

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.27 No.2 2021 03 06

CONTENTS

1. <巻頭言>
コロナ禍に思うこと
—新興感染症にどう備えるべきか?—
岡山理科大学獣医学部・吉川 泰弘
2. <オピニオン>
 - (1) 東京学芸大学教育学部・佐藤 雄一郎
 - (2) 日経メディカル編集委員・三和 護
3. 第 27 回 HAB 研究機構学術年会の報告
 - (1) 第 27 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
 - (2) 招待講演 I～III
 - (3) シンポジウム I「核酸医薬」
 - (4) シンポジウム II「再生医療等製品」
 - (5) シンポジウム III「ニューモダリティ薬における種差、ヒト外挿への取り組み」
 - (6) シンポジウム IV「ニューモダリティ創薬に有用な研究ツール、技術紹介」
 - (7) 一般講演
4. 市民公開シンポジウムの報告
5. 第 28 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
6. <連載>
 - (1) 製薬企業の研究所とアカデミアでの経験談から
第 3 話
信州大学医学部附属病院・五十嵐 隆
 - (2) 学会の思い出話
僕の学会遍歴
東京薬科大学名誉教授・岡 希太郎
7. 訃報
8. 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.27 No.2 2021 03 06

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

- コロナ禍に思うこと
- 新興感染症にどう備えるべきか? -
吉川 泰弘 (岡山理科大学獣医学部) ————— 2

2. <オピニオン>

- (1) わが国におけるワクチンをめぐる法制度
- 新型コロナウイルスワクチン接種も含めて -
佐藤 雄一郎 (東京学芸大学教育学部) ————— 7
- (2) コロナ禍で思うこと
- 日本のワクチン開発の現状と課題 -
三和 護 (日経メディカル編集委員) ————— 10

3. 第27回 HAB 研究機構学術年会の報告

- (1) 第27回 HAB 研究機構学術年会を終えて
梅原 健 (大塚製薬株式会社) ————— 13
- (2) 招待講演
脊髄性筋委縮症 (SMA) の治療の現状と課題
~ アンチセンス核酸 Nusinersen (スピナザ) の治療効果 ~
竹島 泰弘 (兵庫医科大学 小児科学) ————— 16
- 遺伝子改変 T 細胞を用いたがん免疫療法:
造血器腫瘍に対するキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞
療法の現状と課題
大嶺 謙 (自治医科大学) ————— 18
- Advance in anti-cancer drug : ADC
鶴谷 純司 (昭和大学先端がん治療研究所) ————— 20

- (3) シンポジウム :
「核酸医薬」 ————— 21
- 1) 西川 元也 (東京理科大学薬学部)
 - 2) 高草 英生 (第一三共株式会社)
 - 3) 程 久美子 (東京大学大学院)
 - 4) 銭谷 怜史 (東京医科歯科大学大学院)

- (4) シンポジウム :
「再生医療等製品」 ————— 26
- 1) 丸山 良亮 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
 - 2) 米田 智廣 (ノバルティスファーマ株式会社)
 - 3) 檜杖 昌則 (ファイザー)
 - 4) 岡本 幸子 (タカラバイオ株式会社)
 - 5) 中沢 洋三 (信州大学)

- (5) シンポジウム :
「ニューモダリティ薬における種差、ヒト外挿への取り組み」
————— 31

- 1) 神吉 将之 (アステラス製薬株式会社)
- 2) 南谷 賢一郎 (協和キリン株式会社)
- 3) 三島 雅之 (中外製薬株式会社)
- 4) 山本 俊輔 (武田薬品工業株式会社)
- 5) 和田 郁人 (リードファーマ株式会社)

- (6) シンポジウム :
「ニューモダリティ創薬に有用な研究ツール、技術紹介」
————— 36

- 1) 江尻 洋子 (Mimetas Japan 株式会社)
- 2) 田中 由香里 (塩野義製薬株式会社)
- 3) 木村 禎亮 (アステラス製薬株式会社)
- 4) 高橋 武司 (公益財団法人実験動物中央研究所)

- (7) 一般講演 (ポスター発表) ————— 40

4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 42

5. 第28回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ

- (1) 第28回 HAB 研究機構学術年会開催にあたって
楠原 洋之 (東京大学大学院) ————— 44
- (2) プログラム ————— 45

6. <連載>

- (1) 製薬企業の研究所とアカデミアでの経験談から
第3話
五十嵐 隆 (信州大学医学部附属病院) ————— 47
- (2) 学会の思い出話
僕の学会遍歴
岡 希太郎 (東京薬科大学名誉教授) ————— 49

7. 訃報 ————— 53

8. お知らせ ————— 54

編集後記

1 . < 巻頭言 >

コロナ禍に思うこと - 新興感染症にどう備えるべきか? -

岡山理科大学獣医学部

吉川 泰弘



はじめに

学生に人獣共通感染症の講義をするようになって 20 年近くなる。直接のきっかけは 100 年ぶりに「伝染病予防法」を「感染症法」に改定した時(1999 年)である。この時、人の感染症防御の法律に、人から人への伝染病だけでなく、初めて動物由来感染症を組み込むということで、厚生労働省の法改正委員会に獣医の代表として参加することになった。20 世紀後半以後の新興感染症のほとんどが人獣共通感染症であったためである。感染症法は無事に成立し、獣医系の大学や獣医師会などで人獣共通感染症(動物由来感染症)の講義や講演を行った。

さて、学生に講義をしていく中で議論があった。多くのウイルスの中で動物から人へ種を超えて感染するウイルスには、ある種の特徴があるのではないかということに気が付いた。それらのウイルスを分類して Zoonotic viruses として、国際学会で紹介したのが 5 年ほど前であった。食品安全委員会のプリオン専門調査会で、様々なりスク評価法を勉強した。それらを応用して Zoonotic viruses のランキングを試みた。最もリスクの高かったウイルスはコロナウイルスであった。

しかし、2020 年 COVID-19 の流行が起こるまで、しばし忘れてしまっていた(HP : <https://www.ayyoshi.com/zoonotic-virus/>)

COVID-19 ウイルス感染症

2020 年、2 月末に新型コロナウイルス感染症についての考え方をまとめて HP に公表した(HP : <https://www.ayyoshi.com/covid19/>)、早いもので約 1 年も前になってしまった。内容が専門的過ぎて分かりにくいという意見が多かった。その内容は、2020 年 2 月末までに分かっていた COVID-19 について、それまでの新興コロナウイルス感染症、すなわち SARS、MERS と COVID-19 の特徴の比較を中心にまとめたものである。3 つのウイルスは比較的似たゲノム構造をしているし、主として呼吸器感染症である。

ウイルス性呼吸器感染症は、鳥のインフルエンザウイルスにみられるように一般に上部気道で増えるウイルスほど感染力が強く、病原性は低い。他方、肺を含む下部気道で増殖するウイルスほど病原性は強いが感染性は低いという傾向がある。MERS、SARS と COVID-19 は兄弟のようなウイルスであるが、MERS が最

も病原性が強く致死率は約 35%であり、実効再生産数 (R_0) は 0.6 と言われている。 R_0 は 1.0 以下なので流行は自然に終息する。SARS は中間で致死率は約 10%、 R_0 は 2~3 と言われている。他方、COVID-19 は、致死率が約 2%で R_0 は 2~4 くらいと考えられていた。不顕性感染が多く、実際の R_0 はもう少し高いかもしれない。感染症の統御からみると、家畜の感染症で分かるように高病原性のウイルスよりも低病原性のウイルスのほうが、はるかに難しい。とはいえ、1 年以上にわたって世界中を巻き込み、膨大な政治的、経済的、社会的影響を与えるウイルスになるとは考えなかった。そのため、COVID-19 のパンデミック時には、2009 年の H1N1 パンデミックインフルエンザの流行時に試されなかったフェーズ 6 という対応を試みるのも悪くはない? 程度に考えていた。

パンデミックとフェーズ 6 対応

中国から COVID-19 ウイルスがアジア、欧州、米国に広がりパニックが起きた。WHO はパンデミック宣言をし、危機感を示した。ロックダウンという武漢で取られた都市閉鎖戦略がフェーズ 6 の実行手段となって出現した。強烈な手段であったが、新しい問題を生んだ。危機管理におけるリスクのトレードオフとトランスサイエンスという問題である。

この問題は以前から言われていたが、感染症で事例となったのは少ない。リスク管理では片方のリスクの低減策が別の新しいリスクを生むという事象が起こる。ロックダウンは感染症統御には有効だが、経済的社会的破綻のリスクを生む。感染症を統

御しつつ経済活動を活性化するという出口を探さなければならない。他方、トランスサイエンスは自然科学に問題を依頼するが、自然科学だけでは問題が解けないという意味で、トランスサイエンスと言われた。ロックダウンは感染症学としては問題解決の最も有効な手段であるが、社会科学的には問題解決にはなっていない。分野を超えた、あるいは融合したサイエンスが必要であると言われて久しい。しかし、今回のフェーズ 6 対応で、痛切に経験することになった(この部分は市民講座で紹介した <https://www.youtube.com/watch?v=aW57qJfE9s>)。

今後、ワクチン投与および感染性の強い変異型ウイルスの出現で、早期に集団免疫レベルに達し、流行が収まる可能性も考えられる。しかし、今回の経験に学ぶことは多いはずである。何が問題であったのかしっかりと検証する必要がある。

新興感染症にどう備えるか?

残念ではあるが、これからも人類は、新興感染症に悩まされると思う。どこで、いつ起こるか分からない。世界中でサーベイランスのネットワーク体制を強化し、パンデミックになる前に、協力して初期にいち早く抑え込む努力が必要である。

感染症は、市中感染が起こる前に R_0 を 1.0 以下に抑え込めればオーバーシュートは起こらない。また $R_0 = \beta$ (ウイルスの感染力) $\times C$ (感受性個体の接触頻度・規模) $\times D$ (感染者のウイルス排出期間) であるから、最も有効な手段はホームステイで、感染者も非感染者も潜伏期、発症期、回復期(通常 2~3 週間)を、全く他人と接しなければ ($C = 0$) 感染はスト

ップする。ロックダウンはこれが狙いである。

しかし、Cを0にできなくても、不要不急の外出を避け、テレワーク率を上げ、必要な外出でも三密を避け、マスク着用、手洗い、うがい、消毒を守るだけで、通常の実効再生産数のウイルスであれば、R0は1.0以下になり終息する。いたずら

に恐怖をあおったり、リスク管理を否定したり非難することは、感染症の統御には百害あって一利なしである。感染症の統御にはマスコミの責任も大きいと思う。科学とリスク管理に関する信頼を持つことが重要と考える。その意味では政府は国民の信頼を得る努力をすることが必要である。

追記：巻頭言にワクチンの話を足すように編集部から依頼がありました。ホームページを開いているので、学生だけでなく、いろいろな人から質問が来て解答しています。最近はワクチンに関する質問が多く来ます。いくつか基本的なものをまとめてみました。

1)ファイザー社、モデルナ社の「S 蛋白遺伝子の mRNA ワクチン」と違うといわれている、オックスフォード・アストラゼネカ社のワクチンの特徴は何ですか？また、新しい培養法ということですがウイルスを液体で培養するのですか？

オックスフォード・アストラゼネカ社の組み換えウイルスは、チンパンジーのアデノウイルスの E1 と E3 を欠損し複製できなくなったウイルスの E1A の部分に COVID-19 ウイルスの S 蛋白遺伝子とサイトメガロウイルスのプロモーターを組み込んだ組み換えウイルスワクチンです。そのままでは子孫ウイルスはできません。そこで、アデノウイルスの E1 を発現する細胞株 HEK293 (E1+) などに感染させると、非増殖性の組み換えウイルス粒子が沢山できます。実験室ならこれでいいのです。しかし、ワクチンとなると膨大なウイルス粒子が必要です。そこで、単層細胞培養でなく、浮

遊細胞培養法を使います。そのほうが何倍もの細部数の培養が可能です（浮遊培養法）。最近では、さらに効率を上げるために下部攪拌型バイオリアクター浮遊細胞（塊）培養法といった方法も開発されています。ウイルスを溶液の中で増やすのではなく、感染細胞を溶液の中で攪拌し浮遊状態で培養する方法のことだと思えます。

2)以前も変異株についてお聞きしたかと思いますが、患者数が増加してくると早ければ数週間ほどで変異する可能性があったりするということだったかと記憶しています。ウイルスの増殖は人の細胞内で繰り返されると理解していますが、ウイルスの変異には宿主に何らかの特徴があるのではなかったりしています。感染経路より感染者の特徴を調べた方が何らかの変異株につがるヒントが得られるのではないのでしょうか？ またイギリスの変異株は感染力が 1.4 倍ということす

が大丈夫ですか？

変異は、基本的に患者さんの問題ではないと思います。確かにスーパースプレッダーのように大量にウイルスを排出する人はいます。しかし、ウイルスの変異とは直接関係しないと思います。もともとウイルスはゲノムを複製する際にミスを起こします（ミスリーディング：読み間違い）。これはクローン増殖するウイルスの性質です。こうしないと、ウイルスのゲノムは1種類になってしまうので環境に適応できません。我々は、精子や卵子が減数分裂する時に染色体の再集合と相同組み換えを起こすので膨大な多様性を持った配偶子を作れるわけです。変異株は、環境に応じて出来てくるわけではありません。ランダムに起こした多数の変異株の中で最もその時の状況に適した株が主流になるのです。しかし、ウイルスの増殖速度が速いので、あたかも変異した株ができるように見えるだけです。遺伝子の中立変異と環境の選択圧で選ばれるのは、人を含めてすべての生き物にあてはまります。イギリスの変異株は、これまでの1.4倍の感染力があるようで心配です。これまでの株は、中国のデータで無対策の時のR0は2.5と考えられていました。そうだとするとイギリスの変異株のR0は $2.5 \times 1.4 = 3.5$ になります。人から人に5代感染する場合（人から人への感染2週間？が再生産期間とすれば、10週間後、2カ月ちょっとで）、前者は10人から980人になります。後者は5250人になります。従って、当然イギリス変異株が主流になります。また、今は危機宣言でR0を0.7くらいまで落

とすことができているが、1.4倍の感染力を持つウイルスでは、R0は1.4倍（1.7倍という説もあるが）になってしまうので、R0はほぼ1.0となり、今のやり方では終息しないこととなります。あるいは増加する。もっと厳しい対応が必要になる？可能性があります。

さて、患者さんの特異性というなら、ワクチンが流布された場合、ワクチンの効果は発症阻止であって、感染阻止ではないこと、今のワクチンの発現抗原がS蛋白だけなので、その有効性は、抗体とウイルスの受容体結合部位との反応性（アフィニティー）がキーになります。変異が起きて受容体には結合する、あるいは類似の受容体に結合出来て、抗体に反応しないようなウイルスのアミノ酸配置換が起こると、ワクチンの効かないウイルスが主流になります。見かけ上はワクチン抵抗性のウイルスに変異したことになります。抗生物質で耐性菌ができる（選ばれる）？のと同じことです。

3)聞くとところによると、ロシアのワクチンの有効性が高いというのも意外な感じもしますが、一回の接種では、ファイザーのワクチンよりモデルナの方が効果は高いようでもありますが。感染者の抗体も半年は有効ということも報じられているようですね。実際のところはどのようなのでしょうか？

そうですね。今のところは、S蛋白遺伝子のmRNAワクチン（モデルナ社、ファイザー社）、チンパンジーのアデノウイルスを使った組み換えワクチン（アストラゼネカ）が先行しています。ロシアの

ワクチンは2種類のアデノウイルスを使う組み換えワクチンです。生ワクチンと違ってベクターのアデノウイルスは増殖しないので、理論的には問題ないのですが、1種類だとアデノウイルスに免疫を持っている人には効果が低い可能性があるように言われています。抗体によって組み換えアデノウイルスが細胞の受容体に結合できなければ、mRNAは翻訳されません。もし、ロシアのワクチンの有効性が高いとすれば、そこが影響しているかもしれません。

中国製のワクチンは全ウイルス粒子の不活化ワクチンです。経験的にはこれが最も防御効果は高いと思います。S蛋白以外のウイルス蛋白も種々の抗原分子(エピトープ)を有しています。これらも異物として抗原提示され、免疫記憶細胞が誘導されます。本物のウイルスが感

染し増殖する際には、これらの抗原も感染細胞表面にMHCクラス1分子に乗って表現され、免疫記憶細胞の標的になります。他方、不活化ワクチンは副作用も大きいと思います。

もちろん、弱毒生ワクチンができれば、ウイルス量は少なく済みますし、液性免疫も細胞性免疫も誘導され、最高の効果が期待できますが、コロナウイルスのゲノムは大きく、遺伝子の数も多いので、弱毒生ワクチンを作るには相当時間が必要です。現状でのワクチン効果は、不活化ウイルス>アデノウイルス組み換えワクチン>mRNAワクチンでしょう。しかし副作用の危険性も不活化ワクチン>アデノウイルス組み換えワクチン>mRNAワクチンの順になるでしょう。

