

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.31 No.1 2024 09 30

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

がんの超早期診断

HAB 研究機構理事長・寺岡 慧

2. <オピニオン>

東京大学名誉教授・唐木 英明

3. 第 31 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) HAB 研究機構学術年会を終えて

(2) 特別講演 I～III

(3) シンポジウム I～IV

(4) 一般講演

4. <連載>

幹細胞研究の現状と将来

第 2 話 内胚葉由来の臓器の発生の *in vitro* における分化誘導
名古屋市立大学特任教授・松永 民秀

5. 研究室紹介

崇城大学大学院工学研究科石田研究室・陳野 莉子、石田 誠一

6. 会議議事録

7. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.31 No.1 2024 09 30

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

がんの超早期診断

寺岡 慧 (HAB 研究機構理事長) ————— 2

2. <オピニオン>

サブリ法の必要性ーサブリ制度の欠陥と対策

唐木 英明 (東京大学名誉教授) ————— 4

3. 第 31 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) HAB 研究機構学術年会を終えて

月見 泰博 (あすか製薬株式会社) ————— 12

(2) 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) ————— 16

II Using Translational Research to improve Drug

Discovery process and planning of Clinical Trials

Dr. Vesna Eraković Haber (Selvita) ————— 18

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) —19

(3) 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」 ————— 21

1) 豊柴 博義 (株式会社 FRONTEO)

2) 高橋 良昌 (Axcelead Tokyo West Partners
株式会社)

3) 齋藤 隆太 (田辺三菱製薬株式会社)

4) 新田 克章 (アステラス製薬株式会社)

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」 ————— 26

1) 上谷 大介 (京都大学 iPS 細胞研究所湘南分
室 T-CiRA)

2) 市川 克臣 (Crown Bioscience & MBL)

3) 細沼 雅弘 (昭和大学医学部)

III 「ヒト組織を利用した ADME 研究最前線：抽出組織
と iPS 細胞が織りなす創薬研究への競争と協奏」 —28

1) 楠原 洋之 (東京大学大学院)

2) 水口 裕之 (大阪大学大学院)

3) 中村 和昭 (国立成育医療研究センター)

4) 西原 秀昭 (山口大学大学院)

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？」 — 32

1) 木村 真弥 (武田薬品工業株式会社)

2) 臼井 亨 (住友ファーマ株式会社)

3) 高田 智夫 (大阪大学大学院)

4) 小井土 大 (東京大学大学院)

(4) 一般講演 (口頭・ポスター発表) ————— 36

4. <連載> 幹細胞研究の現状と将来

第 2 話 内胚葉由来の臓器の発生と *in vitro* に
おける分化誘導

松永 民秀 (名古屋市立大学特任教授) ————— 38

5. <研究室紹介>

崇城大学大学院 工学研究科石田研究室の紹介

陳野 莉子、石田 誠一 (崇城大学大学院) — 48

6. 会議議事録 ————— 52

(1) 第 56 回理事・監事会議事録 (抜粋)

(2) 第 22 回社員総会議事録 (抜粋)

(3) 第 17 回 Central IRB 議事録 (抜粋)

(4) 第 18 回 Central IRB 議事録 (抜粋)

7. お知らせ ————— 55

編集後記

1. <巻頭言>

がんの超早期診断

特定非営利活動法人 HAB 研究機構理事長

寺岡 慧



日本国民の約 1/2 が癌に罹患し、約 1/3 が癌で死亡するとされている。悪性腫瘍の征圧は 21 世紀の医学・医療の最大の克服すべき課題であろう。そのためには早期発見、そして治療法のさらなる開発であることは言うまでもない。現在、癌の病理発生に関する概念は大きく変わりつつある。すなわち癌の発生は遺伝子変異の蓄積によって多段階に進行するとされている。具体的には種々の癌原遺伝子（プロトオンコジーン）の変異による変異蛋白の蓄積、癌原遺伝子の増幅、染色体転座、あるいは癌抑制遺伝子の変異による機能欠失、DNA 修復機構の不全などが多段階的に起こり、細胞増殖の制御が失われ、癌が発生することが明らかとなった。その後各種の癌において次々と変異遺伝子、変異蛋白が同定されつつある。これに伴って生殖細胞系列（血液）、体細胞系列（癌組織）の遺伝子解析が行われ、専用の癌関連遺伝子の検査パネルも開発されている。また遺伝子のメチル化、アセチル化などエピジェネティクスのレベルにおける探索も可能とな

りつつある。これらは癌発生の予測、癌の早期診断に大きな力を発揮すると考えられる。しかし上記の成果はごく限られた少数の患者にしか適用されていないのが現状である。

最近、エクソソーム（exosome）中のマイクロ RNA（miRNA）を解析することによって癌の有無、種類等を診断することが可能となっている。現時点では、神経膠腫、肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肝臓癌、胆道癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、骨軟骨肉腫などの超早期診断が可能となっている。

エクソソームとは細胞から分泌される直径約 30~150 nm の脂質二重膜に囲まれた細胞外小胞であり、内部に蛋白、脂質、miRNA、mRNA、DNA、その他種々の生理活性物質などを含む。癌細胞から分泌されるエクソソームは癌細胞間のシグナル伝達（血管新生シグナル、転移媒介シグナルなど）を担っており、そのためこれを解析すれば、癌の有無、種類等が判明する。血液、尿、唾液などからエクソソームを回収

し、内部の miRNA を抽出して解析することにより癌の超早期診断が可能となる。

早期に発見された癌においては 95～98%以上の完治が望めることが明らかになっている。しかし現在の検診システムでは、臓器毎に多数の検査を受ける必要があり、検査によってはその侵襲、苦痛、煩雑さなどのため低い受診率に留まっているのが現状である。この点でエクソソームの解析は1回の採血（リキッド・バイオプシー）だけで上記の 13 種類の悪性腫瘍の超早期診断が可能となり、また受診率の増加が見込まれることから、早期診断率は向上し、癌の治療成績は飛躍的に改善すると期待される。

現在の悪性腫瘍のサイズの診断限界は、実質臓器で径約 1 cm（癌細胞約 10 億個と推定される）、消化管で径約数 mm（約数 100 万個）が限界とされるが、当然のことながらこの時点で診断されれば 95～98%以上の完治が期待できる。エクソソームによる遺伝子診断では径約 1 mm（約 100 万個）の悪性腫瘍の診断が高い精度（感度 95%、特異度 98%）

で可能である。そこで問題となるのが遺伝子診断と現行の検査による診断結果との解離である。すなわち遺伝子診断で陽性とされても現行の検査で悪性腫瘍の存在が確認できない場合が生じ、遺伝子診断偽陽性あるいは現行の検査の偽陰性なのかという問題が生じうる。

消化管などの管腔臓器では消化管内視鏡システムのめざましい進歩によって、拡大内視鏡が開発され、mm 単位のサイズの癌の診断が可能となりつつある。実質臓器における極微小癌の場合は、現状では遺伝子診断で陽性と診断されても、画像診断などでその存在、臓器内の部位などを特定することは困難であろう。したがって現状では数ヵ月に一度程度、画像診断等で確認して経過を観察する以外に方法はないが、この間の患者の不安などに対する精神的なサポートも必要であろう。

以上まだ克服すべき課題はあるが、この方法は悪性腫瘍の超早期診断として大いに期待できる。これは患者およびその家族にとってのみでなく、医療経済にとっても大きな貢献となると考えられる。

2. <オピニオン>

サプリ法の必要性ーサプリ制度の欠陥と対策ー

東京大学名誉教授

唐木 英明

1. サプリ制度と健康被害の状況

サプリ¹には 4 種類ある。(1) 国が審査して個別に許可する特別保健用食品（トクホ）、(2) 国の規格基準に沿って自己認証により製造するビタミンとミネラルなどの栄養機能食品、(3) 安全性と効果を証明する査読付き論文を添えて消費者庁に届出る機能性表示食品、そして (4) 単なる食品だがサプリ形状²のいわゆる健康食品である。最初の 3 種類は食品表示法で機能表示が認められている保健機能食品である。

厚労省の調査ではサプリを常に、あるいは時々摂取する人は約 4 割、試したことがある人は約 4 割で、まったく摂取したことがない人は 2 割弱しかいない。このことはサプリが国民に広く利用され、その効果を実感して継続的に使用されていることを示す。その結果、サプリの消費量は年々増加し、1 兆円産業と言われ、経済活性化に大きな貢献をしている。

他方、サプリによる健康被害も報告されている。その特徴を知るために、最近発生した

食品、サプリ、医薬品による主な健康被害を表 1 に示す。

食品については毎年 1 万人以上の食中毒患者が出ているが、主な原因は食中毒菌やウイルスによる食品汚染である。紅麹事件もまた紅麹に青カビが混入して有毒なペルル酸を産生したためと考えられ、多くの食中毒と同様に製造工程の安全管理の問題である。

医薬品による健康被害としては、水虫薬の製造工程で誤って睡眠導入剤が混入したため多くの健康被害を出した小林化工事件がある。

サプリによる健康被害の特徴は、①医薬品や異物の混入、②安全性の検証がない新規成分の使用、③サプリ形状にして高濃度に濃縮し、飲みやすくして定期的に長期間摂取するため、④製造工程の安全管理の問題などである。そして健康被害の大部分がいわゆる健康食品によるものであり、紅麹事件は機能性表示食品あるいは保健機能食品で初めての大きな健康被害である。



図 1 厚労省によるサプリの説明図

¹ 健康食品の呼称に定説はなく、サプリ（サプリメント：補助食品）、保健機能食品、健康食品、いわゆる健康食品など多くの呼び方があるが、ここでは「サプリ」を使用する

² サプリ形状とは、錠剤、カプセルなどの医薬品類似の形状で、濃縮した成分を含有するもの

表 1 食品、サプリ、医薬品による健康被害 ○：食品 ★：サプリ *：機能性表示食品 ▲医薬品

発生年	事件名	患者数（死者数）	原 因
1986	○からし蓮根ボツリヌス食中毒	34（11）人	食中毒菌汚染
1996	○堺市学校給食腸管出血性大腸菌食中毒	約 9000（3）人	食中毒菌汚染
2000	○雪印乳業黄色ブドウ球菌食中毒	13420 人	食中毒菌汚染
2002～	★中国製ダイエットサプリ健康被害	796（4）人	未承認医薬品混入
2011	○焼肉ユッケ腸管出血性大腸菌食中毒	181（5）人	食中毒菌汚染
2012～	★プエラリアミリフィカ健康被害	209 人	新規成分高濃度含有
2020	▲小林化工睡眠誘導剤混入事件	245（2）人	抗真菌剤に睡眠誘導剤混入
2024	★紅麹サプリ青カビ健康被害*	2000 人以上申出	有毒青カビ汚染
2023	○年間食中毒件数 1021 件	11803（4）人	食中毒菌・ウイルス汚染等

このような事実から、サプリ、食品、医薬品の安全のために共通して最も重要なことは、製造工程の安全管理である。他方、サプリについては、健康被害が最も多いサプリ形状のいわゆる健康食品に対する厳しい規制が必要である。次にこのような状況になった経緯をサプリの歴史から振り返る。

2. サプリの歴史

明治時代までは医薬品と食品と民間治療薬の区別が判然としない医食同源の時代だった。明治政府は欧米の制度を取り入れて医薬品と食品を区別する食薬区分を実施し、科学的根拠が明確なものだけを医薬品と認め、多くの民間治療薬は非合法化されたが、一部は今でいうサプリとして生き残った。

戦後の健康ブームでサプリは需要を増し、サプリ形状のサプリが登場し、がんに効くなどの宣伝で経済被害とともに健康被害も引き起こした。そこで当時の厚生省は 1971 年（昭和 46 年）の局長通知、通称 46 通知によりサプリ形状の食品を無許可無承認医薬品と見なして厳しく取り締まった。その効果は大

きく、サプリはすべて「明らかな食品」形状になり、健康被害は減ることになった。

その後、食品中にビタミン、ミネラル以外の健康維持に役立つ成分が含まれていることが明らかになり、1991 年にトクホ制度が発足した。トクホは国民のセルフメディケーションのツールとして利用されて国民健康度の増進と医療費の削減に役立つとともに、いわゆる健康食品をなくすことが期待された。46 通知の規制によりトクホはすべて明らかな食品形状だった。

トクホ誕生は欧米にも大きな影響を与えた。1994 年に米国で「ダイエタリーサプリメント健康教育法」が制定され、サプリブームが起こった。ところが 46 通知のためサプリ形状のサプリを日本に輸出できない。米国の圧力で 2001 年にサプリ形状食品が解禁された。また国内でもサプリ形状のビタミン、ミネラル剤が栄養機能食品として認められた。

サプリ形状のいわゆる健康食品もまた復活し、当然のことながら、健康被害も増えていった。しかし食品だから規制ができない。そこで登場したのが機能性表示食品である。ト

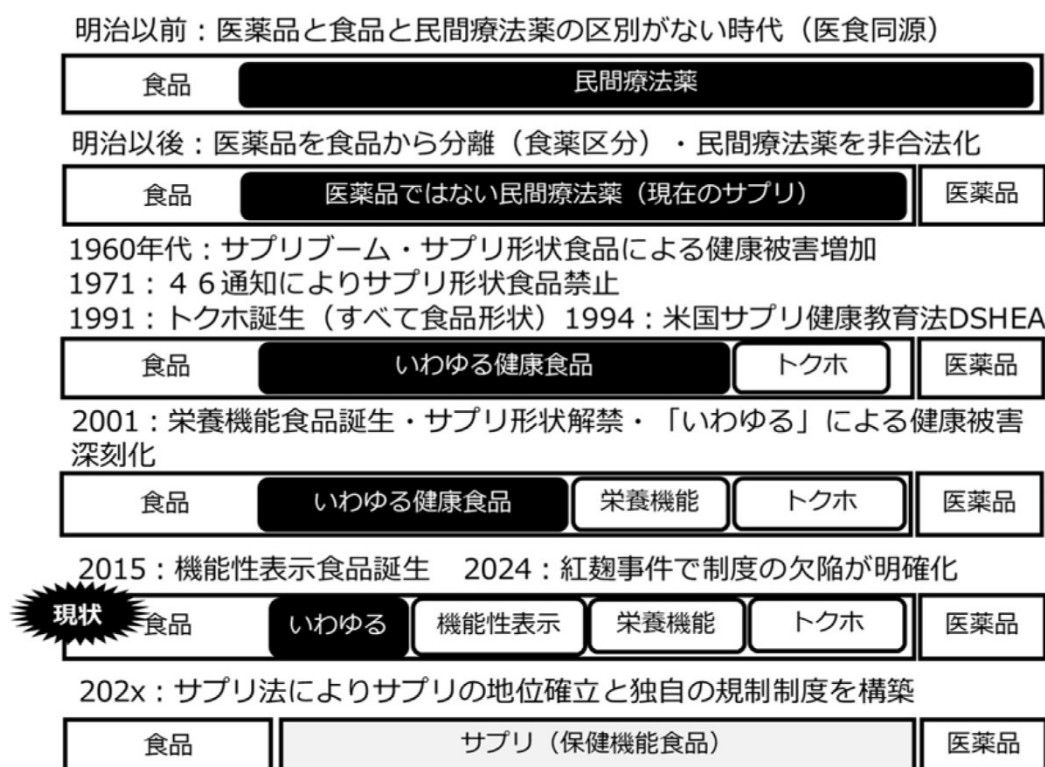


図2 健康食品の歴史はいわゆる健康食品をなくす歴史

クホ制度は厳しすぎて承認を取るために億単位の経費が掛かるため、その規模は期待されたほどは拡大しなかった。そこでより簡単に機能を表示できる制度を作ることはいわゆる健康食品を減らして健康被害をなくすことが計画され、2015年の機能性表示食品誕生につながった。ところが機能性表示食品はアベノミクスの経済対策という話ばかりが拡散して、サプリの安全性を高めるためという真の意味がほとんど知られていない。

機能性表示食品は大きな成功を収めて、トクホをしのぐ市場規模に育った。そしてサプリ市場はトクホと機能性表示食品といわゆる健康食品が3分することになった。サプリ全体に占めるいわゆる健康食品の割合は縮小したが、市場の拡大と共に供給量はそれほど減少しなかった。いわゆる健康食品は玉石混交であり、一部の製品が大部分の健康被害の原因になっている。この問題を解決しない限り、サプリによる健康被害を減らすことはできない。

3. 紅麹事件の教訓と政府の対策

小林製薬は食品衛生法により食品に義務化されている食品安全手法 HACCP を紅麹原材料製造工場で採用していた。しかしこれを順守していなかったため紅麹培養器に青カビが繁殖し、これが有毒物質であるプベルル酸を産生した。サプリの安全を守るためにはより厳しい品質安全管理手法である GMP を原材料製造工場とサプリ製造工場の両方に義務化する必要がある。また被害情報の公表時期についても遅れがあり、これが被害拡大につながった恐れがあるが、これは届出に関する指針がなかったことが原因である。

紅麹事件を受けて設置された機能性表示食品を巡る検討会は5月27日に報告書を発表し、これに基づいて5月31日に機能性表示食品に関する政府方針が発表された。その内容は次の6点である。（カッコ内は著者注）

- ① 機能性表示食品の届出事業者に対し、健康被害情報を確認した場合は速やか

薬品やトクホ、そして食品を含めてすべての製造工程で起こり得る事態である。

国の評価を受けないと健康被害が起こるのかを検証するため、消費者庁は機能性表示食品 6800 品目の緊急点検を実施し、35 製品について 147 件の健康被害報告を医療従事者から受けたことを 4 月 18 日に公表した。中には成分の含有量の問い合わせなど健康被害と関係がないものも含まれ、因果関係が明らかになったものはない。ということは機能性表示食品による健康被害は、紅麹事件以外には存在しないのだ。

