

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.31 No.2 2025 03 21

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
国内発の医薬品シーズを上市に繋げるにあたっての課題
国立医薬品食品衛生研究所名誉所長・川西 徹
2. <オピニオン>
東京理科大学薬学部・荻原 琢男
3. <連載>
幹細胞研究の現状と将来
第3話 オルガノイド
名古屋市立大学特任教授・松永 民秀
4. 研究室紹介
近畿大学薬学部薬物動態学研究室・櫻井 文教
5. 第32回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ
(1) 学術年会開催にあたって
(2) プログラム
6. 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.2 2025 03 21

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

国内発の医薬品シーズを上市に繋げるにあたって
の課題

川西 徹（国立医薬品食品衛生研究所名誉所長）—2

2. <オピニオン>

毒性評価のためのヒト遊離肝細胞の 3D 培養（ス
フェロイド）法の新展開

荻原 琢男（東京理科大学薬学部）——5

3. <連載>幹細胞研究の現状と将来

第3話 オルガノイド

松永 民秀（名古屋市立大学特任教授）——14

4. <研究室紹介>

近畿大学薬学部薬物動態学研究室の紹介

櫻井 文教（近畿大学）——21

5. 第32回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ——24

6. 会議議事録 ——26

（1）第53回理事・監事会議事録（抜粋）

（2）第19回 Central IRB 議事録（抜粋）

（3）第20回 Central IRB 議事録（抜粋）

7. お知らせ ——28

8. 編集後記——30

1. <巻頭言>

国内発の医薬品シーズを上市に繋げるにあたっての課題

国立医薬品食品衛生研究所名誉所長

川西 徹



今日わが国は成熟社会を迎え、衛生環境等が飛躍的に改善されたことが反映されて、平均寿命は世界のトップクラスにあります。一方で出生率は下がり、社会全体の高齢化が著しい状況にあります。このような成熟社会では健康長寿が重要で、それに相応しい産業として、知識・技術集約型であるとともに、エネルギー多消費型でない医薬品産業の活発化が期待されます。わが国は物理学、化学、生物学、医学、薬学、工学等の創薬を支える基礎研究レベルが高く、医薬品シーズも国内で数多く発見されてきており、医薬品産業を国の基幹産業とするに相応しい条件があります。このような背景の中、一昨年末から内閣官房に「創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議（本稿では「創薬力向上構想会議」と略す：<https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/souyakuryoku/index.html>）」が設けられ、わが国において医薬品開発を活発化させる戦略についての議論が行われており、昨年6月に中間とりまとめが公表されるとともに、関係各省の令和7年度予算にその議論が反映されつつあります。そこで、この「構想会議」に関連して、筆者が長年関係してきたレギュラトリー

サイエンス関連の話題を取り上げて、巻頭言としたいと思います。

「日本の新薬開発の活発化の戦略」についての政府内での議論ですが、私の記憶にあるものとしては、2011年民主党野田政権における内閣府医療イノベーション推進室の設置がまず思い浮かびます。これは医薬品開発においてはタンパク質性のバイオ医薬品開発の比重が高まったことを背景に、それに乗り遅れつつあったわが国における医薬品開発を、如何に活発化するかを議論を主題としたものでありました。その後政権は自民党第二次安倍政権に交代したのですが、医療イノベーション推進策については、内容的に拡大されて「健康・医療戦略」に引き継がれ、東日本大震災からの復興を謳った政権にとっての最重要施策「日本再興戦略」において、「国民の健康寿命の延伸」の中で、「医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会の実現のための取組」を行うこととされました。具体的な施策としては、

(1) 国立研究法人日本医療研究開発機構（AMED）を創設し、関連各省に分散していた医療分野の研究開発予算を一元

的に管理する体制の構築；(2) 革新的医薬品等の開発の推進；(3) 医薬品・医療機器・再生医療等製品の規制・制度の改革；(4) 医療製品の審査をする独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の強化；(5) 難病患者等の全国規模のデータベースの構築 等が上げられました。この中で特に創薬関連組織としてはAMED は順調な発展がなされ、医療分野の研究費について一元的な管理が進み、また PMDA は 1000 人を越える規模にまで充実し、新薬審査だけでなく事前相談等も行う組織に成長しました。

「健康・医療戦略」は2012年末から現在まで10年以上継続されていますが、この政策によって「わが国における医薬品開発の活発化」が成功しているかについての評価は難しいところがあります。というのも、医薬品の開発は(1) 医薬品シーズ創出のための基礎的科学力；(2) シーズを医薬品として開発するための創薬力（(2-1) 医薬品等の製造・管理のための製造・生産・管理力、(2-2) 臨床試験を含んだ医薬品等の承認申請のための品質・有効性・安全性データの作成力）；(3) 新薬承認後の市販後の安全情報収集および育薬力；(4) 医薬品承認審査や市販後の監視等を適切に行う規制当局の存在 等が備わってはじめて総合的に創薬力のある国といえますが、現在この条件を満たす国・地域は欧州、米国がほとんどであって、それ以外の地域では日本は唯一の国といえます。ただし近年アジア圏では中国、韓国等がその経済力を背景に急速に新薬開発のポテンシャルを有す

る国に成長しつつあります。一方、わが国は製薬協資料（中尾：製薬研ニュース No. 68, 140-150 (2023)）や創薬力向上構想会議で示された資料（上記ウェブサイト参照）をみると、依然として優れた新薬開発能力を維持しているものの、10年余りの健康・医療戦略の推進策にもかかわらず、新薬開発力における日本のプレゼンスは徐々に低下してきているようにみえます。

そこで、創薬力向上構想会議の中間とりまとめとも重複しておりますが、以下に筆者の視点から、わが国が新薬創出力を維持拡大するために重要と考える課題4つを取り上げて、考察します。

その 1. 医薬品シーズの創出について：医薬品シーズの創出は、当該国（地域）における基礎的科学力に依存するところが大きく、今後アジア圏等の経済力が向上した国々の研究者・開発者による新薬創出も生まれ、増えてゆくと予想されます。その意味では日本のプレゼンスの拡大は容易ではないと考えます。だからこそ、人口減少および高齢化にあるわが国こそ、わが国発の画期的新薬の創出を期待するならばアカデミアやスタートアップ（＝革新的なアイデアで事業展開し、創業から数年程度で急成長する企業）の研究者の優れた発想を創薬に生かす体制の整備が重要と考えます。

その 2. 医薬品シーズ創出および最適化のためのツール開発：これからの医薬品シーズ創出および最適化は非臨床研究段階からヒトでの有効性・安全性を指標

として行われます。したがってそのための医薬品開発ツールとしての(1) iPS細胞を含めたヒト細胞系を用いた評価系、(2) ヒトの生体模倣システム(MPS: Micro-physiological System)による評価系、(3) *in silico* 解析系、(4) ヒト体内動態シミュレーション法、(5) AI の活用等の開発が重要となります。

その 3. 医薬品開発製造受託機関(CDMO: Contract Development and Manufacturing Organization)に対する支援強化: 今までの健康・医療戦略に基づく施策では強調されていなかった視点として、創薬力の向上には、CDMO の存在が重要になるものと考えます。今日、新たな医薬品シーズとしては、タンパク質(抗体を含めて)、ペプチド、核酸等の生体成分に基づく医薬品、あるいは生体成分を模倣した医薬品、さらにはこれらの医薬品を製剤化する際、ナノ製剤や標的性をもたせたドラッグデリバリー製剤等の新技術を利用した製剤が開発されるものと予想されます。これらの新薬候補については、その開発、および非臨床、臨床データ取得のための治験薬製造、および医薬品製造は、とりわけアカデミアやスタートアップでは困難であり、当該モダリティの製造技術に長けた CDMO の存在が創薬には重要となってきます。そのためわが国においても、CDMO の育成は創薬力の強化のために重要と考えます。

その 4. 臨床試験に係わる体制の強化: 国内発の医薬品シーズを上市に繋げるためには、ファースト・イン・ヒュー

マン(FIH)試験を実施する必要があります。そのためには、新規モダリティについて FIH を行うにあたって必要とされる品質データや非臨床データの明確化のためのレギュラトリーサイエンスが必要になります。さらにそれをうけて FIH 試験を行う病院等の体制の充実が望まれると考えます。また、さらなる臨床試験については国際共同治験・臨床試験として実施するとその後の国際展開にも直結すると考えられます。その意味でも国際共同治験・臨床試験の推進およびそのための人材の育成は大いに望まれるところと考えます。

以上、「わが国における医薬品等の開発の活発化」に関する政府の施策を振り返るとともに、筆者が長年係わってきたレギュラトリーサイエンスに関連する視点から、活発化のための課題について考察しました。世界、とりわけアジア圏では経済力を高め、その製造のみならず自ら新薬開発を実現させる国も生まれつつあります。わが国は成熟期を迎えているとはいえ高齢化+人口減少期に入っており、欧米の創薬先進国ばかりでなく創薬新興国との競争も厳しくなることと思いますが、「健康長寿」のためには医薬品は必須のツールでもあり、医薬品関連産業は今後の日本を支えるに相応しい産業と考えます。そのためにも、産官学が連携・共同してこの目標達成にあたることが重要と考えます。

2. <オピニオン>

肝毒性評価のためのヒト遊離肝細胞の 3D 培養 (スフェロイド) 法の新展開

東京理科大学薬学部

荻原 琢男

医薬品が臨床試験の途中で開発中断、あるいは市販後の比較的早期に販売中止を迫られることの科学的な要因として、しばしば薬物性肝障害 (DILI) が挙げられる [1-4]。この一因には、従来の前臨床段階における肝毒性の検出系が臨床現場で観察される事象を十分に反映していなかったことが挙げられる [5]。毒性試験に実験動物や動物由来の細胞が用いられる場合、薬物の代謝酵素や代謝経路はヒトと実験動物では根本的に異なることが多く [6]、また、適切な前臨床/臨床のデータセットが乏しいために、動物モデルから得られた結果をヒトのリスク予測に外挿することには、依然として限界がある [7]。実際、臨床試験中に肝機能障害を引き起こした薬剤の半数は、動物実験では肝障害を生じていなかった [8, 9]との報告もなされている。

