

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.29 No.2 2023 02 23

CONTENTS

1. <巻頭言>

創立 30 周年理事長挨拶

東京女子医科大学名誉教授・寺岡 慧

2. <特別寄稿 1>

(1) 千葉大学名誉教授・佐藤 哲男

(2) 国立成育医療研究センター名誉センター長・雨宮 浩

(3) 筑波大学名誉教授・深尾 立

(4) 昭和大学名誉教授・安原 一

(5) 東京薬科大学名誉教授・岡 希太郎

3. <特別寄稿 2>

(1) HAB 湘南アイパークヒューマンティッシュセンター副所長・千葉 康司

(2) 東京大学大学院薬学系研究科・楠原 洋之

4. <活動年譜>

5. 第 30 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>

医薬品安全性研究の現状と将来

第 3 話 細胞外小胞と薬物動態・安全性

名古屋大学名誉教授・横井 毅

7. 研究室紹介

東京薬科大学薬学部薬物代謝分子毒性学教室・山折 大

8. 会議議事録

9. 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.29 No.2 2023 02 23

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

- 創立 30 周年理事長挨拶
寺岡 慧（東京女子医科大学名誉教授）—— 2

2. <特別寄稿 1>

- (1) HAB 研究機構の創立と回想
佐藤 哲男（千葉大学名誉教授）—— 4
- (2) NPO 法人 HAB 研究機構初動 6 年間の回想
雨宮 浩（国立成育医療研究センター
名誉センター長）—— 6
- (3) HAB 理事長 14 年を振り返り
深尾 立（筑波大学名誉教授）—— 8
- (4) 産業医の視点から見た HAB 研究機構への期待と課題
安原 一（昭和大学名誉教授）—— 10
- (5) HAB 研究機構 30 周年記念号 寄稿
岡 希太郎（東京薬科大学名誉教授）—— 12

3. <特別寄稿 2>

- (1) 互助会的ヒト新鮮血液供給事業-バイオ
アッセイへの橋渡し-
千葉 康司（HAB 湘南アイパークヒューマン
ティッシュセンター副所長）—— 14
- (2) 医薬品開発への活用を目指したヒト組織を
用いた薬物動態研究の現状と展望
楠原 洋之（東京大学大学院薬学系研究科分子
薬物動態学教室）—— 16

4. <活動年譜>

- (1) Human Animal Bridging (HAB)協議会
活動年譜—— 18
- (2) 特定非営利活動法人 HAB 研究機構
活動年譜—— 20

5. 第 30 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
中島美紀（金沢大学医薬保健研究域薬学系） 29
- (2) プログラム—— 30

6. <連載>医薬品安全性研究の現状と将来

- 第 3 話 細胞外小胞と薬物動態・安全性
横井 毅（名古屋大学名誉教授）—— 32

7. <研究室紹介>

- 東京薬科大学 薬学部 薬物代謝分子毒性学教室
山折 大 —— 39

8. 会議議事録 —— 44

- (1) 第 13 回 Central IRB 議事録（抜粋）
- (2) 第 14 回 Central IRB 議事録（抜粋）

9. お知らせ —— 46

編集後記

1. <巻頭言>

創立30周年理事長挨拶

寺岡 慧



このたび特定非営利活動法人エイチ・イー・ビー研究機構（以下、HAB 研究機構）が創立 30 周年を迎えることができることは誠に喜ばしい限りであり、僭越でございますが歴代の会長・理事長を代表し、学会員の皆様、賛助会社、関係省庁の皆様に厚く御礼申し上げます。

1963 年の Thomas E. Starzl による世界初の肝臓移植以来、移植医療が着実に成果をあげてきました。1980 年代には免疫抑制剤であるシクロスポリンが登場し移植医療は急速に進歩し、今日米国では年間 3 万件を超える臓器移植が行われるようになっていきます。移植医療が普及すると共に、脳死ドナーから摘出された臓器が医学的理由のため移植医療に供することが出来なくなる事例も発生し、欧米ではそのような臓器を研究に供することも可能となってきました。

本学会が創立された 1990 年代は薬物相互作用が世界的に大きな問題となっていた時期でした。そして、この有害事象を未然に防ぐためにヒト肝臓細胞画分、肝細胞を用いた薬物代謝研究を推奨するガイドラインが欧米の当局から相次いで発出されました。当時我が国では移植医療が低迷していた時期でもあり、臓器・組織を研究に供することなど不可能でした。このような状況を打開するための先陣に立ったのが HAB 研究機構の前身の HAB 協議会でした。設立の計画・準備をいただきました国立予防衛生研究所名誉

所長宍戸 亮初代会長（故人）をはじめとした佐藤 哲男 2 代目会長、雨宮 浩 3 代目会長、正会員諸先輩方、そして現在も賛助会員として本学会の主幹とされている皆様に改めて敬意を表します。本会はその後、2002 年に特定非営利活動法人 HAB 研究機構に改組してまいりましたが、雨宮 浩初代理事長、深尾 立 2 代目理事長の指麾のもと、今日まで我が国の創薬研究へのヒト組織利用拡大に大きな貢献をしてきていると自負しております。奇しくも雨宮 浩初代理事長、深尾 立 2 代目理事長は前述の Starzl の下で研修を積まれた先生です。

これまでの活動を顧みますと、1995 年に宍戸会長が米国シカゴにて National Disease Research Interchange（以下、NDRI）の Lee Ducat 会長と面談し、脳死ドナーから摘出され、医学的な理由で移植に供されなかった臓器を我が国の研究者に供給できるよう直接交渉されたと聞いております。そして翌年には NDRI と International Partnership を締結し、脳死ドナーから摘出された肝臓が我が国に初めて送られてきました。この肝臓から調製されたミクロソームはアカデミア、企業研究者に供給され、我が国におけるヒト肝試料を用いた薬物動態研究が発展しました。

学会活動を顧みれば、池田 敏彦先生（故人）に主導していただきました薬物相互作用データベースプロジェクトを思

い出します。1998年から本格的にスタートした本プロジェクトでは、NDRIから供与された10人の肝臓を用いて調製したプールドミクロソームと幹事会社が分担して作成した標準プロトコールを製薬会社31社に送付して、自社の薬剤の主要薬物代謝酵素への阻害定数を測定していただき、その結果をデータベース化しました。データベースを富士通九州のサーバーを通じて公開した直後には、米国FDAから問い合わせをいただいたことでも分るとおり、世界からも注目される活動でありました。このプロジェクトはその後、杉山 雄一先生の主導で *in vivo* のデータベースとして薬物相互作用検出のツールに成長させています。

また、エーザイ株式会社の羽倉 昌志先生に主導していただいた変異原性試験プロジェクトでは、15人の肝臓を用いて調製したプールドS9を製薬会社等31社に送付し、標準変異原性物資の活性化を測定し、実験動物とヒトとで大きな種差があることを世界に先駆けて証明し、関係学会、学術論文で発表してきました。

これらのヒト組織の有用性を実証していくと共に、法的・倫理的な検討は、上智大学法学部町野 朔先生に主導していただきまして、第1次(2005~2007年)、第2次(2014~2015年)、第3次(2018年)人試料委員会を設置して検討を重ねました。法律、薬学、医学の専門家が一堂に会して討論するような委員会も過去に例を見ず、本委員会では、過去の薬害、ヒト組織の研究利用にかかわる関連法規、そして最先端の医学研究について熱く、真摯な討議が行われ、委員が報告書を持ち寄りまとめたものを上智大学出版から上梓いたしました。これらの書籍はその

後全国の医学部法学部をもつ国公立大学図書館、厚生労働省、文部科学省、経済産業省、関係学会に献本され、後に経済産業省生物化学産業課を訪問した際には担当課長より、バイオ産業を振興していく上でのバイブルになっていると感謝されたと聞いております。

これら法的・倫理的な検討と共に国内でヒト組織の有用性を示していくために行った活動としては、深尾理事長が東京大学薬学部と筑波大学消化器外科とを仲介され、2018年からヒト小腸組織を用いた共同研究を実施して大きな成果をあげ、関係学会、学術論文で発表してきております。この日本人組織の研究利用はアカデミアにとどまらず、2019年には湘南ヘルスイノベーションパークにヒューマンティッシュセンターを構え、複数のテナント企業職員の協力を得て互助会式ボランティア供血事業を開始しました。さらに2021年からは、猪口 貞樹副理事長のご尽力でパークのテナント企業と海老名総合病院との協力研究を仲介し、外科手術で摘出された組織の一部を研究者に供給することで望外の結果を生み出してきています。本誌には、名誉会長そして関係理事から本会が行ってきた輝かしい活動の数々をご紹介いただいております。

本会は、諸先輩方がこの30年法学・倫理学の専門家を交えて石段を一段ずつ登るような活動を積み上げてきた結果、本年創立30周年を迎えることができました。次の30年、この石段をさらに盤石な架け橋とするために会員の皆様、賛助会員の皆様、正関係省庁・団体の皆様におかれましては、本会の活動にご協力いただくと共に、一層のご指導ご鞭撻をいただければ幸いです。

2. <特別寄稿 1 >

(1) HAB 研究機構の創立と回想

千葉大学名誉教授

佐藤 哲男



1. はじめに

この度、HAB 研究機構では、前身の HAB 協議会の創設から 30 周年を記念して、HAB NEWSLETTER Vol 29-2 を発行することとなった。私は HAB 協議会設立準備会の頃から関わっていたので、本稿では創立に至る経緯とその後の初期の事業、活動を中心にまとめた。最近の活動及び将来構想については他の執筆者により詳述されるのでここでは省略する。

2. HAB 協議会の創設

1992 年のある日、私が勤務していた千葉大学に株式会社生体科学研究所の重松昭世所長が訪ねてきた。用件は、新薬開発にあたって、日本にはヒト組織を使用した試験機関がないので設立したい、については是非準備委員会に参加してほしいとのことだった。その後、1993 年 10 月に HAB 協議会の構想について有識者のご意見を聴取した。その結果、1994 年 2 月 1 日に設立準備会（第 1 回理事、監事会）を開催した。その後、医学・薬学関係者らの専門家有志のご賛同を得て、1994 年に任意団体「HAB 協議会（Human & Animal Bridge Discussion Group）」が創設された。初代会長としては宍戸 亮先生（元国立感染症研究所所長）が就任された。

HAB 協議会が創設されたことが新聞社など報道機関に伝えられた翌日には、朝

刊一面に大きく取り上げられた。その内容は好意的なものから批判的なものまで様々であった。ヒト組織を使用することに関する倫理的問題も指摘されて、中にはそれまで社会問題とされていた臓器売買と混同された内容もあった。

3. NDRI との契約

ヒト組織を使用する研究は米国においてはすでに行われていた。我が国では製薬企業などの関係者の間でヒト組織の必要性は認められていたが、倫理的な理由や入手困難であることなどから行われていなかった。そのような背景の下で、1995 年に重松理事、佐藤、鈴木 聡事務局長などが初めて米国 The National Disease Research Interchange (NDRI) を訪問し、長時間にわたり意見交換した。NDRI は米国において長年この領域で多くの実績を上げている団体である。1996 年には再度訪問し、ヒト組織の供給に関する International Partnership を締結した。NDRI から供給されるヒト組織は、主として脳死ドナーから摘出された肝臓や腎臓などの中で、移植不適合と判定された上で、かつ研究目的転用に同意がある場合に限り研究者に提供された。臓器は米国内の提供病院から HAB に冷蔵で直接送付された。1996 年 4 月には、HAB 協議会の中に NDRI から供与されたヒト試

料を取り扱い、供給するための実務を取り扱うために、生体科学研究所の一部をお借りして「霊長類機能研究所」が設立されて、佐藤が所長となった。1996年以降毎年佐藤と鈴木がNDRIを訪問し業務の報告をした。

4. HAB協議会の厚生省との対応

その頃我が国では医薬品開発の現場ではヒト組織の有効活用が認識されていたが、厚生省の医薬品開発の指針にはヒト組織を使用することは明記されていなかった。従って国内の製薬企業は厚生省の指針がないことから、創薬にヒト組織を使用することはできなかった。HAB協議会はその状態を打開するために、厚生省を頻りに訪問して設立趣旨や目的を説明した。しかし、行政側は臓器売買などとの混乱を懸念してなかなか賛同が得られなかった。それを打開する突破口として、1997年（平成9年）12月12日に厚生大臣から、厚生科学審議会に「手術で摘出されたヒト組織を用いた研究開発のあり方について」が諮問され、厚生科学審議会先端医療技術評価部会の下に「ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員会」（委員長：黒川 清教授、当時、東海大学医学部長）が設置された。同委員会ではヒト組織の有効利用に関して具体的な議論を開始し、1998年に指針が交付された。その過程において、研究班会議開催では宍戸会長、重松理事、佐藤が参考人として委員会に喚問されて、それまでの経緯やヒト組織の具体的な有用性を説明した。黒川委員会は数度の会議を開催して議論を展開し、最終的にヒト組織を医薬品開発の研究に使用することを承認した。

5. HAB協議会の活動

HAB協議会では、活動の一つとして1994年8月20日にNEWSLETTER Vol.1, No.1を発行した。また、学術年会、市民セミナーを開催し市民の啓蒙活動に努めた。第1回年会は1994年5月17日に昭和大学上條講堂で開催された。2000年には第2代会長として佐藤が就任した。その後、同協議会は2002年7月11日に内閣府よりNPO（特定非営利団体）法人として認証された。

6. HAB研究機構の設立と活動

2002年には第3代理事長として雨宮浩先生（国立成育医療研究センター研究所名誉研究所長）が就任された。HAB協議会は単なる専門家集団としてではなく、日本社会に根を下ろした集団として活動するために、2002年には「特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構」として、内閣府より設立を認可された。2007年には第4代理事長として深尾 立先生（筑波大学名誉教授）、2021年には第5代理事長として寺岡 慧先生（東京女子医科大学名誉教授）が就任された。HAB研究機構の事業としては、ヒト組織の供給のみならず、啓蒙活動として研究機構叢書、市民新聞、NEWSLETTERを発行している。さらに、健康や疾病などをテーマとした市民公開シンポジウムを毎年開催している。（詳細は「HAB研究機構ホームページ」参照）。

7. おわりに

30年前に試行錯誤しながら動き始めたHAB協議会は、その後多くの方々のご支援とご協力のおかげで今日まで成長した。

創設当初、ヒト組織を使うことに関する世間の目は必ずしも理解のあるものではなかった。しかし、現在では医薬品開発においてヒト組織は欠かせない材料となった。1995年には業務を拡大するために事務局を千葉県内から東京都内に移転し、2002年には内閣府認証のNPO法人となった。その後、2003年には現在の千葉県市川市の市川総合病院内の一室をお借りして今日まで業務を展開している。時代の流れを感じる。この間、初代会長の宍戸亮先生、HAB協議会の創設を最初に提唱

された重松昭世所長はすでに他界された。事務局では鈴木事務局長をはじめ4-5人が常勤、非常勤として、NDRIへの対応や国内の膨大な業務を円滑にこなしている。HAB研究機構は将来とも多くの事業を展開し、今後益々発展することを祈念するのみである。

最後に、HAB協議会、HAB研究機構の理事、監事の皆様、倫理委員会委員各位、ならびに行政の担当者各位、市民の皆様のお支援により創立30年を迎えた。心から謝意を表して筆を擱く。

