

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.15 No.2 2009 03 14

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
私の研究組織論
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 「人体」と「ヒト組織」と：議論のあり方についての管見
(2) ～自分らしく病気と付き合う～ NPO法人日本慢性疾患セルフマネジメント協会の活動
(3) 我が国における医薬品開発の促進を目指して
(4) 種差の壁：ヒトではどうなのか
(5) ヒト由来組織の利用について
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3回：神経細胞の再生
—脳障害の再生医療の可能性—
4. HAB研究機構 会員の頁
(1) 薬学部6年制を迎えた研究室
(2) 新会社協和発酵キリン株式会社の研究体制に関する紹介
5. 市民公開シンポジウム報告
6. 第16回HAB研究機構学術年会のお知らせ
(1) 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. つがる通信
9. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構



第16回HAB研究機構学術年会

個の医療を目指した創薬とヒト組織の活用

学術年会長：北田 光一（千葉大学医学部附属病院）

日時：2009年5月22日（金）・23日（土）※22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 旗の台下車、徒歩7分）
主催：特定非営利活動法人HAB研究機構
協賛：日本再生医療学会、日本臓器保存生物医学会、日本トキシコロジー学会
日本薬学会、日本薬物動態学会、日本薬理学会、日本臨床薬理学会

特別講演

- I：細胞アッセイ系を用いた創薬研究の課題と将来展望
桜田 一洋（ソニーコンピューターサイエンス研究所）
- II：薬物動態特性の in vitro データを基にした評価：ヒト in vivo への外挿
杉山 雄一（東京大学大学院薬学研究科）
- III：ヒト組織を用いた免疫抑制剤の個別化治療
乾 賢一（京都大学医学部附属病院）

依頼講演

日本人における Stevens Johnson 症候群発症と関連する HLA のタイプ
鹿庭 なほ子（国立医薬品食品衛生研究所）

シンポジウム I 創薬に応用可能な新しい in vitro 実験ツール ～幹細胞由来分化細胞・初代培養細胞～

浅井 康行（株式会社リプロセル）、笹井 芳樹（理化学研究所）
松永 民秀（信州大学医学部附属病院）、他1名交渉中

シンポジウム II ヒト化モデル動物の研究の現状と創薬研究への応用

香月 康宏（鳥取大学 大学院医学系研究科）、小林 カオル（千葉大学 薬学部）
井上 多恵（株式会社フェニックスバイオ）、齋藤 素子（第一三共株式会社）
伊藤 守（財団法人実験動物中央研究所）

一般講演 ヒト組織を用いた研究に関する発表

第14回HAB研究機構市民公開シンポジウム「トイレのことを気にしない生活」

伊藤 晴夫（千葉大学名誉教授）、阿波 裕輔（千葉大学医学部附属病院）
宮田 桂司（アステラス製薬株式会社）

<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：2009年4月20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.15 No.2 2009 03 14

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
 - 私の研究組織論
寺田 弘 (東京理科大学薬学部) — 2
 2. <オピニオン>
 - (1)「人体」と「ヒト組織」と：議論のあり方についての
管見
佐藤雄一郎 (神戸学院大学法学部) — 5
 - (2)～自分らしく病気と付き合う～
NPO法人日本慢性疾患セルフマネジメント協会
の活動
千脇美穂子 (日本慢性疾患セルフマネジ
メント協会) — 7
 - (3)我が国における医薬品開発の促進を目指して
辻 彰 (金沢大学名誉教授) — 9
 - (4)種差の壁：ヒトではどうなのか
山田純司 (東京薬科大学薬学部) — 11
 - (5)ヒト由来組織の利用について
吉川泰弘 (東京大学大学院) — 13
 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3回：神経細胞の再生
—脳障害の再生医療の可能性—
工藤佳久 (東京薬科大学名誉教授) — 15
 4. H A B 研究機構 会員の頁
 - (1)薬学部6年制を迎えた研究室
奥平和穂 (東邦大学薬学部) — 19
 - (2)新会社協和発酵キリン株式会社の研究体制に関
する紹介
布施英一 (協和発酵キリン株式会社)
— 21
 5. 市民公開シンポジウムの報告 — 23
 6. 第16回学術年会のお知らせ
 - (1)第16回学術年会開催にあたって
北田光一 (千葉大学医学部附属病院)
— 25
 - (2)プログラム概要 — 26
 7. 会議議事録
 - (1)第37回倫理委員会議事録 (抜粋) — 28
 - (2)第38回倫理委員会議事録 (抜粋) — 28
 - (3)第39回倫理委員会議事録 (抜粋) — 29
 - (4)第40回倫理委員会議事録 (抜粋) — 29
 8. つがる通信 — 30
 9. お知らせ — 32
- 編集後記

1. <巻頭言>

私の研究組織論

東京理科大学薬学部薬効物理化学教室教授

寺田 弘



1. はじめに

最近、幾つかの大学における外部評価に参画する機会を得ました。そこでの研究の発展に関する議論を拝聴していると、これまでのように個人個人ががんばって成果をあげることに専念するばかりでなく、学部などで共通のプロジェクト研究を構築しないとイケない時代に入ったとの印象を強く持ちました。プロジェクトを軸に、学部などの組織の研究活動を活性化して、その組織の存在意義を世に問うということなのでしょう。そうすると、どの様な組織を構築し、どうしたら、これを活用して研究を進めていくことができるかという理念(コンセプト)が重要になります。今回、執筆の機会を得ましたので、そのことに関して一寸考えてみることにしたいと思います。

最近読んだ本の中で、研究組織のあり方・進め方に関連して感銘を受けたものがあります。いずれも研究のあり方を主題にしたものではありませんが、そこに流れている“思想”は研究のあり方と直接関係していると思われる書籍です。その一つは、サッカーのオシム監督のことを書いた「オシムの言葉」(木村元彦、集英社)で、もう一つは第二次世界大戦の終末期における日本の技術者のことを書いた「技術者たちの敗戦」(前間孝則、草思社)です。前者は、いかにしたら“強い”全日本サッカーチームを育成できるのかをまとめたものですし、後者は第二次世

界大戦の敗戦時における先見性のあるリーダーシップに関するものです。

2. プロジェクト研究のための組織

研究プロジェクトの中心課題は、いくつかの研究テーマから成り立っており、これらのテーマに基づき研究者のグループが作られます。しかし、この様にして研究者を集めて研究を行おうとしても、なかなかうまく進展しないのが現実です。私の考えでは、まずプロジェクト研究を本真に行いたいという研究者で集団を形成しないとイケないと思います。これは極めて当然なことなのですが、実際にはなかなかうまくいかない。本真は別の研究をしたいのだけれども、そのための資金を調達する手段としてプロジェクト研究に加わる例が多々あるのが現実です。

次に、問題になるのは、各メンバーが個別にそれぞれの研究を進め、研究グループ内で研究の進め方に関する討論がなされないケースです。年度内に1回か2回程度開催される“総括会議”で、進展状況を報告して1年の終わりとなるケースです。この様な運営でプロジェクト研究が行われている場合が多いのではないのでしょうか。私の考えでは、幹となるプロジェクト研究の目的を明確にし、それを実現するには各人がどの様な役割を果たすことができるのか、またそのための方法論はどの様なものをか随時議論しながら研究を進行させる必要があると思いま

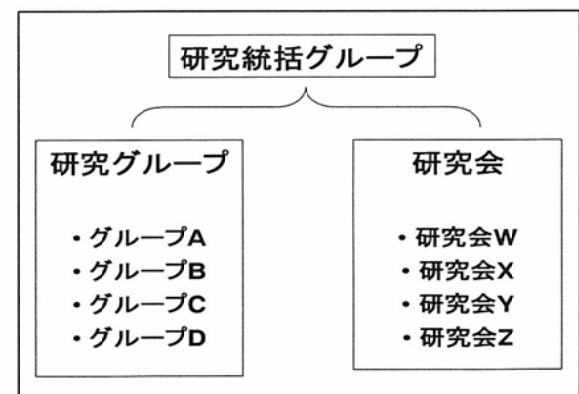
す。プロジェクト研究だからといって遠慮は不要だと思えます。オシム監督は、“サッカーの試合は、人生と同じく1人では成立しない”と言い、選手を選ぶときには、“優れた技術を持つ、個人としては優秀な選手が1つのチームに固まっていたらチームは成り立たない”と主張しています。チームプレーが行えないと、勝利を得ることは難しいと言うわけでしょう。この発言は、“試合に勝つことが目的ではなく、その過程が重要である”とか、“勝ち負け以上に大切なものは、しっかりとしたサッカーをしているチームがあるということを知ってもらうことである”という言葉とも共通の思想に基礎をおいていると思えます。

スポーツと研究とは違うことは言うまでもありませんが、それでもオシム監督の思想は自然科学の研究においても考慮に入れておかないといけないものを含んでいると思えます。プロジェクト研究の成果をあげるためには、それを構成するそれぞれの研究を成功させないといけません。それ以上に大切なことは、個々の研究を結びつけてまとめ上げることだと思えます。ユニットユニットの連結を行って、全体を統合することです。その点では、サッカーの試合と同じく、チームプレーが重要になると思えます。

つぎに、私が関係しているプロジェクト研究の話をお話させていただきます。このプロジェクトを成功させるために、図に示すように、“研究グループ”を組織しました。各研究グループは専門家集団で、各課題(A~D)に関連する研究はそれぞれのグループが担当します。ただこれだけでは、従来の組織と同じことなので大きな成果は期待できません。そこで、課題研究に関する理解を種々の視点から深めるために、多様な分野の研究者が集まり討議することを可能にする分野横断的な“研究会”を組織しました。次いで、

研究会での討議内容をその研究会の内部に留めておくのではなく、研究グループにおける研究にフィードバックするようにしました。両者の関係は、縦糸と横糸の関係に喩えることができます。

また、研究グループと研究会の機能は“研究統括グループ”が統括するようにしました。そうして、研究グループの中のどのグループの研究を最重点化しないといけないか、そのための予算処置はどうしたらいいかを決めるのも研究統括グループの役割です。つまり、重点度の高いコア研究とそれを支援するサポート研究とを分けるのですが、この分け方は固定化されたものではなく、プロジェクト研究の進展によって異なってきます。また、研究に必要な研究費の配分額も変わります。この様な役割を研究統括グループがきちんと果たすことができるかがプロジェクト研究の進展に大きな影響を与えます。この様に異なった専門性のヘテロな集団におけるハイラルキーのある研究集団を私たちはヘテラルキーな組織と呼んでいます。このシステムを運営することによってプロジェクト研究は円滑に進展したと思っています。