「届出だけだから問題が起こった」のではないもう一つの根拠は論文の審査制度である。機能性表示食品は安全性と機能性の科学的根拠を示す査読付き論文などの資料の提出が義務付けられ、届出資料はすべて公開されて社会の評価を受けている。研究者による論文査読と社会による評価という 2 段階の検証により機能性表示食品の安全が守られている事実がほとんど知られていない。

他にも安全確保に付随する課題がある。サプリメントによる健康被害例は食中毒統計に記載されるはずだが、統計にサプリメントの項目がなく、いわゆる健康食品による健康被害の届け出制

度も明確でない。従っておそらく毎年発生しているサプリメントによる健康被害の状況を正確に把握することは困難である。届出制度を改善するとともに、サプリメントによる健康被害を統計上明確にする措置が必要である。

被害者救済については、小林製薬はこれを行う経済的能力があると思われるが、もし企業に能力がない場合には困難になる。紅麹事件をきっかけにして、サプリメントについても医薬品副作用被害救済制度に準ずる救済制度の必要性が明らかになった。

4. 各国の制度

世界各国でもサプリメントに利用が進んでいる。サプリメントの定義は世界的にはほぼ一致し、通常の食事とも医薬品とも異なる第 3 の存在として、法律等でその定義と用途を規定して規制している国が多い。EU と ASEAN では地域で共通の規制を実施している。また多くの国と地域では①サプリメント形状の一般食品を規制し、②食経験が少ない新規成分については安全性試験の実施を義務化し、③サプリメントとして使用できる成分とできない成分を明確に区分するなどの措置でその安全性を守っている。

表 2 世界のサプリメントの法的取り扱いと日本の特殊性

国・地域	サプリメントの法的取り扱い
米国・EU・ASEAN	・サプリメント法等を制定し、サプリメントを定義し、食品とは別の地位を確立 ・サプリメント形状一般食品の規制と食経験が少ない新規成分を規制がある ・サプリメントとして使用できる成分とできない成分を明確に区分している
中国・韓国・台湾	・食品と同じ法律でサプリメントを定義し、食品とは別の地位を確立 ・サプリメント形状一般食品の規制と食経験が少ない新規成分を規制がある ・サプリメントとして使用できる成分とできない成分を明確に区分している
日本	・サプリメント法がなく、食品衛生法にもサプリメントの定義はなく、法律上サプリメントは存在しない ・食品表示法で一部の食品に保健機能の表示を認めているだけ ・サプリメント形状一般食品の規制がない ・食経験が少ない新規成分の使用の規制がない ・サプリメントとして使用できる成分とできない成分の明確な区分がない

(株) グローバルニュートリショングループ武田猛氏の資料を参考にして作成

これに比べて日本ではサプリを定義するサプリ法がないため法的にサプリは存在せず、食品表示法で一部の食品に保健機能の表示を認めているだけである。またサプリ形状の一般食品を規制せず、食経験が少ない新規成分については改正食品衛生法により 4 種類だけを規制（表示、製造工程での GMP 義務化、健康被害の届出）しただけでそれ以外の成分は放置され、またサプリとして使用できる成分とできない成分についての取り決めがなく、前述の 46 通知の付表である「専ら医薬品と

して使用される成分本質（原材料）リスト」と「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」を参考にするだけという「サプリ制度後進国」である。

このような日本の現状、そして国際的動向から、日本でもサプリ法を制定してサプリの地位を明確にするとともに、食品とは別の規制を可能にすべきという意見は多い。その一部を以下に示す。

○日本弁護士連合会『機能性表示食品による食品事故に関する会長声明』 2024 年 4 月 11 日

機能性表示食品制度を食品表示基準の中に位置付けるのではなく、法律に直接の根拠を置くことを改めて求めるとともに、過去にも繰り返されてきた深刻な食品事故を踏まえ、食品事故の被害者救済制度創設を検討することを求める。

○「機能性表示食品を巡る検討会」座長 中川丈久・神戸大学大学院法学研究科教授インタビュー ウェルネスデイリーニュース <https://wellness-news.co.jp> 2024 年 7 月 11 日

機能性表示食品は食品表示法の規定に基づく内閣府令で定義付けられています。この内閣府令とは「食品表示基準」のことです。法律の細部を、内閣府令などで規定すること自体に何も問題はありません。ですが、食品表示基準を初めて読んだときにとても驚きました。「届出ししか定めてないじゃないか」と。普通、届出だけで制度を動かすことは出来ません。機能性表示食品は届出者が自ら有効性などを確認して消費者庁に届け出るものですが、届け出た後にいろいろ判明したときにどうするかに関する規定が府令に何も書かれていないのです。届け出た内容が虚偽であった場合、事故が起きてしまった場合などに関する定めがない。言うなれば、制度の入り口を作っただけという印象を受けました。このような制度は見たことがない。入り口しか定めていないのにこれまでよく制度を回してきたな、というのがこの制度に対する最初の率直な感想でした。

○内閣府消費者委員会『サプリメント食品に係る消費者問題に関する意見』 2024 年 7 月 16 日

我が国には、サプリメント食品に関する、健康被害情報の収集・活用、有効性・安全性の実効的な確保、表示・広告規制等についてサプリメント食品を包括的に規律するための法制度がなく、一定の監視は行われているものの、サプリメント全般への監視・執行(販売停止や製品回収等)を担う組織が明確でない。そのため、サプリメント食品を規律するための制度整備や、サプリメント食品に係る消費者保護の取組を担う組織の在り方について検討が必要である。
(下線は著者)

5. サプリ法が必要な7つの理由

サプリ制度の問題を述べたが、それらを解決する方法はただ一つ、サプリ法によりサプリを食品から独立させて、独自の規制が可能にすることである。その理由を述べる。

1) サプリが食品に含まれる限り独自の規制が困難

サプリはセルフメディケーションのツールとして広く利用され、医療費の削減に貢献し、その市場も1兆円を超える規模に成長した。にもかかわらずサプリは法律上単なる食品であり、その定義も用語も存在しない。その結果、食品としての規制しかできない現状が生まれている。この問題の解決策として厚生労働省令、消費者庁令、そしてガイドラインが利用されているが、これは本質的な解決にならないことは明らかである。問題の根本的、総合的な解決のためには食品とサプリを分離する新たな法律、通称サプリ法を制定して、現在の食薬区分を、食品、サプリ、医薬品の3区分にすることで、サプリ独自の規制を可能にする道を開くことが必要である。

2) 健康被害の大きな原因であるいわゆる健康食品の対策が困難

サプリによる健康被害の大部分はいわゆる健康食品が原因であり、食経験が少ない新規成分を高濃度に濃縮して、それをサプリ形状に加工し、継続的に摂取するためである。サプリ法によりサプリ形状食品はすべてサプリと規定して、サプリ法の規制を適用することで、サプリ形状のいわゆる健康食品問題のほとんどが解決する。

3) サプリ独自の安全対策が困難

サプリの安全性については、製造工程全体にGMPに基づく製造管理を義務付けることが必要である。しかし現状で実施できるのはサプリ製造工場での義務化だけであり、食品製造工場であるサプリの原材料製造工場への義務化ができない。また食経験が少ない新規成分に安全性試験を義務化すること、サプリとして使用できる成分のポジティブリスト化、あるいはできな

い成分のネガティブリスト化も必要である。これらの問題を解決するためには、これもまたサプリ法によりサプリと食品を分離することが必要になる。

4) 被害情報届出の義務化と被害者救済制度が困難

サプリによる健康被害情報の届出の厳格化は、機能性表示食品とトクホについてのみ実施されることになった。しかしいわゆる健康食品と栄養機能食品はこの規制に含まれていない。また食品安全のための重要な統計値である食中毒統計にはサプリの項目がないため、サプリによる健康被害の状況を把握することが困難になっている。サプリについても医薬品に準じた健康被害救済制度が必要だが、サプリが食品である限りサプリ独自の制度を作ることは困難である。これらの問題の解決のためにも、サプリ法によりサプリと食品を分離することが必要になる。

5) 消費者が理解できない複雑な制度

消費者にとって大きな問題は、規格基準が異なる4種類ものサプリが店頭に並んでいることである。政府方針では機能性表示食品については「トクホや医薬品と誤認されない表示方法に改める」としているが、栄養機能食品やいわゆる健康食品を含めて4種類のサプリの違いを正確に理解して適切に選択することを消費者に求めても実現は不可能に近い。消費者に分かりやすい制度に改めることが極めて重要であり、そのためには4種類のサプリを整理統合するためのサプリ法が必要である。

6) 消費者が理解できない政府広報

厚労省の「健康食品の正しい利用法」と題する冊子では「飛びつく前によく考えよう」と題して、専門家や有名人の推薦は当てにならない、体験談にはウソがある、動物実験で効果があっても人に効くとは限らないなど、リスクだけを並べてメリットには一言も触れていない。その影響か、医師や薬剤師の約3割はサプリを禁止すべきとし、約5割は国の審査が必要と答えている。これを見て混乱するのはサプリを愛用す

る消費者である。効果があると思って継続使用しているものを、厚労省や医師は不要という。だから医師に「サプリを使っていますか」と聞かれても正直に答えない。こうして医薬品との重複使用や代用使用が隠されてしまう。厚労省がサプリの効用を述べない理由は食薬区分であり、医薬品以外は効果を認めないという基本姿勢である。この問題もまたサプリ法によりサプリに法的な根拠を与えない限り解決しない。

7) 不適切な効果測定法の問題

サプリは効果がないという誤解が広がっている。その理由が、サプリの効能試験に義務化しているプラセボ対照試験にある。この試験法を使うとサプリとプラセボの効果に差が得にくく、効果が小さい／ないと判定されることが多い。医薬品でも軽度のうつに対する抗うつ薬の効果や、ひざの慢性疼痛に対する鎮痛剤の効果など、有効である薬剤がプラセボ対照試験で効果が確認できない例は多い。この問題の解決はプラセボ以外の対照の選択であることが薬理学的に明らかなのだが、国はプラセボ対照を義務化しているため、誤解は解消されていない。サプリの効果測定に適した対照を採用するためにもサプリの独自性を認めるサプリ法が必要である。また正確な効果測定は適正な広告表示にもつながることになる。詳細は日本薬理学雑誌に掲載した解説を参照されたい³。

6. サプリ法（仮称）の概要

第1章 総論

サプリは健康維持効果と栄養素補給効果をもつ食品と医薬品の中間の存在であり、多くの国民に受け入れられ、その健康維持とセルフメディケーションのツールとして重要な存在であり、医療費の削減にも効果が期待されていることに鑑みて、サプリの効果と安全性を担保し、セルフメディケーションのツールとしての使用法に

関する消費者教育の推進のためにこの法律を制定することを述べる

第2章 サプリの定義

- ・現在の食薬2区分を食サプリ薬3区分に変更し、サプリに独自の地位を与える
- ・サプリは食経験を有する食品由来の成分を濃縮してサプリ形状あるいは加工食品形状にしたものとする
- ・生鮮食品形状については今後検討する
- ・機能性表示食品制度を基本とする届出制度を原則とし、必要に応じて規格基準型や個別審査型も加えて、3種類の保健機能食品をサプリに統合する
- ・サプリ形状の食品はサプリと見なしてこの法律で規制する

第3章 成分の安全性と原材料の安全性と製造工程の安全性

- ・新規成分については個別審査を行うなど規制を強化する
- ・サプリ製造工程だけでなく原材料製造工程にもGMPを義務化する
- ・サプリとして使用できる成分あるいはできない成分を明確に規定する
- ・新規成分については安全性試験を義務化する

第4章 健康被害情報の収集・報告と健康被害救済制度

- ・健康被害情報の収集報告を強化し、被害情報の統計値を公表する
- ・健康被害救済制度を新設する

第5章 効果の測定方法と効能表示の厳格化

- ・サプリの効果を測定できる試験法に関する規定
- ・表示に関する規制

第6章 適切な使用法等の情報提供と消費者教育の推進

- ・サプリの適切な使用のための消費者教育の充実
- ・サプリアドバイザー制度の充実

第7章 罰則

³ 日薬理誌 158, 515 (2023)

3. <第 31 回 HAB 研究機構学術年会の報告>

(1) HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 月見 泰博（あすか製薬株式会社）

第 31 回 HAB 研究機構学術年会を 2024 年 6 月 13-14 日に湘南ヘルスイノベーションパーク（アイパーク）にて開催いたしました。今年度は開催場所をこれまでの昭和大学上條記念館からアイパークへと移行した初めての試みではありましたが、例年と同じく招待者・演者を含めて約 180 名ほどのご参加を頂きました。

HAB 研究機構は 2018 年に今回の年会開催場所であるアイパークに入居し、その後アイパーク内において研究者へのヒト新鮮血液の提供システムを構築運営しています。また、近隣病院とも提携をして、手術などで出た余剰検体を研究者へ届けられる仕組みを構築し、試験的に運用を進めています。このように、HAB 研究機構のおひざ元での年会の開催にいたったことは、上記アイパークでの仕組み作りに当初からかわってきた私にとっても感慨深いものがありました。

このような HAB 研究機構の学術年会として今年度のテーマは、「医薬品開発におけるトランスレーショナルリサーチ」とし、サブタイトルには、～ヒト組織で繋ぐ基礎と臨床の架け橋～とし、HAB 研究機構の理念を表現いたしました。

プログラムは 3 本の特別講演並びに 4 本のシンポジウム、および一般演題から構成され、それぞれ創薬におけるトランスレーショナルな部分に関してご紹介頂きました。特別講演では、内丸 薫先生（東京大学）から HIV 治療薬の開発につながったバックトランスレーションの事例を、Vesna Eraković Haber 先生（Selvita）からは医薬品開発におけるトランスレーショナルリサーチに関して教育的な観点からの講演を、また野口 憲一先生（東北メガバンク）からはバイオバンクの現状と将来構想に関してそれぞれご講演頂きました。シンポジウムでは創薬における 4 つの Key element、創薬ターゲットの同定（Target ID）、薬効薬理、薬物動態、および安全性の観点から第一線でご活躍の先生方をお招きしてご講演いただきました。いずれも活発な議論が為され、大いに勉強させて頂く会となりました。

さらに一般演題では多数のご応募をいただき、17 演題の発表をいただきました。今回新たな取り組みとしてポスター発表の演者の先生方にフラッシュトーク（1 分）という形で Key element をご紹介頂きました。そのうえでの質疑応答ということで、これまで以上に

議論が進んだのではないかと思います。実際に、参加者の方々から、今回の会ではポスターの前での議論がとても活発だったとの声も多数寄せられておりまして、フラッシュトークは各種学会での今後の新たな標準形になっていくのかもしれません。プログラム委員による厳正な審査の結果、以下の3名の先生方がベストポスター賞を受賞されました。

・最優秀賞：陳 俊龍先生（国立成育医療研究センター 再生医療センター）
ミニ腸由来ヒト小腸上皮細胞の新規樹立と創薬応用開発

・優秀賞：竹本 誠也先生（金沢大学医薬保健研究域薬学系）
RNA グアニン四重鎖構造によるアンドロゲン受容体の負の発現調節は前立腺がんの増殖を抑制する

・優秀賞：竹崎 皓輝先生（東京大学大学院薬学系研究科）
3次元スフェロイド培養を活用した Air Liquid Interface によるイヌ消化管吸収評価

受賞された皆さん、おめでとうございます。先生方の研究の益々のご発展を祈念いたします。懇親会にも多くの先生方にご参加頂きました。和気あいあいとした雰囲気、会話も弾み、皆様のネットワークを拓ける一助になったのではないのでしょうか。

さて、第32回学術年会は、崇城大学大学院の石田 誠一先生が年会長をお務めになられます。今年に続いて湘南ア

イパークでの開催を計画されているとお伺いしています。今年以上に盛会になることを祈念しております。

本年会にご尽力いただきました組織委員の先生方、事務局の皆様、会場の準備にお力添えいただきました金沢大学の先生方、ブース展示にてご協力いただきました富士フィルム株式会社様（ランチョンセミナー企画）、株式会社ケー・エー・シー様、倉敷紡績株式会社様、株式会社ティー・エヌ・テクノス様（広告）、Axcelead Drud Discovery Partners 株式会社様、東洋紡株式会社様、また寄付を頂戴いたしました帝國製薬株式会社様、武田薬品工業株式会社様、Meiji Seika ファルマ株式会社様、第一三共株式会社様、あすか製薬株式会社様、アステラス製薬株式会社様、プログラム集への広告にてご援助いただきました Selvita S.A 様、会場をご提供いただきました湘南アイパーク様、各社に心より厚く御礼申し上げます。今後とも HAB 研究機構の発展に向けてご支援賜れます様、よろしく願いいたします。

最後に、本年の干支は辰年にして、龍神伝説のある湘南の地にてトランスレーショナルリサーチの最先端の議論ができたことは意義深いものがあるように感じています。本会を機に、皆様のご研究の更なるご発展を祈念しております。

プログラム

■ 1 日目：2024 年 6 月 13 日（木）

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」

座長：戒野 幸彦（Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社）

長坂 泰久（アステラス製薬株式会社）

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（Axcelead Tokyo West Partners 株式会社）

オミックス解析と 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ックス解析-臨床検体の活用による 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）

特別講演 I

座長：渡邊 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）

ランチョンセミナー

主催：富士フイルム株式会社

特別講演 II

座長：月見 泰博（あすか製薬株式会社）

Using Translational Research to improve Drug Discovery process and planning of Clinical Trials

