HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.30 No.2 2024 03 13

CONTENTS

1. ＜巻頭言＞
日本の将来を担う医療･創薬産業
前衆議院議員・渡嘉敷 奈緒美

2. ＜オピニオン＞
(1) TOPPAN ホールディングス株式会社・内藤 靖之
(2) 国立精神・神経医療研究センター・有江 文栄

3. ＜連載＞
幹細胞研究の現状と将来
第 1 話　幹細胞と再生医療
名古屋市立大学教授・松永 民秀

4. 研究室紹介
北里大学薬学部薬剤学教室・前田 和哉

5. 市民シンポジウムの報告

6. 第 31 回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ
(1) 学術年会開催にあたって
(2) プログラム

7. 会議議事録

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

第31回 HAB研究機構学術年会



医薬品開発における トランスレーショナルリサーチ

～ヒト組織で繋ぐ基礎と臨床の架け橋～

2024年6月13日(木)、14日(金)

会場：湘南アイパーク・講堂（オンサイト開催のみ）

学術年会長：月見 泰博（あすか製薬株式会社）
学術年会特別委員長：木内 祐二（昭和大学）

＜敬称略　演者、演題ならびに講演順は変更になる場合がございます＞

6月13日（木）

◆ 9:00～　開会の辞 ◆

9:10-11:10　シンポジウムⅠ

ヒト試料と最先端分析・解析技術を活用した標的ならびにバイオマーカー探索および患者層別化への挑戦と課題

- 仮説生成に特化したAI創薬
  豊柴 博義（株式会社 FRONTEO）
- 創薬研究におけるターゲットバリデーションと薬理評価
  高橋 良昌（帝人ファーマ株式会社）
- オミクス解析とQuantitative Systems Pharmacologyを活用したトランスレーショナル研究への挑戦
  齋藤 隆太（田辺三菱製薬株式会社）
- 自己免疫疾患ヒト皮膚検体を用いた統合的な空間オミクス解析
  ―臨床検体の利活用によるPoC取得成功確率の向上を目指して―
  新田 克章（アステラス製薬株式会社）

11:10-12:10　特別講演Ⅰ

『臨床検体からHTLV-1関連疾患の病態を考える』
内丸 薫（東京大学大学院 新領域創成科学研究科）

◆ 12:20 - 13:20　ランチョンセミナー1 ◆

13:40-14:40　特別講演Ⅱ

『State-of-the-art translational research in drug discovery and development』
Dr. Vesna Eraković Haber（Selvita）

14:50-16:50　シンポジウムⅡ

薬効薬理解析におけるトランスレーショナルリサーチ：モデル評価系を中心に

- ヒトiPS細胞由来腎間質細胞を用いたin vitro線維化モデルの構築と抗線維化薬のスクリーニング
  上谷 大介（京都大学iPS細胞研究所湘南分室 T-CiRA）
- がん領域におけるヒト腫瘍組織を活用したin vitro/ in vivo試験モデルによるTranslational Research
  市川 克臣（Crown Bioscience & MBL）
- ヒト試料へのアクセスを活かした抗体医薬品の薬効薬理解明への試み
  細沼 雅弘（昭和大学医学部）

◆ 講演終了後　17:00 -　懇親会 ◆

会場：湘南アイパーク講堂
参加費：8,000円（事前6,000円）

6月14日（金）

9:00-11:00　シンポジウムⅢ

ヒト組織を利用したADME研究最前線　～摘出組織とiPS細胞が織りなす創薬研究への競争と協奏～

- ヒト摘出小腸陰窩由来細胞を利用した薬物動態・安全性評価方法の開発
  楠原 洋之（東京大学大学院薬学研究科）
- 再生医療技術を利用して作製した分化細胞はどの程度ヒト組織由来細胞と機能面で相関するのか？　～腸管上皮細胞や肝細胞を例に～
  水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科）
- ヒト摘出肝組織由来細胞を利用した薬物動態・安全性評価方法のための技術開発
  中村 和昭（国立成育医療研究センター）
- iPS細胞由来血液脳関門モデルを用いた創薬研究
  西原 秀昭（山口大学大学院医学系研究科）

11:00-12:00　特別講演Ⅲ

『バイオバンク試料・情報の創薬研究への利活用促進　―東北大学東北メディカル・メガバンク機構の産学連携での取り組み』
野口 憲一（東北メディカル・メガバンク機構）

◆ 12:00 - 13:00　ランチョンセミナー2 ◆

13:00-14:00　一般講演（ポスター）

・若手研究者・学生を対象に、優秀発表賞を選出・授与します。

14:00-15:00　一般講演（口頭）

15:00-17:00　シンポジウムⅣ

臨床サンプルを用いた安全性研究において Cutting edge technologyをいかに応用するか？

- 臨床サンプルを用いた薬剤安全性評価の現状と今後の展望
  木村 真弥（武田薬品工業株式会社）
- ヒト試料を用いたIdiosyncratic toxicityのメカニズム解析と予測への応用
  臼井 亨（住友ファーマ株式会社）
- ヒトiPS細胞由来多臓器オルガノイドを用いた安全性研究
  高田 智夫（大阪大学大学院医学系研究科）
- DNA配列依存的な転写予測AIの開発と遺伝的リスク解明への応用
  小井土 大（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

◆ 17:00～　閉会の辞 ◆
◆ 17:10～　次期年会長挨拶 ◆



協賛：日本薬物動態学会、日本動物実験代替法学会
日本臓器保存生物医学会、日本薬理学会
化学工学会バイオ部会、日本再生医療学会
後援：日本毒性学会、日本臨床薬理学会
（順不同・予定を含む）

＜お問い合わせ・お申込み先＞
特定非営利活動法人 HAB研究機構
〒272-8513
千葉県市川市菅野5-11-13
市川総合病院角膜センター内
TEL 047-329-3563 FAX 047-329-3565
E-mail secretariat@hab.or.jp
URL https://www.hab.or.jp

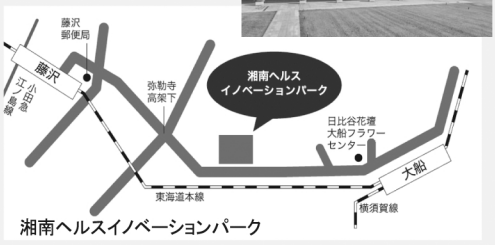
最新情報は、右のQRコードから特設サイトにてご確認ください。

事前参加申込期限：2024年4月26日（金）

＜参加登録費＞　（要旨集を含む）

HAB研究機構正会員：	10,000円	（事前 8,000円）
※ 賛助会員：	10,000円	（事前 8,000円）
非会員：	15,000円	（事前 13,000円）
学　生：	8,000円	（事前 6,000円）
【懇親会：8,000円（事前　6,000円）】		
※※ 関連学会会員：	12,000円	（事前 10,000円）

※ 賛助枠一口につき1名様適応。それ以外は非会員扱いとなります。
※※ 協賛・後援団体の所属員を予定しております。



湘南ヘルスイノベーションパーク

・「大船」駅（JR東海道本線／JR横須賀線）より、
　バス（約20分）、タクシー（約10分）、徒歩（約35分）
・「藤沢」駅（JR東海道本線／小田急江ノ島線）より、
　バス（約15分）、　タクシー（約15分）、徒歩（約30分）

◆より詳しい案内は、「湘南アイパークHP」をご覧ください。
～ お越しの際は公共交通機関をご利用ください ～

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging　Vol.30 No.2 2024 03 13

CONTENTS

1. ＜巻頭言＞
日本の将来を担う医療･創薬産業
渡嘉敷 奈緒美（前衆議院議員）―――― 2

2. ＜オピニオン＞
（1）異業種からの創薬支援事業に進出して
内藤 靖之（TOPPAN ホールディングス株式会社）
―――― 4

（2）HAB 研究機構 Central IRB の委員を経験して
有江 文栄（国立精神・神経医療研究センター）
―――― 10

3. ＜連載＞幹細胞研究の現状と将来
第 1 話　幹細胞と再生医療
松永 民秀（名古屋市立大学教授）――――14

4. ＜研究室紹介＞
ヒト消化管吸収・消化器毒性の定量的予測に向けた評価法の確立を目指して
前田 和哉（北里大学薬学部　薬剤学教室）―20

5. 市民シンポジウムの報告―――― 26

6. 第 31 回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ― 28

7. 会議議事録――――31
第 16 回 Central IRB 議事録（抜粋）

8. お知らせ ―――― 32

編集後記

１．＜巻頭言＞

日本の将来を担う医療･創薬産業



前衆議院議員

渡嘉敷 奈緒美

今世界で急成長を遂げているのは医薬品産業です。日本国内での納税額を見ると、医薬品産業は最近10年間で3.5倍も伸ばしています。一方で日本の基幹産業と言われる自動車産業では同じ10 年で納税の伸びは横ばいです。さらに、2016 年から医薬品産業は海外への売り上げが伸びており 2021 年では国内売り上げの2倍を海外で稼ぐことのできる産業に育ってきています。

しかし、あろうことか今まで日本政府は医療保険料で運営できなくなった足りない社会保障の費用を薬の価格を下げることで医薬品産業に負担させ、産業の育成を怠ってきました。そのしわ寄せは大きく、多くの製薬企業が日本からの撤退を余儀なくされました。この結果、コロナのワクチン開発では欧米の後塵を拝し、多額の税金を使ってワクチンを輸入しなくてはいけない、悲惨な状況を招いてしまいました。さらに困った事に、現在日本で使える薬は、世界で使われている薬のわずか41%となっています。世界で流通している薬の中で、日本人が使えるのは半分以下という恐ろしい状況を招いてしまったのです。本来なら高齢社会に向かって一番役立つ医薬品産業を、日本は国をあげて叩いて搾り上げ、成長を鈍化させて来たのです。医薬品産業の成長を挫く政策が行われなければ、納税はもっと伸び、今よりずっと日本経済は潤ったはずです。過日前西村経産大臣からついに「日本政府は医薬品産業育成に政策を転換すべき時期に来ている。円安を利用して、世界から日本の医薬品産業に投資を促す事が重要だ」という発信がなされ、日本の政策の転換点が来ていると明らかになりました。

ここで日本の将来を担う創薬産業に関わる皆さんにお願いがあります。失敗を恐れず、むしろ失敗から学ぶ姿勢を大切にして欲しいのです。最近の日本人は、失敗を極端に恐れる人が多くなってきていることを私は危惧しています。さらに問題なのは、失敗した後に失敗からは逃げて、その経験を全く活かそうとしない人も多くいることです。実は私も今、落選中ですので、政治家としては失敗の真っ最中です。人間というのは不思議なもので、成功からはこれでいいのだと信じて学ぶことをしませんが、失敗からは失敗を謙虚に受け止めると多くのことを学ぶ事ができるのです。

これからの研究者は失敗を恐れず、同じ志を持った人々が集うクラスター、仲間を形成していくことが大切です。勇気を持って日本を前に進めるには、小さくても良いので『成功事例』を作ることが重要だと思います。小さな成功事例を積み上げれば、信用が積み重なり、賛同者もモチベーションも上がってきて、大きな成功へと道が見えてきます。

私も現職の衆議院議員の時に、この考えに至り、医療クラスターとして健康をテーマにした街『北大阪健康医療都市（健都）』の誘致を、行政、地域、政治家、企業と多くの方と協力連携しながら活動して参りました。いよいよこれから成功を生み出していく段階で残念ながら落選しましたが、この失敗に負けることなく、日本の将来の為に成功事例ができるように、民間人として力を注いでおります。職種は異なりますが、日本の将来を明るくするために、医療、創薬産業に共に力を注いで参りましょう。

２．＜オピニオン＞

（１）異業種からの創薬支援事業に進出して

TOPPAN ホールディングス株式会社

内藤 靖之

１．はじめに

生命科学の進展は目覚ましいものであり、細胞培養技術は現代の生化学研究において不可欠な存在である。殊に創薬研究の観点からは、各国において動物実験の使用を制限する法律および規制が進展し、代替法の採用を奨励して動物実験の削減を目指す法的な枠組みが整備されており、その重要性も高まっている。しかしながら、元来複雑を極める生体現象を人工的な培養技術によって再現することは、現代の科学技術を以てしても困難な課題である。例えば、従来の平面培養では細胞が平らで硬い表面上に固定され、自然な組織構造が再現されないため、生体本来の応答が正しく反映されない。また、異なる細胞間、細胞外マトリクス等生体分子との相互作用も、生体の複雑性を理解する上で欠かすことができず、化合物の薬効や毒性の評価にも影響を与え得る。故に近年では、生体を模した三次元構造の中に細胞を置き、生体分子および異種細胞間の相互作用の元で培養・評価する三次元培養技術が関心を集めている。