3. 研究の統括と先見性

研究を統括し成功に導くためには、良きリーダーが必要です。良きリーダーが兼ね備えてお

かないといけない第一の資質は先見性ではないかと思います。将来においてもそのプロジェクト研究の成果が生かされ発展させ得るためには先見性が重要な役割を果たします。「技術者たちの敗戦」では、零戦の研究開発の過程が語られています。零戦の開発を行っていたグループのリーダーは、飛行機産業が壊滅した戦後の混乱期において、いち早く航空機に関する資料の分散を防ぎ、次世代の航空機の研究を占領軍に気づかれないように密かに開始したそうです。新幹線の建設も、戦中に作られた大陸横断弾丸列車の構想が基になっており、戦後の混乱期においても綿々とその技術を受け継ぐことによって実現されたのですが、これもまた、戦後占領軍の支配下にありながらも日本における将来の鉄道どう作り上げるかを追求し続けていたからだそうです。戦後の混乱期においても、右往左往することなく将来を見据えたりリーダーが存在したことに敬意を払いたく思います。

4. おわりに

研究発展のためにはその目的にかなった研究組織を作る必要があります。有効な研究組織とするには研究グループを構成するメンバーの資質が大きな役割を果たすことは言うまでもありませんが、単にメンバーの研究能力のみに力点をおくことは得策ではないと考えます。良きリーダーが統括する研究グループのチームプレーが重要になってくるのではないかと思います。どうしてそうなのかを最後に触れてみたいと思います。薬学の世界では、医薬品の創製と作用機構の解明に関する研究が盛んです。しかし、1996年以降にアメリカのFDAに申請されているNME(New Medical Entity)の数は長期的に低下傾向を示しています。すなわち、新薬が

出てこなくなりつつあると言うことです。2000年には、ヒトゲノムの塩基構造配列がほぼ解明されて、新薬開発に画期的な時代が到来したと大きな期待が持たれたのですが。

網羅的な解析が強調されるようになりました。しかし、網羅的な解析による膨大なデータの集積と医薬品のターゲット探索とは直線的に結びついていないようです。真に有効な医薬品のターゲットを探索する方法論の開発が待たれているのです。また、塩基配列の解読は、がん治療の分野でも大きな威力を発揮したはずなのですが、“現在のがん生物学およびがん治療は、科学とは言えず、細胞学や遺伝学、組織病理学、生化学、免疫学などからなる継はぎ細工である”との厳しい批判が著名ながん研究者から出されてもいます。この継はぎ細工を科学にするには、“細胞内化学反応ネットワークを整備するとともに、がん細胞の機能を解析するための数理モデルの作成と検証が必要である”とも提言されています。化学反応ネットワーク、細胞機能の数理モデルの構築には、細胞機能を維持する各ユニットの反応の連関を明らかにする必要があります。ユニット間の反応性を統合し総括する研究には、多様な分野の研究者によるチームプレーが大事になると思います。細胞がチームプレーを行って細胞の機能を維持しているのですから、それを明らかにしようとしている研究者が共同作業をしないといけないのは当然でしょうし、研究を統括するリーダーが登場しないといけないという時代なのではないかと思えます。個々の“分子からの発想”ではなく、組織、細胞、反応経路を横断した“ネットワークからの発想”を実現する必要があります。従って、研究組織の構築と運用にこれまで以上に注目しないといけないのではないかと考えております。

2.<オピニオン>

(1) 「人体」と「ヒト組織」と: 議論のあり方についての管見

神戸学院大学法学部准教授

佐藤 雄一郎

最初に、私事からこの原稿を始めることをお許しいただきたい。エイチ・エー・ビー研究機構(HAB)が人体由来の「もの」の分配・提供を行っていること、また、それについての法的倫理的な検討を行っていることは、東海大学の宇都木伸教授を主任研究者とする研究班で一緒にしていた、松村外志張先生から伺っており、また、その後立ち上がった人試料委員会も傍聴させていただき、その先進的な試みと、真摯かつ慎重な態度とに、興味を抱くとともに、さまざまな苦勞があるであろうと推察していた。

さて、人体由来の「もの」は、これまでも、葬儀や埋葬のためだけでなく、医学のためにも用いられてきた。しかし、資源化(人体由来の「もの」は、情報と併せて、「資料」と呼ばれることもある)や産業化が進んでいる現在、それが「人」性を有すること、また、その利用や保存のされ方が社会的な関心を集めること、などに想いをいたしておくことが必要であろう。

2つの国の制定法を例に挙げたい。まず、フランスは、1994年の法律で、各人はその身体につき権利を有することのほか、人体は不可侵であること、人体・その要素・およびその産物は財産権の客体となることはできないことを定めた(1994年のいわゆる生命倫理法による民法への条文追加)。この法律は、もともと、1986年、シラク首相が、コンセイユ・デタに対して、人の

□ワンポイント解説□

HAB 研究機構の役割を倫理の面から眺めてみると、日本の法制度にはまだまだ検討の余地が多いといえる。問題点をフランスとイギリスの法律と比較してみると、日本の法整備はかなり遅れているといえる。

生死や臓器移植といった生命倫理の問題に関し法律の草案作成を命じたことがきっかけとなったものであった。紆余曲折はあったものの、最終的に、民法、刑法および保健医療法典の追加および改正という大作業がなされた。

また、イギリスは、2004年に、臓器・組織に関する制定法を全面改正した。もともとの法律は、本人の承諾(request)がある場合のほか、本人およびいかなる生存する親族(any surviving relative)の反対が確認できない場合に、死体を合法的に占有する者(the person lawfully in possession of the body; PLP)が、死体から人組織(human tissue)の摘出ができるとするものであった。PLPが摘出を認めるためには、「実施可能であるような合理的な調査」(such reasonable enquiry as may be practicable)をすることが必要であった。しかし、現実には、病理解剖への同意(しかも、強制的な coroner 解剖と誤解させるものであったようである)を取得してだけで、その後の組織保存について

説明はされなかった(よって、遺族からの反対は確認できないわけである)こともあったようであった。また、遺族の同意のいらない coroner 解剖の際に摘出された脳が、研究目的で、大学に送られていたことも明らかになった。

このため、不十分で時代遅れと批判された 1961 年法は、全面的に改正され、生体由来の場合たと死体由来の場合たとを問わず、人組織の利用および保存(および死体からの摘出)は全面的に制定法の対象となった。これにより、利用や保存については、本人ないし遺族の同意が必要とされることになり、また、保存については、新たに設けられた公的機関による免許が必要とされることになった。

振り返ってわが国の制定法をみるに、人体由来の「もの」については、1949 年の死体解剖保存法があるが、同法には、(1)その後制定された献体法や臓器移植法の本人同意原則との関係がよくわからない、(2)同法が認める保存の目的が狭い、少なくとも、はっきりしない(17、18 条は、「標本としての」保存を認めるのみであり、それ以外の保存は 19 条によるようである。標本としての保存以外には都道府県知事の許可が必要となるものであろうか?)、(3)保存のための要件、とりわけ、遺族からの返還請求に応じなければならないかがはっきりしない、(4)「保存」以外の利用(とりわけ遺族への返還ができなくなる、使い切ってしまうような、あるいは他者へ移植してしまうような利用)を認める規定がない、など、種々の問題がある。死体解剖保存法は、死体の解剖に引き続く保存、および、死体まるごとの保存について規定するのみであり、

同法の制定当時には想定されていなかった人体由来の「もの」の保存や利用はもちろんのこと、当時すでに行われていた人体由来の「もの」の利用・保存についても、そのすべてを規定しているようには思えない。

人体由来の「もの」をヒト組織として利用することは、たとえば、新薬の開発のために、必須の状況にある。このため、いわゆる黒川委員会レポート以降、厚生省、厚生労働省の審議会・委員会は、さまざまな勧告をだしている。また、個人特定可能な「もの」の研究利用は、臨床研究として、指針の対象となることとなっている。しかし、その入り口部分は、このように、はっきりしない状況にある。これを「黙認」とすることもできようが、しかし、人体由来の「もの」についての扱いの不明確さが、ヒト組織を用いた医学・薬学研究に障害となつてはこなかったであろうか。人体由来の「もの」の法律上の扱いについてははっきりさせておく必要があるのではなかろうか(そして、これは本来は制定法でなされるべき作業であろう)。

さらに、冒頭のように、死体について、社会が一定の関心を有する(それゆえ、死体の損壊や領得は刑法で禁止されるわけである)こととの関係も考えなければならない。どこまで「人」性が薄くなれば社会の関心を離れるのか(匿名化されればよいのか、個々の細胞になればよいのか、顕微鏡標本になればよいのか、あるいは「人」性は薄れないのか)、社会の関心と研究利用との関係、など、医学・薬学の立場のみでない、より広い議論と検討が必要なもののように思われる。

(2) ～自分らしく病氣と付き合う～

NPO法人日本慢性疾患セルフマネジメント協会の活動

特定非営利活動法人日本慢性疾患セルフマネジメント協会事務局

千脇 美穂子

●医療者と協力しながら、患者同士で学びあう
慢性の病氣をもつ患者は、定期的に外来受診をし、主治医から病氣に関する色々なアドバイスを受けます。そのアドバイスと合わせて、食事や薬、運動の管理を自分自身で行い、病氣があっても自分らしい生活を送ることができれば、より前向きに病氣と付き合うことができるのではないのでしょうか。

当協会では、自分らしく病氣と付き合い、病氣を自分自身で管理することができる患者となることを目指す、『慢性疾患の人のためのセルフマネジメントプログラム』を全国で展開しています。

当プログラムは、1970年代から米国スタンフォード大学医学部患者教育研究センターにて開発が始まり、日本では2005年から取り入れられています。これまでに日本各地で開催された当協会主催のワークショップは61回、参加者数は542名となっています。(2009年1月現在)

ワークショップは、毎週1回、2時間半、全6回の連続講座となっており、医療関係者や身近な家族などと協力しながら患者自身で問題を解決していく方法を学び、患者のQOLを可能な限り高めることを目標としています。糖尿病教室やリウマチ教室など、従来の患者教育と大きく異なる点は、病氣の種類に関係なく誰でも参加する

□ワンポイント解説□

慢性疾患は治すというよりも付き合うものという気がします。病院に頼らずに自分と家族に何ができるのか、どうすればできるのか、似た境遇の人の輪のなかで習得するワークショップが特徴の団体です。

ことができ、更には患者家族、医療従事者、患者会関係者などの、患者自身の身近な立場の人たちも一緒に学ぶことができるという点です。様々な立場の色々な意見を聞くことで視野が広がり、自身を客観的に見るできるようになります。同センター教授でこのプログラムの開発者であるケイト・ローリッグ氏は「社会は多様な疾患を持つ人々で構成されており、社会ポリシーの観点からは、違う疾患の人々が集まることにも意味があり、まれな疾患を排除しない配慮も重要」としています。