Dr. Vesna Eraković Haber (Selvita)

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」

座長：木内 祐二（昭和大学）、月見 泰博（あすか製薬株式会社）

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）

懇親会（会場：湘南アイパーク講堂）

■第2日目：2024年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：梅原 健（大塚製薬株式会社）、平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

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）

一般講演（口頭発表・フラッシュトーク）

一般講演（ポスター）

**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（武田薬品工業株式会社）、檜杖 昌則（ファイザーR&D 合同会社）

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）

(2) 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)

特別講演 I では、本 HAB 研究機構学術年会のテーマである「医薬品開発におけるトランスレーショナルリサーチ」の観点から、臨床医として医療の最前線でトランスレーショナルリサーチに関与されている内丸薫先生から「臨床検体から HTLV-1 関連疾患の病態を考える」と題してご発表いただいた。

前半では、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染によって引き起こされる成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) について、後半では ATL とは全く異なる HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や HTLV-1 ぶどう膜炎 (HAU) などの炎症性疾患について、最新の情報を含めご講演いただいた。

まず HTLV-1 感染者の世界的な分布には偏りがあり、赤道アフリカ、アフリカ南部、ニューギニア、オーストラリア、カリブ海沿岸地域、南米などとともに日本も高浸淫地域の一つである九州など南西日本を中心に約 100 万人の感染者がいると推定される。一方、ATL は、血液悪性腫瘍の治療成績が向上する中で依然として予後不良な疾患であり、その治療成績の改善のためには病態の解明とそれに基づく新規治療法の開発が喫緊の課題であった。内丸先生やその先駆者の先生方は、この ATL の原因が HTLV-1 の感染が引き金であるこ

とを突き止め、そのメカニズムの解明と治療に最前線で従事されている。

先生のグループは、HTLV-1 感染細胞に特異的ながん抑制遺伝子である CADM1 の発現レベルにより ATL の腫瘍細胞を客観的に判断する HAS-Flow と呼ばれる方法を開発された。この方法により、腫瘍細胞の定量だけでなく、腫瘍化の過程にある HTLV-1 感染細胞も同定が可能であることが判明し、HTLV-1 感染無症候性キャリアから ATL 発症に向けての進展過程の評価が可能になった。さらに HAS-Flow 法を用いて sorting を行うことにより、キャリアの段階から ATL 発症に向かう様々な段階の HTLV-1 感染細胞を高度に濃縮して解析することができ、HTLV-1 感染細胞の比率の低いキャリアの末梢血を用いて、HTLV-1 感染の初期状態における遺伝子発現パターン、エピゲノム変化、ゲノム変異などを解析する事ができるようになった。これらの解析により、HTLV-1 感染細胞は感染初期にエピジェネティックに ATL の腫瘍細胞と同様の遺伝子発現パターンが形成され、この細胞にゲノム変異などが蓄積して腫瘍化メカニズムが進行し ATL という特徴的な腫瘍性疾患を発症することが明らかになった。

これに加え、HTLV-1 という同一のウイルス感染が、一方では ATL という腫瘍性疾患を引き起こし、他方では HAM という炎症性の疾患を引き起こすことを突き止めた。HAM も現在に至るまで根治的な治療がなく、病態の解明と病態に即した新規の治療の開発が急務であるが、HAM における HTLV-1 感染細胞は ATL とは異なる遺伝子発現パターンを示すことが示唆された。HAS-Flow 法により HAM 患者の末梢血 HTLV-1 感染細胞を sorting して解析することにより、HAM 患者における HTLV-1 感染細胞は ATL とは異なるエピゲノムパターンを示し、その結果 HAM 特異的な遺伝子発現となっていることが明らかになった。これらの HAM 特異的に発現している分子のうちのいくつかは治療標的となる可能性があり、現在これらの分子をターゲットにした HAM の新規治療薬の開発が進められているとのことであった。

本講演では、ATLやHAMという病気における臨床現場での課題への取り組みをもとに、臨床検体の解析から病態解明を進めた **Bed to Bench**、**Bench to Bed**の研究開発について紹介いただいた。内丸先生のご講演は、ときに冗談も入れつつ、専門家でない聴講者に非常に分かりやすいご発表で、多くの聴講者がこの病気とそれに関するトランスレーショナルリサーチの重要性をよく理解することができたと思える。

質疑の中で、HTLV-1 は母子感染がメインの感染ルートであり、授乳時に母乳の中に入っている免疫関係細胞を介した感染があることから、授乳法における制約がつけられているが、先生の話によると、100%授乳を制限した母子においても、感染が見られるケースがあり、感染ルートについては胎児への感染も含めた可能性評価が必要だということであった。

最後にトランスレーショナルリサーチをより効果的に進めるにあたり、内丸先生にご助言をお願いしたが、先生は、特に製薬企業の人が医師等のクリニカル現場の人に遠慮せずにコンタクトして、意見を言い合えることが重要と言われていた。先生のご経験から、医師と製薬企業の研究者が早期から議論を重ねたことにより、確かな創薬の可能性が高まったということであった。私も製薬企業の一員として、医師に対して少し遠慮してしまう状況がとても理解できるのではあるが、今後の患者さんを救う創薬という視点からすると、それを乗り越え、医療関係者と議論をする小さな勇気がとても重要なことであると改めて実感させられた。今後、内丸薫先生のような医師と製薬企業とうまく協力された形でトランスレーショナルリサーチが行われ、新薬が創出されていくことが期待される。

(文責：第一三共株式会社 渡邊伸明)

II. Using Translational Research to improve Drug Discovery process and planning of Clinical Trials

Dr. Vesna Eraković Haber (Selvita)

Vesna Harber 先生からは、医薬品開発におけるトランスレーショナルリサーチの重要性および近年のトレンドについてご講演を頂いた。Harber 先生は、Selvita というヨーロッパを代表する CRO で要職に就きながら Rijeka 大学の教授も務められるトランスレーショナルリサーチのエキスパートである。今回、Harber 先生にはトランスレーショナルリサーチを俯瞰してレクチャーしてほしいと依頼した結果、実現したものである。

先生のご講演の概略を以下に記す。

新薬の開発の前には、依然として長い年月と低い成功確率が横たわる。医薬品の開発は、後期になればなるほど費用もかかることから、後期臨床試験 (Ph-II や Ph-III) の段階での開発中止は企業にとってもダメージが大きく、開発の早い段階での Go or No-Go の判断は極めて重要な要素となってきた。このような状況に対応すべく、Ph-I のような早期臨床試験段階のみならずディスカバリー段階において *in vitro* アッセイ、*in vivo* モデル、バイオマーカーなどの臨床外挿性の高い試験方法の導入が試みられてきている。ヒト・患者における各種情報は、病態の深い理解のみならず、ドラッグターゲットの確からしさや非臨床段階において病態を模倣した評価系の構築にも寄与している。患者、健常人からの細胞や組織は、

ターゲット同定にはじまりそのバリデーション、薬効解析におけるフェノタイプックスクリーニング、バイオマーカー探索、安全性評価、薬物代謝、トランスポーター研究等、ディスカバリー段階においても多岐に渡って活用されるようになってきている。また、早期臨床試験、Ph-I などにおいて初期に PoM (Proof of Mechanism) を取得するための評価項目を決定するためにも活用されている。このような研究は、プログラムの早期の Go or No-Go を判断するのに大きく寄与すると同時に、後期臨床試験の試験計画立案や対象患者の層別化にも寄与している。

近年の臨床での知識や経験を豊富に持ったエキスパートが非臨床研究に参画するケースが増えてきているが、これはトランスレーショナルリサーチの発展の原動力となっている。彼らの参画は、臨床に則した評価系の構築やそれら試験から得られた成績の適切な解釈を提供するとのことである。

上記の如く、先生からは、近年の創薬においてトランスレーショナルリサーチが多岐に渡って活用されるようになってきたこと、更にそこに臨床家の参画がより重要になってきていることを解説頂いた。また、これら臨床に近い評価系の構築にはヒト組織、中でも新鮮な生きた組織の活用が必要不可欠であることも強調されていた。その実

現のためには病院・医師の協力が不可欠であり、研究施設と病院との距離が近いことが重要であることも示されていた。HAB の目指すヒト組織の提供にも通じる話であると感じたところである。

先生のご講演の中で最も重要なポイントは、トランスレーショナルリサーチの位置づけであると感じている。すなわち、製薬企業で研究をしていると、「トランスレーショナルリサーチは医薬品開発の成功確率を高めるもの」といった言葉で表現されるが、プログラムの中で仕事をしていると、このプログラムを何とか活かすためのツールといった捉え方をしがちである。ディスカッションの最後に先生から頂いた言葉がとても印象的であった。すなわち、

「トランスレーショナルリサーチは、プロダクトを活かすためのものではなく、早期に Go or No-Go を判断し、将来の無駄なリソース（投資、労力、時間）を使わないようにするためのものである」と。

先生のご講演は、本学術年会の全プログラムを包括していただいた内容でもあり、トランスレーショナルリサーチの意義を改めて認識する機会となった。トランスレーショナルリサーチを俯瞰頂いたことは、多くの聴講者にとって本年会の理解を深めることに寄与したのではないかと思う。ここに改めて感謝の意を表したい。

（文責：あすか製薬株式会社 月見 泰博）

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）

特別講演Ⅲでは、2011年の東日本大震災を契機に、個別化ヘルスケアの実現に向けて約15万人の大規模前向きコホート調査と複合バイオバンク構築を実施している東北メディカル・メガバンクの産学連携での取り組みについて、野口憲一先生よりご講演いただいた。

当該バンクは一般住民を対象としたバイオバンクであり、疾患を発症する以前からの生体試料や、生活習慣、環

境要因に関する精度の高い情報を経時的に収集している。すなわち、糖尿病や高血圧などのなんらかの病気を抱えていながらも日常生活を送っている地域住民を対象として、情報や試料を集めるバイオバンクである。なんらかの疾患の発症リスクを解析したい時には、発症前の血漿や細胞を保管しているため、それらの利用により発症に至るリスクの解析もできる。東北メディカル

・メガバンク機構は、2011 年 3 月に起こった東日本大震災の復興事業の一つとして設立された。一人一人にあった個別化医療、個別化予防を実現する鍵は、個々人の遺伝子情報にあるということで、ゲノムコホートを構築するきっかけとなった。具体的には、被災地住民の長期の健康支援、若手医療人を惹きつける魅力あるプロジェクトでの地域への貢献、医療情報の IT 化と次世代型地域医療体制の確立により、大規模ゲノムコホート・複合型バイオバンクを形成して、個別化予防・医療の基盤情報創出・共有ならびに解析研究の実施を目的としている。

東北メディカル・メガバンク機構で実施している大規模前向きゲノムコホート調査について紹介いただいた。すなわち、健常人を対象として、多様なデータを収集し、疾患を発症した方を数十年に渡って追跡し、その情報と生体試料を複合バイオバンクという形で集めて、利用を希望する研究者に提供している。具体的には、地域住民コホートと三世代コホートの 2 つがある。前者は、健診会場でリクルートした 50 代から 60 代が中心となるコホートで、宮城県と岩手県で合計 8 万 4 千人が参画されており、10 年の追跡調査により認知症や他の疾患に罹患される方が増えてきているとのことである。90%以上と追跡率が高いことは特筆に値する。後者は、産院でリクルートした 2 万 2 千人の母親とその子、祖父母などの家族が登録されている 7 万 3 千人のコホートがあり、両者を併せて 15.7 万人を対象に、5 年ごとの詳細な調査を行ない、統合的なデータを集めている。すなわち、一生にあたる幅広い年齢層の日本人デ

ータを取得している。また、サブコホートとして、1.2 万人を超える大規模な健康成人の脳画像データベースも構築しているとのことである。東北メディカル・メガバンク機構の一つの大きな特徴は解析機能も備えていることである。15 万人の SNP 情報、10 万人の全ゲノム解析結果、6 万人の血漿メタボローム解析結果も収集され、利用可能となっているとのことである。

東北メディカル・メガバンクの試料やデータの利用方法についてもご紹介いただいた。具体的には、「分譲」と「共同研究」の 2 つの形があり、両者それぞれ 100 件以上および 300 件以上の実績があるとのことである。分譲の手続きや費用、共同研究の例についても紹介いただいた。「統合データベース利用支援事業者登録制度」があり、ヒト試料・情報の取り扱いに慣れていない企業であっても、諸手続きや研究計画立案に対するサポートが受けられ、利活用しやすい環境が整っているとのことであった。さらに、オープンリソースとして、日本人多層オミックス参照パネル jMorp のウェブサイト (<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp>) から、ゲノム変異情報 (SNV, CNV, 構造多型)、メタボローム、トランスクリプトーム、ファーマゴゲノミクス、MRI など、さまざまな解析情報が閲覧可能となっていることもご紹介いただいた。

国内には、東北メディカル・メガバンク以外にも、様々な特徴を有するバイオバンクが複数ある。ゲノム医療実現に向けた研究推進のため、バイオバンク横断的な試料・情報の利活用促進環境を整備し、オールジャパンのプラットフォームを構築する AMED の事業

として構築されている「ゲノム研究プラットフォーム利活用システム」についても紹介いただいた。すなわち、複数のバイオバンクがネットワークを構築しており、「バイオバンク横断検索システム」を利用すれば、各バイオバン

クで保管されている試料情報を横断的に検索できる。

バイオバンクをうまく利用することで皆様の研究が加速できると信じています、とまとめの言葉をいただいた。

(文責：金沢大学 中島美紀)

(3) 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

S1-1 仮説生成に特化した AI 創薬

豊柴 博義 (株式会社 FRONTEO)

S1-2 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 (Axcelead Tokyo West Partners株式会社)

S1-3 オミックス解析と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)

S1-4 自己免疫疾患ヒト皮膚検体を用いた統合的な空間オミックス解析-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)

はじめに

近年、創薬研究において、ヒトバイオロジーに立脚した創薬標的探索やバイオマーカー探索が盛んに取り組まれている。また、臨床試験の現場では、実験データに即した患者層別化の取り組みが加速化している。このような背景のもと、ヒトバイオロジーを深く理解するためには、

ヒト試料を利活用する研究が避けて通れず、ヒト試料を対象とした人工知能や機械学習といったノンバイアスの手法に加え、豊富な経験に基づいたナレッジの手法など、様々な手法が駆使されヒト試料にアプローチされている。本シンポジウムでは産業界の第一線で活躍されている4名の演者の先生をお招きし、ヒト試料

を用いた創薬標的探索・バイオマーカー探索および患者層別化に関する最先端の現状と展望についてご講演頂いた。

【S1-1】豊柴 博義 先生

本シンポジウムのトップバッターとして、株式会社 FRONTEO の豊柴博義先生から、近年注目が高まっている創薬研究における人工知能（AI 手法）の活用について、特に創薬標的探索という観点で、プラットフォームと実例をご紹介頂いた。

ご講演では、まず初めに創薬研究における人工知能・機械学習の活用や利用についてご紹介頂いた。昨今、様々な領域で人工知能の活用が期待され、その運用が進められているが、創薬において人工知能の活用が進んでいるフェーズとしては、化合物の創出や最適化に加え、臨床試験における患者のリクルートなどが挙げられる。こうした中で、創薬標的分子の探索・選定というフェーズでは、人工知能の利活用が最も活用が遅れている現状が共有された。続いて、創薬研究における仮説生成の概念を紹介頂き、実例についてご説明頂いた。創薬研究における標的分子の選定は、標的と疾患関連性の強さなどが、その後の成功確率に大きく左右するため、創薬研究において最も重要なプロセスの一つである。そのため、ヒトバイオロジーを深く理解し疾患関連性が強い標的分子を同定することを目的として、ヒト試料を用いた研究が盛んになっている。一方で、研究結果を解釈するためのメカニズム解析などは難航を極めるケースも見受けられる。

また、標的分子（特に First in class）そのものの枯渇も危惧されており、新たな試みが必要と考えられる。ご講演で紹介があった人工知能による分布仮説を用いることで、この2点に対して解決策を講じられる可能性がある。先ず、分布仮説を用いることで疾患との関連が未報告であるような遺伝子についても、疾患との関連性を見つけ出せるということになる。また、相対的に出現頻度の少ない遺伝子や分子の情報であっても、公共データでその周辺に現れる単語の情報から、その分子や遺伝子の機能を見つけ出せる可能性が考えられる。さらには、患者層別におけるバイオマーカーの探索や、新たな適応疾患の探索なども分布仮説を用いた仮説生成が有用であり、創薬ステージのあらゆる場面で活用できる可能性がある。人工知能を用いることにより作成可能な「仮説生成」というコンセプトを通じ、新規創薬ターゲットの発掘や、新たな適応疾患への拡大など、創薬研究のパラダイムシフトを引き起こす可能性を感じる大変有意義なご講演であった。

【S1-2】高橋 良昌 先生

本講演では、これまでの豊富な創薬研究経験をもとに、創薬標的選択後の薬理評価の方法や新たな評価方法の展望について、Axcelead Tokyo West Partners 株式会社の高橋良昌先生からご紹介を頂いた。