(2) NPO 法人 HAB 研究機構 初動 6 年間の回想

国立成育医療研究センター名誉センター長

雨宮 浩



HAB協議会第2代佐藤哲男会長のあと、第3代会長を拝命した。HAB協議会の活動は、公益法人であるのが最も相応しく、新たに制定されたNPO法人に参加した。2002年、小泉純一郎内閣の時である。また名称も、学術研究そのものも視野にいれて、協議会から特定非営利活動法人HAB研究機構となった。

当時、厚労省においても、研究用ヒト組織バンクの構想が進行していたが、我々はNDRIとの協力関係を主体とした試料提供を目指すことになった。しかし、我々が提供するヒト試料は、その成果の恩恵を第一に受けるのは他ならない我々日本

人であることから、死後の臓器提供時に、移植対象外の組織あるいは移植に使われなかった摘出臓器を当事者の承認のもとに研究目的に起用することも主張した。不使用臓器の処分方法は臓器移植法本文ではなく臓器移植法第9条に則る厚生省令施行規則第4条に記載されているだけなので、改正は難しくはないと安易に考えてしまった。それが尾を引いて深尾立理事長にも迷惑をお掛けしてしまったが、この問題は法律学者の言うように、ドナーの生死に拘わらず、人体の一部を利用する際の包括的な法の検討に繋がる事案であったと言える。欧米には優れた法律

があるようである。2009年の現行臓器移植法への改正の際、国会議員からも多くの案がだされたが、その中に研究用ヒト試料に触れた案もあったのが記憶に残っており、この記憶が正しければ、国会議員の中にもヒト試料について関心を持たれている方がいることになる。

法人の運営は、NPO 法人であるだけに難しい。NPO 法人としての活動は理想から生まれるが、実際に実行に移すときには資金が必要である。その資金は寄付金と自己調達になる。多くの製薬会社から長年にわたり賛助金を頂いた。誠にありがたいことであり、我々の活動意義を裏付けてくださる大きなエールである。足りない分は自己調達となるが、これは一途に鈴木 聡事務局長の双肩にかかっていた。夢を語る我々と、実行に移す局面の間で、大変なご苦勞であったと思う。勿論まだ続いているに違いない。会計年度の会議で、会計が一般会計と事業会計に分かれて計上され、事業会計も NPO 活動の資金になるものであるのに拘わらず課税されるということが、私のような素人の観念からは理解できなかった。

NDRI にヒト試料を申請すると NDRI 側での倫理審査が行われていたが、1995 年からは、HAB で倫理審査を行うことになった。私が日本移植学会を通して知古を得た、倫理にも造詣の深い小崎 正巳（故人）東京医科大学名誉教授を HAB に推薦させて頂いた。先生は HAB の目的と活動に賛同され、倫理委員長の大役を引き受けてくださった。ヒト試料を申請する研究者は、研究経過のなかでも仕上げの段階にあるであろうし、また時間的にも余裕のない状態にあることが理解でき、急を要する委員会開催が多かったのではと思う。大変な負担をお掛けした

ことと思うが、今までに HAB が斡旋したヒト試料について、倫理問題の起こったことが無いのは、まさに小崎委員長を初めとする委員会が作り上げた伝統のお陰と思う。

また時を同じくして移植用臓器提供の際の研究用組織の提供・分配システム構想を掲げ、東海大学法学部の宇都木 伸教授の門をたたいた。宇都木教授に構想を披露すると、委員長には上智大学法学部町野 朔教授が適任とのことだったので、すぐに町野教授に面会し委員長就任をお願いしたのが人試料委員会の始まりであった。この委員会は 2005 年 12 月 1 日に第 1 回の会合を開き、2007 年 8 月 21 日まで計 11 回の会を重ね、諸先生方のご尽力で上智大学出版から「バイオバンク構想の法的・倫理的検討(町野 朔・雨宮 浩共編)」として上梓することができた。この報告書は関係省庁、日本各地の大学図書館にも献本し、後日高く評価されたと聞いている。

HAB は NPO 法人として、年 1 回の学術総会開催と HAB 市民新聞と HAB NEWSLETTER を発行している。HAB の出版物と言うと、広報委員長を務められた須賀 哲弥東京薬科大学名誉教授と岡 希太郎東京薬科大学名誉教授を忘れてはならない。本稿は事務局長に遅れを催促されているが、当時は須賀先生、岡先生の役目であった。考えてみると、30 年間にわたり、休むことなく総会記録と市民新聞・NEWSLETTER の刊行が続いていることは、正に称賛に値するのではなかろうか。

この 30 年間に、国内から要望されるヒト試料の内容にも時代的な変化がある。当初は、肝臓、腎臓、肺、小腸などが主流であったが、その後、脾臓、脾島、膝

(健康人及び病的膝)、筋肉が求められ、前者は薬物代謝に関係する臓器、後者は薬理試験を対象とした試料という変遷がみられた。さらに最近では、脳、角膜、心臓、肺などがあり、ヒト試料を必要とする研究目的の変遷がうかがわれる。当初肝臓の希望が一番多かったと記憶しているが、米国で凍結ヒト初代肝細胞が商品化され、HABへの注文は無くなったが、それまでの間、製薬研究に貢献できたこ

とは、取りも直さず NPO 法人としての責任を果たしたことでもあると考える。逆説めくが、ヒト試料の重要性がさらに認識され、ヒト試料の入手が容易となり、HAB への注文が無くなる、というのが NPO 法人としての HAB の責務のように思っている。

この 30 年を振り返り、NPO 法人 HAB 研究機構の未来に、惜しめないエールを送るものである。

(3) HAB 理事長 14 年を振り返り

筑波大学名誉教授

深尾 立



雨宮 浩理事長の後任として私が理事長に就任したのは 2007 年であったが 2021 年まで 14 年間も在任するとは思わなかった。無能な私ごときがこの長い期間務めさせて頂いたのは理事の方々、鈴木事務局長、そして HAB 活動にご協力頂いた多くの方々のお力によるものであり厚く感謝申し上げたい。

雨宮前理事長から託されたのは、臓器移植ドナーから移植のために提供されたが移植に適しなかった臓器を研究用に使う事を法的に認めて貰うことであった。その一貫としていわゆる雨宮プロジェクトを継続し、町野 朔先生のリーダーシップの下、法学、倫理学、薬学、製薬企業、報道、行政、医学の多数の方々がヒト組織研究利用に関連する数々の課題を

論議して頂いた。その報告書も前理事長時の 1 冊に引き続いて 2 冊刊行できた。しかし臓器研究利用に関する諸学会の共同要望書を HAB が代表して厚生労働大臣に提出したり陳情を行ったり、厚労省担当官への説明など繰り返したが全く進展が無かった。元参議院議員で参議院協会理事長の宮崎 秀樹先生に東京女子医科大学名誉教授小柳 仁先生と寺岡慧現理事長と共に打開策をご教示頂いたが実行できなかったことも私の能力不足故であり誠に不甲斐ないことであった。また日本では移植ドナーがきわめて少なく非常に貴重な提供臓器が移植不適として臓器移植法省令で決められた焼却処分されることがほとんどないことも要望活動に迫力を欠く理由の一つではあった。

このようなことから HAB のヒト組織の提供は相変わらず米国のドナーと NDRI など米国関係諸機関の好意による状態を脱することができなかった。一方医療における遺伝子情報利用が重要視されるようになり、日本でも患者や健康人の遺伝子研究のためのヒト組織バンク組織が多数設立されるようになった。また国際的な動物実験禁止の流れに沿って化粧品メーカーなどは早くから動物実験をヒト皮膚などを使った研究に切り替えてきた。さらに近年は iPS 細胞などから作ったオルガノイドを薬理研究に用いる試みが始まり、HAB 学術年会でも中心テーマとして取り上げられ、厚生労働省も来年度から本腰を入れて取り組む姿勢を示している。しかしオルガノイドを広く使うには莫大な費用がかかることが難点であり、オルガノイドが研究目的に合ったヒト臓器と同じ機能を持つか否かの判定も難しい。その判定にはヒト臓器が必要となり、ヒト臓器あるいは組織は欠くべからざる状況がつづくであろう。また今年心停止後のブタを新規臓器保存液 Organ EX で全身灌流することにより驚異的臓器保存が可能になったという Yale 大学の D. Andrijevic らの驚くべき研究が報告されたが、臓器保存技術も臓器移植だけではなく臓器研究利用に新たな道を拓くかもしれない。

HAB では 2019 年に湘南ヘルスイノベーションパーク（アイパーク）に出先機関を作り、テナントベンチャー企業を対象に研究倫理審査やボランティア新鮮血液の供給を始めたが、2021 年からは猪口貞樹副理事長のご努力により始まった海老名総合病院から手術時に摘出された新鮮組織の提供事業も軌道に乗り始めている。かつて国策として行われたヒューマ

ンサイエンス振興財団の同様、事業はさまざまな原因で大きく発展することがなかった。組織利用研究者の希望条件と組織提供側の外科医の都合や条件がうまくかみ合わなかったことに原因があったようである。HAB が仲立ちして行われた東京大学薬学部に筑波大学消化器外科が手術時摘出新鮮組織提供した経験を下に、筑波大学組織バンクではオンデマンドの新鮮組織提供事業を始めているが、国内に組織バンクは多数あっても新鮮組織を提供しているバンクはごく少ないと思われる。

製薬大企業は海外に研究所を作り、大学病院などと連携して容易に研究用ヒト組織を入手しているが、国内の中小企業やベンチャー企業では不可能であり、日本発の新薬創出の大きな隘路となっている。コロナパンデミックに際して日本製薬企業が大きく出遅れている原因のひとつとなっているとも考えられる。

ヒト組織研究利用という国民感情を微妙に逆立てる課題に真正面から取り組むことに製薬企業は及び腰であるため、市民の理解も得られず報道関係者も無関心であり、行政や政治家も票につながらないことから真剣に取り組んでこなかった。製薬企業などは、かつて移植を待つ患者たちが脳死ドナー認容活動に声を上げづらかったことと同じ立場にいるためでもあるので、提供側と利用側の両方の希望や状況をよく理解できる HAB のような立場の組織やさまざまな関係者が積極的に活動すべき課題なのであろう。コロナパンデミックへの反省から政治家や国民の意識が変わることに期待したい。

(4) 産業医の視点から見た HAB 研究機構 への期待と課題

昭和大学名誉教授

安原 一



1. はじめに

昭和大学を退職後、日本医師会認定産業医を取得し、2016年より実際、介護老人保健施設で嘱託産業医として仕事をしています。HAB協議会設立以降、現在のHAB研究機構と30年間を共に歩んで来た一人として、新たな産業医の視点から見たHAB研究機構への期待と課題について述べたいと思います。

2. 産業医とは

産業医とは、事業場において労働者が健康で快適な作業環境のもとで仕事が行えるよう、専門的立場から指導・助言を行う医師を云います。また産業医学の実践者として産業保健の理念や労働衛生に関する専門的知識に精通し労働者の健康障害を予防するのみならず、心身の健康を保持増進することを目指した活動を遂行する任務があります。

産業医の職務として以下が挙げられる。

- ① 健康診断の実施とその結果に基づく労働者の健康保持に関する措置
- ② 長時間労働の面接指導と措置、これらに基づく労働者の健康保持に関する措置
- ③ 心理的負担の程度を把握する為の検査(ストレスチェック)の実施、面接
- ④ の実施、結果に基づく労働者の健康に関する措置
- ⑤ 職場の巡視を通して、作業環境管理、作業管理、健康管理等

⑥ 衛生委員会への出席

以上、産業医の職場での役割を述べて来ましたが、産業医の視点から、30年間を振り返って見たいと思います。

3. HAB研究機構の30年の歩み

1983年、臨床薬理学を研究テーマとして、昭和大学医学部第二薬理学教室を主宰しました。ヒトでの安全性を評価する上で、重要なヒトと動物の種差の問題、特に薬物代謝研究、臨床試験の最初のステップ、First in Humanの第1相試験を中心に研究を進めました。1994年これらの問題を推進する一つ的手段として、ヒトと動物との架け橋の役割を果たす事を目的にHAB(Human & Animal Bridge)協議会が設立され、宍戸亮先生を中心に私も発起人の一人として参画しました。1995年には、我が国ではヒト臓器・組織の供給が不可能である為、米国のNDRI(National Disease Research Interchange)とヒト臓器・組織の供給を受ける為の国際協定(International Partnership)を締結し、研究目的の為のヒト組織の供給を受け、国内の研究者への配布を開始しました。

1997年に成立した「臓器の移植に関する法律」では脳死患者からの提供臓器で、移植不適合のもの研究使用が欧米では既に確立していますが、本邦では省令で移植不適合の臓器は焼却処分しなければならないとされており残念であります。

HAB協議会としても、一般市民を対象に臨床試験、ヒト組織を用いた研究開発について公開市民講座を重要な事業として一般市民の理解と協力を得ることが必要との認識のもと現在も続けられています。

1998年、厚生大臣答申「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」（いわゆる黒川答申）が出され、2000年には、ヒューマンサイエンス振興財団（HS財団）が厚生労働者の支援を受け、ヒューマンサイエンス研究・資源バンクを開所し、日本独特の手術切除組織のバンク事業が開始しました。2002年には、ヒト臓器・組織を医学研究目的に活用する事が、医療の向上、ひいては国民の福祉に貢献することを国民に訴えていくことを目的に、内閣府よりNPO法人の認証を受け、HAB研究機構と改組しました。

我々も厚生科学研究「医薬品等・安全性確保の基礎となる研究」で医薬品の安全性、有効性評価に対するヒト臓器・組織の使用に関する科学性と倫理性について、治療を目的とした手術により摘出された臓器・組織を研究用試料として用いるにあたり、インフォームド・コンセントの実態を調査し、その重要性を指摘しました。HAB NewsletteR Vol22, No1 (2016年)に詳しく述べられています。

4. HAB研究機構の活動現況(産業医の視点)

HAB研究機構には、正会員から構成される総会より選任された理事よりなる理事会が会務を行っている。常置委員会として総務委員会、広報委員会、財務委員会、研究推進委員会、学術年会組織委員会、評議員会、その他、倫理委員会、人試料委員会等があります。最も重要な事業は国際協定に基づき開発研究へのヒト

試料の供給であります。これにはNDRIへの申請書類、倫理委員会の審査承認が必要であります。学術年会の開催、市民公開講座の開催それに伴い広報委員会がNews letter、プロシーディング、HAB市民新聞を発刊します。総務委員会による事業計画案の作成、財務委員会による予算案、決算案を作成し事務局会議を通して理事会、評議員会、総会で承認する。これらの多くの業務を全て事務長が準備するのは働き方改革の観点から心理的負担が多く長時間労働の恐れがあり、改善が必要であります。

5. HAB研究機構への期待と課題

HAB研究機構の活動として、現在も米国NDRIからの移植不適合臓器の供給を行っていますが本来は国内でのバンク事業が行えることが重要であり本格的になるまでの暫定的な活動であることを望んでいます。HS財団のヒト組織バンクも医薬基盤・健康・栄養研究所に移管されて十分に機能していないと聞いています。HAB研究機構では、人試料委員会を立ち上げ、心臓死ドナーからの組織の提供・分配システムについて、上智大学出版から「バイオバンク構想の法的・倫理的検討」町野 朔、雨宮 浩共編として2009年12月に刊行しています。