最近、薬剤スクリーニングの初期段階で肝毒性を検出するツールとして、ヒト肝細胞、特にヒト初代遊離肝細胞 (PHH) を用いた様々な *in vitro* 試験系が提案されている [10-13]。DILI 評価には長期にわたる低レベルの被験薬物の曝露が必要であり、そのためヒト肝臓に特有な機能を長期間維持できる 3 次元 (3D) 培養肝細胞システムが開発されている [14-15]。特に、細胞の 3 次元

凝集体 (スフェロイド) は、長期安定性と汎用性の点で優れており、比較的安価のため技術的投資も最小限で済み、ハイスループットスクリーニング (HTS) にも適合する [16]。スフェロイドには、薬物代謝酵素の発現レベルは PHH の初期値より低いことがあるものの [17, 18]、ヒト癌由来肝細胞からも形成できる [19-25]。すでに PHH スフェロイドの薬物動態モデル [26-29] あるいは肝毒性検出モデル [4, 30-36] としての様々な応用が報告されており、このモデルが極めて汎用性が高く、平面 (2D) 培養に比べて様々な利点があることが明らかになっており、(表 1) [4, 26-43]、疾患モデルとしても活用されている [44-46]。

Vorrink ら [4] は、PHH スフェロイドを用いた 123 化合物の DILI を評価したところ、スフェロイドモデルは、構造的に類似している肝毒性を惹起する薬物とそれ以外の薬物を正確に区別することができた。Bell ら [30] は、3D スフェロイド培養と 2D サンドイッチ培養を長期間にわたって比較し、各種の代謝酵素の活性がスフェロイド培養の方が有意に高いことを明らかにした。また、得られた肝毒性を惹起する薬剤の EC_{50} 値から、スフェロイド培養の方が長期暴露に対して感受性が高いことが示さ

Table 1. Summary of experiments using primary human hepatocyte (PHH) spheroid cultures.

Category	Purpose of Experiment	Plate/ Membrane	Culture Period	Reference
<u>Pharmacokinetic models</u>				
1	Metabolic activity of CYPs	Examination of metabolic stability using spheroid and 2D monolayer cultures	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Culture for 21 days after seeding [26]
2	Induction of CYPs	Comparison of spheroid and collagen sandwich cultures	Arginine, glycine, and aspartic acid /galactose-conjugated membrane	Culture for 5 days after seeding Induction for 2 days from 3 days after seeding [27]
3	Induction of CYPs	Evaluation of the usefulness of spheroid cultures (compared with sandwich cultures)	Arginine, glycine, and aspartic acid /galactose-conjugated membrane	Culture for 5 days after seeding Induction for 2 days from 3 days after seeding [28]
664	Induction/inhibition of CYPs	Assembly and handling of magnetic 3D cell culture	Cell-repellent plate (CELLSTAR, Greiner Bio-One)	Drug exposure for 3 days from 3 days after seeding [29]
<u>Hepatotoxicity detection models</u>				
5	Hepatotoxicity	Evaluation of hepatotoxicity of 123 drugs using spheroid cultures	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Drug exposure for 14 days from 7 days after seeding [4]
3	Metabolic activity of CYPs	Comparison of spheroid and 2D sandwich cultures at six laboratories	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Drug exposure for 14 days from 7–10 days after seeding [30]
4	Proteomics Hepatotoxicity Metabolic activity of CYPs Proteomics	Evaluation of the usefulness of spheroid cultures	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Culture for 35 days after seeding [31]
5	Hepatotoxicity	Applied a 3D co-culture system of acetaminophen-induced toxicity	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Drug exposure for 14 days from 8 days after seeding [32]
6	Hepatotoxicity Transcriptomics	Compared three emerging cell systems at transcriptional and functional levels in a multicenter study	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Drug exposure for 14 days from 7 days after seeding [33]
7	Hepatotoxicity	Assess the inter-donor variability in the response of PHHs towards cholestatic compounds	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Drug exposure for 14 days from 8 days after seeding [34]
8	Hepatotoxicity	To evaluate the role of Kupffer cells in DILI using co-culture spheroids	Spheroid microplate (CORNING)	Culture for 15 days after seeding [35]
9	Hepatotoxicity	Evaluation of two 3D spheroid models for the detection of compounds with cholestatic liability	Ultra-low attachment plate (CORNING)	Drug exposure for 14 days from 5–6 or 5 or 8 days after seeding [36]
<u>Our studies</u>				
310	Drug metabolism	Metabolic experiments using spheroid cultures	Micro-patterned plate (Cell-able, Toyo Gosei)	Culture for 21 days after seeding Drug exposure for 2 or 7 days [37]
11	Hepatotoxicity	Utility of spheroid for evaluation of hepatotoxicity	Micro-patterned plate (Cell-able, Toyo Gosei)	Drug exposure for 21 days from 2 days after seeding [38]
12	Hepatotoxicity	Evaluation of hepatotoxicity using spheroid cultures (with or without feeder cells)	Micro-patterned plate (Cell-able, Toyo Gosei)	Drug exposure for 14 days from 2 days after seeding [39]
13	Induction of CYPs	Metabolic induction experiment using spheroid cultures (compared with 2D cultures)	Micro-patterned plate (Cell-able, Toyo Gosei)	Induction for 14 days from 7 days after seeding [40]
14	Induction of CYP1A2 Drug metabolism Metabolic toxicity	Evaluation of metabolic toxicity using spheroid cultures	Micro-patterned plate (Cell-able, Toyo Gosei)	Culture for 16 days after seeding Drug exposure for 7 days [41]
15	Induction of CYPs Drug metabolism	Evaluation of the usefulness of spheroid cultures using NanoCulture Plate	Micro-patterned plate (NanoCulture plate, MBL)	Culture for 21 days after seeding [42]

れた[31]。さらに、Bell らは PHH と非実質細胞の3次元共培養系を用いてアセトアミノフェン誘発性の肝毒性を評価し、毒性に関与する miRNA (mi-382, mi-155) が高発現に観察されたことを報告した[32]。加えて、薬剤誘発性肝毒性の予測モデルとしての可能性を評価するため、多施設共同研究において、人工多能性幹細胞由来の肝細胞、HepaRG 細胞、PHH スフェロイドの3つの新しい細胞系を転写および機能レベルで比較し[33]、PHH スフェロイドが DILI の研究に最も適していることを示した。Parmentier ら[34]は、胆汁うっ滞性肝毒素に対する反応の個人差を、PHH の2D サンドイッチ培養と3D スフェロイド培養を用いて検討し、胆汁うっ滞性肝毒性に対する感受性は、3D スフェロイド培養で長時間曝露するほど高まることを報告した。Li ら[35]は、PHH とクッパー細胞の共培養スフェロイドを作製し、14 種類の DILI 誘導化

合物を評価し、クッパー細胞の役割は化合物に依存することが示された。

我々は、PHH スフェロイドの DILI 評価への有用性について検討した [38]。スフェロイドを肝細胞播種 2 日後から 11 種類の既知の肝毒物質 (アセトアミノフェン、ベンズブロマロン、クロルプロマジン、シクロスポリン A、ジクロフェナク、フィアルリジン、フルタミド、イミプラミン、イソニアジド、チクロピジン、トログリタゾン) を暴露した。肝毒性を *in vitro* で評価する場合、一般に細胞生存率と ATP 産生量が指標として用いられる。しかし、これらは細胞死を反映するため、低濃度の被験化合物に比較的長期間暴露された場合の毒性評価の指標としては必ずしも適切ではない。そこで、DILI を予測する指標として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の漏出アルブミン分泌、細胞形態の変化を選

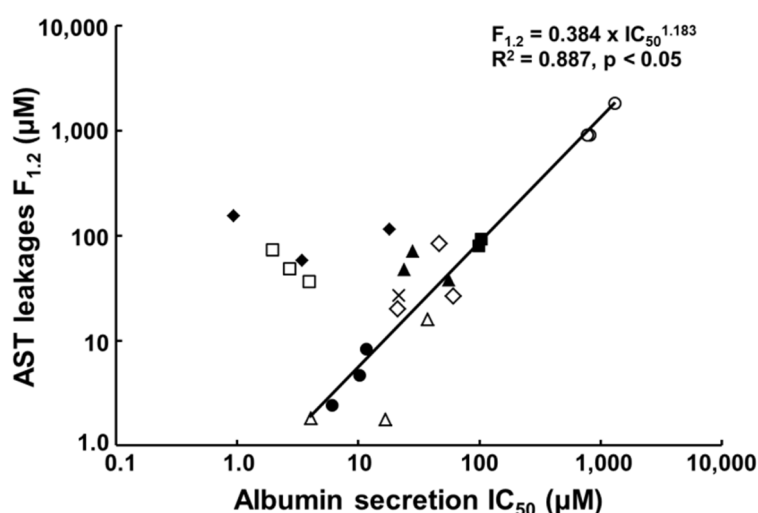


Figure 1. Correlation between albumin secretion (IC_{50}) and aspartate aminotransferase (AST) leakage ($F_{1,2}$) in toxicity evaluation of compounds with PHH spheroids. The IC_{50} values and $F_{1,2}$ values of acetaminophen (open circles), chlorpromazine (closed circles), cyclosporine A (open squares), diclofenac (closed squares), fialuridine (closed rhombuses), flutamide (open rhombuses), imipramine (open triangles), ticlopidine (closed triangles), and troglitazone (cross marks) are shown. There is a strong positive correlation, except for cyclosporine A and fialuridine. Reprinted from reference [38].

