刑事事件では、捜査機関は被害届など容疑の端緒をつかむと、捜査を行い、その結果、検察庁が、被疑者に刑事罰を課す必要がある

と判断すれば起訴をする。時には、間違った見立てで強制捜査が行われる危険性もあり、「大野病院事件」のように医療関係者を震撼させるような事案もあるが、捜査を経て起訴に至るケースは、極めて稀である。医療関係者が捜査を受ければ、司法の一翼を担う弁護士は、弁護人として弁護活動にあたる。

昔、サリドマイド事件でも、ドイツの検察庁は起訴に踏み切ったが、日本の検察庁は、検察審査会の「不起訴は不当である」との議決にもかかわらず、因果関係が不明などとして、不起訴としたものだ。被害者から見れば、検察庁がそんなに変わったとは思われない。

これに対して、被害者が医療機関を提訴するのは、民事事件であり、多くの場合、損害の賠償請求である。被害者は、警察や検察庁に告訴をしても、刑事手続が進むか否かは捜査機関任せということになるが、民事裁判では、原告として、積極的に手続を推進することができる。寄る辺のない被害者でも、訴訟を提起すると、それまで、まともに向き合うことなく、逃げていた医療関係者や行政を被告として相手取り、法廷という「オープンフォーラム」で、理非曲直を糺す機会を得ることができる。真剣に問題を提起し、論理と証拠をもってすれば、相手側や裁判所を説得することさえできる。判決の効力は原則としてその裁判の当事者のみにしか及ばないけれども、

例外はある。サリドマイドの和解では、裁判を起こしていない被害者も原告に準じて救済することとされた。また、予防接種禍集団訴訟では、判決を受けて予防接種法を改正し一定の救済が制度化されたし、薬害エイズ事件でも和解・基本合意を受けて立法的に整備された。

予防接種は、疾病の予防に有効であることが確認されている免疫源を接種することにより、伝染病の蔓延から社会を防衛する。ところが予防接種の免疫反応の結果として、死亡または重篤な副反応が生ずる事例がある。被害者が損害により十分な賠償を求めるには、訴訟を提起し、予防接種と損害との因果関係と責任とを証拠をもって証明しなければならない。

一般に、医療関係の裁判では、被害者側は、その代理人弁護士を含め、医療の素人であり、情報格差があり、証拠の収集能力も乏しく、武器平等の戦いではない。専門家の協力なしには、専門的職業人である医療関係者や、権威ある専門家を擁する行政には太刀打ちできない。

裁判所にとっても、医療関係の裁判は、難しく、最高裁判所は、医療専門家と法律実務家とからなる「医事関係訴訟委員会」を設けて、毎年、その動向と課題を検討し、この種の訴訟にとって不可欠な鑑定人に関し、候補者の選定方法などを議論しているという（裁判所のホームページ）。そのほか、ここ10年近く、例年のように、医療界と法曹界との相互理解を進めるためのシンポジウムが開催され、医療機関、医療集中部の裁判官、弁護士が対話を行っている（毎回、「判例タイムズ」に掲載）。筆者は、医療関係の裁判の臨床例が決して数多くはないけれども、患者側代理人としてば

かりではなく、時には医療側の立場で訴訟を迫行したこともある。患者側で事件を受任する場合には、依頼者に医療事故による苦痛に加えて、裁判による苦労を無駄に負わせないため、事前にカルテを取り寄せ、専門医に意見を求め、見込みのある事件でなければ、原則として、訴訟を勧めない方針で、取り組んだ。診療科目は多岐にわたり、中には、国立病院や大学病院を相手取るケースもあった。幸い、いつも信頼できる医療の専門家の協力を得て、医療機関と渡り合い、よい戦いを経験した。とおろ一片の一般論では見逃されるような場合であっても、具体的な事案と真摯に向き合うヒューマンな専門家が「ちょっとひどいね。いかがなものか」と意見を述べるケースがあるのである。

最高裁の統計によると、医事関係訴訟は、ここ数年、新受件数が全国で年間700ないし800で推移しているが、審理期間は通常の民事事件に比べ長めではあるけれども短縮の傾向にあり、証人関係人を調べない事件も少なくないようだ。判決に至るのは、約3割であり、約半数の事件は和解によって終了している。判決のうち、約2割が原告の主張を認める内容という。むろん、この統計からは、和解の内容まで分からないが、もし十分な審理がないまま、名目的な和解で裁判が終わっているならば、被害者救済にとっては厳しい状況が深刻化しているとも言える。

申すまでもなく、医療の発展の恩恵は大きく、すべての患者が待ち焦がれている（私事であるが、長くパーキンソン病で闘病した筆者の母もそうであった。）。他方で、司法の使命は法の実現にあり、正義に飢え渴く者にとっては希望の星であって、道を譲ることはできない。

(2) 皮膚に存在する薬物排出トランスポーターは 基質を吸収方向に輸送する

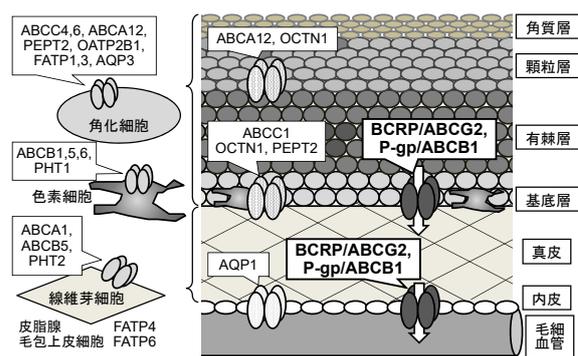
金沢大学医薬保健学域 分子薬物治療学研究室

加藤 将夫

皮膚は心拍出量の約5%の血流、身体全体の約11%の容積を占める大きな臓器である。皮膚の最も外界に位置する角質層は、物質透過を著しく制限することで身体の保護や、水分等の不要な排出を防いでいる。一方で、血管収縮や発汗などを利用した体温調節もなされるなど、巧みな生体機能が見られる。

貼付剤等を使った薬物の経皮吸収は、患者サイドから見た使い易さや、肝初回通過の回避といった利点がある。したがって皮膚での薬物動態制御は、医薬品開発と密接に関係する。薬物が循環血中に経皮吸収される際の律速段階は角質層を中心とする物理的バリアであるため、その透過の速さは分配係数（基材と皮膚の間の濃度比）と拡散係数に依存するものとして取り扱われる。しかし、角質層下には生きた細胞からなる表皮層や真皮層が存在し（図）、いわば生物学的バリアが形成されている。とくに、皮膚の炎症時や一部疾患において角質層の形成は不十分であり、生物学的バリアも薬物動態や皮膚疾患の治療を考える上で重要と考えられる。

