

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.10 No.1 2003 09 20

C O N T E N T S

1. 小腸における薬物代謝の重要性
—ヒトにおける薬物動態の統合的把握の
ために—
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
3. 第10回HAB研究機構学術年会の報告
4. 市民公開パネルディスカッションの報告
5. ホット&ビッグニュース (速報)
6. HAB研究機構 会員の頁
7. ミニシンポジウム:「動物実験代替・削
減とヒト組織の利用」の報告
8. 会議議事録
9. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

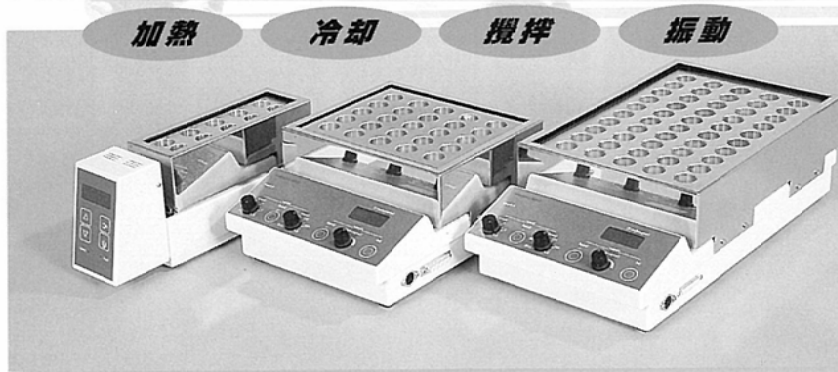
エイチ・エー・ビー研究機構

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.10 No.1 2003 09 20

C O N T E N T S

1. 小腸における薬物代謝の重要性—ヒトにおける薬物動態の統合的把握のために—
加藤隆一（慶応義塾大学名誉教授）—— 2
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
 - (1) ファーマコゲノミクスの概念と方法論は猛烈なスピードで進化している
石川智久（東京工業大学大学院）—— 4
 - (2) ヒト臓器の利用について
井柳 堯（姫路工業大学大学院）—— 6
 - (3) 倫理雑感
神崎俊彦（元財団法人ヒューマンサイエンス振興財団）—— 8
3. 第10回HAB研究機構学術年会の報告
 - (1) 第10回HAB研究機構学術年会報告
小林眞一（聖マリアンナ医科大学）—— 10
 - (2) 招待講演Ⅰ：臓器移植患者のテラーメイド免疫抑制療法
乾 賢一（京都大学医学部附属病院）—— 12
 - (3) 招待講演Ⅱ：ヒト肝キメラマウスの薬物動態研究への応用
吉里勝利（広島大学大学院）—— 13
 - (4) 招待講演Ⅲ：医薬品安全性評価におけるNew Technologyの展開
堀井郁夫（ファイザー製薬株式会社）—— 15
 - (5) 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（城西大学薬学部）—— 16
 - 2) 新しいバイオリクターによる肝細胞の機能維持
児玉 亮（九州工業大学大学院）—— 17
 - 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学部）—— 18
 - 4) 悪性高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（東邦大学医学部）—— 19
 - (6) シンポジウム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（金沢大学薬学部）—— 20
 - 2) ヒト肝細胞のストレス応答
吉田武美（昭和大学薬学部）—— 21
 - 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（山之内製薬株式会社）—— 22
 - 4) PM/EMヒト肝細胞を用いた代謝経路
嶋田 薫（ファイザー製薬株式会社）—— 22

- (7) 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展開：シミュレーター機能を賦与したデータベースの作成
加藤基浩（中外製薬株式会社）—— 24
 - 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
森田りか（ファルマシア株式会社）—— 25
4. 市民公開パネルディスカッションの報告
 - (1) 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) 今回のシンポジウム開催の目的と意図について
増井 徹（国立医薬品食品衛生研究所）—— 26
 - 2) ヒト組織を使う必然性：薬物代謝研究における限界と問題点
鎌滝哲也（北海道大学大学院）—— 27
 - 3) 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）—— 28
 - 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）—— 29
 - 5) 人体の一部を提供する意思とその限界
宇都木 伸（東海大学法学部）—— 30
 - (2) 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—— 32
5. ホット&ビッグニュース（速報）—— 34
6. HAB研究機構 会員の頁
 - (1) Virtual clinical trialへの夢：個人間変動の予測
杉山雄一（東京大学大学院）—— 35
 - (2) エーザイ株式会社薬物動態研究室の紹介
吉村 勉（エーザイ株式会社）—— 37
 - (3) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社薬物動態研究部の紹介
五十嵐 隆（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）—— 38
7. ミニシンポジウム：「動物実験代替・削減とヒト組織の利用」の報告—— 40
8. 会議議事録
 - (1) HAB研究機構 第2回倫理委員会議事録（抜粋）—— 41
 - (2) HAB研究機構 第3回理事・監事会議事録（抜粋）—— 42
 - (3) HAB研究機構 第1回総会議事録（抜粋）—— 43
 - (4) HAB研究機構 第4回理事・監事会議事録（抜粋）—— 44
9. お知らせ—— 45

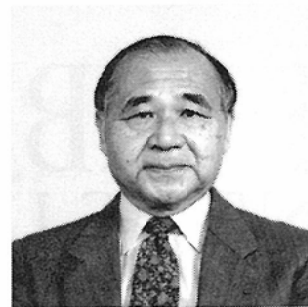
編集後記

1. 小腸における薬物代謝の重要性

—ヒトにおける薬物動態の統合的把握のために—

慶應義塾大学名誉教授

加藤 隆一



最近の医学における改新のひとつとして、「疾患の治療研究」から「患者の治療研究」への発展の重要性が指摘されてきた。それに伴い、薬物動態の研究もヒトにおける研究、すなわち臨床薬物動態の重要性が広く認識されるようになってきた。

HABにおいて早くからヒト組織利用の重要性を指摘・実践してきた先見性は高く評価されるべきであろう。ヒト組織や酵素・トランスポーター¹⁾などを用いた研究の進歩により、ヒトにおける臨床薬物動態の予測性の向上が期待されている。しかし、臨床薬物動態に影響する因子はきわめて多彩であり、多くの因子がからみ合っているため、*in vitro*²⁾から*in vivo*³⁾の予測は半定量的には成功することも多いが、時としてかなり大きく外れることさえある。

以前から、薬物代謝の阻害や誘導現象において、ベラパミルなどに見られる立体選択的代謝につき、また、経口投与後に見られた被検薬の動態の大きな変動が、静注後にはほとんど見られないという興味深い現象が知られており、初回通過効果のためとされてきた。しかし、初回通過効果とは薬が小腸や肝臓などを初めて1回通過することだけなので、何故そのような大きな差が生ずるかは、単に消化管よりの吸収過程において肝臓における薬の濃度が高いということだけでは説明がむずかしいと筆者は考えてきた。

最近、ヒト小腸において、かなり高濃度のCYP3A4・3A5⁴⁾が存在すること、さらにMDR1⁵⁾が発現していることが明らかにされ、

□ワンポイント解説□

ヒトの肝臓標品を用いる研究によって、臨床における薬物動態は予測性が飛躍的に向上しました。これからはヒト小腸の薬物代謝活性やトランスポーターの研究によりさらに進展するでしょう。

両者の基質となる薬はそのカップルにより小腸における代謝が著しく亢進することが示された。一方、最近では分子量の大きい薬が開発されつつあり、蛋白結合⁶⁾の高いものが増加してきた。それゆえ、たとえ血漿中濃度が高くても肝臓内の非結合形の濃度は血漿中の非結合形の濃度に相当して低いものと考えられる。また、薬の蛋白結合及び投与量により、ある種の薬では消化管吸収過程においては門脈⁷⁾血中の蛋白結合には飽和が見られその遊離形の非結合分率は静脈血よりもかなり高く、代謝への関与が大きいことも考えられる。

経口後の*in vivo*での薬物代謝における小腸粘膜と肝臓の寄与率を考える場合、肝細胞重量にくらべて小腸粘膜重量は百分の1以下に過ぎないにもかかわらず、2/3ないし1/5もの寄与率が報告されているのは何故であろうか？ 確かに経口投与後の門脈血中薬物濃度とその非結合形の濃度の高いことの関与は大きいと考えるが、さらに重要な因子として小腸粘膜に薬が入るには血漿アルブミンによる蛋白結合の影響を全く受けないということである。すなわち、単純に考えを進めると小腸粘膜内の非結合形薬物濃度はほぼ小腸内の非結合形薬物濃度に等しく、蛋白結合の高い薬に関しては肝細胞内の非結合形の濃度の百

倍から数百倍高いものと考えられる。たとえば、投与量5mg、蛋白結合率99%の薬について考えると経口投与後20～60分後の小腸粘膜内の非結合形の濃度は10mg～50mg/mLと推定される。一方、肝細胞内の非結合形の濃度は血漿中非結合形の濃度の5～20倍と仮定すると20ng～500ng/mLと推定される。これらの結果から初回通過効果における小腸の寄与率がかなり大きいことが理解されよう。また、小腸粘膜における薬物代謝の飽和が非線形PK⁸⁾の原因にもなっているものと考えられる。以上、代謝における小腸寄与率の高い薬

としては以下に示す種類の薬があげられる。
①CYP3A4・3A5とMDR1の基質となる薬、
②蛋白結合率の高い薬、③投与量の小さい薬
(CYP3A4・3A5およびMDR1のKm値⁹⁾との関連において)。

それゆえ、in vitroのデータからヒトにおける薬物動態を推定・理解するためにはこのような薬物動態の統合的な把握が需要とされよう。これらにつき興味をもたれる方は、筆者の近著「臨床薬物動態学」改訂第3版第6章を参照されたい。

用語説明

- 1) トランスポーター：細胞の表面にあるタンパク質で、細胞内に選択的にクスリを取り込む働きをもっています。
- 2) 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ています。
- 3) in vivo：実際に実験動物やヒトに薬物を投与して行う試験を意味しています。
- 4) CYP3A4・3A5：医薬品を分解(代謝)する一連の酵素をチトクロームP450(CYPと略)と言いますが、更に細かく分類したCYP3A4・3A5をヒトは一番多く持っています。
- 5) MDR1：多剤排出トランスポーターと呼ばれ、様々な構造の難溶性物質の輸送をします。
- 6) 蛋白結合：難溶性の薬剤は血漿タンパク質と結合します。非結合型の薬剤が薬効を持っています
- 7) 門脈：小腸で吸収された薬剤は腸間膜の中の細い静脈を通過して運ばれます。この静脈が合流して1本の太い静脈(門脈)となります。門脈を通過したクスリは肝臓を通過してから全身に運ばれます。
- 8) PK：Pharmacokineticsの略で、体内に取り込まれ排出されるまでの薬剤の濃度を追跡し、数学的に研究することです。
- 9) km値：薬剤はその構造からタンパク質に親和性(km)をもつものがあります。Kmが小さい場合は、薬剤は酵素タンパク質に早く分解されてしまいます。

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に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) ファーマコゲノミクスの概念と方法論は猛烈なスピードで進化している

東京工業大学大学院生命理工学研究科

石川 智久

酒に弱いのは遺伝子に原因？

多くの日本人の場合、お酒を飲むとすぐ顔が赤くなる。またお酒を飲み過ぎると次の日は二日酔いになって、頭痛や吐き気に悩まされる。それに比べて欧米人は真夜中まで酒のみ続けても、あくる日は朝早くからスッキリとした顔で仕事に取りかかっている。その差はどこからくるのだろうか？ これは、日本人が欧米人に比較して、体格で劣っているという簡単な理由ではない。実はその裏には、遺伝的な背景があるのである。

酒に含まれるアルコール（正式にはエチルアルコール）を代謝するには2種類の酵素が必要である。アルコール脱水素酵素がまずエチルアルコールをアセトアルデヒドに変換し、その後アルデヒド脱水素酵素がアセトアルデヒドを酢酸に代謝する。2つの酵素活性が高くて、充分速くアルコールを代謝している限り、お酒を飲んでも平気である。しかしながら、アルデヒド脱水素酵素の活性が低い場合、お酒を飲むとアセトアルデヒドが体内に蓄積して、顔が赤くなるばかりでなく、心拍数の増加や血圧低下という副作用も出てくる。

個人間において代謝活性に差がみられるが、そのことを「多型」という。アルコール代謝

□ワンポイント解説□

お酒に強いヒト・弱いヒト、薬の効くヒト・効かないヒト、これらは遺伝子のせいです。ヒト組織を用いた研究はこうした問題に答えを与えてくれるのです。

における多型については古くから知られており、1980年代から遺伝子レベルでの研究が行われてきた。アルコール代謝は主として肝臓でおこなわれる。肝細胞の細胞質にはアルコール脱水素酵素（ α 、 β 、 γ の3種類）が存在する一方、アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）はミトコンドリアというエネルギーの産生に重要な細胞内器官に存在する。日本人を含む多くのアジア人では、このアルデヒド脱水素酵素をコードする *ALDH2* 遺伝子に変異があり、そのためにアルデヒドを代謝する酵素活性が著しく低いのである。統計的にはアジア人では *ALDH2*2* という遺伝子変異の頻度が高い（約70%）。*ALDH2*2* という遺伝子変異を持つ人は、飲酒後にシアナミド様不快症状（顔が赤くなるフラッシング、心拍数の増加、血圧の低下、呼吸数の増加、頭痛等）が生じ、いわゆる「酒に弱い」ことの原因になっている。これに対して、欧米人ではこの酵素の遺伝子変異はほとんどない。従って欧米人はアルコール代謝活性が高く、お酒を沢山飲んでも二日酔いにもなりにくいのである。このように、お酒に対する感受性において、人種間に差（または遺伝子多型）が認められるのである。

薬剤応答性の差：薬物代謝の重要性

お酒に対する強さに個人差と人種差があるように、薬剤応答性にも個人差および人種差が存在する。その主たる原因は、薬物のターゲットとしての受容体やトランスポーターにもよるが、薬物代謝能力の差によるところが大きい。薬物代謝速度は摂食や喫煙といった環境要因によって影響を受けるが、遺伝的な要因が最も重要である。

薬の代謝は主に肝臓、腎臓、消化管で行われ、一般に代謝酵素の活性（代謝能）の差が、薬効の差となって現れる主たる原因の1つであるといわれている。薬物代謝酵素の遺伝子多型として様々な種類が報告されており、DNA塩基の欠損、置換や挿入によって、タンパク質を構成するアミノ酸に変化が生じ、酵素が不安定になったり、基質特異性が変化したりする。また遺伝子の繰り返し（遺伝子重複）によって、酵素活性が著しく高くなる場合もある。

遺伝子多型と薬の副作用

薬を投与した場合、薬の代謝活性に個人または人種の間で差があることは重大な問題（副作用）を引き起こす原因になる。アメリカでは年間200万例以上の副作用報告があり、そのうち10万人以上が投与された薬によってひきおこされた副作用で死亡している。その数は死因の第4位に相当するという驚くべき報告がある。常用量の薬を投与されたにもかかわらず薬の血中濃度が異常に高くなることによる副作用の経験者は患者全体の10%以上といわれている。これには食事、栄養状態、疾病、喫煙や飲酒、生活環境、併用薬等の様々な後天的要因にも少なからず影響される。しかし最近の薬物代謝の研究から、副作用発現の主たる原因として薬物代謝酵素や薬物ト

ランスポーターの遺伝子多型が注目されている。患者の遺伝子多型を考慮できれば未然に防ぎうる副作用も多いと考えられており、遺伝子多型を医療の現場に役立てるためのファーマコゲノミクス¹⁾研究が現在進められている。