2. <オピニオン>

(1) わが国におけるワクチンをめぐる法制度 -新型コロナウイルスワクチン接種も含めて-

東京学芸大学教育学部

佐藤 雄一郎

1.はじめに

わが国において、新型コロナウイルス感染蔓延はいわゆる第3波をむかえ(それもこれまでとは比較にならないほどの状況で)1月8日には1都3県に、13日には2府5県に緊急事態宣言が出されることとなった。世界的にも、ウイルスの変異も加わった感染蔓延を受けてロンドン市長が重大インシデント(major incident)を宣言するなど、緊迫した状態にある。そのような中、数種のワクチンが開発され、諸外国においては医療関係者や高齢者などへの投与が始まっている。わが国においても、ファイザー社が特例承認の申請を昨年12月18日に行っており、2月中旬から下旬には投与が始まる予定であると報じられている。本稿は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)及び予防接種法の中で新型コロナウイルスワクチンがどのように位置付けられているかを紹介するものである。なお、本稿は1月15日時点の情報に基づくものであり、また紙幅の関係で法律の引用が正確でないことをお断りしておく。

2.薬機法におけるワクチンと特例承認

同法によれば、医薬品の製造販売承認

を得るためには臨床試験成績に関する資料を添付して申請しなければならず(14条3項)また、厚生労働大臣は、申請にかかる医薬品が、申請通りの効能効果を有すると認められないとき、効能効果に比べて著しく有害な作用を有することにより使用価値がないと認められるとき、のいずれかの要件を満たすときには、承認を与えることができない(同条2項)。近年は、製造販売後調査を積極的に行うことと引き換えに、やや「不確かな」データに基づいて承認が出されることもあるが、それでも、緊急時には上記の審査・承認プロセスを完全に行うことを待たない場合がある。そのため、同法は14条の3で特例承認の制度を設けている。この要件は、緊急に使用することが必要であり他に適当な方法がないこと、外国で販売等が認められていること、のいずれの要件も満たすことである。

実際の審査・承認プロセスは、通常、医薬品医療機器総合機構(PMDA)との相談等を経て、PMDAにおいて、臨床試験成績を含む書類が審査され、厚生労働省内の医薬品第二部会(ワクチンについては薬事分科会規定に基づき第二部会が所掌する)薬事分科会、薬事・食品衛生審議会においてそれぞれ審査・報告がな

され、大臣の承認、というプロセスを経ることになるが、特例承認の場合、部会における審議により、特例承認の可否が決められる（もちろん最終決定は大臣が行う。2020年5月7日に、レムデシビルに対して特例承認が行われたことは記憶に新しい）。

3. 予防接種法

法に基づく予防接種は、いわゆる予防接種禍訴訟^{*1}と国費の削減から、かつてのような強制・一律接種はされず、定期接種（5条）としては、諸外国と比べると少ないワクチンが、勧奨及び努力義務という形で行われている。さらに、その定期接種も、集団予防が目的とされているA類疾病と、個人予防が目的とされているB類疾病とに分かれている（2条2項、前者の場合には自己負担はない（ただし法律上は実費の徴収が可能。28条））。

さらに、蔓延予防上緊急の必要がある場合の臨時接種も規定されている（6条）。

さらに、昨年末、新型コロナウイルスワクチン接種を見越して改正が行われた。その内容は、臨時接種とほぼ同じ形で新型コロナウイルス感染症にかかる予防接種を規定し（附則7条。ただし、通常であれば2/3は都道府県が負担するものについて費用負担がなく、市町村の費用は国が負担する）さらに、ワクチン製造販売業者等が負担する損害賠償義務について国が補償する損失補償契約を結ぶことを可能とするものである（附則8条）。

4. わが国における予防接種の受容

比較的にみてわが国は過去の予防接種禍を理由とした忌避感が強いようであり、国際的にも報じられている。たとえば、2020年12月23日及び26日のBloomberg^{*2}は、9月のLancet誌の論文^{*3}と12月

*1 最高裁が予防接種禍に関して国家賠償責任を論じた判決はこれまで3つある。1つ目は保健所におけるインフルエンザウイルスワクチンの集団接種に関するもので、原原審・原審が請求を認めなかったのに対して、勧奨接種の場合であっても禁忌者を識別できる問診を行わなければならないとして過失を推定した（最判昭和51年9月30日民集30・8・816）。2つ目は保健所における痘瘡の予防接種に関するもので、すでに咽頭炎による熱は下がっていた事案であった。原原審は請求を認め、原審が請求を認めなかったのに対して、最高裁は先の判決の論を一步進め、予防接種により後遺障害が生じた場合には原則として禁忌者に該当していたと推定され、この推定を破るためには予診が尽くされていたことや個人的素因が寄与したこと等の特段の事情が証明される必要があるとした（最判平成3年4月19日民集45・4・367、差戻後に請求認容で確定）。3つ目は5人について保健所等での一連の集団接種後にB型肝炎ウイルスに感染したと主張された事案で、原原審が請求を認めず、原審が認めたのに対して、肝炎ウイルス感染が予防接種を受けた時期とほぼ一致していること、当時の集団ツベルクリン反応検査においては注射筒が連続使用されていたこと、母子感染等の予防接種以外の感染が考えられないこと、から、因果関係を認めた（最判平成18年6月16日民集60・5・1997）。

*2 <<https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-12-22/a-bitter-vaccine-history-means-hurdles-for-japan-s-covid-fight>>, <<https://www.bloomberg.com/news/newsletters/2020-12-26/japan-s-bitter-vaccine-history>>.

*3 Alexandre de Figueiredo et al, Mapping global trends in vaccine confidence and investigating barriers to vaccine uptake: a large-scale retrospective temporal modelling study. Lancet 2020; 396: 898–908.

のNHKの調査(36%の人はワクチン接種を受けたくないと回答)^{*4}を引いてこのことを報じているし、本年1月8日のCNN^{*5}も、ワクチンに対する懐疑(Vaccine skepticism)として、これら記事と調査とに言及している。

ここでLancet誌の論文を簡単にみていこう。同論文は、2015年9月と2019年12月の間になされた調査をもとにデータ解析を加えるもので、(他の評価も収集しているが)ワクチンは安全だと思う、こどもがワクチン接種を受けることは重要だと思う、ワクチンは有効である、につき、強くそうは思わない、強くそう思う、どちらでもない、の3段階で聞いている。日本は、安全(8.9%、他にはフランスとモンゴル)、有効(14.7%、他にはモンゴルとモロッコ)ともに、強くそう思う人の割合が下位3国に入っている。著者らはこの理由として、HPVワクチンに対する懸念と、それを受けて2013年に厚生労働省が推奨をやめたことを挙げ、また、そのあとで風疹の流行があったことにも触れている。

そもそも、ワクチンの配分を行う政府・内閣に対する支持率がコロナ対応に対する不満から下がっていることを考えると、今回の問題に限ってみても、ワクチンが普及するためのハードルはそれなりに高いのかもしれない。

5. 展望とまとめ

新型コロナウイルスは(RNAウイルスであるから当然予想されるように)変異株が次々と発見され、今のところワクチンが効かないということはないようであるが(ただしアストラゼネカ社のものは南ア株に対して効果は限定的らしい)効かない株が出現するのは時間の問題なのかもしれない。また、ワクチンが行き渡る前に感染蔓延が絶望的な状況になるかもしれない。さて、それらを幸運にもクリアできたとして、わたくしたちは今後ウイルスや感染症に対してどのように対応していくのだろうか。もちろん、新型コロナウイルス感染症は風邪や季節性インフルエンザとは全く違う重症化率・死亡率を持つのであるから、安易に「付き合う」「ウィズ・コロナ！」という選択はできないが、これまでの長い間のわれわれとさまざまなウイルスや細菌などとの関係を考えるまでもなく、新型コロナウイルスは、長期的にみれば、たくさんある中のウイルスの一つになるのである(もちろん、本ウイルスはこれまでわたくしたちが経験したことのないものであり、しばらく(数年であろうか)の間は最大の警戒が必要であることは間違いない)。ウイルスや細菌、あるいは感染症、さらに広く病気をどう考え、どう向き合うのか、ということも、われわれに突きつけられているのであろう。

*4 <<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20201214/k10012763501000.html>>.

*5 <<https://edition.cnn.com/2021/01/08/asia/asia-covid-vaccines-explainer-intl-hnk-scli-dst/index.html>>.

(2) コロナ禍で思うこと -日本のワクチン開発の現状と課題-

日経メディカル編集委員

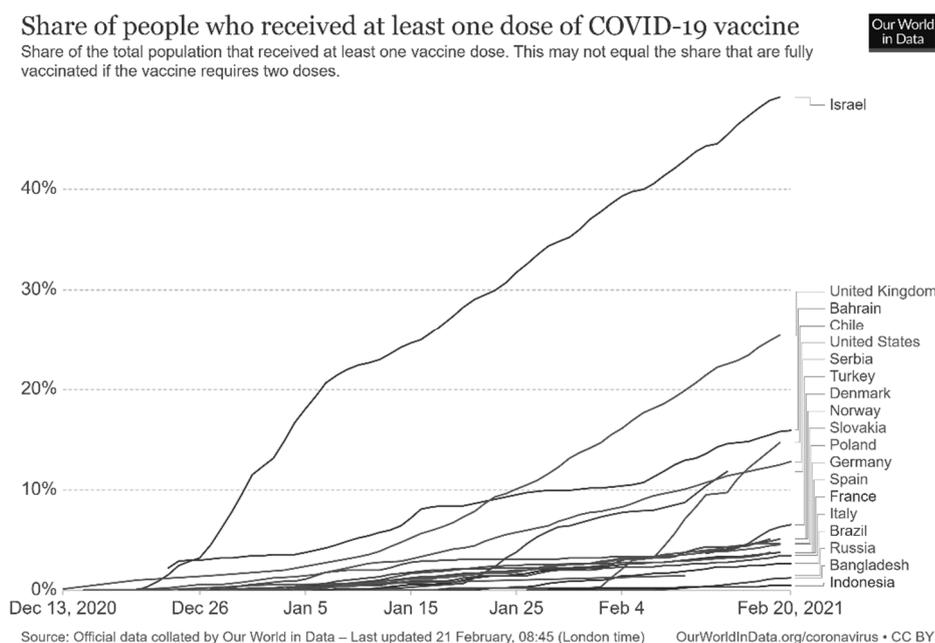
三和 護

2021年2月17日。日本でも新型コロナウイルスワクチンの接種が始まった。これまで受け身の対策に徹してきた日本だが、ワクチンを手に入れたことで攻めの対策に打って出るフェーズに入った。だが、正直なところ「ようやく」との嘆息が漏れるのは著者だけではあるまい。英国で世界に先駆けて接種が始まったのが2020年12月8日。なぜ2カ月半近くも遅れたのか。

る割合の推移だ。オックスフォード大学が運営する『Our World in Data』で日々、更新されている。これを見ると、2021年2月16日時点で、イスラエルが47%を超えており、世界を圧倒的にリードしている。これに英国、バーレーン、中国、米国と続き、接種がスタートした国は、同時点で65カ国を超えていた。東京オリンピック・パラリンピックを控えている日本の出遅れ感は否めないが、今は、ようやく始まったワクチン接種事業を粛々と進めることに集中すべきなのだろう。とはいえ、2カ月半近くの遅れが生じた原因を放ってお

図1は 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ワクチンの接種を受けた人の人口に占め

図1 COVID-19 ワクチン接種を受けた人の割合 (少なくとも1回接種した人)



(出典 : Our World in Data、オックスフォード大学、2021年2月20日、<https://ourworldindata.org/grapher/share-people-vaccinated-covid?tab=chart&stackMode=absolute&time=earliest..latest®ion=World>)

いては、「次へつなげる教訓」をみすみす逃してしまうことになる。以下に、ワクチン開発能力の現状と課題について振り返ってみたい。

日本国内での開発状況

COVID-19ワクチンの接種が進む上位の国を見ると、自国でワクチンを開発しているところが目立つ。英国、中国、米国の3国だ。英米ではメガ・ファーマがワクチン開発を主導しており、中国はというと、国が全面的に企業を支援してワクチン外交を展開している。

一方の日本国内での開発状況はどうか。執筆時点では、ファイザーの mRNA ワクチンが承認を受けたばかりで、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンが承認申請に至り春にも実用化される見通しだ。

この2社を追うのが、アンジェスと大阪大学が共同開発する DNA ワクチンで、

国内でフェーズ II/III(P2/3)試験を実施中だ。塩野義製薬は、国立感染症研究所や京都大学などと共同で**遺伝子組換えタンパクワクチン**の開発に取り組んでおり、2020年12月に P1/2 試験に着手した。また、ヤンセンファーマは、ウイルスベクターワクチンで国内 P1 試験を続行。また KM バイオロジクスの**不活化ウイルスワクチン**、第一三共の mRNA ワクチン、ID ファーマのウイルスベクターワクチンは、それぞれ今春にも臨床試験開始の見込みだ。モデルナ(mRNA ワクチン)とノババックス(遺伝子組換えタンパクワクチン)のワクチンは、武田薬品工業が国内で開発し供給する。前者は P1/2、後者は2月中に臨床試験が始まる見込み(表1)。

ここから見えてくるのは、日本独自のワクチン開発が遅れているなかで、外資企業の開発したワクチン頼みになっている現状だ。冒頭に、東京オリンピック・

表1 COVID-19 ワクチンの日本国内での開発状況(2月17日現在)

前臨床	P1	P1/2	P2	P2/3	P3	申請	承認
							ファイザー
						アストラゼネカ	
				アンジェス			
		塩野義製薬					
		モデルナ*					
	ヤンセンファーマ						
KM バイオロジクス							
ノババックス*							
第一三共							
ID ファーマ							

*モデルナとノババックスのワクチンは、武田薬品工業が国内で開発・供給

パラリンピックを控えていると書いたが、国のリーダーの「東京五輪の完全開催」という強い意志表示があったならば、共通の目標に向かって産官学が結集することで、国内のワクチン開発の様相は大きく変わっていただろうと思う（現状では完全な形での大会は見通せないが、無観客か人数を絞った形でもいいから開催してほしいと願う）。

もちろん、日本のワクチン開発の着手が遅かったわけではない。厚生労働省は、ワクチン開発の「加速並行プラン」を打ち出して、研究や生産までの全過程の加速化を支援してきた。それでも外資企業の後塵を拝したのだ。

先発組の姿を見返すと、メガ・ファーマとアカデミアやベンチャーの組み合わせだったり、国の金銭的な面を含めた全面的なバックアップだったりが目につく。無論、国内のアカデミアやベンチャーも前のめりになって開発に向かっている。製薬会社とて同じこと。とどのつまり、国として、新規感染症の発生という非常時に備えた「ワクチン開発戦略」が欠けていたのではないかとの思いにたどり着く。のど元過ぎればではないが、ようやく始まったワクチン接種事業と並行して、これまでの戦略を省察することは欠かせない。

もう一つ表1で着目したいのは、mRNA

ワクチン、DNA ワクチンなどの核酸ワクチンが名を連ねていることだ。新次元のワクチンと目されるもので、COVID-19 ワクチンが初めての实用化となる。これらは、従来のワクチンに比べて、開発期間が短いのが最大の特徴といえる。特に、mRNA ワクチンの開発スピードには目を見張るものがあった。COVID-19 を引き起こす新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のゲノム配列が報告されたのが2020年1月10日。その3日後には、米国のモデルナがCOVID-19のmRNA ワクチン製造に着手し、2カ月後にフェーズ1試験、半年後にはフェーズ3試験と進んだ。そして、10カ月後の11月にはモデルナとファイザー/ビオンテックのmRNA ワクチンがフェーズ3試験で有効性が確認され、重篤な副反応も見られないことから、12月には緊急使用承認のもとで实用化に至っている。

日本でも、核酸ワクチンの開発や研究は続いているが、世界の先頭集団からはかなり離れたところを走っている。この周回遅れの原因は、ワクチン開発の意思決定に携わる立場の人間が安全性を重視するあまり、従来型のワクチン開発に固執したからかもしれない。安全性追求の一方で、新進気鋭な研究者や組織を育て続けることを忘れてはならないのだ、と強く思う。

3 . 第 27 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第 27 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 梅原 健 (大塚製薬株式会社)

2020年9月3日(木)から3日間にわたり、第27回HAB研究機構学術年会および第36回HAB研究機構市民公開シンポジウムがオンラインにて開催されました。今年度の学術年会のテーマは「モダリティの多様性を支える創薬研究、基盤技術」でした。

近年、分子生物学の進展に伴い、抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療薬などの新しい創薬モダリティ(治療手段)の開発がさかんに行われております。どのモダリティを開発するにしても、臨床試験をするためには動物などを用いた非臨床安全性評価が必要であり、そこには低分子医薬と同様に動物とヒトとの間に種差が存在しております。今回の学術テーマにおいては、多様化する創薬モダリティについて、レギュラトリーサイエンス含めて最新の研究、種差やヒト外挿への取り組み、モダリティ開発に有用な研究ツールや技術について、4つのシンポジウムで18名の先生方からご講演をいただきました。また、招待講演ではアンチセンス核酸、遺伝子治療薬(CAR-T)、抗体薬物複合体(ADC)の治療効果や課題、今後の展望について治験に関わられた先生方よりご講演いただきました。各シンポジウム、招待講演は座長の先生方のコラムをご覧いただければ、内容の充実度が伺われると思います。本会、シンポ