生物学的バリアには、生体が低分子を異物ないし老廃物と認識し積極的に排除しようとするシステムが含まれ、トランスポーターの存在が考えられる。筆者らは、代



皮膚の構造とトランスポーターの発現・局在

表的な薬物排出トランスポーターである breast cancer resistance protein (BCRP) と P-glycoprotein (P-gp) のヒト皮膚での発現を調べたく、HAB 研究機構よりヒト皮膚組織ブロックを供給いただき、免疫染色を行った。その結果、両タンパク質ともに真皮毛細血管内皮細胞と表皮基底層に存在した（図）¹⁾。皮膚の比較的深部に排出トランスポーターが存在することは、Ussing-type chamber に装着した単離マウス皮膚組織における P-gp 典型基質 rhodamine-123 の皮膚透過が表皮から真皮方向の方が逆方向よりも顕著に高いこと、すなわち吸収方向優位なことと合致した。さらに、rhodamine 123 を patch に含ませマウス皮膚に貼付した後の皮膚組織中および血液中への吸収量は、野生型に比べ、P-gp 遺伝子欠損マウスおよび P-gp と BCRP 両方の欠損マウスにおいて低く、P-gp と BCRP の阻害剤である

ketoconazole を同時投与した際にも野生型では同様な経皮吸収の低下が見られ、欠損マウスでは見られなかった¹⁾。以上の結果は、これらトランスポーターが経皮投与された基質を血液側へ向けて排出することを示唆する。外界から身体を守る皮膚の役割からすると一見矛盾するようだが、物質透過が著しく制限される角質層側への排出は不利なのかもしれない。

経皮投与される市販薬には、P-gp によって輸送される薬物も多い。そこで、dexamethasone を例にマウスに経皮投与したところ、欠損マウスで皮膚や血液中への吸収が低下した²⁾。よって薬物の皮膚動態にも働く可能性が示唆されたことから、今後はトランスポーターを応用した製剤開発等も期待される。皮膚を表皮と真皮に分けて基質の動態を解析すると、トランスポーターの阻害効果は表皮で見られず真皮や血液中で顕著であること^{1,2)} から、薬物や化粧品等の全身曝露を制限し表皮に留ませる目的で応用できるかもしれない。実際 Giaccone ら³⁾ は、P-gp 阻害剤 elacridar を封入した nanocarrier によって抗がん薬を表皮に留ませることを報告している。皮膚表面に近い基底層側のトランスポーターが阻害されたと考えれば、表皮への特異的な滞留効果は直感的に理解できる。しかし一方で、遺伝子欠損や阻害剤による効果は完全ではなく、これらトランスポーター以外による吸収の可能性も考慮すべきであろう。一方で、ある種の抗がん薬や近年開発された分子標的薬の中には皮膚で重篤な副作用を示すものがあり、この場合、これら皮膚トランスポーターが副作用を防ぐ働きを示

す可能性もある⁴⁾。そもそもなぜ、基底層に薬物排出トランスポーターが存在するかという疑問にも関連するが、基底層は未分化で増殖性の細胞が多く、代謝物の細胞からの排出が必要だからかもしれない。そうすると、増殖細胞に働く抗がん薬の副作用標的になる恐れもある。この場合、トランスポーターの発現や機能の増加が副作用減少につながるかといった疑問も湧いてくる。

皮膚は脳と同様、外胚葉由来である。皮膚の血管内皮で BCRP や P-gp が働くことは血液脳関門と同様と考えれば説明はつく。しかし、脳との違いは細胞間隙が皮膚ではより loose であること、すなわち内皮に存在する排出輸送系が皮膚全体の薬物曝露を防ぐ働きは限定的と考えられる。実際、BCRP と P-gp の欠損によるさまざまな分子標的薬の見かけの臓器分布の変化を皮膚と脳とで比較すると、後者が前者の5-10倍高い⁴⁾。だからこそ基底層にもこれら排出トランスポーターが存在し皮膚へ薬物の曝露を防いでいるとも考えられる。皮膚の薬物排出トランスポーターが何をやっているのか、まだまだ疑問は尽きない。

謝辞

本稿執筆のご推薦をいただきました金沢大学中島美紀先生に心から感謝申し上げます。

参考文献

- 1) J Controlled Rel. (2013) 165, 54-61.
- 2) Int J Pharm. (2017) 521, 365-373.
- 3) J Pharm Sci. (2018) 107, 698-705.
- 4) J Pharm Sci (2017) 106, 2632-2641.

(3) 肝細胞の微細環境を再現する

千葉大学大学院工学研究院 共生応用化学コース

山田 真澄

1. はじめに

肝細胞は肝臓において薬剤の代謝をはじめとする様々な役割を担っており、新薬の開発における毒性試験や代謝試験等において最も頻繁に用いられる細胞の一つである。しかし、肝臓から単離したばかりの肝細胞を生体外において培養しようとする、通常その機能や生存率は急速に低下してしまうため、特に長期にわたる薬剤評価に適用することは難しい。そこで生体外において肝機能を維持するために、コラーゲンサンドイッチ法やスフェロイド培養に代表される様々な肝細胞培養系が提案されてきた。

自分は工学系の研究者として、ここ数年、「肝細胞がその機能を長期間発揮できる環境」を整備するための技術開発に取り組んでいる。そのためには何よりも、「肝細胞の気持ち(?)を理解する」必要があると思われるが、そもそも肝細胞は非常にデリケートな細胞であり、取り扱いが難しいため、それもなかなか難しい。そこで思いつく最も短絡的な解決方法は、「生体の肝臓の構造をなるべくそのままコピーする」ということである。しかしながら同時に、肝臓のような複雑な臓器の環境をそっくりそのまま再現することは極めて困難であると言えよう。そこで現時点では、肝細胞環境における本質的な要因のうちいくつかに

絞って再現することで、何とか肝細胞の機能維持ができないものかと試みているところである。

肝細胞を取り囲む環境の特徴としては、以下のような点が挙げられよう。(i) 個々の肝細胞は多面体のような3次元的な形状を有している。(ii) 肝細胞は他の肝細胞と部分的に接して、ひも状の列(肝細胞索)を形成している。(iii) 一方で肝細胞の列は、その周囲をコラーゲンなどのマトリックス成分(ディッセ腔)によって囲まれている。(iv) さらにディッセ腔の内外には、星細胞や類洞内皮細胞などの他の細胞が存在している。(v) 類洞には豊富な血流が存在しており、肝細胞に対して極めて効率的に栄養分や酸素が供給されるようになっている。このほかにもいろいろな要素(毛細胆管の形成、細胞極性、酸素濃度勾配など)があるが、これらの階層的な要素のうちいくつかでも再現する技術があれば、完全とは言えないまでも、ある程度は肝細胞の機能を生体外においても維持できるのではないかと。