本稿では、大阪大学大学院工学研究科（以下、大阪大学） 松崎典弥教授、および公益財団法人がん研究会（以下、がん研究会）らとの共同研究により進めてきた、当社の三次元培養技術「invivoid®」の研究開発に係る取り組みと、異分野から創薬支援事業等への参入を目指す過程でのこれまでの当社の歩みと展望について、簡単にではあるが共有したい。

２．当社における三次元培養技術開発の取り組み

当社は、2017 年 4 月より大阪大学松崎典弥教授と、大阪大学内において共同研究講座を設立し、三次元培養技術に係る共同研究を推進している。この共同研究講座では、様々な化合物や細胞間の相互作用メカニズムを厳密化することによる細胞挙動の制御、および生体組織構築に関する研究を行い、創薬研究分野をはじめとした各産業界の発展に資する技術シーズを創出することを目的とした活動を行っている。我々は、この共同研究の中で創出した組織培養に係る一連の技術を invivoid®と命名し、これら技術を核として、様々な人工組織モデルの開発に取り組んでいる。本稿ではそれらの取り組みの事例について数例紹介をさせていただきたい。

<u>がん組織モデルの開発</u>

がんは現代社会において、言わずもがな重大な健康課題の一つである。がんの診断や治療が日々進歩する中、基礎研究分野では様々ながんと関係する遺伝子が解明・特定されつつあり、これらの知見をもとに遺伝子検査や、患者組織を移植

した Patient-derived xenografts マウス（以下、PDX マウス）を使った抗がん剤の効果判定検査などが行われているが、遺伝子だけで抗がん剤を選択することが困難であり、また PDX マウスはコストが非常に高く、薬効評価を行う処理性能の低さなど課題がある。このような課題に対し、当社は、がん研究会の「がん化学療法センター」内に共同でがん研究を行うための共同ラボを 2019 年 2 月に開設し、invivoid®による抗がん剤評価技術の共同研究を進めてきた。この共同研究において、がん研の患者から研究用として利活用に同意をいただいた検体（手術により摘出された腫瘍の残余検体）から樹立した、①患者由来がん細胞を移植した PDX マウス、②invivoid®で製作したがん細胞組織、③従来技術（スフェロイド）により製作したがん細胞組織、それぞれに対する抗がん剤の薬効比較検証を行い、その結果、PDX マウスと invivoid®との結果の一致率が 87.9%と従来技術よりも良好な結果を確認でき、抗がん剤評価において、invivoid®がマウスを代替できる可能性が示唆された（図 1）。

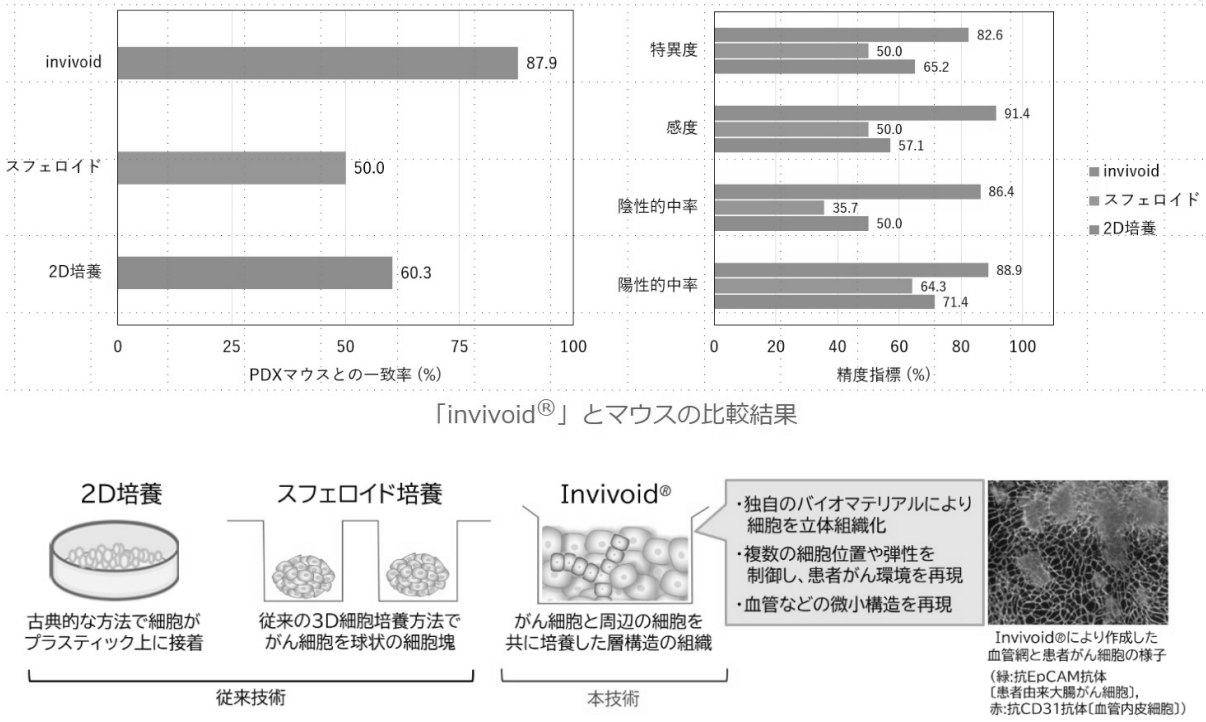


図 1 従来技術と invivoid®の特徴について

また、これらの結果を受け、2023 年から、がん研、大阪大学、当社の三者において、invivoid®により患者のがん細胞を体外で培養し、複数の抗がん剤を暴露して得られた効果と、実際に患者に同じ抗がん剤を投与して得られた効果との比較を行う観察型の臨床研究を開始することとした。今後は、本臨床研究の結果を踏まえ、がん研究会での invivoid®を用いた抗がん剤選択検査に関し、2025 年の先進医療適用（保険診療の対象に至らない、先進的な医療技術等のうち、厚生労働大臣の承認を受けたもの）を目指している。

同様の臨床研究に関して、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター（以下

MDACC）と、細胞培養技術をがん個別化医療や創薬スクリーニングツールとして評価するための共同研究も2023年7月より開始した。本共同研究においても、当社のinvivoid®を活用し、MDACCから提供される患者のがん組織の一部から体外で作成したがん患者由来の人工組織に対し抗がん剤を投与し、抗がん剤評価における臨床的有用性を検証する。また本研究では、免疫機能を付与したモデルも構築し、MDACCが研究している免疫治療薬の評価も実施する予定である。併せて、米国においてはMDACCをはじめとした有力ながん研究機関と共同でCLIA-LDTを申請し、検査事業の開始を早急に進めていくことを計画している。

個別化医療分野において、市場や新技術に対する社会的感受性の観点から米国が事業の主戦場と考えている。一方で日本国内では、リテラシー形成やレギュレーション整備にかかる当国の社会的風土を鑑みると、invivoid®を用いた医療行為の薬事承認・保険収載について米国よりも時間を要することになると見込んでいる。そこで、本個別化医療の事業化シナリオとしては、まず米国ラボを主導とした実績を蓄積し、その実績を日本へ逆輸入していく形でPMDAにアプローチしていくストーリーを想定している。

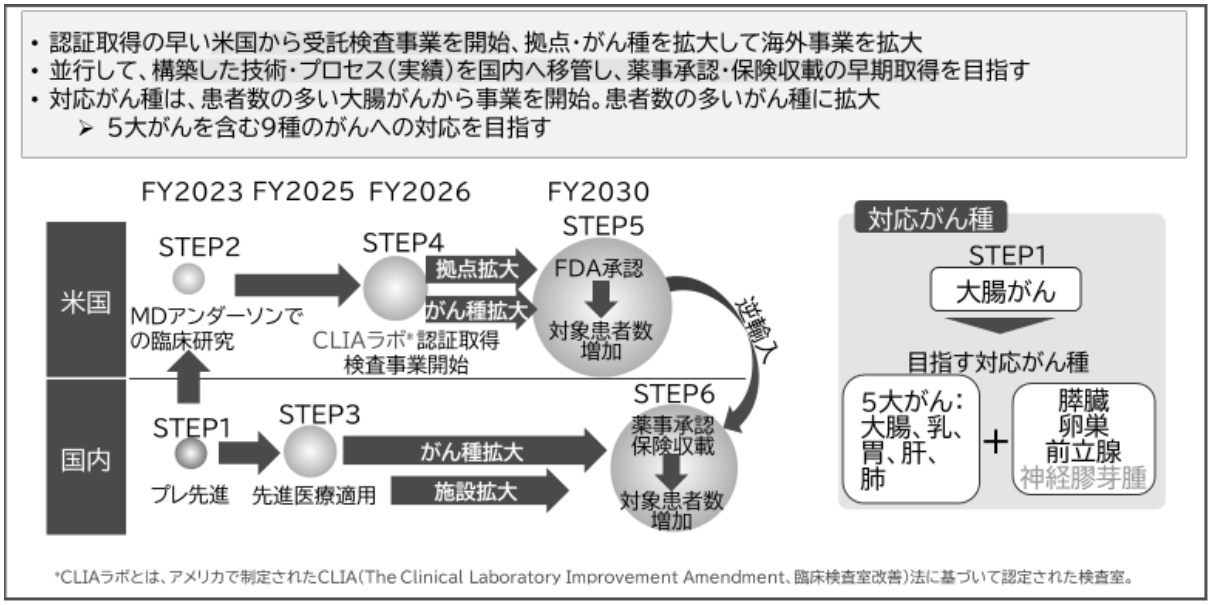


図2 個別化医療事業化に向けたステップストーリー（当社IR-day資料より抜粋）

肝臓モデルの開発

創薬研究において、その安全性評価は重要なステップである。特に肝臓は、医薬品の代謝・排泄に強く関与する器官であり、化合物の潜在的な毒性が顕現しやすい器官でもある。我々は、前臨床段階における肝臓の安全性評価試験として実施されている従来の *in vitro* 細胞アッセイ評価系のアップデートを目指し、invivoid®を活用した三次元肝臓モデルの構築にも取り組んでいる。

in vitro 試験で用いられる肝細胞の種類には様々なものがあるが、代謝関連酵素活性等の重要な生理学的特性の保持という観点から、Primary Human Hepatocyte（以下、PHH）は *in vitro* で

の細胞アッセイの材料として優れた性質を有している。但し PHH は、従来の平面培養系において培養を行うと、時間の経過とともにその機能が急速に損失することが知られており、近年では、スフェロイド培養などの三次元培養技術の適用により、*in vitro* 培養環境における PHH の機能を改善させる試みがなされている。我々は、PHH の三次元培養に際して invivoid®技術を適用することで、従来用いられていた *in vitro* の培養系よりも機能面において優れた特性が示され得る可能性を見出した（図 3)。

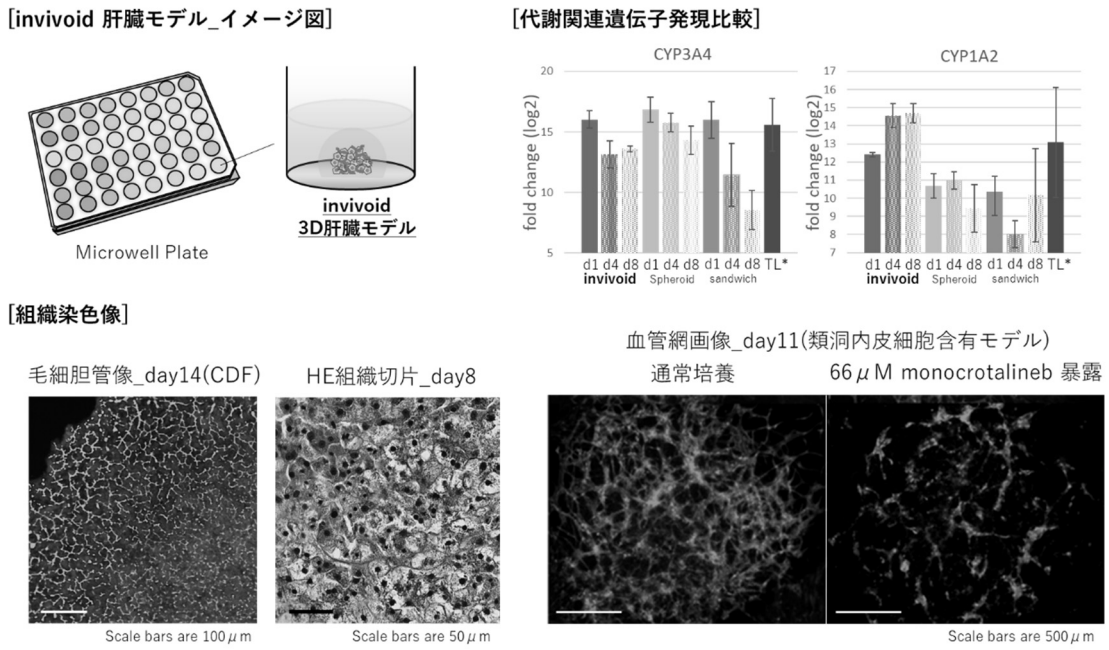


図 3 invivoid®技術で作製した 3D 肝臓モデルの特徴

我々の構築したモデルにおいては、重要な代謝関連遺伝子の発現プロファイルが実際のヒト生体肝臓由来のもの（TL：Total Liver）と類似しており、特に CYP1A2、CYP2C9 などの代謝酵素の発現維持について良好であった。更に、我々の構築したモデルでは、従来技術と比較して長く連なった毛細胆管網を再構築することが可能であり、薬物性肝障害の典型的な症例である胆汁うっ滞毒性の評価を高感度に実施することが可能であることも示唆されている。また、組織構築に際して類洞内皮細胞を組み合わせることにより、血管網を伴ったモデルの構築にも成功し、monocrotaline 等のピロリリジンアルカロイド類の反応性代謝物に起因すると思われる類洞構造に特異的な毒性を評価できることを確認した [1)]。今後は、本モデルについて無償での試験提供を実施し、多くのユーザーからのフィードバッグを得ることで、本モデルの機能に関して市場ニーズとの更なるすり合わせを図っていくと共に、本分野における当社活動についての当業界内での認知を更に広めていきたいと考えている。