んだ。臨床的に、AST の漏出は肝障害で増加し、細胞傷害マーカーとして使用される[47]。そのため、AST 漏出量が未暴露時の 120%に増加する被験物質濃度を「AST 増加」の基準とし (AST の $F_{1.2}$ 値) として定義した。アルブミン分泌については、被験化合物の 50%阻害濃度 (IC_{50} 値) を指標とした。この条件で上記化合物を評価したところ、薬物曝露時間は 14 日間で、試験した多くの薬物で、アルブミン分泌の IC_{50} 値と AST 漏出の $F_{1.2}$ 値との間に正の相関があり、薬物誘発性肝毒性の指標として利用できることが示唆された (図 1)。一方、シクロスポリン A やフィアルリジンはこの相関から外れていたが、これはこれらの薬剤がミトコンドリア機能障害を誘導し、ミトコンドリアに特異的に局在する AST の漏出が多くなるためと考えられた。本研究で得られた IC_{50} 値と培養 PHH および HepG2 細胞を用いた細胞毒性アッセイで得られた IC_{50} 値 (表 2) を比較すると、従来の評価法では肝毒性を過小評価している可能性が示唆された。注目すべきは、暴

露後 7 日目と 21 日目の間に、フィアルリジンの IC_{50} が $18.1 \mu M$ から $0.9 \mu M$ へと劇的に変化したことであり、後者の値はフィアルリジンの臨床的血漿中濃度に近い[48]。したがって、比較的長期の毒性評価に PHH スフェロイドを利用できることは、少なくともこの場合には明らかに有利である。

肝機能の *in vitro* 評価には、図 2 に示すように 3 つの段階があると推測される。第一に、肝細胞機能が低下し、それに伴って肝機能マーカーがやや消失する。第二に、DILI 試験における「AST 漏出の $F_{1.2}$ 値」に代表されるように、肝細胞の損傷が蓄積し、機能マーカーの分泌が増える。第三に、肝細胞死によって機能が急速に失われ、肝機能マーカーが減少する。これらのうち臨床では第二段階のマーカーの血液への漏出を指標としているが、多くの *in vitro* 毒性試験は第三段階の「細胞死」をエンドポイントとしている。我々の PHH スフェロイドから得られた結果は臨床毒性をよりよく反映しているが、従来の、細胞株から得られた値は過小評価されて

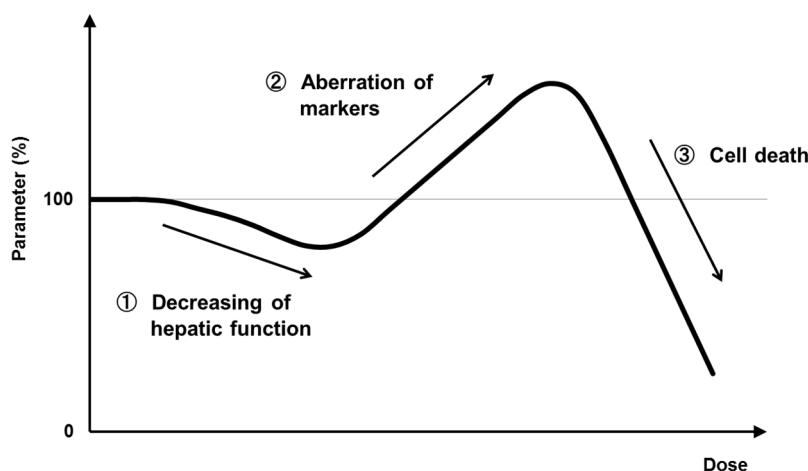


Figure 2. Hypothesis regarding the different stages (endpoints) of *in vitro* hepatotoxicity.

いる可能性がある（表 2）。

スフェロイドはヒト医薬品候補の薬物動態学的・毒物学的特性を予測するための強力な *in vitro* のツールであり、医薬品開発に大きく貢献できると考えられる。スフェロイドは PHH に限定さ

れるものではなく、様々な細胞、装置、方法を用いて形成することができる。そのため、幅広い研究用途に利用できるはずであり、2 次元培養モデルに比べて大きな利点を提供する。PHH スフェロイドの現状をレビューすることで、より幅広い応用が期待される。

Table 2. Comparison of IC₅₀ values for albumin secretion between PHH spheroids and conventional assays [43].

Compound	Albumin Secretion IC ₅₀ (μM)			Reported IC ₅₀ (μM) of Conventional Assays	Clinical C _{max} (μM)
	Day 7	Day 14	Day 21		
Acetaminophen	1295.2	809.3	772.4	28,200 (HH) 29,755 (HepG2)	139
Benzbromarone	48.8	<20	22.2	>40 (HepG2)	4.3
Chlorpromazine	10.3	11.7	6.1	1.73–18.3 (HH) 42.9–62.6 (HepG2)	1.41
Cyclosporine A	3.9	2.7	2.0	24.4–56.8 (HH) >100 (HepG2)	0.78
Diclofenac	98.4	103.3	104.6	331 (HH) 763 (HepG2)	8.1
Fialuridine	18.1	3.4	0.9	>400 (HepG2)	0.64
Flutamide	21.0	60.4	46.5	6.29–100 (HH) > 100 (HepG2)	4.16
Imipramine	37.0	4.1	16.8	37 (HepG2)	0.14
Isoniazid	>1000	254.1	336.2	>10,000 (HepG2)	76.6
Ticlopidine	55.8	23.9	28.1	Not reported	7.1
Troglitazone	42.0	46.6	21.5	>50 (HH) 30 (HepG2)	6.4

HH: 2D culture of PHHs. Modified from reference [38].

参考文献

1. Waring, M.J.; Arrowsmith, J.; Leach, A.R.; Leeson, P.D.; Mandrell, S.; Owen, R.M.; Pairaudeau, G.; Pennie, W.D.; Pickett, S.D.; Wang, J.; et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015, **14**, 475–486.
2. Lasser, K.E.; Allen, P.D.; Woolhandler, S.J.; Himmelstein, D.U.; Wolfe, S.M.; Bor, D.H. Timing of New Black Box Warnings and Withdrawals for Prescription Medications. *JAMA* 2002, **287**, 2215–2220.
3. Downing, N.S.; Shah, N.D.; Aminawung, J.A.; Pease, A.M.; Zeitoun, J.D.; Krumholz, H.M.; Ross, J.S. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA* 2017, **317**, 1854–1863.
4. Vorrink, S.U.; Zhou, Y.; Ingelman-Sundberg, M.; Lauschke, V.M. Prediction of Drug-Induced Hepatotoxicity Using Long-Term Stable Primary Hepatic 3D Spheroid Cultures in Chemically Defined Conditions. *Toxicol. Sci.* 2018, **163**, 655–665.

5. Fisher, K.; Vuppalachchi, R.; Saxena, R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015, **139**, 876–887.
6. Martignoni, M.; Groothuis, G.M.; de Kanter, R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006, **2**, 875–894.
7. Clark, M.; Steger-Hartmann, T. A big data approach to the concordance of the toxicity of pharmaceuticals in animals and humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018, **96**, 94–105.
8. Olson, H.; Betton, G.; Robinson, D.; Thomas, K.; Monro, A.; Kolaja, G.; Lilly, P.; Sanders, J.; Sipes, G.; Bracken, W.; et al. Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Humans and in Animals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000, **32**, 56–67.
9. Xu, J.J.; Henstock, P.V.; Dunn, M.C.; Smith, A.R.; Chabot, J.R.; de Graaf, D. Cellular Imaging Predictions of Clinical Drug-Induced Liver Injury. *Toxicol. Sci.* 2008, **105**, 97–105.
10. Kyffin, J.A.; Sharma, P.; Leedale, J.; Colley, H.E.; Murdoch, C.; Mistry, P.; Webb, S.D. Impact of cell types and culture methods on the functionality of in vitro liver systems-A review of cell systems for hepatotoxicity assessment. *Toxicol. In Vitro* 2018, **48**, 262–275.
11. Han, W.; Wu, Q.; Zhang, X.; Duan, Z. Innovation for hepatotoxicity in vitro research models: A review. *J. Appl. Toxicol.* 2019, **39**, 146–162.
12. Gerets, H.H.; Tilmant, K.; Gerin, B.; Chanteux, H.; Depelchin, B.O.; Dhalluin, S.; Atienzar, F.A. Characterization of primary human hepatocytes, HepG2 cells, and HepaRG cells at the mRNA level and CYP activity in response to inducers and their predictivity for the detection of human hepatotoxins. *Cell Biol. Toxicol.* 2012, **28**, 69–87.
13. Sison-Young, R.L.; Lauschke, V.M.; Johann, E.; Alexandre, E.; Antherieu, S.; Aerts, H.; Gerets, H.H.J.; Labbe, G.; Hoët, D.; Dorau, M.; et al. A multicenter assessment of single-cell models aligned to standard measures of cell health for prediction of acute hepatotoxicity. *Arch. Toxicol.* 2017, **91**, 1385–1400.
14. Meng, Q. Three-dimensional culture of hepatocytes for prediction of drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010, **6**, 733–746.
15. Lauschke, V.M.; Hendriks, D.F.; Bell, C.C.; Andersson, T.B.; Ingelman-Sundberg, M. Novel 3D Culture Systems for Studies of Human Liver Function and Assessments of the Hepatotoxicity of Drugs and Drug Candidates. *Chem. Res. Toxicol.* 2016, **29**, 1936–1955.
16. Fennema, E.; Rivron, N.; Rouwkema, J.; van Blitterswijk, C.; de Boer, J. Spheroid culture as a tool for creating 3D complex tissues. *Trends Biotechnol.* 2013, **31**, 108–115.
17. Westerink, W.M.; Schoonen, W.G. Cytochrome P450 enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells. *Toxicol. In Vitro* 2007, **21**, 1581–1591.
18. Anthérieu, S.; Chesné, C.; Li, R.; Camus, S.; Lahoz, A.; Picazo, L.; Turpeinen, M.; Tolonen, A.; Uusitalo, J.; Guguen-Guillouzo, C.; et al. Stable Expression, Activity, and Inducibility of Cytochromes P450 in Differentiated HepaRG Cells. *Drug Metab. Dispos.* 2010, **38**, 516–525.