今後の展望：ヒト組織／細胞を用いた研究の重要性

薬剤応答性における個人間および人種間の差は臨床および創薬の現場では重大な問題の一つである。薬剤応答性の差により、治療の失敗から副作用、最悪の場合には致死ケースにまで発展することがある。従って、今後、遺伝子多型を研究する薬理遺伝学およびファーマコゲノミクスは、患者個人の持つ潜在的な副作用のリスクまたは薬効が現れない遺伝的要因を理解する上で、重要である。薬剤応答性に関連する遺伝子多型の知見が急速に蓄積してきており、2～3年後には遺伝子タイピング²⁾が普及して、薬理効果がより高く、安全な薬剤医療が可能になるであろう。特に、副作用のリスクを持つ患者、または薬理効果が期待できない患者を薬の投与の前にあらかじめ同定することは、医療および創薬に大きなインパクトを与えるであろう。ファーマコゲノミクスという概念と方法論は現在、創薬の分野において猛烈なスピードで発展している。多くの製薬企業では、前臨床のステップでラットやマウスを用いて薬理／副作用評価を行っている。しかしながら、動物とヒトとの種差が往々にして問題になる。ヒト組織または培養細胞などを用いたin vitro評価系を早い段階から導入することは、今後、新薬の探索開発研究において重要なステップとなるであろう。

用語説明

- 1) ファーマコゲノミクス：医薬品に対する個人の反応性・分解能（代謝能）の違いを遺伝子レベルで考えることです。
- 2) 遺伝子タイピング：医薬品に対する反応性・分解能（代謝能）を遺伝子レベルで判定することです。

(2) ヒト臓器の利用について

姫路工業大学大学院理学研究科

井柳 堯

私は、薬学出身であるが、大学の工学系の研究所（生体物理部門）、医学部（基礎医学／生化学部門）、現在は理学部（生命科学科）と様々な学問分野の研究機関に勤務してきた。これまでの主な研究テーマは、薬物代謝酵素に関連した電子伝達系、およびグルクロン酸転移酵素の研究である。このような研究経歴を持つ者として、以下、医薬品開発におけるヒト臓器の役割に関する私の見解を述べさせていただきます。

医薬品の開発にはヒト臓器が有用であることは言うまでもない。つまり、実験動物とヒトの間には大きな種差が存在するのであり、したがってヒト臓器を対象とした研究が大切である。しかし、問題となるのは、ヒトにも大きな個体差が知られている、ということである。例えば、医薬品は病気の人に投与されるのであり、このことを考慮すると医薬品開発においてヒト臓器を使用する意義は必ずしも明瞭とは言えない。しかも、臓器、組織レベルにおいては個体レベルの現象を調べることの困難なことが多い。例えば、薬物代謝酵素では活性の発現に必要な補酵素¹⁾（NADPHやUDP-グルクロン酸等）の供給は健康状態で大きく変動する。また、健康な人と病気の人では、薬物代謝酵素の発現量や、それらの発

□ワンポイント解説□

高ビリルビン血症を伴う遺伝病ラットの研究から、ヒトの肝臓病の一種クリグラー・ナジャール症候群の病因が解明されました。

現に必要な補酵素の供給量にも大きな差異があるはずである。医薬品の吸収、代謝、排泄についての全般的な情報は、医薬品開発の初期の段階では実験動物から得られる。したがって、ヒト臓器は医薬品の開発に大切ではあるが、必ずしも多くの情報を提供してくれるとは限らない。しかし、開発された薬品の最終段階での個体差の評価には有用な情報を提供してくれる。

私ごとになるが、大分昔に、実験動物との比較により、ヒト肝臓から酵素の精製を計画した。まず肝臓を入手するために、私は病理学の講義を受け、ヒト臓器の使用に対する知識を準備し、病理解剖後の臓器の一部を譲り受けたことがある。そのような経験から強く感じたのは、ヒト臓器を使用することの研究上の意義と、その大切さを研究者が十分に理解していることである。そのためには、研究者に対する倫理的な配慮についての教育が重要であることを強調したい。現在では、ヒト肝ミクロソームが市販されるようになり、手軽に酵素活性が測定されている。その結果、ヒトの臓器を使用していることの大切さが薄れてきてはいないか、気掛かりなことである。また、私は、これまでに数多くの実験動物を

使用してきたが、現在は、ヒト遺伝子を動物細胞や大腸菌に発現させ、その精製酵素を用いて研究をしている。動物を直接実験材料としたときは異なり気持ちのうえでは大変救われる思いがする。

現在、医薬品の開発では、ヒト遺伝子を遺伝子工学的な手法を用いて研究する方法論が、重要になりつつある。姫路工業大学の理学部のすぐ近くには、世界最大級の大型放射光(光速で直進する電子が、その進行方向を磁石などによって変えられた際に発生する電磁波)施設がありX線構造解析により酵素の立体構造の解明が進められている。この結果、ヒト酵素が医薬品と、どのように相互作用するかとの理解が得られると同時に、阻害剤についての有用な情報が得られることになる。また、この装置の安定なX線源を利用して、個体レベルで医薬品の体内動態が解析される時代を向かえつつある。

私どもに課せられた責務は、ヒト臓器の使用量を最小限に抑える努力である。しかし同時に、実験動物を使用することによる思いがけない発想から、新しい医薬品が開発される

ことも、これからの若い研究者の夢を育てるうえで大切なことと思われる。私は高ビリルビン血症²⁾を伴う遺伝病ラット(Gunn rat)の研究から、ヒトCriglerNajjar症候群³⁾の遺伝子解析に大きく貢献したという経験を持っている。ヒト遺伝子を動物に発現させ、その性質を動物の個体レベルで研究する方法論も研究されてきている。

しかし、医薬品はヒトの疾患の治療を目的とすることから、様々な方法論の中で、ヒト臓器の医薬品開発に占める役割はやはり大きいと言える。動物臓器、組織も、ヒト臓器と同じ立場にある。私達は、生命に対する畏敬の念を新たにし、有用な医薬品の開発にヒトおよび動物臓器、組織が研究材料として利用されることを強く願う。何より大切なことは、ヒト臓器についての新しい価値観を組織的に教育する場が必要なことである。特に、ヒトに高い副作用を示した医薬品について広く学問レベルで議論され、それらが臓器の提供者を含め一般の方々にも理解されることが必要ではないかと強く感じる次第である。

用語説明

- 1) 補酵素：特定の酵素反応が起こるために必要な物質です。
- 2) 高ビリルビン血症：ビリルビンの血中濃度は0.5~1.0mg/dlを正常域とされますが、正常域を超え黄疸等の症状が出る疾患の総称です。
- 3) ヒトCriglerNajjar症候群：先天性非溶血性黄疸とも言います。ビリルビンを代謝して体外に排出する酵素(ビリルビン-UDPGT)を先天性に持たない遺伝病のことです。

(3) 倫理雑感

元財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
神崎 俊彦

公的な研究資源バンクの一つとしてヒト組織バンクを設立、運営することになり、今まで無縁であった「倫理」に関わることになった。倫理学は学生時代に講義を聴いた程度で「倫理」と言われても正直なところ雲をつかむようなものであった。担当者としては関係する法律や指針を守ればそれで十分と言う意見もあったが、「倫理」と言う言葉にあちこちで出会えばそうも行かない。と言う訳で倫理学の成書を買って読み始めると「倫理と道徳は同義である」、「人のありかた、生き方を扱う学問である」などと書いてあり何となく分かったような気がしてきたら「倫理学とはどうゆう学問かを定義することはなかなか厄介なことである」と言う言葉に出会い、入り口で挫折感を味わわされることになった。一方で、分かり易い具体的な倫理基準として「モーゼの十戒」の5番目以降の掟や主な宗教が共通して示しているほぼ同義の黄金律、たとえばキリスト教の「人々にして欲しいと、あなたがたが望むことを、人々にもそのとおりにせよ」（ルカによる福音書6.31）を挙げられ、科学の評価基準は「真偽」であり、倫理学の基本的な評価基準は「善悪」と言われると成る程とってしまう。しかし、一般論としては分かるにしても個々のケースになると、例外や他の要素との絡み合いで一概に「善悪」は決められない場合もあり、立場によって「善悪」の評価が異なる場合もあり得よう。科学の評価でも間違いなく倫理的要素を加味しなければならないことを考えると、このような分かり易い例示が本当に適切なのかどうか疑念が湧いてくる。

また一方で、倫理学には「功利論（功利主

□ワンポイント解説□

公的なヒト組織バンクの設立・運営に関わってきました。その過程で最も一般的な生命倫理基準「ヘルシンキ宣言」をめぐる問題の重要性が浮き彫りになりました。

義）」（最大多数の最大幸福）と「義務論」（人格の尊重）の相対立する二つの立場があると言う。倫理学に疎い人間にとってはまたここで躓かされることになる。何故なら素人考えでも上記二つの立場は相容れる筈は無いと考えられるからである。実務では選択できる行為は一つしかない。つまり、上記のような相対立する概念を矛盾無く両立させることは不可能であり、どこかで折り合いをつけ「矛盾の統一」を図ることを強要されることになる。まさにこのような悩みへの助言者として「倫理審査委員会」が存在する訳であるが、それでは研究や研究振興を行う実務者はどうすれば良いのであろうか。

生命科学研究に携わる関係者にとって、今、国際的に最も一般的な倫理基準は「ヘルシンキ宣言」¹⁾と言って差し支えないであろう。また、ここで別に二つの考え方を挙げたい。一つはフランスの医師 Claude Bernard の「実験医学序説」の中の一節で、「…たとえその結果が如何に科学にとって有益であろうと、即ち他人の健康のために有益であろうと、その人にとっては害のみになるような実験を、決して人間において実行しないということである。」さらに「科学における事実に価値や意義を賦与するものは思想である。」と述べている。二つ目は同じフランス人の Alain Claeyss (世界で最もよく体系づけられていると言われるフランス生命倫理法の見直し作業の中心人物) の最近の言葉が目をついた。「…この生命倫理法は、諸人権の法律なのです。私たちは、

さまざまな諸権利を両立させる必要があります：研究者の権利と研究の自由；治療と治療を望む病者の権利；そしてもう一つその他の基本的権利、人間の尊厳の権利です。…私たちは、これらの諸権利の間の均衡を探求しなければならないのです。」(磯部哲、ジュリスト 2003.6.15号、P.49)。Claeysのこの言葉はフランス生命倫理法の精神を端的に示していると言う。いずれも現実を見据えたバランスのとれた考え方として納得させるものがある。

概論的議論はさておき、今、世の中で取り上げられている生命倫理に関わるいろいろな課題—人由来試料の取り扱い、臓器移植法の見直し、日・英のバイオバンク、アイスランドのゲノムコホート研究等—の議論を見ると、誤りを恐れずに言えば、倫理の原理、原則もそれから導かれる結論も国は勿論人によっても異なる。とすれば実務者の立場は、最低限の基準を定めている法律や基本的な倫理基準を示している公の倫理指針の順守に加

えて、生命倫理研究者の研究成果を見つめながら実務を進めて行くと言う当たり前の結論になるだろうか。当たり前のことを当たり前に行うことは言うほど簡単なことではないが、大局的に見ればいつの時代においても倫理は研究の邪魔者ではなく、研究の質を高める役割を果たすよき味方と信じている。

現在、(財)ヒューマンサイエンス振興財団では研究事業の中の一研究課題として生命倫理の基本的な要素の一つであるインフォームド・コンセント²⁾に焦点を当てた研究が進められている。議論が深まるにつれその意味の深さを痛感させられている。このように、最近多くの人文系のみならず自然科学系研究者も生命倫理研究に積極的に取り組み始められており、生命倫理に関する諸課題についての研究が急速に進展し、深められつつある。これらの成果を踏まえて、現行の法律や倫理指針がより深耕され、体系化され、日本の生命科学研究を健全に発展させる道標となることを願うものである。

用語説明

- 1) 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。
- 2) 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。

3. 第10回HAB研究機構学術年会の報告

平成15年5月29・30日、昭和大学上條講堂において、第10回HAB研究機構学術年會が開催されました。このたびの学術年會では「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—」という主題のもと、様々な論議がなされました。また今回は市民公開パネルディスカッションとして広く一般市民の皆様方をご招待いたしました。ここに今回、年會長をお願いいたしました小林眞一先生からのご報告および講演の一部をご紹介します。

(1) 第10回HAB研究機構学術年會報告

聖マリアンナ医科大学薬理学
小林 眞一 (学術年會會長)

今年の学術年會は平成14年7月より特定非営利活動法人(NPO)HAB研究機構としての第1回目の年會でした。昨年まではHAB協議會として約10年間皆様とともに歩んでまいりましたが、更なる発展をめざしてNPOとなりHAB研究機構と名称を変更しました。

本来、我々は「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」という立場であることから、この理念を医学・薬学研究に携わる研究者、新薬開発の過程でヒト組織を使用する研究者、

□ワンポイント解説□

今回は非営利活動法人(NPO)HAB研究機構となって初めての学術年會となりました。トピックはインフォームド・コンセントの進め方のロールプレイです。

さらにヒト組織を提供する側の一般市民の方々に伝え、共にその理念を共有しディスカッションしながらさらに良い協力体制を築くことが大切であると考えております。

そこで、今年の学術年會では「より良い医療を目指す最近の研究—ヒト組織の有効性と倫理性」というテーマで5月29日、30日の両日、昭和大学上條講堂で開催致しました。

第1日目はシンポジウムを2題、招待講演2題を以下のように組みました。

シンポジウムⅠ：ヒト組織研究利用の最先端

「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)

「新しいバイオリアクターによる肝細胞の機能維持」(児玉 亮)

「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)

「悪性高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)

シンポジウムⅡ：ヘパトサイトを用いた研究の有用性

「肝組織および肝細胞を用いた毒性の検討」(横井 毅)

「ヒト肝細胞のストレス応答」(吉田武美)

「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)

「PM/EMヒト肝細胞を用いた代謝研究」(嶋田 薫)

招待講演Ⅰ：「臓器移植患者のテラーメイド免疫抑制療法」(乾 賢一)

招待講演Ⅱ：「ヒト肝キメラマウスの薬物動態研究への応用」(吉里勝利)

第2日目は午前中に5題の一般講演、ミニシンポジウムを1題、招待講演を1題組み、午後からは市民公開パネルディスカッション2題を以下のように組みました。

ミニシンポジウム：薬物相互作用データベース

「HAB薬物相互作用ワーキンググループ活動の新展開；シミュレーター機能を賦与したデータベースの作成」(加藤基浩)

「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」
(森田りか)

招待講演Ⅲ：「医薬品安全性評価における New Technology の展開」(堀井郁夫)

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

「ヒト組織を使う必然性：薬物代謝研究における限界と問題点」(鎌滝哲也)

「腎不全治療における専門家集団の役割」(太田和夫)

「生命の大切さを伝える旅に出て」(間澤洋一)

「人体の一部を提供する意思とその限界」(宇都木 伸)

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、中谷祥子、若林 正)

今回の年会は以上のプログラムに示されているように現在、我が国で行われているヒト組織を利用した研究の最前線を紹介してもらいました。さらに、これらの研究が実際の医療に貢献していくための問題点なども取り上げ、今後の検討課題としました。また市民公開パネルディスカッションで初めて試みたインフォームド・コンセントのロールプレイは臨床現場の臨場感が広い会場で再現できるか不安でしたが、市民の方々からのアンケート結果からの反響も良く、今後このようなスタ

イルの発表も必要であることが分かりました。

最後に今回の盛り沢山のプログラムをオーガナイズして下さった組織委員の先生、最新のデータでご講演頂いた先生方、また、今回はじめて実施したロールプレイでご協力頂いた方々、さらに、ご参加頂いた研究者、一般市民の方々に年会長としてお礼を申し上げますと共に、本団体の「ヒト組織の研究利用が医療に貢献する」という理念に一層の御理解を賜りたいと思います。