また、脳死ドナーも臓器提供者として対象とする第2次人試料委員会を設置し、検討を行い、上智大学出版から「バイオバンクの展開—人間の尊厳と医科学研究」奥田 純一郎、深尾 立共編として2016年12月に刊行しています。HAB研究機構は湘南アイパークにヒューマンティッシュセンターを設置し、近隣医療機関、米国NDRIと連携してヒト組織を供給する事業を行っています。

新たな培養ヒト組織・臓器モデルである生体模倣システム（MPS）を動物実験代替法として化粧品、食品、農薬、医薬品の毒性・薬効評価への活用が増加しています。このことは HAB 研究機構にとっては好機であります。HAB 研究機構に期待することは、日本人の臓器・組織の

バンク化であります。このためには、移植不適合臓器の研究利用の省令変更、心臓死ドナーからの研究への有効活用等、国民の理解と、関係省庁への説明と理解が不可欠であり更なる呼びかけに期待しています。また次世代への業務の継承も重要な課題の一つであります。

（５）HAB 研究機構 30 周年記念号 寄稿

東京薬科大学名誉教授

岡 希太郎

創立 30 周年、おめでとうございます。世界が激動しても医学は永遠の課題ですから、HAB には引き続き創薬分野の牽引役でいて欲しいと思います。

さて、臓器移植、臓器保存という、一般市民が聞いたらビックリする研究テーマを掲げた HAB に、筆者が参加する経緯については「学会の思い出話（Vol27, No2）」に詳しく書いたので、今回は HAB 広報委員長として市川の事務所でも過ごした諸々について書くことにします。頂いたお題には程遠いかも知れませんが、何事も遊び心がないと長続きしませんので、ご容赦ください。

我が家の玄関横の居間にコーヒーノキの鉢植えが置いてあります。実はこの木は、事務局の鈴木さんが市川事務所の窓

際で育てていた木で、元はと言えば行きつけの遠山珈琲店で貰ったという苗木でした。それから既に 20 年になろうとしています。

何故その木が我が家にあるかと言いますと、この木に実った真っ赤なチェリーから採種して、それを蒔いて、見事に発芽した二代目が狭い窓際に並んでいたため、その他のものを置けなくなってしまったのです。それで引っ越しを余儀なくされたという訳です。我が家に来てからは一度だけ実ったのですが、どうも居心地が良くないらしく、それっきり「花は咲いても実はならない」年月です。それでも NHK のカメラが我が家へ侵入した時にはしっかり撮影してもらって番組出演を果たした代物なのです。



そういうこともあって、局員の皆さんが「コーヒーと健康」という筆者の終の道楽にお付き合いくださって、生豆や焙煎豆の成分分析

といった手間暇の掛かる作業まで引き受けてくれたのです。お陰様で、そういう研究成果を織り交ぜて日本薬学会のポスターセッションで発表したり、食品関係の学術誌にレポートを書いたりもしていました。

HAB の市民向け活動（市民新聞と市民シンポジウム）は知る人ぞ知る人気アイテムで、「コーヒーと健康」に興味を抱く市民会員も結構大勢いらっしゃいます。そのせいで市民新聞には長きに渡って健康コラム欄「現代珈琲物語」を書かせて頂きましたし、市民シンポジウムには毎回応援参加していました。出張講演で長続きしたのは仙台市の一角、鶴ヶ谷町にある「つるがや元気会」という非営利団体で年1回「コーヒーと健康」の話

をして、鈴木さんの「HAB 活動について」と併せて好評でした。そんな広報活動がコロナで一旦中止となっていました。仙台行きはいつも鈴木さんとの楽しい道中で、時間があれば仙台近郊の温泉とか公園巡りをしたものです。

ところでコーヒーは生身の臓器保存、特に肝臓の保存には威力があるのですが、移植用の摘出臓器保存の実験はありません。緑茶の方は論文が幾つか出ていて、それなりの効き目があるようです。緑茶で摘出臓器が長持ちする機序は抗酸化作用なので、コーヒーのポリフェノールはもっと有効と思うのですが、まあその内どなたかが論文を書いてくれるのではと心待ちしている所です。

HAB 研究機構がこれからも創薬分野の縁の下の力持ちであり続けますように、祈念かつ期待して応援しています。

3. <特別寄稿 2>

(1) 互助会的ヒト新鮮血液供給事業-バイオアッセイへの橋渡し-

HAB 湘南アイパークヒューマンティッシュセンター副研究所長

千葉 康司

2019年に湘南アイパークでの新鮮血提供事業を開始し、もう4年になる。私の役割は、研究用新鮮血を提供くださるボランティアの方々に研究内容を説明し、同意書にご本人のご意志を記載いただくことである。明日も本業の大学に出勤する前に、アイパークに立ち寄り作業をする。私のこの仕事も、いわゆるボランティアである。HAB事務局長の鈴木さんから、「HABとして、湘南アイパーク内の研究者に生体組織を供給するシステム(ヒューマンティッシュセンター)を作るので手伝って欲しい。」とお声がけいただいたことから始まった。私が選ばれた理由は、勤務先(横浜薬科大学)がアイパークと至近距離にあること、そして、「薬剤師のあなたなら守秘義務について分かっているから。」とのことであった。HABでは、総務担当の役割はいただいているものの、あまり組織活性化に貢献はしていないという引け目があった。少しでもお役にたてるのならと、副研究所長の大役をお引き受けした。当初は、立ち上げの組織作りも手伝うようにとのことであったが、なにせ私立の薬学部は研究・教育のみならず、実務実習先の訪問、国家試験対策、複数回の入試、広報活動など、とにかく忙しい。現在は、恐縮しながら、同意説明のお手伝いのみを続けている。

生体組織供給におけるボランティア体制の構築は、とても大変であった。傍観者としての感想であるが、法律、慣習、コスト、

そして倫理と、鈴木さんをはじめ構築に携わった武田薬品工業の方々のご尽力は、それは並外れたものであった。本業のお仕事の後に電話会議を頻回実施して、漸くアイパーク運営側の了承をとった。鈴木さんは、当時理事長の深尾立先生、現理事長の寺岡慧先生と共に、政府機関、県政、近隣の医療施設等に、情報収集・交渉に奔走された。生体試料利用の申請を審査する倫理委員会がHAB内に設置され、採血を実施する施設の準備も整った。新鮮血の採取・供給体制が完成し、フレッシュな生体試料をアイパーク内の研究者へ供給する事業が始まった。その延長には、ヒト新鮮組織・臓器の実験試料としての提供、という前例のない構想を抱いての第一歩であった。

私も、かつては生体試料を使う側にいた。30年以上前になるが、社内の同僚から血液をいただき、自分のも加えて、開発候補化合物の*in vitro*の実験に用いていた。承認申請用のデータの作成が目的であった。臨床試験における自社社員の登録は、ヘルシンキ宣言にも背く当然認められない行為であるが、血液の、単に研究試料としての提供となるとどうだろう。当時は、少なくとも問題にはならなかった。そしてそのコストは、医療機関に支払う採血費用とボランティアへの謝金のみであり、試料を介した感染等の心配も、ほぼ皆無であった。

ヒト新鮮血採取では、被験者の安全性は、医療施設で実施する限り、まず問題は生じ

ない。しかし、個人情報の取り扱いについては、慎重にならざるを得ない。今や倫理観の中に占める個人情報保護の位置づけは、極めて重要であり、厳格に守られなければならない。最先端の研究試料ともなると、当然遺伝子情報にも触れることになる。本人が特定されないような情報の流れと保管体制、そしてその情報に関わる私たちスタッフの言動や記録にも、細心の注意が必要である。言い換えると、倫理的な個人情報保護のためのコストは、社内ボランティアからいただく古い体制に比べると、非常に高価なものになる。HAB が介在することにより、確かに倫理的な観点での、特に被験者保護に基づく問題はなくなり、データの信頼性も高まるであろう。しかし、その引き換えに、1 検体あたりのコストはおそらく数十倍になる。NPO 法人と言っても、施設費、人件費、倫理委員会開催費等の諸費用は、採血の依頼者側からご負担いただくかなくてはならない。本当にそれだけの依頼があるのか。当時私は、とてもそんなニーズは望めない。HAB のオフィスを湘南アイパーク内に構えることすら、将来的な大赤字を招くのではとささやかに反対していた。

2020 年に入りいよいよ採血事業は本格化した。私の心配はどこに、次々と採血依頼が入ってきた。この調子なら問題ないと私にも思えてきた。新鮮血試料の使用については、今後もニーズはあるように感じている。当たり前の話であるが、ヒト組織試料では、新鮮であればあるほど、*in vivo* 試験に近い結果が得られる。ヒト臓器の代替え手法を開発するにしても、その開発には新鮮なヒト組織から得られた結果と比較する必要がある。エクソソームを用いたバイオッセイ系、組織の連結を考慮した生体

模倣システムなど (HAB Newsletter No.28(2))、新技術の開発にも新鮮組織は必要である。

最近、新鮮ヒト組織の利用について大きな進展があった。東京大学の楠原洋之教授と北里大学の前田和哉教授は、手術の残余検体から得た新鮮ヒト小腸組織を用いて、薬物の吸収予測系の確立に成功し、さらに消化管 crypt 領域に存在する小腸幹細胞を用いた培養系の確立につなげた (HAB Newsletter No.28(1))。このように、新たな汎用アッセイ系を確立するためには、比較対象となるヒト新鮮組織のデータは必須である。この成果は、ヒト新鮮血利用の先にある手術時残余組織の活用を期待させる。

順調になった新鮮血供給事業のその後であるが、コロナ禍の影響で採血依頼数は激減した。しかし、その間も数名の研究者から供給依頼があり、なんとか持ちこたえることができた。私の勝手な解釈ではあるが、研究者に支えられた互助会的発想のプロジェクトであるからこそ、その存続にお力添えをいただけたのではと思う。

世の中はコロナ禍からウイズコロナのフェーズに移行している。令和元年の血液法の改正により、『医療の質又は保健衛生の向上に資する物の原料とする目的』に対しても、採血することが認められるようになった。日本赤十字社においても、医薬品の研究開発への供給方針が整備され、ヒト血液の研究的使用のハードルは下がった。アフターコロナの時代では新鮮血のニーズが正常に戻り、新鮮組織の提供も本格化するだろう。新たな *in vivo* システムに近いアッセイ系が次々と確立し、湘南アイパークで培われた互助会的供給体制が、日本中のリサーチパークに広がることを期待する。

(2) 医薬品開発への活用を目指したヒト組織を用いた薬物動態研究の現状と展望

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室

楠原 洋之

医薬品開発において、種々の実験動物がヒトモデルとして利用されているが、実験動物の結果がヒトへ外挿可能でないケースも多くみられている。こういった種差を克服し、ヒトにおける薬物動態特性をより直接的に予測するためのヒト由来試料として、肝ミクロソームの登場は画期的であった。薬物の代謝能力の評価はもとより、非線形性の予測や薬物相互作用の機序解明、その予測にも大きく貢献し、新たに *in vitro-in vivo extrapolation* (IVIVE) という概念を確立された。その後、ヒト凍結肝細胞も利用可能となり、肝代謝はもとより、アニオン性化合物やカチオン性化合物の肝取り込み過程におけるトランスポーター分子の重要性を定量的に示す際に不可欠な役割を果たした。また、その結果としてトランスポーターと代謝酵素の両方が臓器クリアランスに寄与する際の定量的な考察として、*extended clearance concept* といった速度論の新たな考え方の創出にも繋がっている。さらに、プレートに接着する肝細胞をコラーゲンやマトリゲル等細胞外基質成分で上下を挟み込む培養法であるサンドイッチ培養法を適用することで、肝細胞間に形成される毛細胆管の形成を促進し、胆汁排泄の評価も可能となるなど、医薬品開発のニーズに合わせたヒト由来試料が提供され、薬物動態研究だけに留まらず、広く利用されている。近年では、細胞株や不死化細胞、初代培養細胞など従来使われてきた細胞に加えて、iPS 細胞由来の分化細胞も選択肢に含まれるようになった。iPS 細胞由来分化細胞に関しては、現状ではまだ細胞機能は不十分

であり、ヒト *in vivo* 機能を維持した初代培養細胞が果たす役割は依然として大きいと考える。

最近、私達はエイチ・エー・ビー研究機構の深尾 立博士、鈴木 聡博士のご協力を得て、ヒト小腸の新たな薬物動態モデルの構築に成功した。ヒト小腸組織（近位空腸、終末回腸）は、筑波大学附属病院にて外科手術（膵頭十二指腸切除、大腸がん切除）により病変部位を摘出時に付随して切除される極めて新鮮度の高い小腸の正常部位を用いて実験に供した。提供された手術検体を用いて、薬物代謝・輸送活性を評価していく過程で、消化器外科の小田 竜也教授らと打ち合わせを重ね、手術検体の新鮮さを確保するための方策をご検討して頂くことができた。膵頭十二指腸切除術では約 15~20 cm の正常空腸が共摘出されるが、全検体摘出のタイミングでは 2~4 時間の虚血で大きく損傷している。このような通常の摘出法ではなく、阻血時間を最小限にするため、手術の早い段階で空腸の動脈を結紮直後に摘出予定部位に含まれる空腸を約 5 cm 摘出する（阻血時間：最大 10 分）ことで、他施設では例を見ない極めて新鮮度の高い小腸サンプルを実験に供することが可能となった。当該組織断片を直接用いて、Ussing Chamber 法により薬物の透過性のデータを元にヒト消化管吸収率を定量的に予測することには成功したが、創薬スクリーニングとして用いる際の要件を考えた場合、ヒト組織が不定期にしか手に入らない点や、我々の検討から、摘出後極めて短時間で組織に発現するトランスポーター機能や細胞層の

integrity の低下が見られ、限られた組織から十分な量の薬物動態試験を行うことは困難であるという欠点がある。そこで、陰窩から消化管幹細胞を調製・拡大培養した後、必要な時に吸収上皮細胞へと分化誘導することが可能な培養技術に注目し、薬物動態研究に導入を試みた。これまでの我々の検討より、この細胞は、種々代謝酵素やトランスポーターの活性が確認されていること、とりわけ CYP3A4 による薬物代謝能は、*in vivo* における小腸アベイラビリティを十分説明できうるレベルの活性であることなど、優れた特性を有していることが明らかとなった。現行市販されている小腸上皮細胞がプレートへの接着性を喪失し、浮遊状態で利用せざるを得ない状況で有ることを考えると、対照的である。現在、薬物動態研究に加えて、未分化条件、分化条件で培養したスフェロイド・オルガノイドを用いて、薬物に対する消化器毒性の評価系としての活用法についても検討している。本実験系は、使いたい時にいつでも使えるという点からも優れた *in vitro* モデルであり、製薬企業の関心も高い。但し、製薬企業が利用するためには、ソースとなるヒト小腸検体の入手の点で課題が残されている。現状では、当該企業が個別に倫理委員会の承認を得た後、提供者の許諾を得て初めて入手となるため、研究開始までに相当な時間を要する。海外から研究用に包括的な同意がとられている様々なヒト組織が販売されている状況とは対照的である。国内では、バイオバンク機能の更なる拡充に期待するところが大きい。

