

# HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.16 No.1 2009 10 01

## CONTENTS

1. <巻頭言>  
医薬品を守り育てる  
—医薬品を開発する者は必ずその適正使用を培う—
2. <オピニオン>  
ヒト組織の利活用について思うこと  
(1) 臨床ファーマコダイナミクス研究に使える  
ヒト組織とは  
(2) ヒト消化管組織を用いた in vitro 試験の  
有用性と課題について考える  
(3) 新医薬品開発(治験)の現状問題点と効率化
3. 第16回HAB研究機構学術年会の報告  
(1) 第16回HAB研究機構学術年会を終えて  
(2) 特別講演  
(3) 依頼講演  
(4) 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  
(5) 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
4. 市民公開シンポジウム報告
5. <連載>  
最先端の医療とそれを支える基礎研究  
の現状と展望  
脳研究の最先端とその基礎研究  
第4回:グリア細胞:脳機能発現の隠れた立役者
6. HAB研究機構 会員の頁  
薬剤によって引き起こされる有害事象回避のためのトランスポーター研究
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

特定非営利活動法人 HAB 研究機構・慶應義塾大学薬学部 共催

# 乳がんの撲滅に向けて

日時

2009年10月31日(土) 13:30より  
受付開始時間 12:30より

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  
(東京都港区芝公園 1-5-30・旧共立薬科大学)

10月はピンクリボン月間です。女性にがん検診の重要性を知って頂き受診を推進するピンクリボン運動をHAB研究機構は応援しています。

## ご講演

- 乳がんの診断と外科的治療  
植野 映先生(筑波メディカルセンター)
- 乳がんの内科的治療とおくすり  
坂東 裕子先生(筑波大学)
- リュープリン研究開発物語  
日下 雅美先生(武田薬品工業株式会社)

参加費:無料

参加申込:事前に参加登録が必要です。  
下記事務局に参加人数をご連絡下さい。

後 援:社団法人日本医師会

## 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 市民公開シンポジウム事務局

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13

市川総合病院 角膜センター内

TEL:047-329-3563 FAX:047-329-3565

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



# HAB NEWS LETTER

Human &amp; Animal Bridging Vol.16 No.1 2009 10 01

C O N T E N T S

## 1. &lt;巻頭言&gt;

医薬品を守り育てる

—医薬品を開発する者は必ずその適正使用を培う—  
海老原 格 (くすりの適正使用協議会理事長) — 2

## 2. &lt;オピニオン&gt;

- (1) 臨床ファーマコダイナミクス研究に使える  
ヒト組織とは  
平野 俊彦 (東京薬科大学薬学部) — 5
- (2) ヒト消化管組織を用いた *in vitro* 試験の  
有用性と課題について考える  
田村 悅臣 (慶應義塾大学薬学部) — 7
- (3) 新医薬品開発(治験)の現状問題点と効率化  
野口 隆志 (昭和大学薬学部) — 9

## 3. 第16回 H A B 研究機構学術年会の報告

- (1) 第16回 H A B 研究機構学術年会を終えて  
北田 光一 (学術年会長) — 11
- (2) 特別講演：  
1) 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 (株式会社ソニーコンピュー  
タサイエンス研究所) — 14
- 2) 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) — 16
- 3) ヒト組織を用いた免疫抑制剤の個別化治療  
乾 賢一 (京都大学医学部付属病院) — 17
- (3) 依頼講演：  
日本人を対象とした Steven-Johnson 症候群の  
発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究  
鹿庭 なほ子 (国立医薬品食品衛生研究所) — 18
- (4) シンポジウム I : — 19  
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～  
1) ES細胞およびiPS細胞の創薬スクリーニング  
への利用  
浅井 康行 (株式会社リプロセル) — 20
- 2) ヒト多能性幹細胞の試験管内分化系：  
脳組織を例に  
笛井 芳樹 (理化学研究所) — 21
- 3) 多能性幹細胞の幹細胞の分化と薬物動態  
試験への応用  
松永 民秀 (信州大学医学部付属病院) — 22
- 4) ヒト薬物動態の定量的予測のためのヒト由来  
組織・細胞の活用  
前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科) — 23
- (5) シンポジウム II : — 25  
ヒト化モデル動物の研究の現状と創薬研究への  
応用

## 1) CYP3A-HACマウスの作製と薬物代謝研究

小林 カオル (千葉大学大学院薬学研究院)

2) ヒト肝細胞キメラマウスを用いた薬物代謝研究  
について

井上 多恵 (株式会社フェニックスバイオ)

3) ヒト肝キメラマウスの抗肝炎ウイルス薬の  
薬効評価とヒト肝毒性予測系の確立

加国 雅和 (株式会社フェニックスバイオ)

4) ヒト滑膜組織を移植した Xenograft model  
を用いた抗体医薬の評価

齋藤 素子 (第一三共株式会社)

5) 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 (実験動物中央研究所)

## 4. 市民公開シンポジウムの報告 — 29

## 5. &lt;連載&gt;

## 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

最終回：グリア細胞：脳機能発現の隠れた  
立役者

工藤 佳久 (東京薬科大学名誉教授) — 31

## 6. H A B 研究機構 会員の頁

薬剤によって引き起こされる有害事象回避の  
ためのトランスポーター研究

設楽 悅久

(千葉大学大学院薬学研究院) — 34

## 7. 会議議事録

(1) 第17回理事・監事会議事録 (抜粋) — 36

(2) 第18回理事・監事会、第6回評議委員会議事録 (抜粋) — 37

(3) 第7回総会議事録 (抜粋) — 38

(4) 第19回理事・監事会議事録 (抜粋) — 40

(5) 第41回倫理委員会議事録 (抜粋) — 41

(6) 第42回倫理委員会議事録 (抜粋) — 42

(7) 第43回倫理委員会議事録 (抜粋) — 42

## 8. つがる通信 — 43

## 9. お知らせ — 45

## 編集後記 — 48

# 1. <巻頭言>

## 医薬品を守り育てる

### —医薬品を開発する者はその適正使用を培う—

くすりの適正使用協議会理事長  
**海老原 格**



#### 1. はじめに

我々の健康、生命の維持にとって、医薬品は無くてはならないものです。ただそれには、「適正に用いられる」という前提条件が付いています。

この条件は重要です。事実、薬事法で随所といえるくらいに医薬品に関する「適正(な、に)使用」の字句を散見することができます。

第9条の2 (薬剤を販売する場合等における情報提供)

第12条の2 (許可の基準)

第36条の6 (情報提供等)

第67条 (特定疾病用の医薬品の広告の制限)

第68条の7 (特定医療関係者による特定生物由来製品に係る説明)

第77条の3 (情報の提供等)

第77条の3の2

(医薬品等の適正な使用に関する普及啓発)

第83条の5 (その他の医薬品の使用の規制)

医薬品の適正使用にとってのキーワードの一つに「安全性の確保」があると思います。

医薬品は押し並べて、化合物で構成されています。一般に、化合物は、生体に取り入れられると、いろんな作用を示すものです。医薬品は、それらの作用のうち人にとって好都合なものに着目して開発されますので、医薬品を用いると

#### ロワンポイント解説口

医薬品の市販後安全性をどのようにして確保したらよいか。基礎研究のときヒト組織を利用する意義は大きい。

きには、その他の作用の存在がありますので、注意が必要になるのです。

つまり、その他の作用、場合によっては不都合なもののが存在を忘れてはならないし、その動きを抑える工夫が求められます。勿論、それに留まらず人側の条件(性、年齢、病態、遺伝要因など)も考慮しなければならないのは当然です。よく言われますが、医薬品を用いること(薬物療法)の成否を決するのは、不都合な作用を最小化し、好都合なものを最大化する医薬品の使い方にあると。そのために医師、薬剤師という専門家が介在しています。

このように医薬品には、本質論として好都合な面(有効性)と不都合な面(安全性)があることから、専門家によるそれらのバランスの上手な取り方、使い方が重要なのです。

さて、唐突ですが質問させてもらいます。一般の人は、それらのどちらを重視しているでしょうか。ヒントは、我々が過去に経験しているクロロキン、キノホルム、サリドマイド、ソリブジンなどによる重大な副作用事件です。

答えは、安全性を重視しているのです。有効性があるから医薬品なので、副作用など安全性の問題があるとすれば論外だとする人もいますが、是非にも前述の医薬品の性質を理解して

欲しいものです。

いずれにしても「安全性の確保」があって、医薬品の適正使用が成立するのです。

## 2. 副作用を考える

ここで副作用と一口で言っていますが、いろいろなタイプに分けられますのでお示します。

タイプ A 必要で十分な原因 (Necessary & Sufficient)	タイプ B 必要な原因 (Necessary)	タイプ C 寄与原因 (Contribution)
例		
・鎮静剤における眠気 ・抗がん剤による脱毛	・アナフィラキシーショック ・スティーフンスーシヨンソン ・Stevens-Johnson症候群 ・再生不良性貧血	・ステロイドによる白内障 ・経口避妊薬による血栓症・乳癌 ・β 刺激剤吸入による突然死等
特徴		
・比較的高頻度 ・高用量でより頻繁で重症 ・薬理学的作用 ・時間的関連性あり ・特異性あり ・実験的に確かめられる ・予見できる	・低頻度 ・他の発症要因あり ・自然発生率は低い ・機序不明 ・時間的関連性あり ・特異的、特徴的、重篤	・自然発生率の増加 ・発症までの期間が長い、多様的 ・しばしば特徴的、重篤、持続的 ・機序は不確か ・医薬品が寄与する割合は小さい

(注) タイプ A およびタイプ B は直接的、タイプ C は間接的といえます。

少し付言しますが、副作用に関する裁判での判断に触れてみます。

ここでは、専門家が行う患者さんに対する副作用情報の提供のあり方について司法はどう考えているかが示されています。なお、対象となる具体的な医薬品名、副作用名は省きます。

◎平成 8 年 高松高裁での判決では、副作用そのものの情報を詳細に説明することが大切である。

◎平成 14 年 東京高裁での判決では、逆に副作用の予兆(前駆症状)の情報を説明し、副作用発現の防止につなげることが大切である。

このように副作用発現の防止に向けた判断に変化がありますので、大いに注目すべきだと考えます。

## 3. 製薬企業の環境

さて、世界の製薬企業が、現在または近い未来、直面している、または、する状況を考えてみます。

### (1) 新医薬品の開発の困難さ

特に、医療ニーズの高い領域での医薬品です。各国におけるその新医薬品承認数が物語っています。

## (2) 特許切れ

特に、大型医薬品では問題となります。これによりジェネリック医薬品の攻勢が始まっています。

## (3) 市場の拡大

日本、アメリカ、ヨーロッパ以外の中国、インドといった新興国にも目を向ける必要が生じています。

## (4) 安全性確保の動き

リスクマネジメントなど医薬品の市販後段階だけでなく、それ以前の開発段階からシームレスに安全性を検討することが求められています。

## (5) 世界規模での経済減速

医薬品の開発にかける費用、医薬品の販売に影響が出ています。

以上のように指摘してみましたが、こうした実情は企業の M&A が進むなど、グローバルレベルでの大きな変革を起こす力となっていると考えます。

なお、今や安全性確保への取組みが世界的な流れになっているのです。

## 4. おわりに代えて

医薬品の価値を確かなものにすることとして、現在、その安全性を如何に確保できるかが重

大な要件となっています。医薬品の開発段階からリスクに関する情報に着目し、安全性の検討材料とし、市販後の情報につなげていくことが求められています。

ここで今後の目玉と考えておりますバイオ医薬品を取り上げてみます。(財)ヒューマンサイエンス振興財団の最新の報告書(No.67)によりますと、バイオ医薬品は、順調に成長し市場規模を拡大していること、がん、免疫疾患など医療ニーズの高い疾患領域に用いられるものが多いこと、副作用のリスクが比較的少なく、また、研究開発の成功確立が高いことなどから有望視されている、とあります。

関連して、ジェネリックバイオ医薬品(日本では「バイオ後続品」と、アメリカでは「フォローオンバイオロジクス」と、EU では「バイオシミラー」というそうです)も活発化している、とあります。バイオ医薬品は作用がはっきりしていること、対象が特定された患者さんに用いられることもあり医薬品の適正使用の観点からは勝れ物ではないかと考えています。他の医薬品で問題とされる代謝や作用でのヒト-動物間の種差を埋めること、有効性や安全性を直接的に評価することが既にヒト組織等を用いてかなりクリアされていることもあるからです。医薬品の安全性確保にとって、かかる組織等を利活用することが大きなヘルプになるものと考えています。

## 2. <オピニオン1>

### 臨床ファーマコダイナミクス研究に使えるヒト組織とは

東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室 教授

平野 俊彦

ヒト組織を利活用する目的には多々あるが、私達の研究室では、免疫抑制薬のテラーメード療法を推進する目的で、患者末梢血リンパ球を利用した臨床薬理学的研究を行なっている。臨床薬理学とは、読んで字の如くベッドサイドで遂行する薬理学のことである。日本臨床薬理学会は、臨床薬理学を「薬物の人体における作用と動態を研究し、合理的薬物治療を確立するための科学」と定義している。当然対象は人であり、患者であるので、薬理学といつてもその遂行にあたっての手段は限られる。やたらに臓器を取り出したり、毒性を調べるために薬物を投与したりする行為は、むろん行えない。

話は前後するが、臨床薬理学を活用することによって、薬物治療の有効性と安全性を高め、またこれらの総合的結果として患者の治療期間や入院期間の短縮とQOLの増大が期待できる。さらには、薬物治療に関する医事訴訟を減らし、またはそれらを予防することが可能となろう。そして、以上を総合した効果としての総医療費の抑制や国民の健康保持への貢献が期待できよう。臨床薬理学に基づく薬物治療の有効性と安全性の向上とは、テラーメード医療の推進の下に成り立つ。臨床薬理学に基づいて算出された個々の患者のevidenceを使って薬物療法を行って行けば、その患者に最も適した薬物を選択し、最小の投与量を設定し、それによって薬物の副作用を最小限に抑えることが可能となる。

#### 口ワンポイント解説口

ヒト末梢血から簡単に採取できるリンパ球には実に多くの受容体がある。医薬開発への利用価値が益々高まるに違いない。

さてそこで私達が研究対象としたヒト組織が、末梢血リンパ球である。私達は、東京医科大学との共同研究により、患者末梢血リンパ球を用いて患者の免疫抑制薬感受性を間接的に予測する方法の開発に乗り出した。25年前の話である。当時はテラーメード医療という言葉すら無かったが、東京医科大学第5外科で腎移植を受けた患者の予後が、どうも薬の効き目の個人差によっているらしいことを察知した私達は、薬物応答性の大きな個人差を、患者リンパ球を使って個々に把握できないだろうかと思い立ったのである。末梢血リンパ球を得るためには、20mlほどの採血を行なえば良く、患者への負担が許容範囲であるばかりでなく、実験的にはさして労力もかからない。リンパ球は生きたまま採取できるので、*in vitro*で生細胞としての薬物応答性を薬力学(ファーマコダイナミクス)的に捉えることができる。患者に薬物を投与せず、また無論臓器摘出の必要も無く、患者の免疫抑制薬応答性を試験できる方法は、これをおいて他に無いとまで私達には思われた。

免疫抑制薬の治療効果に対して臓器移植患者が良く応答してくれるかどうかは、実際に薬物

を投与して治療してみなければ通常は分からぬ。しかし治療を開始し、薬物耐性を疑う頃にはすでに拒絶反応が発症しているといった場合もある。もし移植前に患者の薬物応答性を予測し、そのデータに基づいて薬物選択や投与量の設計を行うことが可能になれば臨床上極めて有用である。薬物を投与することなく患者の薬物応答性を知る手段としては、悪性腫瘍に対する分子標的薬の効果を予測するための遺伝子診断が最近脚光を浴びているが、免疫抑制薬に関してその効果にかかる遺伝子発現を調べる方法は、現在ほとんど検討されていない。これは薬物耐性発現の分子機序とも密接に関連し、耐性発現に関わるタンパク質をコードする遺伝子が明らかとなっていなければ、遺伝子診断も不可能であるという理由による。以上のような観点から私達が試みたのが、薬物感受性検査法である。この方法は、患者末梢血リンパ球をT細胞マイトゲンおよび種々の濃度の免疫抑制薬存在下に培養し、その後細胞増殖率を判定して、リンパ球増殖を抑制する薬物濃度を個々の患者毎に算定するというものである。この方法は、多々ある免疫抑制薬の中でどの薬物がその患者に最も適しているのかを、移植を行なう前に推定することを可能にし、現在臨床応用が試みられている。

このような研究は、生きた細胞の薬物応答性を判定するところに意義がある。またこういった研究は、現在主に薬学の分野で数多く行なわれている薬物の副作用を予測するような研究ではなく、薬物の効き目すなわち主作用を基に個

別化を図るものである。さらには酵素反応を基に代謝能を見たり、遺伝子発現によって薬物の効果や副作用を予測するのではなく、細胞の生の反応を見る研究である。それだけ薬物の治療効果をより直接的に判定することが可能で、事実感受性検査の結果は *in vivo* における薬物の治療効果を良く反映する。受容体タンパク質や遺伝子の発現状況は、薬物の薬力学を必ずしも反映するわけではない。その点、薬物に対する細胞の反応を見る検査の利点があるといえよう。問題は、生きたリンパ球をどれくらいの時間保存することができるかという点である。ヒトリンパ球は、刺激の有無に係わらず通常1週間程度で死に絶える。そこで今後私達が重要と思う研究は、ヒト末梢血細胞を生きたまま保存する技術の開発に係わるものである。私の所属する日本臓器保存生物医学会の存在意義の一つは、まさにそこにあると最近改めて考える次第である。