(2) 招待講演 I : 臓器移植患者のテーラーメイド免疫抑制療法

京都大学医学部附属病院薬剤部

乾 賢一

今回の京都大学医学部附属病院薬剤部長乾賢一教授による特別講演は、長年移植医として免疫抑制剤の開発に携わり、あるいは投与法に苦心してきた者として、先端的科学データを根拠としたテーラーメイド・メディシンのすばらしさを知る機会となった。

一般に臓器移植には死後の臓器の提供を受けて移植する死体臓器移植と健康な血縁者から臓器の提供を受けて移植する生体臓器移植がある。肝移植は死体肝移植が世界的な従来の方法であったが、脳死体からの肝提供数が微少なわが国の状況を反映し、また肝切除術の安全性が確保できるようになったことが背景となって、わが国では生体部分肝移植術が大きく育った。第一症例は1989年、島根医大グループによって胆道閉鎖症の男児に父親の部分切除した肝臓を移植したものである。この症例は数ヵ月後に入院死亡したが、翌年京都大学が施行したわが国第2例目は、一旦は退院することができている。その後生体部分肝移植の成績は急速に進歩して全国的に普及し、13年後の2001年の全国統計では1745例の生体部分肝移植が行われ、その成績も10年生存率ほぼ80%という優れたものである。このうちの770例は京都大学の症例で、京都大学はわが国の生体部分肝移植の中心的存在である。今回の乾教授の報告では、既に900例以上が京都大学で施行され、まさにこの術式が致命的な肝不全の救命手段として定着したことを示している。

しかし、臓器移植には必ずついて回る拒絶反応を、いかに上手に抑えるかが、臨床上の最大の問題であることには変わらない。今回

□ワンポイント解説□

臓器移植につきまとう拒絶反応をコントロールするため、患者組織を用いた試験結果を基にした免疫抑制剤の科学的「さじ加減」はまさにテーラーメイド医療そのものです。

の講演は、京大病院薬剤部が、移植グループの一員として調剤、服薬管理指導という多忙な日常業務に加えて、より確実な免疫抑制剤の投与ができるように研究した集大成の報告であった。

現在拒絶反応を回避するために予防的に投与される免疫抑制剤の主体となっているのは、わが国で開発されたタクロリムスとヨーロッパで開発されたシクロスポリンである。京大では80%がタクロリムス症例で、残りの20%がシクロスポリン症例とのことであったが、何れの薬剤も消化管からの吸収が悪い。タクロリムスは強力な免疫抑制効果を示すが、血中濃度が高すぎると高K血症、高血糖、腎機能障害、神経障害などを起こすし、低すぎると拒絶反応を起こす。有効血中濃度はトラフレベルで10~15 ng/mlとセラプティック・ウィンドウが狭い。しかも有効血中濃度をうるための投与量に個人差があることが臨床的に知られている。このため頻繁な血中濃度測定が要求されることになり、患者にとっても、また財政的にもかなりの負担になる。今回の乾教授の報告は、当該患者の組織を使ったテーラーメイドのタクロリムス投与モニタリングであって、まさにわれわれ移植医にとり垂涎の新しい免疫抑制剤投与法の可能性を示したものだといえる。

乾教授の生体部分肝移植でのタクロリムス投与基準は、極めて明快であった。すなわち移植手術のときに、ごく少量の小腸組織と移植肝組織を採取する。移植初期のタクロリムス投与量設定には、小腸上皮細胞に発現して

いるp-糖蛋白質（MDR1）を測定し、これの発現量によって経口投与量を設定する。小腸のMDR1発現量が大きいほど、タクロリムスの小腸吸収が抑制されるためである。次に術後3週目、4週目のタクロリムス投与量は、前の週の投与量から推計学的に算出する。それは移植時には正常の肝重量の1/3～1/4であった部分摘出肝が増殖して大きくなるに従い、タクロリムスを代謝する肝臓のCYP3A4の代謝効果が顕在化し、小腸上皮のMDR1の吸収抑制効果を凌駕することによる。そして移植安定期では肝臓のCYP3A4発現量がタクロリムス体内動態を考える上での最も大切な因子となる。しかも、タクロリムスに対する肝CYP3A4の代謝活性は個人間で30倍近い違いがあって、患者肝組織から得られるデータは貴重である。この個人差に関するデータは、HAB研究機構附属研究所でのタクロリムスおよびシクロスポリンを対象としたCYP3A4データとも一致し、これらの免疫抑制剤の体内動態が、従来いわれていた腸管からの吸収の個人差だけでなく、肝における代謝の個人差

にも大きく影響されることを、移植医は十分に認識する必要がある。この事は肝移植以外の臓器移植においても忘れてはならない。

この度の講演は、患者組織の検索が免疫抑制剤の投与法を決定する上で極めて重要であることを示したが、同時にわれわれHAB研究機構のいう研究のためのヒト試料の提供が、ヒト試料でなければできないこのような研究の推進に不可欠であることも再認識した次第である。

<一口メモ>

移植はシステム診療であり、薬剤師もメスを持たない移植医として活躍する。移植の成功には外科技術もさることながら、どのように上手に拒絶反応を抑えるかが大切で、ここでは免疫抑制剤のタクロリムスの科学的な匙加減の方法が報告されている。移植の時に小腸と肝臓の組織を採取し、患者本人のヒト試料でしか検索できない貴重なデータが使われる。

（文責：HAB研究機構理事長・雨宮 浩）

（3）招待講演Ⅱ： ヒト肝キメラマウスの薬物 動態研究への応用

広島大学大学院理学研究科

吉里 勝利

いうまでもないことであるが、代謝、合成、ホメオスタシスにわたって大きな役割を担っている肝、とくに肝実質細胞を取り扱う実験系を得ることは、医薬薬の研究・開発は勿論、医療器具、化学物質などの機能性や安全性評価を進める上で極めて意義が大きい。げっし類のみでなく、ヒトにおいても、増殖性肝前駆細胞（小型肝細胞）を分離し、培養系でこれを増殖させることに成功したことは、吉里

□ワンポイント解説□

ヒトの増殖性肝前駆細胞を実験動物で増殖させた「ヒト化マウス」は、ヒトにおける薬物動態研究や肝移植への可能性に夢を与えるものです。

勝利教授、立野知世主任研究員らを中心とする広島大学・広島県産業科学技術研究所の注目すべき業績であるが、医薬開発等の応用分野からの視点からいえば、移植医療不適合ということで研究目的に提供されている臓器として肝と比較すると、ニーズを充たすものとはいえなかった。

肝前駆細胞あるいは肝主幹細胞の存在が認知されるにつれ、これらを実験動物に移植す

ることによって、分化した肝組織を形成させる試みが世界各地で熱心に繰り広げられているのが現状である。

ウロキナーゼ型プラスミノージェンアクティベーター遺伝子 (uPA) を導入したトランスジェニック免疫不全 (NUDE) マウス、あるいは uPA トランスジェニック免疫不全 (SCID) マウスでは、異種動物の肝細胞が遂に接着し、さらに増殖することが1995年と2001年に発見されたが、吉里グループはこの手法をすばやく応用して、吉里グループの方法で分離した小型肝細胞を免疫不全 uPA マウスに導入することにより、効率よくまた、高い増殖性を有するヒト肝細胞導入キメラマウスを育種することに成功したものである。

今回の吉里教授の講演の内容はまだ論文として掲載されていない模様であるので、ここでその詳細について触れることは省略するが、高い移植効率、マウス肝細胞に対するヒト肝細胞の高い置換率、アルブミン生産で明らかにされたような、マウス個体内でのヒト肝細胞の高い機能発現効率、等からいって、技術としての達成度が極めて高いものであるように見受けられた。

このような系について、誰もが描く夢として、生命科学研究のための対象としては勿論であるが、応用分野においても、ハイブリッド型人工肝へのヒト肝細胞の供給、薬物代謝

試験のための実験動物モデルあるいはインビトロ試験のためのヒト肝組織細胞の供給、等の可能性がある。薬物代謝評価系への応用については、すでに薬理学分野の研究者との共同研究が始まっているということであり、その成果が期待される。しかし、メツタに得られない移植あるいは手術摘出ヒト肝組織細胞の代替資源としてのニーズを充たすという希望からいえば、やはり十分な量の細胞が得られるかどうかという点が一番の問題点であろう。この視点から、移植継代維持が可能であるかどうか、また大型動物での系を作ることが可能であるかどうか、等の点が議論された。

吉里教授から、ヒト肝細胞は、他の多くの正常体細胞がそうであるように増殖有限性であり、インビトロの培養の場合よりも遥かに増殖するといっても、移植継代の場合も増殖は有限であると考えていること、マウスでは宿主としてあまりにも小さいので、ブタなどの大型動物での系が必要であると考えていること、などの説明があった。また現在の形でも、肝障害のある患者からの肝細胞を導入したキメラマウスを作って、治療のためのモデルとして役立つことなどの新しい着想が紹介された。

(文責：株式会社ローマン工業・松村 外志張)

(4) 招待講演Ⅲ： 医薬品安全性評価における New Technologyの展開

ファイザー製薬株式会社

堀井 郁夫

今回招待講演をお願いした堀井郁夫先生は、わが国における創薬技術開発の第一人者であり、欧米における先端技術を国内に導入することについてはこれまでも大きな功績を果たしている。今回の学術年会では、これらの最新の現状について総括的講演をお願いした。その内容を以下に要約する。

1. 創薬初期におけるハイスループット・トキシコロジー (HTP-TOX)

創薬初期における安全性評価に関してHTP-TOXの考え方が要求され、実践されつつある。この事象はPharmacogenomics, Combinatorial Chemistry等の導入により、多種の化合物について、少量で毒性を評価する必要が出来ることを意味している。これらの手技は創薬の早期の毒性試験研究に欠かせないものとなっている。これを具現化するためには、これまでやられてきた毒性試験に対しての新たなパラダイムシフトが要求されると共に新しいテクノロジーの導入が求められている。

2. 創薬初期のInformatic-Technologyを基礎とした構造・活性相関

創薬の探索研究段階において、HTP-TOXの導入は必須であるが、この戦略に先んじて、安全性評価を化学構造の面からリード化合物を設定し、その構造の最適化を進めることは非常に重要である。HTP-TOXで実験を行う前に、膨大なデータベースを用いて構造毒性相関 (QSTR: Quantitative Structure Toxicity Relationship) に基づいて化合物の毒性

□ワンポイント解説□

医薬品の安全性評価における新しい技術がどのように展開しているか、最新の情報です。とくに近年は新しいアプローチによるバイオマーカーが進展しています。

を予測し、的確な判断を基に化合物合成を次のステップに移行することが重要である。

3. In vitroとIn vivo HTP-TOXの導入とNew Technology

HTP-TOXの毒性評価に有効な結果が得られる方法の一つとして、in vitroのシステムの開発が挙げられる。その利点は、新しい細胞培養テクノロジーの導入である、それにより、分子および細胞レベルの毒性評価を行うことが出来る。また、HTP-TOXとしてのin vivo試験により、機能的および形態学的な評価が可能となった。また、種々の新たな技術の導入により、主要臓器およびその薬物の標的臓器の細胞を用いたin vitro細胞培養システムや、遺伝子チップシステムを平行して利用することにより、より有意義な結果が得られる。

4. 毒性評価における新しいバイオマーカーの探索と展望

これまで毒性評価におけるバイオマーカーは人の臨床検査に用いた手法を実験動物に応用する事による対応がとられてきた。しかし、ここ数年、ゲノミクス、プロテオミクスおよびメタボノミクスに関わる革新的進歩は、医薬品の安全性評価戦略に大きなインパクトを与えており、Imaging Technology, Flow Cytometryの利用、免疫染色などの新しいアプローチによるバイオマーカーの探索も求められている。一般に医薬品開発研究のバイオマーカーに求められる究極の対象は、臨床の

場でのバイオマーカーであり、疾患バイオマーカー、薬効薬理的バイオマーカーおよび毒性指標バイオマーカー等が挙げられる。毒性バイオマーカーの探索の目的は、(1) 創薬の早期においてより適切なバイオマーカーがあれば、それを指標として毒性を予測し、より安全、かつ有効な医薬品候補物質を選別出来、(2) ヒトでの臨床試験の際の副作用発生を特異的に、高感度で検知することが可能であり、また、(3) 市販後も適切なバイオマーカーの変化により安全性についてモニターが出来る、

などである。

結論

新薬の開発技術は日進月歩であり、特に、ここ5年の間に遺伝子操作技術の驚くべき進歩により飛躍的に発展した。わが国におけるこれらの技術は、多くの場合海外から導入されるものであるが、今後は日本発信の情報を出す努力が必要であると考えます。

(文責：HAB研究機構理事・佐藤 哲男)

(5) シンポジウム I：ヒト組織研究利用の最先端

シンポジウムI「ヒト組織研究利用の最先端」では4人のヒト組織を使用して非常にユニークな研究をしておられる先生方により講演が行われた。いずれの講演もヒト細胞・組織を医薬の開発、病気の原因解明・治療の目的で使用した講演内容で、将来は新薬の開発や治療に活用されるであろう有望な研究であった。

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

城西大学薬学部 杉林 堅次

培養ヒト皮膚モデルは実際の皮膚に極めて近い構造を有している。皮膚適用製剤の開発に必要な、薬物皮膚透過性および皮膚刺激性を評価する際、ヒトまたは動物皮膚の代替法として本モデルが有用であるか検討された。

・培養ヒト皮膚モデルの構造

ヒト由来のケラチノサイトから成る表皮とフィブロblastから成る真皮を重合し、曝気し角質層を形成させたものである。それ以外の色素細胞であるメラノサイト等の細胞は含まれておらず、また汗腺や毛根等の他の付

□ワンポイント解説□

培養ヒト皮膚モデルを用いて、薬物の吸収試験や皮膚刺激性の評価など先端的な研究が紹介されました。

属器官も形成させていない。

・薬物の皮膚透過性評価

水溶性および脂溶性の物性が異なる薬物の皮膚透過性を、ヒト培養皮膚モデル、ヒト摘出皮膚、ヘアレスラット皮膚を用いて評価した。薬物の累積皮膚透過—時間曲線はヒトおよびヘアレスラット皮膚と同様、ヒト培養皮膚モデルにおいても薬物の物性を反映した類似パターンを示した。ヒト培養皮膚モデルにおける薬物の透過性はヒト摘出皮膚より遥かに大きいものの、その間には一定の関係式が

成り立ちヒト皮膚透過性を見積もれることが示唆された。さらに受動拡散による透過性評価のみならず、透過促進剤の評価、エステラーゼ等の酵素活性、トランスポーターの皮膚透過性評価にも有用であることが明らかとなった。

・皮膚刺激性評価

ヒト培養皮膚モデルを用いて、刺激性物質の皮膚中濃度と生細胞数の関係を速度論的に評価し、刺激物質の皮膚中濃度と細胞生存率の減少速度が相関していることを明らかにし

た。さらにヒト培養皮膚モデルを用いた細胞毒性試験(MTT法)が皮膚刺激性の評価法として繁用される実験動物を用いたDraize法の代替法となり得るかを調べた。モルモット皮膚刺激部位の濃度とDraize法における刺激性の強さ、あるいはMTT試験における細胞毒性の強さの間に良い相関が認められた。一方、ヒト培養皮膚モデルおよびモルモット皮膚のMTT試験結果にも類似した関係が得られたことより、ヒト培養皮膚モデルを用いたMTT試験がモルモットDraize法の代替法として利用できることが示唆された。

2) 新しいバイオリアクターによる肝細胞の機能維持

九州工業大学大学院生命体工学研究科

児玉 亮

演者たちが独自に開発した、ブタ肝細胞を使用したコンパクトで高い肝機能を維持した高性能バイオリアクターについて、培養条件、バイオリアクターの素材と構造、サルに対する人工肝臓としての機能試験に関する発表があった。