このプログラムでは6回の連続講座を終了した後に、次の5つのことが出来る人になることを目標としています。

○生活習慣が変わります。

ワークショップでは、毎回、次の週までの短い期間の目標(アクションプラン)を立てます。アクションプランの軸になってくるのは、①今、自分がやりたいこと(しなければならないことではな

い)、②1週間で実現可能なこと、の2点です。この2点を中心に目標を細かく段階に分けて、1週間のうちに達成できる目標を立てます。毎週、目標を達成することで自己効力感が高まり、病気をもっている、何か自分に出来ることを少しずつしていこうという意欲が湧き、生活習慣を変える力が身につきます。

○コミュニケーションがうまくなります。

ワークショップは8名から16名の少人数のグループで行われます。話し合いを中心に進められ、始めのうちは少し緊張もしますが、お互いに少しずつ色々な話をする中で交流が深まります。また、演習の中で『私メッセージ』という、自分の希望を建設的に相手に伝える技術も学びます。

○病気への見方が、変わります。

前述したように、このワークショップでは色々な病気を持つ人、立場の違う人たちとの出会いがあります。様々な立場の人の意見を聞くことで自分自身の状況を客観的に見る事が出来るようになり、自分だけが辛い思いをしているのではない、ということに気がきます。家族や医療者などは、他の受講者の話を聞く機会が得られ、病気や患者の気持ちをより理解できるようになるというメリットもあります。

○治療について、よくわかります。

慢性疾患では治療が長期に及ぶため、自ら『治療に参加する』ことが大切です。患者が医療者の話を聞き、適切な判断をするためには、自分の症状や治療法について理解しなければ

なりません。そのためには、医療者に何を尋ね、どんな情報を得る必要があるのか知っておくことが大切です。ワークショップでは、患者が治療への理解を深め、病気を管理していくために必要な技術を身につけます。

○自分に、自信が持てます。

慢性疾患を抱えて生活している患者は「なぜ、自分が？」という戸惑いや、長期の治療に伴うストレスや無力感など、様々な感情の起伏を経験し、自信をなくしてしまう場合があります。患者にとって、否定的な感情は、自分らしい生活を送ることの妨げとなり、症状を悪化させ、病気そのものへも悪影響を与えます。ワークショップでは、感情をコントロールしたり、うつ状態から抜け出すための対処法を具体的に習得するプロセスを提供します。

当協会では、このプログラムを用いて、慢性疾患をもつ人とそのご家族がより充実した日々を送るために、全国で活動を展開しています。各地でのワークショップスケジュール等にご興味をお持ちの方は、是非協会ウェブサイトをご覧ください。事務局までお問合せください。

<お問合せ先>

NPO法人日本慢性疾患セルフマネジメント協会
〒108-0074
東京都港区高輪3-22-12
全社連研修センターオフィス内2階
Tel 03-5449-2317
Fax 03-5449-2362
<http://www.j-cdsm.org>

(3) 我が国における医薬品開発の促進を目指して

金沢大学名誉教授・医薬品開発支援機構理事
辻 彰

40年勤務した金沢大学を平成20年に退職し4月より学長特別補佐として大学運営に関わるようになって以来、実験を主とする研究生活を離れました。しかし、現在でも日本学術会議連携会員、NPO「薬学共用試験センター」理事、有限責任中間法人「医薬品開発支援機構」理事として、我が国における医薬学教育・研究と医薬品開発に関わっていることもあり、これまでの経験から医薬品開発に関連してヒト組織・細胞の活用とヒト動態試験の重要性について私見を述べさせていただきます。

昭和51(1976)年から生物薬剤領域の研究を行っていた過程で、薬物の消化管吸収に単純拡散による機構の他に担体介在による輸送機構の関与を見出し、その遺伝子単離とその発現細胞系を用いて、担体の実体究明に取り組んできました。この研究をきっかけに血液脳関門や小腸において透過障壁として機能する異物排出トランスポーターとしてのP-糖タンパク質の関与を発見して以来、代謝による化学変換とは異なる機構としてトランスポーターによる異物解毒機構の解明に心血を注いできました。その間、生理学的薬物速度論的手法を用いて種々の薬物の動態を動物データからヒトへ外挿する研究を手掛けました。しかし、これらの動態研究を通して、組織分布と吸収・排泄を支配するトランスポーターには代謝酵素と同様に著しい種差が存在することを実感しました。動物での動態研究は、遺伝子レベル、タンパク質レベル、細胞レベル、組織レベル、個体レベルを組み合わせることで詳細に機構を究明できる特徴を備えて

ロワンポイント解説

筆者ご自身の研究を振り返りながら、創薬でヒト組織を活用することの必要性に言及する。その上で、日本学術会議から実現へ向けての提言を行う準備に意欲を示されている。

おり、哺乳動物に普遍する動態制御特性の解明には不可欠です。しかし、ヒトにおける動態、特に患者QOLの観点から医薬品開発の主流となる経口剤のヒト投与後における動態、の予測は、現在の薬物動態学の知識と技術を最大限に駆使したとしても十分にできないという現実に直面したとき医薬品開発における動物実験研究の限界を感じました。平成16(2004)年1月に日本薬物動態学会会長に就任した私は、医薬品開発における本学会の社会的役割を明確に打ち出すべき時がきたと思い、同年金沢で開催の会長講演でその構想を発表しました。その具現化に向けて、薬物動態試験推進委員会を設置し、1)ヒトRI試験の推進と実施のための具体的方法の策定(委員長・池田敏彦)、2)マイクロドーズ試験を含む探索的早期臨床試験の推進(委員長・大野泰雄)および3)バイオマーカーを活用したPK/PD試験の推進(委員長・杉山雄一)について議論をお願いし、2年後にはまとめられた内容を薬物動態学会としての意見書の形で社会に提言を行うこととしました。平成18年3月1日発行の薬物動態学会誌ニュースレターでは、「我が国における先端的な概念を取り

込んだ臨床薬物動態試験の遅れの真の原因を見極め、逐一取り除いていくことは我が国における創薬産業の育成や維持に必須であるばかりでなく、最終的には病気に苦しむ患者の手に有効かつ安全な医薬品を一刻も早く届けるために極めて重要であることから、薬物動態学会に与えられた社会的使命の一つであると考えられる。一方、薬物動態学会・会則第2条の目的および事業に関する条項には「薬物動態学の進歩発展を図る」ことが本会の目的として記載されている。この目的の延長線上には、このことにより人類の福祉に貢献することが含まれるはずであるが、会則に記載されている薬物動態学会の本来の目的は学問的発展と言う一義的に科学的な内容になっている。このことから本来の目的の延長上にはあるものの、社会的使命については学会の意図を反映した別の団体が果たすべきものであろうと考えられる」と提言されました。この提言を受け、有限責任中間法人「医薬品開発支援機構 Association for Promoting Drug Development (APDD)」の構想がまとめられ、2005年12月9日にその設立が認められました。また、提言では「動物実験で安全性や有効性の認められた候補薬物が臨床試験段階で臨床的有用性が認められず、高い確率でdrop outしてきたことは良く知られている。それ故、ヒト組織、ヒト由来標本、あるいはヒト型標本を用いた薬物動態研究や薬物反応性評価を行うことが必須となっている。一方、たとえ臨床用量でのデータが得られなくても、欧米で議論され実施に移されていたマイクロドース試験によって得られるヒト体内動態情報は、開発候補薬を臨床試験に持ち込むべきかどうかの意思決定に欠かすことのできないものであり、その後の医薬品開発戦略を有効な役割を演ずる」との主旨が述べられております。2008

年6月に厚労省より「マイクロドース臨床試験の実施に関するガイダンス」が公示されましたが、大野泰雄氏を委員長とする厚労省の本ガイダンス作成委員会から委託を受け、APDDがこの原案を作成いたしました。平成20(2008)年に新エネルギー・産業技術総合機構(NEDO)の橋渡しプロジェクトに採択された「マイクロドース臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」(代表・杉山雄一)がAPDDの元で実施されることとなり、今後ヒト組織、ヒト由来標本、あるいはヒト型標本を用いた*in vitro*試験成績のヒト個体へのスケールアップによる予測値とマイクロドース臨床試験やPET(Positron Emission Tomography)臨床試験より得られたヒト動態データの対比による薬物動態・薬効の定量的予測技術を応用した革新的医薬品開発戦略が我が国において展開されることになりました。このガイダンスが公示されることによって我が国においても放射性標識体を用いたマイクロドース臨床試験の実施が可能となり、日本の医薬品開発は新たな時代を迎えようとしております。

しかし、これまで大学や企業における医療・創薬研究に欠かすことのできないヒト新鮮試料は、欧米からのものがほとんどであり、種族特異性を考慮すれば日本人由来のヒト試料が用いられることが望ましいことは言うまでもありません。我が国において、手術等で摘出されたヒト組織に限らず、心臓死ドナーからの臓器を研究用に組織を採取し研究者や企業に配布される時代の到来に向けて、まずNPO法人HAB研究機構が打ち出した「移植用臓器提供の際の研究組織の提供・分配システム」構想の具現化が望まれますが、現行法規上、倫理上の難航が予想されています。今後は、日本学術会議で議論とその実現に向けた提言を引き出すなど政界の理解を得ると同時に、「よい薬を生むため

にはヒト組織を使う必要があるという意義」を国民に理解してもらう努力が必要とっております。私は、第21期日本学術会議連携会員としての

任期の期間を、関連する分科会でこの問題について審議していただくよう努力してみたいと思います。

(4) 種差の壁:ヒトではどうなのか

東京薬科大学薬学部准教授

山田 純司

医薬品開発におけるヒト由来試料の利活用についてこれまで多くの意見を拝見してきたが、製薬企業の研究施設に限らず大学の小さな研究室においても、その重要性を痛感させられることがある。このニュースレターに掲載されることで一般の方々の目にも触れる機会があると知り、自らの体験を披露し、ヒト組織の利用に係る実情を少しでもお伝えできれば役に立てるかと考えた。大学の一教員が学生と共に経験した「種差の壁:ヒト組織利用の難しさ」について紹介させて頂くことにする。

時をかなり遡ることになるが、当時、教員に成り立ての筆者は、同僚と共に高脂血症治療薬による酵素誘導と発肝癌について研究していた。現在でも高中性脂肪血症の治療薬として広く用いられているフィブラート薬を半年から1年に亘ってネズミに投与すると、ほぼ全例で肝癌が発生する。それに先だって肝臓では、脂質代謝系を中心に様々な酵素の誘導が起こり、活性酸素が増加する。そこで酸化ストレス仮説が提唱され、この肝癌の原因と考えられた。当時、フィブラート薬はすでに臨床応用されており、しかも世界中で研究が進むに連れて輸液バッグに使われるプラスチック可塑剤や農薬、尿酸降下薬にまで同様な作用のあることが次々と報告された。筆者らにしてみれば否が応でも士気は高