末梢血リンパ球は、臨床ファーマコダイナミクスの情報を私達に伝えてくれる貴重な情報源である。免疫反応に係わる受容体や酵素はもちろん、ホルモンや自律神経系の生理活性物質の受容体が存在することも多々報告されており、免疫抑制薬以外の薬物に対する個々の患者の応答性を知る上でも有用なツールとなり得る。飛躍した提言とはなるが、医薬品開発や個別医療を推進するためのヒト臓器・組織を考えるとき、肝臓ホモジネートばかりでなく生きた末梢血リンパ球にも更なる探求の目を向けてはいかがであろうか。

## &lt;オピニオン 2&gt;

## ヒト消化管組織を用いた *in vitro* 試験の有用性と課題について考える

慶應義塾大学薬学部衛生化学講座

田村 悅臣

筆者の研究室では消化管での薬物代謝酵素と食品成分との相互作用について研究を行っている。消化管での薬物代謝は薬物のバイオアベイラビリティーに大きな影響を与え、それに対する食品成分の影響は、安全な薬物治療を考える上で重要な検討課題である。チトクロム P450 に対する食品成分の影響については、グレープフルーツジュースを始め多くの報告があるが、第 II 相の抱合反応については少ない。当研究室では、10 年以上前から、抱合反応、特に、硫酸抱合反応に対する食品成分の影響を解析してきた。当初、マウスの消化管から得た硫酸転移酵素活性に対する食品成分の影響を調べ、*in vitro* において果汁やお茶、コーヒーなどに強い阻害活性を見出した。阻害の主成分は、カテキンやフラボノイドなどのポリフェノール類であった。しかし、ヒト消化管由来の培養細胞である Caco-2 細胞の硫酸抱合活性に対する効果はマウス由来のものと相同ではなく、ヒトでの影響を見るためにはヒトの系を用いる必要性を感じた。

Caco-2 細胞は結腸癌由来であるが 3 週間培養を続けると小腸上皮細胞に近い性質を示すようになる。抱合酵素の活性も培養開始時に比べ数十倍にも高くなり、ヒト組織と比べると低いものの、ヒト小腸上皮細胞のモデル系として利用できる。Caco-2 細胞の抱合酵素の発現は、

### ロワンポイント解説口

食品成分は薬物の抱合反応に影響して、治療効果を左右することがある。  
ヒト組織を利用する環境整備を期待したい。

硫酸転移酵素ではフェノール性化合物を基質とする SULT1 ファミリーの高い発現が見られ、また、ステロイドを基質とする SULT2 ファミリーの発現も確認できる。

さらに、グルクロン酸転移酵素群では、強弱はあるもののほぼすべての UGT1 ファミリー遺伝子が発現している。したがって、Caco-2 細胞は、ヒト消化管での抱合反応に対する食品成分の影響を検討するモデルとして利用できると考えた。その検討のため、抱合酵素の代表的な基質である 1-ナフトール (NA) を培地に添加し、経時的に抱合体の培地中への蓄積を見る系を構築した。この方法では、基質の細胞への取り込み、細胞内での抱合反応、抱合体の排出、といったいくつかのプロセスへの食品成分の影響を over all で評価できる利点がある。当初は、抱合酵素への直接的な効果を見るつもりであったが、いろいろと検討してみると、様々な食品成分が、様々なステップに影響を与えていていることが明らかとなってきた。詳細は、既報・別報に譲るとして、最近、始めた乳酸菌の結果について

触れながら、ヒト組織の利用の必要性と問題点について私見を述べたい。

乳酸菌はプロバイオティクスとして、健康食品の中でも摂取する機会の多い食品である。*Lactobacillus casei* (*L. casei*) はヨーグルトに使われるわが国の代表的な乳酸菌である。この菌の Caco-2 細胞の NA 抱合反応への効果を調べたところ、特にグルクロノ酸抱合に対して、菌数依存的な阻害効果が見られた。この阻害活性は、菌体の培養ろ液中にも見られ、UGT 酵素の活性や遺伝子発現の阻害ではないことから、抱合体の排出に対する影響の可能性が考えられる。この結果をヒトへ外挿するためにはヒトの消化管でも同様の影響が見られるかどうかを調べる必要がある。そのために、ヒト組織を用いた研究が有効となる。ただし、ヒトの消化管を利用する場合、いくつかの問題点が考えられる。1 つは、十二指腸から大腸にいたる消化管の抱合活性やトランスポーター活性は部位ごと

に大きく変動することである。活性の強さのみならず、発現している酵素の分子種も異なる。したがって、消化管どの部位を使うかにより結果が変わる可能性があり、入手する際にどの程度選択肢の幅があるかという点である。さらに、献体者ごとの食事内容が異なる点である。前述のように、お茶やコーヒーなどの食品に含まれるポリフェノール類は抱合酵素だけでなく多くの薬物代謝関連酵素群の発現に影響を与えることが明らかとなってきている。また、今回取り上げた乳酸菌と関連して、腸内細菌叢の菌種や菌数の個体差の問題がある。したがって、献体者の食事の嗜好や習慣(例えば、コーヒーやお茶、赤ワイン、ヨーグルトなど)の情報が入手できれば、得られた結果の解釈に大いに役立つと思う。ヒト消化管の入手が容易でない現状を考えると、かなりハードルの高い要望と思うが、今後、ヒト組織の利用に向けた環境整備が一層進むことを期待したい。

## <オピニオン 3>

### 新医薬品開発(治験)の現状問題点と効率化

昭和大学薬学部臨床薬学教室 客員教授  
野口 隆志

新医薬品の開発においては、開発研究から出てきた候補化合物(シーズ)が承認に至るまでに 10 年から 15 年の年月と一品目の承認まで 1000 億円以上の膨大な費用と期間が必要である。その一品目の成功確率は、開発候補化合物を得てからでも 5,000 分の 1 から 12,000 分の 1ともいわれている。また、非臨床段階から臨床試験(治験\*)へ進む成功率についても 50 分の 1 程度であるともいわれている。

治験に進むためには、物理化学的性質を明確にした上で、動物における ADME をはじめ、薬効薬理試験、安全性(単回および反復毒性)試験等の非臨床試験によって、ヒトでの有効性および安全性を担保しておく必要があるのはご承知のとおりである。もちろん、治験に入ったからといって、第 I 相段階(臨床薬理試験)、第 II 相段階(探索的臨床試験)および第 III 相段階(検証的臨床試験)と段階を経た臨床試験が必要であり、検証的段階に入ってからでも申請に至る成功確率は 20%程度であるとの報告もあって、医薬品開発が如何に非効率な事業であるかは経営にとって大きな問題である。しかしながら、一方ではハイリスク・ハイリターンを目指し得る事業でもあり、より良い新医薬品を一日でも早く世界中の医療現場=患者さんへ届け、人々の健康維持および疾病の回復を望む姿勢でもって、各社が新医薬品の研究開発競争に参画、努力している。

#### ロワンポイント解説口

日本で治験が進み難い状況に余り変化は起こらない。問題点が山積しているが、国際協同治験の課題は重要である。

新医薬品の研究開発に関わる現状の課題としては、係る非効率な事態を招くリスクを最小限として、各企業が必要とするパイプラインの後継化合物を効率よく送り出せるかということである。すなわち、その有効なシーズを如何に多く創生し、スクリーニングの効率化と有効性のみでなく安全性に関わるリスクを早く排除できる方法論を見出すことが必要であろう。ゲノム創薬が叫ばれて久しいが、基礎研究の場で疾因子の発見とその治療薬および診断ツール等について、一日も早く有効な方法を見出し、臨床現場へ導入されることが期待される。

治験に関わるわが国の問題点として、1996 年の ICH における日米 EU の合意を受け、薬事法改正により法制化された新 GCP\*を 1997 年から導入後、約 10 年近くの「治験の空洞化」といわれる時期があった。これは海外各国に比べて、日本での医薬品の上市までの期間が平均 2.5 年遅れ(有効な新医薬品が日本で使えるのが遅れる)、更に諸外国で使用実績トップ 100 の新医薬品の多くが日本では承認されていない(世界中で必要とされている新医薬品の約 30%が日本では使えない)という現象、いわ

ゆるドラッグ・ラグが指摘されている。開発期間を1.5年、審査期間を1年短縮して、このドラッグ・ラグを解消しようとする体制整備も進められているが、規制当局の努力のみでは難しい側面もある。

一方、GCPに関してはできる限りICH-GCPとの整合性を図り、日本独自の規制強化にならないことが課題とされているが、社会的な関心の高まりから、幾回かの変遷を経て、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」の検討結果を取り入れた昨年(平成20年2月)の改正GCPとなり、治験実施計画書やIRBの審査結果の概要公開等、治験の透明化が図られているところである。

治験の国際化に伴う現在の治験に関わる日本の課題としては、国際共同治験へ同時参加できるか否かであろう。近年、アジア・アセアン地区における日本主導によるアジアン共同治験の実施が増加しているが、全世界的な国際共同治験の場合には、日本が同格の立場において同時進行型で参画するには問題が多いと考えられ、日本の治験環境の改善が望まれる。すなわち、各施設当たりの症例数が少ないと、結果、治験実施施設が多くなることによる対応業務量増加等の効率低下、手続きの煩雑さと

症例組み入れの遅さ、および治験費用の高騰化等々、海外企業から日本での治験実施が敬遠される傾向を生みだしているのではないかと思われる。

また、特にアジアンスタディにおける日本データの取り扱い(試験全体に占める日本の症例数、位置づけ等)について、今後どのようにしていくのが良いかを解決する必要がある。アジア各国の症例数のうち、日本人症例をどれ位の比率で組み入れれば良いか、各国の集団と日本集団における人種あるいは文化等の差の有無について無視しても良いのか、遺伝多型の違いは個別なのか人種差なのか、基礎から臨床へかけて解決すべき課題も多い。さらに、欧米を含めた国際共同治験における日本の位置づけを明確にして、計画当初から日本の臨床を代表する治験責任医師が参加し、同時に開始できるプロトコル作成に参画することも大切であり、ICH-GCPのみならず日本に馴染まない規制要件への対応(Financial Disclosure、治験責任医師の誓約書、職務経歴書等の提出)、対象疾患の診断、標準治療、基礎治療薬および併用薬等の差異の確認と解消、更にプラセボ対照の容認等々、共通プロトコルを共有できるようにする課題の解決を図る必要がある。

\*「治験」：新医薬品の承認申請に際して提出すべき資料の内、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。(薬事法第2条第15項)

\*「GCP」：医薬品の臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice)

＜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。原稿は隨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。

### 3. 第 16 回 HAB 研究機構学術年会の報告

#### (1) 第 16 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 北田 光一 (千葉大学医学部附属病院)

特定非営利活動法人 HAB 研究機構の定例事業の一つとして、第 16 回学術年会および市民公開シンポジウムが平成 21 年 5 月 22 日(金)と 23 日(土)の二日間にわたって昭和大学・上條講堂において開催されました。本年度の学術年会は「個の医療を目指した創薬とヒト組織の活用」をテーマとして、下記のプログラムで行われました。

特別講演(3 演題)では、創薬研究過程で使用される細胞アッセイ系の解決すべき問題点と標準化に向けた課題について、実験動物およびヒト組織から得られたデータに基づいたヒト薬物動態の定量的予測技術の現状と今後の展開について、手術標本を用いた遺伝子解析とそれに基づく免疫抑制剤の個別化について、ヒト組織を活用した研究の成果や医療の発展への貢献といった視点で講演を頂きました。それぞれ最先端の示唆に富んだ内容の講演が行われました。また、医薬品の重篤な副作用のバイオマーカーとして HLA 抗原型が注目されていますが、依頼講演(1 演題)では、日本人における SJS/TEN 発症患者を対象にした遺伝子解析のこれまでの成果に加えて、特異体質的な重篤な副作用の発症原因の解明あるいは発症と関連するマーカーの探索研究の将来展開についての講演が行われました。1 日目に 2 つのシンポジウムを企画しました。シンポジウム I は最近目覚ましい技術発展を遂げているヒト幹細胞研究、シンポジウム II はヒトの組織をもったキメ

ラ動物の医薬品開発・医薬品安全性評価への活用研究を中心として討論を頂きました。これより進歩の研究領域での最新情報の交換もでき有意義な場となりました。2 日目の一般講演では、ヒト培養細胞アッセイ系の基礎的研究から応用研究まで幅広い内容の研究成果(11 演題)が発表されました。午後には恒例となっている市民公開シンポジウムとして「トイレのことを気にしない生活」(臨床医による下部尿路症状の病態、その治療そして予防についての講演 2 題と長年にわたって製薬企業で医薬品開発に携わった研究者による新薬が世にでるまでの過程の解説と排尿障害改善薬のハルナール開発経緯についての講演 1 題)を開催し、多くの市民のご参集を頂きました。時間を延長して熱心な質疑応答が行われ市民の皆さんのが深いテーマであったとの印象でした。今後も市民の関心が高い話題を取り上げた市民公開シンポジウムを開催し、情報提供していくことは HAB 研究機構の社会貢献の一つとして重要でありましょう。

今回は、新型インフルエンザ問題が世界を駆け巡り、日本での感染者も発見されつつある時期と重なり、多少の不安を感じながらの開催でしたが、150 名近い参加者を得て大きな混乱もなく無事に終了できました。ご参加頂き年会を盛り上げて下さった先生方に感謝しております。最後に、本学術年会の開催にあたってご講演を快くお引き受け下さった演者の先生方、

プログラムの立案・企画、年会当日の運営にお力添えを頂いた組織委員の先生方、年会の準備等に多大なご尽力を頂いた HAB 事務局の方々に深く感謝申し上げます。来年は、堀井郁

夫先生(昭和大学・ファイザーグローバル)の年会長の下で開催されます。次回がまた盛会になりますよう祈念しております。

## プログラム

1日目:2009年5月22日(金曜日)

### 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  
(株式会社ソニーコンピューターサイエンス  
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～  
ES 細胞および iPS 細胞の創薬スクリーニング  
への利用

浅井 康行(株式会社リプロセル)  
ヒト多能性幹細胞の試験管内分化系:脳組織を  
例に

笹井 芳樹(理化学研究所)  
多能性幹細胞の肝細胞への分化と薬物動態試  
験への応用

松永 民秀(信州大学医学部附属病院)  
ヒト薬物動態の定量的予測のためのヒト由来組  
織・細胞の活用

前田 和哉  
(東京大学大学院薬学系研究科)

### 特別講演 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系研究科)

### 依頼講演

日本人を対象にした Stevens-Johnson 症候群の  
発症と関連する遺伝子マーカーの探索的研究  
鹿庭 なほ子(国立医薬品食品衛生研究所)

### 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  
CYP3A-HAC マウスの作製と薬物代謝研究

小林 カオル(千葉大学大学院薬学研究院)  
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)  
ヒト肝キメラマウスの抗肝炎ウイルス薬の薬効評  
価とヒト肝毒性予測系の確立

加国 雅和(株式会社フェニックスバイオ)  
ヒト滑膜組織を移植した Xenograft model を用  
いた抗体医薬の評価

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(実験動物中央研究所)

2日目:2009年5月23日(土曜日)

### 特別講演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)

### 一般講演

マルチウェル細胞アレイプレート、Cell·able を用いて作成した肝細胞機能小体の特性

池谷 武志(株式会社トランスパレント)

医薬品開発のための新規ヒト肝細胞培養系の構築

江尻 洋子(株式会社クラレ)

マイクロ空間培養プレートを用いたヒト肝癌由来細胞株における薬物代謝酵素の発現

吉田 茜(千葉大学大学院薬学研究院)

サル胚性幹細胞の肝細胞への分化と薬物代謝に関するシトクロム P450 の mRNA 発現:胚様体作成条件および細胞外マトリックスの比較

百瀬 泰行(信州大学医学部附属病院)

遺伝子多型因子の影響を含む抗がん剤ゲムシタビンの母集団薬物動態モデルの構築

杉山 永見子(国立医薬品食品衛生研究所)

シチジンデアミナーゼ遺伝子多型によるゲムシタビン重篤副作用発現とその意義

斎藤 嘉朗(国立医薬品食品衛生研究所)

チエノピリジン系抗血小板薬誘発肝障害と関連する遺伝的要因の探索

有吉 範高(千葉大学医学部附属病院)

ラット及びヒトの脳細胞培養系を用いたアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液の薬理評価

西村 益浩(株式会社大塚製薬工場)

嫌気的条件下におけるヒト肝細胞代謝試験の必要性について

水垂 亨(塩野義製薬株式会社)

ラットおよびヒトサンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄の評価

安部 康司(第一三共株式会社)

創薬段階に適した簡便なヒト小腸代謝予測法

門野 啓太郎(アステラス製薬株式会社)

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  
下部尿路症状の病態について

伊藤 晴夫(千葉大学名誉教授)