19. Gunness, P.; Mueller, D.; Shevchenko, V.; Heinzle, E.; Ingelman-Sundberg, M.; Noor, F. 3D Organotypic Cultures of Human HepaRG Cells: A Tool for in Vitro Toxicity Studies. *Toxicol. Sci.* 2013, **133**, 67–78.
20. Ramaiahgari, S.C.; Waidyanatha, S.; Dixon, D.; DeVito, M.J.; Paules, R.S.; Ferguson, S.S. Three-Dimensional (3D) HepaRG Spheroid Model with Physiologically Relevant Xenobiotic Metabolism Competence and Hepatocyte Functionality for Liver Toxicity Screening. *Toxicol. Sci.* 2017, **159**, 124–136.
21. Mandon, M.; Huet, S.; Dubreil, E.; Fessard, V.; Le Hégarat, L. Three-dimensional HepaRG spheroids as a liver model to study human genotoxicity in vitro with the single cell gel electrophoresis assay. *Sci. Rep.* 2019, **9**, 10548.
22. Miyamoto, Y.; Koshidaka, Y.; Noguchi, H.; Oishi, K.; Saito, H.; Yukawa, H.; Kaji, N.; Ikeya, T.; Suzuki, S.; Iwata, H.; et al. Observation of Positively Charged Magnetic Nanoparticles Inside HepG2 Spheroids Using Electron Microscopy. *Cell Med.* 2013, **5**, 89–96.
23. Ramaiahgari, S.C.; den Braver, M.W.; Herpers, B.; Terpstra, V.; Commandeur, J.N.; van de Water, B.; Price, L.S. A 3D in vitro model of differentiated HepG2 cell spheroids with improved liver-like properties for repeated dose high-throughput toxicity studies. *Arch. Toxicol.* 2014, **88**, 1083–1095.
24. Aritomi, K.; Ishitsuka, Y.; Tomishima, Y.; Shimizu, D.; Abe, N.; Shuto, T.; Irikura, M.; Kai, H.; Irie, T. Evaluation of Three-Dimensional Cultured HepG2 Cells in a Nano Culture Plate System: An In Vitro Human Model of Acetaminophen Hepatotoxicity. *J. Pharmacol. Sci.* 2014, **124**, 218–229.
25. Jung, H.R.; Kang, H.M.; Ryu, J.W.; Kim, D.S.; Noh, K.H.; Kim, E.S.; Leem, H.J.; Chung, K.S.; Cho, H.S.; Kim, N.S.; et al. Cell Spheroids with Enhanced Aggressiveness to Mimic Human Liver Cancer In Vitro and In Vivo. *Sci. Rep.* 2017, **7**, 10499.
26. Vorrink, S.U.; Ullah, S.; Schmidt, S.; Nandania, J.; Velagapudi, V.; Beck, O.; Ingelman-Sundberg, M.; Lauschke, V.M. Endogenous and xenobiotic metabolic stability of primary human hepatocytes in long-term 3D spheroid cultures revealed by a combination of targeted and untargeted metabolomics. *FASEB J.* 2017, **31**, 2696–2708.
27. Xia, L.; Hong, X.; Sakban, R.B.; Qu, Y.; Singh, N.H.; McMillian, M.; Dallas, S.; Silva, J.; Sensenhauser, C.; Zhao, S.; et al. Cytochrome P450 induction response in tethered spheroids as a three-dimensional human hepatocyte in vitro model. *J. Appl. Toxicol.* 2016, **36**, 320–329.
28. Xia, L.; Sakban, R.B.; Qu, Y.; Hong, X.; Zhang, W.; Nugraha, B.; Tong, W.H.; Ananthanarayanan, A.; Zheng, B.; Chau, I.Y.; et al. Tethered spheroids as an in vitro hepatocyte model for drug safety screening. *Biomaterials* 2012, **33**, 2165–2176.
29. Desai, P.K.; Tseng, H.; Souza, G.R. Assembly of Hepatocyte Spheroids Using Magnetic 3D Cell Culture for CYP450 Inhibition/Induction. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, **18**, 1085.
30. Bell, C.C.; Dankers, A.C.A.; Lauschke, V.M.; Sison-Young, R.; Jenkins, R.; Rowe, C.; Goldring, C.E.; Park, K.; Regan, S.L.; Walker, T.; et al. Comparison of Hepatic 2D Sandwich Cultures and

- 3DSpheroids for Long-term Toxicity Applications: A Multicenter Study. *Toxicol. Sci.* 2018, **162**, 655–666.
31. Bell, C.C.; Hendriks, D.F.; Moro, S.M.; Ellis, E.; Walsh, J.; Renblom, A.; Fredriksson Puigvert, L.; Dankers, A.C.; Jacobs, F.; Snoeys, J.; et al. Characterization of primary human hepatocyte spheroids as a model system for drug-induced liver injury, liver function and disease. *Sci. Rep.* 2016, **6**, 25187.
32. Bell, C.C.; Chouhan, B.; Andersson, L.C.; Andersson, H.; Dear, J.W.; Williams, D.P.; Söderberg, M. Functionality of primary hepatic non-parenchymal cells in a 3D spheroid model and contribution to acetaminophen hepatotoxicity. *Arch. Toxicol.* 2020, **94**, 1251–1263.
33. Bell, C.C.; Lauschke, V.M.; Vorrink, S.U.; Palmgren, H.; Duffin, R.; Andersson, T.B.; Ingelman-Sundberg, M. Transcriptional, functional, and mechanistic comparisons of stem cell-derived hepatocytes, heparg cells, and three-dimensional human hepatocyte spheroids as predictive in vitro systems for drug-induced liver injury. *Drug Metab. Dispos.* 2017, **45**, 419–429.
34. Parmentier, C.; Hendriks, D.F.G.; Heyd, B.; Bachellier, P.; Ingelman-Sundberg, M.; Richert, L. Inter-individual differences in the susceptibility of primary human hepatocytes towards drug-induced cholestasis are compound and time dependent. *Toxicol. Lett.* 2018, **295**, 187–194.
35. Li, F.; Cao, L.; Parikh, S.; Zuo, R. Three-Dimensional Spheroids with Primary Human Liver Cells and Differential Roles of Kupffer Cells in Drug-Induced Liver Injury. *J. Pharm. Sci.* 2020, **109**, 1912–1923.
36. Hendriks, D.F.G.; Puigvert, L.F.; Messner, S.; Mortiz, W.; Ingelman-Sundberg, M. Hepatic 3D spheroid models for the detection and study of compounds with cholestatic liability. *Sci. Rep.* 2016, **6**, 35434.
37. Ohkura, T.; Ohta, K.; Nagao, T.; Kusumoto, K.; Koeda, A.; Ueda, T.; Jomura, T.; Ikeya, T.; Ozeki, E.; Wada, K.; et al. Evaluation of Human Hepatocytes Cultured by Three-dimensional Spheroid Systems for Drug Metabolism. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2014, **29**, 373–378.
38. Ogihara, T.; Iwai, H.; Inoue, Y.; Katagi, J.; Matsumoto, N.; Motoi-Ohtsuji, M.; Kakiki, M.; Kaneda, S.; Nagao, T.; Kusumoto, K.; et al. Utility of human hepatocyte spheroids for evaluation of hepatotoxicity. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2015, **2**, 41–48.
39. Ogihara, T.; Arakawa, H.; Jomura, T.; Idota, Y.; Koyama, S.; Yano, K.; Kojima, H. Utility of human hepatocyte spheroids without feeder cells for evaluation of hepatotoxicity. *J. Toxicol. Sci.* 2017, **42**, 499–507.
40. Arakawa, H.; Kamioka, H.; Jomura, T.; Koyama, S.; Idota, Y.; Yano, K.; Kojima, H.; Ogihara, T. Preliminary Evaluation of Three-Dimensional Primary Human Hepatocyte Culture System for Assay of Drug-Metabolizing Enzyme-Inducing Potential. *Biol. Pharm. Bull.* 2017, **40**, 967–974.
41. Mizoi, K.; Hosono, M.; Kojima, H.; Ogihara, T. Establishment of a primary human hepatocyte spheroid system for evaluating metabolic toxicity using dacarbazine under conditions of CYP1A2 induction. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2020, **35**, 201–206.