<u>創薬研究外の分野に関する取り組み</u>

大阪大学と当社との共同研究においては、創薬研究以外の分野にも視野を広げており、この場を借りてそれらの取り組

みについても一部紹介をさせていただきたい。その一つは、組織移植分野への応用である。大阪大学と当社、そして京都府立医科大学を加えた共同研究において、2020年にⅠ型コラーゲンのマイクロ線維（CMF）を用いた独自の沈殿培養技術 を応用することで、血管網を持つミニサイズ（約 900 μm）の乳房の再構築に成功した（図 4）。CMF が脂肪細胞と脂肪由来幹細胞、さらには血管内皮細胞の足場として機能することで、実際に細胞へ栄養と酸素を供給することが可能な血管網が構築されており、およそ 100 個の上記ミニ乳房を小動物皮下へ移植した検証事例では、自発的に集合体を形成し、従来の吸引脂肪組織と比較して高い生着率が確認された[2)]。

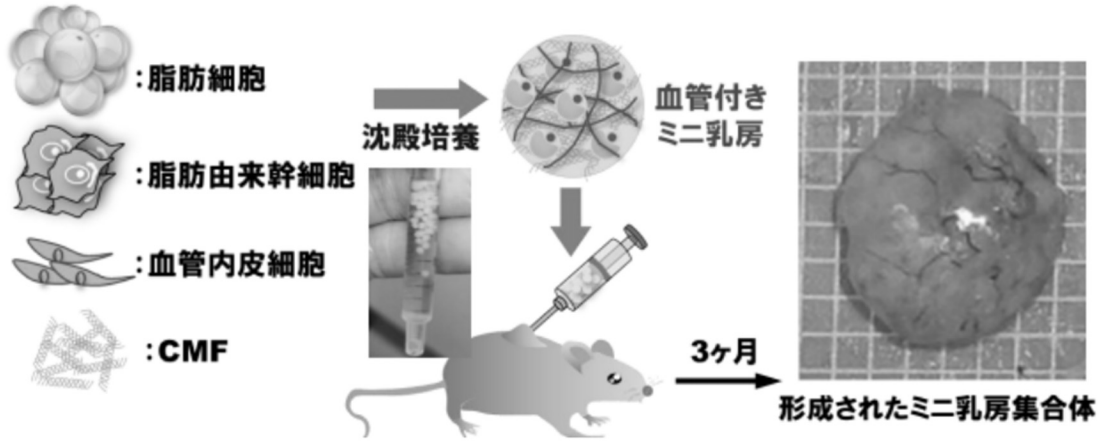


図 4 血管付きミニ乳房の作製イメージと移植 3 ヶ月後に摘出したミニ乳房集合体の写真

そして、この脂肪組織に関する培養技術を更に別分野へ応用発展させることにより、現在は「培養肉」の開発も推進している。2021 年 8 月に、大阪大学と当社らは、筋・脂肪・血管という異なる線維組織を 3D プリントで作製し、それらを束ねて統合する技術について論文を発表した[3)]。この技術をベースとして、2023 年 3 月に、大阪大学、島津製作所、伊藤ハム米久、シグマクシス、および当社の 5 者中核メンバーからなる「培養肉未来創造コンソーシアム」を設立。2025 年日本国際博覧会（大阪・関西万博）での展示など「生活者の理解促進につながる情報発信」にも注力し、世界に先駆けての培養肉食用化の実現を目指した活動を進めている。

３．異業種からの新規事業参入を目指して

当社のルーツは印刷企業であるが、2003 年頃から弊社研究所にて遺伝子解析技術の研究を進め、ヘルスケア領域についての知見・経験を蓄積してきた。その中で、遺伝子解析技術のみをもって創薬支援・個別化医療等への分野に深く介

入していくことの限界を感じ、再生医療や培養食料にもつながる三次元培養技術領域への参入を志すこととなった。そして、当時の知見をベースに技術的観点からの業界調査を進め、松崎教授が持っている技術に我々が着目したことが本共同研究の興りである。その後も、がん研究会等の第三者機関との連携体制の構築を推進していくことで、取り組みの幅と深さを広げることに努めてきた。

我々は、当社の企業理念の一つでもある「顧客第一主義」に則り、非常に厳しい基準を求められる中でこの製薬・医療業界に日々従事されている各企業、ならびに先行研究者へのリスペクトを以て、当業界との「関係性」の構築を第一として取り組みを進めてきた。その初心については今日においても全く変わっていない。本稿で紹介をさせていただいた取り組みの事例も、いずれも当社単独では成し得なかったものである。その様な意味で、これまでの当社の道のりをあらためて振り返ると、いくつもの幸運な出会い、機会に恵まれたものであると、感謝の念に堪えない。一方で、これらの活動にしても、ようやく僅かばかりの芽が出てきたという状況であり、如何にこの芽を枯らすことなく芽吹かせていくか、という点が、次なる喫緊の課題であると考えている。そのためには、これまでの「関係性の構築」というステージから一段階上がり、当業界内での「信頼の獲得」を目指して取り組みのレベルを高めていく必要があり、当業界の発展のためにも今後益々の尽力をさせていただきたいと思う次第である。そしてその過程においては、皆様方との建設的なコミュニケーションが引き続き不可欠であるため、今後とも何卒その様な機会をいただければ幸甚の至りである。

４．謝辞

本稿の執筆の機会を与えていただきました関係者の皆様に深謝いたします。また、重ねて本分野に関する当社のこれまでの研究活動は、大阪大学松崎教授、がん研究会をはじめ、非常に多くの関係者の皆様方に支えられてきたものであり、感謝いたします。

参考文献

1） Naito Y et al., *Acta Biomater,* 140, 275-288 (2022)
2） Louis et al., *Adv Healthc Mater,* 23, e2201440 (2022)
3） Kang et al., *Nat Commun*, 12(1), 5059 (2021)

（２）HAB 研究機構 Central IRB の委員を経験して

国立精神・神経医療研究センター 生命倫理室

有江 文栄

まずは医学研究の倫理指針についてこれまでの経緯を振り返りながら、筆者が研究倫理を専門として関わってきた中で感じたことを述べたい。

2014 年に、「臨床研究に関する倫理指針」と「疫学研究に関する倫理指針」が統合される形で「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、「医学系指針」）が制定されてから既に 10 年が経過しようとしている。医学系指針が施行された当時の研究者や研究機関の戸惑いを今も鮮明に覚えている。なぜなら、ディオバン事件やスタップ細胞などの研究不適切事案が世間をにぎわし、それにメスを入れるかのごとく、医学系指針が登場したからである。特にディオバン事件のような製薬企業とアカデミアの不適切な関係や研究不正に係る事案は、臨床研究法の成立の契機になっただけではなく、当然、医学系指針の策定の過程にも大きな影響を与えた。その結果、研究者や研究機関の長の責任が明確化され、研究の信頼性確保のためにモニタリングや監査等の規定が指針に新しく盛り込まれた。2017 年には個人情報保護法等の改正を踏まえ、指針上の個人情報の定義や取扱い等の見直しが行われた。

その後、医学系指針は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と統合し、2021 年に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（以下、生命科学・医学系指針）」[1]となった。その後も令和２年度と３年度の個人情報保護法等の改正を踏まえて生命科学・医学系指針の一部が見直され、2023 年 3 月が最新の改正となっている。

筆者は、まさにこの指針の激動期ともいうべき 2014 年から現在まで、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室の技術参与としてこれら指針の策定に関わってきた。そのような立場から、大学や研究機関等で指針の説明会や研究倫理講習会等の講師をこれまで何十回と努めてきた。医学系指針が登場した頃に行った講習会では、何度か「医学研究を邪魔する気か」と語気強く研究者から言い詰められたこともある。その度に、指針は医学を適正に推進するためであり、研究対象者の保護のために必要なものであることを丁寧に説明した。その後、時間の経過とともに徐々に医学系指針が普及し、研究機関の体制も整えられくる中で、当初のような研究者からの強いリアクションは減っていった。しかし、再び混乱が生じたのが令和２年と３年度に個人情報保護法の改正に伴う生命科学・医学系指針の見直しである。それによって、改正された個人情報保護法との整合を図るために、用語の定義が新設され、インフォームド・コンセントの手続きなどに関する規程の精緻化が行われた。精緻化というと、規定が整理され改善されたように思われるが、実際はより複雑になった印象である。この頃には研究者や研究倫理審査委員会の事務局等の関係者から、「もう、ついていけない」な

どのあきらめのような声を聞くようになった。もはや研究倫理の専門家か指針が趣味だという人以外は、この指針をまともに読む気さえ失ってしまっただろうとさえ感じる。

ここまでくると、これまで「研究を適正に行うため、研究対象者の権利を保護するため」と言っていた自分の言葉に対して懐疑的になり、誰のための、何のための指針なのか？本当にこのような細かいインフォームド・コンセントのルールを守らなければ研究対象者の権利が脅かされるものだろうかという思いになる。指針に寄り過ぎるあまり、ルールを遵守することが主目的となり、研究者は研究対象者からは遠ざかってしまうのではないか。指針の細やかなルールを前にして、研究者らは、研究を計画し説明文書を作成する際に、研究対象となる人々の利益や権利をいかに保護するのか、リスクや不利益の最小化を図るために何ができるのかということを意識しているのだろうか。本来はその意識こそが大切であると思うが、今や指針のルールに則っているのかどうかということが、研究者や倫理審査委員会にとって最重要課題となっているように思える。

指針が改定を繰り返し、新しい用語や規程を登場させる度に、研究倫理の本来の意味がどこかに隠れてしまっているようではあるが、医学系指針が登場してから、これまで統合や改正を重ねても変わらないものがある。それは指針の基本方針である。その基本方針とは以下の8つの項目である。＊各項目は指針本文を簡略化したものである。

① 社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
② 研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
③ 研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の比較考慮
④ 独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査
⑤ 事前の十分な説明及び自由意志による同意
⑥ 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
⑦ 個人情報等の保護
⑧ 研究の質及び透明性の確保

これらの基本方針は、国内の研究倫理に関する他の指針や法においても統一が図られているだけでなく、国際医科学団体協議会（CIOMS）の「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」の 25 項目のガイドラインや米国国立衛生研究所（NIH）による研究倫理の原則にも概ね対応している[3]。研究倫理に関する指針等は今後も改定を繰り返し、その度に研究者や倫理審査委員会の委員等の関係者を混乱させるだろうが、まずはこれらの基本方針を踏まえ、研究を計画、実施するにあたり何を考慮しなければならないのかという、シンプルな考えに立ち戻ることも必要であろう。

次に、筆者は、HAB 研究機構 Central IRB に生命倫理の専門委員として関わっているが、その経験の中で感じたことに少しだけ触れたい。

企業がヒトの試料や情報を用いて研究を行う場合、直接研究対象者に関わる機会は殆どなく、共同研究者や研究協力機関である医療機関から試料や情報の提供を受けて、それらの解析を行う等の研究活動が主である。このような研究においては科学的妥当性に重点が置かれ、研究の手法や試料や情報の授受の手続きや管理などに細心の注意が払われる一方で、