下部尿路症状ー最新の治療法と予防法ー

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)

## (2)特別講演:

### 1)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

(株式会社ソニーコンピューターサイエンス研究所)

医薬品開発において培養細胞系は、各種スクリーニングや作用部位、作用機構の解明に幅広く用いられており、その有用性は測り知れないものがある。一方で、培養細胞系が、医薬品によって生体内で引き起こされる多くの情報を正しく伝えているわけでもないという問題がある。

特別講演者の桜田一洋先生は、日本発で、国際的に大きな研究開発競争が繰り広げられている iPS 細胞の開発に関連して、当初から先端的な分野の開拓を行ってきておられます。本講演では、現在医学の分野や社会的にも再生医療という専門用語が溢れているように、夢のような治療方法の開発への期待が込められている ES 細胞や iPS 細胞に関しての詳細な内容が話されました。細胞生物学の話題は、理解がかなり困難なところもあるが、理解できている範囲でいうと以下のようない点が挙げられる。エピジェネティックな問題(いわゆる DNA の塩基配列の変化を伴わない遺伝情報の変化)として、ES 細胞は、実際に培養系において培養をすると、当然ことながら種々の分化刺激により、多様な細胞系に分化することになるが、これは実際に *in vivo* で起きている分化との間に相違はないのか。また ES 細胞そのものの良し悪しに関する質的な問題があるのではないか。iPS 細胞は均一の細胞集団ではなく、実際には不均一であり、培養条件によっても変化すること、万能ではないことなどが説明された。従って、現在医薬品開発の速度が国内外を問わずに、鈍りつつある現状を突破していくために、現在注目

されている ES 細胞や iPS 細胞をどう駆使していけるかということがある。一方で、これらの細胞の本質を理解しないまま研究を進めていくことも問題ではないか。ヒトは 30 億塩基対から成る DNA 情報をもつ 60 兆個の細胞から構成される複雑なシステムであり、しかも一生の間には  $10^{16}$  回もの細胞分裂を繰り返している極めて動的なシステムである。すなわち、極端な言い方をするとヒトは全身的に考えていくと 1 分、1 時間、1 日たりとも同一の状態ではありえない、刻一刻と変化をしている生物であることになる。その変化が通常と異なるものになった時に、それに対する防御的な反応などが失敗してしまうと病気という状態につながることになる。

これまで遺伝子塩基対の直接的な変化が、ガンなどの病気につながることが知られている。製薬企業による新医薬品開発の遅れは、「疾患治療に対する科学的な理解がなされていないからだ」との米国ホワイトハウス直属の組織である米国政府監視機関(GAO)からの指摘がなされている。桜田先生は、その原因として、ヒトゲノム解析に代表されるような“原理解明の科学”が、臨床における統計学的な解析から出てくる“問題解決の科学”ときちんと結合していないことによるのではないかと指摘されている。この解決には、この両方の科学がそれぞれ相互に接近することにより、生命のシステムを精密に予想し、制御することを論理化する必要があるとされた。すなわち、医学の分野で考えると、分子生物学やゲノム科学などの分割的な方法論で明らかにされている遺伝子の機能に関する情報

は、多様で一回性しかないヒト一人一人の個体で起きている現象を予想したり、制御したりするためには十分ではないとされた。本講演のタイトルにある細胞アッセイ技術は、生体内における細胞の状態を反映しうる系でなくてはならず、その分析結果から得られる分子生物学的知見が、生体の病んでしまっている状態を治療することが可能となるような概念につながる仲介役的な役割となるべきであり、システム生物学と組み合わせることにより、創薬に有用な手法になるとされている。

現在培養細胞系として広く用いられている培養がん細胞や ES 細胞など培養幹細胞から分化誘導されてきている体細胞などは、培養時間に比例して多数の遺伝子の制御領域がメチル化されて、生体内の細胞とは異なる性質を獲得するとされている。そのため、生体内に近いような環境で細胞を培養する技術を開発することが、生体内の状態に近い有用な細胞アッセイ系を作り上げることにつながるとされている。ヒトの病気を考えた場合には、その診断・処方・予防という時間の概念があり、ゲノム科学からの情報をこのような時間軸でシミュレーションできるようにすることも重要である。臨床試験で得られてくる時系列の情報を、基礎となるゲノム科学や分子生物学の原理につなげるような時系列的な処理が不可欠であると考えられている。細胞アッセイ系においても、時間や環境変化に伴う「システムの機能変化の方向」の規則性を明らかにすれば、アッセイ系の標準化にも応用できるであろうとしている。すなわち、細胞アッセイ系を用いることにより、医薬品などにより引き起こされる生体内での細胞の変化を予測することができるようになり、新医薬品開発への有用な技術となるとされている。

私たち一人一人は、先祖代々受け継がれてきている遺伝的な背景があり、しかも遺伝的多型があるといわれるよう、それぞれ大きく異なっている。さらに、個人個人の内部環境や外部環境の影響を受けて、個体の成長に応じても変化していく。例えば一卵性双生児も、出生直後はほぼ同じような遺伝子 DNA のメチル化という反応が同じであるが、加齢に伴いそのメチル化反応のパターンが二人の間で大きく変化するようになる。このような変化は、プログラムにより進行していく、個人の発生・分化の過程における遺伝子の変化を伴わない過程が、加齢に伴う同様な変化は、各個体が日常的に接している外部環境の影響を大きく受けていることによると考えられる。先生は、実際に双生児の加齢に伴う変化を示しながら、この状況を如実に示された。

このような変化は、自ら生活している環境への適応と考えられ、環境に応じて機能を変化させていることになる。そして、その機能の変化は、一部は記憶されて次世代へと引き継がれていくことになる。この記憶の仕組みを明らかにしていくことによって、予想精度の高い細胞アッセイ技術や医療技術が開発され、疾病の治療のための新展開がなされる。

ともかく、遺伝子の塩基配列の変化を伴わない、遺伝子の機能の変化を、明らかにしていくことは、極めて重要な研究課題である。ES 細胞や iPS 細胞などを医療応用していく上でも、遺伝子による決定論的な現象とヒトをはじめ環境に適応する生物の可塑性をどのように結び付ければいいのかという点なども含め、先生は幅広い視野からの生命論や生命の理解をするための問題点を展開された。

(文責：昭和大学薬学部 吉田 武美)

## 2)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)

近年、新薬創出のための研究開発費用は高騰を続けているが、その一方で、承認される薬剤数は世界的に見てもむしろ減少傾向にある。その大きな要因は、臨床試験段階での成功確率が 10%に満たないことにあり、近年、相次ぐ健康被害問題で規制当局の承認審査基準が一層厳しくなっていることがその背景にある。90 年代の調査報告では、開発中止に至った直接の原因として不適切な薬物動態プロフィールを持つ化合物の選択がもつとも多かったが、最近では、開発の早期に薬物動態特性を考慮した化合物の選定が行われるようになったためその割合は著しく低下したとの報告がある。しかし杉山先生は、有効性や安全性の問題で開発中止となった背景には、多くのケースで薬物動態上の問題が潜んでいるものと予想する。すなわち、組織移行性が適切でないため、十分な薬効が発揮されなかったり副作用が発現することが現在においても多いのではないかと推測している。

杉山先生は過去 30 年以上にわたって、*in vitro* 実験から得られた薬物動態の素過程情報を基に、全身での薬物動態や薬効を予測する数理モデルを構築し、個々のパラメータの意味付けを明らかにするとともに、それらの変動が薬効・毒性に与える影響を明らかにしてきた。本講演では、薬物の生体内輸送特性に関与するトランスポーターに着目したいくつかの研究成果について解説された。薬物の脳への移行性に関しては、脳血液閥門における排出トランスポーター、mdr1a ノックアウトマウスに駆虫薬イ

ベルネクチンを投与すると脳内濃度が 100 倍近くに上昇したことから、mdr1a による脳内からの汲み出し機能の欠損により中枢毒性が引き起こされたとする研究を紹介した。また、現在抗インフルエンザウィルス薬リン酸オセルタミビル(タミフル)服用後の異常行動や意識障害と薬剤との因果関係が注目を集めているが、杉山研ではオセルタミビルの脳内移行メカニズムの解明に取り組んでおりその結果が注目される。一方、肝臓については代謝クリアランスや肝取り込み、胆汁排泄クリアランスなどの要因が関与するため解釈は複雑となる。イリノテカンによる消化管障害に起因する重篤な遅延性下痢に関しては、活性代謝物である SN-38 およびそのグルクロン酸抱合体が MRP2 により胆汁排泄されることから、MRP2 の強力な阻害薬であるプロベネシド併用により消化管内の SN-38 濃度が減少し、それに伴い下痢症状の軽減がラットモデルで観察された。また、抗脂血症薬セリバスタチンはゲムフィブロジルやシクロスピリンとの薬物相互作用による副作用で市場から撤退したが、そのメカニズムとして、ゲムフィブロジルグルクロニドによるセリバスタチンの代謝阻害と肝への取り込み阻害が関与することを明らかにした。

ヒトの薬物動態プロフィールを非臨床試験の段階で高精度に予測することは、前述のように、臨床試験段階での不適切な薬物動態によるドロップアウトを軽減し、成功確率の向上に繋がる。しかし、動物試験の段階でヒトの薬物動態を精度よく予測することは現在においても容易な

ことではない。マイクロドーズ臨床試験は、臨床推定投与量の1/100以下の極めて微量の化合物をヒトに単回投与し、その薬物動態データに基づき新薬候補化合物の中から最適な化合物を選択するという新たな創薬手法として注目されてきたが、平成20年6月にわが国においてもマイクロドーズ試験のガイドラインが公示され、その実施の道が拓かれた。MD試験では許容される投与量が極めて低いことから加速器質量分析法(AMS)や高感度LC/MS/MSなどの高感度分析法を用いるとともに、PET等のイメージング技術を組み合わせることによりヒトの体内分布や受容体との結合特性を明らかにし、ヒト組織を用いた*in vitro*データと合わせて評価することにより、標的部位での薬力学的作用や副作用発現の推定にも利用できる。さらに昨年秋には、杉山先生をプロジェクトリーダーとするNEDO橋渡しプロジェクト「マイクロドーズ臨床

試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として」が採択され、本格的に動き出している。NEDOプロジェクトの研究成果は、医薬品開発におけるMD試験の有用性を証明し、近い将来、多くの新薬候補化合物についてMD試験が実施されるようになる呼び水として期待されている。これにより、5~10年以内には動態特性の優れた開発候補化合物の選択が可能となり、開発成功確率も30%程度に向上するとの期待を述べられた。しかし、MD試験はヒトの予測向上に極めて有用な知見を提供することは確実であるが、それによってヒトの動態等がすべて明確になるというわけではなく、これまで杉山先生をはじめ多くの研究者が開発してきた様々な手法によるデータを組み合わせ、総合的に評価することが重要であることを改めて強調された。

(文責：慶應義塾大学薬学部 諏訪俊男)

### 3)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)

京都大学医学部附属病院薬剤部長乾賢一教授は、医薬品の適正使用の推進・薬物治療の個別化の視点から“基礎から臨床まで”的立場に立って広範に研究を展開されておられる。今回は多くの医療薬学研究の中から、免疫抑制剤の個別化投与設計についての研究成果を中心にお話を頂いた。

移植治療では術後の拒絶反応の克服のための免疫抑制療法は必須の薬物治療となっている。しかし、免疫抑制薬の使用においては副作

用を回避しながら拒絶反応を押さえるためには至適な投与設計が極めて重要とされている。多くの場合、免疫抑制薬の血中濃度モニタリングに基づいて術後管理の個別化が行われているが、薬物動態学的・薬力学的な個人差が大きく、頻回な測定が必要とされ、患者負担・経済的負担も大きく改善の余地が残されていた。そこで、京都大学では10年ほど前から、より精度の高いタクロリムス投与設計の個別化と更なる治療成績の向上を目指して移植術中に採取された

小腸および移植肝の組織標本を用いた検討を開始されていた。

経口投与されたタクロリムスは小腸上皮細胞に発現する代謝酵素(CYP3A)と排出トランスポーター(MDR1)の基質となるため、これらの発現量の違いがバイオアベイラビリティーにみられる個体差の要因となっていると考えられる。事実、小腸MDR1およびCYP3A4 mRNAの発現量(蛋白発現量と正の相関)とタクロリムスC/D比の関係を検討し、術時の小腸MDR1 mRNA発現量が多い患者では十分なタクロリムスの血中濃度が得られず、術後早期にみられる急性拒絶反応の発現リスクが高いことを明らかにされた。この結果を受けて、術時の小腸MDR1 mRNA発現量を考慮したタクロリムス初期投与量の設定を行い、術後3日間のタクロリムス標準血中濃度を7ng/mL以上で術後管

理を実施することにより術後早期の急性拒絶反応を大幅に減少させることができたとのお話をあった。さらに、タクロリムス経口投与時の初回通過効果において小腸に発現するCYP3A5遺伝子型の影響も大きいことを明らかにされている。治療域が狭く、薬物動態の個体差が大きく、初期の投与設計が臨床効果に著しい影響を及ぼす薬物では、従来から行われている血中濃度モニタリングに基づいた解析に加えて、トランスポーターや薬物代謝酵素に関する患者の遺伝的情報を加味することによって、より精度の高い薬物治療モニタリングが可能となることをお示し頂いた。基礎的な研究から薬物治療の個別化という臨床応用への展開とヒト組織から得られる情報の重要性を示されたお話をあった。

(文責:千葉大医学部附属病院薬剤部 北田 光一)

### (3)依頼講演:

#### 日本人を対象にした Stevens-Johnson 症候群の発症と 関連する遺伝子マーカーの探索的研究

鹿庭 なほ子

(国立医薬品食品衛生研究所)

Steven-Johnson 症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)は、皮膚・粘膜および臓器障害を伴うIDT(特異体质によって発症する重篤な副作用)の典型的な例である。SJS/TEN の発症頻度は非常に低いものの、種々の医薬品が発症原因となりうことおよび重篤な副作用であることから、発症原因の解明や関連するバイオマーカーの探索が望まれている。近年、SJS/TEN の発症と主要組織適合抗原複合体(HLA)の特定のタイプと強い関連

があることが明らかとなり、FDA および EMEA はカルバマゼピンやアバカビルの使用に際してHLA タイプのスクリーニングを実施するよう添付文書に記載した。

種々の報告から副作用頻度に民族差があることが示されたため、演者らの研究班では日本人において有用な遺伝子マーカーを探索する目的で症例を集積・解析してきた。ケースコントロール研究により、免疫やアポトーシス関連の候補遺伝子の多型解析とDNAマイクロアレイ

を用いた網羅的な遺伝子多型解析を実施した。その結果、日本人におけるカルバマゼピンの SJS/TEN の発症には、漢民族で強い関連が認められた HLA-B\*1502 の保有者はなく白人と同様の傾向であることが明らかにされた。また、アロプリノールに由来する SJS/TEN の発症では、台湾の漢民族で認められた HLA-B\*5801 の関与が日本人でも認められた。アバカビルについては、白人で強く関連が示唆された HLA-B\*5701 を保有する日本人は極めて少なく、添付文書には遺伝子マーカーに関する情

報提供のみが記載されている。

このように、SJS/TEN 関連の遺伝子マーカーは日本人と漢民族間でも相同性がない場合があり、各国でのきめ細かな対応が必要であることを裏付けていた。SJS/TEN の発症は、数人/100 万人/年といわれており、遺伝子マーカー探索には症例の確保が大きな課題である。今回の解析では約 100 例の症例数であり、精度の高い解析には更なる症例数の追加が必要である。そのためには産官学共同での全国的、グローバルな協力体制が是非必要である。

(文責:第一三共株式会社 岡崎 治)

#### (4)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～

##### はじめに

本シンポジウムは、新たな実験ツールとして幹細胞由来の分化細胞と初代培養細胞に着目したものであります。淺井康行先生には ES 細胞/ヒト iPS 細胞から心筋へ分化した細胞を用いて、創薬初期段階における対象化合物の QT 延長作用の有無を予測するための実験系の構築と、その成果をもとにした幹細胞の創薬における応用性についてお話しいただきました。笹井芳樹先生には幹細胞の脳組織への分化とその応用性について、特に試験管内で脳組織に分化させ、大量培養の可能性までの話と、創薬に限らず産業応用にまでもその可能性があることを熱く語っていただきました。松永民秀先生には、ES 細胞の肝細胞への分化について、マウスとヒトの ES 細胞を用いた研究成果を述べ

ていただきました。特に CYP の誘導については、胎児時、成人での違いを、分化誘導条件を変えることにより再現できることが明らかになり、胎児毒性の探索系への可能性を示すものであり興味深いものがありました。前田和哉先生には、ヒトの組織(スライス切片、遊離細胞)を用いて、ヒトでの体内動態を *in vitro* 実験系からの予測を基本骨格として、肝クリアランスの予測や、トランスポーターを介する薬物相互作用の予測について講演いただきました。特にヒト組織を用いる際の様々な問題については、これから幹細胞由来の細胞を用いての系を構築する際幾つかの示唆を与えるものもありました。内容がとても濃密な講演で各講演時間が 20 分と短かつたことをオーガナイザーとして反省するくらい非常に興味深い講演がありました。

## 1) ES 細胞および iPS 細胞の創薬スクリーニングへの利用

淺井 康行  
(株式会社リプロセル)