その点では、これまでの通常の平面的な細胞培養系では、生体組織において観察されるような細胞の極性や、細胞と細胞外マトリックス(ECM)との相互作用を再現することは困難である。またスフェロイド培養法でも、ECM成分を内部に導入する

ことは困難であり、さらに何よりも、細胞が密に詰まり過ぎてしまうことによる酸素不足などの問題も生じる。このような課題を解決するための手法として、最近我々のグループから報告した2つの技術について以下概説する。

2. 異方的マイクロゲルファイバー内共培養^{1,2)}

マイクロ流体デバイスを用いて、直径 100 μm 程度以下のマイクロゲルファイバーを作製し、その内部に肝細胞及びフィーダー細胞（例としてマウス胎児由来線維芽細胞）を包埋する技術を開発した。マイクロファイバーの中心部に肝細胞を導入し、さらにその周囲を線維芽細胞が取り囲むことによって、異種細胞から構成される肝細胞索構造を模倣した培養系を構築することができる（図 1 (a)）。実際に3か月間の長期培養においても肝細胞はその機能を維持していること、共培養によって肝細胞の生存率および機能が有意に上昇すること、などが確認された。このような効果は、肝細胞の3次元的な配置、線維芽細胞によるECMや増殖因子の産生、直線的な構造に起因する酸素などの効率的な供給、などによるものと考えられた。

3. コラーゲン微粒子を用いるボトムアップ組織形^{3,4)}

マイクロファイバーを用いた培養系は有用であったが、その作製において熟練の技術（特にマイクロ流体デバイスの操作）が必要となるという問題がある。そこで、もっと簡便な操作によって機能的な肝細胞集合体を形成するための手法として、コラーゲ

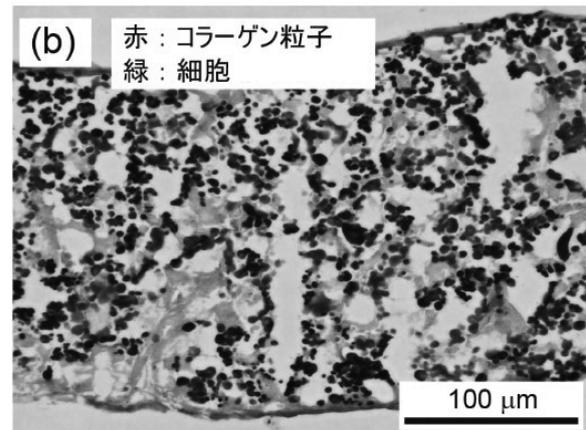
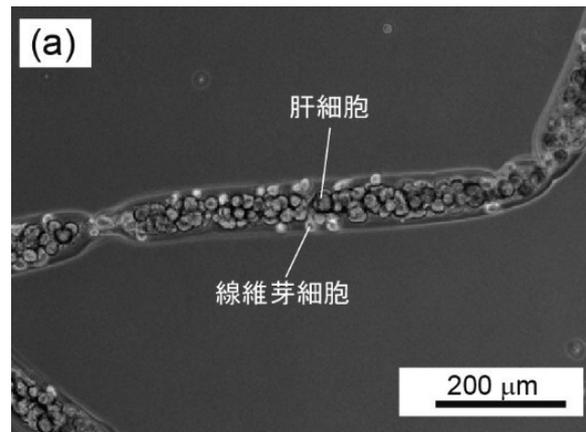


図 1 (a) 肝細胞および線維芽細胞を包埋したマイクロゲルマイクロファイバー。(b) コラーゲン微粒子を含む3次元組織の断面の染色像。

ン微粒子を用いるボトムアップ組織工学手法を提案した。細胞と同程度の大きさのコラーゲン微粒子を作製し細胞と混合することで、細胞の密度が高くなりすぎない「多孔性の」3次元組織を形成する、という手法である。この手法は、導入するコラーゲン微粒子の量を制御することで、細胞の密度および細胞同士の相互作用を制御できる、という利点がある。

そのようなコラーゲン微粒子を調製するために、マイクロ流路あるいは膜乳化手法を用いた手法を提案した。詳細については割愛するが、コラーゲン繊維が高密度に凝集した、直径数 μm ~ 数 10 μm の微粒子

を作製することができた。得られた微粒子を用い、肝細胞からなるヘテロスフェロイドの形成を行ったところ、細胞と微粒子からなる集塊が形成され、特定の粒子混合条件下では肝細胞機能が有意に上昇することが確認された。また、細胞-細胞間相互作用および、細胞-ECM間相互作用には、ある最適な比率が存在することが示唆された。コラーゲン粒子の導入によって、集塊の内部にも空隙が生じるため、その空隙によって細胞に対して効率的に酸素や栄養分が供給されたものと考えられた。

さらにコラーゲン微粒子を用いると、スフェロイドのような比較的サイズの小さな3次元組織だけではなく、より大きく肉厚な組織をワンステップで形成することも可能となる。直径数 cm の細胞非接着性容器

に細胞とコラーゲン微粒子を導入するだけで、内部に適度な空隙を有する3次元組織を構築することが可能であった(図1(b))。これらの手法は、「密度が高くなりすぎず」、「毛細血管網のような空隙を有する」組織を簡便に形成するための手法として優れていると言えよう。

4. おわりに

今回は肝細胞のための新規培養技術を紹介したが、これらの手法はiPS細胞からの分化細胞や、肝細胞以外の細胞に対しても適用可能であると考えられる。今後は特に、肝臓に対する「血流」を再現した培養操作を組み合わせることによって、どこまで忠実に肝細胞環境を再現できるかチャレンジしていきたい。

参考文献

1. M. Yamada, et al, Biomaterials, 33, 8304(2012).
2. Y. Yajima, et al, J. Biosci. Bioeng., 126, 111 (2018).
3. M. Yamada, et al, Lab Chip, 15, 3941 (2015).
4. Y. Yajima, et al, ACS Biomater. Sci. Eng., 3, 2144 (2017).