ロワンポイント解説

大学教員の立場で経験に基づいた実話を切々と語る。結論としては、ヒト組織利活用における円滑な試料提供ということになるだろうか。HABの悩みはそのまま大学の医薬研究者の悩みでもある。

まり、教員も学生も夜を徹して実験に没頭した。これがヒトでも起こるなら大変なことになる。我々の手で事実を明かし原因を解明するのだ、と若いエネルギーは最高潮に盛り上がった。そんな日々が暫く続き、研究に携わった学生も何代か入れ替わった。しかし、年月を費やして最終的に辿り着いた結論は、幸いにも「この現象はヒトでは起こらない」であった。理由はよく解らないが種差で説明することができた。種差に救われたと同時に、ヒトとネズミがこれほどまでに違うものかと改めて思い知らされた瞬間であった。何とも言えない思いがした。

その後筆者は、脂肪酸代謝に関連する新たな酵素に研究テーマを移した。そして、まず「ヒトではどうなのか」という観点から解析を始めた。しかし、そのときからヒト由来組織を利用することの難しさを痛感することになる。時代は21世紀になり、ヒト遺伝情報の設計図が解明されたこと

もあり希望はあった。転写レベルの遺伝子発現情報も臓器ごとに次々と Web サイトで公開されてゆく。ACOTと名づけた我々の遺伝子はヒトとネズミで酷似しており、やはりネズミは優れたモデル動物であることを再認識した。こうして遺伝子解析は順調に進み、その結果、ACOT は1つの遺伝子から何種類かの酵素タンパク質を生み出すことが明らかになった。こうなると話は複雑である。そこで、抗体も作った。RNA も調べた。GFP も使ってみた。ネズミでやれることは概ねやった。しかし、ヒトではどうなのかが解らなかった。

そこでまず取り組んだのが培養細胞である。色々なヒト由来樹立細胞株を集めて ACOT の発現を調べてみた。しかし、当然のことではあるが、ネズミの実験から予測された組織分布や細胞タイプ特異性は必ずしも再現されなかった。やはり株化細胞はモデル細胞に過ぎない。高額な代金を支払って商業ベースで入手できるヒト RNA 標品や組織切片なども試してみたが、試料採取や保存状態など、手の及ばないところで不安が生じた。何と言ってもヒトはネズミよりも大きい動物である。たとえば 5 mm角の臓器片を手に入れたとしても臓器を構成する一部の組織を見ているに過ぎず、場合によっては、どこを調べているのか全く解らないこともある。運が悪くことに ACOT は脳で高発現していた。脳は機能の領域化が特に進んだ臓器である。ネズミなら 1 cm 角の脳組織があればほぼ全てを調べることができる。しかし、ヒトではそうは行かない。海馬や大脳基底核など、部位ごとにヒト脳を調

べるにはお金が掛かり過ぎた。結局、ヒト剖検脳組織の入手は困難を極めた。不確かな情報だが「肝臓はよくても脳はダメだ」そうである。海外でも脳に対しては独特な感情があると聴かされたのを憶えている。

今や研究技術の進歩によって、遺伝子の構造や変化を調べることはさほど難しいことではなくなった。しかしながら、動物種差を乗り越えて機能を解析するとなると、ヒトの、できれば生きた細胞・組織が必要である。脳のように、こうした条件をクリアし難い場合もある。また、患者の理解に頼って臨床医と共に研究を進めるやり方もある。しかし、ヒト組織の有用性を認め、臨床現場の臓器・組織提供から保存と分配に至るまで、倫理面や法的問題を解決しながら各段階を調整する仕組みの存在は、医薬品開発に携わる企業の研究施設に限らず大学の一研究室にとっても非常に有り難い。どんな研究でも医療に役立てようとするならば、「ヒトではどうなのか」を早い段階から見極めなければならない。教員が学生と夢を追って研究する、そんな教育現場の一場面においてもヒト組織利活用の難しさが壁となっていることをご理解頂けたら幸いである。

現在、ヒト多能性幹細胞の創薬スクリーニングへの応用に大きな関心が寄せられている。こうした移植・再生医療技術の進歩も視野に入れながら、HAB 研究機構には益々の発展を期待したい。

(5) ヒト由来組織の利用について

東京大学大学院農学生命科学研究科教授

吉川 泰弘

近代科学は、ここ 300 年隆盛を極めてきた。新しい宗教になったといってもいいくらいである。しかし、そのスタートは中世の「宗教から独立する」ということから始まり、いくつかのポイントを宗教から独立するための基盤とした。

その第1は「客観性」である。客観性を保証するために取った手段が、観察主体を消すこと、すなわち全ての価値観を排除するというものであった。哲学・倫理あるいはその他のすべてを排除して、価値観の中立を保つということを科学の中心のひとつに据えた。主観を避け、対象をモノとして、要素に還元するという分析方法を戦術とした。現象を分解し、要素に分け、単純化することによって、原理を明らかにするという方法論であった。

その第2は、「再現性」である。この基礎になったのものは、近代の実験科学である。科学は情報として入手可能なもののみを対象として仮説をつくる。そして、実験で実証する。得られた結果を見て、考察し、次の仮説を立てる。この繰り返りで進んできた。誰もが、繰り返し実験結果を再現でき、信憑性を評価できるということが重要なポイントである。宗教のオカルト主義や不可知性を排除し、誰もが再現でき、理解できることが必要とされた。科学はこうして民衆を味方につけた。

その第3は、科学の根底にあるものである。それは、プラトンの「イデー」というのと同じ考え方である。空想を廃して物体を分析対象にする。分析方法として用いられる「単純性」のなかから

ロワンポイント解説

研究結果の唯一性と普遍性を重視した従来の科学では、多様性のあるヒト組織の研究は排除されていた。今後は材料の提供システムを作るだけでなく、研究結果のバンキングをも視野に入れることが重要だ。

見出される普遍性、唯一性、「真理はたった一つである」という結論に収束するという信念であった。その意味では古代ギリシア哲学の「イデー」のいう、「唯一性と普遍性」というものを前提に置いた。そういう意味では、結果的に「複雑系」というものの分析も、多様性という分散系も排除したのであった。

しかし、生命はヒトを含めた生物に共通する普遍性と生物種や個体ごとの多様性の 2 面性を持っている。ヒトの代替として用いられる動物からの情報がそのままヒトに利用できるケースは多い。このような分野は経験則から生化学、分子生物学、分子遺伝学などの生命科学の進歩に応じて、広く利用されてきた。真理は普遍的であるというイデーにマッチするものである。この延長線上ですべての問題が解決されれば特にヒト由来の組織を研究に利用する必要はない。

けれども、動物からの情報の利用によって解決される問題が多くなればなるほど、未解決の残った問題はヒト特有のもの、個人特有のものといった、外挿の困難な特殊解を必要とする間

題とならざるを得ない。現代の医学や薬学、あるいは近未来の医・薬学がこの問題を解決する一助として、導入された体制がヒト由来組織の研究利用であろう。そのためヒト材料を利用する研究は、ヒトに特殊な問題の解決に役立つこと、普遍性よりは多様性の問題を解決することに役立つことが求められる。

従って、その提供材料(ヒト由来組織)には個人的な記述的データとして受動的サーベイランス(passive surveillance)への貢献を求められるものと、網羅的(comprehensive)な統計的疫学データに貢献する能動的サーベイランス(active surveillance)に用いられるものがある。能動的サーベイランスにより集団全体の傾向を、記述的・受動的サーベイランスデータによって集団のバラツキあるいはハイリスク集団のズレの傾向を明らかにする必要がある。このことは、ヒト由来材料を利用して得られた研究成果が多様なデータバンクとして集大成されなければ意味を持たないということでもある。得られた貴重なヒト由来材料の、疫学的手法を利用した母集団の中での位置づけや、個人的特性を考慮した研究成果の評価などを、個々の

研究者とは別にコンソーシアムの様な組織で第三者評価し、データバンキングするようなことを考える必要があると思う。勿論、公開するにあたっては匿名性やデータ追跡の遮断性を保障する必要がある。

ヒトに由来する組織を研究に利用するには、既存の法律問題、倫理問題あるいは社会の価値観や感情論に至るまで、純粋科学の世界とは種類の違った、様々な問題を内包していたと思われる。これらの課題に粘り強く取り組み、ここまで前進させてきたエイチ・エー・ビー(HAB)研究機構の努力には敬意を表する。現在、ヒト由来材料はヒューマンサイエンス(HS)財団、HAB研究機構、およびES幹細胞等に関しては文部科学省のNBRP(ナショナル・バイオ・リサーチ・プロジェクト)から、独立して供給されている。個々に得られた研究成果は学会や論文に発表されていると思うが、しかし、得られた成果に関してはデータバンク化されるような活動は見られない。材料の提供システムだけでなく、得られた情報の公開、共有、統合化に向けたシステムの開発もまた、必要な要素であろう。

＜オピニオン＞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等、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。

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

脳は、生命維持の中心的役割から、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。「脳研究の最先端とその基礎研究」シリーズ第3弾「神経細胞の再生－脳障害の再生医療の可能性－」です。神経幹細胞を用いた中枢神経の再生医療はどこまで可能か。脳科学研究の最先端の解説です。

脳研究の最先端とその基礎研究

第3回:神経細胞の再生－脳障害の再生医療の可能性－

東京薬科大学名誉教授

工藤 佳久

○記憶は脳機能の基盤である

脳の機能を考えるとき、最も重要なキーワードは「記憶」である。毎日、何気なく会話しながら食事する場合にも、これまでに脳に蓄えられた膨大な記憶の中の一部をうまく読み出して使っている。言葉を声にして出すときには、肺から程よく空気を流して、声帯を振動させて音を作り、舌とくちびるの形をうまく変えて、記憶にある目的の言葉として表現する。子供の頃から試行錯誤で会得した技であり、意識することもなく、見事にやってのけている。食べている料理の色や形そして味も、これまでの経験の中から組み上げられた記憶に留められているものであり、その範囲を逸脱しているわけではないから、警戒することもなく、素直に楽しめる。さらに、話題である。内容は過去から未来、古今東西、芸術から

□ワンポイント解説□

心筋と脳神経の細胞は再生しない。これは長い間の教科書の常識だった。近年の再生医学は常識の間違いを次々に見出している。脳にできた傷は神経幹細胞が治してくれる。アルツハイマーも治る時代がやってくる！

科学と広範囲に及ぶ、それを理解し、反応するのも、脳に蓄えられたこれまでの知識を自由に引き出し、照合している結果なのだ。その他にも喜怒哀楽に関わる記憶や道徳的な善悪に関わる記憶が多様な形で貯められている。それらは時には反射的に感情を揺り動かしたり、時にはその記憶を基に行動を規制したりする。これらの行為が如何に高度な記憶の上に成り立っているかをたまには意識して考え、自らの脳の