ジウム以外での報告としましては、Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社に主催していただきましたスポンサーセッションで、創薬に有用な研究ツールの紹介がなされ、100名以上の方が視聴されておりました。バーチャルポスター会場では20演題の研究発表があり、ニューモダリティを含めた創薬に有用な研究成果についてベストポスター賞として3件(横井 宏之先生・大塚製薬株式会社、岡本 裕美先生・第一三共株式会社、道場 一祥先生・東京大学大学院)および年会長賞に横井 れみ先生(東北工業大学大学院)が受賞されましたことをご報告いたします。

本年会の参加者の特徴としては、製薬会社などの企業を中心に約200名の方に参加していただきました。ニューモダリティについては参加者の関心も高く、多くの質疑応答がなされ、討議も活発でありました。特に今回はオンラインでの開催の特性上、チャットで質問ができることから、より詳細なディスカッションができたと思います。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、厚く御礼を申し上げます。

市民公開シンポジウムのテーマは「認知症治療の最前線」でした。山口 潔先生

(ふくろうクリニック等々力)から「在宅医療の立場から」、鳥居 慎一先生(東京大学大学院薬学系研究科)から「認知症治療薬の開発の現状」、そして朝田 隆先生(東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター)から「認知症予防 Now」と題してご講演していただきました。ウォーキングなどの有酸素運動や社会交流など日頃からの予防の重要性や、できる限り在宅での対処法(在宅入院のススメ)、新しい治療薬の開発状況など、YouTubeを通じて多くの方に役立つ情報を視聴いただけたと思います。

今回、新型コロナウイルス感染症の影響により、会場型からオンライン型に開催方法を変更しました。演者の先生方並びに多

くの参加者の方にはご不便、ご迷惑を多々おかけしましたが、大きなトラブルもなく開催できましたこと、感謝申し上げます。懇親会などで演者の先生方や企業、アカデミアの研究者の方々と直接会って意見交換することができなかったことは残念ではありますが、新しい学会の様式としてオンラインならではのメリットも随所にあり、十分、活用できることが分かったことは良かったと思います。

第28回学術年会は東京大学の楠原 洋之先生に年会長をお願いして、27回同様にオンライン開催となりますが、HAB研究機構ならではのヒト組織を用いた研究テーマを検討されておられ、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：2020年9月3日(木)

シンポジウム 「核酸医薬」

座長：西川 元也(東京理科大学)、小平 浩史(協和キリン株式会社)

核酸医薬の体内動態特性と制御

西川 元也(東京理科大学薬学部)

アンチセンス核酸医薬品開発のための薬物動態評価

高草 英生(第一三共株式会社)

RNA干渉の分子機構とsiRNA分子設計

程 久美子(東京大学大学院)

血液脳関門のタイトジャンクションを制御してアンチセンス核酸を中枢神経系へ送達する新技術

銭谷 怜史(東京医科歯科大学大学院)

招待講演 座長：梅原 健(大塚製薬株式会社)

脊髄性筋萎縮症(SMA)の治療の現状と課題

～アンチセンス核酸 Nusinersen(スピラザ)の治療効果～

竹島 泰弘(兵庫医科大学)

招待講演 座長：深尾 立(HAB研究機構)

遺伝子改変T細胞を用いたがん免疫療法：

造血器腫瘍に対するキメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法の現状と課題

大嶺 謙(自治医科大学)

シンポジウム 「再生医療等製品」

座長：檜杖 昌則(ファイザー)、金子 和裕(大塚製薬株式会社)

再生医療等製品の承認審査のポイント

丸山 良亮(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

再生医療等製品の開発に必要な非臨床データパッケージ

米田 智廣（ノバルティスファーマ株式会社）

Drug Safety Assessment of Preclinical Study in the Development of AAV-Based Gene Therapy Products

檜杖 昌則（ファイザー）

効果的ながん免疫遺伝子治療法の開発

岡本 幸子（タカラバイオ株式会社）

霊長類モデルを用いた遺伝子改変 T 細胞療法の安全性評価系の開発

中沢 洋三（信州大学）

2 日目：2020 年 9 月 4 日（金）

シンポジウム 「ニューモダリティ薬における種差、ヒト外挿への取り組み」

座長：栗原 隆（横浜薬科大学）、平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

ニューモダリティ薬の非臨床安全性評価における動物種の選択/種差

神吉 将之（アステラス製薬株式会社）

抗体医薬品開発における毒性種差の事例～副作用の予測性向上に向けた取り組み～

南谷 賢一郎（協和キリン株式会社）

バイオ医薬品の免疫原性予測

三島 雅之（中外製薬株式会社）

非侵襲的経路によるペプチド医薬品の投与戦略～ヒトへの外挿性～

山本 俊輔（武田薬品工業株式会社）

アンチセンス薬のヒトに対する有効性・安全性を予測するモデルとしてのヒト肝臓
キメラマウスの有用性の検証

和田 郁人（リードファーマ株式会社）

招待講演 座長：木内 祐二（昭和大学）

Advance in anti-cancer drug：ADC

鶴谷 純司（昭和大学医学部）

シンポジウム 「ニューモダリティ創薬に有用な研究ツール、技術紹介」

座長：中島 美紀（金沢大学）、長坂 泰久（アステラス製薬株式会社）

Organ-on-a-Chip による毒性・膜透過性モデルと利用事例の紹介

江尻 洋子（Mimetas Japan 株式会社）

ニューモダリティ創薬へのイメージング質量分析の活用

田中 由香里（塩野義製薬株式会社）

ニューモダリティ薬を中心とした PET イメージングの創薬活用

木村 禎亮（アステラス製薬株式会社）

免疫系ヒト化マウスを用いた抗体医薬品評価

高橋 武司（公益財団法人実験動物中央研究所）

3 日目：2020 年 9 月 5 日（土）

第 36 回市民公開シンポジウム「認知症治療の最前線」

座長：梅原 健（大塚製薬株式会社）、深尾 立（HAB 研究機構）

在宅医療の立場から

山口 潔（ふくろうクリニック等々力）

認知症治療薬の開発の現状

鳥居 慎一（東京大学大学院薬学系研究科）

認知症予防 Now

朝田 隆（東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター）

(2) 招待講演

・ 脊髄性筋委縮症 (SMA) の治療の現状と課題 ～ アンチセンス核酸 Nusinersen (スピンラザ) の治療効果 ～

竹島 泰弘 (兵庫医科大学 小児科学)

本講演では、日本で最初に承認されたアンチセンス核酸 Nusinersen(スピンラザ) の治療効果と課題、今後の展望について、治験に関わられ、実際の治療に使用されておられる竹島 泰弘先生にご講演をいただいた。

ご講演では、脊髄性筋委縮症 (Spinal muscular atrophy: SMA) と Nusinersen 治療、および治療の現状と課題について紹介された。SMA は脊髄前角細胞の変性・脱落により全身の運動機能障害を呈する常染色体劣性遺伝性疾患であり、出生頻度は 1/10000 である。運動発達の遅れなどの要因としてしばしば認められ、主に座位を獲得できない Ⅰ型 (生後 6 か月までに発症)、起立できない Ⅱ型 (生後 7 ~ 18 か月に発症) および歩行可能な Ⅲ型 (生後 18 か月以降に発症) に分類される。SMA では、責任遺伝子である SMN1 遺伝子変異のため、SMN1 遺伝子から SMN 蛋白は産生されない。SMN1 遺伝子と相同性の高い SMN2 遺伝子では、スプライシング産物の多くがエクソン 7 をスキッピングした mRNA となる。Nusinersen はスプライシング抑制配列の機能を阻害し、エクソン 7 のスキッピングが抑制されることでエクソン 7 を含んだ mRNA の産生を増加させる。完全長 SMN2 mRNA は SMN1 mRNA と全

く同じアミノ酸をコードするため、SMN 蛋白の産生が増加し、症状の改善が期待される。

日本でも行われたグローバル第 3 相治験において、Ⅰ型では呼吸管理を要さない症例が有意に増加し、運動機能の有意な改善がみられた。また、Ⅱ型においても運動機能の有意な改善がみられた。治験に関われた当時の様子を回想されながら、根本治療できる本薬への期待を感慨深く振り返っておられたのが印象的であった。課題として、早期診断、治療法の選択に関する検討、進行例に関する有効性指標の確立の必要性を挙げておられた。より早期に治療を開始した症例において有効性が示唆されることから、早期に診断することが特に重要である。しかしながら、実際には発症と診断時期に 1 年ぐらいのタイムラグがあることから、小児科医のみならず、産婦人科医あるいは乳幼児健診に関わる保健師なども含め、本疾患に関する啓発を広く行うことが大切であることを唱えておられた。

その他、アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療戦略についても紹介された。Nusinersen のようなスプライシング制御の他、エクソンスキッピング誘導による治療法があり、Duchenne 型筋ジストロフィーに対し世界に先駆けてその有

用性を報告されておられる。本年 3 月には国産初のアンチセンス核酸としてエクソン 53 スキップを誘導するビルトラルセン（日本新薬株式会社）が上市されるなど、SMA だけではなく、筋ジストロフィーなどの神経筋疾患への核酸医薬品への創薬ニーズが高いことを示しておられた。

以上、SMA における Nusinersen の治療効果についてご講演をいただき、SMA

に対する根本治療法の進歩がみられていること、早期診断の必要性などの課題をご紹介いただいた。また、SMA だけではなく、筋ジストロフィーなど、他の神経筋疾患に対するアンチセンス核酸による治療の可能性を示され、今後、核酸医薬の開発はますます活発化するものと期待される。核酸医薬に限らず、根本治療につながるクスリを創出したいと強く考えさせられるご講演であった。

（文責：大塚製薬株式会社 梅原 健）

・ 遺伝子改変 T 細胞を用いたがん免疫療法： 造血器腫瘍に対するキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法の 現状と課題

大嶺 謙 (自治医科大学)

近年、がんに対する免疫療法の研究開発は急速な進展を遂げている。なかでも PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体などの免疫チェックポイント阻害療法とキメラ抗原受容体 (CAR-T) 細胞療法は、難治性の悪性黒色腫や白血病の患者に対して、既存の治療では得られなかった顕著な臨床効果を示し、2013 年には Science 誌の “Breakthrough of the Year” として取り上げられた。本招待講演では、この CAR-T 細胞療法の臨床応用の現状と課題について大嶺先生からご紹介いただいた。

1980 年後半に、米国 NCI の Dr. Rosenberg らがヒト転移性悪性黒色腫に対する腫瘍浸潤リンパ球を用いた養子免疫細胞療法 (ACT) の有効性を報告して以来、手術で切除したがん組織に含まれるリンパ球を IL-2 や抗 CD3 抗体を用いて培養、増幅した腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) は、高い奏効率を示す手法として臨床応用されるようになってきている。

DNA 変異が多いがん種では特異的なネオアンティジェンの発現が期待でき、免疫チェックポイント阻害薬や TIL 療法の有効性が期待される。一方、白血病細胞では DNA 変異の頻度が低いことから、T 細胞の腫瘍ターゲティング効果を高める必要があり、そこで生まれたのが遺伝子改変 T 細胞療法 (CAR-T 療法) であ

り、患者末梢血 T 細胞を採取して、抗原特異性と機能増強を付与し増幅して、患者に輸注する治療法が開発された。

このキメラ抗原受容体 CAR-T は、腫瘍抗原に特異的なモノクローナル抗体可変領域の軽鎖 (VL) と重鎖 (VH) を直列に結合させた単鎖抗体に、CD3 ζ 鎖を結合させたキメラ蛋白の総称であり、現在は第 3 世代まで改良され、サイトカインの産生能、体内持続能、殺細胞能が向上したものになっている。この CAR 遺伝子をウイルスベクターやトランスポゾンなどの非ウイルスベクターを用いて T 細胞に導入し作成した CAR-T 細胞は、CAR-T が腫瘍の表現抗原を認識して、その認識シグナルを、CD3 ζ 鎖を通じて T 細胞内に伝達し、殺細胞顆粒を放出して抗腫瘍効果をもたらす。

再発・難治性急性リンパ芽球正白血病を対象にした臨床試験では 70~100% の寛解率を示し、微小残存病変陰性率の高い寛解例が 80% とのことであった。しかしながら、慢性リンパ性白血病においては 20~30% の寛解率で、非ホジキンリンパ腫では 40~50% の寛解率ということで、ターゲットが同一でも寛解率が異なるということであった。また、CAR-T 細胞は抗体が届かない中枢神経領域に到達しうる点も大きな利点とこのことで、CART

輸注後の脳脊髄液中の白血病細胞の消失、MRI 画像の臨床所見を説明された。

従来の治療方法では寛解に至らなかった症例で CAR-T 細胞療法が劇的な効果を示す一方で、長期予後に関してはまだ十分なデータは得られてないが、完全寛解 CR とされた例でも 6 割は再発して、3 年間の観察期間中でイベントフリーサバイバルは 6 か月に留まっていという報告があるそうである。つまり CAR-T 療法は優れた治療法であるが、再発の問題

そして CAR-T 輸注後短期間に死亡した例も報告されているとのことで、サイトカイン放出症候群 (CRS) と神経毒性等の有害事象にも配慮しながら治療をしなければいけないことを説明された。

本招待講演では、がんに対する免疫療法の急速な進展について、CAR-T 細胞療法の最新の知見を交えご講演いただくことができ、難治性・進行がん治療へのこの後の免疫細胞療法の発展が大いに期待されるものであった。

(文責：HAB 研究機構 深尾 立)

. Advance in anti-cancer drug: ADC

鶴谷 純司 (昭和大学先端がん治療研究所)

全身化学療法による生存率の改善は、数十年前から多くの種類のがんで頭打ちになっています。一方、抗腫瘍薬のための安全で効率的なドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発は、がんを患う患者の生存をさらに改善するための鍵となる可能性があります。本招待講演では、がん薬物治療の新たな DDS として注目を集めている抗体薬物複合体 (ADC: Antibody-drug conjugate) について、その開発に関わられている鶴谷先生に、ADC の基礎から解説いただき、ADC 開発の現状まで、ご講演いただきました。

ADC はタンパク質 (通常はモノクローナル抗体) が低分子医薬品と共有結合し、複合体化した薬物であり、標的特異性の高い抗体を“運び屋”として使い、活性の強い薬剤を標的細胞に直接届けることで、高い効果と副作用の低減を図ることが期待できます。1960 年代に、動物モデルでの ADC の使用が初めて報告されました。1980 年代には、マウス IgG 分子を用いた ADC を使用した臨床試験が実施されました。2000 年に FDA の承認を得た最初の ADC とそれに続く 5 つの ADC は、以降、世界中の急性骨髄性白血病、リンパ腫、及び HER2 陽性乳がん承認されています。現在、100 を超える ADC が臨床試験で評価されています。

ADC の第 3 世代であるトラスツズマブデルクステカンは、以前に治療され切除不能な HER2 陽性乳がんの患者に対して FDA によって承認され、日本でも 2020 年に承認され注目を浴びています。

本講演では、ADC の作用機序と化学的性質 (抗体、リンカー、細胞毒性ペイロード) の概要、現在、進行乳がん臨床使用中及び開発中の ADC についてレビューしていただきました。特に HER2 陽性の進行乳がんに対するトラスツズマブデルクステカンの国際共同第 3 相試験 (DESTINY-Breast 01) について、同様に進行乳がんに対する ADC であるトラスツズマブエムタンシンなどとともに、その有効性のエビデンスや副作用 (間質性肺炎など) について詳細に解説していただき、臨床的な位置付けや期待をお話しいただきました。

鶴谷先生のとて分かりやすいご講演で、ADC の理解が深まったとともに、今後の ADC のがん薬物治療における可能性とともに、がん治療薬の創薬の新しい方向性について、深く学ぶことができました。最後になりますが、基礎から臨床まで幅広くシームレスに研究をされ、多方面で活躍される鶴谷先生の一層のご活躍を祈念いたします。

(文責: 昭和大学医学部 木内祐二)

(3) シンポジウム 「核酸医薬」

S1-1 核酸医薬の体内動態特性と制御

西川 元也 (東京理科大学薬学部)

S1-2 アンチセンス核酸医薬品開発のための薬物動態評価

高草 英生 (第一三共株式会社)

S1-3 RNA 干渉の分子機構と siRNA 分子設計

程 久美子 (東京大学大学院理学系研究科)

S1-4 血液脳関門のタイトジャンクションを制御してアンチセンス核酸を中枢神経系へ送達する新技術

銭谷 怜史 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)