・培養条件

ブタ肝細胞の培養には初代培養肝細胞が適しており、アスコルビン酸と酸素供給が重要ファクターである。アスコルビン酸はブタ肝細胞の増殖に有効であり、これを用いることで高価な成長因子であるEGF量を大幅に低減することができる。一方、酸素は肝細胞の機能維持に重要である。

・バイオリアクターの素材・構造

肝細胞の培養には、人工血管にも使用され

□ワンポイント解説□

独自に開発したブタ肝細胞を用いる高性能バイオリアクターについて。培養条件、バイオリアクターの素材と構造などについての紹介です。

るポリアミノ酸ウレタン共重合体をコーティングした不織布を使用することにより、ビーズを使用した場合に認められた細胞による目詰まりが解消された。培地への酸素供給にシリコン膜モジュールを使用し、肝細胞への培地供給の効率化、均一化のためにラジアルフローを採用している。また、血液がリアクター中で培地と混じるのを防ぐため、低分子物質のみを通過させるポリスルホン中空糸を血液の流路として使用し、バイオリアクターの大きさは直径5 cm長さ30 cmとコンパクトに設計されている。

・サルに対する人工肝臓としての機能試験

コントロール群、ヒト肝細胞バイオリアクター群、ブタ肝細胞バイオリアクター群の3

群について、サルに1日6時間、人工肝臓として稼動させた機能試験の結果は、コントロール群でのサルの生存率が5日で0%になるのに対し、ヒト肝細胞群では20日で50%、ブタ肝細胞群では20日で100%であった。ヒト肝

細胞群とブタ肝細胞群でサルの生存率に差が認められたが、これはブタ肝細胞の機能がヒトに比べ格段に優れていることによると考えられた。

3) 関節リウマチの滑膜病変 — SCID マウスを用いた解析

富山医科薬科大学医学部整形外科

松野 博明

関節リウマチは原因不明の骨軟骨破壊性の難治性関節疾患であり、これまでに種々の動物モデルを用いて治療薬の開発がなされてきた。しかし、今日でもヒトの関節リウマチの完全な動物モデルは存在しないと言え、例えばヒト型抗体医薬のような治療薬の開発には既存の動物モデルを使用できない状況であった。演者らは重症免疫不全マウスとして知られるSCIDマウスにリウマチ患者の軟骨病変組織を移植し（SCID-HuRAgマウスと称される）、ヒト慢性関節リウマチ病変をそのまま研究することのできる新しいモデルを開発した。

・ SCID-HuAg マウスの特徴

SCID-HuAgマウスをリウマチ研究に応用することを考案したのは演者らが最初ではなく、米国のRendtであるが、移植部位が腎臓被膜下であったため色々な炎症性細胞（マクロファージ、Tリンパ球など）の浸潤が観察できなかった。炎症はリウマチの主たる病状の一つであり、これが観察されないことは大きな欠点であった。演者らは移植部位を背部皮下に変更したところ、より大きい軟骨組織を移

□ワンポイント解説□

SCIDマウスにリウマチ患者の軟骨組織を移植し、その滑膜の病変を解析する試みが紹介されました。

植でき、かつ炎症性細胞の浸潤が認められることを発見した。また、滑膜の増殖、血管の新生と滑膜組織への進入（パンヌスと呼ばれる）および骨を破壊する破骨細胞の浸潤も観察され、ヒト関節リウマチのより完成されたモデルであることが分かった。

・ SCID-HuAg マウスを用いた関節リウマチ薬の開発研究

将来臨床的に期待されているリウマチ治療薬として、ヒト型抗体がある。リウマチでは炎症性の細胞が滑膜に浸潤し、組織を増殖させたり細胞死を引き起こす因子を放出することが病因の一つとなっているとされる。演者らはヒトIL-6レセプター受容体に対する抗体などをSCID-HuRAgマウスを用いて治療効果を調べた結果、著名な滑膜細胞の退縮効果が認められることや、その他の抗体医薬ではTリンパ球とマクロファージの消失効果（抗Fas抗体）やグロブリンの産生抑制効果（T-614）が認められることを見出し、これら抗体医薬が将来有望な関節リウマチ治療薬になりうることを示した。

4) 悪性高熱症素因検索のための筋生検および遺伝子検査

東邦大学医学部麻酔科

前原 康宏

悪性高熱症は、全身麻酔手術中に高熱を発生し筋肉が崩壊して死に至る、稀ではあるものの非常に危険な副作用である。治療薬（ダントロレン）が開発されてから死亡率は低下したが、依然として救命できない例もあり麻酔科医の悪夢と言われている。演者らは対象者の筋肉試料を用いて生理学的検査を行い、悪性高熱症の発生を未然に防いでいるが、最近ではその原因となるらしい遺伝子が見出され、予防への新たな道が開けてきた。

・悪性高熱症の症状

悪性高熱症は1960年に最初に報告され、全身麻酔中に高熱、筋強直、筋崩壊、呼吸性・代謝性アシドーシス、頻脈・不整脈が発症し、最終的には肝・腎障害と多臓器不全となって患者が死亡する。発症頻度は非常に低く、日本の統計では75000例に1例程度と言われている。遺伝的要因が大きく関与していることが分かっており、悪性高熱症を発症した患者の家族も発症しやすいことが知られている。

□ワンポイント解説□

「麻酔科医の悪夢」といわれる悪性高熱症、それは筋肉崩壊を経て多臓器不全にいたる恐ろしい疾患です。その検索のための筋生検の方法を開発しました。

・悪性高熱症の病因

悪性高熱症は、筋肉の収縮に対して重要な役割を担っている細胞内カルシウム濃度が異常に高値となるが原因となっている。筋肉細胞のカルシウムは筋小胞体と呼ばれるカルシウム貯蔵庫からカルシウムが細胞内に放出されることにより上昇する。上昇したカルシウムは収縮蛋白に働いて筋収縮を引き起こすが、カルシウムポンプの作用によって筋小胞体内へ汲み上げられて直ちに減少するので筋収縮が持続することはない。筋小胞体からはリアノジン受容体と言われる受容体を通してカルシウムが放出される。悪性高熱症の患者ではこのリアノジン受容体に異常がある模様で、数%の患者では614番目のアミノ酸がアルギニンからシステインに変換している。他にもかなりの数の変異が発見されており、将来は遺伝子解析によって完全に悪性高熱症を未然に防ぐことができる可能性がある。

(文責：三共株式会社・池田敏彦)

(6) シンポジウムⅡ：ヘパトサイトを用いた研究の有用性

第10回HAB研究機構学術年会において上記タイトルで肝組織や肝細胞における肝毒性物質の毒性発現機構の解析、肝細胞のストレス応答性、凍結ヒト肝細胞のin vitro代謝プロフィール、PM/EMヒト肝細胞における代謝に関して4名の講演者による講演と質疑応答がなされた。

肝組織や肝細胞は、言うまでもなく、医薬品をはじめ生体に摂取された化合物のほとんどが通過する部位であり、かつ排泄しやすくするために代謝変換し、極性化する部位である。疾病の治療や予防あるいは診断のために意図的に生体に摂取される医薬品は、時として重篤な肝障害を引き起こし、そのため市場から撤退せざるを得ない場合がある。一方医薬品は、実験動物での各種安全性試験、薬物

動態試験、ヒト肝細胞やマイクロソーム、各種薬物代謝酵素の発現細胞などを用いるin vitro代謝研究、第1相-第3相臨床試験をクリアして初めて上市されるのであるが、数多くの患者に適用されて発生する当該医薬品の主たる薬理作用の延長線で生じる副作用以外の副作用や有害作用の発現を詳細に理解することは、依然として謎のベールに包まれたままの事が少なくない。本シンポジウムの内容は、肝細胞の薬物への反応性や肝細胞での薬物の代謝を明らかにし、臨床試験への有用な情報提供、如何に有効に医薬品の性格付けができるか、また肝障害の発生への理解を深めるための一環としても、ヒト肝細胞を用いる研究の有用性を見出して行こうとするものである。

1) 肝組織および肝細胞を用いた毒性の検討

金沢大学薬学部

横井 毅

まず、金沢大学の横井 毅先生は、医薬品の肝毒性発現機構の解析を目指していく観点から、肝組織や肝細胞を用いた毒性研究と題して、講演した。ヒトにおいて、かなり以前から高用量で肝障害を引き起こすことが明らかになっており、かつ毒性発現機構解析も進められているアセトアミノフェン (APAP) を中心に、ラットでは1096種類のlongオリゴプローブを、搭載したヒト1258種類のcDNAプローブを搭載した遺伝子チップを用いて、APAP暴露後の各種遺伝子の変動を指標ラットin vivoとin vitro、ヒト非凍結および凍結

□ワンポイント解説□

ヒト肝組織や肝細胞を用いた肝毒性発現機構の解析において、マイクロアレイを用いる遺伝子発現の解析による毒性研究に期待するものと今後の検討事項についての解説です。

肝細胞、さらにHepG2細胞で比較検討し、その成果を報告した。ラットでは3-メチルコレラントレン (3-MC) 前処置群と対照群にAPAPの毒性用量を投与し、変動遺伝子のクラスター解析を行った結果、CARやそれにより調節されるGSTPの増加が観察されるが、3-MC投与群では後半に薬物トランスポーター関連遺伝子の発現が特異的に増加するなど、投与条件で異なることなどが示された。非凍結と凍結ヒト肝細胞では、APAP処理により、共通

した遺伝子変動が認められたが、ヒト肝がん由来HepG2細胞での変動とは異なった。一方、ラットで認められたCARやGSTPの変動は認められなかった。従って遺伝子変動から見ると各条件下でAPAPに対する反応性が異なることが考えられる。したがって、薬物暴露後の遺伝子変動を指標にして、毒性等を評価するには、ヒト肝細胞を用いることが必要である。マイクロアレイを用いて遺伝子発現の解析は、毒性研究にも新たな方法を提供しており、またヒト肝細胞も入手が容易になっている。しかし、遺伝子発現と毒性発現の用量依存的な相関、経時的変化との関連、さらに用いるヒト肝細胞の個体差の問題など、解釈に注意が必要である、また毒性マーカーとしてどの遺伝子になりうるのか、in vivoと

in vitroの結果の差異をどう評価するかなどの問題点が示された。実際に遺伝子発現と毒性発現の関連を見るとき、用量依存性、経時的変化について詳細な情報が収集され、各変動をクラスター解析していかざるを得ない。またすでに多くの情報が収集されているように、実際に医薬品を適用され薬物療法を受ける患者には大きな個体差がある。ヒトの個体差を特徴づける遺伝的背景、患者の病態とその変動、食事や加齢など肝毒性発現を解明する上で乗り越えなければならない多くの問題が残されている。遺伝子発現と毒性との関連を遺伝子発現プロファイルとしてどのように評価できるか今後肝細胞を用いた数多くの研究成果が蓄積され、整理されていくことが必要であろう。

2) ヒト肝細胞のストレス応答

昭和大学薬学部
吉田 武美

昭和大学の吉田は、肝細胞のストレス応答性の観点から、ストレス応答タンパクとして注目を集めているヘム分解の律速酵素であるヘムオキシゲナーゼ (HO-1) 誘導を中心に報告した。HO-1は、重金属、グルタチオン低下剤、サイトカインなどをはじめ数多くの化合物で誘導されること、ヒトや動物の多くの病態で発現誘導が高進していること、HO-1によるヘム分解の代謝産物、ビリベルジン (ビリルビン) の抗酸化作用、一酸化炭素の情報伝達作用、鉄の機能などを示し、本酵素反応の結果としての生体防御機能をレビューした。さらにHO-1の発現調節は多くの因子により行われ、本酵素誘導が認められることは、細胞に

□ワンポイント解説□

ヘム分解酵素ヘムオキシダーゼ(HO-1)は肝細胞のストレス応答の代表的因子として注目されています。生体防御機能におけるHO-1制御の意義に関する研究です。

何らかのストレスがあったことの反映にもなることを示した。正常ヒト肝細胞におけるHO-1誘導関連の情報は極めて少ないが、HAB研究機構から提供されたヒト肝ミクロソームのHO-1タンパク発現の結果を示し、大きな個体差が存在していることを明らかにした。ヒト肝細胞のストレス応答を理解することは、医薬品による生体侵襲とそれに対する防御応答の理解につながることを期待される。またヒト肝HO-1の状態を把握することは、本肝細胞がおかれていた環境のストレス応答面からの理解にもつながることを示唆した。

3) 凍結肝細胞を用いた in vitro 薬物代謝プロファイル

山之内製薬株式会社

神山 佳輝

神山佳輝先生（山之内製薬(株)代謝研究所）は、過活動性膀胱治療薬として開発中の化合物ソリフェナジンのヒトでの代謝プロファイルの予測と代謝プロファイルの動物種差を比較検討を目的に、ヒト、SDラットおよびCD1マウスの各凍結肝細胞を用いた結果を衷心に報告した。ヒト凍結肝細胞の4例においては、いずれも定性的には酸化代謝物（ソリフェナジンのN-オキシド、4R-ヒドロキシ体、4R-ヒドロキシ体-N-オキシド体）とソリフェナジンN-グルクロニドが確認され、ヒト凍結肝細胞における代謝プロファイルの共通性があることを示した。これらの代謝物は、ヒト尿中にも排泄され、かつ各代謝物の比率もほぼ一致することを明らかにした。CD1マウス肝細胞では、ソリフェナジンの12種の代謝物

□ワンポイント解説□

過活動性膀胱治療薬のヒトでの代謝の予測と動物種差の研究です。ヒト凍結肝細胞はこの研究に十分有用であることが実証されました。

が産生され、また尿中排泄代謝物と良く一致していること、さらにヒトで産生される4種の代謝物も含まれていることを示した。ラット肝細胞では、10種のラット尿試料や胆汁試料中に含まれる代謝物と一致したが、主代謝物は4-S-ヒドロキシ体であり、ヒトの代謝プロファイルとは異なることが示された。以上のように、ソリフェナジンの代謝を見る限り、ヒト凍結肝細胞は、in vivoでの複雑な代謝反応を良く反映している試験系であること、動物種間代謝プロファイルと検討する上で有用性が高いことが示された。今後細胞の生存率を堂維持できるか、また薬物代謝能をどう維持できるかが解決すべき課題として提案された。

4) PM/EMヒト肝細胞を用いた代謝経路

ファイザー製薬株式会社

嶋田 薫

嶋田薫先生（ファイザー製薬(株)中央研究所）は、PM/EMヒト肝細胞を用いた代謝研究について報告した。チトクロムP450の遺伝的多型は、薬物動態研究分野では良く知られた事実であり、中でもCYP2D6欠損は主として欧米人に多い分子種である。CYP2D6分子種の欠損肝細胞とEM肝細胞における本酵素の指標薬物であるデキストロメトルファン（DEX）代謝を検討し、臨床データで得られている結果との比較を行った。DEXのO-脱メチル化

□ワンポイント解説□

それぞれ薬物代謝活性の強いものと弱いもの、EMおよびPM肝細胞を比較しました。CYP2D6の研究から、PM細胞が臨床結果を良く反映していると評価されました。

（デキストロメトルファン、DXO生成）はCYP 2D6が、N-脱メチル化（3-メトキシモルヒナン、3-MEM生成）はCYP3A4が主として触媒する。EM肝細胞では、DXO生成は、DEXの濃度依存的に増加したが、PM肝細胞では低濃度では生成が少ないが基質濃度増加により生成速度が促進した。3-MEMの生成速度は、臨床におけるCmax付近の濃度で、EM

肝細胞ではDXO生成速度に比べ低く、PM肝細胞ではDXOの生成と同程度で、ヒトの臨床成績と一致した。3-ヒドロキシモルヒナン(3-HM)の生成は、EM肝細胞では認められたが、PM肝細胞では確認されなかった。これらのデータを基に、臨床データとの種々比較を行い、3-MEM/DXO生成比や3-MEMの生成速度のE.M<PMの関係、EM肝細胞におけるDXOグルクロニド生成(実際の臨床データよりは活性が低かった)がPMよりはるかに高いこと、など、臨床で得られている結