3. <連載>

(1) 薬物動態研究の現状と将来

医薬品開発支援機構 前代表理事

故 池田 敏彦

HAB 研究機構名誉会員の池田敏彦先生が 2018 年 7 月 16 日にご逝去されました。池田敏彦先生は、本機構にとって功労者のおひとりです。本機構の前身となる HAB 協議会の設立時から会の運営に積極的に貢献していただき、1997 年から国内の製薬会社 31 社とコンソーシアムを作って行った「HAB 薬物相互作用データベースプロジェクト」では、リーダーとしてプロトコルの作成からデータベース化までを主導され、2001 年にはその結果を薬物動態 vol.16(2)115-126 に発表されました。そして、2007 年から 2015 年までは副理事長として本機構の運営にご尽力いただきました。

2014 年には当研究機構名誉会員に推挙され、昨年 2 月からは当研究機構機関誌 NEWSLETTER に「薬物動態研究の現状と将来」と題して連載を始められ、加療入院前に連載 4 回分の玉稿を書き上げてお送りいただいております。

ここに関係者一同池田敏彦先生のご冥福をお祈り申し上げ、ご遺稿を発表させていただきます。

HAB 研究機構事務局

第 3 話 変化に対応する

変化に比較的鈍感な日本の社会

2002 年に設立された、エイチ・エー・ビー研究機構の設立理由は明快である (<https://www.hab.or.jp/>)。医薬品の開発には、まず動物実験が実施される。多くの動物実験の後、ヒトでの臨床試験が行われ、最終的に医薬品が誕生する。しかし、動物実験ではヒトにおけるデータを正確に予測することは難しい。ここで、ヒトの臓器・組織試料を使った実験を加えることによって、精度を高めることができるので、ヒト試料の研究利用を促進しようというのが、エイチ・エー・ビー研究機構の目的である。このことは世間的に十分理解されて

いると考えられるものの、残念ながら、その目的は現在に至っても 100% の達成を見ていない。大きな原因の一つは脳死の問題であった。臓器移植のためには、まずはヒトの死の定義が先にあり、脳死後に家族の同意を得て臓器を摘出して良いことになった。ところが、アメリカや他の国と比べて、現状では我が国における臓器移植の例数は極端に少ない。脳死をヒトの死と認めたくない日本人の感情が根底にあるのではないかと考えられる。ましてや、研究用に臓器・組織試料を取り出すことなどでもない事で、まともな国民的議論など行われる余地もない状況である。エイチ・

イー・ビー研究機構が、なんとかこの状況を打破すべく取った策が、アメリカのヒト臓器・組織バンクとの提携であった。おかげさまで、現在では、外国人由来ではあるものの、肝細胞であれ皮膚組織であれ、自由に使用することが可能となっている。

最初の命題に戻るが、ヒト組織を使う理由は、薬物動態に認められる大きな動物種差の存在である。一方で、最近の論文では、人種差も考慮すべき問題の一つとして取り上げられることが多い。しかし、今、日本の製薬企業で使われているものはアメリカ人の臓器・組織である。動物とヒトとの間を埋めるためのヒト組織利用であるが、日本人の試料が使えないことは非常にもどかしい。明らかに日本人に特徴的な違いが存在することが報告されているのにも関わらず、現実はこのような状況である。この現実を変えるのは、ほぼ絶望的とも言える。

同様な問題として、ヒトに放射性標識した薬物を投与する臨床試験がある。多くの場合、 ^{14}C 標識した薬物が薬物動態試験に良く利用されており、これをヒトに投与することにより代謝をはじめ多くのデータを得ることができる。ところがごく最近までこのような試験は外国で実施されてきたのである。我が国にはヒトに放射能を投与する臨床試験を受け入れる素地がなく、実施する基盤もなかったからである。厚生労働省は、このような試験を実施するのに法的問題はないとしていたのではあるが。

最近、米国 FDA は動物に存在せずヒトに特有な代謝物が存在した場合、動物での毒性試験はヒトでの安全性を担保できないので、ヒト特有代謝物の有無を調べるよう

にと指摘している。しかし、現在の我が国の状況を見ると、ヒト臓器・組織はアメリカ人のものを用いているし、ヒトでの代謝を確認する試験は欧米人で行われている。現時点で、ヒト代謝物と言っても、日本人のものではなく、欧米人でのものであることにすぐ気が付くであろう。厚生労働省も含め、誰もこのことを指摘しようとはしないのは不思議である。

ただ、これに関して、筆者の属する医薬品開発支援機構 (<http://www.apdd-jp.org/>) の活動を記しておきたい。2005年に設立されて以来、継続的にヒトに放射性化合物を投与する試験の実施基盤整備に努めてきたのであるが、ほぼ10年後の2016年になってはじめて、我が国において薬理用量の ^{14}C 標識薬物を日本人被験者に投与する試験が成功裡に実施されたのである。医薬品開発支援機構の長い活動の結果であるが、今後、日本人での代謝データが順調に集積されていくことを期待したい。

技術の完成とその行く末

世の中は無常である。一見、変化が無いように見えても、内部では着々と変化が進行し、ある時、雪崩をうったように大変化が起こる。過去における一例はX線フィルムであろう。放射性物質の存在を視覚的に捉えるためには、たとえば薄層クロマトグラフィー後の薄層板をX線フィルムと密着させ、フィルムを現像することによって、放射性スポットの存在が検出される。筆者もこの方法を良く使い、暗室にこもって現像にいそしんだことを思い出す。現像作業は、定着の段階で一息つくことができる。そのせいでうっかり昼寝をしてしまっ

たことも笑い話的な思い出となっている。しかし、およそ20年前に富士フィルム社が、新しいシステムとしてフィルムを使わず、データもコンピューター上に残せる画期的なシステムを発表した。イメージングプレート法と呼ばれるものであるが、各製薬会社はこぞってこのシステムを導入したものである。間違いなく、パラダイムシフトであった。前稿に述べた如く、我が国はパラダイムシフトにやや鈍感であるが、この場合は日本の会社によるものであったためか、世界にさきがけて、瞬く間に広まっていった。

富士フィルム社のシステムは、X線フィルムを世の中から一掃してしまっただが、一方で、別の方法論にも多大な影響を与えることとなった。吸収、分布、代謝、排泄のうち、分布に関しては従来から全身オートラジオグラフィという方法が多用されている。良く知られている方法なので、詳細には書かないが、単純には放射性化合物を投与後、動物を凍結し、そこから薄い切片を切り出してX線フィルムによって放射能の臓器分布を検出する方法である。写真を見るだけでどの臓器にたくさん分布しているのか、定性的にすぐわかる優れた方法であるが、定量性には少し、難があった。X線フィルムの黒化度を定量することはできないわけではないが、非常に時間がかかったのである。それを補うためには、別実験として動物に投与後、経時的に臓器・組織を取り出して放射能を直接測定することが行われていた。二度手間のようなであったが、やむを得なかったのである。しかし、富士フィルムのシステムは定量に関しても問題がなく、直接測定する方法論は一

掃されてしまった。時間はかかるのであるが、直接測定法はそれ以上に人手と時間が必要だったからである。

そして、その後、何が起こったかを書きたい。全身オートラジオグラフィ法は、文章にすれば簡単であるが、実際にやろうとすればそれなりにノウハウが必要である。と言っても、技術を有する人材を集めれば、分布に関する試験を受託試験として請け負うことができる。こうして、現在では、分布に関する試験は、ほとんど試験受託会社に外注されている状況となっている。1970年代には、どの製薬会社にも全身オートラジオグラフィを専門とするグループが存在したが、今ではどこにも存在しない。従って、結果の解釈ができる人もおらず、受託試験報告書を正しく評価できる人もいない。技術が完成され、委託試験として外注されるようになると、人員削減の圧力が高まることは必須の流れであろう。