手術検体だけではなく、最近の日本薬物動態学会の学術集会（第 37 年会、横浜）では、市販の正常ヒト腎近位尿管上皮細胞をスフェロイド培養することで、薬物トランスポーターの発現を誘導し、安全性試験に活用できることも発表され

ている。しかしながら、3D 培養後分散させ、カルチャーインサート上に播種した際の機能維持にはまだ課題も残るようである。ヒト尿から未分化細胞を採取し、tubuloid として 3D 培養が可能であることも報告されており、創薬スクリーニングに適した培養・アッセイ技術の今後の更なる発展に期待するところである。

近年、新たな細胞培養デバイスとして、微小流路を利用した micro physiological system (MPS) も登場し、注目されている。MPS を利用することで、より生理学的な環境下での培養を実現し、*in vivo* に近い条件での薬物スクリーニングを実施することで、医薬品の成功確率が向上することが期待されている。MPS を用いたヒト組織の *in vitro* モデル開発では海外が先行しているが、国内でも AMED が MPS 開発プロジェクトを先導している。MPS の成否は、優れたデバイスの開発のみならず、十分な細胞機能を維持したヒト由来細胞を搭載できるかどうかにもかかっており、ここでもヒト組織由来細胞に対する期待は大きい。

医薬品開発を支える評価技術開発のためには、ヒト組織利用の希望を持つ研究者と提供者となる病院が密接に連携することが不可欠であり、その間を取り持つエイチ・エー・ビー研究機構の果たす役割は、今後ますます重要になる。

最後に、筑波大学医学医療系消化器外科の小田 竜也教授、榎本 剛史教授、橋本 真治准教授、下村 治講師、大原 佑介講師、宮崎 貴寛病院講師、筑波大学附属病院つくばヒト組織バイオバンクセンターの西山 博之部長、竹内 朋代病院教授に、極めて新鮮度の高いヒト小腸組織の供給にご尽力頂きましたのでこの場を借りて、御礼を申し上げます。また、ヒト小腸組織は、前田 和哉先生（現：北里大学薬学部・教授）が中心になって進めたプロジェクトである。

4. <活動年譜>

Human Animal Bridging (HAB) 協議会 活動年譜

1993年	10月	HAB 協議会構想について関係者に意見聴取
1994年	2月1日	発起人会を開催して HAB 協議会設立、会長に宍戸 亮が就任
	3月～	「ヒト試料有効利用」に関するアンケート
	5月17日	第1回学術年会開催（富士写真フィルム株式会社本社ホール）
	8月20日	NEWSLETTER Vol.1, No.1 発行
	10月	米国現地調査（FDA、NDRI を訪問）
1995年	3月30日	NEWSLETTER Vol.1, No.2 発行
	4月	文京区弥生学会センタービル内に事務所設置
	5月11日	日本臓器保存生物医学会との合同シンポジウム開催
	6月1-2日	第2回学術年会開催（日本薬学会長井記念ホール）
	9月30日	NEWSLETTER Vol.2, No.1 発行
	10月	米国現地調査（NDRI）
1996年	1月	NDRI と International Partnership 締結
	2月	第1回 HAB 協議会シンポジウム開催
	3月30日	NEWSLETTER Vol.2, No.2 発行
	4月	千葉県白井市に研究所設置（所長佐藤 哲男）
	5月16-17日	第3回学術年会開催（富士写真フィルム株式会社本社ホール）
	9月30日	NEWSLETTER Vol.3, No.1 発行
	12月24日	薬物相互作用データベース研究班設置
1997年	3月31日	NEWSLETTER Vol.3, No.2 発行
	5月15-16日	第4回学術年会開催（富士写真フィルム株式会社本社ホール）
	7月16日	薬物相互作用データベース研究班会議開催
	9月30日	NEWSLETTER Vol.4, No.1 発行
	10月22日	薬物相互作用データベース研究班会議開催
1998年	2月12日	薬物相互作用データベース研究班会議開催
	3月31日	NEWSLETTER Vol.4, No.2 発行
	5月12-13日	第5回学術年会開催（年会長 安原 一、昭和大学上條講堂）
	7月23日	薬物相互作用データベース研究班会議開催
	8月3日	第1回機能研セミナー開催
	8月12日	薬物相互作用データベース研究班会議開催
	9月20日	NEWSLETTER Vol.5, No.1 発行
	10月9日	薬物相互作用データベース研究班会議開催
10月15日	薬物相互作用データベース研究班全国展開開始	

	11月16日	薬物相互作用データベース研究班標準操作手順書発行
1999年	1月14日	薬物相互作用データベース研究会議開催
	3月15日	NEWSLETTER Vol.5, No.2 発行
	4月23日	薬物相互作用データベース研究会議開催
	5月19-20日	第6回学術年会開催（年会長 林 正弘、日本大学会館）
	8月3日	薬物相互作用データベース研究会議開催
	9月20日	NEWSLETTER Vol.6, No.1 発行
	11月30日	第2回機能研セミナー開催
	12月15日	薬物相互作用データベース研究会議開催
2000年	2月16日	薬物相互作用データベース研究班標準操作手順書改訂
	2月21日	薬物相互作用データベース研究会議開催
	2月24日	第2回機能研セミナーProceedings 発行
	3月31日	NEWSLETTER Vol.6, No.2 発行
	4月1日	佐藤 哲男が会長に就任
	5月18-19日	第7回学術年会開催（年会長 須賀 哲弥、昭和大学上條講堂）
	7月31日	NEWSLETTER Vol.7, No.1 発行
	12月11日	薬物相互作用データベース研究会議開催
2001年	2月22日	薬物相互作用データベース研究会議開催
	3月31日	NEWSLETTER Vol.7, No.2 発行
	5月11日	薬物相互作用データベース研究会議開催
	5月24-25日	第8回学術年会開催（年会長 杉山 雄一、昭和大学上條講堂）
	9月20日	NEWSLETTER Vol.8, No.1 発行
	11月26日	薬物相互作用データベース研究会議開催
2002年	1月23日	NPO 設立準備会開催
	2月13日	顧問会議開催
	3月11日	NPO 設立総会開催
	3月31日	NEWSLETTER Vol.8, No.2 発行
	4月1日	雨宮 浩が会長に就任
	5月23-24日	第9回学術年会開催（年会長 吉田 武美、昭和大学上條講堂）

特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構
活動年譜

2002年	7月11日	特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構認証（内閣府）
	7月25日	特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構登記完了
	7月25日	雨宮 浩が初代理事長に就任
	9月17日	薬物相互作用データベース研究班会議開催
	9月29日	米国現地調査（USC, OneLegacy）、NDRI 訪問
	11月11日	NEWSLETTER Vol.9, No.1 発行
	11月27日	叢書 Vol.2 「医学研究に於けるインフォームド・コンセント」 発行
	12月25日	第2次薬物相互作用データベース研究班会議開催
2003年	2月23日	第1回市民シンポジウム「アルツハイマー痴呆症と戦う」開催
	3月24日	NEWSLETTER Vol.9, No.2 発行
	5月29-30日	第10回学術年会開催（年会長 小林 眞一、昭和大学上條講堂）
	5月30日	第2回市民シンポジウム「ヒト組織の有用性について語る」開催
	6月25日	日本動物実験代替法学会とシンポジウムを共催
	9月20日	NEWSLETTER Vol.10, No.1 発行
	9月30日	叢書 Vol.3 「ヒト組織の有用性について語る」 発行
	11月4日	市川市に附属研究所移転
2004年	2月7日	ワークショップ「川崎病研究の現状と今後への展望の道筋」開催
	2月28日	第3回市民シンポジウム「生活習慣病・高脂血症を考える-悪玉コレステロールをやっつける-」開催
	3月11日	米国 NDRI 訪問
	3月24日	NEWSLETTER Vol.10, No.2 発行
	4月13日	第2次薬物相互作用データベース研究班会議開催
	5月18-19日	第11回学術年会開催（年会長 大野 泰雄、昭和大学上條講堂）
	5月19日	第4回市民シンポジウム「近未来の医療を語る-遺伝子情報が変える個人の医療」開催
	6月30日	第2次薬物相互作用データベース研究班会議開催
	8月24日	第2次薬物相互作用データベース研究班会議開催
	10月15日	NEWSLETTER Vol.11, No.1 発行
	10月15日	叢書 Vol.4 「近未来の医療を語る-遺伝子情報が変える個人の医療」 発行
	11月19日	ゲノム指針、疫学指針にパブリックコメントを提出
	11月22日	第2次薬物相互作用データベース研究班会議開催
	12月27日	厚生労働省大臣宛要望書を提出（6学会と連名）
2005年	2月19日	第5回市民シンポジウム「漢方薬の効能と正しい使い方」開催
	3月2日	第2次薬物相互作用データベース研究班会議開催
	3月31日	NEWSLETTER Vol.11, No.2 発行

	5月19-20日	第12回学術年会開催（年会長 池田 敏彦、昭和大学上條講堂）
	5月20日	第6回市民シンポジウム「糖尿病治療の最前線」開催
	9月26日	NEWSLETTER Vol.12, No.1 発行
	10月6日	第2次薬物相互作用データベース研究班会議開催
	10月30日	第7回市民シンポジウム「心臓病の予防と治療」開催
	12月1日	第1次人試料委員会開催（第1回）
	12月28日	第1次人試料委員会開催（第2回）
2006年	1月31日	叢書 Vol.5「漢方薬の効能と正しい使い方」発行
	2月22日	第1次人試料委員会開催（第3回）
	3月7日	米国 NDRI 訪問
	3月15日	NEWSLETTER Vol.12, No.2 発行
	3月22日	第1次人試料委員会開催（第4回）
	4月1日	叢書 Vol.6「心臓病の予防と治療」発行
	4月1日	市民新聞 第1号発行
	5月13日	第1次人試料委員会開催（第5回）
	5月18-19日	第13回学術年会開催（年会長 岡 希太郎、昭和大学上條講堂）
	5月19日	第8回市民シンポジウム「ぜんそく治療の最前線」開催
	6月24日	第1次人試料委員会開催（第6回）
	7月15日	市民新聞 第2号発行
	7月30日	第1次人試料委員会開催（第7回）
	9月9日	第42回日本移植学会市民フォーラムにて講演
	9月30日	市民公開講座「「脳」について考える」を静岡県腎臓バンクと共催
	10月6日	NEWSLETTER Vol.13, No.1 発行
	10月14日	第1次人試料委員会開催（第8回）
	10月20日	市民新聞 第3号発行
	11月19日	第9回市民シンポジウム「骨粗鬆症は年のせい？ 病気です！！」開催
	12月25日	第1次人試料委員会開催（第9回）
	12月25日	叢書 Vol.7「心臓病の予防と治療」発行
2007年	1月15日	市民新聞 第4号発行
	3月12日	NEWSLETTER Vol.13, No.2 発行
	3月21日	第1次人試料委員会開催（第10回）
	4月1日	市民新聞 第5号発行
	4月9日	日本学術会議・協力学術研究団体の指定
	5月1日	叢書 Vol.8「骨粗鬆症は年のせい？病気です！！」発行
	5月18-19日	第14回学術年会開催（年会長 草野 満夫、昭和大学上條講堂）
	5月19日	第10回市民シンポジウム「大腸がんはもう怖くない！」開催
	6月1日	深尾 立が理事長に就任

	7月1日	市民新聞 第6号発行
	7月20日	米国 NDRI 訪問
	8月13日	第1次人試料委員会開催 (第11回)
	9月3日	HS 財団訪問
	10月1日	市民新聞 第7号発行
	10月15日	NEWSLETTER Vol.14, No.1 発行
	11月1日	叢書 Vol.9 「大腸がんはもう怖くない！」 発行
	11月17日	第11回市民シンポジウム「血压革命」開催
2008年	1月7日	市民新聞 第8号発行
	3月10日	NEWSLETTER Vol.14, No.2 発行
	4月1日	市民新聞 第9号発行
	4月1日	叢書 Vol.10 「血压革命」 発行
	4月14日	顧問会議開催
	4月17日	米国 NDRI 訪問
	5月16-17日	第15回学術年会開催 (年会長 諏訪 俊男、昭和大学上條講堂)
	5月17日	第12回市民シンポジウム「慢性腎臓病との付き合い方」開催
	7月7日	市民新聞 第10号発行
	9月24日	NEWSLETTER Vol.15, No.1 発行
	10月1日	市民新聞 第11号発行
	10月1日	叢書 Vol.11 「慢性腎臓病との付き合い方」 発行
	11月1日	第13回市民シンポジウム「脳卒中になる前、なったら、その後は？」開催
2009年	1月5日	市民新聞 第12号発行
	3月14日	NEWSLETTER Vol.15, No.2 発行
	4月1日	叢書 Vol.13 「脳卒中になる前、なったら、その後は？」 発行
	4月20日	市民新聞 第13号発行
	5月22-23日	第16回学術年会開催 (年会長 北田 光一、昭和大学上條講堂)
	5月23日	第15回市民シンポジウム「トイレのことを気にしない生活」開催
	7月6日	市民新聞 第14号発行
	8月10日	厚生労働省大臣宛要望書を提出 (9学会と連名)
	10月1日	NEWSLETTER Vol.16, No.1 発行
	10月5日	市民新聞 第15号発行
	10月31日	叢書 Vol.14 「トイレのことを気にしない生活」 発行
	10月31日	第15回市民シンポジウム「乳がんの撲滅に向けて」開催
	12月22日	「バイオバンク構想の法的・倫理的検討 その実施と人間の尊厳」を上智大学出版から発行
2010年	1月13日	市民新聞 第16号発行
	3月1日	NEWSLETTER Vol.16, No.2 発行

	3月12日	米国 NDRI 訪問
	4月7日	市民新聞 第17号発行
	5月1日	叢書 Vol.15 「乳がんの撲滅に向けて」発行
	5月21-22日	第17回学術年会開催（年会長 堀井 郁夫、昭和大学上條講堂）
	5月22日	第16回市民シンポジウム「インフルエンザと新型インフルエンザ」開催
	7月7日	市民新聞 第18号発行
	9月27日	NEWSLETTER Vol.17, No.1 発行
	10月5日	市民新聞 第19号発行
	10月23日	第17回市民シンポジウム「加齢による目病気」開催
	12月13日	日本製薬工業協会宛て要望書提出
2011年	1月9日	市民新聞 第20号発行
	1月17日	日本製薬工業協会医薬品評価委員会ヒアリング
	2月2日	叢書 Vol.16 「インフルエンザと新型インフルエンザ」発行
	3月3日	NEWSLETTER Vol.17, No.2 発行
	3月11日	米国 NDRI 訪問
	4月1日	叢書 Vol.17 「加齢による目の病気」発行
	4月5日	市民新聞 第21号発行
	5月20-21日	第18回学術年会開催（年会長 山添 康、昭和大学上條講堂）
	5月21日	第18回市民シンポジウム「うつ病診療の最前線」開催
	6月15日	日本製薬工業協会にアンケート調査結果を報告
	7月5日	市民新聞 第22号発行
	9月13日	叢書 Vol.18 「うつ病診療の最前線」発行
	9月25日	NEWSLETTER Vol.18, No.1 発行
	10月11日	市民新聞 第23号発行
	10月29日	第19回市民シンポジウム「正しく知ろう、リウマチ診療の最前線」開催
2012年	1月4日	市民新聞 第24号発行
	3月2日	NEWSLETTER Vol.18, No.2 発行
	3月26日	米国 NDRI 訪問
	4月5日	市民新聞 第25号発行
	4月5日	叢書 Vol.19 「正しく知ろう、リウマチ診療の最前線」発行
	5月18-19日	第19回学術年会開催（年会長 泉 高司、昭和大学上條講堂）
	5月19日	第20回市民シンポジウム「大きく変わった肺がん治療」開催
	7月2日	市民新聞 第26号発行
	9月15日	叢書 Vol.20 「大きく変わった肺がん治療」発行
	9月25日	NEWSLETTER Vol.19, No.1 発行
	10月1日	市民新聞 第27号発行

