

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.14 No.1 2007 10 15

CONTENTS

1. <巻頭言>
HAB研究機構理事長就任挨拶
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 脱器・組織を用いた研究について考えること
—外科医の立場から—
(2) 脱器提供についていろいろ思うこと
(3) 「法律」と「科学」—法の「合理性」を確保するには
(4) ヒト脱器・組織の有効利用とのこれまでの関わり
(5) 理事を退任して
(6) HAB研究機構生命倫理研究委員会：
元理事としての反省と未来への希望
3. 第14回HAB研究機構学術年会の報告
(1) 第14回HAB研究機構学術年会を終えて
(2) 招待講演：米国におけるヒト試料を用いた研究の
現状と将来
(3) 特別講演：ヒト試料の研究目的での利用について
—法的・倫理的の考案—
(4) シンポジウムⅠ：ヒト組織の臨床応用の現状と将
来展望—再生医療に向けて—
(5) シンポジウムⅡ：HAB研究機構のヒト組織・細胞
利用者からの報告
(6) シンポジウムⅢ：肝細胞を用いた研究の現状と臨
床応用への新たな視点
4. 第10回市民公開パネルディスカッションの報告
5. <連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
スフェロイドアレイを用いたバイオエンジニアリング
6. HAB研究機構 会員の貢
(1) 東北大大学院薬学研究科薬物動態学分野の紹介
(2) mRNA発現プロファイルからアプローチした薬物
動態研究
7. 会議録
8. つがる通信
9. 市民公開シンポジウムのお知らせ
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



第15回HAB研究機構学術年会

未来を切り拓く創薬と医療 —ヒト組織の活用はここまで来た！—

学術年会長：諏訪 俊男（共立薬科大学）

日 時：2008年5月16日（金）・17日（土） ※16日終了後、懇親会を行います
会 場：昭和大学 上條講堂（JR五反田駅乗換、東急池上線 旗の台駅下車、徒歩7分）
主 催：特定非営利活動法人 HAB 研究機構

年会長：諏訪 俊男（共立薬科大学）

組織委員

池田 敏彦（有限責任中間法人医薬品開発支援機構）
神村 秀隆（アステラス製薬株式会社）
北田 光一（千葉大学医学部附属病院）
谷口 英樹（横浜市立大学大学院 医学研究科）
千葉 康司（共立薬科大学）
前田 和哉（東京大学大学院 薬学系研究科）
吉田 武美（昭和大学 薬学部）

（五十音順・敬称略）

招待講演

演者交渉中

特別講演

I : ヒト組織・細胞の *in vitro* データを用いたヒト薬物動態の modelin & simulation による予測法（仮題）

杉山 雄一（東京大学大学院）

II : 承認審査サイドによるヒト組織利用データの評価について（仮題）

演者交渉中

シンポジウム

I : ヒト組織提供体制の構築－現状と将来－（仮題）

II : 創薬プロセスの加速化に向けたヒト幹細胞の産業利用（仮題）

市民公開シンポジウム

腎不全治療の最前線（仮題）

一般講演：ヒト組織を用いた研究

※一般講演を募集します。

（要旨締切り：2008年3月21日）

ヒト組織を用いた研究であれば内容は問いません。発表希望者は演題、氏名、所属および連絡先を明記の上、事務局までメールにてご連絡下さい。

＜参加費＞

HAB正会員：8,000円（当日：10,000円）

賛助会員：8,000円（当日：10,000円）（1口につきで、それ以上は非会員扱い）

非会員：13,000円（当日：15,000円）

学生：6,000円（当日：8,000円）

懇親会：7,000円

事前参加申込期限：2008年4月21日（月）

※指定の郵便振込用紙を使用して下さい。

お問い合わせ・お申し込み

特定非営利活動法人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

E-mail: secretariat@hab.or.jp / http://www.hab.or.jp

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.14 No.1 2007 10 15

C O N T E N T S

1. <卷頭言>

- H A B 研究機構理事長就任挨拶
深尾 立 (HAB研究機構理事長) ——— 2

2. <オピニオン>

- ヒト組織の利活用について思うこと
(1)臓器・組織を用いた研究について考えること
—外科医の立場から—
剣持 敬 (千葉大東病院) ——— 3
(2)臓器提供についていろいろ思うこと
原 美幸 (藤田保健衛生大学) ——— 4
(3)「法律」と「科学」一法の「合理性」を確保するには
米村滋人 (東北大学大学院) ——— 6
(4)ヒト臓器・組織の有効利用とこれまでの関わり
加賀山 彰 (HAB研究機構元理事) ——— 9
(5)理事を退任して
川原幸則 (HAB研究機構元理事) ——— 11
(6)HAB研究機構生命倫理委員会
元理事としての反省と将来展望
松村外志張 (HAB研究機構元理事) ——— 12

3. 第14回 H A B 研究機構学術年会の報告

- (1)第14回HAB研究機構学術年会を終えて
草野満夫 (学術年会長) ——— 15
(2)招待講演：米国におけるヒト試料を用いた研究の現状と将来
1) Principles of Tissue Banking and Their Role in Supporting Research Excellence: The Pharmaceutical Industry Experience.
Sandra A. McDonald, M.D.
(Pfizer, Inc. (USA)) ——— 18
2) Applications of B-CLEAR® in the evaluation of Hepatobiliary Transport and Drug-Drug Interactions in Drug Discovery and Development.
Kenneth R. Brouwer, Ph.D.,RPH, (Qualyst, Inc. (USA)) ——— 19
(3)特別講演：ヒト組織研究利用の法的・倫理的背景
町野 哲 (上智大学・法学研究科) ——— 21
(4)シンポジウム I : ヒト組織の臨床応用の現状と将来展望—再生医療に向けて—
1)バイオ人工肝臓および脾臓の開発
小林直哉 (岡山大学大学院)
2)わが国の脾島移植の現状と将来展望
剣持 敬 (千葉東病院)
3)循環器疾患に対する骨髓幹細胞移植
鈴木 洋 (昭和大学・医学部)
(5)シンポジウム II : HAB研究機構のヒト組織・細胞利用者からの報告
1)HAB研究機構からの報告
鈴木 聰 (HAB研究機構) ——— 25
2)初代培養肝細胞トランスクリプトームを用いたトリクロロエチレン曝露時のヒト・マウス・ラットの種差判別の試み
中島 宏 (慶應義塾大学・医学部) ——— 25

3)ヒト脾島を利用したグルコース応答性インスリン分泌の検討

- 岩崎 聰 (三菱ウェルファーマ株式会社) ——— 26

- 4)ヒト包皮由来のケラチノサイト、纖維芽細胞で再構築した三次元皮膚モデルを用いた皮膚研究
天野 聰 (資生堂ライフサイエンス研究センター) ——— 26

- 5)経皮吸収型製剤の開発におけるヒト皮膚利用の有用性
土屋純子 (埼玉第一製薬株式会社) ——— 26

- (6)シンポジウム III : 肝細胞を用いた研究の現状と臨床応用への新たな視点 ——— 27

- 1)凍結ヒト肝細胞の新規三次元培養法の紹介
—創薬研究でのヒト肝細胞活用における問題点解決を目指して—
山田泰弘 (田辺製薬株式会社)

- 2)創薬研究におけるヒト新鮮肝細胞の利用
三浦慎一 (三共株式会社)

- 3)肝細胞を用いた創薬研究の新展開
鳩田 薫 (ファイザー株式会社)

- 4)アデノウイルスを用いたヒト薬物代謝システムの構築
吉成浩一 (東北大学大学院・薬学研究科)

4. 第10回市民公開パネルディスカッションの報告 —29

5. <連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
スフェロイドアレイを用いたバイオエンジニアリング
大塚英典 (京都大学大学院薬学研究科) —31

6. H A B 研究機構 会員の頁

- (1)東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野の紹介
吉成浩一 (東北大学大学院) ——— 37
(2)mRNA発現プロファイルからアプローチした薬物動態研究
西村益浩 (製薬株式会社大塚製薬工場) ——— 39

7. 会議議事録

- (1)第12回理事・監事会議事録 (抜粋) ——— 43
(2)第13回理事・監事会、第5回評議員会議事録(抜粋) ——— 44
(3)第5回総会議事録 (抜粋) ——— 46
(4)第14回理事会議事録 (抜粋) ——— 48
(5)第21～27回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 49

8. つがる通信 ——— 52

9. 市民公開シンポジウムのお知らせ ——— 54

10. お知らせ ——— 55

1. <巻頭言>

HAB 研究機構理事長就任挨拶

HAB 研究機構 理事長

深尾 立



このたび雨宮浩前理事長の後任を仰せつかりました深尾立です。理事長就任のご挨拶を申し上げます。

HAB 研究機構の任務に関して以前雨宮先生からお話をうかがう機会がありました。日本においては大変難しい責務を負った組織であり、雨宮先生のご苦労も大変なことだろうと他人事に思っていました。それだけに今回のお話があった時には思いがけないことであり辞退することばかり考えていました。

1965 年インターン修了後筑波大学を 2002 年に退職するまで私は臓器移植を主な仕事としてきました。その間日本移植学会や日本組織移植学会に関わり、また臓器保存や再生医学にも少なからず関与していました。したがって臨床現場の臓器組織提供から始まり組織の保存と分配までという、HAB 研究機構の任務とは一部重なる隣り合わせの分野で私は仕事をしてきましたことになります。とはいえたる後は移植の臨床や研究とは全く無縁の病院運営に頭を痛める毎日を過ごすのみで、ヒトの組織を創薬などの研究に役立てるという世界とは全く無縁でした。しかしヒトの組織を使うという HAB 研究機構の任務の性格上、私の経験が HAB 研究機構の役に立つとの雨宮先生の強い説得により、非力ではありますが理事長をお引き受けすることになりました。

日本では移植臓器と同様にヒトの組織の入手そのものがきわめて困難なため HAB 研究機構

では米国で移植に使用されなかった提供臓器を使わせていただいている。しかし、近年欧米では市場レベルでヒトの組織や細胞が流通するようになり、日本の研究機関も HAB 研究機構とは無関係なそれらルートで組織を入手するようになってきていると聞きました。これらを含めて HAB 研究機構として解決が迫られている問題も少なくないようです。臓器移植においては臓器移植法の改正が当面の最大の課題ですが、ヒト組織利用に関しても法的整備が待たれています。また近年進歩が著しい再生医学技術で作られたヒト細胞や組織の創薬研究などの利用も夢ではなくなりました。このように今はヒト組織を使う研究の一大転機にさしかかったと感じています。この転換期の歯車を回すためには各種学会、日本臓器移植ネットワーク、日本腎臓移植ネットワークやヒューマンサイエンス振興財団のような組織ならびに企業の力、さらには行政や政治の力はもちろんですが、市民の皆様のご理解とサポートを結集する必要があります。

本機構の運営には学会、企業や研究所などの多くの著名な実力者が関与されています。それらの方々に在り方委員会をはじめ種々委員会を通してお力を振るっていただければ着実に問題は解決されてゆくものと信じています。今までに変わりませず今後とも関係方面各位の絶大なるご支援とご鞭撻を HAB 研究機構に賜りたくお願い申し上げます。

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) 臓器・組織を用いた研究について考えること

—外科医の立場から—

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター

剣持 敬

私は臓器・組織移植、消化器外科を専門とする外科医として、常に臓器・組織を実際に扱う仕事をしている。移植医療においては、ドナーから臓器・組織の摘出、保存、移植手術を行い、また消化器外科では癌その他の疾患のため臓器・組織を切除する手術を行なっている。これは法律的に認められた医療であり、患者さんのために行なうものである。しかしながら一方で、私という 1 医師の中では 1 例 1 例が新たな経験であり、勉強であり、大きな意味で研究させていただいているといつも感じる。このことは臓器・組織を用いた研究を行なう上でとても大事なことであろう。動物実験や基礎研究とは異なり、臓器・組織を用いた研究にはヒトの臓器・組織の提供が必須となる。提供者は脳死・心停止ドナーでも生体ドナー（生体臓器移植ドナーや手術摘出臓器の提供）でも、病気との闘いを終えた、ま

たは病気と闘っている患者さんの善意の提供となる。このときに、法律に抵触しないこと、提供システムの整備、完璧な承諾書作成などは必要であろう。

また移植臓器・組織提供と同様公平・公正さを求めてコーディネーターによる提供の説明も重要なことである。

しかし、もっとも重要なことは患者さんまたはそのご家族が信頼し、身を預けた医師から言われると、社会的に中立である第 3 者に言われるのではどちらが研究のための臓器・組織提供を承諾するであろうか。私であれば、間違いなく前者である。移植医療においては臓器・組織の公平・公正（これもわが国の中だけの身勝手な公平論）な配分が正義となっているが、研究のための提供はその患者さんの信頼する医師がどこまで関与できるかがキーとなるのではないだろうか。

(2) 臨器提供についていろいろ思うこと

藤田保健衛生大学 救命救急センター
愛知県臓器移植コーディネーター
原 美幸

我が国において脳死臓器移植法が施行(1997年10月)され10年が過ぎようとしています。ドナー数はいまだ年間平均5例の脳死提供と100例ほどの心停止後の腎提供です。そこで脳死ドナーからの心臓移植は10年間で46例です。一方、人口数が2倍のアメリカでは、心臓移植は年間2000例行われているということですから、このままでは100年掛けてもアメリカにおける1年で助かる人の数にもならないという驚異の差がある現状です。しかし、生体肝移植はアメリカも日本も年間400から500例です。この数字を見る限りでは日本で移植医療が求められていないわけではないのです。

死体からの提供による移植があまりにもなされていないのです。

ドナーコーディネーターとして移植医療にかかわってきて思うことのひとつに、法律やシステムが整ったかに見えてその運用などには、当事者の思いが蔑ろにされているのではないかだろうかということがあります。

脳死移植が始まって間もない頃、ある医療関係の新聞記者が意思表示カードについて言ってきたことです。「私は1番に丸をつけます。そうすればきちんと脳死の判定をしてもらえるんですよね。死に際し最高の医療が受けられるってことですよね。」これは医療不信からなのでしょうか。

ドナーカードとは本来、死んだ後の提供に対してどうしたいかという自己決定をするというはずのものです。しかし、日本では提供する人だけが脳死を人の死とするということになり、法律後にできた意思表示カードでは

□ワンポイント解説□

法の下の平等と個人の尊厳が今の日本で両立することは非常にむずかしいようです。この国の法解釈の複雑さがにじみ出ています。制度と患者の狭間に居て、本人と家族の意思を生かすコーディネートとは……。

この記者が言うように死に方の質のよなものまで選択するかのようなことになってしまった。その家族はまるで死の引導を渡すような思いになってしまうのではないか。それで家族忖度で決めることを難しくしているのではないか。そのようなことが提供もなんとなく受け入れ難いものにしているのではないかだろうかという気がします。提供についての拒否理由として、法律前後では、遺体を傷つけたくないという声から本人意思が不明もししくは無いからというものが多くを占めるようになりました。

法律施行から8年目にして「意思表示カードの記載不備に対して柔軟に対応」という厚生労働省から方針が出ました。それまでは、例えばカードの1という番号にだけ丸がない場合は、家族がどんなに本人の提供の意思が確かなものであるかを訴えても聞き入れてもらえなかつたのですが、そういう例は有効とみなされるでしょうという対応になったのです。どうして今まで家族が必死に訴えたその時に個別の判断がなされなかつたのでしょうか。7年間も無駄に数を重ねられた、そのようなカード本人や家族のことを思うと、法律や運用が移植をしたい・提供をしたいという当事者のためのものではないという思いの

する事象です。

カードといえば、『脳死の判定に従う意思』を『書面に表示』されていることが脳死提供の条件として法律第6条3項にあり、そのことを丸つけという簡潔な方法で希望に応じて脳死提供を選択できるようにしたもので、くも膜下出血で助からなかつたある方は、「私が脳死の状態になったと診断された時は利用できる私の全ての臓器を提供します」という書面を持っていました。しかし、この書面は先の法律の文言と違うということで脳死の提供はできず、心停止後の腎臓のみの提供となりました。

またアメリカ留学の経験からアメリカのドナーカードを持っている方がおりました。そのカードには、「日本の法律による脳死判定に従う」という書面表示は当然のことないので、やはりこの本人意思は認められないということになり脳死提供には至りませんでした。確かに日本の法的脳死判定は厳格であるといわれています。でも日本とアメリカで脳死の病態に違いがあるわけはありません。このドナー自身は日本の法律で脳死と判定されることに異議を挟んでいるものではないと思うのです。

先の文言が違うということなど、厚生労働省や日本臓器移植ネットワークなどが示す法の解釈は一般の方には納得しがたいように思われます。

どちらも提供したいという意思が十分に尊重されたとは言い難いのではないでしょうか。ある若い男性がくも膜下出血で突然倒れてしましました。結局脳死に至り、ポテンシャルドナーとなり、その妻に提供のオプション提示がされました。すると妻は「私に夫の腎臓が欲しい」と言いました。慢性腎不全の末期で透析導入を言い渡されているという訳です。「死後の臓器提供について話しあったことはない。したがってカードも所持していない。しかし、愛し合った妻には夫も腎臓をくれたで

あろう。」ということでした。提供先を指定することが例え身内でも認められなくなったという厚生労働省からの通達が出てまもなくのことでした。今頃、この妻は透析の日々を送っているはずです。このような移植も叶えられるような柔軟さがあつてもいいのではないかという思いになります。僧侶であるという方のブログに『本当は努力すれば何とか助かるという人までさっさと「脳死です」ということになりはしないか? 提供行為は布施業であることも認めますが……その代わりと言ってはなんですが、自分が提供できない代わりに、もし自分や家族がそういう状態になつても決して他人様の臓器は頂かないと覚悟しているし妻にもそういうふうに思っている』とありました。

病に倒れ死に直面していない方の他岸の意見ではないだろうかという思いがするものの、このような意見は提供拒否として当然に認められます。

提供に同意をする方々は、見も知らない人を助けること、人の役に立つならと、まさに利他的な思いにあふれるものであります。提供現場では、当事者ではない周囲の方々の批判めいた誤解とはかけ離れたものであるという感じをしています。

重症な臓器不全による瀕死の状態において、なんとか生きたいと救命を願う患者やもっと生かしてあげたいと思うその家族がいます。そしてその救命を可能にする移植医療があります。方や、亡くなつて誰かの役に立つなら提供するという人がいます。そしてその本人の意思を叶えたいさらにはその行為を誇りに思う家族がいます。

こういうレシピエントとドナーという移植医療における当事者である方々が報われるような環境となって、はやく一般の医療として社会に受け入れられていくことを願っています。

(3) 「法律」と「科学」—法の「合理性」を確保するには

東北大学大学院法学研究科准教授
仙台循環器病センター循環器科

米村 滋人

唐突だが、質問である。「科学」と「法律」はどういう関係にあるだろうか。このような問い合わせに対して、多くの読者諸氏は「科学を縛るのが法律だ」とか、「科学も倫理や法律に反してはならない」と答えるのではないか。あるいは、より本音に近いところでは、「法律は科学のことなど全く考えておらず、両者は無縁のものだ」という答えもあるかもしれない。これらはつまるところ、「法律」と「科学」は全く別物であり、関係があるとしても前者が後者を一方的に「支配」「拘束」しようとするに過ぎないという理解である。

確かに、昨今の科学、特に生命科学研究を取り巻く社会状況を見ると、このような答えにも無理からぬ部分がある。個人情報保護法を始めとする「法律」やさまざまな行政ガイドラインは、マスメディアや世論の動向に大きく左右されながら急速に膨張し、いまや大半の生命科学研究は何らかのガイドライン等に従う形でしか実施できない状況となっている。このような変化の荒波を正面から受けた生命科学研究者にとって、「法律」とは、科学ないし研究を外から拘束するものでしかないであろう。しかし、それは「法」の本来あるべき姿ではない、というのが本稿のテーマである。

