

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.9 No.2 2003 03 24

CONTENTS

1. ヒト組織の利用と倫理
2. <オビニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
 - (1) ヒト肝細胞と医薬品開発研究
 - (2) ヒト組織の研究利用の枠組み
 - (3) 21世紀に活躍できる人材とは
 - (4) 今後も社会的コンセンサスを得る地道な努力を期待
 - (5) ヒト組織を利用した医薬品開発と私との係わり
 - (6) テーラーメイド医療時代における人体試料の研究利用に際しての課題
 - (7) HABって何？
3. HAB研究機構 附属研究所ニュース
 - (1) アメリカの臓器移植ネットワークと研究利用
 - (2) アメリカにおける臓器・組織の研究利用のためのインフォームド・コンセントに関して
4. HAB研究機構 会員の頁
 - (1) ヒト肝臓試料を用いた代謝研究例ージアセチル還元酵素のラットとの差異についてー
 - (2) 塩酸イリノテカンの代謝と遺伝子多型
 - (3) HAB協議会からのヒト組織試料を使った検討の報告
 - (4) 細胞は葉か？
 - (5) 協和発酵工業株式会社薬物動態研究所の紹介
5. 第1回HAB研究機構市民公開シンポジウムの報告
6. 第10回HAB研究機構学術年会のお知らせ
 - (1) 第10回HAB研究機構学術年会開催にあたって
 - (2) プログラム概要
7. 会議議事録
8. お知らせ



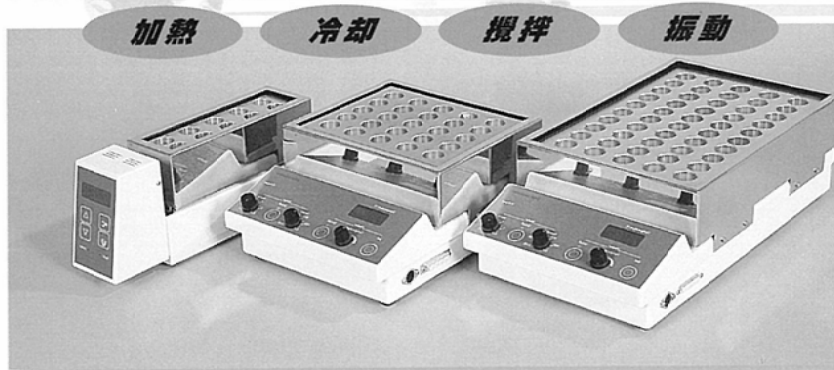
特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー研究機構

優れた機器を世界から

創薬研究の必須アイテム

STEM リアクトーステーション



STEM

- 加熱攪拌が可能
- "ソフトスタート"攪拌機能
- "オートパーク"機能
- ロボットシステムに組込可能
- 広い使用温度範囲
- リフラックス、パージ付
- 各ホール個別の攪拌マグネット

コンタミ無しの安心培養

CO₂インキュベーター

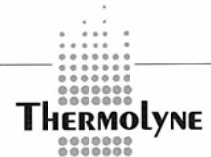
- CO₂の高精度制御を約束する赤外線 (IR) センサー
- クラス 100 のチャンバー内空気清浄度を保つHEPAフィルター
- サンプル収納量の大きなチャンバー内容量 (188ℓ)



- ファジーロジック付のプログラミング可能な安全機能。
- 除菌システム採用。
- シンプル&イージーコントロールパネル。
- 2段積みで設置スペースの問題を解消。

凍結保存容器のパイオニア サーモライン

ローケータープラス凍結保存システム



- サーモライン独自のユニークなシステム構成。
- 液体窒素の蒸発を最小限化。
- 貴重な試料の正確かつ迅速な貯蔵、取り出しが可能。
- 記帳、P.C.記録管理のいずれにも最適。
- コンパクトなデザインで最大の貯蔵能力。
- 別売の液体窒素レベルモニターの使用も可能。

詳しいカタログをご請求ください。

輸入発売元

INOX 東栄株式会社

本社 / 東京都中央区日本橋本町1-2-6(共同ビル本町7階) 〒103-0023 TEL 03(5205)2861(代表) FAX 03(5205)2862
営業所 / 大阪・名古屋・札幌 <http://www.labinox.co.jp> E-mail tinox@labinox.co.jp

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.9 No.2 2003 03 20

C O N T E N T S

1. ヒト組織の利用と倫理
 - 唐木英明 (東京大学大学院) ————— 2
2. <オピニオン>
 - ヒト組織の利活用について思うこと
 - (1) ヒト肝細胞と医薬品開発研究
 - 立野知世 (知的クラスター創成事業)
 - 吉里勝利 (広島大学大学院) ————— 4
 - (2) ヒト組織の研究利用の枠組み
 - 増井 徹 (国立医薬品食品衛生研究所)
 - 6
 - (3) 21世紀に活躍できる人材とは
 - 堀江 透 (ディ・スリー研究所) ——— 7
 - (4) 今後も社会的コンセンサスを得る地道な努力を期待
 - 大塚峯三 (日本薬物動態学会事務局長)
 - 9
 - (5) ヒト組織を利用した医薬品開発と私との係わり
 - 秦 武久 (MDSファーマサービス) ——— 10
 - (6) テーラーメイド医療時代における人体試料の研究利用に際しての課題
 - 小沼紀子 (株薬事日報社) ————— 12
 - (7) HABって何?
 - 若林 正 (東京大学) ————— 14
3. H A B 研究機構 附属研究所ニュース
 - (1) アメリカの臓器移植ネットワークと研究利用
 - 16
 - (2) アメリカにおける臓器・組織の研究利用のためのインフォームド・コンセントに関して —19
4. H A B 研究機構 会員の頁
 - (1) ヒト肝臓試料を用いた代謝研究例—ジアセチル還元酵素のラットとの差異について—
 - 田中頼久 (東北薬科大学) ————— 22
 - (2) 塩酸イリノテカンの代謝と遺伝子多型
 - 細川正清 (千葉大学大学院) ————— 24
 - (3) HAB協議会からのヒト組織試料を使った検討の報告
 - 廣田雅生 (大塚製薬株) ————— 27
 - (4) 細胞は薬か?
 - 岡 希太郎 (東京薬科大学) ————— 29
 - (5) 協和発酵工業株式会社薬物動態研究所の紹介
 - 小林 智 (協和発酵工業株) ————— 30
5. 第1回H A B 研究機構市民公開シンポジウムの報告 ————— 32
6. 10回H A B 研究機構学術年会のお知らせ
 - (1) 第10回HAB研究機構学術年会開催にあたって
 - 小林真一 (聖マリアンナ医科大学) ——— 33
 - (2) プログラム概要 ————— 34
7. 会議議事録
 - (1) HAB研究機構 第1回倫理委員会議事録 (抜粋) ————— 35
 - (2) HAB研究機構 第2回理事・監事会議事録 (抜粋) ————— 36
8. お知らせ ————— 39

編集後記

1. ヒト組織の利用と倫理

東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室
教授 唐木 英明

ヒューマンサイエンス振興財団¹⁾の調査では、新薬の開発にヒト組織の利用が必要と考える製薬・化粧品企業が約60%、そのうち約80%がすでにこれを利用している。そのような状況を踏まえ、1999年に厚生省(当時)はヒト組織を無償で収集・提供するバンクを立ち上げた。しかし組織の提供はそれほど多くはない。その原因のひとつが倫理問題である。

広辞苑によれば、倫理とは「人倫のみち、実際道徳の規範となる原理、道徳」であり、道徳とは「人のふみ行うべき道、(中略)法律のような外面的強制力を伴うものでなく、個人の内面的な原理」である。もっと分かりやすく言えば、「人からして欲しいと思うことのすべてを人々にせよ」(マタイ福音書7章12節)ということであり、これを「道徳の黄金律」と呼ぶ。倫理・道徳の根源は「互酬性」ということもできるのである。

動物の進化の過程で互酬性あるいは利他行動が生まれたきっかけは母親の子供に対する「無償の愛」と考えられている。人類が誕生したアフリカの草原で捕食動物を呼び寄せかねない大声で泣いて母親を脅し、食物と保護を手に入れようとする子供の養育は、母親の生命と引き換えである。しかし、子供を無事に育て上げた母親の遺伝子だけが増えたのであり、その意味で母親の行動は利己的動機による。一般に「利他行動」の裏には「利己的動機」があり、利他行動の成立には「互酬・平等」が必要なのである。

人間を含む多くの動物は集団生活を営むが、群れを維持するためには相互援助により衝突を避け、争いは個体同士で、あるいは群れのボスが関与して解決する。人間社会において倫理とか道徳と呼ばれる行動を動物もとって

□ワンポイント解説□

研究のためのヒト組織の利用において、「薬物や治療法の開発は道徳的」とする研究者の論理と「そのための組織の提供は道徳的」との提供者の論理の互酬性が成立するために大切なことは何でしょうか。

いるのである。人間はこれに加えて、規則や法律という目の前にいない相手も対象にしたシステムを作り、警察や軍隊のように懲罰専門の仕組みを作ると共に、言語を最大限に活用して「ほめる」そして「うわさする」という行動で利己的行動を規制している。

互酬性の観点からみると、研究のための組織提供はどうなるだろうか。われわれ研究者は「薬物や治療法の開発は道徳的」と考える。一方、組織提供者も薬物や治療法の開発を望み、「そのための組織の提供は道徳的」であると考えている。こうして互酬性が成立するはずであるが、そう簡単には行かない。組織提供者が受け取るのは物質的利益ではなく、感謝され、ほめられるといった精神的満足感である。ところが、新しい薬や治療法が開発されれば、研究者も企業も大きな物質的利益を得る可能性がある。われわれが精神的な満足と物質的な利益のどちらを高く評価するのかは言うまでもない。

この点を組織提供者は「不平等」と感じるものであり、訴訟に至った例もある。たとえば1979年にUCLA²⁾のGolde医師はMoore氏由来のT細胞株を樹立、1984年にUCLA理事会とともに特許を取得、これをGenetics Instituteに提供して特許料を受け取った。1984年にMoore氏はこれを知り、横領とイン

フォームド・コンセント³⁾の欠如で提訴した。審理は最高裁まで行ったが、両者は和解金で和解した。人間は「不平等」に対しては極めて敏感である。小さな子供たちでさえ、もらったお菓子のどちらが大きいのか真剣に見比べて、自分の分け前が小さければ必死に抗議をする。いわんや自分が無料で提供した組織で誰かが大もうけをするなどということが許せるはずがない。

それだけではない。LiverpoolのAlder Hey小児病院では50年以上前から子どもの死体から心臓などを摘出、病理検査をせずに保管していた。「死んでも私の子どもです！実験材料ではない！」このことを知った母親の抗議の言葉である。自分や自分が愛するものの組織が何に使われるのかよく分からないという不安感、手術のときに余分に組織を切り取られるのではないかという疑い、個人情報漏れるのではないかという不安など、組織提供者にとって有利な点はあまりない。

それではどうしたらいいのか。一般的な答えは「情報開示とインフォームド・コンセントによる信頼関係の構築」である。患者が手術をする医師に信頼を寄せている場合には、組織提供がスムーズに行われるという。しかし、集まる組織が少ないのは、そのような例が多くないからであろう。ただ、情報開示とインフォームド・コンセントという「理論的

な説得」より、信頼する医師の依頼という「心情的な説得」のほうが強いという点は重要である。心情に訴える別の方法もある。スリランカでは仏教の影響により臓器提供が広く行われ、現在までにスリランカ人2,000人分の角膜が日本人に移植されているという(<http://www.embassy-avenue.jp/srilanka/Governmnet.html>)。キリスト教社会でもこれに近い状況があろう。しかし、教育基本法も触れようとしない健全な宗教観の涵養は日本では望むべくもない。

そうなるに頼れるのは道德教育しかなくなる。Kohlberg (1969)によれば10歳までの子供は道德的判断の6段階の発達の最初の2段にあり、罰を避け、報酬や好意を得るために道德的に振舞う。13歳以上では第3段以上に移り、他人に非難されないため、あるいは規則を侵さないために道德的に振舞う。そして最終段階に至った人は、自分の心にある倫理的原理に従うために道德的に振舞う。人間の道德意識が第5か第6段に達しない限り善意の組織提供は盛んにはならない。そして、第6段に達する人間は成人の10%以下という事実や、権利を主張して義務は忘れる現代人の風潮からも、組織提供者の増加は長く険しい道である。

(本稿は2002年熊本で開催された第75回日本薬理学会総会における講演内容の一部である)

用語説明

- 1) ヒューマンサイエンス振興財団：(財団法人ヒューマンサイエンス振興財団) 厚生省（現厚生労働省）の支援のもと1986年に設立した財団法人です。保健医療、医薬品、医療、福祉機器、生活衛生などに関する先端的、基盤的科学技术の振興を図ることを目的としています。
(<http://www.jhsf.or.jp>)
- 2) UCLA：カリフォルニア大学ロスアンゼルス分校
- 3) インフォームド・コンセント：十分な説明がなされた後に被験者がこれを理解し、自由な意志によって研究への参加に同意し、書面によってそのことを確認することです。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

このコーナーでは、各界の有識者の方々から、ヒト組織の利活用について日頃思われていることを自由に述べて頂いております。是非とも活発な意見交換の場となりますと幸いです。原稿は随時募集しておりますので、巻末事務局までお寄せください。

(1) ヒト肝細胞と医薬品開発研究

知的クラスター創成事業

吉里プロジェクト

立野 知世

広島大学大学院 理学研究科

吉里 勝利

我が国の現状では、脳死患者の移植不適合臓器の研究利用は法的に行うことができない。たとえ、臓器移植法の改定が実現し、研究への利用が認められたとしても、国内での脳死患者数から考えると十分な量が得られるとは考えにくい。ヒューマンサイエンス財団の細胞バンクは手術時に得られる切除組織の医薬品開発への利用を可能にするものである。しかし、切除肝組織から得られる細胞数は全肝組織から考えると非常に少ない。また、肝細胞は *in vitro*¹⁾ の培養系ではせいぜい2倍程度にしか増えないと考えられてきた。

私達はこのような背景から、1993年4月に切除肝組織から得られた少量の肝細胞を増殖させることを目的として研究を開始した。まずは、簡単に入手できるラットの肝細胞を用いて、培養方法、培地などを検討した。1995年に広島大学第二外科の浅原利正教授グループと協力してヒト肝細胞の培養法、培地の検討を開始した。ヘルシンキ宣言²⁾に従い、肝切除術を行う患者にインフォームド・コンセントを得て肝組織を入手した。その後、1997年に日本組織工学会が「ヒト組織・細胞の研究目的での取り扱いについて」を発行し、1998年には厚生省が「ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員会」報告書を発行した。2001年に三省合同による「ヒトゲ

□ワンポイント解説□

提供者からの臓器・組織をそのまま使用するのではなく、特殊な動物の体内で増殖させて利用しようとする新しい挑戦。その成果の目指すものは医薬品開発にとどまらず、再生医療への展開も期待されます。

ノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が通知された。このような状況において、私達の研究に関する倫理委員会への申請内容、インフォームド・コンセントの内容は、より具体的で充実したものへと変わっていった。勿論、現在の倫理委員会の申請内容、インフォームド・コンセントの内容では、ヒト肝細胞の利用は研究に限られている。今後、医薬品開発へヒト肝細胞を有効利用していくためには、適切なインフォームド・コンセントと社会におけるコンセンサスが必要である。

これまでの私達のヒト肝細胞を用いた研究内容の一部を以下に紹介する。私達のグループでは、研究用に入手されたヒト肝細胞を大量に増殖させる方法の開発を行ってきた。この細胞は、肝細胞と胆管上皮細胞の両方の性質を発現しながら未分化な状態で増殖し、細胞密度が高くなることにより胆管上皮細胞の性質を失い分化した肝細胞の形質を発現するようになる。

*In vitro*の肝細胞増殖系では、肝細胞本来の機能が失われるため、積極的な再分化誘導法³⁾を必要とする。そこで、マウスの肝臓の中でヒト肝細胞を増殖させると、肝細胞が機能を失うことなく増殖することができるのではないかと考えた。これまで、肝細胞障害を

持つウロキナーゼプラスミノゲンアクチベータトランスジェニックマウス（uPAマウス）やチロシン血症マウスの肝臓に、正常マウスの肝細胞を移植すると、宿主マウス肝臓に生着し増殖し、最終的には、宿主肝臓の肝細胞は、移植肝細胞で置換されてしまうことが報告されている。さらに、uPAマウスとヌードマウスを掛け合わせたマウスの肝臓にラットの肝細胞を移植することにより、ラットの肝細胞を持つキメラ⁴⁾ラットが得られることが報告された。この報告がなされてから、多くのグループがヒト肝細胞を持つキメラマウスの作製に取り組んだ。ドイツのグループは、uPAマウスと免疫系遺伝子をノックアウト⁵⁾したマウス（RAG2マウス）を掛け合わせ、ヒト肝細胞を移植し15%の置換に成功した。また、カナダのグループはuPAマウスとSCIDマウスを掛け合わせ、50%以上の置換に成功した。私達は、カナダのグループと同じ方法で作出したマウスにヒト肝細胞を移植し、最高で90%置換したマウスを作製する方法を開発した。このマウスに 5×10^5 個のヒト肝細胞を移植すると、50日で約100倍に増殖させることができる。