以上本シンポジウムでは、肝細胞を用いる研究の有用性を、肝毒性発現機序解明、ストレス応答性、代謝プロファイルの検索、さらに遺伝的多型の知られているCYP分子種欠損肝細胞における代謝と臨床データとの相関性の解析などに関して報告されたが、いずれも肝細胞を用いる研究の有用性を保証する方向にあることが確認されたと考えられる。しかし、まだ解決する必要のある多くの問題点も残されている。とくに代謝プロファイルの研究は、臨床での代謝の予見性を高める上でもさらに多くの情報の蓄積が望まれる。

さらに、ヒト肝細胞で遺伝子発現の変動を基に肝障害発症の予測が可能になれば、医薬品開発過程や臨床適用に際して重要な基本デー

果を良く反映していることが示された。これらの結果は、PM凍結肝細胞が臨床での結果を良く反映していることから、臨床試験以前にPMでの代謝パターンを把握でき、臨床試験での予見性を高める評価法であると考えられる。今後さらにPM肝細胞を用いて他の化合物への適用、他のP450分子種欠損凍結肝細胞への展開など、本試験法のバリデーションを進め、その有用性を確立することが期待される。

タとなると考えられる。しかしこの点に関しても、どの遺伝子が毒性評価に適するのか、毒性発現と遺伝子変動の相関性など、さらに肝細胞に薬物や化学物質を適用すること自体が、細胞にとってはストレスであり、正常ヒト肝細胞においてもこの面からの情報蓄積が望まれる。ヒト肝細胞を用いる研究の有用性は、十分に認められている段階にあることから、肝細胞の豊富な供給があり、多方面からの研究が展開され、医薬品開発やその他社会的に有用な化学物質の安全性評価系が確立され、より社会に貢献できるものと考えられる。

(文責：昭和大学薬学部・吉田武美)

(7) 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：「シミュレーター」機能を提供したデータベースの作成

中外製薬株式会社

加藤 基浩

HAB協議会（現HAB研究機構）を中心として、製薬協および協賛企業の協力のもと、既存薬物の代謝阻害試験のデータならびに文献データを収載したデータベース（DB）が作成された。本DBは、(社)バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）のバイオDBシステムで公開されている。代謝阻害試験での阻害定数(Ki値)だけでなく阻害剤の種々薬物動態パラメータを収載し、Ki値と臨床阻害剤濃度を比較することにより相互作用の危険性評価を支援するものである。薬物相互作用の予測には、下記の1)あるいは2)式を用いている。ここでRは阻害薬の存在下における血漿中被阻害薬濃度の増加の割合を示しており、Ki値は実際に各製薬企業が自社の医薬品を用いて、in vitro代謝試験を実施して得られた値あるいは文献上で示されている値などがデータとして入力されている。阻害剤の濃度としては、1)式では臨床での阻害剤の循環血漿中での最大非結合型濃度を、2)式では、肝臓入り口の濃度(肝毛細血管中の非結合型濃度)を考慮した予測結果が示される。

「薬物相互作用の検討方法について（通知）」でも示されている2)式はfalse negativeな予測は回避することができるが、阻害剤の血漿中濃度が常に一定で高い値を維持していることを仮定していることから、false positiveな予測結果が得られる可能性がある。

現在、HAB薬物相互作用ワーキンググループ

□ワンポイント解説□

HAB研究機構をセンターとする薬物相互作用ワーキンググループの活動。薬物の代謝阻害試験のデータベースが作成されました。

では、上記のシステムを発展させ、臨床で相互作用ありとされたデータ（Washington Univ. data base）を薬物速度論的解析を行い、in vivoでのKi値を求めて、阻害剤ならびに被阻害薬の血漿中濃度の経時的变化を組み込み予測できる生理学的モデルを組み込んだシステムを構築中である。本システムにより、臨床でのKi値を用いることにより、in vivoでの予測性をさらに高めることが大いに期待される。

$$1) R = 1 + C_{max} \cdot f_u / K_i$$

f_u ：血漿中非結合型分率

K_i ：阻害定数 (mmol/L)

$$2) R = 1 + (C_{max} + (k_a \cdot D \cdot F_a) / Q_h) \times f_u / K_i$$

k_a ：吸収速度 (0.1min⁻¹)

D ：投与量

Q_h ：肝血流量(ヒト; 1610 mL/min)

F_a ：吸収率(1と仮定)

(文責：協和醗酵工業株式会社・小林 智)

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

ファルマシア株式会社

森田 りか

トランスポーターに関する研究は、その重要性が理解されるに伴い、活発に行われており、多くの論文が発表されている。しかしながら、トランスポーターの種類が多さ、研究者による統一のない命名法、実験方法の多様性、種差の問題などが複合して、情報が氾濫しているのが現状である。

このような混乱を取束させ、さらなるトランスポーター研究の活性化のため、ファルマシア社、早稲田大学理工学総合センター、日本ビジュアルサイエンス社、東京大学大学院薬学研究科と共同で本データベース (T-search) を構築された。代表してファルマシア社森田先生からデータベースの構築の意義並びに現状について説明された。

トランスポーターに関する文献調査をファルマシア社が担当され、PubMedなどを中心に1968年～2002年までの論文約1940報を収集、整理された。データベースの構築は早稲田大学と日本ビジュアルサイエンス社が、内容の検証を杉山東大教授がそれぞれ担当された。

トランスポーター・データベース T-search は、Top page に Summary table (ヒト、マウス、ラットの種ごとに発現するトランスポーター)、トランスポーター名 (動物種、基質、阻害、誘導剤、化学構造、組織分布やセルラインでの発現)、組織名 (腎臓、肝臓、小腸、脳、セルラインなど組織名)、化合物名での検索 (動物種と基質、阻害剤、誘導剤など

□ワンポイント解説□

トランスポーターのデータベースが構築されました。新しい分野で混乱しがちであったトランスポーターの情報を収集・整理し、便利になりました。

1200化合物)、薬物相互作用など検索画面から構成されている。各画面の内容は括弧内に示した構成となっている。

データシートには関連情報 (化学構造、実験方法に関する情報、発現系の種類と評価透過方向を、同じトランスポーターでも試験方法が異なれば、別カラムに示されている) が記載されていて、原著文献を確認できるようになっている。トランスポーターは略称と key word で探索できる。今後、遺伝子名を入れる予定とのことである。

本トランスポーター・データベース T-search は早稲田大学に設置されていて、維持・管理は早稲田大学と東京大学が協力して行うことになっている。今夏には公開予定であるが、現在、以下のアドレスで試供版が無料公開されているので、是非おためし下さい。データベースは維持管理が重要であり、そのためには多くの研究者からのアクセスが大切なため、今後の利用度の増加が求められる。利用料は当面、無料とのことである。

<http://www.ilab.rise.waseda.ac.jp/transdb//>

トランスポーター・データベースを構築された関係者の方々のご努力に敬意を表するとともに本データベースの利用価値を高め、さらなる発展のためには多くの薬物動態研究者からの協力を期待したい。

(文責：武田薬品工業株式会社・吉村 義信)

4. 市民公開パネルディスカッションの報告

HAB研究機構が主催する第2回目の市民公開シンポジウムとして、平成15年5月30日、昭和大学上條講堂において、「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—」という主題のもとで開催されました。今回は約50名の一般市民の皆様方にご参加を頂くこともでき、活発な議論がされました。

(1) 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) 今回のシンポジウム開催の目的と意図について

国立医薬品食品衛生研究所

増井 徹

一昨年（2001年）の12月にHAB協議会をはじめとする4団体により、臓器移植法の見直しに際して、移植不適合臓器の研究利用に関して検討をお願いしたいという要望書を厚生労働省および関連国会議員に提出した。この活動は、本シンポジウムのオーガナイザーである大野と増井が中心となって、3ヶ月ほど掛かり調整、準備を行なった。このような要望活動は、参加諸団体にとって初めての試みであり、この活動を通じて、移植不適合臓器の研究利用に関する認識が行き渡っていない現状に直面した。そこで、機会を作りこの動きを発展させることを考えていた。昨年12月に日本実験動物代替法学会の大会において、大野、増井で、移植不適合臓器の研究利用に関するシンポジウムを開催する機会が与えられた。特に、厚生労働省関係者と国会議員の出席を得たことにより、法律と省令の改訂さえあれば、移植不適合臓器の研究利用ができるという考えが会場を支配した。しかし、この会の後に大野、増井の中で、法律、省令が利用の可能性を開くととしても、それだけでは実施への道は拓かれないという問題が話し合われた。現在の臓器移植の実施件数を考え

□ワンポイント解説□

移植不適合の臓器を研究に有効活用するために、現行の臓器移植法の見直しをもとめる活動の一環として、このシンポジウムが企画されました。

るとその中から移植不適合で、研究への提供への意思を受けえることができるかは疑問である。それでは、何が必要であろうか。二つの要素が必要と考えられた。一つは市民がヒト臓器の研究利用の重要性について理解すること、今ひとつは、研究者・研究者集団がドナーとその家族を含むそれに係わる者への理解し、提供の意思にふさわしい形で、臓器の利用に責任を持つ立場にあることを自覚し、自律心を育むことである。臓器提供とは何かを感じ、考える機会を持つことの重要性を痛感した。そこで、今回、HAB研究機構の年会にあたり、大会長の小林眞一教授のご理解を得て、このようなシンポジウムを開催することとなった。特に、ドナー家族クラブの間澤会長のご協力を得ることができたことにより、脳死における臓器提供とは家族にとって、近しい者にとって、どのようなものであるかについて想像する縁（よすが）をえることができると考えております。講師の皆様、ご参加の皆様のご協力によって、このような機会を得たことを感謝いたしております。

2) ヒト組織を使う必然性： 薬物代謝研究における限界と 問題点

北海道大学大学院薬学研究科

鎌滝 哲也

まず、北海道大学大学院薬学研究科鎌滝哲也教授は、医薬品開発におけるヒト組織利用の必然性と問題点について講演した。

アルコールの代謝に数百倍の個人差があることや薬物の代謝において100倍の個人差が極めて大きい。

薬物代謝活性の個人差の原因としては酵素遺伝子の差に起因するところが大きいですが、それ以外の未知の要因による個人差も大きい。例えば、2C9依存性の代謝活性であるクマリンの7位の水酸化活性はホモの変異型(4*/4*)では活性がほとんど認められず、野生型とのヘテロ型では中間程度の活性を、およびホモの野生型では最も活性が高い。しかし、ホモの野生型のなかでもその活性に大きな個体差があり、中にはホモ変異型に近いレベルの活性しか示さないこともあり、遺伝子型のみでは、代謝における個体差を説明できない。

これらのことからヒト組織を用いた医薬品開発が当然のように行われているが、ヒト肝臓を用いれば何も問題がないと勘違いする研究者もでてきている。

しかし、ヒト肝臓由来標本を用いて得た結

□ワンポイント解説□

薬物代謝の国際的な研究者である演者が、薬物代謝研究にヒト組織の活用がいかに有用であったか、またその過程でのこされている問題点についても説明しました。

果はヒトにおける代謝を定性的に予知するものにとらえるべきであり、定量的に推定する方法とは必ずしもとらえるべきでは無い。

平均的なヒトにおける活性を推定する方法として、数人の肝臓から得られたマイクロソーム分画を混ぜて被験物質の代謝活性と経路を調べる方法がある。しかし、患者により薬の作用が大きく異なるのは望ましくないことから、被験薬の代謝において、特定の酵素を欠損していたり、強く発現しているなど、特徴的な性質を有するマイクロソームを用いて被験薬の代謝を調べ、個体差の影響の程度を把握しておくことが有用である。

なお、鎌滝教授は一般に外国由来の試料を用いて研究が進んでいるが、また、それに依存しているHAB事業や我が国の薬物代謝研究の現状について苦言を呈した。また、質疑において、ヒト組織を用いる研究を行う際には研究内容や倫理的手続きについてヒト組織を提供する医療機関および研究を実施する研究機関の両方において審査を受けていると説明された。

3) 腎不全治療における専門家集団の役割

東京女子医科大学名誉教授

太田 和夫

太田和夫先生は腎不全患者の発生状況と治療法の実状の最近の傾向について説明するとともに、治療における専門家集団の役割について講演した。

現在、腎透析患者は20万人以上おり、しかも年々増加している。以前は若い透析患者患者が多かったが、腎臓治療法の改善と糖尿病性腎症の増加につれて、透析患者の高齢化が進み、現在は60才以上の高齢者が最も多い。即ち、以前は透析患者における原因疾患は糸球体腎炎が最も多かったが、現在は糖尿病性が最も多い。一方、以前は透析患者におけるカルシウム代謝異常による骨異常が多く発生していたが、最近では良い薬の開発で減少している。

腎不全の治療としては、薬物療法と血液透析、CAPD（腹膜透析）、及び腎臓移植がある。一時、治療においては患者の負担の少ないCAPDが大きく増加していたが、これに伴う感染症などの合併症のために増加が鈍った。しかし、それらが克服されれば、透析に至る前の治療法として再び増加するものと思われる。

腎臓移植においては、臓器移植法の施行以来、献腎希望が減っている。これは心臓死においては遺族の同意のみで可能であるのに、脳死移植法施行の影響により本人及び家族の同意が必要であると、救急現場において捉えられることが多くなったことによる。死体腎

□ワンポイント解説□

腎不全患者の発生状況と治療の現状について説明しました。その中で腎疾患治療、腎移植などに関わる専門家集団の密接な連携が不足しているとの指摘がありました。

移植の減少に伴い、生体腎移植が多くなっている。最近では摘出腎の地域への供給が優先されるようになってきた。

腎不全の医療においては、腎炎、ネフローゼの診断、治療という段階で関与する医師と末期腎不全から透析の時期を担当する医師、および腎移植などで腎機能の再建に携わる医師と腎不全に関与する医師は様々であるが、それらの間で十分な連携が行われないことがあると指摘された。

なお、本人ないしは遺族の承諾と死者の尊厳を傷つけない、倫理的にも納得できるような条件のもとに行うならば、何らかの理由で移植に使用されなかった臓器の有効利用は進められて良いとの考えが示された。

質疑では日本移植学会では家族の中のみでの生体腎移植が認めているが、夫婦間の移植の場合には周囲の圧力があつたりする問題もあることが指摘された。また、腎移植のための献腎の低下は脳死移植法の意図と反することであることから、本人のみの承諾でよいとすとか、本人が拒否しない限り、移植に利用できるなどの欧米の法の取り入れなども、法改正の時に考慮されるべきではないかと指摘された。

4) 生命の大切さを伝える旅に出て

日本ドナー家族クラブ

間澤 洋一

間澤洋一氏は、米国で亡くなられたお嬢さん（朝子さん）の臓器を6人に贈与した経験をもとに、臓器移植を巡る日米の差とドナーの家族の問題について話された。

朝子さんの事故の連絡を受け、急遽渡米した間澤氏を待っていたのは、脳死に陥った娘との対面であった。これが、パニック状態の中で、臓器移植という機会を与えられた現場でもあった。脳死と臓器移植についての医療者・コーディネーターの説明は、自然であり、丁寧かつ道理に則ったものであり、全く不信は抱くことはなかった。

肉親の死に直面し、理性で死を受容すること自体困難であるなかで、ドネーションについて考え、決断すると言うときに、コーディネーターの適切な対応と同時に、家族との共有された意思が重要となる。朝子さんの場合は、運転免許を取得した際に、ドナーカードにサインをしたことについて話しあったことが、決断の一つの支えとなった。また、ドネーションの基本は医療・医療者への信頼がベースであることも実感した。