はじめに

近年、分子生物学の進展に伴い、抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療薬などの新しい創薬モダリティの開発が急加速している状況である。中でも核酸医薬は、この数年の間に世界における承認薬の数が倍増するなど、「次なる創薬モダリティの本命」として注目されている。その更なる推進には、核酸医薬の体内動態に関する理解とその制御、また核酸医薬の分子設計に関する技術革新が必要である。本シンポジウムでは、核酸医薬の体内動態制御または分子設計に関する研究に取り組まれている産学の4名の先生方にご登壇いただき、核酸医薬の体内動態特性と制御、アンチセンス核酸医薬品開発のための薬物動態評価、RNA干渉の分子機構と siRNA 分子設計、アンチセンス核酸を中枢神経系へ送達する技術について、これからの核酸医薬開発の展望を含め議論を交わしていただいた。

【S1-1】西川 元也

核酸医薬は、天然型もしくは化学修飾型の塩基が数十個連結したオリゴ核酸で構成されるという共通の構造的な特徴を有している。核酸医薬の体内動態は一般的な高分子の体内動態と比較しその特性が似ており、核酸医薬の共通構造に由来する分子量や電荷などの物理化学的性質により大きく影響を受ける。本講演では、上市された核酸医薬品の特徴について整理し、核酸医薬の体内動態特性及び組織・細胞への取り込み機構とともに、体内動態制御に向けた DDS 技術開発について演者らの知見を含めてご講演いただいた。

核酸医薬の体内動態面での特徴として、消化管からほとんど吸収されないこと、局所投与後の組織内核酸が制限されること、毛細血管の透過性が低いことが挙げられる。特に毛細血管の透過性においては、高分子医薬品と同様に肝臓や腎臓といった有窓内皮あるいは不連続内皮を持つ臓器に集積しやすいことがミポメ

ルセンを例に示された。核酸医薬品の分子量は一般的に糸球体ろ過を受ける大きさであるが、核酸医薬の安定化修飾に汎用されるホスホロチオエート(PS)化修飾により血漿中蛋白に強く結合することにより、糸球体ろ過が制限されて血中滞留性が高くなる。また、PS化修飾核酸は主に肝臓内のクッパー細胞などの非実質細胞へ取り込まれるが、その機構として細胞表面上に発現しているスカベンジャー受容体 Stabilin-1 や Stabilin-2 の関与が知られている。またモルフォリノ核酸の筋肉への取り込みにもスカベンジャー受容体の1種であるマクロファージスカベンジャーレセプター1(MSR1)が関与しており、核酸の細胞内取り込みに種々のレセプターが関与している可能性を示された。核酸医薬の体内動態を制御する技術においては、N-アセチルガラクトサミン修飾が核酸の肝臓送達素子として実用化されている。これは、肝細胞表面上のアシアロ糖タンパク受容体を介して肝実質細胞に取り込まれており、投与量の90%近くが肝臓へ移行するという高い送達性能を有することを示されていた。また演者らはナノ構造化による体内動態制御に着目しており、腎臓以外の臓器にはほとんど分布しないモルフォリノ核酸を3分岐型のナノ構造体にするすることで、腎臓以外の臓器(肝臓・脾臓)へ分布することを示された。またマンノース修飾 CpG オリゴを G カルテット構造に改変することにより、マクロファージへの取り込みが上昇し IL-6 産生を増強することを見出しており、ナノ構造化による免疫細胞への CpG オリゴの効率的デリバリーの可能性を示された。

核酸医薬開発において、任意の標的遺伝子に対して薬理作用を発揮するためには標的とする臓器・細胞内に効率よく送達させる技術が必要であり、それが最大の課題となっている。演者らが見出した DNA ナノテクノロジーを利用したナノ構造化による核酸医薬の体内動態制御は新たな DDS 技術の方法論になりうる可能性を感じさせる講演であった。

【S1-2】高草 英生

アンチセンス核酸の医薬品としての実用化には、ヌクレアーゼに対する耐性や標的 RNA との結合力を向上させることが不可欠であり、様々な化学修飾が開発されている。演者らは糖部フラノース環の2'位と4'位をエチレンで架橋した独自の核酸修飾技術 ENA を核として複数のパイプラインを構築し研究開発を進めている。本講演では、ENA を用いたアンチセンス核酸を事例として、核酸医薬品開発のための薬物動態研究への取り組みについてご講演いただいた。

アンチセンス核酸 DS-5141 は、骨格筋内のジストロフィンの欠損により筋力低下や運動機能障害が生じるデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療薬として開発されている。ジストロフィンの pre-mRNA 上のエクソン 45 番目に結合し、エクソン・スキップを起こすことにより機能が保持されたジストロフィンを産生させる。ENA 核酸は通常の PS 化修飾核酸やモルフォリノ核酸に比べて高い T_m を示し、標的 RNA に対して高い結合力を有することにより、ジストロフィン蛋白の高い発現が可能となっている。アンチセンス核酸をヒトに投与した際に抗薬

物抗体 ADA が産生することが報告されており、実際にミボメルセンでは長期反復投与の臨床試験において 2'MOE に対する ADA が 71% の患者から検出されている。演者らは独自の架橋技術である ENA 修飾核酸に対する ADA 産生を評価していたが、ENA に対する ADA も検出されていた。一方、今のところ核酸医薬品に対する ADA は産生されるものの、薬効に明確な影響を与えておらず、ADA 産生と有害事象との関連性もないと考えられている。アンチセンス核酸は一般にエンドサイトーシス経路により細胞に取り込まれることから、細胞レベルでの分布を免疫染色などの評価手法により可視化することが有効である。通常免疫染色の発色にはジアミノベンジジン DAB や蛍光色素が使用されるが、不十分な検出感度が課題とされてきた。演者らは、高輝度であり褪色性が低い特徴を有する蛍光ナノ粒子 PID を標識体として用いることにより高感度化を達成し、腎での細胞内分布をミクロな視点で評価していた。また、核酸の組織中濃度を測定する手法としてはハイブリダイゼーション法があるが、簡便に測定できるメリットがある一方、未変化体と代謝物を区別することが困難である。演者らは上記手法だけに留まらず、代謝物との分離定量評価が可能な LC/MS/MS 法でも評価系を構築しており、目的に応じて複数の評価系を使い分けていることを示されていた。

アンチセンス核酸の薬物動態は、低分子医薬品に対する考え方をベースに評価されるが、核酸特有の技術的ハードルが存在する。演者らは様々な工夫を重ねながら実用的な評価系に落とし込んでおり、

今後の核酸医薬開発の薬物動態評価を考える上で、学ぶべきことの多い、大変示唆に富む講演であった。

【S1-3】程 久美子

RNA 干渉は、Fire 博士と Mello 博士が線虫を用いた研究で発見した現象であり、small interfering RNA (siRNA) と呼ばれる小さな 2 本鎖 RNA が、相補的な塩基配列を持つ遺伝子の発現を抑制する。したがって、標的の塩基配列が分かれば遺伝子機能が抑制できるため、遺伝子機能解析のための有用なツールとしてだけでなく、核酸医薬としての利用が期待されてきた。しかしながら、線虫とは異なり、ヒトをはじめとする哺乳類細胞では、塩基配列だけでは有効な siRNA が設計できないという問題も明らかとなり、医薬品への応用にはその解決が重要と考えられてきた。本講演では、演者らが開発した有効な siRNA を設計するための手法とプログラムについて、その開発経緯を含めてご講演いただいた。

演者らは、線虫で発見された RNA 干渉が哺乳類細胞でも機能するものの、哺乳類細胞では一部の siRNA しか有効ではないことを見出された。様々な siRNA での検討から、有効な siRNA (クラス 1) に共通する構造上の特徴を、 siRNA のガイド鎖となる RNA の 5' 末端が A/U であること、ガイド鎖の 5' 末端からの 7 塩基が A/U rich (A/U > 4) であること、

パッセンジャー鎖の 5' 末端が G/C であること、と整理された。また、RNA 干渉の機能複合体 (RISC) において中心的な役割を果たす Argonaute (Ago) タンパク質に対して、5' 末端が A/U の siRNA が

非常に安定に固定されることが、その要因であることも実験的に示された。一方、標的 RNA 以外の RNA に対する効果であるオフターゲット効果についても検討され、ガイド鎖の 5'末端から 2-8 塩基目の 7 塩基のシード領域の重要性を見出された。そこで、様々なシード配列の siRNA を設計し、オフターゲット効果を評価されたところ、シード領域の融解温度が低い siRNA を設計することで、標的選択性の高い siRNA が設計できる可能性を示された。ただし、このような規則性を満たす siRNA は数が限られ、有効な siRNA を設計できないヒト mRNA が多くあることが問題と考えられたことから、この問題を化学修飾核酸の利用で解決を図られた。その結果、2'-OMe 修飾を用いることでオフターゲット効果が減弱した siRNA が設計可能であることを見出され、98.5%のヒト遺伝子を 1 遺伝子特異的に効率よく抑制できる RNA 干渉法を確立された。現在、これらの知見をもとにオフターゲット効果を減らした機能的 siRNA を選択するための Web サイト siDirect2.0 を開設されている。今後は、個別医療を指向した single nucleotide polymorphism-distinguishable siRNA に関する研究に取り組みられるとのことであった。

臨床応用された 2 品目の siRNA である Patisiran と Givosiran は、いずれもクラス 1 に分類される siRNA であることも紹介され、演者らの分類法の実用性が強く感じられるご講演であった。

【S1-4】銭谷 怜史

脊髄性筋萎縮症に対するアンチセンス

核酸である Nusinersen が開発されるなど、アンチセンス核酸の神経難病治療への研究開発が盛んに進められている。しかしながら、Nusinersen は血液脳関門を通過できないために髄腔内投与が必要であるなど、アンチセンス核酸を中枢神経系へ送達する方法はいまだ確立されておらず、アンチセンス核酸の血液脳関門通過を促進するドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発が求められている。本講演では、血液脳関門を通過してアンチセンス核酸を中枢神経系に送達する DDS に関して、これまでに開発された技術を概説した後で、演者らが開発された新しい送達技術によるアンチセンス核酸の中枢神経系へのデリバリーについてご紹介いただいた。

血液脳関門を通過する DDS 技術としては、これまでに受容体介在性トランスサイトシス、吸着介在性トランスサイトシス、トランスポーター介在性輸送、そして細胞間隙を介する輸送が挙げられる。いずれもアンチセンス核酸に関しては臨床試験に至ったものはないのが現状であり、その実用化には輸送効率の向上と安全性の保証が必要と考えられる。血液脳関門の脳毛細血管内皮細胞間の密着結合には、二細胞タイトジャンクション (bicellular tight junction : bTJ) と三細胞タイトジャンクション (tricellular TJ : tTJ) があり、それぞれ異なるタンパク質がその機能を担っている。演者らのグループは、tTJ を構成するアンギュリン 1 に結合するアンギュビンディン 1 を用い、アンチセンス核酸の中枢神経系への送達を検討した。静脈内投与したアンギュビンディン 1 は、脳内の三細胞接着

部位においてアンギュリン 1 と共局在することが確認された。そこで、マウスにアンギュピンディン 1 を静脈内投与し、その 1 時間後に Malat1 に対するアンチセンス核酸を静脈内投与したところ、他の TJ モジュレーター投与群と比較して標的 RNA 発現が有意に抑制された。また、アンギュピンディン 1 とアンチセンス核酸との投与間隔が 4 時間までは標的 RNA 発現抑制効果が認められたのに対し、投与間隔が 24 時間の場合には効果は認められず、アンギュピンディン 1 の TJ に対する効果は一過性であることが示唆された。

中枢神経系への薬物デリバリーにおいては、血液脳関門をいかに克服するかが最大の課題であり、様々な方法論が開発されているものの依然として効率的なデリバリーを実現できる技術は開発されていない。今回ご紹介いただいたアンギュピンディン 1 は、アンチセンス核酸の中核デリバリーの改善に有用であったこと

から、アンチセンス核酸に限らず様々な医薬品の中核デリバリーへの応用も期待される。

おわりに

核酸医薬品の開発は国内外で大きく発展しており、2020 年に国内で初の国産品となるアンチセンス核酸が承認された。国内の製薬企業やバイオベンチャーの核酸パイプラインが臨床段階にあり、今後数年間に渡り収穫期を迎えると思われる。一方、現状の核酸医薬品はその対象臓器や疾患が限定されている。今後、様々な疾患に適応可能な核酸医薬品を創出していくためには、更なる革新的技術を開発していく必要がある。本講演で紹介された核酸の分子設計、体内動態の制御技術及び評価手法に関する研究は核酸医薬の可能性を大きく広げる可能性があると感じた。核酸医薬に携わる産官学の研究者の積極的な連携が核酸医薬の発展に大きく貢献し得ると思われる。

(文責：東京理科大学 西川 元也
協和キリン株式会社 小平 浩史)

(4) シンポジウム 「再生医療等製品」

- S2-1 再生医療等製品の承認審査のポイント
丸山 良亮 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
- S2-2 再生医療等製品の開発に必要な非臨床データパッケージ
米田 智廣 (ノバルティスファーマ株式会社)
- S2-3 Drug Safety Assessment of Preclinical Study in the Development of
AAV-Based Gene Therapy Products
檜杖 昌則 (ファイザー)
- S2-4 効果的ながん免疫遺伝子治療法の開発
岡本 幸子 (タカラバイオ株式会社)
- S2-5 霊長類モデルを用いた遺伝子改変 T 細胞療法の安全性評価系の開発
中沢 洋三 (信州大学)

はじめに

日本においても、次世代モダリティとして期待されている細胞治療、遺伝子治療といった再生医療製品の薬事承認取得が始まっているものの、技術として未完成な部分が多く、非臨床における評価についても課題が多い。本シンポジウムにおいては、薬事規制の発展、ハーモナイゼーションから始め、具体的な非臨床における評価手法について事例紹介が行われ、WEB 開催ではあったものの活発な議論が行われた。

【S2-1】丸山良亮

本講演では、日本における医薬品医療機器等法（薬機法）に基づく再生医療等製品の規制の概要と、製品実用化に向けた再生医療等製品の相談・審査についてのポイントが示された。

本邦においては、平成 25 年に薬事法が薬機法へと改正されたタイミングで再生医療等製品が新たに定義され、再生医療の研究開発及び実用化推進のために条件及び期限付き承認制度等の規制が整備された。

薬機法において、再生医療等製品は人の細胞に培養等の加工を施したものであって、イ：身体の構造・機能の再建・修復・形成や、ロ：疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの、と定義された。本講演までに日本ではネピック、ゾルゲンスマ点滴静注を含む 9 品目が薬事承認を取得している。

再生医療等製品の初回治験計画届に対しては低分子や生物製剤と同様に 30 日調査が行われる。審査ポイントの例とし

て、原材料についての感染症伝搬の防止対策、中間・最終製品の品質についての品質管理方法、最終製品の安定性が紹介された。非臨床については、製造工程由来の不純物の評価（最終製品に含まれる不純物の種類や量について安全性評価）、造腫瘍性についての評価、製品特性、適用方法などを踏まえた一般毒性についての評価（特に心血管系、中枢神経系、呼吸器系等の生命維持に関わる機能への影響に留意）が挙げられた。

再生医療等製品の承認申請に対しての審査手順は低分子や生物製剤と同様であるが、費用が高額になる場合が殆どであることから、最適使用推進ガイドラインの作成が重要になる。また、再生医療等製品の特性を踏まえ、患者の早期のアクセスを提供する（特にアンメット・メディカル・ニーズに対応した新規治療薬）

開発資金の早期回収を可能にする、患者のリスクは増やさないことに留意して審査を進めていることが説明された。

最後に、再生医療等製品条件・期限付き承認の望ましい開発像を紹介する際、日本再生医療学会が整備を進めている再生医療等データ登録システム（NRMD）が、市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用可能ではないかという考えが示された。

日本における再生医療等製品に対する薬事規制の概要と審査の方針が示され、今後の開発に有用な情報が提示されました。また、Q&Aセッションにおいて、ICHで再生医療等製品に関する様々な議論が開始されていることが演者から説明された。

【S2-2】米田 智廣

本講演では、再生医療イノベーションフォーラムが主催する APACRM（Asia Partnership Conference of Regenerative Medicine Associations）の非臨床ワーキンググループ（Working Group1、WG1）の活動成果が紹介された。本ワーキンググループは品質ワーキンググループ（WG2）と同じくともに日本、中国、韓国、台湾、及びインドの企業からの参加メンバーにより構成され、2019年の第2回 APACRM の議論にて立ち上がった。

活動では、間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell、MSC）と人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell、iPS）を仮想の再生医療等製品として設定し、アジア各国の規制を鑑みながら、ヒト臨床試験を開始するために必要とされる非臨床データパッケージを比較検討した。

検討に加わったいずれの国においても、MSC、iPS に対し *in vitro*、*in vivo* の非臨床薬理試験が求めており、インドのみ GLP での実施を要求し、韓国と台湾は GLP 準拠が望ましいとされた。なお、日本においては信頼性基準に合致させる必要がある。病態モデル動物を 1 あるいは 2 種用いての検討を求めており、設定する用量は国によって 1 から 4 用量と異なっているが、いずれの国においても推定薬効用量を含めての検討を求めている。日本は単回投与、韓国と台湾は反復投与、中国とインドは両方の投与を求めており、エンドポイントは臨床試験と同様に設定することが示された。