このようにしてin vitroやin vivo⁶⁾において増殖させたヒト肝細胞は、輸入肝細胞に替わ

る細胞として、また、ヒト肝細胞を持つキメラマウスは実験動物として、薬物代謝試験や毒性試験の医薬品開発に貢献できないかと考えている。

もう一つ重要な研究課題は、ヒト肝細胞の凍結保存法の開発である。現在、凍結保存液やプログラムフリーザー⁷⁾を利用した凍結方法が行われているが、分離された細胞の状態によりその結果は様々である。輸入肝細胞の中でも細胞の6割以上がシャーレに接着する細胞のロット数は非常に限られている。私達は、切除肝組織から分離したヒト肝細胞を用いて凍結保存法の検討を行ってきたが、分離できる細胞数に限りがあることと、切除の状況が様々であること、肝臓組織の灌流状態が組織の形態などで異なることから、系統的な検討までには至っていない。

これまで述べてきたように、私達は医薬品開発に利用するためにヒト肝細胞の増殖・分化研究を進めている。将来、このような研究成果を、国内での医薬品開発や再生医療に利用できるよう努力していきたいと考えている。人々の健康生活を保障するためにヒト細胞を利用することを社会的に承認する制度作りについて具体的な建設的議論が交わされることを望んでいる。

用語説明

- 1) in vitro：試験管内で行う試験。多くの薬物は肝臓で代謝されるため、肝臓由来の酵素を用いた試験管内の試験を意味します。
- 2) ヘルシンキ宣言：1964年ヘルシンキで開催された第18回世界医師会において採択された一種の人権宣言。人体実験の基本原則として世界的に広く認められています。
- 3) 再分化誘導法：分化した組織の細胞が、既存の分化状態より離脱して無定向性の細胞増殖を行う（脱分化）ようになった後、もう一度、形態・機能・生理的に特殊化したもとの細胞とは異なったものになる（分化）過程を経て個体形成を行うことです。
- 4) キメラ：語源はギリシア神話に登場する頭がライオン、体がヤギ、尾がヘビの動物から。複数の遺伝的に異なる個体に由来する細胞を含むことです。
- 5) ノックアウト：ここでは、特定の遺伝子を完全に取り除くことです。
- 6) in vivo：実際に実験動物やヒトに薬物を投与して行う試験です。
- 7) プログラムフリーザー：下降温度を設定して細胞などを凍結することができる超低温冷凍庫。

(2) ヒト組織の研究利用の枠組み

国立医薬品食品衛生研究所
細胞バンク (JCRB)
増井 徹

ヒトは遺伝的に多様であり、生活環境・生活習慣ともに多様であり、科学的研究対象とはなり得ないと考えられてきた。そこで、研究者は遺伝的バックグラウンドを均一な実験動物を近親交配によって開発し、日照、温度、湿度をコントロールされた生活環境など人為的にコントロールして研究に使用している。そして、人への応用を目指した研究が、実験動物を利用して行なわれてきた。しかし、研究が進むにつれて、実験動物の結果が必ずしもヒトへと敷衍できないという事例が多く報告され。治験¹⁾へ至ってそれ以上の開発が断念されるということが起こってきた。このような中で、ヒトの組織を用いた薬理研究によって、治験でのスクリーニング²⁾に耐える候補薬剤の検討が可能になると考えられている。

確かに、ヒトの組織を使ってスクリーニングすることによる効果は大きいと考えられるが、ヒトの多様性を考えるとそう簡単でもない。そして、副作用が問題となる少数の集団を考えるとその難しさは大きい。ここで、ゲノム³⁾研究の成果が生きると思われている。ヒトの個体差を測り、その意味を考えるための基礎作業としてのゲノム解析の成果を利用できるというわけだ。ヒトのゲノムはハプロイド⁴⁾あたり30億塩基対であり、父母からハプロイドを受け継ぐので一つの細胞あたり、60億塩基対ある。そして、その0.1%が個人により異なると言われている。これは、普通の国語辞書2冊分にあたる情報量である。すべての違いを明らかにすることは不可能であるし、不必要と考えられる。疾患や薬理に関係のある部分を絞り込んで調べることは薬の

□ワンポイント解説□

人体に由来する個人情報には重要な研究資源であり、移植不適合臓器の研究利用の法整備が待たれます。法規制、社会的認知、医療や研究に携わる専門家の信頼度などの問題を総合的に解決していかなくてはなりません。

開発と投薬に生きると思われている。

さらに、今後、ゲノム型に対応する表現型としての、人体に由来する情報である病歴などの個人情報が必須の研究資源となる。この利用枠組みについての議論は始まっていないように思われる。例えば移植不適合臓器の研究利用に関する議論は、法規制の枠組みの話、社会的認知の話、専門家の信用の育成などについて集中しているが、もし使えるようになったときに、提供者のゲノム情報と病歴情報が必要となると考えられる。となると、はじめから議論をその方向で論じておく必要がある。これがすんだら、これを次に、これをまたその次に、と小出しの議論が続くことは、市民にとっては研究者が全体を考えて提案をしているのかについて疑いを持つ機会となるし、結果として、研究者の信用の失墜をまねくと危惧する。

現在の個人情報保護法案の動きでは、学術領域が除外となる。しかし、そのためにグレーゾーンが広がり、そこでの取り扱いに関して研究者側の自律を育てる努力がされていない現状では、除外規定自体が結果として個人情報の学術領域での利用を阻害する大きな落とし穴となるように思われる。以上述べたように、研究者の側から研究と社会の全体を考えた市民への働きかけがヒト組織の研究利用のキーとなる。これまでの経験を踏まえた、ヒト組織の研究利用に関するHAB研究機構の社会認知への働きかけに期待している。

用語説明

- 1) 治験：ヒトを対象として、被検薬の安全性および有効性を確認するために行う試験で、医薬品の製造（輸入）承認又は承認事項の一部変更承認を申請する為に提出すべき試料の収集を目的としています。
- 2) スクリーニング：新規の化合物が医薬品として安全であるか、薬としての効果（薬効）があるかを調べ、篩い分けすることをいいます。
- 3) ゲノム：精子や卵など半数体（染色体が半減している状態）の配偶体を含む一組の染色体として定義されていますが、最近では、半数体の持つ遺伝子の総量（ゲノムサイズ）としても用いられることが多くなりました。
- 4) ハプロイド：半数体、1倍体。動物細胞は通常、2倍体（ディプロイド：各形質に対する遺伝子が父方と母方由来のものを一対ずつ含んでいる）であるが、それに対して半分の染色体であること。

（3）21世紀に活躍できる人材とは

ディ・スリー研究所 堀江 透

医薬品の日本市場は欧米について世界3番目であり、多国籍製薬企業との戦いは好むと好まざるとに関わらず、日本市場で競合していかなければならない。グラクソ・ウエルカム、ファイザー製薬などの数社しか日本に研究所を持たず、ほとんどの多国籍製薬企業は日本から撤退した。ICH¹⁾の深化により、国際間の申請が容易になり、あえて日本に研究所をおいておくメリットは殆どなくなったからである。さらに、申請資料の信頼性保証、ヒト組織の使用、ヒトRI試験実施の困難性などからむしろ海外で非臨床試験および臨床試験を実施した方が開発スピードは格段に速い。大手多国籍製薬企業の合併問題はほぼ最終段階を迎えており、今後は独禁法に触れるので合併は容易ではないだろう。合併することにより、互いに弱点を補完し合い、情報・技術の共有化をはかり、リストラすることにより、より強固な研究開発基盤を確立することで、多国籍製薬企業は大きく変貌しているのである。合併により、社員の社内流動化が起り、期せずして、会社間をあたかも異動した状況が生み出され、社員自身の生き残りをかけた

ワンポイント解説

21世紀の人材は仕事に実績と自信をもち、常に新しい時代に適応した情報収集とスキルアップに余念のない人材でなければなりません。

壮絶な競争を生み出し、それが企業活動の活性化に繋がっていると言っても過言ではない。国内製薬企業も多かれ少なかれ国際間の合併も視野に入れた、大型合併を余儀なくされるに違いない時代が来るに違いない。

従来ハイ・スループットスクリーニングおよびコンビナトリアル・ケミストリーなどの新技術に、新たにゲノムサイエンスおよびIT技術が加わり、ラショナル創薬研究と情報の共有化が格段にスピードアップすることから、従来型の創薬研究は姿を消ものと思われる。かかる最先端の技術を1社だけで保有することはいかに国際的製薬企業といえども困難な時代である。それゆえ、合併をすることで、研究開発費を捻出して、かかるゲノム関連技術を導入し、ベンチャー企業を傘下に入ること、新しい創薬システムを構築しているのである。ゲノム創薬はラショナルなアプローチであり、研究開発の効率化と短縮化をもたらす。しかし、多額の研究開発費を要するゲ

ノム創薬は国内の製薬企業が実現できる可能性は極めて少ない。ゲノム関連技術はほとんどが米国ベンチャー企業に依存しており、多額の技術提携費を要することから、国内ひとつの製薬企業ではもう到底対応できない状況にある。国内の医薬品企業は閉鎖的との印象を受けている現在、情報のディスクリージャーをすることにより、開かれた製薬企業としてのイメージに変革する必要がある。また、各製薬企業同士の情報の交換もままならず、新薬開発において同じ間違いを犯し、研究の機会を逸しているのが現状である。多国籍製薬企業が積極的な合併により情報の共有化と研究の効率化を進めているのと対照的に国内製薬企業は横にらみ状態でその対策の遅れはいかんともし難い。国内製薬企業はこの際、本気で合併を視野に入れた共同開発を積極的に進め、より患者にとって有用性の高い医薬品を創生する新しいシステムを構築するべきである。

日本人の雇用意識は就職より就社がほとんどで、大学あるいは大学院を出ると何の疑問を待たず、就職活動と称して会社訪問をして、多くに場合は「入れてくれる会社」を探すことに精を出す。このような入社時の意識が就職したという感覚より就社したという意識の強さにもとづいて、ある一定の年齢になるとほとんどの社員が専門を持ちながらも他の組織に移動を命ぜられ、意にそぐわなくても異動を受諾せざるを得ない状況にあるのではないか。そこにはプロ意識としての過去の仕事・人脈にこだわる姿勢は少なく、新しい職種への適応へと励む。21世紀の人材は今までの仕事に自信と成果を有するプロ集団であり、常に新しい時代に適応した情報収集とスキルアップに余念がない人材でなければならない。現在のゲノムサイエンス、IT革命の時代で

は、ちなみにゲノムインフォマティクスを持つ技術者、研究者はこれに該当するのであろう。

今まさにアウトソーシングの時代である。強力な自前主義から、より効果的な外部資源を活用する時代への本質的な変化の兆しが見られる。欧米有力企業のR&Dの約25%はアウトソーシングされつつあるといわれ、アウトソーシングは加速度的に増加する傾向にある。このような動きは研究開発の重要性が特に高い製薬業界では顕著であり、世界の主要製薬会社のR&Dアウトソーシング費用は近い将来約50%以上に達するといわれている。したがって、R&D部門を独立した事業単位としてゆくゆくはプロフィットセンターにするとまで多くの多国籍製薬企業のCEOは言い切っている。アウトソーシング成功の鍵は、自社が業界のどこでどのように戦うか、つまりStrategic Business Domainの厳密な規定が必要であり、そのビジネスモデルの中核となる自社のテクノロジーの同定が大切である。それを具現化するためのアクションプログラムが重要である。アウトソーシングの判断が正しかったのか、頻繁にモニターすることが必須である。かかる企業環境にあっては社内起業家精神を持つラジカルな人材が企業にとって必要である。外部機関との密な情報交換できる人材であり、業界オンリーワンの技術を有する研究者が適任である。このような人材は多くの企業を渡り歩き、多くの格闘技を身に付け、大局的な判断ができる人材である。これからは自ら活躍の場を見つけて国内外を問わず自分の技術・情報・人脈を高く買ってもらえるあるいは生かしてもらえる企業へ積極果敢にアタックする時代である。そのためには日頃の人脈構築と自分自身のスキルアップを疎かにすることはできない。

用語説明**1) ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**

日本・米国・EUの3極間での治験データの相互受け入れを促進するため治験の統一基準を提供することを目的として開催された会議（日・米・EU三極医薬品規制調和国際会議）のことです。治験データの信頼性を公に保証し、規制当局に提出する治験データの作成に適用し、その他の臨床研究にも適用されます。

(4) 今後も社会的コンセンサスを得る地道な努力を期待

日本薬物動態学会事務局長
株式会社加速器分析研究所副所長
ディ・スリー研究所顧問
大塚 峯三

日本の製薬企業は、経済活動がグローバル化した中で、最先端の知識・技術および過去に蓄積した知識・技術を駆使しながら、より良いあるいはより人類に貢献する医薬品の創出に挑戦している。創薬に使う技術の中には、日本ではその使用が制約されているものがある。医薬品は多くの学問から生み出された知識、技術を背景にした総合科学の賜物（人類の宝物）であると言えるが、医薬品開発研究の一端を担う薬物動態の面から見ても、開発研究への適用が制約されているものとして、ヒト組織を使用する試験、臨床投与量よりはるかに少ない投与量（低あるいはマイクロ・ドージング）でのヒト体内動態試験、ヒトにおける放射性標識化合物を用いたマス・バランス試験（新薬候補品の残留性の有無を確認するため、投与した候補品の尿、糞中への排泄動態を明らかにする試験で、欧米では人に微量の放射性化合物を投与してこの試験が実施されている）などがそれらに該当するであろう。これらは科学的、倫理的側面からの解決のほかに、この試験への社会的コンセンサスを得ることがより必要なものである。これ

□ワンポイント解説□

日本ではヒト組織を使用する研究やヒトにおける放射線標識化合物の動態試験などは欧米諸国に立ち後れています。これらの研究を進めるための社会環境の整備が急務であり、HAB研究機構の活動に期待したいと思います。

業などで到底解決できるものではなく、規制当局、学問的基盤情報を提供する学、それらを踏まえながら新医薬品を創出する産が一体となって議論し問題を解決することが必要である。そのような中、その有用性からヒト組織の医薬品開発研究への利用を促進あるいは可能にすべく、科学的、倫理的にそれらに対応し、さらには社会的コンセンサスを得るための情報発信の「場」として、先見性のある先生方により1994年にHAB協議会が創立され、創立9年目にして、単なる学術団体ではなく特定非営利法人HAB研究機構として大きく発展されたことに対して、関係者の並々ならぬご努力に敬意を表したい。

HAB協議会創立初期の活動の苦難な道のりの一端について、佐藤先生がNewsletter vol.9 No.1 P12に書かれているが、そのような地道な活動のお陰でヒト組織の使用について、平成9年の厚生科学審議会での「ヒト組織を用いた研究開発のあり方」についての討議に繋がったと理解している。この審議会については発言録が全てweb上で公開されたもので、

社会的コンセンサスを得るための大きな英断であったと思うと同時に、日本でもこのような手法が芽生えたことに感動した。このような活動により、漸くヒト組織の医薬品開発研究への使用が緒についたところと理解される。

一方、HAB協議会における活動の中で、企業の果たす役割もあるだろうということで、先ず、できるところから始めよう、一般社会に公表できるものでかつ社会の理解が得られるものにしよう、の2点から、製薬企業による共同プロジェクトとして、薬物相互作用データベースプロジェクトが立ち上がった。その中の1人として加わったが、活躍したのは池田さんを初めとした若手の人たちであった。各社で上位3~5の売上を誇る医薬品（売れていることは、服用している患者さんが多いということで、世の中の多くの人に役立つ情報を提供できることにもなる）について薬物相互作用に係るデータを取得することであった。それらは昨年、第一次のまとめをもって終了した。詳細については、池田さんの著になるHAB協議会年会の要旨集、Newsletterを参照されたい。スタート当初は各社最低3~5品の目論見であったが、各社とも新薬の開発研究を進める業務の合間をぬっての試験であったため、多くの医薬品についてのデータを取得することは出来なかった。しかし、各社の基

盤研究になったことなども考慮すると、成果に値するものと考えている。これらの研究成果を医療の現場で利用していただくのは無論であるが、一般社会の人に向けて分かり易く情報発信することが、残された一つといえよう。さらに、今後、さらに今回のプロジェクトと同一手法で取得したデータが各社から提供されることを期待してやまない。それは結局自分たちの研究の有用性を一般の人たちから認めていただける道に繋がるものと考えからである。

日本におけるヒト組織を用いる研究環境は欧米の環境に比較して、まだまだ大きな隔たりがあります。日本の社会風土にマッチしたよりよい研究環境を創出するためにも、HAB研究機構が、益々、ワークショップの役割を担って欲しいとも思っています。ワークショップの意味するところは「お互いの考えや立場の違いを学びあいながら、提案や企画をまとめる手法であり、その集まりの「場」のことと理解していますが、HAB研究機構がヒト組織試料を研究に使用することに対して開かれたワークショップの役割を果たすとともに、基礎研究活動の支援と社会への分かりやすい情報の発信機関として、さらに強いリーダーシップを持って活動されんことを願ってやみません。

(5) ヒト組織を利用した医薬品開発と私との係わり

MDSファーマサービス
秦 武久

私は藤沢薬品工業株式会社を退職し、研究を離れてからすでに3年になります。今回、本誌の<オピニオン>コーナーに執筆を依頼されたとき、お断りした方がよいのではないかと思いましたが、これまでの私とヒト組織を利用した研究との関わり、そして今考えて

□ワンポイント解説□

米国ではヒト組織を提供する非営利団体があり、それを基礎研究に使用するための社会的および倫理的システムが確立しています。日本ではそれが遅れており、新薬開発研究の推進に障害となっています。