筆者は循環器内科医であり、現在も法医学研究の傍ら臨床医療に携わっている。その

□ワンポイント解説□

私見だが、「科学的でなければ倫理的でなければならない」と聞いたことがある。ではもっと具体的に、科学と法律の関係は?著者は「法律」は「科学」の一分野で、科学者がものを言うべき分野と位置づける。

ような筆者がしばしば同僚医師たちから受けた質問に、「法律を研究するというのは、どういうことをするのですか」というものがある。いわく、「法律」というものは人が勝手に作るものであり、時代が変われば変わってしまうものである。そういうものを「研究」しても、何か「発見」できることなどあるのだろうか、というのである。自然科学の中に身を置く人々にとっては至極当然であるらしいこの質問は、しかし、「法律」ないし「法」の本質的な意義に対する重要な疑問を投げかけている。果たして法律とは、人が「勝手に」「作る」ものなのだろうか。

実際、法医学研究者は何をしているのかを、簡単に説明しよう。人により、また研究領域により多少の差はあるものの、比較的多くの法学者が行う典型的な作業を挙げるならば、第1に、日本の法学者や裁判官・弁護士などが執筆した論文(多くは特定の法解釈に関するもの)や裁判所の下した判例を学問的見地から分析し、それに対する自らの意

見を表明する作業、第2に、その前提として、諸外国(特にアメリカやヨーロッパ諸国)の過去から現在に至るまでの学説や判例の展開、また法改正の内容などを逐一調査・検討し、そのような諸外国の動きがわが国の法律に対しても何か有益な示唆を与えないかを考究する作業が中心をなす。本格的な研究をするとなると、テーマによっては古代や中世の学説文献などを含む膨大な数の海外文献を集め、それを読みこなし(当然ながら、読むのは英語文献ばかりではない。ドイツ語・フランス語はもとより、場合によりラテン語などで書かれた古い文献を読む必要もある)、10年がかりで完成した論文は数冊の本になる場合もある。

このような法学研究が現代の日本の法律に有益と言えるか疑問視する向きもある。しかし、法学者の間には、「法」というものに関するいくつかの暗黙の了解が存在し、そのためこのような作業にも十分な意味があると考えられているのである。そのような「暗黙の了解」の内容を説明し尽くすことは、筆者の能力と本稿に与えられたスペースからは極めて難しいが、ここでは1点に絞って説明すると、法学者(特に民事法系を専門とする者)にある程度共通する考え方の1つに、法ないしルールというものは、一部の人がゼロから「作る」ものではなく、ある程度までは社会の中で自然に「発生する」ものであり、法律家がなすべきは社会の中に潜むルールを「発見する」ないし「読み取ることだ、という考え方がある(法律家が重視する「正義」や「公正」などの曖昧な概念が意味するものは、実際上このような潜在的ルールであることが多い)。この考え方によれば、社会のルールの基本骨格は、ある程度まで集団の中での

合理性に基づき必然的に発生するのであり、それを安定的に運用できるよう文字の形にしたもののが「成文法」であるに過ぎない。この意味で、法と社会には対応関係があり、時代や国により社会が変われば法も変わるが、その変化のしかたにはある種の法則性とも言うべき相関があるということになる。法学者が古めかしい外国の本を読みふけるのには、このような「法」と「社会」の対応関係において現代の日本との間に共通性を見いだしているからであると言えよう。

そしてこのことは、筆者から見ると、法学は紛れもない「科学(サイエンス)」であることを意味するように思える。「法は『科学』であるか否か」という問題については法学者の間でも数多くの議論があり、決して軽々に結論を出せる問題ではないが、「法」と「社会」の対応関係を分析し、「法」の違いを合理的に説明ないし解明しようとする態度は、少なくとも「科学」の重要な要素を体現するもののように思われる所以である。ところが、実際に「法律」や「ガイドライン」を作るのは、国会であり、行政庁である。長期的には社会的合理性に裏打ちされるはずの「法」も、常に完全無欠の状態ではあり得ず、特に短期的には明白に不合理な立法がなされる可能性も十分にある。むしろそれゆえにこそ、法律や制度の内容が合理的なものと言えるか否かは常に監視・評価を受ける必要があり、マスメディアなどが主に政治的影響力を行使する形でこのような監視を行う一方で、法学者は研究活動を通じて現行制度に対する「科学的」側面からの監視を行っていると言いうる。筆者の同僚医師が感じたように、実在する「法律」は必ずしも「科学的」でもなければ、「合理的」でもない。しかしそれを「合理的」に正当

化できる「法」として運用する努力は必要であり、伝統的意味における法学は、そのようなツールとしての役割を担ってきたのである。

以上のこと踏まえると、生命科学研究に関する「法」についてはどのようなことが言えるか。ここでは 2 点に言及し、本稿の結びとしたい。まず第 1 に、近時の生命科学研究規制の拡大は、ある種の時代的要請に基づくものではあるにせよ、具体的な内容については必ずしもわが国の他の制度や諸外国の法規制と対比して十分な合理性を備えているとは言いがたい。その詳細は割愛せざるを得ないが(一部は、拙稿「医学研究における被験者意思と倫理委員会」ジュリスト 1339 号 11 ページに記した)、昨今の研究規制が生命科学研究の当事者(研究者・被験者)から発信された動機づけに基づくものでないという事情は、この点に関連していよう。このことは、医学研究規制の枠組み自体、今後の検討により大きく変化する可能性があることを意味する。医学研究規制に関しても、そのような点に十分配慮した慎重な運用を心がける必要がある。

そして第 2 に、法の合理性を確保するためには、法学者のみならず多くの関係者による監視が有用であり、生命科学研究者にも積極的な役割が期待される。もちろん、法律やガイドラインを破ってよいとは言えないが、個人情報保護法の「過剰反応」問題に表れるように、法律やガイドラインを「外から決められたもの」と見なして盲従することは、かえつて法そのものの合理性を喪失させ、社会を混乱に陥れることになりかねない。法律も「科学的」視点からの検討を要するとすれば、伝統的な法学の立場と若干の差異はあるにせよ、自然科学研究者の問題提起や提言は十分な意義を持つ可能性があると言えよう。

現在の法制度をどのように運用し、どこを改めるべきかにつき、常に考え、また実践することは、「法」の本来のあり方に照らして極めて重要である。そのような観点から法制度を、伝統的な法学の視点にとどまらず、さらに普遍性の高い「科学的合理性」に従って検討できるよう試みることも有意義であり、分野を超えた議論と協調の場が今後さらに広がることを期待したい。

(4) ヒト臓器、組織の有効利用とのこれまでの関わり

HAB 研究機構 元理事

加賀山 彰

本年 3 月末をもって、それまで勤務していました製薬企業を退職いたしました。これに伴い、これまで 8 年間務めさせて頂きました HAB 研究機構の理事を、本年 5 月で退任させて頂くことになりました。この間 HAB 研究機構の事業活動に参画させて頂くことができましたことは、私にとりまして大変有意義な経験であったと感謝致しております。HAB 研究機構は主な事業活動として、ヒト臓器、組織の有効利用と広く取り組んでこられました。私もこれまで製薬企業での業務を通して、また HAB 研究機構の理事としてヒト臓器、組織の有効利用と関わりを持ってきました。そこで本コーナーにおいて、「ヒト臓器、組織の有効利用との関わり」についての思いを少し書かせて頂くことに致しました。

私のヒト臓器、組織の有効利用との関わりについて思い返してみると、これまで勤務しておりました製薬企業で免疫抑制剤の研究開発に携わったのが最初でした。ヒト臓器の有効利用と言いますと、先ず臓器移植が思い浮かびますが、臓器移植は臓器の機能不全をきたした患者さんに、施される最終的な治療法です。その際に必ずと言っていいほど拒絶反応が起ります。免疫抑制剤はこの拒絶反応を抑え、臓器提供者から託された貴重な臓器が患者さんの体内で生着するのを助ける薬です。当時、私は製剤研究を担当し

□ワンポイント解説□

製薬企業で移植免疫抑制薬を開発した実績と、HAB 研究機構の運営に携わってきた経験を振り返って、これからヒト組織の取り扱いについて貴重なご意見を頂きました。

ておりましたが、つくばの研究所でこれまでにない強い免疫抑制活性を持った化合物が見つかり、小さなサンプル瓶の底にくっついている僅かな原末から製剤検討を開始しました。開発が進むにつれ臨床投与を目指した製剤研究にも携わりました。私は製剤研究が専門でしたが、自分自身で動物の移植試験も行い、この薬の能力を最大限に引き出す製剤を見出す為の研究に夜も休日も没頭したのを懐かしく思い出します。幸いにしてこの薬は開発に成功し、世界の移植医療の現場において広く使用されています。患者さんにとって掛け替えの無い移植臓器を拒絶反応から守ることに少しでも貢献することができ、医薬品研究に携わる者として大きな喜びを感じています。

その後、製剤研究所から薬物動態研究所に移りましたが、ここにおいてもヒト組織と深い関わりがありました。医薬品研究開発もそうですがヒトを対象とする医学、生命科学研究にはヒトの臓器、組織が不可欠です。この研究所では創薬の初期研究段階で、化合物の薬としての有

用性を見極めるために、ヒト組織を用いた試験からヒトにおける体内動態を推測しました。ヒトにおける薬物の体内動態の良し悪しは化合物の医薬品としての運命を決定付けますが、動物を用いた試験だけでは、ヒトにおける薬の吸収性や血液中濃度の精度の高い予測が出来ません。ヒトの組織を用いることで、この予測精度を高めることができます。この試験には、ヒト肝臓から調整した代謝酵素を含む組織画分やヒト肝細胞が必要でした。このように薬物動態研究所では、ヒト組織を利用して頂く立場から関わりを持ちました。

また薬物動態研究所に移るとほぼ時を同じくして、HAB 研究機構の理事を務めさせて頂くことになり、事業活動を通して、ヒト臓器、組織の有効利用に関わることが出来ました。ヒト組織、臓器の有効利用は欧米の方が日本よりはるかに進んでいます。先ほど述べましたヒト代謝酵素画分や肝細胞は、死体から摘出された臓器、組織から調製されますが、海外からの供給に頼っています。これは欧米が合理的な契約社会であることが大きく関係していると思えますが、一方日本特有の死に関する宗教観、倫理観も要因としてあると考えられます。したがって日本において、死体から摘出されたヒト臓器、組織の有効利用を広めるには一般市民の皆様のご理解と賛同が必要と考えられます。HAB 研究機構はこれにも力を注いでこられました。

かつて HAB 研究機構の学術年会で、亡くなられたお子様の臓器を移植に提供された父親の方のお話を聞かせていただきました

機会がありました。

臓器を提供される側の想いを直にお聞きすることができ、熱く胸を打たれたのを思い出します。一般市民の皆様と、シンポジウム、講演会を通してこのようなお話を一人でも多くの方にお聞き頂き、臓器、組織の有効利用に関して一緒に考える活動をなお一層広めて頂ければと思います。

日本においては臓器の移植に関する法律でも日本人の死生観に配慮がなされていると考えられます。HAB 研究機構では移植に使用できなかった臓器を、研究の為に有効利用できる道を開くため、これまで力を注いでこられました。現在の移植法においては移植に使用できない臓器は廃棄されるのみで、他の有効利用に道が開かれていないからです。お恥ずかしい話ですが、私は HAB 研究機構の理事になるまでこのことを知りませんでした。掛け替えの無い貴重な臓器ですので、提供される方の事前の同意が必要であることは申すまでもありませんが、移植に使えない場合にも、ヒトの生命、治療に関する研究に役立てることが出来る道が早く開かれることを期待しております。

最後になりますが、これまで微力ではありましたが HAB 研究機構の事業に参画させて頂き有り難う御座いました。今後新理事長の下で HAB 研究機構が、益々発展されることをお祈り致しております。

(5) 理事を退任して

HAB 研究機構 元理事

川原 幸則

HAB 研究機構の設立趣意に賛同して入会し、少なからずその恩恵を受けてまいりました。設立当初のヒト組織、特に肝臓およびミクロソームを研究用として利用することは容易ではなく、やむを得ず海外への委託研究という形態で活路を見出す状況に置かれておりました。私共、ヒト治療用医薬品の研究・開発に従事する者にとって、各種動物による評価はあくまでも動物の成績であり、ヒトへの外挿は予測でしかありませんでした。一例を挙げますと、ある候補医薬品の腎への影響を観る試験として、ウサギの試験成績を重視する状況にあったとき、他のマウス、ラット、モルモット、イス、サルなどの動物では腎への影響が高用量投与時にも認められないにも拘らず、僅かにウサギのみに影響が観察されたことがありました。

そのことは最終的にウサギの腎排泄系がヒトを含めて他の動物種とは異なることが明らかとなり、動物実験成績の限界を経験したことがあります。このことは氷山の一角であり、ヒト細胞、組織の有効利用へのアプローチが待望されておりましたので、HAB 研究機構の活動は大変期待しておりました。その後の動向につきましては皆さんご存知の通りの発展を遂げております。特に、前雨宮理事長のお骨折りにより、特定非営利活動法人として名実共に独立した組織に生まれ変り、活動拠点も現在地に移籍しましてから、行政、研究、企業等から高い評価が得られるに至っております。今後も高い指針を掲げ、関係機関をリードする役割を担って、益々発展することを祈念しております。ありがとうございました。

(6) HAB 研究機構生命倫理研究委員会

元理事としての反省と未来への希望

HAB 研究機構 元理事*

松村 外志張

2000年から2007年まで、理事としてお手伝いをいたしました。この間、学術年会、市民講演会、理事会、事務局会議、等々を通じまして沢山のことを学ばせていただき、また沢山の方々との交流の機会をいただきました。それにもかかわらず、私自身がお手伝いできたことがいかに少なかったか、まことに心寒いものがあります。しかしながらこの機会をいただきましたので、今後の皆様のご活躍とご発展を祈る一心で思い出をたどりました。

小生、理事としてお手伝いすることになった2000年以前にも、勿論HAB協議会のことはよく存じあげておりました。HAB協議会は、2002年に特定非営利活動法人HAB研究機構として設立される以前に、1994年以来、人体組織の研究分野への供給事業を中心とする任意の団体として活動しておりました。

創立者である宍戸亮代表、宍戸亮代表を継がれた佐藤哲男代表、その佐藤先生を継いで雨宮浩先生が代表にご就任されるに至り、雨宮先生から手伝いをするようにとのご指示があり、理事の末席を汚すこととなったのです。

すでに任意団体として知られた団体ではありましたがあ、やはり人体の組織という、値段で評価することのできない貴重な研究対象を取り扱う団体ですから、特定非営利活動法人として公的に認められた立場を獲得す

□ワンポイント解説□

NPO法人という小さな組織のなかで無限とも思える生命倫理を追求した筆者が残すスコープ＆リミテイションは、HAB研究機構の今後の活動に活かされるはずです。

ることは念願でした。当時、理事と事務局を中心とした事務局会議は毎月開催され、周到な準備がなされて、現在の特定非営利活動法人としてのHAB研究機構が発足することとなつたのです。

HAB研究機構にはしっかりした倫理審査委員会があります。この委員会は、HAB研究機構が取扱う人体組織を用いて研究する機関の研究課題を審査する委員会です。その他に、倫理にかかるもう少し自由な課題を追求できる委員会を持とうというのが雨宮理事長のお考えでした。そしてその委員会をお世話するようにとの依頼を受けたのです。生命倫理研究委員会という名称になりました。

生命倫理研究委員会は自由な活動が許されましたがあ、小生としては、HAB研究機構が実務を取り扱う団体であることを念頭において、倫理的な課題を多く含みながらも、実務につながる課題を検討することが望ましいと考えました。主に取り上げたのが川崎病組織コレクションの設立に関する検討です。

この課題に取り組む糸懸かりは HAB 研究機構のパートナーである米国の NDRI を訪問した際に、先方から出た話題によるものです。御存知のように川崎病は当時日本赤十字病院の小児科医であった川崎富作先生が、世界に先駆けて発見した小児の病気です。現在では、当初のような死亡や重篤な後遺症といった危険はある程度回避できるまでに医療が進歩してきました。しかしながら、現在においてもまだ病因が不明で、しかも、10 年以上の長期にわたって後遺症が進行し、青年期にいたって突然に倒れるといった例も知られるように、引き続き危険な病気です。さらに世界的にもこの病気が増加していることが知られています。このような経過で、最近は日本のみでなく、諸外国でも熱心に研究されるようになってきているのです。

HAB 研究機構が川崎病の研究に対してなんらかの貢献ができる可能性は、決して少なくないとの当初の判断がありました。なにより、病気の発見者である川崎富作先生が日本に、しかも身近な東京で引き続き川崎病患者のために、また川崎病研究のために粉骨碎身しておられます。また、浅井満様を代表とする患者ご家族の会も活発に活動しています。さらに研究の面でも、東邦大学、自治医科大学、東京逓信病院等から、川崎病研究会において、あるいは学会誌を通じて、活発な研究発表が続いている。

川崎先生を訪問して、この課題について HAB 研究機構が取り組めるかどうか、お話しを伺いに参ったとき、川崎先生から、川崎病研究のための人体組織コレクションの必要性について、熱心にお話下さり、即座に

協力する旨のご返事をいただきました。

当初はこのようにそれぞれ熱烈に川崎病に取り組んでおられる方々の輪の中に入つて、研究を対象とする人体組織を取り扱う専門集団としての HAB 研究機構が果たす役割をきっと見いだせるものと考えておりました。その上で、患者家族の会の皆様、ならびに先生方との交流の機会を企画し、実際に交流を行ってきました。

しかし残念なことに、このような交流を進めている間に、さまざまな困難があることが分かりました。結局は、川崎病経験者に由来する人体組織を川崎病研究に提供するという具体的な事業を立ち上げる、という努力については、理事会の判断として、それを断念することになったのです。

ここですべての困難について列記することはできません。しかし代表的には以下のようなことがあったと思います。一つには、研究のために人体組織を提供する、ということであるが、提供する側からは、どのような研究になにを提供すれば、どのような成果が上がるのか、具体的に知りたいという希望があります。研究目的の組織コレクションにつきものの課題として、当初その組織コレクションでどんな研究ができる、どんな結果が期待されるか、ということを明確に提供者に説明することに限界がある、ということがあります。そのような疑問のなかには、組織でなくても、血液のように比較的容易に収集できるコレクションでも相当な研究が可能なのではないか、パラフィンブロックのような病理組織コレクションではできず、より新鮮組織のコレクションが絶対に必要なのかどうか、といった疑問があります。

組織コレクションがあれば、そこからさまざまな試行錯誤を経て成果ができるかもしれません、研究の発想は研究者の大切なプライオリティーに属するものであり、そのアイデアのすべてを提供者に公開しなければ、組織を提供していただけない、ということであれば、研究者としても創造力が萎えてしまうというところもあるのではないか。』

また研究者の中でも、研究材料としての人体組織に対する一種の縛張り意識といいますか、自分で集めたモノは他人には使わせたくない、といった感覚がなきにしもあらず、という印象もありました。

しかし最大の原因はそうでなくて、この課題を生命倫理研究委員会の課題として設定し、そのお世話をしてきた私にあったように思います。無報酬のボランティアとして、それなりの意識をもって非営利事業への貢献を志したのではありますが、やはりその思いと実行力において、不足なところがあった、といわざるを得ないのではないか。なによりも自戒の念を込めて、そのような反省があります。

