

# HAB

# NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.12 No.1 2005 09 26

## CONTENTS

1. <巻頭言>  
人組織の医学研究への応用
2. <オビニオン>  
ヒト組織の利活用について思うこと  
(1) 動物実験代替法-欧米の現状と日本企業の対応  
(2) 超高齢社会で活躍できる人材の育成を目指して  
(3) 薬物動態における分析と合成の役割
3. 第12回HAB研究機構学術年会の報告  
(1) 第12回HAB研究機構学術年会を終えて  
(2) 特別講演：ヒト臓器・組織を用いた安全性評価システムの開発  
(3) シンポジウムⅠ：「ヒト遺伝子導入動物および遺伝子改変動物の利用」  
(4) シンポジウムⅡ：「商業的に購入可能なヒト組織に関する倫理的背景」  
(5) シンポジウムⅢ：「ヒト肝臓組織の研究利用-アジア諸国の状況-」  
(6) HAB薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況
4. 第6回HAB研究機構市民公開パネルディスカッションの報告
5. 医療研究開発のための移植不適合臓器の提供についての意識調査
6. HAB研究機構 会員の頁  
三菱ウェルファーマ株式会社薬物動態研究所の紹介
7. 会議事録
8. 学術年会・シンポジウムのお知らせ
9. つがる通信
10. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

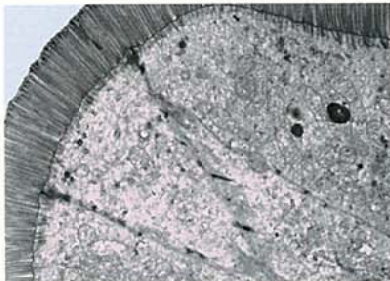
エイチ・エー・ビー研究機構



SPEED, ACCURACY, EXPERTISE

# 薬物動態受託試験

米国 Absorption Systems社では、各種*in vitro*, *in vivo*試験は勿論、組織を使用した*ex vivo*試験、更にはFDA申請にも対応可能なBCS Biowaiver等、薬物動態に特化した高品質な受託試験サービスを幅広くご提供しています。また、GLP準拠試験にも対応可能です。探索や前臨床だけでなく、臨床や製剤まで幅広い分野でご利用いただいています。これまでの実績をもとにお客様のご要望には柔軟に対応し、研究開発を強力にご支援します。



Specimen : Ileum from 47 years old donor  
Magnification : TEM x 7000

## 各種組織を使用した試験をご提供

Absorption Systems社の組織試験では、日本では入手困難なヒト新鮮や動物など各種の組織を使用した、膜透過性・代謝試験を行っています。また、プロトコールなどの詳細情報については、お客様とのご相談を重視しており、「コンサルタント」の立場での受託試験を実現しています。

### 組織試験実績一例

膜透過性試験 (新鮮組織)	代謝試験 (新鮮組織)	代謝試験 (凍結組織)
ヒト Buccal Nasal Intestine Skin Vaginal	ヒト Liver Intestine Skin	ヒト Brain Nasal Buccal Lung Liver Intestine Skin
動物 Brain (Rat) Nasal (Pig) Buccal (Dog,Pig) Sublingual (Dog) Intestine (Rat,Monkey) Skin (Rat)	動物 Brain (Mouse,Rat) Nasal (Pig) Buccal (Pig) Liver (Rat,Monkey,Dog) Intestine (Rat,Rabbit) Skin (Rat)	動物 Liver (Mouse,Rat,Monkey) Intestine (Rat,Monkey)

\* ヒト組織は15~65歳の正常組織を使用しています。  
\* 上記以外の組織に関しては、お問合せください。

- プロトコールは、お客様のご要望に合わせて作成いたします。
- 試験項目の詳細や記載以外の試験については、ご相談ください。

製品に関するお問合せは...



### インフォコム株式会社 バイオサイエンス部

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台3-11 三井住友海上駿河台別館

TEL: 03-3518-3860 FAX: 03-3518-3960

Email: info-science@infocom.co.jp <http://www.infocom.co.jp/bio/>

# HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.12 No.1 2005 09 26

## C O N T E N T S

1. <巻頭言>  
人組織の医学研究への応用  
北村惣一郎 (日本組織移植学会・理事長  
国立循環器病センター・総長) ————— 2
2. <オピニオン>  
ヒト組織の利活用について思うこと  
(1)動物実験代替法—欧米の現状と日本企業の対応  
佐藤温重 (東京医科歯科大学) ————— 3  
(2)超高齢社会で活躍できる人材の育成を目指して  
成田 成 (東京福祉大学) ————— 5  
(3)薬物動態における分析と合成の役割  
南保俊雄 (情報科学研究所) ————— 7
3. 第12回HAB研究機構学術年会の報告  
(1)第12回HAB研究機構学術年会を終えて ————— 11  
(2)特別講演:ヒト臓器・組織を用いた安全性評価システムの開発  
野村大成 (大阪大学大学院) ————— 13  
(3)シンポジウム I:「ヒト遺伝子導入動物および遺伝子  
改変動物の利用」  
1) : 遺伝子改変マウスの作製と利用—新たな発生  
工学的アプローチ  
三谷 匡 (ジーンコントロール株式会社)  
2) : ヒト CYP3A7トランスジェニックマウスに  
ついて  
鎌滝哲也 (北海道大学大学院)  
3) : ヒト肝細胞キメラマウスの薬物動態研究への  
応用  
横井 毅 (金沢大学) ————— 14  
4) : ヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子トランスジェニック  
ラットの発がん物質中期検索法およびがんの  
細胞発生の解析モデルへの応用  
津田洋幸 (名古屋市立大学大学院)  
5) : Novel Human-Derived Systems for Drug  
Discovery and Development  
Andrew Parkinson (XenoTech, LLC) — 16  
(4)シンポジウム II:「商業的に購入可能なヒト組織に  
関する倫理的背景」  
1) : 商業的ヒト組織に関する倫理的背景  
米本昌平 (科学技術文明研究所)  
2) : ヒト肝ミクロソームの供給の経緯  
森田政堂 (株式会社ケー・エー・シー) — 18  
(5)シンポジウム III:「ヒト肝臓組織の研究利用  
—アジア諸国の状況」  
1) : Drug Development Research Using in vitro  
Human Models in China  
Zhuohan Hu  
( Research Institute for Liver Diseases  
( Shanghai ) Co. Ltd., China )
- 2) : Establishment of a National Tissue  
and DNA Repository in Singapore  
for Research  
Theresa Puifun Chow  
( Singapore Tissue Network, Republic of  
Singapore )
- 3) : Clinical and Biological Researches Using  
Human Tissue Materials in Taiwan  
Pei-Jer Chen  
( National Taiwan University and  
Hospital ) ————— 21  
(6)HAB薬物相互作用データベースプロジェクトの  
進捗状況  
加藤基浩 (中外製薬株式会社) ————— 23
4. 第6回市民公開パネルディスカッションの報告 — 24
5. 医療研究開発のための移植不適合臓器の提供に  
ついての意識調査 ————— 26
6. HAB研究機構 会員の頁  
三菱ウェルファーマ株式会社薬物動態研究所の紹介  
清水俊之 (三菱ウェルファーマ株式会社  
薬物動態研究所) ————— 28
7. 会議議事録  
(1)第5回HAB研究機構倫理委員会審査概要 — 31  
(2)第8回HAB研究機構理事・監事、第3回評議員会  
合同会議議事録 ————— 31  
(3)第3回HAB研究機構総会議事録 ————— 32  
(4)第9回HAB研究機構理事・監事会議事録 — 33  
(5)第6回HAB研究機構倫理委員会審査概要 — 34  
(6)第7回HAB研究機構倫理委員会審査概要 — 35
8. 学術年会・シンポジウムのお知らせ ————— 36
9. つがる通信 ————— 37
10. お知らせ ————— 38

編集後記

## 1. <巻頭言>人組織の医学研究への応用

日本組織移植学会・理事長  
 国立循環器病センター・総長  
 北村 惣一郎



わが国が知的財産立国を目指す上で、創薬等は極めて重要なライフサイエンス分野における産学官連携プロジェクトである。薬効が分子構造レベルで発せられる薬品が次々と登場しているが、同じ薬品でも SNPs (一塩基多型) によってその代謝、効果、副作用が変わることが分かっている。ましてや、遺伝子の異なる動物組織を用いての評価には大きな限界があることは明白である。しかし、我が国では人組織・臓器を必要とする基盤研究の体制には不備が多く、困難を生じている。ヒューマンサイエンス (HS) 財団は人細胞を主に手術切除部から提供を受け、凍結、培養、保存し、研究者に提供しているが、比較的大きな組織・臓器を必要とする研究には寄与できない。HAB 研究機構は米国 NDRI (National Disease Research Interchange) より移植されなかった臓器などから組織 (移植不適合組織) の提供を受け、これを研究者に配付している。

日本組織移植学会に所属する組織バンクも御遺族のコンセンストを得て人組織を頂き、種々のバイオハザードに対する検査を経て適切なものを凍結保存し、医療現場に提供して来た。マニュアルを作成し、組織移植コーディネーターを教育し、東・西の組織移植ネットワークも整備して来た。しかし、何の法的基盤もインフラ整備もないところで学会として粛々と行って来ているが、あまり報われなと感じる人も多いと思う。しかし、誰かが支えないと知的財産立国どころか、医療後進国になる。昨年には日本組織移植学会も御遺族の了解があれば、提供頂いた組織の研究への転用を認めることを決定している。HAB 研究機構ともども日本国内の法を含めた基盤整備の欠除を研究者レベルで何とか補填している事業であるが、努力の割には報われない

### □ワンポイント解説□

動物を用いる創薬研究には限界がある。欧米では、臓器移植のために提供された臓器でも移植に不適であれば研究用に提供できる。日本にはそのための法律がない。学会が協力しあうことが大切だ。

ことの多い下支え事業である。しかし、誰かがこの下仕事をしなければ、目標の知的財産は作れない。目標は高いが、インフラ整備が悪く、ここにお金が出ないのが日本の現状である。

わが国の脳死臓器移植法では移植に不適合であった臓器は焼却することになっている。しかし、米国、ヨーロッパではこの様な移植不適合臓器を研究に転用しうる基盤整備を行い、HAB もそれを NDRI を通じて入手している機関である。知的財産立国を唱えるわが国が、何故ここまで外国に依存しなければならないのか、大いに疑問が生じる。高い目標を唱えながら基盤整備が出来ていないわが国の状況をここでも感じる。臓器を提供下さる本人・御遺族の意思は尊重しなければならない。しかし、焼却より研究への転用を承認される人も少なくないと思う。「意思の尊重」をこの点にまで充実させることが知的立国を唱える上で必要ではないだろうか。

幸いなことに平成17年8月27日に行われる第4回日本組織移植学会 (坂田育弘・近畿大教授主催) でHAB 研究機構理事長・雨宮浩先生に御講演頂き、連携を進めるべく準備体制も整って来たことを嬉しく思っている。HAB 研究機構と日本組織移植学会が協力して歩みを共にするよいチャンスであると思っている。

日本組織移植学会ホームページ: <http://www.jstt.org/>



## 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。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) 動物実験代替法—欧米の現状と日本企業の対応

東京医科歯科大学・昭和大学歯学部

佐藤 温重

動物実験代替法(以下代替法)という用語は、動物実験に替わる動物を使用しない実験法をイメージさせるが、代替法の基本は、生命の尊厳を踏みにじらない人道的動物実験法を意味しており、具体的にはRusselとBurch(1959)の提案した3つの原則、すなわち1)動物を使用しない代替実験法へ置換(Replacement)すること、2)使用動物数を削減(Reduction)すること、3)苦痛を与えない実験方法(Refinement)を用いること、(3つの頭文字に由来するいわゆる3Rの原則)に則った動物実験法と認識されている。

狭義の代替法は1)の置換法を指し、生物学的置換法として、a.微生物、b.インビトロ系(細胞分画、器官還流、細胞培養および器官培養等)c.無脊椎動物及び脊椎動物胚、d.疫学的調査、非生物学的置換法として、a.化学構造と活性相関の数学的モデル、b.生物学的過程のコンピュータモデル等を指す。

代替法は、動物に苦痛を与えることに反対する感情が伝統的に強い英国で発達した。1969年には代替法に関する最初の組織であるThe Fund of the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME)が設置されている。FRAMEにおいては、毒性試験における代替法が検討されたが、代替法が毒性試験を中心に応用される契機となったものと思われる。EUは代替法に特に熱心であり、2003年

#### □ワンポイント解説□

3Rの原則に則った動物実験とは、単に動物を使わなくしようというのではなく、使う動物の数を減らしたり、動物に苦痛を与えないような工夫をすることです。

に欧州議会と理事会は、化粧品に関する理事会指令EU化粧品指令第7次改正を交付している。その内容は、以下のような動物実験を禁止し、代替法への置換を要求するものである。すなわち、化粧品および化粧品原料の安全性試験において、EU共同体において採択された代替法がある場合にはEU域内の動物試験を禁止する。製品および原料については該当動物実験に代替法がある場合はEU加盟国の国内法施行後に即時禁止する。ただし製品については18ヶ月の猶予期間を設ける。原料については2009年3月以降採択された代替法がなくとも動物実験を禁止する。ただし反復投与毒性試験、生殖毒性試験、毒物動態試験は除外する(Testing Ban)。EU共同体において採択された代替法がある場合は、それらの方法以外の動物実験を実施した製品および原料を含む製品のEU域内での販売を全面的に禁止する。該当動物実験に代替法がある場合はEU加盟国の国内法施行後に即時禁止する。代替法開発の困難な反復投与毒性試験、生殖毒性試験、薬物動態

試験についても2013年3月以降動物実験を全面禁止する(Marketing Ban)。EU委員会は、皮膚腐食性、光毒性、経皮吸収性等に関する承認した代替法のリストを公表している。EU加盟国の動向が注目される。

このような理事会指令を発することが可能であるのには背景があり、代替法の開発と開発された方法のバリデーション、さらに開発された代替法の行政的受け入れ促進等の役割を果たす組織として、1992年に設置されたEuropean Center for the Validation of Alternative Methods(ECVAM)があり、十分に機能しているからと考えられる。米国においても、1997年にThe Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods(ICCVAM)が設置されている。EU委員会は、ECVAM、SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers) と協議し、指令の実施期限を決定することになっている。

化粧品以外についても、ICT(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)が、医薬品の承認申請のガイドラインに、また、国際標準化機構(ISO)が、医療機器の生物学的評価の規格ISO10993シリーズ(1992~2003年)の中に動物実験代替法を採用している。

OECDの毒性試験法のガイドラインに2001年以降導入されている代替法として、急性経口毒性、光毒性、皮膚腐食性、経皮吸収、等の諸試験がある。

代替法を日本に紹介したのは東京大学の田嶋嘉雄氏と京都大学の菅原努氏であり、菅原氏の門下を中心となって、1982年に日本動物実験代替法研究会(後に学会)を設立している。同学会および関連学会において、インビトロ細胞毒性試験法の開発、特に薬物代謝酵素遺伝子等の導入による試験細胞の作成や細胞毒性試

験法のバリデーションが行われている。最近は代替法の行政的受け入れを目指した厚生労働科学研究班による眼刺激性および単回投与毒性試験のバリデーションが実施されている。化粧品に関するEU化粧品指令第7次改正への対応として、日本企業は情報収集とともに化粧品の安全性試験に必要であるがEUで承認に至っていない皮膚感作性試験等の開発研究を活発に行っている。化粧品メーカー2社は、2003年から感作性試験の代替法の共同開発に着手し、ヒト血中単球由来のTHP-1細胞を用い細胞膜タンパク質CD86等の増加を指標とするインビトロ試験法を開発した。また、産学共同により化粧品の経皮吸収量の数値予測モデルが開発されている。皮膚モデルはEUでは既承認であるがわが国では未承認であるので、化粧品メーカーが中心に市販皮膚モデルのバリデーションを実施している。これら開発された試験法は、今後OECD等の国際的機関に提案することが検討されている。

前述のOECDガイドラインおよびISO規格は、国際的整合の観点からわが国でも採用している。例えば、JIST0993-1医療機器の生物学的評価はISO10993-1と同一である。