製薬企業は、これまでに上市された薬剤、ヒトバイオロジーやメカニズムを考慮し、研究開発で目指す薬剤の目

標製品プロファイル (Target Product Profile : TPP) を設定する。その後、TPP を満たす薬剤を創出するため、疾患に関与する遺伝子発現解析、ビッグデータや AI 技術の活用など様々な手法を用いて創薬標的を探索する。見出した創薬標的に対して、妥当性や価値を判断するために、創薬標的の多様な背景情報をもとに、それぞれの研究段階や課題に応じて適切な薬理評価を選択することが重要なポイントとなる。ご講演では、トランスポーターを創薬標的としたターゲット検証について、ご紹介頂いた。ヒトとげっ歯類で主活性に種差がある低分子化合物を用いた実例であり、高橋先生は大動物であるイスを用いた試験を組み込むことで、候補化合物のヒト予測を可能とした。このように低分子化合物を開発する上で、種差は発生頻度が比較的高い課題であり、様々な取り組みがなされている。non-human primate を用いた研究は種差に対する一手であるが、non-human primate の価格高騰もあり、ヒト遺伝子をげっ歯類に Knock-in した遺伝子組み換え動物の活用も着目されており、今後研究が加速化されていく可能性がある。

また、近年のトレンドとして、ヒトバイオロジーに立脚した創薬標的探索を目的として、病態を模倣したフェノタイプスクリーニングからの創薬標的の同定が着目を浴びている。ご講演では、オリゴデンドロサイトを用いたミエリン再生機能をアウトプットとしたフェノティピックスクリーニングの実例をご紹介いただいた。フェノティピ

ックスクリーニング後のヒット化合物の標的同定がその後の創薬研究の成功確率を左右するが、ご発表のケースでは、論文情報を用いたアプローチを取られ標的同定に成功していた。今後、フェノティピックスクリーニング利活用の拡大を考える上で、スクリーニングヒット化合物の標的同定が重要だと考えられ、人工知能や機械学習を用いた技術進歩が期待される。

【S1-3】斎藤 隆太 先生

本講演では、田辺三菱製薬株式会社 (MTPC) の斎藤隆太先生に、データ駆動型創薬に関連した先端技術の創薬・開発テーマへの利活用と今後の展望について、社内事例を交えてご紹介を頂いた。

DX による創薬 R&D の生産性改善を通じて製品パイプラインを拡充し製薬企業としての価値を高めるために、MTPC では、1) バイオインフォマティクスと自然言語処理 AI を活用した創薬標的・適応症探索、2) AI ドラッグデザインと分子シミュレーション、3) 画像解析 AI を活用した薬効評価・スクリーニング、4) 仮想患者モデルを活用した臨床試験シミュレーションの4つを創薬 R&D における DX 戦略として掲げ、実装が進められている。ご講演では、まず 1) に関連する内容として、AI を活用した疾患ネットワーク構築と患者層別化戦略への適用事例紹介がなされた。このうち後者では、SLE 患者の臨床オミクスデータの次元を AutoEncoder を用いて圧縮後、Topological Data Analysis により SLE 患者集団を 3 サブ

タイプに分類でき、更に Gene Set Enrichment Analysis による各細胞機能との関連づけから各患者サブタイプの特性を定義できたとのことで、heterogeneity の高い自己免疫疾患領域での適切な患者層の選択につながる画期的な成果と考えられた。

また 4) に関連する内容として、各種 MR 拮抗薬 (Eplerenone、Finerenone および Apararenone) の高カリウム血症リスク比較に QSP を用いた事例が紹介された。旧 Enteros 社の Hypertension PhysioLab モデルに上記薬剤の MOA 追加した QSP モデルを構築し、仮想臨床試験シミュレーションを実施した結果、臨床での薬効を再現しつつ、同一条件で各薬剤の高カリウム血症発症率が比較できた。また、Apararenone では GFR が低いハイリスク患者の中にも、カリウム上昇の緩やかな患者 (他剤と反応性が異なる患者層) が存在している可能性が示された。

QSP については、臨床試験情報も豊富でメカニズムも確度の高い情報がある化合物での事例紹介であったが、より創薬早期の不確実性の高い段階での活用、即ち AI で探索した新規標的・適応疾患およびターゲット患者層の情報をどう QSP 解析に取り入れ、そのシミュレーション結果をどのように臨床開発計画に反映させていくか、が候補化合物の臨床成功確度向上の key になると考えられる。先生のご講演においても、QSP と AI の融合に基づく“middle-out 型”のデータ駆動型創薬が今後の目指す姿として触れられていた。

MTPC では、これまでの創薬 R&D の直線型プロセスを持続可能な循環型プロセスに転換し、患者さんの健康のために新しい価値を継続的に生み出せるように取り組まれているとのことであるが、複数の事例紹介を通じ、まさにそれを実行する体制ができていることが窺える大変興味深いご講演であった。

【S1-4】新田 克章 先生

本シンポジウムの最後に、アステラス製薬株式会社の新田克章先生から、近年注目が高まっている空間オミクス解析の実施例ならびに今後の展望と課題についてご紹介頂いた。

がんの微小環境におけるバイオロジー解明や自己免疫疾患等の複雑な病態形成メカニズムの解明と標的探索に向けて、バイオインフォマティクスを活用したシングルセル解析 (scRNAseq) が盛んに行われている。しかしながら、scRNAseq 解析で同定される多くの細胞間コミュニケーション (CCC) 情報には擬陽性も多く、その一因として空間的な細胞の位置関係を考慮できていない点が挙げられる。ご講演では、「1 細胞」×「空間情報」を統合したオミクス解析プラットフォーム構築を目指した検討例についてご紹介頂いた。具体的には、5 例のヒト円形脱毛症検体を活用し、空間遺伝子発現解析 Visium と 1 細胞遺伝子発現解析 scRNAseq を統合させることで、scRNAseq で同定された 44 種の細胞クラスターの組織上における局在予想を、Cell2location (各細胞に関する事前情報 (遺伝子発現情報))

から組織中の各位置における各細胞種の絶対量を推定するベイズモデルを用いた手法)を用いて行った。その後、共局在を示すような細胞群同士に対してリガンドレセプターの発現情報からCCC解析を行い、病態に関連している可能性の高い相互作用を特定できた。なお、細胞の局在予想についてはmultiplex IHC/IMCによるバリデーションを行ったが、リガンドレセプターの発現局在に関するバリデーションに関しては今後の予定とのことであった。ご講演の最後に、今後の課題として、高品質なヒト検体入手や信頼できるpublic dataの入手の困難さが挙げられていた。

講演後の質疑応答でも議論がなされていたが、特に統合オミクス解析を行う上で、「凍結検体(scRNAseq用)とFFPE(Visium用)の両方が揃って保管されている」、「RNAの品質が良好」、「治療履歴の有無にアクセス可能」、「病態の進行度」、「既存薬応答/非応答性」というような選択基準を満たす臨床検体の入手は非常に困難であり、その意味でもバイオバンクの整備が急務である。また、public dataの有効利用ならびに公共scRNAseqデータと自前取得データの統合利用の観点から、特

に影響の出やすい前処理手法の基準策定も必要となる。本研究会等での討論を通じ、産官学での密な連携の下、これらの点の解決に向けた具体的な活動が進むことを期待している。

おわりに

本シンポジウムでは、様々なAI手法、数理・画像解析を駆使し、創薬標的探索、病態生理解析および患者層別化に関わる最先端の研究に取り組まれている4名の先生にご講演頂いた。特にAI/機械学習の手法を利活用した創薬・開発研究は今後も益々盛んになっていくと思われるが、ヒト試料の入手～前処理、保管のプロセスの整備の観点も含め、そこで活用するデータ・情報の質をどう担保していくかが、臨床成功確度向上につながる価値ある成果創出に向けて喫緊で解決すべき課題となるであろう。また、先端のAI/機械学習の手法と、アナロジー思考も含めて「人」の頭から生まれるイノベーティブなアイデアを如何に効果的に組みあわせていけるかが、創薬のbreakthroughの鍵になるだろうという点も改めて考えさせられた大変内容の濃いシンポジウムであった。

(文責 : Axcelead Drug Discovery Partners
株式会社 戎野 幸彦
アステラス製薬株式会社 長坂 泰久)

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

S2-1 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）

S2-2 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）

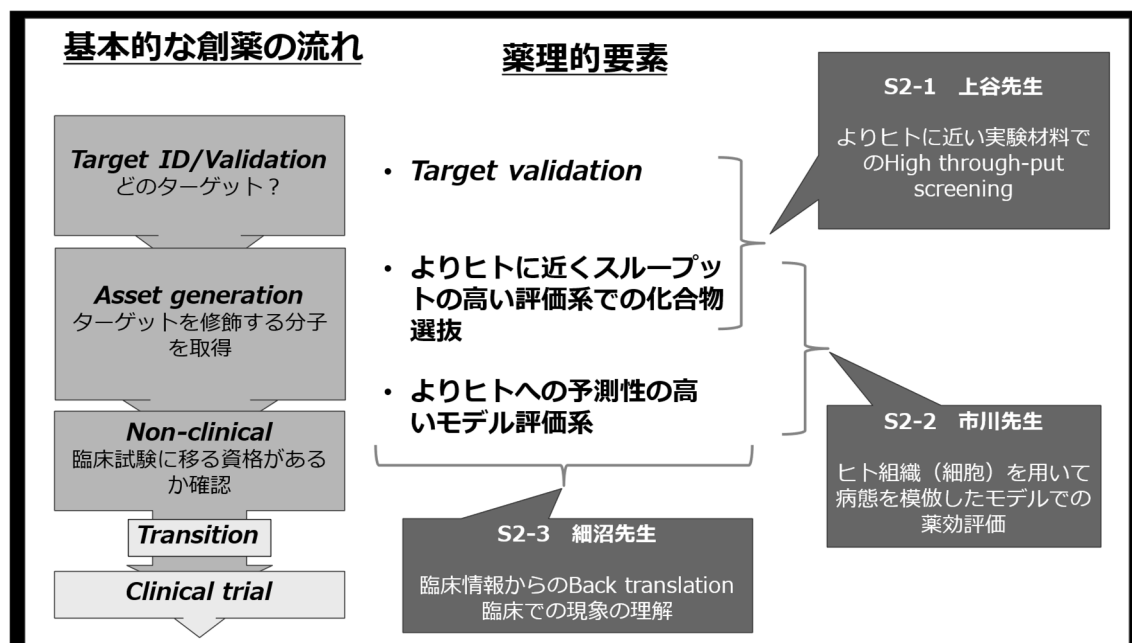
S2-3 ヒト試料へのアクセスを活かした抗体医薬品の薬効薬理解明への試み

細沼 雅弘（昭和大学医学部）

創薬のプロセスは、ターゲットIDおよびvalidationに始まり、創薬ターゲットを修飾する分子の取得、さらに一つの候補物質（化合物、抗体など）が決まった暁には、薬物動態特性、安全性の評価を経て晴れて臨床試験への道が開けるものである。そのような過程の中で薬理的要素は広範囲に渡ってかか

わってくるものであり、ヒトへの外挿性を意識した様々な取り組みが模索されてきている。

今回は、京都大学iPS細胞研究所湘南分室T-CiRAの上谷大介先生、Crown Bioscience & MBL社の市川克臣先生、昭和大学医学部の細沼雅弘先生から最新の取り組みをご紹介いただいた。



上谷先生からは、よりヒトに近い実験材料での HTS (High throughput screening) の一例をご紹介された。先生はこれまで、急性腎障害および慢性腎障害を模倣できる *in vitro* モデルの構築に取り組んでこられた。今回、iPS細胞から分化誘導させた腎間質細胞を用いての *in vitro* モデルを作成されたわけであるが、線維化に伴う細胞面積の増大に着目して、GAPDH-tdTomato の Knock-in により蛍光を read-out とすることで、線維化に関する評価のハイスループット化を実現した。このように、iPS細胞から作成したヒト疾患モデルでは細胞を光らせることで可視化するなど様々な操作が可能になってきており、ヒト細胞を用いたスクリーニング評価系の進化の一端を垣間見たように感じた。

市川先生からは、癌領域における最新の評価系について紹介された。癌領域では古くより担癌マウスが広く利用されてきたが、近年その移植片として実際の患者由来のがん組織をマウスに移植するモデル (PDX : Patient-derived xenograft) が普及してきている。患者からの癌組織片を取り揃えて各種癌腫において多くの検体をストックしてライブラリー化し、臨床試験での反応性の予測精度を向上させることが試みられている。先生の所属する施設では、人種、病期、癌腫など幅広いサンプルをライブラリーとして所有しており、広範囲に渡る様々ながん患者を想定した薬効解析試験を可能としている。オルガノイド環境下でも類似した化合物評価の実施を可能とされ、免疫細胞とがん組織の共培養系を構築されたことで、近年の癌免疫をターゲッ

トとした各種薬剤の評価も可能となり、検討できる幅がさらに広がってきている。まさに非臨床段階での臨床試験に他ならないとの印象を得た。

細沼先生からは、実臨床における症例をもとにした基礎検討の実例を紹介された。免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は決して高くなく、その原因の解明をPD-1の受容体占拠率で説明できるのではないかとの仮説を立て、臨床検体を用いて検討した。さらに、T細胞を集団に分け、それぞれにおける受容体占拠率の解析を進めることで、エフェクター制御性T細胞上でのPD-1阻害抗体の受容体占拠率と臨床治療成績との間に負の相関があることを見出した。また、好酸球性筋膜炎患者における末梢血T細胞分画および血清サイトカインの経時変化を追跡することで、臨床症状の改善とIL-4の減少、並びにCCR3+Th2細胞割合の減少の間に相関があることを見出した。このような種々の検討から、IL-4が好酸球性筋膜炎の重要な治療ターゲットとなり得ることを見出した。昭和大学では、基礎と臨床の研究室の垣根が低く、臨床検体を用いた種々の基礎的検討の実施が活発に行われる環境にあることも紹介された。

創薬の非臨床段階におけるヒト組織の活用法は多岐に渡るが、近年の研究技術の進歩に合わせてさらに意義のある臨床外挿性の高い研究手法へと進化してきているものと思われる。今後、更に技術が進化し、MPS : Micro-Physiological-Systemのような生体を試験管内で模倣した評価系の普及も現実のものとなってくるのかもしれない。但し、そこにたどり着くにはまだ時間

がかかることもコンセンサスが得られているところであり、ヒトの臨床検体のトランスレーショナルな薬効評価系における有用性は依然として高いものがあるであろう。

演者の先生方の研究の今後の進展も、

改めてご紹介いただければ科学の進歩の速さに改めて気づくことになるのではないだろうか。

(文責：昭和大学 木内 祐二
あすか製薬株式会社 月見 泰博)

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

- S3-1 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)
- S3-2 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)
- S3-3 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)
- S3-4 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)

はじめに

動物とヒトの間には明らかな種差が存在することから、動物試験結果からヒトの薬物動態を予測することは困難であり、基礎から臨床をつなげるためにはヒト試料を用いた評価が欠かせない。既に多くのヒト試料を用いた *in vitro* 評価系が報告され創薬に活用されており、ヒトの薬物動態が不良で開発が失敗するケースは少なくはなっているが、一部の代謝酵素においては *in vitro/in vivo* 間に大きな活性の乖離が

あり、ヒトにおいて予期せぬ大きな代謝を受けるケースは今でも時折報告がある。近年、細胞培養技術の目覚ましい発展により、ヒト組織や iPS 由来の細胞を用いて、より高機能な細胞の作製が可能になってきている。そこで本シンポジウムではヒト摘出組織や iPS 由来の細胞がどの程度、生体と近い機能を有しているのか、両者の競争と協奏の観点から4名の先生方に最新技術の詳細から具体的な活用事例についてご紹介頂いた。

【S3-1】 楠原 洋之 先生

ヒト手術時の残余小腸組織より幹細胞を単離、拡大培養し、吸収上皮細胞に分化させることで、より高機能、簡便に薬物の小腸アベイラビリティや薬剤誘導性の消化器毒性を評価する方法についてご紹介頂いた。

本法において消化管に発現する代表的な代謝酵素である CYP3A4 や P-gp、BCRP といったトランスポーターの機能が確認されている。また、PCFT、ASBT などそれぞれ空腸、回腸特異的に発現するトランスポーター機能も確認され、小腸の領域依存的な機能を定量的に評価することも可能である。ヒトに加えて動物由来のモデルも構築されており、種差に関する詳細な知見が今後、得られるものと期待される。さらに未分化状態ならびにクロム親和性細胞を多く含むよう誘導したエンテロイドを用いて、EGFR tyrosine kinase (TKI) の安全性評価や嘔吐や悪心の要因の 1 つとされるセロトニン放出について検討され、安全性評価モデルとしての有用性も示された。

本技術を用いることで、より生体に近い機能を保持した状態で薬物の消化管動態・アベイラビリティを評価でき、また、薬剤誘導性の消化器毒性などの安全性評価にも応用が可能となる。小腸アベイラビリティの不良やヒト特異的に発現しうる消化器毒性で開発が困難な薬物もあり、創薬研究に利用したいと考える製薬企業は多いであろう。本評価系は AMED が支援する生命科

学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS) を通じて利用することができ、今後、多くの薬物の評価事例が集積されることで本法の有用性が実証され、創薬研究のブレークスルーになるものと期待する。

【S3-2】 水口 裕之 先生

近年、ヒト iPS 細胞から各種細胞への分化誘導技術の開発研究が活発に行われ、薬物動態分野で重要な組織である肝臓や小腸についても iPS 由来細胞が作られ、薬物動態評価に利用されるようになってきている。しかしながら、一部の代謝酵素やトランスポーターなどにおいて生体に比べて活性が低いなど機能面で問題があり、より生体に近い機能を保持した iPS 由来細胞の作製が望まれている。