HAB 研究機構程度の規模の特定非営利法人として、専従者を増やすことは容易なことではありません。場合によっては他の特定非営利法人との協力関係を模索することも必要なことかもしれません。いずれにせよ、今後とも着実な非営利事業の展開がありますように。関係者ご一同の思いが実現いたしますように、心から祈っております。

末筆になりましたが、生命倫理研究委員会において活発にご活動をいただきました委員各位、浅香勲様、池田敏彦様、絵野沢伸様、木内政寛様、嶋津格様、武藤香織様、ならびに委員会の活動を終始ご支持いただきました、雨宮浩前理事長様ならびに鈴木聰事務局長様に厚く御礼申し上げます。

*株式会社ローマン細胞工学センター

3. 第 14 回 HAB 研究機構学術年会の報告

2007 年 5 月 18・19 日、昭和大学上條講堂において、第 14 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「より良い医療をめざして－再生医療に向けてのヒト組織の活用－」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草野満夫先生からのご報告および講演の一部をご紹介させて頂きます。

(1) 第 14 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 草野 満夫 (昭和大学 一般・消化器外科)

本年会は“より良い医療をめざして－再生医療に向けてのヒト組織の活用－”というテーマを掲げ、2007 年 5 月 18,19 日の 2 日間、昭和大学の上條講堂で開催された。

ご承知のように HAB 研究機構は人間(human)と研究に供される動物(Animal)が二人三脚で、人々の健康の維持、病気の治療に役に立つ研究を推進して、新薬はじめとする新しい診断治療法を開発することを目的としている。これまで動物を用いた研究あるいは手術で摘出されたヒト組織、移植に使えなかった摘出臓器を活用して、様々な疾患に対しての新たな治療法の開発に貢献してきた。

今回は外科医の立場から、如何に薬学をはじめとする基礎系分野と臨床との接点を見いだし、垣根を越えた次世代に向けたあらあらたな展開を求めて、“再生医療”をメインテーマとして掲げた。近年の再生医学の発展は実験研究室から臨床の現場へと応用され、新たな医療技術として大きな期待が寄せられている。肝移植は欧米においては脳死患者より臓器提供を受け、本邦での生体肝部分移植では健康な人から、時には 60%もの臓器が摘出、移植されている。いずれも提供臓器不足で、恩恵を受けられる患者は少ない。再生医療が発展することによって、わずかな自分の細胞で、臓器機能補助、組織再

生が可能となる。

本会では再生医療の中でも、多機能を有し、その旺盛な細胞増殖能を有す肝細胞の臨床応用に焦点を合わせ、その現状、これからの課題についてのシンポジウム、発表、討議が行われた。

その他、一般口演として“ヒト組織を用いた研究”、特別講演としてヒト試料の研究目的で利用について一法的・倫理的考案－と題して町野朔(上智大学・法学研究科)先生、米国からは Sandra A.McDonald 氏による製薬企業における組織バンクと研究のあり方についての講演、Kenneth R Brouwer 氏による薬物代謝に重要な肝胆管輸送機能についての講演があり、ヒト組織利用にあたっての基礎的そして法的倫理的問題などについての貴重な提言、研究成果の発表があった。3 つのシンポジウムについてはそれぞれの報告をご覧頂きたいが、どのシンポジウムも現状をしっかりと見据えて将来を展望した討論が活発に行われた。一般講演でも明日の再生医療につながる有意義な研究成果が報告され、実り多い、充実した年会であった。シンポジウム、講演以外に本学術年会で毎回、市民公開講座を開催している。

今回は“大腸がんはもう怖くない！”をテーマに昭和大学消化器外科の角田明良准教授、同

消化器内科の金子和弘講師(現国立がんセンター東病院)と大腸癌の抗ガン剤、TS-1を開発した大鵬薬品工業株式会社研究部長の福島正和氏に講演いただいた。

女性では癌のなかでもっとも多い癌で、2012年には男女ともっとも多い癌でとなることが統計学的に示されている。

早期に発見できれば、内視鏡で切除可能であり、その後の経過も順調である。大腸癌がなぜできるのかどのように発育、進行していくのか、早期癌の治療法についてわかりやすい説明をいただいた(金子先生)。しかし発見が遅れると、手術も大きくなり、また肝臓や肺に転移する。手術は最近ではできるだけ傷の小さな低侵襲手術が行われているが、手術時間が長くかかる、出血に対して対応が遅れるなどの欠点がある。これらの二つ手術の長所をあわせた腹腔鏡下用手補助手術を行い、より患者さんにやさしい、安全な手術を行っている(角田)。また直腸手術は排便機能、性機能を傷害するおそれの手術で、また場合によっては人工肛門を余儀なくされる場合がある。これら直腸、肛門そして膀胱機能を温存し、さらに人工肛門を作らない手術も行っている(角田)。

また、TS-1 という今多くの癌に用いられている抗ガン剤についてその研究開発過程について福島氏より、話をいただいた。一つの薬剤が世に出るまでの研究開発のご苦労と、癌を叩くという執念が感じられた。

200 人ほどの聴講者でこの市民公開講座を過去にも何回も聴講された方もおられ、メモをとりながら聞き入ってる人も多かった。

講演後の質問も鋭く、いかにこの病気について正しい知識を身につけたいとの思いが伝わってきた。数日後、診察を受けたいがという問い合わせが数件 HAB 研究機構事務局、私にもあった。大変有意義な市民公開講座であった。

最後にこの年会に講演、司会を快く引き受け戴いた演者、先生方に厚く御礼申し上げます。

当日会場で活発な討論を戴いた出席者の会員の皆様、そして本年会の準備、運営戴いた HAB 研究機構の鈴木、由井さんはじめ、会場係の昭和大学第二薬理の倉田先生はじめ教室の皆様、第二外科の先生方、そして協賛いただいた製薬メーカーの方々に深く感謝申し上げます。

プログラム

1日目：2007年5月18日（金）

一般講演

病的肝臓の研究利用

-脂肪肝のCYP2C9 発現・活性に及ぼす影響-

小原美由紀（千葉大学大学院）

新たなCYP3A 活性評価法としての

ランソプラゾールスルホン体測定の有用性

柳田洋平（聖マリアンナ医科大学）

Cimetidineによるdiclofenac代謝阻害

-可逆的か不可逆的か-

奥平和穂（東邦大学・薬学部）

パターン基板と血管内皮細胞共培養の組み合

わせによるヒト肝細胞スフェロイド培養系の

小スケール化の試み

絵野沢 伸（国立成育医療センター研究所）

肝冷保存における2層法の有用性及びヒト肝細胞移植への応用に関する検討

大平正典（昭和大学・医学部）

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた強力ネオミノファーゲンシーよるヒト肝細胞増殖への影響の検証

阿部一樹（株式会社ミノファーゲン製薬）

特別講演

ヒト試料の研究目的での利用について -法的・倫理的考察-

町野 朔（上智大学・法学研究科）

シンポジウムⅠ

ヒト組織の臨床応用の現状と将来展望－再生医療に向けて

バイオ人工肝臓および脾臓の開発

小林直哉

(岡山大学大学院・医歯学総合研究科)

わが国の脾島移植の現状と将来展望

剣持 敬

(独立行政法人国立病院機構千葉東病院)

循環器疾患に対する骨髄幹細胞移植

鈴木 洋

(昭和大学・医学部・第三内科)

シンポジウムⅡ**HAB 研究機構のヒト組織・細胞利用者からの報告****HAB 研究機構からの報告**

鈴木 聰 (HAB 研究機構)

初代培養肝細胞トランスクリプトームを用いたトリクロロエチレン曝露時のヒト・マウス・ラットの種差判別の試み

中島 宏 (慶應義塾大学・医学部)

ヒト脾島を利用したグルコース応答性インスリン分泌の検討

岩崎 聰 (三菱ウェルファーマ株式会社)

ヒト包皮由来のケラチノサイト、繊維芽細胞で再構築した三次元皮膚モデルを用いた皮膚研究

天野 聰

(資生堂ライフサイエンス研究センター)

経皮吸収型製剤の開発におけるヒト皮膚利用の有用性

○ 土屋純子、川村尚久

(埼玉第一製薬株式会社)

招待講演

米国におけるヒト試料を用いた研究の現状と将来

Principles of Tissue Banking and Their Role in Supporting Research Excellence: The Pharmaceutical Industry Experience.

Sandra A. McDonald, M.D.

(Pfizer, Inc. (USA))

2日目：2007年5月19日（土）**招待講演**

米国におけるヒト試料を用いた研究の現状と将来

Applications of B-CLEAR® in the evaluation of Hepatobiliary Transport and Drug-Drug Interactions in Drug Discovery and Development.

Kenneth R. Brouwer, Ph.D., RPH., (Qualyst, Inc. (USA))

シンポジウムⅢ

肝細胞を用いた研究の現状と臨床応用への新たな視点

創薬研究におけるヒト新鮮肝細胞の利用

三浦慎一 (三共株式会社)

凍結ヒト肝細胞の新規三次元培養法の紹介－創薬研究でのヒト肝細胞活用における問題

点解決を目指して－

山田泰弘 (田辺製薬株式会社)

肝細胞を用いた創薬研究の新展開

嶋田 薫 (ファイザー株式会社)

アデノウイルスを用いたヒト薬物代謝システムの構築

吉成浩一 (東北大学大学院・薬学研究科)

第10回市民公開シンポジウム**市民公開パネルディスカッション**

「大腸がんはもう怖くない！」

新しい抗ガン剤 TS-1:その開発におけるノウハウ
福島正和 (大鵬薬品工業株式会社)

最新の大腸癌治療－4Sの挑戦－

角田明良

(昭和大学・医学部・一般・消化器外科)

大腸癌は予防できるか－内視鏡医の立場から－

金子和弘 (昭和大学・医学部・消化器内科)

(敬称略)

(2) 招待講演：米国におけるヒト試料を用いた研究の現状と将来

1) Principles of Tissue Banking and Their Role in Supporting Research Excellence : The Pharmaceutical Industry Experience

Pfizer, Inc. (USA)

Sandra A McDonald, M.D.

本年の HAB 研究機構学術年会においては、ファイザー株式会社（米国）の Sandra McDonald 博士により「米国におけるヒト試料を用いた研究の現状と将来」と題する招待講演が行われた。 McDonald 博士は病理学者として長年にわたり組織バンクでの勤務経験をもっている。今回はファイザー株式会社の組織バンクの責任者として、米国の製薬企業におけるヒト組織の供給体制について講演した。米国では、医薬品開発におけるヒト組織の重要性と需要が年々増加しており、ファイザー株式会社の場合、米国の組織バンクが世界各国のファイザーグループへの供給を担っている。供給しているヒト組織はその使用目的により、新鮮材料、凍結材料、単離細胞、などが主なもので、患者から採取した新鮮材料の一部はパラフィンブロックにして病理試験に用いられる。

McDonald 博士の経験によれば、入手した組織をバンク化する場合にはいくつかの問題点がある。例えば、外部から入手した組織サンプルは必ずしも希望する疾病の患者からのものでない場合、また、質的にも常に良質なものが入手出来るとは限らない。

入手した試料の中には、研究の目的に

応じて細胞を単離して用いることが少な
くない。また、がん組織の周辺組織を採
取し、その中に含まれる非腫瘍組織を用
いる場合は、その分離に十分な注意が必
要である。一般に、研究者がヒト組織を
用いた試験を計画する場合、組織の病理
学的正常性や質的評価が試験の結果を左
右する重要な要因となる。

最近、膨大な数の組織サンプルを迅速
にスクリーニングする場合に、Tissue
microarray (TMA)が極めて有用な手段
として用いられている。この場合、種々
のドナーサンプルが、試験に適切か否か
を選別するのに病理学者が重要な役割を
果たしている。また、品質保証試験の目的
で試料を選別する場合には、TMA は極
めて効率的に使用されている。企業の場
合、組織バンクと社内研究者とのコミュ
ニケーションは、その試料を有効活用す
るために極めて重要である。その意味
で、バンクの責任者は一つのプロジェクト
を遂行するために、最適のヒト組織を
供給することを心がけなければならない。
さらに、バンク責任者は、組織の品質に
ついて社外の試料提供先と十分なコミュ
ニケーションを取る必要がある。

バンク責任者は、ヒト組織の収集の実
際を熟知しなければならない。これは、

組織バンクから遠距離にある供給元から入手する場合には特に重要である。中でも、供給元の個人と密に相互理解を持つことが、良質の組織を繰り返し入手するために不可欠である。さらに重要な事は、供給元へ届けられた組織はすでに患者から離されているので、バンク責任者は、

供給元から研究者へ届けるまでに如何に適切に取り扱い、かつ輸送するかである。組織を供給する患者の状態を十分に把握して、適切な試料を研究者に提供するのがバンク責任者の重要な責務である。

(文責：千葉大学名誉教授 佐藤哲男)

2) Application of B-CLEAR® in the evaluation of Hepatobiliary transport and Drug-drug interaction in drug discovery and development

Qualyst Inc.USA
Dr. Kenneth Brouwer

Application of B-CLEAR® in the evaluation of Hepatobiliary transport and Drug-drug interaction in drug discovery and development という演題で、米国 Qualyst 社の Dr. Kenneth Brouwer から座長の杉山雄一先生の司会でご講演をいただきました。

従来、この分野の研究は、細胞の膜ベシクルやトランスポーター発現系を用いて行われてきました。一方で、University of North Carolina の Prof. Kim Brouwer らの研究により、肝細胞を初代培養する際に、培養細胞のディッシュとの接着面だけでなく、上面にもコラーゲンをコートする「サンドイッチカルチャー」と呼ばれる培養法を用いることにより、血管側だけでなく胆管側トランスポーター機能が維持されることが報告されました。そこで、これを用いてトランスポーターの研究が出来ないだろうかと考え、胆汁排泄を検討する系を開発なさったということで、B-CLEAR®と命名されたとのこ

とでした。

肝細胞は単離後、サンドイッチカルチャーで培養をすると、次第にトランスポーターの局在を形成し、胆管側膜に局在するトランスポーターがタイトジャンクションに囲まれた胆汁ポケットに集まってきて、培養開始 4 日後にはきれいな局在を完成し、さまざまな実験に供することが出来るということでした。実際、MRP2 および MRP3 との蛍光染色法によって染色すると、蛍光の局在が観察され、さらに MRP2 の局在と、Carboxydichlorofluorescei を添加した系の結果とが一致していて、B-CLEAR®でより *in vivo* に近い胆管側膜構造が形態学的な観察で示されました。

トランスポーターを介した薬物輸送に関する研究では、OATP の阻害剤である Gemfibrozil を Rosuvastatin と併用すると、Rosuvastatin の血中濃度が上昇するように、トランスポーターを介した薬物間相互作用が報告されていますが、Dr.

Brouwer らは、B-CLEAR®の系で、このトランスポーターを介する相互作用を評価できることを示されました。また、トランスポーター基質となる薬物をincubation buffer 中に加え、反応を行った後 buffer 中（細胞外）に残った薬物を回収した後、Ca²⁺フリーにすることで、胆汁ポケットに蓄積した薬物を回収・定量することができ、その後、常法により、細胞を可溶化することで細胞内に取り込まれた薬物を回収できるため、この実験系では、細胞内外の薬物と胆汁排泄する薬物の濃度を評価することが出来るということが示されました。この方法により、タウルコール酸やローダミン等11種類の薬物でラットを用いてin vivoとの胆汁排泄クリアランスの相関をみたところ非常に高い相関が認められたとのことでした。

現在はヒト肝細胞を用いてラットの系と同様な結果を次々に出されているということで、今後、この技術を用いることで薬物の胆汁排泄クリアランスが計算できることになり、医薬品の開発研究に大きく貢献することが期待されます。

B-CLEAR®のシステムではP450を介した代謝能が、急激に低下するもののグルクロン酸抱合能は高く維持されるということでしたが、P450の活性も長期間維持する系が開発されれば、トランスポーターに関する基礎的な研究だけでなく、代謝も含んだ評価が可能となり、医薬品の開発研究までさまざまな分野での応用が期待される B-CLEAR®のシステムであると感じました。

(文責：HAB事務局)

(3)特別講演：ヒト組織研究利用の法的・倫理的背景

上智大学・法学研究科

町野 哲

NPO 法人 HAB 研究機構（以後 HAB）の将来を見据えた、極めて重大にして重要な内容が、この特別講演で明らかにされた。すなわち、日本国内で心停止死体からの腎提供が行われる際に、そのドナーから移植非該当臓器の組織の提供を受け、バンキングし、研究者に配布し、研究に役立てることに違法性が発生しないのか、あるいは倫理的な問題は無いのか、またどのような方針を立てるべきか、まさに HAB のこれから活動のあり方と活動そのものの是非を問うものであった。新鮮ヒト組織の研究使用は、より安全にして有効な医療上の技術あるいは製品を世に送り出すことを目的とする。現在、それら新鮮ヒト試料は総て米国 NDRI の協力によって米国人が提供した組織を入手し配布しているが、本来、新医薬技術は、種族特異性を視野にいれた有効性あるいは毒性が確認されるべきであり、それには日本人由来のヒト試料を使った研究が不可欠なのは明らかである。

特別講演の町野朔教授には、2005 年 12 月以来本年 3 月まで 10 回にものぼる人試料委員会の座長をお願いし、縷めていただきだ。今回の特別講演は、その集大成である。以下にご講演の概略を紹介する。

まず序論として、演者は長年の経験から、生命科学についての倫理と法の扱い方がネガティヴ思考的な混迷状態にあり、ポジティブ思考の必要があることを強調された。

次に総論的に、法令が適用できるかどう

かは、規制の目的・趣旨を理解して、初めて判断できるものであり、一般に死体に何らかの処置を行う行為には死体損壊（刑法 190 条）が適用するが、これに対し死体損壊の違法阻却事由を定めている法律として墓地埋葬に関する法律、死体解剖保存法、臓器移植法がある。しかしこれらの条文に当たらない行為（例えば研究）は一切許されないとということではないこと。またこれらの法律は、われわれが目的とする研究用新鮮ヒト組織を採取するということを想定して立法されたものではなく、従って目的を異にする法律であるため、HAB の想定する作業に適用されることはないこと。ただし死体に対する国民の感情を保護すべしとする点は大切であり、適用する法令がない場合には倫理面での適否の議論が重要であることを述べられた。さらに行行政倫理指針については、法的拘束力はないが、具体的な事例に該当する場合には遵守するべきであると述べられた。

HAB の想定する作業（HAB 構想）は、心停止死体から移植のために腎提供する際に、移植腎以外の臓器（移植非適応とされた非摘出腎を含む）から研究用に組織を採取し、これを研究目的にそって処置し、バンキングし、そして研究者に配布するというものである。

そこで HAB 構想に対しての各論的議論として、まず死体解剖保存法については、医学教育・公衆衛生の目的で行われる死体

の解剖・保存でないものには死体解剖保存法の適用はないこと。従って、HAB 構想である研究のための死体からの組織の採取・バンキング・配布は、死体解剖保存法の適用を受けないこと。また臓器移植法については、目的を移植とし、対象を臓器としているので、目的を研究とし対象を組織としている HAB 構想への適用はないこと。ただしゲノム解析を伴うときにはゲノム指針に従うこと。また個人を特定できる人由来の材料及データに関する研究に関する臨床研究倫理指針を遵守し、必要な試料情報(ドナーの死因、年齢、性別、病歴、薬歴、生活習慣歴など)を除いた個人情報を保護するために連結不可能匿名化が必要なこと。そのためには配布機関を HAB の外に求めること。以上 HAB 構想に関与すると考え

られる刑法 190 条、墓所埋葬法、死体解剖保存法、臓器移植法の 4 法との関係と行政倫理指針との関係が明らかにされた。

最後に、HAB 構想に適用する法令・指針がないことから、それに代わり倫理的論拠が必要であり、ヒト試料使用の倫理性に配慮していることを示すことが必要であること。従って倫理委員会での審査のあり方についての提言が述べられた。