わが国においてもECVAMに相当するJapanese Center for the Validation of Alternative Methods(JaCVAM)が2005年に設置され、代替法のバリデーションや行政的受け入れ推進の体制が整備された。その組織や予算の規模は欧米のそれらに及ばないが、代替法の行政的認知に有効に機能するものと期待される。

動物実験は、サイエンスエシックスの課題の一つであり、科学者がディレンマ(D.E.ニュートン)となる課題である。代替法はこの課題の解決を目指しているが困難を伴う。代替法は、選別試験、動物実験の補助的試験、動物実験の完全置換試験に分類できるが、特に完全置換試験の開発は困難である。インビトロ法の原理は、個体レベルの現象を細胞レベルで評価し推定



する、あるいは、複数の段階からなる一連の過程である毒性を、個々の段階毎にインビトロで評価し推定するものであるが、生命の階層構造の概念からすれば、下層の現象から上層の現象を予測することは困難であることは自明である。予測可能とする科学的根拠を明らかにすることが急務であるが、研究の動向は試験法の技術論に偏重しておりなおざりにされている。代替法の開発には1) 毒性反応の機序の解明、2) 機序を基礎とした試験法の作成、3) 試験法の

バリデーション、4) 試験法の国際規格化、の諸段階がある。特に1) の段階は試験法開発の基本であり代替法研究者に重視してほしいことである。試験法の規格は、すべて国際整合させることが常識である。日本の一部の企業が、開発した試験法の国際規格化を目指していることを紹介したが、代替法開発のために重複した財政投資を避けるために国際分業、あるいは国際共同による開発を進めるべきである。

## (2) 福祉従事者の立場から 超高齢社会で活躍できる人材の育成を目指して

東京福祉大学 社会福祉学部 助教授

形態機能研究所所長

成田 成

わが国では、高齢化が進む一方で少子化も進行しているため、今後迎えつつある超高齢社会を担う若者の育成が大きな社会問題となっております。この少子化が進むこととなった社会的背景としては、①女性の高学歴化や社会進出などにより晩婚化が進んだこと、②結婚や子育てに拘束されるよりも社会的自立の志向が強まったこと、③結婚しても子育てにかかる費用が高いこと、④バブル崩壊などによる不況によって明るい未来が期待できなくなったこと、⑤複数の子供の面倒をみるよりも1人の子供を大切に育てようとする人が増えたこと、などを挙げることができます。

このような少子化が進む中で、不登校や少年非行、児童虐待などが大きな問題となっているのは周知のとおりです。この問題の要因になっているものとしては、家族と地域社会が挙げられると思います。たとえば、戦時中の大部分の国民は、大家族が主流であり、「お国のため」という共通の目的をもって地域社会を形成していたため、悩み事などをもつ子供でも、近所

### □ワンポイント解説□

超高齢化社会のさまざまな難問を解決するには、教育システムと教育者の考え方を変える必要がある。家族と地域社会の関係など、学校教育問題が山積だ。

の人や家族に相談することができたはずですが。しかしながら、戦後の都市化や工業化に伴い共働きの核家族が主流になると、国民には「自由」が与えられたにもかかわらず、自分自身の目的すらもてない人々が地域社会に増え始め、子供が学校から帰っても親がいなかったり、子供を預かるだけの託児所が増えたりして、相談相手が見つからずにストレスを蓄積していく子供が増加したものと考えられます。また、そのような地域社会で育った子供の多くは、大人になって子供をつくっても自分の子供に対して愛情を注ぐことができず、仕事と子育ての両立ができないため、親になりきれなかったり、離婚したり、自分の子供を虐待したり、殺人事件を起こしたりして、社会に適応できなくなる傾向

があるように思われます。

次に、地域社会の一環を担う学校教育について述べたいと思います。なぜなら、私は子供の問題の原因には学校教育が大きく関係していると考えているからです。最近では、教育者の暴力、暴言、虐待、わいせつ行為、学力低下などが報道されるのも珍しくなくなりました。また、東京福祉大学総長の中島恒雄先生の著書「できなかった子をできる子にするのが教育」「21世紀の大学教育改革」でも、日本の教育システムや教育者の考え方に大きな問題があることが指摘されております。もし、このような問題のある教育者に子供を預けなければならぬとしたら、子供への悪影響が懸念されるのは当然のことです。

以上のことから、日本の教育者に対する社会的評価は低下する傾向にあります。しかし、少子高齢化が進み、少年犯罪の増加、景気の低迷、治安の悪化など、さまざまな大きな問題を

抱えるようになった今日だけに、私は優秀な人材を育成できる真の学校教育が求められる時代が到来したと思っております。私は、このような真の教育ができる教育者を目指し、東京福祉大学やその関連校では、学生中心の学ばせる授業を心がけ、学生の問題解決能力を高める努力をしております。このような努力の積み重ねが、子供のいる家族や地域社会の改善、景気の回復、治安回復、ひいては超高齢社会が生み出すさまざまな難問を解決することにつながることを心より願っている次第です。

#### 参考文献

- 1) 中島恒雄「できなかった子をできる子にするのが教育」  
ミネルヴァ書房 2000年
- 2) 中島恒雄「21世紀の大学教育改革」  
ミネルヴァ書房 2000年



### (3) 薬物動態における分析と合成の役割

情報科学研究所所長

南保 俊雄

最近のTV新聞で、十年前から欧米で見られた大手の製薬会社の合併吸収が日本にも起こっている報道がされている。日本の製薬企業も大きなうねりに入っているのである。

この背景には、新薬開発の国際戦略はかつてと全く異なる様相になっている状況がある。この様相には分析学の進歩が関与しているので、簡単に説明したい。現在は、目的とする病気の新薬はコンピューター情報を基に候補化合物が数多く合成されるようになり（コンビナトリアルケミストリーのシステム）、合成の方法と概念も変化した。これらの候補化合物を医薬品として適応できるように、発現細胞系や酵素等を使って試験管（in vitro）でのスクリーニングで絞っていくが、この段階で人肝臓ミクロゾームの代謝速度、Cypの阻害、細胞を使った吸収性等のin vitroの薬物動態試験を組み込んで、適応ヒットの確率を高めるシステムをとるようになったのである。

分りやすくするためにある世界的な製薬会社の例を示そう。この会社では、一日十万個の化合物が合成され、1%のヒット候補を狙って一日百個の化合物が評価されるスクリーニングシステムを組んでいる。この方法はハイスループットスクリーニングと呼ばれている。このスクリーニングでは原化合物（いわゆる未変化体）のみ測定され、試料の採取から測定、データ解析までロボットで自動化されている。これを可能にしたのがLC/MS/MS<sup>1)</sup>と呼ばれる測定器である。会社に

#### □ワンポイント解説□

新薬基礎開発の進歩をもたらしたのは、分析学の進歩である。高価な高性能機器を活用し、ヒトに超微量の薬物を投与して分析する。ヒト試料を活用するHABの役割は大きい。

よっては、ここで大型動物に投与して得た生体試料を測定して、ヒット確率を高めている。

迅速な分析が生命であるので、一台五千万円位のLC/MS/MSは実験者一人に一台が理想と言われている。これらの分析データが吟味されて、どの候補をつぎのチェック試験に残すか決められる。ここで期限に間に合わない候補化合物は後でどんなに立派な効き目があるのが分かったとしても捨てられている。これが現実である。

この戦略に耐えて国際的な新薬を開発するには大手の製薬会社といえども一社の力では不可能になった。これが大手製薬会社の合併の背景にあったのである。日本の医薬品開発も国際的な競争の時代に耐えて、健闘している。世界の中で国際的な医薬品開発をしているのはアメリカ、西ヨーロッパ諸国そして日本であり、三極と呼ばれている。医薬品の開発は化学、生物に化学工学とコンピューター化学などが組み合わさった総合科学であるので、世界の中で局在化したのであろう。アジアでは日本のみがこの世界にいる。しかし日本の製薬会社は世界の二十位以内には入っているが十位以内には入っていない。今後合併効果を高めて十位以内に入ることが

期待される。決して科学工業力は劣っているとは思えない。

最近化学部門で、日本で研究した日本人がノーベル賞を二つ受賞している。島津製作所の田中耕一さんと元名古屋大学の野依良治博士である。MSを用いてタンパク質を検出測定した田中氏の業績は、創薬の段階で薬理作用や毒性発現などの検出に役立つ新しいMSの応用を期待させる。一方、野依氏は立体化学の中でも光学異性体<sup>3)</sup>と呼ばれる化合物の研究で受賞した。この分野は最近の医薬品開発の合成と分析に関する薬物動態研究にも直接関係した問題になっている。このことは後に述べたい。さらに最初の日本のノーベル化学賞は京都大学の故福井謙一博士の反応化学理論が受けている。この理論は医薬品合成のデザインにも分析化学の理論にも使われている。決して日本は医薬品科学の開発に係わる科学力として他の二極に遅れているわけではない。あとは開発の戦略の発展だろう。

HAB研究機構が一般市民への公開セミナーやシンポジウム等を開き、人試料の医薬品開発と医療発展に関連づけて啓蒙活動を行っている。直接人の健康に関係するだけでなく、日本の科学文化のレベルアップに役立っていると言える。今後ますます厳しくなる創薬の国際競争を考えると、一般市民の理解が日本での医薬開発の発展の土壌になると思える。そのためにも、ぜひHAB研究機構に啓蒙企画を続けて努力してもらいたい。

創薬のスクリーニングを経て候補化合物が決まると、その候補化合物を動物に投与する実験に入る。医薬品が体内で有効であり、かつ安全性を保障するには、薬物が体内に吸

収されてから、一部または全部が代謝されて化学構造が変化し、元の化合物や構造を変えた代謝物として排泄される全過程が明らかにされなければならない。一方体内にはアミノ酸や脂肪やたくさんの体内物質があり、これらの成分と薬物の代謝物を分離しなければならない。構造不明の代謝物の分離は困難になるので、化合物の炭素一個か水素を放射能をもつ炭素 ( $^{14}\text{C}$ ) や水素 ( $^3\text{H}$ ) で入れ替えたものを用いる。代謝により放射性元素が外れなくて、合成し易い位置が選ばれることになる。薬物動態研究者の情報とストラテジイがこの合成デザインに大事な役目を負っている。

放射能を含む医薬品はHPLC<sup>3)</sup>やTLCなどのクロマトグラフィーと呼ばれる分析方法により、代謝物の数が明らかにされる。ついで尿などの代謝物が集められ、その構造が決められる。この構造を決める作業はかつては大変な作業であったが、分析技術もさることながら分析機器の驚くべき発展で極めて早く解決されている。LC/MS/MSとNMR<sup>4)</sup>が主としてもちいられるが、これらの機器の発展には目を見張るものがある。勿論HPLC分離や薬物代謝の情報と知識の蓄積も大きく、この分野での歴史の発展の意思を感じさせる。

代謝物の構造が分かり、代謝物の生理活性の有無などが判断され、個々の代謝物の体内動態も明確になる。そして毒性試験結果と矛盾のないことが確認され、人Cypの酵素反応も明らかになり、HAB研究機構の公開セミナーでの話題にもあるCypによる薬物相互作用の可能性も明らかにされる。

かつての薬物動態試験においては、分析従



事者は分析のみ動物実験従事者は解剖のみに従事していたが、現在薬物代謝研究者はファマコキネテックスの解析、代謝反応、Cypの意味に毒性化学的知識を応用させ、総合的に解析して開発の進行を判断している。この活躍を見ると、産業の発展は技術と人材と組織の発展が伴うような気がして、技術開発の歴史の見地から教えられるものが多い。

この歴史を見ると、次世代の薬物動態研究における分析研究者の姿が見えてくる。医薬品と代謝物の立体構造も推定され、人Cypの代謝反応も理論づけられると、有機化学の知識と薬物代謝の知識を獲得した分析研究者が、薬品の代謝反応の位置と早さを解析して代謝をコントロールするアイデアを模索している姿が見えるのである。代謝を念頭においた薬物の再デザインをする姿である。もはやその位置を修飾すれば他の位置が代謝されるという昔の否定のための理論は成り立たない。コンピューター化学を含めた理論化学を駆使してCypとの相互作用を解明してデザインしているからである。分析研究者のあるグループは守りから攻めの研究に移るのを期待したい。

医薬品開発への最近の進歩について述べたい。ひとつはノーベル賞で述べた光学異性体のことである。1980年には光学異性体を分離した医薬品は開発された医薬品の3%であった。今は開発された医薬品の30%は分離されている。従来の合成方法ではふたつの光学異性体が半分ずつ混ざった医薬品が合成される。ところが最近の研究から、半分の異性体は病気に効くが半分は効果が無かったり、時には副作用を持つことが分かってきた。副作用を持たないまでも、HAB研究機構のシン

ポジウムに話されているように、役にも立たない片方が併用薬物の代謝に影響を与える可能性が大きい。この発見には、光学異性体を分離する分析技術が発展したことが大きい。特に異性体を分離する特別なHPLCカラムの開発が急速に発展し、そのカラムが数年で大体の医薬品に繁用されるようになった。そして代謝分析研究者によって、光学異性体により異なるCypが関係して代謝反応が違ってくることが明らかにされたのである。

一方創薬の合成部門でも、一方の光学異性体のみを合成できる技術も大きく進歩した。野依氏のノーベル賞の意味が大きいと言える。こうして、無用な光学異性体を含まない一方の異性体のみで開発する例が多くなったのである。わずか二十年位前には巨大な光学異性体分離カラムを使って異性体を分離すると、高価なカラムの採算が合わないと言われていたのである。驚くべき発展といえる。

もうひとつは開発医薬品の人への早期の投与実験である。体内動態が人と全く同じ動物はいない。そのため、人に投与する臨床試験は急がれるが、日本の臨床試験は遅く開発競争には不利であることは、HAB研究機構でも紹介され新聞でも報道されていた。この点を解消するため、かなり早い段階で天然レベルの放射性炭素を含んだ薬物の少量を人に投与して薬物動態を調べる分析方法が注目されている。放射線障害の心配もなく、少量の投与量なので薬物の安全性にも問題はない。放射能の検出は古代史の年代を測る測定器（加速機質量分析機）を用いる。それに動物実験に用いたHPLCの方法を組み合わせる測定するので、人特有の代謝物の有無も明らかにでき、尿糞の放射能の総排泄量が測れるので体

内の残留性の有無も分り、人での安全性の保証が得られる。このように、薬物動態研究の分析は今も進歩を続けている。

医薬品工業は石油化学工業などのほかの化学工業部門と比べると、施設への投資は小さく、生産量は少量であるが製品の重量あたりの価値は大きい等の特徴がある。さらに、開

発には高度な生物学、化学、製剤技術と医療安全が絡む知的産業であり、国土が狭く資源の無い日本には適した産業といえる。HAB研究機構には、是非日本産業の活性化のためにも、高い見地から製薬業の重要性と必要性が一般市民に理解されるよう、その活動を続けてほしい。

#### 用語説明

- 1) LC/MS/MS: LC/MS/MS: Liquid Chromatography (LC、高速液体クロマトグラフィ)と、2台の Mass Spectrometry (MS、質量分析器)を組み合わせた超高感度の分析装置のことです。血液や尿のようなたくさんの試料が混じった試料から目的とする化合物だけを迅速に分離測定することができます。
- 2) 光学異性体: 化合物の分子式が同じであっても、立体構造が異なることがあります。このような化合物同士を「光学異性体」と呼びます。おくすりも、一昔前まではいくつかの光学異性体の混じったものが使われていましたが、最近では、単一の異性体に分離できるようになり、効能や副作用の観点から優れたものをおくすりとしています。
- 3) HPLC: High Performance Liquid Chromatography (HPLC、高速液体クロマトグラフィ)の略称で、高感度の分析装置のことです。血液や尿のようなたくさんの試料が混じった試料から目的とする化合物だけを分離分析する装置ですが、その分離能力や分析時間の問題から、だんだんとLC/MS/MSにとって代わられる様になってきています。
- 4) NMR: Nuclear Magnetic Resonance (NMR、核磁器共鳴装置)のことで、医療で使われるMRIと同意語です。詳しくは、水分子( $^1\text{H}$ )の微妙な変化から、分子の構造に関する情報、電子的な変化の情報を得て、化合物の構造解析や、医療の場ではコンピューターを駆使した画像解析に応用されています。NMRはさまざまな分野で使われていて、今までに3度のノーベル賞を得たのはこの機器だけです。