-
42. Koyama, S.; Arakawa, H.; Itoh, M.; Masuda, N.; Yano, K.; Kojima, H.; Ogihara, T. Evaluation of the metabolic capability of primary human hepatocytes in three-dimensional cultures on microstructural plates. *Biopharm. Drug Dispos.* 2018, **39**, 187–195.
 43. Mizoi, K.; Arakawa, H.; Yano, K.; Koyama, S.; Kojima, H.; Ogihara, T. Utility of three-dimensional cultures of primary human hepatocytes (spheroids) as pharmacokinetic models. *Biomedicines.* 2020, **8**, 374.
 44. Kozyra, M.; Johansson, I.; Nordling, Å.; Ullah, S.; Lauschke, V.M.; Ingelman-Sundberg, M. Human hepatic 3D spheroids as a model for steatosis and insulin resistance. *Sci. Rep.* 2018, **8**, 14297.
 45. Chua, A.C.Y.; Ananthanarayanan, A.; Ong, J.J.Y.; Wong, J.Y.; Yip, A.; Singh, N.H.; Qu, Y.; Dembele, L.; McMillian, M.; Ubalee, R.; et al. Hepatic spheroids used as an in vitro model to study malaria relapse. *Biomaterials* 2019, **216**, 119221.
 46. Prill, S.; Caddeo, A.; Baselli, G.; Jamialahmadi, O.; Dongiovanni, P.; Rametta, R.; Kanebratt, K.P.; Pujia, A.; Pingitore, P.; Mancina, R.M.; et al. The TM6SF2 E167K genetic variant induces lipid biosynthesis and reduces apolipoprotein B secretion in human hepatic 3D spheroids. *Sci. Rep.* 2019, **9**, 11585.
 47. Kwo, P.Y.; Cohen, S.M.; Lim, J.K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am. J. Gastroenterol.* 2017, **112**, 18–35.
 48. Bowsher, R.R.; Compton, J.A.; Kirkwood, J.A.; Place, G.D.; Jones, C.D.; Mabry, T.E.; Hyslop, D.L.; Hatcher, B.L.; DeSante, K.A. Sensitive and Specific Radioimmunoassay for Fialuridine: Initial Assessment of Pharmacokinetics after Single Oral Doses to Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994, **38**, 2134–2142.

3. <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
臨床薬学分野 特任教授

松永 民秀

第3話 オルガノイド

1. はじめに

培養細胞は、生体のプロセスと機能を解明するための重要な研究ツールであり、様々な研究領域の発展に貢献してきた。細胞を培養皿上にて単層培養する培養法は、簡便でハイスループット化にも対応しやすいため、現在でも一般的に広く用いられている。しかし、組織・臓器から単離された細胞の単層培養は組織構造を欠如したものであり、急速にその機能が低下することが知られている。一方、細胞が他の細胞と三次元的に接着し、塊を形成することで、このような機能低下を抑制し、長期間機能が維持されることも知られている。また、幹細胞を三次元培養することで、生体の組織・臓器と類似した細胞の塊を作ることが知られるようになった。今回は、急速な発展を遂げているオルガノイド研究について概説すると共に、腸管オルガノイドを中心に紹介する。

2. 三次元培養:スフェロイドとオルガノイド

細胞を用いたモデルシステムは、生体のプロセスと機能を分子レベルから臓器全体レベルまでを再現することで、様々な研究領域の発展に貢献してきた。接着細胞の培養には培養皿等の表面において二次元的に単層培養する方法と特殊な技術や容器等を用いて三次元培養する方法に大別できる。

二次元培養はコストと簡便性において三次元培養に勝る系であり、現在も重要な役割を果たしている。しかし、二次元培養は組織を過度に単純化したものであり、*in vivo*で発生する組織内での重要な細胞間相互作用を全て再現しているわけではない。過度に単純化された環境、例えば肝臓から単離された肝実質細胞を二次元培養すると肝細胞マーカーのアルブミンや主要な薬物代謝酵素のCYP3A4の発現は短時間で著しく減少し、肝機能は大きく変動す

ることがよく知られている。一方、三次元培養は生体を反映し、細胞の機能を維持する培養法としても注目されている。

三次元培養にスフェロイドとオルガノイドがある。スフェロイドは、細胞凝集・集合を経て形成される細胞塊の事であり、しばしばオルガノイドとその概念が混同される場合がある。スフェロイド作製法には、細胞外マトリックス（ECM）を用いた方法とECMを用いない分散培養が知られている。ECMを用いた方法では、コラーゲン、フィブリンあるいはマトリゲル等の天然ハイドロゲルや動物由来成分を含まない人工ハイドロゲルの存在下、細胞を培養することで細胞同士が凝集あるいは増殖し、スフェロイドを形成する。分散培養としては、超低接着処理された培養容器で作製する細胞非接着培養法、培養皿の蓋に細胞懸濁液滴を付け、懸濁液の面を下に向けて培養するハンギングドロップ法、バイオリアクター等を用いる回転培養法（spinner flask）やローリング法（rotational culture）など様々な方法がある¹⁾。一方、オルガノイド（organoid）は人為的に創作される臓器類似の組織体であり、「臓器・器官」を意味する「organ」と「～のような、似た」を意味する接尾辞「-oid」から作られた用語である。オルガノイドの適切な日本語訳はない

と思うが、ミニ臓器とも呼ばれることがある。オルガノイドの作製には、組織幹細胞あるいは胚性幹細胞（ES細胞）や人工多能性幹細胞（iPS細胞）などの多能性幹細胞が用いられる^{2, 3)}。具体的には、これら幹細胞から、生体内における胚発生や再生過程で生じる生物学的なプロセスを*in vitro*の系で模倣することで自己組織化して、生体の器官に類似した機能や形態を有する組織として形成される。

幹細胞の自己組織化能力の存在は、1907年にバラバラにした海綿細胞が再び集合して生物全体を再生することを報告したのが最初と言われている。その後、*in vitro*における自己組織化に関する研究はほとんど行われていなかったが、ES/iPS細胞の樹立以来、急速に発展してきた研究領域である。多能性幹細胞由来のオルガノイドを最初に作製したのは、理研のSasaiらのグループの研究である。Sasaiらは、マウスとヒトのES細胞から大脳組織と非常に類似した脳オルガノイドを世界で初めて作成し、*in vitro*における大脳皮質の構造的かつ機能的な再現を可能にした⁴⁾。それ以来、世界各国の研究者が、サイトカイン類を厳密なタイミングを使って、眼や腸、肝臓、腎臓、膵臓、前立腺、肺、胃、乳腺等様々な器官のオルガノイドを作り出している^{3, 5)}。組織幹細胞由来オルガノイドは幹細胞性を

維持する *in vitro* 環境が不可欠であるが、これらの能力を利用することにより、成人組織から誘導することができる。また、特定の胎児組織に由来することもある⁶⁻⁹⁾。なお、大変興味深いことに、これら増殖中の胎児組織由来オルガノイドは、元の組織の発達状態を固定的に反映しており、多能性幹細胞由来オルガノイドとは異なり、成熟を促進する培地に特別に切り替えるまで自発的に進行しない。

腫瘍の研究において従来の二次元の *in vitro* モデルと *in vivo* 動物モデルは、元の腫瘍内の複雑な腫瘍微小環境を模倣するには不十分である。腫瘍オルガノイドは自己組織化した三次元細胞クラスターであり、元の腫瘍内の組織病理学的、遺伝学的、および表現型の特徴を再現する。そのため、腫瘍オルガノイドは、がん医療における腫瘍生物学研究およびハイスループット薬物スクリーニングのための魅力的な *in vitro* プラットフォームとして近年注目されている¹⁰⁻¹²⁾。また、肝オルガノイドにおいてTakebeらは、ヒトiPS細胞由来肝芽細胞を間葉系細胞や血管内皮細胞と混合培養することにより「肝芽 (liver bud)」を作製することに成功、6週目のヒト胎児の肝臓に似た構造をしていた¹³⁾。この様にして作製された肝芽は、創薬研究や再生医療への利用に期待されている。一方、最近の研究

ではオルガノイドは組織発達、創薬、潜在的な臨床応用を研究するための貴重なモデルとしてだけでなく、倫理問題も注目を集めている。例えば、脳オルガノイドの研究については、オルガノイドの意識の有無に関連した倫理的課題が議論されており¹⁴⁾、法的人格を問う論文では将来的にヒト脳オルガノイドは人間（「自然人」）と「法人」の両方に分類されうると指摘している¹⁵⁾。その一方では、スイスのバイオコンピューティングスタートアップ企業が多点電極を配したマイクロ流路体システムにヒト脳オルガノイドを組み込んだバイオプロセッサを提案しており¹⁶⁾、その進化は眼を見張るものがあり、開発競争が激化している。

3. 腸管オルガノイド

小腸の腸管上皮組織は、管腔に向かって突出した分化細胞からなり、栄養等を吸収する絨毛と、その基部から粘膜固有層に陥入した主に未分化細胞からなる陰窩の2つのコンパートメントに分けられる（図1）。小腸の内腔を覆う上皮細胞の交代は体内で最も速いことが知られており、分化から3~4日で絨毛先端に到達し、小腸管腔へと脱落する。ヒュブレヒト研究所（オランダ）のCleversらのグループは、マウス小腸の陰窩部基部に自己複製能を有する腸管幹細胞が存在し、パネート細胞、吸

収上皮細胞、内分泌細胞、杯細胞に分化することを明らかにした¹⁷⁾。同グループのSatoらはこれらの細胞を陰窩部基部に豊富に存在するラミニン（a1及びa2）を含むマトリゲルに包埋、上皮幹細胞を培養する鍵となる3種のタンパク質（R-spondin 1、EGF、Noggin）を含む培地で培養したところ、複数の細胞種に分化し、中空の球状体に、こぶ状に突き出た出芽（バディンク）様の構造体が形成されることを見出した¹⁸⁾。これが、世界で初めて腸管オルガノイドの培養に成功した報告であり、球状体の内側には絨毛と陰窩に似た構造が見られ、培養下で長期間維持することが可能である。本研究は、生体に類似した適切な環境を模倣することで腸管幹細胞を培養下で維持できることを明らかにした優れた発見であり、こ

れまで長い間停滞していた腸管モデル研究の発展につながった。その後、EGF、Noggin、R-spondin 1に加えWnt3a、ニコチンアミド、ALK低分子阻害剤およびMAPK阻害剤を添加することでヒト腸管オルガノイドの作製にも成功している¹⁹⁾。また、成体型のバディンクオルガノイドを大腸炎モデルマウスの大腸に移植すると、大腸組織中で陰窩絨毛構造を有する小腸様組織を再構築することから、腸疾患の治療への応用が期待されている²⁰⁾。一方、多能性幹細胞から腸管オルガノイドの作製は、Spenceらのグループが初めて成功した²¹⁾。彼らは、発生を模倣してヒトES細胞及びiPS細胞から内胚葉を経て腸管幹細胞へ分化誘導した。オルガノイドは、Satoらの方法と同様、得られた腸管幹細胞をマトリゲル包埋