いることを少し書かせて頂くことにしました。

今からおよそ15年前、1980年代の後半に藤沢薬品工業株式会社は米国法人を設立し、海

外での新薬開発に乗り出しました。その頃、新薬の開発だけでなく、研究機能も米国に持つべきだとの意見が日本および米国サイドから提言され、1992年、シカゴのRush Presbyterian St. Luke's Medical Center にRush Laboratory が設立されました。その後、1996年にNorthwestern University Research Park に移り、現在、FRIA (Fujisawa Research Institute of America, Inc) として研究活動が続けられています。

研究所の設立時に最も議論になったのが米国での研究テーマであり、一つは海外の臨床試験で問題になっていた薬物の血中濃度分析をGLP¹⁾ およびGCP²⁾ 下で実施できる体制を作ることにしました。しかしそれだけでは物足りず、議論を重ねた結果、当時日本では入手が困難なヒト組織を利用した薬物の薬効薬理や動態・代謝研究を研究テーマの大きな柱にすることにしました。当時、米国ではヒト組織を提供する非営利団体がすでにあり、研究所内にある500Lの大型冷凍庫が一杯になるほどのあらゆるヒト組織を集めることが出来ました。薬物動態・代謝研究で最初に取り組んだのが新鮮なヒト肝組織を用いた代謝研究で、当時米国で開発中の免疫抑制剤、プログラフ(FK 506) について肝での代謝を調べました。肝臓のスライサーを購入し、マイクロゾーム³⁾、ヘパトサイト⁴⁾、スライスにおける代謝の比較検討、小腸や肺組織での代謝等を検討し、血中濃度のバラツキに関して考察を加えました。

ヒト組織におけるもう一つの研究テーマは、ヒト皮膚を用いたFK 506プロトピック軟膏の皮膚透過性に関する研究でした。当時、皮膚透過性研究の権威であった Dr. Franz (University of Washington School of Medicine)の研究室に日本から研究者を派遣し、その技術を取得させました。薬物の経皮吸収にバラツキの大きいことはわかっていましたが、実際入手したヒトの皮膚は、白い皮膚、黒い

皮膚、毛むくじらの皮膚などがあり、米国での人種の多様性に改めて驚くとともに、吸収のバラツキが皮膚を見ただけでも予想されました。この時のヒト組織をつかったin vitro透過性試験のデータがヒトでの経皮吸収性の予測や処方剤のBA・BE⁵⁾ 比較評価に大いに役立ったことは言うまでもありません。その後、FRIAでのヒト組織を用いた研究は、今でも多くの開発品について行われています。

一方、社外では、1990年の半ばからHAB協議会の一員として、肝ヘパトサイトを使った薬物代謝の共同研究に携わり、また、ヒューマンサイエンス振興財団のヒト組織バンクの設立にも参加し、ヒト組織を用いた研究に少なからず関わってきました。

昨年、2002年度、米国FDAに承認されたNME (New Molecular Entity) の数はわずか16で、2000、2001年度に比較して約半分になっているとのレポートを最近みました。その理由としてはいろいろ考えられますが、新薬の開発が年々難しくなっていることは事実です。最近5年間の海外における新薬の成功率は前臨床段階から承認まででおよそ25%で、開発候補品の約60%が前臨床段階でドロップすると言われていています。それだけ、開発する薬物を開発の初期段階で絞っていることが予想されます。一方、開発中止の原因としてよく薬物動態的欠点が上げられますが、私は一番の原因は効かない、他剤と比較して効果が見劣りする、用量比例性がない—これには体内動態が関係しているかも知れない—といった臨床の成績が開発中止の大きな原因だと思っています。いずれにしても薬理/薬効、毒性/副作用、薬物動態全体で、開発中止の約80%を占めています。この結果について考えますと、当然のことですが、現在の先端科学、ゲノム、プロテオミックスを応用したヒト組織での研究からヒトでの安全性や有効性を予測することがますます重要になってくると思います。更に、これらの研究は出来る

だけ創薬の早い段階で実施することが望ましいわけですが、ヒト組織に限られた資源であることも考慮すると、実施のタイミング、目的を十分考えたうえで試験する必要があるかと思えます。

このような状況下にあって、昨年HAB協議会がNPO法人研究機構として新しい一歩を踏

み出した事は、新薬の開発のみならず、病気の診断、予防、治療に大きく貢献するものと思っております。新薬の開発は、常に知的財産権が絡むだけに、簡単なことではないのですが、ヒト組織を用いた研究成果が広く一般にも利用できるように活動して頂けることをお願いいたします。

用語説明

- 1) GLP : Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験実施の基準のこと。
- 2) GCP : Good Laboratory Practice 医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準のこと。
- 3) ミクロゾーム : 細胞から抽出した酵素成分を粗精製したもの。
- 4) ヘパトサイト : 肝臓を酵素処理によって単一の細胞状態にしたもの。
- 5) BA・BE : Bioavailability (生物学的利用率)
薬物を投与したとき、どれだけの量がどれだけの速さで生体内に入っていくかを数値で示したもの。これにより、生体における薬物の利用率・利用能を知ることができます。
Bioequivalence (生物学的同等性)
同一薬物を異なった剤形(注射、経口、貼付など)で投与して、それらのBAが等しい場合、それらの製剤は生物学的に同等であるといえます。

(6) テーラーメイド医療時代における人体試料の研究利用に際しての課題

株式会社薬事日報社 編集局
小沼 紀子

「生命の設計図」であるヒトゲノムの解読に成功したことで、疾患の発症原因が遺伝子レベルで解明されるようになり、世界各国は競って、個人の体質に合った医薬品開発などテーラーメイド医療に走り始めています。

ここ数年の間には、テーラーメイド医療の先駆的な薬剤として、疾患を引き起こす特定の分子をターゲットにした「分子標的治療薬」の開発が盛んに行われるようになりました。

分子標的治療薬として、一昨年6月に日本市場に初めて登場したのが乳がん治療薬の「ハーセプチン」で、続いて12月には白血病

ワンポイント解説

人体試料には研究試料としての価値に加えて個人情報としての価値があります。人権保護の観点から、研究にどこまで利用して良いのかについての社会的コンセンサスを得るための一層の議論が必要です。

治療薬「グリベック」も発売されました。グリベックは、白血病細胞の増殖メカニズムを分子レベルで解明し、その原因となる分子の働きを阻害する、新しいタイプの抗悪性腫瘍剤です。

臨床試験に参加した被験者の大半で、副作用は嘔気や筋痙攣や発疹など軽度か中程度と優れた臨床成績が報告されています。

一方で、臨床成績からは、分子標的治療薬が決して万能の薬でないことも明らかになっ

てきました。昨年7月に承認された肺がん治療薬の「イレッサ」では、今年1月末までに183人の急性肺障害や間質性肺炎など重篤な副作用による死亡が報告されました。実はイレッサでは、血中濃度の個人差が大きいこと、人によっては毒性が強くなる場合があるなど、安全に使える範囲が狭いことが薬学の専門家から指摘されております。

今後テーラーメイド医療が普及して、個人の体質に着目した薬剤の開発が進められるようになると、これまで以上に、薬物代謝や薬物動態の研究への期待が大きくなると思われます。個人の薬物動態の予測を可能にするゲノム情報を利用した薬理学（ファーマコゲノミクス）の研究はもちろんのこと、非臨床試験の段階で、薬剤の有効性や安全性を予測するためのヒト組織を用いた研究が重要になると考えます。その意味で、ヒト組織を米国の非営利組織から輸入し、国内の研究機関に供給されているHAB研究機構のご活動に寄せられる期待も今後ますます大きくなるものと思われます。

ただ、人体試料の研究利用にあたっては、日本人特有の感情として強い忌避感があり、受容されにくい社会的事情があることも事実です。それは、臓器移植法が施行されてからも脳死臓器移植の件数は伸びず、角膜移植や献血件数なども伸び悩んでいることなどからも窺い知れます。

最も気掛かりなのは、こうした研究が人体の一部である組織や細胞の提供によって支えられているにもかかわらず、試料提供者や患者を取り巻く問題が置き去りにされていることです。例えば、日本病理学会が一昨年夏に大学病院や研究機関に対して行った調査では、七割の施設が手術等で採取して不要になった組織等を、患者の同意を得ずに研究に使用している実態が明らかになりました。実は、1999年3月に昭和大学医学部の安原一教授が大学病院等81施設に対して行った同様の調査

でも、約八割の施設が同意を得ていないという結果が得られており、医療現場でのヒト組織の扱いを取り巻く状況は、残念ながらここ数年でそれほど変わっていません。

ここで指摘したいのは、人体試料には"研究試料"としての価値以外に、個人の遺伝情報や病歴情報といった"個人情報"としての価値があるという事実です。にもかかわらず、国内ではその研究利用や保管・管理についての統一したルールがないため、その管理等は研究者個人に委ねられており、しかも前述した調査結果が示すように、あたかも研究者の所有物であるかのように扱われているのが現状です。そこには試料提供者への倫理的配慮は感じられません。このような状況下では、人体試料から得られる患者のプライバシー情報の漏洩を防ぐことができませんし、万一、個人情報が第三者に開示されれば、差別など人権侵害につながる恐れがあります。人権保護の観点からも、研究等にどこまで利用してよいのか、行政や医師、研究者などの専門家、医療消費者などが納得ゆくまで議論し、早急に社会的コンセンサスを得る必要があります。

いまゲノム創薬や再生医療などのテーラーメイド医療の開発がグローバル市場で活発化し、人体試料を利用した革新的技術が実用化されようとしています。開発競争は熾烈さを極め、より安全で効果の高い医薬品等の迅速な開発が求められている中で、研究試料としての人体試料のニーズが高まることが予測されます。こうした流れの中で、現在の海外に依存したヒト組織の研究への供給は限界に来ており、日本人のヒト組織の安定供給に向けた体制整備が求められています。

しかし、人体試料の扱いをめぐることは、未だに国家レベルで十分な議論は行われていないとは言えません。国民に信頼されるシステムを構築するには、まだまだ多くの課題が残されており、HAB研究機構の先生方には、今後さらなるご活躍を期待したいと思います。

(7) HABって何？

東京大学大学院教育学研究科
国際移植者組織トリオ・ジャパン
若林 正

私のHABとのファーストコンタクトは、あるメーリングリストで「第2回HAB機能研セミナー」のお知らせを偶然目にしたのがきっかけでした。「HABっていったい何だろう？」と思ってホームページを見ると、“Human Animal Bridging”とありますが、判然としません。それでも米国の移植コーディネーターが講演されるということや、私にとって身近な肝臓について取り上げられるということで興味を持ち、1999年11月30日に開催されたこのセミナーに参加してみました。

当時の私は、次のような感想をWeb日記に記しています。

ヒトの組織の治療のための利用や研究のための利用について、提供して下さる患者さんとの関係の中でどう扱ったらよいのかというシンポジウムに参加してきました。インフォームド・コンセントに力を入れていて、情熱的に語ってくださった先生がいらっしやっただのには心強く思いましたが、某大学の施設内倫理委員会を設立したという偉い人が、移植医療について、「インフォームド・コンセントは誰に対してとるのか」と質問されていて、「コーディネーターです」とコーディネーターが答えると、びっくりされていたのには驚きでした。

私は、施設倫理委員会の中樞を担っている先生が、臓器移植法の施行から2年を経たにもかかわらず、臓器移植についてはほとんど知らないという現実を目の当たりにして、非常に不安になったのでした。また、「インフォームド・コンセントを得ることが大切である」ということは誰もが強調されておられたのですが、その内実や前後関係についてほと

□ワンポイント解説□

NPO法人化したHAB研究機構の学術研究と倫理面での取り組みとともに、社会への啓蒙などを通じて一般市民の関心を高める活動にも期待したいと思います。

んど触れられていませんでした。インフォームド・コンセントを「取る」という言葉も頻出し、consent=to feel togetherという原語の意味からは遠く離れていました。企業の方の発表からは、「倫理的問題」については「手続き論」で済ませようとしている印象も受けました。会場には一般市民の姿はもちろんなく、わずかに有名な法律や生命倫理の先生がおられただけでした。

このときから既に3年の月日が流れましたが、依然として、(1)人体の利用については、臓器・組織・細胞など様々なレベルで「バラバラに」検討されているが、包括的な取り扱いがなされていないこと(2)人体の利用に関わる諸組織間の連携が不十分であること(3)インフォームド・コンセントの重要性は認識されているが、その内実や前後関係については十分議論されていないこと(4)組織バンクや組織の研究利用については一般にほとんど知られていないことが、大きな問題のまま残されているように思います。

その後、様々な偶然の出会いが重なって、平成13・14年度厚生科学研究費補助金創薬等ヒューマンサイエンス総合研究「公共的な研究利用ヒト組織バンクシステム構築の検討」(主任研究者：自治医科大学小林英司先生)に関わらせていただくようになり、手術摘出組織の研究利用の実際について、現場の患者さんやご家族のお話を伺う機会を得たのですが、現場では想像を絶するようなことが行われていました。

状態が悪く、明日どうなるかもわからない、しかしながら、自分の状態については十分に

心得ている患者さんやご家族に対する、手術前日の数時間にも及ぶ空虚な「インフォームド・コンセント」。そして、もう話を聞く気力もない患者さんに対して、「あなたの血液と組織を研究に使いたい」という申し出と、「とにかく今サインして。説明文書は後で読めばいい。それに、この説明は入院日にしたことにしてほしい」というお願い。あるいは、ある日突然呼び出されて、何のことかわからないうちに、子どもの皮膚の一部を提供させられた、などなど。いずれも、「この施設だけが頼り」というすがる思いで、ある医療機関にかかれた方の声でした。早くから倫理委員会を設置したことでも有名な施設ですが、現実には患者さんやご家族の同意や選択の余地はありませんでした。

予想以上の現実に無力感を覚えながらも、こうした方々の声を活かして、臨床の現場に還元するためには、まずは関係する先生方に現状を把握していただくことが必要でした。そのためには何ができるだろうかと思い、たどりついたのが模擬患者(Simulated Patient)を用いたロールプレイやシミュレーションでした。未だ試行錯誤中ではありますが、現状把握のためにも、今後の教育のためにも、一つの有効な手段だと思っています(今年5月の学術年会の市民公開パネル・ディスカッションでも取り上げられるようです)。とはいえ、これもまた、「インフォームド・コンセント」「倫理委員会」といった言葉と同じ実体の伴わないものにならないよう、注意深く見守りたいと思っています。

元来、HABのセミナーや学術年会では、倫理的な側面についても先駆的な取り組みがなされてきたように思いますが、それがどこま

でどれほど浸透しているのかについては、NPO法人として再出発した今、再確認をしてみる必要があるのではないかと思います。

「NPO法人HAB研究機構」といっても、その名称すら、ほとんどの一般市民が、そしておそらくは多くの医師・研究者の方々もご存じないのが現状ではないでしょうか。団体の名称から活動内容がすぐにわかる方も皆無に近いでしょう。NEWSLETTERの「心をつなぐ命の科学」というキャッチフレーズも、イメージ戦略でしょうか、何やら抽象的です。

一方で、HABの新しいNEWSLETTERやWebは「ワンポイント解説」が付されているなど、わかりやすいものにしようという思いがとてもよく伝わってきます。是非、この調子で、組織を実際に提供する一般市民への広報活動に力を入れて頂きたいと思っています。

移植医療の恩恵を受けて現在生を得ている私は、医療技術の発展と進歩の成果を身にしみて実感しています。当然、臨床試験やヒトの組織を用いた研究が重要であることもよくわかっています。普段意識せずに医療の恩恵を受けている一般市民の側も、現在の医療が成立している背景については、もっと理解しようとする努力が必要だとも思っています。

インターネットであらゆる情報にアクセスできるようになっている現在、「素人」と「専門家」の間の情報格差はだいぶ縮まっています。HABに関わる研究者の皆様には、一般市民と共に新しい医療や医学研究のあり方を模索しようとする姿勢を抱き続けていただきたいと思っていますし、一般市民の側も、その熱意には真摯に応じていくような社会を築いていきたいものです。

3. HAB研究機構 附属研究所ニュース

HAB研究機構では、ヒト由来試料の有用性を広く実証するために国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究を行う一方で、利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究を行っております。このコーナーではその報告を掲載しています。

(1) アメリカの臓器移植ネットワークと研究利用

現在、アメリカでは年間約2万人もの患者が臓器不全症の治療として心臓、腎臓、肝臓などの臓器移植を受けている。時折、日本人患者が国内での移植を待たずに渡米して臓器移植を受ける事例がマスコミでも報道されるが、この肝臓移植に関しては、アメリカでは実に年間約5,000例もの手術が行われている。つまり全米のどこかで毎日約15人もの患者が肝臓移植手術を受けていることになり、その90%が脳死者からの臓器の提供である。これは、脳死での臓器提供が市民に理解され、臓器移植が臓器不全症の根治療法としてアメリカ社会で広く受け入れられているためであると考えられる。さらに、この膨大な数の臓器移植が医療サイドの卓越した技術と、ドナー患者から臓器を譲受するサイドの地道な努力に支えられていることが容易に想像できる。本稿ではアメリカでの臓器移植ネットワーク、すなわち移植を待つ患者の登録から、ドナー患者からの臓器の譲受まで、さらに移植に使用されなかった臓器・組織の研究利用の現状をこれら活動における民間団体の役割とあわせて紹介する。