### 3. 第12回HAB研究機構学術年会の報告

2005年5月19・20日、昭和大学上條講堂において、第12回HAB研究機構学術年会が開催されました。このたびの学術年会では「医薬品の有効性・安全性評価におけるヒト組織の活用」という主題のもと、様々な論議がなされました。ここに、年会長をお願いいたしました池田敏彦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12回HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 池田 敏彦 (三共株式会社)

非営利活動法人 (NPO) HAB研究機構としての活動も軌道に乗って来た本年、その主たる定例事業の一つとして第12回HAB研究機構学術年会が昭和大学・上條講堂にて平成17年5月19日(木)と20日(金)の二日間にわたり開催されました。本年度の学術年会は「医薬品の有効性・安全性評価におけるヒト組織の活用」をテーマとして、下記のプログラムに従って進行しました(各セッションの講演内容は別の章で小括されていますのでそちらを参照下さい)。このテーマの下、一日目のシンポジウムⅠ(5演題)およびHAB薬物相互作用データベースプロジェクト報告(1演題)ならびに二日目の一般講演(7演題)および特別講演(1演題)では、医薬品や化学物質の安全性評価に関わる先進的な内容の講演が行われました。これらの講演に加えて、年会一日目には2つのユニークなセッションを企画しました。以前は恐る恐る販売・購入していたヒト組織でしたが、近年では海外から多数の業者の参画により商業的な購入ルートが拡大され、それほど大きな倫理上の疑念を持たずに購入されている現実があります。これらのヒト試料に関して、再度その倫理的背景について考えるためにシンポジウムⅡを設けました(特別講演1演題、一般講演1演題)。日頃、なんとなくもやもやとし

ていた疑念が払拭される講演を聴くことができました。一方、我が国においては日本人のヒト試料がなかなか入手し難いことも現実です。そこで4人の海外講師をお招きし、近隣のアジア諸国(中華人民共和国、韓国、シンガポールおよび台湾)と日本の状況を再確認するシンポジウムⅢも設けました(座長発言も含めて6演題)。我が国においてはヒト組織を調達する仕組みは出来上がっていますが、これを積極的に機能させる更なる熱意と工夫が必要であることが実感されます。年会二日目には、恒例の市民公開シンポジウム：糖尿病治療の最前線を開催し(糖尿病の臨床家による講演1演題および糖尿病治療薬の開発に携わった製薬企業の研究者による講演2演題)、関心をお持ちの市民の皆様を加えて活発な意見交換が行われました。幸い数多くの方のご参加を頂くことが出来た事から、今後とも市民に関心の深いテーマを選択していくことがHAB研究機構の活動として重要であると考えられます。最後に、本学術年会のプログラム立案と構成にご尽力頂いた学術年会組織委員会の先生方、年会当日座長をお努め頂いた先生方、快く講演をご受諾下さった講師の先生方および年会当日、円滑に運営を下さったHAB研究機構事務局と昭和大学薬学部毒物学教室の皆様にお礼申し上げます。

## 記

括弧内は講演者（敬称略）

5月19日（木）

**シンポジウムⅠ：ヒト遺伝子導入動物および  
遺伝子改変動物の利用**

「遺伝子改変マウスの作製と利用－新たな発  
生工学的アプローチ」（三谷 匡）

「ヒトCYP3A7トランスジェニックマウスに  
ついて」（鎌滝哲也）

「ヒト肝細胞キメラマウスの薬物動態研究へ  
の応用」（横井 毅）

「ヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子トランスジェ  
ニックラットの発がん物質中期検索法およ  
びがんの細胞発生の解析モデルへの応用」  
（津田洋幸）

「Novel Human-Derived Systems for Drug  
Discovery and Development」

（Andrew Parkinson）

**HAB 薬物相互作用データベースプロジェクト  
の進捗状況：**

「HAB 薬物間相互作用データベースの拡充：  
シミュレーター機能の賦与」（加藤基浩）

**シンポジウムⅡ：商業的に購入可能なヒト  
組織に関する倫理的背景**

「商業的ヒト組織に関する倫理的背景」  
（米本昌平）

「ヒト肝ミクロソームの供給の経緯」  
（森田政営）

**シンポジウムⅢ：ヒト肝臓組織の研究利用  
－アジア諸国の状況－**

「Situation in Japan－Co-chair’ s introduc-  
tory remarks」（Tetsuo Satoh）

「Situation in Korea－Co-chair’ s introduc-  
tory remarks」（Dong-Hyun Kim）

「Attitude Survey on Organ Donation by  
Questionnaire to Organ Donor Registrants  
for Renal Transplantation in Japan」

（Hiroshi Amemiya）

「Drug Development Research Using in vit-  
ro Human Models in China」

（Zhuohan Hu）

「Establishment of a National Tissue and  
DNA Repository in Singapore for  
Research」（Theresa Puifun Chow）

「Clinical and Biological Researches Using  
Human Tissue Materials in Taiwan」  
（Pei-Jer Chen）

5月20日（金）

**一般講演**

「Availability of Human Hepatocytes for  
Research Use in Germany」  
（Juergen Mueller）

「宇宙実験と生物試料輸送に係わる取り組み  
について」（永瀬 陸）

「ヒト肝細胞を用いた薬物の肝取り込みに関  
与するトランスポーターの寄与率の解明－  
ピタバスタチンとテルミサルタンを例にと  
って－」（前田和哉）

「ヒト不死化細胞Fa2N-4を用いた酵素誘導  
評価」（菅原道子）

「肝薬物代謝酵素CYP3A7遺伝子発現調節に  
おける癌抑制遺伝子p53の関与について」  
（武半優子）

「キメラマウスを用いた薬物動態評価－レボ  
フロキサシンのグルクロン酸抱合活性を例  
にして－」（岡崎 治）

「ヒト肝細胞キメラマウスにおけるペルオキ  
シゾーム増殖剤の影響」（三浦慎一）

**特別講演：**「ヒト臓器・組織を用いた安全性  
評価システムの開発」（野村大成）

**市民公開パネルディスカッション：**「糖尿病  
治療の最前線」

「糖尿病の薬物治療について」（横田邦信）

「ナテグリニドによる食後高血糖管理の意義」  
（北原吉朗）

「ベイスン（ボグリボース）の開発物語」  
（小高裕之）

## (2) 特別講演：ヒト臓器・組織を用いた安全性評価システムの開発

大阪大学大学院 医学研究科

野村 大成

野村先生が30年にわたり、ご研究されてこられた動物（マウス）とヒトとの間をつなぐ高感度評価システムについて、分かりやすいご講演を頂けた。

環境の人体への影響評価を可能にしたいという基本的なお考えの基に研究を進められ、例えば、経胎盤発現試験では、胎児発生時に1回だけ化合物を与えると胎盤を介してマウスの胎児に癌を発生させることを見いだされたことがきっかけとなり、国際的な研究に発展され、その成果により、発生毒性試験が見直しされた。

ヒトでは実施するのが困難な試験（疫学的試験のように何代も経ないと結果が判らない）、例えば、マウスの雄の精子に放射線を当て、交配させて生まれた子供に癌が発生することを見いだされたことなど貴重な発見をされ、放射能汚染に関して、警鐘を鳴らされていたが、いずれもマウス(動物)の世界だけの話で、ヒトではどうか？といった批判を常に受けていたという苦労話をされた。

個体レベルの突然変異という現象は、ヒトでは簡単には実証できないことから、世界中からマウス種を収集され、大学で継代飼育され、これまでに種々の発生異常の系統を見つけられている。

その中で、免疫不全マウス（SCIDマウス、T細胞及びB細胞機能不全マウス）は、白血病を発生し、生後6～8ヶ月で半数が死亡するため、長期間飼育は困難であったのを、inbreedingにより長期間飼育維持可能な改良型SCIDマウス系を確立された。このマウスでは、ヒト感染実験系、ヒトウイルスやエイズウイルス、他では増殖不可能なヒト細胞が増殖可能であることを見いだされ、例えば、患者さん並びに大学の倫理委員会のご了解を得て、手術等で摘出されたヒトガン細胞をSCIDマウスに移植することにより、ヒトガ

### □ワンポイント解説□

どうすれば環境物質がヒトに及ぼす影響を研究できるか？野村先生の飽くなき挑戦が動物組織をヒト細胞で置き換えるキメラマウスを生み出しました。

ンを発生させ、かつ、自然遠隔転移が起こることを見いだされて、ヒトガン自然遠隔転移の発生、予防、治療のモデルになることを示された。さらに、ヒト皮膚、肺、肝臓、胃腸、甲状腺、骨髄などの正常臓器や組織をこのマウスに移植するとヒト正常組織が生着し、その形態と機能がマウスの世代を超えて2～3年にわたり継代・維持され、胎芽組織も分化・成熟・増殖することも証明された（脳は、倫理上の問題から先生は絶対に踏み切られていない）。

これにより、種々化合物やまた、光、放射線などの環境因子のヒトに及ぼす影響を動物実験で評価を可能にされた。

こういった評価系を用いることにより、例えば、ダイオキシンのヒト甲状腺への影響、紫外線の皮膚への影響など、疫学調査では困難な試験がマウスで高感度に評価されている。また、宇宙での宇宙飛行士の中性子による被爆への影響についても評価することができ、安全な宇宙旅行のための試みなど夢のあるお話しで締めくくられた。

この確立された種々のマウス系を用いることにより、生体の発生、機能や疾患原因の解明、治療法の開発、医薬品の開発研究のみならず、自然環境下での放射線、日光や化学物質などによるヒトへの影響を調べる事が可能となる。

以上

(文責：株式会社武田分析研究所・吉村義信  
東京薬科大学薬学部・岡希太郎)



### (3) シンポジウム I :

#### 「ヒト遺伝子導入動物および遺伝子改変動物の利用」

- 1) : 遺伝子改変マウスの作製と利用—新たな発生工学的アプローチ  
ジーンコントロール株式会社・三谷 匡
- 2) : ヒトCYP3A7トランスジェニックマウスについて  
北海道大学大学院 薬学研究科・鎌滝 哲也
- 3) : ヒト肝細胞キメラマウスの薬物動態研究への応用  
金沢大学 薬学部・横井 毅

「人間に使う薬の開発を動物実験で行う」ということはあたりまえのようであり、そうでないような話である。もちろん、危険も予想される未知物質を人間に投与することは論外の行為だが、一方で、人間に効く薬がはたして動物実験で出来上がるのだろうか、そして安全性を確かめられるのか、といった疑問もわいてくる。このシンポジウムは特に安全性評価のために人間の遺伝子や形質を導入した動物を利用したいという池田学術年会長の企画意図のもとに、遺伝子改変動物の紹介とそれらを用いた薬効・毒性評価の成果について前後半合わせて5題の講演が行われた。ここでは前半3題について報告する。

まず、遺伝子改変動物がいかに身近な研究ツールであり、商業的に委託生産が可能であることを近畿大学先端技術総合研究所の三谷匡(たすく)助教授が紹介した。近畿大学先端技術総合研究所は小型実験動物からブタ・ウシなどの家畜までを対象に発生工学研究を行っている。その研究成果を社会に提供することを目的に、平成14年11月、日本農産工業株式会社との産学協同ジョイントベンチャー、ジーンコントロール株式会社が同研究所内に設立された。三谷博士はその役員も兼ねている。

病気の原因を遺伝子情報で探って個々の患者に合わせた医薬を作るゲノム創薬に世界中の製薬会社がしのぎを削っている。遺伝子導入マウス(トランスジェニックマウス<sup>1)</sup>)や遺伝子破壊マウス(ノックアウトマウス<sup>2)</sup>)などの遺伝子改変マウスは、ゲノム創薬において治療

#### □ワンポイント解説□

ヒト遺伝子を導入したマウス、破壊したマウス、あるいは臓器をヒトの細胞で置き換えたキメラマウスは、どれも動物を使ってヒトの薬を創ろうとする試みです。

標的となる遺伝子・タンパク質の選択やその妥当性を評価する非常に有効な系だ。これらの動物の作製には専用の設備と長年の経験に培われた高度な技術が必要である。実際、卵子の操作から目指すトランスジェニック動物が作製される確率は数%以下と非常に低い。これは改変の対象となる遺伝子の生物学的性質はもちろんのこと、遺伝子の長さなどの影響も受けるためである。そこで、多くの研究グループは他チームとの共同ないしはアウトソーシングで動物の作製を行っているという。

遺伝子改変動物の毒性研究への応用例として、北大の鎌滝哲也教授がヒトCYP3A7<sup>3)</sup>トランスジェニックマウスを使ったサリドマイドの催奇形性の再現に関する研究を紹介した。ヒトの胎児は特殊なP450を発現しており、生後まもなくその活性は消えてしまうと言うことで、その生物学的意義に興味を持たれる。サリドマイドの催奇形性はそのような種差のため実験動物で再現することが難しかったが、ヒト胎児に特異的に発現するP450、CYP3A7を導入したマウスを用い、少なくとも全胚培養系では四肢の奇形を再現できた。薬物の安全性研究においては、実験動物でのデータからヒトへの

リスクを評価しなければならない場合が多く、種差という問題が大きいのしかかってくる。実験動物では毒性が見られず市販後に初めてヒトで毒性が出て問題となる薬剤も少なくない。その代表例がサリドマイドであり、ヒトにおける毒性メカニズムの解明は、我々に課せられた大きな命題である。こうしたヒトの遺伝子を導入したいわばヒト化マウスがその解明に大きな役割を果たすことになる。

同様にヒトを意識した安全性の評価、代謝研究として今後非常に有望なツールとなることが期待されているヒト肝細胞キメラマウスを使った研究について、金沢大学の横井毅教授よりご紹介いただいた。奇しくも鎌滝教授とは北大時代の教授助教の間柄であり、実験動物でヒトの代謝を予想することに関して、お二人は共通した観点をお持ちであると推察される。キメラマウスはプラスミノゲン<sup>4)</sup>活性化因子の遺伝子が導入され、しかも免疫不全 (SCID) 状態のトランスジェニックマウスでは、移植した異種肝細胞が生着・増殖するという性質を利用している。遺伝子改変操作ではピンポイント的にヒトの形質が導入されるに過ぎないが、ヒトの肝組織が構築されると全体的な統合機能の再現が可能となる。キメラマウスはヒトの代謝を予測する系として有用であるというデー

タがいろいろ示された。一方で、キメラマウス作製の難しさに関して質疑応答で取り上げられた。今後新しいモデル動物として定着するかは、安定で酵素活性の高いキメラマウスが十分量供給されるかどうかにかかっているようである。同じく質疑応答で、ヒトの個体差をどのように考えるかという質問がなされた。複数の個体由来の組織を利用した均一化キメラの方向と、個体差を反映したバラエティーを持たせたキメラの作製という二つの方向性があると考えられる。いずれにしても、キメラマウス作製技術の向上が土台となることは確かなようであり、安定した供給体制の確立が望まれる。

薬物の安全性試験、代謝研究等の最終目標はヒトへの作用の解析である。実験段階でヒトが使えない以上、ヒトにより近い実験動物の開発は、今後の創薬の方向性として誠に当を得たものといえよう。さらに、エビデンスベーストメディシン<sup>5)</sup>、オーダーメイド医療<sup>6)</sup>という観点からも、ヒトでおきるメカニズムの解析は避けて通れない課題となってきており、こうした新しいモデル動物の活躍が益々期待されるところである。

(文責：国立成育医療センター・絵野沢 伸  
国立医薬品食品衛生研究所・鈴木 孝昌)

### 用語説明

- 1) トランスジェニックマウス: 元々持つマウスの酵素をヒト型に置き換えたマウスのことです。
- 2) ノックアウトマウス: 特定の遺伝子を完全に排除したマウスのことです。
- 3) CYP3A7: 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CYP3A7は、ヒトの胎児に特異的に発現している酵素です。
- 4) プラスミノゲン: 肝臓で産生される線溶系の重要な因子のひとつで活性化されてプラスミンとなり、フィブリンとフィブリノーゲンを分解します。プラスミンは血液中に存在するプラスミンインヒビターにより失活されるため、その前駆物質であるプラスミノゲンを測定することによって生体内の凝固・線溶状態を推測することが出来ます。
- 5) エビデンスベーストメディシン: 証拠に基づいた医療のことで、信頼のおける臨床試験で効果があると科学的に証明された方法で医療を行うことを言います。
- 6) オーダーメイド医療: 遺伝子の情報を用いて薬の使い分けをする医療のことで、個々の人に最適な予防法や治療法を可能とする医療です。英語ではテーラーメイド医療と呼んでいます。