医療者が行う研究と比較して研究対象者との関係は間接的で距離が遠くなる。そうした状況の中で、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続きについては書類上の不備の確認に終始し、研究対象者にとっての利益や不利益に関する関心が遠のいたり、研究対象者への説明の責任があいまいになりがちになる。このような傾向は研究者の責任ではなく、研究の方法によるものが大きいとは思うが、直接的に研究対象者に関わる研究ではなくても、人の試料や情報を利用して研究する場合の「被験者保護」については十分な気遣いが必要である。

その他、「偶発的所見を含めた研究結果の説明」と「利益相反等研究の透明性の確保」について言及したい。

まず、「偶発的所見を含めた研究結果の説明」について、ヒト試料や情報の解析などにより得られた結果の研究対象者への説明方針について考慮しなければならない。その結果が研究対象者の健康にとって重要な意味を持つものかによって、その結果を本人に伝えるのか否かあらかじめ決めておく必要がある。インフォームド・コンセントを受ける過程で、本人が説明を希望しているのかどうかを確認するとしても、そもそも医療（診断）目的ではなく、研究目的で解析等行っていることであり、想定する研究で得られる結果が、本人の健康状態を評価するための情報として、その精度や確実性が十分なものではないのであれば、その旨説明しなければならない[1]。また、何も異常を示す結果が得られなかった、あるいは研究者から連絡が無かったとしても、そのことをもって「健康証明」としては受け取らないように伝えておくことも必要であろう。

次に、「利益相反等研究の透明性の確保」について述べたい。利益相反の状況にあること自体は問題ではないが、企業の研究への資金提供に関する情報開示をはじめ利益相反を適切に管理し、研究の信頼性と透明性を確保することが求められている。利益相反とは産学連携の中で問われることが一般的であるが、企業に所属する研究者であっても、研究を行う以上、研究者と企業との利益相反関係は発生する。研究計画、研究資金の出処、研究成果の公開において、研究資金の提供を行った企業の直接的又は間接的な介入などの影響によって、研究結果の科学的及び客観的妥当性がゆがめられるリスクが存在している。よって特定の企業からの研究資金をはじめ様々な支援・協力の提供がある場合は、その状況を開示することが求められる。生命科学・医学系指針においても、研究者が有する利益相反について、自己申告し、倫理審査委員会や利益相反委員会で審査されるだけではなく、研究対象者にもその状況を説明する義務が課せられている。

日本製薬工業協会が公表している「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」では、資金提供の情報公開を規程している[4]。今回は、臨床研究法[5]における利益相反の管理について具体的な解説は割愛するが、同法においても、特定臨床研究を実施する研究者は勿論のこと、医薬品等製造販売業者側にも、研究資金等の提供に関する情報等の公開が義務付けられている。また、特定臨床研究審査委員会の委員にも利益相反の申告義務がある[5]。

一方で、知的財産の保護の観点から、競合する企業関係者を審査に加えないよう調整したり、情報公開の内容に関して

も、倫理審査委員会の意見を聞いた上で一部非公開にすることは可能であろう。ただし、その場合であっても、研究者が自機関の規定に則って利益相反委員会等に自己申告を行わなければならない。指針のガイダンス[2]にも記載されているように、利益相反の状況の説明範囲は、研究機関や研究者の置かれた立場を考慮し、機関で適切に判断することが求められている。よって、個別のケースにも対応ができるよう、どこまで計画書に記載を求めるかの基準を、研究機関や資金提供する企業決定しておくことが必要となるだろう[2]。

最後に、創薬研究者に望むことを私見ではあるがお伝えしたい。

昨今、医療情報のデータベース化が進み、企業においても医療情報の研究への利活用が盛んになってきている。民間企業がアカデミアと連携せず、治験や指針適用外の研究を行う場合などは、個人情報保護法等に則って情報を取り扱うことになる。このような状況の中で、企業が慎重になりすぎて、個人が識別できない情報も個人情報として取り扱うなど、指針や法律の上乗せルールを独自で設定するケースを筆者はいくつか見てきた。慎重にデータを取り扱うのは当然ではあるが、大手の企業の過剰ともいうべき厳しい対応が、国内の多くの企業方針に与える影響も考える必要があるだろう。

筆者はまた、これまで試料や情報の提供者の意識に関する調査を行ってきたが、患者やその家族だけでなく一般の市民からも、医薬品や医療機器を開発目的であれば自身の医療情報の利活用を許容するという意見は多い。筆者が勤務する国立精神・神経医療研究センターには、ブレインバンクが設置されているが、生前同意を与えたドナーや家族からは、自分や家族が治療を受けてきた疾患の治療薬開発につながるのであれば、是非、創薬研究を進めていただきたいし、むしろそのような企業に自分の試料を提供してほしいと願っていると聞いた。

人々に危害が加わらないようにした上で、人々の健康や QOL の向上を目指すのであれば、試料や情報を利活用することは許容され得るであろう。企業は、可能な限り情報開示を行い説明責任を果たしつつ、社会の信頼性を得る努力を継続しながら研究を推進していただきたい。

参考文献

1)「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、文部科学省、厚生労働省、経済産業省　令和 3 年 3 月 23 日（令和 5 年 3 月 27 日一部改正）

2)「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」令和 5 年 4 月 17 日

3) 有江文栄「研究倫理の基礎から学ぼう―研究計画作成にあたってのポイント―」日本糖尿病教育・看護学会誌、22(1), 53-57, (2018)

4）企業活動と医療機関等の関係の 透明性ガイドラインについて（解説）（2022 年 1 月 20 日改定）　日本製薬工業協会

5）臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）

３．＜連載＞

幹細胞研究の現状と将来

名古屋市立大学　教授
薬学部　臨床薬学教育研究センター
大学院薬学研究科　臨床薬学分野

松永 民秀

第１話　幹細胞と再生医療

１．はじめに

幹細胞研究は、長い年月をかけて行ってきた生物の「発生」や「再生」の研究を基にして発展してきた。しかし、広く一般に知られるようになったのは、人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell：iPS 細胞）の樹立をきっかけに再生医療への利用が期待されてからである。一方、生体内にある幹細胞については骨髄移植による血液疾患の治療法が 1957 年に確立されている。また、医薬品開発研究における研究支援材料としても期待され、現在薬物動態試験や安全性試験に用いられている。幹細胞にはどの様な種類があり、その特徴はどの様なものか理解することで、幹細胞の利用の可能性を知ることに繋がる。本稿では、多能性幹細胞の分類と再生医療への利用について概説する。

２．幹細胞

分裂・増殖過程を経ても同じ特性を維持して複製することができる自己複製能と機能的に分化した細胞を供給できる分化能を併せ持つ細胞を幹細胞という。幹細胞には、決まった組織や臓器で、細胞の寿命や組織が損傷した時に失われた細胞を補充する体性幹細胞（組織幹細胞あるいは成体幹細胞とも呼ばれる）と体を構成する全ての細胞に分化可能な多能性幹細胞の 2 種類がある。前者には、主に脊髄の中に存在し、自己増殖しながらも白血球や赤血球などさまざまな血球系細胞に分化する造血幹細胞や腸管の陰窩底部に局在する腸管上皮幹細胞等がある。後者には、胚性幹細胞（embryonic stem cell：ES 細胞）や iPS 細胞あるいは体内に存在する間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell：MSC）等がよく知られている。しかし、これらの細胞は受精卵の様に 1 個の細胞だけで個体を作りだす能力である「全能性（totipotency）」を持っていない。

３．再生医療

1981 年に英国ケンブリッジ大学の Martin J. Evans 博士らは、マウスの胚盤胞（注１）からさまざまな細胞に分化する能力を持つ ES 細胞の樹立に成功し、遺伝子改変マウスの実現に大きく貢献した [1]。また、1998 年には米国ウィスコンシン大学の James A. Thomson 教授が、ヒト ES 細胞の樹立に成功した [2]。ヒト ES 細胞の樹立成功により、難治性疾患等に対する細胞移植治療などの再生医療が可能になると期待がふくらんだ。一方、

京都大学の山中伸弥教授らのグループは2006年にマウスの、2007年にはヒトの線維芽細胞から 4 つの遺伝子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc）を導入することでES細胞と同様な能力を有するiPS細胞の樹立に世界で初めて成功した[3,4]。このことより、再生医療の実現を目指した研究開発が国内外で続けられてきた。その結果、2014 年 9 月には、加齢黄斑変性の患者由来のiPS細胞を用いた網膜色素上皮細胞シートを移植する臨床研究が世界に先駆け高橋政代博士らによって行われ、細胞治療が安全に施行できることを支持する結果が得られている[5]。しかし、自己由来iPS細胞を用いた場合には準備期間、コスト、労力などの問題がある。この様な問題を解決するために京都大学iPS細胞研究財団では「再生医療用iPS細胞ストックプロジェクト」として、ヒト白血球型抗原（HLA）型を免疫拒絶反応が起きにくい組み合わせで持つ医療用の iPS細胞を作製し、国内外の研究機関・企業の求めに応じて提供している[6]。ES細胞に関しては海外で既にいくつかの臨床研究が行われている。しかし、ES細胞にはヒトの生命の萌芽である受精卵を滅失して樹立するという倫理問題に加え、患者由来の ES 細胞を作ることは技術的に困難で他家移植になるため拒絶反応のリスクが常にある。その為、日本ではiPS細胞と比較して ES 細胞を用いた治療に関する研究は積極的に行われてこなかったが、患者が根治療法として肝移植を行える生後 3～5 カ月（体重約 6 キログラム）に成長するまでの「橋渡しの治療」として、臨床試験としては世界初のヒト ES細胞由来肝細胞移植が国立成育医療研究センターにおいて行なわれた。

多能性幹細胞の 1 つである MSC は、骨髄、脂肪組織、臍帯などの成人組織から容易に単離できる。また、MSC には免疫調整能があるため、他家移植しても拒絶反応が起こらない。MSC のもつ免疫制御能と臓器再生能といった特性を利用し、骨髄移植後の移植片対宿主病に対する治療や脊髄損傷への治療に用いられ、保険適用されている。

再生医療、特に MSC 移植医療の有効性を担う本体は、幹細胞から分泌される細胞外小胞（extracellular vesicles: EV）であるとの報告が見られ[7]、再生医療のこれからの方向性の 1 つとして、最近 EV に対する期待感が高まっている。この様な無細胞治療への関心の高まりを背景に、研究者の間では MSC から放出される細胞外小胞（MSC-EV）が注目を浴びている[8]。また、MSC-EV の研究が広がり、細胞回収から培地の収集・処理へと重点が移る中、研究開発用の需要に応える供給体制を確立すべく、スケールアップが重視されている。近年、EV 自身やMSCの供給源としてiPS細胞が期待されており、iPS細胞由来MSCが分泌するEVについても検討が行われている[9]。

著者らは、ヒトiPS細胞由来腸管オルガノイドの腸管幹細胞マーカーの発現が高く成熟度が低いもの（HIO(A)）と杯細胞や上皮細胞マーカーの発現が高く成熟度が高いもの（HIO(B)）の 2 種類をデキストラン硫酸ナトリウム誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスの結腸に直接懸濁液として注入した[10]。その結果、HIO(A)を注射したマウスの体重と臨床スコアは、sham群のマウスよりも早く回復することが明らかとなった。また、HIO(A)群の結腸組織における粘液の産生および細胞増殖マ