以上、総括すると、HAB の構想に直接関係する法律はないが、そのかわり倫理性を確実に担保する必要があることをご教示いただいたと考える。従ってその実行にあたってのわれわれの責任は大きく、本特別講演内容をどう具現化するかが、今後のわれわれの責務と信じる。

(文責：HAB 研究機構理事 雨宮 浩)

(4) シンポジウム I :

ヒト組織の臨床応用の現状と将来展望 一再生医療へ向けて

1) バイオ人工肝臓及び脾臓開発の現状

岡山大学・医学部・歯学部附属病院 小林 直哉

2) わが国の脾島移植の現状と将来展望

独立行政法人国立病院機構千葉東病院 剣持 敬

3) 循環器疾患に対する骨髄幹細胞移植

昭和大学・医学部 鈴木 洋

再生医療は、今回の学術年会のテーマでもある。国立がんセンター研究所の落谷孝広先生と私が司会を担当した。この分野では日本を代表する3人に講演いただいた。再生医療とは、病気、怪我あるいは老化等により機能が衰えた、または失われた臓器、組織を正常（健康な状態に）に戻す医療である。アルツハイマーの脳疾患から、心臓・血管そして肝臓、脾臓等の消化器疾患、眼科さらには皮膚、骨、歯などほとんどの疾患が再生医療が対象となる。今回はとくに期待されている3つの領域を中心にシンポジウムが行われた。

小林直哉（岡山大学・医学部）先生は肝臓の再生医療の第一人で、“バイオ人工肝臓および脾臓の開発”というテーマでお話をいただいた。ご承知のように肝臓はウィルスによる肝炎、肝硬変、癌などがあるが、インターフェロンによる肝炎ウイルスの排除、癌に対してはラジオ波焼灼療法、外科的切除さらには進行した肝疾患に関して移植、とくに本邦では生体

部分肝移植が行われている。肝臓の再生医療の対象は急性、肝硬変による肝不全で何らかの肝機能の補助が必要な疾患である。現在行われている生体肝移植は健康な人から肝臓の一部（多いときは60%にもなるが）を摘出し、患者さんに移植する。欧米では脳死患者さんから摘出した肝臓を用いているが、部分肝移植でも脳死からの移植でも提供臓器の極端な不足により、移植を受けられないまま、亡くなっている患者さんも少なくない。

こうした肝移植に対して、再生力が旺盛な肝細胞を利用して失われた肝臓の機能を蘇らせること究極の目的として、小林先生は低酸素状態に弱い肝細胞に特殊な遺伝子を埋め込み、また肝再生を促進するHGFを臓器を作る元となる胎生幹細胞（ES細胞）に導入して、長期間肝機能を維持できる肝細胞を開発した。それを用いた人工肝臓を作成、大量肝切除動物実験モデルを用い、良好な成績が得られている。外科的脾臓全摘出豚モデルを用いた糖尿病に対する細胞移植研究につ

いても言及された。今後、さらに大動物実験でその有効性を確認する必要があるが、一步臨床応用への道が開けた感がある。

次に剣持 敬（国立千葉東病院）先生には“我国の臍島移植の現状と将来展望”と題して、生活習慣病の代表である糖尿病に対する再生医療について話をいただいた。糖尿病は“メタボリック・シンドローム”がさらに進行した段階で発生し、現在 750 万人以上と推定されている。進行すると腎臓が障害され、また糖尿病性網膜症を引き起こし強度の視力障害を来す恐ろしい病気である。現在、インシュリン療法が主体であるが、血糖がコントロールされても腎障害、網膜症の進行を完全には止めることができない。インシュリンでコントロール困難な糖尿病もある。これらに対して欧米、（症例は少ないが日本でも）、臍島移植が行われているが、肝移植同様、提供臓器が極端に不足している。そんな現状で、剣持先生らは臍島のインシュリンを産生するランゲルハンス氏島細胞の移植による糖尿病の治療法を開発し、これまで 24 例の臨床例においても良好な結果がえられている。しかし、完全なインシュリン離脱までには至っていないのが現状で、さらなる発展が待たれる。

鈴木 洋（昭和大学循環器内科）先生には成人病でも上位にランクされる循環器疾患に対する再生医療について、講演

いただいた。先生は血液細胞の中の骨髓単核細胞移植を心筋梗塞、あるいは末梢閉塞性動脈硬化症に対して行っている。大学の高度先進医療の承認を得て、これまで 17 例を行っている。この方法は患者さんの骨髓細胞を採取し、その中の単核細胞を傷害された心筋あるいは動脈が閉塞して、壊死に陥っている組織に注入するという方法で、患者の負担も少ないばかりか、自分の細胞を移植するので、拒絶もなく免疫抑制剤も必要ない画期的な方法である。術後 4 週間ほどで疼痛も消失し、歩行も楽になる。これまで下肢や足の指の切断を余儀なくされた患者さんもこの治療法によりそれらが回避できた患者さんもいる。本法はまさにヒト細胞を用いた再生医療の最先端で、さらに発展することが期待できる。

近年急速な発展を見せる再生医療は、基礎研究と応用研究とが直結する新たな時代に入ったといえよう。もう、ヒトの死を待つ（脳死）、健康なヒトにメスを入れる（生体部分肝移植）医療から、多機能を発現する生体構成細胞を用いた臓器再建、移植医療で失われた臓器、組織機能回復を目指すあらたな展開を期待したい。

HAB 研究機構はこの様な次世代の新しい治療法の開発にむけて基礎・臨床そして産学協同で活動していることを申し付けたい。

（文責：昭和大学 消化器外科・草野満夫）

(5)シンポジウムⅡ:

HAB 研究機構からのヒト組織・細胞利用者からの報告

HAB 研究機構の前身である HAB 協議会が、ヒト組織を研究目的のために供給を始めてほぼ 10 年が経過した。当時、HAB 協議会は研究用ヒト組織供給機関として日本国内で唯一の団体であり、現在に至るまでの活動は企業や大学における研究に多大の貢献をしたとして高い評価を得ている。第 14 回 HAB 研究機構学

術年会においては、この活動を振り返り、HAB 研究機構から供給されたヒト組織を用いた研究結果のうち、公表可能なものについて 4 つの研究施設から発表頂いた。いずれの研究においても動物組織ではなくヒト組織を使用することの有用性について確認された旨の結果となっている。以下、内容の要約を示す。

1) HAB 研究機構からの報告

HAB 研究機構 鈴木 聰

1996 年に米国 NDRI との国際パートナーシップを締結し、移植不適合臓器の輸入を開始した。最初は肝臓、腎臓、大腸および肺などを供給したが、ヒト組織に対する需要が高まるにつれて徐々に種類

が増加し、現在に至るまでに肝臓、皮膚、小腸・大腸、脾臓・脾島、腎臓、包皮、肺、頭皮、精巣、眼球、膀胱、血管、骨格筋、乳房などを研究者に供給した（この順で供給量が多い）

2) 初代培養肝細胞トランスクリプトームを用いた トリクロロエチレン曝露時のヒト・マウス・ラットの種差判別の試み

慶應義塾大学 医学部 中島 宏

トリクロロエチレン (TCE) については時折、水質汚染事故が報告される。TCE の毒性には種差が存在し、マウスには肝臓癌の発生が認められるのに対してラットでは認められない。TCE のヒト肝臓に対する影響を調べるために、初代培養肝細胞を用い、mRNA の発現変動を網羅的に

測定して判定した（トランスクリプトーム解析）。結果、多くの mRNA 発現（増加および低下）に種差が認められ、特にマウス肝臓癌発生と関連すると考えられているペルオキシゾーム増殖作用はマウス > ラット > ヒトの順であった。

3) ヒト臍臓を用いたインスリン分泌の検討

三菱ウェルファーマ株式会社 岩崎 聰

糖尿病は、日本人成人の 6 人に 1 人が罹患あるいは予備軍であるとされる重大な疾病である。インスリンは糖尿病治療のための最も効果的な薬物であり、臍臓（臍島あるいは β 細胞）からのインスリン分泌機構や機能保護に関する研究は非

常に重要である。HAB 研究機構から供給された臍島を用い、現在開発中の種々の GLP-1 誘導体によるグルコース応答性分泌増強効果を測定し、糖尿病治療薬として有望ないいくつかの化合物が見出された。

4) ヒト包皮由来のケラチノサイト、線維芽細胞で再構築した三次元皮膚モデルを用いた皮膚研究

株式会社資生堂 天野 聰

化粧品や薬物が皮膚に対して及ぼす影響を調べる目的のために、三次元培養皮膚モデルは健康な皮膚を傷つけずにつむという点で非常に有用な試験系となっている。このモデルは表皮ケラチノサイト、真皮線維芽細胞および真皮 I 型コラーゲンからなるもので、本研究においては特

に表皮と真皮の接合部に存在する基底膜の形成と分解に着目して研究が行われた。結果、基底膜にダメージを与えたり、分解を促進する物質は表皮の分化状態を悪化させ、逆に分解を阻害する物質は表皮層の状態を改善することが判明した。

5) 経皮吸収型製剤の開発におけるヒト皮膚利用の有用性

埼玉第一製薬株式会社 土屋 純子

経皮吸収型の製剤を評価する際、動物の摘出皮膚を用いるとヒト皮膚での結果と異なる結果を与える場合がある。皮膚の構造に動物種差が存在するからであり、本研究においてヒト皮膚では動物（ヘアレスラット）よりもバリアー機能が高いことが分かった。皮膚の一番上層に存在

する角質層を除去すると薬物の皮膚透過性が高まることから、ヒト皮膚のバリアー機能は角質層に由来することが明らかになった。経皮吸収型製剤の開発には、ヒト皮膚の使用は必須のものであることが示された。

(文責：有限責任中間法人医薬品開発機構 池田敏彦)

(6)シンポジウムⅢ:肝細胞を用いた研究と臨床応用への新たな視点

1) 凍結ヒト肝細胞の新規三次元培養法の紹介

－創薬研究でのヒト肝細胞活用における問題点解決を目指して－
田辺製薬株式会社 山田 泰弘

2) 創薬研究におけるヒト新鮮肝細胞の利用

第一三共株式会社 三浦 慎一

3) 肝細胞を用いた創薬研究の新展開

ファイザー株式会社 嶋田 熙

4) アデノウィルスを用いたヒト薬物代謝システムの構築

東北大学大学院・薬学研究科 吉成 浩一

医薬品開発候補品のヒトにおける薬物動態を開発段階の早期に予測するために、ヒト肝初代培養細胞を利用することは必須となっていますが、現在、わが国においては、高い酵素活性や酵素誘導能を有する新鮮ヒト肝細胞を入手できる環境が充分に整っているとは言い難い状況にあります。本シンポジウムでは創薬研究におけるヒト肝細胞を活用した研究の現状と展望、様々な問題点を克服するための方策について、製薬企業や大学において第一線で活躍されている 4 名の先生方にご紹介頂きました。

多くの医薬品候補化合物は、開発の途上で安全性や有効性等の理由により開発断念を余儀なくされており、したがって、開発成功確率の向上は重要な課題となっています。近年、創薬の初期段階で、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝初代培養細胞、ヒト肝スライスなどの利用が可能になってきたことから、臨床試験の段階で「薬物動態」の問題で開発を断念する割合は以前に比べて低下したといわれています。

ヒトにおける薬物動態やこれに起因する薬物間相互作用を精度よく予測するためには、薬物代謝酵素、薬物トランスポーターなど、薬物代謝動態関連タンパク質の機能が全て維持されているヒト肝初代培養細胞の使用が必須となります。しかし、1)ヒト肝初代培養細胞調製後には速やかに薬物代謝活性や薬物トランスポーターの活性が低下すること、2) 安定的な入手が困難なこと、3) 薬物代謝・動態の能力には個体差があること、などの問題があります。これらの問題点を克服するため、製薬企業ではそれぞれに工夫を凝らし開発候補品のヒトにおける薬物動態の予測を行っています。

田辺製薬株式会社の山田泰弘先生からは、凍結ヒト肝初代培養細胞を用いた三次元培養法によるチトクロム P450 (CYP) 活性の維持、ならびに CYP 誘導の成績をご紹介頂きました。三次元培養法では、1) 新規特殊表面加工を施された細胞アレイを用いて支持細胞と凍結ヒト肝細胞を共培養させる手法のスフェロイ

ド培養と、2) 中空糸内に細胞を遠心操作で充填して三次元環境に置く手法が紹介されました。両法ともに、CYP活性の維持、誘導の点で良好な結果が得られ、中空糸培養については、実際に複数ドナーのプールを用い、個体差の克服に向けた検討がなされたことは特筆されます。

今後、わが国においてもヒト新鮮肝細胞の供給体制を整備していくことは重要な課題です。第一三共株式会社の三浦先生よりドイツ・ミュンヘンの第一三共ヨーロッパGmbH (DSE) におけるヒト新鮮肝細胞の入手環境とこれを活用した薬物動態研究の現状が紹介されました。DSEは、ドイツ国内の Human Tissue and Cell Research (HTCR) というヒト組織の医学研究への利用促進を目的とした財団との間に、手術摘出時の肝試料から定期的に新鮮肝細胞を入手することに関する契約をしています。HTCRは医師と直接的契約を結ぶことなく肝細胞の供給業務を行い、公正・中立が確保されています。また、ヒト新鮮肝細胞を用いて薬物トランスポーターを介した取り込み輸送について検討し、候補化合物の開発意思決定に役立てるアルゴリズムが併せて紹介されました。

ファイザー株式会社の嶋田先生からは、ヒト肝初代培養細胞を用いて薬物代謝酵素に基づく薬物間相互作用の原因である酵素阻害および酵素誘導を検討する試み、ならびに、胆汁排泄試験を念頭に置いたサンドイッチ培養法について紹介されました。CYP分子種の中で CYP2D6 や

CYP2C19 では遺伝子多型の存在が知られており、代謝能が低いヒト (Poor metabolizer, PM) での薬物代謝パターンが代謝能が正常なヒトの場合と異なっていることから、臨床研究を遂行する上で有用な情報が得られるものと期待されます。また、それぞれのトピックについて定量的な解析方法が示されており注目されました。

東北大学の吉成浩一先生からは、ヒト肝癌由来の HepG2 細胞を用い、様々な CYP分子種をコードする cDNA をアデノウイルスベクターに組み込んだ CYP の高効率発現系の構築とその応用について紹介されました。アデノウイルスは理論上、培養系に存在するすべての細胞に感染しますが、cDNA の受容細胞である HepG2 は NADPH-P450 還元酵素の発現レベルが比較的高いことから十分な酵素活性が得られます。また、本系の特筆に値する点は、感染させるウイルス量を調整することにより、任意の量的比率で、複数の CYP分子種を発現させることができる点であります。講演では、ジアゼパムをモデル基質とし、CYP3A4 と CYP2C19 の発現量比を変えて、ジアゼパム代謝における両 CYP分子種の寄与率が変わることが示されました。本システムはヒト新鮮肝細胞とともに、ヒトにおける薬物代謝を予測する有用な実験系として期待されます。

(文責：共立薬科大学 諏訪俊男
岩手医科大学 小澤正吾)

4. 第10回市民公開パネルディスカッションの報告

第10回 HAB 研究機構市民公開パネルディスカッション

「大腸がんはもう怖くない！」

日時：2007年5月19日（土）13:30～16:40

場所：昭和大学上篠講堂（品川区旗の台）

座長：安原 一（昭和大学・医学部・第二薬理学教室）
草野 満夫（昭和大学・医学部・第二外科学教室）

●新しい抗ガン剤TS-1:その開発におけるノウハウ
福島 正和（大鵬薬品工業株式会社）

●大腸癌は予防できるか－内視鏡医の立場から－
金子 和弘（昭和大学・医学部・消化器内科）

●最新の大腸癌治療－4Sの挑戦－
角田 明良（昭和大学・医学部・一般・消化器外科）

HAB 研究機構市民公開シンポジウムも年に2回ずつ開催され、今回で5年目、10回目を迎えました。今回は「大腸がんはもう怖くない」という主題で、昭和大学医学部長の安原 一先生、消化器外科教授の草野 満夫両先生の司会進行で、200余名の熱心な市民の皆様と5月19日に昭和大学上篠講堂で開催されました。

大腸がんは以前、日本では少なく、欧米に多いがんでした。しかし、最近、日本でも大腸がんは著しく増加して、2004年には全がん死の12.1%を大腸がんが占め、がん死因の第3位となっています。そして、数年後は女性のがん死亡率で1位になることが明らかになっています。

外科側から、昭和大学一般・消化器外科の角田 明良先生には「最新の大腸がん治療－4Sの挑戦－」というテーマでご講演をいただきました。

進行がんは外科手術による治療が第一選択となり、角田医師は最近の大腸がんの手術について、4つのS、すなわち短い入院期間

(Short Hospital Stay)、小さなお腹の創(Short Wound)、大腸を切除した後、安全で排便機能が良好に保てる吻合法(Side-to-Side Anostomosis),そして副作用の少ない外来でも治療可能、かつ最も強力なS1という抗がん剤、この4つのSの話がありました。

最近の大腸がんの外科的治療の発展は目覚しく、QOLの向上を目指した、より安全・安心な手術が行われていることを市民の皆様にも分かりやすい説明をいただきました。

大腸がんの手術というと、今まで下剤を2リッター飲んで腸を空にしてから手術を行い、肛門に近い直腸がんであれば人工肛門を覚悟しなければならなかつたのですが、患者さんにより侵襲の少ない、優しい腹腔鏡下手術や、腸の側端吻合を行う新しい手術法も紹介されました。下剤も最小限で済み、また、これまでのように大きくお腹を切ることも無くなり、さらには入院期間も1週間程度に短縮でき、その結果、早期の社会復帰ができるようになりました。

次に、昭和大学消化器内科 金子 和弘 先生から「大腸がんは予防できるか・内視鏡医の立場から」というテーマご講演をいただきました。大腸がんがなぜ出来るのかということに関しては、腺種がん化説と de novo 説(正常な組織からのがん化)に関してご説明がありました。そして、大腸がんの進み具合、組織像からみた分類、さらに内視鏡を中心とした診断、治療法についての解説がありました。大腸がんの早期発見は内視鏡検査が一番確実で、健診で受けられる方も多くなりました。内視鏡を肛門から入れて検査を行いますが、軽い鎮静剤を持することにより、苦痛も少なく、色素散布、拡大視によりごく早期の病変も発見できるようになりました。また、発見と同時に腺種や粘膜内に留まっているがんに関しては、内視鏡的に切除が可能になったことなど、鮮明な写真や映像を使って、早期がんの早期発見・治療に関する解説がありました。

大鵬薬品工業株式会社 研究部長の福島正和先生からは「新しい抗がん剤、TS-1:その開発のノウハウ」と題してお話しいただきました。抗がん剤のうち代謝拮抗剤に分類される薬は増殖の速いがん細胞に取り込まれ、そのDNA、RNA合成を阻害し、がん細胞の増殖を止める薬物です。がん細胞以外にも増殖の早い細胞にも毒性があり、小腸粘膜を傷害することにより下痢を引き起こしたり、骨髄細胞への毒性から白血球が減少したりします。