#### 4) : ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニックラットの発がん物質 中期検索法およびがんの細胞発生の解析モデルへの応用

名古屋市立大学大学院 医学研究科・津田 洋幸

「ヒト遺伝子導入動物および遺伝子改変動物の利用」と題したシンポジウムの4席目には名古屋大学大学院医学研究科・生体機能分子医学講座・分子毒性学分野の津田洋幸先生からご講演をいただきました。津田先生は医薬品や農薬などの化合物の発がん性を短期間で検出する系を作成するために、ヒトの正常型H-ras遺伝子をラットの受精卵に注入することで、ラットの全組織にH-rasが発現しているトランスジェニックラットを作製し、さまざまな化学物質の発がん性を評価されてきました。このラットに特に乳腺がんを発症させるといわれているMNU<sup>1)</sup>、DMBA<sup>2)</sup>、PhIP<sup>3)</sup>を投与することで8週間、16週間、12週間でそれぞれがんを発生することができ、組織学的にもヒトの乳がんとよく似ているということでした。そして、これらのラットの遺伝子解析をすると変異が起こっているのはもともとラットのもつras遺伝子<sup>4)</sup>ではなく、ヒトのras遺伝子に変異が

起こっていることが分かり、これらのラットは細胞増殖が亢進している状態となっていて、そこに発がん物質が投与されることで、発がんにいたるといのように考えられているそうです。さらに、乳腺を標的としない発がん物質でもこのラットを用いると乳腺がんを発生したそうで、津田先生は今日まで、このラットモデルを使って環境変異原生物質だけでなく、内分泌かく乱物質<sup>5)</sup>や除草剤に関する検証が続けられてきているそうです。一方、変異型rasを注入すると、標的組織のみにがんを作成することができるそうで、膵臓がんモデルでその詳細を検討されているということでした。このラットモデルの開発によって、発がん物質の短期スクリーニング系への応用や、化学療法剤のスクリーニング<sup>6)</sup>、発がんのメカニズムの検討まで広い分野への応用が期待されるということでした。

#### 5) : Novel Human-Derived Systems for Drug Discovery and Development

XenoTech, LLC · Andrew Parkinson

「ヒト遺伝子導入動物および遺伝子改変動物の利用」と題したシンポジウムの5席目にはアメリカ、XenoTech社の設立者で現在CEOのDr. Andrew Parkinsonからご講演をいただきました。今日医薬品の代謝試験や酵素誘導試験<sup>7)</sup>にヒト肝ミクロソームやヘパトサイト<sup>8)</sup>、などが使われてきていますが、Dr. Parkinsonは、MultiCell Technologies社が開発したSV40で不死化した肝細胞Fa2N-4を酵素誘導試験に応用することが可能であることを発表されました。現在、広くヒト肝細胞が酵素誘導試験に使われるようになりましたが、新鮮肝細胞

の供給の不安定さや、凍結肝細胞の接着性の問題など、安定してヒト肝細胞を試験に供することが出来ないという問題があります。また、不死化細胞としてHepG2細胞<sup>9)</sup>も古くから使われてきていますが、3Aの酵素誘導能を評価することができません。FDA<sup>10)</sup>は酵素誘導能の評価として特に推奨しているのは3ロットの新鮮単離肝細胞で、1ロットの凍結肝細胞も可とっていますが、Dr. Parkinsonらは不死化細胞株Fa2N-4でもいいのではないかという知見を得られてきているそうです。Fa2N-4細胞は新鮮肝細胞と比較するとCYPの活性化



ど、問題点がないわけではありませんが、コラーゲンコートしたプレートに播種し、2日後に被検薬物を投与して、mRNA、ウエスタンブロッティング<sup>11)</sup>、そして酵素活性レベルでそれぞれ、誘導能を評価することが出来るそうです。誘導倍率は新鮮肝細胞と比較すると低いものの、新鮮肝細胞と同様に酵素誘導能を検出することが可能だそうで、米国内ではファイザーやロシュといった製薬会社でもバリデーションをしたということです。

FDAは陽性対照の40%の酵素誘導能があ

る場合は、臨床試験で更なる検討が必要としています。酵素誘導能があるからという理由だけで、その医薬品が上市を断念することはないのですが、このヒト肝細胞を用いた酵素誘導試験は創薬のスクリーニングで重要な試験であるわけで、安定した肝細胞の供給といった観点からFa2N-4は今後注目される細胞株のひとつであるようです。

(文責：昭和大学薬学部・吉田武美  
HAB研究機構・鈴木 聡)

### 用語説明

- 1) MNU: 発ガン物質(メチルニトロソウレア)のことです。
- 2) DMBA: 発ガン物質(3,2'-ジメチル-4-アミノジフェニール)のことです。
- 3) PhIP: 発ガン物質(2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン)のことです。
- 4) ras遺伝子: 細胞の増殖に関わる遺伝子のことです。ヒト、マウス等の哺乳類には3種のras群遺伝子H-ras, K-ras, N-rasが存在します。
- 5) 内分泌かく乱物質: 生物の内分泌機能に影響を及ぼす化学物質のことです。
- 6) 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。
- 7) 酵素誘導試験: ある種の薬物が他の薬物代謝酵素を活性化することを調べる試験のことで、酵素誘導が生じると薬物の代謝速度が増大し、薬物の血中濃度が下り、薬物の効きが悪くなります。
- 8) ヘパトサイト: Hepatocyte 肝細胞のことで、肝臓を酵素処理によって単一の細胞状態にしたものです。
- 9) HepG2細胞: ヒト肝癌由来の細胞で増殖性があるために今まではヘパトサイトの代替として研究に使ってきました。
- 10) FDA: Food and Drug Administration 米国医薬品食品局
- 11) ウエスタンブロッティング: タンパク質を分離して判別する方法のひとつです。最近BSEの判定法としてニュース等でも報道されますがタンパク質を電気泳動という分析法で分け、予め用意した抗体でそのタンパク質があるかないかを検出します。

## (4) シンポジウムⅡ：

## 「商業的に購入可能なヒト組織に関する倫理的背景」

## 1)：商業的ヒト組織に関する倫理的背景

科学技術文明研究所・米本 昌平

## 2)：ヒト肝ミクロソームの供給の経緯

株式会社ケー・エー・シー 森田 政営

1999年以来、HAB 学術年会ではヒト組織の研究利用に関する倫理的な検討課題をなんらかの角度から取り上げてきた。

この7年間、この課題は当初の欧米と日本における倫理感や制度の違い、といった単純化した枠組みでは検討しつくすことができなくなってきた。さらに国内においても、人体組織の研究分野への提供に努力している政府機関、NPO 機関、商業機関がそれぞれ微妙に異なった立場で国民の倫理感に訴えつつ事業に携わる現状となってきた。

このような複雑な世界は、わかりにくくはあるが、多文化社会を擁する世界においては不可欠であり、またそのような複雑な世界こそ、原理主義が目指す統一理念の基での均一化した世界の対極として、我々が大切にしていかなければならない世界であるかも知れないのである。

この時期にあたり、池田敏彦学術年会会長が、国際視野での調査・研究を進めている米本昌平氏、ならびに我国での企業的な取扱いについて先駆的なケー・エー・シー社から森田政営氏を招待されてシンポジウムを企画されたことは、まことに時宜にかなったことであった。

シンポジウムに先立ち、両氏とも詳細な要旨を提出しておられるので、両氏の講演内容については、講演要旨を参照されるか、あるいはHAB 事務局に対して要旨を求められればよいかと考えるが、講演内容を簡単に要約するとともに、討論の部分を中心として以下に当日のシンポジウムについて報告する。

1. 米本昌平氏 ((株) 科学技術文明研究所) の講演「商業的ヒト組織に関する倫理的背景」

20世紀後半米国は、自己決定、自己責任、あるいはインフォームドコンセントといった

## □ワンポイント解説□

ヒト組織を研究活用するときの倫理規範は国内だけの問題ではなく、国際的視野からの配慮が求められる。アジアにおけるコンセンサスを求める努力を提言する。

キーワードで代表される個人の自律性を基礎としたバイオエシックスを構築し、その上で冷戦後にだぶついた米国の富をバイオテクノロジー・バイオサイエンス分野へ注入した。この流れの中で、バイオテクノロジー・バイオサイエンス分野で世界をリードする一方で、人体組織の産業化が突出して進み、いわば後戻りできない状況となっている。臓器移植に提供されるよりも遥かに多くの組織が加工されて治療に用いられており、関わっている企業にはNASDAQやニューヨーク市場で上場されているものもある。

これに対しヨーロッパ、とくにフランスは、人体を人格そのものであり人権の座であるとする考え方から、個人の自己決定と公序 (solidarity) とを対等に評価し、その管理を国家の直接業務とする理念に基づいて、1990年代において一連の生命倫理法体系を確立してきた。人体組織の取扱いに国が関わり、また有償での取扱いを認めない立場から、米国からの有償提供ルートが国内に侵入するのをおしとどめようとしている。英国も、90年代後半に病院での遺体や臓器の保存に関わるスキャンダルがあり、人体組織法が発進し、Human Tissue Authority が来年から発足する流れであり、この流れはヨーロッパ全体の流れといっていだろう。

その他、ドイツ、韓国等におけるルール造

りが進んでいるが、これに対して、日本は立法活動が機能不全に陥っており、結果として臓器移植法の対象とならないヒト組織利用については法的な規制はない。つまり自由である。しかしマスコミは批判的なコメントを付けるマインドを持っており、多くの研究機関は米国の基準を準用として施設内倫理委員会において管理しているのが実体である。

先進国として厳しいルールを造ればそれでいいかという、必ずしもそうとはいえない。後進国側から見れば先進国の厳しいルールは非関税障壁と見える場合もある。

結論として米本氏は、我国での人体組織の取扱いについて、当面法的なルールがない以上、自主ルールとレビュー、公開で進めること、そして最低限アジア諸国におけるコンセンサスを求めて努力することを提言した。

質疑：

池田敏彦氏：各企業が自主ルールを造ってやるとすると、ある企業は厳しく、他の企業はゆるく、となるかもしれない。どのように考えるか。

米本氏：ヨーロッパでは法はできているが、実際各企業でどうしたらよいか分からない。むしろ各企業ではどうしたらよいかというマニュアルが求められている。私どものようなところから、国際的な監査のマニュアルのようなものを造ってだしたらどうか、と考えている。場合によってはISOに提起するなどの方向で、インターナショナルな場に提起したほうがいいのではないかと考えている。

池田敏彦氏：日本で組織を研究利用することは現行の日本の法規でとくに違反してないといってよいか。

米本氏：特に法がないところでやってもいいこととなるが、ルールを公開するのがいい。ヨーロッパにあるような法体系がないのに、彼らからみれば日本は結構よくやっているということとなるのではないかと。

2. 森田政営氏 ((株) ケー・エー・シー試薬部)

「ヒト肝ミクロソームの供給の経緯」

ケー・エー・シー社は、日本で最初のヒト肝ミクロソームの企業的な取扱いを行い、引き続き現在も研究分野へのヒト組織加工品の供給を行っている企業である。

1996年よりこの事業を開始したが、当時の経緯、取り組んだ問題点や、に現在取り組んでいる問題についての講演であった。

ケー・エー・シー社は実験動物の飼育管理、培養細胞を用いたインビトロ試験等の受託を通じ、10年前、国内の製薬企業研究機関等でヒト試料を用いた研究が不可能であった当時、我国でのニーズを知るようになった。とくに薬物動態研究者からニーズが高く、国内での医薬開発への危機感を感じとっていた。

すでに当時米国には多数の研究目的でのヒト試料提供機関があり、例えばIIAMでは肝スライスやミクロソームを中心に、米國中400社と取引があった。

その供給元の多くは、移植目的の臓器で移植不適合となったもので、同意書により研究利用可能なものだった。

当時我国でヒト試料の研究をしようとする場合には、海外への受託機関へ委託するか、あるいは海外の提供機関に直接発注するかしかなかった。

ケー・エー・シー社としては、海外でのヒト試料の使用状況の調査、輸入に関わる問題点の検討、供給元の調査、使用者の特定、法的問題、倫理的問題などにわたって検討した結果、取り扱うターゲットを取扱いが容易な肝ミクロソームフラクションに絞り、パートナーとしてIIAMを選び、万一事故が起きたときの対応のため供給先の使用者を特定する方法をとることとした。また国内法規、米国の法規を調査し、日本において規制する法規はないので、関連する米国の法規を尊重する方針とした。提供者であるドナーの意志と権利の尊重を軸とした倫理原則を基礎として、社内の合意を得た。

IIAMとは1994年後半より契約交渉を開始し、契約締結後1996年より業務を開始した。ここで、IIAMは1986年、ヒト組織の研究利用に関わる研究者、医師によりニューヨーク州

で設立され、米国数カ所のOPOからヒト組織を受け取り、プロセスしている機関である。IIAMが取り扱っているものはすべてドナーの研究利用への同意があるものである。臓器移植に用いられなかった理由には、マッチングの問題、臓器の損傷などがあるが、感染性については、梅毒を始めとする主要な感染源につき、陰性であることを確認している。インフォームドコンセントは各OPOによって異なるが、臓器提供の目的、提供する臓器種、報酬はないことの確認など、内容は殆ど同じである。

ケー・エー・シー社の方針として、不特定多数への供給はせず、医薬品開発会社に限った。卸会社、販売会社を利用せず、直接提供することとした。また事前に承諾書に署名してもらい、第三者に譲渡しないことを約束してもらった。承諾書の提出という形は独特であり、当初はユーザーからの不満もあったが、現在では理解と協力を得ている。

1996年7月から供給を開始してよりビジネスは急成長し、一時はIIAMのあるロットの肝ミクロソームが日本への提供のために底をつくといった事態も発生した。供給先も2年後には59社にまでなった。

その後、凍結肝細胞の保存技術も進歩し、さらに非凍結肝細胞の輸送・保存技術も進歩して、現在はフランスバイオプレジック社からゲルに封入した凍結肝細胞（リバーピース）、IIAMから新鮮培養の非凍結肝細胞も入れている。

このように日本におけるニーズも供給体制も刻々と変化しているが、これに対応していきたいと考えている。

#### 質疑：

池田敏彦氏：IIAMから直接ミクロソームを導入したときは倫理的な取り交わしをした。ケー・エー・シーを介する場合には、IIAMはケー・エー・シーのカスタマーに対して、なにも求めないのか。

森田氏：当社がカスタマーから倫理的な契

約を受け取ることがIIAMとの契約に含まれている。IIAMが必要とすればIIAMに開示することが条件となっている。

簾の内桃子氏：日本に提供するためにIIAMでいいロットがなくなったとき、米国国内でクレームがあったのか。

森田氏：IIAMから米国への供給が減ったが別のロットはあったので、とくに問題となったことはなかった。

岡希太郎氏：HABから受け取っているときは相互に倫理規定を交換しているが、ミクロソームについてはそこまで必要ないということか。

森田氏：ユーザーの会社の中で倫理委員会を通っているかどうかまでは調査していない。当社の中でも、倫理委員会を通っているかどうかを調査すべきでないか検討中である。

絵野沢伸氏：IIAMの同意は包括同意である。提供者には外国にまで提供されるとは書いてないのではないか。日本の場合は外国へいくことも同意書に書くべきという議論がされている。日本的に言えば甘いと思われる同意書ということとなるのではないか。日本のスタンダードを考えるとときどのように考えるか。

米本氏回答：幾つかの倫理委員会に出ているが、日本の感覚でいくと、相手国の責任者が怒るといったこともある。なんでそんな細かいことを聞くのかといった感じもある。包括同意でも署名している者は自己責任でそうしている訳で、むしろ米国内のやり方への内政干渉と受け取られかねない場合もある。

日本社会におけるいちばんの問題はあたかも悪いことのように新聞に載ってしまうこと。会社のポリシーとして厳しくすることはいいが、すべて異論がないように、それが実現しなければ実施しないとするのはどうか。相手国の社会状態をよく理解すること、現状がどうかを社会に正確な情報をながすことが必要だと考えており、自分達もその方向で努力しているつもりである。

(文責：株式会社ローマン工業・松村外志張)