機能の素晴らしさを認識し直すべきである。一体、私達はどのくらいの「記憶」を脳にため込んでいるのだろうか。単に人の名前や物の名前だけではなく、手足や指の動き、日常の動作も記憶を基礎として考えると、その規模は想像を絶する。脳は記憶を基盤として機能しているといっても過言ではない。

○記憶を脳に蓄える仕組み

先回の話題として、記憶について少し触れたが、その仕組みについてはほとんど触れなかった。この項の紙幅でそれを解説することは不可能であるが、ここではそれを顧みず、最も簡単に述べてしまおう。記憶と言うものは多数の神経細胞が神経線維によって結びあわされた神経回路の中に蓄えられていると理解されている。この結び目はシナプスと呼ばれ、必要に応じて強く結ばれたり、むしろ結び目が弱められたりする。その過程にカルシウム依存性の仕組みが組み込まれているのだ。このように神経と神経の結び方を変えられる性質を「シナプスの可塑性」と呼んでいる。新しいことを憶えたということは脳内の神経細胞間に新しい結び目ができたということと考えられている。一個の神経細胞は少なくとも数百から数千、多いものでは10万カ所の結び目を持っている。その神経細胞は数千億個もある。しかもその結び方は状況に応じて変化できるとのだから、その回路の形には無限に近い可能性があることになる。「私たちは脳の10分の1くらいしか使っていない」という風説がある。もちろん結び目の可能性は無限に近いが、そのすべての結び目が常に使われて

いるわけではないから、このような説が出てきたのかも知れない。しかし、神経細胞の数は有限である。とすれば2リットル足らずの頭蓋骨に納まっている2キログラムにも満たない脳に分布する神経細胞をほぼ全面的に使わなければ、ヒトとしての能力を発揮することは不可能だと筆者は信じている。どちらが正しいかの結論はない。

○加齢による脳機能の衰えは当然

少々前振りが長くなってしまったが、今回のテーマは「神経の再生」であり、「脳が衰えていく」という切実な問題に対して、それを防ぐことができるかも知れないという何とも嬉しい話である。筆者も最近は何の名前が思い出せないことがしばしばある。それどころか、普通名詞さえもとっさには出てこず、「あれ」とか「これ」でごまかしてしまうことがある。しかし、この程度ならばアルツハイマー病の始まりかと、恐れることはない。これは神経細胞の性質から考えると「生理学」の範囲の変化である。脳の情報処理を受け持っている神経細胞は生まれたときに備えられたものが一生使われる。しかし、神経細胞にも寿命はある。早く死んでしまうものもあれば、100年以上も生きるものもある。こうして、高齢になれば一定量の神経細胞は減少するのであり、その結果として運動機能や記憶機能が衰えるのは当然である。記憶が脳に蓄えられ、何十年もの長い期間消えないで残っているのは、寿命の長い神経細胞がその役割を受け持っているからである。問題はアルツハイマー病や脳血管障害により、記憶に関わっている大量の神経細胞が失われたときである。なくなった神経細胞が

関与していた分の記憶は消えてしまうことになる。

○神経細胞は再生するのか

「神経細胞は再生しない」というのがごく最近までの定説であり、筆者も何ら疑問を抱かなかった。再生はしないが、老齢になっても一定の可塑性の能力は保持している。従って、重要な機能に関わっていた神経細胞が死ぬと、周辺の細胞がその機能を代行するように、新しい回路を組み立てるのである。脳梗塞や脳溢血で部分的に神経細胞が失われ運動や言語に障害が起きても、リハビリテーションで回復してくるのは、新しい神経細胞が再生してくるからというわけではない。回路の再生があるためであると説明されている。これはこれで正しい。ところが、最近になって、神経細胞もが再生できることが実験的に明らかにされてきたのである。

この種の研究では哺乳動物のモデルとしてラットやマウスなどの実験動物が使われる。これらの動物の脳には神経細胞の元になる幹細胞(神経幹細胞)が存在しており、条件さえ整えば、大人になってからも新しい神経細胞がそこからできることが証明されている。実験は簡単だ。マウスにチミジン(DNA構成塩基)の誘導体 5-bromodeoxyuridine (BrdU)を投与しておくのである。DNAが複製される時、すなわち新しい細胞ができる時、新しく複製されたDNAにはチミジンの代わりにBrdUがくっついてしまう。従って、しばらく後に脳を取り出して、BrdUの抗体を使って検出した時(最初からBrdUに蛍光分子を標識としてつけておく方法もある)、BrdUを

持っている神経細胞が見つければその神経細胞は新しくできたものと結論される。記憶の成立の過程で重要な役割を果たす海馬や嗅覚中枢である嗅球に新しい神経細胞ができることが確認されている(1)。実はこの実験はその二年も前にスウェーデンのグループがヒトの脳を対象に行っている。日本ではこんな実験が許されるとは思えないが、余命の少ないがん患者に実験に協力してもらおうという研究である。50~70歳代のがん患者にBrdUを投与し、これらの患者が亡くなったとき脳組織を調べたのだ。究極のヒト組織の利用研究ということになる。その結果、海馬にBrdU陽性の神経細胞が存在することをつきとめたのである。大人のヒトの神経細胞の再生があることを示す結果である(2)。

○ヒト成人の脳に存在する神経幹細胞

この研究では海馬にのみ新生神経細胞が発見されている。他の部位には再生はあり得ないのだろうか、記憶の保持に関わる大脳皮質や他の脳部位ではどうだろうか。しかし、ヒトで神経細胞の新生を確認するのは先ほど述べたようなかなり無理な実験が必要である。しかし、神経細胞に分化する可能性がある神経幹細胞の存在ならば、比較的容易に調べることができる。これまでに慶応大学医学部の岡野教授らグループを始めとする多くの研究者によって、20歳代から50歳代の成人の脳にも海馬はもちろん、脳室の周囲の部分も神経細胞に分化する可能性のある幹細胞が存在していることは確かめられている。成人の脳の中で必要に応じて新しい神経細胞ができていくことは十分に考えられる。

実際に実験動物のレベルではこの神経細胞の再生は脳が何らかの損傷を受けたときの方が普段より著しくなり、しかも、幹細胞は損傷部位まで移動して行き、そこで神経細胞に分化することが証明されている。さらに、その神経細胞には新しいシナプスもできることまで明らかにされている(3)。

○脳障害に対する再生医療の可能性

「神経細胞が再生できる」ということは間違なきさうである。しかし、それが実際にヒトの脳において障害を生じているときにどう役立っているのかについてはまだ明らかにはされていない。またその再生能にしても老化と共に低下する。とすれば、老人性認知症や老化で生ずる神経障害の場合にはあまり役に立たないように思われる。しかし、残り少ない神経幹細胞を自らの脳から取り出し、培養して増やし、損傷した部位に移植するという方法を使うことはできる。例えばパーキンソン病のような特定部位の神経脱落による疾患の治療への応用である。この疾患では黒質に存在するドーパミン神経細胞が選択的に

脱落する。この神経細胞は線条体に神経線維を送り、そこで、神経終末から伝達物質としてドーパミンを遊離することで機能を果たしている。従って、ドーパミンを遊離できる神経細胞をその部位に移植すれば、治療効果が期待できる。このような治療は他の神経変性性脳疾患にも応用できるはずである。万一、自らの幹細胞が手に入らなかったら、最近はやりのES細胞やiPS細胞がある。すでに、これらの細胞を神経細胞に分化させることに成功している研究者は多い。老化して自らの脳の中には利用できる神経幹細胞がほとんどなくても、この方法で新しい神経細胞を補うことができるようになると期待できる。

記憶能力が衰えた脳に、神経幹細胞を移植した場合、記憶の仕組みの中にまで組み込まれて行くかどうかはまだ確認されてはいない。失われた記憶の回復は難しいにしても、新しく憶えるための神経細胞として機能してくれるかも知れない。それにしてもこんな夢のような話が現実になろうとは、希望の持てる反面、なにやら空恐ろしい気がするのは筆者だけだろうか。

参考文献

- 1) Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 405: 951-955 (2000)
- 2) Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. med.*4:1313-1317 (1998)
- 3) Yamashita T, Ninomiya M, Acosta PH, Verdugo JMG, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y., Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into neurons in post-stroke adult striatum. *J.Neurosci.* 26: 6627-6636 (2006)

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) 薬学部 6 年制を迎えた研究室

東邦大学薬学部 薬物動態学教室
奥平 和穂

薬学部 6 年制の現状

2006 年に薬学部 6 年制が始まったことは、周知の事実だと思いますが、現状については意外にご存知でない方々が多いと感じます。ただし、ここでの話は、薬剤師免許の取得が可能な 6 年制の薬学部について限定させていただきます。

6 年制に移行したといっても、今までは表面的には変わらなかったのですが、今春以降大きな変化が現れます。現在(2009 年1月)、6 年制の一期生は、3 年生になり、旧体制での薬学部の卒業生は今春が最後になります。従って、来年、再来年は、薬学部の卒業生(薬剤師免許を取得した)はおりません。6 年制の 4 年次には、今までに無かった実務実習に出るための 2 種の共用試験、知識および問題解決能力を評価する試験(CBT: Computer Based Testing)と、技能・態度を評価する実技試験(OSCE: Objective Structured Clinical Examination)というものが課せられます。私たちも今まで経験していなかったことなので、不明な点が多く残されていますが、今年の秋は、この対

□ワンポイント解説□

今春、薬学部は4年制最後の卒業式を挙げる。4月からは6年制4年生を対象に幾つもの進級試験が課せられる。6年制薬学部の研究志向がヒトを対象にどう変わって行くのか、興味をもって見守りたい。

策に追われることは確実です。

6 年制における研究室

今年の 4 月から研究室は、大学院生だけが配属という変則的な形になります。来年は院生と 5 年生、2011 年以降は 5 年生、6 年生が研究室に配属されるという形になります。

5、6 年生が配属された場合の研究室をシミュレートしてみます。東邦大学の場合、5 年生の 3 分の 1 ずつが約 3 ヶ月、病院、あるいは薬局実習に出る予定となっていますので、9 ヶ月の間、3 分の 1 の学生が研究室に来ることになります。6 年生の後半からは、おそらく薬剤師国家試験対策の期間になると思わ