薬物動態学研究の行方

製薬会社の薬物動態研究所は、初期には新薬申請のためのデータを取るために必要なものとして設立された。当初、動物実験に習熟していること、放射性物質の取り扱いができること、分析法に詳しいこと、できれば数学も得意なことなど、いろいろな技能を有する要員がかき集められたのである。20年以上もの間、薬物動態研究所に求められているものは大きく変化しなかったのであるが、創薬パラダイムシフト以降、積極的に創薬に関わることが求められ、特に drug-likeness に関するスクリーニングが要求されるようになったことを前稿で述べた。すでにその頃には、開発の後期、す

なわち新薬申請のためのデータ収集は方法論が確立され、自前で試験をすることは少なくなり、会社の方針としても試験委託会社に外注することが通常となっていた。その分、要員が創薬スクリーニングに回され、新規スクリーニング法や判断基準などが急速に完成されていった。1990年代に医薬品の開発が失敗に終わる理由のもっとも大きな理由は、薬物動態学的特性が悪いことであったが、こうした体制の変化により、2000年代では毒性がもっとも開発上の問題となっている。これは薬物動態研究者としては誇りに思っていることである。一方で、創薬スクリーニング法や判断基準が確立され、スクリーニングそのものが外注可能になってきたのである。まるで、自分で自分の首を絞めるようなものである。経営的判断としては、薬物動態データの解釈に習熟した少数の要員を残して外注を採用し、残りの要員を別分野で活用したいとなるのが通常の流れであろう。こうして、現在、製薬企業の薬物動態研究所には、規模の縮小圧力が高まっているのである。

アカデミアにおいても、変革がもたらされようとしている。分子生物学の発展により、学問的興味が集まったことで、薬物動態分野でも、シトクロム P450 を始めとする薬物代謝酵素群やトランスポーターの遺伝子解析が目覚ましく進んだ。数多くの遺伝子の存在が示され、機能の系統的な分類と遺伝子進化の様子までもが説明されるまでになった。現時点ではまだまだやるべきことは多いのであるが、少しばかり煮詰まってきた一面がある。また、アカデミアの特性として、昔のままの研究目的と方法論をただらと続けることは、決して歓迎されていない。特に若い研究者は、自分の特徴を出すべく、何か新しい、夢のある取り組みをしたいと願っていると拝察する。従って、製薬企業の研究者以上に、この分野の動向や目新しい方法論、研究テーマに意を注いでいる状態にあると言えるであろう。これから薬物動態学研究はどこに向かうべきか、筆者にその議論をする能力はないが、次稿でそのことに触れてみたいと思う。

(2) 学会の思い出

千葉大学大学院 薬学研究院

樋坂 章博

何度か海外の学会に出かけると、意外な経験をするのが少なからずある。あまり学問的な話ではないが、そんな中で印象に残っているものを述べたい。

2010年に、私はトルコのイスタンブールで開催された国際薬物動態学会（ISSX）に出かけた。最近、トルコではイスタンブール空港と言う名前の巨大な新空港に国際線が移行したようだが、このときはトルコの初代大統領の名前を冠したアタチュルク空港に、確か夜9時くらいに到着した。中東は初めての経験だった。海外では、まず空港から市内までの交通が最初の障壁であるが、そこはなんとか無事に市内に向かうシャトルを確保できた。宿はイスタンブールの中心として著名なタクシム広場に面したホテルを予約していた。ちなみに2013

年にイスタンブールで反政府デモの嵐がこのタクシム広場を中止に吹き荒れたとき、何度もテレビニュースに登場したものだ。

ところがタクシム広場で11時くらいにシャトルを降りて、ホテルのホームページからダウンロードした地図を頼りにホテルを探したのだが、どう見ても該当箇所にホテルが存在しない。トルコに着いたばかりで小銭もなく、電話のかけ方も警察の探し方もわからず、キャリーバッグを引きずって、当てもなく何度も同じ道をうろうろするばかりであった。おりしもトルコはイスラム教の絶食の月ラマダンであったのだが、道端にはお祭りのように椅子やテーブルを持ち出して食事をしている人が多い。そんな中、「あなた日本人ですか、一杯ビールを飲んでいきませんか」と突然日本語で



タクシム広場でのイフタルの様子（報道写真より）

<https://www.haberler.com/dini-cemaat-temsilcileri-taksim-de-iftar-6219532-haberi/>

声をかけられた。後でわかったのだが、ラマダンの絶食は日没までで、日没後にはイフタルと言って、イスラム教徒に限らず、道ゆく人に声をかけて食事をみんなで分け合うとの信仰者の気持ちの溢れた行事が夜遅くまで繰り広げられる。そんなことで、トルコではラマダンの月の方が飲食代はかさむそうだ。

しかし、こちらはそんな風習は知らないし、内心それどころではない。突然、歩いている人を外国語で誘うのは怪しいと思いきくつつも、他になすすべもなく、勧められるままに半ばやけくそでビールを飲むはめになった。聞くとその人は日本で暮らした経験があり、横浜で商売もしていたとのこと。それで片言の日本語が話せると言う。今は近くで土産物屋をしているそうだ。通りいっぺんの世間話をしてから、実は泊まるホテルが見つからずに困っていると相談した。早速その人はホテルに携帯で電話をかけてくれ、そして私の地図を見て、その地図は間違っているという。結局、ホテルのホームページからダウンロードしたにも関わらず、当時のグーグルマップが正しくなく、ホテルの位置がタクシム広場の反対側になっていた、というのがトラブルの原因であった。以降、私は海外出張先のホテルの位置はグーグルの衛星写真で確認するようにしている。

その人は親切にも私の荷物を抱えてホテルまで案内してくれ、ようやくの思いで泊まることができたのである。しかし、この話はここで終わらない。学会で無事発表を済ませて、本当にホテルが見つからなかったら大変だったし、とても親切にしてくれたのでお礼と思い、その人の土産物屋にて

かけたのである。しかし残念ながらその人は不在で、店の人が事情を聞いて、それではいろいろと見せて差し上げましょーうと言ってくれた。そこで気付いたのだが、ただの土産物屋ではなく、トルコ絨毯を専門に扱う店だという。絨毯はペルシャが有名だが、トルコ絨毯も負けず劣らず素晴らしい。絹製で織り目の密度で品質に差があり、見せてもらったものは深い光沢を放って本場の芸術品であった。ただ値段は安くても100万円クラスで目眩がした。