### (5) シンポジウムⅢ：「ヒト肝臓組織の研究利用 —アジア諸国の状況」

1) : **Drug Development Research Using in vitro Human Models in China**  
Zhuohan Hu (Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd., China)

2) : **Establishment of a National Tissue and DNA Repository in Singapore for Research**  
Theresa Puifun Chow (Singapore Tissue Network, Republic of Singapore)

3) : **Clinical and Biological Researches Using Human Tissue Materials in Taiwan**  
Pei-Jer Chen (National Taiwan University and Hospital)

本年会ではアジアにおけるヒト組織の現状に関するシンポジウムを企画し、佐藤とDr. Kim(韓国)が座長となって日本、韓国、中国、シンガポール、台湾の現状について講演をお願いした。

佐藤 哲男 (HAB研究機構附属研究所)

日本国内におけるヒト組織バンクの現状に関して報告した。1998年に厚生省に特別委員会が設置され(通称、黒川委員会)、「手術ヒト組織の有効活用」について審議し、1999年に答申が出された。それに基づいて、ヒューマンサイエンス振興財団は「手術組織バンク」を新設し、国内の大学と提携して手術肝の一部(正常組織)を凍結保存する業務を開始した。それと並行して、国内の幾つかの大学医学部では、独自の「組織バンク」をもち、学内での手術肝の一部をバンク化し、学内の研究目的に使用されている。このような手術肝の入手及び使用に当たっては、当然ながら倫理的配慮が行われており、患者または家族の同意が必須となっている。我が国では移植不適合臓器を研究目的に使用することは「臓器移植法」及び関連の「厚生省令」により禁止されているため、研究目的には手術組織しか対象とならない。この点、米国などの組織ネットワークに比較して今後改善の予知が多く残されている。

#### □ワンポイント解説□

医薬研究にヒト組織を活用するための倫理規範について、欧米並みの社会通念の形成は極めて困難であろう。少なくともアジア諸国と歩調を合わせる努力が重要である。

Dr. Dong-Hyun Kim (Korean Institute of Science and Technology)

韓国における研究目的のためのヒト組織の現状について講演した。韓国では1990年後半までヒト組織を研究目的で使用することは、組織の入手並びに倫理的にもかなり制限されていた。2000年代に入り、Stem cells<sup>1)</sup>などを対象とした生命科学の研究者人口が急激に増加した。加えて、儒教の影響が弱くなり、反面キリスト教的考え方が韓国の社会に強く影響した。その結果、2002年以降には献体数が増えた。同時にそれに関連して、2002年には臓器移植法、2005年には倫理に関する法律などが整備された。

2005年には政府は生命科学研究の振興のため多額の研究費を出した。その中には、21st Frontier Research Program (KMST) (10 million USD/year), Center for functional proteomics (10 million USD/year)などがある。

2005年2月現在で17のヒト組織バンクが業務を開始している。2000年にはNPOとして

Korea Tissue Bank Foundationが設立されが、研究に用いられる組織の収集はまだ不完全であり、多くは国外から入手している。倫理的規制も徐々に整備されつつある。

Dr. Hu (Research Institute for Liver Disease, Shanghai, China)

ヒト組織の仕様に関する中国での現状について講演し、さらに、主としてin vitro試験における最近の進歩についても言及した。最近、中国においては医薬品の開発が活発にたっており、それに伴ってヒト組織の有効活用も進んでいる。この中で、Dr. Huはこの種の実験を行うにあたっての倫理的立場に関して中国でも十分な配慮がなされていることを強調した。結論としては、新薬開発においては如何に効率のよいin vitro試験のモデル系を作成するかが大きな鍵となることを力説した。

Ms. Theresa Puifun Chow (Singapore Tissue Network (STN), Republic of Singapore)

シンガポール政府では2002年月に国内の関係機関と共同で「シンガポール組織ネットワーク (STN)」を設立した。その主な目的は国内の大学、研究機関の研究者が患者および健

常人の組織を用いた研究を推進することである。STNは倫理的面で政府および国際的に受け入れられるAdvisory Committee Guidelineの下に厳重な倫理基準を確保している。

Prof. Per-Jer Chen (国立台湾大学臨床医学大学院教授兼台湾国家ゲノムプロジェクト)

台湾では2002年に“National Research Program for Genomic Medicine (NRPGM)”が設立され、それを契機にゲノム研究が加速された。初期の段階では全国のコア研究施設で主としてhigh-through put genomic platform<sup>2)</sup>が実施された。これらの研究を遂行するためには健常人および患者からの生体由来サンプルが必要となったため、それらの収集が大規模に行われた。同時に3カ所にhuman tissue bankが設立された。この内2つのバンクは、主としてがん患者の手術摘出材料のバンク化であり、第3のバンクはがん患者の遺伝的背景を知る上で家族からのサンプルの採集、保管を目的としている。これらのバンクの運営には科学的メリットと共に、患者のインフォームドコンセントなど倫理的配慮が最も重要であり、各バンクおよび病院のIRB<sup>3)</sup>がその役割を果たしている。

(文責：千葉大学名誉教授・佐藤哲男)

#### 用語説明

- 1) Stem cells: 幹細胞のことです。幹細胞は分化・増殖能をもつ未成熟な細胞で、さまざまな種類の細胞に分化し、増殖する可能性を持っています。
- 2) high-through put genomic platform: 遺伝子解析にコンピューター制御のロボットを使って、大量の試料を短時間に分析する設備環境のことです。
- 3) IRB: 施設内倫理委員会のことで、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から治験や研究の実施について審査を行う機関です。

## (6) HAB薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況 HAB薬物間相互作用データベースの拡充： シミュレーター機能の賦与

中外製薬株式会社

加藤 基浩

臨床において複数の薬剤が処方される割合が75%以上に達している今日、重篤な薬物間相互作用を回避するには相互作用予測が重要である。これまでHAB研究機構の薬物相互作用研究班では、既存薬について薬物間相互作用を引き起こす強さの指標となるIn Vitro（試験管内での）阻害定数のデータベースが作成されている。通常法では、このIn Vitro阻害定数を、臨床で考えられる阻害剤の最大非結合型血中濃度（非結合型循環血中最高濃度+非結合型肝臓入り口中最高濃度）と比較することで、実際に起こり得る相互作用を起こり得ないと予測する過誤（False Negative）を避ける方法を取っている。しかしながら、この方法では、実際には起こらない相互作用を起ると予測する過誤（False Positive）の可能性が高くなる。そこで、さらに予測精度を向上を目指し、阻害剤併用時の薬物体内動態シミュレーション機能を有する新たなデータベースの構築が2002年度から開始されており、今回は過去1年間の成果が紹介された。

HAB研究機構を中心に製薬会社28社が協力し、代表的な阻害剤78化合物について、臨床報告データを検索し、最終的に11の阻害剤、31の被相互作用薬について、阻害剤の血中濃度推移、非相互作用薬の単独および阻害剤との併用時の血中濃度推移を生理学的薬物速度論モデルにあてはめ、In Vivo（生体内

での）阻害定数を算出した。

今回の発表では、特に以下の3点についての報告が行われた。

1) CYP3A4の基質である被相互作用薬の場合、小腸での初回通過代謝の寄与を考慮する必要性が示された。

2) 生理学的モデルにより算出したIn Vivo阻害定数とIn Vitro阻害定数の比較では、特に、10 $\mu$ M以下の阻害定数を示す化合物の場合、In Vivo阻害定数<In Vitro阻害定数の関係が観察され、また、この乖離とclogPとの相関性が見られることから、マイクロソームへの吸着の可能性が指摘された。

3) シミュレーターとしての予測性の検討から、In Vivo阻害定数を用い且つ生理学的モデル（小腸代謝阻害も考慮）を使用した場合が、実測値に対し精度の高い予測性を示すことが紹介された。

今後の課題として、Mechanism based inhibition<sup>1)</sup>の予測機能の付加、消化管代謝に対する阻害の評価方法の導入について現在、検討されている。また、これらのシミュレーター機能を有する新しいHAB薬物間相互作用データベースは今秋に完成予定であり、新薬開発の強力なツールになることが期待される。

（文責：アステラス製薬・加賀山 彰  
三共株式会社・泉 高司）

### 用語説明

- 1) Mechanism based inhibition: 医薬品の相互作用（飲み合せ）のメカニズムのひとつで服用した薬が代謝酵素（CYP）により代謝され、その代謝物がCYPに結合することにより、CYPを不活化する阻害形式のことです。

## 4. 第6回市民公開パネルディスカッションの報告

### 第6回HAB研究機構市民公開パネルディスカッション 「糖尿病治療の最前線」

日時：2005年5月20日（金）14:00～17:00

場所：昭和大学上條講堂（品川区旗の台）

座長：須賀哲弥（青森大学薬学部）

安原 一（昭和大学医学部）

- 糖尿病の薬物治療について  
横田邦信（東京慈恵会医科大学・内科学講座）
- ナテグリニドによる食後高血糖管理の意義  
北原吉朗（味の素株式会社・医薬研究所）
- ベイスン（ボグリボース）の開発物語  
小高裕之（武田薬品工業株式会社・創薬第一研究所）

HAB研究機構の学術振興への活動が市民公開シンポジウムとして広く社会に公開されるようになってから、6回目を迎えることになりました。HABの活動の趣旨を社会の皆様にお伝えし理解と協力を得たいという私たちの願いは、少しずつですが実を結んでいるように思います。

今回は、生活習慣病の代表である糖尿病について、医療と創薬の闘いの最前線の模様を皆様にお伝えしようと企画されました。テーマが私たちの健康にとって最も身近な疾患であるだけに、また幸いにも好天に恵まれて100名を超える市民の参加を得て、活発な会となりました。

シンポジウムの開会に先立って、今回学術年会長である池田敏彦から挨拶とHAB研究機構の活動の趣旨についての説明がありました。ついで安原一（昭和大学医学部教授）と須賀哲弥（青森大学薬学部教授）の司会により公開シンポジウムが進められました。

最初の講演者、横田先生は「糖尿病の薬物治療について」のタイトルで、糖尿病治療の歴史から最近の進歩について概説しました。2型糖尿病はかつて「成人型」と呼ばれていたもので全体の95%以上をしめ、平成15年度

### □ワンポイント解説□

糖尿病の予防はもちろん、薬物治療も食事のコントロールなしには成功しない。薬は不完全な食生活の欠点を補うだけである。新薬といえどもこの原則に変わりはない。

の調査では糖尿病患者は740万人、その予備軍は1620万人（日本人の10人に1人以上）に増加しているとのこと。それに対して糖尿病治療薬の開発も目覚ましく進歩し、現在ではその病期や病態に応じた治療が可能になりました。その結果、症例毎に病態を正確に評価して、適切な薬剤を選択することがもっとも重要になっているとのこと。横田先生は各種糖尿病治療薬の作用の特徴についてわかりやすく解説されました。先生は糖尿病学会などで活躍しておられ、現在はマグネシウム（Mg）の重要性に注目しておられるとのこと、今後の成果が期待されます。

つぎの講演者、北原先生は最も新しい糖尿病治療薬ナテグリニド（商品名ファスティックとスターシス）について、その作用機構に関する基礎研究の成果を示しながら説明しました。先生の所属する研究所からは、アミノ



酸を素材として調味料（味の素）に始まり甘味料や各種医薬品を生み出してきました。ナテグリニドもその伝統の中から生まれてきたとのこと。ナテグリニドの特徴として、単なるインスリン分泌促進薬というよりは、むしろ早期インスリン分泌を回復させる薬であることです。さらにこの薬は血中の中性脂肪を低下させ脂肪肝を抑制することもわかり、脂質代謝を調節する作用も期待されています。

最後に小高先生は「ベイスン（ボグリボース）の開発物語」のタイトルで、食後の高血糖を抑制する薬の開発の経緯や研究成果について概説しました。この薬の作用機構は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害に基づくものであり、摂取した食事の中でんぶんや砂糖の分解を遅らせて血糖値の上昇を防ぐものです。この薬は現

在、他の糖尿病薬と併用されて治療効果を上げています。小高先生によると、「糖尿病の予防はもちろん、治療の場合においても基本となるのは食事のコントロールである。しかし、そのコントロールは簡単ではなく多くの場合期待通りの成果を上げていない。ボグリボースは、これらの食事療法と薬物療法を補うものとして臨床上効果を上げている。」とのこと。

以上の講演のあと沢山の熱心な質疑があり、市民の皆様の関心の高さを反映する会となりました。時間の関係で終了となりましたことをお詫び申し上げます。

（文責：青森大学薬学部・須賀哲弥  
昭和大医学部・安原 一）



第6回HAB研究機構市民公開パネルディスカッション  
「糖尿病治療の最前線」

## 5. 「医療研究開発のための移植不適合臓器の提供についての意識調査」

### 1. 調査の目的

アメリカでは脳死者から摘出された臓器が医学上の理由で移植不適合と判定された場合、研究利用に転用することができますが、わが国では、臓器の移植に関する法律（法律第104号）第9条で、死体から摘出された臓器であって、移植術に使用されなかった部分の臓器を、厚生労働省令で定めるところにより処理しなければならないとし、厚生労働省令第78号、第4条では 法第9条の移植不使用臓器の処理を焼却して行うとしていて、研究に供することは出来ません。本調査は、臓器提供意思表示カード（ドナーカード）保持者が、死後、移植を目的に摘出した臓器が何らかの理由で移植不適合臓器と判定された場合に、この臓器を研究目的に供する意思があるかを調査しました。

### 2. 調査の方法

#### (1) 調査対象と対象数および抽出方法

今回の調査では、(財)静岡県腎臓バンクおよび(財)富山県腎臓バンクに登録している臓器提供意思表示カード所持者を調査対象としました。対象数は各年代と男女比が均等になるようにして3000人を抽出しました。

#### (2) 調査方法と調査時期

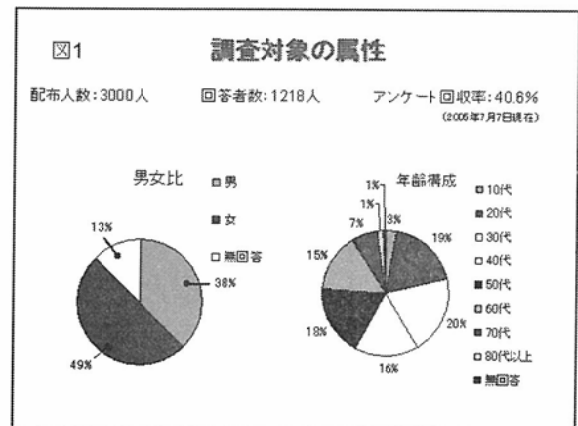
郵送法によるアンケート調査を、2005年3月から4月の期間に実施しました。

#### (3) 倫理委員会による審査

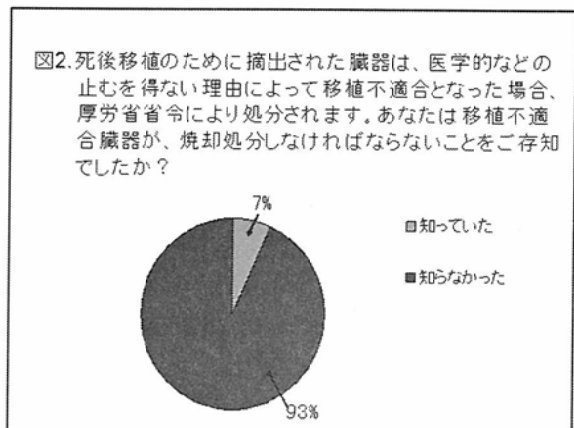
本アンケート調査研究を行う前に、HAB研究機構倫理委員会の審査、承認を受けました。

### 3. 調査の内容および結果

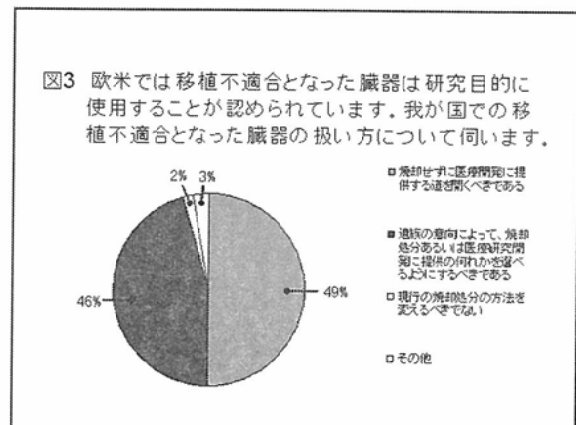
本アンケート調査は無記名で行われ、40.6%の回収率でした。図1に回答者の属性を示しました。