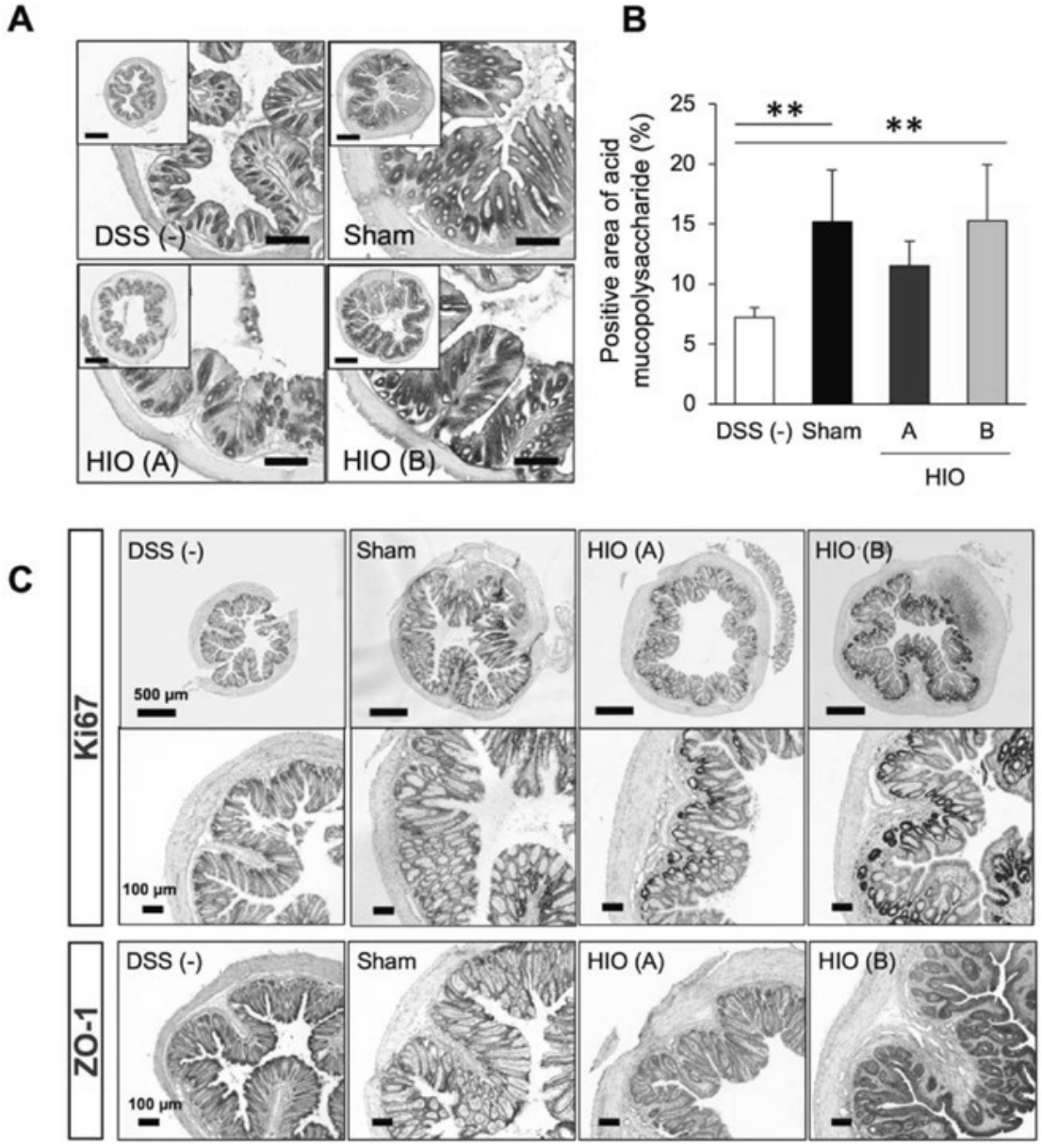


図 1. 直腸内投与後 18 日目における結腸組織 [10)]

A 結腸組織の酸性ムコ多糖染色（scale bar ：全体写真= 500 μm 左上、拡大写真= 100 μm）、B 酸性ムコ多糖陽性エリアの定量　mean ± SD (n = 5). **p < 0.01 、C 結腸組織の免疫組織染色、scale bar = 500 μm (上段), 100 μm (中段、下段).

ーカーおよびタイトジャンクションタンパク質の発現は、健常マウスで観察されるものと同様のレベルに回復した（図 1）。さらに、炎症性サイトカインの発現が潰瘍性大腸炎モデルマウスで顕著に上昇し、オルガノイドの注入で有意に抑制された（図 2）。しかし、HIO(A)も HIO(B)も大腸に生着することはできなかった。これらの結果より、ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイド投与による炎症性腸疾患モデルへの効果においても、細胞の直接な寄与よりむしろ EV 等、細胞が分泌する因子の寄与が考えられた。

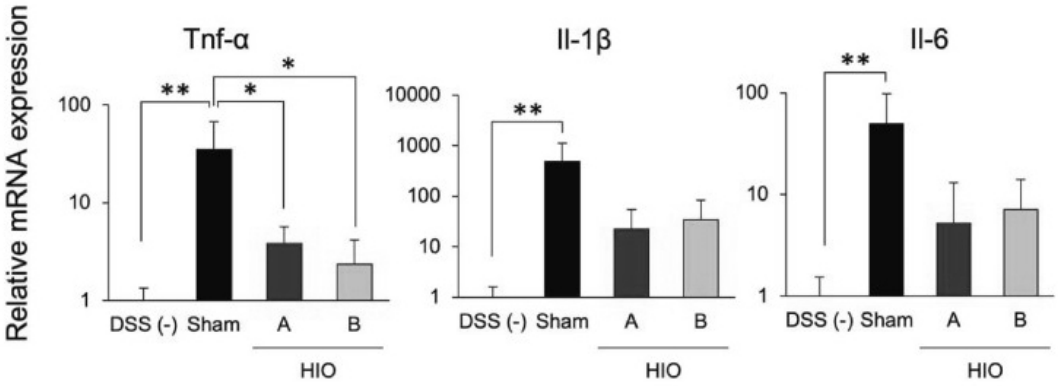


図 2. 直腸内投与 9 日目における炎症性サイトカイン類の mRNA 発現 [10]
DDS(-)：**デキストラン硫酸非投与群、** mean ± SD (n = 6). *p < 0.05. **p < 0.01.

４．胚盤胞補完法

多能性幹細胞発見当初期待されていた複雑な 3 次元構造を有する臓器の再構築は、どの多能性幹細胞においても技術的なハードルが非常に高く、現時点で臨床開発は停滞している。この様な中、遺伝的に臓器が欠損する動物の体内で、多能性幹細胞由来の臓器を作製する手法として胚盤胞補完法が注目されている。胚盤胞補完法は、特定の臓器を作製する能力を欠失した動物に由来する胚盤胞に正常な多能性幹細胞を注入し、代理親の子宮に移植することで、本来は欠損する臓器がドナー細胞により正常に形成されたキメラ個体が生まれるという手法である。東京大学の中内啓光教授らのグループはこの手法を用いて、膵臓欠損マウス体内でラットの膵臓を作製することに成功した [11]。また、膵臓欠損ラット体内に作製したマウス多能性幹細胞由来の膵臓から膵島を分離し、糖尿病モデルマウスに移植したところ、移植直後の 5 日間を除き、免疫抑制剤無しで 1 年以上にわたって正常血糖値を維持させることに成功している [12]。この研究により、異種の動物の体内において作製された臓器を利用した移植治療の有効性および安全性が示され、胚盤胞補完法により作製された臓器の移植治療についての概念が実証された。これらの報告により、異種間でも胚盤胞補完法を実施することが可能であることが示され、これまで、腎臓、心臓、眼球、肺、甲状腺、肝臓、骨、骨格筋、生殖細胞、脳など様々な臓器に対する胚盤胞補完法の報告が出されている。また、この手法をブタなどの大型動物に適応することで、ヒトの細胞のみで構成された移植用臓器を得ることが原理的には可能と考えられている。そこで、ヒト多能性幹細胞とブタなどの異種の臓器欠損モデル動物を用いた胚盤胞補完法を行い、ヒト臓器を異種の動物体内で作り出す研究も進んでいるが、異種動物体内でのヒト臓器の作製は未だ成功が報告されていない [13,14]。これは、ヒト多能性幹細胞を異種であるブタやウシなどの胚盤胞へ注入しても、ヒト由来の細胞はキメラ体内にほとんど寄与できないこと [15]が大きな要因であると思われる。

キメラ動物作製において興味深いことに、ラット ES 細胞とマウス胚盤胞を用いた異種間キメラ動物においては、臓器

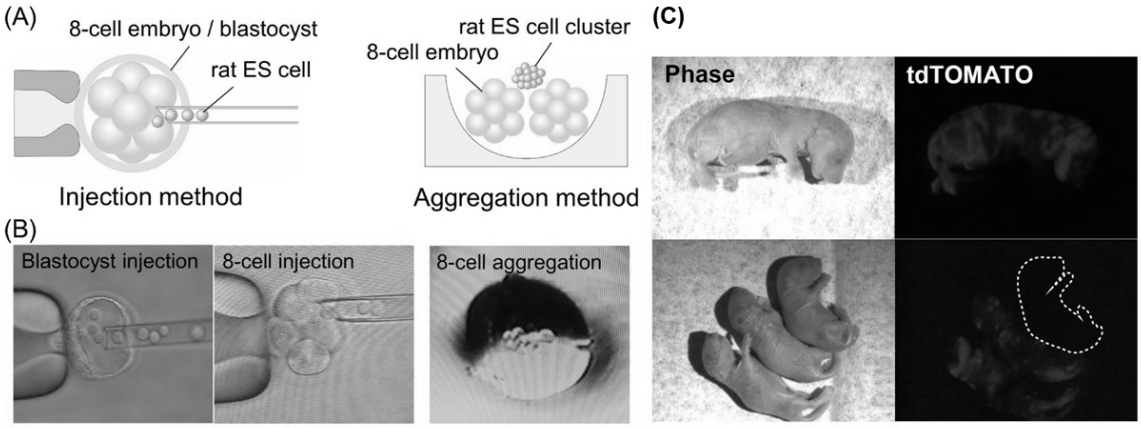


図 3. ラット ES 細胞とマウス胚盤胞を用いた異種間キメラ動物の作出 [16]

(A) 左図：8 細胞胚へのラット ES 細胞の注入法、右図：8 細胞胚凝集法

(B) 右写真：胚盤胞注入、中央写真： 8 細胞胚注入、右写真：8 細胞胚凝集

(C) キメラマウスの新生仔（点線部分：非キメラマウス）

ごとのキメラ率は一定ではなく、ラット細胞は、特にマウスの腎臓へと寄与できず、マウスの胃や肺には寄与しやすいことが分かってきている。また、筆者らはラット ES 細胞を用いて、正常なマウス由来の 8 細胞胚凝集、8 細胞胚注入、胚盤胞注入の各手法により異種間キメラマウスを作製し、ラット ES 細胞の寄与率の違いを調べた（図 3、4）[16]。キメラマウスの作製率は、胚盤胞注入で最も高く、次いで 8 細胞胚注入、8 細胞胚凝集の順であった。しかし、ラット ES 細胞の寄与率は、8 細胞胚注入により作製されたキメラ新生児で最も高く、その差は肝臓で統計的に有意であった（図 5）。これらの知見を総合すると、注入に用いる胚の時期や方法によっても寄与率が異なり、8 細胞胚注入法は、キメラ動物作製による iPS 細胞由来臓器の作製、特に肝臓に最も適していることが示唆された。

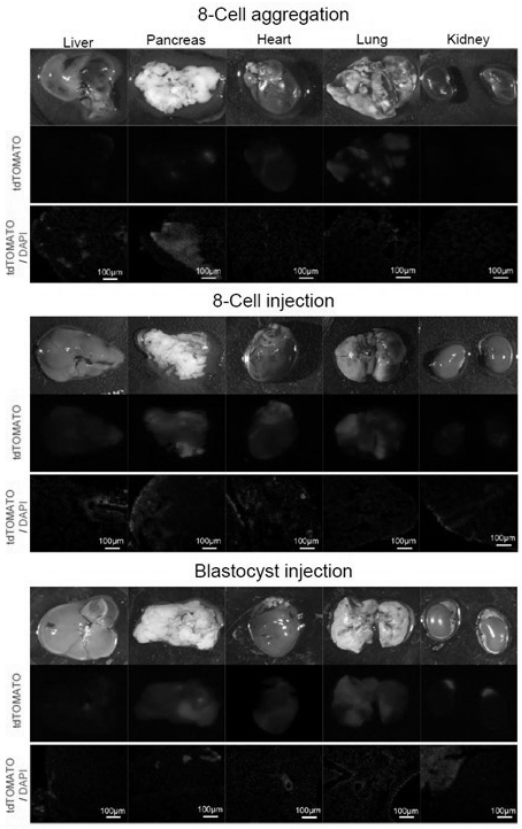


図 4. ラット ES 細胞とマウス胚盤胞を用いた異種間キメラ動物の臓器 [16]

キメラ動物の各臓器におけるラット ES 細胞の寄与

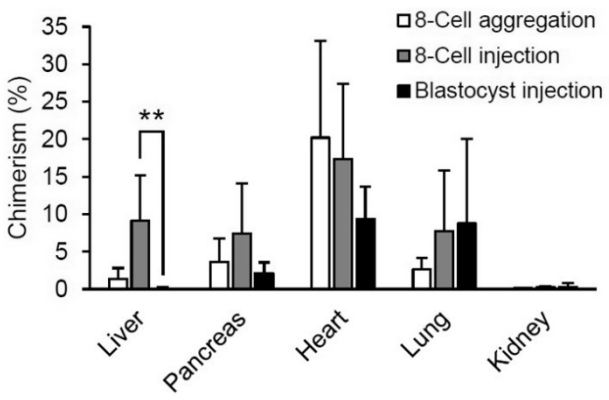


図 5. ラット ES 細胞とマウス胚盤胞を用いた異種間キメラ動物の臓器ごとのキメラ率 16)

mean ± SD (n = 3-6). **p < 0.01.