アメリカでは1977年に設立されたUNOS (United Network for Organ Sharing, <http://www.unos.org>) というNPO団体が移植医療に関する総括的な事業を行っている。この団体は、患者団体、移植支援団体、移植関連学術団体などの、移植関係の当事者の代表からなる理事会で運営され、移植にかかわるさまざまな問題を議論し、移植が公平に、そして

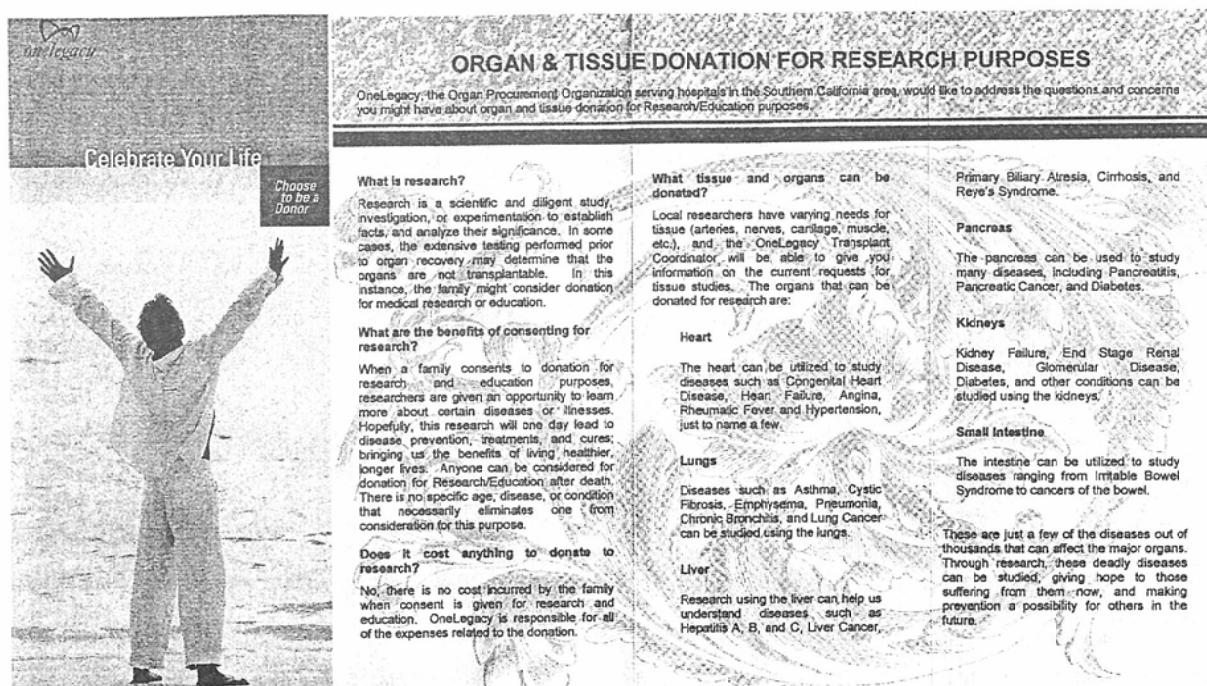
スムーズに行われることを目的として活動している。その主な活動は、移植ルールの作成と、全米の移植を待つ患者の登録である。このUNOSのルールに従って、以下に述べるOPO (Organ Procurement Organization) が全米各地で独自に臓器の提供をうけ、地域ごとに活動を展開している。

全米には62箇所のOPOが設置されている。これらのOPOはそれぞれ完全に独立したNPO機関で、地域からの臓器の提供から、移植医療への供給、そしてドナー家族、レシピエントとその家族への対応、さらに地域社会の移植医療に関する啓発活動を行っている。地域を担当するOPOがその地域で啓発活動を行い、臓器の提供を受け、地域内の病院で待つ患者に臓器を移植する。原則として臓器が地域を越えることはないため、活発なOPOのあるところに移植医療が集中することとなる。西海岸最大の都市であるロスアンジェルスには、1,740万人の住民をかかえる7カウンティを管轄するOneLegacy (<http://www.onlegacy.org>) というアメリカ最大級のOPOがある。このOneLegacyは、7カウンティ225箇所のドナー施設病院で脳死者からの臓器提供を推進し、提供される臓器を7カウンティ内のカリフォルニア大学ロスアンジェルス分校 (UCLA)、カリフォルニア大学アーバイン分校 (UC Irvine)、南カリフォルニア大学 (USC) など14の移植施設病院に供給している。この、OneLegacyはロスアンジェルスという様々な人種と宗教の混在した地域で

脳死臓器提供の必要性を市民にうったえ確実な成果を上げてきている。また、ドナー家族、レシピエントとその家族への対応を行っているが、それらはドナー専門の移植コーディネーター、レシピエント専門の移植コーディネーターと分業化され、専門家から適切な対応が取れるような配慮が成されているという。

臓器移植のために提供された臓器は、レシピエント側の免疫の障害などさまざまな医学的な理由で移植に供されないことがある。臓

器移植の普及とともに、アメリカでは移植不適合臓器の研究利用が行われるようになってきた。OPO 設立当時は移植医療のための研究に利用されていたものが、今日では一般の研究にも供されている（図1）。このヒト組織の研究者への供給は、以下に述べる NDRI (National Disease Research Interchange) が全米のOPOとネットワークを持って、臓器・組織を供給している。



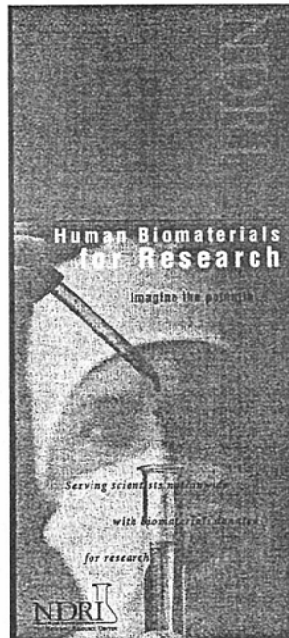
(図1. OneLegacy のパンフレット、研究目的のヒト組織の利用を説明している)

NDRI (<http://www.ndri.com>) は1981年に非営利機関として設立された団体で、設立者の Ducat 夫人が若年性糖尿病を発症した子供を持ち、この分野の治療の遅れがヒト由来組織を糖尿病の研究に用いることが出来ないことにあることを知ったことに始まる。その後、Ducat 夫人は病院関係者、研究者、行政当局、政治家の間を回り、研究目的のためにヒト組織を供給することを目的に、NDRIを非営利機関として設立した。ヒト組織の供給は、個々の研究者から提出される研究計画書の科学的倫理的妥当性を審査した後に、その

必要とされる組織を医療機関や、全米のOPOそして、アイバンク等の組織バンクなどから入手して研究者に実費で供給している（図2）。設立当初はアメリカでも医療機関との共同研究という名目でのヒト組織利用が主流であり、NDRIはフィラデルフィアで一婦人が始めた非営利団体ということで、NDRIから供給するヒト臓器・組織の量は多くなかった。しかしながら、非営利団体という第三者が介在し、第三者により研究の妥当性が審査されることで研究の倫理性や透明性が向上したこと、そしてNDRIの供給を受けて行った研究が成果

を出して高く評価されたことで、NDRIは全米でその活動が認められた。その後、NDRIを利用する研究者は増大し、2001年に研究者

へ供給した臓器・組織の検体数は17,000にも及ぶ。



NDRI is your national resource. We've more than 20 years of experience getting it right. Our national network for tissue retrieval stretches from coast to coast. We work with major medical centers, hospitals, pathology services, eye and tissue banks, and organ procurement organizations to bring you quality human tissues and organs prepared precisely according to your research needs.

We can even help you find specimens that may not be available to you locally.

All donor information is confidential, and all tissue is collected under the guidelines of informed consent by donor families.

NDRI is on 24-hour call.

Our trained procurement team coordinates the retrieval, preservation and delivery of each specimen you request for your research. We're available round the clock to ensure proper procurement and delivery of all shipments.

NDRI offers you easy access.

Just one phone call will start our "Fast Track" application process. We'll begin to identify tissue sources for your specific needs. The entire application review and approval process takes only two to three weeks.

Call NDRI at 800-222-6374 or e-mail us at research@ndri.com for more information or a permit application.

Just click! Visit us online, and download an application at www.ndri.com.

NDRI supports science on the leading edge.

We're a non-profit organization, funded by the National Institutes of Health. More than 60 medical researchers volunteer on NDRI's board and scientific review committees. Together with our NIH program advisors, they help set our benchmarks for quality performance and customer service.

Researchers tell us time and again they like our timely, efficient service and have come to rely on the quality specimens we provide. Their work has led to more than 1,400 publications and peer reviewed articles in the past decade. They represent countless areas of scientific investigation, including:

- Aging
- Alzheimer's
- Arthritis
- Asthma
- Cancer
- Cardiology
- Cell Biology
- Diabetes
- Environmental Health
- Genetics
- Hearing/Deafness
- Immunology
- Medical Devices and Implants
- Neurology
- New Animal Models
- Ophthalmology
- Orthopedics
- Sports Medicine
- Genitourinary Tract
- Stem Cells
- Toxicology
- Preclinical Drug Evaluation
- Transdermal Drug Delivery
- Urology

NDRI - The National Resource
Serving scientists since 1980

You'll find NDRI at work with scientists from top research centers, including:

Baylor College of Medicine, Boston University School of Medicine, Case-Western Reserve University, Cedars-Sinai Medical Center, Columbia University, Cornell University, Duke University, Emory University, Georgetown University, Howard Hughes Medical Institute, Joslin Diabetes Center and the Harvard Medical School, Krege Eye Institute, Massachusetts Institute of Technology, Mt. Sinai School of Medicine, National Institutes of Health - NCCAM, NCI, NCR, NID, NIDDK, NHLBI, NIA, NIAID, NIAMS, NICHD, NIDA, NIDCD, NIDDK, NIDR, NIEHS, NIGMS, NIMH, NINDS, Northwestern University Medical School, Pennsylvania State University, Purdue University, Rensselaer Polytechnic Institute, Rutgers University, Stanford University, State University of New York, Tufts University, University of California, University of Chicago, University of Pennsylvania, U.S. Army, U.S. Dept. of Agriculture, U.S. Food and Drug Administration, Vanderbilt University, Washington University School of Medicine, Wilmer Eye Institute and the Johns Hopkins University School of Medicine, Wistar Institute, Yale University

図2. NDRIのパフレット（様々な分野でヒト試料が有用であることを説明している）

ヒトの臓器・組織の売買はアメリカでも禁止されており、ヒト組織の供給は実費のみで行われている。しかしながら、民間団体のNPO組織であるOPOもNDRIもヒト臓器・組織の移植医療や研究への有用性の市民への啓発活動から365日24時間体制でコーディネーターを待機させドナーから臓器・組織の供与を受け、その臓器・組織を待つ人に供給する体制を必要とすることまで、NPO組織の運営費用は莫大なものとなる。アメリカでは個人や財団からの高額寄付が一般的に行われ、芸能人、有名スポーツ選手そしてノーベル賞受賞者などが、社会へのボランティア活動の

一環として、さまざまな医療に関係する事業の募金活動や啓発活動に携わっている。臓器移植やヒト組織を用いた福祉の向上を目指す高度の研究が、これらの基金に支えられた民間団体のNPO組織によって仲介され、さらに市民の理解や協力を得てアメリカでは成功をおさめた。わが国において、アメリカ式のシステムを導入して民間団体の活動だけで、この臓器ネットワークを構築することは難しいが、高度な医療研究を支えるための行為に市民レベルで参加することは可能である。

（文責：HAB研究機構附属研究所・鈴木 聡）

(2) アメリカにおける臓器・組織の研究利用のための インフォームド・コンセントに関して

1998年12月の厚生大臣への答申「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方のついて一医薬品の開発研究を中心に」以来、我国でもヒト組織の重要性とそれを研究に使うための環境作りが進められています。しかし、科学技術先進国であるアメリカ合衆国では既に1970年代からヒト組織を医薬品の研究開発に用いることができるというところまで法整備が進み、現在は活発な研究利用が行われており、我国には大きな遅れがあるといえます。

HAB研究機構の前身であるHAB協議会は、米国のNDRIとInternational Partnershipを1996年に締結し、2003年1月末までに6種類のヒト組織、200以上の検体を国内の研究者に提供して参りました。これらの試料は研究目的に使用することについて同意の得られた移植不適合組織であるため、試料と共にウイルスに関する検査結果やドナー情報が添付されています。ドナー情報には人種・性別・年齢等のほかに病歴や嗜好品・常用薬などの情報が含まれています。

さて、医薬品の研究開発にヒト組織を用いるためにまず1番に行われることは何でしょうか？ それはその組織の所有者（ドナー）から同意を得ることです。同意を得るにはドナーや、ドナーが亡くなっている場合にはその近親者に対する十分な説明が必要です。これが最近、我国でも大きく取り沙汰されているインフォームド・コンセント（IC）による同意です。

ICはドナーやその家族と医療機関の間で行われる一種の契約です。しかし、日本は契約社会でないため、まだこのICについては中々一般化しておりません。そこで、今回はアメリカにおけるICについて述べたいと思います。

ICの同意書については、ドナーやその家族

と医療機関との間で結ばれるものであるため、そのコピーを外部機関へ提供するかについては病院側の判断に任されています。しかし研究目的に使用することに同意を得られた試料のみがNDRIに送付されますので、HAB研究機構に供給されるヒト試料の全てには、病原ウイルス検査結果とドナーの同意に関してNDRIが保証する書類が添付されています。

先にも述べましたが、HAB研究機構は米国NDRIを介して200名以上の方から供給されたヒト試料を取り扱って参りました。この際、試料には様々な書類が添付されており、実際に全体の約75%の検体については、医療機関がドナーやその家族と交わしたICの同意書（コピー）が添付されてきております。当然のことですが、この書式は各医療機関によって異なっております。しかし、殆どの書式がレター（A4）サイズ1枚以内で書かれており、大別すると次の2つに分けられます（次ページ参照）。

Aは予め書式に臓器・組織が羅列されており、その中から選ばれたものについて移植や研究目的での使用を承認するもので、Bは特に臓器・組織の指定は無く、移植や研究目的での使用を承認するものです。

どちらも最初に、誰がこのICの説明を受けたかが記入されます。これにはドナーとの関係や、説明を受けた日付等が記載されています。

次に、Aのタイプではどの臓器・組織について了承するかをチェックする欄があります。そしてその選ばれた臓器・組織について、仲介に入るOPO（Organ Procurement Organization：ヒト組織入手機関）およびこの病院が移植・研究・治療の目的で摘出することについて承認するという一文が入っています。また、それらの臓器・組織については、OPOの責任で医学と倫理の基準に基づいて分配さ

書式：B

CONSENT FOR DONATION OF NON-HEART BEATING CADAVER ORGANS AND TISSUE

I, _____, being next-of-kin or _____ of _____ (name of next-of-kin/guardian please print) _____ (relationship) _____ in order that humanity may benefit, give consent to the _____ (name of donor) _____ for the donation of the following (circle below):

- 1. Kidneys Yes No 9. Saphenous veins and other blood vessels of the legs Yes No
2. Heart Yes No 10. Bone/Lower extremities/veins and associated soft tissues Yes No
3. Liver Yes No 11. Bone/Upper extremities and associated soft tissues Yes No
4. Pancreas Yes No 12. Bone/Ribs Yes No
5. Lungs Yes No 13. Vertebral bodies Yes No
6. Small bowel Yes No 14. Skin/Upper body Yes No
7. Eyes/Conceas Yes No 15. Skin/Lower body Yes No
8. Heart for Valves and Pericardium Yes No 16. Other-Specify below: Yes No

The organs and tissues designated above are given for the purposes of translatation, research and therapy. I understand that the surgical recover will take place at _____ (Hospital)

I understand that tests gifts are made to _____ and that _____ will coordinate the recovery and distribution of these gifts according to medical and ethical standards. The costs related to organ and tissue recovery will be sent _____ and are not the responsibility of the donor's next-of kin.

I authorize the release of a complete medical and social history, including autopsy findings (if performed) to _____ or its designee. I authorize the removal of blood and tissue sample (including lymph nodes and spleen) needed for tests to determine suitability and compatibility of potential transplant recipients. I authorize _____ or its designee to arrange for any necessary tests including, but not limited to: hepatitis, HIV and other tests to assist in determining organ function(s) and suitability of the organs and tissues for transplantation.

I understand that death has been determined and recorded in the medical records. For vital organs, I understand that artificial support of respiration and heartbeat will be continued during the recovery and discontinued upon completion of the procedure. During the recovery of tissues this support is not required.

I acknowledge that I have read this document in its entirety, that I have had the opportunity to ask and have answered any questions and that I fully understand this document. I consent to the donation(s) described above.

(Signature of the next-of-kin? Date & Time) _____
(Street Address) _____
(City/State/Zip Phone) _____
(Signature of the next-of-kin? Date & Time) _____
(Street Address) _____
(City/State/Zip Phone) _____
(Witness #1 Date & Time) _____
(Witness #2 Date & Time) _____
Check box if verbal consent obtained? _____
(Person responsible for coordinating donation: e.g. _____ coordinator Hospital's Designated requestor)

The uniform Anatomical Gift Act establishes the following order of priority: (1) spouse, (2) adult son or daughter, (3) either parent, (4) adult brother or sister, (5) guardian, (6) any other person authorized or under obligation to dispose of the body. If verbal consent obtained: (i) print name(s) of next-of-kin and any witnesses and (ii) note date and of consent.