	10月13日	第21回市民シンポジウム「糖尿病・なぜ怖い? どう予防し、どう治療するか?」開催
	11月21日	厚生労働省、日本臓器移植ネットワーク訪問
2013年	1月6日	市民新聞 第28号発行
	3月4日	NEWSLETTER Vol.19, No.2 発行
	3月15日	米国 NDRI 訪問
	4月6日	叢書Vol.21「糖尿病:なぜ怖い? どう予防し、どう治療するか?」発行
	4月11日	市民新聞 第29号発行
	5月17日	20周年記念誌 発行
	5月17-18日	第20回学術年会開催(年会長 豊島 聡、昭和大学上條講堂)
	5月18日	第22回市民シンポジウム「C型肝炎-治療の現状と展望」開催
	7月9日	市民新聞 第30号発行
	8月29日	叢書 Vol.22「C型肝炎-治療の現状と展望」発行
	9月4日	NEWSLETTER Vol.20, No.1 発行
	10月7日	市民新聞 第31号発行
	10月19日	第23回市民シンポジウム「認知症に「ならない」、「なったかも」、「なっても」」開催
2014年	1月7日	市民新聞 第32号発行
	2月28日	NEWSLETTER Vol.20, No.2 発行
	4月2日	叢書Vol.23「認知症に「ならない」、「なったかも」、「なっても」」発行
	4月2日	市民新聞 第33号発行
	5月16-17日	第21回学術年会開催(年会長 森脇 俊哉、昭和大学上條講堂)
	5月17日	第24回市民シンポジウム「予防接種の大切さ-日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のために」開催
	7月2日	市民新聞 第34号発行
	7月17日	経済産業省生物化学課一行来所
	9月3日	叢書 s.24「予防接種の大切さ-日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のために」発行
	9月5日	日本レギュラトリーサイエンス学会にて共同シンポジウム開催
	9月26日	NEWSLETTER Vol.21, No.1 発行
	10月2日	市民新聞 第35号発行
	10月12日	第2次人試料委員会開催(第1回)
	10月18日	第25回市民シンポジウム「腰痛の新しい常識」開催
	10月27日	厚生労働省研究開発振興課面談調査
	11月9日	第2次人試料委員会開催(第2回)
12月18日	経済産業省生物化学課一行来所	
12月21日	第2次人試料委員会開催(第3回)	
2015年	1月7日	市民新聞 第36号発行

	1月25日	第2次人試料委員会開催(第4回)
	3月13日	NEWSLETTER Vol.21, No.2 発行
	3月15日	第2次人試料委員会開催(第5回)
	4月3日	市民新聞 第37号発行
	4月4日	叢書 Vol.25 「腰痛の新しい常識」発行
	4月19日	第2次人試料委員会開催(第6回)
	5月10日	第2次人試料委員会開催(第7回)
	6月26-27日	第22回学術年会開催(年会長 大森 栄、昭和大学上條講堂)
	6月27日	第26回市民シンポジウム「健康な腸寿のすすめ」開催
	7月8日	市民新聞 第38号発行
	7月12日	第2次人試料委員会開催(第8回)
	8月23日	第2次人試料委員会開催(第9回)
	9月16日	NEWSLETTER Vol.22, No.1 発行
	10月1日	市民新聞 第39号発行
	10月1日	叢書 Vol.26 「健康な腸寿のすすめ」発行
	10月31日	第27回市民シンポジウム「抗疲労のすすめ」開催
	11月16日	DIA 日本年会シンポジウム「創薬創出へのヒト臓器・組織利用」を共催
	12月20日	第2次人試料委員会開催(第10回)
2016年	1月6日	市民新聞 第40号発行
	2月24日	NEWSLETTER Vol.22, No.2 発行
	4月1日	叢書 Vol.27 「抗疲労のすすめ」発行
	4月5日	市民新聞 第41号発行
	5月26-27日	第23回学術年会開催(年会長 菅沼 章純、つくば産業総合研究所共用講堂)
	5月28日	第28回市民シンポジウム「睡眠の健康科学」開催
	6月28日	医療とニューメディアの会で講演
	7月6日	市民新聞 第42号発行
	9月13日	AMED 大谷 泰夫理事訪問
	9月28日	NEWSLETTER Vol.23, No.1 発行
	10月7日	市民新聞 第43号発行
	11月25日	叢書 Vol.28 「睡眠の健康科学」発行
	11月26日	第29回市民シンポジウム「突然死を防ごう」開催
	12月3日	宮崎 秀樹元参議院議員訪問
	12月15日	経済産業省生物化学課訪問
	12月20日	バイオバンクの展開—人間の尊厳と医科学研究を上智大学出版から発行
2017年	1月9日	市民新聞 第44号発行
	2月25日	NEWSLETTER Vol.23, No.2 発行
	4月1日	叢書 Vol.29 「突然死を防ごう」発行

	4月3日	市民新聞 第45号発行
	6月1-2日	第24回学術年会開催(年会長 樋坂 章博、昭和大学上條講堂)
	6月3日	第30回市民シンポジウム「知っておきたい臓器がんとその治療法」開催
	7月3日	市民新聞 第46号発行
	8月10日	経産省生物化学産業課訪問
	10月2日	市民新聞 第47号発行
	10月11日	NEWSLETTER Vol.24 No.1 発行
2018年	1月9日	市民新聞 第48号発行
	1月11日	文部科学省藤原 誠官房長面談
	2月1日	文部科学省ライフサイエンス課訪問
	2月2日	日本製薬工業協会常務理事田中 徳雄氏面談
	2月15日	NEWSLETTER Vol.24 No.2 発行
	2月18日	第3次人試料委員会開催(第1回)
	3月13日	ドイツバイオバンク視察
	4月1日	叢書 Vol.31 「お父さんの健康を考えよう 前立腺がんのお話」発行
	4月2日	市民新聞 第49号発行
	4月8日	第3次人試料委員会開催(第2回)
	5月24-25日	第25回学術年会開催(年会長 田端 健司、つくば産業総合研究所共用講堂)
	5月26日	第31回市民シンポジウム「婦人科がんの話題」開催
	6月17日	第3次人試料委員会開催(第3回)
	6月27日	AMED 菱山 豊理事訪問
	6月29日	内閣府加藤 祐一参事官訪問
	7月2日	市民新聞 第50号発行
	7月10日	厚労省研究開発振興課森光 敬子課長訪問
	7月11日	経産省生物化学産業課上村 昌博課長訪問
	7月18日	経産省生物化学産業課新階 央氏訪問
	7月24日	文科省ライフサイエンス課永井 雅規課長訪問
	8月8日	経産省生物化学産業課新階 央氏訪問
	9月20日	東海大学病院乳腺外科新倉 直樹教授訪問
	10月1日	NEWSLETTER Vol.25 No.1 発行
	10月1日	市民新聞 第51号発行
	10月1日	叢書 Vol.32 「婦人科がんの話題」発行
	10月13日	第32回市民シンポジウム「健康食品を食べたら健康になるの？」開催
	12月2日	第3次人試料委員会開催(第4回)
2019年	1月7日	市民新聞 第52号発行
	2月15日	製薬協川原 章専務理事訪問
	2月27日	HAB NEWSLETTER Vol.25 No.2 発行

	3月19日	製薬協研究開発委員会招致
	4月1日	叢書 Vol.33 「健康食品を食べたら健康になるの？」発行
	4月8日	市民新聞 第53号発行
	6月20-21日	第26回学術年会開催（年会長木内祐二、昭和大学上條講堂）
	6月22日	第33回市民シンポジウム「最先端のがん治療はここまできた」開催
	7月1日	湘南ヘルスイノベーションパーク（アイパーク）に事務所設置
	7月5日	厚生労働省血液対策課石川 直子課長疑義照会
	7月8日	市民新聞 第54号発行
	7月12日	東北大学東北メディカル・メガバンク機構見学
	9月4日	市民新聞 第55号発行
	9月30日	NEWSLETTER Vol.26 No.1 発行
	11月2日	第34回市民シンポジウム「白血病のあたらしい治療」開催
	11月11日	アイパークボランティア血液供給事業開始
2020年	1月6日	市民新聞 第56号発行
	1月27日	第1回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催（アイパーク）
	2月16日	NEWSLETTER Vol.26 No.2 発行
	2月5日	筑波大学小田 竜也教授訪問
	3月10日	「製薬と日本社会-創薬研究の倫理と法-」を上智大学出版から発行
	4月6日	市民新聞 第57号発行
	7月1日	市民新聞 第58号発行
	7月29日	第2回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催（アイパーク）
	9月3-4日	第27回学術年会開催（年会長梅原 健、Zoom Webinar オンライン開催）
	9月5日	第35回市民シンポジウム「認知症治療の最前線」開催
	10月5日	市民新聞 第59号発行
	10月13日	厚生労働省血液対策課中谷 祐貴子課長疑義照会
	11月10日	「製薬と日本社会-創薬研究の倫理と法-」国公立大学図書館に寄贈（約100施設）
	11月16日	NEWSLETTER Vol.27 No.1 発行
	11月25日	第3回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催（アイパーク）
	12月21日	叢書 Vol.36 「認知症治療の最前線」発行
2021年	1月6日	市民新聞 第60号発行
	3月6日	NEWSLETTER Vol.27 No.2 発行
	3月17日	厚生労働省内閣官房厚生科学課高江 慎一研究企画官疑義照会
	4月5日	市民新聞 第61号発行
	4月12日	海老名総合病院服部 智任院長訪問
	5月7日	海老名総合病院外科、病理部 Web 会議
	5月27日	第1回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催（アイパーク）

	6月1日	寺岡 慧が理事長に就任
	6月3-4日	第28回学術年会開催 (年会長楠原 洋之、Zoom Webinar オンライン開催)
	7月5日	市民新聞 第62号発行
	9月4日	市民新聞 第63号発行
	9月28日	第2回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催 (アイパーク)
	9月28日	NEWSLETTER Vol.28 No.1 発行
	10月8日	海老名総合病院外科訪問、タブレット IC 取得の打ち合わせ
	11月26日	カワイ眼科訪問、涙液採取の手技
	12月2日	海老名総合病院からの手術残余組織供給事業開始
	12月22日	第3回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催 (アイパーク)
2022年	1月10日	市民新聞 第64号発行
	2月23日	NEWSLETTER Vol.28 No.2 発行
	3月14日	アイパークボランティア血液供給事業に涙液を追加
	4月4日	市民新聞 第65号発行
	5月19-20日	第28回学術年会開催 (年会長檜杖 昌則、昭和大学上條記念館、Zoom Webinar 開催)
	7月5日	市民新聞 第66号発行
	7月13日	第1回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催 (アイパーク)
	9月23日	NEWSLETTER Vol.29 No.1 発行
	10月3日	市民新聞 第67号発行
	10月17日	アイパークボランティア血液供給事業に唾液、毛髪を追加
	12月13日	第2回「人を対象とする研究倫理指針研修会」開催 (アイパーク)
2023年	1月4日	市民新聞 第68号発行
	1月11日	アイパークボランティア血液供給事業に尿を追加

5. 第30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 中島 美紀 (金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授)

HAB 研究機構学術年会は記念すべき第30回目を迎えました。HAB 研究機構は、医薬品開発で問題となる実験動物とヒトとの種差を克服する (Human & Animal Bridging) ため、ヒト組織の有用性を実証するため、ヒト組織を有効に活用するため、のプラットフォームを整備し、創薬・医学・薬学研究に大きく貢献してきました。さまざまなヒト組織が研究に利用できるようになりましたが、ヒト組織の研究活用の拡大と相まって、ここ30年における薬物動態学・医薬品安全性学領域における基礎研究も進展し、創薬に貢献しています。近年、創薬モダリティは多様化し、創薬トレンドも変化しつつあるように、基礎研究もまた、さらなる創薬・医療への貢献をめざし未踏領域の課題を解明すべく日進月歩で発展しています。

本学術年会では、「創薬を加速する ADMET 研究最前線：基礎から創薬へ」と題し、薬物動態、医薬品毒性、ニューモダリティと、多方面から最先端の基礎研究・創薬研究をご紹介いただき、今後の展望を議論したいと思っております。トランスポーター研究、薬物代謝研究、特異体質毒性研究のそれぞれについて、(30年の) 進歩と今後の展望について、3人の先生より特別講演をいただくこととなっ



ており、大変楽しみにしております。また、一般演題 (ポスター発表) も受け付け、じっくりディスカッションする時間も設けます。若手研究者・学生を対象に、優秀発表賞を選出・授与しますので、奮ってご参加ください。

2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症まん延の影響を受け、第27回 (2020年)、第28回 (2021年) の学術年会はオンライン形式、第29回 (2022年) の学術年会はハイブリッド形式での開催となりました。本年の学術年会は、昭和大学上條記念館にて4年ぶりに完全オンサイトで開催いたします。是非、この記念すべき第30回目の学術年会にて、face-to-face で議論を交わし、実りある情報交換の場にしていただければと願っています。

多くの方々のご参加を心よりお待ちしております。

(2) プログラム

第 30 回 HAB 研究機構学術年会

「創薬を加速する ADMET 研究最前線：基礎から創薬へ」

■2023 年 5 月 25 日（木曜日）

特別講演 I

トランスポーター研究の進歩と展望

玉井 郁巳（金沢大学）

シンポジウム I 吸収・分布・排泄研究最前線

経口吸収改善を目的としたプロドラッグ化へのアプローチ

清水 麻衣（日本たばこ産業株式会社）

胆汁回収が可能なヒト肝細胞培養手法の構築と薬物胆汁中排泄予測への応用

荒川 大（金沢大学）

The use of human-derived intestinal samples to understand the intestinal absorption of drugs