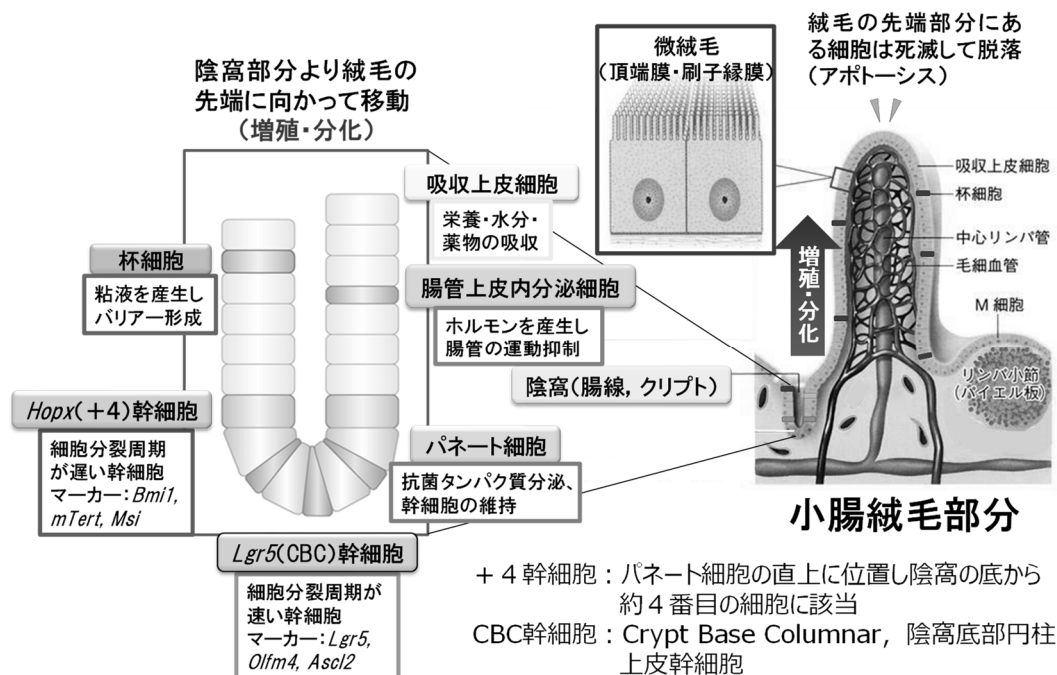


図 1 小腸の陰窩絨毛構造と腸管上皮細胞

後R-spondin 1、EGF、Nogginを含む培地で培養することで作製している。

組織幹細胞から作製される腸管オルガノイドは、吸収細胞、パネート細胞、杯細胞、分泌細胞など、組織幹細胞系譜の細胞に限られる。一方、多能性幹細胞においては内胚葉以外に中胚葉あるいは外胚葉にも一部分化することから、間葉系細胞など内胚葉系譜以外の細胞も含まれることになる²²⁾。報告されている腸管オルガノイドの多くはマトリゲル包埋法によるが、Uchidaら²³⁾は、ヒトES細胞及びiPS細胞よりパターンニングガラス基板を用いた独自の方法でオルガノイドを作製している。腸管オルガノイドのサイズは通常数100 μm の大きさであるが、Uchidaらのオルガノイドは1 cmから2 cmほど大きく「ミニ腸」とも呼ばれており、外側が腸管腔側（apical側）である点も他の多くの報告とは異なる。興味深いことに、本オルガノイドは小腸の粘膜上皮組織のみならず粘膜下組織の筋肉や神経なども備えており、栄養の吸収や代謝、蠕動運動も行い、薬剤に反応し、免疫機能も備えるなど、小腸類似の多くの機能を有している。

腸管オルガノイドは、通常内側が管腔側であることから、薬物動態試験等にそのまま用いるのは困難である。その為、オルガノイドを単細胞化し、セ

ルカルチャーインサート上に再播種して用いる試みが行われている。Michibaらは、ヒト空腸組織から採取された細胞を用いスフェロイドを形成、酵素処理によって一旦細胞に単離し、それを二次元的に再培養した細胞を使用して薬物吸収を予測している²⁴⁾。二次元培養した細胞は、CYP3A4、UDP-グルクロン酸転移酵素1A（UGT1A）、カルボキシルエステラーゼ（CES）2などの薬物代謝酵素、およびペプチドトランスポーター（PEPT）1、P-糖タンパク質（P-gp）、乳がん耐性タンパク質（BCRP）などのトランスポーターの活性が認められた。また、CYP3A4基質について推定された腸における初回通過効果回避率（ F_g ）は、ヒトの*in vivo*における F_g と良好な相関を示した。したがって、このモデルは腸管薬物吸収の定量的評価に有用であることが明らかになった。また、腸管の異なる部位やさまざまな年齢の被験者の腸管幹細胞に由来する腸管オルガノイドは、部位特異的および年齢依存的な腸管薬物動態特性の評価を可能にする可能性が示唆されている。近年、Inuiらは、ヒトiPS細胞由来腸管細胞様細胞から1年以上継代・維持できるオルガノイドを樹立すると共に、単細胞化した後にセルカルチャーインサートに再播種して単層培養した細胞が薬

物動態研究に有用であることを示している²⁵⁾。

筆者らはヒトiPS細胞由来腸管幹細胞をパターンニングプレートでスフェロイドを形成し、浮遊培養により簡便で大量にバディン型腸管オルガノイドを作製する方法を開発した。さらに、腸管オルガノイドから単離した細胞をセルカルチャーインサートに播種し、気液界面培養することにより陰窩絨毛様構造を維持した培養系を確立することに成功した(図2)²⁶⁾。このモデルは、生

体と同様に発達した微絨毛が密集しており、細胞の上部にはムチンが分泌されていた。また、タイトジャンクションの形成も認められ、長期間安定したバリア機能と腸管マーカーや薬物動態因子のmRNA発現が認められた。さらに、本細胞は低用量アスピリンによって引き起こされる腸粘膜の損傷に対する、イルソグラジンの保護効果が認められ臨床を反映した結果が得られたことから、副作用や治療効果を研究するのに有効であることが明らかになった²⁷⁾。

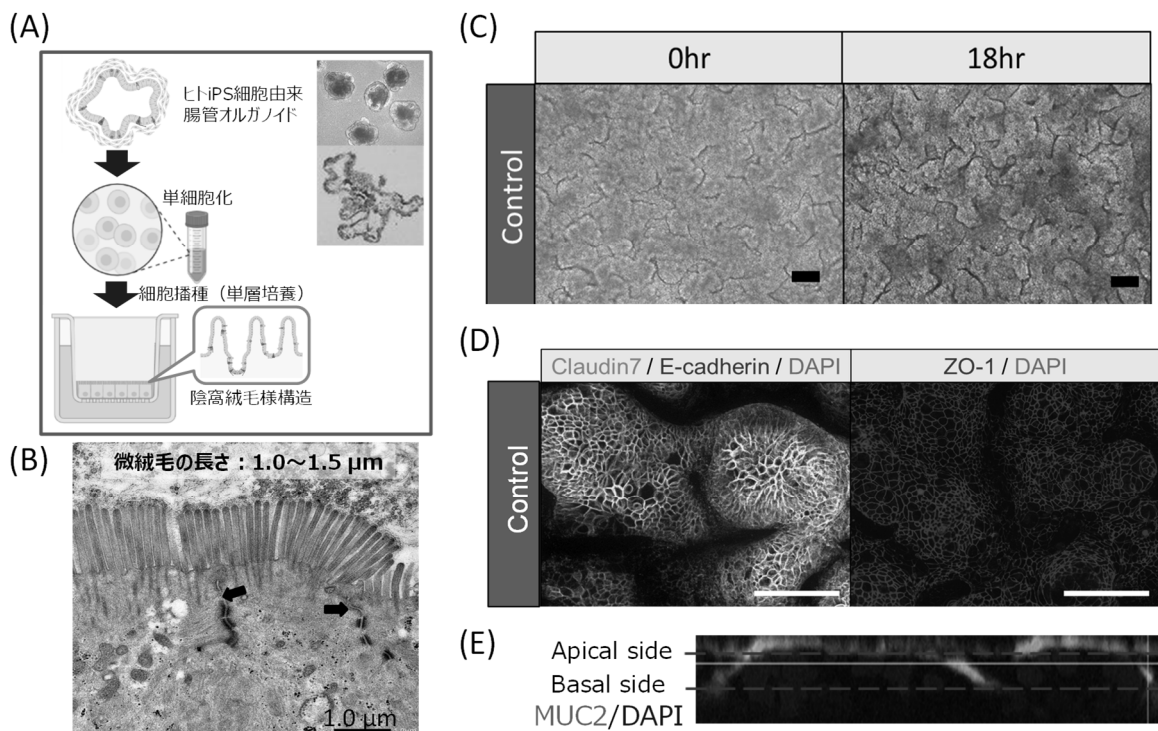


図2 ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドの二次元培養

(A) ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドの単細胞化とセルカルチャーインサート上での気液界面培養による陰窩絨毛様構造の形成、(B) 透過型電子顕微鏡写真、(C) 陰窩絨毛様構造の明視野観察、(D) タイトジャンクションマーカータンパク質 (Claudin 7, E-cadherin, ZO-1) の免疫蛍光染色 (DAPI: 4', 6-diamidino-2-phenylindole)、(E) セルカルチャーインサート上で培養した切片の MUC2 免疫蛍光染色 (Scale bar : B = 1.0 μm, C, D = 100 μm)