講演では3つの医薬品、テガフル、ギメ

ラシル、オテラシルカリウムを配合した製剤を投与することで、副作用を軽減した、がん細胞により高い効果を持つ抗がんが開発された経緯と、その成績が紹介されました。

以上の講演の後、会場から熱心な質疑があり、最新のカプセル内視鏡に関する質問など、市民の皆様の健康への関心は高く、広い知識を持っておられます。

公開講座を通じて、大腸がんは早い時期に発見すれば、内視鏡的切除、外科療法により完全に治すことができ、早期の社会復帰が出来るということを理解いただけたと思います。

健診の重要性、また診断・治療法と並んで抗がん剤についても、より効果的で副作用の少ない医薬品の開発がされていることも十分ご理解いただけました。

がんは恐ろしい病気ですが、がんに対して正しい知識を持つことが、その怖さを乗り越える第一歩ではないでしょうか。これからも、皆様の関心の高い病気について、その診断・治療法、さらにはより患者さんに優しい治療薬の開発に努力したいと思います。

今回のような市民公開シンポジウムを企画することで、NPO活動として医薬品開発への人臓器・組織試料を供する重要性を市民の方々によりご理解いただき、皆様の健康維持の役に立つ情報をこれからも発信して参ります。

会員皆様のより一層のご協力をよろしくお願い申し上げます。

(文責： 昭和大学 消化器外科・草野満夫)

5. 〈連載〉：最先端の医療とそれを支える基礎研究の展望

近年、再生医療、細胞治療という言葉を聞くことがあります。正常細胞を機能維持した状態で増やし、培養する技術は、一部の皮膚等の組織を除いては確立していません。今回は、医学－工学の融合領域から、肝臓や脾臓の細胞を安定して培養する研究をご紹介いたしますが、今後、医薬品開発から病気の治療まで、さまざまな応用が期待される研究です。

スフェロイドアレイを用いたバイオエンジニアリング

1. 東京理科大学理学部第一部応用化学科
2. 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 臨床医工学部門

大塚英典¹、里見智美^{1, 2}、多田陽子¹、山本雅¹、中曾根佑一¹

概略

現在、幹細胞や初代細胞を体外で安定に培養し、センサーとして用いたり、集合体構造（スフェロイド）を形成させて再生医療に展開することが重要な課題となりつつある。本研究では、基盤表面に親水性高分子の周密ラミネーション構造を構築した後にプラズマエッティングという微細加工を行うことによって、あるいはフォトリソグラフィー技術によって、様々なパターン化表面を作成した。このようなパターン化表面に肝細胞・軟骨細胞などの初代細胞やES細胞を播くことによって、効率的に細胞スフェロイドアレイを構築する方法を開発した。この手法を用いることによって、各種薬物のスクリーニングやスフェロイドをベースとする組織再生工学が可能となることが期待されている。

1. はじめに

日本動物実験代替法学会によれば、“動物実験代替法、とくに replacement alternatives (in vitro 試験法) の開発は、その開発段階で整理すると、(1)代替すべき生体反応に関する基礎情報の収集（例えば、標的部位における分子レベルでの反応や遺伝子レベルでの発現、毒性物質の体内動態等）、(2)生体反応の再構築（モデル試験法の作成と開発施設における評価も含む）、(3)試験法のバリデーションと専門家による評価、(4)試験法のガイドライン化と活用”等に大別される。通常、一つの試験法が代替法としてガイドライン化されるまでには、10年以上の歳月を要すると考えられている。また、代替法開発の鍵を握るものは、代替すべき生体反応に関する基礎情報の収集とも言われる。

そこで著者らは生体反応の再構築モデルを確立し、これを用いて生体反応の基礎情報の収集・薬物応答のスクリーニングを検討している。本研究では、通常の平面培養に比較して生体組織としての機能が安定することから注目されてきた培養方法である3次元培養、特にスフェロイドに注目した。スフェロイド培養することにより、細胞は組織としての機能を高いレベルで保持することができるが、一方において塊という形状をとるため、内部酸素濃度の低下や薬物拡散速度が影響しやすいことも現状である。著者らはこの課題を解決するため、培養表面を「細胞接着領域」と「細胞非接着領域」に高分子を用いて微細加工することにより、直径 $100\mu\text{m}$ 程度の微小細胞スフェロイドを、均一かつ大量に培養するパターン化表面を作成した。この表面上に生理活性の高いスフェロイドをアレイ状に2次元配列、長期培養させることに成功した。

2. 細胞のパターン化培養を可能とする材料基板

細胞接着性と非接着性の領域からなる化学的にパターン化された表面は細胞のパターン状接着を可能とする。通常、フォトリソグラフィー・レーザーリソグラフィー・プラズマエッチング・3Dプリンティング・イオンインプランテーションなどの手法でパターン化(アレイ化)すると生体分子のパターン化基板として有用な界面が作成される。半導体業界では、リソグラフィー(図1a)やエッチングによってシリコン基板に電子回路を書き込んでいるが、細胞アレイの基板制作でも

この半導体加工技術が援用されている。また、ソフトリソグラフィーとして知られるPDMSスタンピングを利用したパターニングはその研究応用が数多く見られる(図1b)。例えば、マイクロコンタクトプリンティング(μCP)のような簡単な方法によって、SAMsは500nm以下のサイズまでのパターンを作り出すことが可能である。ここでは金表面へのアルカンチオール化合物の自己集合化单分子膜(SAMs)を利用してタンパク質や細胞のパターニングを行った研究が多く報告されている[1,2]。

ここで、細胞アレイの性能・安定維持という観点から、細胞非接着性領域の精度・性能の高い構築法が最も重要である。著者らはブロック共重合体[3]、種々表面と親和性の高い連鎖を有するグラフト共重合体[4,5]、光反応性を有する高分子などを用いた様々な細胞非接着性表面について研究展開している(図2)。ここではこれら表面のパターニング手法に関する一例を紹介する。

3. スフェロイドアレイ

*poly(ethyleneglycol)-*b*-poly(lactide)*(以下PEG/PLAと称す)をガラス基板上にスピンドルコートィングし、ブロックコポリマーの自己組織化を利用した細胞非接着性PEG化表面を作成した。次に、この基板上に種々マイクロサイズの細胞接着性ドメインを作成するために、N₂+H₂混合ガスプラズマによるエッチングを行った(図2)[3]。代表的パターン表面として、100 μm のホールを100 μm 間隔で配置した基板の詳細な解析を行った。

基板表面の位相差顕微鏡像より(図 3a)、マスクパターンにより規定されたマイクロパターンが良好に基板上に作成できていることがわかる。図 3b は、この基板の表面段差計による測定結果(Z-X 軸プロファイル)である。このプロファイルの結果からも、プラズマエッチングエッチングによりアスペクト比の高い、良好なパターンが形成されていることが示された。続いて、エッチング部位とポリマー残存部位の表面状態、またタンパク質吸着性を確認するための実験として、原子間力顕微鏡による表面形状の確認結果を図 3c に示す。乾燥状態において、 $100\text{ }\mu\text{m}$ のホール底面とその付近の表面形状の比較を行うため、ホール一個にスポットを絞り、原子間力顕微鏡により走査を行った。底面でのポリマーの残存は認められず、プラズマエッチングにより完全にコーティング層が除去されたことが示された。ポリマー残存部位とガラス露出部位の高さ方向の変化は約 100nm 程度となり、表面段差計での測定結果とほぼ一致した。次に、ウシ大動脈血管由来内皮細胞(BAEC)を基板上に播種し、24 時間の培養を行ったのち、形成したマイクロパターン化内皮細胞アレイ上に 4~6 週齢ウィスターラットより採取した肝実質細胞を播種し、スフェロイドを形成させた。

一方、プラズマエッチングによる基盤表面微細加工によって作成するスフェロイドアレイ培養基板は煩雑な工程を経由するという一面を有する。そこで、コストと時間を膨大に消費するため、より簡便な手法について鋭意検討を重ねた。手

法として、フォトリソグラフィーの手法により検討を行い、アレイの形・大きさ・位置を自由にコントロールすることが可能となった。具体的には、水溶性を有する光反応基を導入した親水性高分子を合成し、フォトリソグラフィーの手法によりマイクロパターンニングを行い、スフェロイドアレイ培養基板を作成した。内皮細胞と肝細胞の共培養を行ったところ、良好な細胞スフェロイドマイクロアレイが形成可能であることが示された[3-7]。

その後、產生されるラットアルブミンを定量し、マイクロパターンサイズが肝細胞の機能維持に与える影響を評価した。細胞あたり比活性が最も高かったのは、 $100\text{ }\mu\text{m}$ のマイクロパターン上で形成させた肝細胞スフェロイドであり、以下 $300\text{ }\mu\text{m}$ 、 $500\text{ }\mu\text{m}$ とサイズが増大するに従い、細胞あたり比活性はむしろ低下することが明らかとなった。つまり、肝細胞特異機能の長期維持に関して、パターン形状を $100\text{ }\mu\text{m}$ とすることが、現時点ではもっとも良好な結果が得られることが示された。肝細胞スフェロイドアレイ培養系は、ヒト肝臓由来組織の培養に適用することで効率的な細胞資源の利用を実現することが可能と考えられる。そこで、マイクロアレイ化された凍結ヒト肝細胞スフェロイドを用いて CYP3A1 および 3A2 の活性を測定し、薬物代謝関連機能の維持について評価を行った。その結果、単層培養では CYP 活性は指數関数的に減少し、培養から一週間が経過した時点で完全に失われるのに対し、スフェロイド培養系においてはむしろ培養五日目までは活性が向上する傾向が確認され、

少なくとも二週間が経過する時点までは初期活性が維持されることが示された。

次に、グルコース濃度に応答してインスリンを産生する一臍 β 細胞と同様の機能を有する一株化細胞(RIN-5F)のスフェロイド化を試みた。しかし、RIN-5Fは基盤接着性が弱く、スフェロイドアレイを形成させることは困難であったため、RIN-5Fのスフェロイド化における最適な条件を検討した。ホール直径 $\phi 100\mu\text{m}$ 、 $\phi 200\mu\text{m}$ 、 $\phi 500\mu\text{m}$ と有効接着面積を広げるにつれて接着率は良くなつた一方、スフェロイドは平面的になってしまった。これらの結果から最も効率良くスフェロイドを得る条件は $\phi 200\mu\text{m}$ であることが明らかとなった。グルコースに応答したインスリン産生能を調べるために、培地のグルコース濃度を4500mg/Lと2000mg/Lの2種類において測定した。平面培養とスフェロイド培養におけるインスリン産生の結果を図4にまとめた。培地のグルコース濃度が4500mg/Lでも2000mg/Lでもスフェロイド培養の方が高いインスリン産生能を示すことが確認された。

さらに、このアレイ化培養皿により、ES細胞による良好なスフェロイド形成を確認できている。旧来の一般的なES細胞培養手法による分化誘導は、ペトリ

ディッシュ、半固体培地上での浮遊培養等の手法により胚様体(embryoid body: EB、三胚葉(内胚葉・中胚葉・外胚葉)が誘導された状態)を形成させ、回収、ディッシュに再播種後、分化刺激を行うが、形成されるEBの大きさや数を制御することは困難で、これに分化刺激を加えても、不均一な分化誘導が起こったり、分化までの時間が一定でない等の問題があり、ハイスループットスクリーニングシステムとしては不適であった。本手法によれば、ES細胞スフェロイドアレイ・バイオセンサーへの可能性が期待できる。

4. おわりに

生体内臓器を擬似再現した多種細胞系のスフェロイドアレイは薬物スクリーニング、薬物耐性の発現過程、DDSにおける組織反応のメカニズム、などで見られる生体内様多細胞構築での生物学的反応について新しい知見を与えてくれるものと期待できる。このようなマイクロティッシュエレメントとも呼べるスフェロイドアレイは、ドナーへの移植臓器として適している可能性がある。細胞の機能や生存性は凝集培養によって増強されるため、本稿で扱うマイクロティッシュエレメントの作成は組織工学においても有用技術となることが期待できる。

5. 参考文献

- 1) Ostuni, E., Yan, L., Whitesides, G. M., Colloids Surf. B:Biointerface, 15, 3-30, 1999.
- 2) Prime, K., Whitesides, G. M., J. Am. Chem. Soc., 115, 10714-10721, 1993.
- 3) Otsuka, H., Hirano, A., Nagasaki, Y., Okano, T., Horiike, Y., Kataoka, K., ChemBioChem, 6, 850-855, 2004.
- 4) Synthesis of Polypyridine-graft-PEG Copolymer for Protein Repellent and Stable

Interface.Satomi,Tomomi; Ueno,Koji; Fujita,Yohei; Kobayashi, Hisatoshi; Tanaka,Junzo; Mitamura, Yoshinori; Tateishi,Tetsuya; Otsuka, Hidenori, Journal of Nanoscience and Nanotechnology, Volume 6, Number 6, pp. 1792-1796(5), 2006.

- 5) Density control of Poly(ethyleneglycol) layer to regulate cellular attachment, Tomomi Satomi, Yukio Nagasaki, Hisatoshi Kobayashi, Hidenori Otsuka, Kazunori Kataoka, Langmuir, Vol. 23, No. 12: June 5, 2007, 6698-6703.
- 6) 高分子界面設計と細胞・組織(スフェロイド)エンジニアリング. 大塚英典、片岡一則、再生医療のためのバイオエンジニアリング、6章、pp114-128,コロナ社(2007年).
- 7) 高分子表面の微細加工技術とスフェロイドアレイ. 大塚英典,片岡一則,動物実験代替のためのバイオマテリアル・デバイス,シーエムシー出版,2007年8月17日,第3章,pp.74-83.

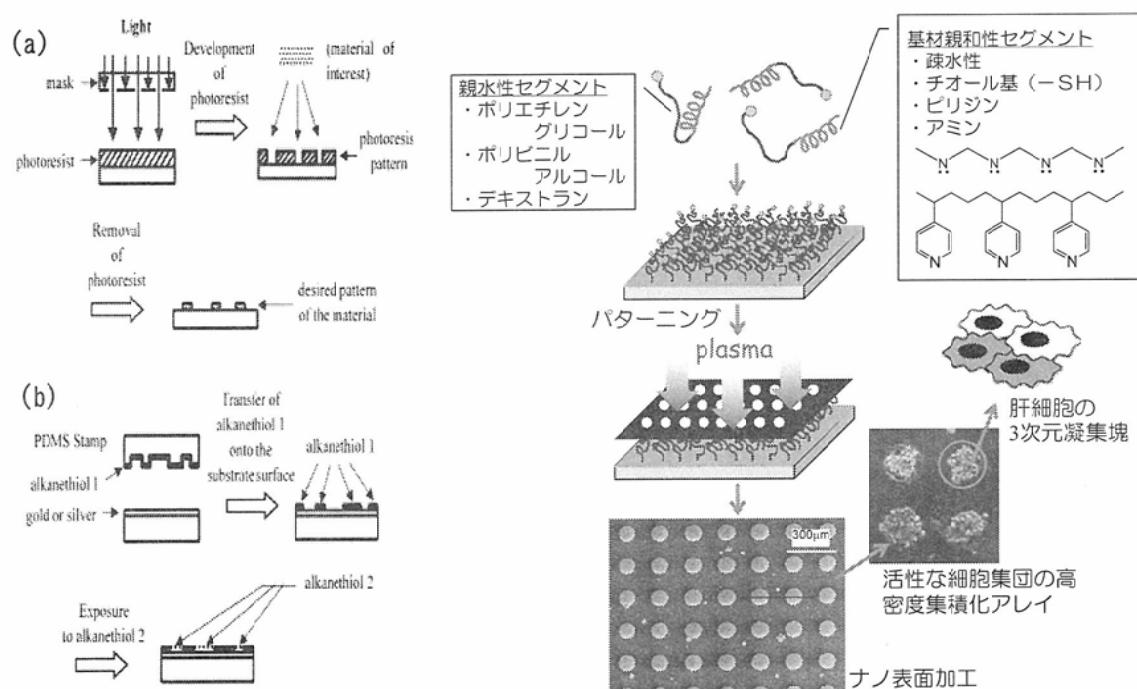


図1. (a) フォトリソグラフィーを用いたパターニング法。(b) μ CPを用いたパターニング法。
(*Biotechnol. Prog.* 2003, 19, 243-253.)

図2. 微細加工を利用した細胞スフェロイドアレイの構築。

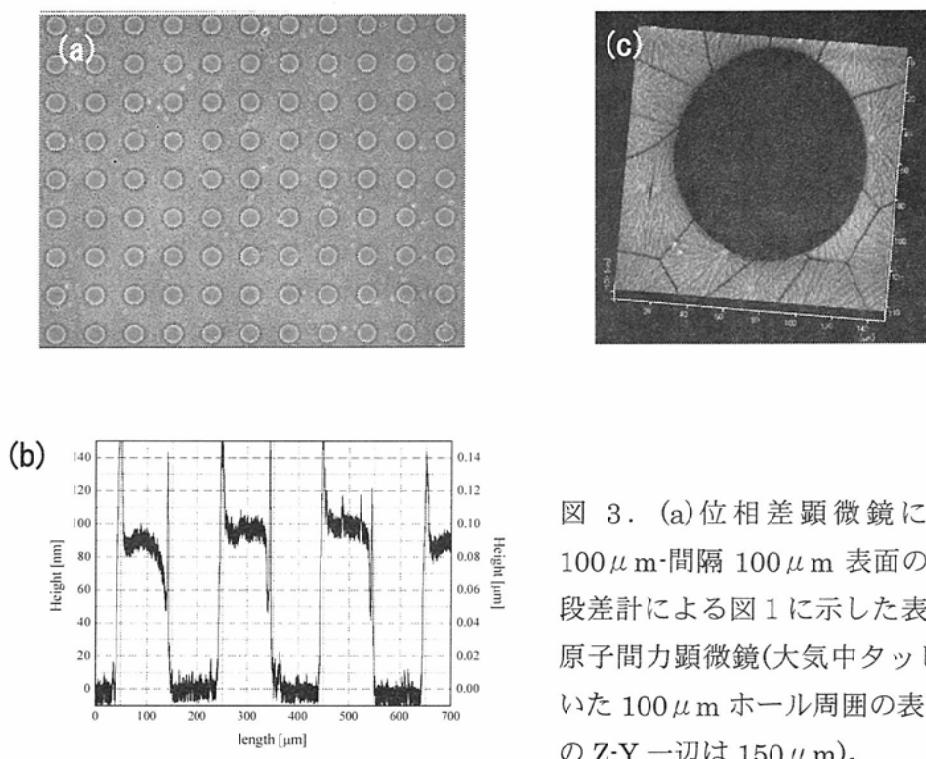


図 3. (a)位相差顕微鏡によるホール直径
100 μm ・間隔 100 μm 表面の観察結果。(b)表面
段差計による図 1 に示した表面の解析結果。(c)
原子間力顕微鏡(大気中タッピングモード)を用
いた 100 μm ホール周囲の表面観察結果(画像中
の Z-Y 一辺は 150 μm)。

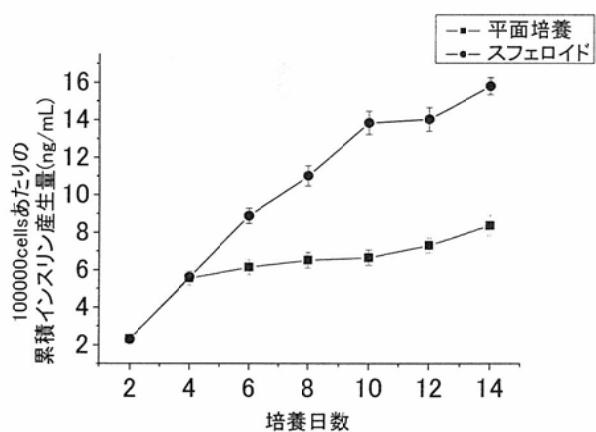


図 4. グルコース濃度 4500mg/L における RIN-5F
細胞からのインスリン産生

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) 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野の紹介