薬物誘発性 QT 延長は、死に至る重篤な副作用を引き起こすことから、医薬品開発の中で最も注目される副作用の 1 つである。実際に、抗アレルギー薬テルフェナジンのように、QT 延長が原因で市場より撤退する薬物も少なくないのが現状である。現在、QT 延長を予測するための *in vitro* 試験系としては、QT 延長症候群の責任遺伝子の 1 つであり、心筋細胞上に発現するカリウムチャネルを形成するサブユニットの 1 つである human ether-a-go-go-related gene (HERG) を過剰発現させた細胞株を用いて、薬物濃度依存的なカリウムチャネルの機能阻害を観察する方法論がもっとも汎用されている。しかしながら一方で、*in vitro* HERG 試験の結果と、*in vivo* で心電図の変動を見る動物実験の結果が必ずしも一致しないことがあることが経験的に知られている。心筋における拍動生成は、HERG だけでなく非常に多様な分子の働きによる種々のイオンの細胞内外への輸送により実現されていることから、QT 延長をより正確に反映するためには、単一のイオンチャネルの機能を見るだけでは不十分であり、複数のイオンチャネルが機能している拍動細胞を用いたアッセイ系が望ましいと考えられる。

そこで淺井先生は、ES 細胞ないしは iPS 細胞から分化した拍動心筋細胞を樹立し、さらに拍動心筋細胞から電気生理学的な手法を用い

て細胞外電位を測定可能な電極デイシッシュを作製し、非侵襲的に細胞の”心電図”をとることに成功した。さらに、これまで QT 延長を引き起こすことが既知の化合物について、濃度依存的な QT 間隔の延長を観察することに成功している。また、HERG 試験では、*in vivo* における QT 延長を的確に予測できなかった化合物についても、本試験系においては QT 延長を再現できた。現在、既にヒト iPS 細胞およびサル ES 細胞由来分化心筋細胞を用いた本試験系は、”QTtempo”として既に受託解析が事業化されており、ES、iPS 細胞由来細胞を用いたスクリーニングシステムで、創薬研究において実用化に至ったものは、日本初であると考えられる。

本実験系は、遺伝的背景の統一された細胞を事実上無限に供給できることに最大のメリットがある。さらには、いろんな遺伝的背景を持った ES、iPS 細胞をバンク化しておけば、遺伝的な理由に起因する QT 延長の出方の個人差についても検討可能であることが考えうる。さらには、HERG 試験だけで説明がつかなかった QT 延長の機序を本実験系を用いて解明することにより、さらに新たな QT 延長を引き起こすメカニズム解明にもつながると考えられ、本実験系を用いたさらなる基礎研究の進展も期待されるところである。

## 2)ヒト多能性幹細胞の試験管内分化系:脳組織を例に

笹井 芳樹

(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター)

幹細胞を生体内・生体外で人為的に操作する近年の幹細胞医学は、ヒト胚性幹細胞(ES 細胞)の利用が可能になったことを象徴として、一時代前の夢から現実への意向が急速に進んできている。例えば、神経系は再生能が低い典型的組織であるが、疾病・損傷等による神経細胞の欠損に対して、人為的に神経細胞・組織を補充できる可能性が出てくる。実際、最近の発生学の研究成果と幹細胞生物学の進歩が相まって、試験管内での再生医学的研究成果に臨床応用されるようになってきた。笹井先生らは、最新の脳発生メカニズムから明らかになってきた「発生場の微小環境」を試験管内で再現することで、マウスやヒト ES 細胞からの神経細胞への分化研究と産生技術開発を行なっている。

例えば、ES 細胞から大脳神経前駆細胞を誘導し、さらに大脳皮質や大脳基底核の神経細胞を誘導する新たな方法を確立した。これは、基本的に増殖因子を除いた培地で ES 細胞を浮遊凝集塊培養する SFEB (Serum-free Floating culture of Embryoid Bodies-like aggregates) 法とよばれる分化法の開発によるが、この開発により大脳皮質や基底核細胞、網膜細胞など神経系難病と関係の深い細胞も分化コントロールが可能になってきた。特に、大脳

皮質分化に最適化した SFEBq 法による培養では、7 割ほどの細胞が大脳皮質細胞に分化するのみならず、その細胞の集合体から相構造を持った大脳皮質組織(胎児型)が自己組織化的に形成されることも明らかになった。これらの成果は、神経発生の環境を試験管内で再現できることを示したものであり、同時に胚発生における神経誘導機構を解明する基礎研究がいかに重要であるかを改めて示している。

また、神経細胞移植による中枢神経系疾患の治療法の開発も期待されている。こうしたヒト人工多能性幹細胞(iPS 細胞)技術の臨床応用を目指すサルなどでの前臨床研究例として、ヒト ES 細胞を用いたパーキンソン病への細胞治療が挙げられる。これについては、近畿圏の複数の研究機関が連携して、その実現化への取り組みを本格化してきている。さらに、ROCK (Rho-associated coiled-coil forming kinase /Rho 結合キナーゼ) 阻害剤を用いる方法は、これまで困難であったヒト ES 細胞の大量培養を可能とするほか、ヒト多能性幹細胞で困難であった単細胞化も可能となるために遺伝子導入などにも利用できることから、再生医療のみならず、創薬や毒性試験などの産業応用にも貢献するものと思われる。

### 3) 多機能幹細胞の肝細胞への分化と薬物動態試験への応用

松永 民秀

(信州大学医学部附属病院薬剤部

現;名古屋市立大学薬学部臨床薬学教育研究センター)

医薬品開発の初期の段階で薬物相互作用を発現する可能性が低い化合物をいかに効率良く選択するかは、開発の効率化や安全性の向上に重要であると認識されている。近年注目されている胚性幹細胞(ES 細胞)は増殖能力に優れ、成体を構成する全ての細胞に分化可能である。したがって、ES 細胞由来の肝細胞が薬物動態試験など創薬研究への応用が期待されている。薬物代謝酵素シトクロム P450 (Cyp または CYP)は、医薬品等の酸化的代謝に関わる極めて重要な酵素であることから、この酵素の発現とその調節を中心に、その可能性について検討した。

ES 細胞は浮遊培養することにより胚様体(EB)と呼ばれる細胞凝集体を形成する。マウス ES 細胞より形成した EB を接着培養することにより肝細胞に分化させ、経時的に mRNA の発現解析を行った。その結果、肝細胞への分化の指標であるアルファフェトプロテインおよびトランスサイレチンの各 mRNA は培養 6 日目ですでに認められ、多少発現量に変動があるものの全期間を通して発現していることが確認された。一方、アルブミンの mRNA 発現は培養 6 日目では認められなかったが、培養期間が長くなるにつれて検出されるようになった。さらに、より成熟肝細胞での発現が知られるグルコース

6-リン酸化酵素の mRNA は 30 および 36 日目に検出された。Cyp1a1 の mRNA は既に EB 培養の 6 日目から発現が認められたが、その発現量は 24 日以降減少した。一方、Cyp3a11 と Cyp7a1 の mRNA は培養 30 日目以降検出された。このように、分化に伴う Cyp の発現は分子種間で異なることが明らかとなった。また、ヒト ES 細胞の肝細胞への分化において、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7 の mRNA 発現は、デキサメタゾン(DEX)の処理により顕著に誘導したが、成人肝細胞で CYP3A4 の強力な誘導剤として知られているリファンピシン(RIF)によって殆ど誘導は認められなかった。この誘導性は、ヒト胎児正常肝細胞における性質とよく類似していることから、胎児様の肝細胞に分化していることが示唆された。一方、EB を形成せずにアクチビン A とジメチルスルフォキシドにより肝細胞に分化させる方法にて行った場合、CYP3A mRNA 発現は DEX によっても誘導されたが、RIF によってより強く誘導され、成熟肝細胞様の誘導性を有していることが明らかとなった。

以上の結果より、ES 細胞から肝細胞に分化した細胞が薬物動態試験に利用可能であることが示唆された。

#### 4)ヒト薬物動態の定量的予測のためのヒト由来組織・細胞の活用

前田 和哉

(東京大学大学院薬学系研究科)

創薬の初期段階においては、医薬品候補化合物の薬物動態・薬効・副作用を臨床試験に至るまでに的確に予測し、最適な開発化合物のみを臨床試験に導入することにより、創薬の効率化を図る戦略が望まれている。これまでの研究から、ラット・マウスなどを用いた動物実験の結果とヒトにおける薬物動態は異なる事例が多く知られており、ヒト由来組織サンプルを用いた、ヒトにおける分子実態に即した薬物動態の予測の必要性が認識されている。特にヒト凍結肝細胞やヒト腎スライスなど組織サンプルが入手可能となっており、これらを用いた動態予測についても多くの事例解析が報告されつつある。

但し、ヒト組織サンプルを用いる上での問題点として、非常に高価で入手が困難であること、また、全てのロットのサンプルが動態解析に適切に用いられるわけではなく、あらかじめヒトサンプルを用いて観察したい活性を評価可能なプローブ基質を用いたパイロット試験を行い、活性の十分に見られる細胞のみを用いて本試験を行うことが必須である。また一般的に、薬物動態関連遺伝子は、培養時間依存的に急速に発現が低下することにも留意が必要である。

本講演の中では、ヒト組織由来サンプルを用いた *in vitro* 実験の結果に基づくヒト *in vivo*

における薬物の肝クリアランスの予測、ならびに肝取り込みおよび胆汁排泄過程におけるトランスポーターを介した薬物間相互作用における基質薬物の体内動態の変動予測に関して、方法論ならびに複数の薬物を用いた検証実験の結果を紹介した。いずれも適切なヒト組織サンプルであることを担保するために、あらかじめ典型的な基質を用いて観察したい活性については十分見られているものを用いた。

もし、ヒト ES 細胞ないしは iPS 細胞由来の分化細胞で、複数の薬物動態関連遺伝子が intact なヒト組織細胞と同程度発現しているなら、幹細胞の増殖は事実上無限であると考えられるので、必要なときに必要な量の細胞を分化・増殖させて、遺伝的背景の均一なヒト組織細胞を提供可能となるというのは、創薬スクリーニングへの利用を考えたときに、非常に魅力的であるといえる。従って、今後、適切な細胞系さえ構築できれば、薬物動態の精度よい予測が可能となる。さらには、遺伝的に改変した未分化細胞を分化させた細胞を利用することで、様々な薬物動態関連遺伝子の多型の影響を薬物ごとに直接検討することができる可能性があり、薬物動態の個人差の解析に向けた新しいプラットフォームが構築できることが期待される。

### さいごに

以上、幹細胞由来分化細胞や初代培養細胞を利用した創薬ツールに関して、様々な観点から4人の先生方にお話しいただきました。

ES細胞およびiPS細胞を用いた創薬スクリーニング系の開発については、淺井先生の示されたように、既に事業化が始まっているものもあり、この分野の将来について、非常に勇気付けられました。これからESないしはiPS細胞由来の分化細胞として、薬物動態を考える上で重要な肝臓・腎臓・小腸ないし血液脳関門を形成する血管内皮細胞、また薬効や副作用を考える上で重要な標的細胞が構築されなければ、これら細胞を用いて*in vitro*アッセイを行うことで、全身の薬物動態・薬効・副作用について、ヒトに関する定量的なデータを取得することができると考えられます。

ただ、初代培養細胞における注意点は、未分化細胞から分化させた細胞系にも成り立つことで、特に薬物動態関連遺伝子の機能が、培養直後から急激に低下するなど、実験のタイミングが難しい点、また、元のintactな組織細胞

と分化細胞がどの程度同じ細胞であるか、アッセイ中の時間の経過に伴う、各種遺伝子発現量の変動がどの程度であるか、などに留意する必要があると考えています。また、各細胞の性質に合わせた適切なアッセイ系の構築も必要になります。従って、今後、適切に細胞を分化させるための手法開発、各種細胞を用いた薬効・副作用の検討のための適切な*in vitro*アッセイ系および評価法の構築、また、それらの結果を統合して、適切な数理モデルにより連結したPK/PD (pharmacokinetics/pharmacodynamics) モデルの構築およびヒト*in vivo*における定量的な効果・副作用の予測の検証など、超えるべき課題はまだまだあります。しかし近い将来、ES細胞から事実上無限に、遺伝的背景の同じ細胞を調製することができれば、ばらつきが小さくかつ試験間で比較可能なデータの取得が可能となり、新たな創薬スクリーニング系として活躍の場は非常に多いと思っています。今後の研究の進展に期待したいと考えています。

(文責:信州大学医学部附属病院薬剤部 大森 栄)

(文責:東京大学大学院薬学系研究科 前田 和哉)

## (5)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

### 1) CYP3A-HAC マウスの作製と薬物代謝研究

千葉大学大学院薬学研究院 小林 カオル

### 2) ヒト肝細胞キメラマウスを用いた薬物代謝研究について

株式会社フェニックスバイオ 井上 多恵

### 3) ヒト肝キメラマウスの抗肝炎ウィルス薬の薬効評価とヒト肝毒性予測系の確立

株式会社フェニックスバイオ 加国 雅和

### 4) ヒト滑膜組織を移植した Xenograft model を用いた抗体医薬の評価

第一三共株式会社 斎藤 素子

### 5) 超免疫不全 NOG マウスの医薬品開発への応用の可能性

実験動物中央研究所 伊藤 守

#### はじめに

ヒト化モデル動物はヒトのタンパクが実験動物の臓器の中で発現して、ヒトと同様な生理機能を有する動物モデルと定義されている。その代表格として、昨年(2008年)9月5日に朝日新聞(全国版)に、日本生まれのヒト化マウス「医薬品開発の切り札に」と紹介された。ヒト肝細胞を持つキメラマウス“PXB マウス®”とマウス CYP3A をノックアウト(KO)してヒトの CYP3A シリーズを導入した“CYP3A-HAC マウス”が知られている。両ヒト化モデル動物は、ヒトに見られる薬効・毒性・代謝機能を一部有するため、医薬品開発の薬物動態研究において積極的に利用されつつある。また、新しいヒト化モデル動物の開発は、留まることなく次々と進められている。例えば、最近、新たに開発された重度の免疫不全を呈する NOD/Shr-scidIL-2R $\gamma$ -null( NOG )マウスは、従来の免疫不全マウスに比べて、移植したヒト細胞・組織の生着率が格段に向上するとの特長がある。このマウスを用いて、よりヒトに近いヒト化モデル動物が作製されている。その他に、近年、活発に開発が進められている抗体医薬においては、動物に対

して交差性を持たない場合が多い。よって、抗ヒト Fas 抗体および R-125225 の薬効および組織分布について、ヒト滑膜組織を移植した Xenograft model マウス(SCID-HuRAG マウス)を用いて評価された報告がある。

本シンポジウムではこれらのヒト化モデル動物の開発の現状と創薬研究への応用について、5名の先生方から発表がなされた。

「CYP3A-HAC マウスの作成と薬物代謝研究」と題して、千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室の小林カオル先生より発表があった。

“CYP3A4-HAC マウス”的作製はヒト人工染色体ベクター(human artificial chromosome: HAC)に CYP3A-ベクター(CYP3A4 クラスターを Cre-loxP システムを用いて転座クローニングすることで作成)をマウス ES 細胞に導入することで作製したマウスである。内在の CYP3A クラスターを KO したマウスを交配することで、内在の CYP3A が KO され、かつヒトの CYP3A クラスターを導入することが可能となる。

CYP3A-KO マウスおよび CYP3A-HAC/

KO マウスにおける CYP3A 活性を検討するため、これらマウスの肝ミクロソームを用いて、CYP3A 基質であるトリアゾラムの代謝活性を測定した。その結果、CYP3A-KO マウスの代謝活性はほぼ完全に消失したが、CYP3A-HAC/KO マウスにおいても低値を示した。さらに、CYP3A-HAC/KO マウスにおいて、ヒト CYP3A が関与する MBI (Mechanism-based inhibition)が評価可能であるかを検討するために、ヒト CYP3A に対して MBI を示す代表的な阻害剤・エリスロマイシンによるトリアゾラムの代謝活性への影響を調べた。

CYP3A-HAC/KO マウスの肝ミクロソームにおけるトリアゾラム代謝に対しては、ヒト肝ミクロソームを用いた場合と同様に MBI が観察された。加えて、他の複数の CYP3A 阻害剤を用いて検討した結果、CYP3A-HAC/KO の肝ミクロソームとヒト肝ミクロソームでは CYP3A を介するトリアゾラム代謝に対する CYP3A 阻害剤の MBI が良く一致することが明らかとなった。このことより、CYP3A-HAC/KO マウスは CYP3A の阻害に関する薬物相互作用を予測する有用なモデルとなる可能性が考えられた。

“CYP3A-HAC マウス”は肝臓と小腸の両方に CYP3A 遺伝子クラスターを発現する初めての CYP3A ヒト型マウスであり、ヒトにおける CYP3A を介した代謝を *in vivo* で評価する上で有用な系となることが期待される。