MSC、iPS に対する生体内分布試験は中国のみ 1 あるいは 2 種を求めているが、他の国は 1 種動物での検討で十分で

あった。動物に対する要求は国毎に差異があるものの、ヒト由来細胞で試験を実施できる動物を設定する方向は同じであった。最大投与可能用量 (maximum feasible dose, MFD) の用量を単回投与する点については参加国間で一致していた。また、一般毒性試験については生体内分布試験と同様の要求水準でまとまった。

MSC に対する *in vitro* の造腫瘍性試験はいずれの国においても染色体検査あるいは軟寒天コロニー形成試験での評価を求めている。iPS に対しては、国によって染色体検査、ソフトアガー試験、軟寒天コロニー形成試験、あるいは残存未分化 iPS が求められており、多様な対応が求められることが明らかとなった。日本は MSC に対し *in vivo* の造腫瘍性試験を必須としていないが、他の国々は求めている結果となった。求めている国々は免疫不全動物あるいは科学的に妥当と判断できる動物種を用い、ヒト由来細胞の評価が必要である。評価期間は半年程度あるいは科学的に妥当と判断できる期間を要求しており、比較的長期の試験が必要になることが明らかとなった。iPS に対する *in vivo* の造腫瘍性試験については日本を含め全ての国が試験実施を求めており、要求内容は MSC に対する試験とほぼ同じ内容であった。

アジアにおいては、低分子、生物製剤に対するレギュラトリーハーモナイゼーションが進展しているものの、再生医療等製品に対する規制、ガイドラインの整備はこれからの部分も多い。本講演で紹介された活動のさらなる展開が期待される。

【S2-3】檜杖 昌則

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは、特に *in vivo* での遺伝子導入法として安全で有効性の高い遺伝子導入ベクターとして有用性が期待されており、近年その実用性が高まっている。本講演では、AAV ベクターを用いた遺伝子治療とその非臨床安全性試験における留意点及び課題について示された。

AAV ベクターを用いた遺伝子治療の留意点としては、免疫原性、高用量投与時のサルでみられた重篤な炎症及び肝毒性、複数の非臨床動物種でみられた後根神経節 (DRG) 毒性ならびに挿入変異の可能性が挙げられた。特に DRG 毒性は AAV ベクター製品の非臨床試験での所見として関心が高まっており、サル及びブタで DRG 神経の変性及び脱落等がみられている。サルでは一般状態の変化は伴わずまたヒトへの外挿性は不明だが、本年の米国遺伝子治療学会でも、詳細な報告があり、複数のカプシド、導入遺伝子、プロモーター、投与経路を用いた検討で DRG 障害の発現率が高いことが示されていたとのことである。また、挿入変異については、血友病イヌで挿入変異の可能性について検討したところ、染色体への組み込みとクローン性増殖がみられた。ただし、がん原性の徴候はみられなかったとのことである。

非臨床安全性試験における留意点としては、日米欧の各局で発出されているガイドラインをもとに、生体内分布試験、一般毒性試験及び遺伝子組み込み評価における留意点が述べられ、また、創薬初期及び前臨床段階での薬効・毒性に絡む検証事項としての留意点が示された。

最後に、現在検討中の課題としては、挿入変異のリスク、DRG 毒性、薬理作用及び毒作用における免疫原性の影響が示され、さらに、今後検討していくべき課題として、再投与の可能性も含めた効果の持続性、長期的な安全性、成長に伴う効果の減弱、将来的な生殖細胞あるいは胎児に対する遺伝子治療の臨床試験のために必要な検討内容及び免疫反応の回避等が示された。

AAVベクターを用いた遺伝子治療とその非臨床安全性試験における留意点及び課題について丁寧にかつ網羅的に紹介され、参加者から多数の質問もあり、非常に盛況な講演となった。遺伝子治療は重要な次世代モダリティの一つであり、かつ、非臨床での評価が難しいこともあり、今後も非臨床での評価法開発といったトピックでの活発な活動が行われると予想される。

【S2-4】岡本 幸子

近年、腫瘍特異的 TCR-T 細胞療法及び CAR-T 細胞療法による優れた臨床効果が報告されているが、いくつかの問題点も指摘されている。本講演では、それらの克服を目指して行われた研究成果について示された。

TCR-T 療法の問題点としては、内在性 TCR の発現による治療用 TCR の低発現、TCR ミスペアリングによる自己反応性 TCR 発現の危険性、アフィニティの低さなどが挙げられる。TCR の低発現及びミスペアリングについては、内在性 TCR のノックアウト・ノックダウンによりそれらを解消する方法がとられている。演者らは、三重大学珠玖研究室との共同研究

で、内在性 TCR を siRNA により抑制し、治療用 TCR を高発現する siTCR ベクターを開発した。野生型のベクターとコドン最適化ベクター及び siTCR ベクターを用いた場合の TCR の発現を比較したところ、siTCR ベクターを用いることでより高い TCR の発現がみられた。またがん細胞に対する作用では、siTCR ベクターでより強い細胞障害活性が認められた。さらに改善された第 2 世代の siTCR ベクターを用いた固形がんを対象にした NY-ESO-1・siTCR® 遺伝子治療の医師主導治験で優れた効果が示され、現在、滑膜肉腫に対する企業治験が実施されている。

一方、CAR-T 療法の問題点としては、がん細胞の抗原逃避、マウス scFv に対する抗体産生や CAR-T 細胞の疲弊あるいは抗原非特異的な活性(Tonic Signal)による *in vivo* での持続性の低さ等が挙げられる。これらに対して検討された CAR 構造のヒンジ領域最適化による非特異的シグナルの軽減に対する成果と、T 細胞の増殖や機能を増強する GITR ドメインを組み込んだ GITR-CAR 及び JAK/STAT ドメインを組み込むことで T 細胞機能に重要なサイトカインシグナルを伝達する JAK/STAT-CAR の 2 種類の新規 CAR シグナルドメインの開発について示された。現在、ヒンジ領域を最適化した CD-19 CAR を用いた企業治験を実施中であり、GITR-CAR では治験に向けた準備が行われている。

遺伝子改変 T 細胞を用いた治療法としては CAR-T 細胞療法が国内でも認可され、また、新たな CAR-T 細胞療法や TCR-T 細胞療法の開発も進められている。今

回さらなる改良及び最適化の研究成果が示され、今後の治験の成果にも大きな期待が持たれる。

【S2-5】中沢 洋三

本講演では、非ウイルス性遺伝子改変技術を用いた世界初の GM-CSF 受容体 (GMR) を標的とするリガンド型 CAR-T 細胞の開発と、新規 CAR-T 細胞開発のための非臨床安全性試験及び体内動態試験の開発についてご講演いただいた。

演者らは、乳幼児のみに発症する若年性骨髄単球性白血病 (JMML) を対象とした新規 CAR-T 細胞を開発した。JMML の幹細胞では GMR が高発現し、その下流のシグナル伝達系でドライバー遺伝子の変異が 8 割以上の頻度で見ついている。このことから JMML の治療法としてリガンドである GM-CSF をヒンジの先に入れたリガンド型 CAR-T 細胞を開発した。これは、世界初の GMR を標的とした CAR-T 細胞で、また、世界初の JMML を対象とした CAR-T 療法である。さらに、AML 細胞株及び AML 患者検体において GMR の高発現が確認されたことから、患者数の多い AML への応用も対象とし、ヒンジ及び抗原結合領域の最適化を行い、最終開発品を決定した。

この GMR CAR-T 細胞は、世界初の GMR を標的とする CAR-T 細胞であるため、未知の毒性が懸念された。そこで、ヒトと免疫系や標的抗原の類似性が高いカニクイザルを用いて、自家(カニクイザル)GMR CAR-T 細胞を単回投与した場合の一般毒性及びサイトカインと CAR-T 細胞の体内動態を評価する非臨床試験を開発した。試験の結果、一般毒性項目

及びサイトカイン評価のいずれにおいても GMR CAR-T 細胞による異常所見はみられなかった。

また、ヒト CAR-T 細胞をカニクイザルへ異種投与する非臨床試験も検討した。この試験では、新規ヒト EPHB4 CAR-T 細胞を、免疫抑制剤を投与したサルに投与し、上記と同様の評価を行ったところ、投与 CAR-T 細胞による影響はみられなかった。現在、神経系抗原を標的とする新規リガンド型 CAR-T 細胞も開発しており、初回投与臨床試験 (First in Human Clinical Trial ; FIH) を目指して免疫抑制サルを用いた異種投与毒性試験を計画している。

また、演者らは、AMED の事業として、信州大学遺伝子・細胞治療研究開発センター「CARS」を昨年開所し、そこで、アカデミアシーズ等を企業治験へ橋渡しするための非臨床試験の開発及びそれらを用いた再生医療等製品の非臨床試験の受託等を目指しているとのことである。

精力的に、世界初・日本初の CAR-T 細胞療法を研究・開発されるだけでなく、それらの臨床での検討に向けた非臨床試験の開発も行われ、今後、様々な難治性のがんに対する治療法としての新規 CAR-T 細胞の研究開発、実用化にさらに大きな期待が高まるご講演であった。

おわりに

本シンポジウムでは、より優れた再生医療等製品の实用化に向けて、レギュラトリー的な側面から創薬研究開発における最新の成果にわたって幅広い内容でご講演いただいた。再生医療は革新的な医療として高い期待を持って国内外を問わ

ず大変活発に研究開発が進められているが、その進展に伴い新たな課題も明らかになっている。それらについて精力的に

検討が進められていることが示され、次世代の再生医療について今後の益々の進展に期待が高まるものであった。

(文責：大塚製薬株式会社
ファイザー

金子 和裕
檜杖 昌則)

(5) シンポジウム

「ニューモダリティ薬における種差、ヒト外挿への取り組み」

- S3-1 ニューモダリティ薬の非臨床安全性評価における動物種の選択/種差
神吉 将之 (アステラス製薬株式会社)
- S3-2 抗体医薬品開発における毒性種差の事例
~ 副作用の予測性向上に向けた取り組み ~
南谷 賢一郎 (協和キリン株式会社)
- S3-3 バイオ医薬品の免疫原性予測
三島 雅之 (中外製薬株式会社)
- S3-4 非侵襲的経路によるペプチド医薬品の投与戦略 ~ ヒトへの外挿性 ~
山本 俊輔 (武田薬品工業株式会社)
- S3-5 アンチセンス薬のヒトに対する有効性・安全性を予測するモデルとしての
ヒト肝臓キメラマウスの有用性の検証
和田 郁人 (リードファーマ株式会社)

はじめに

2010年代は抗体医薬品とその技術が発展した抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate) が市場を席卷する時代となった。後半には細胞医療製品や核酸医薬品の上市も相次ぎ、2020年代もその

潮流が加速されるものと見込まれている。これに伴って、製薬企業間における新たな創薬シーズから画期的新薬への実用化に向けての開発競争がさらに激化する時代となろう。この新たな時代の到来に伴い、かつての低分子医薬品を開発してい

た時に培われた研究経験や知見をそのまま流用することのみでは成功に導くことができないことが明らかとなりつつある。本シンポジウムでは、このようなニューモダリティと呼ばれる新規分子医薬品の創薬課題の一つである「非臨床試験からヒトへの外挿性」をテーマに取り上げ、企業研究の最先端でご活躍されている5名の先生方にご登壇いただき、自社の創薬研究事例をご紹介いただきながら、将来展望についてもご講演いただいた。オンラインでの開催ながら、2020年代の医薬品開発の幕開けにふさわしい、新鮮かつ斬新な議論が活発に交わされたシンポジウムとなった。

【S3-1】神吉 将之

次世代ニューモダリティ医薬品の潮流を担うべきポスト抗体医薬品としては、核酸医薬品、細胞治療製品及び遺伝子治療への注目が集まっている。演者である神吉先生からは、これら次世代医薬品の特に毒性評価における種差の考え方と解決へのアプローチについて当局のガイドラインの発出状況や自社内の検討事例を交えてご講演いただいた。核酸医薬品に関しては、標的配列へのハイブリダイゼーションに起因する毒性、いわゆるオンターゲット毒性評価にはそのコンセプトに適切な動物を使うべきである。一方、問題となるのは、動物の外挿性の確証も得られていないオフターゲット効果により惹起される毒性に関する非臨床試験での対応であるとのことであった。現状は、*in vitro* 及び *in silico* を用いた総合的な判断をされているとのことであったが、その言葉には現場で苦労されている模様

が滲んでおられた。

遺伝子治療や細胞医療製品においては、その安全性の確保の観点から非臨床試験として体内分布を評価しておくべきである。しかし問題は、特に遺伝子治療などにおいて、ウィルスベクターの臓器指向性における動物間種差が質的にも量的にも明確でないことにある。発生学的にも、生理学的にも類似性の高いサルなどの霊長類を用いられているとの紹介があった。霊長類を評価動物に活用するという観点は企業間では共通認識として捉えられていることが、講演後の議論からも窺えたが、霊長類を用いた検討の意義についてさらなる情報の蓄積が待たれるところである。

その他、ニューモダリティ医薬品共通の問題として、抗原性や免疫刺激による副作用が挙げられる。特に核酸医薬品の非臨床評価でしばしば問題となる肝毒性も臨床では認められないケースも報告されているとのことであった。ガイドラインの整備が追い付いていない点も開発上の課題ではあるが、当局との相談を重ねながら共に新規モダリティ開発を進めていることをむしろ醍醐味とされているところに共感を覚えた。

【S3-2】南谷 賢一郎

今や抗体医薬品の開発成功確率は低分子医薬品と比較して高く、モダリティとして成熟しているのではないかと思われる。しかしながら TGN1412 の例を出すまでもなく、抗体医薬品の臨床試験において、非臨床試験から予見されなかった有害事象の発現により開発中止に追い込まれている抗体医薬品は、現在にお

いても少なくない。この理由として、抗体医薬品の非臨床試験に汎用されているカニクイザルとヒトの間に、発現分子、発現量、薬理/生理活性の種差があることが考えられる。

非臨床で予見されなかった有害事象が臨床試験で発現し、開発中止となった2つの抗腫瘍性抗体医薬品について、有害事象の発現のメカニズムについて探求した。HB-EGF 抗体 KHK2866 は、臨床第相試験において中枢性の副作用が出現したため、開発が中断された。抗体の脳内移行性は低いことは知られているが、カニクイザルにおける試験では、本抗体自身の脳内移行性が一般の抗体医薬と比較して高いことは認められなかった。また中枢性の副作用も確認できなかった。当該の患者自身における動態変化も一つの可能性として考えられたが詳細は不明である。一方、臨床で肝毒性の発現した TRAIL-R2 アゴニスト抗体に関しては、ヒト肝キメラマウスを用いた検討により、ヒト細胞部分に毒性が認められ、臨床試験の副作用を再現できた。今後、肝毒性評価の有用なツールとなることを示している。

抗体医薬品の非臨床試験の relevant animal がほぼカニクイザルと限られる中、どのように臨床予見性の高い試験計画を立てるか、あるいは補充する動物試験を組み立てるかは、開発抗体の特性に合わせてケースバイケースで検討されるべきと考えられる。

【S3-3】三島 雅之

抗体などのタンパク性医薬品において、抗薬物抗体 (ADA) の出現は、薬理作用

の中和、クリアランスの増大など、薬効の減弱をもたらすのみならず、アレルギー反応などを惹起する可能性もあり、ADA の高頻度な出現は開発にとって大きなリスクである。この問題は抗体自身の構造をキメラ化、ヒト化、さらにヒト型と、ヒト構造に近づくにつれ、解決すると思われたが、現実にはヒト抗体であっても ADA が高頻度に出現するものがあることから、全面的な解決には至っていない。

人工的な二重特異性抗体エミシズマブの開発にあたり、アミノ酸改変による ADA 出現頻度の上昇が懸念された。そこで低免疫原性抗体の取得のために、市販の *in silico* 免疫原性予測プログラムを用いた予測を行うとともに、*in vitro* でのヒト細胞を用いた免疫原性評価系を構築した。これらの評価結果を基に、二重特異性抗体の構造を決定し、免疫原性の低いと思われたエミシズマブを開発した。本抗体は、長期間使用している患者においても ADA 出現頻度が極めて低いことが判明している。

カニクイザルにおける ADA の出現頻度が臨床予測に全く役に立たないというコメントもあったが、今回の結果は、これまで予測困難であった ADA 出現頻度の低減に成功しており、極めて、精緻な *in vitro* 評価系の構築により、問題を解決できるという今後の開発に大きな勇気を与えてくれる結果と思われる。