れるので、6年次の前半が卒業研究の中心な期間となることが予想されます。このように多くの私立大学薬学部では、従来と異なり、大学院生はほとんどいなくなり、変則的に5、6年生が研究室に配属されることになり、従来の大学院生中心の研究室のあり方は、成立しなくなります。次の研究室モデルを現在、模索中ですが、アメリカ型のポスドク主体の研究体制が可能性の一つではないかと考えています。ただ、日本ではポスドク制度は、まだ普遍的なものになっていないため、企業、病院などとの共同研究という形が現実的かもしれません。6年制への移行は、研究にとって直接的にはマイナスですが、医療の現場との結びつきの強化という面を、研究にプラスに結びつけることができれば、と私は考えています。本校においては、付属3病院と薬学部の連携をさらに進めています。

現在の研究内容

最後に、私の仕事を簡単に紹介したいと思います。私の所属する薬物動態学教室では、アポトーシスを利用したがん治療、薬物動態の諸過程に対する薬物トランスポーターの寄与の予測、というテーマが動いていますが、紙面の都合で割愛させていただきます。私がこれまでに行ってきた仕事は、薬物体内動態の変動要因、特に薬物代謝に起因するものについて *in vitro* 系から予測するというものです。取り上げてきた変動要因は、代謝多型、および酵素阻害、酵素誘導に基づく薬物相互作用です。予測方法の基本原理は、単純なもので、*in vivo* 系では血中あるいは組織中薬物濃度に対して、一方

in vitro 系では反応液中薬物濃度に対して阻害や誘導などの現象が生じる、と考えることです。酵素誘導を例に取れば、誘導剤の生体内濃度推移と、その誘導効果とに分割し、速度論モデルに従って、解析することで予測を行なうことができます。私達は、これまでにこの方法に基づき、バルビタール系薬剤やデキサメタゾンによる酵素誘導の定量的予測、マクロライド系抗菌薬や、エチニルエストラジオール、ダナゾールによる不可逆的な酵素阻害に関する予測を行なってきました。これらの研究は主に、ラット、マウスなど実験動物を用いたものでしたが、HAB研究機構のご支援のおかげでヒト肝ミクロソームなどを使用することにより、さらにヒトに応用することが可能になってきました。

こうした薬物相互作用の予測は、Pharmacokinetics(PK)-Pharmacodynamics(PD)モデルの構築と基本的には同じです。誘導剤を例にすれば、その濃度推移はPK、誘導効果はPDということになります。現在は、これらの経験をもとに薬効、毒性と体内動態を結びつけるモデルの構築として、キノロンの光毒性に関するPK-Toxicodynamics(TD)解析を進めています。研究の将来の方向としては、投与計画の設定など臨床への応用と、薬効、毒性発症の決定因子の解明という基礎研究の両方面へ進んでいくことを期待しています。

このような研究に多少なりとも興味をお持ちでしたら、お声をかけて頂ければ幸いです。

(2) 新会社協和発酵キリン株式会社の研究体制に関する紹介

協和発酵キリン株式会社 研究本部 薬物動態研究所

布施 英一

2008年10月1日、グローバルスペシャリティファーマを目指す協和発酵キリン株式会社(以下、協和発酵キリン)が誕生した。協和発酵グループとキリングループの戦略的提携により、2008年4月に協和発酵工業株式会社(以下、協和発酵)がキリンホールディングスの連結子会社となり、10月にキリンファーマ株式会社(以下、キリンファーマ)と医薬事業を統合し、協和発酵キリンが発足した。筆者が研究本部に属することもあり、新会社について研究体制を中心に紹介したい。

今回の統合の目的の一つは、両者の研究の強みを生かすことである。一つの例としては、協和発酵が有していたポテリジェント(高ADCC活性抗体作製技術)やコンプリジェント(高CDC活性抗体作製技術)とキリンファーマが有していたKMマウス(ヒト抗体を効率に産生するマウス)を利用し、研究開発の生産性を高め、各抗体のパイプラインを効率よく上市に結びつけることが挙げられる。バイオ医薬品の製造については、キリンファーマの製造能力、経験を生かすため、高崎に生産技術の研究開発、治験薬製造機能を集約した。研究については、当面は群馬県高崎、前橋、東京都町田、静岡県三島にある研究所がそれぞれ役割を担いながら、技術や人材の交流、シナジーを図り、新たなパイプラインの創出、新規技術の開発を担っていく。将来的には、町田と三島への集約を進める。町田の東京リサーチパークを新

□ワンポイント解説□

協和発酵キリンが誕生した。だが統合前の両社のシナジーが実現するのはこれからだ。低分子で育ってきた安全性技術が、高分子抗体薬の創薬にどう生かされるか？注目していきたい。

規ターゲットの探索研究、抗体などの蛋白医薬の創出の拠点とし、三島の富士リサーチパークを低分子医薬の創薬研究と開発候補品をスピーディーに臨床試験段階に進めるための開発研究の拠点へと進める予定である。米国の研究開発関連の拠点については、開発については米国ニュージャージー州のプリンストンへの集約を予定している。キリンファーマが所有していたKirin Pharma USA(現Kyowa Hakko Kirin California, Inc.、カリフォルニア州、サンディエゴ)は研究に特化する。

筆者が所属している薬物動態研究所については、キリンファーマが低分子であるレグパラ(二次性副甲状腺機能亢進症治療剤)などの上市経験を有するものの、バイオ医薬品により集中した体制を既に構築し、抗体ではないもののネスプやエスポー(エリスロポエチン製剤)、グラン(G-CSF製剤)などのバイオ医薬品を上市しており、抗体の薬物動態評価に必要な技術、経験を一通り有していた。協和発酵もノイアップ(G-CSF製

剤)の上市経験を有し、現在は抗体の開発を進めているものの、薬物動態研究の評価は低分子により注力されていた。このような背景から、高分子の薬物動態研究についてはキリンファーマが、低分子の薬物動態研究については、協和発酵がそれぞれ充実しており、両社の薬物動態研究に関する技術基盤や専門性に関する重複が少なく、統合後のシナジーを生みやすくなっている。現在は前橋と三島に分かれているものの、情報交換を積極的に進め、研究の進め方について細部を詰めることにより、更にシナジーを高めるべく検討している段階である。

協和発酵に所属していた筆者にとっての統合準備に関連したトピックスの一つは、研究倫理に関するものである。統合に際しては、キリンファーマの方法を踏襲し、社内での研究倫理審査体制を一本化した。研究倫理審査委員会の開催頻度などの点で審査に日数が必要となったが、本運用により、社内で

統一した判断がなされ、また、社外の委員の方からのご指摘を漏れなく反映させることが可能になったと思われる。

また、筆者は直接関与していないが、動物試験の倫理体制も統合を機会に体制を見直した。動物愛護への関心の高まり、法的な整備が進み、キリンファーマ、協和発酵とも研究所内の動物実験に関する動物倫理審査委員会を設けて運営していた。近年はこのような自主管理体制に加えて、外部の専門家(外部評価機関など)による評価を動物試験受託会社や製薬会社が導入し始めている。動物実験実施施設としての社会的責任を果たすべく、弊社でも外部評価機関による認証を取得する準備を進めている。

統合を機会にそれぞれの会社の体制を新たに見直し、研究開発の効率化に加えて、社会的責任をより高い次元で達成できる体制を進めていければと考えている。

5. 市民公開シンポジウムの報告

第13回HAB研究機構市民公開シンポジウム 脳卒中になる前、なったら、その後は？

日時: 2008年11月1日(土) 13:30~17:30

会場: 慶應義塾大学 薬学部

芝共立キャンパス マルチメディア講堂

- 「急性期病院とその前方連携」
有賀 徹 先生(昭和大学 医学部 救急医学科)
- 「脳卒中に負けないためのリハビリテーション」
栗原 正紀 先生(長崎リハビリテーション病院)
- 「脳梗塞治療の新薬 t-PA」
市 大介 先生(田辺三菱製薬株式会社)
- 総合討論

司会: 諏訪 俊男(慶應義塾大学 薬学部)

深尾 立(千葉労災病院)

第13回市民公開シンポジウムを2008年11月1日(土曜日)に慶應義塾大学薬学部と共催で開催した。毎回、身近な病気とその治療薬の開発という組み合わせでシンポジウムを開催してきたが、今回は、昭和大学病院副院長有賀 徹先生にシンポジウムの企画をお願いした。有賀先生は、医学部救急医療科の教授で、長年脳卒中で救急車で運び込まれてくる重篤な患者の治療に携わられてきており、今回は「脳卒中になる前、なったら、その後は？」という主題をいただいた。これは、脳卒中を正しく理解し、予防に努めましょう。そして万が一脳梗塞を発症してしまった場合には、後遺症を出来る限り少なくしようという有賀先生の熱い願いがこもったものであると感じた。

講演は市先生から始まり、脳卒中の病態から治療薬であるプラスミノゲンアクティベータ

(t-PA)についてご紹介いただいた。市先生からは、脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血の病態を分かりやすいご説明をいただいた。脳は臓器のなかでも最も酸素消費量が高い臓器であるために、その分血流障害の影響を受けやすく、脳梗塞を起こし、脳内の血管が詰まってしまった場合に、脳障害の進行を抑えペナンプラを保護するには、発症後速やかに血栓を除去する必要があるとのことで、発症3時間以内に、t-PAを投与することで、血栓を溶かし、脳障害を最小限にすることができるようになったということをご説明いただいた。本人や家族が、脳梗塞の予兆が起こったら、直ぐに救急車を呼んで3時間以内に専門医療機関で治療を始められれば、後遺症を最小限に抑えることが出来るということであったが、t-PAは病歴や薬歴で適用患者が限られているということでもあった。

有賀先生は、現在東京都救急医療対策協議会の委員をされていて、脳卒中患者などの救急患者をいかにして迅速に専門病院へ搬送し、適切な治療を受けられるようにするかといった「救急医療制度の東京ルール」を作成されているということであった。これは、救急患者、特に心筋梗塞や脳卒中の疑いのある患者をいかに救命するかが目的で、救急医療マニュアルを整備し周知徹底し、さらに救急医療に携わる全ての人を訓練して、迅速に対応できるようにするものであるということであった。心筋梗塞や脳卒中の患者は、救命センターに運び込まれてからでは手遅れになることが多く、あらかじめ訓練を受けた救急隊が医師の指示の下で、医療行為を行うことが可能となったので、最近では前方連携として救急車内で治療を行うことで救命率が向上しているということであった。

栗原先生は、現在長崎リハビリテーション病院の病院長をされ、長年脳外科、そしてリハビリテーション医療に携わられてきたご経験から、より

後遺症を少なくするために特色あるリハビリテーション治療が行われているということで、その特色あるリハビリテーション治療に関してご講演をいただいた。後遺症の改善や日常生活自立、家庭復帰のためには、とにかく患者自身に意欲を持たせることが重要で、そのために医師、看護師に加え、介護福祉士、理学療養士、作業療法士、言語聴覚士などからなる専門家集団で回復期に集中して機能障害の回復を図る必要があるとのことであった。