書式：A

RECORDED TELEPHONE AUTHORIZATION FOR REMOVAL OF ORGANS AND OTHER BODILY PARTS

_____ (Hospital Name) _____, being related to the decedent, _____ (Date) _____ (Name of donor)

- 1. () Spouse
2. () Son or daughter 18 years of age or older
3. () Parent
4. () Brother or sister 18 years of age or older
5. () Guardian of the person
6. () Other person authorized or under the obligation to dispose of the body, describe _____

hereby authorizes _____ and _____ (Hospital) and their physicians, surgeons and staff and other lawfully authorized persons to evaluate, remove and transport the specified organs, tissue and other bodily parts of the decedent, as noted below, (check any or all) for use in:

- A) () transplantation to another person or persons
B) () transplantation, research, education, or the advancement of science
C) () additional organs, tissue and samples may be recovered for research only purposes.

I further authorize the performance of measures necessary to preserve organs and tissue for transplantation, and the performance of required tests, including serological testing for hepatitis and HIV, and release of all medical records, medical examiner/coroner reports and other information necessary in order to carry out any of the foregoing purposes or as may be required by law. Any confirmed positive serologic test will be confidentially reported to _____.

I consent to the release of the remains to _____ and their authorized agents for the transport to an appropriate facility for organ and tissue recovery if necessary.

I hereby certify that, to the best of my knowledge, this authorization is not contrary to the wishes, religious or moral beliefs of the decedent not do I have knowledge that it is opposed by any member of the family.

Organs/tissue to be donated: _____

Do you agree to the consent read to you? _____

(Name, Please Print) _____ (Witness/Time) _____
(Next of kin Address) _____ (Address & Telephone Number) _____
(Next of kin Telephone Number) _____ (Donor Number) _____

はHABに添付される際にマスクされている部分です。

れ、コストについても OPO が責任を持つことが明記されています。更に、移植や研究・治療に使用するために必要な血液検査を受けることや医学的履歴の公開を認める一方で、手続きが完了するまでは医学的な延命措置がとられ、医学基準に基づいて「死」が確定することを了解するという文章があります。

B タイプの書式についても、内容はほぼ同じです。但し、B タイプの書式では使用の目的を言及しており、A) 移植目的のみ、B) 移植・研究・教育・高度な科学目的、C) 付加的な組織やサンプルについては研究目的のみ、の3つの選択肢から選ぶようになっています。そしてこの選ばれた目的のために、OPO や資格のある医療関係者が組織を摘出することを承認しています。更に、使用目的のために必要な検査を受けることや情報を提供することを了承し、提供する臓器・組織を記入する欄が設けられています。

OPO ではこの書式説明の最後に、ヒト臓器・組織を用いた医学研究の重要性についての説明をします。そして最後にこの説明を受けた人が、これらの説明を理解した上で同意したとして署名するようになっています。

この他 OPO では「臓器移植やヒト試料を用

いた医学研究は生命を救う」という理念の元に様々な活動をしています。あくまでも研究者は医療を向上させる役を担っているにすぎず、生命を救うのはドナーである提供者です。臓器提供は「生命のリサイクル」として、一人の死が多くの人々の QOL (Quality of life : 物質的な快適さとは別の健康や充実感などの日常生活の満足度) を改善するためのものであるということです。

日本では平成9年に施行された「臓器の移植に関する法律」によって、移植不適合とされた臓器については処分（現在では焼却処分）することが定められています。そのため、現在のところ日本人のヒト組織を研究目的で使用するには手術等で摘出されたヒト組織しかないこととなります。しかし、日本人のための医薬研究には日本人由来のヒト試料が必要であることは言うまでもありません。それには日本人からの組織提供が増えることを願う一方で、ドナーやその家族の立場を理解し、信頼に基づいた善意の提供を得ることができるよう相互理解を深める必要があると思われます。

(文責：HAB 研究機構附属研究所・新倉靖子)

4. H A B 研究機構 会員の頁

H A B 研究機構では多くの賛助会員・正会員の皆様との共同研究を行っております。このコーナーではそういった皆様から頂きました研究報告や研究所・教室の御紹介、その他ヒト組織の有効利用に関することなど、多岐に渡るご意見・感想を掲載しています。

(1) ヒト肝臓試料を用いた代謝研究例

—ジアセチル還元酵素のラットとの差異について—

東北薬科大学 第一薬剤学教室
田中 頼久

薬理作用は多くの場合、血中薬物濃度と密接に相関する。この血中濃度を制御する主要因として、肝臓における薬物の代謝過程が重要視されている。代謝とは、生体内で薬物の化学構造が酵素反応により変化することで、脂溶性の薬物に水溶性が備わることになり一般に、薬物の作用は低下ないしは失われる。薬物代謝酵素はその性質に多少の異常があっても生命維持に別状はなく、従って異常酵素を有する種および個体でも生存が可能であり、それが、薬物代謝酵素の種差、性差、人種差あるいは個体差等の要因であるとする考えがある。これらの現象の中でラット性差にはホルモンによる制御が、他には遺伝的な要因が強く関わっている。さらに、薬物代謝酵素は環境因子により誘導あるいは阻害を受けるものが多く、誘導は低分子異物に対する生体の防御機構の役目を果たしているという見方もある。その他、病態や年齢による薬物代謝酵素活性の変動も種々報告されている。

このように、薬物の薬効・毒性に強く関与する薬物代謝酵素の性質は非常に複雑で、特に著しい種差の存在がヒトにおける体内動態の予測を困難にしている。従って、ヒトにおける薬物体内動態の予測のためにはヒト試料を用いて詳細に検討することが必要になって

□ワンポイント解説□

ビール、バター、コーヒーなどに含まれるジアセチルは変異原性物質です。それを解毒するジアセチル還元酵素 (DAR) に焦点をあてて、ヒトとラットの違いを研究しています。

くる。本報告では、この古典的な問題を、ジアセチル還元酵素 (DAR) という酵素について検討した例を紹介する。因みに、ジアセチルは Ames 試験で弱いながらも陽性を示す変異原性物質で、ヒトはビール、バター、チーズ等の醗酵品或いはコーヒーやタバコ等の嗜好品を介して摂取している。なお、本酵素は基質となるジアセチルの構造から考え、既知酸化還元酵素のどれかに一致するものと予想し同定は、精製した酵素のトリプシン消化産物を質量分析に付し、得られるペプチドマスタデータをデータベース検索するペプチドマスマインガープリンティング法により行った。なお、ペプチドの nano-LC FT/ICR/MS 測定は、三共株式会社・バイオメディカル研究所において、APEX II 70e フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析装置 (Bruker Daltonics, Billerica, MA) を用いて行われた。

ヒト肝上清画分から各種クロマトグラフィーを組合せ行うことにより DAR-1?DAR-8 の 8 種類の DAR を精製した。DAR-1 と DAR-2 はアルコール脱水素酵素 β サブユニット (EC1.1.1.1, ADH-2)、DAR-3 と DAR-4 はトランス-1,2-ジヒドロベンゼン-1,2-ジオール脱水素酵素 (EC1.3.1.20, AKR1C1)、DAR-5 はカルボニル還元酵素 (EC1.1.1.184, CBR1)、DAR-7 と

DAR-8はアルデヒド還元酵素(EC1.1.1.21, AKR1A1)と同定された。これら酵素のジアセチルに対する V_{max}/K_m 値は、DAR-5が他の酵素と比較して高い値を示したことから、ヒトにおけるジアセチルの還元にはカルボニル還元酵素がより強く関与していることが示唆された。また、DAR-2は、47番目のアミノ酸がアルギニンであること、エタノール酸化の至適pHが10にあること、主たるアルコール脱水素酵素が $\beta 1 \beta 1$ とされている欧米人の肝臓を酵素源としていること等から、アルコール脱水素酵素 $\beta 1$ サブユニットと推定した。ところで、同定された酵素の多くは対をなしていたが、これはバリエーションの存在によるのではなく、おそらく生体試料を処理する際プロテアーゼ等の作用により生成した副産物である可能性が示唆された。

一方、ラット肝臓中には主たる酵素が1種とマイナーな酵素が2~3種しか存在せず、ヒトに比べ種類が少ないことが分かった。主酵素は3 α -ヒドロキシステロイド脱水素酵素(3 α -HSD, EC1.1.1.50, AKR1C9)と同定された。今のところ、ヒト肝臓中に存在するジアセチル還元酵素として3 α -HSDは同定されておらず、逆にラットではNADHで活性が増大する

成分が見られないことからアルコール脱水素酵素の関与はなさそうである。このように、ヒトと実験動物として繁用されるラットの間で、ジアセチルの代謝に関与する主要酵素に著しい種差が認められた。

Ames試験で変異原性を示すジアセチルがヒト肝臓に存在する広範囲の酸化還元酵素により代謝されることは、ヒトにとって好ましい状況であると言える。何故なら、もし単一の酵素しか関与しないとすると、遺伝的要因によりその酵素が欠損あるいは非常に弱い活性しか持たない個体ではその毒性化合物から生体を防御することが困難になるからである。これらのことを考慮すると、ヒトは飲食品から摂取し暴露されているジアセチルの解毒機構として、幾重もの酵素を獲得してきたものと思われる。

以上、変異原性を有するジアセチルの解毒酵素について、最新の質量分析機器を用いヒトとラットにおける種差を明らかにした。本研究はヒト試料の使用なくしてはあり得ず、今後益々より良い医療を目指したヒト由来試料の有効利用に関する研究が各方面から示されるものと思われる。

(2) 塩酸イリノテカンの代謝と遺伝子多型

千葉大学大学院 薬学研究院
薬物学研究室 細川 正清

塩酸イリノテカンは、図1に示したような代謝経路で代謝される。この代謝経路の中の、CESとUGTおよびCYP3A4に関しては、個人差が報告されている。これらの、個人差については遺伝子多型が原因となっている可能性も考えられているが、詳細は明らかとなっていない。そこで、このなかで特に塩酸イリノテカンの代謝活性化に重要な役割を果たしているカルボキシエステラーゼ (CES) と抱合代謝に重要な役割を果たしている UGT

□ワンポイント解説□

塩酸イリノテカンの代謝活性化と抱合解毒酵素の個人差とその原因となる遺伝子多型に関する研究のなかで、薬物のヒトへの安全性評価にとってヒト組織研究の有効性が実感されました。

グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) の個人差と遺伝子多型の関係について、ヒト試料を用いて検討している。この関係が明確になれば、抗がん剤のオーダーメイド治療が可能となると考えられるので、ヒト試料を用いた研究が、最終的に医療に貢献できるものと考えて研究を行っている。

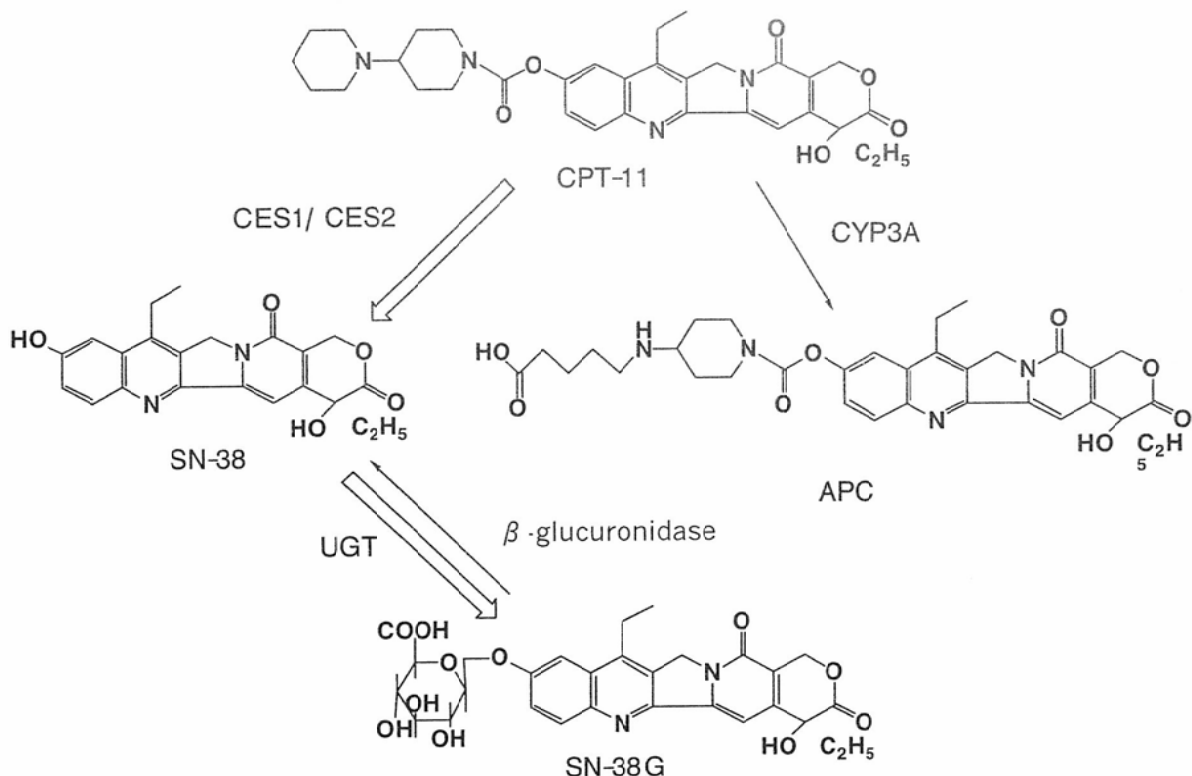


図1 塩酸イリノテカン (CPT-11) の代謝経路

1. ヒト肝CESによる塩酸イリノテカンの代謝活性化の個人差

CES活性の個人差の原因の解明を目的としてヒト肝試料から調製したミクロソーム画分を用いてCES活性を測定した結果、塩酸イリノテカンおよびPNPAに対する活性に大きな個人差が認められた。また、ヒト肝ミクロソーム画分のCES含有量をWestern blot法を用いて測定したところ、CESアイソザイムであるHU1の含量に顕著な個人差が認められた。さらに、CES HU1の含有量とCES活性の相関を求めたところ、高い相関が認められた。これらのことから、塩酸イリノテカン水解活性およびPNPA水解活性と高い相関を示した。以上の結果から、肝CES活性の個人差の原因はCES HU1発現量の差異である可能性が強く示唆された。

そこで、発現調節機構を調べるために、CESHU15'上流の塩基配列の解析を行ったところ、この配列には、TATA boxは認められなかったが、Sp1、CCAAT box、C/EBPといった転写制御因子の結合しうるコンセンサス配列や、転写開始点付近にイニシエーターのコンセンサス配列が認められた。さらに、CES HU1遺伝子5'上流約3kbについてPCRを用いてさまざまな長さのDNAを増幅し、pGL3 Basicベクターに組み込んでreporter gene analysisを行ったところ、転写開始点を+1として-160~+122の領域で基本プロモーター活性を示すことが明らかとなった。また、-160~-114を失うとプロモーター活性が消失することから、この領域がCES HU1遺伝子の転写制御に重要であると考えられた。そこで、-160~-114近傍の配列をプローブとし、ヒト肝ガン由来FLC7細胞株の核タンパクを用いてgel mobility shift assayを行ったところ、DNAとタンパクの特異的な結合が認められ、基本プロモーター活性に大きく関与する転写因子の存在が示唆された。

2. ヒト小腸における塩酸イリノテカンの代謝活性化

塩酸イリノテカンの毒性が腸管において認められることから、ヒト小腸および肝ミクロソームにおける塩酸イリノテカンの加水分解活性のkinetic parameterを測定したところ、小腸の方がKm値が低く、肝よりも小腸において効率的に塩酸イリノテカンが代謝活性化される可能性が示唆された。また、10検体のヒト小腸ミクロソームを用いて小腸における塩酸イリノテカン水解活性の個人差を検討したところ、個人差が認められた。次にCESに特異的な阻害剤であるBNPPを用い、CESによる塩酸イリノテカン水解活性の阻害実験をおこなったところ、阻害率に個人差が認められたことから、CES活性の個人差が塩酸イリノテカン水解活性の主要な原因となる可能性が強く示唆された。さらに、ヒト小腸ミクロソームにおけるCES含有量をwestern blot法により測定したところ、CES HU3の含有量に個人差が認められた。また、CES HU3の含有量とCES活性の相関を求めたところ、高い相関が認められた。これらの結果から、塩酸イリノテカン水解活性の個人差は、CES HU3の発現量に起因する可能性が考えられ、ヒト小腸CES HU3の個人差が、塩酸イリノテカンの効果および副作用発現の個人差に関与することが示唆された。

次に、in vivoでの細胞毒性を予測する基礎的検討として、CES遺伝子導入細胞を用いて塩酸イリノテカンによる細胞毒性について検討したところ、塩酸イリノテカンはCES HU3においてCES HU1よりも強く代謝活性化され、高い細胞毒性を示した。この結果から、CES HU3による代謝活性化が、塩酸イリノテカンの副作用である重篤な下痢の要因の1つとなる可能性が示唆された。

以上の結果より塩酸イリノテカン代謝活性化能は小腸において高く、その個人差はヒト小腸CES HU3の発現量に起因する可能性が

示唆された。また、CES HU3による小腸での塩酸イリノテカンの効率的な代謝活性化が、塩酸イリノテカンの副作用発現の要因となる可能性が強く示唆された。

3. 塩酸イリノテカンの解毒代謝に関与するヒト肝UGTの個人差

また、塩酸イリノテカンの代謝活性体のSN-38は、UGTにより抱合体であるSN-38グルクロニド(SN-38G)に抱合代謝され毒性が軽減されることが知られており、UGTによる抱合活性の個人差が副作用の要因となる可能性が示唆されている。そこで、つぎに塩酸イリノテカンの解毒代謝経路において重要な役割を果たしているヒトUGTアイソザイムを同定するとともに、UGTの遺伝子多型とSN-38抱合活性との関連についても検討を行い、SN-38抱合活性の個人差の要因の解明を試みた。