「ヒト肝細胞キメラマウス(PXB マウス)を用いた薬物動態研究について」と題し、(株)フェニックスバイオ R&D 部の井上多恵先生より発表があつた。

ヒト肝細胞キメラマウス(PXB マウス)はマウスの肝臓中にヒト肝細胞を 70 %以上占めるヒト化

モデル動物である。作製方法は肝障害と免疫不全 (SCID) を有するホモ型マウス (*uPA*<sup>(+/+)</sup>/SCID マウス) に、市販の凍結ヒト肝細胞を脾臓から注入移植して作製する。このように作製された PXB マウスにおける薬物動態・薬物代謝の成績は、ヒトにおける *in vivo* を予測することができる。今回、その主な試験系について紹介があった。

#### 【PXB マウスを用いた CYP プローブのカクテル投与試験】

創薬初期段階のスクリーニング系に 1 匹の動物に複数の化合物を投与し、PK パラメータを短時間で順位付けするカクテル投与試験がある。この方法を PXB マウスに応用し、CYP 分子種特異的基質である 5 化合物 caffeine (1A2), tolbutamide (2C9), omeprazole (2C19), dextromethorphan (2D6), erythromycin (3A4) を *p.o.* および *i.v.* 投与し、PXB マウスにおける AUC および BA を検討した。その結果、AUC および BA は各 CYP 基質において固有の活性を示すことが明らかとなった。このことより、PXB マウスに探索合成された数化合物の高品質リード化合物をカクテル投与することで、薬物動態上でのランキングを実施し、ヒトで良好な薬物動態を示す医薬候補化合物を選択できるものと考えられる。

#### 【PXB マウスを用いたバランススタディ】

ヒトとの類似性を検証する目的で、代謝および排泄に種差がある RI 標識化合物 <sup>3</sup>H-ketoprofen, *S*-<sup>3</sup>H-warfarin および <sup>14</sup>C-diazepam を PXB マウスに投与した際の総放射能活性の尿糞累積排泄率をヒトの報告と比較検討した。その結果、PXB マウスにおける尿中放射能累積排泄率は <sup>3</sup>H-ketoprofen が 80.3 %, *S*-<sup>3</sup>H-warfarin が 81.7 % および <sup>14</sup>C-diazepam が 70.2 % と尿中への排泄がほと

んどであり、その値はヒトでの報告と近似した結果が得られた。

#### 【PXB マウスを用いたヒト代謝物プロファイルの予測】

ヒトとの代謝プロファイルとの類似性を検討するために、肝臓で代謝され尿中に排泄される <sup>14</sup>C-diazepam を PXB マウスに投与した際の尿および血漿中代謝物プロファイルをヒトの報告と比較検討した。その結果、尿および血漿中にはヒト主代謝物である nordazepam, temazepam, oxazepam が検出され、その代謝物存在比率もヒトと類似した結果となった。このことから、肝代謝型の化合物においては、PXB マウスを用いた代謝プロファイルを検討することで、ヒトの代謝を反映することが示唆された。

「ヒト肝キメラマウス(PXBマウス)の抗肝炎ウイルス薬の薬効評価とヒト肝毒性予測系の確立」と題して、(株)フェニックスバイオ受託試験部の加国雅和先生の発表があった。

#### 【抗肝炎ウイルス薬の薬効評価】

抗 HCV 薬の評価に利用する HCV 感染 PXB マウスは、次の方で作製している。感染源には HCV Genotype 1b と 1a の 2 種類を使用しており、PXB マウスに  $1.0 \times 10^4$  copies/mouse で接種する。接種後 3 週目と 4 週目にマウスから血液を採取し、血清分離・RNA 抽出・cDNA 合成を行い、リアルタイム RT-PCR にて血清中 HCV RNA 濃度を測定し、 $1.0 \times 10^6$  copies/mL 以上かつプラトーと判断された個体を実験に用いる。最も重要なことは、ヒト肝細胞に HCV を持続感染させる動物モデルは、現在するものとしてヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウスや類似モデルを含む)のみであることがある。PXB マウスは、従来より抗 HCV 薬

効評価に利用されているチンパンジーに代わる重要な抗 HCV 薬効評価モデルとして認知されている。この HCV 感染 PXB マウスを用いた臨床において最も標準的な治療薬として使われている Peg-IFNa において、著効な薬効を示す結果が得られた。また、移植ホスト動物 (uPA<sup>(++)</sup>/SCID マウス) の特徴を反映して、T 細胞と B 細胞を経由する抗 HCV 作用は当モデルでは奏功しないため、得られる抗 HCV 効果がこれらのリンパ細胞を介さないメカニズムであるシンプルな結果として理解することが可能である。

#### 【ヒト肝毒性予測系としての開発】

移植ホスト動物 (uPA<sup>(++)</sup>/SCID マウス) の特徴として、uPA 発現によるマウス肝細胞での障害によって AST と ALT のコントロール値が高いため、PXB マウスを用いたこれらの 2 項目をマーカーとして肝毒性をモニタリングする方法は困難であった。そこで、積水メディカル株式会社との共同研究で遺伝子発現解析によるヒト肝毒性予測法を PXB マウスに適用すべく開発を進め、現在までに評価に供した薬物は、ヒトにおいて急性肝毒性型として分類される 7 種の他、慢性毒性型として 7 種、中間型として 2 種および非肝毒性物質として 6 種に上る。これらの薬物を PXB マウスに投与後、肝臓を摘出して、遺伝子発現の解析をした結果、ヒトでの肝毒性発現の予測に有用と考えられる遺伝子マーカーを特定し、これらのマーカー遺伝子の変動を指標として、ヒト肝毒性予測系の確立に成功した。

「ヒト滑膜組織を移植した Xenograft model を用いた抗体医薬」と題して、第一三共(株)薬物動態研究所の斎藤素子先生の発表があった。

本試験で用いたモデル動物は、関節リウマチ患者から採取した滑膜組織を SCID マウス

(SCID-HuRAg mouse)の背部皮下に移植したものであり、ヒト関節リウマチの滑膜じゅう毛状の肥厚、滑膜細胞の増殖、炎症細胞の浸潤などが観察される。さらに、関節リウマチ患者で見られるのと同様に、マウス血清中にリウマチ因子が増加することも確認されている。本モデルは新規の Xenograft model であり、今後、関節リウマチ薬の薬効評価に有用な動物モデルとして期待されている。この SCID-HuRAg マウスを用いた薬効評価において R-125224(マウス型の抗ヒト Fas 抗体 m-HFE7A より CDR グラフィティング法によりヒト化された抗体)を投与後、移植片中の増殖した滑膜細胞および炎症性の浸潤細胞が多く消失することが認められた。また、SCID-HuRAg-pit model(滑膜組織と象牙と一緒に移植)では、R-125224 による移植滑膜組織中の CD4+ 細胞の減少と破骨細胞の抑制効果が観察された。これらより、本マウスを用いることにより、R-125224 が活性化リンパ球を抑制して、関節リウマチの病態を改善させる可能性が示唆された。また、<sup>125</sup>I-R-125224 を本マウス投与すると移植したヒト滑膜に高い濃度の放射能が観察された。R-125224 は SCID-HuRAg マウスにおいて、特異的に滑膜組織へ分布することで、薬効を発揮するものと考えられている。以上より、本モデルは抗体医薬の臨床評価を予測する新しい *in vivo* モデル系として有用である。

「超免疫不全 NOG マウスの医薬品開発への応用の可能性」と題して、(財)実験動物中央研究所 の伊藤守先生から発表があった。

NOG マウスは従来の免疫不全マウスと比較して、異種細胞の生着率は極めて優れており、その分化性も高いことが明らかにされている。本マウスに臍帯血由来の造血幹細胞を移植すると、多様な造血細胞に分化する。マウスの末梢血の 30~60%、脾臓や骨髄では 60~80% がヒト造血細胞で占められていることから、本マウスは「血液リンパ系ヒト化マウス」として世界的にも注目されており、ヒトリンパ球に特異的に感染する HIV-1, HTLV-1 や EBV などの感染症モデルとして有用である。最近、NOG マウスに uPA 遺伝子を導入して作製された uPA-NOG マウスはホモ同士の交配で作製され、ヒト肝細胞置換マウスが効率良く作製できる。重度免疫不全マウスである NOG マウスとその改良型マウスは新たなヒト化モデル動物として期待されている。

#### おわりに

医薬品開発の薬効評価、薬物動態・薬物代謝および毒性評価にヒト化モデル動物の実用化が高まることで、臨床効果、臨床薬物動態および副作用の予測精度が高まり、新薬の成功率の向上と医薬品開発の効率化に貢献できるものと期待される。

(文責: デイ・スリー研究所 堀江 透)

## 4. 市民公開シンポジウムの報告

### 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

日時: 2009 年 5 月 23 日(土) 13 時 30 分~17 時 00 分

会場: 昭和大学 上條講堂

司会: 深尾 立(千葉労災病院)

北田 光一(千葉大学医学部附属病院)

■ 下部尿路症状の病態について

伊藤 晴夫先生(千葉大学名誉教授)

■ 下部尿路症状 ー最新の治療法と予防法ー

阿波 裕輔先生(千葉大学医学部附属病院)

■ ハルナール研究開発物語

宮田 桂司先生(アステラス製薬株式会社)

■ 総合討論

HAB 研究機構の市民公開シンポジウムは、毎回「身近な病気とその治療薬の開発物語」というテーマで年 2 回開催している。第 14 回となる今回のシンポジウムでは、「排尿障害」をとりあげ、千葉大学名誉教授の伊藤晴夫先生に講演と企画をお願いしたところ、伊藤先生から「トイレのことを気にしない生活」という主題と排尿障害治療薬としてハルナールのご推薦をいただいた。

伊藤先生はまず排尿障害が、頻尿・尿意切迫・尿失禁・排尿困難・残尿感といった尿に関わる一連の症状を含むため、これら膀胱から尿道の出口までが関係する症状をひとまとめにして下部尿路症状 (Lower Urinary Tract Symptoms : LUTS) と呼ぶことになったことを説明された。

正常な排尿は、まず膀胱内に十分な尿が貯

まると尿意を感じ、トイレに行って排尿しようと腹圧をかけ、尿道が弛み始め、膀胱が収縮し尿は尿道口からからだの外へ排出され、排尿が終わるとともに尿意は消えるという一連の生理現象であり、正常な成人であれば、1 回に 200 から 400mL の尿をする。このような正常な排尿と蓄尿が生涯繰り返されるわけであるが、下部尿路に何らかの問題があると、正常な排尿あるいは蓄尿が障害され LUTS が現れるようになるということであった。

女性の場合は、妊娠出産や更年期のホルモン低下が原因となり、骨盤底筋がゆるみ腹圧性尿失禁がおこりやすくなるということで、最近になって世界的に、これら頻尿や失禁をまとめて過活動膀胱というようになったということである。

一方男性の場合は、加齢とともに前立腺が肥大し、最初のうちは、筋肉の異常な動きを生じやすい過活動膀胱として症状がでて、やがて、

さらに膀胱の働きが悪くなってきて残尿が生じたりと低活動膀胱になる。そして、だんだん残尿が増えしていくことで腎臓のほうにも悪影響がはじめ、慢性腎不全に発展する場合もあるということであった。

伊藤先生のご講演を受けて、阿波裕輔先生からは、主にLUTSの予防と治療に関してご講演をいただいた。LUTSを訴える患者は最近増加しており、専門医による適格な治療で症状が改善するということであった。過活動膀胱については、抗コリン薬を服用しながら理学療法などをうけることが主な治疗方法となるということであった。また、男性の前立腺肥大症には基本的には $\alpha$ 1ブロッカーが治療の柱となり、症状に応じて、抗男性ホルモン剤、漢方薬、植物製剤等が処方されるとのことであった。また、内服薬で効果がない場合は、温熱療法であるとか、高温度治療、レーザー切開術とか、前立腺組織内レーザー凝固術(ILCP)、さらに経尿道的前立腺切除術で治療されるとのことであった。

休憩後、アステラス製薬株式会社宮田桂司先生より「ハルナール研究開発物語」と題して講演をいただいた。アスピリンやペニシリンを例

に、医薬品開発の歴史そして新薬開発の現状を詳細にご説明いただいた。前立腺肥大症で排尿障害のある患者に処方されるハルナールは、交感神経の $\alpha$ 1受容体を遮断して、 $\beta$ 受容体作用を増強するという薬理作用を持つ。そして、 $\alpha$ 1受容体サブタイプの分布が組織特異的で、LUTS組織と他の平滑筋とで異なることから、ハルナールは血管や中枢神経への作用が比較的少ない、副作用の少ない $\alpha$ 1A受容体ブロッカーとして前立腺肥大症をもつ排尿障害を改善する薬として処方される。

今回の市民シンポジウムでは、今回のハルナールの名前の由来から、開発の発端となったMRと泌尿器科の医師との会話まで聴衆には記憶に残ったことと思う。そして、このハルナールの開発の例は、前立腺肥大症による従来の前立腺切除手術件数の激減ということで、ひとつの新薬の開発により、病気の治療が外科的治療から内科的治療に根本的に変わるということを市民の皆様に御理解いただけたと思う。

(文責:HAB研究機構事務局)



## 5. 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4弾「グリア細胞: 脳機能発現の隠れた立役者」です。記憶や学習といった脳の高次機能は、実はグリア細胞によって支えられている可能性が高いということで、脳研究科学の最先端の解説です。

### 脳研究の最先端とその基礎研究

#### 最終回: グリア細胞: 脳機能発現の隠れた立役者

東京薬科大学 名誉教授

工藤 佳久

#### はじめに: 脳機能のサポート役、グリア細胞に光が

これまで、脳機能のごく一部であるが、重要な機能とそれを解き明かすための研究法について述べてきた。その中には一度も登場しなかつたが、極めて重要な役者が存在する。グリア細胞である。これまでの脳に関する教科書や解説書にはごくわずかしか取り上げられていない日陰者の細胞群である。その名、「グリア」は「glue:膠(にかわ)、接着剤」が語源である。発見された頃は細胞だとは見なされていなかったのだ。神経細胞の間を埋める漆喰かセメントのようなものと考えられての命名なのだ。その後、細胞であることが認識された現在でも、不当にもグリア細胞(膠細胞)と呼ばれている。グリア細胞はヒトの脳にはニューロンの約10倍存在すると言われている。その主な種類はマクログリアに分類されるアストログリア(アストロサイト)とオリゴデンドログリア(オリゴデンドロサイト)に加えて、

#### □ワンポイント解説□

連載の最後を飾る言葉は「脳科学はこれからが面白い」。益々進歩するこの世界に終わりはないように感じられます。

サイズが小さいミクログリアの三種である。進化に伴ってニューロンに対するグリア細胞の存在比が高まると考える学者もいる。高度な脳機能の発現に不可欠な細胞群なのである。その重要性が20世紀末から、急に注目されるようになってきたのだ。

#### グリア細胞の多様な機能

三種のグリア細胞について一つ一つその機能と重要性について考えてみたいが、与えられた紙幅ではとても足りないので、ここでは筆者が最も深く関わっているアストログリアについて、ほんのさわりの部分のみについて述べることに

する。

以前からアストログリアが単なるセメントや糊ではなく、脳機能を支える裏方として重要であることは認識されていた。血管とニューロンの間に介在し、血管からニューロンへのエネルギー源の供給に関与する。この位置関係から、「血液脳閂門」の実態ではないかと考えられている。さらに、神経線維の終末から遊離された神經伝達物質を取り込む機能を持つことも重要である。神經伝達物質は伝達の仕事が終了したら、シナプス周辺からなるべく早急に除去されなければならない。その強力な取り込み機構を担っているのがアストログリアである。この細胞には脳内で最も頻繁に使われる興奮性伝達物質、グルタミン酸の取り込みに使われるトランスポータータンパク質が発現している。このタンパク質をノックアウトしたマウスは生後しばらくすると、わずかな刺激をきっかけにけいれん発作を起こして死亡する。ある種の「てんかん」はこのシステムの異常による可能性も指摘されている。その他、多様なサイトカイン類を遊離して、神經の生存や突起の伸長に関与していることもすでにかなり以前から報告されている。それならばそれで十分必要な細胞じゃないかと思われるだろう。そう、この細胞の機能は脳機能維持に必須である。「膠細胞」と呼ばれるような曖昧な存在ではないことは認められているのだ。しかし、そんな程度ではない。最近はこの細胞がこれまでニューロンのみが関与していると考えられていた、情報処理にも関与する可能性を持つことが明らかにされてきたのだ。

### 細胞内カルシウムイオン濃度計測法がアストロサイトを再認識させた

そのきっかけは細胞内カルシウムイオンの計測である。実はグリア細胞が神經伝達物質に反応して細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を生

じさせることを最初に発見したのは筆者のグループである。1984年に遡るが、当時、細胞内カルシウムイオン濃度の計測が何とかできるようになった時、最初に実験材料にしたのが C6-Bu1 と呼ばれるアストログリア由来のクローン細胞であった。セロトニンを適用すると顕著な細胞内カルシウム濃度の上昇が生ずるのである(文献 1, 2)。我々の論文に対して、グリア細胞がそんな反応をするはずないと様々なクレームはついたものの、アストロサイトーマ(アストログリア腫)由来の細胞だからそんなこともあるかもしれないと言った認知されたものだ。その後、1989年にフランスから留学してきた研究者との共同研究の途上で、ラットの脳から初代培養した「正常の」アストログリアがグルタミン酸に反応して、見事なカルシウム上昇を引き起こすことを見いだしたのだ。確認実験をして投稿したが、アメリカのグループの論文に先を越され、我々の論文は後塵を拝することになってしまった(文献 3)。