当日は天候にも恵まれ、会場は満席となった。これも脳卒中という病気に市民の関心が高いことの表れであり、参加者には脳卒中の治療は時間との戦いであることや新薬t-PAも万能ではないことがご理解いただけたかと思う。HAB 研究機構広報委員会は、市民シンポジウムを通じて、市民の関心の高い病気を主題として取り上げ、医薬品開発の問題ともども情報を発信していく予定である。

(HAB 研究機構事務局)



6. 第 16 回HAB研究機構学術年会のお知らせ

(1) 第 16 回HAB研究機構学術年会開催にあたって

学術年会長 北田 光一(千葉大学医学部附属病院)

動物をモデルとした実験から得られた情報のみからヒトでの医薬品候補化合物の安全性・有効性を正確に予測することは不可能であり、医薬品の開発研究にはヒト組織や細胞を利用した研究が極めて有用とされています。わが国のヒト組織を用いる研究の進展は目覚ましく、また、その領域も拡大の一途をたどっております。HAB 研究機構は、設立当初より「動物とヒトの間を橋渡しする」研究の重要性に鑑みて、ヒト組織や細胞を利用する基礎研究や医薬品開発研究を促進・活性化するための活動を積極的に進めるとともに、その重要性の理解を広く一般社会から得るための情報発信に努めてきました。

活動のひとつとして、毎年開催している学術年会は 16 回目を迎えます。今回の学術年会は平成 21 年 5 月 22 日(金)、23 日(土)の両日、昭和大学上條講堂にて開催致します。メインテーマを「個の医療を目指した創薬とヒト組織の活用」とし、特別講演ではヒト組織を利用した最先端の研究によってどのような成果が得られてきているか、医療の発展にどのような貢

献ができるのか、特異体質性の薬物毒性予測の現状などについてお話を頂きます。さらに、ヒト組織を研究に利活用するための体制の現状、外科手術時あるいは移植不適合の臓器の研究への利用のための環境作りの現状を改めて把握する意味から、講演をお願いしております。また、最近目覚ましい発展を遂げているヒト幹細胞研究、さらに、ヒトの組織をもったキメラ動物の医薬品開発研究・医薬品安全性評価への活用について、何がどこまで可能になってきたか、その現状と今後の展望を含めて討論を頂きます。加えて、医薬品の創薬・研究開発においてヒト組織・細胞を積極的に取り入れている研究者からの研究成果と評価について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、高齢化社会の到来を迎え年々増加し、QOL の上でも大きな問題となっている「排尿障害」をテーマにお話をいただくことになっています。皆様、奮ってのご参加をお願い申し上げます。

(2) プログラム概要

1 日目:2009 年 5 月 22 日(金曜日)

9:30~9:40 開会の辞

9:40~10:25 特別講演 I

座長:

吉田武美(昭和大学薬学部)

細胞アッセイ系を用いた創薬研究の課題と将来展望

桜田一洋

(ソニーコンピューターサイエンス研究所)

10:25~11:55 シンポジウム I

「創薬に応用可能な新しい *in vitro* 実験ツール
~幹細胞由来分化細胞・初代培養細胞~」

座長:

大森 栄(信州大学医学部附属病院)

前田和哉(東京大学大学院薬学系研究科)

演者:

浅井康行(株式会社リプロセル)

笹井芳樹(理化学研究所)

松永民秀(信州大学医学部附属病院)

他 1 名交渉中

11:55~13:30 昼食・休憩

12:00~13:00

HAB 研究機構第 18 回理事・監事会および第
7 回評議員会合同会議

13:15~13:45HAB 研究機構第 7 回総会

13:45~14:30 特別講演 II

座長:

諏訪俊男(慶應義塾大学薬学部)

薬物動態特性の *in vitro* データを基にした評価:
ヒト *in vivo* への外挿

杉山雄一

(東京大学大学院 薬学系研究科)

14:30~15:15 依頼講演

座長:

池田敏彦(医薬品開発支援機構)

日本人における Stevens Johnson 症候群発症
と関連する HLA のタイプ

鹿庭なほ子

(国立医薬品食品衛生研究所)

15:15~17:20 シンポジウム II

「ヒト化モデル動物の研究の現状と創薬研究への
応用」

座長:

神村秀隆(アステラス製薬株式会社)

堀江 透(ディ・スリー研究所)

創薬研究のためのヒト化マウス
(CYP3A4-HAC)の作成とその特徴

香月康宏

(鳥取大学 大学院医学系研究科)

CYP3A4-HAC マウスにおける薬物代謝酵素
関連遺伝子の発現と *in vitro* 代謝

小林カオル

(千葉大学 薬学部)

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた薬物動態試験
について

井上多恵

(株式会社フェニックスバイオ)

抗 FAS 抗体の SCID マウスにおける組織分布

齋藤素子

(第一三共株式会社)

超免疫不全 NOG マウスの医薬品開発への応
用の可能性

伊藤 守

(財団法人実験動物中央研究所)

17:20~20:00 懇親会

(昭和大学病院入院棟 17 階)

2 日 目 : 2009 年 5 月 23 日 (土 曜 日)

9:40~10:25 特別講演Ⅲ

座長:

北田光一(千葉大学医学部附属病院)

ヒト組織を用いた免疫抑制剤の個別化治療

乾 賢一

(京都大学医学部附属病院薬剤部)

10:25~11:40 一般講演:ヒト組織を用いた研究

座長:

有吉範高(千葉大学医学部附属病院)

五十嵐 隆(日本ペーリンカーインゲルハイム株)

※一般講演を募集します。

(要旨締切り:2009年3月21日)

13:30~17:00 第14回市民公開シンポジウム

「トイレのことを気にしない生活」

座長:

深尾 立(千葉労災病院)

北田光一(千葉大学医学部附属病院)

排尿障害の病態(仮題)

伊藤晴夫

(千葉大学名誉教授)

最新治療法と予防(仮題)

阿波裕輔

(千葉大学医学部附属病院)

ハルナール研究開発物語

宮田桂司

(アステラス製薬株式会社)

第16回 HAB 研究機構 学術年会 ホームページ

<http://www.hab.or.jp/16nenkai/index.html>

第16回 HAB 研究機構学術年会

個の医療を目指した創薬とヒト組織の活用

会期:2009年5月22日(金)・23日(土)

会場:昭和大学 上條講堂

※最新のプログラムを公開しておりますので、ご参照下さい。

7. 会議議事録

(1)HAB 研究機構 第 37 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日：2008年9月12日(金)

審査形式：迅速審査

審査委員：小崎正巳、岡 希太郎

・NDRI からのヒト脳試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構正会員 WY 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)が提出されたのを

受けて、審査を行った。本件は、第 32 回倫理委員会(全員審査、2007年11月21日開催)で、申請者所属機関倫理委員会での審査および承認を条件として、条件付承認となったもので、申請者より審査結果報告書が提出されたのを受け、迅速審査を行い、承認とした。

以上

(2)HAB 研究機構 第 38 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日：2008年10月17日(水)

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扱いについて

HAB 研究機構賛助会員 WZ 社より、研究申請書(課題名:三次元培養皮膚モデルの構築および皮膚付属機関の再生に関する研究)が提出されたのを受けて、審査を行った。本申請は、2003年1月から開始したもので、当初は、研究計画が6年であったものを、今回さらに3年間の延長を希望するものであり、審査の結果、今までの6年間の研究報告および今後3年間の具体的な研究計画書の提出を求め、それを確認することを条件に承認とした。

なお、申請者からは補足説明書が提出され、10月28日に承認とした。

・NDRI からのヒト腎臓試料の入手および取扱いについて

HAB 研究機構賛助会員 XA 社より、研究申請書(課題名ヒト腎臓スライスを用いた化合物 X の取り込みおよび阻害試験)が提出されたのを受けて、審査を行った。申請者からは3度目の申請となるため、過去2回の研究報告書の提出を求め、それを確認することを条件に承認とした。

なお、申請者からは補足説明書が提出され、10月28日に承認とした。

以上

(3)HAB 研究機構 第 39 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日：2008年10月29日(水)

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扱いについて

HAB 研究機構賛助会員 XB 社より、研究申請書(課題名：糖尿病マーカー検索)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

(4)HAB 研究機構 第 40 回倫理委員会議事録(抜粋)

審査日：2008年12月17日(水)

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 研究機構賛助会員 XC 社より、研究申請書(課題名：ヒト腎臓スライスを用いた

CompoundAの取り込みおよび阻害試験)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. つがる通信

青函連絡船

—就航 80 年そして終航後 20 年のいま—

平成 22 年には東北新幹線が青森まで延びる予定である。そうすると東京—青森間は3時間ちょっとで繋がる。やがて何年かすると青函トンネルが整備され、津軽海峡の下をくぐり乗り換えなしに札幌に到達することになる。その進展ぶりは目を見張るほどで、時の流れの速さに驚嘆する。と同時に札幌で青少年時代を過ごした筆者には、これまでの「青函連絡船」時代を振りかえらずにはいられない。

青函連絡船が開通したのは1908年(明治41年)いまから100年前のことである。当初民間の日本鉄道が東京から青森までの「東北本線」を開通させ、後にそれは国有鉄道に引き継がれることになる。そして北海道と本州をつなぐ国営の交通手段として、青森と函館の間を往復する青函連絡船の第一号比羅夫丸が就航をはじめた。その主要な国家的目標は北海道開発の推進にあった。以来北海道の開拓事業が大いに促進し、それに伴い連絡船の利用は飛躍的にのびた。以来3000トン級以上の船が多数建造され最大14艘になり、その機能も乗船客のみならず客車や貨物を同時に大量輸送するように進化した。かくして北海道を本州に結びつける大動脈の一環を担ってきた青函連絡船。その華々しい活躍の歴史にもやがて幕をおろすときがくることになろうとは。札幌で青春時代を送った筆者にとって、それは想像などできる筈もなかった。そしてその間にたどった青函連絡船の運命にも多くの忘れがたい軌跡が残されている。

その第一は「洞爺丸台風」である。それは筆者が高校2年生のとき、1954年(昭和29年)9月26日のことであつた。札幌に住んでいた筆者は週末に家の使いで赤平炭坑街に住む叔父のところに行き、日曜日の夕方帰りの汽車で札幌に向かっていた。その時刻から急に台風による強風が吹き始め、ゆれにゆれていた列車は鉄橋の手前で停車してしまった。列車内のアナウンスは「この強風のなか鉄橋を渡るのは危険なので、強風が収まるまで待機する。」であつた。ビュービューと音を立てて強風は収まることをしらずとうとう明け方まで留め置かれて、札幌へ帰ったのは翌月曜日の早朝であつた。私は高校への登校が間に合うかと心配しつつ我が家への道を急いだ。そしてそのときである、函館港で青函連絡船・洞爺丸が沈没して多くの犠牲者が出たとの情報をラジオで知った。そのときの犠牲者は1155人にのぼり、救助されたのは僅か159人に過ぎなかった。これは青函連絡船が開始されてから46年目にあたり、鉄道・連絡船がもたらした事故として未曾有の規模の被害となり「洞爺丸台風」は歴史的なものとなった。船舶沈没による乗船者の被害としては、20世紀においてあのタイタニック号の沈没に次ぐ世界第二の大きな事故になった。