「どれでもお好きなものを選んでください、そして好きなお値段を言ってください。私がびっくりするようなお値段で提供します。」このようなセールストークは、その後、トルコで何度も耳にした。ここで日本人だと、買うつもりがないときに断るつもりで半額くらいの値段を言いがちである。しかし、これはトルコでは危ない。半額だと十分許容される値引きなので、「う〜ん仕方ない、負けた、それでいいよ！」などと言われると買わざるを得なくなる。言うなら1/10である。この時は、いや幾ら何でもトルコの芸術品を家に飾る必然性はない、と思いつつ、しかしお世話になったからと、隅から木綿製の玄関マットを出してもらって、諭吉くん数枚分でそれを購入した。今でも私の家の玄関にはそれが敷いてある。

ちなみにトルコの商魂は本当に逞しい。学会会場前では、毎日毎日、担ぎ桶に入れた靴磨き道具を小細工でわざと落とし、気付いた通行人にお礼だと言って靴を強引に磨くおじさんがいた。磨きながら「私アンカラから来た、子供たくさん、生活苦しい」などと言いつつ、10リラを請求されたが

幸い小銭がなく2リラに値切った。カバンを見に店に入ったら、「このカバンは丈夫で火をつけても燃えません」と言って実際にライターの炎であぶり、いやそういうのが欲しいわけではないと言ったら、怒られて追いかけられそうになった。

海外の学会出張に伴うトラブルは様々で、迷子になったりバス・地下鉄を乗り違える程度であれば可愛い方である。飛行機が飛ばなくて一晩明かす、飛行機の時間に遅れて1日中空港で待ちぼうけをくらう、あるいは予約を大枚叩いてすべて取り直す、はては飛行機に乗り違える（ドアが閉

まる前に気づいたけど)、と言った経験を、白状すると全て私は実際にしたことがある。つい昨年も空港で荷物を預けるカウンターでトランクが完全に壊れ、閉口してしまった。考えられないようなことが起きてしまう。あるいは人との交流でいうと、上海の学会でしつこく質問してきた長安の女子学生と数年後に北京で再会し、今度は観光案内をしてくれたのも大変よい思い出である。こうして書いていると、また出かけなくてはと思う。しかしまずは、研究の中身を意義深いものにするのが大事なのは言うまでもあるまい。

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。

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 生体機能分子動態学研究室の紹介

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

古武 弥一郎

HAB 研究機構の会員の皆様、こんにちは。広島大学の古武^{こたけ}と申します。2018年4月より太田茂先生の後任として生体機能分子動態学研究室を担当させていただいております。ご指名いただきましたので、われわれの研究室の紹介をさせていただきます。われわれの研究室は広島大学の大学病院などと一緒の霞キャンパスに位置し、大学院は医歯薬保健学研究科（来年度より医系科学研究科に組織改変予定）、学部は薬学部にも所属しています。薬学部の教育研究領域としては環境衛生薬学に分類され、私と佐能正剛先生の教員2名、博士課程大学院生6名（うち社会人大学院生3名）、修士課程大学院生6名、薬学科の5,6年生を含む学部生13名の計27名からなる大所帯で研究を展開しています。以下に簡単に研究内容を紹介させていただきます。

1. 環境中に存在する化学物質の神経毒性解明と評価指標探索

われわれの身の回りには十万種類ともいわれる化学物質が存在しています。もちろんそのうちの大部分はわれわれの身体に

とって影響を与えない無害な化学物質ですが、ごく一部に有害なものが存在します。化学物質の毒性試験は一般に OECD などのガイドラインにしたがって行われますが、手間、コスト、時間がかかり、多数の実験動物の犠牲も伴うため、ごく一部の化学物質についてしか行われていないのが現状です。

われわれは、AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニットの1つである GluA2 減少や、それに関与する核呼吸因子 -1 という転写因子の低下などを神経毒性の高感度指標として用いることができるのではないかと考え、研究を進めています。このように、*in vivo* 神経毒性試験に先行して、細胞レベルのスクリーニングに用いることができる評価指標を見出すことが当面の目標です。

2. MPTP 毒性を手がかりにしたパーキンソン病発症環境因子の絞り込み

一方われわれは、四半世紀にわたりパーキンソン病（PD）に関連する低分子神経毒性物質 MPTP ならびにそれに類似した

脳内在性物質テトラヒドロイソキノリン誘導体のドパミン神経毒性とPD病態との関連に関する研究を行ってきました。これらの物質はミトコンドリア呼吸鎖阻害が毒性の本質であると信じられてきましたが、この作用ではMPTP毒性が説明できないことが明らかとなりつつあり、ミトコンドリア呼吸鎖阻害以外の作用が注目されています。われわれはこれらの物質が低濃度で示すリソソーム機能低下、細胞質で機能するタンパク質の核移行などのメカニズムを解明し、それを手がかりにPD発症環境要因の絞り込みにつなげる研究を行っています。

3. ヒト肝細胞キメラマウスを用いた医薬品の代謝とヒト予測

近年、ヒト肝ミクロソームや凍結肝細胞を用いて、ヒトの代謝予測や体内動態予測が行われています。われわれは(株)フェニックスバイオとの共同研究により、ヒト肝細胞を移植したキメラマウス(PXBマウス[®])を用いて*in vivo*解析を中心に検討を行ってきました。ヒト型の薬物代謝酵素を発現するPXBマウスを用いてシトクロムP450や、アルデヒドオキシダーゼ(AO)により代謝される医薬品の代謝物プロファイル調べたところ、ヒトの代謝物プロファイルと相関が高いことを明らかに

してきました。また、種々の肝代謝型薬物を用いた検証において、肝クリアランスだけでなく血中動態も予測可能であることを明らかにしつつあります。

4. 危険ドラッグ候補化合物の毒性と代謝

危険ドラッグの蔓延が一時期大きな社会問題となり、現在でもいつ再燃するかわからない状況です。被害を防止するためには、特に強力な作用を有する危険ドラッグの化学構造を明らかにし、規制などの処置を講じる必要があります。そこでわれわれはすでに流通している危険ドラッグを分析するのではなく、危険ドラッグの候補になりうる化合物をあらかじめ化学合成し、顕著な興奮毒性、精神依存性を有する化学構造を明らかにする試みを行っています。また、捜査で利用することを念頭に置いて、フェネチルアミン系ドラッグとカチノン系ドラッグに共通する代謝物を同定する試みも行っています。

研究3はもちろんのこと、これらすべての研究において実験動物とヒトにおける種差は大きな問題です。このような種差の問題も念頭に置きつつ、トータルで医薬品を含めた化学物質の作用を解明し、生命科学に貢献できるよう日夜努力を重ねています。研究室のHPやFacebookもご覧いただけましたら幸いです。