日本と米国では臓器移植を取り巻く環境が大きく異なる。米国では臓器提供を「Gift of Life」とし死者からの「贈り物」とであると、ドナーの心を込めた行いとして位置づけられている。一方、日本では「臓器提供」は単に行為のみを指す表現とされている。米国では臓器提供がドナーによる「究極の愛の行為」とであるとされる。ドナーの意志を尊重し、同

□ワンポイント解説□

ご自身の肉親の死と臓器ドナーの家族という立場に直面し、その鮮烈な体験から日本ドナー家族クラブを設立するにいたった経緯と現状での問題点についてのお話でした。

意した家族に対する敬意の念も大きい。それが端的に現れているのはドナー感謝デーなどの活動である。一方、日本では「命のリレー」、「どうせロクな事をしてこなかったから、最後ぐらい良い事をしよう」、「死んでからの生き方」などのキャッチコピーで示されるように、ドナーやその家族への敬意が全く示されていないし、臓器贈与がドナーの生き様に関わる問題であることが誤解されている。日本ではドナーの家族が却って周囲から白い眼で見られ、家族の死という悲しみに加えて、周囲の理解のなさから更に深い傷を負うことが多い。ドナーと家族を理解し、支えていく社会にするべきである。そして、支えあうためにドナー家族クラブを立ち上げた。そして、5月17日に理解ある移植レシピエントと共に、ドナー感謝デーを持つことができた。

臓器移植も、そして、移植不適合臓器の研究利用も、ドナーとそれを支える家族なしには始まり得ないことを理解し、支えるということから、すべてが始まる。科学技術と人の意識が大きくずれてきていることに注意し、研究者・市民の間でこの問題について、考えていただきたい。

間澤氏の講演は研究に使用するヒト組織の背景にある家族の深い悲しみとドナーと家族の愛があることを強く印象づけた。

5) 人体の一部を提供する意思とその限界

東海大学法学部
宇都木 伸

宇都木先生は、1) 有用性、2) Gift、3) ドナーの意思を実現していく工夫、という3点を採りあげて講演された。

「有用性」とは「有効性」から「有害性」をさし引いたものであると考えられる。そして、科学者は有用性の最大化に努力する責務を持ち、ELSI（倫理的、法的、社会的）問題に係わる者は、有害性の最小化に努力する責務をもつといえる。有害性ということを見ると、身体的害だけでなく、人格的害について考える必要がある。プライバシー保護と一般にいわれ、個人の問題として捉えられている。それには、二つの側面がある。

integrity と dignity といわれる問題である。integrity（本来そのものがもつの完全性）は、世界観であり、個人の問題であり、respect をもって扱われることを求める。また dignity（尊厳）は人間としての問題であり、reverent に扱われることを求める。これらのものは、現段階では国家権力によって保護されるべき権利とはいえないと考えられる。しかし、このように扱われるべきだという積極的態度を要請する。そこで、これらに対する侵害は法的罰則の対象とはならないのだが、事実的不信、非協力という問題を起こす。そして、このような不信や非協力は、法的罰則よりも大きな問題でもある。英国の文書の中では「respect：人に由来することへの敬虔と贈り物への感謝の念」、「reverent：人間の一部であったことへの尊重と宗教的信念に関する敬意」と説明されている。人体に由来する臓器・組織、或いはスライド・ブロックの取扱に関して、死体と同じ扱いを求めるのか、と

□ワンポイント解説□

臓器を移植に供すること、研究に供することに関して、「提供」とか「贈与」とかの表現の奥にある深淵な意味について、より深く考える必要があるとの話でした。

という問題に関しては、政府の委員会の決めるべきことではなく、国民が決すべき問題だというのが、今英国で議論されている問題である。

次に、死体から医師、バンク、研究者へのものと情報が渡っていくわけだが、その位置付けには混乱があり、いろいろな言葉が用いられている。一般的に「提供」という言葉が用いられるが、これは差出、相手の用に供する事実行為を示す言葉である。法は、この受け渡しの性質について逃がっている。一方で、英国では donation や request が用いられている。ここには、提供に「贈与・寄贈」という提供者の意思が入る。これは、volunteerness の表示、taking から giving へという発想の転換がある。abandon（放棄）という余って廃棄されるものを有効利用しようという考え方ではなく、大切なものを、犠牲を払って差し上げるという考え方が重要である。そして、誰に、何のために、ということが次に問題となる。例えば臓器を移植用にドネーションする場合に、医師にとすることは考えないだろう。ドナーはその臓器を受け取るレシピエント（患者）を意識している。また、手術摘出組織なら、執刀医へ、バンクへ、研究者へと考えることができるであろう。ここで、2つ考え方を紹介する。Trust（信託）という英米法の考え方がある。贈与者（寄託者）から受託者（研究者）は受け取ったものを適切に利用し、受益者へ益するように働かなければならない。その受託者とは将来の社会です。もう一つは、パートナーシップの考え方であ

る。これは、贈与者と研究者がパートナーとして将来の社会への贈り物をするということである。ハンス・ヨナスは、現在の科学の進歩によって将来お互いを利用しあう世の中がもたらされるならば、そのような科学の進歩はゼロでよいと言っている。科学の成果とともに扶助の精神を残す事が重要である。

3番目に提供者意思を実現する工夫が必要であります。通常の契約違反に対しては本人が賠償請求を行えるが、臓器贈与の場合には本人は既に死亡している。また、臨床研究の場合には、本人が監視し、異議を申し立てることができる。しかし、臓器や組織の贈与の場合は、研究の場と時間と提供者の関係は離

れており (remote)、ドナー家族による監視もできないし、それ故に、賠償請求も、異議申し立てもできない。意思表示され、贈与されてから、実際の利用まで時間が経過していたり、不特定の研究に利用されたり、提供したものを増殖させてから利用するなど、贈与の際には想定できない状況もある。従って、贈与の意志の実現を保証するためには、本人に代わり監視する制度が必要である。それは、登録制、許認可制を含み、採取状況、保管、記録状況、処理状況、移転の状況、返還、処分、火葬、焼却状況などについて、監視するものである必要があるだろう。

熊本大学医学部 猪股裕紀洋教授は「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」について講演する予定であったが、急病のためキャンセルとなった。

全体として、ヒト組織を用いた研究の背景にある、ドナーの善意を深く知らしめる講演会であった。これを認識し、ドナーの信託を自覚し、誠実に応えることが、結果として、日本における臓器贈与を増やすものであり、研究利用をサポートするものであることが実

感された。一方、ヒト組織を外国に依存する傾向はますます強まっている。このことは外国におけるドナーの善意を見えにくくする問題がある。将来、倫理的な問題が起こる事が危惧される。なるべく早く、日本でも適正な形で日本人由来の組織を用いた研究が可能となるよう努力する必要がある。

(文責：国立医薬品食品衛生研究所

大野泰雄・増井徹)

(2) 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

今回の学術年会では初めての試みとして「ヒト組織を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」を実施しました。ロールプレイといっても馴染みのない言葉ですが、最近では医学教育現場でよくやられている方法なのです。例えば、医学生が「医師と患者のコミュニケーション」を勉強しようと思っても、実際の患者さんを相手に教育や試験は出来ません。そこで、模擬患者さんを使って学習したり試験をすることが行われています。これをロールプレイと言います。最近では質の高い、本当に患者さんそっくりの対応をする模擬患者さんを提供してくれる団体が全国にいくつかあり、今回もその中の一つから一人の模擬患者さんを派遣してもらいロールプレイを行いました。

今回の場合も模擬患者さんには自分が演じる病気の経過、病状、手術など実際の患者さんが診療の過程で得られる情報のみが与えられています。勿論、ロールプレイで手術の説明をする医師や、手術によって摘出されたヒト組織を研究に使用させてもらうための同意説明をするコーディネーター（CRC）とは全く事前の打ち合わせはしていません。このよ

□ワンポイント解説□

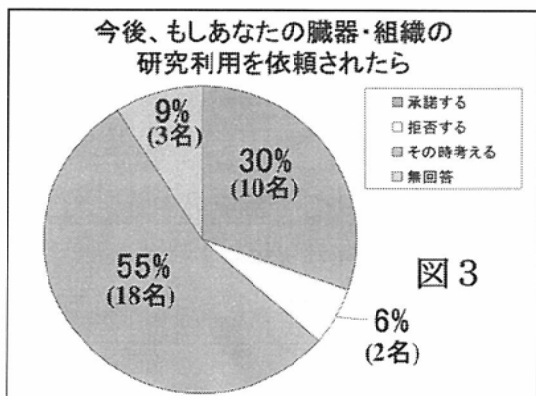
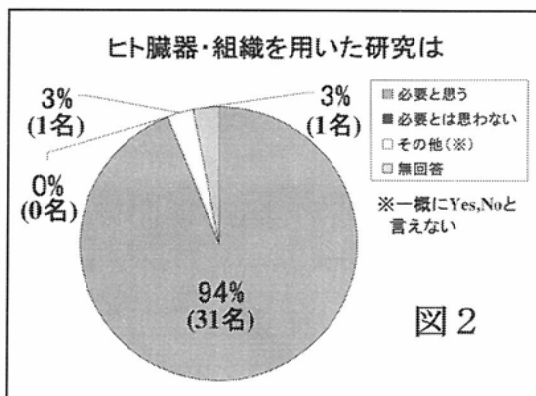
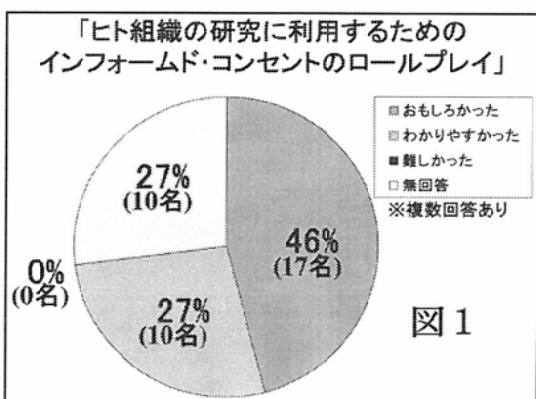
学術年会で初めての試みとして「ヒト組織を研究に利用するためのインフォームド・コンセント」のロールプレイを実施しました。それを聞いた一般市民の反応をアンケートにまとめました。

うな状況を設定してなるべく臨床現場の臨場感を再現でき、聴衆の皆様方に生の迫力で現状をお知らせしたいと考えました。今回、手術説明をしていただいた東京医大外科の土田先生は消化器外科医として日々手術をされているベテランの先生で、ヒト組織を研究利用することにも非常に御理解があり、ロールプレイという難しい役目も二つ返事で心良く引き受けてくださいました。研究利用のための同意説明をしCRCの中谷君は薬剤師であり、現在、聖マリアンナ医科大学薬理学教室にありますが、新薬開発のための治験や手術により摘出されるヒト組織の研究利用の同意取得のため実際に患者さんのところへ行って同意説明をしている、バリバリの現役コーディネーターです。



今回ロールプレイの様子は2枚の写真に示しましたが、パネルディスカッションに加わって頂いた若林氏はご自身が臓器移植を受けた経験から、我が国のこの分野の体制整備、研究に自ら患者の立場として取り組まれている逸材です。このようなスタッフで実施したロールプレイの印象はそれぞれの立場で感じ

られることが多少異なったことと推測いたしますし、それは当然のことであると思います。そこで、今回、このロールプレイをご覧になった一般市民の皆様のアンケート調査の結果をお示しいたします。アンケートに回答頂いた方は33名でした。男女比はほぼ半々、年齢層は殆ど50、60、70歳代でした。



まずはじめの質問ですが、「ヒト組織を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はどうでしたか?」と質問しました。図1の円グラフに示されたように「面白かった」(46%)、「分かり易かった」(27%)と肯定的な興味を持たれた方が多く、「難しかった」(27%)を上回っていました。次に「ヒト臓器・組織を用いた研究の必要性」を質問したところ、図2のように「必要と思う」と回答された方が実に94%であり、「必要と思わない」と答えた方は一人もいませんでした。この結果は我々を非常に勇気付ける結果でありました。

最後に「今後、もしあなたの臓器・組織の研究利用を依頼されたらどうしますか?」という質問に対しては「承諾する」(30%)、「拒否する」(9%)のほかに「その時考える」が55%であり、実際にはその時にならないと現状では決めにくいという一般市民の方々の気持ちが良く現れていました。

今回のアンケート結果からも「ヒト組織の研究利用は必要である」とのコンセンサスは得られているものの、「自分の立場で考えてみると、決断を下すためにはもう少し情報がほしい」ということが示されており、HAB研究機構の今後果たすべき役割は大きいことが改めて示されたと思います。今後もロールプレイなど色々な方法を使って広く社会に情報を開示し、建設的なディスカッションの場を提供すべきであると感じました。

(文責：聖マリアンナ医科大学 小林真一)

5. ホット&ビッグニュース(速報): 東京大学杉山雄一教授 米国薬学会賞、受賞決定!

杉山雄一教授(東京大学大学院 薬学系研究科 分子薬物動態学教室)が、本年度米国薬学会(AAPS)の学会賞を受賞されることに決定しました。



2003年10月26 - 30日、Salt Lake Cityで開催される米国薬学会において、米国薬学会の学会賞 “Distinguished Pharmaceutical Scientist Award” が杉山雄一教授に与えられます。この賞は学会賞のなかで最も権威のあるものです。この賞は2年に一度、一名にのみ授与されるもので、これまでにLeslie Z. Benet教授から始まり7名の受賞者が出ていますが、いずれも米国薬学会に所属している人たちばかりでした。今回の杉山教授の受賞は外国人として初めてのことになり画期的な

出来事といえます。受賞の対象は「Molecular & Cell Biology と Pharmacokinetics / Pharmacodynamics の連結」という研究コンセプトとそれを支える薬物トランスポーターを中心とする研究成果が高く評価されたものです。杉山先生の表彰式は10月26日のOpening Ceremonyで行われ、翌27日にはラウンドテーブルで杉山先生の研究成果が紹介されます。

世界の薬物動態研究のリーダーのおひとりとしての先生はHAB研究機構の重要メンバーでもあり、心からお祝い申し上げます。

6. HAB研究機構 会員の頁

HAB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) Virtual clinical trialへの夢： 個人間変動の予測

東京大学大学院 薬学系研究科

杉山 雄一

健常人を対象にした第1相試験は被験者の数も比較的少なく、開発上、それほど大きな負担になっていないことが多い。経済的にも時間的にもcriticalな過程は、第2相以後の臨床試験である。このような過程を経て市場に出た医薬品が薬物動態特性の悪さのために市場から撤退せざるを得なくなることは絶対に避けるべきである。動態特性の悪さとは、多くの場合、個人間変動の大きさ、薬物、食物などとの相互作用に基づく血中濃度、薬効、副作用に関わる標的組織中薬物濃度の個人間変動の大きさや頻度の多さに拠るところが大きいと考えられる。一方で、大きな薬物動態の個人間変動の理由の一つとして考えられるのが酵素やトランスポーターの遺伝子多型に基づくものである。このような背景下、いわゆる遺伝子多型の診断に基づく層別化臨床試験の実施の考え方が生まれてきている。確かに、層別化臨床試験が実施され、市場に出た後も遺伝子多型に基づく投薬が行われるならば、個人間変動を大きく低下させることにつながるであろう。この場合も、個々のSNPsが生じさせる機能低下の程度が基質に依存して変わることも報告されており、変異遺伝子発現系を用いたin vitroでの実測値を基にする定量的な予測法の確立が必要とされる。し

□ワンポイント解説□

薬物作用を左右する薬物動態の個人間変動をどのように予知するか、この問題を解決するための新たな挑戦 Virtual Clinical Trials についての杉山教授らの取り組みの報告です。