東北大学大学院・薬学研究科

吉成 浩一 山添 康

東北大学は明治 40 年（1907 年）に全国で 3 番目の帝国大学として創立され、今年で創立 100 周年を迎えます。このため、大学では 6 月 22 日の創立記念日に行われた記念式典をはじめとし、様々な記念行事が企画され、行われています。その中で薬学部は、昭和 32 年に医学部薬学科としてスタートし、昭和 47 年に薬学部として独立、昨年には 50 周年を迎えるました。医学部薬学科としてスタートした時には 7 研究室しかありませんでしたが、現在では 20 あまりの研究室（研究分野）があります。私達の所属する薬物動態学分野は、平成 11 年の大学院重点化に伴い現在の名称に変更していますが、もともと「衛生化学教室」として薬学科設置当初に開設された長い歴史を有する研究室です。

薬物動態学は様々な研究領域に関連し多様な研究を含む分野ですが、私達の研究室では「薬物代謝学」と「分子毒性学」を中心に行っています。薬物代謝学研究においては、チトクローム P450¹⁾ の酵素学的解析や遺伝子発現調節機構について、また第 II

□ワンポイント解説□

1つの細胞の中の似通った遺伝子の発現を、幾つものウィルスベクターを同時に駆使してコントロールするという難しい実験に、ヒト試料が活用される日もそう遠いことではないような気がします。

相酵素のスルホトランスフェラーゼ¹⁾ の酵素学的解析や新規生理機能の探索などを中心に行っています。一方、毒性学研究においては、胆汁酸の毒性・体内動態に重点を置き、胆汁酸受容体として知られる farnesoid X receptor のノックアウトマウス²⁾ を利用した研究などを進めています。本稿では今年の HAB 研究機構学術年会でもご紹介させて頂いたアデノウイルス³⁾ を用いたヒト P450 発現系について簡単にご紹介させて頂きたいと思います。

P450 をはじめとする薬物代謝酵素の種類や量、酵素学的性質にはヒトと実験動物で大きな種差が認められることが知られており、実験動物で得られた薬物動態に関するデータをそのままヒトに外挿することはできま

せん。医薬品開発にあたっては、ヒト肝ミクロソームやヒト凍結肝細胞などを用いた *in vitro* 試験を行い、実験動物で得られた結果と組み合わせてヒトの薬物代謝を予測しています。このうち、ヒト肝細胞を用いた代謝試験では生きた細胞中で被験薬物を代謝させることから、より *in vivo* に近い結果が得られると考えられ、日本国内でも購入可能となつたことから、現在ではゴールドスタンダードとして製薬企業等で広く利用されています。しかしながら、ヒト肝における薬物代謝酵素の発現量には大きな個人差があることから、肝細胞のロットごとに代謝試験の結果が異なるということがしばしば起こります。このため、複数の肝細胞を用いて確認する必要があり、時間的、経済的な負担が大きいとされています。また、前臨床試験や臨床試験での効率を上げるために、近年、探索初期段階における薬物代謝研究が重視されており、適切なヒト薬物代謝予測系の必要性は増加しています。

私達の研究室ではこれらの問題点を克服する手段の1つとして、アデノウイルスによるヒトP450発現系を利用したヒト薬物代謝予測系の構築に取り組んでいます。アデノウイルスベクターは、*in vitro* や *in vivo* において肝細胞を含めた様々な細胞へ効率良く遺伝子を導入することができるため、様々な研究分野で広く利用されています。私達の研究室では、当初 P450 遺伝子の発現調節機構の研究のために核内受容体の発現ベクターとしてアデノウイルスを導入しましたが、現在では P450などの薬物代謝酵素の発現ベクターとして、また small interfering RNA 発現ベクターとして、*in vitro* 実験だけではなく

マウス個体を用いた *in vivo* 実験にも利用しています。これまでに、昆虫細胞や酵母を用いた発現系、あるいは哺乳細胞におけるプラスミドベクターを用いた一過性または恒常性の発現系などさまざまな実験系が P450 研究に用いられてきましたが、これらの実験系にはないアデノウイルスベクターの大きな利点の1つとして、異なる P450 分子種を発現する複数のウイルスを同時に感染させることで複数の P450 分子種を単一の細胞に同時に効率良く発現可能なことが挙げられます。発現タンパク質レベルは感染させるウイルス量にはほぼ比例することから、複数のウイルスを感染させる際にその量比を調節することで、希望の比率で複数の P450 分子種を共発現することが可能になります。例えば、主要なヒト P450 分子種をそれぞれ発現するアデノウイルスを同時に感染させ、その際に遺伝子多型が知られている CYP2C19 の発現アデノウイルスの量だけを変化させることで、CYP2C19 の poor metabolize 型あるいは extensive metabolizer 型の肝細胞を用意することができます。実際に私達は、CYP3A4 と CYP2C19 同時発現系において、両酵素によって異なる経路で代謝されるジアゼパムを基質として実験を行い、両酵素の発現量比によってその代謝プロファイルが異なることを確認しています。私達はホスト細胞として HepG2 細胞を用いていますが、これら細胞やアデノウイルスは凍結保存可能ですので、本実験系では、必要な時に必要な P450 分子種を希望の量比で発現する細胞を用意でき、またヒト肝細胞で見られるロット間差の問題はないと思われます。以上のように、本実験系はヒト薬物代謝予測系として

非常に有用な実験系になるものと期待して私達は研究を進めています。

以上ご紹介したアデノウイルスベクターを用いたヒト P450 発現系に関する研究は、どちらかというとヒト試料を利用する研究の代替法の開発といった観点からの研究ですが、薬物代謝酵素の種類や発現量、酵素学的性質には顕著な種差があること、またヒト薬物代謝研究に利用可能な培養細胞がほとんどないことなどの理由から、薬物代謝研究においてはヒト組織を利用した実験は欠くことができないのが現状です。本稿ではその詳細はご紹介しませんでしたが、私達の研究室では古くからスルホトランスフェラーゼ

の酵素学的研究を行っており、その過程では多くのヒト肝組織を利用してきました。また最近では肝以外の組織、例えば腎臓や皮膚などにおけるスルホトランスフェラーゼの研究も進めており、近い将来にはこれらヒト組織の利用に際し HAB 研究機構の協力を仰がねばならないと考えています。今後、日本国内での基礎研究におけるヒト組織利用の環境整備とそれを支える HAB 研究機構のさらなる発展のためにも、私達は、貴重なヒト組織を有効に活用して有益な研究成果を日本から発信していかねばならないと考えています。

用語 説 明

- 1) チトクローム P450、スルフォトランスフェラーゼ:多くの医薬品は水に難溶性のため、肝臓等の臓器で代謝分解され、水に溶けやすい形になって尿や便に排泄されます。チトクローム P450 やスルフォトランスフェラーゼ等は、その医薬品の代謝、分解に係る酵素です。より薬効が高く、そして副作用の少ない医薬品の開発のため、研究者はこれらの酵素の研究を行っています。
- 2) ノックアウトマウス:遺伝子改变動物のひとつで、特定の遺伝子の役目を調べるために、マウスの受精卵からその遺伝子を除去してしまう技術です。
- 3) アデノウイルス:風邪やプール熱を引き起こす病原ウイルスのひとつで、古くから研究され、その感染のしやすさから、遺伝子導入を行う実験に利用されています。

(2) mRNA 発現プロファイルからアプローチした薬物動態研究

株式会社 大塚製薬工場 栄養研究所

西村 益浩、内藤 真策

薬物動態を支配する因子として、第Ⅰ相及び第Ⅱ相薬物代謝酵素に加えてトランスポーターが存在し、さらに核内レセプターが相互のネットワークによりバランスをとって活性を調節している。薬物代謝あるいは輸送は、「活性」と「タンパク量」で規定され、さらにDNAの発現調節も大きな意味を持っている。トキシコジエノミクスでは、網羅的なmRNA¹⁾発現解析から毒性的な変化を誘発する因子を探り、またプロテオミクスでは、タンパクの発現パターンを情報源としている。このような研究領域の中で、我々は、HAB研究機構から供給を受けたヒト新鮮肝細胞を利用してP450の酵素誘導の研究に着手した。ところが、従来の活性あるいはタンパク量を指標にした分析は、試料となる肝細胞の入手の制限もあり、医薬品開発においてタイムリーな多数検体の評価、あるいは曝露の濃度や時間を変えての検討は難しく、一度の研究で得られる情報に限界があった。そこで、高感度な評価マーカーとしてmRNAの発現変動に注目し、ABI PRISM 7700によるリアルタイムのRT-PCRにより分析した。この方法は高い特異性と広い定量範囲を持ち、優れた定量性の利点から、たくさんの試料のmRNA発現プロファイルの評価に適していた。

初代培養肝細胞の培養技術の向上、さらに凍結肝細胞の利用技術などをクリアーし、CYP1A2あるいはCYP3A4のmRNAの変

□ワンポイント解説□

極めて複雑ではあるが論理的なバイオ創薬の実験工程の中で、ヒト組織が登場する場面は必ずしも多くはない。しかし常に創薬の原点に立ち返り、ヒト組織に戻ることは大切なことです。

動から酵素誘導の評価法の完成を目指した。細胞の接着に1日、抗菌剤等を除いた培地でさらに1日培養後に検体の曝露を行い、最低で24時間曝露により誘導を評価し、また、通常の培地に戻すことにより回復を評価した。活性(タンパク)で誘導を評価した場合、回復のレスポンスは酵素の消失が必要となるが、mRNAの変動で検出した早い回復反応は貴重なデータと思われた。

我々は、培養肝細胞を用いた応用研究にも着目した。ヒト肝細胞を移植したキメラマウスから得た凍結肝細胞を用いると、キメラマウスの素材となったヒト肝細胞の能力を維持した肝細胞を得ることができ、酵素誘導の評価が可能であることを示した。また、酵素誘導の種差について検討した。サルはヒトに近い種として扱われているものの酵素誘導に関する分子種レベルの解明は難しいものがあった。そこで、ヒト、カニクイザル、ラットから得られた凍結肝細胞を用いてrifampicin(Rif)、dexamethasone(Dex)及びomeprazole(Ome)を用い、mRNAレベルでの酵素誘導を比較した。Omeで曝露すると、ラットのCYP1Asに変化を認めなかつたが、

ヒト肝細胞では CYP1A1 と CYP1A2 が共に誘導され、サルは CYP1A1 のみ誘導された。ヒトとサルの誘導作用は似ているが分子種の反応に違いを認めた。ラットの CYP3A1 は Dex で顕著に誘導され、ヒトやサルは Rif で強く誘導された。サルの CYP3A8 は、Rif で強い濃度相関的に有意な誘導が見られ、この誘導プロファイルは、ヒトの CYP3A4 と似ているが、ヒトよりも強い誘導であった。このように、ヒトと比較して、ラットを対照としたカニクイザルの酵素誘導能の特徴を示すことができた。ラットあるいはサルの毒性試験等で誘導を認めた場合は、その原因究明のための *in vitro* 誘導試験として意義があると考えている。

一方、mRNA 定量法は高感度であり、24 ウエルで培養した肝細胞の 1 ウエルから得られた total RNA を用いた場合でも多くの測定項目に対応でき、P450 を始めとした測定項目の拡大に着手した。この分野での継続的な努力の結果、現時点では、薬物動態関連の代謝酵素、トランスポーターなどを網羅的に測定ができるようになった。この技術を用い、肝臓のみならず種々の組織において mRNA 発現量をバイオマーカーとした分布状態を俯瞰することを目指した。一方で、多くのハウスキーピング遺伝子を調査し、適切なハウスキーピング遺伝子の発現との比でターゲット遺伝子の発現を比較した。一般的な β -actin や GAPDH に加えて合計 7 種類の発現プロファイルから、組織間での変動幅が最も少なかったのは PPIA (peptidylprolyl isomerase A)と思われ、mRNA 存在比を計算するときの内因性コントロールとして適していることが分かった。

ヒト P450 分子種 mRNA 発現量の分析には、市販のプールされたヒト組織 total RNA を用いた。CYP3As の発現を比較すると、胎児の肝臓の CYP3A4 mRNA は、CYP3A7 mRNA の発現と類似し、大人の肝臓の約 1/10 レベルであった。肝臓では 30 種類の CYP 分子種の mRNA 発現を検出し、CYP2F1 など 8 種類は、肝臓以外の組織で発現していた。このように種々のヒト組織で一元的に定量した CYP 分子種の mRNA レベルの分布情報は、文献とも良く一致し、基礎データとして大変に有意義と思われ、広く公開することとした。

次に各種ヒト組織における P450 以外のヒト第 I 相薬物代謝酵素 52 種類及び第 II 相薬物代謝酵素 48 種類の mRNA 発現プロファイルについて、23 種類のヒト組織における mRNA 発現プロファイルを網羅的に分析した。基本的には、複数の検体から調製した total RNA をプールした試料を用い平均的な値を示したが、肝臓は薬物代謝における重要な組織のため、HAB 研究機構から 10 例のヒト肝臓の total RNA を入手し、発現の個体差についても解析した。従来のデータには分子種によって濃淡があるのに対し、我々の結果は一元的なデータベースとして示した。

ABC トランスポーターと SLC トランスポーターに関する限り、各種ヒト組織での mRNA 発現プロファイルを解析した。ヒトのゲノム配列情報から ABC (TP-binding cassette) トランスポーター 46 種類と SLC (solute carrier) トランスポーター 108 種類について mRNA 分析系を確立した。これらのトランスポーターには、何を輸送しどの様な働きをするのかが解明されていない分子種

も多い。そこで、文献情報を加味しつつ、23種類のヒト組織における mRNA 発現プロファイルを網羅的に分析して報告した。これらはトランスポーターの分布の広がりを理解する上で役立つのはもちろんのこと、薬物や栄養成分の吸収、分布、排泄機構、さらには医薬品開発やトランスポーターが介在する疾患などで非常に有用な基本情報になる。

次に、各種ヒト組織における核内レセプターの解析を行った。ヒトゲノム配列情報から核内レセプター43種類を選択し、21種類のヒト組織における mRNA 発現プロファイルを分析した。薬物代謝酵素やトランスポーターの恒常的な発現と誘導の過程は、レセプターとタンパク質のクロストークを考慮することが重要である。そのため、網羅的な発現

情報は核内レセプターと薬物代謝酵素の関係について理解する上で非常に役に立つと考えている。

我々は数多くの薬物代謝酵素、トランスポーター及び核内レセプターの組織分布について報告してきた。多くの発現情報を、同じ試料を用い、同じ手法で網羅的に示すことにより、どの組織にどの薬物代謝酵素、トランスポーター及び核内レセプターがどの程度発現しているのかを一目で確認でき、ターゲット組織での発現のデータベースとして活用していただけるものと期待している。そして、医薬品開発を目指す薬物代謝研究、また薬物相互作用研究など、様々な分野に大きなインパクトを与える情報と考えている。

用語説明

- 1) mRNA(メッセンジャーRNA): 細胞の中で、DNA(遺伝子)の情報は、mRNAを介してタンパク質が合成されるわけですが、タンパク質が微量すぎて解析できない時などに、近年の分子生物学の進歩により、超微量の mRNAを增幅(RT-PCR 法)して解析することができるようになりました。医薬品開発の場では、薬物代謝酵素の発現量を mRNAの量で測り、より薬効が高く、そして副作用の少ない医薬品の開発に応用しています。
- 2) SLC トランスポーター(Solute carrier): さまざまな体内的物質や、体外から取り込まれる物質(栄養分や医薬品など)を細胞内に吸収する時に介在する物質で、様々な薬剤の薬物動態および毒性に大きな影響を与える因子として注目を集めています。

7. 会議議事録

(1) HAB 研究機構 第 12 回理事・監事会議事録(抜粋)

日時：2007 年 2 月 20 日（火）18:00－20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ第 1 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、定款 39 条に基づいて雨宮 浩理事長が議長となり第 12 回理事・監事会が開催された。

審議事項

- 1) 事務局より、2006 年度活動報告案が説明された。2006 年度は新たな活動として、HAB 市民新聞を刊行し、市民会員を中心に配布したことが説明された。また、事業活動としては大動脈組織や滑膜、滑液組織が新たな組織として NDRI から供給されたこと、その供給申請から供給まで約一か月間で出来たことが説明された。なお、小林 智委員から NDRI から供与される臓器・組織が一部の会員に偏って供給されるようなことが無いようにという意見がだされ、HAB のヒト臓器・組織の供給活動を再度会員に連絡することとなった。審議の結果、2006 年度活動報告案は理事会案として承認された。
- 2) 諫訪俊男財務委員長より、2006 年度補正予算案が説明された。本年は、静岡県腎臓バンクとの共催で市民公開講座を開催したため、一般会計（市民会員広報費）が当初予算より大幅に超過し、11 月 11 日に持ち回り理事会で補正予算を編成したが、その後、2,090,269 円の寄付金が入ったことが説明された。また、事業会計収入の部では、試料提供事業収

入が好調であったこと、支出の部では NDRI のパートナーシップが 2007 年度から値上げになることに伴って予算より超過すること、人試料委員会の開催費が予算より超過すること等が説明された。五十嵐理事より、一般会計の赤字を解消するために、贊助会費の値上げを検討するべきではないかという意見がだされ、2008 年度の贊助会費を財務委員会を中心に検討していくこととなった。審議の結果、2006 年度補正予算案は理事会案として承認された。

- 3) 事務局より、2007 年度活動計画案が説明された。協議の結果理事会案として承認された。
- 4) 事務局より、2007 年度予算案に基づき説明された。協議の結果、理事会案として承認された。また、総会で予算案が承認されるまでの間、本予算案で暫定的に事業を運営していくことも承認された。
- 5) 役員改選の件：雨宮理事長より、2007 年 5 月で役員の任期が満了するため、理事候補者に関して須賀哲也副理事長、佐藤哲男理事らと 2 月 15 日に検討した結果が説明された。その概要是以下の通りである。
 - ・ 基本的には現理事の体制あと 1 期は活動を続ける。
 - ・ 雨宮理事長は理事長を勇退され、その後任としては深尾 立先生（元筑波大学病院長）にお願いする。

- ・須賀理事も青森に生活の基盤を置くため、会議等に出席できないため、副理事長を勇退される。
- ・健康上の理由で辞意を表明されている理事には勇退していただく。
- ・企業から適任者に新理事をお願いする。
- ・在京の薬学部の現役の先生に新理事をお願いする。
- ・定款には、特に理事の人数に関する決まりはないので、理事の数が現体制よりも増えても良しとする。

協議の結果、役員改選案は承認され、選挙管理委員会で候補者選びと交渉を行い、役員改選案を5月の理事会、総会までに準備することとなった。

6) その他

- 1) 佐藤理事より、NDRIから、2007年のパートナーシップを値上げをしたいという連絡がきたため、当研究機構は非

営利団体であり、また昨年同様に仮受金返済などがあることから、現在すぐにパートナーシップの大幅な値上げには対応することが出来ないことを説明し、小巾の値上げで妥協する旨の手紙がきたことが説明された。

- 2) 雨宮理事長より人試料委員会の活動に関して報告された。その概要は以下の通りである。

- ・人試料委員会は、報告書、意見書を準備している。
- ・今後、報告書を関係機関に送付して広く意見を求め、数年後には協力してもらえる医療機関を開拓し、実働を開始する。
- ・今後、意見書を元にして出版を考える。
- ・実働をしていくために、定款の変更を総務委員会で準備する。

以上

(2) HAB 研究機構 第13回理事・監事会、第5回評議員会合同会議(抜粋)

日時：2007年5月18日（金）、11:20－12:40

場所：昭和大学病院入院棟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、定款39条に基づいて雨宮 浩理事長が議長となり第13回理事・監事会を開催した。