５．おわりに

再生医療研究に対しては、ヒト iPS 細胞樹立以来多大な期待とそれを支援するための多くの投資が行われてきた。その結果、着実に研究は進展しているが、安全性を考慮するとさらに巨額の研究費と長期の研究期間が必要である。一方、再生医療の研究に並行して創薬研究におけるモデル細胞の利用等が期待されている。次回は、多能性幹細胞の分化誘導と創薬研究への利用について取り上げる予定である。

注１　胚盤胞：ヒトにおいては受精後５～６日程経過した初期胚である。胚盤胞の内部の「内部細胞塊」と呼ばれる細胞集団をある特定の培養法で培養した細胞が「胚性幹細胞：ES 細胞」である。

参考文献

1) Evans MJ & Kaufman MH, *Nature*, 292, 154-156 (1981)
2) Thomson JA, et al., *Science*, 282, 1145-1147 (1998)
3) Takahashi K, et al., *Cell*, 126, 663-676 (2006)
4) Takahashi K, et al., *Cell*, 131, 861-872 (2007)
5) Mandai M, et al., *N Engl J Med*, 376, 1038-1046 (2017)
6) 公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団：https://www.cira-foundation.or.jp /j/research-institution/ips-stock-project/
7) Zheng GZ, et al., *Nat Rev Neurol*, 15, 193-203 (2019)
8) Karnas E, et al., *Front. Immunol*, 14, 1120175 (2023)
9) La Greca A, et al., *Exp Mol Med*, 50, 1-12 (2018)
10) Nakanishi A, et al., *Regen Ther*, 21, 351-361 (2022)
11) Kobayashi T, et al., *Cell*, 142, 787-799 (2010)
12) Yamaguchi T, *Nature*, 542, 191-196 (2017)
13) Xuan Y, et al., *Cells*, 12, 2075 (2023)
14) Das S, et al., *Nat Biotechnol*, 38, 297-302 (2020)
15) Wu J, et al., *Cell*, 168, 473-486 (2017)
16) Okumura H, et al., *Xenotransplantation*, 26, e12468 (2019)

４．＜研究室紹介＞
ヒト消化管吸収・消化器毒性の定量的予測に向けた評価法の確立を目指して

北里大学薬学部　薬剤学教室

前田 和哉

１．薬剤学教室の現況

2021 年 4 月より、伊藤智夫先生の後任として薬剤学教室を主宰している。当教室の現況は、奈良輪知也講師、高野修平助教、苫米地隆人助教と共に4名のスタッフの元、薬学科 5 年生 12 名、4 年生 13 名、プレ配属制度で先行配属された3年生3名に加え、生命創薬科学科（4 年制コース）の 4 年生 1 名、3 年生2名、大学院博士課程1名、修士課程5名＋技術補佐員 1 名が所属しており、純粋な所属数だけからすると総勢 42 名と極めて大所帯であるが、それぞれの関わり方で研究に取り組んでおり、学年の壁を越えてお互い仲良くできている（ように思われる)。

研究室の現在のメインテーマとしては、「物質の消化管吸収に関わるトランスポーターの機能解析とヒト臨床における消化管吸収/消化器毒性の定量的予測を目指した評価系の提案と検証」に主眼を置いている。私がこれまで一貫して研究の基本姿勢として大切にしていることは、個々の異物解毒系分子（代謝酵素・トランスポーター）の機能とヒト個体レベルの薬物動態・薬効/副作用の間を、*in silico, in vitro, in vivo* といった階層の異なるマルチレイヤーな評価の結果を統合的に解釈して論理的にリンクさせることで、ヒト臨床での事象を予見するサイエンスを展開することである。そのために、単に実験系を構築して終わりではなく、実験系から得られるデータを如何に活用して、創薬や医薬品の適正使用に直結して役立てるための評価法やその妥当性の評価もまとめてセットとして世に出すにはどうすればいいかを常々考えながら研究を進めている。以下、現在動いている具体的な研究例についていくつか紹介したい。

２．消化管吸収方向の輸送に関わるトランスポーターの薬物―食品間相互作用の検討

私が当研究室を主宰する前より継続している研究として、葉酸の消化管吸収に関わる PCFT（proton-coupled folate transporter）および各種アニオン性医薬品の消化管吸収への関与が想定されている OATP（organic anion transporting polypeptide）2B1 に関する機能解析が進められている。最近では、特に食品由来成分が基質輸送に与える影響を丹念に整理する薬物-食品間相互作用に関する研究が進められている。例えば、緑茶に多く含有されるカテキン類の一種であるエピガロカテキンガレエート(EGCG)が濃度依存的に競合的に葉酸や

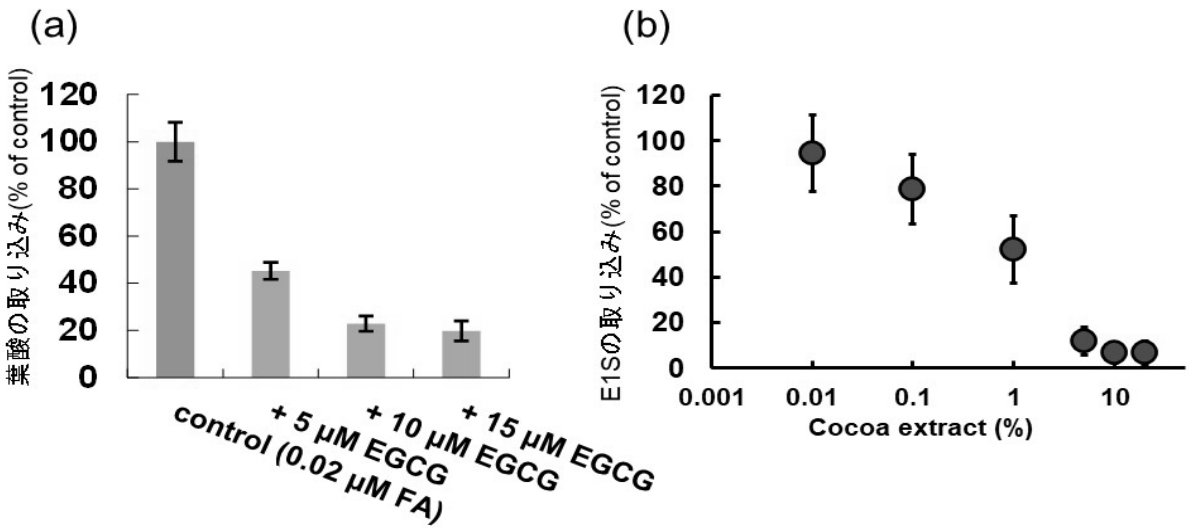


Fig. 1　食品成分によるトランスポーター輸送阻害の例

(a) PCFT を介した葉酸の取り込みに対するエピガロカテキンガレエート(EGCG)の濃度依存的な阻害

(b) OATP2B1 を介した estrone-3-sulfate (E1S)の取り込みに対するココア抽出物の濃度依存的な阻害

メトトレキサートといった PCFT 基質の輸送を阻害することを明らかにしてきた（Fig. 1a）[1]。また、最近の知見だと、マスカットジュースとブドウジュースの PCFT 機能阻害能を比較したところ、マスカットジュースの共存は PCFT を介した葉酸の輸送に全く影響を与えなかったのに対し、ブドウジュースは濃度依存的な阻害を示すのみならず、一定時間 PCFT 発現細胞と pre-incubation した後、medium からブドウジュース成分を取り除いたにもかかわらず阻害効果が持続するなど興味深い現象が観察されている[2]。同様の事例は、OATP2B1 についても多くみられており、例えば、ココア抽出物は OATP2B1 を介した estrone-3-sulfate の輸送を濃度依存的に阻害する（Fig. 1b）のみならず、ココア抽出物と OATP2B1 発現細胞を pre-incubation するだけで、ココア抽出物除去後 4 時間程度にもわたってその阻害効果が持続する現象を見出している[3]。この阻害の原因物質の探索、機序の解明および臨床上の意義について更なる検討を進めていく必要があると考えている。個人的には、消化管における取り込みトランスポーターの阻害の場合、経口投与された基質薬の血中濃度は低下する方向に動くため、薬効/副作用が減弱する可能性が高い。しかしながら、例えば葉酸のサプリメントのように薬効が体感で明確でないものについては、仮に食品との相互作用が起こっていたとしても気づかれにくいのではないかと思われ、意外と未発見の臨床相互作用事例がまだまだ隠れている可能性があると考えている。

３．ヒト手術残余検体および動物検体を用いた新規消化管吸収予測系の確立に向けた検討

ヒト消化管吸収率の定量的予測については、経口投与薬の開発において必須である。しかしながら、動物 *in vivo* 実験からの予測は大きな種差のため困難であることが既報より明らかである。一方、*in vitro* 実験系について大腸がん由来不死化細胞株 Caco-2 細胞の細胞単層を介した透過性に基づく予測が行われているものの、Caco-2 細胞と intact な消化管細胞に発現する代謝酵素・トランスポーターの発現量が大きく異なるものがあることが報告されている。特に CYP3A を介した代謝や各種取り込みトランスポーターを介した薬物の透過性が Caco-2 細胞では正確にとらえられないことが問題となっている。そこで私自身のこれまでの研究経験の中で、ヒト肝クリアランスの予測がヒト凍結肝細胞の利用で急速に進歩したことを踏まえ、消化管吸収の予測においてもヒト消化管検体の直接利用が突破口になるのではないかと着想した。そこで、筑波大学医学部消化器外科の小田竜也教授の多大なるご協力のもと、極めて高頻度にかつ阻血時間を最小限にした状態で摘出された新鮮消化管検体を供与していただける体制を確保し、ヒト検体の利用による新たな消化管吸収予測系の確立へ向けた検討を進めてきた。最初は、ヒト新鮮消化管断片をそのまま用いて薬物の透過性を測定する Ussing chamber 実験系によるヒト消化管吸収性の予測に着手した[4]。その結果、複数の取り込み・排出トランスポーターの発現および機能が確認されるとともに、取り込み・排出トランスポーターの基質性の有無にかかわらず、複数の薬物の吸収性を統一的に予測できることを示してきた。但し、この実験系の問題点として、ヒト消化管検体を採取後すぐに実験に供しないと、トランスポーター輸送活性の低下や tight junction の tightness の低下が数時間単位で起こることが明らかとなり、そのままでは創薬スクリーニングには利用しづらいという難点があった。そこで次に、crypt 由来の消化管幹細胞が培養