SN-38抱合活性に関与するUGTアイソザイムの同定を8種類のUGTアイソザイム発現系を用いて調べたところ、UGT1A1, 1A7, 1A9, 1A10において活性が認められたが、UGT1A1において最も高い活性が認められた。また、UGT1A1の特異的基質であるビリルビンを用いてSN-38抱合活性への影響を調べたところ、UGT1A1発現系において顕著に阻害され、肝ミクロソームと同様の阻害が認められた。以上の結果より、SN-38の抱合にはUGT1A1の寄与が高いことが明らかとなった。

また、SN-38を基質に用いた場合のUGT活性をヒト肝ミクロソームを用いて測定したところ、約10倍の個人差が認められた。さらに、抗UGT1A1, 1A6, 2B7抗体を用いてウエスタンブロット法により定量したところ、

UGT1A1の発現量に大きな差異が認められ、さらにSN-38抱合活性との間に高い相関を示した。またreal time PCRによりUGT1A1のmRNAを定量したところ、mRNA発現量に個人間で大きな差異が認められた。以上の結果からSN-38抱合活性の個人差の原因はUGT1A1発現量の差異による可能性が強く示唆された。

そこで、肝より抽出したgenome DNAを用いて、UGT1A1の遺伝子多型として報告されている33種の変異の中で、現在までに日本人に多く発見され、SN-38抱合活性に影響を与える可能性のある、TATA boxにおけるTA2塩基の挿入であるUGT1A1*28、exon1の211位のG→A変異であるUGT1A1*6、exon5の1456位のT→G変異であるUGT1A1*7の3種の遺伝子多型について解析を行った。その結果、UGT1A1*28はホモ接合体が1例、UGT1A1*6についてはヘテロ接合体が2例見つかった。またUGT1A1*7はすべてwild typeであった。しかしながら、SN-38抱合活性とUGT1A1遺伝子変異の間に明確な相関は認められなかった。現在、著者らの研究室ではUGT1A1遺伝子上流の変異と転写活性の関係について調べているところである。

以上、塩酸イリノテカンの代謝活性化と抱合解毒酵素の個人差とその原因となる遺伝子多型について調べてきたが、臨床においてオーダーメイド治療のための遺伝子診断として使用するためにはさらに詳細な検討が必要であると考えるため、ヒト試料を用いた研究を活かすために、日夜努力して研究を続けているところである。

(3) H A B協議会からのヒト組織試料を使った検討の報告

大塚製薬株式会社 徳島研究所
代謝分析研究部 廣田 雅生

大塚製薬株式会社代謝分析研究部は徳島市北部にあります。その研究業務は、創薬段階から非臨床試験、新薬申請、市販後調査までの広範にわたる薬物動態研究を担っています。この稿では、ヒト組織試料を私たちの研究部の薬物動態研究を通して、ヒト用新医薬品の有効性と安全性を評価するために、どのように有効利用しているかの一端をお示しいたします。

弊社での薬物動態研究の1つとして、どのように、また、どの程度、新薬候補化合物あるいは医薬品が生体内に吸収、分布、代謝、排泄されるかを検討しています。臨床試験前までの開発初期段階では、新薬候補化合物の有効性や安全性は未知であるために、あらかじめ、ラットやイヌなど実験動物を用いて検討します。しかし、これまでの多くの研究者

□ワンポイント解説□

リファンピシンはヒトのみで酵素誘導がかかることが知られている代表的な薬物です。製薬会社はこのヒトでのみおこる薬効・副作用を調べなければなりません。

により、医薬品など化合物が吸収、分布、代謝、排泄される程度には動物種により差があること、すなわち、実験動物とヒトでは化合物の薬物動態が異なる可能性があることが知られています。たとえば、多くの化合物は生体内に取り込まれた後、P450などの薬物代謝酵素によって代謝されます。これら薬物代謝酵素の多くは、動物種によって酵素の型が異なっていたり、また、代謝に関わる酵素の種類が異なっていたりします。その結果、開発中の新薬候補化合物では、ヒトでの薬物動態がラットなどの実験動物のものとは異なる可能性があり、実験動物では見つからなかった不都合な薬物動態のプロファイルを示すことがあります。そこで、より安全に、より確実に、

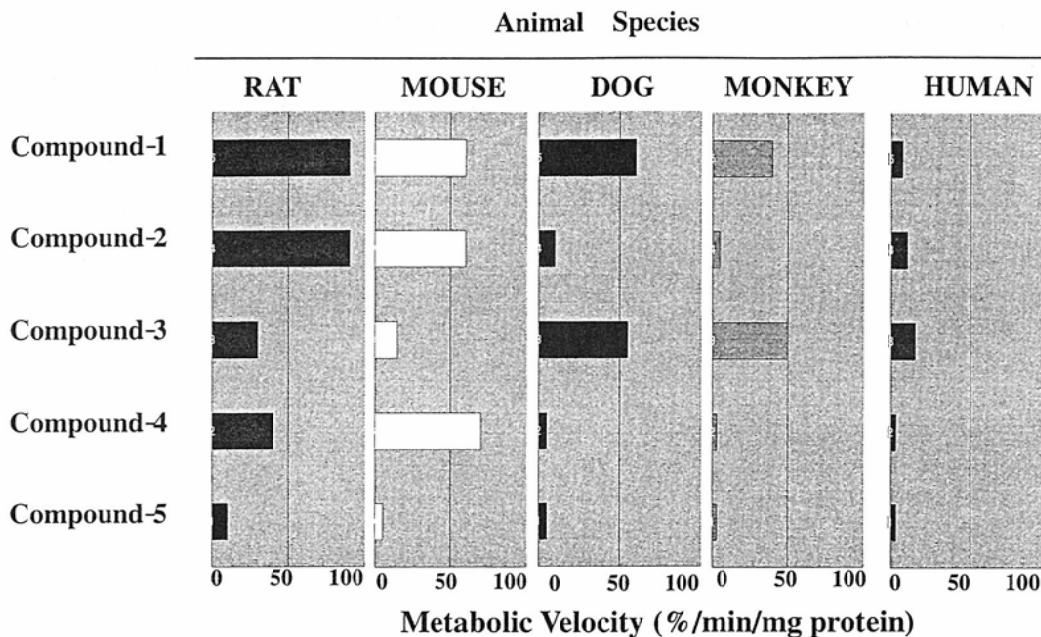


図1 ヒトおよび実験動物間の代謝安定性の比較例

臨床試験を行うために、事前に、ヒト組織試料を用いて、新薬候補化合物のヒトでの薬物動態を予測検討する試みが現在行われつつあります。たとえば、図1はヒトと4種類の実験動物の肝ミクロゾーム画分を用いた、いくつかの新薬候補化合物のインビトロ代謝安定性を検討した例です。肝ミクロゾームは肝臓から調製できる薬物代謝酵素を多く含む画分です。縦軸の Metabolic velocity は代謝される速度を示し、この値が大きいくほど生体内から化合物は消失しやすくなります。例に挙げられているもののように、ラットやマウスなどでの代謝安定性が、必ずしも、ヒトで同程度でないこともあります。患者が服用した時に薬効が効率良く、十分に発揮するためには、その薬効発現に都合の良いヒトでの薬物動態のプロファイルを持つ新薬候補化合物を選択することが大切だと思います。そのためには、上述した代謝安定性の検討などヒト組織試料を用いた研究は重要であると思います。

また、生体内で起こる吸収、分布、代謝、排泄の各過程での薬物相互作用についても、同様に、動物実験では見つからないものもあります。このような相互作用に対しては、ヒト組織試料を用いた検討はたいへん有効です。1つの例として、抗結核薬として使用されているリファンピシンがあります。リファンピシンは、ヒトで薬物代謝酵素の1つを誘導することが知られています。この酵素が誘導され、生体内の酵素量が増加しますと、この酵

素で代謝される薬物は、より生体内から消失する傾向になり、その結果、その薬効を減少したり、失ったりする可能性が起きます。すなわち、リファンピシンには酵素誘導という薬物相互作用があることが知られています。このリファンピシンですが、ヒトでは誘導するのですが、ラットでは誘導しません。このような実験動物を用いた実験では見つからない薬物相互作用を事前に見つけるためには、ヒト組織試料を用いた検討が必要になります。私たちは、ヒト肝細胞を用い、このような性質を持つ化合物であるかを検討する試みも行っていきます。この試みは動物実験では明らかにできなかった現象の予測を可能にし、臨床試験での治験被験者の一層の安全性や、さらに、服用される患者に対する有効性の確保に貢献するものと思います。

以上のように、有効性や安全性に優れた医薬品の開発には、ヒト組織試料を用いた検討は有効であり、また、必須であると思います。しかし、ヒト組織試料の安易な使用は慎むべきであり、弊社におけるヒト組織試料を用いる研究の実施には、外部の専門家も参加している研究倫理委員会において審査/承認が必要です。今後は、ヒト組織研究が社会で積極的に受け入れられるためには、研究者/企業側だけの理論に留まることなく、その必要性や実施にあつての妥当性をも含めて、一層、一般市民の方々に広く理解していただくことが重要であると思われます。

(4) 細胞は薬か？

東京薬科大学薬学部 岡 希太郎

昨年12月の日本臨床薬理学会で水島裕先生とご一緒にシンポジウム「再生医療の臨床薬理」を司会した。水島先生はかつて臨床薬理学会の会長を務められたし、一昨年には日本炎症・再生医学会を開設したことから、臨床薬理学と再生医学を結びつける最適者に違いない。水島先生の持論は「細胞は薬」であり、再生医学で作られる再生細胞といえども薬なのである。しかしながら、その考えが一般社会に受け入れられるかどうかについては、それなりの準備が必要であろう。そんな意図でこのシンポジウムが企画されたのである。

再生医学を広義に捉えれば、例えば血管再生ならばPGE1などの低分子医薬品からHGFのようなたん白質、さらにはその遺伝子治療、血管内皮細胞の移植、幹細胞の移植、人工血管およびそれに付随する成長因子等々、実に幅広い。シンポジウムでは特に細胞に注目した。その訳はというと、細胞はその環境に生着しさえすれば、組織または臓器の正常な機能にとって必須な活性物質を生産するであろう生命体の最小単位だからである。例えば、インシュリンを投与する代わりにラ島細胞を移植してインシュリンを分泌させる方が、インシュリンを毎日注射するよりもより基本的な治療法であるとの考えが再生医学研究を支えている。しかも治療の成否はインシュリン動態を測定して簡単に判定できるはずだから、まさに臨床薬理学の舞台でもある。となればラ島細胞はインシュリンの代替であってれっきとした医薬品のはずである。

お題目は兎も角、現実を見てみよう。日本には血液製剤という医薬品がある。しかしこれは薬事法ではなく、採血および供血あっせん業取締法に規定された血液製剤のことであり、この法律によれば血液製剤は薬事法という医薬品に相当している。いきさつはどうか

□ワンポイント解説□

再生医療の進展とともに、医薬品に替わって細胞そのものが治療に使われるようになってきました。その細胞は法的に「医薬品」なのだろうか？ 検証してみました。

あれ、血液製剤は法律で規定された医薬品である。さて、血液製剤には保存血液、赤血球沈層、赤血球再浮遊液、さらに法律を孫引きすれば、濃厚血小板、解凍赤血球、ヘパリン加新鮮血液などはどれも医薬品である。ではクロマチンを持つ白血球はどうかというと、新鮮・保存血液以外にはどうやら含まれていない。むしろ白血球除去赤血球浮遊液が医薬品となっており、この場合は都合により白血球を除去している。この都合とは最近議論的になっている遺伝子個人情報のことではなく、GVHD（移植片対宿主病）の予防のためである。結局、医薬品である保存血液に含まれている白血球は、単独では医薬品なのかそうでないのかははっきりしないということがわかる。

それでは血液以外の細胞はというと、これはまったく何も決っていない。そこで冒頭の「細胞は薬か」という古くて新しい問が生じるのである。白血球を含んだ保存血を輸血する医療は世界中で認められ、献血は誰もが受け入れる慈善行為である。献血や輸血に個人情報の保護の問題が提起されることは希である。献血や輸血には白血球を操作する工程が含まれていないからなのか、それとも長い年月を経て輸血医療のヒューマニズムが真に人類の知的財産として認知されたからなのだろうか。筆者は後者であることを望んでいる。

細胞移植という名の再生医療は近い将来実現するだろう。ラ島移植技術がインシュリン注射と同等かそれ以上に安全ということになったら、そのとき世の中はどのように反応するだろうか。さらにラ島移植が医療として認

知されたとして、品質管理された再生ラ鳥細胞をどのように生産し、保存し、供給するのだろうか。再生細胞が薬であるとのコンセンサスが成立するならば、少なくとも現行の血液製剤と同等かまたはそれに準じた取り扱いが可能となり、人類福祉に貢献することは間違いない。これまで再生医学が人クローンやキメラ生産のような衝撃的な話題とごちゃ混ぜにされて報道されたために、一般人の興味を引きつけるだけでなく、反社会的医療の種がまた1つ増えたとの通念を作り出したことも事実である。不幸にしてこのことが圧倒的に不確定多数の患者を相手にする再生医療のなかで、薬としての細胞開発の道を困難にしている気がする。勿論、作為的な個人情報漏洩は許し難い社会悪であるが、細胞は薬とのコンセンサスが生じれば、薬事法による規

制の下で、倫理よりも明確な法律の立場から再生細胞を眺められるようになるのではないだろうか。産官民学の英知を集めるのはもとよりであるが、産は医薬品を安定供給する立場にあるから、他よりも早くこの問題に手をつけてはどうだろうか。HAB研究機構がそのための媒体となるのも良いかもしれない。

最後に余談であるが、畑の害虫を駆除するテントウムシからアヒルまで、業界では農業と呼ぶのだそうである。医薬品とは別の次元の話であるが、農業と呼ばれるアヒルを動物愛護者の目はどう見るだろうか。彼我の差は置くとして、再生細胞を医薬品と定義するときが来るならば、献血や輸血ほど直感的ではないにしても、再生細胞は人由来の貴重な産物であることが明確にわかるようになって欲しい。

(5) 協和発酵工業株式会社薬物動態研究所の紹介

協和発酵工業株式会社
 医薬開発本部非臨床開発部
 エイチ・エー・ビー研究機構理事
 小林 智

協和発酵工業株式会社の薬物動態研究所はJR新幹線三島駅から西に車で10分足らずの長泉町下土狩にあります。この下土狩の駅は以前の東海道線三島駅であったと聞いております。研究所は霊峰富士を望み、西を狩野川水系の清流黄瀬川が流れており、鮎壺の滝もある風光明媚な環境にあります。近くには東レ三島工場、東邦テナックス(旧東邦レーヨン)、および特種製紙があります。静岡県太平洋岸は製薬企業が多く、ここ長泉町は昨年静岡県立ガンセンターが開院し、静岡県の目指す医薬品創成研究開発、ファルマバレー構想の中心です。

協和発酵工業株式会社の医薬品事業は昭和

□ワンポイント解説□

化学工業、食品工業、醸造工業などから製薬産業への参入が多いなかで、撤退するところも相次いでいます。ここでは業績を上げている企業の薬物動態研究の変遷がみられます。

20年代のペニシリンに端を発しました。医薬品研究開発は35年位前からです。研究課、研究室を経て1973年に医薬研究所となり、本格的な医薬品研究開発体制が整い、1997年に医薬総合研究所となりました。

薬物動態研究所は医薬総合研究所に属しております。医薬総合研究所は創薬化学研究所、医学生物学研究所、薬物動態研究所、製剤研究所、分析センターの4研究所1センターからなっております。同じ敷地に製剤工場も併設されており研究から製造までを担っております。この中で薬物動態研究所は最も新しい研究棟として1998年に建てられ、精力的に研究

活動を行っております。

薬物動態研究は33年前に生化学研究として小人数でADME試験を行ってまいりました。当時のツールとしては比色定量、バイオアッセイ、標識体が使われしばらくしてTLCが使われるようになりました。当時は現在と異なり厚生省への申請資料用データが主でした。1973年から液体シンチレーションカウンター、クライオトーム、マイクロトーム、TLCスキャナーなどが装備され標識体を用いた詳細な薬物動態研究が行われるようになりました。1975年付近からGC、HPLC、MS、RIAが取り入れられヒトにおける未変化体、代謝物が測定されるようになり、本格的に薬物動態研究が行われるようになりました。この頃から薬物動態研究の重要性が強く認識されるようになりました。1983年山岡 清先生の「マイコンによる薬物速度論入門」(南江堂)が出版される頃からマイコンを使っての薬物動態解析が始まりました。これはNON-MEM、WinNonlinと変遷して現在に至っております。10年程前から探索研究の必要性から探索代謝のグループを立ち上げました。やはり10年程前に初めてLC/MS/MSを導入し当初懸念された汎用性もクリアされ現在では分析の主流になっております。その間1977年に代謝研究と改称され、1994年には分析研究と一緒に薬学研究所分析代謝研究、医薬総合研究所開発研究所分析代謝研究、2002年医薬総合研究所薬物動態研究所に至っています。