本講演ではヒト iPS 細胞からより高機能な肝細胞や腸管上皮細胞の作製手法、及びこれらがどの程度ヒト組織由来細胞と機能面で相関するのか、創薬への利用と合わせてご紹介頂いた。本法ではヒト iPS 細胞から分化誘導した肝細胞や腸管上皮細胞をマトリゲルへ包埋してスフェロイド化し、オルガノイドを樹立することで細胞を大量に増幅させ、さらにオルガノイドから細胞を取り出し分化誘導 (成熟化) することで、高い肝や腸管機能をもった細胞の製造が可能であることが示された。本細胞は播種後短期間で評価可能であり、肝及び小腸において代表的な代謝酵素 (CYP3A4、CYP2D6 など) やトラン

スポーター (P-gp など) の遺伝子発現レベルや機能が初代培養細胞と同等レベルであることが確認され、機能性、利便性に優れた細胞であることが示されている。また、ヒト初代肝細胞由来の肝オルガノイドからも肝細胞を調製することが可能であり、iPS 由来オルガノイドよりも倫理上扱いやすいメリットが挙げられていた。

本法を用いることでヒト iPS 細胞や臓器から採取した細胞から高機能で十分な量の成熟細胞を培養することができ、Microphysiological System (MPS) に搭載可能など創薬への利用が期待できる。さらに、患者由来の組織を用いて薬効や安全性を評価することで、医療への応用も期待されるご講演であった。

【S3-3】中村 和昭 先生

分化誘導技術の発達により、iPS 細胞から創製した肝細胞や肝臓オルガノイドにおける薬物代謝能などの機能が高いレベルで発現させることができるようになってきている。一方で、肝細胞としての成熟度や機能性、及び分化誘導過程の再現性などの評価などについて、同一ドナー由来の初代培養肝細胞と iPS 由来肝細胞の比較した報告は少ない。

本講演では、初代培養肝細胞とその同一ドナーの血液から iPS 細胞を樹立し、分化誘導により作成した肝細胞の機能性を直接比較した貴重な講演であった。両細胞の薬物代謝能を CYP に着目して比較したところ、観察した分子種にも

抛るが両者に 10~100 倍程度の大きな乖離があることが明らかとなった。また、薬物トランスポーターの OATP1B3 や OCT1 など iPS 由来肝細胞で発現が上昇しており、これら細胞の特徴は、ドナー依存性よりも分化誘導方法によるクラスターリングが優位であることが示されていた。本来、iPS 細胞由来肝細胞については、ドナーの形質を一定に反映することが期待されており、薬物動態や薬物起因の毒性発現における個体差の評価や解析への応用が期待されている。しかし、今回示された結果では、その目的には依然として乖離があり、更なる検討が必要であると感じた。

また、一連の研究を通じて見出された知見として、凍結肝細胞における実験プレートへの接着性のドナー間差やロット差についての原因と考察についてご紹介頂いた。非接着性と接着性の肝細胞間では、マイクロアレイ解析では大きな差がなかったが、顕微鏡観察による評価では、細胞表面の微絨毛の形状に差異が認められるとのことであった。現時点ではまだ研究段階であるということであったが、この接着性の差異の原因が解明できれば、培養肝細胞を用いた *in vitro* 研究全般における生産性の大きな向上に繋がる。今後の研究の進展に期待したい。

【S3-4】西原 秀昭 先生

血液脳関門 (Blood-brain-barrier (BBB)) は、中枢作動性薬物が血液からその薬理的作用点に到達する上での大きな障壁

であり、創薬段階における早期段階での評価が進められている。しかしながら、BBB は外因性物質の脳内への侵入を防御する機構が多く備わっており、その機能性には種差も報告されており、ヒトへの外挿に供する *in vitro* BBB モデルには、より生体の実態を反映したものが求められる。また、病態における BBB 破綻など、病理学的な評価を可能にする安定モデルは未だ開発されていないのが現状である。

本講演では、BBB の機能性と病態との関連の概要をご解説頂くとともに、iPS 細胞由来内皮細胞をベースにした新規 BBB モデルの構築方法についてのご発表を頂いた。生体における BBB の機能性については、年齢や病態などの生理的環境において変化することが知られており、例えば筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者では P-gp や BCRP といった薬物輸送に重要なトランスポーターの発現が上昇するとのことであった。この事実は薬物動態研究者にとって非常に重要なであり考慮すべき情報であり、臨床における用量設定における病態解析の重要性を示唆するものであろう。また、BBB には細胞内小胞が少なく、これが内因性物質や高分子性薬物などの透過性が低い要因の一つであるとのことであったが、病態によりこの細胞内小胞の数の上昇や機能の変化もあるとのこと、新規モダリティ分子の脳内送達にも病態の影響は考慮すべきではないかと感じた。

また、健常人および種々の病態にある患者由来の細胞から樹立した iPS 細胞から構築した BBB モデルの特性についてご紹介頂いた。従来型の iPS 細胞由来の BBB モデルでの課題であった、上皮細胞の性質の混在の回避や、免疫細胞や中枢神経内浸潤などに関与する接着因子の発現の不十分さが課題であった。これに対し、今回構築された新規モデルでは、上皮細胞由来の ICAM-2 や VCAM-1 は発現しておらず、さらには内皮細胞様の細胞配列と免疫細胞遊走に必須である接着因子を全て有することが明らかになったということであった。今回ご紹介頂いた BBB モデルは、従来の BBB モデルの課題を克服したものであり、臨床をより模倣したトランスレーション研究を促進する評価ツールとしての有用性を感じた。また、これまで困難であった病態時の BBB の機能を解明する評価系として、中枢作動性医薬品開発に重要な示唆を与えるものであると感じた。

おわりに

近年、動物愛護・福祉への関心の高まり、3R 原則の普及、米国における FAD 近代化法 2.0 の発効など、医薬品研究開発における代替法への関心は高まるばかりである。しかしながら、実際の研究現場には代替法への完全なる切り替えには、まだ道のりは遠く、克服すべき課題が山積しているのも事実である。そのような現状の中、今回ご登

壇頂いた4名の先生方のご講演は、いずれも画期的な研究内容であり、薬物動態研究における代替法への転換を大きく促進する可能性を感じさせるものであった。その中でもやはり、iPS細胞技術が今後もインベーションを牽引し、その技術が今後も社会実装における中心的役割を担うであろう。今回は、アカデミアの先生方からの発表であった

が、まずは先生方のご研究の益々の発展を祈念するとともに、今後は企業側との連携がより促進され、社会実装へのモメンタムがより加速されることを期待する。

(文責：武田薬品工業株式会社 平林 英樹
大塚製薬株式会社 梅原 健)

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？

S4-1 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)

S4-2 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)

S4-3 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)

S4-4 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)

はじめに

医薬品研究開発における安全性・毒性評価に関する側面で、臨床への架け橋として臨床検体及び臨床データを利用した評価の重要性は高い。近年、データサイエンスの発展と *in vitro* モデルの更新により、ヒトにおける薬剤安全性を予測または評価する手法が革新を遂げてきた。疾患や副作用の予測は、ゲノム情報を用いることにより個人差

の観点まで解析が可能となり、また、詳細な毒性メカニズム解析はオルガノイドなどの新規モデルを用いることにより、これまでにない洞察を得ることができてきた。本セッションでは、アカデミアと企業から4名の演者の先生をお招きし、臨床データの解析手法から臨床サンプルを用いた新規 *in vitro* 技術について最近の Update を紹介して頂くとともに、今後の展望についてご講演

頂いた。

【S4-1】木村 真弥 先生

木村先生には、「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」と題して、ご講演頂いた。低分子薬の薬剤開発においては、薬剤誘発性の心毒性および肝毒性は依然として大きな問題である。これらのリスクを早期に評価することが重要であり、そのために新規 *in vitro* 評価系を前臨床研究に活用し、*in vitro* でのヒト安全性リスク評価を行っている。また、近年では、抗体医薬や核酸医薬、細胞治療、遺伝子治療などの新規モダリティの医薬品開発が増加しているが、これらは従来の低分子薬と異なる特性を持ち、特有の安全性評価が必要となる。今回の講演では、低分子薬に対する早期 *in vitro* 評価系の概説に加え、新規モダリティ医薬に対する安全性評価として核酸医薬であるアンチセンスヌクレオチドに対する武田薬品での早期 *in vitro* 評価系構築の事例について紹介された。核酸医薬品はクラス効果として炎症反応の惹起が懸念されているが、免疫系は種差が大きいためヒト特異的な安全性評価が免疫毒性リスクを軽減するために必要である。そこでヒト試料を用いた免疫毒性の *in vitro* 評価系としてヒト全血および PBMC を用いた検討を行った結果、ヒト PBMC を用いたサイトカイン放出アッセイが免疫毒性リスクの可能性を予測するための有望な評価法であることが示唆された。また、特定の細胞集団がアンチセンスオリゴの影響を受ける可能性が示唆されており、その検討として蛍光標識オリゴヌクレオチドを用いたヒト PBMC アッセイにおける細胞内取り込み評価を行った結果、

B細胞および単球における取り込みレベルが T 細胞および NK 細胞よりも相対的に高いことが示され、現在、細胞内取り込みレベルとサイトカイン産生との関係の検討を行っているとのことであった。さらに、今後の展望として、安全性リスク評価の精度を向上させるため、健康な被験者由来のサンプルを用いた標準的な安全性評価に加えて、患者由来のサンプルを用いた患者特異的な薬剤安全性評価の可能性についても述べられた。新規モダリティの早期安全性評価は昨今の課題であり、今回有望な新たな系の検討事例が紹介されたが同時にさらに検討すべき点も示され、今後さらに様々な知見の集積が期待される。

【S4-2】臼井 亨 先生

臼井先生からは、通常の動物試験では検出されず、臨床試験や市販後に特定のヒトにおいて発現する副作用である特異体質性毒性（*idiosyncratic toxicity*、IDT）についてのヒト試料を用いた予測研究について紹介された。IDT の主要ターゲットとしては皮膚及び肝臓が知られており、特に肝毒性については、製薬企業研究者は過去の多くの事例に学び、反応性代謝物、胆汁酸排泄トランスポーター阻害、酸化ストレスおよびミトコンドリア毒性などの複数のパラメーターを組み合わせるリスク分類する戦略が提唱されてきたが、発現頻度の低い IDT をリスク回避戦略で評価できるかについての疑問があった。一方、IDT 発症患者の血液試料を用いたゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study、GWAS）で、特定の HLA アレル（リスク HLA）を持つと、薬剤誘発性肝障害

(DILI) や薬疹/hypersensitivity リスクが高いことが示され、IDT 発症との HLA の因果関係が明らかとなった。さらに、IDT 患者サンプルを用いたメカニズム研究でリスク HLA を持つ IDT 患者由来 PBMC から薬物特異的かつリスク HLA 拘束性の T 細胞が誘導され、これらの T 細胞を用いた検討で IDT メカニズムが translational に証明された。これらの知見を非臨床での IDT 予測につなげるため健康成人血液サンプルを用いた検討を行った。リスク HLA アレルを有する健康成人 PBMC に薬物を曝露するのみでは反応はみられないが、薬物を曝露してプライミングした後に再度薬物を曝露することにより薬物特異的かつ HLA 拘束性の反応が得られ、HLA 特異的な臨床反応が健康成人サンプルで再現される。異なるリスク HLA を有する健康成人サンプルから構成するパネルアッセイで各リスク HLA に対する薬剤の反応が捉えられるかを検討したところ、リスク HLA を有さないドナーは T 細胞応答を示さず特異度は高いことが示唆されたが、リスク HLA を有するドナーで応答がみられない例があり感度の点での課題が考えられた。また、新規の開発化合物のリスク HLA に関する情報を非臨床段階で得ることできないことも課題として考えられる。このように臨床サンプルを用いた IDT メカニズムの解明はできたものの、予測への応用は依然として課題がある。今後の展望としては、比較的高頻度（～5%）の IDT を生じる薬剤はリスク HLA の有無にかかわらずパネルアッセイでの応答がみられたことから、このようなポテンシャルに関してはパネルアッセイのドナー数を増やすことによりリスクの順位付けに応用できる可能性が考えられる。また、MPS を活用し

た他の細胞との共培養による感度の改善等の可能性も提案され、今後の進展が期待される。

【S4-3】高田 智夫 先生

高田先生には、「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」と題して、ヒト iPS 細胞由来オルガノイドが如何にして安全性研究に利用可能になるかを、最新のデータとともに紹介頂いた。昨今、様々なオルガノイドが開発され、再生医療や創薬研究応用への期待が高まっている。オルガノイドは、従来の *in vitro* モデルに比べ、種類の異なる複数の細胞で構成されており、生体を模倣した機能を有していることから、薬剤安全性分野でも、既に、肝臓、心筋、腎臓オルガノイドといった *in vitro* モデルの応用が報告されている。一方で生体内の臓器間相互作用を反映したオルガノイドモデルの構築は未だなされていない。そこで、高田先生は、多臓器オルガノイド創出を目指し、初期胚の前後軸や背腹軸に沿ったパターンニング情報を指標に分化誘導系を構築した。作製されたオルガノイドは、体軸の前方、中軸、後方といった部位特異的な各種臓器の分化マーカーの発現が確認された。続いて、肝臓や腎臓のオルガノイドを対象に、それぞれの臓器に影響を与えうる医薬品を曝露し、培養上清中に分泌される物質を同定し、臓器別の細胞障害を非侵襲に同時に評価できる系を樹立した。これまでの *in vitro* 評価系では、個別の臓器の毒性を評価するために各々の臓器・組織モデルが用いられてきたが、オルガノイド技術を応用することにより複数の臓器間で相互に関連する毒性を評価できる系が構築される可能性が出てきた。このような評価系を利用するた

めにはより堅牢なバリデーションが必要となるであろう。すなわち、適切な化合物数の利用と再現性の十分な確認が必要であり、場合によっては、有用な **Readout** の発見のために新規測定技術の導入も重要になる可能性を感じた。

【S4-4】小井土 大 先生

小井土先生には、「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」と題して、ご講演頂いた。ヒトの遺伝学研究から得られる知見は、創薬標的の探索から安全性評価に至るまで、幅広く有用であるとのエビデンスが蓄積されてきた。特にゲノムワイド関連解析 (GWAS) は、ある形質に関連する遺伝的座位を網羅的に特定する手法であり、世界中で様々な複雑形質に対して実施されてきた。小井土先生は、最近、DNA 配列パターンから非翻訳 RNA の発現を予測する機械学習モデル **MENTR** (mutation effect prediction on ncRNA transcription) を開発した。**MENTR** は、古くより行われてきた配列モチーフ解析を、機械学習によるオミクス統合解析から大幅に高度化した手法であり、DNA 配列のみから組織・細胞種ごとの転写パターンを予測することが可能となるモデルである。特に、細胞種特異的な非翻訳 RNA の発現予測が可能となる点が従来法よりも優れている。実際、非翻訳 RNA (特にエンハンサーRNA) を介して喘息やアトピー性皮膚炎の発症に影響するという機序が、**MENTR** によって解明されつつある。特筆すべきは、そのプロセスの中で *in silico* 変異導入法

を用いたことである。*in silico* 変異導入法はコンピューター上で変異導入実験を行い、出力値の変化量を AI を用いて計測する方法である。同方法を事前に用いることにより、より精度高く実験的検証を行うことができた。今後、有害事象の機序解明の際に従来の **GWAS/PGx** に加え、**MENTR** といった新たなツールを駆使することにより、より可視化された因果関係に紐づいた仮説構築が進むことが期待された。

おわりに

創薬研究にとって臨床サンプルを用いた安全性評価戦略は、臨床における医薬品開発の成功確率を上げるためには主流となりつつある。特に、近年、開発が加速している核酸医薬品をはじめとした **New modality** の薬剤安全性評価では、新たな視点での臨床サンプルの活用が重要になる。今回紹介された **Cutting-edge technology** は、従来とは異なる臨床サンプル・情報の利用法を考案することによりヒト安全性予測の精度を向上させ、また、これまで検索できなかった安全性リスクを予測または評価できる可能性をもつ。今後、安全性評価においてこのような技術が広く応用されるためには、各種技術の理解を深めるとともに実用性の観点で利用方法を整備する必要が出てくるであろう。

(文責：武田薬品工業株式会社 篠澤 忠紘
ファイザーR&D 合同会社 檜杖 昌則)

(4) 一般講演（口頭・ポスター発表）

例年、細胞工学系研究者と薬物動態系研究者との交流の場として、一般講演（ポスター発表）を企画して参りました。本年は完全対面開催となり、講堂内に 19 題のポスターを掲示し、口頭発表、フラッシュトークで研究の概要をご説明いただいた後にポスター前で発表者と年会参加者とで活発な質疑応答が行われました。

そして、第 31 回 HAB 研究機構学術年会のベストポスター賞は 7 名の選考委員による厳正な審査の結果、最優秀ポスター賞に陳 俊龍さん（国立成育医療研究センター 再生医療センター）、優秀ポスター賞に竹本 誠也さん（金沢大学医薬保健研究域薬学系）、竹崎 皓輝さん（東京大学大学院薬学系研究科）がそれぞれ選考されました。

口頭発表

O-01 Establishment and characterization of a human air-liquid interface

(P-04) intestinal organoid monolayer for drug absorption and metabolism

Ilona Wehl (Daiichi Sankyo Deutschland GmbH)