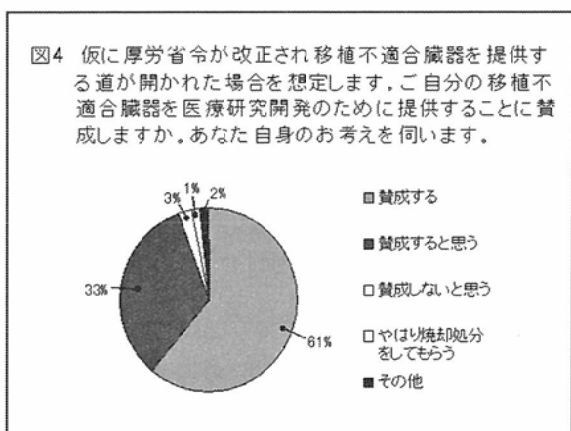
(1) アンケート回答者のうち、移植不適合臓器を焼却処分しなければならないことを知らなかった者は93%に及びました(図2)。



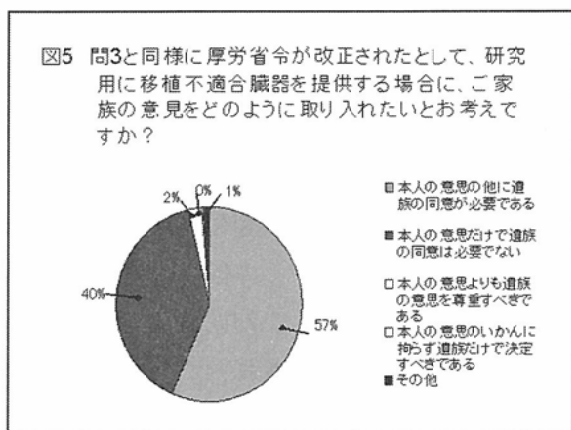
(2) 次に、我が国での移植不適合となった臓器の扱い方について尋ねましたところ、図3に示すように、研究へ供することに賛成した者は49%、親族の同意があれば賛成とした者が46%と、実に95%の者が研究に供することに関して賛意を得ることができました。



(3) 厚労省令が改正され移植不適合臓器を研究に供する道が開かれた場合に、自分が提供した臓器が移植不適合と判定された場合に医療研究開発のために提供することに関しては、図4に示すように、研究へ供することに賛成した者は61%で、賛成すると思うと回答した者が33%と、実に94%の者が研究に供することに関して賛意を得ました。反対と回答した者の内、焼却処分という法律を決めた理由があるはずであるから、その理由を聞いてから判断したいという者もいました。



(4) 前問と同様に厚労省令が改正されたとして、研究用に移植不適合臓器を提供する場合に、ご家族の意見をどのように取り入れたいとお考えになりますか？という問いに対しては、図5に示すように、本人と家族の同意が必要であると回答した者は57%で、本人だけの意見でよいと回答した者が40%ということでありました。



#### 4. まとめ

(財) 静岡県腎バンク、(財) 富山県腎バンクと合同でおこなった本調査研究の結果、40.1%の回答率を得ました。移植不使用臓器を研究に使用することについて、回答者の95%の人が研究に提供することに賛同していることが判明しました。このことは、提供する臓器が、移植のように直接的に患者の命を救うことだけでなく、ヒト組織を用いた研究が、難病の克服やQOL向上の治療法の開発に繋がることに回答者が理解を示していると考えられます。ドナーカードを持っている者を対象としたことで、医療に関心が高い者が回答をしたということもありますが、移植不使用臓器を積極的に研究に提供すべきだとする回答を得ました。そして移植不適合臓器を焼却して処分するという現行の厚生労働省令第4条は、臓器提供意思表示カード保持者の尊い意思とは乖離していると結論付けられます。

(文責：HAB研究機構事務局)

## 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。

### 三菱ウェルファーマ株式会社薬物動態研究所の紹介

三菱ウェルファーマ株式会社薬物動態研究所  
清水 俊之、匹田 久美子、後藤 信治

三菱ウェルファーマ株式会社の薬物動態研究所は千葉県木更津市の「かずさアカデミアパーク」内に位置しています。かずさアカデミアパークは「世界に開かれた水と緑の研究開発拠点」を標榜し、公的研究機関として「かずさDNA研究所」、「生物遺伝資源センター（製品評価技術基盤機構）」が活動しておりますが、民間企業として「佐藤製薬(株)」「(株)リバース・プロテオミクス研究所」そして民間第一号研究所として当社があります。千葉県木更津というと東京からずいぶん離れているとイメージされている方もいらっしゃると思いますが、確かに距離はありますが、東京湾アクアラインのおかげで意外に交通の便が良く、研究所付近のバス停から東京駅まで高速バスで1時間、また、最寄のJR木更津駅からはJRの他、横浜行き、川崎行き、品川行き、羽田行きの高速バスも発着しており、東京、神奈川とのアクセスも充実しています。

私達の会社は、2001年に三菱東京製薬（三菱化学と東京田辺製薬）とウェルファイド（ミドリ十字と吉富製薬）が合併して誕生しました。合併当初は各地に研究所が分散しておりましたが、その後ゲノム創薬・化合物の合成・物性評価・薬理作用評価研究は神奈川県横浜市の横浜研究所に、バイオ医薬研究は大阪府枚方市の大阪研究所に、そして薬物動態と安全性研究は千葉県木更津のかずさ研究所に集

#### ワンポイント解説

製薬企業が行う前臨床試験でヒト試料を活用すれば、リード化合物をより早く見つけたり、実験動物を無駄に使わずに済むようになるそうです。

約され、現在に至っております。

一般に、医薬品の研究開発は、新薬候補化合物を創生する創薬（探索）研究およびひとつの化合物を医薬品の域にまで高めていく開発研究の2つのステージに大別されます。当社の薬物動態研究もこのステージに対応したグループ編成で実施しています。「創薬（探索）研究」では、多数の化合物についてヒト肝ミクロゾーム<sup>1)</sup>やCYP発現系ミクロゾームを用いた代謝安定性、酵素阻害、ヒト肝細胞を用いた酵素誘導、Caco2細胞<sup>2)</sup>を用いた吸収性評価などを実施しています。そして、その一部はロボットを用いて評価を高速化しています。これら *in vitro* 試験により化合物を絞り込んだ後 *in vivo* PK試験<sup>3)</sup>で、代謝物情報やBA<sup>4)</sup>などを確認し、新規候補化合物を選択しています。また、多くの候補化合物を評価する際に得られた膨大な初期薬動評価データは、データ・ベース化され、バーチャルスクリーニングに応用することも試みられています。一方、「開発研究」では、一つに選択された開発候補化合物について、適切な臨床適



用を目指し、ヒトでの安全性・有効性に影響を及ぼしかねない薬物動態特性の把握を、主に放射能標識体を用いて、信頼性基準や各種ガイドラインに則って実施しています。実験動物に投与された化合物がどのような臓器に集まりやすいのか（分布）、化合物は長期間体内に残存しないか（マスバランス）、化合物は腎あるいは肝のどちらで処理されるのか、また、ヒト肝試料を用いて、ヒトにおける代謝や薬物相互作用が発現する可能性を予測します。さらに、現在入手可能となっている個体別に特徴付けされた肝試料（例えばCYPの Extensive/Poor Metabolizer<sup>®</sup>試料など）により、代謝における個人差についても検討しています。臨床 Phase I<sup>®</sup>では未変化体に加えて上記の手順で予測した主代謝物を測定し、ヒトにおける代謝経路やそれに起因する個人差、薬物相互作用の可能性を早い段階から明らかにできるように取り組んでいます。また、上市後の医薬品についても適用拡大や副作用情報に対する薬物動態試験データによるサポートなど、創薬のみならず育薬においても様々な対応をしています。

私達の研究している「薬物の体内動態」は動物とヒトとの違いが大きく、動物実験のみで化合物を選んだ結果、ヒトでは効果が少ないか、全く認められなかったという例が数多く見られました。しかしながら、現在ではヒト試料を使用することでヒトでの効果発現が期待できる薬物動態特性を有する化合物をいち早く見つけ出すことが可能となっています。その結果、無駄な動物実験も減らせることになり動物愛護の面でも、ヒト試料の使用

は役立っています。一方で、ヒト試料を使用するには高い倫理性も必要です。当社薬物動態研究所においても、社内研究倫理委員会にてヒト試料を用いる有用性や倫理性などが審議された後、研究に使用しています。このように現在の薬物動態研究ではヒト試料は必要不可欠となっておりますが、日本でヒト試料が研究利用され始めた10年ほど前は、ヒト試料はとても貴重で、現在のように利用することなど想像も出来ませんでした。この10年というのはエイチ・エー・ビー研究機構が設立されてからの期間とほぼ重なっており、エイチ・エー・ビー研究機構がさまざまな方面に対して働きかけていただけたことが、ヒト試料を研究利用しやすい環境が整ってきた一因と認識しております。日本でも手術等で得られたヒト試料を研究目的に利用できる法律が制定されていますが、米国などからの試料と比べるとまだまだ利用しにくいというのが現状です。ゲノム研究の進歩により医薬品代謝の人種差も指摘されていることから、本当に日本人に効果のある医薬品を開発するには、日本人の試料を用いた研究が必須と考えています。脳死患者からの肝臓を研究にも利用できる環境になればこの問題も解決するとは思われますが、日本独特の死生観もあることから、早急に米国と同じシステムにはできないことも認識しています。国民感情や政治もかわってくるデリケートな問題ですが、いつしかこれらの問題が解決されるよう、今後のエイチ・エー・ビー研究機構の活躍に期待しております。

**用語説明**

- 1) ヒト肝ミクロゾーム: ヒトの肝細胞から抽出した酵素成分を粗精製したものです。
- 2) Caco-2細胞: ヒト大腸ガン由来の細胞のことです。
- 3) PK試験: 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、数学的に解析する試験のことです。
- 4) BA: Bioavailability (生物学的利用率) の略で、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です。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。
- 5) Extensive/Poor Metabolizer: おくすりを体の中で分解する酵素群であるチトクロームP450(CYP)には、遺伝子多型を示すものがあります。つまり、お酒に強い人、弱い人がいるように、おくすりに強い人、弱い人がいて、それをそれぞれExtensive MetabolizerとPoor Metabolizerと呼んでいます。
- 6) Phase I: 第1相臨床試験 (PI) のこと。前臨床研究で実験動物を用いて安全性や効果が確かめられた開発品は、さまざまな臨床試験 (治験) を人で行います。

## 7. 会議議事録

### (1) 第5回HAB研究機構倫理委員会審査概要

審査日時：2005年3月28日（月）

審査形式：簡略審査

審査会場：東京医科大学常務理事室

#### 1. 審議事項

##### 1) ヒト臍島細胞の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社H社より提出された研究申請書に関して審査を行った。審査の結果、本試験計画は2004年7月13日に開催された第3回倫理委員会で審査・条件付き承認となった、HAB研究機構賛助会社E社からの研究内容と同様な研究計画のため、内規5条第2項に従って簡略審査とすることとして、申請どおり承認となった。

##### 2) ヒト臍臓細胞の入手および取り扱いについて

HAB研究機構正会員I氏より提出された研究申請書に関して審査を行った。なお、本申請書は申請者の所属機関倫理委員会で2005年3月12日に承認されたが、審査証明書の捺印が済んでいないことが事務局から説明され

た。審査の結果、本試験計画は2004年7月13日に開催された第3回倫理委員会で審査・条件付き承認となった、HAB研究機構賛助会社E社からの研究内容と同様な研究計画のため簡略審査とすることとして、申請者の所属機関倫理委員会からの書類が送付されてきたら事務局で確認することを条件として、申請どおり承認となった。

##### 3) ヒト肝細胞の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社J社より提出された、研究申請書に関して審査を行った。審査の結果、本研究計画は2001年12月12日付けでHAB研究推進委員会が提出し、審査・承認された「医用開発におけるヒト肝組織・細胞の利活用に関する研究」と内容も同様なため簡略審査に相当するが、当研究計画書がJ社倫理委員会で迅速審査となった理由等が不明なため簡略審査・承認とはできず、保留とし、全員審査とすることとした。

以上

(文責：HAB研究機構事務局)

### (2) 第8回HAB研究機構理事・監事、第3回評議員会合同会議議事録

日時：2005年5月19日（木）12:15～13:15

場所：昭和大学病院入院棟17階第2会議室

#### 1. 審議事項

##### 1) 2004年度活動報告（案）

小林 智理事より2004年度活動報告（案）が説明された。本年度は特記事項として、12月27日に「移植不適合臓器処分のあり方につ

いての要望書」を関連学会と連名で、厚生労働大臣宛に提出されたことが説明された。また雨宮理事長より活動の補足として、ドナーカード保持者3000人を対象に移植不適合臓器の処分に関してアンケート調査を行ったことも説明された。審議の結果、2004年度活動報告（案）は理事会案として承認された。

##### 2) 2004年度決算（案）

川原財務委員長より2004年度決算（案）が説明された。なお、本決算書は細谷・伊藤税務会計事務所で作成されたことが補足された。審議の結果、2004年度決算（案）は理事会案として承認された。また武井監事より5月18日に証拠書類を精査した結果、適正妥当と認められた旨の監査報告がされた。

### 3) 2005年度活動計画（案）

事務局より2005年度活動計画（案）が説明された。本年度は従来の活動に加えて、川崎病患者家族会との交流を松村理事を中心として進めていくことと、両宮理事長が委員長となって死体から提供される臓器・組織の研究利用のためのガイドラインを作成する予定であることが説明された。審議の結果、2005年度活動計画（案）は理事会案として承認された。

### 4) 2005年度予算（案）

川原財務委員長より2005年度予算（案）が

説明された。審議の結果、2005年度予算（案）は理事会案として承認された。

### 5) 理事改選案について

両宮理事長より、安原 一理事（委員長）、小林 智理事、小林眞一理事を委員として選挙管理委員会を設置し、理事改選案が検討されてきた経緯および結果を説明した。協議の結果、本役員改選案は理事会案として承認された。

### 6) その他

・松村理事より、当研究機構の決算期の変更に際して提議されたが、今後事務局で決算期変更に関して調査して、資料を作成し理事会に提出することとした。

・次回の理事会を6月6日に開催することとした。

以上

（文責：HAB研究機構事務局）

## （3）第3回HAB研究機構 総会議事録

日時：2005年5月19日（木）13:30～14:20

場所：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、議長を選出方法を諮ったところ、満場一致をもって両宮 浩理事長が議長に選出された。両宮理事長から開会挨拶の後、以下の議案審議に入った。

#### 第1号議案：2004年度活動報告

総務委員会小林 智委員長より、2004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：2004年度決算報告

財務委員会川原幸則委員長より、2004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。決算報告の後、本決算案に関して武井監事より5月18日市川研究所に於いて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。

#### 第3号議案：2005年度活動計画案

総務委員会小林 智委員長より、2005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：2005年度予算案

財務委員会川原幸則委員長より、2005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5号議案：第3期役員改選案

両宮理事長より、第3期役員改選にあたり選挙管理委員会を設置し、安原 一理事（委員長）、小林 智理事、小林眞一理事が委員と



なり、役員改選案が検討された経緯が説明された。そしてこの改選案を議場に諮ったところ、満場一致をもって可決した。選任された理事および監事は以下の者で、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 五十嵐 隆 (新任)  
 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 諏訪 俊男 (新任)  
 理事 松村外志張 (重任)  
 理事 安原 一 (重任)  
 理事 吉村 義信 (新任)  
 監事 武井 元昭 (新任)

以上

(文責：HAB研究機構事務局)

#### (4) 第9回HAB研究機構 理事・監事会議事録

日時：2005年6月6日(月) 18:00～20:00  
 場所：東京駅地下八重洲クラブ第5会議室

##### 1. 審議事項

##### 1) 第3期理事長、副理事長の選出

佐藤哲男議長より、第3期理事長候補として、雨宮 浩理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決し、雨宮理事はその就任を承諾した。以下、定款39条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、須賀哲弥理事、安原 一理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決し、須賀理事、安原理事はともにその就任を承諾した。