【S3-4】山本 俊輔

新規モダリティ開発戦略には、Drug Delivery System (DDS) 技術との融合は欠かせないものとなっている。DDS 戦

略の中でも非侵襲的投与経路の採用は手法的にも簡単な選択肢であり、医薬品の標的部位への直接的もしくは効果的送達方法として新規モダリティ開発では益々注目を浴びつつある。演者である山本先生からは、デスマプレシン及びインスリンを典型的なペプチド医薬品として選択し、ラット及びサルにそれぞれ経肺、経鼻、舌下及び静脈内投与した際の薬物動態特性及びヒトへの外挿性について自社検討した結果についてご講演いただいた。

今回評価したペプチド医薬品の吸収性に関して、バイオアベイラビリティ(BA)については、各経路においても大きな差異がないとのことであり、BA 評価においては非臨床試験の重要性を示唆するものであった。一方、吸収プロファイルなどには種差があり、血中濃度の時間推移などを予測する場合には注意が必要とのことであった。また、吸収速度定数、分布容積及び全身クリアランスには体重との相関性(アロメトリー)が観測されており、体内をモデル化した上でこれら予測パラメータを駆使することで、一定のヒト予測ができることを提唱されていた。

ご講演後の質疑では、経鼻投与時のペプチドの直接的な脳内送達の可能性にも議論が及んでいた。また、今回のお示しいただいた検討結果からも、経肺投与時のBAがいずれの種においても高いことが示されており、抗体のような高分子への適用にも期待が持てるのもであった。山本先生からも、各動物の各経路における生理学的環境や解剖学的特徴を十分に考慮した上で解釈をすべきであろうとのコメントをいただいた。

これら投与経路は、手法的にはこれま

で多くの検討がなされており、実用化の可能性も高いものであるが、げっ歯類、霊長類及びヒトの種差に着目したペプチド医薬品の投与経路の網羅的な検討結果の報告例は過去にはなく、そのデータ量もさることながら、新鮮な情報として参加者の関心を集めていた。新規モダリティ医薬品のヒトへの外挿性に関するさらなる知見が蓄積されることに期待したい。

【S3-5】和田 郁人

ニューモダリティ医薬品の一つとして挙げられる核酸医薬品は、アンチセンス、siRNA、アプタマー、CpG オリゴがあり、品目としてはアンチセンス、siRNAの開発が圧倒的に多い。これらは、遺伝子を標的とすることから、非臨床評価の際に動物種間の遺伝子配列の相違による種差が懸念事項であることは明らかである。また標的配列と類似のオフターゲット遺伝子による予期せぬ副作用を生じる可能性もある。従って、動物試験での評価からの予測は困難であると考えられる。

一方で、肝臓を標的とするアンチセンスの開発を進める上で、核酸医薬の効果、副作用の評価として、肝臓ヒト化モデルが有用であると考え、種々の検討を実施した。アンチセンスの修飾により、肝細胞の取り込み増加、あるいは標的としている脂質代謝異常の改善などが認められ、モデルとしての有用性が示された。

現在、多くの医薬品開発において、この肝臓ヒト化マウスの評価が行われており、有益なデータが得られている。現在でも治療困難な肝臓原発の疾患が多数あることより、このような研究の進展により、一刻も早い治療薬の開発が望まれて

いる。

おわりに

ニューモダリティ医薬品の開発の最先端の研究について5人の講演者の先生にその一端をご紹介いただいた。いずれのご講演も多くの示唆に富んでおり、実際の医薬品開発に携わる研究者、開発担当者に大きな刺激を与えていただいたと考えられる。様々な新規技術の応用で、*in silico*の予測モデル、*in vitro*試験のヒト予測への最適化、あるいはヒト化動物の利用により、いくつかの問題が解決されたことが示された。こういった知見が蓄

積されてきたことは、今後のニューモダリティ医薬品の開発において非常に重要であり、より多くの医薬品開発において取り込まれていくべきものとする。また、本日の講演のように開発中止例も含めて、多くの情報を公開していくことこそが、重要であり、本学会の使命ともいえる。一方で、医薬品開発におけるスピードの重要性を鑑みると、メカニズムに基づいた種々の評価系の構築、毒性のメカニズム研究には多大な時間がかかることも事実であり、開発すべき医薬品の目利きがより一層重要となると思われる。

(文責：横浜薬科大学 栗原 隆
武田薬品工業株式会社 平林 英樹)

(6) シンポジウム

「ニューモダリティ創薬に有用な研究ツール、技術紹介」

S4-1 Organ-on-a-Chip による毒性・膜透過性モデルと利用事例の紹介

江尻 洋子 (Mimetas Japan 株式会社)

S4-2 ニューモダリティ創薬へのイメージング質量分析の活用

田中 由香里 (塩野義製薬株式会社)

S4-3 ニューモダリティ薬を中心とした PET イメージングの創薬活用

木村 禎亮 (アステラス製薬株式会社)

S4-4 免疫系ヒト化マウスを用いた抗体医薬品評価

高橋 武司 (公益財団法人実験動物中央研究所)

はじめに

ひとことにニューモダリティといっても、細胞、AAV 等ウィルスベクターを用いた遺伝子治療薬、核酸、改変抗体など多岐にわたっているが、その毒性発現メカニズムや動態特性については、いまだ解明されていない点も多い。これらのニューモダリティの効果・反応及び体内分布を非臨床研究段階から精度高く検出・可視化していくことが、ヒトで安全かつ高い有効性を有する各モダリティ薬の研究・開発を推進する上での鍵となると考えられる。本シンポジウムでは、ヒト臓器様モデル・ヒト化実験動物を用いた最新の研究成果、また生体内での挙動・反応を高精度で可視化できる最先端技術について、4名の先生方にご登壇いただき、具体的な活用事例を交えながらご紹介いただいた。

【S4-1】 江尻 洋子

近年、ヒト組織の機能を再現するべく、さまざまな三次元細胞培養法（スフェロ

イド培養、オルガノイド）また Organ-on-a-Chip (MPS) の開発が産学問問わず行われてきている。この中で MIMETAS 社は「ヒト機能の再現度合いと操作性のバランスのとれた MPS 系の構築」をコンセプトに、384 穴プレートを用いた創薬スクリーニングにも適用可能な特殊プレート (OrganoPlate®) を開発している。本プレートは、微細流路内で液体の流れを制御する PhaseGuide™ を用いることで、人工的な膜を介さずに細胞-基質間、細胞-細胞間相互作用や管状構造等、ヒト生体内の微小環境を高度に再現することができる。

本講演では、OrganoPlate® 3-lane に Caco-2 細胞を管状構造に培養した腸管吸収モデル、また Caco-2 細胞とマトリゲル層を挟んで反対側の lane に THP-1 細胞、MUTZ-3 細胞を添加し、trigger 因子 (IL-1 β 、IFN- γ 及び TNF- α) を添加することで炎症を惹起させた炎症性腸疾患モデルを用いた検討事例が紹介された。MIMETAS 社は多検体を自動測定可能な

膜抵抗測定機器も開発しており (OrganoTEER®)、本機器を用いることで腸管吸収モデルに staurosporine 添加時の時間・濃度依存的な TEER 値の変動を精度よく評価できた。炎症性腸管モデルでは、各 trigger 因子を培地に添加後 72 時間培養したとき、basal 側、apical 側にコントロール細胞 (無添加群) に対し顕著な炎症性サイトカインの分泌が確認された。またその分泌は選択的 IKK-2 阻害剤 (NF- κ B 経路阻害) である TPCA-1 添加時に有意に抑制が認められた。病態を惹起してからどれだけの期間の培養が可能か、用量依存性含めた薬剤効果の詳細検討等、まだ確認すべき点はあるものの、種々の自己免疫性の炎症性腸疾患薬剤の創薬において有用なツールとなりえると思われた。

講演の後半では、オルガノイドやスフェロイドと血管を同時に培養可能な新たなプレート (OrganoPlate® Graft) についても紹介がなされた。まだ初期検討段階とのことであるが、本プレートを用いることで、より複雑な生体微小環境の再現が可能となるかもしれない (ex. 癌微小環境など)。ヒト臓器モデル構築の進展のスピードは目覚ましく、近い将来にトランスレーショナル研究での実装事例も出てくるであろうとの期待を感じさせるご講演であった。

【S4-2】 田中 由香里

本講演では、薬物の生体内分布評価に用いられてきた従来法 (ex. QWBA) とイメージング質量分析 (IMS) との違いについて概説した後、IMS を用いたニューモダリティ薬の生体内分布評価につい

て、核酸医薬品及びペプチド医薬品での活用事例の紹介がなされた。

核酸医薬品については、アポリポ蛋白 B の LNA (架橋型人工核酸) antisense oligonucleotide (ASO) をモデル化合物とし、マウスに投与後の組織分布を IMS で解析した事例が紹介された。組織切片上で LNA ASO を安定的に検出するため、演者らはマトリクスとして 3-HPA を使い、切片洗浄工程 (脂質や塩の除去) やマトリクス溶液組成を最適化した (ex. 3-HPA の結晶形の違いで MS の intensity が変わること突き止めた)。最適化した条件で評価した結果、LNA ASO は腎臓の皮質に局在すること、また未変化体のみならず代謝物も分布することを明らかにした。

ペプチド医薬品については、ソマトスタチン類縁体の octreotide をマウスに投与後の生体内分布を定量的に評価した事例が紹介された。本検討では、検量線試料として 10%ゼラチンに化合物の標準溶液を添加し切片を作製したものをを用いて、それぞれの臓器での薬物分布量について評価していたが、本法での評結果は従来の LC-MS/MS を用いた組織内薬物濃度と同等の結果を示しており、IMS で定量的な生体内薬物分布解析が可能であることが示唆された。

本講演では、塩野義製薬株式会社がペプチドリーム株式会社から使用許諾を受けている革新的な独自の創薬開発プラットフォームシステム「PDPS」の紹介もなされた。従来の低分子医薬のハイスループットスクリーニングではヒット化合物獲得が難しい創薬ターゲットでも高活性高選択性のペプチド化合物を高確率で取

得できる技術とのことで、本システムから生み出された候補ペプチド化合物では薬効用量がより低用量化すると考えられる。IMSを用いた候補化合物の組織分布解析にあたっては、さらなる高感度化、定量性の担保とともにスループットの向上にも取り組まなければならない、まだまだ解決すべき技術的課題は多いが、分子特異的な評価等、本技術でしか得られない情報も多く、今後のさらなる研究の進展を期待したい。

【S4-3】 木村 禎亮

ニューモダリティ薬の研究開発が活発化している中、その薬物動態や安全性に関する知見及び解析手法の技術開発はいまだ十分とはいえないようである。ニューモダリティ薬は、静脈内または局所投与されることが多く、特に、局所投与された場合、血中動態の理解よりも投与部位周辺における分布等の理解が求められる。本講演では、バイオイメージングについて、PET (Positron Emission Tomography)、SPECT (Single Photon Emission Tomography)、CT (Computed Tomography) 及び MRI (Magnetic Resonance Imaging) などの、それぞれの特徴が概説された後、生体内半減期の比較的長いニューモダリティ薬の解析に適した長半減期の金属 PET 核種であるジルコニウム 89 (^{89}Zr) を利用した、抗体、細胞、エクソソーム、核酸などのモダリティに対する PET イメージングの研究事例が紹介された。

低分子化合物のトレーサーとしてよく用いられる ^{11}C や ^{18}F は、共有結合により分子に取り込ませられるのに対し、金

属核種である ^{89}Zr はそれができないため、まずは、どのようにラベル化するか戦略が重要であり、キレーターを利用した抗体のラベル化と、受動拡散による取り込みまたは細胞膜成分への結合による細胞のラベル化の手法、ならびにマウスへの局所投与後の血中動態及び組織分布の実例が紹介された。細胞のラベル化に用いられる ^{89}Zr -oxine そのものの、その後の動態 (消失) や細胞分裂の影響などについて複数の質問が寄せられ、参加者からの興味の高さが示唆された。

局所投与においては、コンパートメントモデルで表現することが容易でない、薬剤の組織中の滞留や拡散様式が投与する組織によって異なる、などの難しさがあるため、CTイメージングによる局所投与時の薬物動態の可視データと、物理シミュレーションを用いた空間的薬剤分布を記述する *in silico* データの融合によって、局所投与薬物の動態を詳細に評価する解析方法を開発する取り組みについても紹介された。進歩するイメージング技術と、新旧のさまざまな実験・解析手法の組み合わせにより、ニューモダリティ薬の体内運命を明らかにすることで、臨床予測性・安全性の向上ならびに創薬効率の向上が期待されると締めくくられ、興奮を覚えるご講演であった。

【S4-4】 高橋 武司

抗体医薬品の開発が急激に進んでいる一方で、抗体医薬の効果を生体内で評価することは困難な状況であり、その理由として、ヒト疾患と類似の症状を示す適切な動物モデルが存在しないこと、抗体の標的となるヒト抗原が実験動物には存

在しないこと、抗体によって起こる作用がヒト細胞で惹起されたものでないことなどがあげられている。通常の実験動物では解決できないこれらの問題を解決するために実中研で開発されている免疫系ヒト化マウスを用いた抗体医薬品評価について紹介された。

実中研では、極めて重度な複合型免疫不全を呈する NOG マウスを基に、ヒト血液免疫系を再構築したマウスを樹立している。中でもヒト IL-2 を発現するよう遺伝子改変された NOG-hIL-2 マウス及びヒト IL-15 を発現するよう改変された NOG-hIL-15 マウスは、ヒト NK 細胞の発生分化及び長期維持を可能とし、ヒト NK 細胞による ADCC (antibody-dependent cellular-cytotoxicity 抗体依存性細胞障害活性)を惹起できる。このマウスにヒトNK細胞を投与することにより、ヒト化抗HER2モノクローナル抗体であるハーセプチンによる腫瘍サイズ減弱効果が顕著に認められる実例が紹介された。また、マウス抗体受容体 FcγR を欠失させたマウス NOG-FcRKO では、マウスマクロファージによる ADCP (antibody-dependent cellular phagocytosis 抗体依存性細胞性ファゴサイトーシス)を消失させることができるため、ヒト細胞によるADCCのみを純粋に評価できる系としての有用性が示された。さらに、NOG-FcRKO と NOG-hIL-15 をかけ合わせたマウスを用いて、抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの効果を検証した最

新データも紹介された。

講演の後半では、ヒト IL-3 及び GM-CSF を発現する NOG IL-3/GM-CSF Tg マウスにおいて、ヒト造血幹細胞移植後にマクロファージ、樹状細胞、顆粒球、肥満細胞、CD4 T 細胞の分化亢進が認められ、喘息モデルとして有用であることが紹介された。このマウスに IL-33 タンパク質を投与することにより喘息様の病理像が誘導され、抗 IL-13 抗体により病態変化が抑制されたデータが示され、喘息治療薬の開発への利用が期待できる。このように、実中研では次世代型免疫不全/ヒト化マウスが、近年、続々と作出されており、さまざまなヒト疾患モデルの確立により、精度の高い創薬が可能になってきていることを実感したご講演であった。

おわりに

これまで低分子医薬品の開発・評価に用いられてきた研究ツールや技術が、ニューモダリティ薬開発の活発化に伴い、ニューモダリティ薬の開発・評価に利用可能なツール・技術として進化している最先端の現状を知ることができた。いずれのご講演にも質問が多く寄せられ、参加者の関心の高さが表れていた。最先端であるがゆえに解決すべき課題もあり、今後ますますの技術革新によりニューモダリティ創薬が推進されることを期待する。

(文責：金沢大学

中島 美紀

アステラス製薬株式会社 長坂 泰久)

(7) 一般講演 (ポスター発表)

例年、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、一般講演 (ポスター発表) を企画して参りました。本年はオンライン開催となりましたが、組織委員の先生方のご尽力により 20 題の演題が集まり、バーチャルポスター会場でポスターを掲示し、さらに年会期間中チャット機能を用いて質疑応答を行いました。

第 27 回 HAB 研究機構学術年会のベストポスター賞は、選考委員による厳正な審査の結果、横井 宏之先生 (大塚製薬株式会社)、岡本 博美先生 (第一三共株式会社)、道場 一祥先生 (東京大学大学院薬学系研究科) が選考されました。また、本年会ではベストポスター賞とは別に、年会長が優れた研究発表であるとして選考した横井 れみ先生 (東北工業大学大学院) に年会長賞を授与いたしました。

ポスター演題

- 1 OECD/TG の cytochrome P450 誘導試験における mRNA 測定の有用性
深井 悠貴 (高崎健康福祉大学)
- 2 AI による薬剤名予測 - ヒト iPS 神経の MEA データ解析 -
松田 直毅 (東北工業大学大学院工学研究科)
- 3 染色体工学技術により作製した薬物代謝酵素ヒト化マウスを用いた腸管代謝評価モデル
峰岸 元気 (千葉大学大学院薬学研究院)
- 4 ヒト脳オルガノイドの MEA 計測による痙攣陽性化合物の応答評価
横井 れみ* (東北工業大学大学院工学研究科)
- 5 核酸医薬品の体内動態評価のための質量分析法の検討
横井 宏之** (大塚製薬株式会社)
- 6 ヒト iPS 細胞由来ニューロンの痙攣惹起時における抗てんかん薬応答
石橋 勇人 (東北工業大学大学院工学研究科)
- 7 ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の粘膜傷害作用及び粘膜保護作用評価への利用
近藤 聡志 (大塚製薬株式会社)
- 8 神経筋疾患の解析のためのマイクロデバイスを用いた三次元神経筋組織の構築
山本 一貴 (名古屋大学大学院工学研究科)