この洞爺丸は皮肉な運命を背負った船といえる。当時この船は青函連絡船のなかで最も誇り高い船舶であつた。というのはそのわずか一ヶ月前に昭和天皇ご夫妻を乗せて北海道へ運んだ栄誉ある「お召し船」の役割を果たしたばかり

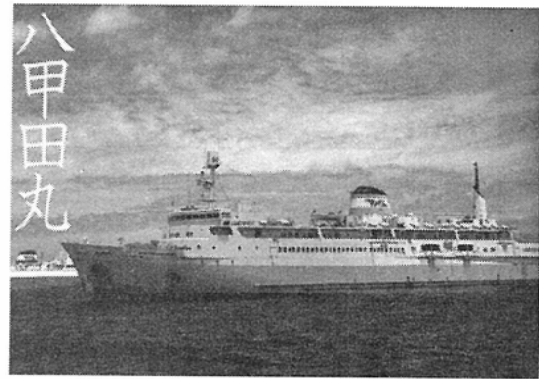
であった。それは北海道で秋期国体が開催されており、最も優れた美しい船として、この船は両陛下をお送りする荣誉にあずかったのだから。

それから30年余を経た1988(昭和63年)に青函連絡船開設80周年記念式典を迎えた。しかしそれは連絡船の80年の歴史に幕をおろす式典でもあった。長年にわたる国家事業であった「青函トンネル」が開通したからである。津軽海峡の底に鉄道レールが敷かれ、今度は船でなく鉄道で北海道に渡るようになった。そして

それから20年たった昨年2008年(平成20年)は青函連絡船開設から100周年にあたり、いまはなき連絡船の歴史を振り返る記念の行事が営まれた。

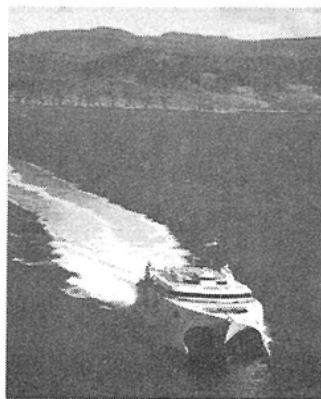
かくしてわが国北部の新幹線整備が進み、近い将来東京—札幌間が新幹線で結ばれることになる。ときの流れの速さにただただ目を見張るばかりである。そしていまも当時の青函連絡船が、青森港には八甲田丸、函館港には摩周丸が係留されており、静かに歴史の流れを見つめている。

青森港から
函館へ向かう
連絡船



いま静かに青森港に係留する八甲田丸

函館と青森を
2時間余で結ぶ
高速フェリー
なっちゃんRera



ながい間函館と青森を結んだ摩周丸

(HAB 研究機構 理事 須賀哲弥)

謝意:本文は下記の冊子を参考にさせていただきました。

隔月刊「あおり草子」、特集「青函連絡船」

(発行所:企画集団ぷりずむ、発行:2008年2月)

9. 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）

（2009年2月 現在 61・五十音順）

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

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と交えて議論しています。

こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、米国の非営利団体 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

2009年2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
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
	須藤 賢一	第一三共 RD アソシエ株式会社
	諏訪 俊男	慶応義塾大学 薬学部 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
	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

- 今年の5月22(金)、23(土)日に第16回HAB研究機構学術年会在開催されます。千葉大学医学部附属病院の北田光一先生を年会長に迎え、組織委員の先生方にご協力を頂きながら、準備を進めております。「個の医療を目指した創薬とヒト組織の活用」を主題とし、特別講演、依頼講演、シンポジウムⅠ、Ⅱを第一線でご活躍の先生方にご講演をお願いしております。最新のプログラムは随時ホームページにて公開しておりますので、ご参照下さい。

また、年会2日目に開催される市民公開シンポジウムでは、「トイレのことを気にしない生活」と題して、排尿障害をテーマにご講演を頂きます。皆様お誘い合わせの上、ご参加頂けますようお願い申し上げます。

- 昨年よりリーマンブラザーズの破綻を発端として、大手企業の人員削減等のニュースが毎日報道されています。また、健康に関するニュースでは、新種のインフルエンザが大きな脅威として報道され、経済も医療も不安な報道を見聞きする日々が続いております。

梅の花がほころび、春の訪れを感じる今日この頃ですが、経済、医療に関しても春の訪れが待ち遠しく思います。

(HAB 研究機構事務局 由井志乃ぶ)



NEWSLETTER Vol. 15 No. 2 2009 03 01

2009年3月1日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・ピー研究機構

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, 2008, by HAB Research Organizatio

BD Gentest™

動物／ヒト肝細胞関連製品

浮遊型凍結肝細胞

代謝試験とトランスポーター試験用

誘導性凍結肝細胞

酵素誘導試験用

- トランスポーター試験用細胞では、SLCトランスポーターの標準基質取込活性確認済みです。
- 細胞数、Viability、薬物代謝酵素活性が表示されています。
- 全ての細胞で主要なウイルスPCRテスト陰性です。
- ドナー情報が添付されます。

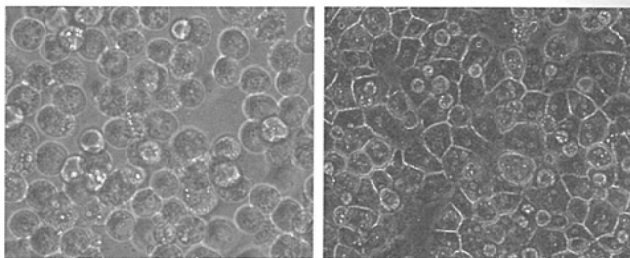
肝細胞用培地、培養器材

- BD 肝細胞用培地

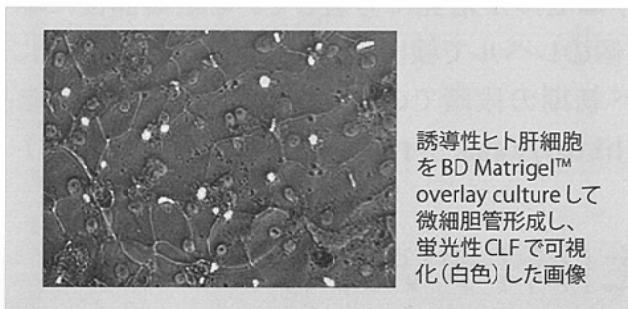
初代培養肝細胞を分化状態で長期間維持培養する用途に開発された、血清フリーの完全合成培地です。

- BD BioCoat™製品

各種のマトリックス・タンパク質とそれらをコートしたプラスチックウェアです。



(左) 付着前のヒト肝細胞(プレーティングして2h後)
(右) 付着・伸展したヒト肝細胞(24h経過後)



誘導性ヒト肝細胞をBD Matrigel™ overlay cultureして微細胆管形成し、蛍光性CLFで可視化した画像



Helping all people
live healthy lives

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ロゴおよび他のすべての商標はBecton, Dickinson and Companyが保有します。©2008 BD

*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_14.html

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

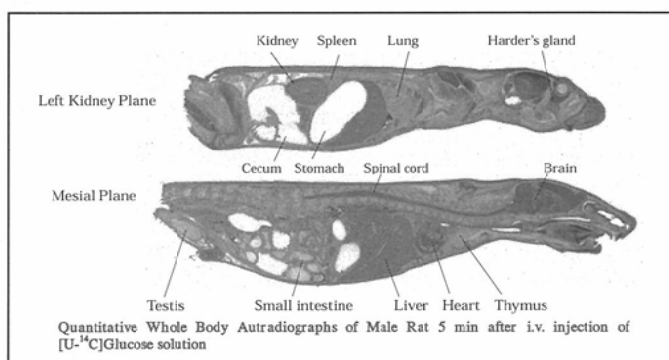
広範囲な……

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、STEM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

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

提携先企業

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 (<i>In vitro</i> ADME/Tox) NEW ▶ Genotyped 凍結ヒト肝細胞の販売開始
Cypex	大腸菌発現系P450の販売、受託試験(代謝物生産)、CYPの基質・代謝物の販売 NEW ▶ b5添加系の販売開始 (CYP2C9、2E1、3A4)
NOSAN	ヒトCYP大腸菌発現系・ヒト及びラットの抗CYPポリクローナル抗体の販売
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 NEW ▶ MDR1 Vesicular Transporter Assay Kit の販売開始
oroxcell	医薬品吸収性、及び皮膚腐食性・刺激性の受託試験 ● 医薬品の小腸における吸収性の評価 NEW ▶ Episkin、SkinEthicモデルを使用した皮膚腐食性・刺激性試験
Cellial	<i>In vitro</i> 血液脳関門透過性評価キットの販売、及び受託試験 NEW ▶ Single plate CT Bovial @ 4D Screen kit (1プレート用キット) 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	<i>In vitro</i> 細胞毒性受託試験 ● <i>In vitro</i> 試験による <i>In vivo</i> 予測
NEW Xenometrix	変異原性試験用キットの販売 ● Ames/ Ames II 試験用キット 細胞毒性評価キットの販売 ● 最大4種類のパラメーターを同時に測定できるキット
NEW Bioresource Technology	ヒト・動物の血液由来試薬の販売 ● 血漿 (Heparin Na、Heparin Li、EDTA)、血清、アルブミン等

弊社では、ADME/Toxに関する*In vitro* 試薬の販売、受託試験の仲介を行っております。
ご質問がありましたら、お気軽にお問い合わせください。

チャールス・リバーがお届けするADME-Tox製品 およびサービス

in vitro 試薬

- ヒトおよび動物凍結肝細胞、Pooledヒト凍結肝細胞、マイクロソーム・S9
- アジア人由来のヒト凍結肝細胞、肝マイクロソーム、肝S9

in vitro 受託試験

- 肝臓以外の特注品や各種*in vitro*受託試験サービス
(代謝試験、酵素誘導試験、Caco-2吸収性試験、細胞毒性試験など)

手術動物

- 薬物動態で必要となるカニュレーション手術を施した動物
- 薬理・安全性試験で必要となる臓器摘出手術を施した動物

血清血漿

- 分析に必要な各種ブランク血漿 (マウス、ラット、イヌ、フェレットなど)

日本チャールス・リバー株式会社

本 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: surgery@jp.crl.com

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