研究室 HP : <https://home.hiroshima-u.ac.jp/kotake-l/index.html>

研究室 Facebook : <https://www.facebook.com/kotakelab/>

5. 市民公開シンポジウムの報告

第 33 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

健康食品を食べたら健康になるの？

日時：2018年10月13日（土） 13：00～17：00

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）

唐木 英明（公益財団法人 食の安全・安心財団）

健康食品は効果があるの？

唐木 英明（公益財団法人 食の安全・安心財団）

健康食品は安全なの？

畝山 智香子（国立医薬品食品衛生研究所）

健康食品に関する広告・メディア情報をどう読むか

－ 賢い活用法はあるのか －

小島 正美（食生活ジャーナリストの会）

総合討論

第33回市民公開シンポジウムは「健康食品を食べたら健康になるの？」と題して開催しました。

最近のテレビCMや、新聞の折り込み広告は、健康食品やサプリメント情報で溢れています。「内臓脂肪対策」「血圧対策」「骨の健康維持」などのうたい文句で、いつまでも健康で若くありたいという願う中高年の心理を巧みに利用して、健康食品市場は急成長しているようですが、健康食品には本当に効果があるのでしょうか。

食の安全・安心財団理事長の唐木英明先生からは、「健康食品は効果があるの？」というご演題でご講演をいただきました。健康食品は、国の制度に基づき機能性等を表示できる「特定保健用食品（トクホ）」、「栄養機能食品」及び「機能性表示食品」と、

それ以外の「その他の健康食品」に分けることができます。しかし、ドラッグストアにずらっと並んでいる健康食品の多くは、この「その他の健康食品」であり、そのほとんどが科学的な根拠が無いものであるため、注意しなければいけないとのことでした。唐木先生はさらに医療の歴史を紐解かれ、近代医学が発達するまでは民間療法が主流で、1943年（昭和18年）になって薬事法が制定され、効果が科学的に証明できるものだけが医薬品として流通するようになったという経緯をご説明されました。私たちの心には民間療法や自然療法そして健康食品に頼る気持ちも依然として強いため、現在も多くの方が健康食品を利用しているのが現実ですが、国立健康・栄養研究所のウェブサイト（<https://hfnet.nibiohn>）

go.jp/) など信頼できる情報サイトで健康食品の安全性・有効性を確認するなどして、賢く使う必要性を強調されました。

国立医薬品食品衛生研究所の畝山智香子先生からは、「健康食品は安全なの?」というご演題で、食品そして健康食品の安全性についてご説明いただきました。食品は、それぞれの科学的に効果や安全性が確認されているわけではなく、害があるものが食品から除外されてきて現在に至っているとのことでした。そして、例えば食物の中のある成分だけを高濃縮して健康食品としているものなどを大量服用すると、思わぬ健康被害や中毒が発生してしまうこともあるとのこと、「多様な食品からなるバランスのとれた食生活」が一番大切であるということでした。

第3席は、食生活ジャーナリストの会代表の小島正美先生から「健康食品の広告・メディア情報をどう読むか」という演題でご講演いただきました。小島先生は、冒頭ご自分そして奥様が服用されている健康食品の例からお話しになりました。テレビ番組や週刊誌では「〇〇は効果がある」「△△は危ない」というような情報で溢れてい

ますが、テレビ局は視聴率と広告料収入、そして週刊誌は売り上げを伸ばすことが至上主義であることを忘れないで下さいとのことでした。疲れている時、医者にかかるまでも無いと考え、健康食品に頼るような気持ちはだれにでもあるわけですが、それを選ぶときにそのような番組や週刊誌の記事に釣られて購入するのではなく、健康食品の効能の根拠をしっかりと調べる必要があるとのことでした。

テレビでも健康情報番組を目にしない日はありません。番組でインテリ芸能人らが専門家の解説とともに健康に良い食品を推薦すると翌日スーパーの陳列棚からその食品が消えてしまうということもありますが、3人の講師の先生に共通したのは、このような番組や広告に釣られて購入するのではなく、健康食品やサプリに正しい知識を持ち、自分に本当に必要かを見極めてから利用しようというお話でした。

講師の先生、そして当日ご参加下さいました皆様方に御礼を申し上げますと共に、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)



6. 第26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 木内 祐二 (昭和大学医学部)

有効で安全な薬物の開発には、基礎研究の段階からヒト組織を用いた検討が望ましいというニーズに応じてHAB研究機構が設立され、現在まで多くの研究機関にヒト組織の提供することで創薬研究に貢献してきました。現在、創薬研究が多様化、高度化するとともに、創薬に対する社会の期待や法的・倫理的規制も従来からは大きく変化しています。それに伴い、ヒト組織を用いた研究に対する新たなニーズや課題も生じ、それを解決するためにヒト組織利用のための新たな仕組み作りが試みられています。また、薬物反応性や薬物動態などには大きな種差があることから、創薬研究では基礎から臨床研究まで、薬物治療の最終目的であるヒトを想定しながら、シームレスに継続的に連携しながら実施することが望まれています。

このような創薬研究のニーズをもとに、第26回学術年会では、「基礎-ヒト-患者をつなぐシームレスな創薬研究の新時代」をメインテーマとして、2日間にわたり議論していただくことといたしました。1日目のシンポジウムでは、ヒト組織利用のニーズとヒト組織提供の現状と新たな工夫・仕組み作りについて、ヒト組織を利用する立場とヒト組織提供側の立場からそれぞれ紹介していただきます。2日目のシンポジウムでは、基礎から臨床までのシームレスな創薬研究に関わる



課題と展望、その実践例として、近年急速に進んだがん免疫療法開発の経緯と今後の展開について提示していただき、トランスレーショナル・リサーチ、リバース・トランスレーショナル・リサーチの在り方を討議していただきます。

さらに、「基礎-ヒト-患者をつなぐシームレスな創薬研究」として、特別講演の高見正道教授には骨代謝研究について、招待講演の青木淳賢教授にはリゾリン脂質研究について、上野直人教授には乳癌に対する免疫療法について、今までの研究と今後の展望をご講演いただきます。