Veronika Rozehnal（Daiichi Sankyo Tissue and Cell Research Center Munich）

ヒト iPS 細胞を用いた BBB モデルの構築と輸送解析への応用

黒澤 俊樹（帝京大学）

特別講演 II

薬物代謝研究の進歩と展望

山崎 浩史（昭和薬科大学）

シンポジウム II 代謝研究最前線

機能解析から紐解かれた non-P450 酸化・還元酵素の新たな特徴

深見 達基（金沢大学）

医薬品研究開発における Non-CYP 代謝研究～還元及び加水分解を含むマルチ代謝経路およびその種差の解明～

牧野 智恵（第一三共株式会社）

エステル型プロドラッグの加水分解における α 1- 酸性糖タンパク質の関与と種差に関する研究

河野 健太（小野薬品工業株式会社）

核酸医薬品の CYP 阻害評価

池田 和美（田辺三菱製薬株式会社）

薬剤性肝障害評価におけるシトクロム P450 阻害試験の有用性

吉成 浩一（静岡県立大学）

■2023年5月26日（金曜日）

特別講演Ⅲ

特異体質毒性研究の進歩と展望

伊藤 晃成（千葉大学）

シンポジウムⅢ 毒性研究最前線

毒性研究におけるヒト iPS 細胞の応用

清川 順平（中外製薬株式会社）

安全性評価における MPS の現状と期待

奈良岡 準（アステラス製薬株式会社）

不死化細胞によるヒト脳モデルで新たな創薬非臨床試験法を探る

降幡 知己（東京薬科大学）

臓器特異的血管によるオルガノイドプラットフォーム技術の発展と応用

佐伯 憲和（東京医科歯科大学）

シンポジウムⅣ ニューモダリティ-ADMET 最前線

中分子・ペプチド創薬における産官学連携のエコシステム活用

演者交渉中

核酸医薬品の非臨床安全性評価について

平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所）

核酸医薬品の体内動態評価における課題と展望～真の PK/PD に迫るための ADME 評価法～

岩崎 慎治（武田薬品工業株式会社）

AAV を利用した遺伝子治療研究開発における ADME 研究の進展と今後の展開

松本 明宏（アステラス製薬株式会社）

新規モダリティ医薬品の免疫毒性評価の現況と課題

松村 匠悟（アステラス製薬株式会社）

一般講演（ポスターセッション）

5月26日（金）昼休憩時 12:20 - 13:50

年会2日目の昼食時に、一般講演（ポスター発表）を開催いたします。若手研究者・学生を対象に、優秀発表賞を選出・授与します。多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

軽食をご用意いたします。

※掲載情報は2023年1月31日現在のものです。演題等に変更になる場合もございます。最新情報は年会特設サイトにて公開予定です。

6. <連載>

医薬品安全性研究の現状と将来

名古屋大学名誉教授、金沢大学名誉教授

横井 毅

第3話 細胞外小胞と薬物動態・安全性

1. はじめに

近年、細胞間の情報伝達における細胞外小胞 (Extracellular vesicles, EVs) の役割が注目されている。直径 50~150 nm の小胞はエクソソーム (Exosome) と呼われ、MVs (Microvesicles) は、100~1000 nm と分類されているが、サイズの差からも、比重の差からもエクソソームと MVs を明確に分離することは難しい (図 1)。広い意味での MVs は、アポトーシス小体、リポソームやマイクロソームも含む。しかし、エクソソームを主成分とし、MVs を含むものを EVs と記述することが、現在では一般的であり¹⁾、本稿

もこれに従う。近年、日本細胞外小胞学会 (JSEV) 及び国際細胞外小胞学会 (ISEV) は、活発に情報を発信している。

EVs の主成分としてのエクソソームは、エンドサイトーシス過程で形成されるエンドソーム膜由来の小胞が細胞外に放出されたものであり、膜上には膜貫通蛋白質のテトラスパニン類 (CD9、CD63、CD81 など) や接着分子を発現している。内部の主な構成成分は脂質、蛋白質、核酸 (miRNA、mRNA、DNA) である²⁾。MVs は細胞から直接細胞外へ分泌される小胞である。

EVs はあらゆる細胞が分泌しているた

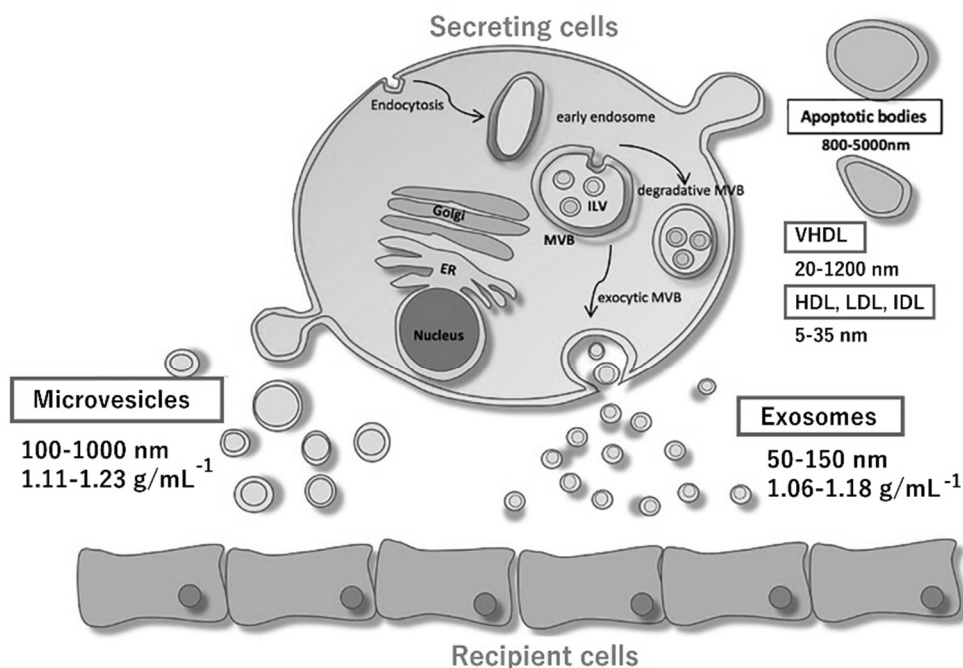


図 1 : EVs の生合成過程 (参考文献1から転載、一部改変)

ER, endoplasmic reticulum; ILV, intraluminal vesicle; MVB, multivesicular body

め、様々な体液中（血液、尿、唾液、母乳、汗など）に EVs が存在している。生きた小胞である EVs について、様々な研究が進展している。代表的な研究として、(1) 細胞間の情報伝達機能の解明、疾病の発症や転移との関連、(2) 疾病の予測や診断バイオマーカーの開発、(3) 改変を施した EVs 投与による薬物療法や疾病治療及び創薬応用、(4) EVs の生合成過程や取り込み機序の解明、(5) 内包物の検出や分離分析技法の開発、などを挙げることができ、医薬学のみならず、食品、化粧品、工学やナノテクノロジー等の広範な分野で基礎・応用研究が急速に進展している。

とりわけ、がん関連の研究が進展している。がん化の初期段階から EVs の放出が増加する。がん細胞由来 EVs には、固有の miRNA、mRNA や蛋白質などが含まれており、特に、がん細胞由来 EVs に含まれる miRNA が細胞間を移動し、情報伝達の結果としてがんの転移に関与することが注目されている。また、間葉系幹細胞から産生される EVs による、がん抑制効果も注目されている^{1, 4, 5, 6, 7}。

本稿では、EVs の基礎的情報や EVs を扱う場合の留意点、EVs が関連する薬物動態及び安全性の研究展開を中心に取り上げ、今後の研究動向について述べる。

2. EVs 取扱いの留意点: EVs 調製方法と解析

EVs のバイオマーカー解析研究は、扱い易い血清/血漿、腹水や尿などの低侵襲性リキッドバイオプシー試料を対象とした検討が一般的である。EVs は分泌顆粒の一種であるため、臓器や組織中の EVs の検討例は極めて少ない。リキッドバイ

オプシー試料を用いて、EVs 中の miRNA、lncRNA、mRNA や蛋白質の網羅的発現解析を行う場合が多い⁸。しかし、EVs の調製については、安定的に再現性が得られる方法は未だ確立されておらず、その調製方法に十分に留意する必要がある。

推奨される調製法として、2 回超遠心分離法、または超遠心法とショ糖密度勾配遠心分離法を組み合わせた方法が推奨されるが、収量が少ないという難点がある^{1, 2}。また、生体由来試料には、性状や濃度が類似した多くの小胞が存在し、目的とする EVs だけを単離して定量することはかなり難しい。よって、ポリマーを用いた低速遠心沈降法、限外ろ過法、さらに EVs 表面のテトラスパニン類 (CD63、CD9 や CD81) や、EVs 中の HSP70 や Rab 蛋白質 (EVs 分泌調製因子) を利用したアフィニティー精製などを組み合わせた方法もある¹。現在では様々な簡易カラムや精製キット等が販売されている。しかし、個々の精製方法によって収量もサイズ分布も異なる結果が得られ、簡便で安定した調製方法が無いのが現状である。最終的には、電子顕微鏡で粒子の大きさや形状を確認し、ナノ粒子トラッキング (NTA) 法や電気抵抗パルス (TRPS) 法による EVs 分画の収量 (粒子数) と粒度分布を確認する。しかし、同じ粒子形状でも EVs であるという保証を得るためには、さらに HSP70 や Rab 蛋白質を EVs のマーカーとしたウエスタンブロットが推奨されている (図 2)^{9, 10}。

現状では、各調製法の特徴を知り、研究目的に応じた選択が必要である。従って、論文や報告においては、EVs 調製方法に注意して、結果を考察する必要が

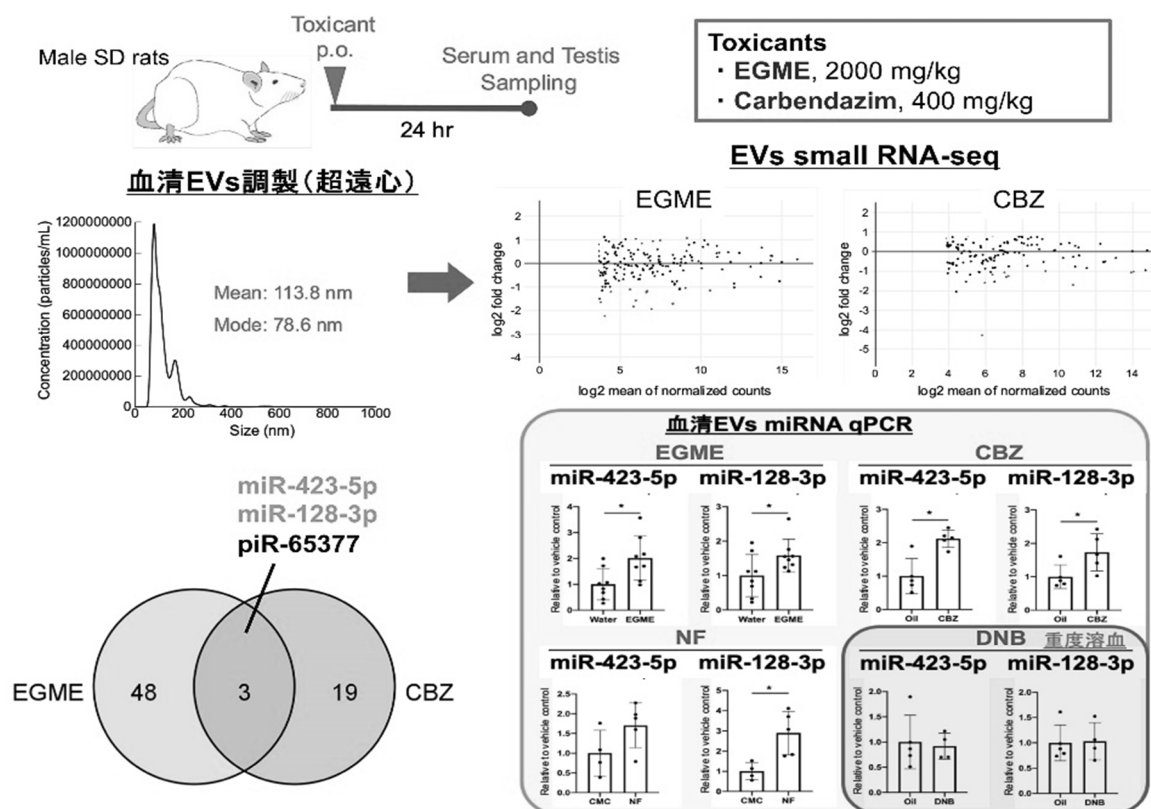


図2. 精巢毒性化合物投与ラットの血清EVs中のバイオマーカーの検索と評価研究の概要⁹⁾。
 2回超遠心分離によって調製したEVsの網羅的遺伝子発現解析。
 EGME, ethylene glycol monomethyl ether; CBZ, carbendazim; NF, nitrofurazone;
 DNB, 1,3-dinitrobenzene

あり、報告されたデータを再現できない場合も少なくない。近い将来、エクソソームを中心としたEVsだけを特異的に吸着するナノファイバーシートやカラム充填剤が実用化され、統一的なプロトコールが提案されるであろう。

3. 薬物動態とEVs: EVsをcargo delivery systemとして用いる方法

ヒトの体の中には、常に100兆個以上のEVsが循環している。よって、EVsはcargo delivery systemとして、*in vitro*実験から*in vivo*治験まで多分野で用いられる。cargoとして、siRNA、miRNA、lncRNA、mRNA、DNA、therapeutic proteinや治療薬などが選択されるが、これらのcargoをEVsに封入した後、目的

臓器に到達させる必要がある^{11,12)}。このために様々な封入法(cargo loading methods)が工夫されている。すなわち、EVs調製前にcargoをloadingする場合には、EVs調製用の対象細胞とcargoを共培養する場合や、plasmid transfectionによって目的とするRNAや蛋白質を高発現させた後にEVsを調製する場合がある。一方、調製後のEVsへのcargo loadingには、共培養、electroporation、sonication、extraction、freeze-thaw cycle、saponinやtransfectionなどの様々な方法が選択できる^{11,13,14)}。特に抗がん薬をEVsに封入させ、DDS(drug delivery system)を工夫したがん治療の研究報告が多く、期待されている分野である¹⁵⁾。また、EVsがBBB(blood brain

barrier) を通過しやすい性質も利用されている¹⁶⁾。さらに、がん細胞を対象とするばかりでなく、免疫細胞や間葉系幹細胞を調製し、肺がん、肝臓がん、膵臓がん、子宮がんなどの治療に適用する臨床研究も報告されている^{3, 11)}。

4-1. 医薬品安全性と EVs : 肝障害における EVs の役割

肝障害における EVs の研究は、NASH^{17, 18)}、NAFLD¹⁹⁾や肝線維症²⁰⁾の病態との関連についての研究が散見される。DILI (薬物性肝障害、drug-induced liver injury) については、アセトアミノフェンや D-(+)-ガラクトサミンについての報告が多い^{21, 22)}。また、肝細胞特異的 EVs の調製方法として、抗 ASGR1 (asialoglycoprotein receptor 1) 抗体を結合させたビーズを用いた報告が有用である¹⁹⁾。これらの研究結果から、肝細胞由来または間葉系幹細胞由来の EVs が、miRNA、mRNA や蛋白質を病態バイオマーカーとして提示していると同時に、EVs を介した細胞治療が有効であることが示されている。

本稿では、自己免疫性 DILI 動物モデルとして用いられる Con A (concanavalin A) 誘導性 DILI における EVs の役割について、我々の検討結果を紹介する。

4-2. Con A 誘導性肝障害における EVs の役割¹⁰⁾

Con A を常法によりマウスに静脈内投与後、血清中 EVs を 2 回超遠心分離法により調製した。また、マウスマクロファージ由来細胞株である RAW264.7 細胞に Con A を暴露し、培養上清中に分泌され