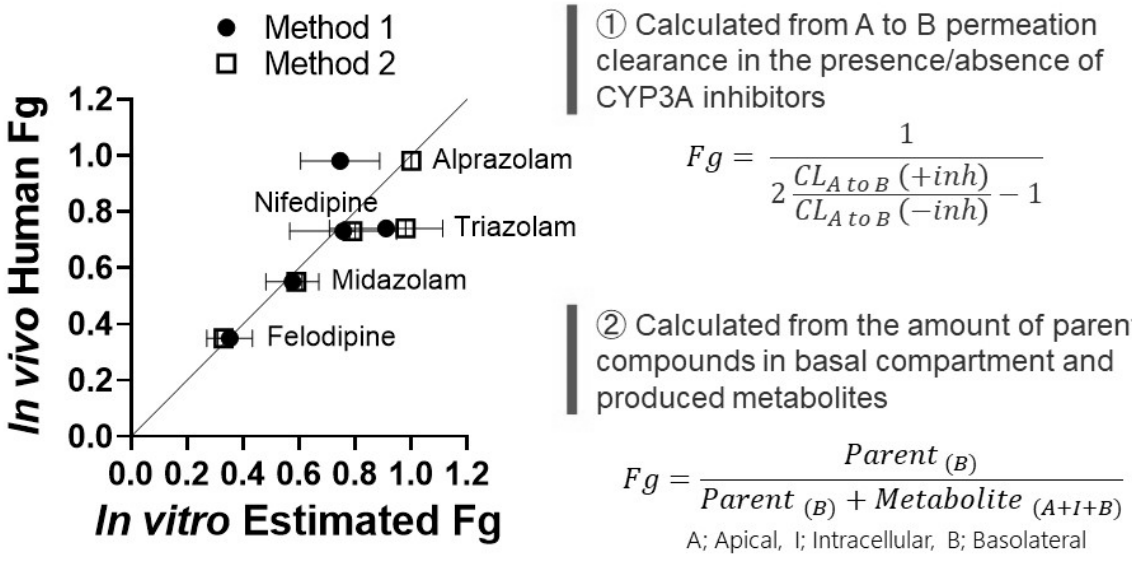


Fig. 2　CYP3A基質薬物のヒト消化管代謝回避率(Fg)の定量的予測

可能であることが近年報告されてきたこともあり、我々もヒト消化管検体よりcryptを単離しMatrigel内で3D培養することにより、消化管幹細胞のスフェロイドの継代培養を試みた[5]。本系の優れた特徴として、培地組成を変更するだけで容易に成熟型の消化管上皮細胞に分化させることができ、適切なプロトコールの元、culture insert 上で単層膜として2D培養に転換することも可能である。我々も、この細胞で各種トランスポーターや代謝酵素の発現・機能が確認できている。さらに、Caco-2細胞にはほぼ発現が見られない医薬品代謝に重要な役割を果たすCYP3A基質薬物について、ヒト消化管吸収回避率（Fg 値）を CYP3A 阻害薬の有無での経細胞輸送の結果から定量的に予測できることを実証してきた（Fig. 2）[5]。本実験系の特徴として、動物種を超えてほぼ同じプロトコールで消化管幹細胞の培養が可能であることから、分化条件の最適化は必要ではあるものの、消化管吸収の種差に関する検討ができる可能性が考えうる。また、消化管の代謝酵素・トランスポーターの発現には領域差が存在することが明らかとされているが、本実験系ではcrypt採取部位の発現プロファイルを分化細胞が再現しうることが報告されており、自身の手でもトランスポーター（PCFT, ASBT）の発現部位差が維持されていることを確認している。今後、細胞実験系と *in vivo* パラメータ予測法の両方を整備することで、薬物のヒト消化管吸収特性の包括的な理解に向けて目下検討を進めている。

４．ヒト手術残余検体および動物検体を用いた新規の薬剤誘導性消化器毒性予測系の確立に向けた検討

薬剤誘導性の消化器毒性については、*in vitro* 実験系で適切な予測が可能な系は未だ存在せず、動物実験が中心となっているが、一方で毒性発現には大きな種差が観察されることも多く、ヒトにおける消化器毒性の予測は困難を極めている。そこで我々はこれまで、①消化管幹細胞スフェロイドにおける細胞内 ATP 減少と下痢リスクの関連、②enterochromaffin（EC）細胞リッチスフェロイドからのセロトニン放出と悪心・嘔吐リスクの関連について検討を進めてきた。

前者については、EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKIs）の中には、臨床試験で見られる下痢発現リスクには大きな差があることから、モデル薬物群として設定し、消化管幹細胞スフェロイドに直接薬物を暴露させたのちの細胞内ATPレベルおよびLDH漏出を検討することとした（Fig. 3a）[6]。その結果、下痢リスクの高い薬物程、より低濃度域で細胞内 ATP レベルの減少が LDH 漏出に先行して起こることを見出した。また、EGFR-TKの阻害モードには、可逆性のものと不可逆性のものがあるが、可逆性の阻害を示す薬物の場合は、培地中から薬物を取り除くと ATP レベルはもとに戻るが、不可逆阻害を示す薬物については、薬物除去後も ATP レベルは低値を示したままになる。これらの事象より、我々は、EGFR-TKIs による下痢は on target 毒性ではないかと推察している。

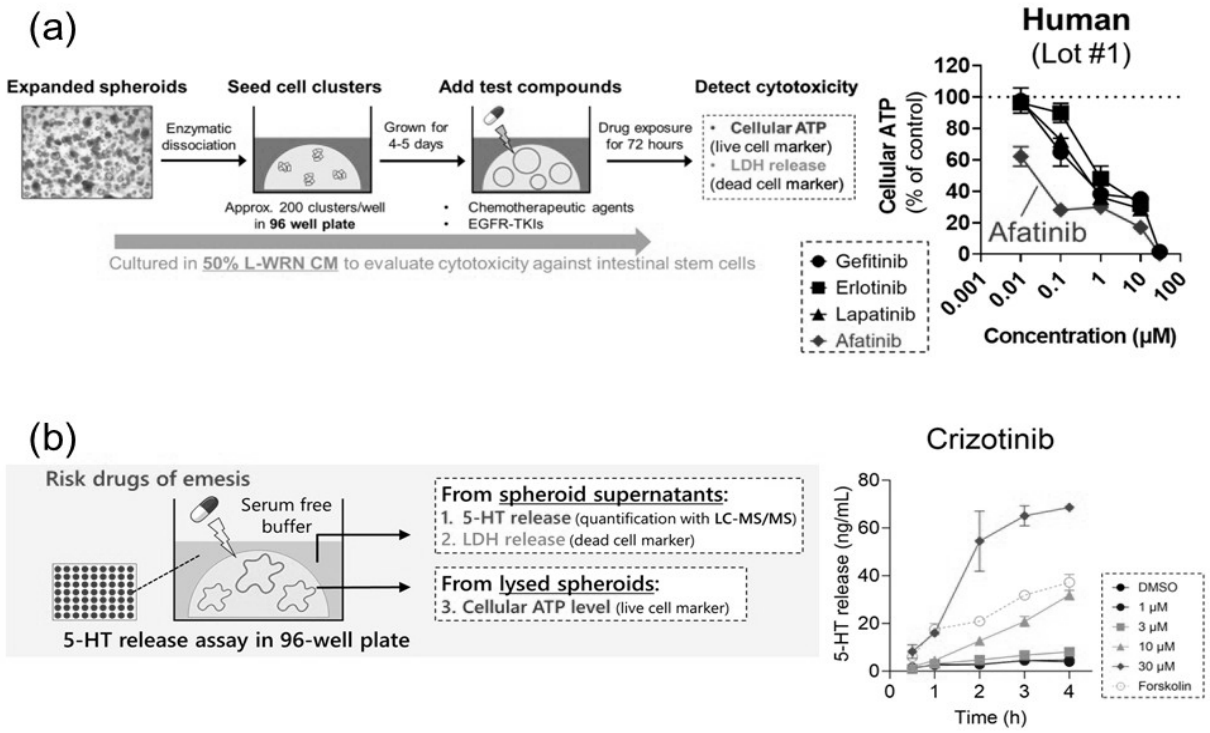


Fig. 3　薬剤誘導性の消化器毒性の *in vitro* 予測系

（a）EGFR-TKIs による下痢リスクの予測と評価例

(Afatinib は、最も臨床下痢リスクが高い薬物)

（b）ALK/ROS1-TKIs による嘔吐・悪心リスクの予測と評価例

(Crizotinib は、高リスク群の薬物)

後者について、我々は、嘔吐・悪心のメカニズムの一つとして消化管に存在する分泌細胞の 1 種の EC 細胞からセロトニンが放出され、それが腸管の神経叢を介して嘔吐中枢を刺激することを考え、薬物暴露によるセロトニン放出の促進が臨床での嘔吐・悪心に繋がるという考えを持った。そこで、EC 細胞からのセロトニン放出を定量化するアッセイ系を考案した (Hashimoto Y. et al., in preparation) （Fig. 3b)。EC 細胞は、消化管細胞の中でもわずか 1%程度であるため、検出感度をより向上させるべく、消化管幹細胞を DAPT に暴露することでスフェロイド中の EC 細胞の割合を増加させることに成功した。また、薬物刺激によるセロトニンの培地中放出量が LC-MS/MS で測定可能な程度に増加した。ALK/ROS1-TKIs は、薬物によって臨床での嘔吐・悪心リスクの高い群と低い群に分けられることを見出した。そこで、リスクの高低を本実験系で再現できるかを調べたところ、ハイリスク群では、比較的低濃度域の薬物暴露によってセロトニンの放出が観察されたものの、ローリスク群では、放出がみられないか、極めて高濃度暴露群に限って放出がみられることが明らかとなった。一方、EGFR-TKIs は、下痢リスクと比較すると、悪心・嘔吐リスクは小さいとされているが、本実験系でもセロトニン放出の程

度は、ALK/ROS1-TKIs よりも小さいことを見出した。これらより、ALK/ROS1-TKIs の悪心・嘔吐リスクは、本実験系で判別することができ、同じ薬効群内でリスクが異なることから、off target な毒性発現ではないかと推察している。

５．おわりに

以上、本研究室における研究の現状について、その一端をご紹介させていただいた。現在は、主に消化管吸収および薬剤誘導性消化器毒性の定量的予測へ向けて、着実にエビデンスを得ていきたいと考えている。これまでの研究の中で、ヒト組織検体の直接活用により、薬物動態・毒性予測の確度が飛躍的に向上できる可能性を実感している。今後も、ヒト検体の有効活用を見据えた新規実験系・評価法の確立へ向けて研鑽を積み、創薬支援ツールとして活用していただけるようにしたく研究を展開したいと考えている。

参考文献

1) Narawa T. and Itoh T., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 25, 283-9 (2010)
2) 奈良輪知也　他、PCFT を介した葉酸輸送に対するマスカット及びブドウジュースの影響、第 15 回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム要旨集（2021.10.23～24、オンライン開催）
3) 高野修平　他、OATP2B1 の基質輸送に対するココアの影響、第 15 回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム要旨集（2021.10.23～24、オンライン開催）
4) Michiba K. et al., *Drug Metab. Dispos.*, 49, 84-93 (2021)
5) Michiba K. et al., *Drug Metab. Dispos.*, 50, 204-13 (2022)
6) Hashimoto Y. et al., *Toxicol. Vitro*, 93, 105691 (2023)

５．市民シンポジウムの報告

第 37 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム
（主題：コロナとどう戦ったのか）

日時：2023 年 11 月 18 日（土）13 時から 17 時
会場：昭和大学上條記念館 （品川区旗の台 1-1-20）
座長：猪口 貞樹（東海大学付属病院 前院長）
　　木内 祐二（昭和大学副学長・医学部 教授）
新型コロナウイルス感染症という禍（わざわい）から見えた日本の課題
　阿南 英明（神奈川県理事・医療危機対策統括官）
新型コロナウイルス感染症とどのように戦ったのか―ワクチン供給企業の役割
　藤本 陽子（ファイザー株式会社，mRNA・抗ウイルス医薬品部門長）
ポストコロナのワクチンサイエンスとデザイン
　石井　健（東京大学医科学研究所 教授）
総合討論

HAB 研究機構市民公開シンポジウムは、新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）のパンデミックで 2019 年 11 月以来中断していましたが、2023 年 5 月に 5 類感染症に位置づけられ、行動制限も解除されましたので、4 年ぶりの対面開催にこぎ着けることができました。COVID-19 への対策については様々な批判もありましたが、HAB 研究機構としても、この 4 年間を総括したいという思いから「コロナとどう戦ったのか」を主題として掲げ、最前線で対峙されてきた 3 名の先生をお招きいたしました。

神奈川県理事・医療危機対策統括官の阿南 英明先生からは「新型コロナウイルス感染症という禍から見えた日本の課題」というご演題でご講演頂きました。2020 年 2 月にイギリス船籍のクルーズ船・ダイヤモンド・プリンセス号が横浜港に帰港し、乗客が COVID-19 陽性であることが確認されたことから、阿南 英明先生らが矢面に立たれ、PCR 検査体制、患者の受け入れ先病院の確保、搬送方法を検討し緊急医療体制「神奈川モデル」とまとめあげ、後に全国展開されたことまでを詳細にご説明いただきました。また、コロナウイルス変異株については、2020 年最初に流行したα株は、重症化リスクは高くなかったものの、デルタ株に置き換わると重症化リスクが高まり、ECMO を使って治療を行わなければならなかったそうですが、最近のオミクロン株に至ってようやく重症化リスクが下がってきたので、5 月 8 日に第 5 類への移行が決定されたとのことについてもご説明いただきました。

わが国が都市封鎖等を行わずに感染を広めたといった批判もあったそうですが、法治国家であるがゆえに超法規的な対策ができなかったことということで阿南先生のご苦悩も理解できました。そして、今回のコロナ禍でわが国の新興国感染症への備えが欠落していたこと、デジタル化が遅れていた弊害、

さらにコロナに感染した人、濃厚接触者になったというだけで差別されたということまで様々な反省や課題が浮き彫りになり、さらに次のパンデミックにむけわが国が日頃からのリスクコミュニケーション、クライシスコミュニケーションも危機管理上重要になってくるとのことでした。