### アストログリアは積極的にニューロンと情報交換を行う

先陣争いはともかく、こうして、アストログリアも神經伝達物質に反応して「活動する」ことが認識されると、世界中で研究が始まった。驚いたことに、セロトニン、グルタミン酸のみではなく、ヒスタミン、ATP 等数多くの神經伝達物質に反応するばかりか、アストログリア自体がグルタミン酸や ATP を放出してニューロンを活動させるのである。こうなると、アストログリアは単なるセメント、不要伝達物質除去、栄養運搬というような受動的な脇役ではなく、積極的に脳の情報伝達に関与する重要な要素ということになる。これは 20 世紀末までに多くの脳科学者が、ニューロンの活動とそのネットワークを解明すれば脳の機能は解明できると信じて取り組んできた研究方向に大きな修正を要求することになる。筆者は

その音頭取りの一人として、この可能性を固く信じている。もちろん現時点では、決して誰もがこの可能性を認めているわけではない。しかし、1985年にAINシュタイン博士の脳を詳細に調べた研究グループが「彼の大脳皮質の一部では、ニューロンに対するアストログリアの存在比が、同年齢の正常人と比較すると有意に高かった」と報告していたことに再び注目が集まるなど、21世紀の脳研究の新しい展開の重要な糸口になっている(文献4)。

### グリア研究が拓く新しい脳の世界

筆者が領域代表になって、平成15年度から19年度までの5年間、文部科学省の特定領域研究班「グリアニューロン回路網による情報処理機構の解明」において延べ60名の班員と共に行った研究の中でも、様々な新しい側面が発見された。特に重要だと思われるのは、統合失調症、うつ病などの精神疾患の原因がアストログリアの異常に起因する可能性が指摘されてきたことである。これまで、精神の病はニューロンの異常に起因すると考え、その治療対策を練ってきた臨床医師、基礎医学研究者、製薬会社の研究者達にとって大きな転機のはずである。

ここでは紹介できなかったが、オリゴデンドログリアやミクログリアについても、信じられないほど重要な発見が次々になされ、実に充実した5年間であった。今後、脳研究がどのように変化してゆくのか、定年後すでに5年目を迎えて、研究の現場からオブザーバーの立場に移行した筆者としては、歯がゆくも楽しみな日々である。

### おわりに：脳科学はこれからが面白い

私が担当させて頂いた脳のシリーズも今回が終わりである。「脳研究の最先端」とは言ひながら、不勉強な私の興味の範囲での最先端ということで、読者の方々が知りたいと思っておられる最先端の脳科学とは若干離れたものであったかもしれない。しかし、脳は運動、感覚、記憶、情動、知性など高次機能の中枢であり、脳が関わる機能は極めて多様で広範である。そう考えれば、四回の連載ではこのあたりが限界である。マスコミが作り出した脳科学ブームはそれなりに意義のあることであると理解しているが、まだまだ不明なことが山のようにある脳の機能についてあまり単純に「理解できた」と考えて欲しくない。脳機能の最終解明にはまだ時間がかかる。これから面白くなる学問である。

### 【参考文献】

- 1) Sugino,H., Ogura,A. Kudo,Y. and Amano,T. Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  elevation induced by a neurotransmitter in a glial cell clone. *Brain Res.* 322: 127 - 130 (1984)
- 2) OguraA., Ozaki,K. Kudo,Y. and Amano, T. Cytosolic calcium elevation and cGMP production induced by serotonin in a clonal cell of glial origin. *J. Neurosci.* 6: 2489 - 2494 (1986)
- 3) Barry,J.de, Ogura,A. and Kudo,Y.  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization in cultured rat cerebellar cells: Astrocytes are activated by t-ACPD. *Europ. J. Neurosci.* 3: 1146 - 1154 (1991)
- 4) Diamond,MC, Scheibel,AB, Murphy,GM and Harvey Y On the brain of a scientist: Albert Einstein *Exp. Neurol.* 88: 198-204 (1985)

「脳研究の最先端とその基礎研究」シリーズ連載は、今号の掲載を以て最終回を迎えました。

筆者の工藤先生には、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。 HAB 研究機構事務局一同

## 6. HAB 研究機構 会員の貢

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。

### 薬剤によって引き起こされる有害事象回避のための トランスポーター研究

千葉大学大学院薬学研究院生物薬剤学研究室

設楽悦久、関根秀一、堀江利治

#### はじめに

医薬品開発を行う上で、優れた薬効を持つ化合物を目指すだけでなく、毒性(有害事象)の少ない薬を目指すことも必要であります。また、実際にヒトに投与したときに、高い薬効を發揮し、有害事象を引き起こさないような、優れた動態特性を有する化合物を開発するということも重要であります。Lazarou らによると、米国における1994年における入院患者の死に至った原因の第4位は薬による有害事象であると報告されており(JAMA, 1998)、こうしたことを考えても毒性の低い医薬品開発を目指すことが重要であると考えられます。私たちの研究室では、特に薬物の体内動態を研究することで、有害事象を回避することを目指した研究を行っています。薬物動態に関する研究では、複数の医薬品を併用したときに互いの体内動態を変えることによって有害事象を起こす薬物間相互作用に着目し、特にトランスポーターを介した取り込み過程で生じる薬物間相互作用の機序解析を行っています。また、薬物がトランスポーターの機能を変化させることで、生体内で必要な内因性の成分や老廃物の輸送を変化させるために生じる有害事象に関する研究も行っています。ここでは、これらの薬物による有害事象を軽減する

#### 口ワンポイント解説口

米国の有害事象死は死因の第4位。

ヒト肝細胞や肝スライスを用いてトランスポーターを研究する意義は大きい。

ことを目的としたトランスポーター研究について紹介いたします。

#### トランスポーターレベルで生じる薬物間相互作用

薬物療法を行う際に、複数の薬剤の併用が一般的に行われています。しかしながら、複数の薬剤を併用することによって、それぞれの薬理効果を変化させたり、体内動態を変化させたりすることがあります。これらを薬物間相互作用と呼んでいます。併用薬によってトランスポーターが影響を受けることにより、薬物体内動態を変化させることによって生じる薬物間相互作用は、近年になって報告されはじめたのですが、その報告例が増えるにつれて注目されるようになってきました。私たちの研究室では、トランスポーターレベルでの薬物間相互作用の機序について研究を行っています。免疫抑制薬として用いられるシクロスボリンは、Organic anion

transporting polypeptide (OATP)ファミリーに属する有機アニオントransporterの機能を臨床で用いられる血中濃度で阻害し、薬物間相互作用を引き起します。シクロスボリンは、特に多くの種類の医薬品との相互作用の報告例があることから、阻害効果の持続性という観点から研究を行い、ラットを用いた実験により、シクロスボリン投与から数日経った後でも、トランスポーター阻害が持続することを明らかにしました。シクロスボリンが持続的な阻害を起こすということは、この薬剤を一度服用すると、その血中濃度が低下した後であっても、長期間にわたって、トランスポーターを阻害し続けることを意味しており、それだけ重大な薬物間相互作用を起こす可能性が高くなります。トランスポーター阻害の持続性について、さらなる検討を行うために、ラットの肝細胞あるいはトランスポーター遺伝子を導入し、発現させた細胞を用いた実験を用いて、このことを確認しました。現在、持続的な阻害を起こす機序を解明すべく研究を行っております。このようなトランスポーターの持続的な阻害がヒトにおいても見られることを確認するためには、ヒト肝細胞を用いた研究が不可欠となります。こうした研究を行うことで、ヒトトランスポーターに対する影響が明らかとなれば、ヒトでの薬物間相互作用の程度を予測することができ、臨床での薬物の安全な使用につながっていくものと信じています。

#### トランスポーター局在変化による機能制御

私たちの研究室では、肝臓でのトランスポーターの局在変化による機能低下の機序に関する研究も行っております。トランスポーターの機能は、その発現量が変化することによっても制御されうるのですが、細胞表面に発現して膜透過に関与しているトランスポーターの局在が変化し、内在化することによっても機能低下が生じます。この内在化現象について、特に肝臓内

で生じる活性酸素種による酸化ストレスと関連づけて研究を行ってきました。肝臓は、薬物および生体内で生じた老廃物を解毒する臓器であり、その過程において酸化ストレスを生じます。これを除去するために、肝臓内には抗酸化物質としてのグルタチオンが存在しています。ラットにおいて、酸化ストレス時には、グルタチオンの胆汁中への汲み出しを行うトランスポーターである multidrug resistance associated protein 2 (Mrp2) が内在化することによって機能低下することを明らかにしました。これは、グルタチオンの肝細胞外への流出を抑えるという細胞保護的な作用であると考えられます。しかしながら、一方では、これによって、胆汁流量の低下や胆汁うっ滞といった障害(有害事象)も生じます。この機序について検討を行い、酸化ストレスによってトランスポーターの内在化が起きる一方で、その回復に伴ってトランスポーターの再局在が起き、肝細胞内の酸化還元状態によってトランスポーター機能が制御されていることを明らかにしました。こうしたトランスポーター機能の制御は、薬剤投与あるいは病態によって生じる酸化ストレスによっても生じる可能性があります。そこで、肝細胞あるいは肝スライスを用いた研究によって、トランスポーター内在化現象を観察し、その分子レベルでの機序の解明を目指した研究を行っています。

#### 最後に

今回、HAB 研究機構の NEWS LETTERにおいて、私たちの研究室で行っている研究を紹介することで、広く知っていただく機会をいただきまして、心より感謝いたします。今後とも、ヒト肝細胞や肝スライスなどを使用した基礎研究を通して、ヒトにおける薬剤の安全な使用に寄与することができるよう尽力していきたいと考えております。

## 7. 会議議事録

### (1) HAB 研究機構 第 17 回理事・監事会議事録(抜粋)

日時:2009 年 2 月 16 日(月)、18 時—20 時

場所:東京駅地下八重洲クラブ第 11 会議室

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、定款 39 条に基づいて深尾 立理事長が議長となり第 17 回理事・監事会が開催された。また、議事録署名人として、小林 智理事、佐藤 哲男理事を選任した。

#### 1. 審議事項

- 1) 小林 智総務委員長より、2008 年度活動報告案が説明された。審議の結果、2008 年度活動報告案は理事会案として承認された。
- 2) 諏訪 俊男財務委員長より、2008 年度補正予算案が説明された。一般会計は、収入、支出ともほぼ予算どおりであり、本年度より賛助会費を 70,000 円にしたために支出超過にはならなかつたことが説明された。また、事業会計収入の部は、2006 年度並みの収入となつたことが説明された。審議の結果、2008 年度補正予算案は理事会案として承認された。
- 3) 事務局より、2009 年度活動計画案が説明された。協議の結果理事会案として承認された。

4) 事務局より、2009 年度予算案に基づき説明された。協議の結果、理事会案として承認された。また、総会で予算案が承認されるまでの間、本予算案で暫定的に事業を運営していくことも承認された。

5) 役員改選の件: 第 3 期役員の任期が本年 5 月末に満了するため、第 4 期役員案を池田 敏彦副理事長、小林 真一副理事長(理事選挙管理委員会)で役員の選出を検討することとした。

#### 2. 報告事項・その他

- 1) 佐藤理事より、NDRI から、2009 年のパートナーシップを値上げしたいという連絡があったことが報告された。3 月に NDRI で会議があるため、HAB 研究機構の財務状態を説明し、パートナーシップに関して交渉することが説明され了承された。
- 2) 事務局より、2008 年度の倫理委員会審査の情況について報告された。今年度は新たに、倫理委員会が設置されていない工学部系の研究機関から申請があり、倫理委員会で検討を行った結果、工学部系でも今後ヒト組織を用いた研究は増えていくことが予想されるため、倫理委員会を設置し審査を受けるように促し、状況等を勘案し所属機関の長か

ら HAB 研究機構に審査の委託がある  
のであれば暫定的に委託審査を受ける  
という方針を決定した。

以上

## (2) HAB 研究機構第 18 回理事・監事会、 第 6 回評議員会合同会議議事録(抜粋)

日時:2009 年 5 月 22 日(金)12 時-13 時

場所:昭和大学 1 号館 5 階会議室

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たした  
ので有効に成立した旨が報告された後、定款  
39 条に基づいて深尾 立理事長が議長となり  
第 18 回理事・監事会、第 6 回評議員会合同会  
議が開催された。また、議事録署名人として、  
小林 智理事、佐藤 哲男理事を選任した。

### 1. 審議事項

1)小林 智委員長より、2008年度活動報告案  
が説明された。深尾議長より、他学会への共  
催、後援に関しても事業活動として記録する  
ことが提案され、協議の結果、1 月に開催さ  
れたシンポジウム「医薬品開発のための細胞  
アッセイ技術」への共催を活動報告に加える  
こととした。審議の結果、2008 年度活動報告  
案は理事会案として承認された。

2)事務局より、2008 年度決算案が説明された。  
審議の結果、2008 年度決算案は理事会案と  
して承認された。また、武井 元昭監事より、5  
月 20 日に事務局より提出された 2008 年度  
決算書について証拠書類を精査した結果、  
適正妥当と認められた旨の報告がされた。

3)小林 智総務委員長より、2009 年度活動計  
画案が説明された。協議の結果理事会案と  
して承認された。

4)事務局より、配布資料 9 ページに基づき、  
2009 年度予算案が説明された。審議の結果、  
2009 年度予算案は理事会案として承認され  
た。

5)第 5 期役員選任について:深尾理事長より、  
第 4 期役員(任期:2007 年 6 月 1 日から  
2009 年 5 月 31 日まで)の任期が本年 5 月  
末で満期となることから、選挙管理委員会を  
設置し、副理事長の池田 敏彦理事と小林  
真一理事が委員となり、役員改選案が検討さ  
れてきた経緯が説明された。協議の結果、理  
事会案として承認された。

理事 雨宮 浩(任期満了再任)

理事 五十嵐 隆(任期満了再任)

理事 池田 敏彦(任期満了再任)

理事 泉 高司(新任)

理事 岡 希太郎(任期満了再任)

理事 神村 秀隆(任期満了再任)

理事 小林 英司(新任)

理事 小林 智(任期満了再任)

理事 小林 真一(任期満了再任)

理事 佐藤 哲男(任期満了再任)  
 理事 須賀 哲弥(任期満了再任)  
 理事 杉山 雄一(新任)  
 理事 諏訪 俊男(任期満了再任)  
 理事 深尾 立(任期満了再任)  
 理事 堀井 郁夫(新任)  
 理事 森脇 俊哉(新任)  
 理事 安原 一(任期満了再任)  
 理事 山添 康(任期満了再任)  
 理事 吉田 武美(任期満了再任)  
 監事 飯島 倍雄(任期満了再任)  
 監事 武井 元昭(任期満了再任)

なお、深尾理事長より今期をもって退任される以下の4名についてこれまでの貢献に謝意が述べられた。

理事 小幡 裕一(任期満了退任)  
 理事 草野 満夫(任期満了退任)  
 理事 須藤 賢一(任期満了退任)  
 理事 吉村 義信(任期満了退任)

その他:

新評議員として4名が理事から推薦されてい  
ることが説明され、理事会として新評議員候  
補として承認した。

#### NDRI会議報告:

佐藤理事より3月20日に開催された、NDRIとの会議で、2008年度に実際に供給されたものの、研究者が使えなかった試料の問題を改善するよう要求したことと、現在まで供給が進んでいない臓器・組織に関しては、なるべく早い時期に供給されるよう要請してきたことが報告された。

雨宮理事より、人試料委員会の報告とともに心臓死ドナーから組織を研究目的でご提供いただく計画に関して進捗が報告された。また、臓器移植法の改正の審議が国会で行われていることにあわせて、移植不適合(不使用)臓器・組織を研究目的で御提供いただくために、省令を変更するよう関係9学会とともに厚生労働大臣宛要望書を準備していることが説明された。

北田 光一学術年会長の代理で有吉 範高年会組織委員から、今回の学術年会の企画などについて報告された。

以上

### (3) HAB 研究機構第7回総会議事録(抜粋)

日時:2009年5月22日(金)13時15分-13時45分

会場:昭和大学 上條講堂

出席者数:74名(内委任状49名)

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たした  
ので有効に成立した旨が報告された後、議長

の選出方法を諮ったところ、満場一致をもって  
深尾 立理事長が議長に選出された。深尾 立  
理事長から開会挨拶の後、以下の議案審議に  
入った。

第1号議案: 2008年度活動報告

小林 智総務委員長より、HAB研究機構  
2008年度活動報告案が説明され、これを議

場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

#### 第 2 号議案:2008 年度決算報告

諏訪 俊男財務委員長より、HAB 研究機構 2008 年度決算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。決算報告の後、本決算案に関して武井元昭監事より 5 月 20 日市川研究所に於いて証憑書類を精査した結果、適正妥当と認められたとの監査報告があった。

#### 第 3 号議案:2009 年度活動計画案

小林 智総務委員長より、HAB 研究機構 2009 年度活動計画案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

#### 第 4 号議案:2009 年度予算案

諏訪 俊男財務委員長より、HAB 研究機構 2009 年度予算案が説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