- 9 ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた薬剤の催不整脈リスクの予測
長野 千富美 (大塚製薬株式会社)
- 10 脂質代謝研究におけるヒト肝臓キメラマウス由来肝細胞 (PXB-cells) の有用性
加国 雅和 (株式会社フェニックスバイオ)
- 11 抗体薬物複合体 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) の非臨床における薬物動態研究
岡本 裕美** (第一三共株式会社)
- 12 iMatrix テクノロジーがもたらしたヒト幹細胞の培養方法
津山 陽一 (株式会社マトリクスーム)
- 13 サンドイッチ培養した HepG2-hNTCP-C4 細胞による胆汁鬱滞肝毒性評価
堺 陽子 (名古屋市立大学大学院薬学研究科)
- 14 サリドマイドが神経外胚葉細胞数の増加を促進する
斎藤 長月 (長岡技術科学大学)
- 15 ヒト iPS 細胞より嚢状構造物を經由した血管内皮前駆細胞の作出
松永 民秀 (名古屋市立大学大学院薬学研究科)
- 16 *In vitro* 実験系を用いた中分子環状ペプチドの代謝物同定
塩澤 秀幸 (第一三共株式会社)
- 17 Microphysiological system を用いたヒト腎臓近位尿細管上皮細胞の腎毒性評価
鶴間 章典 (東海大学工学部)
- 18 摘出ヒト新鮮消化管検体を用いた取り込み/排出トランスポーターを介した薬物輸送特性の解析および薬物のヒト消化管吸収率の予測
道場 一祥** (東京大学大学院薬学系研究科)
- 19 数ミクロンの隙間を通るがん細胞の浸潤アッセイ
長南 友太 (慶應義塾大学大学院理工学研究科)
- 20 マウス消化管組織より単離した crypt 細胞由来分化細胞を用いた消化管における薬物輸送特性の基礎検討
前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科)

** : ベストポスター賞

* : 年会長賞

4 . 市民公開シンポジウムの報告

第 36 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

「認知症治療の最前線」

日時： 2020 年 9 月 5 日（土）13：00～16：30

会場： オンライン開催（YouTube ライブ）

座長： 梅原 健（大塚製薬株式会社）

深尾 立（千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構理事長）

在宅医療の立場から

山口 潔（ふくろうクリニック等々力）

認知症治療薬の開発の現状

鳥居 慎一（東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室）

認知症予防 Now

朝田 隆（東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター）

総合討論

「認知症治療の最前線」を主題として第 36 回市民公開シンポジウムを 9 月 5 日（土）に開催いたしました。これは学術年会同様、昭和大学上條記念館において 5 月 23 日（土）に開催を予定していたものを新型コロナウイルス感染症拡大のため、会期を延期し、さらに対面式の開催を断念して、インターネット開催に至りました。

高齢化の急速な進展に伴い、認知症患者数は増加しています。

ふくろうクリニック等々力の山口 潔先生からは「在宅医療の立場から」と題して、まず認知症の原因、危険因子についてご説明いただきました。そして、特効薬の無い現在は、非薬物療法を上手に受け、認知症の進行を抑えることが重要で、

介護保険を申請してショートケア、訪問リハビリテーション等を使いながら基本的には在宅で治療を続けていくことの重要性について詳細にご説明いただきました。

東京大学大学院薬学系研究科 鳥居 慎一先生からは「認知症治療薬の開発の現状」と題して、アルツハイマー型認知症の病態から、診断方法、治療方法、そして将来の治療についてご説明いただきました。加齢と共にアミロイドβ、タウタンパクが神経細胞に蓄積して老人斑を形成していきます。そしてこの老人斑の形成とともに、脳細胞が死滅し認知症が進んでいくという仮説に基づき、アミロイドβ、タウタンパクを標的とした薬が開発されてきたもののその多くが臨床試験で

効果を示せずに関断中止になっていたそうですが、最近になってアミロイドβに対するヒト化モノクローナル抗体が脳内のアミロイドβの集積を抑制することが示され、承認申請中とのことでした。

東京医科歯科大学大学院脳統合機能研究センター 朝田 隆先生からは、「認知症予防 Now」と題して、認知症の促進因子、防御因子についてまずご説明にられました。そして、年を取ると段々と体の力が弱くなり、それと共に外出する機会が減り病気になるいまでも手助けや介護が必要となってくる状態をフレイルと呼ぶそうですが、人間は元来社会的動物といわれ社会交流や外的刺激が無くなることが認知症の促進因子となってしまうので、規則正しい食生活、運動、良質な睡眠に加えフレイルにならないような工夫、そして可愛がられること、感謝されること、必要とされることの3つも、幼少期だけでなく老年期にも必要でアル

ツハイマー型認知症の予防につながるのご説明でした。鳥居先生のご講演でも触れられたアルツハイマー型認知症の抗体薬が承認されれば、アルツハイマー病の進行に本源的な変化をもたらす可能性を持つ、初めての治療薬が上市されることになるのご説明もありました。

第36回市民公開シンポジウムは、ご参加いただきました方からは非常に有意義な会であったと高評価をいただきましたが、インターネット開催としたことで、毎回のようには会場にお運びいただく方からは「今回も楽しみにしていたんだけど、自宅ではインターネットは見られないんだよ」というお電話をいただきました。新型コロナウイルス感染症が一刻も早く終息して、また多くの皆様にご来場いただき市民公開シンポジウムを開催できる日が来ることを祈念しております。

(文責：HAB 研究機構事務局)

5 . 第 28 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 楠原 洋之 (東京大学大学院薬学研究科)

この度、第 28 回 HAB 研究機構学術年会の年会長を務めることになりました、東京大学大学院薬学系研究科の楠原洋之でございます。

HAB 研究機構は、医薬品開発のあらゆる局面で遭遇する実験動物とヒトとの種差の克服を目指して、ヒト組織の創薬研究利用に多大なる貢献をしてきました。近年、低分子化合物主体の従来型の創薬から、抗体や核酸、細胞へと医薬品としてのモダリティは大きく変遷していますが、いずれのモダリティであっても、細胞や実験動物で収集したデータに基づいて、ヒトにおける有効性や安全性に外挿し、予測確率を向上させることは必要不可欠であり、大きな課題となっています。この課題克服のためのアプローチとしては、新規モデル細胞の利用や培養プラットフォームの開発など新たな *in vitro* 試験系の構築はもとより、実験のアウトカムに対してより精緻で網羅的な分析手法の開発、quantitative systems pharmacology の考え方に代表される種々のデータを数理モデルを介して統合化し、システムとして生物を捉える方法論の開発など、多岐にわたります。このような背景のもと、今回の年会ではテーマを「医薬品開発を指向したヒトモデル化への挑戦」と設定し、様々な観点から創薬研究に利用可能な先進的な取り組みを紹介することで、



皆さんと今後の展望を共有したいと思っています。

1 日目には、*in vitro* 試験系に関する最近の知見として、モデル細胞系の開発、PK、PD、疾患バイオマーカーを組み込んだ数理モデル解析について、2 日目には、バイオマーカーの医薬品開発における活用法や、より精緻な細胞応答の探索を実現化する先進的な方法論を紹介したいと思います。また、これら各シンポジウムの内容に関連して、アカデミア・海外の製薬企業の先生方から、特別講演も複数お願いをしています。

なお、昨年の子会の折、昭和大学上條記念館にてオンラインで開催する旨をご案内していましたが、新型コロナウイルス感染症の状況を鑑み、インターネットを活用したオンライン学会として開催いたします。一般演題の発表・ディスカッション時間も設けたいと考えております。ぜひ、沢山の方のご参加をお待ちしております。

(2) プログラム

第 28 回 HAB 研究機構学術年会

「医薬品開発を指向したヒトモデル化への挑戦」

2021年6月3日(木)

招待講演

ヒト臓器、細胞を用いた研究は医薬品開発に必須である； - ヒト *in vivo*, ヒト細胞, 遺伝子発現系の結果を理論どおり連結できるのか？ -

杉山 雄一 (理化学研究所)

シンポジウム モデル細胞の薬物動態研究・薬効・毒性評価への活用に向けて

エクソソーム・マイクロ RNA と薬物誘導性毒性評価

横井 毅 (名古屋大学大学院医学系研究科)

小腸 crypt 由来分化細胞を用いた消化管吸収予測系の開発

前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科)

毒性評価のためのモデル細胞の現状と可能性について

篠澤 忠紘 (武田薬品工業株式会社)

ヒト iPS 細胞およびヒト生検由来腸管上皮細胞の開発と創薬応用

水口 裕之 (大阪大学大学院)

招待講演

日本人セルリソースから捉える新たな創薬開発モデルの探索題

阿久津 英憲 (成育医療センター)

シンポジウム モデル解析の進歩が明らかにする新しい地平

Preclinical PK/PD M&S approaches for the antisense oligonucleotide (ASO) and its derivatives

後藤 昭彦 (武田薬品工業株式会社)

臨床研究情報を利用した疾患進行あるいは治療のモデリング: 中枢神経疾患、COPD、循環器疾患

樋坂 章博 (千葉大学大学院薬学研究院)

酵素部位とリガンドの相互作用を考慮した代謝反応解析グリッドテンプレートの開発と利用

山添 康 (東北大学名誉教授, 内閣府食品安全委員会シニアフェロー)

心臓シミュレータを用いた薬剤の催不整脈リスク評価

岡田 純一 (東京大学フューチャーセンター推進機構)

2021年6月4日(金)

招待講演

Advances in Liquid Biopsy Approaches to Support Clinical Drug Interaction Assessment & Subject Phenotyping

David A. Rodrigues (Pfizer, Inc)

シンポジウム 医薬品開発研究に適用できるバイオマーカー研究

リキッドバイオプシーを用いた薬物動態個人差の予測とテーラーメイド医療への応用

廣田 豪 (九州大学薬学研究院)

ファーマコゲノミクスに基づく重症副作用の予測

蒔田 泰誠 (理化学研究所ファーマコゲノミクス研究チーム)

抗悪性腫瘍薬の効果・毒性と遊離形血漿中濃度

藤田 健一 (昭和大学薬学部)

予測に基づく効率的な医薬品開発

寺尾 公男 (中外製薬株式会社)

招待講演

認知症に対する創薬研究の現状と問題点

富田 泰輔 (東京大学大学院薬学系研究科)

シンポジウム 1 細胞レベルの微小空間解析による新たな生理機能の理解

質量分析を基盤とした1細胞分子フェノタイピング技術の開発

馬場 健史 (九州大学生体防御医学研究所)

最先端量子ナノ材料による幹細胞・エクソソーム蛍光イメージング

湯川 博 (名古屋大学未来社会創造機構 ナノライフシステム研究所)

On-chip Cellomics : Reconstructive Understanding of Epigenetic Information in Cellular Networks from Algebraic and Geometric Perspectives

安田 賢二 (早稲田大学理工学術院)

マイクロ流路技術を利用した W/O ドレップレット・マイクロゲルドロップ作製とスクリーニングへの応用(仮)

演者交渉中

一般講演(ポスターセッション) 年会会期中(全日): 別会場にて開催

年会会期中、別会場においてポスターセッションを開催いたします。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。両日の昼休憩時には演者とチャットを通じて議論していただくことも可能です。多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

掲載情報は2021年3月現在のものです。演題は変更になる場合がございます。最新情報は特設サイトにて公開予定です。

6 . <連載>

(1) 製薬企業の研究所とアカデミアでの経験談から 第3話

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 前副センター長

五十嵐 隆

アカデミアの臨床研究

アカデミアの研究者が臨床研究を始めるにあたり、まず Research question を設定した後に、適切な研究デザインを作成することになろう。臨床研究の種類は観察研究と介入研究に大別される。症例報告などの観察研究から侵襲を伴う介入試験まで多岐にわたり、後者では求められるエビデンスもより強固なものが必要となる。質の高い介入試験を完結するには医師単独で、すべてカバーするのは不可能であり支援スタッフの協力が不可欠であろう。必要となる支援内容は、臨床試験の種類、目的により異なるので最初の研究企画段階から支援センターのコンサルテーションを受けるのが望ましい。

医薬品を取り巻く環境は著しく変化している。薬事法は改正され薬機法となり、日本版 NIH の AMED (日本医療研究開発機構) が新設され国からの研究費が一元管理されるようになり、臨床研究拠点が集約され臨床研究中核病院が創設され、臨床研究法が 2018 年に施行された。それにより、製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究及び未承認・適応外の医薬品等の臨床研究は特定臨床研究に分類され、法的遵守義務が求められる。特定臨床研究を除く臨床研究は、

現在のところ努力義務で罰則はない。それ以外の医行為を伴わない介入研究、観察研究等は臨床研究の倫理指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 29 年 5 月 29 日一部改正)に従うことになる。特定臨床研究は治験の薬機法と同様、法的拘束を受け質の担保が要求される。

支援体制

特定臨床研究を実施しようとする医師・研究者は、資金獲得で苦労し、試験実施計画書では厚労省、PMDA との交渉で難渋する。アカデミアの医師・研究者が望む開発戦略は、必ずしも企業の戦略とは一致しないことが多い。このような状況を踏まえ医師・研究者と共に質の高い臨床試験を進めるには医師主導臨床研究を支援するスタッフの役割が極めて重要と考える。特定臨床研究を実施する場合には、まずは研究資金の獲得が大事になる。AMED 資金、企業支援資金、大学資金などある。研究資金の獲得方法についての相談は、大学の学術研究支援部門 (URA) を活用するのの一法と考える。

アカデミアにおいて治験並みの質の高い臨床試験を行うには、支援体制組織として、臨床研究コーディネーター (CRC)、生物

統計家、プロジェクトマネジャー（プロマネ）のほか、データセンター、モニタリング及び監査部門が必要となろう。製薬企業では、メディカルライターや生物統計家が適切にサポートし、プロマネが臨床試験の進捗を管理する。アカデミアの臨床研究の中核病院では、ARO（Academic Research Organization）組織が全支援機能の責任を担う。AROは大学等がその機能を活用して、医薬品等を含め、臨床研究を支援する組織であるが、非拠点の地方大学等で全支援機能を完備することは不可能であるし、必要もない。

アカデミアにおいて特定臨床研究のような質の高い臨床試験を実施するには、先ず専門の生物統計家の下で臨床試験計画書（プロトコル）を作成する必要がある。製薬企業にいるような生物統計専門家がアカデミアにいない場合には、支援センターや外部の専門家に協力を依頼する必要もあろう。プロトコルの作成から倫理審査、被験者募集、進捗管理など一連の試験管理を俯瞰して管理するプロマネは必須と思われる。元来、アカデミアにおいて臨床試験のプロマネは極めて不足しているので、支援センターに依頼するのが良いと考える。治験同様、CRCは不可欠な支援スタッフである。薬機法に基づき支援業務が定型化されている治験CRC業務と比し、特定臨床研究のCRC支援業務はより自由度の高いフレキシブ

ルな内容であると思われる。個人的見解としては治験を実施している施設では、治験のCRC業務は経験が浅いCRCあるいはSMO（Site Management Organization：治験施設支援機関）のCRCを活用し、施設内の経験豊富なCRCは特定臨床研究などの医師主導臨床研究のCRC業務を担当するのが効率的ではないかと考える。

特定臨床研究に必須なモニタリングは、施設内に適切なモニターがない場合はCRO（Clinical Research Organization：医薬品開発業務受託機関）に依頼するのも良いが、臨床試験データの管理するデータセンターは施設内の支援センターにあるほうが望ましい。必要な支援体制としてCRC、モニター、中でも研究者と被験者をつなぐ円滑な進捗管理を担当するプロマネが必須と考える。そのもとで、データセンターやモニタリング機能が自前で整備されるのが望ましい。

アカデミアにおいて、特定臨床研究などの臨床試験を実施する場合の組織体制としては、実施施設の病院長のもと実施する医師、支援スタッフ、試験の進捗管理、資金管理など一連の業務が独立して行えるガバナンス体制が不可欠であると考える。さらに、その組織が定期的に、各臨床試験の結果を綿密に検証し今後の臨床研究に生かすシステムが望ましいと思われる。

(2) 学会の思い出話

僕の学会遍歴

東京薬科大学名誉教授

岡 希太郎

僕の最初の学会発表は、大学4年(東薬大・生化学教室)の卒論研究でした。1年足らずの実験成果を、「易結晶性¹⁴C標識化合物の自己吸収補正について」という題で、第19回日本薬学大会アイソトープ部会(東京、1964)で発表したのです。当時の発表形式は、大きな模造紙に墨字で描いたポスターを数枚用意して、一枚ずつ剥がしながら説明するというものでした。その後、卒業と進学の間で必死に書いた原稿が、RADIOISOTOPES誌に掲載されました。短いノートでしたが、僕の処女論文として記憶に残る1編です。それが今ではJ-STAGEで読めるので嬉しい限りです。