かしながら、動態の個人間変動が必ずしも、酵素、トランスポーターの遺伝子の多型によるものだけでなく、その発現を制御している転写因子、核内レセプター側の遺伝子変異、環境側の要因によるものがあり、全ての個人間変動の機構が解析されているわけでないことに注意する必要がある。私は最近 Virtual Clinical Trials の可能性について考えている(図)。この実現のためには、薬物動態を支配する個々の要因(血中蛋白結合性、消化管吸収性、組織分布特性、代謝輸送特性(各酵素、トランスポーター別に))について平均値のみでなく、その変動幅を過去のポピュレーションPK(PPK)を扱った論文を基に整理しデータベースを作成する。これらのデータベース作成にあたっては、ヒト組織を用いた代謝、トランスポートの実測情報、個人間変動情報も重要になることはいうまでもない。文献情報を基にした整理を現在行っているところであるが、PPK解析から出てきた個人間変動幅とヒト肝ミクロソームを用いてin vitroで測定された値より得られる個人間変動幅にそれほど大きな違いがないCYP isoformもありそうで、今後、ヒト組織バンク(特に肝臓、腎臓、

小腸)が、臓器保存に至るまでの履歴情報とともに充実してくることを願って止まない。また、薬物間相互作用も臨床の場における作用・副作用の個人間変動の主要な要因である。この相互作用の定量的予測を可能にするシミュレーター機能付きのデータベースの開発をHABプロジェクトの一つとして、28社のコンソーシアムを土台にして取り組んでいるところである。これらの個々の薬物動態を支配するパラメータ値と、年齢、体重、性、腎機能、肝機能との関係についてもデータベースとして整理する。これらのデータベースが充実すれば、新規薬剤について第1相の臨床試験が終了した段階で、その薬物動態的特性(どの代謝酵素、トランスポーターの基質になりそれぞれの寄与率がどの程度であるかなどの情報)を考慮して、データベース情報とあわせて、臨床第2相、3相試験、市場に出た後の薬物の血中濃度、標的組織中の薬物濃度推移について、多くの患者群を対象にモンテカルロシミュレーションによりコンピューターを用いて計算する。理想的には、このような計

算により、短期間に多数の患者(年齢、体重、性、腎・肝機能の異なる種々の背景を持った)を対象にした臨床試験をコンピューター上で実施することができることになる。その結果、例えば、平均的な血中濃度、標的組織中濃度に比べて10倍以上、1/10以下の濃度を持つ患者さんが、全体の2%、0.5%は生じることになる、という情報が得られることになり、薬効、副作用などに関する他の情報と統合することにより、どの程度の割合の患者さんが動態的個人差のために重篤な副作用を生じ、また、薬効が期待できない、という予測が可能になるであろう。夢のある話しだと思っている。皆さまのご協力を期待している。

(参考文献)

- 1) 「次世代ゲノム創薬」、日本薬学会編
編集代表 杉山雄一 中山書店 2003年
- 2) 「ファーマコキネティクスー演習による理解ー」 杉山雄一、山下伸二、加藤基浩 編； 南山堂 2003年

$$AUC_{u,ss(target)} = \tilde{C}_{ss,u(target)} = f(E_1, \dots, E_n)$$

支配要因：

- E₁：代謝能力(肝、target組織) MS、hepatocytes
- E₂：吸収能力 Caco-2
- E₃：トランスポーター能力 肝、腎、target組織、発現系
- E₄：タンパク結合性
- E₅：血流

Virtual Clinical Trials (Monte Calro Simulation)



(2) エーザイ株式会社薬物動態室の紹介

エーザイ株式会社薬物動態室

吉村 勉

エーザイ薬物動態室は、1982年茨城県つくば研究学園都市に開所したエーザイ筑波研究所内にあり、現在建設中の常磐新線（つくばエクスプレス）がすぐ近くを通る予定になっています。エーザイ筑波研究所には新薬開発のための非臨床研究機能が集約されており、薬物動態室は探索研究の初期段階から他の研究機能と協同して試験を行っています。当室の役割は医薬品の候補となる化合物の生体内動態及び代謝を *in vivo* 及び *in vitro* で検討することです。 *In vitro* では薬理活性が非常に強いのに動物実験に投与しても効果が弱いあるいは効かないというのは良くあることで、まず疑われるのが、吸収性の問題や代謝により血液中濃度が目標値に達していないのではないかということです。そこで実際に動物に投与して血液中濃度を測定してみて、 *in vitro* の効力から十分効果が期待できる濃度となっているか否か評価します。血液中濃度が十分高いのに見合う薬効が観察されない場合には、血液中の蛋白結合率を測定して効果に寄与できる薬物の割合を調べることになります。時として、効くはずのない濃度で効いていたり、その逆に効くはずの濃度が検出されたのに効かないということもあります。前者の場合、薬理活性を保持した代謝物の存在が疑われるので代謝物を検索してその構造を推定あるいは決定後、その代謝物の薬理活性を担当者に確認してもらうことになります。希に、 *in vitro* の薬理活性を反映する薬理効果動物モデルではなかったために、 *in vitro* と実際に動物に投与したときの結果が整合しないということもあるので要注意です。また、一連の化合物で肝臓における代謝が著しいために目標

□ワンポイント解説□

エーザイ研究所の薬物動態室はつくば学園都市開発の早期に移転しました。現在まで医薬品の開発・研究における薬物動態研究の中核として機能しています。

血液中濃度が得られないと分かった場合には、動物実験で効果を見る前に、 *in vitro* でどの位代謝を受けるのか検討するのも当室の役割となっています。多くの薬物は肝薬物代謝酵素（CYP）で代謝されるので、 *in vitro* の検討では、CYPを含む細胞画分であるミクロソームを主に実験に用いています。実験動物種としてはラットとイヌを用いることが多いのですが、ラットとイヌで異物を代謝する速度や生成する代謝物の種類が異なることがよくあります。当然、ヒトではどうなのか？ヒトの代謝・体内動態はラット型かイヌ型か？という疑問が湧いてきます。ヒトはヒト型であるという答えは今も正解ですが、疑問には答えていません。かつては、ヒトの遊離肝細胞は無論のこと、ヒトの肝ミクロソームも入手し難い状況だったので、ヒトの予測はほとんど不可能でした。ヒトとサルが代謝的に必ずしも近いとは限らないということも認識しつつも、ラットやイヌよりサルの方がヒトに近いという科学的な根拠としては希薄な理由に基づきサルの実験データを追加したこともありました。二昔前から製薬会社の薬物動態研究に従事された方は同様なフラストレーションを感じていたのではないかと思います。そのような環境下の約10年前、薬物動態談話会浜松例会で加藤隆一先生がHABについてご紹介されたことを今でも覚えています。ヒト試料の貴重さを認識しつつ新薬の開発に有効活用するというHABのコンセプトは時宜を得たものでした。薬物動態上の薬物相互作用に関しても、ヒト肝ミクロソームを用いた試験を国内製薬会社で協力して実施していく体制づ

くり・ヒト肝ミクロソームの供給などHAB(当時HAB協議会)にはその名の通りハブ的な役割を担って頂きました。現在では、ウィルスなどに発現させたヒトCYPは勿論、他の代謝酵素を発現させたものまで購入することが出来ます。また、薬物を能動的に輸送する担体を高発現させた細胞も入手可能です。研究材料のみならず種々の測定機器の進歩により、かつては解析不可能であった薬物動態の事象に取り組むことが出来るようになってきました。無論まだまだ解明されていない薬物動態上の課題もたくさんありますが、薬物動態研究も含めてコンピューター上で医薬品を設計することが少しずつ現実味をもってきています。とはいえ、実際の実験データが不要となることはなく、非臨床で出来ること・臨床に入る前に検証しておくべきことが増大しているのです。実験の効率化という意味では、実験速度を上げるか可能性の高い化合物を如

何に上手く選択していくかということが重要になります。貴重なヒト試料を有効に活用するという観点に立てば後者が望ましいことは言うまでもありませんが、昔は考えられなかったほどの微量サンプル量で実験を行い使用総量を低減化するという技術も開発されてきています。種々の研究データを積み重ねて、粗い網から細かい網へ化合物を選択していきよい薬に仕上げていくわけですが、医薬品の研究開発の段階や対象とする疾病領域によって、どのような試験材料をどのような技術を使って研究を進めていくのがよいのか薬物動態研究という領域だけでも多くの選択肢と組み合わせが可能となってきています。HABへの参加を通じてヒト試料の貴重さを再認識させて頂くと共に、諸先生との話し合いやご高説を拜聴させて頂く機会も多く大変役立っています。今後ともHAB研究機構の活動が充実することを期待しています。

(3) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社薬物動態研究部の紹介

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
川西医薬研究所、薬物動態研究部
五十嵐 隆

弊社川西医薬研究所は兵庫県川西市にあります。大阪・阪急梅田駅から阪急宝塚線に乗り川西能勢口駅で降り、もしくはJR大阪駅から福知山線に乗り川西池田駅で降り、能勢電車に乗り換えその沿線に在ります。大阪・梅田から30～40分です。能勢電車でもう少し山に向かうとダイオキシンの一躍有名になった能勢町が在ります。研究所のすぐ近くには源氏発祥の地として有名な多田神社があります。伊丹空港からタクシーを利用すると、20分足らずで研究所に着きます。タクシーの場合、

□ワンポイント解説□

ベーリンガー・インゲルハイムの薬物動態研究部は、国際企業として機能のグローバル化の中で、日本では主に臨床薬物動態試験を中心に機能しています。

日本ベーリンガーインゲルハイム(NBI)と言っても判らない運転手には、多田神社と言えはすぐ判りますので、取りあえず神社を目指して来ると途中で会社の建物が見えてきます。川西医薬研究所の前身はドイツのベーリンガーインゲルハイム社直轄の日本薬理学研究所であり、NBIとは別組織でした。1980年にNBIと合併し、新薬の研究開発体制が整備されました。筆者は1996年から、NBIの現研究所にお世話になっておりますが、当時は薬物動態研究部ではなく、生化学部であり、ま

た安全性研究部は実験病理学部と呼ばれていました。製薬企業の研究所としては、いずれも珍しい呼称だったと思います。前身の日本薬理学研究所の名残です。現在、研究所には製剤研究、分析化学、薬理学、安全性研究、薬物動態研究の5つの開発部門と、分子生物学の1研究部門のほかに研究品質保証部と管理部が揃っていて、総勢130名余りの研究所です。薬物動態研究部（DMPK）は現在18名であり、4つのグループから構成されています。代謝、動物ADME測定および臨床薬物動態の4グループです。最近のICHの調和、薬物動態関係CROの質的向上、ICH E-5の影響、さらにヒト組織の利用などから、業務内容は、ここ数年で大きく変わって来ております。最近の開発プロジェクトはほとんどがinternational projectであり、従来の吸排を調べる動物hot ADME試験は海外の本社研究所で実施されることが多く、日本で行うことは少なくなりました。P-Iなど、臨床薬物動態試験におけるヒト血液や尿中薬物濃度の測定および解析は当部で行っており、その仕事量は増加傾向にあります。特に、ICH E-5の発効以来、海外臨床データの外挿のための、PPK解析、PK/PD解析、PK/AE解析などを利用したブリッジング戦略の構築の業務は増加の一途を辿っています。本社の研究所はドイツにありますが、アメリカ東海岸にも研究開発の研究所があります。ドイツ、アメリカそして日本の3極がお互いに連携を取りながら、薬物動態に関する開発研究を行っています。他の外資系と同様、ドイツ本社の影響力が大きく、好むと好まざるに関らず従わなければならないことも多くあります。ほとんどがInternationalプロジェクトでありますので、我々のデータはglobalな承認申請に対応できる質が求められ、つい最近では測定・解析はGLP下で、21CFR part11に対応できる

よう、改善させられました。そのための査察にドイツ本社のGLP社内監査部門およびPart11に関する監査の担当者が来日され、我々の部は3日間、日本のGLP査察と同様の査察を受けました。その査察結果が後日書面で届き、その回答が受理されて初めて対応完了となりました。従って、日本国内では弊社の21CFR part11対応は早いほうでないかと思えます。ドイツ、アメリカ、日本のBI内DMPKのグローバル標準化は各グループ毎に進められ、臨床薬物動態グループは2年前から開始され、今は臨床試験の濃度測定・解析の処理手続きはBI標準SOPに基づいて実施されております。代謝グループの3極による同様な会議は今年、開始されました。代謝関係ではCYPsに加えて、トランスポータをどのように開発業務過程に取り込むか、が最近のトピックです。トランスポータ研究は日本が最も進んでいるとの共通認識ですので、日本のDMPK部の存在の必要性を訴えるべく努力をしております。代謝の試験において、最近ヒト組織、発現系やミクロソーム、凍結肝細胞が市販されて入手され易くなりましたが、彼らと話しているときに、大変興味示すのは日本人の組織、ミクロソーム、肝細胞です。民族差の検討の観点からも、当然、日本人のサンプルが重要であることは言うまでもありません。日本で臓器移植法ができ、ヒト組織の医薬品開発への有効利用が期待されましたが、実際にはほとんどなく、未だに海外、外国人のサンプルに依存している状態です。海外のように、日本人のヒト組織も医薬品開発に有効利用できるようになると、我々のような外資系の日本研究所の存在価値も高まり、活躍の場も更に増えるものと思えます。そのためにも、本研究機構が牽引役となって、行政、および社会にも働きかけていただきたいと思えます。

7.ミニシンポジウム： 「動物実験代替・削減とヒト組織の利用」の報告

日時：2003年6月25日（水）pm 2：00～5：00
場所：共立薬科大学・芝校舎1号館地下マルチメディア講堂

- わが国におけるヒト組織の利用に関する技術的・社会的問題
増井 徹（国立医薬品食品衛生研究所）
- 外科手術切除ヒト平滑筋組織を用いた薬理学研究の重要性とその問題点
上川 雄一郎（獨協医科大学）
- The value of experiments on human tissues and on animals in drug discovery-a continuing debate
Robert A Coleman（Pharmagene Lab. Ltd., UK）

NPO法人HAB研究機構が、日本動物実験代替法学会(大野泰雄会長)、共立薬科大学(望月正隆学長)と共催のもと「動物実験代替・削減とヒト組織の利用」という主題でジョイントミニシンポジウムを開催した。会場となった共立大学芝校舎マルチメディア講堂にはHAB研究機構、日本動物実験代替法学会の会員約50名が参加した。

本シンポジウムはHAB研究機構として初めての他学会との共催のシンポジウムであったが、企画された背景には、マスコミで一部の動物愛護団体の極端な活動が時折報道されるように、欧米では実験に動物を供することについては、動物愛護の立場から深刻な問題となってきた。また、1990年頃までは様々な研究者によって実験動物から得られたデータからヒトへの外挿が試みられてきたが、動物種差によるデータの乖離の問題は解決出来なかったため、医薬品の安全性や有効性を知るためにヒト試料のデータが必要となることが示されてきた。さらに同じ頃、米国では移植に用いられなかったヒト臓器・組織を研究に供すことが可能となった。そして、今日の欧米では社会的な問題と科学的な証拠をもとに、実験動物を供する実験は最小限となり、ヒト臓器・組織を実験に供することが当然として受け入れられてきている。

本ジョイントミニシンポジウムでは、国立

医薬品食品研究所変異遺伝部増井 徹室長から、わが国の現状や社会的な問題が詳細に説明された。そして、独協医科大学薬理学教室の上川雄一郎教授からは手術切除組織を用いた実験例から平滑筋の反応性の種差や保存法に関する貴重なご報告を頂いた。お二人のご講演の後、英国ファーマジン社のDr. Bob Colemanからはイギリスの現状だけでなく、マウスとヒトの疾病に関与する蛋白の遺伝子解析の結果から、実験動物の選択を遺伝子のホモロジーから考えるという新しいアイデアが紹介された。出席者からは活発な意見交換が行われ、実験動物の代替と削減がわが国でも真剣に検討されていることがDr. Bob Colemanにも伝わったことと思われる。シンポジウム終了後の懇親会では雨もあがったので、共立薬科大学の屋上に上がってみると、東京タワーや六本木ヒルズの夜景が眺められ、その眺望を楽しみながら出席者のディスカッションも盛り上がった。