O-02 Large-scale generation of human iPSC-derived sensory neurons for pain

(P-07) research

芝田 篤史（富士フイルム和光純薬株式会社）

O-03 ヒト凍結肝細胞と 3D 心筋組織の共培養による Terfenadine の肝代謝を介し

(P-11) た心毒性評価

堀内 新一郎（国立医薬品食品衛生研究所）

O-04 安全な再生医療の実現を目指した脂質ナノ粒子による造腫瘍性幹細胞の排除

(P-14) に関する研究

陳野 莉子（崇城大学大学院 工学研究科）

O-05 キメラマウス由来ヒト肝細胞を用いた三次元類肝組織（invivoid）の構築お

(P-17) よび肝毒性試験応用に向けた機能評価

内藤 靖之（TOPPANホールディングス株式会社）

ポスター発表

（ベストポスター賞：*最優秀賞、**優秀賞）

P-01 Evaluation of brain and plasma biomarkers in different animal models of Alzheimer's Disease: P301S and APP/PSEN1

和田 博喜（シグネチャーディスカバリー）

- P-02 Characterizing the response of tumors to fractionated radiotherapy and immune checkpoint inhibitors
和田 博喜 (シグネチャーディスカバリー)
- P-03 An integrated approach to target selection
Colin P Sambrook-Smith (シグネチャーディスカバリー)
- P-05 IFN α 様活性を有する cccDNA modulator による胆汁酸共存化で誘導される細胞死機序の解析
竹村 晃典 (千葉大学大学院薬学研究院)
- P-06 mRNA レベルにおける新たな *in vitro* CYP2C19 誘導評価系の確立
藤本 享平 (大塚製薬株式会社)
- P-08 新規培養法によるヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を用いた薬物のヒト小腸代謝回避率の評価
諸橋 康史 (富士フイルムバイオサイエンス&エンジニアリング研究所)
- P-09 RNA グアニン四重鎖構造によるアンドロゲン受容体の負の発現調節は前立腺がんの増殖を抑制する***
竹本 誠也 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
- P-10 クロマチンリモデラーcBAF および ncBAF はヒト肝臓における核内受容体 CAR を介した転写活性化を制御する
黒澤 キアム (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
- P-12 神経細胞の伸展制御を可能とする配向性コラーゲンファイバーの微細加工
寺田 虎ノ介 (千葉大学大学院工学研究院)
- P-13 並列化マイクロ流路構造を用いる幹細胞の高速分離・選抜システム
齋藤雄平 (千葉大学大学院工学研究院)
- P-15 生体模倣システムを活用した *in vitro* 医薬品評価法の開発における考慮すべき点とその事例
古水 雄志 (崇城大学大学院 工学研究科)
- P-16 血漿中 microRNA プロファイルにより急性期統合失調症患者を層別化し、炎症レベル及び臨床スコアが高い患者層を同定
宮野 拓也 (第一三共株式会社)
- P-18 3次元スフェロイド培養を活用した Air Liquid Interface によるイヌ消化管吸収評価***
竹崎 皓輝 (東京大学大学院薬学系研究科)
- P-19 ミニ腸由来ヒト小腸上皮細胞の新規樹立と創薬応用開発*
陳 俊龍 (国立成育医療研究センター 再生医療センター)

4. <連載>

幹細胞研究の現状と将来

名古屋市立大学・大学院薬学研究科 特任教授

松永 民秀

第2話 内胚葉由来の臓器の発生と *in vitro*における分化誘導

1. はじめに

経口投与された薬物は主に小腸から吸収され、一部は代謝を受けた後に体内に取り込まれる。その為、腸管上皮細胞の取込・排泄トランスポーターや薬物代謝酵素の機能が薬物の体内動態や有効性・安全性を決定する大きな要因の1つとなっている。消化管における薬物動態を評価する*in vitro*モデルとして、これまではヒト結腸癌由来Caco-2細胞が広く用いられてきた。しかし、Caco-2細胞は、極性を有し、小腸上皮細胞と類似の形態を示すものの、小腸の評価において重要な薬物代謝酵素の発現が低いなど、正常ヒト小腸上皮細胞との相違点が知られており、経口薬の消化管動態を精度良く評価することが困難である¹⁾。

胚性幹細胞（ES細胞）や人工多能性幹細胞（iPS細胞）は、再生医療や細胞治療と共に創薬研究支援材料として期待されているが、特定の生体細胞系統への分化誘導が大きな課題であった。しかし、これまで改良がなされ、近年かなり生体に近い機能を有する細胞の作製も可能となってきた。本総説では、内胚葉由来の腸、肝臓及び膵臓の発生

と分化について概説し、その中でも近年急速に分化誘導法が改良され創薬支援材料や食品企業の安全性や機能性評価におけるモデル細胞として注目されている小腸に焦点を当て、著者らの研究を中心に分化誘導法の開発の経緯とその機能について紹介する。

2. 発生生物学と腸、肝臓、膵臓への分化

ヒトの場合、受精後5～6日で胚盤胞となる。胚盤胞は、胎児になる内部細胞塊、胎盤や羊膜などの胚外組織になる栄養外胚葉と胞胚腔で構成され、通常70-100個の細胞からできている。着床後、内部細胞塊は外胚葉、中胚葉、内胚葉と呼ばれる3つの胚葉に分化する。甲状腺、気管上皮・肺、消化管（食道、胃、小腸、大腸などの内面の上皮）、肝臓、膵臓、膀胱上皮・尿道上皮、前立腺、副甲状腺、胸腺は胚体内胚葉由来の臓器・器官である。

アフリカツメガエル、ゼブラフィッシュ、マウス及びニワトリの研究から、脊椎動物では器官形成が始まる時期の胚（咽頭胚）の構造は酷似し、共通した形成メカニズムが存在すると考えられている²⁾。内胚葉の一部が胚胎内に

折りたたまれて、胚子の頭側部と尾側部において袋状になり、それぞれ前腸と後腸が形成される。中間の中腸はしばらくの間広く卵黄嚢と連結しているが、その後管状化して1本の管になり、原始腸管が完成する。咽頭から肛門管上部に至る消化器官と肝臓、膵臓が原始腸管から形成される。前腸内胚葉では転写因子ファミリーの一員である **Sox2** が、中腸と後腸の内胚葉ではホメオボックス転写因子 **Cdx1** と **Cdx2** が発現する³⁾。 **Cdx1** と **Cdx2** は腸の発生や分化に重要な役割を果たすが、 **Cdx2** は特に小腸の分化に重要である。

肝臓と膵臓は前腸内胚葉領域の十二指腸から分化することが、マウスやゼブラフィッシュを用いた研究により明らかにされてきた⁴⁾。この部位の内胚葉は、始めどちらにも分化しうるが、近くの脊索などからのシグナルにより肝臓への分化は抑えられている。しかし、心臓中胚葉から分泌される線維芽細胞増殖因子 (FGFs) は近くの横中隔が分泌する骨形成タンパク質 (BMPs) と協調的に働いてこの抑制を解除し、内胚葉は心臓に向かって突出し肝芽を形成する。さらに肝芽は周囲の間葉から肝細胞増殖因子 (HGF) などのシグナルを受けて肝前駆細胞 (肝芽細胞とも呼ばれる) への分化が

促進する。胎生期の肝臓は、一時的に造血器官としての機能を持つが、混入する血液前駆細胞から分泌されるオンコスタチンM (OSM) は肝前駆細胞から肝細胞への分化を促すことが知られている。この様に、様々な細胞から分泌される因子の刺激を受け肝臓 (肝細胞) へと分化することが明らかにされてきた⁵⁾。ES/iPS細胞の肝細胞への分化誘導にはこれら発生学を基に、内胚葉分化過程ではアクチビン A⁶⁾、内胚葉細胞から肝前駆細胞への分化には BMPs と FGFs、肝前駆細胞から肝細胞への分化過程ではHGFやOSMが基本的な分化誘導因子として汎用されている^{7, 8, 9)}。しかし、これら因子類だけでは分化効率や機能獲得が十分でないため、分化の効率化や成熟化を目的として分化誘導因子の遺伝子導入や低分子化合物の添加も行われている^{10, 11, 12)}。

膵臓の形成には転写因子 **Pdx1** の発現が必須である。脊索からのシグナルによりソニック・ヘッジホッグ (Shh) の発現が低下すると、**Pdx1** の発現が上昇し膵臓への分化が促進される。さらに、膵芽の発生が進むと、内分泌細胞および外分泌細胞が分化し始める。内分泌細胞は4種の細胞に分類され、最初にグルカゴンを分泌するα細胞が分化して出現し、その後インスリンを分

泌する β 細胞、ソマトスタチンを分泌する δ 細胞および膵ポリペプチドを分泌する膵ポリペプチド細胞（別称： γ 細胞）が分化してくる。ES/iPS細胞から膵 β 細胞を分化誘導する際も各マーカー遺伝子の発現を指標にして順次因子を添加し、初期胚から正常な発生分化過程を再現するという手法がとられている^{13, 14)}。

3. 腸管上皮細胞への分化誘導

ES/iPS細胞など多能性幹細胞のmatunaga肝細胞^{7, 8, 9)}や膵臓 β 細胞^{13, 14)}への分化誘導に関しては、上記の様に2010年までに多くの分化誘導に関する報告がなされていた。一方、腸管に関する報告は私が知る限りヒトES/iPS細胞から腸管オルガノイドを作製した2011年のSpenceら¹⁵⁾の報告が最初である。Spenceらの報告後、日本人研究者を中心としてiPS細胞からオルガノイドを経ずに腸管上皮細胞を作製する試みが活発に行われた^{16, 17, 18)}。

ヒト多能性幹細胞から腸管細胞を作製する方法においても低コストかつ安定して分化誘導する手法として、低分子化合物を用いた分化方法が有用であると考えられる。しかし、小腸上皮細胞への分化を促進する低分子化合物に関する知見は乏しく、どのような効果を持った化合物が有用であるかということとはよく分かっていなかった。その

様な状況の中Ogakiら^{19, 20)}は、腸管発生を参考にしてGlycogen synthase kinase (GSK) -3 β 阻害薬である6-bromoindirubin-3'-oxime (BIO : Wnt/ β -cateninシグナル経路活性化) および γ -secretase 阻害薬であるN-[(3,5-difluorophenyl)acetyl]-L-alanyl-2-phenylglycine-1,1-dimethylethylester

(DAPT : Notch シグナル経路の阻害)を用いた方法を報告した。また、Ozawaら²¹⁾及びNegoroら²²⁾はBIOとDAPTに加えTGF- β 受容体阻害薬のSB431542を用いて分化誘導している。

Yangら²³⁾はNotchシグナルが不活性化されてAtoh1を発現するようになった前駆細胞は分泌系細胞へと分化することを報告していることから、Notchシグナル経路を阻害する方法で得られる細胞は分泌系細胞が多いという特徴を持つことが推察される。そのため、Notchシグナル阻害薬のDAPTの添加は、分泌系細胞への分化を促進する点では有用であるが、薬物動態試験や安全性試験に用いるためには、薬物の吸収や代謝に寄与する吸収上皮細胞への分化を促進する必要があると思われる。

著者らは、アクチビンAにてヒトiPS細胞を内胚葉に、その後FGF4とWnt3aを添加し、腸管幹細胞の段階から上皮成長因子(EGF)を添加することで、小腸上皮細胞への分化が可能であることを明らかにした²⁴⁾。しかし、

本法では分化誘導効率並びに細胞の機能獲得は不十分であった。腸管上皮細胞の終末分化に mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK/ERK) シグナルの不活化が必要であるとの報告があった²⁵⁾。また、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - β 受容体阻害薬は上皮間葉転換を阻害し、上皮細胞の分化誘導に関わることが報告されていた²⁶⁾。さらに、DNAメチル化阻害薬である 5-aza-2'-deoxycytidine (5AZA) は、pregnane X receptor (PXR) の発現制御を介して CYP3A4 の発現を上昇させることが報告されていた²⁷⁾。そこで、ヒト iPS 細胞の腸管幹細胞から腸管上皮細胞への分化段階に MEK 阻害薬 PD98059、TGF- β 受容体阻害薬 A 83-01、5AZA のこれら 3 つの低分子化合物を添加することにした^{28, 29)}。その結果、sucrase-isomaltase (IS)、peptide transporter 1 (PEPT1)、breast cancer resistance protein (BCRP) 及び multidrug resistance 1 (MDR1) /P-glycoprotein (P-gp) の発現が有意に上昇し、CYP 等の薬物代謝酵素²⁸⁾並びに PEPT1 および BCRP³⁰⁾の活性が認められた。また、ヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞における carboxylesterase (CES) の発現は、CES1A で Caco-2 細胞と比較して低く、CES2A1 では同程度であったことから、CES アイソフォ

ームの発現パターンは、Caco-2 細胞よりもヒト小腸により類似していると示唆された³¹⁾。しかし、本分化誘導法で得られる腸管上皮細胞は P-gp を介した輸送活性が認められなかったことや、主要な代謝酵素である CYP3A4 の活性がまだ低いなど機能的に不十分であった。

cAMP は protein kinase A (PKA) を活性化させ、様々な生理機能を示す。これまでに、cAMP シグナルは、多能性幹細胞から肝細胞、膵臓 β 細胞、血管内皮細胞への分化を促進することが報告されている^{32, 33, 34)}。また、PKA シグナルが細胞分化のタイミングを制御するという報告³⁵⁾があった。そこで著者らは、cAMP アナログである 8-bromo-cAMP (8-Br-cAMP)、phosphodiesterase (PDE) を阻害し細胞内 cAMP 濃度を高める 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) およびアデニル酸シクラーゼを活性化して細胞内 cAMP 濃度を高める forskolin を用いて、ヒト iPS 細胞から小腸上皮細胞への分化誘導過程における、影響を検討した。その結果、ヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞の腸管マーカーおよび薬物動態関連遺伝子の発現は、8-Br-cAMP、IBMX もしくは forskolin を添加することによって著しく増加し、その中でも forskolin を単独で用いた方がより小腸上皮細胞への分化を促進することを見出した¹⁶⁾。そこ

で、内胚葉分化に優れたヒトiPS細胞FF-1株を用いた結果、腸管マーカー、薬物代謝酵素、薬物トランスポーターのmRNA発現に関しては成人小腸と同程度もしくはそれ以上の値を示した(図1)³⁶⁾。これらの結果より、cAMPシグナルの活性化は、ヒトiPS細胞由来腸管幹細胞の小腸を構成する様々な細胞への分化誘導を促進することが明らかとなった。なお、cAMPシグナルの分化促進効果はCDX2およびGATA6の増加が関与していることが転写因子の解析から示唆された。しかし、

薬物の見掛けの透過係数 P_{app} と*in vivo*の $F_a \cdot F_g$ との比較において、CYP3A4の基質となる薬物は相関曲線から大きく外れることが課題であった。さらに、小腸ではほとんど発現していないCYP1A2の活性が高く、小腸においてCYP3A4に次いで主要なCYP分子種であるCYP2C9の活性が低いのも課題であった。そこで、PD98059、A 83-01、5AZAの有無および添加期間の変更がどのように影響するか調べた結果、5AZAは全く添加しない場合には低下するが、PD98059やA 83-01と異なり

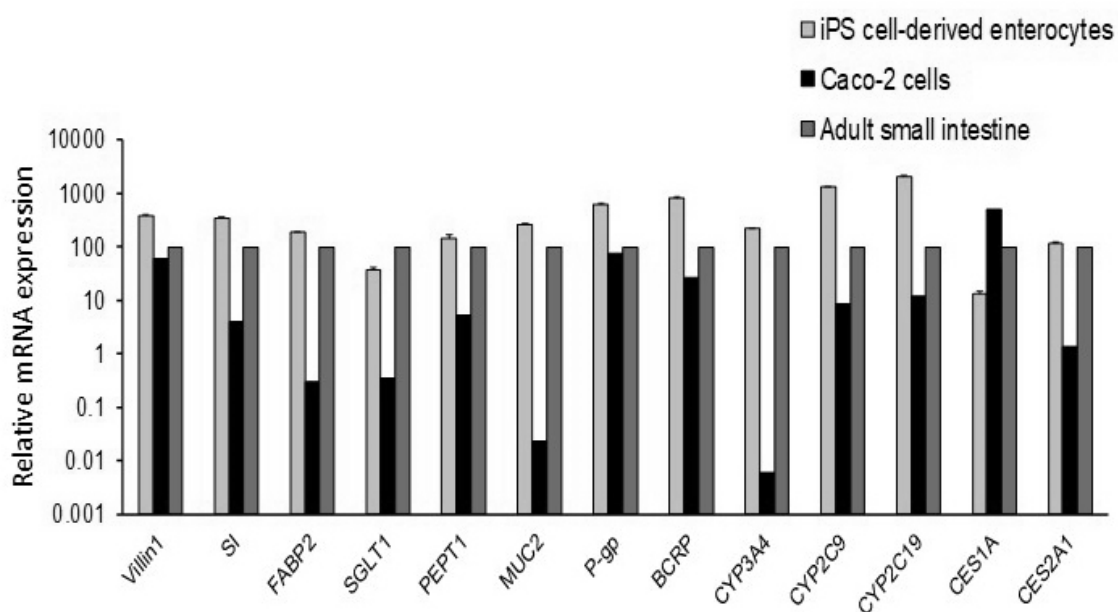


図1 ヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞のmRNA発現³⁶⁾

腸管マーカー：Villin 1, SI, FABP2, SGLT1, MUC2、薬物トランスポーター：PEPT1, P-gp, BCRP、薬物代謝酵素：CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CES1A, CES2A1

成人小腸の値を100として表した。mean ± SD (n = 5).