審議事項

- 1) 小林 智総務委員長より、2006年度活動報告案が説明された。本年度は新たな活

動として、静岡県腎臓バンクと共に開催で合同市民公開講座が開催されたことが説明された。審議の結果、2006年度活動報告案は理事会案として承認された。

- 2) 諫訪俊男財務委員長より、2006年度決算案が説明された。なお、本決算書は細矢・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、2006年度決算案は理事会案として承認された。また、飯島倍雄監事より、5月10日に事務局よ

り提出された 2006 年度決算書について
証拠書類を精査した結果、適正妥当と認められた旨の報告がされた。

- 3) 小林 智総務委員長より、2007 年度活動計画案が説明された。2007 年度は人試料委員会で作成されている報告書をもとに、顧問会議を開催し大所高所から意見を求めるなどを計画していることが説明され、協議の結果理事会案として承認された。
 - 4) 諏訪俊男財務委員長より、2007 年度予算案が説明された。審議の結果、2007 年度予算案は理事会案として承認された。
 - 5) 第 4 期役員選任について：雨宮理事長より、第 3 期役員の任期が本年 5 月末で満期となることから、選挙管理委員会を設置し、安原 一理事(委員長)、小林 智理事、小林真一理事が委員となり、役員改選案が検討されてきた経緯が説明された。協議の結果以下の役員が理事会案として承認された。
- | | |
|----------|----------|
| 理事 雨宮 浩 | (任期満了再任) |
| 理事 五十嵐 隆 | (任期満了再任) |
| 理事 池田 敏彦 | (任期満了再任) |
| 理事 岡 希太郎 | (任期満了再任) |
| 理事 小幡 裕一 | (新任) |

理事 神村 秀隆	(新任)
理事 草野 満夫	(任期満了再任)
理事 小林 智	(任期満了再任)
理事 小林 真一	(任期満了再任)
理事 佐藤 哲男	(任期満了再任)
理事 須賀 哲弥	(任期満了再任)
理事 須藤 賢一	(新任)
理事 諏訪 俊男	(任期満了再任)
理事 深尾 立	(新任)
理事 安原 一	(任期満了再任)
理事 山添 康	(新任)
理事 吉田 武美	(新任)
理事 吉村 義信	(任期満了再任)
監事 飯島 倍雄	(任期満了再任)
監事 武井 元昭	(任期満了再任)

なお、雨宮理事長より今期をもって退任される以下の 3 名についてこれまでの貢献に謝意が述べられた。

理事 加賀山 彰	(任期満了退任)
理事 川原 幸則	(任期満了退任)
理事 松村 外志張	(任期満了退任)

- 6) 定款の一部変更について：雨宮理事長より、以下の定款変更案について説明され、協議の結果理事会案として承認された。

新(変更後)	旧(変更前)
<p>(事業)</p> <p>第 5 条 この法人は、第 3 条の目的を達成するため、次の特定非営利活動に係る事業を行う。</p> <p>特定非営利活動に係る事業</p> <p>(4) 人由来試料の有用性を広く実証するために国内外の非営利団体、医療機関等を介して供与を受けた人由来試料を用いた共同研究事業</p>	<p>(事業)</p> <p>第 5 条 この法人は、第 3 条の目的を達成するため、次の特定非営利活動に係る事業を行う。</p> <p>特定非営利活動に係る事業</p> <p>(4) 人由来試料の有用性を広く実証するために国外の非営利団体から供与を受けた人由来試料を用いた共同研究事業</p>

7) その他

- ・賛助会費値上げについて：雨宮理事長より、

賛助会費値上げ案について説明され、協議の結果理事会案として承認された。

新(変更後)	旧(変更前)
一口：70,000 円	1 口：50,000 円

- ・杉山雄一評議員から、HAB 研究機構学術年会参加者数の減少の問題等に関して、役員会で真剣に取り組んでいって欲しいという発

言があり、今後の理事会等で検討していくこととした。

以上

(3) HAB 研究機構 第 5 回総会議事録(抜粋)

日時：2007 年 5 月 18 日（金）13:00 分－13:30

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された。

会場：昭和大学 上條講堂

第 4 号議案：2007 年度予算案

出席者数：60 名(内委任状 37 名)

財務委員会諫訪俊男委員長より、2007 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された。

総社員数：95 名

第 5 号議案：第 4 期役員選任について

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、定款により満場一致をもって雨宮 浩理事長が議長に選出された。雨宮 浩理事長から開会挨拶の後、以下の議案審議に入った。

雨宮理事長より、第 3 期役員(任期：2005 年 6 月 1 日から 2007 年 5 月 31 日まで)の任期が本年 5 月末で満期となることから、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てきた経緯が説明された。意見交換の後、改選案を議場に諮ったところ、満場一致をもって可決された。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。

第 1 号議案：2006 年度活動報告

理事 雨宮 浩 (任期満了再任)

総務委員会小林 智委員長より、2006 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された。

理事 五十嵐 隆 (任期満了再任)

第 2 号議案：2006 年度決算報告

理事 池田 敏彦 (任期満了再任)

財務委員会諫訪俊男委員長より、2006 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された。

理事 岡 希太郎 (任期満了再任)

決算報告の後、本決算案に関して飯島倍雄監事

理事 小幡 裕一 (新任)

より 5 月 10 日附属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。

理事 神村 秀隆 (新任)

第 3 号議案：2007 年度活動計画案

理事 草野 滿夫 (任期満了再任)

総務委員会小林 智委員長より、2007 年度活

理事 小林 智 (任期満了再任)

理事 小林 真一 (任期満了再任)

理事 佐藤 哲男 (任期満了再任)	なお、雨宮理事長より今期をもって退任される以下の3名についてこれまでの貢献に謝意が述べられた。
理事 須賀 哲弥 (任期満了再任)	
理事 須藤 賢一 (新任)	
理事 諏訪 俊男 (任期満了再任)	理事 加賀山 彰 (任期満了退任)
理事 深尾 立 (新任)	理事 川原 幸則 (任期満了退任)
理事 安原 一 (任期満了再任)	理事 松村 外志張 (任期満了退任)
理事 山添 康 (新任)	
理事 吉田 武美 (新任)	
理事 吉村 義信 (任期満了再任)	
監事 飯島 倍雄 (任期満了再任)	第6号議案：定款の一部変更について
監事 武井 元昭 (任期満了再任)	雨宮理事長より、以下の定款変更案について説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決された。

新(変更後)	旧 (変更前)
<p>(事業)</p> <p>第5条 この法人は、第3条の目的を達成するため、次の特定非営利活動に係る事業を行う。</p> <p>特定非営利活動に係る事業</p> <p>(4) 人由来試料の有用性を広く実証するために国内外の非営利団体、医療機関等を介して供与を受けた人由来試料を用いた共同研究事業</p>	<p>(事業)</p> <p>第5条 この法人は、第3条の目的を達成するため、次の特定非営利活動に係る事業を行う。</p> <p>特定非営利活動に係る事業</p> <p>(4) 人由来試料の有用性を広く実証するために国外の非営利団体から供与を受けた人由来試料を用いた共同研究事業</p>

第7号議案：その他

・贊助会費値上げについて

雨宮理事長より、贊助会費値上げ案について説

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された。

新(変更後)	旧 (変更前)
一口：70,000円	1口：50,000円

以上

(4) HAB 研究機構 第14回理事会議事録(抜粋)

日時：2007年6月4日（月）、18:00－20:00
場所：東京駅地下八重洲クラブ第11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、議長の選出を諮ったところ、満場一致をもって雨宮浩理事が議長に選出された。

雨宮 浩理事から開会宣言の後、以下の議案の審議に入った。

審議事項

1) 第4期理事長、副理事長の選出

雨宮 浩議長より、HAB研究機構第4期理事長候補として、深尾 立理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決し、深尾 立理事はその就任を承諾した。

以下、定款39条に基づき深尾 立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、池田敏彦理事、小林眞一理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決し、池田敏彦理事、小林眞一理事はその就任を承諾した。

2) 新理事の紹介

第5回総会で選任された理事から一言ずつ、挨拶と自己紹介がされた。

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 委員長：小林 智理事(再任)、委員：五十嵐 隆理事(再任)、小幡裕一委員(新任)

財務委員会 委員長：諏訪俊男理事(再任)、委員：須藤賢一理事(新任)、照沼 晃(正会員、再任)

広報委員会 委員長：岡 希太郎理事(再任)、委員：小林 智理事(再任)、須賀哲弥理事(再任)、

倉田知光評議員(再任)、内藤真策評議員(再任)、堀江利治評議員(再任)

研究推進委員会 委員長：佐藤哲男理事、委員：池田敏彦理事(再任)、神村秀隆理事(新任)、山添 康理事(新任)、吉田武美理事(再任)、吉村義信理事(再任)

学術年会組織委員会 委員長：諏訪俊男理事、その他の委員は、諏訪俊男理事が選任し、次回の会議までの報告することとした。

人試料委員会 委員長：雨宮 浩 理事、座長：町野 朔(外部委員)、委員：池田 敏彦理事、宇都木 伸(外部委員)、小幡 裕一理事、木内 政寛(外部委員)、嶋津 格(外部委員)、辰井 聰子(外部委員)、田中 秀治(外部委員)、丸山 英二(外部委員)

*人試料委員会の任期は委員会活動を完了するまでとする。

倫理委員会* 委員長：小崎 正巳(外部委員)、岡 希太郎理事、木内 政寛(外部委員)、小林 真一 理事、佐々木 宏之(外部委員)、鈴木 美和子(外部委員)、辰井 聰子(外部委員)、中村 雅美(外部委員)

*倫理委員の任期は3年で2008年5月31日まで

5) 杉山雄一先生からのご意見への対応について
杉山雄一評議員からのご意見等を受けて、新たにHAB研究機構在り方委員会を設置して中、長期的活動に関して検討することとし、委員長を深尾 立理事長、委員として池田敏彦理事、岡 希太郎理事、諏訪俊男理事が選任された。なお、委員長は委員会の活動を考慮して、評議員、正会員等から若干名の委員を選出することとした。

以上

(5) HAB 研究機構 第 21 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2007 年 1 月 22 日

審査形式：全員審査

会場：東京駅地下八重洲クラブ 第 1 会議室に
於いて

審議事項

1) HAB 研究機構賛助会員 AB 社より、研究申
請書(課題名：NDRI からのヒト滑膜、滑液試
料の入手および取り扱いについて)、研究倫理
審査承認証明書、倫理委員会審査概要および研
究倫理委員会規定が提出されたのを受けて、申
請者の出席の上、説明を受け、審査を行った。
審査の結果、申請どおり承認となった。

2) NDRI からのヒト角膜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 AC 社より、研究申請
書(課題名：研究用ヒト培養角膜上皮組織製品
の製造、及び in vitro 眼刺激性試験法の開発)
および第 20 回倫理委員会で審査した際にで、
質問に対する回答書が提出されたのを受けて
審査を行った。審査の結果、第 20 回倫理委員
会で出た質問に全て満足される回答であった
ことから、申請どおり承認となった。

以上

(6) HAB 研究機構 第 22 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2007 年 2 月 13 日

審査形式：迅速審査

審査委員：小崎正巳、岡 希太郎

・NDRI からのヒト臍島試料の入手および取
り扱いについて

HAB 研究機構正会員 AD 氏より、研究申請書
(課題名：ヒト移植用臍島の長期品質管理に關
する研究)、倫理委員会審査結果通知書、倫理

委員会委員名簿、倫理委員会規定が提出された
のを受けて審査を行った。本研究申請書は、内
規 5 条 1 項の「既に委員会で承認されている
研究計画に準じて類型化されている研究計画」
に該当するため迅速審査とし、審査の結果、申
請どおり承認となった。

以上

(7) HAB 研究機構 第 23 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2007 年 3 月 1 日

審査形式：迅速審査

審査委員：小崎正巳、岡 希太郎

・NDRI からのヒト皮膚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 AE 社より、研究申請
書(課題名：ヒト皮膚試料を用いた皮膚色素制
御因子の探索に関する研究)、研究倫理審査証

明書、研究倫理委員会議事録、研究倫理委員会
委員会規定及び審査委員会委員名簿が提出さ
れたのを受けて審査を行った。本研究申請書は、
内規 5 条 1 項の「既に委員会で承認されてい
る研究計画に準じて類型化されている研究計
画」に該当するため迅速審査とし、審査の結果、
申請どおり承認となった。

以上

(8) HAB 研究機構 第 24 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2007 年 3 月 13 日

審査形式：全員審査

東京駅地下八重洲クラブ 第 6 会議室

1) NDRI からのヒト脳脊髄液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 AF 社より、研究申請書(課題名：ヒト脳脊髄液中ストレス関連バイオマーカー候補物質定量法の開発)の提出をうけて、申請者の出席のもとで審査を行った。審査の結果、当委員会からの指摘をふまえて、研究計画書を修正することを条件に、条件付承認

となった。

2) NDRI からのヒト腎臓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 AG 社より、研究申請書(課題名：ヒト腎スライスを用いた薬物輸送研究)の提出をうけて審査を行った。審査の結果、申請者の倫理委員会での審査の過程が一部不明なため、承認を保留として、申請者の出席を求め再審査とすることになった。

以上

(9) HAB 研究機構 第 25 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2007 年 3 月 27 日

審査形式：迅速審査

審査委員：小崎正巳、岡 希太郎

・NDRI からのヒト脳脊髄液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 AF 社より、研究申請

書(課題名：ヒト脳脊髄液中ストレス関連バイオマーカー候補物質定量法の開発)の再提出をうけて審査を行った。審査の結果、当委員会からの指摘事項が全て修正されたことを確認し、申請どおり承認となった。

以上

(10) HAB 研究機構 第 26 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2007 年 4 月 2 日

審査形式：全員審査

東京駅地下八重洲クラブ 第 6 会議室

1) NDRI からのヒト脳脊髄液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 AF 社より、研究申請書(課題名：ヒト脳脊髄液中ストレス関連バイオマーカー候補物質定量法の開発)の再提出をうけて審査を行った。審査の結果、当委員会からの指摘事項が全て修正されたことを確認したので、申請どおり承認となった。

2) NDRI からのヒト腎臓試料の入手および

取り扱いについて

HAB 研究機構賛助会員 AG 社より、研究申請書(課題名：ヒト腎スライスを用いた薬物輸送研究)の提出をうけて審査を行った。本案件は第 24 回委員会で審査の結果保留となり、本日申請者の出席を求め、再審査となった経緯が説明された。審査の結果、指摘事項を元に申請書を再提出することを条件に、条件付承認となった。

3) NDRI からのヒト皮膚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 AH 社より、研究申請書(課題名：3 次元培養皮膚も出るの構築及び

皮膚附属機関の再生に関する研究)の提出をうけて審査を行った。本申請は、4月1日の人事異動に伴う、研究員の変更と、研究項目の一部追加のため、内規5条1項の「研究計画の軽

微な変更」に該当することが確認されたので迅速審査とし、申請どおり承認となった。

以上

(11) HAB 研究機構 第27回倫理委員会議事録(抜粋)

日時：2007年6月6日

申請どおり承認となった。

審査形式：迅速審査

2) NDRIからのヒト皮膚試料の入手および取り扱いについて

審査委員：小崎正巳、岡 希太郎
1) NDRIからのヒト腎臓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 AI 社より、研究申請書(課題名：ヒト腎スライスを用いた薬物輸送研究)の提出をうけて審査を行った。本申請は、内規5条1項の「研究計画の軽微な変更」に該当することが確認されたので迅速審査とし、申請どおり承認となった。

以上

HAB 研究機構賛助会員 AG 社より、研究申請書(課題名：ヒト腎スライスを用いた薬物輸送研究)の提出をうけて審査を行った。本案は第25回委員会で審査の結果条件付承認となつた経緯が説明された。審査の結果、当委員会からの指摘事項が全て修正されたことを確認し、

8. つがる通信 ねぶた祭り 2007

猛暑が続いた今年の夏、日本列島全体で「熱中症」の被害者が大勢でたが、北の端青森も例外ではなかった。

その中で青森の「ねぶた祭り」はことしも燃えた。青森大学のねぶたは「総合賞」を獲得し、これで2年連続となった。ねぶたの製作に関わった「ねぶた師」北村隆名人も2年連続して「最優秀制作者賞」を得た。「総合賞」とは作品のねぶたのテーマ・形・彩色・照明はもとより、あの巨大で重量のあるねぶたをいかに勇壮かつ安全に、ときに走り・回転し・観客に迫りつつ街なかを運行するか、囃子の演ずる笛・太鼓・手振鉦（てぶりがね）のリズムと旋律が豊かであるか、そして加えて跳人（はねと）が多数で豪壮かつ優雅におどるか、これらを総合して評価するものである。



- はねと達 -

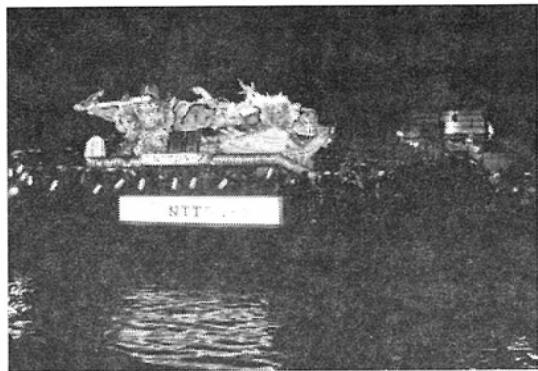
ねぶた祭りは毎年300万人余の観光客が集まる青森県を代表する行事であるが、昭和55年に優れた伝統行事として国的重要無形民族文化財に指定されている。青森大学のねぶた軍団は東京など大都市の商店街の祭りに招かれることもしばしばである。そしていまやねぶたは国際的な祭りと成長してきた。これまでに韓国のソウル、アメリカのハワイ、フランスのニースなど世界各地に「出陣」している。またイギリス・ロンドンの大英博物館に展示されたこともあり、世界の火祭りのひとつとして評価されるに至った。



- 青森大学(山田学園)のねぶた-

この「ねぶた祭り」がいつから始まったかという、歴史的な経緯は確かではない。江戸時代にはすでに行われていたとの説があるが、出典は明らかでない。記録にあるのは18世紀前半に享保年間に青

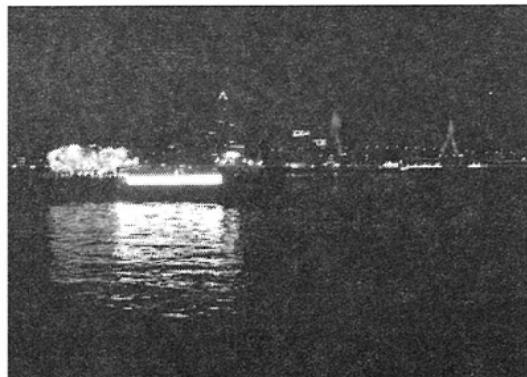
森市内の油川でねぶたを担いで踊り騒いだとある。このねぶた祭りが活発になつたのはむしろ戦後間もなくのことであり、敗戦で沈滞した社会を元気づけようと企画されたようだ。



- JR はねとの海上運行 -

次第にねぶたは大きくなり、その骨格・素材は竹材から針金になり、照明はろうそくから電球へと推移した。そして青森観光協会がこの祭りを観光事業として発展させるべく、さまざまな努力・工夫をして今日の一大観光事業となったのである。

読者諸氏にぜひ一度は「ねぶた祭り」の見物をとお勧めしたい。ねぶた祭りの期間は8月2-7日。ただし宿泊の確保が最大の問題で、来年のホテルは料金が高くなり、その予約も大変難しいのが実情である。賢明な方法として、各都市の旅行社が「東北のまつり巡り」を企画しているので、それを利用すること、それも1日も早い内に確保することでしょう。



- 湾に浮かぶねぶた -

(HAB研究機構 理事 須賀哲弥)

9. 市民公開シンポジウムのお知らせ

第11回HAB研究機構市民公開シンポジウムのお知らせ

血圧革命

— 血圧評価の最前線から血圧治療を考える —

日時: 2007年11月17日(土)、13:30~

会場: 星薬科大学メインホール(東京都品川区荏原 2-4-41)

参加費: 無 料

共催: 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構・星薬科大学

この度、星薬科大学との共催で「血圧革命—血圧評価の最前線から高血圧治療を考える」と題して市民公開シンポジウムを開催することになりました。

わが国の高血圧患者は推定で3,000万人以上といわれています。高血圧は良くないというのは、誰もが漠然と知っていますが、具体的に何が問題なのか、どうして怖いのか、食生活や運動はどうしたらいいのかがあいまいになっていると思います。まずは、専門家から正しい知識を知ることで、高血圧がどういうものなのかを理解することが大切です。

本シンポジウムを通じて高血圧を正しく理解して、皆様方の日頃の健康に役立てていただければ幸いです。

<プログラム>

13:30 開会の挨拶

13:40 収縮期血圧は2つある:善玉血圧と悪玉血圧

高沢謙二(東京医科大学八王子医療センター)

14:40 自分で発見、自分で予防:家庭血圧の正しい活用方法

桑島 巍(東京都老人医療センター)

16:00 降圧薬(バルサルタン)の開発

平田元雄(ノバルティスファーマ株式会社)

16:45 総合討論

17:00 閉会の挨拶

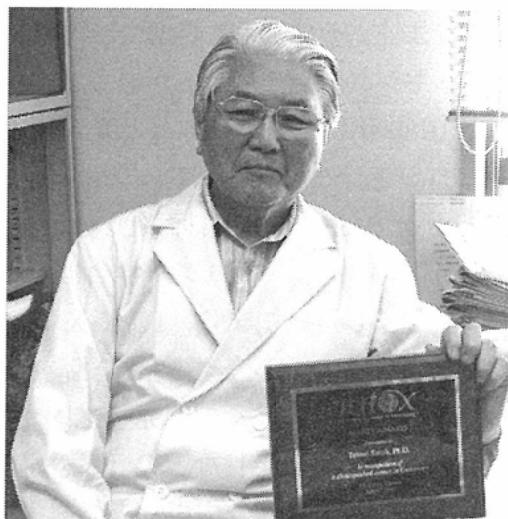
10. お知らせ

1. ホット&ビックニュース

HAB 研究機構の理事でいらっしゃいます佐藤哲男先生（千葉大学名誉教授）が、IUTOX 功労賞を受賞されました。

IUTOX 功労賞を受賞して

千葉大学名誉教授
佐藤 哲男



第 11 回国際トキシコロジー会議(ICT-XI)が本年 7 月 15 日から 19 日までカナダのモントリオール市国際会議場で開催されました。この会議は、International Union of Toxicology (IUTOX)と地元開催国のトキシコロジー学会（今回は Society of Toxicology of Canada）の共催により 3 年毎に開催される国際会議です。

7 月のモントリオールは、昼は東京より暑いくらいでしたが、夜になると 20°C 以下になり、涼しく過ごしやすい気候でした。今回の会議は、81 カ国から約 1400 人の参加者があり、日本からは過去の ICT に比べて、私が知る限りでは最も多い 100 名余が参加しました。15 日夕方に開かれた開会式では、モントリオール市の代表挨拶、主催学会代表の歓迎の挨拶、IUTOX 会長の挨拶などのあと、大型スクリーンに私の受賞理由と顔写真が写され、IUTOX の Ali Karakaya 会長により紹介されました。顕彰楯の授与は時間の関係で 18 日の総会の中で行われました。この功労賞 Merit Award は、IUTOX の事業に貢献した者を顕彰する目的で 1998 年に制定されました。第 1 回受賞者は初代 IUTOX 会

長の Seymour Fries 教授（米国）、第 2 回目は開発途上国トキシコロジー学会(CTDC)初代会長 José Castro 教授（アルゼンチン）、第 3 回目は元 IUTOX 会長の Iain Purchase 教授（英国）で、今回は 4 回目でアジアから初めての受賞となりました。

今回の受賞理由として、1995 年から 8 年 IUTOX 副会長や Certification Committee の Chair を務めました。また、International Assembly for Recognition of Toxicologists (IART)の初代会長として 2 年間その職責を果たしました。さらに、Asian Society of Toxicology (ASIATOX)の設立にあたり、初代事務局長として参画し、以後今日まで Counselor や Advisor を務めてきました。今回の受賞はそれらの功績が評価されたものと思います。また、これまでの受賞ではなかったこととして、今回は講演要旨集の半頁に私の受賞理由と写真が掲載されていたため、会場で見知らぬ参加者からもお祝いの言葉を頂いて恐縮しました。

ここで、IUTOX について簡単に紹介します。1977 年に米国や欧州の毒性研究者がカナダのトロント市に集まって、毒性に関する

討論集会を開きました。これが世界で最初のトキシコロジーに関する国際会議です。今年はそれから数えて30周年の記念すべき年にあたります。その頃、主要国にはすでに国内に「トキシコロジー学会」がありました。そこで1980年に欧米、日本など先進国のトキシコロジストが提案して、"International Union of Toxicology(略称 IUTOX)"を設立し、各国のトキシコロジー学会はIUTOXに加盟しました。つまり、IUTOXは世界主要国のトキシコロジー学会を統括する連合体です。その後、多くの開発途上国が、「農薬汚染」、「大気汚染」などの環境問題や、食料事情の悪化に伴う中毒などの対策、情報が必要となり、IUTOXに加盟しました。現在は52学会、総数2万人余の会員を擁する「毒性研究の国際連合」に成長しました。IUTOXの使命は、各国および国際的な対応として、「職場および環境毒性の改善」、「毒性、中毒に関する情報交換」、「最先端技術の開発と情報交換」、「若手研究者の育成」、な

どが主な仕事です。

授賞式の後で、国内外の多くの友人、知人に祝福されたことは、30年余りの私の研究生活の中で最も感激した日でした。「これからどうするの」との質問も多くありました。米国の大学には定年制がありませんので、私よりも年上で現在も研究の第一線で活躍している人が多くいます。農薬の毒性発現機序の解明で国際的に高く評価されている権橋俊夫教授（ノースウエスタン大学）、Klaassen教授編集の"TOXICOLOGY"の著者John Doull教授（カンサス大学）などは80歳を過ぎた今でも年を感じません。また、周囲の若手研究者は、一定の敬意を払いつつ同僚として対応していることはうらやましい限りです。日本では中々この様な環境は難しいですが、若い研究者の皆様と接することは、私自身にとっても心身ともに活性化されることは間違ひありません。今後はこれまでご支援頂いた多くの皆様に何らかの貢献が出来れば幸いと考えております。

2. 「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。多數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。ご協力ををお願い申し上げます。

3. 正会員および賛助会員の募集

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

4. 賛助会費の値上げについて

当研究機構は2002年内閣府認証の特定非営利活動法人となり、企業における医薬品開発や社会への貢献などについて新規事業の拡大を進めてまいりました。最近の諸経費の高騰や事業拡大に伴い、1995年から据え置きになっております賛助会員の会費の値上げについて、理事会としては慎重審議した後、本年5月18日に開催致しました第5回HAB研究機構総会において、承認を受けることができました。

つきましては、出費多難の折まことに恐縮に存じますが、諸般の事情をご賢察の上、ご協力下さいます様何卒よろしくお願い申し上げます。

問合わせ先：HAB研究機構事務局（巻末参照）

5. HAB 研究機構賛助会員一覧

(2007年7月現在 66社)

1	味の素株式会社	34	大鵬薬品工業株式会社
2	あすか製薬株式会社	35	武田薬品工業株式会社
3	アステラス製薬株式会社	36	田辺製薬株式会社
4	第一アスピオファーマ株式会社	37	中外製薬株式会社
5	アンジェスMG株式会社	38	帝國製薬株式会社
6	エーザイ株式会社	39	東レ株式会社
7	大塚製薬株式会社	40	トーアエイヨー株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	41	株式会社トクホン
9	小野薬品工業株式会社	42	富山化学工業株式会社
10	花王株式会社	43	鳥居薬品株式会社
11	財団法人化学物質評価研究機構	44	ニチバン株式会社
12	科研製薬株式会社	45	日産化学工業株式会社
13	キッセイ薬品工業株式会社	46	日東電工株式会社
14	杏林製薬株式会社	47	日本オルガノン株式会社
15	協和醸酵工業株式会社	48	日本化薬株式会社
16	キリンビール株式会社	49	日本ケミファ株式会社
17	興和株式会社	50	日本新薬株式会社
18	埼玉第一製薬株式会社	51	日本たばこ産業株式会社
19	参天製薬株式会社	52	日本チャールス・リバー株式会社
20	株式会社三和化学研究所	53	日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社
21	株式会社JCLバイオアッセイ	54	バイエル薬品株式会社
22	シェリング・プラウ株式会社	55	株式会社パナファーム・ラボラトリーズ
23	塩野義製薬株式会社	56	萬有製薬株式会社
24	株式会社資生堂	57	久光製薬株式会社
25	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	58	ファイザー株式会社
26	株式会社新日本科学	59	マルホ株式会社
27	株式会社生体科学研究所	60	三菱ウェルファーマ株式会社
28	千寿製薬株式会社	61	明治製薬株式会社
29	第一化学薬品株式会社	62	持田製薬株式会社
30	第一三共株式会社	63	ヤンセンファーマ株式会社
31	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所	64	リードケミカル株式会社
32	大正製薬株式会社	65	リンテック株式会社
33	大日本住友製薬株式会社	66	ワイス株式会社

(五十音順)

HAB研究機構とは？

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

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究者の報告などを一般の方々にも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、ヒト試料の有用性を実証するために、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に関しての調査を行っています。

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回学術年会を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々を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、米国の非営利団体 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て研究を行う際には、外部有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課せられています。

HAB研究機構 役員一覧

2007年9月現在

理事長	深尾 立	独立行政法人労働者健康福祉機構 千葉労災病院
副理事長	池田 敏彦	有限責任中間法人医薬品開発支援機構
	小林 真一	聖マリアンナ医科大学
理事	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
	五十嵐 隆	日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社
	岡 希太郎	東京薬科大学名誉教授
	小幡 裕一	独立行政法人理化学研究所
	神村 秀隆	アステラス製薬株式会社
	草野 満夫	昭和大学 医学部 教授
	小林 智	永井記念薬学国際交流財団
	佐藤 哲男	千葉大学名誉教授
	須賀 哲弥	青森大学 薬学部
	須藤 賢一	第一三共株式会社
	諫訪 俊男	共立薬科大学 教授
	安原 一	昭和大学 医学部 教授
	山添 康	東北大学 薬学部 教授
	吉村 義信	株式会社武田分析研究所 取締役
	吉田 武美	昭和大学 薬学部 教授
監事	飯島 倍雄	元 中小企業金融公庫
	武井 元昭	独立行政法人中小企業基盤整備機構 コンサルタント

HAB 研究機構 委員会 一覧

2007年6月現在

委員会名		名前
総務委員会	委員長	小林 智 理事（再任）
	委員	五十嵐 隆 理事（再任）
	委員	小幡 裕一 理事（新任）
財務委員会	委員長	諫訪 俊男 理事（再任）
	委員	須藤 賢一 理事（新任）
	委員	照沼 晃（正会員）（再任）
広報委員会	委員長	岡 希太郎 理事（再任）
	委員	倉田 知光 評議員（再任）
	委員	小林 智 理事（再任）
	委員	須賀 哲弥 理事（再任）
	委員	内藤 真策 評議員（再任）
	委員	堀江 利治 評議員（再任）
研究推進委員会	委員長	佐藤 哲男 理事（再任）
	委員	池田 敏彦 理事（再任）
	委員	神村 秀隆 理事（新任）
	委員	山添 康 理事（新任）
	委員	吉田 武美 理事（再任）
	委員	吉村 義信 理事（再任）
倫理委員会	委員長	小崎 正巳（外部委員）
	委員	岡 希太郎 理事
	委員	木内 政寛（外部委員）
	委員	小林 真一 理事
	委員	佐々木 宏之（外部委員）
	委員	鈴木 美和子（外部委員）
	委員	辰井 聰子（外部委員）
※継続	委員	中村 雅美（外部委員）
人試料委員会	委員長	雨宮 浩 理事
	座長	町野 朔（外部委員）
	委員	池田 敏彦 理事
	委員	宇都木 伸（外部委員）
	委員	小幡 裕一 理事
	委員	木内 政寛（外部委員）
	委員	嶋津 格（外部委員）
	委員	辰井 聰子（外部委員）
	委員	田中 秀治（外部委員）
	委員	丸山 英二（外部委員）
※継続	委員長	深尾 立 理事長（新任）
在り方委員会	委員	池田 敏彦 理事（新任）
	委員	岡 希太郎 理事（新任）
	委員	杉山 雄一 評議員（新任）
	委員	諫訪 俊男 理事（新任）
※新規	委員	諫訪 俊男 理事（新任）

（敬称略）

編集後記

- 第14回 HAB 研究機構学術年会が5月18、19日に開催されました。今回は「より良い医療をめざして－再生医療に向けてのヒト組織の活用－」を主題とし、国内外の第一線でご活躍されている多くの先生方に、ご講演頂きました。また、今回の年会には初めてHAB研究機構の市民会員の方をご招待致しました。ご講演の内容は、一部難しいところはあったかとは思いますが、実際に医療を受けられるまでにいろいろな研究がなされていることをご理解頂けたのではないかと思います。
- 本年度に役員改選が行なわれ、巻頭言、会議議事録にもあるとおり、新しい役員が選出されました。またオピニオンにご執筆頂きましたが、これまで理事をお勤め頂きました加賀山彰先生、川原幸則先生、松村外志張先生には、厚く御礼を申し上げますと共に、今後ともHAB研究機構にご協力賜りますようお願い申し上げます。また新たに、深尾理事長をはじめ新役員と共にHAB研究機構の活動が広く皆様にご理解頂けるよう、努力して参りますので、何卒よろしくお願ひ申し上げます。
- HAB研究機構が特定非営利活動法人として始めた市民公開シンポジウムも今回で10回を数えました。この間に新しく市民会員制度を設立し、一般市民の方にご入会頂いたり、市民向けの発行物として「HAB市民新聞」を発行したりと事務局一同、毎回試行錯誤しながら進んで参りました。始めたばかりの頃には、一般市民の皆様のご参加を頂くのに大変苦労しておりましたが、近頃ではリピーターの方も増えて「毎回参加するのを楽しみにしているのよ」とお声をかけて頂けるようになりました。私共の活動が少しずつ皆様にご理解頂けているのかと思うと、大変うれしく思います。これからもHAB研究機構の活動にご関心を頂き、医学・薬学の基礎研究から開発研究にヒト試料が有用であり、大変貴重であることを市民の皆様にご理解頂けるよう、事務局一同努力して参りますので、引き続き皆様のご理解とご協力を頂けますようお願い申し上げます。

由井志乃ぶ（HAB研究機構）

NEWSLETTER Vol.14 No.1 2007 10 15

2007年10月15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 深尾 立

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, 2007, by HAB Research Organization

In vitro ADME/Tox 試薬のハブステーション、 高品質サービスの提供を目指すベストパートナー



XENO TECH

ヒト・動物組織由来画分、凍結肝細胞の販売、及び受託試験 (*In vitro* ADME/Tox)

NEW 個別ヒト肝ミクロソームの販売

Cypex

大腸菌発現系 P450 の販売、及び受託試験 (代謝物生産)

NEW Easy CYP Bactosomes の販売

NEW SOLVO

昆虫細胞で発現させたトランスポーターの販売、及び受託試験

● PREDEASY ATPase Assay kit の販売

NEW Oroxcell

小腸での医薬品の吸収性の受託試験

● 医薬品の吸収を改善する受託試験等

Celliat

In vitro 血液脳関門透過性評価キットの販売、及び受託試験

NEW CT Bovial@4d screen kit の販売

Biotrin

高感度毒性マーカーの販売

● 肝・腎障害マーカー ELISA kit

CeeTox

In vitro 細胞毒性受託試験

● 9つのパラメーターを指標にし、*In vitro* の Ctox (毒性を示す血中濃度) を高い精度で予測する試験

NOSAN

ヒト Cytochrome P450 大腸菌発現系・ポリクローナル抗体販売

弊社では、ADME/Toxに関する*In vitro* 試薬の販売、受託試験の斡旋をしています。
ご質問がありましたら、お気軽にお問い合わせください。

NOSAN

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2丁目2番1号 ランドマークタワー 46F
TEL 045-224-3733 FAX 045-224-3737 E-mail Bio@nosan.co.jp
<http://bio.nosan.co.jp>

大好評!

ヒト・動物肝細胞培養に最適な “変法ランフォード培地”



■ 変法ランフォード培地の成分組成

成分名	100mL中の含有量
1 Williams' E (L-glutamine free)	1.05g
2 Sodium Bicarbonate	220mg
3 Penicillin	10,000U
4 Streptomycin	10,000 µg (Pot.)
5 L-glutamine	29.2mg
6 Linoleic acid/BSA	0.5mg Linoleic acid/50mg BSA
7 EGF	5 µg
8 Hydrocortisone	0.03626mg
9 Selenium	0.0017172mg
10 LCGF	0.002mg
11 Transferrin	0.5mg
12 Ethanolamine	0.006 µL
13 Prolactin	0.321U.
14 Insulin	1mg
15 Glucagon	0.2mg
16 Amphotericin B	75 µg

■ 特長

- ・ヒト肝細胞を長期培養できる無血清培地です。
- ・成分組成が明確なので、安心して使用できます。
- ・-80°Cの凍結保存で、2年間の長期保存が可能。

IVT社・RILD社の肝細胞と併せてご利用いただけます。

米国IVT社

(In Vitro Technologies, Inc.)



Pooledヒト肝細胞、新ロットが続々登場

“Pooled”ヒト凍結肝細胞の使用により、
平均的な代謝を予測することが可能です。

- (1) 5doner ~ 20doner の Pooled 肝細胞をお選びいただけます。
- (2) 貴社にて、複数の凍結肝細胞のロットを混合していただく必要がなく、
経済的です。
- (3) “Pooled” 後の活性値や個々のドナーの情報を提供しています。
- (4) 男女別 Pooled 肝細胞もございます。

付着型ヒト肝細胞も多数ロット品揃え

- (1) 酵素誘導試験に最適です。
- (2) 細胞毒性試験に最適です。

上海RILD社

(Research Institute for Liver
Diseases (Shanghai) Co., LTD.)



紹介キャンペーン中: 20~40% OFF !

Asian (oriental) タイプのヒト肝細胞が、さらにお求めやすくなりました。

- (1) 地理的にも人種的にも日本から非常に近い、中国からのヒト肝細胞
が入手可能です。
- (2) お客様の細やかなご要望(細胞の調整法等)に柔軟に対応できます。
- (3) 非凍結肝細胞をより迅速に納品可能。また、RILD社の施設を実際に
訪問することも容易です(羽田ー上海:約2時間)。

Suspension typeヒト新鮮肝

- (1) 入手後60時間以内にお届けします。
- (2) 誘導をかけない状態で各種代謝の検討が行なえます。
- (3) トランスポーター活性の検討に最適です。

日本チャールス・リバーなら、
さまざまなヒト由来・動物由来の肝細胞をお選びいただけます。

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

〒222-0033 横浜市港北区新横浜3-17-6 イノテックビル11F
TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341

E-mail: crj-sd@yokohama.email.ne.jp

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