なお、この欧米諸国で実験動物を用いた研究は動物愛護の立場から産官学で削減している事に関して、参議院厚生労働委員会で民主党議員から質問が出ている。厚生労働省の担当者から厚生科学研究事業や日本動物実験代替法学会が紹介され、実験動物削減の見地からヒト組織の有効利用が国会でも議論され始めたと考えられる。

8. 会議議事録

(1) H A B 研究機構 第2回倫理委員会議事録 (抜粋)

日時：2003年5月14日(水) 18:30-20:00

場所：東京駅地下八重洲倶楽部

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2回倫理委員会が開催された。

1. 確認事項

1) 前回 (HAB研究機構第1回倫理委員会) 議事録の確認

小崎委員長より、議事録に関して以下の確認がされた後に、議事録は承認された。

- ・「ヒト脳の入手及び取り扱いについて」に関しては、事務局から申請者の事情により申請の取り下げがあったこと。
- ・「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の問題は理事会で検討する」とあるが、理事会での検討結果を倫理委員会にも報告すること。
- ・「HAB研究機構倫理委員会の秘密保持と情報公開に関して」は事務局よりNDRI、IRBにおける秘密保持が紹介された。

なお当研究機構倫理委員会の秘密保持と情報公開に関しては協議の結果、以下の通りに決定した。

- ① NPO活動としてHAB研究機構倫理委員会の議事録等の情報公開は原則である。
- ② 提出された研究計画書は企業名や研究者名を除いて情報公開の対象となる。
- ③ 研究者は研究計画書を作成する際に、その研究を遂行する必要性を説明するために企業秘密を記載しなければならない場合は、企業秘密に属する箇所は倫理委員会で判別できるように記載する。
- ④ 倫理委員は企業から求められた秘密保持に関して、倫理委員長名で秘密保持契約書を作成する。
- ⑤ 申請者から提出される所属機関の倫理委

員会審査承認書だけでは、審査の経緯や倫理審査を行った委員が分からないため、申請者が当研究機構に研究計画書を提出する際には、倫理委員会の審査概要、倫理委員名簿、倫理委員会規則を添付する。

- ⑥ 当研究機構の研究計画書書式が「共同研究登録申請書」となっているが、研究機関に上項に該当する倫理委員会が無い場合は共同研究となるが、上項に該当する倫理委員会を設置している研究機関に関しては共同研究とする必要性がないため、事務局で新しい書式を作成する。

2. 審議事項

1) NDRIからのヒト精巣試料の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会員D社より、ヒト精巣を用いた研究申請書が提出された。D社実験責任者より研究計画およびヒト精巣を使う必要性に関して説明があり、討議の結果、D社倫理委員会の審査内容が分かる概要書と倫理委員会の構成リスト、倫理委員会規則を提出する条件で承認となった。

2) 市販ヒト凍結肝細胞の入手および取り扱いについて

HAB研究機構附属研究所より、市販ヒト凍結肝細胞を用いた研究申請書が提出された。試験責任者より研究計画書に基づいて市販ヒト凍結肝細胞を購入して評価試験の基礎的な検討を行う必要性が説明され、討議の結果、本申請は研究計画書どおり承認された。

3) HAB研究機構倫理委員会規則及び内規の検討について

倫理委員会規則は案を当倫理委員会で作成し、理事会で承認を受けることが確認された。事務局で用意した案を持ち帰り検討することとなった。

(文責：HAB研究機構 事務局)

(2) H A B 研究機構 第3回理事・監事会議事録 (抜粋)

日時：2003年5月28日(水)、18:00-20:00

場所：昭和大学1号館

事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、雨宮理事長が議長に選出された。

雨宮理事長から開会の挨拶があり、その中で2003年度の活動目標に関して以下の説明がなされた。

- ・HABが昨年7月にNPO認証を受けたことにより、ヒト試料の有用性に関する市民への啓発活動が重点活動となること。
- ・医学、薬学、理工学、再生医療など幅広い分野にヒト組織を供給していくために、NDRIの関係を今まで以上に強化していくこと。
- ・川崎病患者の病態組織を日本からNDRIを通じてアメリカの研究者へ供給するなど、NDRIとの関係をより成熟したものにする
- こと。
- ・今後、東京歯科大学市川総合病院角膜センターとの共同作業を通じて、OPO活動をHABの新事業として展開する必要がある
- こと。

1. 審議事項

- 1) 総務委員会小林(智)委員長より2002年度活動報告案が説明され、協議の結果理事会案として承認された。
- 2) 財務委員会照沼委員長より、2002年度決算案が説明され、協議の結果理事会案として承認された。また本決算案は内閣府に提出するもので、内閣府からの指導により決算書類が変更される可能性が説明され、理事会で承認された。決算報告の後、本決算案に関して鬼塚監事より証憑書類を精査した結果、適正妥当と認められたとの監査報告があった。
- 3) 小林(智)総務委員長より、2003年度活動計画案が説明され、協議の結果理事会案として承認された。また雨宮理事長からへ

パトサイトを用いた研究推進委員会の活動と、臍臓ランゲルハンス島を用いた新プロジェクト案に関して補足説明があった。さらに、広報委員会須賀委員長より、市民公開シンポジウムに関して補足説明がされた。また、倫理問題検討委員会松村委員長より川崎病患者の病態組織を日本からNDRIを通じてアメリカの研究者へ供給することを可能にするために、川崎病患者会からの協力を得ることが重要であり、説明会を開催する計画であると補足説明がなされた。

- 4) 照沼財務委員長より、2003年度予算案が説明され、協議の結果理事会案として承認された。また研究所の移転に関しては予算案に入っていないため、移転が正式に決定した時点で補正予算を検討して対処することとした。

- 5) 雨宮理事長より次の報告がなされた。

定款により、2003年5月31日をもって現在の理事、監事は任期を満了となるが、NPO認証2年目に向けて、足元をさらに強化するために役員は全員再任をお願いする予定であったが、照沼理事と鬼塚監事が辞意を表明したため、新理事候補者として財務担当理事に川原幸則監事に就任を依頼し内諾を得た。また、岡 希太郎評議員に新理事就任を依頼し内諾を得た。また武井元昭氏から監事就任の内諾を得たことなどが報告され、協議の結果理事会案として承認された。また評議員に関してもこれをもとに説明され、協議の結果承認された。

- 6) その他

(1) 研究所移転計画

雨宮理事長より、本年1月に市川市にある東京歯科大学角膜センター側から研究所施設内の空きスペースをHABに賃貸してもいいとの申し出があり、理事会で検討してきたことが報告された。HABが今後OPO的な作業を新規の事業として展開していくことが重要で

あるという認識から、従来の事業に加えて、角膜センターに研究所を移転しOPO的な作業に参加する案が説明され協議の結果、研究所移転計画は理事会案として承認された。また研究所の移転に伴い、定款第2条2項の従たる事務所を市川市に移転することも合わせて理事会案として承認された。

(2) 副理事長2名制

雨宮理事長より、HAB研究機構の業務の拡大に伴い、副理事長を2名にして業務を遂行する案が説明され協議の結果、理事会案として承認された。また、副理事長2名制に伴い、定款第13条2項の副理事長1名を2名にする定款変更も合わせて理事会案として承認された。

(3) 市民会員の開設

公開市民シンポジウムへの参加やNEWSLETTER等の印刷物を送付する一般市民会員制度の開設に関して、雨宮理事長から説明があり、協議の結果理事会案として承認された。また、市民会員制度の開設に伴い、定款第6条に市民会員を加える定款変更も合わせて理事会案として承認された。なお、市民会員制度の詳細に関しては総務委員会で検討することとなった。

2. 報告事項

- ・小林（智）総務委員長より、助成金に関して資料を集め可能性を検討してきているが、

今後、助成金に関して理事・評議員に協力要請がなされた。また国からの研究助成金を得るためには、ある程度の資金のプールが必要であり、理事や会員からの拠出金制度の新設に関して松村理事から説明があった。

- ・須賀広報委員長から、NPO化に伴い、市民サービスや啓発活動が重要となるために努力をしてきている経緯が報告された。
- ・研究推進委員会佐藤哲男委員長より、研究推進委員会も5月15日にNDRIから供給された肝臓が入手されたことにより、委員会活動を開始した旨が報告された。今後の肝臓供給実績をみて、供給先となっている研究推進委員の中で大口研究費をもっているところには、実費程度を支払ってもらうようにする予定であることが説明された。
- ・学術年会組織委員会小林眞一委員長より、学術年会の概要が説明された。特に、「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」と、この参加者にアンケート調査を行う詳細が説明された。
- ・生命倫理研究委員会松村外志張委員長より、川崎病患者家族会との会合と、臓器・組織の研究目的へのドナーカード制度に関して検討している経緯が報告された。

（文責：HAB研究機構事務局）

(3) H A B 研究機構 第1回総会議事録（抜粋）

日時：2003年5月29日（木） 12:45-13:30

会場：昭和大学上條講堂

1. 議事の経過の概要及び、議決の結果

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、議長の選出方法を諮ったところ、小林眞一理事が議長に選出された。雨宮 浩理事長から開会挨拶の後、議案の審議に入った。

第1号議案：2002年度活動報告

総務委員会小林（智）委員長より、HAB研

究機構2002年度活動報告案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第2号議案：2002年度決算報告

財務委員会照沼委員長より、HAB研究機構2003年度予算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第3号議案：2003年度活動計画案

総務委員会小林（智）委員長より、HAB研究機構2003年度活動計画案が説明され、これ

を議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第4号議案：2003年度予算案

財務委員会照沼委員長より、HAB研究機構2002年度決算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第5号議案：役員について

雨宮理事長より、理事、監事は任期満了につきその改選方を議場に諮ったところ、満場一致をもって次の者が理事および監事に選任され、被選任者はいずれもその就任を承諾した。

理事 雨宮 浩 (重任)

理事 池田 敏彦 (重任)

理事 岡 希太郎 (新任)

理事 加賀山 彰 (重任)

理事 草野 満夫 (重任)

理事 川原 幸則 (新任)

理事 小林 智 (重任)

理事 小林 眞一 (重任)

理事 佐藤 哲男 (重任)

理事 須賀 哲弥 (重任)

理事 松村外志張 (重任)

理事 安原 一 (重任)

理事 吉村 義信 (重任)

監事 武井 元昭 (新任)

第6号議案：その他

(1) 研究所移転計画

雨宮理事長より、研究所(従たる事務所)の東京歯科大学市川総合病院角膜センターへの移転計画の経緯が報告された。これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。東京歯科大学の理事会の承認が得られた時点で移転することと決定した。

(2) 副理事長2名制

雨宮理事長より、業務の拡大に伴い副理事長を2名とする主旨が説明された。これを議場に諮ったところ満場一致でこれを可決した。

(3) 市民会員の新設

雨宮理事長より、市民会員制度の趣旨が説明された。これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。今後は、市民会員制度の詳細を総務委員会で検討することとした。

(文責：HAB研究機構事務局)

(4) H A B 研究機構 第4回理事・監事会議事録 (抜粋)

日時：2003年5月30日(金)、12:00-13:00

場所：昭和大学病院棟17階第2会議室

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、議長の選出方法を諮ったところ、満場一致をもって小林(智)理事が議長に選出された。小林(智)理事から開会宣言の後、議案の審議に入った。

1. 審議事項

HAB研究機構第2期理事長、副理事長の選出

小林(智)理事より、HAB研究機構第2期理事長候補として雨宮理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

以下、定款に基づき雨宮理事長が議長となり、議案の審議を続けた。

副理事長候補者として、須賀理事、安原理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

その他

5月29日に開催された、第1回HAB研究機構総会の決定に伴い、研究所移転計画を進めるための問題を審議した。

その後、新理事、新監事の紹介がされ、会は閉会した。

(文責：HAB研究機構事務局)

9. 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。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 (両宮理事長)

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95名で賛助会員は別表のとおりです。(2003年7月25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	財団法人食品農医薬品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	富士写真フィルム株式会社
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
69	リンテック株式会社

編集後記

●このところ HAB 会員で薬物動態研究者の受賞が相次いでいます。本誌でも紹介している杉山雄一教授（東京大学）の米国薬学会賞受賞は最新のホットニュースでした。また薬物動態学会長の鎌滝哲也教授（北海道大学）は3月に日本薬学会賞、4月には2003年度国際薬物動態学会（ISSX）の“Scientific Achievement Award for Asian-Pacific region”を受賞されました。

これらの受賞の意味するところは以下の2点となりましょう。第一に薬物動態研究が病態の解明、新薬の開発、医薬品の有効かつ安全な適用など医学・薬学領域においてきわめて重要な役割をはたしていることが広く認識されたこと、第二に日本の薬物動態の研究成果が、実際の新薬開発や診断・治療に活用することにおいてもいまや世界をリードしてい

ることが認められたのでしょう。そのリーダーとしての杉山・鎌滝両先生のご活躍に敬意を表します。また、その成果にHABが少しでも貢献できていれば幸いです。

●今回のニュースレターには、5月に開催された第10回HAB研究機構学術年会の報告があります。このなかのハイライトは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」であり、特に「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」です。模擬患者を中心に医師やコーディネーターとのやりとりは臨場感あふれる迫力あるものとなりました。NPO法人としてのHAB研究機構の役割のひとつである「社会との対話」を促進するこの意欲的な試みは大成功といえましょう。

広報担当理事 須賀哲弥（東京薬科大学）

NEWSLETTER Vol.10 No.1 2003 09 20

2003年9月20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

株式会社メデイコム

TEL：03-3443-9644

FAX：03-3443-9344

印刷所 東京都文京区本郷2-3-4

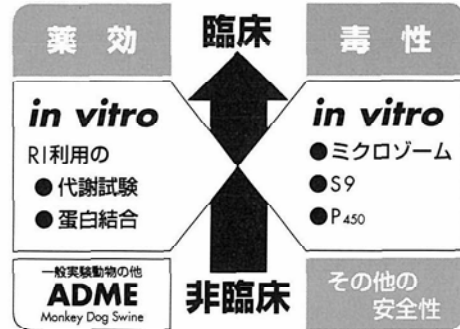
大東ビル303号室

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およびマイクロ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、膈内等

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のヒトマイクロソーム・S9

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJの各種動物マイクロソーム・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)

●ヒト小腸マイクロソーム

包装単位: ミクロソーム (5mg/0.25mℓ)

ヒト小腸マイクロソーム Pooled human (10 Donors)

●SD-ラット誘導肝マイクロソーム・S9 (雄標品のみ)

包装単位: ミクロソーム (10mg/0.5mℓ), S9 (40mg/2.0mℓ)

Aroclor1254, B-Naphtoflavone, 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ソーム・S9が在庫にあります。
お問い合わせください。

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

包装単位: ミクロソーム (10mg/0.5mℓ, 20mg/1.0mℓ)
S9 (30mg/1.5mℓ)

ヒト肝マイクロソーム Single donor (Donor listあり)

ヒト肝マイクロソーム 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ソーム・S9 (各雌雄)

包装単位: ミクロソーム (10mg/0.5mℓ), S9 (30mg/1.5mℓ)

SD-ラット ミクロソーム, S9

ウイスターラット ミクロソーム, S9

フィッシャーラット ミクロソーム, S9

ICR/CD-1マウス ミクロソーム, S9

モルモット ミクロソーム, S9

NZホワイトラビット ミクロソーム, S9

ビーグル犬 ミクロソーム, S9

カニクイザル ミクロソーム, S9

アカゲザル ミクロソーム, S9

●腎マイクロソーム (各雌雄)

包装単位: ミクロソーム (10mg/0.5mℓ)

ビーグル犬腎マイクロソーム・S9

カニクイザル腎マイクロソーム・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