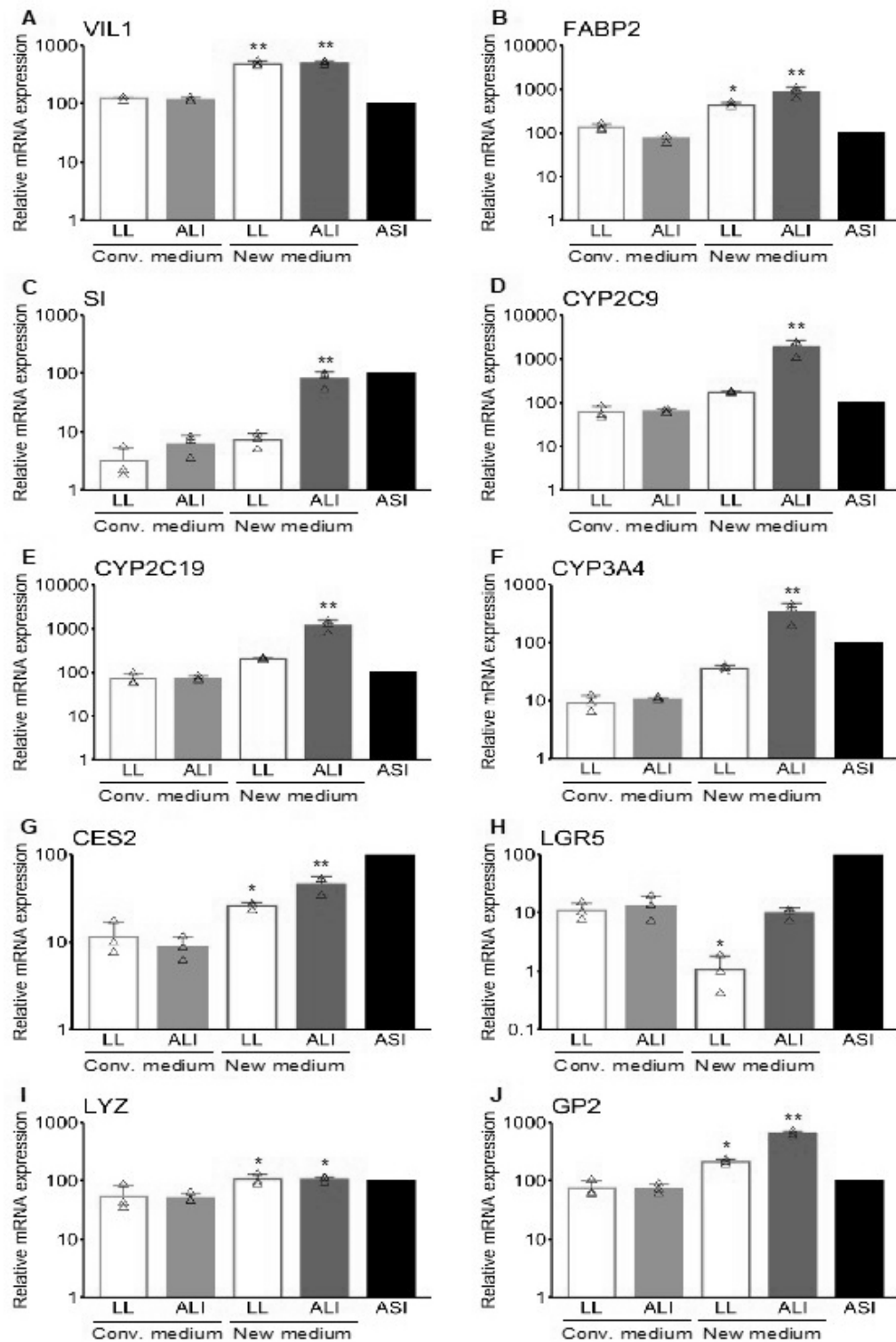


図2 培地から5AZA除去と気液界面(ALI)培養の影響³⁷⁾

富士フィルムのF-hiSIECを用いた。成人小腸(ASI)の値を100とし、HPRTにて標準化した。LL:液液培養、ALI:気液界面培養。Conv. medium:製品添付の推奨培地、New medium:製品添付の推奨培地成分から5AZAを除いた特注培地。

mean $\pm$ SD (n = 4, ASI: n=1)、* P < 0.05, ** P < 0.01 vs LL + conv. medium group.

添加期間を短縮した群で腸管上皮細胞マーカーや薬物代謝酵素の遺伝子発現が従来法よりも高くなった³⁷⁾。

気相と液相の境界部分で細胞を培養する気液界面培養 (ALI培養) は、マウス腸細胞由来の腸管オルガノイドの培養に適用し、長期培養を成功させた報告がある³⁸⁾。そこで、ALI培養について検討したところ、5AZAの添加期

間短縮との組み合わせにより、腸管上皮細胞マーカーであるVIL1や小腸上皮細胞マーカーであるFABP2、SI、薬物代謝酵素のCYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CES2、パネート細胞マーカーのLYZ、M細胞マーカーのGP2の遺伝子発現の増加が認められた (図 2)³⁷⁾。また、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5活性の顕著な上昇が確認された (図 3)。

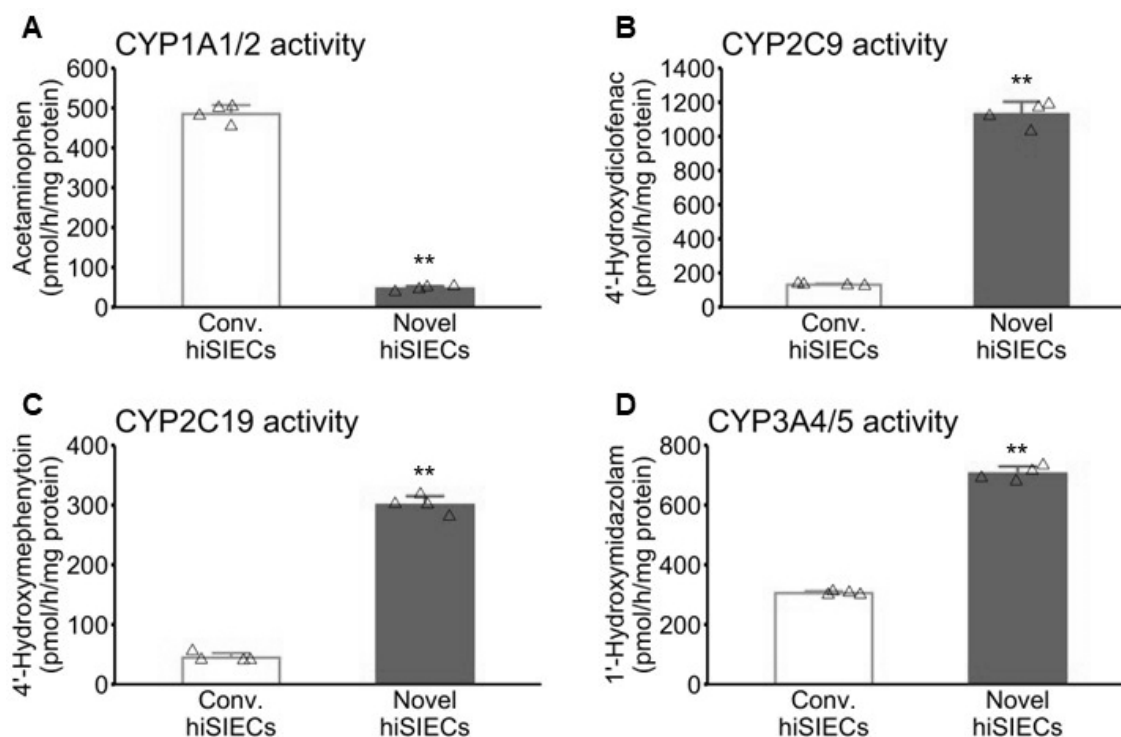


図3 新規培養法によるヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞のCYP活性³⁷⁾

富士フィルムのF-hiSIECを用いた。Conv. hiSIECs：従来法で培養した細胞、Novel hiSIECs：新規培養法で培養した細胞。CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5及びCYP1A1/2の基質として、各々phenacetin (50 μ M)、diclofenac (5 μ M)、(S)-mephenytoin (50 μ M) 及びmidazolam (5 μ M) を用いた。
mean $\pm$ SD (n = 4)、**P < 0.01 vs Conv. hiSIEC.

さらに、代謝試験の結果からdiclofenac (CYP2C9) とmidazolam (CYP3A4/5) の消化管代謝回避率 f_g 値を推算すると、従来の培養法では0.98と0.94であった値が新規培養法では各々0.68と0.74へと低下し、ヒトで報告されている0.64と0.55に近づいた。また、興味深いことに、比較的肝臓に多く発現するCYP1Aの活性は、新規培養法を適用することで顕著に低下した(図3)。以上の結果より、新規培養法によって培養されたヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞は従来法より生体の小腸上皮細胞に近い特徴を有することが明らかになった。

4. ダイレクトリプログラミング

発生学を基にした研究であるが、多能性幹細胞を経由せず、直接体細胞を別の体細胞に変換する技術が開発されており、ダイレクトリプログラミングと呼ばれている。1987年、マウスの線維芽細胞にわずか1種類の転写因子MyoDを導入すると骨格筋細胞に転換されるという現象が報告された³⁹⁾。これは、転写因子の導入により細胞が別の種類の細胞に変わることを示した、最初のダイレクトリプログラミングの報告である。その後、転写因子を複数組み合わせる転写因子カクテルの手法がとられ、様々な細胞を作製する方法が多数報告されている。膵臓に関しては2008年にNgn3、Pdx1及びMafAの3つの転写因子を導入することで、イン

スリン産生細胞(β細胞)を誘導することに成功している⁴⁰⁾。また、肝臓に関して2011年にHuangらはGata4, Hnf1α及びFoxa3⁴¹⁾を、Sekiya and Suzukiは⁴²⁾2つの転写因子(Hnf4αとFoxa1、2、3のいずれか1つ)を導入することで線維芽細胞を肝細胞の性質を有する細胞に変換することを報告している。その後、Suzukiらの研究グループは2020年に3つの転写因子(FOXA3、HNF1A、HNF6)をヒトの臍帯静脈や末梢血由来の血管内皮細胞に導入することで、長期培養による安定的な増殖が可能なヒト肝細胞を作製することに成功しており、再生医療への利用が期待されている⁴³⁾。さらに、腸細胞に関しては2017年にマウスとヒトの体細胞にHnf4α、Foxa3、Gata6及びCdx2を導入することで、腸上皮組織に直接変換する方法が報告された⁴⁴⁾。一方、近年は転写因子カクテルのみならず、microRNAや化合物を組み合わせることによるリプログラミング研究も行われている^{45, 46)}。

5. さいごに

ES/iPS細胞の*in vitro*分化誘導法が開発され、創薬研究等に用いられるようになってきた。一方、より生体に近い組織・臓器としてオルガノイドが注目されている。今回は、オルガノイドを中心に紹介する予定である。

参考文献

- 1) Nakamura T, et al., *Drug Metab Dispos*, 30, 4–6 (2002)
- 2) Zorn AM, et al., *Annu Rev Cell Dev Biol*, 25, 221–251 (2009)
- 3) Silberg DG, et al., *Gastroenterology*, 119, 961–971 (2000)
- 4) Zaret K & Grompe M, *Science* 322, 1490–1494 (2008)
- 5) Si-Tayeb K, et al., *Dev Cell*, 18, 175–189 (2010)
- 6) Brown S, et al., *Stem Cells*, 29, 1176–1185 (2011)
- 7) Cai J, et al., *Hepatology*, 45, 1229–1239 (2007)
- 8) Song Z, et al., *Cell Res*, 19, 1233–1242 (2009)
- 9) Basma H, et al., *Gastroenterology*, 136, 990–999 (2008)
- 10) Takayama K, et al., *J Hepatol*, 57, 628–636 (2012)
- 11) Inui J, et al., *PLoS One*, 18, e0285783 (2023)
- 12) Luo Q, et al., *Int J Mol Sci*, 24, 11592 (2023)
- 13) Mayhew CN & Wells JM, *Curr Opin Organ Transplant*, 15, 54–60 (2010)
- 14) Spence JR & Wells JM, *Dev Dyn*, 236, 3218–3227 (2007)
- 15) Spence JR, et al., *Nature*, 470, 105–109 (2011)
- 16) Kabeya T, et al., *Drug Metab Dispos*, 46, 1411–1419 (2018)
- 17) Takayama K, et al., *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 8, 513–526 (2019)
- 18) Yoshida S, et al., *Stem Cell Reports*, 16, 295–308 (2021)
- 19) Ogaki S, et al., *Stem Cells*, 31, 1086–1096 (2013)
- 20) Ogaki S, et al., *Sci Rep*, 5, 17297 (2015).
- 21) Ozawa T, et al., *Sci Rep*, 5, 16479 (2015)
- 22) Negoro R, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 472, 631–636 (2016)
- 23) Yang Q, et al., *Science*, 294, 2155–2158 (2001)
- 24) Iwao T, et al., *Drug Metab Pharmacokinet*, 29, 44–51 (2014)
- 25) Lemieux E, et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 301, G719–730 (2011)
- 26) Zavadil J & Böttinger EP, *Oncogene*, 24, 5764–5774 (2005)

-
- 27) Habano W, et al., *BMC Cancer*, 11, 81 (2011)
 - 28) Iwao T, et al., *Drug Metab Dispos*, 43, 603–610 (2015)
 - 29) Kodama N, et al., *Drug Metab Pharmacokinet*, 31, 193–200 (2016)
 - 30) Kodama N, et al., *Drug Metab Dispos*, 44, 1662–1667 (2016)
 - 31) Kabeya T, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 486, 143–148 (2017)
 - 32) Ogawa S, et al., *Development*, 140, 3285–3296 (2013)
 - 33) Sakano D, et al., *Nat Chem Biol*, 10, 141–148 (2014)
 - 34) Ikuno T, et al., *PLoS One*, 12, e0173271 (2017)
 - 35) Yamamizu K, et al., *Cell Stem Cell*, 10, 759–770 (2012)
 - 36) Kabeya T, et al., *Drug Metab Pharmacokinet*, 35, 374–382 (2020)
 - 37) Shirai K, et al., *Drug Metab Pharmacokinet*, 55, 100994 (2024)
 - 38) Ootani A, et al., *Nat Med*, 15, 701–706 (2009)
 - 39) Davis RL, et al., *Cell* 51, 987–1000 (1987)
 - 40) Zhou Q, et al., *Nature* 455, 627–632 (2008)
 - 41) Huang, P, et al., *Nature*, 475, 386–389 (2011)
 - 42) Sekiya, S, & Suzuki A, *Nature*, 475, 390–393 (2011)
 - 43) Inada H, et al., *Nature Commun*, 11, 5292 (2020)
 - 44) Miura S & Suzuki A, *Cell Stem Cell*, 21, 456–471.e5 (2017)
 - 45) Xu J, et al., *Cell Stem Cell*, 16, 119–134 (2015)
 - 46) Takeda Y, et al., *Biosci Rep*, 38, BSR20171650 (2018)

5. <研究室紹介>

生命医薬科学講座 石田研究室の紹介

崇城大学大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

陳野 莉子、石田 誠一

はじめに

崇城大学は、熊本県熊本市にあり、最寄り駅は JR 九州・鹿児島本線の崇城大学前駅になります。本学ではグローバル教育に力を入れており、英語の授業は、すべてネイティブの講師が必修で行います。また、エアラインパイロットを目指せる航空操縦学専攻があることも魅力のひとつです。

石田研究室は、2020 年 4 月に国立医薬品食品衛生研究所から着任された石田誠一教授が、松下琢教授を中心とした医用生体工学講座 松下研究室の後を引き継ぎ、新しく生命医薬科学講座として誕生しました。現在の研究室全体の構成員は、スタッフ 4 名（教授、准教授、博士研究員）、博

士課程学生 1 名、修士課程学生 8 名、学部生 10 名の計 23 名です。

私たちの研究室は、生体模倣システム（Microphysiological Systems: MPS）や三次元培養技術を応用し、ヒトのからだの中で最大の臓器である肝臓の働きを *in vitro* で再現することを目指して研究しています。また、それらの成果を再生医療分野やがん研究にも応用し、安全な医療技術の提供にも挑戦しています。私たちはこれらの目標達成のために、AMED「医薬品等規制調和・評価研究事業」ならびに「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」の各研究班に参加し、大学や企業とも幅広く共同研究を進めています¹⁾。これまでのアカデミアの研究は、新



写真 1 石田研究室メンバー（2023 年度）

しい現象の発見や新しいデバイスの開発など、基礎研究・応用研究ともに新規性が重要でした。石田研究室ではそこにレギュラトリーサイエンスの視点を導入し、これらの新しい技術を社会実装するために、どこの施設でも同様の結果が出せるような「考慮すべき点」など、一見地味であるが重要な視点をもつことを念頭に研究をしています。

1. ヒト肝臓を *in vitro* で再現し薬効評価系・安全性評価系を構築するための基礎研究 (図1)

1-1. ミニ肝臓の作成に向けた基礎研究

肝臓を構成する最小単位である肝小葉では、門脈から中心静脈に向かって流れる血液によって溶存酸素や老廃物に濃度勾配が生じています。この性質は肝ゾネーションと呼ばれ、これにより肝細胞は肝小葉の位置に

応じて規則的に異なる代謝能を示すことが知られています。私たちは、*in vitro* の微小環境下で生体に近い培養環境を再構築できる MPS を用いて肝ゾネーションを再現し、薬効評価系・安全性評価系を構築するための基礎研究を進めています。

その他、肝機能を備えた肝毒性評価法の開発や制がん剤スクリーニング系への応用を目指し、肝細胞間に存在する毛細胆管の再構築に取り組んでいます²⁾。

1-2. Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) の治療薬開発に向けた基礎研究

近年、生活習慣の乱れや内臓肥満などによる MASH の患者数が増加しています。MASH は肝硬変を誘発する要因のひとつであり、肝星細胞を活性化することで肝線維化を進行させます。研究室では、肝類洞壁に存