#### 第 5 号議案:第 5 期役員選任について

深尾理事長より、第 4 期役員(任期:2007 年 6 月 1 日から 2009 年 5 月 31 日まで)の任期が本年 5 月末で満期となることから、選挙管理委員会を設置し、池田 敏彦副理事長、小林 眞一副理事長が委員となり、役員改選案が検討されてきた経緯が説明された。意見交換の後、改選案を議場に諮ったところ、満場一致をもって可決された。選任された理事および監事は以下の者で、被選任者は、いずれもその就任を承諾した。

理事 雨宮 浩(任期満了再任)

理事 五十嵐 隆(任期満了再任)  
 理事 池田 敏彦(任期満了再任)  
 理事 泉 高司(新任)  
 理事 岡 希太郎(任期満了再任)  
 理事 神村 秀隆(任期満了再任)  
 理事 小林 英司(新任)  
 理事 小林 智(任期満了再任)  
 理事 小林 真一(任期満了再任)  
 理事 佐藤 哲男(任期満了再任)  
 理事 須賀 哲弥(任期満了再任)  
 理事 杉山 雄一(新任)  
 理事 諏訪 俊男(任期満了再任)  
 理事 深尾 立(任期満了再任)  
 理事 堀井 郁夫(新任)  
 理事 森脇 俊哉(新任)  
 理事 安原 一(任期満了再任)  
 理事 山添 康(任期満了再任)  
 理事 吉田 武美(任期満了再任)  
 監事 飯島 倍雄(任期満了再任)  
 監事 武井 元昭(任期満了再任)

なお、深尾理事長より今期をもって退任される以下の 4 名についてこれまでの貢献に謝意が述べられた。

理事 小幡 裕一(任期満了退任)  
 理事 草野 満夫(任期満了退任)  
 理事 須藤 賢一(任期満了退任)  
 理事 吉村 義信(任期満了退任)

#### 第 6 号議案:その他

特になし

議案審議の後に、以下の報告がなされた。

雨宮理事より、今国会で臓器の移植に関する法律(臓器移植法)の改正案が決議される見通

しであることから、臓器移植法および厚生労働省令を改正し、遺族の同意の下で移植不適応臓器を研究に転用できるよう厚生労働大臣宛に要望書を関連9学会とともに準備していることが報告された。

以上

#### (4) HAB 研究機構第 19 回理事・監事会議事録(抜粋)

日時:2009年6月22日(月)、18時-20時

場所:東京駅地下八重洲クラブ第7会議室

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、議長の選出を諮ったところ、満場一致をもって深尾立理事が議長に選出された。

深尾立議長による開会宣言に続いて、議事録署名人として、小林智理事、佐藤哲男理事が選任された後、議案の審議に入った。

##### 審議事項

###### 1) 第5期理事長、副理事長の選出

深尾立議長より、第5期理事長候補を諮つたところ、佐藤理事より深尾立理事を理事長に選任したい旨の提案があり、協議の結果満場一致でこれを可決し、深尾立理事はその就任を承諾した。

以下、定款39条に基づき深尾立理事長が議長となり、議案の審議を続けた。

副理事長候補者として、池田敏彦理事、小林眞一理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決し、池田敏彦理事、小林眞一理事はその就任を承諾した。

###### 2) 新理事の紹介

第7回総会で選任された各理事から、簡単な挨拶と自己紹介がされた。

###### 3) 各委員会委員長の選任

以下の委員会に関して、委員長、委員の選任を行った。

- ・総務委員会 委員長:小林智理事(再任)
  - ・財務委員会 委員長:諏訪俊男理事(再任)
  - ・広報委員会 委員長:岡希太郎理事(再任)
  - ・研究推進委員会 委員長:佐藤哲男理事(再任)
  - ・学術年会組織委員会 委員長:堀井郁夫理事
  - ・在り方委員会 委員長:深尾立理事長(再任)
- なお、各委員に関しては委員長がそれぞれ指名することとした。
- ・倫理委員会\* 委員長:小崎正巳(外部委員)、岡希太郎理事、木内政寛(外部委員)、小林眞一理事、佐々木宏之(外部委員)、鈴木美和子(外部委員)、辰井聰子(外部委員)、中村雅美(外部委員)
- (\*倫理委員の任期は3年間で2010年5月31日まで)

###### 4) その他:特になし

**報告事項****1)厚生労働大臣宛要望書の進捗:**

雨宮浩理事より、衆議院で移植法改正案 A 案が可決されたことに関して報告がされた。厚生労働大臣宛要望書は要望連帯 10 学会の会長/理事長印が全て揃ったので、参議院での審議が終わった時点で厚生労働大臣に提出する予定であることが説明された。

2) (独)大学評価・学位授与機構からの依頼で専門員として推薦をしたもの、今回は選考を見送ったという連絡があつたことが報告された。

3)堀井理事より、来年開催予定の第 17 回 HAB 研究機構学術年会の企画状況が説明された。

以上

## (5) HAB 研究機構 第 41 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2009 年 2 月 10 日(火)、18 時-20 時 30 分

審査形式:全員審査

場所:東京駅地下八重洲クラブ 第 10 会議室

事務局より定足数の確認があつた後、小崎 正巳委員長が議長となり、第 41 回倫理委員会が開催された。なお、佐々木 宏之委員を議事録署名人に選出した。

**1. 審議事項**

1)HAB 研究機構賛助会社 XD 社より、研究申請書(課題名:NDRI からのヒト気管試料の入手および取り扱いについて)、研究倫理審査証明書が提出されたのを受けて、申請者出席の上、説明を受け、審査を行った。審査の結果、本件は申請どおり承認とされた。

2)HAB 研究機構賛助会社 XE 社より、研究申請書(課題名:NDRI からのヒト角膜試料の入手および取り扱いについて)、研究倫理審査証明書が提出されたのを受けて、申請者出席の上、説明を受け、審査を行った。審査の結果、共同研究先の倫理委員会審査・承認書のコピーを確認することで、本件は承認とした。

3)HAB 研究機構理事雨宮 浩氏より、HAB 研究機構の新規事業について研究申請書が提出された。雨宮 浩氏から人試料委員会の答申に基づき、心臓死ドナーから移植用に腎臓の提供を受ける際に、肝臓等を組織として研究用に提供していただくシステム構築と、法律等の状況に関して説明がされた。審査の結果、本件は申請どおり承認とされた。

4)倫理委員会未設置の工学系研究者からヒト試料の提供希望があつた時に、HAB 研究機構倫理委員会の審査のみで、承認を得られないかどうかを検討して欲しいということで、協議の結果、所属長名で当機構に審査依頼があれば、審査を行うことも可能であるが、将来的には学部内で倫理委員会を設置すべきであるということを伝え、状況を事務局で確認することとした。

以上

## (6) HAB 研究機構 第 42 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2009 年 8 月 3 日(火)、17 時 30 分-19 時

30 分

審査形式:全員審査

場所:東京駅地下八重洲クラブ 第 10 会議室

事務局より定足数の確認があった後、小崎 正巳委員長が議長となり、第 42 回倫理委員会が開催された。なお、岡 希太郎委員を議事録署名人に選出した。

### 1. 審議事項

1)HAB 研究機構正会員 XF 氏より、研究計画書(課題名:ヒト軟骨および血管試料の入手

及び取り扱いについて)、研究倫理審査証明書が提出されたのを受けて審査を行った。審査の結果、ドナーの年齢、性別等の条件を記載することを条件に承認とした。

2)HAB 研究機構理事雨宮 浩氏より、人試料委員会の答申に基づき、心臓死ドナーから移植用に腎臓の提供を受ける際の、説明書と同意文書に関して審査を受けた。審査の結果、説明書を提供者側の立場に立って推敲すべきではないかという意見がでたので、申請者に伝えることとした。

以上

## (7) HAB 研究機構 第 43 回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2009 年 8 月 25 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 XG 社より、研究申

請書(課題名:ヒト腎臓スライスを用いた Compound A の阻害試験)が提出されたのを受けて、審査を行った。本件は、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」に該当すると判断し、審査、承認した。

以上

## 8. つがる通信

### 太宰治：生誕百周年

ことしは作家太宰治が生まれて 100 年。青森では太宰の生誕を記念するさまざまな催しが続いている。その一つに彼の名作である文庫本が発売された。表装は写真にあるように文庫本の体裁をなし、太宰治による名作のひとつ「津軽」とある。表装をみると「これは食べる小説」とあり、表紙をあけるとそれは「林檎ファイバー入りクッキー」であった。



青森県が輩出した作家として、青春賛歌の大作家石坂洋次郎や詩歌・演劇・小説などをこなす奇才寺山修司がいる。しかし太宰治の作品を通じて多くの若者たちが影響を受けたに違いない。太宰は文豪のひとりとして特別な評価を受けてきた。その代表的な作品には、「走れメロス」・「人間失格」・「富嶽百景」を中心に「津軽」・「故郷」・「斜陽」など故郷を舞台にした多くの傑

作を世に送り出してきた。

太宰は後世の私たちに何を伝えようとしたのであろうか。しかし、その彼の 39 年の生き様は奇才と呼ぶべき特異なものであった。「太宰治 150 の言葉」をまとめた作家山口智司氏はこういう。「太宰治は、醜悪な自意識、世間の欺瞞そしてあらゆる偽善を見抜く鋭い感受性を持つがゆえに、激しく苦悩した。だが、それでもなお希望を手繕り寄せ、必死に生きようとした作家でもあった。」

そしてそれ以後の太宰の生き様を無視するわけにはいかない。

太宰治の生い立ちは以下の通りである。津島家は北津軽郡金木村で県下有数の大地主であり、大富豪である父源右衛門は貴族院議員でもあった。太宰治の実名は津島修治であり津島家の六男として産まれ、幼いころは「たけ」が乳母として育てくれた。

長ずるに及んで小説家をめざし、それは中学校の校友会誌に発表したのが始まりであった。



清基の「太宰治記念館・美術館」(金木)



早くから秀才の評価を受け、名門弘前高校そして東大文学部仏文科へと進み、文学はいうに及ばず俗世間の遊び人としても自由奔放な青春時代を送った。

それは太宰の自殺をめぐる人生模様である。20歳のころ、実家からの潤沢な仕送りをもって、花街で義太夫を習う。そのとき芥川龍之介の自殺を知り、ショックでカルモチン(睡眠薬)自殺を図る。21歳のころ、銀座のカフェの女給と鎌倉の海岸でカルモチンを飲んだが、女性だけ死亡し自殺幇助罪に問われる。28歳のころ、その後東京まで追いかけてきた青森の芸妓初代と同棲するが、その女性とカルモチンを飲んだが双方とも未遂で、やがて二人は離別する。30歳

のとき、井伏鱒二夫妻の媒酌により、永遠の妻となる石原美知子と結婚し、三鷹に居所を構え、一男二女を持つ平安な家族生活を続けることになった。だが39歳となり、山崎富栄と縄で固く結び合って深夜の玉川上水に入水した。そして太宰の遺体はかれの誕生日に発見された。

太宰治が残したことばのひとつ、「人間は死に依って完成せられる。生きているうちはみんな未完成だ。虫や小鳥は生きて動いているうちは完璧だが、死んだとたんにただの死骸だ。完成も未完成もない、ただの無に帰する。人間はそれに較べるとまるで逆である。人間は死んでから一番人間らしくなる、というパラドックスも成立するようだ。」

(HAB 研究機構 理事 須賀哲弥)

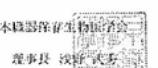
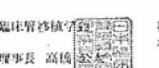
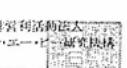
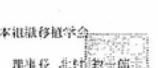
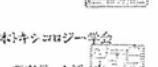


## 9. お知らせ

### 1) 厚生労働大臣宛 要望書提出のご報告

舛添要一厚生労働大臣宛に「厚生労働省令第78号『臓器の移植に関する法律施行規則第4条』の改正に関する要望(陳情)書」を、HAB研究機構を含む関係学会10団体で8月10日に提出しました。

WHOが2008年にイスタンブール宣言をまとめ、各国が自国内で臓器の調達の努力をもとめ、世界的に「臓器・組織・細胞」の移植医療および研究利用が見直されようとしています。わが国でも「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律」が、本年7月に成立しました。移植不使用臓器はもとより、移植医療を発展させるための基礎的な研究から、再生医療や開発研究までさまざまな分野の研究に必要であります。国内で行う研究の試料が国内から入手できるよう、今後とも活動を続けてまいりますのでご協力のほどをよろしくお願ひいたします。

<p>厚生労働大臣 舛添 要一 殿</p> <p>厚生労働省令第78号「臓器の移植に関する法律施行規則第4条」の改正 に関する要望(陳情)書</p> <p>[要望達成学会捺印欄]</p> <p>日本移植学会  日本臨床腎臓学会  脳・脊髄移植研究会  理事長 寺澤 公一 理事長 山口 邦典 会長 鈴木 駿</p> <p>日本臓器保存生物学研究会  日本臨床腎臓学会  特定非営利活動法人 エイチ・ジー・ピー研究機構  理事長 沢井 弘志 理事長 高橋 宏之 理事長 佐藤 実</p> <p>日本組織移植学会  日本移植実験代替法学会  理事長 北村 雄一郎 会長 大野 泰輔</p> <p>日本トキシコロジー学会  日本臨床腎臓学会  理事長 山崎 康一 理事長 川合 駿</p> <p>[要旨]</p> <p>1. 移植の移植に関する法律(臓器移植法)第9条省令第4条、「死者から移植目的で摘出された臓器は、移植不適応となり移植に使用されなかった場合には使用差し分ける」ところを、「遺族の同意の下に研究用に転用する」ことができるよう省令の改正を要望する。</p> <p>2. 遺族の同意のもと、死者からの移植臓器の提供手術に際して、移植非該当の臓器・組織・細胞の研究用提供に関する法的措置の確立を要望する。</p>	<p>平成21年8月10日</p> <p>[本文]</p> <p>近年、新薬の開発や難治病の治療を目指して、先端医療研究が全世界的に強力に進められております。この研究分野においては、実験動物での代替が不可能な分野が多く、欧米ではヒト組織を用いた研究が盛んに行われています。当然ながらわが国にもさまで、ヒト正常組織や疾患組織を用いた学術研究の重要性は強く認識されていますが、研究試料として正常な生理活性を有するヒト組織あるいは細胞の入手は極めて困難な状況にあります。正常な生理活性を有する組織組織あるいは細胞の供給は、生体では手術時、死体では移植臓器の捐出時にしか得られないからに他なりません。現在体内で使用されているこのようなヒト組織あるいは細胞は殆ど米国からの供給あるいは商品として輸入されたものであり、ヒト組織入手のため欧洲に研究所を設く企業すらあります。</p> <p>米国においては、臓器移植の際に不適応臓器として移植に使用されなかった臓器を研究用として転用することができます。わが国の研究者もこの恩恵に浴しています。</p> <p>しかしながら、先日のイスタンブールでの世界移植会議では、各自いざれも移植機器不足に悩まされていることから、移植機器の供給は他国にたよらず、各國ごとに自給自足すべきであるとしました。研究用ヒト試料についても早晩同様の事態の到来を考える必要があります。</p> <p>我が国においては、現行の臓器の移植に関する法律(臓器移植法)第9条省令第4条によって、死者から移植目的で摘出された臓器は、移植不適応となり移植に使用されなかった場合には廃却処分することになり、研究用に転用することができません。</p> <p>私どものアンケート調査では、臓器提供意思表示カード持主の85%が、提供臓器が移植不適応となった場合には、抜却せずに研究転用すべきであると回答しています。</p> <p>私どもは臓器の移植に関する法律第9条省令第4条を改正し、移植不適応臓器を廃却ではなく、研究に供することを認めていただきたいと強く要望します。</p> <p>また、生理活性を有する細胞は、欧米での実績から鑑みて、殆どが移植臓器提供に際して死体ドナーから提供されたものです。移植不適応臓器の研究転用とともに、移植非該当の臓器組織の研究用提供にも法律上の道を開いて下さいますよう、強く要望します。</p> <p>私どもは遺族の同意を尊重し、さらに社会倫理のもと、ヒトの臓器・組織・細胞を先端医療研究に活用し、その成果をもって日本国民の健康と福祉を進歩いたたく、関係学会参加のうえで法的措置についての要望書を作成致しましたのでよろしくご高配のほどお願い申し上げます。</p> <p>[事務局] 〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16 特定非営利活動法人エイチ・ジー・ピー研究機構 事務局長 鈴木 駿</p>
---	--

要望書の詳細はHAB研究機構ホームページ(<http://www.hab.or.jp>)にてご報告しております。

## 2) 掲載原稿の募集

「オピニオン」「会員の頁」に掲載する贊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、非会員執筆者様のご紹介も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。

## 3) 正会員および贊助会員の募集

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

問合せ先:HAB 研究機構事務局(巻末参照)