た EVs を同様に超遠心分離により調製した。Con A-DILI マウスにおいて、血清中の EVs 数が有意に増加した。これらの EVs はマクロファージ細胞由来であった。また、*in vitro* では RAW264.7 細胞に Con A を処置すると分泌 EVs 数も有意に増加した。しかし、肝臓由来 Hepa1-6 細胞では分泌 EVs 数は変動しなかった。Con A-DILI マウス血清 EVs (Serum Con A-EVs) または Con A 処置 RAW264.7 細胞分泌 EVs (RAW Con A-EVs) を RAW264.7 細胞と共培養することにより、EVs が細胞内に取り込まれ、Con A 刺激による炎症性サイトカイン (IL-6、IL-1 α 及び TNF- α) の細胞内 mRNA レベル及び培養上清中の蛋白質レベルの増加が抑制された。このことから、マクロファージ由来 EVs が炎症性サイトカイン産生を抑制する作用が示された (図 3)。

次に、これら EVs の網羅的 miRNA-seq 解析の結果、Serum Con A-EVs 及び RAW Con A-EVs 中の miR-122-5p と miR-148a-3p レベルが、有意に増加することが見出された。Con A-DILI のマクロファージ細胞間でこれら miRNAs が EVs を介して輸送されていると考えられた。さらに、これら miRNAs の標的遺伝子の予測及びパスウェイエンリッチメント解析の結果、MAPK 及び PI3K/Akt signal pathways の mRNA レベルが有意に減少したことから、これらの miRNAs が炎症性サイトカイン産生抑制に働く因子であることが示された (図 3)。また肝臓における EVs 産生量を低下させる目的で、Rab27A 蛋白質の発現を siRNA によってノックダウンした。この結果、Con A-DILI の病態が有意に増悪し、EVs が

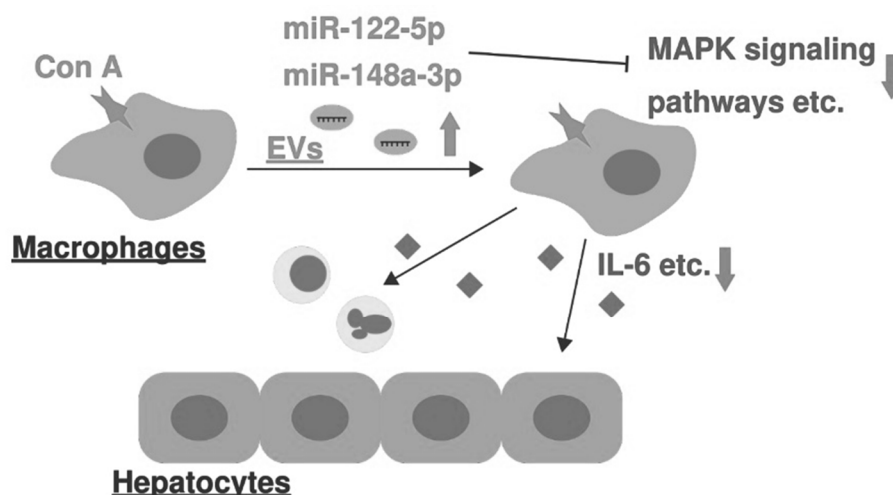


図3. Con A 誘導性DILIにおいて、マクロファージ由来EVsが包含しているmiRNAsが細胞間伝達による炎症性サイトカインの産生調節を介して、病態調節を行っている¹⁰⁾。

Con A 肝炎病態調節に関与していることが示された¹⁰⁾。また最近、デキサメサソンの肝障害組織への到達が、間葉系幹細胞由来EVsによってより効率的で特異的に運ばれることが報告された²³⁾。

マクロファージ由来 EVs が包含 miRNAs の細胞間輸送により、炎症性サイトカイン産生調節に介在しており、ConA-DILI の病態調節の役割を果たしていることが示された。EVs に内包された情報と DDS 機能の活用による新しい治療法の展開が期待される。

5. 精巣障害の前臨床安全性バイオマーカー探索：EVs 中の miRNA

DILI 以外の臓器障害として、精巣障害を取り上げた我々の研究を紹介する。

新薬開発における動物実験において、精巣障害が開発の障害になる場合が少なくない。精巣障害の非侵襲的モニタリングは困難であり、開発初期に適用できる感度の良いバイオマーカーは見出されていない。

我々は典型的な精巣毒性発症化合物で

ある EGME (ethylene glycol monomethyl ether) と CBZ (carbendezim) を雄性ラットに投与後、血清中の EVs を超遠心分離法にて調製した(図2)⁹⁾。調製した EVs の平均直径は 113.8 nm であった。得られた血清について網羅的 miRNA-seq 解析を行った結果、両精巣障害モデル間で共通変動する miRNA 2 種(miR-423-5p、miR-128-3p) を同定した。次に、個別の条件検討の動物血清について qPCR によって結果を検証できることを確認した。さらに、典型的な精巣毒性化合物である NF (nitrofurazone) と DNB (1,3-dinitrobenzene) についても評価検討した。その結果、EGME、CBZ、NF については両方の miRNA が血清 EVs バイオマーカーとなる可能性が示された。一方、DNB では溶血が認められ、赤血球中の EVs が混入し、結果を検証できなかった(図2)。いずれの動物モデルにおいても、従来血清テストステロン値の測定では、障害を明確に検出できなかった。

サル及びイヌにおいても、EGME による精巣障害が、血清中のそれぞれ異なる

miRNA がバイオマーカーとして有用であると報告されており、今後の検証結果が待たれる^{24,25)}。バイオマーカーの検出法は簡便な方法が推奨される。この観点から EVs の調製が必要であることは煩雑である。しかし、我々のいずれの動物モデルにおいても、EVs ではなく全血清について検討した結果、バイオマーカーとして有意な miRNA は見出せなかった。血清中の EVs は低侵襲性の精巣特異的障害マーカーの検出に有用であり、前臨床試験に適用できる可能性があるが⁹⁾、今後は精巣由来 EVs の特異的調製法の開発等、さらなる検討が必要である。

6. EVs 関連臨床試験について

EVs を診断や治療に適用するための臨床研究は、世界中で本格化している。EVs 療法は、従来の細胞医薬に比べて、投与による肺塞栓のリスクが少なく、ガン化のリスクが低く、安全性が高いという特徴がある³⁾。また、EVs は BBB を通過し易いことから、抗炎症因子を持った EVs または、抗炎症薬を内封した EVs を肝障害のみならず、アルツハイマーなどの神経炎症関連疾患に適用する開発も行われている。さらに、皮膚の細胞間では EVs がやり取りされており、紫外線によって亢進することが明らかになっている。この EVs 間情報伝達を阻害すると、皮膚障害が軽減されることを、アセロラなどの天然物において報告されている。また、CD24 を過剰発現させた EVs を用いた COVID-19 の重症化治療に対する臨床試験も進んでいる。こうした EVs に関連し

ている臨床試験の最新情報は、引用文献 3 の supplementary table にまとめられている³⁾。また、NIH の web site である ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) に新しい情報が更新されている。

7. 今後の展望

可能性が広がりつつある EVs 研究であるが、現状では EVs 調製方法や解析技術を確立し、結果の再現性・普遍性を確保することが急がれる。その上で、定量的で生理学的条件を考慮した検討を目指すべきであると考えられる。すなわち、現状では投与する EVs 量及び薬剤封入量を正確に見積ることが難しい¹⁾。この為に、機能評価や検証試験の再現性が難しい。しかし、肝 CYP 酵素を誘導させた条件で、血清から調製した EVs 中の CYP 分子種やトランスポーターを定量し、遺伝子多型との関係の検討例もあり^{26, 27)}、DDS と併せて今後の展開が待たれる。

前臨床及び臨床研究分野において、非常に多くの EVs 利活用研究が始まっている。今後、薬物動態・毒性学分野における EVs 研究について、新しい展開が期待されており、その動向に注目したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

謝辞；本稿の内容は、名古屋大学大学院医学系研究科トシコゲノミクス研究室で行われた研究を中心にまとめたものである。

参考文献

- 1) Useckaite Z. et al. *Drug Metab Dispos.* 49:961-971 (2021)
- 2) Rogers RG. et al. *Front Physiol.* 11:479 (2020)
- 3) Zeng Y. et al. *Front Cell Develop Biol.* 10:816698 (2022)
- 4) Prieto-Vila M. et al. *Front Cell Dev Biol.* 9:620498 (2021)
- 5) Kogure A. et al. *Int J Mol Sci.* 21:4463 (2020)
- 6) Urabe F. et al. *J Extracell Vesicles.* 10:12125 (2021)
- 7) Yokoi A. & Ochiya T. *Semin Cancer Biol.* 74:79-91 (2021)
- 8) Saito M. et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 546:103-110 (2021)
- 9) Kawata R. et al. *Toxicology.* 440:152490 (2020)
- 10) Kawata R. et al. *Toxicology.* 443:152544 (2020)
- 11) Wang Z. et al. *Biomed Pharmacother.* 153:113480 (2022)
- 12) Kang M. et al. *J Extracell Vesicles.* 10:e12085 (2021)
- 13) Kimiz-Gebologlu I. et al. *J Cont Release.* 347:533-543 (2022)
- 14) Shao J. et al. *Int J Nanomedicine.* 15:9355-0371 (2020)
- 15) Okumura A. et al. *Pharm Res.* DOI: 10.1007/s11095-022-03463-z
- 16) Terstappen GC. et al. *Nat Rev Drug Discov.* 20:362-383 (2021)
- 17) Momen-Heravi F. et al. *Sci Rep.* 5:9991 (2015)
- 18) Saha B. et al. *J Biol Chem.* 291:149-159 (2016)
- 19) Newman LA. et al. *Biomedicines.* 10:195 (2022)
- 20) Seo W. et al. *Hepatology.* 64:616-631 (2016)
- 21) Zhao L. et al. *Toxicol Lett.* 337:68-77 (2021)
- 22) Cho Y-E. et al. *Pharmacol Ther.* 187:180-194 (2018)
- 23) Zhao J. et al. *Front Bioeng Biotechnol.* 9:650376 (2021)
- 24) Sakurai K. et al. *J Toxicol Sci.* 40:375-382 (2015)
- 25) Shing JC. et al. *Int J Toxicol.* 40:26-39 (2021)
- 26) Rowland A. et al. *Br J Clin Pharmacol.* 85:216-226 (2019)
- 27) Rodrigues AD. et al. *Clin Pharmacol Ther.* 110:248-258 (2021)

7. <研究室紹介>

東京薬科大学薬学部薬物代謝分子毒性学教室の紹介

東京薬科大学 薬学部 薬物代謝分子毒性学教室

山折 大、小倉 健一郎、西山 貴仁、大沼 友和

はじめに

2021年(令和3年)4月、山折が教授を拝命し、小倉准教授、西山講師、大沼助教の4名体制で薬物代謝分子毒性学教室がスタートしました。当教室はそれまで第2衛生化学教室として渡部 烈先生(故人)が、その後、薬物代謝安全性学教室として平塚 明先生(現学長)が優れたリーダーシップを発揮され、多くの重要な知見を世に発信してきました。教室の新名称には、薬物代謝酵素が引き起こす薬物や化学物質の毒性メカニズムを分子レベルで明らかにしていきたいという思いや、薬物代謝学と分子毒性学の研究を中心に展開していきたいという思いが込められています。また、渡部先生の代より、英名には Department of Drug Metabolism and Molecular Toxicology が使われていたことから、英名と和名が一致する方が混乱を生じにくいとも考えました。いずれにしても、これまで築かれてきた伝統を途切れさせず、歴史の新しい1ページを書き加えられるように、教員一丸となって研究・教育に取り組んでいます。

教室の指導方針ならびに教育・研究活動

現在、当教室には4名の教員の他に、

34名の学部学生(6年生11名、5年生10名、4年生13名)が在籍しています(写真掲載)。卒論教室の在籍期間は、薬学共用試験や卒業後の就職、そして薬剤師国家試験のための準備期間であると共に、サイエンスの未知の分野の探求を課題研究を通して行う貴重な体験期間となります。この両方のバランスを調節しながら、「基礎学力の向上」「個性の尊重と伸長」「社会で歓迎される人格の形成」「味のある、楽しい研究室創り」という方針に従った指導を行っています。

また、卒論研究課題に取り組む中で、配属学生が「問題発見・解決能力」を磨き、社会で活躍できる薬剤師・薬学研究者になれるよう、教育・研究活動を行っています。研究を遂行する意欲と問題発見・解決能力、特に「物事の本質を見抜く力」を身につけられるよう、配属学生にはできるだけ多くの実験・解析・文献抄読をしてもらい、議論を深めていく機会を持つようにしています。さらに、研究能力だけでなく、基礎的な科学力や自己研鑽の持続力、教育能力も習得できるよう、あらゆる角度から指導しています。

教室のミッションと研究内容

私達の身の回りには、非常に多くの化

学物質が存在しますが、化学物質の生体に対する影響を考えずに生活する訳にはいきません。過去に薬害を引き起こしたサリドマイドやソリブジンなどの薬物、また、PCBやダイオキシン類、そして内分泌攪乱化学物質と呼ばれる環境汚染物質などの化学物質の生体への影響や毒性について、その作用発現機構を明らかにして理解することが薬害や環境汚染物質による生体毒性を未然に防ぐことにつながっていくと考えます。医薬品についてもその安全性を確かめ、副作用発現機構を解明することで、重篤な副作用から患者を守ることができると考えます。

このような背景から、現在、当教室では「化学物質の安全性(毒性)を評価し、適正使用に役立てる」ことをミッションとし、以下の研究に取り組んでいます。

①胎児における異物応答機構に関する研究

妊娠・出産は新しい家族を迎える大切なライフイベントですが、胎児の健康な成長のためには様々な配慮が必要となります。妊娠中の薬物の使用は胎児への悪影響(催奇形性、胎児毒性など)を考慮して、可能な限り避けることが望ましいとされていますが、治療の有益性が危険性を上回る場合には妊娠中でも使用されることがあります。さらに、偶発的に化学物質に曝露される可能性も考えられます。したがって、妊娠中に投与または曝露される可能性のある薬毒物の胎児への影響を明らかにすることは毒性学的にも極めて重要です。現在、化学物質の胎児への影響は、倫理上の問題から主に実験

動物を用いて検討されていますが、サリドマイドに代表されるように、化学物質に対する胎児の感受性は動物種によって差異が認められます。この要因の一つとして、胎児肝臓における薬物代謝酵素の種差が考えられています。また、ヒトの胎児肝臓には成人と異なる種類の薬物代謝酵素が発現しています。このような背景から、化学物質のヒト胎児への影響を評価するにはヒト胎児由来の組織や細胞などを用いる必要があります。しかしながら、ヒト胎児肝臓に対する化学物質の影響を網羅的に解析した研究はこれまで行われていません。そのため、当教室では、正常なヒト胎児肝細胞を用いて、化学物質応答性の評価や薬物代謝酵素の機能解析に取り組んでいます。

②脳における異物応答機構に関する研究

ご存知のように、これまで、肝臓が異物代謝の中心的な役割を担う臓器として考えられてきましたが、近年、高濃度の化学物質に曝露されやすい小腸や肺、また中枢作用薬、神経毒、神経伝達物質、ニューロステロイドなどの中枢作用物質の作用部位である脳など、肝臓以外の臓器における異物代謝の重要性が認識されるようになってきました。一般に、末梢組織に作用する薬物の血中濃度は肝臓や小腸での薬物代謝能の個人差を反映し、薬理効果とも相関すると言われています。一方で、中枢作用薬の中には、血中濃度と薬理効果が相関しないものが存在することは古くより知られています。例えば、コデインの鎮痛作用は代謝物であるモル