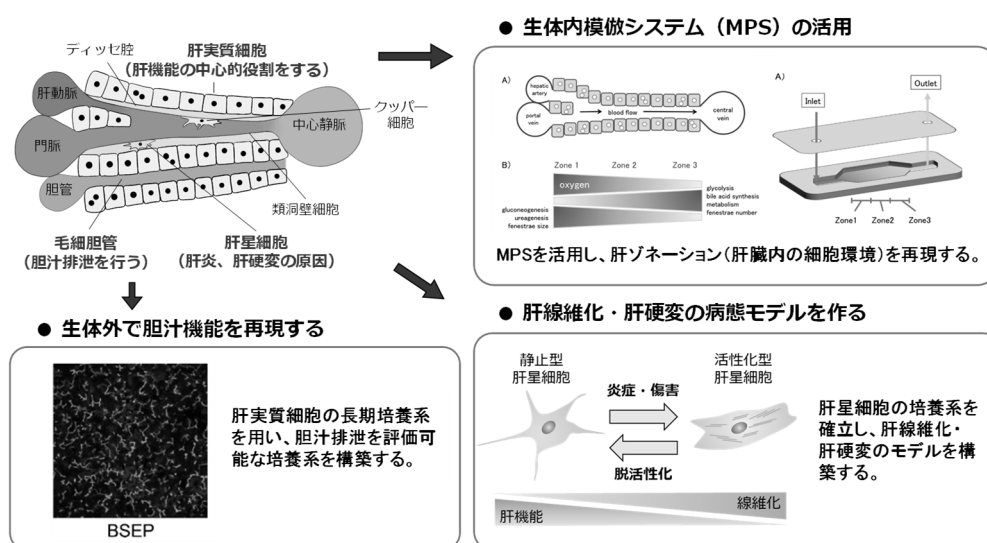


図1 ヒト肝臓を *in vitro* で再現し薬効評価系・安全性評価系を構築するための基礎研究

在し肝硬変のターニングポイントである肝星細胞の活性化/脱活性化制御を研究しています³⁾。

肝星細胞は、通常シャーレ等で培養すると容易に活性化し、静止状態の細胞を入手することが困難でした。研究室ではこれまでに、肝星細胞をスフェロイド培養することで、脱活性化した静止状態の肝星細胞を取得できることを見出しています⁴⁾。

2. 再生医療分野への取り組み

本学では、ベシクル分子とミセル分子からなるハイブリッドリポソーム (HL) と呼ばれるナノ粒子を開発しています (図 2)⁵⁾。HL は、がん細胞と正常細胞の細胞膜の生物物理化学的な特性を見分けて、がん細胞膜に選択的に融合・蓄積し、がん抑制効果を示すことが明らかとなって

います⁶⁾。これまでの研究で、HL は肝がん細胞や乳がん細胞において、がん幹細胞も特異的に排除することが明らかになっています⁷⁾。HL のこれらの性質を再生医療分野にも応用し、安全な再生医療を目指したがん化を防ぐ技術開発研究を著者 (陳野) は学術振興会特別研究員の時代から進めています⁸⁾。また、本研究課題は、第 28 回 HAB 研究機構学術年会などで優秀ポスター賞を受賞するなど、国内外で注目されています。

また、再生医療分野の研究として、本研究室では骨幹細胞 (骨芽細胞) を骨と同じ成分であるハイドロキシアパタイト結晶体などを用いて培養し、骨細胞への分化誘導をはかり、力学的強度の保たれた人工培養骨の開発にも取り組んでいます。

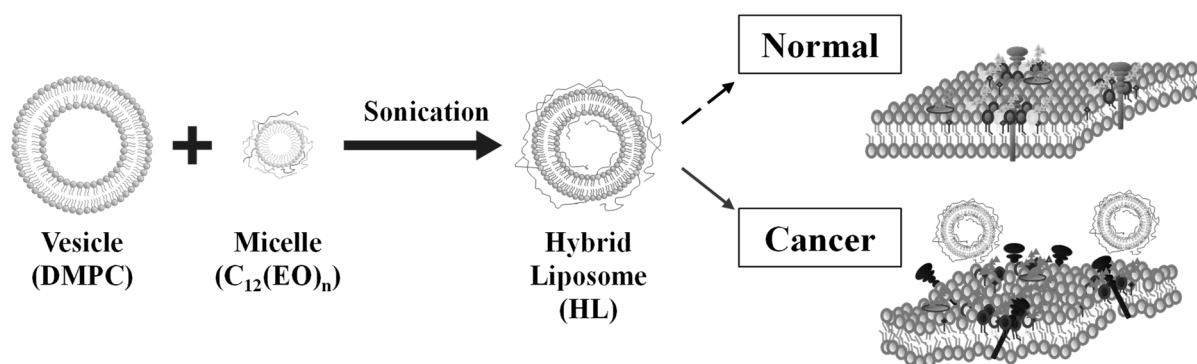


図2 HLの調製方法と細胞膜の生物物理化学的な特性の識別

HLは、がん細胞と正常細胞の細胞膜の生物物理化学的な特性を見分けて、がん細胞膜に選択的に融合・蓄積する。

最後に

石田研究室での研究成果は、国内外の学会で学生が積極的に発表しており、化学関連支部合同九州大会、Asian Student's Capstone Design Contestなどで優秀ポスター賞を受賞しています。また、日本動物実験代替法学会ではAATEX誌で優秀論文賞を受賞するなど、学生も幅広く活躍しています。石田研究室では、また、再生医療の専門的知識や細胞培養技

術を生かして、日本再生医療学会が認定する臨床培養士を多く輩出しています。

本研究室では、地道な基礎研究を重要視しており、根拠に基づく的確な予測・評価・判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学（レギュラトリーサイエンス）を実現させたいと考えています。



← 石田研究室 MPS については、左側の URL コード、再生医療については右側の URL コードより動画をご視聴いただけます。

研究室ホームページ URL : <https://btls.bio.sojo-u.ac.jp/lifescience-lab/ishida.html>

参考文献

- 1) Seiichi Ishida, *Front. Toxicol*, doi: 10.3389/ftox.2021.657765
- 2) Shinichiro Horiuchi, Yukie Kuroda, Ryota Oyafuso, Yuji Komizu, Kazuya Maeda, Seiichi Ishida, *Archives of Toxicology*, 98, 2605-2617 (2024).
- 3) 石田 誠一, 谷本学校 毒性質問箱, 22, 16-21 (2020).
- 4) Yukie Kuroda, Shinichiro Horiuchi, Satoha Aihoshi, Seiichi Ishida, *AATEX*, 27(2), 41-52 (2022).
- 5) Ryuichi Ueoka, Yoko Matsumoto, Robert A. Moss, Shanti Swarup, Atsushi Sugii, Kumiko Harada, Junichi Kikuchi, Yukito Murakami, *J. Am. Chem. Soc.*, 110(5), 1588-1595 (1988).
- 6) Yuji Komizu, Sayuri Nakata, Koichi Goto, Yoko Matsumoto, Ryuichi Ueoka, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2(4), 275-279 (2011).
- 7) Riko Jinno, Yuji Komizu, Yurina Kado, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto, Seiichi Ishida, Taku Matsushita, *AATEX*, 26(1), 1-8 (2021).
- 8) Riko Jinno, Moe Tanaka, Yuji Komizu, Yoko Matsumoto, Taku Matsushita, Seiichi Ishida, *Cytotechnology*, 76, 247-258 (2024).

6. 会議議事録

(1) 第 56 回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2024 年 6 月 3 日（月）17:00-18:00

開催方法：WebEx

事務局から定款に基づく定数を満たしたので本会議は有効に成立した旨が報告された。

審議事項

1) 2023 年度活動報告案：千葉 康司総務委員長より、2023 年度活動報告案を説明した。今年度もコロナ禍の影響が続き、米国 NDRI を介したヒト試料供給事業は、前年度と同様低調だったものの、アイパーク内の血液供給事業、海老名総合病院を介した手術検体の供給事業は好調に行われたことが報告された。審議の結果、原案は満場一致で承認された。

2) 2023 年度決算案：木内 祐二財務委員長より、配布資料 4 ページに基づき、決算案を説明した。事業収入は昨年と同様にドル高、コロナ禍の影響を受け共同研究事業が昨年度とほぼ同額となったが、外貨預金の為替差益等その他の資金収入が 9,464,748 万円となり、税引前当期収支差額は-40,613 円となった。

横澤 良和監事より、5 月 15 日に市川事務所内会議室において寺岡 慧理事長、

木内 祐二財務委員長の 2 名は WebEx にて参加し、伊藤・細矢税理士佐々木 宏之税理士立会いのもと、横澤 良和監事、楠田 行夫監事両名で証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。原案について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

3) 2024 年度活動計画案：千葉 康司総務委員長より、2024 年度活動計画案を説明した。質疑応答の結果、原案は満場一致で承認された。

第 31 回 HAB 研究機構学術年会長月見泰博理事から、今月 13 日から開催予定の第 31 回 HAB 研究機構学術年会の企画状況を説明した。

第 32 回 HAB 研究機構学術年会長を諮ったところ、崇城大学石田誠一教授が推挙され、満場一致でこれを可決した、石田誠一教授はその就任を承諾した。

4) 2024 年度予算案：木内 祐二財務委員長より、2024 年度予算案を説明した。議長により出席者に質疑等を求めたところ特に質疑等がなく、原案は満場一致で承認された。

以上

(2) 第22回社員総会議事録（抜粋）

日時：2024年6月14日（木）12:10-13:00

開催場所：湘南アイパーク Room Fuji 1

出席者数：46名（内委任状28名）

会議に先立ち、事務局から本日の総会は定款所定数を満たしているので成立する旨が告げられた。次に、議長の選任方法を諮ったところ、満場一致をもって寺岡 慧理事長が選任された。続いて議長より開会挨拶の後、以下の議案が審議された。

審議事項

1) 第1号議案：2023年度活動報告

千葉 康司総務委員長より2023年度活動報告案について説明をした。2023年度活動報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

2) 第2号議案：2023年度決算報告

財務委員会木内 祐二委員長より2023年度決算案について詳細に説明を行った。続いて、本決算案に関して、監事を代表して横澤 良和監事より、5月15日に市川研究所において寺岡 慧理事長、木内 祐二理事の2名はWebExにて、伊

藤・細矢税理士法人佐々木 宏之税理士立会いのもと、証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

3) 第4号議案：2024年度活動計画案

千葉 康司総務委員長より2024年度活動計画案について説明をした。2024年度活動計画案について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

4) 第4号議案：2024年度予算案

財務委員会木内 祐二委員長より2024年度予算案について詳細に説明を行った。これについて特段の質問がなく、原案は満場一致で承認された。

5) その他：第38回市民公開シンポジウムで取り上げるテーマについて検討を行った結果、紅麹問題を主題とし唐木 英明先生に講演と企画を依頼することにした。

以上

(3) 第17回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時：2024年2月26日（月）17:00-18:30

開催方法：WebEx

事務局より定足数の確認を行った後、猪口 貞樹委員長の議事進行の下、第17回 Central IRB が開催された。

審査事項

論点1. 完全匿名化について

申請者：患者情報を必要としないため、完全匿名化でよい。

論点2. 評価系が構築出来た場合について

申請者：今回の目的はアッセイ系の構築までとなるので、構築できたとしても、それを保存することまでは目的としていない。

論点 3. 同意撤回の時期について

申請者：指摘箇所を修正する。

論点 4. 説明文書の情報公開について

申請者：指摘箇所を修正する。

論点 5. 説明文書の個人情報保護について

申請者：指摘箇所を修正する。

論点 6. 説明文書の全体的表現について

申請者：指摘箇所を修正する。

審査

申請者退出後、審査を実施した結果、指摘事項を修正することを条件に承認とし、再提出された書類は委員長が確認することにした。

なお、再提出された書類は、指摘事項がすべて修正されていることを委員長が確認し、3月22日付で承認とした。

以上

(4) 第18回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時：2024年4月4日（木）16:00-17:30

開催方法：WebEx

事務局より定足数の確認を行った後、猪口 貞樹委員長の議事進行の下、第18回 Central IRB が開催された。

審査事項

論点 1. 本研究の最終目的について

申請者：指摘箇所を修正する。

論点 2. 複数の研究機関で行う場合の契約関係および個人情報管理について

申請者：後日回答する。

審査

申請者退出後、審査を実施した結果、指摘事項を修正することを条件に承認とし、再提出された書類は委員全員で確認することにした。

なお、再提出された書類は、指摘事項がすべて修正されていることを持ち回りで確認し、4月15日付で承認とした。

以上

7. お知らせ

(1)「会員の頁」に掲載する原稿募集

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

(2) 正会員および賛助会員の募集

正会員：入会金	10,000 円
年会費	8,000 円
賛助会員：年会費 一口	70,000 円

問合せ先：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
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
Chordia Therapeutics 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
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
メディフォード株式会社
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
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グラボ

（2024 年度、五十音順）

HAB 研究機構とは？

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

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

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

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

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

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

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

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

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	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 特別荣誉教授
	関野 祐子	東京大学大学院農学生命科学研究科 特任教授
	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 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9月現在

編集後記

- 今年の夏も連日各地で酷暑が続きました。気象庁の発表によると、関東甲信の平均気温は、1946年に地域別に統計を取り始めてから去年と並んで最も高くなったということです。この暑さのため医療機関には熱中症による患者が相次いで搬送されてきました。しかし搬送された患者さんを調べると半数は新型コロナウイルス陽性で、変異株「KP.3」が流行し、お盆明けに第11波のピークを迎えました。この変異株は従来株よりも重症化はしないとのことでしたが、高齢者そして持病をお持ちの方は引き続き注意が必要であることは言うまでもありません。
- 第31回学術年会は、湘南アイパークに場所を移して開催しました。会場へのアクセスの問題もあり参加者にはご不便をおかけしましたが、月見 泰博年会長そして組織委員の先生方の企画のおかげで盛会な年会を開催することが出来ました。本誌には月見年会長、そして座長の先生方からご報告を頂いておりますので、どうぞご高覧下さい。
- 紅麹成分入り機能性表示食品による健康被害が相次ぎました。酵母によって

作られるモナコリンがロバスタチンと化学的に同一であることから、血中コレステロールを低下させることを目的にしたサプリメントですが、製造時に混入した青カビがつくるプベルル酸によって、健康被害が起こったと考えられています。そこで、第38回市民公開シンポジウムを「紅麹問題を機に考える・食の安全と安心」を主題に掲げ、11月16日に開催することにいたしました。演者には唐木 英明先生、猪阪善隆先生、川西 徹先生をお招きして紅麹問題を総括しますので、大勢の皆様のご来場をお待ちしております。

- 8月8日16時42分に日向灘を震源としたマグニチュード7.1の地震が発生して「南海トラフ地震臨時情報（巨大地震注意）」が発表され、非常食や防災用品を購入して備えをしました。また、今年は、台風10号による大雨、ゲリラ豪雨、線状降水帯が頻繁に発生して各地で浸水被害も出ています。今年日本で起きた災害について改めて知り、日頃から自分の身を守るための対策を行いましょう。

(HAB研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol.31 No.1 2024 09 30

2024年9月30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

第38回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

『紅麹問題を機に考える - 食の安全と安心 -』

日時：2024 年 11 月 16 日 (土)、13 時開会 -17 時閉会

会場：昭和大学 上條講堂

旗の台駅（東急大井町線／東急池上線）下車・東口徒歩 5 分
～会場にお越しの際は、公共交通機関をご利用ください～

座長：木内 祐二 先生（昭和大学副学長・医学部教授）

寺岡 慧 先生（HAB 研究機構理事長）

唐木 英明 先生（食の信頼向上をめざす会代表）

プログラム

詳細はこちら⇒



- ・健康食品をどのように利用したらいいのか

唐木 英明 先生（食の信頼向上をめざす会代表）

- ・紅麹サプリメントの健康被害 - 日本腎臓学会の調査から -

猪阪 善隆 先生（大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学教授）

- ・食品添加物等の安全性評価について

川西 徹 先生（国立医薬品食品衛生研究所元所長、前食品安全委員会委員）

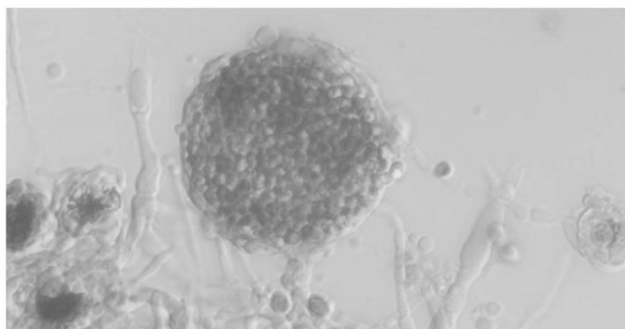


参加費：無料

メールでのお申し込みの際は、件名に「市民公開シンポジウム参加申し込み」、本文に「参加者氏名」、「参加者住所」、「参加人数」をご記入の上、下記アドレス宛に送信してください ⇒ information@hab.or.jp

主催 特定非営利活動法人
HAB 研究機構
共催 昭和大学
後援 品川区 日本医師会
(予定)

◆申し込み期限：2024 年 10 月 16 日 (水)



紅麹菌（ベニコウジカビ／*Monascus* 属カビ） 小林製薬 HP より引用

<お問い合わせ・お申し込み先>

特定非営利活動法人 H A B 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 information@hab.or.jp

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





HAB NEWS LETTER Vol.31 No.1 2024 09 30

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