さらに3日目には、がんプレジジョン医療研究センターの中村祐輔所長の企画で「最先端のがん治療はここまで来た」をテーマに、市民公開シンポジウムを開催します。

2019年に新設される昭和大学上條記念館を会場に、以上のような魅力的な内容の学術年会を準備しております。多くの皆様をご参加されることを心よりお待ちしております。

(2) プログラム

第 26 回 HAB 研究機構学術年会

「基礎 – ヒト – 患者をつなぐシームレスな創薬研究の新時代」

■ 1 日目：2019 年 6 月 20 日（木）

シンポジウム I

「生命科学分野におけるヒト由来組織利用の展望 – ヒト組織を利用する立場から –」

座長：安東 治（第一三共株式会社）、月見 泰博（武田薬品工業株式会社）

薬物動態研究におけるヒト試料活用～現在・過去・未来

ヒト臓器らしさを模倣する技術への挑戦の歴史

田端 健司（アステラス製薬株式会社）

多施設臨床検体を用いた肝臓疾患の病態解析

小川 慎志（武田薬品工業株式会社）

臨床開発化合物における患者末梢血を用いた薬効解析

土森 登（武田薬品工業株式会社）

自己免疫疾患患者末梢血を用いた創薬研究について

葛西 義明（武田薬品工業株式会社）

患者検体を利用したがん治療開発システムの構築

田原 秀晃（東京大学医科学研究所）

iPS 細胞由来オルガノイドと Validation

上谷 大介（T-CiRA）

特別講演

座長：沼澤 聡（昭和大学薬学部）

基礎と臨床を繋ぐ骨代謝研究

高見 正道（昭和大学歯学部）

シンポジウム II

「ヒト組織の臨床利用と研究利用の課題と展望 – ヒト組織提供側の立場から –」

座長：小林 英司（慶応義塾大学）、深尾 立（HAB 研究機構）

HAB 研究機構の試料提供事業と課題

深尾 立（HAB 研究機構）

臓器移植ネットワークの最近の活動

寺岡 慧（国際医療福祉大学）

組織バンクの活動と将来展望

福嶋 教偉（国立循環器病センター）

つくばヒト組織バイオバンクセンターの活動と課題

西山 博之（筑波大学医学部）

UK、ドイツのバイオバンクの視察報告 – 提供者の視点から –

小田 竜也（筑波大学医学部）

※ 1 日講演終了後に懇親会を行います

■ 2日目：2019年6月21日（金）

シンポジウムⅢ 「創薬研究の展望と課題」

座長：伊藤 晃成（千葉大学大学院）、内田 直樹（昭和大学医学部）

次世代抗体医薬品の早期開発

寺尾 公男（中外製薬株式会社）

核酸の Delivery を目的とした Lipid Nanoparticle 製剤開発

兵頭 健治（エーザイ株式会社 hhc データクリエーションセンター）

トランスポーター関連希少疾患に対する新規治療戦略の開発を指向した創薬研究

林 久允（東京大学大学院）

希少難病 HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の患者参加型の研究と創薬

山野 嘉久（聖マリアンナ医科大学大学院）

招待講演Ⅰ

座長：楠原 洋之（東京大学大学院）、松本 直樹（聖マリアンナ医科大学）

創薬ターゲットの探索研究 – 生理活性リゾリン脂質

青木 淳賢（東北大学大学院）

招待講演Ⅱ

座長：木内 祐二（昭和大学医学部）

Recent Advancement and Challenges of Immunotherapy in Breast Cancer.

上野直人（MD アンダーソンがんセンター）

シンポジウムⅣ

「がん免疫療法の基礎から臨床研究への展開 – 免疫チェックポイント阻害剤の次は？」 –

座長：角田 卓也（昭和大学医学部内科学）、鈴木 弘之（福島県立医科大学）

免疫チェックポイント阻害剤キイトルーダのグローバル開発戦略

嶋本 隆司（Executive Director Head of Oncology Science Unit MSD K.K.）

がん特異的抗原を標的とした免疫療法の開発

中面 哲也（国立がん研究センター先端医療開発センター）

がん免疫療法の新しい展開

吉村 清（昭和大学臨床薬理研究所）

胸部悪性腫瘍に対する免疫療法の現状と課題

鈴木 弘行（福島県立医科大学）

■ 3日目：2019年6月22日（土）

第34回市民公開シンポジウム 「最先端のがん治療はここまできた」

オーガナイザー：中村 祐輔（がんプレシジョン医療研究センター）

座長：深尾 立（HAB 研究機構）、木内 祐二（昭和大学医学部）

がんゲノム医療：あなたに合わせた個別化医療を

中村 祐輔（がんプレシジョン医療研究センター）

放射線療法について

西尾 正道（北海道がんセンター名誉総長）

最先端の前立腺がんの内視鏡・薬物療法

新村 浩明（常磐会病院）

※演題は変更になる場合がございます。

掲載情報は2019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。

ランチオンセミナー 6月20日（木）12：30～

提供：Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社

.....
一般講演（ポスター発表） 6月21日（金）12：20～

年会2日目昼食時に、一般講演（ポスター発表）を開催いたします。日頃の研究成果を共有し、議論していただける場をご用意いたします。軽食をご用意いたしますので、多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

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

あすか製薬株式会社

アステラス製薬株式会社

EA ファーマ株式会社

エーザイ株式会社

株式会社 LSI メディエンス

大塚製薬株式会社

株式会社大塚製薬工場

小野薬品工業株式会社

花王株式会社

科研製薬株式会社

キッセイ薬品工業株式会社

協和発酵キリン株式会社

興和株式会社

参天製薬株式会社

ジェノスタッフ株式会社

塩野義製薬株式会社

株式会社資生堂

株式会社新日本科学

積水メディカル株式会社

株式会社セプトサピエ

千寿製薬株式会社

第一三共株式会社

大正製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

帝國製薬株式会社

トーアエイヨー株式会社

東和薬品株式会社

鳥居薬品株式会社

ニチバン株式会社

日東電工株式会社

ニプロ株式会社

日本化薬株式会社

日本新薬株式会社

日本たばこ産業株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

バイエル薬品株式会社

久光製薬株式会社

ファイザー株式会社

富士ソフト株式会社

富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社

マルホ株式会社

Meiji Seika ファルマ株式会社

株式会社メドレックス

リードケミカル株式会社

ロート製薬株式会社

(2018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	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 バイオロジクス本部 バイオ医薬研究所
	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
	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

- 今年は5月1日に新天皇陛下が即位され、改元政令の交付、そして翌5月2日に新元号に改元され、新しい時代になります。本紙はいみじくも平成最後の年の発行となりました。新元号元年の年にさらなる躍進を目指して役員、職員一同努力して参りますので、会員の皆様方もご協力をよろしくお願いいたします。
- 本年6月20日（木）～22日（土）に、第26回HAB研究機構学術年会「基礎－ヒト－患者をつなぐシームレスな創薬研究の新時代」を、本年5月に新設される昭和大学上條記念館にて開催いたします。本学術年会では昭和大学医学部の木内祐二先生を年会長にお迎えいたしまして、基礎から臨床までのシームレスな創薬研究に係わる課題と展望、そしてその実践例をご紹介いただくこととして、1つの特別講演と2つの招待講演、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最新の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。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22日（土）には第34回HAB市民公開シンポジウム「最先端のがん治療はここまできた」を開催いたします。公益財団法人がん研究会、がんプレシジョン医療研究センター所長の中村祐輔先生に講演と企画をお願いしまして、最先端の診断から治療に関して最前線で治療、研究に携わられている専門の先生方からご講演いただきます。皆様お誘いあわせの上、ご参加いただきますようお願いいたします。

(HAB研究機構事務局)



NEWSLETTER Vol. 25 No. 2 2019 02 27

2019年2月27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/>



HAB NEWS LETTER Vol.25 No.2 2019 02 27

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