ヒネによるものですが、その効果はモルヒネの血中濃度と相関しません。その機序は最近になって明らかにされ、脳に局在するシトクロム P450 (CYP) の一分子種である CYP2D が作用部位付近でコデインを代謝し、生成したモルヒネが作用している可能性が示されています。また、脳における中枢作用物質の代謝物プロファイルや薬物代謝酵素の発現パターンは肝臓と異なることが知られています。さらに、脳に局在する薬物代謝酵素の発現は肝臓と異なる機序によって制御されている可能性が示唆されています。このように、脳における異物代謝は中枢作用物質の薬効・毒性に影響を及ぼし、異物応答性の個人差を引き起こす原因の一つと考えられていることから、その分子機構を明らかにすることは極めて重要です。しかしながら、ヒト脳における薬物代謝酵素の機能や役割については、解明が十分に進んでいません。そのため、当教室では、ヒト脳由来細胞株（ニューロン、アストロサイト）を用いて、脳に発現する薬物代謝酵素の機能解析や薬物応答性の評価に取り組んでいます。

③より安全な化学療法に向けた表現型検査法の開発に関する研究

現在、がんの化学療法は術前・術後の補助療法及び進行・再発の治療法として重要な役割を担っています。しかしながら、抗がん剤の有効治療域は非常に狭いものであり、個人差も現れやすく、副作用発現には十分な注意が必要です。そのようながんの化学療法における大きな問

題の一つが、遺伝的多型性による抗がん剤に対する感受性の個人差です。例えば、5-フルオロウラシル (5-FU) の解毒代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損者に 5-FU 系抗がん剤を用いたがん化学療法を行うと、致死的な副作用が発現することが明らかになっています。しかしながら、DPD 欠損者の発見は困難で、医療現場では副作用が現れてから対処するのが現状です。さらに、日本人の DPD の遺伝的多型性は欧米人とは異なり、欧米でスクリーニング対象となる遺伝子多型は日本人では発見されない、など大きな人種差が存在します。そのような欠損者を早期に発見し、より安全な化学療法の実施に貢献できるスクリーニング方法の開発を一つの目標としています。また、そのような遺伝子多型により生成する変異 DPD の酵素機能の評価も重要であり、遺伝子の変化がコードされる酵素タンパク質の機能の変化にどのように繋がっているのかを明らかにする表現型の検討を行っています。

④タバコに含まれる発がん物質の組織特異的発がん機構に関する研究

タバコ煙中には様々な化学物質が含まれており、そのうち発がん性が疑われる物質は 50 種類を超えと言われています。なかでも喫煙によりニコチンから特異的に生成するニトロソアミン類の 4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン (NNK) は、ヒトに対して肺がんを誘発する原因物質であるのみならず、ラット、マウスおよびハムスターなどの

実験動物では、NNK による発がんには臓器特異性が認められます。NNK が発がん性を示すには CYP による代謝的活性化を必要とし、生成した活性代謝物が DNA を修飾し発がん性を示すと考えられています。したがって、NNK の代謝的活性化に関与する CYP 分子種及びその発現量と酵素活性は、NNK の発がん性と密接に関係していると考えられています。当教室では、NNK の活性代謝中間体 4-ヒドロキシメチル NNK のグルクロン酸抱合体 (HO-methyl NNK-gluc) の体内動態と化学的特徴について研究を続けてきました。HO-methyl NNK-gluc の生成過程は活性代謝物の生成を阻止することから、解毒代謝と考えられます。一方、この抱合体は発がん標的臓器への発がん活性本態の輸送体にもなり得ると考えられます。すでに、HO-methyl NNK-gluc が NNK の発がん標的臓器に分布していること、ならびにグルクロン酸の脱抱合に伴い活性代謝物を再生させ、DNA などの生体高分子と付加体を形成することが可能であることを明らかにしています。現在、NNK の代謝的活性化能を評価する系の開発に取り組んでいます。

⑤和漢薬や植物成分による生体防御とがん抑制に関する研究

有毒化合物からの生体防御機構として、活性代謝物を解毒する薬物代謝酵素や活性酸素を抑制する抗酸化酵素が存在します。これらの酵素は定常状態において発現していますが、細胞が酸化ストレスを感知すると、酵素誘導が起こり、その結

果、解毒代謝機能が增強することで細胞保護に繋がることが知られています。現在、酸化ストレスの感知から酵素誘導までの機序として ARE/Nrf2/Keap1 経路と呼ばれる細胞内シグナル伝達経路が明らかになっています。有名な例としては、ブロッコリーなどに含まれるスルホラファンがこの経路を活性化し、生体防御に働くことで疾病や発がんの抑制に関与することが動物実験レベルで報告されています。当教室ではこれまでに、我が国において古くから使用されている漢方薬の構成生薬を対象に Nrf2 活性化剤をスクリーニングし、セリ科キョウカツにスルホラファンと同等な強い薬物代謝誘導作用を見出しました。現在は活性成分を同定し、Nrf2 活性化作用を介して起こる様々な生体影響を分子レベルで解明する研究を行っています。

一方、一部のがん細胞においては Keap1 や Nrf2 の遺伝子変異により ARE/Nrf2/Keap1 経路のシグナルが破綻し、定常状態で Nrf2 が活性化することが知られています。この Nrf2 異常活性化によって細胞の代謝機能及び増殖能が亢進し、抗がん剤治療への抵抗性を獲得し、がん患者において予後悪化を招くことが報告されています。また、Nrf2 を抑制するような薬物もこれまでほとんど知られていませんでした。そこで当教室では、Nrf2 活性化を阻害する化合物を見つけるため、Nrf2 異常活性化がん細胞を用いて生薬エキスをスクリーニングした結果、クスノキ科ケイヒに Nrf2 抑制作用があることを見出しました。現在は阻害

成分を同定し、Nrf2 抑制の作用機序を解明するため研究に取り組んでいます。

おわりに

当教室の教員には、大学病院勤務経験者、製薬会社勤務経験者、安全性試験受託研究所勤務経験者などがおり、各々がそこでの経験も生かしながら教育・研究に取り組んでいます。また、小倉、西山、大沼がこれまで取り組んできた薬物代謝第 II 相酵素（UDP-グルクロン酸転移酵

素、硫酸転移酵素、グルタチオン *S* 転移酵素など）の研究に加え、山折が長年取り組んできた薬物代謝第 I 相酵素（CYP、加水分解酵素）の研究の知識とノウハウが加わり、薬物代謝酵素全体を網羅する強力な体制が構築できています。これらを教室の強みとして、配属学生と共にミッションを遂行していきたいと考えています。HAB 研究機構会員の先生方には、今後ご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



課題研究発表会終了後の集合写真

(2022年6月25日、撮影時のみマスクを外しました)

8. <会議議事録>

(1) 第13回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2022年9月20日(火)17:00~19:00

開催方法：WebExにて

事務局より定足数の確認があった後、猪口 貞樹委員長の議事進行の下、第13回 Central IRB が開催された。

審査案件

申請者より資料に基づき説明があり、その後、質疑応答及び審査を行った。

町野委員：NDRI から供給を受ける臓器・組織を用いて行う研究が、すべて人対象研究倫理指針に基づいて審査される必要はないと考える。しかし、貴重なヒト試料を使って行う研究であることには変わりなく、さらに HAB が介在することから、医学的科学的妥当性が十分あることを本委員会で審査することが求められていると考える。

楠原委員：現在ヒト肝細胞がベンダーから購入でき、指針の適応外で使っている。今回、窓口が NDRI になるというだけなのであれば、詳細な研究計画の記載は必要無く、NDRI から供給を受けることが HAB のアクティビティーに合致しているかを審査できる研究概要で良いと考える。

町野委員：今の意見には同意できない。ヒト組織は日本人、欧米人に係わらずもれなく倫理的な配慮が不可欠であり、指針に従って審査を行うべきである。

小林委員：科学的妥当性と倫理性は表裏一体。本委員会で倫理審査をするにあたっては、当該研究が科学的に妥当であるということを審査できるだけの程度詳細な研究計画書は必要。

以上の質疑応答を経て審査を行った結果、本委員会が研究計画の科学的な妥当性を審査するためには、ある程度詳細な研究計画書が必要であることから、研究計画を修正して再提出することを求め、再審査とした。

(事務局追記) NDRI から入手する臓器組織が「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」となるか否かについて、厚生労働省研究開発振興課担当官に照会したところ、指針の適応範囲についての判断は、それぞれの倫理委員会の判断に委ねられているとの回答だった。従って、本委員会は NDRI から供給を受ける臓器・組織は「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」となると判断し、人対象研究倫理指針の適応範囲外とはなるが、今後も科学的な妥当性の見地から審査を行うこととした。

なお、再提出された同意書を持ち回りで審査し、委員からの指摘事項等が修正されていることを確認して9月28日付けで承認とした。

審査規定(内規)の変更

人対象研究倫理指針が「委員会が事前に確認のみで良いと認めたものについて、第16の2(1)に定める規程にあらかじめ具体的にその内容と運用等を定めることで、報告事項として取り扱うことができる。」としていることから、事務局で用意した研究計画の軽微な変更等確認事項

として良いことについて意見を求め、以下の(3)の新設が承認された。

(3) (1) ①、②に該当する研究計画の軽微な変更のうち、研究期間の延長（但し

最大で5年間まで）、研究員の変更（但し、研究責任者の変更は除外）については事務局で確認を行い、委員会への報告で承認することができる。

(2) 第14回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時:2022年11月16日(水)16:00~18:00

開催方法:WebExにて

審査案件

申請者より資料に基づき説明があり、その後、質疑応答及び審査を行った。

委員長:本プロジェクトのエンドポイントについて説明が欲しい。

申請者:文献等で疾患の発症、増悪に関与しているとされている分子の発現を調べ、実際に創薬ターゲットとなりうるかを調べる。

有江委員:説明文書に、新たな研究に供させていただく可能性があると書かれているが、その際の手続きについても記載する必要がある。なお、同意困難の場合は今回の個人情報保護法の改正でオプトアウトとすることもできることになった。

申請者:指摘のあった箇所を修正する。

有江委員:偶発的所見が得られたような場合、患者に開示するのか否かを記載する必要がある。

申請者:今回の研究で偶発的所見が得られる事は無いが、そのことを追記する。

委員長:SNP解析は行わないのか。

申請者:行わない。

俵木委員:研究体制に共同研究機関、協

力研究機関がもれている。

申請者:指摘のあった箇所を修正する。以上の質疑応答を経て審査を行った結果、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が求める事項について、委員から指摘があった箇所を修正し、再度審査を行うことと結論し、申請者に通知した。

(事務局追記)再提出された同意書を持ち回りで審査し、委員からの指摘条項等が修正されていることを確認して12月12日付けで承認とした。

その他

研究者が、分析業務の一部をCROに委託するような場合の研究計画書への記載について

有江委員:CROが研究の実施体制に入らないのであれば、CRO会社名、研究者名等を研究計画書に記載する必要はない。但し、指針、第7研究計画書の記載事項の23番に研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法を記載することになっているので、監査方法については記載が必要。結論:監査が求められるような研究計画の場合は、CROの監査方法を記載する。

9. お知らせ

(1) 「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員及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) 正会員及び賛助会員の募集

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
アクトメッド株式会社
あすか製薬株式会社
株式会社あすか製薬メディカル
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
SBI バイオテック株式会社
株式会社 LSIM 安全科学研究所
大塚製薬株式会社
株式会社大塚製薬工場
オリヅルセラピューティクス株式会社
Cardurion Pharmaceuticals 株式会社
花王株式会社
科研製薬株式会社
協和キリン株式会社
Chordia Therapeutics 株式会社
参天製薬株式会社
株式会社新日本科学
積水メディカル株式会社
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&D 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
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
リードケミカル株式会社
ロート製薬株式会社

(2022 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及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	寺岡 慧	東京女子医科大学 名誉教授
副理事長	豊島 聡	公益財団法人日本薬剤師研修センター 代表理事
	猪口 貞樹	海老名総合病院 病院長補佐
理事	有賀 徹	独立行政法人労働者健康安全機構 理事長
	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 所長
	木内 祐二	昭和大学副学長・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	東京慈恵会医科大学腎臓再生医学講座 特任教授
	杉山 雄一	城西国際大学薬学部 特別荣誉教授
	関野 祐子	NPO 法人イノベーション創薬研究所 理事長
	千葉 康司	横浜薬科大学薬学部 教授
	月見 泰博	あすか製薬株式会社応用創薬研究部 副本部長
	中島 美紀	金沢大学医薬保健研究域薬学系 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
	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&D 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 所長
	福嶋 教偉	千里金蘭大学 学長
	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

五十音順、2023年1月現在

編集後記

■HABは、今年前身のHAB協議会設立から数え30周年を迎えることになりました。そこで、本紙を30周年記念号として発行することとし、名誉会長そして理事の先生方にご寄稿をお願いしました。先生方からの玉稿を拝読し、30年間にわたる数々の活動を思い出すと共に、歴代の会長、理事長、理事、監事、会員、その他大勢の関係者の皆様の多大なるご尽力のお陰で30周年を迎えることができたこと、事務局一同改めて深く感謝申し上げます。HABの活動も創薬研究の変化と共に少しずつ変わってきておりますが、ヒト組織の重要性は一貫して変わりませんので、皆様方におかれましてはますますのご支援をよろしく申し上げます。

■本年5月に、第30回学術年会を昭和大学上條記念館で開催いたしますが、年会長の中島美紀教授は1994年から昭和大学薬学部臨床薬学教室の黒岩幸雄教授のもとで助手を務められ、CYPを介した薬物相互作用、そしてニコチンの代謝研究で数々の業績を上げられました。一方、HABは、同年5月17日に第1回HAB協議会学術年会を富士フィルム株式会社本社ホールで開催しました。これは当時薬物動態研究では開発化合物の体内分布を調べるために、放射性標識体(RI)を用いたオートラジオグラ

フィー(ARG)法が用いられており、このARGの解析機器として富士フィルム社がBAS-2000を開発し、各社の薬物動態研究所が次々にこの機械を導入していたことから、富士フィルム社のご厚意で本社ホールを学会会場に使用させていただきました。1998年には安原一教授が昭和大学上條講堂で第5回学術年会を主催されたのを機に、それ以降は、小口勝司理事長のご厚情もあり上條講堂をHAB学術年会の会場として使わせていただけることになりました。

■2019年には、昭和大学の創立90周年記念事業として上條記念館が落成し、この新しい会場で木内祐二教授が第26回学術年会を主催してくださいました。

そして、本年記念すべき第30回学術年会をご縁のある昭和大学上條記念館で開催させていただくことになりましたが、四半世紀の長きにわたって上條講堂で学術年会を開催できたことを昭和大学関係者の皆様に感謝申し上げます。中島美紀年会長そして組織員の先生方とで盛会な年会となるよう準備を進めておりますので多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

(HAB 研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol.29 No.2 2023 02 23

2023年2月23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 寺岡 慧

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, 2023, by HAB Research Organization



HAB NEWS LETTER Vol.29 No.2 2023 02 23

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