修士課程(東薬大・薬化学教室)で原教授から与えられた課題は“A Total Synthesis of Salamander Alkaloids”というものでした。戦後日本の復興期に、世界と競いあった科学技術の1つに天然物化学がありました。アルプスイモリの毒はテトロドトキシんに匹敵する猛毒なので、東大薬学部では「全合成すべき天然物」に数えていたそうです。修士課程の2年間、僕の頭の中は「目標に到達する合成経路」が一杯で、他のことは何も考えられない状態でした。

その甲斐あってか、修士課程を終える前に目標は達成されました。そしてスイ

スから届いた天然物結晶との「混融試験」を公開で行ったとき、外部からも見物人が着て、拍手喝采を浴びました。たかが融点測定でこれほど盛り上がったのは最初で最後のことでした。数日後に修士課程の修了式があり、僕は教授の勧めで助手になりました。「博士論文の仕事は終わったも同然」とのこと、教授が勧めてくれたのです。「母校大学院に進学すると、博士論文を改めて書くことになるから…時期が来たら東大の論博が良い」との有り難いお話で、4年後に東大薬学部で博士号をいただきました。その主論文は米国化学会誌JACS(1967年)で、これもネットで読むことができます。

イモリ毒全合成の学会発表は「天然有機化合物討論会」でした。この会はフグ毒テトロドトキシンの構造解析で有名だった名古屋の平田 義正先生が立ち上げた討論会で、赤外線スペクトルを有機化学研究に取り入れた中西 香爾先生が大活躍していました。そんな討論会の500人を超える参加者の前で学位取得前の若造が大いに注目されました。JACS論文の念力が効いたのだと感じました。今ならインパクトファクターで順位付けができますが、当時は月とスッポンしかなかったのです。

しかし僕の合成化学に対する意欲はそ

のときが頂点で、それからは何を作っても感動しなくなりました。研究は惰性に流れていました。学位(1970年)までの、いわば時間つぶしだったような気もします。その反面、漠然と抱いていた期待は「バイオサイエンスをやりたい」だったのです。ちょうど同じころ、1年後輩の板倉 壱君がアメリカにいて、DNAオリゴマーの化学合成に挑んでいました。努力の結果、トリエステル法という高収率の化学合成法を開発して、その道の開拓者となり、TIME誌の表紙を飾ったのです。こんな後輩の活躍が大きな刺激になりました。

学位取得後は、僕なりのバイオ研究に必要な技術訓練に取り組みました。第1は、東薬大が他に先駆けて設置した100 MHzの核磁気共鳴装置(NMR)でした。これをまるで自分だけの玩具のように扱って、構造解析の腕を磨いたということです。この技術が後に漢方薬とコーヒーの分析に大いに役立つことになりました。そして第2はクロマトグラフィーでした。

日本ではまだ誰も知らなかった薄層クロマトグラフィー(TLC)を、ビデオ映画に仕立てて日本中に流行らせたのは、薬剤学教授の朝比奈 菊雄先生でした。僕はTLCのドイツ語文献を再現する技術担当ディレクターとなり、教室助手だった古河 展子さんが出演者になりました。この技術はあっという間に広まって、全国の化学系研究室で知らない人がいないぐらい有名になったのです。日本薬学会年会では「〇〇のTLCについて」と題した演題が目白押しに並んでいました。しかし誰も僕のお陰だと言った人はいませんでした。

高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)では、初期の試作品をメーカー技術者と一緒にいじくりまわして、分析化学トップジャーナルのAnal Chemに論文を書いたりしていました。中でも記憶に残っているのは、原教授の後任になった土橋 明君との実験で、アミノ酸のラセミ分割を世界に先駆けて成功させたことです。原教授は「有り得ない」と言っていて無視していましたが、この仕事のお陰でツウェットメダルとか紫綬褒章を受章したのです。一方、僕はといいますと、大学が八王子に移転したこと(1975年)、日本薬学会から奨励賞をいただいたこと(1979年)などが区切りとなって、大学が企画した医療薬学系教員の学内公募に応じたのです。医学との共同研究できっと面白い課題があるだろうと期待したのです。

1981年、臨床薬理学研修で最初に出向いたのは、僕の住んでいる蒲田から多摩川を挟んだ川崎市立病院でした。膠原病の名医・入交 昭一郎先生の医局員は8割が慶応ボーイでした。僕に与えられた研究課題は、メチルプレドニゾロンのパルス療法下で血中濃度を測定することでした。ステロイド薬の臨床薬理学にエビデンスが殆どなかった時代に、実験が上手くいった理由は、イモリのアルカロイドがステロイドだったからで、その感触が当てはまったというわけです。半年の研修期間中に論文3つ分のデータが得られました。それらの論文が、慶応系列病院医師の実績評価基準に見合っていたとのことで、大いに喜ばれました。一方、薬学側での学会活動は、出来たての医療薬学会で、そこでの発表が大学病院薬剤部

長の先生方に認められ、薬剤師の臨床研究の方向を定める参考になったとのことでした。

次に出向いた先はスタンフォード大医学部の臨床薬理部門（ケネス・メルモン教授）でした。僕が薬剤師だったため、教授の計らいでカリフォルニア大サンフランシスコ校との共同研究を任せられました。大学院の女子学生がパートナーで、終わってみれば結局彼女の学位論文実験を代行してあげたということでした。彼女との実験は、脳神経系薬物の代謝物測定と速度論で、日本から持参した自動化HPLCをフル稼働させて、教室員を大いにびっくりさせたものでした。そういうわけでしたから、別れのときは半分涙して送ってくれたのです。

最後に向かったのは国立国際医療センター基礎研究部門の臨床薬理学（石崎 高志室長）でした。ここでは石崎先生のエビデンス重視の臨床薬理学を叩き込まれました。そして合格点をいただいたのは数年後で、僕がランセット誌に書いた論文でした。短いコレスポンスでしたが、原稿そのままの修正なしで、1か月で印刷されたのには驚きました（1985年）。今でもその短編をネットでみられるのは本当に嬉しいことです（Methyltetrahydro-beta-carbolines and Parkinson's disease）。

さて、八王子キャンパスに新設された全国薬学部初の臨床薬理学教室は、東医大八王子医療センターの「厚労省関東甲信越腎移植拠点」の小崎 正巳教授との連携でした。「東薬大/東医大の共同研究の中で薬学生の臨床研修を実施すること」を教育目標に、研究目標はメチルプレドニゾロンとシクロスポリン（後にタクロ

リムスモ）の個別投与計画を作ることでした。教室から平野 俊彦助教授（現教授）を派遣して現地指導に備えました（1983年）。次に、西新宿にある東医大病院内科（伊藤 久雄教授、新妻 知行助教授）と、「漢方薬の臨床薬理学」をテーマに共同研究に着手しました。教室からは本間真人講師（現筑波大教授・薬剤部長）を派遣して、研究と教育の円滑推進に当たってもらいました。

東医大との共同研究は順調に進み、医学・薬学の博士号取得者も確実に増えて、教育と研究の歯車が噛み合っていました。そして1993年に両校は姉妹校となり、やがて来る薬学6年制への布石が完成したのです。同じ年、もう1つのブレークスルーは、小崎 正巳先生の発議で、20年続いた臓器保存研究会が、名実ともに学会になったことです。新生した日本臓器保存生物医学会は、「臓器移植という社会的先進医療を諸学の横断的連携で推進する」ことを目的としたのです。僕はその第3回大会を主宰して、「医療系研究者の職種を超えた交流がイノベーションを生む」ことを実感したのです。

そんなある日のこと、佐藤 哲男先生から予期せぬ電話がありました。先生曰く「HAB協議会を立ち上げるので外科医を紹介して欲しい」、僕「千葉大に優秀な外科医が大勢いるのでは？」、先生「臓器移植に意欲的な専門家が必要・・・」とのことでした。小崎先生に打診したところ、同席していた雨宮 浩先生曰く「僕はそういう学会に出るのが好きだから出席してみましよう」、僕「ではご一緒に」ということで、HAB協議会第1回研究会に参加したのです。研究会当日は満員御

礼の大盛況で、雨宮先生はそのときの印象を NEWSLETTER に書き残しました（HAB・ホームページを参照）。その後の雨宮先生のご活躍は会員周知の通りです。僕はといえば、雨宮先生のお供に徹して、事務局の仰せのまま、広報委員長などできることは断らずお引き受けしていた次第です。

その後の学術大会は第1回の大入り満員には及ばないものの、ほぼ順調に推移していました。しかし、日本社会の臓器移植に対する倫理観は実に多様で、提供者の数は移植希望者の数に遠く及ばず、創薬研究にヒト組織を使うメーカー数にも増える傾向はみえませんでした。そんな中、2006年の第13回学術年会をお引き受けしたときは、主題とシンポジウムをどうしたものかと悩みに悩んだものでした。それでも定年まで1年を残すだけでしたので、えいやっとばかりに、ちょうど齧り始めていた「コーヒーと健康科学」の香りを少しだけ付けさせていただきました。シンポジウム「長寿科学のうねりと創薬への夢」は、世界各地からコーヒー習慣と全死亡リスクの負の相関関係が報告され始めていたからです。もう

1つ「ヒト肝細胞の利活用」は、コーヒーが肝臓がんリスクを大幅に下げたことを、国立がん研究センターが発表したばかりだったからです。

最後に、僕のコーヒー研究を暖かく受け入れてくれた「日本コーヒー文化学会（JCS）」を紹介します。コーヒーの歴史を紐解くと、実は人類社会はコーヒー発見のそのときから「コーヒーは薬である」として受け入れてきたのです。今世紀に入って、疫学研究データが蓄積してくると、薬としての見方は益々強まって、医薬品にはみられないコーヒー独自の薬理作用が次々に明らかにされました。しかし残念ながら、その素晴らしさを堂々と発表できる学会の場がありません。やむなくJCSのサイエンス分科会や地方で催される「JCS コーヒーを楽しむ会」で、一般市民を相手に、専門用語を噛み砕きながらお話しているところです。まるで宣教師のような気分で、コーヒー知識の普及を自作自演している毎日です。Facebookに「今日のコーヒーワールドニュース」を投稿しているのはそのためです。是非お立ち寄りください。

（2021年 正月）

7. 訃報



故 黒岩 幸雄先生

故黒岩 幸雄名誉教授は、1955 年長崎大学薬学部卒業、1960 年東北大学医学部薬学科文部教官助手、1967 年昭和大学薬学部栄養科学助教授、1970 年薬学部毒物学助教授、1974 年薬学部毒物学教授、1992 年薬学部臨床薬学教授・昭和大学病院薬剤部長、1995 年昭和大学薬学部長・昭和大学理事に就任された。1997 年にご定年、名誉教授とられた。

黒岩幸雄先生を偲ぶ

佐藤 哲男

50 年来の畏友黒岩 幸雄先生（昭和大学名誉教授）が 2021 年 1 月 10 日にご逝去されました。突然の訃報を知り驚きよりも絶句しました。新型コロナウイルスの非常事態下で自粛を強要されていたため 1 年以上お会い出来なかったことが大変悔やまれます。黒岩先生と私は 1931 年生まれで、同じ研究領域で長年にわたりお互いに交流が続きしました。

HAB 協議会（HAB 研究機構の前身、1994 年設立）の第 5 回学術年会（1998）の開催にあたっては、黒岩先生はじめ昭和大学の諸先生のご好意で、昭和大学上條講堂をお借りして盛大に開催しました。それ以来今日まで毎年上條講堂をお借りして活動を進めています。学術年会は学術団体の最も重要な会合ですので、それを援助していただいている昭和大学の諸先生には、HAB 設立に関わった関係者の一人として厚く御礼申し上げます。

HAB 協議会は 2002 年 7 月 11 日に内閣府より「特定非営利活動法人（NPO）HAB 研究機構」として認証されました。設立目的は疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発にヒト由来試料を活用するこ

とです。さらに、それに関する技術的及び倫理的問題について、広い分野の方々と交えて議論しています。

黒岩先生は大学に在職中は厳しく学生を教育していました。その反面、世話好きで、学生に対しては親身で相談に乗ってくれました。豪放磊落で親分肌の黒岩先生は、教え子の面倒見が良く、ときには自分が悪者になっても友人、知人を守ることもあったと聞いています。

HAB 研究機構の運営についても積極的に参画されました。さらに、長年にわたり黒岩先生の助教授として分身的役割を果たし、黒岩先生の退職後後任教授とられた吉田 武美先生（昭和大学名誉教授）と、黒岩先生の一番弟子である山元俊憲先生（昭和大学名誉教授）は HAB 研究機構の理事としてその運営、発展に大きく貢献されました。

誰からも慕われた黒岩先生は、多くの人々に惜しまれながら旅立ちました。今回、改めてご生前の HAB 研究機構に対するご貢献に深く御礼申し上げますとともに、心よりご冥福をお祈りいたします。

8 . お知らせ

(1)「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員および正会員の皆様からの原稿を募集致します。研究所や研究の紹介など、特に内容は問いません。多数のご応募をお待ちしております。また、今後は会員の皆様に原稿の依頼をお願い致したく考えております。ご協力をお願い申し上げます。

(2) 正会員および賛助会員の募集

正 会 員：入会金 10,000 円
 年会費 8,000 円
賛助会員：年会費 一口 70,000 円

問合わせ先：HAB 研究機構事務局(巻末参照)

HAB 研究機構 賛助会員一覧

Axcelead Drug Discover Partners 株式会社
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
花王株式会社
科研製薬株式会社
Cardurion Pharmaceuticals 株式会社
協和キリン株式会社
Chordia Therapeutics 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
株式会社新日本科学
株式会社スコヒアファーマ
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
東和薬品株式会社
トーアエイヨー株式会社
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R&B 合同会社
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
株式会社ボゾリサーチセンター
マルホ株式会社
Meiji Seika ファルマ株式会社
株式会社メトセラ
株式会社メドレックス
持田製薬株式会社
リードケミカル株式会社
ロート製薬株式会社

(2020 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分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、共同で科学研究を推進しています。

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

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

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

こちらには一般市民の方もご参加いただけます。

4. 国外の非営利団体、医療機関等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実証するため、米国の非営利団体 NDRI (National Disease Research Interchange)と国際パートナーシップを締結してヒト由来試料の供給を受けてきています。また、ヒト由来試料を用いて研究を実施する場合、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針医学系指針に則して行うことが求められますので、倫理審査委員会を設置し厳正な審査を行います。

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	東京女子医科大学 名誉教授
	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 前副センター長
	猪口 貞樹	前東海大学病院長、海老名総合病院 病院長補佐
	梅原 健	大塚製薬株式会社 徳島研究所前臨床研究センター センター長
	大森 栄	信州大学医学部附属病院 前薬剤部長
	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
	小林 英司	慶應義塾大学医学部プリダ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
	関野 祐子	東京大学大学院薬学系研究科 特任教授
	千葉 康司	横浜薬科大学薬学部 教授
	長坂 泰久	アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所 所長
	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R&B 合同会社
	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
	渡邊 伸明	第一三共株式会社 薬物動態研究所 所長
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

2021年は新型コロナウイルスの感染拡大とともに始まり、1月7日には1都3県（東京、埼玉、千葉、神奈川）に対し、新型コロナ特措法に基づく「緊急事態宣言」が発出されました。東京都では同日1日あたりの新規感染者の数が初めて2000人を超え、2520人にまで達しました。昨年末にはロシア、英国、イスラエル、中国、米国でワクチン接種が始まり、わが国でも本年2月17日からワクチン接種が始まりました。本紙も前号に引き続き特集号としましたので、新興感染症への備え、ワクチン対策を今一度考えていただければと願っております。

東京五輪・パラリンピックの開催まであと5ヶ月となりましたが、大会組織委員会の森喜朗会長が不適切発言で辞任されました。ワイシャツの袖口からは人工透析のアームカバーが覗いていましたが、体調が万全ではない中で

重責を果たされてきたことには感謝しなければならぬと思いました。新型コロナが収束しない中での、開催の可否、開催した場合の感染症対策など多くの難問をかかえていますので、橋本聖子新会長のもと一致団結して難局を乗り切ってほしいです。

第27回学術年会は梅原健年会長の下で開催しました。当初予定していた5月から9月に延期し、さらに上條記念館での開催を断念し、オンライン開催となりましたが、盛会な年会となりました。本紙には年会長、座長の先生方からご報告をいただきました。

第28回HAB研究機構学術年会も引き続きオンライン開催となります。楠原洋之年会長の下組織委員一同で企画しましたので、多くの皆様のご参加をお待ちしております。

（HAB研究機構事務局）

NEWSLETTER Vol.27 No.2 2021 03 06

2021年3月6日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・ピー研究機構

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, 2021, by HAB Research Organization



HAB NEWS LETTER Vol.27 No.2 2021 03 06

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