4. さいごに

培養技術は近年急速に発展し、様々な器官のオルガノイドが作り出されており、組織発達、創薬研究、再生医療等、生命科学研究にとって大きな変革をもたらしている。さらに、脳研究に

おいては今後*in vitro*の知能としての利用もあり得るかもしれない。次回は、動物実験代替法の1つとして注目を集めている Microphysiological system (生体模倣システム) について紹介する予定である。

参考文献

- 1) Cui X, et al., *JR Soc. Interface*, 14, 20160877 (2017)
- 2) McCauley HA & Wells JM, *Development*, 144, 958-962 (2017)
- 3) Ge JY, et al., *Peer J*, 12, e18422 (2024)
- 4) Eiraku M, et al., *Cell Stem Cell*, 3, 519-532 (2008)
- 5) Willyard C, *Nature*, 523, 520-522 (2015)
- 6) Hendriks D, et al., *Nat Protoc*, 16, 182-217 (2021)
- 7) Fordham RP, et al., *Cell Stem Cell*, 13, 734-744 (2013)
- 8) Lim K, et al., *Cell Stem Cell*, 30, 20-37.e9 (2023)
- 9) Hendriks D, et al., *Cell*, 187, 712-732 (2024)
- 10) Yan HHN, et al., *Cell Stem Cell*, 30, 917-937 (2023)
- 12) Tian H, et al., *Oncol Lett*, 26, 484 (2023)
- 12) Guan D, et al., *World J Surg Oncol*, 21, 343 (2023)
- 13) Takebe T, et al., *Nature*, 499, 481-484 (2013)
- 14) Kataoka M, et al., *Eur J Cell Biol*, 104, 151470 (2025)
- 15) Kataoka M, et al., *J Law Biosci*, 10, lsad007 (2023)
- 16) Jordan FD, et al., *Front Artif Intell*, 7, 1376042 (2024)
- 17) Baker N, et al., *Nature*, 449, 1003-1007 (2007)
- 18) Sato T, et al., *Nature*, 459, 262-265 (2009)
- 19) Sato T, et al., *Gastroenterology*, 141, 1762-1772 (2011)
- 20) Fukuda M, et al., *Genes Dev*, 28, 1752-1757 (2014)
- 21) Spence JR, et al., *Nature*, 470, 105-109 (2011)
- 22) Tsuruta S, et al., *JMA J*, 3, 9-19 (2020)
- 23) Uchida H, et al., *JCI Insight*, 2, e86492 (2017)
- 24) Michiba K, et al., *Drug Metab Dispos*, 50, 204-213 (2022)
- 25) Inui T, et al., *Stem Cell Res Ther*, 15, 57 (2024)
- 26) Ogawa I, et al., *Biology Open*, 14, bio061612 (2025)
- 27) Kanno T, et al., *Medicina (Kaunas)*, 59, 92 (2023)

4. <研究室紹介>

近畿大学薬学部 薬物動態学研究室の紹介

近畿大学薬学部薬物動態学研究室

櫻井 文教、川瀬 篤史、島田 紘明

はじめに

私どもの研究室である近畿大学薬学部薬物動態学研究室は、近畿大学の東大阪キャンパス（大阪府東大阪市）の39号館9階に位置しております。9階ということで、天気の良い日には教授室の窓から生駒山の山並みをきれいに見ることができます。当研究室は、その前身は生物薬剤学研究室として岩城正宏先生（近畿大学名誉教授）が2023年3月まで主宰されてきましたが、2024年4月に櫻井が教授として着任し、薬物動態学研究室として新たにスタートしました。現在は教員3名（櫻井、川瀬准教授、島田講師）に加えて、6回生4名、5回生2名、4回生3名、3回生12名の計24名（2025年1月末現在）で日々、元気に活動しております。研究内容としては、遺伝子治療薬や核酸医薬の体内動態・薬効・毒性評価研究を主軸としておりますが、薬物動態学を基盤としながらも、自由な発想や好奇心を基に様々なアプローチから研究を展開していきたいと考えています。特に当研究室では、ウイルスを基盤とした遺伝子治療薬を主な研究対象としていますが、ウイルスを薬として用いる場合、従来のウイルス感染と比較すると、本来の感染部位とは異なる組織にはるかに大量のウイルスを投与することにな

ります。そのため、従来のウイルス学や薬物動態学などからは想像もつかないような体内動態や生体応答を示すことがあります。従って、これまでの概念や知識にとらわれていると真実を見誤る恐れもあることから、実験対象をよく観察しながらデータを公平に解析することを心がけています。以下で研究内容の一部をご紹介します。

遺伝子治療薬の体内動態・機能解析

治療上有効なタンパク質をコードした遺伝子（DNA, RNA）を体内に導入・発現させることで治療を達成する遺伝子治療は、各種難治性疾患に対する革新的治療法として期待されています。しかし、水溶性で強い負電荷を帯びた巨大な高分子であるDNA, RNAを標的細胞内に高効率に送達するには、遺伝子の運び屋であるベクターが必要不可欠となっています。これまでに様々な遺伝子導入ベクターが開発されていますが、遺伝子導入効率に優れたウイルスベクターが臨床開発を含め、広く用いられています。私はこれまで20年以上にわたりアデノウイルス（Ad）ベクターに関する研究に取り組んでおり、当研究室に異動後もAdベクターに関する研究を継続しています。Adベクターは遺伝子導入ベクターとして多くの長

所を有していますが、一方で炎症応答や組織障害を惹起することや多くの成人が自然感染により抗 Ad 抗体を保持しているため (Ad は小児の風邪やプール熱の原因ウイルス)、既存抗体によって阻害されることが問題となっています。そこで長所を残しつつ、これらの問題点を克服した改良型 Ad ベクターの開発が望まれています。ここで一つ、前所属において櫻井が行った研究を紹介させていただきます。Ad ベクターは、遺伝子導入後、Ad ベクターが複製しないよう、ウイルス遺伝子の発現ならびに自己増殖に必須の E1 遺伝子を遺伝子工学的に取り除いています。しかし実際にはウイルス遺伝子がわずかながらに発現し、それが組織障害の原因となっています。そこで私は、ウイルス遺伝子の不要な発現を抑制するため、ウイルス遺伝子の 3' 非翻訳領域に miRNA の標的配列を挿入することで、たとえウイルス遺伝子の転写が起こっても、miRNA によってその翻訳が抑制できると考えました。実際に開発した改良型 Ad ベクターでは、ウイルス遺伝子の発現が大きく低減されており、組織障害性を大きく改善することに成功しました。今後は Ad ベクターの更なる安全性向上や詳細な体内動態解析に挑戦したいと考えています。

腫瘍溶解性ウイルスによる抗腫瘍効果の解析および改良型腫瘍溶解性ウイルスの開発

従来の遺伝子治療薬に加えて、正常細胞で感染増殖することなく、腫瘍細胞特異的に感染増殖することで腫瘍細胞を死滅させる腫瘍溶解性ウイルスが

次世代の抗がん剤として注目を集めています。これまでに 10 種を超える腫瘍溶解性ウイルスが開発されており、ヘルペスウイルスを基盤とした腫瘍溶解性ウイルス 2 品目が欧米および我が国でそれぞれ承認されています。上述のように、腫瘍溶解性ウイルスによる抗腫瘍効果にはウイルスの感染増殖が大きく寄与しています。従って、ウイルスの感染増殖を制御する生体側因子を明らかにし、それを制御していくことが重要です。これは非常に難しい課題ではありますが、当研究室ではチャレンジ精神あふれる学生とともに本課題に取り組み、興味深い結果が得られつつあります。さらに最近では、腫瘍溶解性ウイルスによる抗腫瘍免疫の活性化も重要であることが明らかとなりました。そこで腫瘍溶解性ウイルスがどのようなメカニズムで抗腫瘍免疫を活性化しているのか、特に免疫細胞の腫瘍内浸潤に注目して研究を進めています。

また現在、腫瘍溶解性ウイルスは主に腫瘍内投与で用いられています。しかし、腫瘍内投与しにくい部位や転移巣を標的とする場合には、全身投与によって腫瘍溶解性ウイルスを腫瘍に送達する必要があります。すなわち、腫瘍溶解性ウイルスの腫瘍ターゲティングとなりますが、多くの腫瘍溶解性ウイルスは全身投与後、肝臓や脾臓に集積しやすい体内動態特性を有しています。そこで腫瘍溶解性ウイルスに様々な改変を加えることで、特定の臓器への集積を抑制しつつ腫瘍集積性を付与する腫瘍ターゲティングが可能になると考えています。これは、まさに Drug

Delivery System (DDS) そのものであり、現在、様々な検討を行っているところです。

腫瘍溶解性ウイルスの臨床応用においては、多くの場合、抗がん剤との併用が試みられています。しかし、腫瘍溶解性ウイルスが併用する抗がん剤の体内動態に及ぼす影響については明らかになっておりません。当研究室では、腫瘍溶解性ウイルスが様々な薬物動態学的因子に影響を与え、ひいては併用する抗がん剤の体内動態を変化させることを明らかにしつつあり、今後もさらに詳細な解析を進めていく予定です。

最後に

当大学の薬学部では、6年制の医療薬学科（150名）と4年制の創薬科学科（40名）を併設しております。当研究室にも両学科の学生が所属しており、卒業後の進路は薬剤師として薬局・病院に勤務するもの、製薬企業に勤務するもの、医療とは全く関係ない業種に就くものなど、多岐にわたっております。しかしどちらの学科の学生においても、“研究の楽しさ・面白さ”を感じてもらい、卒業時には“厳しいながらも楽しい研究室生活だった”と思ってもらえ