ファイザー株式会社 mRNA・抗ウイルス医薬品部門長 藤本 陽子先生からは「新型コロナウイルス感染症とどのように戦ったのか―ワクチン供給企業の役割」というご演題で、ワクチンの種類、ワクチン開発研究の変遷をご解説いただきました。そして今回の mRNA ワクチンはノーベル賞を受賞されたカタリン・カリコ博士の研究成果をうけ、加速度的にすすみ、わずか9ヶ月でワクチンを市場に投入できたこと、そして同時に迅速に世界各地に発送し、ワクチンが安全に接種されたことを丁寧にご説明いただきました。

東京大学医科学研究所 教授石井　健先生からは「ポストコロナのワクチンサイエンスとデザイン」と題してご講演いただき、免疫の仕組み、そしてワクチン開発、特に今回新型コロナワクチンに実用化された mRNA ワクチンの開発研究について分かり易くご説明いただきました。今回の COVID-19 に対するワクチン開発ではわが国は後塵を拝したわけですが、2021 年の G7 サミットで提案されたワクチン開発 100 日ミッション計画にはわが国も参画することになり、日本政府も将来の感染症の流行に備えて、国産ワクチンを迅速に開発・供給するために新たな組織を設置し、石田先生はその研究を主導されていくとのことでした。新たなパンデミックが発生してから 100 日でワクチンを開発するためには、パンデミックが起こる 1000 日前の研究の積み重ねが重要であるとのことで、それに対してわれわれ国民も理解と協力をしなければいけないと感じました。

今回の COVID-19 のパンデミックは中国武漢で報告されてからあっという間に世界中に広まりました。当初は感染力の強さへの恐れもあり、重症化リスクも不明なまま、さまざまな情報が錯綜し、患者は家族に看取られることなく亡くなり、荼毘に付されてしまうというような不幸な事態にも至りました。ワクチンに関しても、副反応がマスコミでもとりあげられたり、迅速に開発された故に安全性研究がおろそかにされたのではないかといった疑問も投げかけられたりして、ワクチン接種を拒否された方も少なからずいらっしゃいました。今回の COVID-19 の変異株は全て、ワクチン接種率の低いアフリカ諸国で発生したとのことで、自分自身だけでなく家族や同僚、ひいては世界の人々を守るためにもワクチン接種が必要であるとの石田先生のお言葉に参加者も共感を得ていたようでした。

4 年ぶりの対面開催ということで事前準備も十分にできず、多くの方にご来場頂くには至りませんでした。心よりお詫びいたします。

（文責：HAB 研究機構事務局）



６．第 31 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　月見 泰博（あすか製薬株式会社）

医薬品の研究開発は、多くの失敗の歴史を経て日々前進しています。しかしながら、非臨床（動物）での成績と臨床との間の乖離は依然として大きなものがあることも事実であり、医薬品開発のあらゆるステージにおいてこの乖離を埋めるべく数多くの努力が為されてきています。基礎と臨床を繋ぐトランスレーショナルリサーチは、新たなテクノロジーを取り込みながら日々発展を続けている分野です。第31回HAB学術年会では、HAB研究機構の理念に立ち返り、「医薬品開発におけるトランスレーショナルリサーチ～ヒト組織で繋ぐ基礎と臨床の架け橋～」を主題に掲げ、特別講演、シンポジウムを企画いたしました。特別講演では、アカデミア、企業からそれぞれ先生をお招きして臨床検体をつかった研究の実際、バイオバンクの整備状況などについてご講演を頂く予定です。また、シンポジウムではバイオマーカー探索、薬効薬理解析、薬物動態、安全性研究と多方面から最先端の研究と今後の展望について、国内外の著名な先生方からご講演いただくことにいたしました。



今回、各分野における最新の知見も交えながらそれらの実態を共有しあうことを目的として、で、近未来の創薬成功確率を向上させる一助になればと考えている次第です。今回は、神奈川県藤沢市にある湘南アイパークにて初めて学術年会を開催いたします。今年は辰年。江の島には龍神伝説が伝わっており、今年のパワースポットでもあります。この江の島に近い湘南の地で、活発な議論ができればと願っております。

多くの皆さまのご参加をお待ちしております。

最新情報は年会特設サイトにてご確認ください。

（2）プログラム

主題：医薬品開発におけるトランスレーショナルリサーチ ～ヒト組織で繋ぐ基礎と臨床の架け橋～

■ 1 日目：6 月 13 日（木）

<u>シンポジウムⅠ ヒト試料と最先端分析・解析技術を活用した標的ならびにバイオマーカー探索、および患者層別化への挑戦と課題</u>

座長： 長坂 泰久（アステラス）、戎野 幸彦（Axcelead Drug Discovery Partners）

仮説生成に特化した AI 創薬
　　豊柴 博義（株式会社 FRONTEO）

創薬研究におけるターゲットバリデーションと薬理評価
　　高橋 良昌（帝人ファーマ株式会社）

オミクス解析と Quantitative Systems Pharmacology を活用したトランスレーショナル研究への挑戦
　　齋藤 隆太（田辺三菱製薬株式会社）

自己免疫疾患ヒト皮膚検体を用いた統合的な空間オミクス解析-臨床検体の利活用による PoC 取得成功確率の向上を目指して
　　新田 克章（アステラス製薬株式会社）

<u>特別講演Ⅰ</u>

座長： 渡邉 伸明（第一三共株式会社）

臨床検体から HTLV-1 関連疾患の病態を考える
　　内丸　薫（東京大学大学院 新領域創成科学研究科）

<u>特別講演Ⅱ</u>

座長： 月見 泰博（あすか製薬株式会社）

State-of-the-art translational research in drug discovery and development
　　Dr. Vesna Eraković Haber（Selvita）

<u>シンポジウムⅡ 薬効薬理解析におけるトランスレーショナルリサーチ：モデル評価系を中心に</u>

座長： 木内 祐二（昭和大学）、月見 泰博（あすか製薬）

ヒト iPS 細胞由来腎間質細胞を用いた *in vitro* 線維化モデルの構築と抗線維化薬のスクリーニング
　　上谷 大介（京都大学 iPS 細胞研究所湘南分室 T-CiRA）

がん領域におけるヒト腫瘍組織を活用した *in vitro*/ *in vivo* 試験モデルによる Translational Research
　　市川 克臣（Crown Bioscience & MBL）

ヒト試料へのアクセスを活かした抗体医薬品の薬効薬理解明への試み
　　細沼 雅弘（昭和大学医学部）

※1 日目講演終了後に懇親会を行います。

■ 2 日目：6 月 14 日（金）

シンポジウムⅢ ヒト組織を利用した ADME 研究最前線：摘出組織と iPS 細胞が織りなす創薬研究への競争と協奏

座長： 平林 英樹（武田薬品工業株式会社)、梅原　健 （大塚製薬株式会社）

ヒト摘出小腸陰窩由来細胞を利用した薬物動態・安全性評価方法の開発
楠原 洋之（東京大学大学院薬学研究科）

再生医療技術を利用して作製した分化細胞はどの程度ヒト組織由来細胞と機能面で相関するのか？～腸管上皮細胞や肝細胞を例に～
水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科）

ヒト摘出肝組織由来細胞を利用した薬物動態・安全性評価方法のための技術開発
中村 和昭（国立成育医療研究センター）

iPS 細胞由来血液脳関門モデルを用いた創薬研究
西原 秀昭（山口大学大学院医学系研究科）

特別講演Ⅲ

座長： 中島 美紀（金沢大学）

バイオバンク試料・情報の創薬研究への利活用促進　東北大学東北メディカル・メガバンク機構の産学連携での取り組み
野口 憲一（東北メディカル・メガバンク機構）

一般発表（ポスター）

一般発表（オーラル）

シンポジウムⅣ 臨床サンプルを用いた安全性研究において Cutting edge technology をいかに応用するか？

座長： 篠澤 忠紘（武田薬品工業)、檜杖 昌則（ファイザー）

臨床サンプルを用いた薬剤安全性評価の現状と今後の展望
木村 真弥（武田薬品工業株式会社）

ヒト試料を用いた Idiosyncratic toxicity のメカニズム解析と予測への応用
臼井　亨 （住友ファーマ株式会社）

ヒト iPS 細胞由来多臓器オルガノイドを用いた安全性研究
高田 智夫（大阪大学大学院医学系研究科）

DNA 配列依存的な転写予測 AI の開発と遺伝的リスク解明への応用
小井土　大（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

７．会議議事録

第 16 回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時：2023年11月15日（火）17:00-18:30
開催方法：WebEx にて
事務局より定足数の確認が会った後、猪口 貞樹委員長の議事進行の下、第 16 回 Central IRB が開催された。

1．議題：人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針改訂
猪口委員長より「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（以下、研究倫理指針)」が令和 5 年 3 月 27 日に一部改正となり、既存試料について追記があったことが説明された。

2．審査事項
申請者が入室して、研究計画等について説明したあと、以下の質疑があった。
論点１．患者の除外条件について
　申請者：指摘箇所を修正する。
論点２．研究実施体制について
　申請者：指摘箇所を修正する。
論点３．網羅的な遺伝子解析について
　申請者：計画書に詳細を追記する。
論点４．研究機関の長の役割等について
　申請者：指摘箇所を修正する。
論点５．患者組織でなければならない理由について
　申請者：計画書に詳細を追記する。
審査
申請者退出後、審査を実施した。
「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が求めている事項に基づいて、各委員から指摘があった個所を修正、追記することを条件に承認とした。
事務局追記：再提出された書類を委員長が確認して、11 月 29 日付で承認とした。

3．その他
1）湘南アイパークボランティア採血事業における採血委託先の変更について
事務局より、武田薬品工業株式会社より採血委受託契約解除の連絡があったことが報告され、2024 年から採血実施医療機関を変更することなることが説明され、提供事業業実施規則および血液提供についての説明文書・同意書の改定を諮った。委員からは特段意見もなく事務局案どおり承認となった。

2）海外の製薬会社から委託をうけて行う医学系研究について
事務局より、海外の製薬会社から委託をうけ、日本人組織、細胞を用いて研究を行う場合、研究倫理指針上留意しなければならないことについて質問が来ていることが説明された。本件は担当委員が回答を作成して質問者に送付することになった。

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
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
株式会社 JUNTEN BIO
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
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
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
メディフォード株式会社
株式会社メドレックス
リードケミカル株式会社
株式会社リボルナバイオサイエンス
ロート製薬株式会社
株式会社ローマンスキンラボ

（2023 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	寺岡　慧	東京女子医科大学 名誉教授
副理事長	豊島　聰	一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター代表理事
	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 特別栄誉教授
	関野 祐子	特定非営利活動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 非臨床バイオメディカルサイエンス 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
	福嶌 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
	渡邉 伸明	第一三共株式会社 プレシジョンメディシン統括部 部長
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、2024 年 2 月現在

編集後記

■元日に発生した石川県能登半島地震、そして翌日の羽田空港での航空機事故と、心の痛む災害や事故が起こりました。被災された皆様や事故に遭われた皆様へ心よりお見舞い申し上げます。
日本は台風、地震等災害が発生しやすい国土です。災害に強い町づくり、そして災害が起こってしまった場合の被害をできるだけ小さくするような防災・減災対策について日頃から考えなければいけないと 2024 年初頭に改めて思いました。

■第 37 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウムを 11 月 18 日に完全対面で開催しました。この 4 年間私どもも市民公開シンポジウムを自粛しておりましたので、主題として「コロナとどう戦ったのか」を掲げ、最前線でコロナに対峙された 3 名の先生をお招きして、素晴らしいご講演をいただきました。市民の皆様と活発な質疑応答もできました。昭和大学上條記念館にお運びいただきました皆様に深く感謝いたします。

■新型コロナウイルス感染症パンデミックも昨年に一旦落ち着いたようですが、年明けとともに感染が拡大し、第 10 波の流行が始まりました。
今回のパンデミックを機に国が行ってきた感染症に対する施策、そしてワクチン、感染症薬開発の諸問題を総括して、災害に対する備え同様に、新興国感染症への備えも考えていかなければならないと思います。

■第 31 回 HAB 研究機構学術年会の企画もすべて決まり、特設サイトもオープンしました。今回は昭和大学上じょ條記念館を離れ、湘南アイパーク講堂に於いて開催いたします。月見泰博年会長のもと、3 つの特別講演そして 4 つのシンポジウム、さらに一般講演を企画いたしました。
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.30　No.2　2024 03 13
2024 年 3 月 13 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, 2024, by HAB Research Organization



HAB NEWS LETTER Vol.30 No.2 2024 03 13

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization