

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.14 No.2 2008 03 10

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
NPO法人HAB研究機構におもうこと
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) ヒト組織の利用と提供者の人権
(2) 複雑な単純さ
(3) 医療品を使う側で思うこと
3. <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
脳研究の最先端とその基礎研究
第1回：脳研究の難しさ
4. HAB研究機構 会員の頁
(1) 毒物学教室における研究内容
(2) ヒト組織を利用すること
5. 市民公開シンポジウム報告
6. 第15回HAB研究機構学術年会のお知らせ
(1) 第15回HAB研究機構学術年会開催にあたって
(2) プログラム概要
7. 会議議事録
8. 人試料委員会の報告
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

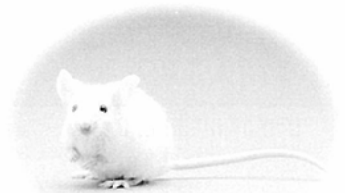


フェニックスバイオ ～ 先端生命科学で新時代を拓く

私たちはヒト細胞の機能に着目し、この機能を維持したまま体外で大量に増殖させる細胞培養技術を開発してきました。これを応用し、さらに増殖したヒト細胞を実験動物に移植する技術により、ヒト細胞の機能を様々な用途に利用しやすく提供する新事業を展開しています。

さらに私たちは、遺伝子の機能を解析するための実験動物を作製する技術を開発しています。この遺伝子改変動物の技術は広く研究者の方々に利用いただけるよう、受託サービスとして公開しています。

フェニックスバイオは、これらの新事業により、21世紀の医療に貢献する企業を目指しています。



PXBマウス (ヒト肝細胞を有するキメラマウス) を用いた各種試験

PXBマウスは肝臓の70%以上がヒト肝細胞に置換されたキメラマウスです。薬物動態試験、肝炎ウイルス試験のほか、種々の医薬品試験・生物学的試験が可能です。

- 薬物動態研究に関連する試験
- 肝炎ウイルス研究に関連する試験
- 放射性同位体を用いた試験、GLP規準の試験

遺伝子改変動物作製の受託サービス

遺伝子改変動物の作製に関わる高品質で高水準の総合的な技術サービスを提供することで日本の生命科学の発展に貢献することを目指します。研究者の皆様にとって遺伝子改変動物の作製を行い、迅速かつ確実にお届け致します。

- 『セミ・ノックインマウス、ラット』（組換えBAC Tgマウス、Tgラット）作製
- マイクロインジェクションサービス
- ノックインマウス作製
- 繁殖・系統化サービス

※株式会社ワイエス研究所は、2007年4月より
フェニックスバイオ宇都宮事業所となりました。

株式会社フェニックスバイオ

<http://phoenixbio.co.jp>

本 社： 広島県東広島市鏡山3丁目4番1号
TEL 082-431-0016
FAX 082-431-0017
sales@phoenixbio.co.jp

宇都宮事業所： 栃木県宇都宮市岩曾町1198番地4
TEL 028-683-1153
FAX 028-664-2410
ystg@phoenixbio.co.jp

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.14 No.2 2008 03 10

C O N T E N T S

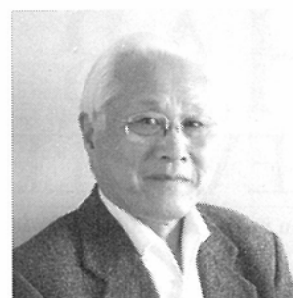
1. <巻頭言>
NPO法人HAB研究機構におもうこと
雨宮 浩 (HAB研究機構前理事長) ——— 2
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1)ヒト組織の利用と提供者の人権
栗原 千絵子 (独立行政法人放射線医学総合研究所) ——— 5
(2)複雑な単純さ
樋坂 章博 (東京大学医学部附属病院) ——— 7
(3)医療品を使う側で思うこと
北田 光一 (千葉大学医学部附属病院薬剤部) ——— 9
3. <連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
脳研究の最先端とその基礎研究
第1回：脳研究の難しさ
工藤 佳久 (東京薬科大学名誉教授) ——— 11
4. HAB研究機構 会員の頁
(1)毒物学教室における研究内容
吉田 武美 (昭和大学薬学部毒物学教室) ——— 14
(2)ヒト組織を利用するという事
長瀬 靖子 (大正製薬株式会社) ——— 17
5. 市民公開シンポジウムの報告 ——— 20
6. 第15回HAB研究機構学術年会のお知らせ
(1)第15回HAB研究機構学術年会開催にあたって
諏訪 俊男 (共立薬科大学) ——— 22
(2)プログラム概要 ——— 23
7. 会議事録
(1)第28回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 25
(2)第29回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 25
(3)第30回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 25
(4)第31回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 26
(5)第32回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 26
(6)第33回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 26
(7)第34回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 26
(8)第35回倫理委員会議事録 (抜粋) ——— 26
8. 人試料委員会の報告 ——— 29
9. つがる通信 ——— 50
10. お知らせ ——— 52

1. <巻頭言>

NPO 法人 HAB 研究機構におもうこと

HAB 研究機構 前理事長

雨宮 浩



本年5月、理事長役を深尾立新理事長に無事バトンタッチできましたことを喜ばしく存じております。私が微力にもかかわらず、HAB 協議会会長の半年間と NPO 法人 HAB 研究機構理事長の4年間を、なんとか勤めさせていただきましたのは、理事各位をはじめ評議員・会員そして職員の皆様のお陰に他なりません。この場をお借りして、心から御礼申し上げます。

医療にかかわる研究に、人の新鮮組織あるいは新鮮正常細胞を使う必要性は、人類と実験動物に種差のあるかぎり、これを無視するわけには行きません。これまでの HAB 協議会時代からの研究発表が示していますように、医療の対象である人体が、薬物療法であれ細胞療法あるいは遺伝子療法であれ、計画している新しい医療手段に対して、どのように反応するのか、ということを実験動物で総て洗い出すことは不可能です。臨床研究も含め生体に施行するまえに、新鮮ヒト試料を使った *ex vivo* での試しができれば、これほど安全安心なことはありません。

しかしながら、わが国での新鮮ヒト試料を使用した研究は、実際に行うとなると大変難しい。そして研究を阻む唯一の理由は、新鮮ヒト試料の入手困難にあります。

HAB 協議会は、米国臓器移植ネットワークで発生した移植不適合臓器を、研究用組織として米国の NPO 法人 NDRI を介して提供を受けてきたことは、ご承知の通りです。わが国の新鮮ヒト組織研究の促進のために、NDRI と *partnership* を結んだ先達の英知に敬意を表する次第です。当時、もっとも人試料として要望の大きかった肝臓は、今でこそ商品としての輸入もありますが、当時は HAB だけが唯一のルートであったと聞いていますし、HAB は日本の研究室でのヒト肝組織を使った実験の源を築いたといえるのではないのでしょうか。これこそ NPO としての役割を大きく果たしてきた証拠といえます。

HAB の活動にとって、NDRI の存在は不可欠なものです。がしかし、試料が移植と連動した無償の提供であることから、いつまでも他国民の温情に頼ってはいけません。他国から提供を受けるにしても、自国内での提供もあり、時には他国へも提供するといった、対等な関係こそが両国間の良い関係を維持すると思います。ご承知のように、この理念は単に私だけのものではなく、HAB のすべての会員の考えであり、しかも HAB 協議会設立の精神でもありました。

それでは、具体的にどうすればよいのか。これは大変な難問でした。HAB は協議会時代、

NPO 時代を通して、国や国会に新鮮ヒト試料の必要性を訴えてきました。この活動を、任期後半には、臓器移植に際しての移植不適合臓器の研究利用を目的に絞って陳情することになりました。これは「臓器の移植に関する法律」の「第 9 条 使用されなかった部分の臓器の処理」に定める「厚生省施行規則 第 4 条 焼却して行う」の改正です。焼却ではなく、研究用試料として転用することを認める条文への改正ですが、厚労省省令ですから厚労省が改正すべきものではあるのですが、移植法が議員立法であるために、この件に対しても国会の了解があったほうが良いと考えています。

4 年ほど前に、ドナーカードを持っている人を対象に、静岡、富山の腎臓バンクとともにアンケートしたことがあります。皆さんの殆ど全員が、焼却するのではなく研究に転用すべきであるとお考えでした。このアンケート結果は、私たちの活動の大変な力となりました。

ちょうど今、臓器移植法の改正が国会で議論されています。改正が決まり、法律が書き換えられる時には、省令も改正されます。そのときこそ、各界、各学会の総力をあげて施行規則第 4 条の改正を実現させる時と考えます。実際には移植不適合臓器が出ることは稀でしょうが、法律上、研究転用が認められることは、極めて象徴的であって、その影響は大きいと考えます。

もう一つの活動は、心停止ドナーから移植用腎が提供されるとき、腎臓以外の移植非対象臓器の組織を研究用に提供いただくことです。それにはこの活動が法律上どのように規制されているのか、そしてもし規制する法律がないときにはどのような規律をもって活動すべきか、を HAB 以外の専門家を主体とした研究班で議論いただきました。いわゆる人試料委員会で、座

長を上智大学町野朔教授にお願いいたしました。結論的には、死後の組織を研究に提供する法律として、間接的には臓器移植法や死体解剖保存法、埋葬法の影響は受けるものの、直接研究で消費される試料について、遺体からのその提供を規制する法規はないということでした。上述の厚生省令第 4 条が改正されたとしても、それはあくまでも移植不適合臓器についてであって、移植対象外の臓器は含まれません。もちろん改正時に「死体の臓器提供手術に際し、移植非対象臓器の組織を研究に提供することを得る。ただし、遺族の同意を必要とする。」といった条文が付けば別です。しかし私は、このような新しい条文が付かなくても、移植不適合臓器の研究試料転用が法的に認められるだけでも、移植非対象臓器の研究への提供に対して、連動して大きな効果があると考えております。

差し当たり該当する法規のない環境で、心停止後のドナーから移植用腎臓摘出の手術に続いて研究用組織の提供を頂くにはどうすべきか。人試料委員会はさらに続けて審議を重ね、関連法規、指針などを参考にしながら、倫理的にも認められる方策を纏めあげました。

人試料委員会の会議は、11 回、足掛け 2 年にわたり、毎回会議を公開し、議事録もホームページ上で公開しながら、最終的には意見書と報告書の 2 部構成の形で上梓されました。意見書は心停止ドナーからの研究用組織提供についての各委員の専門的調査結果と考察を述べたものであり、報告書は意見書を纏めたガイドライン部分と、HAB が実働するさいのマニュアル部分とからなっています。かつて厚生省管轄の委員会で臓器提供時の人試料提供について議論されたことがありますが、成書となるのは、

わが国初めてと思います。実際には、ドナー病院、移植ネットワーク、移植グループ、コーディネーターあるいは国との調整が必要ですが、とにかく理論付けられたことが大事だと思います。

NPO 法人としての HAB 研究機構の将来は、国内での研究用新鮮ヒト試料の入手の実現にかかっていると信じて来ました。そのために移植不適合臓器の研究転用と移植非対象臓器の研究利用の 2 面作戦を進めてきました。ただし本来、それは 2 面作戦とはいえ、研究使用という一つの目標で統括されるべきものなのです。

さらに言うならば、目的が移植であっても、研究であっても、いずれも病気をなおし、あるいは健康を維持し、QOL を高めていくことには変わりありません。ただ、遺体から提供された臓器は、移植の場合には直ちに成果をみることができますが、研究に使われたときには成果の出るのに何年もかかってしまう、ということがあります。しかし見方によっては、移植では限られた人の治療になりますが、研究では将来とはいえ無数の人々の治療に役立つことになるとも言えます。ですから、遺体から提供された組織臓器は、移植においても研究においても、全く同じ貢献をしていると言えます。

従いまして、死後の人体について、臓器組織を移植のために提供することも、研究のために提供することも、また教育のために提供することも、同じ人類の健康のためであるから、一括した法律、例えば米国の「統一死体提供法」のように、移植、治療、研究、教育などの目的での死体提供を律する法律、現在のようにばらばらで、

しかも時代とのずれが出来てきている法律ではなく、統一され時代に即した法律の制定にむけて努力すべきだと考えています。また、このような活動ができるのは NPO 法人であると思えずし、NPO 法人の勤めでもあると思います。

振り返ってみますと、会長就任とともに HAB 附属研究所の移転があり、同時に今までお世話になっていた株式会社生体研究所からの経済的独立、NPO 法人の認証手続き、川崎病標本のバンク化問題、医学界への売り込み、国会めぐりや霞ヶ関参り、などなど数え切れません。この間も、米国 NDRI と良好な関係を保ち、国内の新鮮ヒト試料の需要を支えてきた事務局と附属研究所の尽力は、讃えられるものでした。また年 1 回の学術年会も、残念ながら参加者数の減少があるものの、毎年を通じて、継続するテーマで貫かれており、学会の一つの理想像であったと言えないでしょうか。いままた新理事長のもとで、より魅力的な学会への模索が始まっています。プラス魅力的な学会に成長するものと思います。

国内からの組織提供に多忙をきわめ、また学術年会には立見ができる。論文をみると、HAB から提供された試料であることの謝辞がつかなくなる。そして組織保存の原著やヒト組織研究についての原著も多数出している、というような NPO 法人 HAB 研究機構を夢見ています。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

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

(1) ヒト組織の利用と提供者の人権

独立行政法人放射線医学総合研究所 客員研究員
栗原 千絵子

日本におけるヒト組織の研究利用の公的管理体制のあり方は、主として、(1)脳死後の移植不適合臓器の研究利用の禁止の是非、(2)医薬品開発における手術残余組織の利用のあり方、(3)アメリカのヒトゲノム・プロジェクトに対応した遺伝子解析研究の規制、といった側面から議論されてきた。(1)は禁止が解除されないまま、(2)は厚生労働省としての答申がまとめられたものの適用範囲が狭く遵守義務が不明瞭、(3)は個人のプライバシー侵害にならないケースまで過剰に規制される一方でやはり遵守義務が不明瞭、といった問題を抱え続けたまま、約10年が経過している。国内での規制整備がままならない中、日本の研究者共同体は、米国から商業的に流通するヒト組織を購入したり、脳死者の移植不適合臓器の非営利事業者による提供を受けたりすることで、研究を進めてきた。国内で患者から検体の提供を受けての遺伝解析子研究などは、倫理委員会で研究後の廃棄を求められたり、遺伝カウンセリングの必要性を指摘されたり、時には二次利用について報道でバッシングを受けたりという状況の中で、社会的合

□ワンポイント解説□

ヒト組織の利活用について EU 情報をお届けします。日本では未だ社会的合意形成への道を模索中ですが、ドイツ、イギリスでは着々と状況が進化しています。日本も新時代を切り開く時期ではないでしょうか。

意形成への道を模索している。

これらの議論の中で、ヒト組織の提供者の、検体に対する権利という概念は、日本では比較的退けられる傾向にある。ところが、最近の経験で驚いたことに、ドイツでは、ヒト組織の提供者には、提供する試料に対する権利があることを、当然のように認めている(英語では **right** または **ownership** という表現が使われた)。これは、複数の研究者と、権威ある法律家と意見交換した経験に基づくが、日本のように込み入った議論の経過が紹介されるのではなく、自然な感覚として、「提供者に権利がある」と説明された。このことを前提に、ドイツでは、非営利組織による手術残余組織の収集・分配がスムーズに行われ

ている。Human Tissue & Cell Research Foundation (HTCR)という、レーゲンスブルク市にある法人が、同市のレーゲンスブルク病院、ミュンヘン市のグロスハーデン病院と提携して、新鮮な手術残余肝臓組織の提供を受け、調整し、アカデミア及び営利企業の研究機関に分配しているのである。実務は、大学発ベンチャーである Hepacult という営利企業が担っており、この役割が大きいようである。HTCR のメンバーには、生命倫理分野の専門家も参加しており、このシステムを稼働させるにあたってメンバーが執筆している学術論文は、倫理的な観点からも理論構築されている。

そもそも、HTCR はヨーロッパにおけるヒト試料取り扱い機関の倫理的・科学的な標準化を目指すネットワークである、European Network of Research Tissue Banks (ENRTB) のメンバーであり、ENRTB は、動物実験代替法に関するヨーロッパのネットワークである、European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) のワークショップにおける勧告を受けて、設立に向けた暫定委員会が発足した。つまり、ヨーロッパにおける共通の価値として、動物実験を出来る限り減らし、「ヒトのことはヒトで」調べることが、生命倫理の原則にも適うと同時に、科学的にも意義ある成果が得られる、という考え方が根底にある。さらに、ヨーロッパ評議会、EU 倫理グループ、ドイツ国家倫理評議会、ドイツ連邦医師会中央倫理委員会などの勧告・意

見等において、試験管内のヒト試料利用研究についての倫理的な考え方がまとめられており、こうした広範な研究類型に適用できる倫理原則が明確になっていることにより、社会の信頼を得て研究が進められる状況にある。

社会の信頼を得て、といっても、現地の人々と話した感触では、ドイツ一般市民や患者は、自分の人体から切離された組織がどう使われるかについてあまり関心がない、という様子がしばしば伝えられた。日本の研究者が、社会の合意が得られない、としばしば語るのとは少々異なる雰囲気である。これに対しイギリスでは人体組織の不適切な利用がスキャンダルとなる事例が複数あり、人体組織の利用についての包括的な法律が制定された。これも、日本のように包括的なルールが作れずにいる状況とはかなり異なる。

日本では、「人権」「被験者保護」といった根本理念を中心に据えて包括的でシンプルなルールを作ることを回避する一方で、遵守義務の不明瞭な適用範囲の狭いルールで、限りなく自らを縛り、前にも後ろにも動けない状況になっている、というケースに各研究領域でしばしば遭遇する。これは日本人のメンタリティから必然的に導き出される自主規制体制なのだろうか。そろそろ脱皮すべき時期である。ヒト組織の研究利用の公的管理体制についても、新時代を切り開くことを目指してはどうだろうか。

(2) 複雑な単純さ

東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座
特任准教授 樋坂 章博

ヒトの全遺伝子が 2003 年に解析されたのは衆智のことと思うが、このプロジェクトには 13 年の年月と 30 億ドルもの予算が費やされたそうである。これに対し、昨年、ジェームズ・ワトソン博士個人の DNA が解析されて話題を集めたが、その費用はたったの 100 万ドルで、67 日間で行われたとのことである。ほんの 4 年で費用が 1/3000 になっているのは驚くべき進歩と云うしかない。現在、気の早い米国では、疾病治療に関係する遺伝子変異(SNPs)の検査をプライベートで受託するサービスがすでに一般に広まりつつあるが、このペースで技術が進むならば、個人の全遺伝子解析をプライベートで受託するサービスが出現するのも、それほど遠い未来のことではないのかもしれない。

DNA の配列だけではなく、遺伝子としての働きや発現のタイミングについても、例えば siRNA の網羅的な適用や様々なチップ解析技術、あるいはエピジェネティクスの進展によって、加速度的に理解が深まりつつある。素過程まで徹底的に分解してその 1 つ 1 つの役割を知り、そこにテクノロジーを利用した網羅的方法を適用することで、我々の生命科学は革命的な成果を達成しつつある。これに ES 細胞あるいは iPS 細胞の研究を併せて考えるならば、未来の医療は想像を超えた変貌をとげるのかもしれない。

一方で、このような性急な進歩に対しては懐

□ワンポイント解説□

自分自身のゲノム解析を委託できる時代が見えて、生命科学の革命が起こりつつある。だが一方で懐疑的な見方もある。マルチリスクファクターのある病気では尚更だ。薬物動態研究者の立場で考察する。

疑的な見方もできないわけではない。筆者は薬物速度論を専門とするが、速度論はモデルが複雑になると、個々の要因の寄与を決めることが極端に難しくなる。一般に決めたいパラメータの数よりは多い実験条件における定量的な観察データが必要であり、そのためにパラメータが 5~7 個を超えると、それを全て実験的に正しく求めることは決して容易ではない。これがシステムバイオロジーのように、数十あるいは数百ものパラメータを仮定するモデルの場合には、どのような意味があるのかと考え込んでしまう。いやモデルやパラメータの意味は理解できても、それを解析するには膨大な実証データを再現性良く収集する必要があるはずで、実際に可能な気がなかなかしないのだ。

疾病の原因が遺伝病のようにピンポイントの原因から発生している場合には、要因を論理的に分解して追及すれば原因解明が可能であり、それに対して根本的な治療手段を講じることもできよう。しかし、例えば生活習慣病にはマルチリスクファクターのあることが明らかであり、こ

れは素過程まで分解しても、疾病の実体からはむしろ離れてしまうのではあるまいか。複雑な対象を、その複雑さを保ったままで、その評価は制御できるパラメータに絞って単純化する、そのような工夫も必要なのではなかろうか。

例えば肝ミクロソームを用いた代謝実験を考えてみよう。これは薬物動態に関連した *in vitro* 研究としては最も基本的なものの1つである。しかし、実際にやってみると補酵素やプレインキュベーションの条件など、意外に難しい。そもそも基質薬は水系での溶解度が低いことも多く、蛋白成分や容器等への結合・吸着が容易におきる。しかし、そのような基本に拘泥しても新発見はないから、多くの研究者はそこそこ再現性がとれたら、少々の矛盾は気にせず実験を進めることが多い。こうして、最も単純で基本的な実験結果は、時には複雑な現象の相乗作用であることもあり得るわけである。文献を調べると、 K_m , V_{max} , K_i などの基本的パラメータの報告値が、数十～数百倍も異なっているのに良く遭遇する。

一方で、薬物の代謝速度や薬物間相互作用をへパトサイトを血清中でインキュベートすることで評価している報告がある(Shibata Y et al. *Drug Metab Dispos* 30:892-6, 2002. Lu G et al. *Drug Metab Dispos* 35:79-85, 2007)。この場合、遊離薬物濃度は評価されないので、ミクロには遊離薬物濃度に対して定義される正しい代謝速度は測定されていない。

また細胞内への輸送と代謝も区別されていない。言うなれば素過程の評価を放棄した学問的には曖昧な研究である。また、一定の品質のへパトサイトを確保することも容易ではなかろう。しかし、考えてみるとへパトサイトの品質がばらつくのは、*in vivo* でも個人間変動で起こりうる事象である。また、ここでは蛋白結合や容器への吸着、輸送と代謝のバランスなど、潜在的な評価の難しさが巧みに回避されている。言わば、実験系を複雑に保つことで、評価を単純にし、評価に混入するノイズを減らしていると言えそうである。培養細胞ではなく、ヒト組織を直接利用することで初めて可能になる方法論ではなかろうか。

筆者らは、最近、多くの組合せの薬物間相互作用の網羅的な予測を、*in vitro* のデータを用いずに、一部の組合せの *in vivo* の血中濃度の変化から行う方法を報告した(Ohno Y et al. *Clin Pharmacokin* 46:681-96, 2007)。ここでその詳細を述べる紙面はないが、この方法の特徴は、薬物速度論の基本は保った上でモデルから省略できる要因を極力排除して単純化し、評価には最終的で複雑な実験系、すなわち *in vivo* の観察結果を尊重した点にあると考えている。もちろん、この方法の弱点もあるわけではあるが、適用性の広さと高い予測精度と言う点で、すぐれた特質があった。医療に関わる薬学研究者として、「生体の複雑さを単純に評価する」との視点を、今後もぜひ研究に生かしていきたいと考えている。

(3) 医薬品を使う側で思うこと

千葉大学 医学部 附属病院 薬剤部
北田 光一

製薬産業をイノベーション創出の中心的な担い手として位置づけ、科学技術の強化とその成果を創薬に結びつけるためのシステム整備に多くの国が取り組んでいるなかで、日本における医療はグローバルスタンダードから遅れていることが指摘されている。いわゆる治験の空洞化とドラッグラグの問題である。高齢化の進展によって医療需要が増大し、医療費を抑制する流れは強くなっている一方で、対応しきれない医療ニーズは多数存在しており、革新的な医療や医薬品の登場が待ち望まれている領域も少なくない。

昨年、「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」、「経済財政改革の基本方針2007」が策定され、①研究資金の集中投入、②ベンチャー企業育成、③臨床研究・治験環境の整備、④アジアとの連携、⑤審査の迅速・質の向上、⑥イノベーションの適切な評価、⑦官民対話など、世界最高水準の医療、医薬品・医療機器を国民に迅速に提供するための諸施策が示された。①では、がん・精神神経疾患・難病等の重大疾病、希少疾病やバイオマーカー、テーラーメイド医療、再生医療といった新技術に対する重点化・拡充、③では、治験中核病院や治験拠点医療機関に人材の集中投入を可能とする助成、⑤では、新薬の承認までの期間を短縮するために、治験開始から新薬承認までの期間短縮や人材育成の必要性が示され、それに沿った施策が進行中である。我が国における治験の問題点として、質・スピード・コス

□ワンポイント解説□

紆余曲折を経て日本の治験の質は格段に向上してきた。片や医薬品を使う立場でも、未知の副作用の発見・対応の体制も格段に改善されてきた。医療品はリスクとベネフィットとのバランスの上で成り立っていることを認識し、使用にあたっては常に慎重でありたい。

トが指摘されているが、質に関しては格段に向上していると実感している。また、後者に関しても今後、治験の環境の整備も加速され、国民の理解が得られることによって改善され、その結果、登場が切望されている優れた医薬品が早く医療現場に届けられるようになるものと期待される。

一方、医薬品は、化合物ライブラリーの作成、標的分子の探索から始まり、候補化合物の有効性と安全性を検証するために、多くの人手と何段階もの緻密な非臨床試験と臨床試験を経て世に登場する。しかし、市販後に副作用・有害事象が問題となるケースが時々みられることから、医薬品の真の有効性や安全性をどのように評価するかは容易ではないことも明らかである。治験はそれぞれ専門医による管理の下で、厳密な選択基準に合致した限られた条件下の治験ボランティアの参画を得て行われているが、当然のことながら、使用の選択基準の重点が市販後は適応症にシフトし、かつ広範な患者に使

用されることになる。治験に係った者にとっては、未知の副作用はともかく、その特徴・切れ味・感觸が実感として掴めているが、多くの使用者にとっては明確でない。また、治験の限界と言われるように、治験の期間と症例数から医薬品の真の長期的有効性・安全性や長期・次世代に及ぶ遅発性毒性、あるいは発現頻度の低い極くまれな重篤な副作用などは検出されない。さらに、肝・腎臓機能低下時や小児に対する使用、患者の遺伝的背景の影響、併用療法の影響などの使用実態下での安全性、有用性に関する情報は十分に得られていないのが現状である。

最近の生体機能に作用して効果を発揮する医薬品は、選択毒性に基づいて開発されていた医薬品と比べ、その性質から副作用を持たないものはほとんど無いといっても言い過ぎではないであろう。ポストゲノム関連技術の進展により分子標的薬や核酸医薬など新しいコンセプトの医薬品が誕生しているが、副作用が比較的少ないと期待されている抗体医薬にしても、開発段階では予想もしなかったような副作用の発生が市販後に報告されている。効き目の強い医薬品は当然副作用も強く出る可能性も高く、医薬品は開発から市販後に至る全課程にわたっ

て注視することが重要であると考えられる。医療現場への情報提供の徹底は勿論のこと、承認後の一定期間を全使用例を追跡調査することを承認条件とする、使用できる医療機関・医師等を一定期間限定して実地医療における安全性の評価を確認する、未知の副作用をできるだけ感度良く検出し、万一副作用が発生した場合にはいち早く発見して対応できる体制を整備、被害の拡大を防ぐための安全対策などである。市販後における医薬品の安全性を評価するための体制・制度の整備は格段に改善されてきているように思われる。医薬品そのものが原因となる以外に、医薬品の使い方、いわゆるドライバーの配慮が十分でなかったことが原因となって発生している副作用・有害事象も多くみられる。審査過程を経て有効性と安全性の評価を受けて「承認」された医薬品に対する信頼は持ちつつも、治験の結果は平均値的な評価結果であり、個々の患者に使用するにあたっては慎重でありたい。常に医薬品はリスクとベネフィットの微妙なバランスのうえで成り立っており、このバランスは科学技術の進歩や医療現場の状況等によって変化するものであるという認識を持って使用することが重要である。

3. 連載:最先端の医療とそれを支える基礎研究の展望

脳は、生命維持の中心的な役割から、感情や思考、学習や記憶といった神経活動までさまざまな役割を担っています。そして、この脳を対象とした研究は、自然科学に残された最大の未知領域ともいえます。今回から4回の連載で、この脳研究の最先端とその基礎研究の現状と将来展望を工藤佳久先生に解説していただけることとなりました。

脳研究の最先端とその基礎研究

第1回:脳研究の難しさ

東京薬科大学 名誉教授

工藤 佳久

はじめに:脳研究の難しさ

脳は生命科学研究分野の最後のフロンティアと言われている。20世紀の後半から21世紀の現在にかけて、世界中で膨大な研究費がつき込まれ、毎年発表される研究論文の数は生命科学分野の研究の中で群を抜いている。それでもなお、不明な部分が多く、おそらくこれからはしばらくはフロンティアであり続けるものと考えられている。人類が脳の機能に興味を抱いた歴史を辿るとエジプト時代にも遡る。エジプト時代にパピルス紙に書かれた文書に、脳に受けた傷のせいで運動異常や感覚異常が生ずる例が克明に述べられている。その後、ギリシャ時代やローマ時代の哲学者達が盛んに刑死したヒトの脳を解剖し、その機能を調べようと努力した。しかし、脳は他の臓器とは異なり、形態、組織、構成する細胞をいくら克明に調べても機能の解明には至らない。何ともやっかいな臓器である。それでも、ギリシャ時代に、医聖とよばれたヒポ

□ワンポイント解説□

数ある人体の臓器の中で脳は最後まで残された生命科学の中心だ。連載第1回は筆者の長年の経験から「脳研究の難しさ」を語って頂きます。ヒポクラテスも手を焼いた偉大な臓器がそのベールを剥がされつつあるらしい。

クラテスは「脳は知覚や運動ばかりではなく、知性の座であり、心の座である」と看破している。その後も脳研究の歴史の上にはデカルトなど多くの研究者達の努力が刻まれている。しかし、彼らが提唱した脳の機能は残念ながら理解にはほど遠いものであった。それものそのはず、脳は20世紀後半になって私たちが手に入れコンピュータと同じ仕組みを使って機能するデジタル機械であったからである。

脳機能解明のためのボトムアップ研究

コンピュータが発明されてはじめて、脳の機能の理解が進んだと言っても言いすぎではない。しかし、脳はコンピュータとは異なり、タンパク質を主原料として作られており、遺伝子の設計図の上に構築されるのである。その産物はわずか2リットルにも満たない頭蓋骨の中にコンパクトに収められており、100年近くもの長時間、自己修復と自己組織化を維持しながら機能し続けることができる。その間に膨大な記憶量を保存でき、それを必要に応じて読み出して利用できるばかりではなく、四肢の動きから、感覚、内臓諸臓器の機能をコントロールし、認知、情動など高度な精神行動までも作り出すという信じられないほど高性能をもった装置である。

しかし、やはりはじめの一步は要素の解析が必須である。19世紀後半から20世紀にかけて顕微鏡を使って、脳に存在する神経細胞が見いだされ、神経細胞が織りなす神経回路網が見いだされた。さらに、電子顕微鏡を開発により、神経と神経のつながり部分の微細な構造から、神経伝達物質を蓄える小胞の存在などが明らかにされてきた。

詳細な構造の解析と並行して、神経の信号の実態が電気現象であることが解き明かされた。ラットやマウスなどの実験動物の神経細胞を培養する技術や脳を薄いスライスにして長時間活かす方法など開発され、神経細胞における神経信号の発生、神経線維におけるその信号の伝導、さらに別の神経細胞への伝達、その過程で行われる多数の神経細胞の情報の処理までが行われていることが明らかにされてきた。この研究の過程で、脳がデジタル機械であることが解き明かされてきたのである。こうして、一つ一つの部品とそれで構成される回路素子を明らか

にする方法(ボトムアップ研究法)によって、膨大な情報を積み上げて行けば、脳の機能はやがてわかってくと楽観していた研究者は少なくはなかった。しかし、研究が進むに連れて、いくら個々の細胞や細胞間の連絡の仕組みを解き明かしても、情動や心という高度な精神活動にまで及ぶ脳の仕組みの解明には至らないのではないかとの焦りも生じてきた。

脳機能解明のためのトップダウン研究

素子レベルからの研究とは対極的な研究方法もある。脳機能の表れとしての動物やヒトの行動を客観的に評価する方法を用いる研究者も多い。このような研究にもラットやマウスはよく利用される。歩き方や与えた刺激に対する反応の様子、複数の動物の中での社会的行動、さらに、迷路学習などびっくりするほど難しい学習をやっている。この場合は脳特定の部分に傷をつけたり、脳に特定の機能を阻害したり促進したりする薬物を投与した時の動物の行動を観察することで、より詳しい解析ができる。歴史的に見ると、たまたま得られた脳に変異のあるミュータント動物の異常行動を手がかりとして、その異常に関わる遺伝子を解析し、機能分子の同定にまで発展させた重要な研究も少なくない。

しかし、認知や情動などの高度な脳機能の研究になるとサルなどの高等な脳機能をもった実験動物が必要になる。客観的に高次脳機能の評価できるタスクを使い、その時に脳の特定部分の神経細胞がどのように活動するかを、脳に埋め込んだ電極、電位感受性色素で染色した脳の表面で生ずる電位変化の画像、細胞内での生ずる呼吸による呼吸補酵素の蛍光変化の計測から解析するのである。

ヒトの脳疾患に関わる脳部位や病態から、脳の機能を解析しようとする臨床研究ももちろん重要な研究の一つであり、特に遺伝子の異常によって生ずる脳疾患について着実に業績が挙げ得られている。ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)、機能核磁気共鳴画像 (fMRI)、脳磁図(SQUID)、赤外線脳機能解析装置など脳には実際に傷を付けることなく計測できる装置の発達が強力な武器となってきた。しかし、このような脳研究方法(トップダウン研究法)ではボトムアップの切れ味がないという不満もあることは確かである。

脳研究の新しい展開:遺伝子ノックアウトマウス

このような研究が展開されている中で、1992年、MITの利根川グループが脳科学研究の新しい方法を提示した。一つの分子と行動とを結びつけるという試みである。彼らは記憶の成立の初期過程に関わるカルシウム依存性リン酸化酵素の一つである α CaMKII の遺伝子を発現しなくしたトランスジェニックマウス(ノックアウトマウス)を作ったのである。このマウスの行動を調べてみると、予想通りに野生型のマウスに比べて学習行動が著しく阻害されていたのである。

この論文が二編一挙にサイエンス誌に発表された時、賛否両論の大論争が巻き起こった。賛成する研究者達はこの方法こそ一分子と行動を結びつけるという画期的で究極の方法であると持ち上げた。しかし、筆者はこの論文を読んだ時、すぐに素朴でかつ、重大な疑問を持った。 α CaMKII は重要な分子であるが、記憶成立ばかりではなく多くの生命現象に関わる分子である。それが生まれる前から欠いてしまったマウスにまともな学習ができるのだろうか。因みに風邪をひいたり睡眠不足の時に試験を受ける場合とおなじで、マウスとしては決してよいコンディションではないのに学習させられるのだから、成績が悪いのは当たり前だと思った。果たして、世界中で同じような評価が下された。しかし、先にも述べたが、脳は遺伝子の設計図を基にしたタンパク質を主材料として作られている装置である。その仕組みを遺伝子操作技術によって解明しようとする戦略は的を射た研究であるはずである。果たして、この研究法は急速に脳研究の主流となってきた。

次回はさらに遺伝子を利用した最近の脳研究の現状について話を進めたい。

参考文献

- 1) Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*. 1992 257(5067):201-6.
- 2) Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*. 1992 257(5067):206-11.

4. 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) 毒物学教室における研究内容

昭和大学 薬学部 毒物学教室

吉田 武美

「大学・学部・教室の沿革」 昭和大学薬学部は、当時既に存在していた昭和医科大学に、わが国で初めてオリンピックが開催された昭和39年に開設された。それに伴い昭和医科大学は、医学部と薬学部からなる昭和大学となった。創設当時の薬学部の理念は、化学を偏重する傾向にあった従来の薬学に対して、医学との密接な関連の上に新しい薬学を創成することであったとされている。その後、昭和52年歯学部の創設、平成15年保健医療学部の創設が完了し、医療系4学部からなるわが国唯一の医系総合大学としての活動を進めている。さて、当毒物学教室は、昭和大学創設者のご子息で当時医学部第2薬理学教室教授の上條一也先生により昭和42年から開講され、ユニークな名称はその後も秋谷教授、黒岩教授と引き継がれ現在にいたっている。研究室の名称と同様に、研究内容もいわゆるサイエンス的なものから社会性に富む内容まで多彩な分野にわたってきている。また、他学部にはない、現在段々とその用語も聞くことが少なくなってきた裁判化学も当教

□ワンポイント解説□

吉田先生は今期から新理事としてご活躍中です。先生は HAB とは縁の深い昭和大学で各種の薬毒物について最先端研究を続けておられます。今回は教室のご紹介ということで沿革に触れて頂きました。

室が受け持っている。最近の急速なサイエンスの進歩に対応して、薬毒物の毒性発現とその防御を遺伝子レベルで語れることを目標に動いている。

薬学部は教育年限が、平成18年度から6年制制度も導入され、従来型の4(学部)+2(博士課程前期)年制との両輪で進む変則型になっている。昭和大学薬学部は、創設当初の理念にもあるように、医療との密接な連携の下での薬学の創成ということで、全面的に6年制教育を採用している。現在薬学部は、15講座と薬学教育推進センター、薬用植物園及び分析センターから構成され、教育・研究に邁進している。

最近さらに、数講座がまとまって薬学的臨床研究・教育センターも発足し、将来に備えている。昭和大学の有する大きな特長は、医療系4学部全ての学生が、1年間を山梨県富士吉田市の富士吉田キャンパスでの寮生活を体験することである。将来の医療を担う学生たちが学部横断の寮生活を体験し、チーム医療の基礎を体験できる環境の中で、将来活躍していける素地を育成できることである。また、各種のサークル活動などを通して日常的な交流も深め、将来の薬剤師に求められているチーム医療への参画のあり方も自然と身に付けることができるものと期待している。

「教室の構成と状況」 現在研究室の構成は、教員5名、大学院博士課程後期1名、前期13名、学部4年生14名と人数はかなり多い。大学院生は薬学専攻と医療薬学専攻にほぼ半数ずつが所属している。薬学専攻の院生は、基本的には従来の大学院生と同様に、大学院講義を受けつつ、各教員のテーマを基に研究生活を送っている。医療薬学専攻の院生は、1年目はほとんど講義、演習、病棟や薬剤部実習など薬剤師実務に関連する教育と研修を受けるため、いわゆる実験を通した研究らしきことにはほとんど触れる機会はない。本専攻の院生は、基本的に薬剤師活動が中心となるので勿論、薬剤師国家試験に合格し薬剤師の資格が必要となる。教員は、院生がとくに病棟で実務実習を受けている期間は、週に1回担当薬剤師を交えたミーティングに参加することになっている。このように、薬学研究科の大学院教育も以前とはかなり様変わりしており、現在の医療薬学専攻院生の

日常生活が6年制の薬学教育の内容に近いものになると思われる。

4年生は、教員や院生の指導下で卒業実験をするが、一ヶ月の病院実習や薬局実習などもあり、なかなか大変である。かつての薬学部学生とは異なり、実験に親しむ期間がかなり短くなっているのは残念な点である。医薬分業の進展に伴い、また6年制薬学教育が進んでいることもあり、薬剤師は社会に対し良質の医療を提供することが義務づけられ、有能で質の高い医療人としての薬剤師育成のために全力を挙げて行かなければならない。

「教室の研究」さて、黒岩教授とのご縁により、小生が昭和大学に着任した当時から今日まで、薬毒物に関して様々な方向から取り組んできた。それらを挙げてみると、バルビツール酸系薬物の抗体作製と酵素免疫測定確立・依存性・アレルギー発症機構、化学発がん物質による肝臓ミトコンドリアのモノアミン酸化酵素の減少機構、現在輸入食品への混入が問題になっている有機リン系殺虫剤の代謝と毒性、その他農薬の代謝や重金属などの毒性生化学、裁判化学と鑑定、覚せい剤やセレギリンの代謝・機器分析や免疫測定法開発、生薬センソ成分で強心作用を有するブファジェノリドの代謝やそれらによるヒト白血病細胞の分化誘導機構の解析、化粧品のパッチテストなど多方面にわたる研究や実務を行って来ている。かつての研究で得られた知見が、現在の科学技術の進歩の中でどのように捉え、解釈できるのかについて新たに取り組んでみたい内容もある。これらの課題のうち、カドミウムなど重金属を中心に研究を進めてい

たヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) 誘導に関しては、現在も依然として研究の中心の一つとしている。HO-1 誘導は、単に重金属のみならず、金属のポルフィリン誘導体、グルタチオン低下物質はじめ数多くの有機化学物質によることを明らかにし、各種病態における誘導、さらに生理的物質として n-6系脂肪酸の酸化的最終代謝物である4-ヒドロキシノネナルによる誘導も明確にした。これらの物質は、現在 HO-1 誘導の代表的物質としても用いられる。これは勿論 HO-1が1980年代半ばにストレス応答タンパクであることが証明され、今や生体防御応答の代表の一つとして注目されてきたことによる。その理由は、HO-1の代謝産物であるビリベルジン(直ちにビリルビンに代謝される)、一酸化炭素及び鉄は、それぞれがさらに生理的役割を担っていることが次々と明らかになってきていることにある。従来ビリルビンのように肝障害マーカーであったものの抗酸化作用が注目され、むしろ毒作用が良く知られている一酸化炭素のガス状伝達物質としての役割や抗炎症作用も興味深いものがある。各種の薬毒物による HO-1 誘導機構の解析研究も進めてきており、最近では酸化ストレスに対する転写調節因子の一つである Nrf-2 と転写抑制因子 Bach1 との間の調節などの仕事が進んでいる。すなわち、薬毒物による酸化ストレスに対して、Nrf2 が核内に移行し、酸化ストレス応答配列 (ARE) に小 Maf と結合して、HO-1 やその他の支配下の酵素誘導を引き起こすことを明らかにしている。Nrf2KO マウスの親株を、現東北大・医の山本教授よりご供与を受け、繁殖維持しながら本マウスにおける検討を進め、その成果の一つとしてリポポリサ

ッカライド (LPS) によるマクロファージの HO-1 誘導と iNOS 誘導が、多分それぞれの触媒産物により相互調節が行われている可能性を明らかにしており、このような現象が各種臓器でも生じているのか、今後の成果に期待を持っているところである。さらに、酸化ストレス応答と P450 はじめ薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの誘導や抑制などについては、正常動物に対するコカインはじめ各種薬毒物の作用、さらに各種サイトカイン KO マウスやヒト慢性関節炎モデルマウスでの発現検討やこれら動物に対する薬物の作用も調べている。フェノバルビタール (PB) による P450 誘導に関しては、ラットやマウス *in vivo* での CAR の核移行の促進を明らかにするとともに、AMP 活性化キナーゼ (AMPK) の活性促進を伴うことなどを証明し、PB 型 P450 誘導薬の共通の誘導機構解明へつながること期待している。

中枢神経系に関しては、以前からバルビツール酸系の薬物依存形成機構に関する研究を進めてきているが、加えて薬物を直接的に中枢適用できる技術を完成しているので、LPS による中枢へのストレスと記憶・学習障害との関連について、研究を進めている。中枢機能障害につながるサイトカインの役割を知る目的で、各種サイトカイン KO マウスも使用し始めている。また、覚せい剤はじめ各種乱用薬物関連の免疫測定法の開発も続いている。最近新たに錠剤型麻薬としてメチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) などが若者中心に乱用されてきており、これらの免疫測定法による簡易分析法の開発も進めている。この分野は違法ドラッグ(いわ

ゆる脱法ドラッグ)などの問題もあり、社会的にも憂慮されているところである。このように、幅広いところを研究室一同積極的に開拓しているところである。

教室で実際に研究に手を染めている人数の割には、テーマが幅広いところもあるが、研究室の名前に違わぬよう薬学の社会性をさらに展開できればと考えている。

一口メモ: 裁判化学; 薬毒物が関係する中毒死やその他各種の事件に対して、その証明を化学的方法で解決して、鑑定すること分野。あるいは分析結果の鑑定書の内容等について意見を具申し、裁判に寄与する分野。以前は法医学に協力して薬学でも実務として行われて

いたところもあるが、現在では講義等も含め関心が低い、医療薬学が中心となってきている今、むしろ臨床薬毒物中毒として重要度は高いと思うのだが。

ヘムオキシゲナーゼ: 小胞体に存在し、生体内に豊富に存在するヘムを分解して、ビリベルリン、一酸化炭素、鉄を生成する酵素である。それ自身は、ヘムタンパク質ではないが、ヘムと結合し、P450と同様な酸化還元反応で、ヘムの酸化的分解を自己触媒的に行う。現在3種の分子種が知られており、HO-1 誘導型、HO-2は常在型、HO-3は活性や機能不明。HO-1はストレス応答酵素で、その誘導は生体防御応答として多方面からの研究が進められている。

(2) ヒト組織を利用すること

大正製薬株式会社 薬物動態研究室

長瀬 靖子

昨年のトピックのひとつは京都大学の山中伸弥教授らによる皮膚細胞を用いた人工多能性幹細胞(iPS細胞)の作成手法の開発であった。これにより本人の細胞を用いた人工臓器の作成が現実一步近づいた。事故や疾患で臓器を失った方々への新たな治療法として人工臓器の移植あるいは細胞の移植という手段が将来的に実現可能となるであろう。この話題を聞きながら思ったのは、この華々しい成功に到るまでにどれ程の努力(ヒト細胞を使用した検討)

ロワンポイント解説口

再生医学では iPS 細胞が脚光を浴びている。しかしどんなに医学が進歩しても薬の必要性は変わらない。今やヒト組織を活用する実験は薬物動態研究でも不可欠である。その際には研究者個人に倫理性が求められる。

が積み重ねられてきたのであろうかということ、治療技術が進歩しても医薬品による治療、予防

の必要性は変わらないであろうということであった。

自分はこれまで主に薬物動態に関わってきたが、薬物動態研究とは改めていうまでもなく薬物の体内での動態(吸収、分布、代謝、排泄)を把握することが目的である。製薬企業での医薬品開発の過程においてはその医薬品が実際に臨床の場で使用された際にどのような動態を示すかを予測することが主要な目的となる。ヒトにおける動態を予測するといってもヒトに投与することはできないため、これまで長い間動物の貴重な命を頂いて検討が行われてきた。しかし、マウス、ラットとヒトにおける薬物の動態が一致する保証がある訳はなく、薬物ごとに異なるその種差を如何に正確に予測するかという点で多くの薬物動態学者は苦勞してきた。その結果明らかになったのはやはり、ヒトで検討しなければ判断できないということである。

20年前であればヒト組織で検討することは非現実的な話であった。しかし、薬物動態の分野に限らず、その必要性の高さと倫理面の整備に対する多くの方々の努力が実り、昨今ではHAB研究機構やNDRIを始めとして信頼性の高い組織のご尽力により、一般の方々の理解も深まり一介の研究者でもヒト組織を研究に利用することができるようになった。今回、薬剤の経皮吸収性を検討するために、ヒト皮膚をHAB研究機構及びNDRIを通じてご提供いただき検討することができた。実際のヒトの皮膚は色といい、形といい、皮下脂肪のつき方といい、当然のことながら個性的であった。また、その外見から予想されたように経皮吸収性についても同

様に個性的であった。つまり個体差が非常に大きかった。動物の試料はその繁殖技術により個体差が少ないこと(ヒトに比べれば)とともに、試料調製の際にも試験を行う側で条件を揃えることができる。飼育時の飼料、飼育環境、調製時の週齢や状態、調製後の時間、保管条件など、その後の検討に適した方法を選択することができる。しかし、ヒト試料の場合に調整可能な条件は限られている。そのため、その中でより均一な結果を得るためには、例数を積み重ねて個体差の影響を少なくする、試験の他の条件をできるだけ均一にする、個体差を確認できる評価を同時に実施するなど、動物を用いた検討以上に、ひとつの結果を得るために多数の項目を検討しなければならない。ヒトゲノムが解明されてもヒトの疾病原因の全てが解明されたのではないことと同様に、ヒト試料を使用してもヒトの全ての予測が可能となるわけではない。ヒトの試験系を確立させるためには動物試験も重要な項目であり、これまでと同様に動物からの予測を組み合わせること精度の高い予測ができるのであろう。薬物動態に関していえば、ヒト試料として最も頻繁に使用されているのは肝臓である。薬物の代謝に大きく貢献する臓器であり、細胞自体の生命力が強いこともあり、海外から供給された肝細胞あるいはマイクロソームでの検討は最近の医薬品開発には欠かせない。しかし、過去に動物での検討が長年積み重ねられ、ヒト試料に関しても比較的早期から検討されていたにもかかわらず、開発候補化合物の評価系の確立は簡単ではなく、ヒトにおける代謝あるいは薬物相互作用を予測できているかといえば完全ではない。今後もより現実に即した結果を得る

ためには、動物を用いた検討もヒト試料を用いた検討も必要不可欠であろう。

今回我々が提供を受けたのは移植不適合と判断された皮膚であったが、ドナーカードを持つ身としては自分の組織を提供した場合にこの様に使用されて良かったと思えるだろうかとの疑問も生じた。自分の臓器が他人に移植され、体内で機能し、その方が生きていく手伝いができればそれは問題なく喜ばしいことである。しかし、研究に利用された時に果たして良かったと思えるのだろうか。あるいは日本ではまだ移植不適合と判断された臓器が研究用に利用されることはないが、今、実際に使用している皮膚や細胞はヒトの一部として機能していたものである。試験の試料として見た時にそのことを忘れていないだろうか、などと様々な思いが頭をよぎった。移植用であればその患者さん個人のために利用されるだけであるが、研究用として用いられた場合、その後のより有効な医薬品の開発あるいは治療法の開発の一環として、将来的に多くの方々の利益に繋がり、より有益であるといえる。そして、そのために移植不適合の臓器が

研究に役立てられているのであるから、公の利益に繋げなくてはならないのが自分達利用する者の義務である。ヒトにおける予測については、*in vitro* での検討には限度があるとして、*in vivo* 試験(マイクロドーズ試験)が海外では実施されており、国内での検討も実現に近づきつつある。安全性に問題のないレベルでヒトの動態を早期に検討できることは、上市後に薬害を出さないためにも、より有効な医薬品を速やかに上市できるという点でも非常に有用である。ただし、その際にも試験に対する倫理的及び科学的な妥当性の審査あるいは個人情報保護の徹底ということ以上に、ボランティアの方の存在と、その試験を如何に有効に将来へ繋げるかという点を忘れてはならない。そうであればこそ、組織の提供者にも満足していただけるものと思う。

iPS 細胞の応用により製薬企業におけるヒト試料を用いた研究環境も変化していくものと予想されるが、これまでと同様に動物を用いた検討、ヒト試料を用いた検討の必要性は変わらないであろうから、研究者個人の倫理観が一層問われる時代といえるのではないだろうか。

5. 市民公開シンポジウムの報告

第11回HAB研究機構市民公開シンポジウム

血圧革命

—血圧評価の最前線から高血圧治療を考える—

日時:2007年11月17日(土)13時30分~16時40分

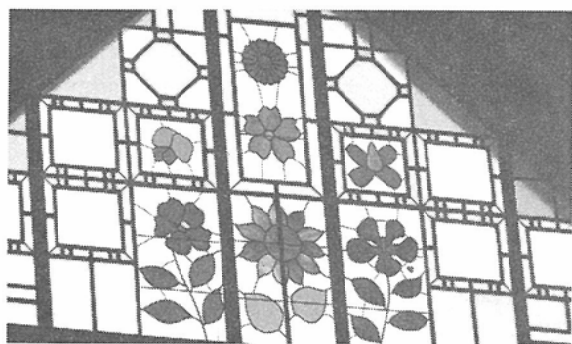
会場:星薬科大学メインホール

- 収縮期血圧は2つある:善玉血圧と悪玉血圧
高沢 謙二 先生(東京医科大学八王子医療センター)
- 家庭血圧をただしく使って本当の血圧値を知りましょう
桑島 巖 先生(東京都老人医療センター)
- 降圧薬(バルサルタン)の開発
平田 基雄 先生(ノバルティスファーマ株式会社)
- 総合討論

司会:岡 希太郎(東京薬科大学名誉教授)

深尾 立(千葉労災病院)

第11回市民公開シンポジウムが2007年11月17日(土曜日)に星薬科大学との共催で開催されました。今回の会場は、星薬科大学のメインホールです。メインホールのある星薬科大学本館は1924年に建設された歴史のある建物で、会場として使わせて頂きましたメインホールは、天井が薬草のステンドグラスで飾られ、広く明るい会場です。

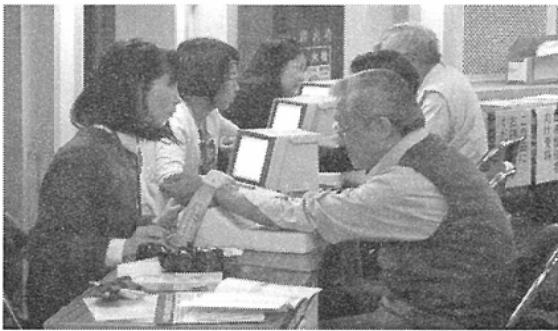


第11回市民公開シンポジウム
星薬科大学メインホール 天井のステンドグラス

当日は、肌寒い中200名以上の熱心な参加者にお集まり頂きました。今回は「血圧革命 —血圧評価の最前線から高血圧治療を考える—」という主題のもと、毎日高血圧の患者さんを診察されている、東京医科大学八王子医療センターの高沢先生、東京都老人医療センターの桑島先生から、貴重なご講演を頂きました。またノバルティスファーマ株式会社の平田先生から降圧薬(バルサルタン)の開発と題したご講演を頂きました。

高沢先生からは、上の血圧(収縮期血圧)には、「善玉血圧」と「悪玉血圧」の2つがあり、一概に上の血圧(収縮期血圧)を下げるのではなく、「善玉血圧」と「悪玉血圧」のどちらが高いのか知る必要があります、それによって対応がまったく異なってくることを分かり易くご講演頂きました。また、血圧を下げるということだけでなく、年齢と

共に硬くなる血管に優しい生活を送る必要があることをご説明頂きました。当日は、オムロンヘルスケア株式会社、オムロンコーリン株式会社のご協力で、実際に「悪玉血圧(中心血圧)測定」も行なわれました。悪玉血圧測定は、皆様大変興味をお持ちで、事前に登録頂いた方々だけでなく、当日ご参加頂いた方も若干ですが、測定を行なうことができました。アンケートやご意見の中でも悪玉血圧測定は好評でした。ただ、時間と会場の都合により講演会場内の後方で、講演中も測定を行なわせて頂きましたので、測定をされない方、先生方のご講演に集中されている方には、ご迷惑をお掛けしたこととと思います。この場を借りてお詫び申し上げます。



第11回市民公開シンポジウム
「悪玉血圧測定」会場より

また、桑島先生からは、心拍数は1日10万回もあり、その1回の血圧を病院の健診で測るのでは、なかなか正確な値を知ることが出来ないため、家庭で血圧をいかに正しく測定するかが重要となるかをご説明頂きました。電気店に

行けば、家庭用の血圧測定器がずらりと並んでいます。実際、血圧測定器をお持ちの方はかなりいらっしゃるのではないのでしょうか。ただ血圧を測定すれば良いのではなく、正確な血圧を知るためには、測定時刻、測定回数などの注意が必要で、朝2回(起床後1時間以内で、1回目と2回目の間隔は2、3分空ける)の測定が重要であるということでした。

平田先生からは、実際に高血圧治療で用いられている「バルサルタン」についてご説明頂きました。毎回、製薬企業の先生のご講演は化学式などがでて難しいというご意見を良く聞きますが、実際にご自分で飲まれているお薬が、長い年月をかけてどのように開発されてきたかをご理解頂けたのではないかと思います。

高血圧は、心筋梗塞や脳卒中の重要な危険因子です。ご自身の正確な血圧を把握し、今後の生活の中で、正しい血圧測定を行い日頃の健康にお役立て頂ければと思います。

今後もHAB研究機構では、病気や薬をテーマにシンポジウムを開催して参ります。皆様に頂いているご意見を参考に、より多くの皆様にご参加頂き、私共の活動にご関心とご理解を頂くべく、今後も努力して参ります。



6. 第15回HAB研究機構学術年会のお知らせ

(1) 第15回HAB研究機構学術年会開催にあたって

学術年会長 諏訪 俊男(共立薬科大学)

疾病の克服と健康の増進によって、健やかで豊かな生活を送ることは人類共通の願望であり、医薬品はこれを支える最も重要な要素の一つに位置づけられます。新薬の創製は、先端的な研究成果を基に、革新的、統合的な応用技術を駆使して進められ、広範な動物実験ののち臨床試験において有効性・安全性が検証されて初めて世に送り出されます。医薬品開発の最終目標はヒトへの臨床応用にあることから、この臨床試験を避けて通ることは出来ません。

しかしながら、医薬品の生体に及ぼす反応には、各種動物間で、また、動物とヒトの間で差異のあることはよく知られている現象です。これまでの医薬品開発研究において、動物実験結果からヒトへの有用性を予測する方法論が世界的に追究されてきましたが、多くの研究成果にもかかわらず動物実験のみでヒトでの予測を精度よく行うには、超えがたい様々なハードルのあることが明らかとなっています。すでに欧米では、医薬品の開発研究にヒトの組織や細胞を活用することによりヒトに対する薬物作用の正確な把握を可能とすることで、無用な動物実験や臨床試験を削減し、被験者の保護に配慮した臨床試験の実施が期待できるとの判断から、ヒト組織を用いた研究開発が盛んに行われ、その供給体制を含めた様々な条件が整備されています。

HAB 研究機構は 1994 年に創設された「HAB 協議会」を母体として、2002年に特定非営利活動法人の認可を受けた学術団体です。

その活動目的は医薬品開発・研究における薬のヒトへ有効性と安全性を担保するために、ヒト組織の活用を推進することにあります。

今回の学術年会は 15 年の節目ということもあり、わが国の医療・医薬品開発において、ヒト組織の活用の現状はどうなっているのか？そして今後はどのような方向に進もうとしているのか？を改めて見直す意味から、「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！」をメインテーマとしました。

医薬品の創製・開発におけるヒト組織活用を積極的に取り入れている研究者からの最新の研究成果(特別講演 I、招待講演、一般講演)、最近、目覚ましい発展を遂げているヒト幹細胞研究の創薬への活用(シンポジウム II)について多くの発表がなされます。さらに、これらの研究推進の基盤となるヒト組織供給体制について、その供給源である医療機関の現状、規制面を含めすでに供給体制が整備されている欧州の実態、そして、HAB 研究機構の今後の重要な課題である“日本人のヒト組織供給体制構築”に向けた取り組みの現状など、最近の話題を提供いただきます。

また、二日目の午後に開かれる市民公開シンポジウムでは「慢性腎臓病との付き合い方」をテーマにお話頂くことになっています。皆様の積極的なご参加をお願い申し上げます。

(2) プログラム概要

1 日目:2008 年 5 月 16 日(金曜日)

9:30~9:40 開会の辞

9:40~10:25 特別講演 I

座長:

諏訪 俊男(共立薬科大学)

ヒト組織・細胞を用いた *in vitro* データに基づくヒト薬物動態(クリアランス、相互作用)の予測; Modeling & Simulation の重要性

杉山 雄一

(東京大学大学院)

10:30~12:00 シンポジウム I

ヒト組織提供体制の構築 -現状と将来-

座長:

池田 敏彦(医薬品開発支援機構)

岡崎 浩(第一三共株式会社)

欧州におけるヒト組織研究利用:規制と実態

栗原 千絵子

(放射線医学総合研究所)

外科における組織・細胞移植の現状と提言

矢永 勝彦

(東京慈恵会医科大学 外科学講座)

HAB 研究機構人試料委員会の構想

雨宮 浩

(HAB 研究機構)

13:45~14:30 招待講演

座長:

佐藤哲男(千葉大学名誉教授)

Ethnic variation of expression of transporters and nuclear receptors in human liver

Curtis D. Klaassen, Ph.D.

(University of Kansas Medical Center)

14:45~17:30 シンポジウム 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

座長:

谷口 英樹(横浜市立大学大学院)

前田 和哉(東京大学大学院 薬学研究科)

ヒト多機能幹細胞(ES 細胞・iPS 細胞)の医学研究および創薬スクリーニングへの利用

中辻 憲夫

(京都大学物質-細胞統合システム拠点)

ヒト組織幹細胞クローンの創薬スクリーニングへの利用

谷口 英樹

(横浜市立大学大学院)

ヒト細胞を用いた *in vitro* 解析系の将来展望

前田 和哉

(東京大学大学院 薬学研究科)

創薬での薬物動態試験に利用可能なヒト肝細胞とは? -薬物代謝酵素機能を中心に-

山田 泰弘

(田辺三菱製薬株式会社)

創薬薬物動態研究におけるヒト肝細胞の利用 -トランスポーター、毒性評価を中心に-

三浦 慎一

(第一三共株式会社)

18:00~20:00 懇親会

(昭和大学病院入院棟 17 階)

2 日目:2008 年 5 月 17 日(土曜日)

9:30~11:10 一般講演

座長:

北田 光一(千葉大学医学部附属病院)

神村 秀隆(アステラス製薬株式会社)

ヒト肝コルチゾール 6 β -水酸化酵素活性における
CYP3A5 の寄与の割合に関する検討

玉造 竜郎

(千葉大学大学院 医学薬学府)

ヒト凍結肝細胞を用いた創薬早期における CYP
阻害評価

山浦 由之

(小野薬品工業株式会社)

代謝酵素の不可逆阻害は *in vitro* から *in vivo* 予
測は可能か?

関口 修央

(中外製薬株式会社)

創薬活動における肝取込み評価

小森 高文

(エーザイ株式会社)

ヒト肝試料を用いたトランスポーターによる膜透過
クリアランスの *in vitro* から *in vivo* への外挿
(IVIVE)

渡邊 貴夫

(大日本住友製薬株式会社)

座長:

千葉 康司(共立薬科大学)

吉村 勉(エーザイ株式会社)

サバイビン阻害作用に基づく新規抗癌剤 YM155
のヒト肝ならびに腫瘍細胞への取り込み機構

岩井 めぐみ

(アステラス製薬株式会社)

遊離肝細胞、腎スライスを用いた医薬品の消失の
肝腎振り分けの *in vitro* 予測法の検討

渡辺 友子

(東京大学大学院 薬学系研究科)

ヒト肝における核内受容体 CAR 発現調節機構の
解析

齊藤 公亮

(千葉大学大学院 薬学研究院)

Rofecoxib の心血管系イベント発症メカニズムに
関する検討

追立 真孝

(第一三共株式会社)

ヒト臍帯血を用いた効率的脱核赤血球誘導法の
確立

三原田 賢一

(理化学研究所)

11:30~12:00 特別講演 II

座長:

林 正弘(東京薬科大学)

承認審査サイドにおけるヒト組織利用データの評
価

豊島 聡

(医薬品医療機器総合機構)

13:30~17:00

第 12 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム
「慢性腎臓病との付き合い方」

座長:

深尾 立(千葉労災病院)

小林 眞一(聖マリアンナ医科大学)

「慢性腎臓病」てなに?

秋澤 忠男

(昭和大学 医学部 腎臓内科)

慢性腎臓病の管理と治療

飯野 靖彦

(日本医科大学 第二内科)

慢性腎臓病に伴う貧血:治療薬の開発と現状

永野 伸郎

(キリンファーマ株式会社)

7. 会議議事録

(1) HAB 研究機構 第 28 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日:2007年6月26日

審査形式:迅速審査

審査委員:小崎正巳、岡 希太郎

・NDRIからのヒト角膜試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構賛助会社 AH 社より、研究申請書(課題名:研究用ヒト培養角膜上皮製品の製造、及び in vitro 眼刺激性試験法の開発、

至適化、評価)が提出されたのを受けて、審査を行った。本件は、第 21回倫理委員会(2007年1月22日開催)で審査、承認となった案件の試験期間延長申請であることから内規第 18 条(2)に従って、迅速審査とし、申請書類を確認し、申請どおり承認となった。

以上

(2) HAB 研究機構 第 29 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日:2007年8月9日

審査形式:迅速審査

審査委員:小崎正巳、岡 希太郎

・NDRIからのヒト腎臓試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構正会員 AI 氏より、研究申請書(課題名:ヒト腎におけるリントランスポーターの

機能と発現解析の検討)が提出されたのを受けて、審査を行った。本件は、第 26 回倫理委員会(2007年4月2日開催)で審査、承認となった案件と類型的な研究計画であることから内規第 18 条(1)に従って、迅速審査とし、申請書類を確認し、申請どおり承認となった。

以上

(3) HAB 研究機構 第 30 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2007年9月3日

審査形式:全員審査

場所:東京駅地下八重洲クラブ 第5会議室

審議事項

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 研究機構正会員 AJ 氏より、研究申請書(課題名:薬物反応の個人差の原因解明を目的とした薬物動態関連遺伝子の多型、発現量および機能の解析)が提出されたのを受け

て、申請者出席の上審査を行った。審査の結果「2. 研究実施期間」を2年間とすること、「5. この研究に関する現在までの国内および国外における研究状況」「6. 研究計画・方法」を詳しく書き直して、申請書を再提出することを条件に条件付き承認とした。なお、再提出された迅速審査で確認をすることとした。

2) NDRI からのヒト膵臓試料の入手および取り扱いについて

HAB 研究機構正会員 AK 氏より、研究申請

書(課題名:ヒト膝導管細胞からの膝β細胞の分化誘導に関する研究)が提出されたのを受けて、本研究申請は、第5回倫理委員会で審査・承認とした研究申請と同様な研究計画で、内規5条2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、審査の結果、申請どおり承認となった。

以上

(4) HAB 研究機構 第31回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日:2007年9月18日

審査形式:迅速審査

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 研究機構正会員 AL 氏より、研究申請書(課題名:薬物反応の個人差の原因解明を目的とした薬物動態関連遺伝子の多型、発現量および機能の解析)が提出されたのを受けて、審査を行った。本件は、第30回倫理委員会(2007年9月3日開催)で審査した結果、書類の再提出を条件に条件付承認となったもの

で、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。

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

HAB 研究機構賛助会社 AM 社より、研究申請書(ヒト頭皮組織を用いた白髪原因因子の探索に関する研究)が提出されたのを受けて、審査を行った。本研究申請は、内規第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、審査の結果、申請どおり承認となった。

以上

(5) HAB 研究機構 第32回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2007年11月21日

審査形式:全員審査

場所:東京駅地下八重洲クラブ 第7会議室

審議事項

1) NDRI からのヒト胃および大腸試料の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会社AN社より、研究申請書(課題名:ヒト消化管平滑筋における網羅的遺伝子解析)が提出されたのを受けて、審査を行った。事務局より、事前に委員からなされた質問と、申請者からの回答に関して説明をい、審査の結果、承認となった。

なお、今回提出された書類中にあった、以下

の2点に関しては当倫理委員会から申請者に要望することとした。(1)「ヒト胃および大腸を購入する。」という表現があり、これは「臓器売買」の疑念を生むことにもなりかねないので、不適切な表現である。(2)「網羅的遺伝子解析」という言葉は、研究目標がはっきりしていないため、研究計画書でターゲットと考えている分子をはっきりと記載することと。

2) NDRIからのヒト脳試料の入手および取り扱いについて

HAB 研究機構正会員 AO 氏より、研究申請書(課題名:ヒト脳におけるトランスポーター発現量および Carboxylesterase 活性の加齢依

存的变化の解析)が提出されたのを受けて、申請者出席の上審査を行った。審査の結果、本研究申請は、申請者の倫理委員会で未審査であることから、本委員会での審査は予備的審査となり、申請者の倫理委員会で審査・承認が得られることを条件に承認とすることし、申請者から倫理委員会審査承認書の提出を受けて、当委員会で再度審査することとした。なお、その審査は迅速審査とすることとした。

また、今回の審査を通じて、入手困難な試料や、その試料から抽出されたタンパク、核酸などの貴重な試料は、研究が終了した際に廃棄するという現在の規定を見直す必要性が討議された。この問題は今後内外の関連するガイドライン等を検討していくこととして継続審議とした。

以上

(6) HAB 研究機構 第 33 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日:2007年12月10日

審査形式:迅速審査

審査委員:小崎正巳、岡 希太郎

1) NDRIからのヒト皮膚試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構賛助会社 AP 社より、研究申請書(課題名:ヒト摘出皮膚透過試験)が提出されたのを受けて、審査を行った。本研究申請は、内規第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、審査の結果、申請どおり承認となった。

2) NDRIからのヒト皮膚試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構正会員 AQ 氏より、研究申請

書(課題名:ヒト正常皮膚における表皮 Langerhans 細胞と真皮樹状細胞の比較)が提出されたのを受けて、審査を行った。本研究申請は、内規第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、審査の結果、申請どおり承認となった。なお、申請者の所属機関には基礎研究に関する倫理委員会が設置されていないため、倫理委員長が迅速審査を行い、12月27日に開催される倫理委員会(臨床研究)で報告して倫理委員の了解を得るという審査体制をとっていること対して、基礎研究に関しても倫理委員会を設置するように要望することにした。

以上

(7) HAB 研究機構 第 34 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2007年12月26日

審査形式:全員審査

場所:東京駅地下八重洲クラブ 第1会議室
審議事項

1) NDRI からのヒト角膜試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構賛助会員 AS 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)が提出されたのを受けて、申請者出席の上審査を行った。審査の結果、今回の試験期間の延長は、先の研究申請を2009年3月31

日まで再延長するもので、製品の提供先は、1) 前回と同じ研究機関と、2) 今後希望が出れば民間の研究機関にも供給を拡大したいということで、2) に関しては提供希望が出た時点で AS 社が当倫理委員会に申請を行い、承認が得られた場合のみ供給することとするということであった。

なお、今後ベンチャー企業からヒト組織由来試料の製品化を目的とした申請が出てきた場合の、審査、承認に関して理事会で方向を検討するよう求めることとした。

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

HAB 研究機構正会員 AT 氏より、研究申請書(課題名: 無随感覚神経障害の診断に対する皮膚生検の有用性の研究) が提出されたのを受けて、審査を行った。本研究申請は、内規第 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、審査の結果、指摘事項に留意して申請書を再提出することを条件に承認とした。なお、再提出された申請書は迅速審査で確認することとした。

3) 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 研究機構賛助会社 AU 社より、研究申請書(課題名: ヒト腎スライスを用いた Compound A の阻害試験) が提出されたのを受けて、審査を行った。本研究申請は、内規第 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、審査の結果、指摘事項に留意して申請書を再提出することを条件に承認とした。なお、再提出された申請書は迅速審査で確認することとした。

4) 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 研究機構賛助会社 AV 社より、研究申請書(課題名: *****製剤の in vitro 皮膚透過性試験) が提出されたのを受けて、審査を行った。本研究申請は、内規第 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、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 35 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日: 2008 年 1 月 30 日

審査形式: 迅速審査

審査委員: 小崎正巳、岡 希太郎

1) 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 研究機構正会員 AW 氏より、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) が提

出されたのを受けて、審査を行った。本件は、第 34 回倫理委員会(2007 年 12 月 26 日開催)で審査した結果、書類の再提出を条件に条件付承認となったもので、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。なお、本委員会では、今回の承認を理事会に伝えて、理事会で承認の確認を求めることとした。

以上

8. 人試料委員会の報告

わが国では、臓器移植法とその施行規則により、移植不適合臓器を研究に供することはできない。そのため 1998 年のいわゆる「黒川答申」で、手術切除組織を研究に供する道を開いたものの、インフォームド・コンセントの問題や非癌部位の切除手術が縮小傾向にあることなどから、手術切除組織の研究利用は思うように進んでいない。そのため、わが国の研究者はヒト組織の供給を海外に依存している状態であり、研究用のヒト組織の供給の質・量において不十分な状態にある。

HAB 研究機構はこの問題解決するための 1 案として、現在、腎臓移植が、心臓死ドナーから腎臓の提供を受けていることに着目し、この腎臓提供を受ける際に、移植術に用いることの無い肝臓等の組織を 1 部、研究に提供していただくことが可能かどうかを検討するために、各界の有識者からなる委員会を設置し検討を行った。議論は当初予想していた数回の委員会では収まらず、11 回の委員会を 2005 年 12 月 28 日から 2007 年 8 月 13 日まで開催して、法

的、倫理的な問題の整理と技術的な問題を検討した。

委員会では、実際に移植医である剣持 敬博士((独)国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター センター長)をお招きして、心臓死ドナーから腎臓提供を受けている現状に関して講義をうけた。また、ヒト臓器・組織を用いた研究のもたらす知的所有権に関して、隅蔵 康一博士(政策研究大学院大学 准教授)を参考人としてお招きして欧米の現状に関して講義を受けた。

本委員会は、活動を次ページの報告書にまとめたが、新しいシステムの構築にあたっては、関係各位の協力を得るだけでなく、社会に理解の得られるようなものでなければならぬと考える。また、当研究班での検討をもとに、関連法規をまとめた意見書を本年中に発刊する予定である。当研究機構の会員にはぜひ一度ご高覧をお願いしたい。

当研究機構は、長期にわたる各委員のご尽力に深く感謝する。

委員氏名・所属

雨宮 浩	(HAB 前理事長)	
池田 敏彦	(HAB 副理事長/三共株式会社 薬剤動態研究所 前所長)	
宇都木 伸	(東海大学専門職大学院 実務法学研究科 教授)	
絵野沢 伸	(国立成育医療センター研究所 室長)	
小幡 裕一	((独)理化学研究所筑波研究所 バイオリソースセンター センター長)	
木内 政寛	(千葉大学医学部 名誉教授)	
嶋津 格	(千葉大学法経学部 教授)	
辰井 聡子	(横浜国立大学 国際社会科学研究所准教授)	
田中 秀治	(国士舘大学 体育学部 スポーツ医科学科 教授/日本スキンバンク・ネットワーク メディカルディレクター)	
中村 幸夫	((独)理化学研究所筑波研究所 バイオリソースセンター 室長)	
町野 朔	(上智大学 法学研究科 教授)	
丸山 英二	(神戸大学大学院 法学研究科 教授)	(敬称略、五十音順)

移植用臓器提供の際の研究用組織の 提供・分配システムの構想に関する準備委員会

報告書

平成 19 年 10 月

I はじめに

特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構(以下、HAB。 <http://www.hab.or.jp/>)は、わが国の研究者が広くヒト臓器、組織を用いて再生医療研究、創薬研究を含む医療のための研究を実施できる環境を整備するために、これまで、米国疾病相互研究所(National Disease Research Interchange。以下、NDRI。 <http://www.ndriresource.org/>)との契約によって、米国から提供された臓器・組織を、わが国の研究者に供給してきた。ここでいう研究用ヒト組織とは、生理活性が細胞レベルでは保たれ、少なくとも初代培養に耐え、諸種の正常代謝実験の試料となりうる新鮮ヒト試料をいう。しかし、HAB は、その設立当初から、米国からのドネーションを受けるばかりでなく、国内でのドネーションを啓発し、日本人の臓器、組織を用いた研究ができる環境整備について検討していくことを目的としていた。

わが国の、臓器の移植に関する法律(以下、臓器移植法)9 条、臓器の移植に関する法律施行規則(以下、臓器移植法施行規則)4 条によると、「移植術に使用されなかった部分の臓器」は焼却処分しなければならない。このために、移植のために摘出した臓器が移植に不適合であるなどの理由で移植されなかったときには、これを、研究に転用することは許されず、焼却されなければならないと理解されてきた(以上が臓器移植法の解釈として正しいものであるかについては、後述(III 2. 臓器移植法と

組織の研究利用(1))のように議論の余地はある。)。厚生科学審議会先端医療技術評価部会・ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員会の「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」(1998 年のいわゆる「黒川答申」)も、移植不適合臓器を研究開発に利用することは現行法上不可能であるとし、手術等で摘出されたヒト組織の収集システム、バンキング・システムを作るべきであるとした。同答申の方向性は、わが国の研究ニーズと法状況に配慮した現実的な提案であり、今後も実現に向けた努力がなされてしかるべきである。しかし、これまでのところ、手術への同意に加えて研究用の臓器の提供の同意を得ることを併せて手続化するのが困難であること、医療機関が積極的でないこと等の理由から、手術切除組織の研究利用は進んでいない。現在も、ヒト組織の供給を海外に依存している状況は変わっていないのである。

現在のわが国は、研究用のヒト組織の供給の質・量において不十分である上、日本人由来の組織はほとんど供給されていない状況にある。しかし、日本人のための医療・創薬研究のためには、日本人由来の組織を用いることが不可欠である。現在の状況は、早急に改善されなければならないと思われる。

これらの状況を踏まえ、本委員会は、HAB の要請に基づき、心臓死ドナーから開腹手術による腎臓の摘出の場面に念頭に置きながら、

- ① 移植用腎臓の摘出時に、経腹腔的に到達できる胸腹腔内臓器の一部あるいは組織、
および、
② 開腹手術が行われたが、移植不適合と判断され、結局摘出されなかった腎臓

の組織、
の提供を受け、これらを、研究者に分配する場合の条件や体制のありかたについて検討を行うこととなった。

II 移植用臓器提供の際の研究用組織の提供・分配システムの構想

1. 研究用新鮮組織・細胞の収集・保管・分配の現状

(1) 新鮮組織のバンキング

「I はじめに」ですでに述べたように、移植用臓器提供の際の研究用組織の採取は、臓器移植法、そのほかの関連法令の規定の解釈に不明確な点があったこと(詳細は、「III 研究用組織の収集と使用に関わる法令、行政的ガイドライン」参照)、および、移植臓器摘出の際の緊急性などの理由により、現在わが国では事実上行われていない。

他方、医薬品開発におけるヒト組織利用の意義を確認し、その方策を講ずべきことを提言した上記の「黒川答申」は、そのリソースを手術等で摘出された組織に求め、その提供・分配のシステムーバンキング・システムを作るべきだとしていた。それを受けて、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団(以下、HS財団。<http://www.jhsf.or.jp/>)が、ヒューマンサイエンス研究資源バンク(以下、HSRRB。http://www.jhsf.or.jp/index_b.html)を拡充して、2001年から腫瘍等の摘出の際に得られる手術切除検体の収集・保管・分配を開始した。国内の複数の大学病院から肝臓、胃、小腸などの手術時に得られた切除組織の提供を受け、バンキングを行っている。提供される試料には、その保存方法によって、凍結試料、パ

ラフィンブロック、冷蔵(新鮮)組織の3種類のものがある。

一方、日本組織移植学会(以下、JSTT。<http://www.jstt.org/>)のガイドライン(ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン、ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン)は、組織移植を目的として収集される皮膚等の組織をあらかじめ研究転用も可能なように説明を行い、同意が得られたものを研究目的に転用することを規定していた。日本スキンバンク・ネットワーク(事務局は杏林大学臓器組織移植センター)は、このガイドラインに従い、移植を目的として収集された皮膚の一部を研究用にバンキングしている。JSTTは、皮膚以外の組織を研究用にバンキングする試みを始めている。

NPO 法人臨床研究・教育支援センター(SCCRE。<http://sccre.org/>)の「ヒト組織バンク」は、佐古田三郎(大阪大学大学院医学系研究科教授)を中心として設立された組織であるが、大阪大学病院およびその関連病院と協力して、2006年4月より残余生体材料のバンキングを開始した(詳細については、<http://www.sccre.org/html/topics/03seitai/>

[seitai_HP.pdf](#))。バンキングの対象は主に消化器癌の患者から摘出される病変部位と非病変部位としている。分配に当たっては、研究者からの申請を受け、バンク内の倫理委員会の審査、承認を条件としている。

(2) 新鮮細胞のバンキング

独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンター（以下、理研 BRC。<http://www.brc.riken.jp/>）は早くから、細胞の研究用バンキングを行ってきた（<http://www.brc.riken.jp/lab/cell>）。理研 BRC は、微生物や動植物の遺伝子や細胞の供給事業に加えて、ヒト由来細胞株（癌細胞株）及び日本人由来不死化細胞株の供給を行っている。また、国内の細胞バンクの統合や移管と、研究機関との緊密な連携のもとで、ヒトおよび動物の細胞材料、動物およびヒト由来 DNA 等の遺伝子材料を収集し、高度な品質管理を行い、世界でも有数のリソースセンターとして、細胞材料や遺伝子材料のバンク事業を行なっている。近時には、臍帯血バンクから移植適用外と判定された、ヒト臍帯血の寄託を受けて研究用のバンキングを行うことを開始した。また、いくつかの病院機関と連携して、研究用ヒト間葉系幹細胞のバンキングも行っている。

医薬基盤研は、国立医薬品食品衛生研究所細胞バンクが行ってきた事業を引き継いで、

ヒトおよび動物の細胞材料のバンキングを行っている。

(3) バイオバンクジャパン

文部科学省リーディングプロジェクト「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」（プロジェクトリーダーは東京大学医科学研究所中村祐輔教授。通称「30 万人のゲノムプロジェクト」。<http://biobankjp.org/>）は、悪性腫瘍や生活習慣病を中心とした 47 疾患を対象にして、平成 15 年 6 月より協力医療機関から患者さんの血液と臨床情報の提供を受け、バイオバンクジャパンを構築するとともに、平成 17 年より疾患関連遺伝子と薬剤応答関連遺伝子の解明を始めた。提供を受けた血液から抽出された DNA と血清は東京大学医科学研究所内に設置されたバイオバンクジャパンで保存され、プロジェクトによって解析が進められるとともに、わが国におけるオーダーメイド医療に資する研究を実施する研究機関および企業に配布する体制になっている。試料配付に当たっては、配布を申し込んだ研究機関等の倫理審査委員会の承認と、プロジェクト内の試料等配布審査会の承認を必要とし、東京大学と当該研究機関等による MTA の締結を条件としている（詳細については、<http://www.u-tokyo.ac.jp/public/pdf/170105.pdf>）。

2. 研究のためのヒト組織の供給

(1) HAB の事業との関連

「I はじめに」で述べたように、HAB は 1995 年にアメリカの NDRI と締結した International Partnership にもとづいて、米国内で脳死ドナーから提供された臓器で移植

不適合と判定された試料や、心臓死ドナーから提供された臓器・組織の提供を受け、保存し、分配を行ってきた。これまでに、肝臓、腎臓、小腸、肺、皮膚、精巣など 10 種類以上の臓器・組織を 500 検体以上供給してきた実績が

ある。しかし、国内からの研究用組織のバンキングを行ってはいない。

前項で述べたように、国内ではHSRRBなどヒト組織・細胞のバンキングを行う体制は存在するものの、依然として国内の研究者の需要に質、量ともに応えるものとはなっていない。そのため、HABがNDRIから供与を受けているアメリカからの臓器、組織への依存は、依然としても大きいものがある。特に、肝細胞など需要が多い割にバンキングが難しい細胞はもっぱら海外からの輸入に頼っているのが現状である。しかし、これでも、わが国の研究者の要求を満たすのに十分であるとはいえない状態である。

(2) 日本国内におけるヒト組織収集の在り方

他方では、アメリカから提供を受けたヒト組織は、日本人に適合した医療、創薬の研究開発のためには限界がある。どうしても、日本国内において、研究用にヒト組織をバンキングする新たなシステムが必要とされるのである。しかし死体に対する遺族の感情を考慮するときには、死体から、移植目的ではなく、研究目的で組織の提供を受けるという包括的なシステムを日本で一挙に作りあげることが、現在は困難であり、最初は、可能なところから始めるのが現実的であると思われる。そこで、移植用臓器の提供の際に、既に臓器の提供を承諾している遺族から、組織を研究用に提供してもらうことにつき承諾を得て、ヒト組織の提供を受けるシステムを作ることが考えられる。そして、そのなかでも、最初はさらに狭く、移植のために腎臓を提供する心臓死ドナーから、①肝臓を含む一定範囲の胸腹部臓器・組織(肝臓、脾臓、消化管、腎臓、尿路組織、生殖器、内分泌組織、血管、肺、心臓など)、および、②摘出が予定

されていたが、移植不適合であるとの判断の下に、結局摘出されなかった腎臓の提供を受けるシステムを作ることからスタートすることが適当であると考えた。このバンキング・システムは、わが国の研究者の必要性に答えるところは大きいものと思われる。

以上をHABが事業として行うときには、大要、次のようなことになる。

- 1) HAB内に組織プロキュアメント部門を新設し、移植医や移植コーディネーターから協力を得て、心臓死ドナーの場合に、腎臓摘出時に肝臓を含む他の腹部臓器を研究に供することについての遺族の説明・同意、組織の摘出・運搬の一連の過程に携わる研究組織コーディネーターを常置する。
- 2) 組織の摘出はHABと契約をした医師が行うが、ドナー病院に赴き、「組織プロキュアメント・マニュアル」(別添1)に従って、組織を採取する。
- 3) 摘出した組織は可及的速やかに、氷冷下でHAB附属研究所に搬入し、組織加工技師により、細胞調製を行う。
- 4) HABは他の非営利機関と共同して、組織や調製された細胞の保管・分配を行う。HABが、収集・保管ばかりでなく、分配まで行うべきか、後者は他の機関に委ねるかについては議論の余地があるが、少なくとも、凍結保存せずに新鮮な状態で提供される必要のある組織については、分配も行うべきである(V 1. 収集機関と分配機関との分離について)。
- 5) HABおよび分配を担当する機関の倫理委員会は、組織や調製された細胞の使用を

希望する研究者から提出された研究申請書を審査し、組織や調製された細胞の分配には、研究者の所属する機関長との間で、MTA を締結する。分配の具体的な手続は、「組織バンキングおよびディストリビューション・マニュアル」(別添 2)に従う。

以上のような研究用ヒト組織のバンキング・システムを構想するときには、さらに、その法的・倫理的基盤、システムの詳細について検討する必要がある。

Ⅲ 研究用組織の収集と使用に関わる法令、行政的ガイドライン

移植用臓器提供の際の研究用組織を収集し、使用する枠組みを議論する前提として、この過程が、法令、「研究倫理指針」として存在する行政ガイドラインとどのような関係にあり、どのような制約を受けるかを検討しなければならない。

予め、本報告書の出した結論の概略を示しておきたい。まず、本事業は、臓器移植法の対象臓器の提供を受けることは予定していないので、臓器移植法との関係は直接的には問題とならない。抵触する可能性があるのは、死体解剖保存法の諸規定であるが、結論からいうと、本事業は死体解剖保存法にいう「死体の解剖」には該当せず、したがって、同法が定める許可を必要とするものではない。遺族の同意に基づいて行う研究用組織の摘出が「死体の解剖」に当たらないと解する根拠は、以下の2点である。

①死体解剖保存法の制定前から、遺族の同意に基づく死体解剖が適法であることは一般に認められていた。死体解剖保存法

は、特定の解剖(行政・病理解剖、系統解剖)を促進する目的で、これらの解剖を適法に行うための十分条件を定める意図で作られた法律であり、死体の侵襲行為一般を正当化するための必要条件を定めたものではない。したがって、死体解剖保存法の要件に適合するもの以外にも、死体の侵襲が正当化される場合があることは、当然の前提である。

②行政・病理解剖、系統解剖につき特別な法律が必要であったのは、これらの解剖はしばしば遺族の同意なしに行われ、また死体への侵襲性がきわめて高いために、遺族の尊重感情や死体の尊厳を保護するためには特別の配慮が要ると考えられたためと思われる。したがって、遺族の同意を当然の前提とし、また移植用臓器摘出の機会を利用することで最小限の侵襲性に止めた形で行われる本事業における組織摘出のようなものは、死体解剖保存法の規制対象ではないと解するのが合理的である。

1. 死体解剖保存法と死体の侵襲、組織の保管

(1) 死体解剖保存法における「解剖」と「保存」

死体から組織を摘出し、バンクに保管する場合、死体解剖保存法との関係がまず問題と

なる。死体解剖保存法は、「死体(妊娠4月以上の死胎を含む。以下同じ)の解剖及び保存並びに死因調査の適正を期する」(1条)ための諸規定を置いている。同法とバンク事業との関係がしばしば問題とされることに鑑み、以下では、若干詳細に検討を加えることとする。

第一に問題となるのは、同法が「死体の解剖」をしようとする者に、遺族の承諾(7条)のほか、保健所長による事前の許可を受けることを義務づけていることである(2条1項)。この許可は「公衆衛生の向上又は医学の教育若しくは研究のため特に必要があると認められる場合」に限り与えられるとされている(同2項)。同法にいう「公衆衛生の向上」のための解剖とは、伝染病等の疑いのある死体につき死因を究明することを想定したものであり、「医学の教育若しくは研究」のための解剖とは、身体の構造の教育・研究のための解剖(いわゆる系統解剖)を想定したものと考えられる。したがって、研究用の組織摘出のための解剖が、同法にいう「公衆衛生の向上又は医学の教育若しくは研究のため特に必要があると認められる場合」に当たるかは不明であるが、かりに当たるとした場合、本事業における組織の摘出の際には、その都度、事前に許可を得なければならないことになる。本事業では、組織の摘出は心停止の直後に行われる必要があるから、このような許可を得ることはほぼ不可能といっていようであろう。

第二の問題は、同法が死体の全部または一部の保存につき、同法2条により死体の解剖ができる者が「医学の教育又は研究のため特に必要があるとき」に死体の一部を「標本として」保存する場合(18条)以外は、遺族の承諾のほか、都道府県知事の許可を得なければならないとしている点である(7条)。すでに述

べたように、本事業が「医学の教育又は研究のため特に必要があるとき」に当たるかどうかは不明であり(明確でない)、かりに当たるとすると、許可を得ることが必要となる。

(2) 現行法における死体の保護と死体解剖保存法

かりに死体解剖保存法が、死体の取扱い全般を定める法律であり、あらゆる死体の取扱いは同法に服しなければならないとするなら、上にみたように、本事業は同法の規定に抵触するおそれがある。しかし、結論からいうと、本事業のようなものはそもそも死体解剖保存法の射程の外にあり、同法の規定に拠らずに死体からの組織の摘出およびその保存を行うことが可能であると考えられる。それは、以下のような理由による。

1) 死体は埋葬という、死体の尊厳を重んずる方法によって処理されるべきであり、それ以外の行為による死体の侵害は、合理的な理由がないときには許されないというのが、基本原則であり、死体損壊罪(刑法190条)の存在はその法的表現である。埋葬以外の行為による死体への干渉がいつ、いかなる範囲で許されるかは、現行法の精神に従って判断されることになる。死体解剖保存法は死体への干渉を規定する一例にすぎないのであり、同法による場合以外には死体侵襲、その保管・使用が一切許されないというわけではない。

現行法上、生体の侵襲(組織摘出のためのそれもこれに含まれる)は、基本的には本人の同意により行うことができる。治療行為としての侵襲行為については、患者の同意に加えて、治療行為の医学的適応と医術的正当性の存在や、優越的利益(侵襲による被侵害利益よりも大きな利益—具体的には患者の健康)が

保護されたことが、正当化要件として挙げられることが多い。しかし同意以外の要件は、厳密な意味で患者の同意があるとはいえない場合がしばしばあるという医療実務の実情に配慮して、不完全な同意を補充する正当化の要素として要求されているものであり、完全な同意があれば、法的な責任が問われないのが原則である。現行法における生体と死体の取扱いの差異に鑑みると、死体の方が生体より手厚く保護されているとは考えられない。したがって、死体の場合にも、少なくとも権利主体の同意があれば、原則としてその侵襲は許されると解すべきである。もちろん、以上のような「同意原則」には、社会的な制約が法的にも存在している。遺族、死者本人の意思に基づいた埋葬方法であればすべてが許されるわけではない。墓地、埋葬等に関する法律(以下、墓地法)がその合法性を前提とする「焼骨・埋葬」以外の埋葬がすべて死体損壊罪になるというわけではない。このことは、本人、遺族の願いにもとづいた散骨が一定範囲で許容されていることから明らかである。

現行法の態度を以上のように理解すると、死体解剖保存法は、遺族などの権利主体の同意があれば死体の侵襲が許されることがあるという一般原則を前提にした上で、同法が予定する特定の「死体の解剖」について、その適正を期するための制約要件を定めたものと解されることになる。すなわち、同法は、公衆衛生の向上を図り医学の教育・研究に資するという目的のために、公衆衛生と深く関連する死因を明らかにするための解剖や、身体構造の研

究・教育のための解剖を行う者が特別に遵守すべき事項を定めたものである、とするのが妥当な解釈なのである。

したがって、本事業に際して行われる死体からの組織摘出は、死体解剖保存法にいう「死体の解剖」には当たらず、(1)で述べた諸規定との抵触もないことになる。

2) 本事業において摘出された組織を保管することも、同様の理由で、死体解剖保存法 19 条にいう「死体の全部若しくは一部」の「保存」には当たらない。

かりに、同法にいう「公衆衛生」が、すべての死体の保存に伴う公衆衛生上の問題を射程におさめているものだとすれば、本事業における組織の保管も同法にいう「保存」に当たるとする解釈が合理的であることになる。しかし、同法が死体の保存について規定する趣旨は、そのようなものではない。

同法は、死体の保存について、総合病院の長が医学教育・研究のために標本として保存する場合(17 条)、同法に基づいて死体解剖を行った者が解剖後に死体を保存する場合(18 条)と、それ以外の場合(19 条)について定めている。前二者(17 条、18 条)はともに、同法の「死体の解剖」と密接に関わる場面を想定して、医学の教育・研究の目的で死体の全部または一部が標本として保存される場合に、その適性を保つ趣旨の規定であることは明らかである。「前二条の規定により保存する場合を除き」として、17 条・18 条の補足的規定であることを明らかにしている 19 条の趣旨も、同じである。

2. 臓器移植法と組織の研究利用

臓器の移植に関する法律は、死体からの移

植用臓器の摘出を規定しているばかりでなく、

臓器売買の禁止、移植に用いられなかった臓器の処理など、摘出された臓器の取扱いについても規定している。この法律も、死体解剖保存法と同様、死体の侵害が許容される場合を規定している法律である。

(1) 移植に用いられなかった臓器・組織の処理

1) 角膜及び腎臓の移植に関する法律(以下、角腎法)7条は、「病院又は診療所の管理者は、第3条の規定により死体から摘出した眼球又は腎臓であつて、角膜移植術又は腎臓移植術に使用しなかつた部分の眼球又は腎臓を、厚生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、同法施行規則7条は、その処理は「焼却」としていた。当時の行政通知は、摘出した眼球・腎臓の解剖・保存することは、死体解剖保存法の手続をとれば可能であり、すべてを焼却処理しなければならないものではないとしていた。

角腎法は臓器移植法によって廃止された。そして、臓器移植法9条・同法施行規則4条も、角腎法を受け継ぎ、移植に用いられなかった部分の臓器の焼却処理を規定したが、厚労省の行政指導は、今度は、角腎法下におけるような例外的な保存、使用を一切認めていない。このような行政指導を前提にしたときには、移植に用いられなかった臓器を、収集しバンキングすることはできないということになる。しかし、摘出後、移植に用いられなかった臓器、およびその組織部分につき、改めて遺族の承諾を得た上で研究のためにその提供を受けることは、移植のために提供された臓器に対する必要な「礼意」(臓器移植法8条)を欠くものではなく、臓器移植法の趣旨に反するものではないと思われる。これまでは、このようなことは現行法が禁止

するものであると理解されてきたようであるが(Iはじめに)、角腎法に関する行政通知の例から見ても、そのような解釈は必然的ではないことに注意する必要がある。将来は、行政指導を変更することにより、移植に用いられなかった臓器・組織の研究利用の可能性を認めることが望まれる。

2) 以下では、現在の行政指導を前提にした場合、腎臓移植の機会における研究用の組織提供を予定する本事業が臓器移植法に抵触するかを検討する。

まず、移植に当たって臓器から切り離された臓器の一部や血管などの組織についても焼却処分しなければならない、これを研究のために使用することはできないことになる。しかし、臓器移植に適さないことが判明したために移植のために摘出することを断念した腎臓などは、「第6条の規定により死体から摘出された臓器」ではないから、これを研究用に用いることは同法の対象ではない。加えて、本事業が主として対象とする胸腹腔内の組織は臓器ではなく組織であつて、そもそも、臓器移植法の対象臓器(臓器移植法第5条施行規則1条によると、それは、心臓、肺、肝臓、腎臓、眼球、膵臓、小腸である)ではないので、臓器移植法の規定と抵触することはない。

(2) 研究用組織の提供についての承諾権者

現行法は、死体の侵襲は、遺族の承諾があれば一定範囲で認められるとする立場をとっている。これは一般原則として認められることであり、死体解剖保存法、医学及び歯学の教育のための献体に関する法律(以下、献体法)もこの原則に従っている。これに対し、臓器移植法は、臓器の摘出を前提とした脳死判定および臓

器摘出の双方につき、本人の書面による意思表示を必要としている。移植のためではなく、研究のために、また、主に、臓器ではない組織の摘出を考えている本事業は、直接には臓器移植法の対象ではないが、移植の目的での腎臓の摘出時に、遺族のみの承諾によって組織を摘出することを想定している本事業が、臓器移植法の趣旨と抵触しないかは、問題となる。

本事業が予定しているのは、移植目的の、心停止後の腎臓移植の機会における組織摘出で

ある。臓器移植法附則 4 条は、脳死体以外の場合の腎臓移植については、本人の反対意思表示がない場合には、遺族の承諾のみにより摘出できることを定めている。少なくとも現行法は心停止後の腎臓摘出については、「基本原則」に則って、遺族の承諾のみで足りるとする立場を取っているといえるのであり、本人の反対意思表示がない場合には、遺族の承諾があれば摘出が可能であると考えられる。

3. 研究の倫理性と行政倫理指針

(1) バンク事業者による研究の倫理的適性確保

1) 提供された組織は、倫理的に妥当な研究に使用されなければならない。研究者・研究機関だけでなく、ヒト組織の提供を受ける収集・保存機関、研究者にそれを提供する分配機関（分配を HAB とは別の機関に委託することもありうる。後の「V 1. 収集機関と分配機関との分離について」参照）も、研究の適正を保持する責任を担っている。

ヒト試料を使用する研究の現場にいない採取機関・収集機関・分配機関には、研究の適正を保持することのできるルール作り、およびそれを実行するための制度設計を行うことが期待されている。

2) 現在の実務では、研究の実質的なコントロールを、研究実施機関の倫理委員会に委ねる方法が一般的といえる。バンク事業の場合には、分配機関は、MTA 等を通じて、行われる研究の内容を把握しつつ、配布先機関における倫理審査をプロジェクト単位で義務づけるこ

とにより、研究の適正を維持する。現行の各種の行政倫理指針によっても、一定の研究を行う場合には研究実施機関における倫理審査が要求されていることはあるが、分配機関の責務について定めたものはない。事業規模にもよるが、分配機関が配布先での研究を追跡して実質的に研究の適正をチェックするのは負担が大きすぎ、研究の適正について本来的に責任を有するのは当該研究機関であることから考えても、このようなやり方は適切かつ現実的なものとして是認できると考えられる。

しかし、ヒト試料を取扱うに当たっては、使用研究機関のみならず、試料採取機関・収集機関・分配機関等の関係機関も倫理的に適正な体制を整備する必要がある。即ち、インフォームド・コンセントの内容及びその取得方法、あるいは、試料の匿名化の方法などに関して、各機関の倫理委員会において審査・承認を得ることが必要である。

3) また、今回のプロジェクトにおいては、さほど大規模な配布が予定されていないこと、さらに、ときには新鮮組織を提供するものである

ことから、使用研究機関での倫理審査を義務づけることに加えて、配布時に分配機関側でも倫理審査を行うことは考えられる。このような「二重審査」によって、分配機関が使用計画の倫理性を検討することになる。しかし、その場合でも、その倫理審査は、あくまでも、配布先機関での倫理審査に不備がないかをチェックする程度にとどめるのが、適切と思われる。分配機関にそれ以上の審査を要求し、さらに、研究実施についての実体的内容にまで立ち入ったモニタリングを要求することは、実行不能な過当なことであるばかりでなく、研究者の自律性に対する過度の干渉となるであろう。研究機関内の倫理審査委員会によるコントロールの方法は、研究者による自律に期待した仕組みであり、長期的にも、研究者の自律性を高めることが、倫理的・科学的な適正を保ちながら科学を発展させるもっとも有効な方法であると思われる。

(2) 残存試料の他の研究への転用と遺族の権利

本事業で研究のために提供することが予定されているヒト試料の中には、使い切りとなるものも含まれるが、多くの場合には試料は残る。また、貴重な試料であるから、これを不活化して継代培養可能にすることを研究者が試みる事が考えられ、これは試料の活用、科学の発展という観点からは、肯定的に評価すべきことであるといえよう。しかし、試料の研究利用は、遺族の同意によって可能となるものであるから、研究転用についても、遺族の意思との関係で問題がないかを検討する必要がある。

指針には、死者の組織等が遺族から提供された場合の、試料転用について正面から定めたものは存在しない。しかし、生体からの試料

を念頭に置いて定められた筈の指針の多くは、事実上、提供された死体由来試料に関する遺族の権利を、生体由来試料に関する本人の権利と全く同じものとして扱い、その結果、遺族の権利は非常に強いものとなっている。例えば、死者から試料の提供を受けるときにはその遺族から「代諾等」を得ることを必要とするヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（以下、ゲノム指針）、死者に代わって承諾を行う遺族等も「被験者」とする臨床研究に関する倫理指針（以下、臨床研究倫理指針）がそうである。もともと、これらの指針は、生きている人を対象とした研究をもっぱら念頭に置いて作られたものであり、「死者」に言及があるのは、当初生きていた人が死亡した場合のことを想定したためと考えられる。したがって、これらの指針が、死体については、遺族に（本人の権利の代行ではない）固有の権利を認める現行法の態度（Ⅲ 1. 死体解剖保存法と死体の侵襲、組織の保管（2））を変更するものと解するべきではないと思われる。

従って、問題は死体由来試料を他の研究に転用することが、当初の遺族の同意の範囲に含まれているか否かである。当初の遺族の同意が限定的なものであり、転用される研究がそこからはみ出る場合には、新たに同意を取り直す必要がある。しかし、死者の組織等をバンクに託する際の条件が、例えば、「倫理的・科学的に適正な医学研究に用いること」といったように包括的なものであったとすれば、残余物ないし派生物を転用する場合も、当該研究が倫理的・科学的に適正な医学研究でありさえすれば、遺族の同意を取り直す必要はないと思われる。提供者の「包括同意」をどの範囲まで認めるべきかには議論の余地はあるが、少なくとも本事業のように死体からその遺族の同意に

より提供を受ける場合については、以上のように考えることに異論はないと思われる。また、ここで考慮されるのはあくまでも遺族の権利であるから、死亡するなどして遺族がなくなった場合には、かりに当初の遺族の同意からはみ出る研究を行う場合であっても、利用してよいということになるであろう。

(3) 営利機関への組織の提供

現行の指針において、営利機関の研究部門への提供を禁止する趣旨のものは存在しない。実質的に考えても、研究の価値それ自体においては機関が営利・非営利であるかによって違いはなく、また営利機関における研究だからといって、必ずしも営利に直結するわけではない。営利につながって初めて研究成果が活用されるということからしても、HABに限らず、分配機関が営利機関への試料の提供を行わないとすれば、それはむしろ不当であると

いってよい。

問題になりうるとすれば、試料の提供に当たって、使用研究機関が営利か非営利かで、徴収する費用に差異を設けるべきかである。営利機関は終局的には営利を目的に活動しているのであり、当該研究からではないとしても、研究一般をもとにして実際に利益を得ているのであるから、単に間接経費分の区別にとどまらず、利益の一部を、いわば研究一般の振興に対する寄付のようなかたちで、非営利機関から徴収する金額に上乗せして徴収することがあっても、不当なことではないと考えられる。営利・非営利の区別にはいろいろな仕方がありうるが、営利機関が最終的に営利に向けて活動する機関であり、研究から利益を得ることがありうるということが不公平感の源であるとする、研究それ自体の営利性ではなく、機関の性質によって区別するのが適切であると思われる。

IV 研究用のヒト組織収集の問題点とその手続

1. 事業の範囲

本事業は、ヒト組織の収集・保存・分配のうち、腎臓提供時に付随的に摘出できる組織、また、死体の開腹後、移植に適さないという判断の下に摘出に至らなかった腎臓に限定して始めるものである。それは、次のような理由による。

心停止後の死体ドナーを対象とするために、生前の本人の意思が組織の提供を拒否するものでないときには、明示の承諾が存在しない場合でも、遺族の承諾によって提供を受けることができる(Ⅲ 2. 臓器移植法と組織の研究利用 (2))。そして、心停止後の腎臓提供に承諾している遺族からは、研究目的での組織の提

供についての理解を得やすい。また、移植用腎臓の摘出のために既に死体開腹の措置がとられているため、さらに大きく遺体を傷つけることがなく、移植のためのドナーの感染症の検査結果を検体情報として生かすことができる。

将来の問題としては、諸外国と同様に、すべての臓器・組織の研究目的での提供を可能とするシステムの構築が必要であると思われるが、そのためには、社会一般の理解を得ることが必要である。このための検討は、今後、慎重に進めて行く必要がある。

しかし、このように、事業の範囲を限定したと

しても、ドナーの死を見送った遺族の心情に配慮しながら説明を行って同意を得なければならないことには、変わりはない。しかも、既に臓器移植コーディネーターが遺族と対面しているのであり、移植用組織の提供作業を行うコー

ディネーターとの調整が適切に行われなければ、遺族への心理的負担は大きくなる。また、移植のために組織を摘出する医師と、研究のために組織を摘出する医師との間の調整も行わなければならない。

2. 遺族へのインフォームド・コンセントとコーディネーション

(1) インフォームド・コンセントとコーディネーション

遺族の方には、研究用に臓器・組織の提供を受けるのであるが、遺体に新たな切開を加えないとすることを説明し、理解を得ることが必要である。その際、別添1の「組織プロキュアメント・マニュアル」に従って、ドナー、遺族に理解できるよう十分な説明を行った上で、文書による同意を得なければならない。その際には摘出された組織が研究開発に利用されること、そのためには非営利の組織収集・提供機関であるHAB、または、その協力機関に委託され、倫理的・科学的に適切と考えられる研究のために、研究者に分配されることを説明しなければならない。提供を受ける時点では、組織が使われる研究の種類に関しては特定することができないので、包括的な同意とならざるを得ないが、そのことも十分に説明しなければならない。説明は、医療の専門家でない者に理解できるように行われなければならない。遺族が説明を聞かずに同意しようとする場合であっても、説明を省略することがあってはならない。

説明は、故人の尊厳と遺族の心情に配慮しなければならないのであり、ただ同意を得ることを目的として行われてはならない。複数のコーディネーターが遺族に対面し説明を行い、同意を得なければならない場合においては、重複し

た手続によって遺族に負担をかけることを避けなければならない。ドナーが未成年者であるときにも、摘出の手続については変わるところがないが、遺族の心情に特に配慮しなければならない。

(2) 日本臓器移植ネットワーク、日本組織移植学会との調整

上記のように、遺族への負担を軽減するために、インフォームド・コンセントとコーディネーションの際には、移植のための臓器の摘出を行っている日本臓器移植ネットワーク(以下、JOT)、さらには、移植用、研究用に組織のプロキュアメントを行っているJSTTとの調整が必要となる。本事業の開始の前に、これらの組織と緊密な連携を持ち、研究目的のための組織摘出が、移植目的での臓器・組織摘出の妨げにならないような手法を検討しなければならない。

現在の態勢では、複数のコーディネーターが遺族に対面し説明を行い、同意を得なければならないことになる。JOTや都道府県コーディネーター、組織移植コーディネーターから研究利用に関するオプションの提示をしてもらうなどの調整を考える必要がある。

同様に、例えば、移植用腎臓を摘出する医師に、研究用組織の採取、たとえば肝臓の左葉切除等を依頼するなどの方法が採れないか

も検討する必要がある。移植用の臓器、研究用の臓器・組織の摘出のために、医師を何人

も待機させることは混乱を招くおそれがあるからである。

3. 研究に必要とされる情報と個人情報の保護

(1) 研究者の必要とする組織提供者の情報

一般に、臓器、組織、細胞などヒト由来組織を用いた研究を行うときには、一定のドナー情報が必要となる。本事業においても、ドナーの死因、年齢、性別、病歴、薬歴、生活習慣歴（喫煙歴、飲酒歴等）を、研究試料であるヒト組織を分配するときに、併せて提供することになる。今後、研究の進展により必要とされる情報も変わっていくことは、当然に考えられるため、それに対応できるような配慮も必要である。

また、研究者の安全確保の必要性から、ドナーの感染症に関する情報の提供も必要であると考えられる。

以上のような「ドナー情報」が、分配されるヒト組織とともに研究者に提供されるときにも、次に述べるような方法で個人情報の保護が行われなければならない。

(2) 個人情報保護のあり方

ドナー個人の特定につながる「個人情報」は、厳重に管理され、漏洩されるようなことがあってはならない。これに関しては、各種の研究倫理指針の定めるところに従うものとする。

上記の研究に必要なドナー情報を研究者に提供するときには、連結不可能・匿名化の措置をとることにより、個人を特定しうる情報としての「個人情報」となることを避ける措置がとられなくてはならない。さらに、このような措置をとってからドナー情報が研究者に提供されることについて、ドナーの遺族の了解を得なければならない。

個人情報の保護観点から、分配機関を収集機関である HAB と切り離すべきかについては、第IV章で検討する。

4. 本事業とヒトゲノム・遺伝子解析研究

配分先研究機関が、提供を受けたヒト組織を用いて遺伝子解析研究を行う場合には、ゲノム指針に従わなければならない。このようなヒト組織は「研究実施前提供資料」（ゲノム指針第4-13）であり、ヒトゲノム遺伝子解析・研究に利用することについて提供者の同意が与えられている場合には「A群試料等」であるから、研究機関の倫理審査委員会の承認を得て用いることができる。本事業で提供を受けたヒト組織は連結不可能匿名化されているから、提供

者の事前の承諾がなくとも、「B群試料等」として同様の手続で用いることができる。しかし、遺伝子解析については可能な限り本人の承諾を得るべきであるというゲノム指針の趣旨に従い、提供を受ける際には、遺伝子解析に用いられることがあることについて遺族のインフォームド・コンセントを得るべきである。

これに対して、本事業そのものが「ヒトゲノム遺伝子解析・研究」であり、ヒト組織の提供を受けることから、ゲノム指針が適用され、収集機

関(HAB)、分配機関ばかりでなく、ヒト組織提供機関も、その責任において、ゲノム指針の規定する様々な義務(倫理審査委員会の設置、個人情報の保護、インフォームド・コンセントの取得、遺伝カウンセリングの努力等)を履行しなければならないという見解もある。しかし、本事業は、遺伝子解析研究の実施を前提としてヒト組織の収集を行うものではないのであるから、このようには考えられない。収集されたヒト組織を用いた遺伝子解析研究が行われること

は、実際には多くはないと思われが、そのような場合にも以上のような遺族の承諾のあるヒト組織の研究だけを認めることに限定すれば、遺伝子解析研究の倫理性を保持するのに十分であると考えられる。現在の状況で、ヒト組織の提供医療機関(それには、様々な規模の施設があることが予想される。)に多くを要求するより、収集機関である HAB が、その責任において倫理的配慮を行うべきだと考えられる。

[別添1:組織プロキュアメント・マニュアル]

(1) はじめに

- ・HAB は試料入手機関として、心停止後腎提供に際して、本報告書に従って、研究用ヒト試料として新鮮組織の提供および、組織のプロセッシングを行う。対象を、心停止後の腎提供を承諾し、開腹腎摘出術を行うドナーとする。
- ・腎移植ドナーであることが、提供組織の感染症の有無と状態(年齢、死因等)を保証することになり、遺体に新たな切開を加えることなく、組織の摘出が出来るからである。

(2) 提供医療機関

- ・提供医療機関は心停止後の腎臓摘出を行っている医療施設とし、本報告書に従って、研究用ヒト試料として新鮮組織の提供事業に協力できるようHAB理事長から病院長宛に依頼する。
- ・提供医療機関では、本事業に参加することに関して、機関内倫理委員会で審査、承認を受けることとする。
- ・提供医療機関は、提供事業が実施できる

ことを病院長から HAB 理事長宛に通知する。

(3) ドナーの発生時

- ・提供医療機関または、日本臓器移植ネットワーク(JOT)より、腎臓摘出ドナー発生の連絡を受けたら、速やかに以下の流れで対応をすることとする。

(4) 遺族へのインフォームド・コンセント*

- ・遺族対応コーディネーターは、移植目的ではなく、研究のために組織が必要であることを分かりやすい言葉で説明しなければならない。ただし、JOT 等のコーディネーターまたは医師と合流し、十分な打ち合わせを行い、遺族への配慮を持って面接を行うこととし、遺族への負担をできるだけ軽減するように努める。
- ・説明後、遺族の総意であることを確認して承諾書を作成する。承諾書の内容を読み上げて確認し、署名、捺印もしくは拇印を押していただき、コーディネーターも署名、捺印をする。また、立会人があれば、署名、捺印をしていただくことが望ましい。

* 組織移植ネットワーク標準作業手順書では「原本は提供施設に保存していただき(病院長のサインをいただく)、組織バンクではコピーをとり保存する。家族にもコピーをお渡しする。」となっている。

(5) ドナー個人情報の扱い

医療機関で採取された検体を、記号だけが記された容器に密封する。なお、遺族対応コーディネーターは、ドナー情報として研究に必要な事項だけを検体情報として、記号を記録することによって匿名化を行う。

(6) 組織摘出から細胞単離の手順

(A) 提供施設における組織採取まで

1) 遺族対応コーディネーターは、あらかじめ提供施設で手術室対応コーディネーターおよび医師が支障なく活動ができるよう病院長に許可を得ておく。

2) 手術室対応コーディネーターは、清潔になり組織切除医師の介助を行う。

- ・手術室対応コーディネーターは、ドナーへの礼意を払い、黙祷をしてから作業を行う。
- ・移植用腎臓の摘出作業が終了した時点で、組織切除医師は肝臓の左葉組織の切除を行う。
- ・記号を付けた容器に切除組織を密封

し、速やかに搬出する。

- ・手術室対応コーディネーターは、手術室の清掃を行い、担当看護師等に報告と礼意を伝える。

3) 遺族対応コーディネーターは、遺族に組織の摘出作業が終了したことを報告する。

(B) 提供施設から HAB 研究所まで

摘出組織は、記号を付けた容器に密封し氷冷下で HAB 研究所に搬送する。

(C) HAB 研究所内での作業

1) 組織ブロック、細胞分離作業

- ・組織加工技師は、ドナーへの礼意を払い、黙祷をしてから作業を行う。
- ・クリーンベンチ、滅菌した細胞単離器材を用いて、細胞単離作業を行う。

2) 保存・送付

- ・冷蔵保存は凍結により生理活性が阻害される組織ブロックは、細胞単離作業を行い、記号をつけた容器に密閉し、研究者に送付する(ディストリビューション・マニュアル参照)。
- ・凍結保存が可能な組織ブロックおよび単離細胞は、記号をつけた容器に密閉し、試料分配専門機関に送付する。

V 組織のバンキングとディストリビューション

1. 収集機関と分配機関との分離について

研究用にヒト組織を収集・処理し、保管・分配するシステムを構築するに当たっては、このシステムが正しく機能し、ヒト組織の研究利用が適正に行われていることについて、社会から

信頼を得なければならない。この意味で、特定非営利活動法人である HAB がこの業務を行うのは適切であると思われる。

しかし、さらに進んで、収集事業(バンキン

グ)と分配事業(ディストリビューション)とを分離することが考えられる。専門の分配機関に試料の保存と研究者への分配を委託することによって、システム全体の機能が高まる。また、ドナー情報を連結不可能匿名化する措置が確実にとられることにもなる。近時には、BRCが、各地の臍帯血バンクが収集した臍帯血のうち移植適用外と判定されたものの提供を受けて、研究用に分配を開始している例がある。

しかし、新鮮組織の分配が必要になるときには、別の機関に委託して、分配手続を進めることには技術的困難がともなう。新鮮組織については、HABが分配を担当する方向で進めな

ければならないであろう。要は、収集と分配がスムーズに行われ、ヒト由来試料を用いた研究を有意義に進めることができるような態勢を作ることである。個人情報保護のための措置を含めて、HABにおける態勢が十分に整えられるならば、HABがバンキングに併せてディストリビューションを行うことも十分に可能である。

いずれにせよ、本事業の開始のためには、HAB内部の態勢の整備とあわせて、BRCなどの分配機関と調整を図りながら、ディストリビューションに関するシステム作りを行うことが急務であると思われる。

2. 分配

(1) 分配先

分配は、営利・非営利を問わず、いずれの研究機関にも行うことにする(Ⅲ 3. 研究の倫理性と行政倫理指針 (3))。国外研究機関への分配も、国内研究者への妨げにならない程度に行うこととするが、人種差が知られている酵素などの研究に関しては海外から試料の供給依頼が予想される。

(2) 実費の徴収

人体の一部であるヒト組織は売買の対象とはならない。しかし、組織を採取・運搬し、加工・保存し、提供するために発生する費用は、その提供を受けて研究する利用者が負担することになるので、分配機関がその費用を徴収することになる。分配機関がヒト組織の収集・処理を行うバンク(HAB)と異なっているときには、さらに後二者の間で費用の分配についての協議が行われる必要がある。

徴収費用の算定、特に営利的研究機関に

負担を求めるべき額の算定に関しては、すでに述べたところ(Ⅲ 3. 研究の倫理性と行政倫理指針 (3))を前提としながら検討しなければならない。

(3) ヒト試料提供合意書(MTA)の締結

ヒト組織の分配に際しては、権利・義務を明確化するため、HABなどの分配機関側とヒト組織の提供を受ける使用機関側との間で、ヒト試料提供合意書(material transfer agreement. 以下、MTA)を締結することとする。

MTAの中には、提供を受けたヒト組織の使用に関する次の事項が含まれていなければならない。

- 1) 使用目的の明示および目的外使用の禁止。
- 2) 使用に当たって留意すべき事項。
- 3) 法令、行政倫理指針の遵守。
- 4) 使用数、使用期間の制限。
- 5) 第三者への分譲の禁止。

- 6) 使用後の試料の取扱い。処分方法など。
- 7) ヒト組織の分配は、商業利用などの実施権を与えるものではないこと。
- 8) 賢旧実施機関がその使用にあたって生じた損害等に対して責任を負うべきこと。
- 9) 費用負担に関する事項。
- 10) 違反に対する制裁措置。
- 11) 紛争解決の手段。
- 12) 使用の結果生じた責任は使用機関にあること。
- 13) 知的所有権は使用機関にのみ帰属し、試料提供者、HAB、分配機関には帰属しないこと。
- 14) 研究成果(学会発表・論文発表・特許取得など)が得られた際には、分配機関に報告すること。

3. 研究の倫理性の確保

ヒト由来の試料であるヒト組織を用いた研究は、倫理的に適切に行われなければならない。使用機関の遵守すべき事項を規定するMTAも、研究の倫理性を確保する1つの手段である。問題は、分配機関側がそれ以上に行うべき事項であり、特に、使用機関側との役割の分担である。以下では、既に述べたこと(III 3. 研究の倫理性と行政倫理指針(1))を前提として、若干の考察を行う。

(1) 使用機関と分配機関の倫理委員会

ヒト試料使用機関は倫理委員会を設置して、倫理指針等に従って、ヒト組織を用いた研究の科学的妥当性と倫理性について事前に審査を行い、分配機関の倫理委員会は、使用機関の分配申請に基づいて審査を行う。この審査は、使用計画の倫理性・科学性を審査するものであるが、上記の使用機関内倫理委員会の審査が適切に行われていて、他に問題がないことを確認するに止まるものとなる。そして、特に問題がない以上、バンク事業の公共性が

ら、ヒト試料の分配を拒否することはできないと考えられる。

分配機関側の倫理審査は以上に止まるものであり、使用機関の倫理委員会と分配機関のそれによる「二重審査」は行われることはあるが、それはヒト組織の適正な研究利用を阻害するようなものになってはならない。

(2) 研究のモニタリング

使用機関における研究実施が、研究計画に従って適性に行われることを確保するために、分配機関としても、研究の進行状況を把握し、事後に研究結果評価することが必要である。しかし、研究の進行状況の報告を直接受け、事後評価を行うのは使用機関の責務であると考えられる。したがって、分配機関としては、使用研究者自身から直接的に情報を収集することに努め、研究が締結されたMTAに違反していないか、有意義な研究が行われたかを検討することになる。

4. ヒト組織の使用等

その他、研究機関におけるヒト組織の使用

については、次のことが問題となる。いずれも、

事前に MTA の内容としておくことが望ましい (V 2. 分配 (3))。

(1) 組織保存の方法

善意によって提供されたヒト試料は適切に保存し使用されなければならない。分配機関はその品質に劣化がないよう配慮しなければならない。ヒト試料の有効な研究利用のために、得られた試料の保存方法については、細胞の不死化を含めた研究も考慮する必要がある。

(2) 研究終了後の組織の取扱い

研究終了後の組織の取扱いは、生命倫理的考慮のもとに適切に行われなければならない。廃棄される場合においては、その方法についてもそうである。分配を受け残存しているヒト組織を他の研究のために使用することは認められるが(III 3. 研究の倫理性と行政倫理指針 (2))、その場合においては、分配機関との間に新たな MTA の締結が必要である。

[別添2:組織バンキングおよびディストリビューション・マニュアル]

1. ヒト組織分配機関と入手機関(HAB)とが別である場合の手続き

- ・HAB と分配機関とは、双方の倫理審査委員会において、分配機関を介した分配事業に関する承認を得る。
- ・HAB と分配機関との間で「試料譲渡同意書」を締結する。実際のヒト組織の譲渡に際しては、「別紙」を追加することで追加譲渡が可能である旨をその内容にする。
- ・分配機関へ譲渡可能なヒト組織が HAB で発生した場合に、試料を「試料譲渡同意書・別紙」と共に搬送する。

2. 分配希望機関における手続き

- ・研究責任者から機関長への研究実施許可申請
- ・機関長から機関内倫理審査委員会への諮問
研究内容に遺伝子解析が含まれる場合は、ゲノム指針を遵守した形での倫理審査が必要となる。法令や行政指針等による規定がない研究内容の場合には、倫理委員会の構成や実施体制などは機関長の判断に委ねられる。

- ・機関内倫理審査委員会による審査・承認
- ・機関内倫理審査委員会から機関長への承認通知
- ・機関長から研究責任者への実施許可通知
倫理委員会は機関長の諮問機関であり、当該研究の実施を許可する最終責任者は機関長である。

3. 分配希望機関と HAB との手続き

- ・使用機関長から HAB 機関長への利用申請
- ・HAB 機関長から HAB 倫理審査委員会への諮問

研究内容に遺伝子解析研究が含まれる場合には、使用機関においてゲノム指針を遵守した形での倫理審査が必要であり、それを確認することになる。即ち、倫理委員会の委員構成や委員会規程などを公開していること、また、審査内容の概要も公開していることなどを確認する。

一方で、本事業が提供する研究の多くは法令や行政指針等による規定がない研究内容であることが想定されるが、そうした研究の場合であっても、倫理委員会の構

成や委員会規程などの実施体制に関する情報を使用希望機関から提出してもらい、倫理委員会として適切な体制であるか否かを確認することが妥当である。

- ・HAB 倫理審査委員会による審査・承認
- ・HAB 倫理審査委員会から HAB 機関長への承認通知
- ・HAB 機関長から使用機関長への提供許可通知

4. 使用機関と分配機関 (HAB または別個の分配機関)との手続き

- ・使用責任者は分配機関に対して「HAB 機関長から使用機関長への提供許可通知書」を提示

- ・使用機関長と分配機関長との間で「試料提供同意書」を締結する。実際の試料の譲渡に際しては、「別紙」を追加することで追加譲渡が可能である旨をその内容にする。
- ・使用責任者は「試料提供依頼書」を分配機関に提出。
- ・分配機関は凍結保存されたヒト組織の中から該当の組織を使用機関に搬送する。
- ・受領者は受領書を、ファックスなどで分配機関に送付する。
- ・分配機関は実費請求書を発行する。
- ・使用機関は実費を支払う。
- ・研究成果(学会発表・論文発表・特許取得など)が得られた際には、分配機関に報告する。

VI 終わりに

「移植用臓器提供の際の研究用組織の提供・分配システムの構想に関する準備委員会」は、この2年間 11 回にわたって開催され、委員会の検討の対象となった領域は、法学、細胞・組織バンク、医学、理学、薬学の極めて広い分野に亘った。それぞれの委員の考え方の相違はあったが、議論を十分に戦わせることにより、報告書としてはまとまったように思われる。近々、それぞれの委員の意見を収録した「意見書集」が公刊される予定である。

課題は、心臓死後の腎提供という場面で、腎臓以外の移植対象でない組織(移植対象から外され摘出されなかった腎臓は含む)の研究目的での提供であって、移植のために提供摘出されたものの移植不適合となった臓器あるいは組織の研究転用ではない。

この報告書は、この作成を依頼した特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構(以下、HAB。 <http://www.hab.or.jp/>)だけに帰属するものではなく、日本において人由来の新鮮研究試料を、研究者のために調達しようとする総ての先駆的機関において参照し、活用していただけるものであると思っている。

我々は研究に提供される人の組織・細胞は、あくまでも人体の一部であり、金銭をもって購うべきでないと感じている。この精神は臓器移植の臓器提供と同じであり、臓器移植法にも明らかである。従ってこの報告書における事業は、提供者の純粋な意思によって見返りや対価なしに提供される組織・細胞を源材としている。

それでは、対価なしに研究に組織・細胞を提供した提供者にどのように報いる積りなのかとい

う疑問があるかもしれない。我々が唯一報うことの出来る道は、将来の医療に寄与するための真摯な研究以外に無いと信じる。そしてその研究成果が多くの疾患の撲滅に役立つことである。正に移植の臓器提供に報いる唯一の道が患者の救命にあるのと同じではなからうか。このことは、HABの先達であり、現在協力を得ている米国のNPO法人National Disease Research Interchangeの精神にも共通する。彼らは、この精神を貫き、全米的な支持のもとに、移植不適合組織の研究転用を中心に、非営利の苦しい財政運営ながら、研究者の強い支えとして信頼ある実績を築き上げてきた。

現在、国内で研究者が入手できるヒト由来新鮮試料は、手術標本から一部分を割譲されたもの、あるいは米国から好意的に提供されたものである。先達の米国では、移植のための死後の臓器提供、いわゆる献体移植のときに移植不適合となった臓器の研究転用が研究用ヒト由来新鮮試料の主体となっている。また献体提供手術の際に移植臓器以外の組織の研究用提供もされている。この米国、米国民の好意に頼っているのが日本の現状である。

2005年春に、移植不適合臓器の研究転用についてのアンケートが、現在臓器提供意思表示カードを保持している方々について行われたことがある。勿論現時点においては、移植不適合臓器は焼却処理することが義務付けられているが、もしも法令が改正され移植に使われなかった場合での研究転用が法的に認められたと仮定した場合のことであるが、94%のカード所持者が研究転用に肯定的であった。本報告書が直接の対象とするものは、移植の臓器提供に該当しない組織であって、移植不適合臓

器ではないが、このアンケート結果はHABの活動を理解してもらえ社会的背景の存在を示しているようであり、HABにとって、大変エンカレッジなものであったという。

HABは、移植不適合臓器の研究使用が法的にも可能になるように国をはじめ多方面に働きかけているが、同時に心停止後ドナーから腎提供が行われる際に、ちょうど米国のように、あわせて研究用に臓器組織を提供いただくことを期待した。

しかし、本人あるいは遺族の同意があったとしても、遺体から組織を摘出することに法的倫理的に問題が無いのか、あるいは反社会的行為にならないのかという重大な問題がある。しかも、心臓死後の腎提供という場面で腎臓以外の移植対象でない組織の提供を受けるという設定にたつて、それを規定する法令、行政指針を十分に検討した上で、倫理的に受け入れられる基準を新たに創る必要がある。HABはその基準作りの作業を、HABの外部委員である我々に委嘱したのである。HABとしては、このような手続が、社会の理解を得るための絶対条件であると考えたためである。また、HABは、会議の公開もまた絶対に必要な条件と考え、各委員、参加者の同意を得て、会議の公開と議事録のホームページ(アドレス)において公開してきた。また、委員会は、毎回多くの傍聴者を得た。

我々としては、HABが、特定非営利活動法人として、各界の協力を仰ぎながら、この報告書に示されたマニュアルにそって活動し、未来の医療に向けて大きく貢献することを期待している。

9. つがる通信

石館守三 (1)

—青森が生んだ偉大な薬学者—

北の果て青森から沢山の偉大な人物が輩出している。青森市の歴史のなかで今日まで4人しかいない名誉市民のなかに、偉大な薬学人石館守三氏が名をつらねている。初代名誉市民は世界的な版画家である宗像志功氏、二代目は青森市長として青森の発展に大きな貢献をなした横山実氏、ひとつ飛んで四代目は戦後の名歌手として活躍した淡谷のり子氏である。つまり石館氏はその三代目にあたり、1988年(昭和63)に名誉市民としての称号を受けた。

筆者が石館先生に接する機会を得たのは日本薬剤師会教育委員会委員のときである。アジア薬剤師会連合会の学術大会に日本代表の一員として台湾の台北市、タイのバンコック、フィリピンのマニラ、インドネシアのバリなどで開催されたアジア薬剤師会学術大会(FAPA)に出席した頃である。当時石館先生はその国際連合会の会長および名誉会長として出席しておられ、何度か同席させていただくことができた。そのころの石館先生の思い出は極めて印象深いものであった。まず第一にその容姿である。身長は180センチにとどくばかりの長身であり、ドイツ人かと思いがう彫りの深い容貌は私たちに圧倒する威風堂々たる気品と威厳があった。しかし一旦口をひらくと津軽なまりの話しぶりがなぜか懐かしさと優しさを感じさせるものであった。

以下に石館守三氏の経歴をまとめてみるが、主として蝦名賢造氏による著書「石館守三伝」を参考にさせていただいたものである。

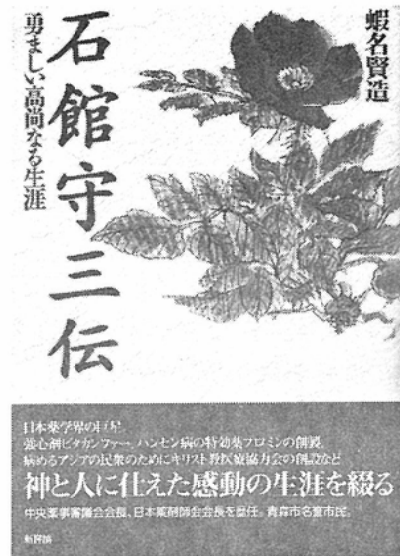


「石館守三伝 一勇ましい高尚なる生涯」より
石館氏は六男二女の次男として青森市に生まれ高校時代までをそこで過ごした。父喜久造は次男守三が生まれた年に青森で薬種商をはじめ、それがのちに石館氏が薬学の道をたどるきっかけとなった。以後東京大学医学部薬学科で薬学との関わりが始まり、研究面ではビタミンB₁₂の発見、合成癌化学療法剤、ハンセン病の治療薬プロミンの合成など、医療に貢献する薬学の先達役を果たし、さらに東大医学部薬学科を東大薬学部昇格させることを成功に導いたことは特筆すべきことであろう。そして東大教授定年後の社会的活動はもっと多忙かつ重要な役割をこなしてきた。東京生化学研究所理事長から始まり国立衛生試験所所長、中央薬事審議会会長、日本薬剤師会会長、アジア薬剤師会連合会会長など枚挙にいとまがない。

石館氏はいち人間を越える崇高かつ多彩な人生を全うした。しかしその多忙な人生の過程でふるさと青森への思慕はみじんも揺るぐものではなかった。そのことは東京青森県人会の機関紙の巻頭言(1981年)に石館氏が残しているつぎのことばが示すとおりである。

人はみな自分のふるさとを携えてこの世に来る。
人はその与えられた環境によって育つ。
与えられたものをいかに受け止め、それを成長の糧にするかは、その人の器量と選択にかかる。
おのれの道をひとりで歩いてきたのではなく、多くの人々の犠牲と恩恵によって今日あるを知る。

古里の山河はその揺籃の母である。
海や河に魚を追い、春にはわらびを採り、夏にはほたる、秋にはぶどうときのご狩りに歩いた山野。
永い冬には雪と氷に戯れ、厳しい自然との戦いと交わりがある。
そこに北の国の人を育てた厳しい父がいる。
(以下省略)



石館守三伝 一勇ましい高尚なる生涯

著者: 蝦名 賢造

出版社: 新評論 (1997/03)

(HAB 研究機構 理事 須賀哲弥)

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 70,000円

問い合わせ先：HAB 研究機構事務局（巻末参照）

（2008年3月現在 63社・五十音順）

1	味の素株式会社	33	大鵬薬品工業株式会社
2	あすか製薬株式会社	34	武田薬品工業株式会社
3	アステラス製薬株式会社	35	田辺三菱製薬株式会社
4	アスピオファーマ株式会社	36	中外製薬株式会社
5	アンジェスMG株式会社	37	帝國製薬株式会社
6	エーザイ株式会社	38	東レ株式会社
7	大塚製薬株式会社	39	トーアエイヨー株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	40	株式会社トクホン
9	小野薬品工業株式会社	41	富山化学工業株式会社
10	花王株式会社	42	鳥居薬品株式会社
11	財団法人化学物質評価研究機構	43	ニチバン株式会社
12	科研製薬株式会社	44	日産化学工業株式会社
13	株式会社カネボウ化粧品	45	日東電工株式会社
14	キッセイ薬品工業株式会社	46	日本オルガノン株式会社
15	杏林製薬株式会社	47	日本化薬株式会社
16	協和発酵工業株式会社	48	日本ケミファ株式会社
17	キリンビール株式会社	49	日本新薬株式会社
18	興和株式会社	50	日本たばこ産業株式会社
19	埼玉第一製薬株式会社	51	日本チャールス・リバー株式会社
20	参天製薬株式会社	52	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
21	株式会社三和化学研究所	53	バイエル薬品株式会社
22	株式会社JCLバイオアッセイ	54	萬有製薬株式会社
23	シェリング・プラウ株式会社	55	久光製薬株式会社
24	塩野義製薬株式会社	56	マルホ株式会社
25	株式会社資生堂	57	株式会社三菱化学安全科学研究所
26	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	58	明治製菓株式会社
27	株式会社新日本科学	59	持田製薬株式会社
28	株式会社生体科学研究所	60	ヤンセンファーマ株式会社
29	千寿製薬株式会社	61	リードケミカル株式会社
30	第一化学薬品株式会社	62	リンテック株式会社
31	第一三共株式会社	63	ワイス株式会社
32	大正製薬株式会社		

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つい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に、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 眞一	聖マリアンナ医科大学 教授
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 教授
	須藤 賢一	第一三共株式会社
	諏訪 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

編集後記

●本誌 22 ページでご案内しておりますように、5月16, 17日には第15回学術年会を開催いたします。本年は、共立薬科大学諏訪俊男教授が年会長として「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!」という主題の下で、国内外の第一線でご活躍の先生方に特別講演、招待講演、シンポジウムをお願いしました。一般講演を含め内容の濃い年会となっております。また、今年から年会の情報は逐次ホームページ上でご確認していただけるようになりましたので、御参照下さい。

年会2日目には、恒例となりました市民公開シンポジウムを開催いたします。今回は12回目となりまして、「慢性腎臓病との付き合い方」を主題といたしました。学術年会に引き続いての開催ですので、皆様のご参加をよろしく願います。

●昨今、食の安全が問題となっています。食品への農薬の残留、異物の混入、偽装表示などのニュースが連日のように報道されています。実際スーパーで買い物をする時にも、以前に増して表示を確認するようになりましたし、製造者も正確な情報を提供しなければならないという緊張感を持つようになっているかと思います。私どももNewsletter、そしてHAB市民新聞等を通じて、市民の方に対して研究開発へヒト組織を供することの重要性をうたえておりますが、研究の現場でも、倫理性に十分に配慮をして頂きながら、ヒト試料を有効に活用して頂きたいと願っております。

(HAB 研究機構事務局 由井志乃ぶ)

NEWSLETTER Vol. 14 No. 2 2008 03 10

2008年3月10日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・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 Organizatio

第2回APDDシンポジウム

—我が国における早期探索臨床試験の夜明けを迎えて—

開催日：2008年3月13日（木）9:00より

主催：医薬品開発支援機構（APDD）

会場：共立薬科大学記念講堂（2号館 4F）

事前登録費（2月26日・火まで）：一般 12000円 アカデミア・行政 8000円（懇親会費：10000円）

※定員（400名）になり次第、登録を締め切りますので早めにご登録下さい。

当日登録費（2月27日・水以降）：一般 17000円 アカデミア・行政 10000円（懇親会費：10000円）

協賛：日本薬物動態学会 **JSSX** ・共立薬科大学

組織委員長：APDD 池田敏彦

組織委員：JSSX・大塚峯三，放医研・栗原千絵子，東大・杉山雄一，共立薬大・諏訪俊男，金沢大・辻彰，理研・矢野恒夫，昭和薬大・山崎浩史，摂南大・山下伸二

時間	講演者(予定)	タイトル(仮題)
9:00~9:10	APDD代表理事 高仲正	ご挨拶
9:10~9:20	厚生労働省 中垣俊郎	来賓挨拶
9:20~9:45	国立衛研 大野泰雄	マイクロドーズ臨床試験ガイドラインについて
9:45~10:10	厚生労働省 高江慎一	マイクロドーズ臨床試験におけるGMPについて
10:10~10:30	武田薬品工業 残華淳彦	¹⁴ C標識放射性化合物の取り扱いとGMP
10:30~10:50	アステラス製薬 矢嶋一賀	PET用核種標識放射性化合物の取り扱いとGMP
11:00~11:25	放医研 酒井一夫	放射線内部被曝評価—最近の考え方—
11:25~11:50	放医研 栗原千絵子	マイクロドーズ臨床試験の倫理的・社会的意義
11:50~12:20	ガイドラインQ&A	
12:20~13:50	昼食およびランチョンセミナー	
13:50~14:15	理研神戸 矢野恒夫	医薬品開発の革新—マイクロドーズ臨床試験—
14:15~14:40	放医研 須原哲也	創薬におけるPET研究の有用性
14:40~15:05	先端医療振興財団 千田道雄	PET多施設共同臨床試験の課題
15:20~15:45	理研神戸 渡辺恭良	分子イメージング研究による創薬・疾患診断の革新
15:45~16:10	JCLバイオアッセイ 戸塚善三郎	LC/MS/MSを用いたマイクロドーズ臨床試験—高感度分析のポイント—
16:30~16:55	東京大学 杉山雄一	薬物動態IVIVEと日本版CREAM Studyの必要性
16:55~17:10	共立薬科大学 千葉康司	ブリッジング試験に見る民族的要因—日本人の薬物動態の比較論的特徴—
17:10~17:30	昭和薬科大学 山崎浩史	薬物動態の種差・人種差—日本人による薬物動態試験の重要性—
17:45~18:05	田辺三菱製薬 山田一磨 呂	製薬企業がマイクロドーズ臨床試験に期待するもの
18:05~18:30	APDD 池田敏彦	マイクロドーズ臨床試験の効果的活用とAPDDの役割
18:50~20:50	懇親会 芝パークホテル	

参加登録：APDDホームページ (<http://www.apdd-jp.org/index.html>)からお申込み下さい。

事務局：(有)研究者サポートネットワーク 山崎 均

FAX:(048)851-5790 TEL:(048)851-5789 E-mail: yamazaki@sci-support.jp

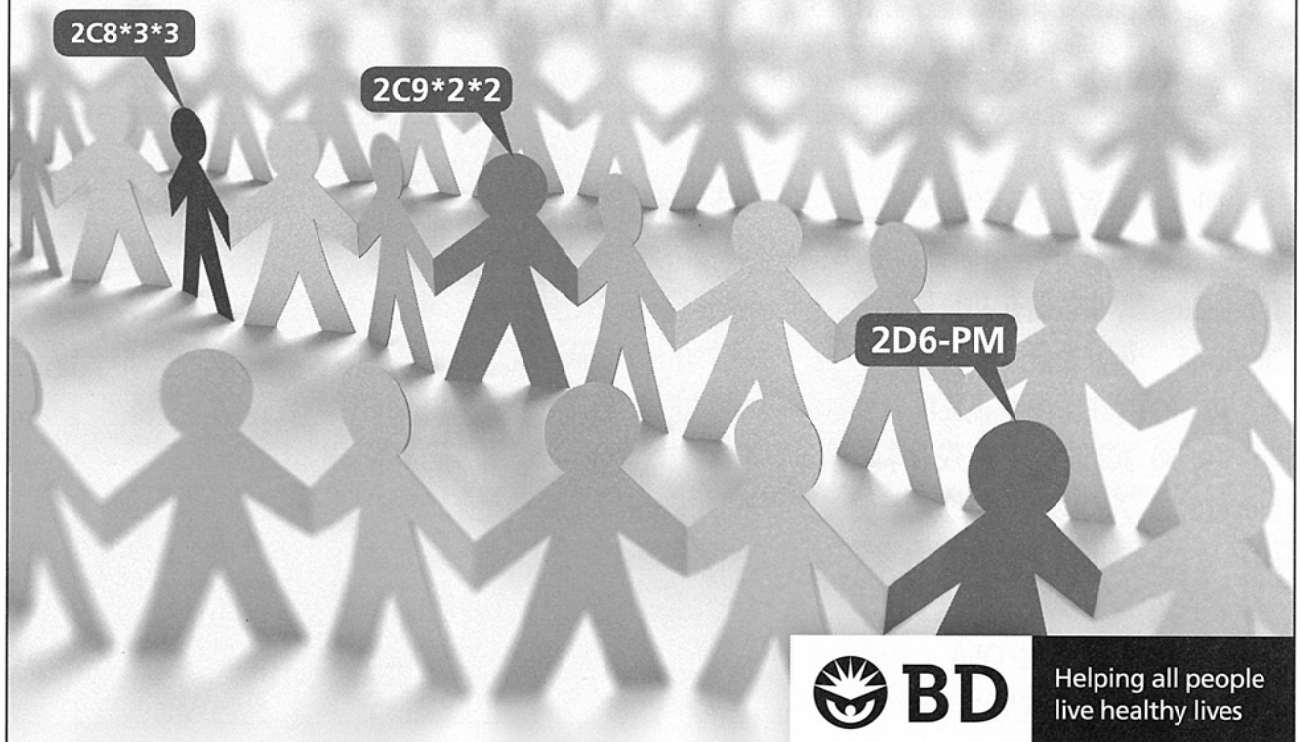
〒338-0001 さいたま市中央区上落合 2-3-2 新都心ビジネス交流プラザ 710号室

BD Gentest™

Single Donor Human Liver Microsomes
個別ドナー・ヒト肝ミクロゾーム

多様なドナー由来のものを提供しています。

薬物代謝酵素遺伝子型、活性値、ドナー情報などの情報が付与されます。



Allelic Variants

下記の薬物代謝酵素についてgenotypingを行い特有の遺伝子型を有するものです。遺伝的多型が薬物代謝にどのような影響を及ぼすか検討する有用な試料です。

Allelic Variantsの種類

CYP2C8 (*3 *3)
CYP2C9 (*2 *2), (*2 *3), (*3 *3)
CYP2C19 (*2~*5)
CYP2D6 (*3~*8)
CYP3A5 (*1 *1), (*1 *3), (*3 *3) wild-type
UGT1A1 (*28 *28), (*1 *28), (*1 *1) wild type

High/Low P450 Human Liver Microsomes Panel

CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 活性に関して特に(高い/低い)の特徴的のプロファイルを有するものです。



Helping all people
live healthy lives

詳細情報、現行ロット/スペックについては下記の弊社ウェブサイトをご覧ください。
http://www.bdj.co.jp/gentest/p450_18.html

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
BD バイオサイエンス

〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
お客様情報センター ☎ 0120-8555-90
www.bd.com/jp/

*BD、BDロゴおよびその他の商標はBecton, Dickinson and Companyが保有します。©2008 BD

HIV/AIDSの問題に取り組むパートナー

現在も、そしてこれからも、BDはあらゆる人々の健康な暮らしを応援します。

GLP を準用した薬物動態試験

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

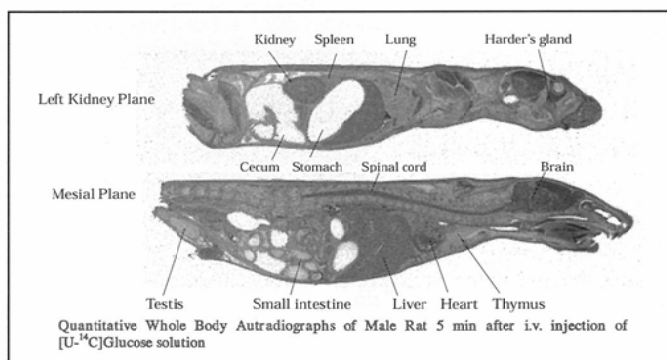
広範囲な……

薬物投与法

- 静脈内、経口、腹腔内のほか、鼻腔内、点眼、経皮、門脈、十二指腸内等。

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。



チミジンクイックキットは細胞の活性度(分裂能)を検出する試薬キットです。

【特徴】

腫瘍細胞・組織の損傷部位の再生等、ステムセルが活発に分裂している組織部位に本キットを用いることで、細胞周期 S 期の細胞を1個のレベルで検出することができます。これにより、従来の免疫組織化学的染色法などに比べ初期の段階での細胞分裂能の検出が可能となります。(購入の際は日本アイソトープ協会; <http://www.j-ram.net/> へご注文ください)

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)

URL <http://www.iwbm.net> e-mail info@iwbm.net

研究用

提携先:  **BIOPREDIC**
INTERNATIONAL

 **IIAM**
International Institute
for the Advancement of Medicine An Extension of Your Lab

 **ABS**

ヒト組織、アニマル組織由来研究試薬は、
ケー・エー・シー にお問い合わせ下さい

ヒト組織調製サービス

肝・腎・膵臓・肺・小腸・大腸・卵巣・脳 など
ご希望のプロトコルに従い、各種分画の調製を行います
組織のご提供も可能です。正常組織、がん・糖尿病等疾患ドナー由来組織など

血液

全血・血清・プラズマ・単球・単核球・リンパ球・リポタンパク質

肝細胞

ヒト凍結初代・新鮮初代・セルライン
凍結バイアルや、プレート播種済み形態にてお届けいたします
動物は、マウス・ラット・イヌ・サルなど

ミクロソーム

S9・サイトゾル画分などのフラクション製品

皮膚

凍結・新鮮・角質層

本製品に用いられているヒト由来組織及び血液は、
全て、ドナー又は近親者からインフォームドコンセントを得て提供されたヒト組織、血液です
ウイルス検査(HIV、HBV、HCV、HTLV-1)済みで陰性であることが確認されています
組織は、臓器移植不適合組織または研究用として提供された組織、手術組織片から調製されます
血液は、末梢血、臍帯血由来をご提供可能です
全て、研究用としてご使用下さい

ご希望の試料について、ぜひ弊社までお問い合わせ下さい



株式会社 **ケー・エー・シー**

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

試薬事業部
〒520-3001 滋賀県栗東市東坂531-1
TEL 077-558-3971
FAX 077-558-3972
e-mail: shiyaku@kacnet.co.jp

試薬事業部 東京試薬営業グループ
〒110-0001 東京都台東区谷中3丁目25-6
TEL 03-3822-9311
FAX 03-3822-9313
e-mail: m.morita@kacnet.co.jp

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



XENOTECH

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

Cellial

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 μ g (Pot.)
5 L-glutamine	29.2mg
6 Linoleic acid/BSA	0.5mg Linoleic acid/50mg BSA
7 EGF	5 μ g
8 Hydrocortisone	0.03626mg
9 Selenium	0.0017172mg
10 LCGF	0.002mg
11 Transferrin	0.5mg
12 Ethanolamine	0.006 μ L
13 Prolactin	0.32 I.U.
14 Insulin	1mg
15 Glucagon	0.2mg
16 Amphotericin B	75 μ g

■ 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.)

RILD

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-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 インテックビル11F
TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341

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

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