るよう、明るく活発な研究室を作りたいと考えています。そのためにも、学生に一方的に指示するのではなく、対話を重視しながら研究を進めていく所存です。“遺伝子を細胞内に導入して発現させる”という遺伝子導入技術は、その発展が優れた遺伝子治療薬の開発に直結するだけでなく、iPS細胞やmRNAワクチンなどのように、今や生命科学においてなくてはならない基盤技術となっています。当研究室では、遺伝子導入を理解し様々な方面に応用できる人材の育成を目指しています。

また上述のように当研究室の研究では、従来の薬物動態学に加えて、分子生物学、ウイルス学、毒性学など様々な分野の知識が必要です。もちろん当研究室の教員だけでそれらの分野を全てカバーできるわけではなく、学内外の多くの方々の御指導・御協力が必要不可欠となっています。御指導・御協力いただいております皆様には、この場を借りて深く感謝申し上げますとともに、今後も変らぬ御支援賜りますようお願い申し上げます。また、HAB研究機構会員の先生方にも、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



5. <第 32 回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ>

学術年会開催にあたって

学術年会長 石田 誠一（崇城大学）



この度、伝統ある HAB 研究機構学術年会の第 32 回年会の年会長を拝命いたしました。HAB 研究機構の研究活動の一つの柱はヒト組織の供給です。供給された組織は MPS（Microphysiological Systems: 生体模倣システム）など様々な場面で利活用が進んでいます。より社会実装を進めるためには何が必要か、*in vitro* での研究を進める研究者としての日ごろ感じる問題を論じたく、*in vivo* の研究者との話し合いの場を企画させていただきました。ニューモダリティ医薬品の伸展もあり、様々な業

界で、動物愛護の取り組みと並び、ヒト型 *in vitro* 試験法の開発が希求されています。MPS、NAMs, CIVM などの単語が飛び交う中で、*in vitro* 試験法の可能性と限界について、*in vivo* 試験の何が代替できるのか、双方の分野の研究者の対話を通じて考えてみたいと思います。

また、新しい試みとして、実際の新規試験法関連の製品に触れていただくセッションを設ける予定です。

湘南に、来て、見て、触れて、お互い大いにディスカッションしましょう。

プログラム

■ 1 日目：2025 年 5 月 8 日（木）

特別講演 I Translational Considerations for Complex in vitro Models

Lindsay Tomlinson (Pfizer Inc.)

座長：檜杖 昌則（ファイザー R&D 合同会社）

シンポジウム I 「In vitro から見た新規試験法」

座長：長坂 泰久（アステラス製薬株式会社）

平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

ヒト血液脳関門 *in vivo* vs microfluidics：物流システムの解明から中枢モダリティ
操薬への応用展開

立川 正憲（徳島大学）

創薬スクリーニングのこれまでとこれから ～次の発見を目指した実験効率化の取り組み～

須山 英悟（中外製薬株式会社）

ニューモダリティ創薬の安全性評価における *in vitro* 試験の応用（仮）

小森 久和（武田薬品工業株式会社）

NAMs から見た *in vivo* との接点（仮）

奈良岡 準（アステラス製薬株式会社）

一般講演（ポスター発表）

セッション＜新規試験法関連の製品紹介＞

■ 2 日目：2025 年 5 月 9 日（金）

特別講演Ⅱ Young-Jae CHO (Seoul National University Bundang Hospital)

座長：石田 誠一（崇城大学）

シンポジウムⅡ「*In vivo* から見た新規試験法」

座長：小川 久美子（国立医薬品食品衛生研究所）

中井 大介（第一三共株式会社）

新規試験法としての呼吸器オルガノイドへの期待と現状

山本 佑樹（HiLung 株式会社）

抗甲状腺物質の *in vivo* 評価法開発および *in vitro* 系との比較

豊田 武士（国立医薬品食品衛生研究所）

キメラマウス由来ヒト肝細胞（PXB-cells）の培養から見える新たな可能性と課題について

石田 雄二（フェニックスバイオ株式会社）

In vitro, *in vivo* 試験法の可能性と限界

山近 伸一郎（第一三共株式会社）

一般講演（ポスター発表）

セッション＜i>iMPSS Asia-Pacific Regional Chapter から＞

詳細は年会特設サイトをご参照下さい。

https://hab.or.jp/annual_meeting/2025/



6. 会議議事録

(1) 第 53 回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2025 年 2 月 17 日（月）17:00-19:30

開催方法：WebEx にて

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) 2024 年度活動報告案：事務局より、2024 年度活動報告案について説明を行った。今年度は、米国 NDRI を介したヒト試料供給事業は前年度より若干増え、アイパーク内の血液供給事業は前年度同様、そして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) 2024 年度決算案：事務局より、配布資料 5 ページに基づき、補正予算案について説明を行った。会費・入会金収入に関しては、今年度賛助会員が 1 社新入会したことが報告された。また、事業収入はコロナ禍からようやく回復し昨年度よりも増加したものの、ヒューマンティッ

シュセンター関係の支出が増加し、当期純利益は下方修正となることが説明された。本補正予算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) 2025 年度活動計画案：事務局より、2025 年度活動計画案について説明された。質疑応答の結果、原案は満場一致で承認された。

4) 2025 年度予算案：事務局より、2025 年度予算案について説明を行った。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。なお、総会で予算案が承認されるまでの間、本予算案で暫定的に事業を運営していくことが満場一致で承認された。

5) 役員改選：事務局より、5 月 31 日をもって第 13 期役員が任期満了となるため、猪口 貞樹副理事長、豊島 聡副理事長が中心となって第 14 期役員案を作成し、総会に諮り新役員を選出することが確認された。

(2) 第 19 回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時：2024 年 5 月 14 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行われた後、猪口 貞樹委員長の議事進行の下、第 19 回 Central IRB が開催された。

審査事項

論点 1. 本研究の最終目的が不明確。

申請者：指摘箇所を修正する。

論点 2. 必要とする組織と量

申請者：がん組織のみ必要となるが、ご提供いただける組織の量が分らなかったもので、具体的な量を記載できなかった。

論点 3. 不死化細胞の樹立等

申請者：本研究では不死化細胞の樹立は目的とはしていない。

論点 4. 2 次利用について

申請者：評価系の樹立を目的としているが、目的を達成できたら、新規の試験計画として申請する。

論点 5. 希望するがん組織の種類と量について

申請者：計画書に指示通り記載する

審査

申請者退出後、審査を実施した結果、

本日各委員からでた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、5月29日付けで承認とした。

報告事項

- 1) 事務局より、2022年度に迅速審査を行った案件の報告が行われた。
- 2) 事務局より、賛助会員 B 社より研究終了の報告があったことが報告された。

(3) 第 20 回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時：2025年2月25日（火）17:00-17:45

開催方法：WebExにて

議事に先立ち、委員改選の説明、新委員紹介、定足数の確認を行った。次に、委員長の選出について委員に諮り、猪口 貞樹委員の委員長選出が異議無く承認され、猪口 貞樹委員長の議事進行の下、第 20 回 Central IRB が開催された。

審査事項

論点 1. 本研究の目的について

申請者：CART 細胞の製造方法の確立が目的で、臨床応用は目的としてない。

論点 2. CRO について

申請者：計画書に記載通り、国内外の海外の CRO に分析を依頼するが、ドナーからはそれについて同意を得ている。

論点 3. 表記揺れについて

申請者：指摘箇所を修正する。

論点 4. ドナーの生命に重大な影響を及ぼすおそれのあるような情報が得られた場合

申請者：本試験ではそのような結果が得られる可能性はない。

論点 5. 遺伝子編集等行うことは IC に記載されているのか。

申請者：当然記載されているはずだが、確認して回答する。

審査

申請者退席後、審査を実施した結果、申請者の回答を確認して承認とすることとした。

報告事項

事務局より、前回の第 19 回委員会後に迅速審査 21 件が行われたことが報告された。

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

（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 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 12 月現在

編集後記

■昨年末には、新型コロナウイルス（以下、コロナ）とインフルエンザウイルスの同時流行が起きましたが、重症化して入院が必要になる割合は低く、すっかりコロナ前の日常が戻ったように感じました。日本各地でお祭りや花火大会などの屋外イベントが復活するなか、私どもも一昨年は新型コロナウイルス、そして昨年は紅麴問題を取りあげ市民公開シンポジウムを対面で開催しました。しかし、残念ながら以前のような集客には至りませんでした。長く続いたコロナは、私たちの生活スタイルや行動にいまだ影響を及ぼしているようです。2025 年は、市民公開シンポジウムの在り方を見直していきたいと考えております。

■2025 年、米国ではトランプ氏が大統領に就任し、連日大統領令に署名しながら大幅な政策転換を進めていると報道されています。なかでも、政府効率化省（DOGE）の設立を指示する大統領令が発令され、イーロン・マスク氏が主導して歳出削減に取り組んでいるようですが、その一環で CDC や FDA

も標的となり、それぞれ 1000 人規模の職員削減が報道されていました。感染症対策、新薬や新医療機器の迅速な審査にも影響が出ることが懸念されます。また、パリ協定からの離脱を指示する大統領令にも署名しており、今後、気候変動や新興・再興感染症への対策が十分に行われるのか心配になります。

■第 32 回 HAB 研究機構学術年会は、崇城大学教授の石田誠一先生に学術年会長をお務めいただき、組織委員一同とともに企画を進めております。今回の年会では「Vivo と vitro の対話-新規試験法のこれから目指すところを考える」を主題とし、特別講演やシンポジウムを企画しました。開催日は、例年より 1 ヶ月早い 5 月 8 日・9 日で、昨年に引き続き湘南アイパークで開催します。新規試験法関連製品の紹介、国際 MPS 学会アジア-パシフィック分科会の活動紹介も予定しておりますので、多くの皆様のご来場をお待ちしております。

(HAB 研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol.31 No.2 2025 03 21

2025 年 3 月 21 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, 2025, by HAB Research Organization



HAB NEWS LETTER Vol.31 No.2 2025 03 21

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