現在の研究内容は、探索段階から臨床開発、新薬申請、市販後まで広範に薬物動態研究を担っております。

探索段階においては従来の活性一辺倒から毒性、薬物動態、Rule of 5などの物性を総合してRight moleculeを創出すべく極めて初期の段階から薬物動態評価を行い、Drug designに反映させるようにしております。薬物動態、毒性評価を組み込んだHTS系も動

き始めています。いくつかの仮定を置きながらヒトの動態予測も取り入れて行っております。ヒトの壁の大きさも十分に味わっており、適宜ヒト試料評価も取り入れております。データが集積し出したことからin silicoスクリーニングにもチャレンジする時期と考えております。しかしながら、まだまだ難溶性で物性の悪い化合物が多く薬理活性の呪縛の強さも実感しております。

開発が決定され開発段階に入りますと従来は国内Phase 1までにADME試験全体の半分くらいの仕事をしたものです。しかし、昨今は欧米で臨床試験が多く行われるようになりました。そのため試験が行われる極でのガイドライン/ガイダンスに添った形でCROを使って試験を行うことが多くなりました。欧米のCROはそれほどレベルが高くなくfoolish errorが多く泣かされることがしばしばなのも実状です。しかしそのCROをうまく使って出来るだけ速くProof of Concept (POC)を取らねばなりません。研究員がCROモニタリングに時間をかなり取られております。Globalな開発にはCROとの共存が避けて通れないことからこのような環境での研究体制を早急に構築しなければなりません。CROによっては開発決定から1年でP1終了をうたうところもあります。Phase 1までには得られた薬物動態試験成績からヒト予測を行い安全かつ有効な臨床試験を行うようにしなければなりません。ヒト予測の精度をより上げるためにCaco2、ヒトMs、S-9、凍結、非凍結ヒトヘパトサイト等を用いた試験は必須です。ことに肝消失型薬物の予測はまだまだ十分とは言えません。(杉山先生 済みません。) エイチ・エー・ビー研究機構およびヒューマンサイエンス (HS) 等との共同研究からヒト組織機能の解明、データベース構築、相互作用予測とヒト組織の研究をより充実させねばなりません。市販後も長く安全に使用して頂ける様、相互作用、有害事象等に対してPopulation

Pharmacokinetics (PPK)、Pharmacogenomics (Pharmacogenetics) を中心とした動態面からのフォローを行っております。そして

安全で人類に貢献できる Cutting edge な医薬品を提供していきたいと考えています。

5. 第1回HAB研究機構市民公開シンポジウムの報告

第1回HAB研究機構市民公開シンポジウム 「アルツハイマー痴呆症と戦う」

日時：2003年2月23日(日) pm 1:00

場所：昭和大学上條講堂(品川区旗の台)

- 私の分子病戦記－FAPをとりまく倫理的諸問題－
安東由喜雄先生(熊本大学医学部)
- アルツハイマー病と戦う－アリセプト開発物語・その光と陰－
杉本八郎先生(エーザイ株式会社創薬研究所)
- 公開討論 司会 安原 一(昭和大)、須賀哲弥(東京薬大)

HAB研究機構がNPO法人として初めての市民公開シンポジウムが上記の内容で開催された。今回は、身近でありかつ深刻な疾病であるアルツハイマー痴呆症について、研究、診断・治療や新薬開発の最前線で取り組んでいるお二人の戦いの記録と情熱に触れる機会となった。また、今回はHABが開催する第1回の企画ということで、理事会一同張り切って準備したが、参加者は期待以下の数十名にとどまった。しかし参加者は熱心に講演を聞き、以下のように熱心な反響を得ることができた。

参加者の構成を年齢別にみると40歳台をピークに20歳から70歳台まで広い層が参加した。そのうち半数は製薬企業の人たちで残りの半数が一般市民であった。シンポジウムの開催を知るきっかけについては、新聞で、知人・友人から、パンフレットからなどであった。

講演の内容については、約7割の人が興味

深く判りやすかったといっているが、一部には専門的に過ぎるとの意見もみられた。個人的には意見のなかには研究の話は難し過ぎ、もう少し病気の話に集中して欲しかったとの感想や、病気の解明・診断・治療の進歩それに新薬開発への努力など希望が持てたとの感想もあった。またアルツハイマー病の予防についての話も聞きたかったなど、これからの公開シンポジウムの持ち方に大いに参考になる意見も多かった。

ヒト臓器・組織を用いた研究については殆どの方が理解を示していたが、なかには「病気を治すにせよ、他人の身体の一部を利用することは野蛮」との厳しい意見もあった。総合すると、ヒト組織を利用する研究の意義を十分に社会に理解してもらう努力と倫理的な手続きを適正に行うことの大切さを改めて認識しなければならない。

(文責：須賀哲弥)

6. 第10回HAB研究機構学術年会のお知らせ

第10回HAB研究機構学術年会

会期：2003年5月29日（木）、30日（金）

会場：昭和大学上條講堂（東急池上線 旗の台駅 徒歩7分）

主題：より良い医療を目指す最近の研究—ヒト組織の有効利用と倫理性—

(1) 第10回HAB研究機構学術年会開催にあたって

学術年会長 小林 眞一（聖マリアンナ医科大学）

昨年までHAB協議会として皆様知られておりました本団体が、発展的に解消し、新たに平成14年7月より特定非営利活動法人HAB研究機構（理事長：雨宮 浩）として認証され発足いたしました。HAB研究機構はヒト組織や細胞を利用した研究が医療の発展に必要な不可欠のものであるとの立場から、これらの研究の有用性とヒト組織の研究利用への理解を一般社会から得られるように正確な情報の発信をすべく活動を進めております。

今回の学術年会は平成15年5月29日（木）、30日（金）の両日、昭和大学上條講堂にて開催させていただきます。（NPO）HAB研究機構が発足して、初めての年会でもあり、このような記念すべき年会を担当させて頂くことを光栄に存じております。そこで、今回の年会では、ヒト組織を利用した最先端の研究にはどのような研究があるのか。それらの研究によってどのような成果が期待できるのか。その成果によって病気の研究、医療の発展にどのように貢献できるのかなどについて国内外よ

り高名な研究者をお招きし、お話し頂く予定です。さらに、現状の我が国においてヒト組織を研究に利用するための体制上の問題点についても触れ、臓器移植に関連して移植不適合臓器の研究への利用のための環境作りについて話し合います。また我が国の現状で行われている唯一のヒト組織を得る方法である外科手術時のインフォームド・コンセントの実際をロールプレイで再現し、患者と医師、コーディネーターとの実際のやりとりを見て頂き、現状の認識と今後ともに問題を解決して行く機会としたいと願っております。

今回の年会を通し、大学（病院）、研究所、製薬企業の医師、研究者がヒト組織の研究利用についての共通の理念である「ヒト組織の研究利用は医療の発展に繋がり病気に苦しむ患者さんへの治療に役立つ」ということを一般の人々と共に考える機会を提供出来ればと考えます。

多数の皆様の御参加をお願い申し上げます。

(2) プログラム概要

1. 招待講演

- 1) 「臓器移植患者のテーラーメイド免疫抑制療法」 乾 賢一(京都大学病院・薬剤)
- 2) 「ヒト肝キメラマウスの薬物動態研究への応用」 吉里勝利 (広島大院・理)
- 3) 「Using human hepatocytes, enterocytes or transformed cell lines as a tool for the study of expression and function of drug metabolizing enzymes」 Nancy Wong (Eisai Research Ins., USA)

2. シンポジウム

I. ヒト組織研究利用の最先端

- 1) 「培養ヒト皮膚モデルを用いた薬物吸収試験と皮膚刺激性評価」
杉林堅次 (城西大学・薬)
- 2) 「ハイブリッド人工肝臓を目指した新しいバイオリクター」
児玉 亮 (産業技術総合研究所)
- 3) 「関節リウマチの滑膜病変 - SCIDマウスを用いた解析」
松野博明 (富山医科薬科大学・医)
- 4) 「悪性光熱症素因検索のための筋生検および遺伝子検査」前原康宏(東邦大学・医)

II. ヘパトサイトを用いた研究の有用性

- 1) 「肝組織および肝細胞を用いた毒性の検討」横井 毅 (金沢大学・薬)
- 2) 「ヒト肝細胞におけるストレス応答」
吉田武美 (昭和大学・薬)
- 3) 「凍結肝細胞を用いた in vitro 薬物代謝プロファイル」神山佳輝 (山之内製薬株)
- 4) 「PM/EMヒト肝細胞を用いた代謝研究」
嶋田 薫 (ファイザー製薬株)

4. ミニシンポジウム：薬物相互作用データベース

- 1) 「HAB薬物相互作用ワーキンググループ活動の新展開」杉山雄一(東京大院・薬)
- 2) 「薬物動態研究のためのトランスポータ

ー・データベースの構築」小沢直記 (ファルマシア株)

5. 市民公開パネルディスカッション—ヒト組織の有用性について語る—

I. 移植不適合臓器の研究利用環境を作るために何をすべきか

- 1) 「医薬品開発等へのヒト組織利用の必然性」鎌滝哲也 (北海道大院・薬)
- 2) 「腎不全治療における専門家集団の役割」
太田和夫 (東京女子医科大学名誉教授)
- 3) 「生体肝移植をめぐる、医師から見た、患者・ドナー・家族の思い」
猪股裕紀洋 (熊本大学・医)
- 4) 「生命の大切さを伝える旅に出て」
間澤洋一 (日本ドナー家族クラブ)
- 5) 「人体の一部を提供する意思とその限界」
宇都木 伸 (東海大学・法)

II. ヒト組織の研究に利用するためのインフォームド・コンセントのロールプレイ

土田明彦 (東京医科大学)
中谷祥子 (聖マリアンナ医科大学)
若林 正 (国際移植者組織トリオ・ジャパン)他

6. 一般講演

ヒト組織を用いた研究に関する発表

7. 事前参加登録費 (要旨集を含みます)

	事前	当日
HAB研究機構正会員	8,000円	(10,000円)
賛助会員 (一口につき)	8,000円	(10,000円)
非会員	13,000円	(15,000円)
学生	6,000円	(8,000円)

懇親会参加費：7,000円

事前参加申込期限：2003年4月25日(金)

指定の郵便振込用紙をHAB研究機構事務局までご請求下さい。

※ 市民公開パネルディスカッションに一般の方をご招待します。HAB事務局までお問い合わせ下さい。

7. 会議議事録

(1) HAB研究機構 第1回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2003年1月15日(水) 15:00 - 17:00

場所：東京駅地下八重洲倶楽部

開会に先立って、雨宮理事長から挨拶があり、山口勝委員、雨宮浩委員の倫理委員辞任に伴い、中村雅美委員、安原一委員が新委員となったことが紹介された。その後、事務局より定足数の確認があった後、小崎委員長が議長となり第1回倫理委員会が開催された。

1. 確認事項

1) 前回（第3期HAB協議会倫理委員会第4回）議事録の確認

事務局より議事録の全文が読み上げられて、以下の討議の結果議事録は承認された。

「2. 審議案件 1. ヒト脳の入手およびその取扱いについて：議事録中には東京薬科大学の倫理委員会においてまだ審議されていないので、同大学の倫理委員会で承認の後、そこでの議論の経過がわかる様な内容の説明書を提出し、同時に申請資料も再提出することとなった。これらの手続きが終了後、直近の倫理委員会において承認することとなった。」とあるので、書類が揃い次第、持ち回りの倫理委員会で審査の後に承認することとなった。また、同大学の倫理委員会が提出を求めているHAB倫理委員会の概要、倫理委員会内規、IARCの概要資料は東京薬科大学の倫理委員会に提出することとなった。

重松委員からイギリスの脳バンクの説明があり、NDRIの供給する脳の質等について質問があった。事務局からNDRIの脳の供給に関し照会した結果、脳はアメリカでも貴重な研究試料で、供給数が非常に少ないが、研究者からの要望が非常に多いものであるということから、脳の質は良好と思われる説明がなされた。倫理委員長から組織の質等に関しては、当委員会の審議権限を越える問題であるが、申請者には当倫理委員会で承認されたといっても脳の供給がすぐにあるということにはならないことを説明す

るということとなった。また、雨宮理事長から、理事会としては公開が原則であるため、NDRIから供給された試料の質、量を公開することを理事会で検討することになった。

2. 審議事項

1) 新鮮皮膚を用いた細胞の単離および培養の条件検討について

HAB研究機構の賛助会員（C社）よりヒト包皮、および有毛皮膚（可能であれば頭皮）を用いた研究申請書が提出された。C社ではヒト組織を用いた基礎研究を審査する倫理委員会を設置中のため、日本皮膚科学会倫理委員会に審査の代行依頼を予定していることが説明された後、以下の討議の結果、C社倫理委員会（代行：日本皮膚科学会倫理委員会）の承認を条件に承認された。

田辺委員よりNDRIは脳死者の臓器・組織以外の物を供給しているのかという質問がされ、事務局からNDRIはオートプシーサンプル、手術切除組織の供給も行っていることが説明された。またNDRIに確認したところ、包皮の供給が可能との回答が来たことが説明された。

安原・重松両委員から、この研究の結果、パテントをC社が取得するようになった場合のことを想定しなくていいのかという質問がされ、倫理委員長から、パテントの問題に関しては当委員会の審議権限を越える問題であるとされ、当研究機構がNDRIを通じて入手した臓器・組織を用いて行った研究からパテントの取得に至った場合は理事会で検討することとなった。

2) HS財団HSRRB研究協力の件について

HAB附属研究所より、HSRRB事業の一環として、昭和・聖マリアンナ医科・東京医科大学より提供されるヒト肝切除切片を用いてプールドミクロソームを調製する研究申請書が提出された。以下の討議の結果、本申請は研究計画の表現を一部変更することで承認された。

安原委員より本研究はHS財団の事業であること、また、昭和大学等ではHSRRBに手術切除組織を提供することで承認を得ているため、直接HAB研究機構に試料を送ることは難しいとの意見が出された。

3) 川崎病患者病態組織の収集およびNDRIへの供給する件について

HAB附属研究所より、NDRIから問い合わせのあった川崎病患者病態組織のNDRIを通じアメリカ研究者に供給する研究申請書が提出された。雨宮理事長からNPO法人川崎病研究センター川崎富作理事長と面談した結果や、現在の川崎病組織の保存状況について補足説明がされた後、以下の討議の結果、本申請は承認された。

田辺委員より直江教授（東邦大）が精力的に川崎病組織サンプルを集めたが、現在その病理標本もプレパラート位のもので数は非常に少ないが、川崎病患者が成人になって心筋梗塞で亡くなる例もないわけではないので、調査し、HABがNDRIから供給を受けるだけでなく、NDRIへ供給することは重要であり、前向きに進めるべきであるという意見がだされた。

中村委員より、HAB研究機構がバンク事業を

想定しているのかという質問がされ、雨宮理事長からは病理サンプルは病理研究者の手元に残し、HABはそのサンプルの数と場所の把握を川崎病研究センターとの共同作業で行うことを考えているという説明がされた。

3. その他

・事務局よりHAB協議会の倫理委員会内規をもとに当研究機構の倫理委員会内規案を作成し、倫理委員に送付し、持ち回りで検討することが決議された。

・事務局より、賛助会員から当倫理委員会の秘密保持に関して問い合わせがあったことが報告された。協議の結果当倫理委員会の秘密保持は当然のことで秘密保持契約のあり方を検討することとなった。しかし、情報公開も重要であり、今後は当倫理委員会へ提出される申請書、試験計画書の企業名は伏せるが、情報公開を前提に書かれるものとし、当倫理委員会に出席して説明される内容は非公開とすることとした。事務局ではNDRIのReview Boardが企業からの申請書に対して秘密保持をどのように行っているの調査することとなった。

（文責：HAB研究機構 事務局）

(2) H A B 研究機構 第2回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2003年2月17日（月）17:00～20:00

場所：東京駅地下八重洲倶楽部

雨宮理事長より第2回理事・監事会の開会宣言が行われ、定款39条に従い雨宮理事長が議長となり以下の議題が審議された。

1. 2002年度活動報告（案）

事務局より、2002年度の活動報告（案）が報告された。

学会活動としては、HAB協議会として5月23、24日に昭和大学で第9回学術年會が開催された。7月11日に内閣府よりNPO法人の認証をうけ、同25日に東京法務局にNPO法人設立の登記を行った。8月16日には研究所を千葉地方法務局に登記完了した。学術刊行物の

NEWSLETTER Vol.9 No.1が11月11日に発行された。また11月27日にはHAB研究機構叢書Vol.2「医薬研究におけるインフォームド・コンセント」が発行された。HAB協議会として5月22日に理事・監事・評議員合同会議、同月23日には総会を開催した。HAB研究機構としては9月24日に理事・監事会を開催した。9月17日、12月25日には薬物相互作用データベース研究班総会、説明会がそれぞれ開催された。1月15日に倫理委員会が開催され、本日の理事・監事会に至っている。