##### 2) 新理事の紹介

雨宮議長より、理事改選にあたり選挙管理委員会を設置し、安原副理事長、小林 智理事、小林眞一理事が委員となり、理事会改選案が検討されてきた経緯が説明され、新理事の紹介がされた。

##### 3) 各委員会委員長の選任

以下の委員会に関して、委員長、委員の選任を行った。

- ・総務委員会：小林 智理事 (委員長)、五十嵐 隆理事
- ・広報委員会：岡 希太郎理事 (委員長)、須賀哲弥理事
- ・財務委員会：川原幸則理事 (委員長)、諏訪俊男理事
- ・研究推進委員会：佐藤哲男理事 (委員長)、
- ・生命倫理研究委員会：松村外志張理事 (委員長)、池田敏彦理事

なお、各委員長は委員会の活動を考慮して、理事、評議員から若干名の委員を選出し、理事長より委嘱状を送付することとした。また、第13回学術年会長岡理事は組織委員を選任し、次回の会議までに報告することとした。第14回学術年会長に関しては、佐藤理事を中心に候補者を選任することとした。雨宮議長より、新たに「ヒト組織研究利用検討委員会(仮称)」を設置し、委員に東海大学宇都木 伸教授、国士舘大学田中秀治教授らに委員就任の依頼をしてすでに内諾をいただいていることが報告された。今後、数名の候補者に交渉をして、今年度からヒト組織の研究利用に関して法律と倫理の溝を埋める研

究利用のための独自のガイドラインを作成する活動を行うことを目標としている。

4) 臓器提供意思表示カード（ドナーカード）保持者へのアンケート調査を受けての国会、厚生労働省対策

雨宮議長より、年度末に行ったアンケート調査結果をもとに、6月5日に藤井基之参議院議員（厚生労働省大臣政務官）に面談したことと、本日6月6日には厚生労働省、黒川達夫審議官、岩尾総一郎局長、眞鍋馨課長補佐、斎藤崇主査にそれぞれ面談したことが報告された。また、このアンケート結果を受けて、厚生労働大臣へ要望書を提出することに関して検討した結果、他学会と共同で提

出することが決定した。今後、早急に事務局で要望書提出に関する趣意書を作成して、共通の目的をもっている他学会に送付することとした。

5) その他

・第7回市民シンポジウムを10月下旬に開催することとして、諏訪俊男理事より、会場の共立薬科大学の講堂を予約することとした。主題は心臓病として、講師候補者を岡理事を中心に選任することとした。

・次回の事務局会議を8月1日に開催することとした。

以上

（文責：HAB研究機構事務局）

## （5）第6回HAB研究機構倫理委員会審査概要

審査日：2005年7月1日（木）

審査形式：簡略審査

審査会場：東京医科大学常務理事室

### 1. 審議事項

1) ヒト肝細胞の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社J社より提出された研究申請書に関して審査を行った。本年7月13日に開催された第5回倫理委員会の審査の際、当研究計画書がJ社倫理委員会で迅速審査となった理由等が不明なため保留としたが、その後J社内で再度倫理委員会を開催し全員審査で承認され、再度当研究機構に申請書が提出された。ヒト肝細胞の使用に関しては、「医用開発におけるヒト肝組織・細胞の利活用に関する研究」として当研究機構倫理委員会で審査・承認されているため、本件も簡略審査とすることとして申請どおり承認とな

った。

2) ヒト皮膚の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社K社より提出された研究申請書に関して審査を行った。審査の結果、ヒト皮膚を用いた薬物透過性試験に関しては当研究機構倫理委員会で審査・承認されているものの、網羅的遺伝子及びタンパク発現解析に関しては今回初めての申請のため、全員審査とすることとなった。

3) ヒト皮膚の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社L社より提出された研究申請書に関して審査を行った。審査の結果、ヒト皮膚を用いた薬物透過性試験に関しては当研究機構倫理委員会で審査・承認されているものの、受託研究機関からの研究申請に関しては今回初めてとなるため、全員審査とすることとなった。

以上

（文責：HAB研究機構事務局）

## (6) 第7回HAB研究機構 倫理委員会審査概要

審査日：2005年7月21日（木）

会場：東京駅地下八重洲クラブ第10会議室

審査形式：全員審査

### 1. 審議事項

#### 1) ヒト皮膚の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社M社より提出された研究申請書に関して審査を行った。M社試験責任者が会議に出席し、研究計画書およびM社倫理委員会での審査に関して説明があり、討議がなされた。審査の結果、ヒト皮膚を用いた薬物透過性試験に関しては当研究機構倫理委員会で審査・承認されているものの、M社倫理委員会で「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などに準拠した審査が十分に行われていないことから、M社内倫理委員会を再構成して審査のやり直しを行い再申請することになった。

#### 2) ヒト皮膚の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社N社より提出された研究申請書に関して審査を行った。N社試験責任者が会議に出席し、研究計画書およびN社倫理委員会での審査に関して説明があり、討議がなされた。審査の結果、研究方法などに関して指示事項がなされたので、ヒト組織のもつ尊厳に配慮をして、申請者が指示事項を元に研究計画書を修正し、倫理委員長がそれを確認して承認することとした。

なお、申請者が倫理委員会の未整備のために、当研究機構に研究申請書を提出できない場合は、当研究機構の倫理委員会の審査・承認の後に、流動研究員制度を用いて当研究機構附属研究所で研究が出来る制度があることが再確認された。

以上

(文責：HAB研究機構事務局)

## 8. 学術年会・シンポジウムのお知らせ

2005年10月に開催されます、第7回市民公開シンポジウムと2006年に開催されます、第13回学術年会の日程が決定いたしました。詳細な内容につきましては、当研究機構のホームページ (<http://www.hab.or.jp>) にて随時お知らせいたします。

### (1) 第13回HAB研究機構学術年会のお知らせ

第13回HAB研究機構学術年会  
 会期：2006年5月18日（木）、19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）  
 学術年会長：岡 希太郎（東京薬科大学薬学部）  
 組織委員：池田 敏彦（三共株式会社）  
           大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所）  
           倉田 知光（昭和大学医学部）  
           草野 満夫（昭和大学医学部）  
           小林 智（協和醗酵工業株式会社）  
           小林 眞一（聖マリアンナ医科大学）  
           佐藤 哲男（千葉大学名誉教授）  
           諏訪 俊男（共立薬科大学）  
           平野 俊彦（東京薬科大学薬学部）  
           安原 一（昭和大学医学部）（五十音順・敬称略）

### (2) 第7回HAB研究機構市民公開シンポジウムのお知らせ

第7回HAB研究機構市民公開シンポジウム  
 主題：心臓病の予防と治療  
 日時：2005年10月30日（日）、13：00～17：10  
 会場：共立薬科大学芝校舎1号館 B1階マルチメディア講堂  
           （東京都港区芝公園1-5-30）  
 参加費：無 料（定員200名・先着順）

#### <プログラム>

突然死の実態とその予防

五関 善成 先生（東京医科大学 第二内科）

知っておきたい「不整脈の成り立ちと治療」

山科 章 先生（東京医科大学 第二内科）

ヘルベッサー開発物語 ー日本から世界へー

成田 寛 先生（田辺製薬株式会社 薬理研究所）

## 9. つがる通信 青森県の夏祭り—ねぶたとねぶた

この地に住みついて2回目の夏を過ごした。すこしずつ青森が見えてきたようだが、話すことが聴き取れないなどまだまだ「青森新人」であることに変わりがない。昨年の本誌 (Vol. 11, No. 1) で青森の「ねぶた祭り」を紹介した。そのなかで長い冬を耐える北国の人たちの情念を「夏の爆発」と表現したのは間違いでなかった。二度のねぶた祭りを経験したてまえ、青森県の夏祭りについて少し蘊蓄を披露することにしたい。

青森県内の夏祭りは8月上旬から中旬にかけて40以上の各市町村で開かれる。まずその呼称について。青森県の地図を左上から右下へバッサリ袈裟懸けに斬って、その右上(東北側)は青森市を中心とする「ねぶた祭り」、左下(南西側)は弘前市を中心とする「ねぶた祭り」と呼ぶ。つぎに、祭りには必ずハリボテの「ねぶ(ぶ)た」が街を練り歩くのだが、その形は人形型か扇型かまたはその混合か、また「囃子ことば」は市町村によってさまざまに異なる。それらの違いはそれぞれの地域の人たちの民族的歴史と自然環境に基づく生活様式によっては育った「情念」を映し出しているのであろう。

その両極に立つ代表的な祭りが青森市の「ねぶた祭り」と弘前市の「ねぶた祭り」である。この2大「ねぶ(ぶ)た祭り」は全てに対照的である。青森ねぶたの特徴は縦横10m高さ5mの巨大な人形ねぶたを中心にして、大太鼓を含む囃子の調子に乗せて踊り子(跳人)が激しくとび跳ねる、躍動感あふれる「情念の爆発」である。一方、弘前ねぶたは「扇ねぶた」であり、おもて面(鏡絵)に武者



(写真撮影：青森大学薬学部 清川繁人氏 2005.8.4)

絵をうら面(見送り絵)に美人画などを描き、お囃子はゆったりしたテンポの旋律を奏で、往路の囃子ことばは「ヤーヤドー」、帰路は「ねぶたのもどりこ、ヤーレーヤーレーヤ」と「荘厳・優雅」を旨とする。

この違いはどのようにしてできたのか? 青森ねぶたは「凱旋ねぶた」、弘前ねぶたは「出陣ねぶた」ともいわれている。これは現在のふたつの祭りの特徴からみて、適切な表現にちがいない。しかし筆者には、もっと根深い歴史的な風土の違いを映し出しているように思えてならない。弘前市はかつて津軽藩の城下町である。往時には津軽地方の行政の中心としての役割をつとめたたずまいと誇りが読みとれる。一方青森市はいまや県庁所在地として行政の中心都市であるが、むかしは西の津軽藩と東の南部藩に挟まれた農漁民の住む地であった。この歴史的要因が祭りの様相に色濃く表現されているのではないだろうか。弘前の人々が青森を見下ろしているように感じるときがあるのは、その表れではないだろうか。

須賀哲弥 (HAB 研究機構理事)



## 10. お知らせ

### 1. 「会員の頁」に掲載する原稿募集

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

### 2. 正会員および賛助会員の募集

正 会 員：入会金 10,000円  
 年会費 8,000円  
 賛助会員：年会費 一口 50,000円

問合わせ先:HAB 研究機構事務局(巻末参照)

### 賛助会員一覧表 (50音順)

1	旭化成ファーマ株式会社
2	味の素株式会社
3	アステラス製薬株式会社
4	アンジェスMG株式会社
5	インフォコム株式会社
6	エーザイ株式会社
7	大塚製薬株式会社
8	株式会社大塚製薬工場
9	小野薬品工業株式会社
10	花王株式会社
11	科研製薬株式会社花王
12	キッセイ薬品工業株式会社
13	杏林製薬株式会社
14	協和醗酵工業株式会社
15	キリンビール株式会社
16	興和株式会社
17	埼玉第一製薬株式会社
18	三共株式会社
19	参天製薬株式会社
20	財団法人残留農薬研究所
21	株式会社三和化学研究所
22	株式会社ジェー・ジー・エス
23	シェリング・プラウ株式会社
24	塩野義製薬株式会社
25	株式会社資生堂
26	財団法人食品農医薬品安全性評価センター
27	株式会社新日本科学
28	住友製薬株式会社
29	株式会社生体科学研究所
30	第一化学薬品株式会社
31	第一サントリーファーマ株式会社
32	第一製薬株式会社
33	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所
34	大正製薬株式会社
35	大日本製薬株式会社

36	大鵬薬品工業株式会社
37	武田薬品工業株式会社
38	田辺製薬株式会社
39	中外製薬株式会社
40	株式会社ツムラ
41	帝国製薬株式会社
42	帝国臓器製薬株式会社
43	東レ株式会社
44	トーアエイヨー株式会社
45	株式会社トクホン
46	富山化学工業株式会社
47	鳥居薬品株式会社
48	日産化学工業株式会社
49	日東電工株式会社
50	日本オルガノン株式会社
51	日本化薬株式会社
52	日本ケミファ株式会社
53	日本新薬株式会社
54	日本たばこ産業株式会社
55	日本チャールス・リバー株式会社
56	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
57	ノバルティスファーマ株式会社
58	バイエル薬品株式会社
59	株式会社パナファーム・ラボラトリーズ
60	萬有製薬株式会社
61	久光製薬株式会社
62	ファイザー株式会社
63	三菱ウェルファーマ株式会社
64	明治製薬株式会社
65	持田製薬株式会社
66	ヤンセンファーマ株式会社
67	リードケミカル株式会社
68	リンテック株式会社
69	ワイス株式会社

## H A B 研究機構とは？

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

1. ヒト由来試料有用性に関する資料の刊行機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらでは各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究の報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。

また、一般の方々からのご意見も随時募集しております。

### 2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

研究推進委員会では、HAB研究機構が入手したヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の有用性について共同で科学的研究を推進しています。

また生命倫理研究委員会ではヒト試料に関する倫理問題の調査を行っています。

3. ヒト由来試料有用性に関する学術的交流事業  
年1回学術年会を開催しています。そこでは疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々と交えて議論しています。

こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

### 4. 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事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、米国非営利団体 NDRI (The National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップの協約を締結しております。このヒト由来試料を用いた研究には、外部識者を含む倫理委員会において厳正な審査を受けることが科せられています。

## H A B 研究機構 役員一覧

理事長	雨宮 浩	(国立小児病院 小児医療研究センター 名誉センター長)
副理事長	須賀 哲弥	(青森大学 薬学部 教授)
	安原 一	(昭和大学 医学部 教授)
理事	五十嵐 隆	(日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
	池田 敏彦	(三共株式会社)
	岡 希太郎	(東京薬科大学 薬学部 教授)
	加賀山 彰	(アステラス製薬株式会社)
	川原 幸則	(株式会社サイエンスインフォメーション)
	草野 満夫	(昭和大学 医学部 教授)
	小林 智	(協和醗酵工業株式会社)
	小林 眞一	(聖マリアンナ医科大学 教授)
	佐藤 哲男	(千葉大学名誉教授)
	諏訪 俊男	(共立薬科大学 教授)
	松村外志張	(株式会社ローマン工業)
	吉村 義信	(株式会社武田分析研究所)
監事	武井 元昭	(独立行政法人中小企業基盤整備機構)

(2005年6月1日現在)

## 編集後記

- 「医薬品の有効性・安全性評価におけるヒト組織の活用」というテーマで学術年会在今年5月に開催されました。当日は、幸い天候にも恵まれ大変多くの皆様にご参加いただき、ありがとうございました。また国内外の第一線でご活躍されている多くの先生方にご講演いただき、今後の新薬開発にとって充実した内容の年会となりました。
- 第6回市民公開シンポジウムにおいては、「糖尿病治療の最前線」というテーマで開催されました。毎年足を運んでくださる参加者や今回の糖尿病に関する講演に真剣に耳を傾ける参加者、そして総合討論では、糖尿病を患い治療法についてアドバイスを求める参加者に対し、分かりやすく親身になり回答をしている演者の先生方の姿を拝見し、このシンポジウムの開催意義をスタッフ一同、改めて深く実感させられました。
- 編集後記の執筆に取り掛かる頃、韓国の研究チームがイヌのクローン作製に成功したことがメディアや新聞に取り上げられました。クローン動物はこれまで、羊、マウス、牛、ヤギ、ブタ、ウサギ、猫、馬などで成功しており、イヌでは卵子を体外で成熟させる技術が難しいとされ、これまで成功していませんでした。胚性幹細胞（ES細胞）に関するこれらの情報は、一般の方が目にする機会が増えています。クローン羊のドリー誕生時には世界的なニュースとなったことは記憶に新しいことです。この分野の一般市民の関心が今後高まりつつあることを実感しています。今はクローン動物の可愛らしい姿に囚われ、公には見えていない生命科学の発展が齎した倫理的問題、そして安全性に関する諸問題に対して解決の橋渡しに我々の活動が少しでもお役に立てるよう努力していきたいと考えています。

田淵良子（HAB研究機構事務局）

松本隆幸（HAB研究機構附属研究所）

---

NEWSLETTER Vol.12 No.1 2005 09 26

2005年9月26日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎

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 東京都千代田区三崎町3-10-5  
株式会社大成社  
TEL：03-3263-3701  
FAX：03-3262-4876