## HAB 研究機構贊助会員一覧

(2009年10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	株式会社化合物安全性研究所	44	日本化薬株式会社
14	株式会社カネボウ化粧品	45	日本ケミファ株式会社
15	キッセイ薬品工業株式会社	46	日本新薬株式会社
16	杏林製薬株式会社	47	日本たばこ産業株式会社
17	協和発酵キリン株式会社	48	日本チャールス・リバー株式会社
18	興和株式会社	49	日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社
19	参天製薬株式会社	50	バイエル薬品株式会社
20	株式会社三和化学研究所	51	萬有製薬株式会社
21	株式会社 JCL バイオアッセイ	52	久光製薬株式会社
22	シェリング・プラウ株式会社	53	マルホ株式会社
23	塩野義製薬株式会社	54	三菱化学メディエンス株式会社
24	株式会社資生堂	55	明治製薬株式会社
25	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	56	持田製薬株式会社
26	株式会社新日本科学	57	株式会社モレキュエンス
27	積水メディカル株式会社	58	ヤンセンファーマ株式会社
28	千寿製薬株式会社	59	リードケミカル株式会社
29	第一三共株式会社	60	リンテック株式会社
30	大正製薬株式会社	61	ワイス株式会社
31	武田薬品工業株式会社		

## 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隨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、疾病的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

2009年10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 院長
副理事長	池田 敏彦	一般社団法人医薬品開発支援機構
	小林 真一	聖マリアンナ医科大学 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	日本ベーリングーイングルハイム株式会社 薬物動態安全性研究部
	泉 高司	第一三共株式会社 研究開発本部 薬物動態研究所
	岡 希太郎	東京薬科大学名誉教授
	神村 秀隆	アステラス製薬株式会社 開発本部 代謝研究所
	小林 英司	自治医科大学 先端治療開発部門 客員教授
	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
	杉山 雄一	東京大学大学院 薬学研究科 教授
	諫訪 俊男	慶應義塾大学 薬学部 教授
	堀井 郁夫	ファイザー株式会社
	森脇 俊哉	武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 探索研究センター
	安原 一	昭和大学 医学部 教授
	山添 康	東北大学大学院 薬学研究科 教授
	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

- 第16回HAB研究機構学術年会が5月22、23日に昭和大学上條講堂にて開催されました。今回は「個の医療を目指した創薬とヒト組織の活用」を主題として、第一線で活躍されている先生方からご講演を頂きました。また、シンポジウムではES細胞、iPS細胞、そしてヒト化モデル動物といった、近い将来には創薬に応用されることが期待される最先端の研究を紹介いただきました。薬効や副作用に大きな影響を与える要因として、個体差、性差、人種差、年齢差などがあります。個別化医療を目指すために、最先端の研究は何ができるか、今後ともHAB研究機構は皆様とともに考えていく必要性を感じました。
  - 春先に届けられた世界的規模での新型インフルエンザのニュースに、震撼したことは記憶に新しいことかと思います。日本でも国内初の患者発生の報から始まって死者発生に至り、未だその勢いは留まることなく、秋から冬に向かうこの時期は従来
- 型も含めて更なる感染拡大が予想されています。連日伝えられる猛威を奮っている現状に、改めて個人レベルからの感染拡大防止策（手洗い、うがい等）の要再認識を感じています。
- 本年10月末に、第15回市民公開シンポジウム「乳がんの撲滅にむけて」を慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパスにて開催致します。乳がんは女性特有と思われがちな病気ではありますが、男性でも可能性があることが判っており、また、生活環境の中で耳に入ることが多い身近な病気です。この機会に皆様お誘い合わせの上、ご参加下さい。

(HAB研究機構事務局)

---

### NEWSLETTER Vol. 16 No. 1 2009 10 01

2009年10月1日 印刷・発行 特定非営利活動法人イチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎  
発行責任者 理事長 深尾 立

発 行 所 HAB研究機構事務局  
〒113-0032  
東京都文京区弥生2-4-16  
学会センタービル 4階  
TEL/FAX: 03-3815-1909  
HP: <http://www.hab.or.jp>

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, 2009, by HAB Research Organization

---



# 第17回HAB研究機構学術年会

## 創薬とヒト組織利用 —薬効と副作用予測への挑戦— 『細胞工学からのメッセージ』

学術年会長：堀井 郁夫（昭和大学薬学部、ファイザー（株））

日 時：2010年5月21日（金）・22日（土）※21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

### 特別講演

- I. 創薬におけるヒト組織利用の現状と将来展望（仮題）  
杉山 雄一先生（東京大学大学院）
- II. 人工染色体技術を用いたヒト化モデル動物の構築と将来展望（仮題）  
押村 光雄先生（鳥取大学）

### 招待講演

Human stem cell a new tool for prediction of safety and efficacy  
Annamaria Rossi (Pfizer)

Current situation of human material procurement, particularly probable restriction to the outside the US  
Jeffery Thomas (NDRI)

### シンポジウム I 「薬効予測とヒト組織利用」

内山 稔先生（第一三共株式会社）、山下伸二先生（摂南大学）  
寺崎哲也先生（東北大学）、佐々木康綱先生（埼玉医科大学）

### シンポジウム II 「副作用予測とヒト組織利用」

横井 毅先生（金沢大学）、乾 賢一先生（京都大学）  
浅井康行先生（株式会社リプロセル）、本間正充先生（国立医薬品食品衛生研究所）

### フラッシュ講演「培養細胞による細胞工学的アプローチ」

中澤浩二先生（北九州市大学）、杉浦慎二先生（産総研）  
酒井康行先生（東京大学生産技研）、紀ノ岡正博先生（大阪大学）  
安田賢司先生（東京医科歯科大学）

### 一般講演 ヒト組織を用いた研究に関する発表

※一般講演を募集します。ヒト組織を用いた研究であれば内容は問いません。  
発表希望者は演題、氏名、所属および連絡先を明記の上、事務局までメール  
にてご連絡下さい。（要旨締切り：2010年3月19日）

### <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：2010年4月19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>

# 24th JSSX Annual Meeting in Kyoto

The Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX)

会期

市民公開講演会

11/26(木)

年会

27(金)-29(日)

日本薬物動態学会 第24回年会(京都)

Drug Discovery/Development  
and Pharmacotherapy  
Driven by PK/PD

薬物動態学が織りなす  
創薬と薬物治療

November 27-29, 2009

会期: 平成21年11月26日(木) 市民公開講演会

平成21年11月27日(金)~29日(日) 年会

Kyoto International Conference Center  
(ICC Kyoto)

場所: メルパルク京都(市民公開講演会)  
国立京都国際会館(年会)

●Chair: Ken-ichi Inui, Ph.D.

(Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital)

年会長: 乾 賢一(京都大学医学部附属病院薬剤部)

## Distinguished Lectures

1. Lawrence J. Lesko (FDA, USA)
2. So Iwata (Kyoto Univ., Japan)
3. Matthias A. Hediger (Berne Univ., Switzerland)

## Symposia

1. JSSX Symposium for the Success in Drug Development "The 1st symposium - What have we learned from the failure?"
2. Species and individual differences in drug-metabolizing enzymes for drug development
3. JSSX Internationalization Symposium "Translational Science: evolving vector in drug metabolism & pharmacokinetic research"
4. Key-technologies in ADMETox
5. Breakthrough in Transporter Research

## Registration Information

Important Deadlines Abstract Submission: July 3 (Fri), 2009; Early Bird Registration: October 15 (Thu), 2009

Registration Fee	Early Bird	On Site	Banquet Fee	Early Bird	On Site
JSSX member	JPY10,000	JPY12,000	JSSX member	JPY 8,000	JPY10,000
Non-member	JPY13,000	JPY15,000	Non-member	JPY 8,000	JPY10,000
Graduate Student JSSX member	JPY 6,000	JPY 8,000	Graduate Student JSSX member	JPY 5,000	JPY 8,000
Under Graduate JSSX member	Free	Free	Under Graduate JSSX member	JPY 5,000	JPY 8,000

※ Registration fee includes the cost for an abstract, except for under graduate JSSX members.

※ You can buy an abstract with JPY2,000 at registration counter.

**NOSAN**

# *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

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▶ human CES1、CES2、b5添加系（CYP2C9、2E1、3A4）の販売開始

NOSAN | ヒトCYP大腸菌発現系・ヒト及びラット抗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 | *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▶ Single plate CT Bovial @4D Screen kit（1プレート用キット）の販売

Argutus  
(旧 Biotrin) | 特異的毒性マーカー  
● 肝・腎毒性マーカーELISA Kit

CeeTox | *In vitro* 細胞毒性受託試験  
● *In vitro* 試験による*In vivo* 予測

Xenometrix | 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▶ 変異原性評価キット（Ames MPF<sup>TM</sup>）の販売

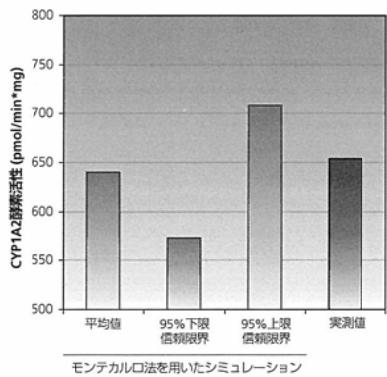
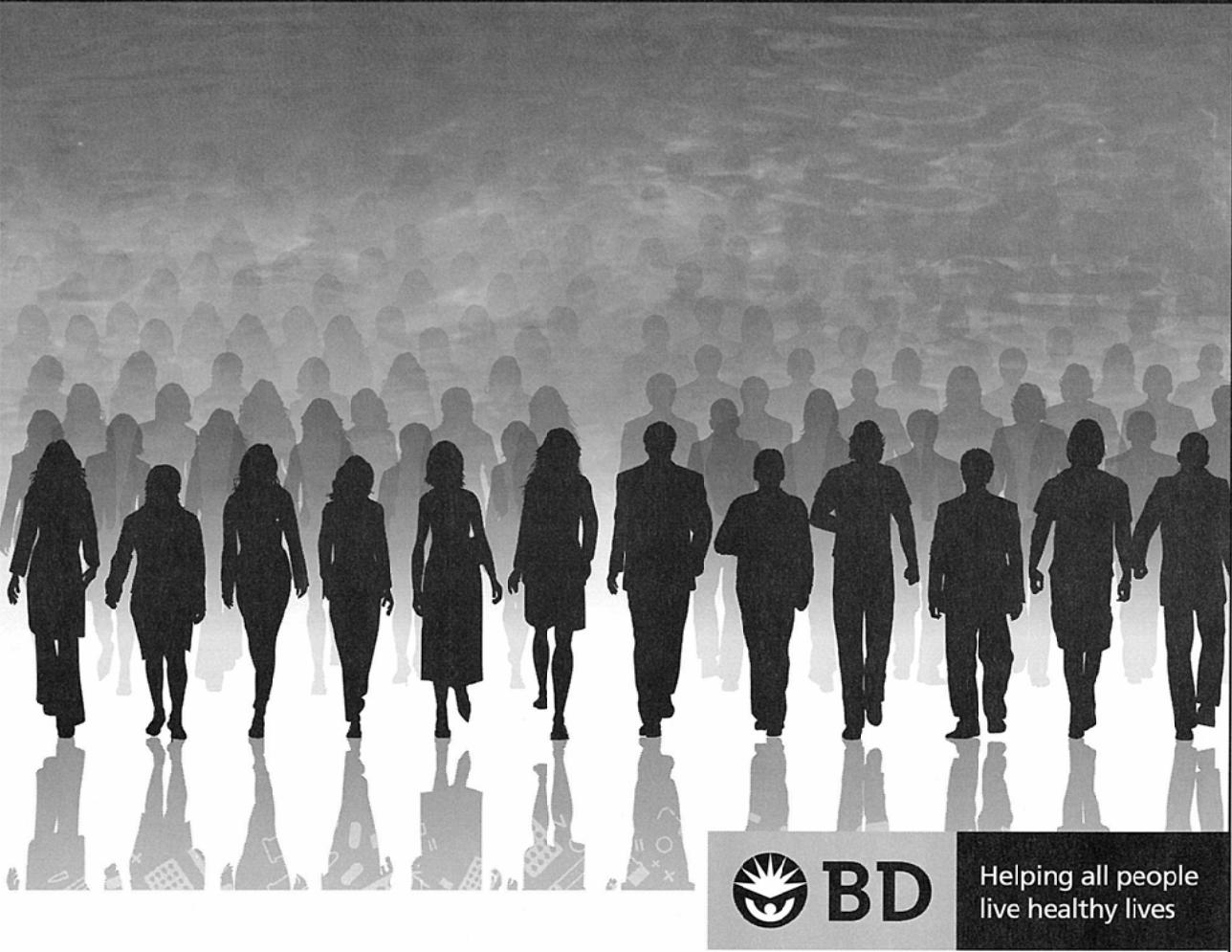
Bioresource  
Technology | ヒト・動物の血液由来試薬の販売  
● 血漿（Heparin Na、Heparin Li、EDTA）、血清、アルブミン

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。  
ご質問がございましたら、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 ライフテック部  
〒224-8146 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>

# BD ウルトラプール™ 150ドナーポールド ヒト肝ミクロゾーム



#### ロット差が小さい(CYPならびにUGT活性)

モンテカルロ法によるシミュレーションで、最も変動が大きいCYP2C19でCV値の平均が10%未満、CYP1A2、2C9、2D6、3A4では5%未満です。

#### ロットサイズが大きい

一定量以上の肝組織が確保されたドナーのみを使用しています。

#### 薬物代謝活性パターンが平均的

150ドナーのミクロゾームタンパク質を等量ずつ混ぜ合わせているため、平均的な薬物代謝活性パターンを示します。

詳しい製品情報は下記のウェブページに掲載しています

<http://www.bdj.co.jp/s/u-pool/>

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。

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

お客様情報センター ☎ 0120-8555-90 [www.bd.com/jp/](http://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。©2009 BD



CellzDirect™  
invitrogen corporation

## クラボウ肝細胞関連製品

# ヒト凍結肝細胞

Recommended  
Products

- ・胆汁排泄試験推奨ロット
- ・プールドドナー製品

一般的な代謝試験や酵素誘導試験用から胆汁排泄試験推奨用まで、幅広い多数のロットを取り揃えています。また、同一ドナーでの一連のデータ取りのため、サイズが大きいロット(500バイアル以上)や個人差を平均化したプールドドナー品もご提供可能です。

### 凍結肝細胞Viabilityの向上に ~ CHRM

CHRM (Cryopreserved Hepatocytes Recovery Medium) は凍結肝細胞の融解用培地です。CHRMを使用していただくことで、細胞播種時のViabilityが約10%アップします。(製造元データ)  
その他、サプリメントパック等もご用意しています。

## ヒト肝組織画分

ヒト肝ミクロゾームやS9、サイトゾールをご用意。ミクロゾームは、シングルドナーとプールドドナーの両タイプがご利用いただけます。

## 動物肝細胞関連製品

各種動物の凍結肝細胞、ミクロゾーム、S9等です。カタログ品(サル・イヌ・マウス・ラット・ウサギ)や、その他の動物・系統のカスタム品も対応致します。



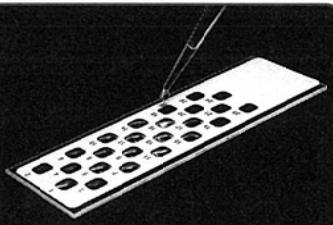
各細胞・製品のロット情報やデータ等の詳細については、弊社までお問い合わせ下さい。  
最新ロット情報のメール配信サービスは、弊社ホームページよりご登録いただけます。

関連製品

GeneSQUARE

### 薬物動態遺伝子解析用

薬物動態に関連した約100種類の遺伝子の発現解析用ツールです。  
1枚のスライドグラス上で、24検体を同時に解析できるため、ハイスループット・低ランニングコストでの解析が可能です。受託解析サービスも承っています。



バイオメディカル部 バイオ試薬課

大阪本社 : 〒541-8581 大阪市中央区久太郎町2-4-31  
東京支社 : 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-7-1 NOF日本橋本町ビル2F  
U R L : <http://www.kurabo.co.jp/bio/>

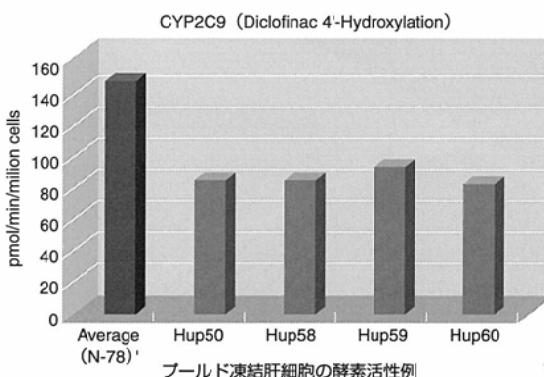
TEL.06-6266-5010 FAX.06-6266-5011  
TEL.03-3639-7077 FAX.03-3639-6998

研究用試薬

### 肝細胞関連製品 トライアルキャンペーん実施中!

ヒト凍結肝細胞 2バイアルをご購入いただくと  
凍結肝細胞融解用培地CHRMを  
1本無償添付致します。

期間:2009年9月末のご注文分まで。





## 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、ミクロソーム・S9  
(代謝試験、酵素誘導試験、トランスポーター試験、細胞毒性試験用など)
- 肝臓以外の臓器から調製した細胞、ミクロゾーム、S9など特注品

### *In vivo* 受託試験 (non-GLP受託試験)

- 候補化合物の初期*In vivo*スクリーニングサービス  
各種条件を組み合わせた薬物動態(PK)試験

### 手術動物 (surgery@crl.com)

- 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 (ketsueki@crl.com)

- 分析に必要となる各種ブランク血漿(マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サルなど)

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.crl.co.jp>