事業活動としては、NDRIより7月31日、8月29日に肝臓を入手したが、輸送会社の不手際、心停止後の肝ということでviabilityは非常

に悪く、9月以降は入手できなかった。一方で皮膚は順調に入手できた。

また、各委員会から以下の報告があった。

- 1) 須賀広報委員長より、NPO化に伴いNEWSLETTERの表紙を一新し、一般にも読みやすいよう「ワンポイント解説」を入れるなど工夫をすることとした。また、来年度の市民公開シンポジウムも広報委員会で企画することとなり、理事各位へ協力が要請された。
- 2) 小林眞一学術年会組織委員長より、本年5月29、30日に開催される第10回学術年会の準備のため、組織委員会を数回開催したこと、そして今回の年会では30日午後に特別企画として公開パネルディスカッションとして医師、コーディネーター、模擬患者の間でインフォームド・コンセントを取得するためのロールプレイを行い、今後の課題を提示することを企画しているとの説明があった。
- 3) 松村生命倫理研究委員長より、以下の報告があった。
 - (1) 第9回学術年會に招待したDr. Colemanより本年6月に来日するのでその際、HABと会合を持ちたいとの連絡があった。
 - (2) 昨年10月1日にNDRIを訪問した際、アメリカの研究者から川崎病患者組織の供給の要望があるが日本からの供給が可能かどうか打診があったことを受けて、雨宮理事長、松村理事が川崎富作先生と会談し、川崎病病態組織のアメリカの研究者にHAB-NDRIを通して供給することを前向きに進めることにした。なおこの件は1月15日開催の倫理委員会で審議、承認された。
- 4) 小林智総務委員長より、研究助成金制度の情報を集めたが、直ちに申請できるものが無いため、今後は募集期間に合わせて申請を行うので、理事各位に協力が要請された。雨宮理事長から、今年度の寄付に関して生体科学研究会から300万円の申し込み

があったことが補足された。

- 5) 佐藤研究所運営委員長より、最近NDRIから肝臓が入手できていないため、パートナーシップ代金の支払いを検討した方が良いのではないかという提案があった。事務局から、現在の肝臓供給に関するNDRIとの連絡に関して説明があった後、雨宮理事長よりNDRIが3月25日に企画している「Single gene disorders as windows to common disease」を主題として開催されるシンポジウムに寄付金要請がきているが、この会議に10万円程度寄付をすることとして、パートナーシップ代は前期に半額、そして肝臓の輸送の状態を判断して後期に残額を払うことをNDRIに提案する案が示され、協議の結果理事長一任となった。
- 6) 雨宮理事長より、市川市にある東京歯科大学市川総合病院角膜センター長篠崎尚史氏より、同角膜センター内に空きラボスペースがあるとのことを受け、先日、雨宮理事長、松村理事、事務局鈴木で見学に行った件で報告があった。角膜センターは組織バンクでありHABの業務内容に近いこと、施設がバイオハザード対策をしていること、家賃が安いことなどの理由から移転を検討することとなり、理事長、総務委員会に一任され、早急に対応することとなった。

2. 2002年度補正予算(案)

照沼財務担当理事から、2002年度補正予算(案)について以下の説明があった。

- 1) 本年度のHAB研究機構の予算は、①内閣府提出の予算案(成立の日から2003年3月31日まで)から、HAB研究機構4月1日から7月24日までの収入支出を控除した額をもって、2002年度当初予算とすること。②HAB研究機構の資産・負債は全てHAB研究機構に引き継がれることが、2月13日のNPO設立総会および、5月23日のHAB協議会総会で承認されている。
- 2) 一般会計については、収入の部は予定通り

であったが、支出の部に関してはNPO法人認証に伴って、会議費の増加と、パンフレット等を作成し印刷製本費が増加した。

- 3) 事業会計については、収入の部は調査研究(受託)事業収入が減額修正となったこと、共同研究事業収入が予算を上回る収入があったこと等から、当初予算よりも約5%の減額修正となる。これに対し支出の部はほぼ予算通りの支出があったため、事業会計全体としては、約500万円の赤字となる。

以上により、今年度は一般会計と前期繰越金収入をもって事業会計の赤字を補填するが、今年度末まで、収入増の努力をすることで、補正予算案は承認された。

3. 2003年度活動計画(案)

事務局より2003年度活動計画(案)として以下の説明された。

- 1) 第9回HAB研究機構学術年会
- 2) 第2、3回HAB研究機構市民公開シンポジウム
- 3) HAB研究機構叢書Vol.3の発行
- 4) 薬物相互作用データベース研究班
杉山雄一教授(東大院・薬)をアドバイザーとし、「薬物間相互作用予測のためのシミュレーター開発」プロジェクトの全国展開
- 5) 附属研究所の活動計画
 - (1) ヒト肝S9を用いたAmes Testの研究班の継続活動
 - (2) 製薬企業および医療現場からの要望に応じて、次の委託試験を行う。
 - ① HAB薬物相互作用データベース試験のSOPに添った一連の試験
 - ② 薬物の肝ミクロソームに対する結合試験
 - ③ ヒト肝細胞培養系を用いた酵素誘導試験
 - ④ HS財団(小林英司班)の分担研究として、日本人手術切除肝を用い、プールドミクロソームを調製し、昭和大学・聖マリアンナ大学とバリデーションスタディーを行う。
 - ⑤ 川崎病患者の病理標本に関する全国調査
 - ⑥ ヒト組織の供給・使用に関する国際的な情

報の提供

⑦ その他

- (3) 研究推進委員会の活動を、2003年度に計画から実動に移す。

なお、事務局から附属研究所において上記③に関連して市販ヒト凍結ヘパトサイトを購入して基礎試験、受託試験を行うことを計画していきたいという要望が出され、検討の結果、現在日本の研究所の多くは市販ヒト凍結ヘパトサイトを購入して試験を行っているため、HABも同じ情報をもつべきだということになり、倫理委員会の審査承認後、附属研究所において市販ヒト凍結ヘパトサイトを用いた試験を行うことが承認された。

以上の結果、2003年度活動計画(案)は承認された。

4. 2003年度予算(案)

内閣府に提出した会計収支予算書および2002年度予算をもとに2003年度予算案を作成し、5月28日の第3回理事・監事会で審議、29日の総会で承認を受けることとなった。

5. 第2期理事・監事改選と新評議員推薦の件について

雨宮理事より、第1期理事・監事の任期は定款で本年5月31日までと定められているため、第2期理事・監事改選を行うことになる旨の説明があった。健康上の理由により今期で辞任される財務委員会照沼理事の後任を鬼塚監事とし、その他は全員留任ということで理事会案とし、5月29日の総会で決議することとなった。また、HAB研究機構の活動をより活発化するために、評議員を増員することとし、総務委員会で新評議員候補者を検討することとなった。また、総務委員を増員することとなり、雨宮理事長に一任とした。

6. その他

雨宮理事長から研究利用のための臓器のドナーカード制度に関して提案がされ、この件は生命倫理研究委員会で検討することとなった。

(文責：HAB研究機構事務局)

8. お知らせ

1. 独自ドメイン取得のお知らせ

このたびHAB研究機構では独自ドメインを取得いたしました。またそれとともなって事務局と研究所に専用のメールアドレスを設置いたしました。旧メールアドレスおよびURLも平成15年5月末までは使用可能ですが、お早めにアドレス帳のご変更をお願い致します。

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

E-mail : secretariat@hab.or.jp (東京事務局)

research@hab.or.jp (千葉研究所)

amemiya@hab.or.jp (雨宮理事長)

2. 原稿募集のお知らせ

会員・非会員を問わず、広く皆様からの原稿を募集しております。内容は特に問いませんので、多数のご寄稿をお願いいたしたく存じます。

3. 正会員および賛助会員の募集

現在、正会員は88名で賛助会員は別表のとおりです。(2003年2月28日現在)

正会員：入会金	10,000円
年会費	8,000円
賛助会員：年会費 一口	50,000円

賛助会員名簿表 (50音順)

1	味の素株式会社
2	エーザイ株式会社
3	エスエス製薬株式会社
4	大塚製薬株式会社
5	株式会社大塚製薬工場
6	小野薬品工業株式会社
7	科研製薬株式会社
8	キッセイ薬品工業株式会社
9	杏林製薬株式会社
10	協和醗酵工業株式会社
11	キリンビール株式会社
12	グラクソ・スミスクライン株式会社
13	興和株式会社
14	埼玉第一製薬株式会社
15	三共株式会社
16	参天製薬株式会社
17	財団法人 残留農薬研究所
18	株式会社三和化学研究所
19	株式会社ジェー・ジー・エス
20	シェリング・プラウ株式会社
21	塩野義製薬株式会社
22	株式会社資生堂
23	株式会社ジャパンエナジー
24	財団法人食品農薬安全性評価センター
25	株式会社新日本科学
26	住友製薬株式会社
27	株式会社生体科学研究所
28	第一化学薬品株式会社
29	第一サントリーファーマ株式会社
30	第一製薬株式会社
31	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所
32	大正製薬株式会社
33	大日本製薬株式会社
34	大鵬薬品工業株式会社

35	武田薬品工業株式会社
36	田辺製薬株式会社
37	中外製薬株式会社
38	株式会社ツムラ
39	帝国臓器製薬株式会社
40	東レ株式会社
41	トーアエイヨー株式会社
42	株式会社トクホン
43	富山化学工業株式会社
44	鳥居薬品株式会社
45	日産化学工業株式会社
46	株式会社ニッショー
47	日本オルガノン株式会社
48	日本化薬株式会社
49	日本ケミファ株式会社
50	日本新薬株式会社
51	日本チャールス・リバー株式会社
52	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
53	日本ワイスレダリー株式会社
54	ノバルティス ファーマ株式会社
55	バイエル薬品株式会社
56	萬有製薬株式会社
57	久光製薬株式会社
58	ファイザー製薬株式会社
59	ファルマシア株式会社
60	藤沢薬品工業株式会社
61	富士写真フイルム株式会社
62	富士レビオ株式会社
63	三菱ウェルファーマ株式会社
64	明治製菓株式会社
65	持田製薬株式会社
66	山之内製薬株式会社
67	ヤンセンファーマ株式会社
68	リードケミカル株式会社

編集後記

昨年にHAB研究機構のNPO法人化を迎え、組織・機構の再編成に追われてきました。旧HAB協議会の機能をそのまま引き継ぐことに新しい活動も加わり、理事会一同忙しく立ち回っています。

●前号からNEWSLETTERの装丁を一新させました。もっと改善して、一般市民の皆さんにとっても楽しめて、ためになる冊子にしていきたいと思っています。ご意見やアドバイスをどしどしお寄せ下さい。

●第1回市民公開シンポジウムを開催しました。今回はアルツハイマー痴呆症をテーマにして、病気の仕組みに関する研究、診断や治療の戦い、新薬開発への挑戦の講演でした。アルツハイマー病は身近で切実な問題なので多くの参加者を期待しましたが、数十人とどまりました。理事会の意気込みは相当なものでしたが、広報の方法などまだまだ工夫の

余地があります。

●5月下旬には学術年会が開催されます。今回は聖マリアンナ医科大学小林眞一先生が年会長となり、「より良い医療を目指す最近の研究-ヒト組織の有効利用と倫理性」というテーマで開催されます。今回のハイライトの第一は「移植不適合臓器の研究利用環境を作るために何をすべきか」で、第二は「ヒト組織の研究に利用するためのインフォームド・コンセント」というテーマのパネル・ディスカッションです。これらはいずれも第2回の市民公開シンポジウムとして一般市民も参加して、討論しようとする意欲的な企画です。

このようにHAB研究機構の活動はこれまでの研究者中心の学術年会から、一般市民や行政などの参加のもとに社会に開かれた団体としての活動へと前進していきます。

広報担当理事 須賀哲弥 (東京薬科大学)

※お詫び

前号「NEWSLETTER Vol.9 No.1」P15の左カラム下から6行目における神崎俊彦先生の特別講演のご紹介の中で、「…ミレニアム指針とも言う」とありますが、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」は「いわゆる3省合同指針」と呼ばれており、「ミレニアム指針」は平成12年5月に公布された「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」を指します。この指針は3省合同指針の発行と共に廃止されました。この誤りをご講演内容を原稿に変換する作業の中での誤りによるものです。ここに深くお詫びしますと共に謹んで訂正させていただきます。

前HAB協議会会長 佐藤哲男

NEWSLETTER Vol.9 No.2 2003 03 24

2003年3月24日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ピー研究機構

編集責任者 広報担当理事 須賀 哲弥

発行責任者 理事長 雨宮 浩

発行所 HAB研究機構事務局

〒113-0032
東京都文京区弥生2-4-16
学会センタービル 4階
TEL/FAX : 03-3815-1909

広告取扱所 東京都渋谷区恵比寿1-26-14

株式会社メディコム
TEL : 03-3443-9644
FAX : 03-3443-9344

印刷所 東京都文京区本郷2-3-4

大東ビル303号室
有限会社浅羽印刷

©Copyright,2003, by HAB Research Organization

GLPに準拠した薬物動態試験

- トレーサー技術のパイオニア
- 臨床外挿のための *in vitro* トレーサー代謝試験法
- *organ specific* に注目した **ADME**



受託試験項目

- 吸 収 血液（血漿）中濃度
- 分 布 組織内濃度、定量全身ARGおよびミクロARG
- 代 謝 定量、同定
- 排 泄 尿糞呼気中排泄率、腸肝循環
- その他 初回通過効果、酵素誘導、薬物相互作用、光学異性体の動態等

in vivo 試験 臓器特異的な吸収、代謝、非麻酔下での肝臓、腎臓内投与

in vitro 試験 生肝組織を用いた薬物代謝試験

in situ 試験 *in vivo* を反映する代謝試験

広範囲な

薬物投与方法

静脈内、経口、腹腔内のほか鼻腔内、点眼、経皮、直腸内、腔内等

試験動物種

マウス、ラット、ウサギのほか、イヌ、サル、ブタ等ご相談に応じます。

コンサルテーション重視の計画設定

薬物動態試験の計画作成に当たっては、当社スタッフが専門知識と経験に基づいて御相談に応じ、最小予算で最短の新薬開発へのお手伝いをいたします。

株式会社

生体科学研究所

〒270-1407 千葉県白井市名内 340-2

TEL.047-497-1089(代) FAX.047-497-1091(代)

分譲開始！
CRJの
各種ヒト肝細胞

浮遊型凍結ヒト肝細胞

NEW 付着可能型凍結ヒト肝細胞

NEW 非凍結ヒト新鮮肝細胞

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJのサル・ビーグル凍結肝細胞

(Characterization Listあります)

CRJのラット凍結肝細胞

(Characterization Listあります)

CRJのヒトマイクロゾーム・S9

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJの各種動物マイクロゾーム・S9

いずれもIVT社 (USA) が調製し、各国の研究者から大きな信頼をいただいている製品です。
日本ではCRJ (日本チャールス・リバー) が販売しています。

製品リスト

●ヒト凍結肝細胞 (各 male, female)

包装単位：凍結肝細胞 (5x10⁶ cells/vial以上)

浮遊型ヒト凍結肝細胞 Single donor (5x10⁶ cells/vial以上)

付着可能型ヒト凍結肝細胞 **NEW** Single donor (5x10⁶ cells/vial以上)
(P450 induction試験用)

●ヒト新鮮肝細胞 **NEW** (非凍結品)

6~96-well Culture Plate, 6~96-well Culture Plate Matrigel,
各種 T-Flask でもご用意できます。(Lanford 培地使用可)

数回/月の頻度の入手時の輸入となります。詳細は、電話またはメール
にてお問い合わせください。

●ラットおよびビーグル犬凍結肝細胞 (各 male, female)

包装単位：凍結肝細胞 (5x10⁶ cells/vial以上)

SD-ラット凍結肝細胞 Pooled (5x10⁶ cells/vial以上)

ビーグル犬凍結肝細胞 Pooled (5x10⁶ cells/vial以上)

●ヒト小腸マイクロゾーム

包装単位：マイクロゾーム (5mg/0.25ml)

ヒト小腸マイクロゾーム Pooled human (10 Donors)

●SD-ラット誘導肝マイクロゾーム・S9 (雄標品のみ)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5ml), S9 (40mg/2.0ml)

Aroclor 1254, B-Naphthoflavone, Clofibrate, Isoniazid,
Dexamethazone, 3-Methylcholanthrene, Phenobarbitalの各薬剤
で誘導した雄SD-ラット誘導肝マイクロゾーム・S9が在庫にございます。
お問い合わせください。

●ヒト肝マイクロゾーム・S9 (Single donorは male, female)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5ml, 20mg/1.0ml)
S9 (30mg/1.5ml)

ヒト肝マイクロゾーム Single donor (Donor listあり)

ヒト肝マイクロゾーム Pooled human (15 donors)

ヒト肝S9 Single donor (Donor listあり)

ヒト肝S9 Pooled human (15 donors)

●各種動物肝マイクロゾーム・S9 (各雌雄)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5ml), S9 (30mg/1.5ml)

SD-ラット マイクロゾーム, S9

ウイスターラット マイクロゾーム, S9

フィッシャーラット マイクロゾーム, S9

ICR/CD-1マウス マイクロゾーム, S9

モルモット マイクロゾーム, S9

NZホワイトラビット マイクロゾーム, S9

ビーグル犬 マイクロゾーム, S9

カニクイザル マイクロゾーム, S9

アカゲザル マイクロゾーム, S9

●腎マイクロゾーム (各雌雄)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5ml)

ビーグル犬腎マイクロゾーム・S9

カニクイザル腎マイクロゾーム・S9

※いずれの製品も研究用です。治療、診断には使用しないでください。*タンパク濃度は標準参考値です。実測値はお買い上げ時添付のデータに記載されています。
※いずれもIVT社の調製品です。いずれもバイオハザード品としてお取り扱いください。

あらゆるBio Technical Serviceは、まず当社にご相談ください



お問合せは **日本チャールス・リバー株式会社**

第二営業部 〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 東伸24新横浜ビルB-4F
TEL 045 (474) 9336 FAX 045 (474) 9341

Email: crj-sd@yokohama.email.ne.jp

<http://www.crj.co.jp>