© Copyright, 2005, by HAB Research Organization

---

## ヒト、動物 組織画分、肝細胞

### 米国 BD Gentest 供給品

#### ヒト組織画分

**NEW**

#### ■ヒト小腸マイクロゾーム、0.2 mL (2 mg protein)/バイアル

Elution method により mature enterocytes を単離し、esterase inhibitor である PMSF を含まない protease inhibitor cocktail を用いてマイクロゾームを調製することにより、高い活性を得ています。Lot 1 の testosterone 6 $\beta$ -hydroxylation 活性値は 2100 pmol/(mg  $\times$  min) となっています。また凍結/融解サイクル 6 回後の活性ロス率は 10 % 以下です。

- プールドヒト肝マイクロゾーム (一般品、CMV 陰性、男子、女子)
- 個別ヒト肝マイクロゾーム (一般品および Genetic Variants)
- ヒト肝 S9、サイトゾール (プールド、個別)

#### ヒト肝細胞

- 新鮮ヒト肝細胞 (T-25 フラスコないしマルチウエルプレートにて供給)
- 凍結ヒト肝細胞 (誘導性、非誘導性)

#### 動物組織画分

- マウス (CD-1)
- ウサギ (New Zealand White)
- ミニブタ
- ラット (SD, Wister Han, Fisher 344)
- イヌ (Beagle)
- カニクイザル (Cynomolgus)
- モルモット (Dunkin Hartley)

#### 動物肝細胞

- 凍結動物肝細胞 (マウス、ラット、イヌ)

#### 凍結肝細胞精製キット

- パーコル遠心法により生細胞をエンリッチする試薬キットです。

### 中国 RILD 社供給品

RILD は上海ハイテクパーク、張江生物医薬基地に拠点を置く会社です。同社の細胞調製技術は 2004 年 4 月に上海新規技術プロジェクト調査事務所の公認を受けています。

- 新鮮ヒト肝細胞 (マルチウエルプレートにて供給)
- 凍結ヒト肝細胞 (誘導性、非誘導性)

詳細につきましては弊社試薬営業統括部までお問い合わせ下さい。



**第一化学薬品株式会社**

試薬営業統括部

〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目 13-5  
TEL 03-3272-0676 FAX 03-3272-0779  
E-mail shiyaku@daiichichem.co.jp  
http://www.shiyaku-daiichi.jp/daiichi-p/

New

# 不死化ヒト肝細胞

A Breakthrough Technology

MCT  
Multi-Cell Technologies

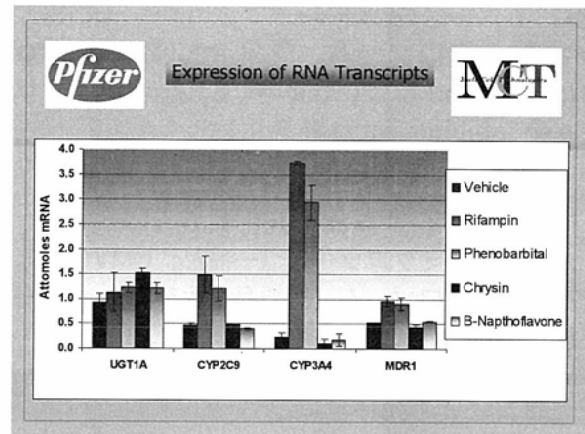
ヒト肝細胞のほぼ全ての機能を保有

- CYP2B6、1A2、2C9、3A4等の誘導能
- MDR1、MRP2、UGTの誘導能
- 新鮮ヒト肝細胞と同様な形態
- 蛋白質の分泌
- 細胞毒性

## In vitro ADME/Tox試験に！

多くの利便性

- 凍結保存可能
- 長期間のデータの相関性
- 通常の肝細胞と同じ操作性
- 2種類のCell lineから選択可能 (Fa2N4とEa1C-35の2種類)
- ハイスループットスクリーニングに使用可能
- 専用培地(MFE)の使用で、より鮮明な結果に



New

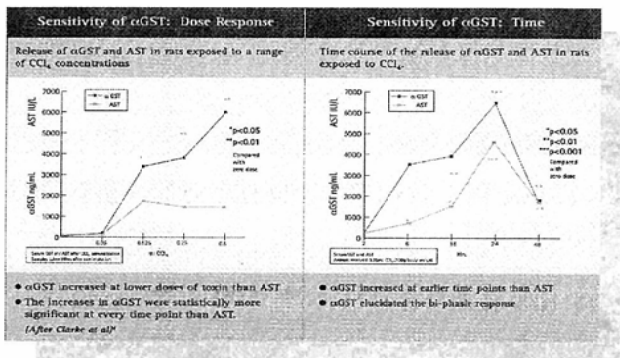
# 細胞毒性アッセイキット

( $\alpha$ -GST ELISA Kit : Biotrin社)

Biotrin  
SMART BIOMARKER ASSAYS

商品案内

本製品は細胞死後、細胞外に漏出する $\alpha$ -GST(グルタチオンSトランスフェラーゼ)をELISA法で定量して細胞毒性を測定するキットです。 $\alpha$ -GSTは肝臓及び腎臓に特異的に存在する酵素で、分子量が50kDaと小さい分子です。その為、細胞死後早い段階で細胞外に漏出し、早期検出が可能です。現在、欧米では臨床分野で肝毒性及び腎毒性のマーカーとして血中や、尿中の $\alpha$ -GSTの測定に用いられています。



特徴

- 従来の検出法よりも高感度 (ELISA法)
- 早期検出が可能
- スループット評価に対応
- 簡便な実験操作

日本農産工業株式会社 バイオ部

〒220-8146 神奈川県横浜市西区みなとみらい二丁目2番1号 ランドマークタワー46F

TEL.045-224-3713 FAX.045-224-3737 E-mail: [bio@nosan.co.jp](mailto:bio@nosan.co.jp)

<http://bio.nosan.co.jp>



# 凍結肝細胞、ミソーム試薬 および 受託試験

CEO. Andrew Parkinson Ph.D. FDA顧問



## 試薬

	肝				New		Gender
	Microsomes	S9	Cytosol	Mitochondria	肺	小腸	
ヒト	○	○	○	○	○	○	♂, ♀
IGS SD ラット	○	○	○	×	○	×	♂, ♀
Fischer 344 ラット	○	○	○	×	×	×	♂, ♀
Wistar ラット	○	○	○	×	×	×	♂, ♀
ビーグル	○	○	○	×	○	×	♂, ♀
CD1 マウス	○	○	○	×	×	×	♂, ♀
B6C3F1 マウス	○	○	○	×	×	×	♂, ♀
アカゲザル	○	○	○	×	×	×	♂, ♀
カニクイザル	○	○	○	×	○	×	♂, ♀
モルモット	○	○	○	×	×	×	♂
ハムスター	○	○	○	×	×	×	♂

## 凍結肝細胞

	New		性別	接着型
	保証値 (cell/vial)	プール数		
ヒト	1.0 × 10 <sup>6</sup> , 2.5 × 10 <sup>6</sup> , 5.0 × 10 <sup>6</sup>	1	♂, ♀	○
IGS SD ラット	7.0 × 10 <sup>6</sup>	3	♂, ♀	○
Wistar ラット	7.0 × 10 <sup>6</sup>	3	♂, ♀	○
ビーグル	3.5 × 10 <sup>6</sup>	1	♂, ♀	×
CD1 マウス	2.0 × 10 <sup>6</sup>	10~25	♂	×
アカゲザル	7.0 × 10 <sup>6</sup>	1	♂, ♀	×
カニクイザル	7.0 × 10 <sup>6</sup>	1	♂, ♀	×
マーモセット	7.0 × 10 <sup>6</sup>	1	♂	×
NZ ウサギ	5.0 × 10 <sup>6</sup>	2~3	♂, ♀	×

## 受託試験

FDAなどの公的機関へのコンサルタント経験を基に提案される試験デザインと、結果に対するコンサルティングを特徴としています。

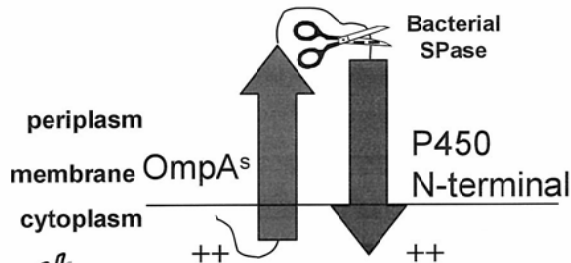
- 酵素誘導試験
- 分子種同定試験
- 酵素阻害試験
- 不死化ヒト肝細胞を用い、初期のスクリーニングを目的とした酵素誘導試験等を低価格、短期間で実施
- 細胞毒性試験

# 大腸菌発現系ヒトP450「Bactosomes」



### N末端未改変

OmpA遺伝子とCYP遺伝子の間に大腸菌由来の酵素で切れるCleavable siteを導入することで天然型、または天然型に近いCYPが得ることができます。



### 高い活性

CYPとReductaseを共発現させているため、安定して高い活性が得られます。

### 優れた凍結融解安定性

5度の凍結融解にも安定した活性を示します。

### 安定した活性

大腸菌発現系のため、毎ロット間で安定した活性が得られます。

## New 基質・代謝物販売開始しました

製品名	製品 No.	製品規格	用途	標準価格
4-hydroxydiclofenac	CYP500	0.1mg	CYP2C9 metabolite	¥15,000
6-α-hydroxypachitaxel	CYP501	0.1mg	CYP2C8 metabolite	¥42,000
Tolbutamide	CYP505	100mg	CYP2C substrate	¥12,000
Hydroxytolbutamide	CYP506	10mg	CYP2C metabolite	¥42,000
Carboxytolbutamide	CYP507	10mg	CYP2C metabolite	¥42,000
Carboxytolbutamide methyl ester	CYP508	10mg		¥42,000
Tolbutamide kit (CYP505 - CYP508)	CYP509			¥126,000
7-ethoxyresorufin	CYP510	10mg	CYP1A and CYP1B substrate	¥30,000
Resorufin	CYP511	100mg	CYP1A and CYP1B metabolite	¥10,000

製品名	製品 No.	製品規格	用途	標準価格
4-hydroxydiclofenac	CYP500-5	5.0mg	CYP2C9 metabolite	¥58,000
MAMC	CYP515-10	10mg	CYP2D6 substrate	¥42,000
MAMC	CYP515-25	25mg	CYP2D6 substrate	¥94,500
HAMC	CYP516	10mg	CYP2D6 metabolite	¥15,000
7-methoxy-4-(3H-furo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetamide (MPC)	CYP517-10	10mg	CYP2C9 substrate	¥15,000
7-methoxy-4-(3H-furo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetamide (MPC)	CYP517-25	25mg	CYP2C9 substrate	¥21,000
7-amyl-4-(3H-furo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetamide (BPC)	CYP518-10	10mg	CYP3A4 substrate	¥42,000
7-amyl-4-(3H-furo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetamide (BPC)	CYP518-25	25mg	CYP3A4 substrate	¥94,500
7-hydroxy-4-(3H-furo[2,3-b]pyridin-5-yl)acetamide (BPC)	CYP519	10mg	CYP3A4 and CYP2C9 metabolite	¥15,000
7-benzoyloxyquinoline	CYP512	10mg	CYP3A4 substrate	¥42,000
7-hydroxyquinoline	CYP513	10mg	CYP3A4 metabolite	¥15,000

## 日本農産工業株式会社 バイオ部

〒220-8146 神奈川県横浜市西区みなとみらい二丁目2番1号 ランドマークタワー46F

TEL.045-224-3713 FAX.045-224-3737 E-mail: [bio@nosan.co.jp](mailto:bio@nosan.co.jp)

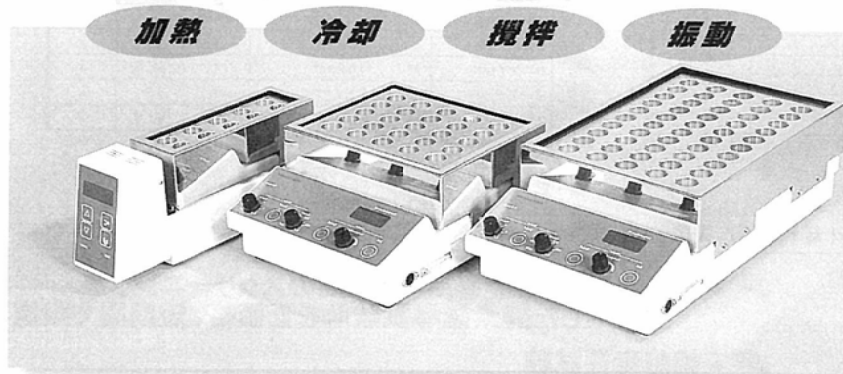
<http://bio.nosan.co.jp>

# 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



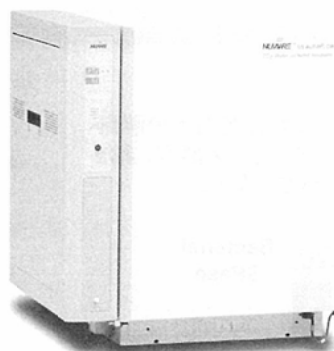
- 加熱攪拌が可能
- "ソフトスタート"攪拌機能
- "オートパーク"機能
- ロボットシステムに組込可能
- 広い使用温度範囲
- リフラックス、パージ付
- 各ホール個別の攪拌マグネット

コンタミ無しの安心培養

## CO<sub>2</sub>インキュベーター



- CO<sub>2</sub>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](mailto:tinox@labinox.co.jp)

# 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、非麻醉下での肝臓、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)



NEW

# Pooledヒト凍結肝細胞

付着可能ヒト凍結肝細胞

各種動物凍結肝細胞

非凍結ヒト新鮮肝細胞

カスタム製品の調製

## 日本チャールス・リバーが供給するヒトおよび動物凍結肝細胞

### 製品リスト

#### ●ヒト凍結肝細胞 (各male, female)

包装単位：凍結肝細胞 (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial以上)	
Pooledヒト凍結肝細胞	5-donor-Pooled (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial以上) 10-donor-Pooled (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial以上)
PM浮遊型ヒト凍結肝細胞	Single donor (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial以上)
付着可能型ヒト凍結肝細胞 (PM450 induction試験用)	Single donor (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial以上)

#### ●ヒト肝細胞 (非凍結品)

6-well Culture Plates	12.5-cm <sup>2</sup> T-flask
12-well Culture Plates	25-cm <sup>2</sup> T-flask
24-well Culture Plates	75-cm <sup>2</sup> T-flask
48-well Culture Plates	175-cm <sup>2</sup> T-flask
96-well Culture Plates	

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。

#### ●動物凍結肝細胞

包装単位：凍結肝細胞	(5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial以上)
ICR マウス凍結肝細胞	Pooled (1 × 10 <sup>6</sup> cells/vial)
SD ラット凍結肝細胞	Pooled (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial)
NZW ラビット凍結肝細胞	Pooled (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial)
ビーグル犬凍結肝細胞	Pooled (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial)
カニクイザル凍結肝細胞	Pooled (5 × 10 <sup>6</sup> cells/vial)

#### ●ヒトマイクロソーム・S9

ヒト肝マイクロソーム	Pooled (15 donors)
ヒト肝 S9	Pooled (15 donors)
ヒト小腸マイクロソーム	Pooled (10 donors)
ヒト肺マイクロソーム	Pooled (5 donors)

#### ●各種動物肝マイクロソーム・S9 (各雌雄)

包装単位：マイクロソーム (10mg/0.5ml)、S9 (30mg/1.5ml)	
SD - ラット	マイクロソーム、S9
ウイスターラット	マイクロソーム、S9
フィッシャーラット	マイクロソーム、S9
ICR/CD - 1マウス	マイクロソーム、S9
モルモット	マイクロソーム、S9
NZ ホウライラビット	マイクロソーム、S9
ビーグル犬	マイクロソーム、S9
カニクイザル	マイクロソーム、S9

#### ●カスタム製品の調製

お客様のご要望に合った製品を調整・供給させていただきます。通常製品以外のヒトおよび動物組織由来の試薬については、お問い合わせください。

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。

※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3-17-6 イノテックビル11F  
TEL045(474)9336 FAX045(474)9341

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

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