心をつなぐ命の科学 Human & Animal Bridging Vol.19 No.2 2013 03 04 NEWSLETTER



- 2. <オピニオン>
 - (1) 藤田保健衛生大学・剣持 敬
 - (2) 東京女子医科大学病院・木村 利美
 - (3) 株式会社大塚製薬工場・内藤 真策
 - (4) 産業技術総合研究所・杉浦 慎治
- 3. <連載> 薬物トランスポーター研究の歴史と 医薬品開発への応用

ジェイファーマ(株)代表取締役・遠藤 仁

4. <連載> 学会の思い出話 北海道大学名誉教授·鎌滝 哲也

- 5. HAB 研究機構 会員の頁
 - (1) 金沢大学・横井 毅
 - (2) 持田製薬株式会社・松本 茂樹
- 6. 市民公開シンポジウムの報告
- 7. 第 20 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
- 8. HAB 研究機構設立 20 周年と雨宮プロジェクトの報告
- 9. お知らせ



第 20 回 HAB 研究機構学術年会

創薬とライフイノベーション創出に必要な産学官連携の在り方

学術年会長:豊島 聰(日本薬剤師研修センター)

日 時:2013年5月17日 (金)・18日 (土) <u>※17日終了後、 懇親会を行います</u> 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)

5月17日(金

5月18日(土)

■ 基調講演 I HAB研究機構20年の軌跡

佐藤 哲男(HAB研究機構)

■ 基調講演 II ライフイノベーションへのPMDAの取り組み

近藤達也 (PMDA 理事長)

■ シンポジウム I 「開発初期から市販後を見据えた医薬品のリスクマネジメント」

非臨床安全性研究からみた医薬品開発の現状と問題点

築舘一男 (エーザイ株式会社)

市販後における安全性のリスクマネジメント

伊藤 眞紀 (塩野義製薬株式会社)

PMDAの新医薬品に関するリスクマネジメントへの取り組み

森 和彦(PMDA 安全管理監)

開発初期から市販後を見据えた医薬品のリスクマネジメント 〜臨床現場より〜

政田 幹夫(福井大学医学部附属病院)

■ シンポジウム II 「PMDAによる医薬品開発促進のための対面助言の現状とその展望」

相談業務を中心に、創薬に向けたPMDAの取り組み

吉田 易範(PMDA 審査マネジメント部長)

薬事戦略相談 これまでの取り組みと今後の課題

宇山 佳明(PMDA 薬事戦略相談室長)

対面助言の現状と展望 - 非臨床開発担当者の立場より-

野村 俊治 (ファイザー株式会社)

対面助言の現状と課題 -外資系の立場から-

西田 ちとせ (グラクソスミスクライン株式会社)

対面助言の現状と課題 ~内資系企業の立場から

齋藤 宏暢 (第一三共株式会社)

対面助言の現状と課題 -内資系企業の立場から-

桑原 雅明 (武田薬品工業株式会社)

■ 特別講演 Ⅰ 分子標的薬の誕生から今後

藤原 康弘 (国立がん研究センター)

■ 特別講演 II イノベーティブな新薬の開発を支援する国の戦略 百瀬 和浩 (内閣官房 医療イノベーション推進室)

■ シンポジウムⅢ「イノベーティブな新薬の開発の現状と課題について」

新規過活動膀胱治療薬ミラベグロンの創出

上島 浩二 (アステラス製薬株式会社)

クリゾチニブの開発の現状と展望

野中 聖子 (ファイザー株式会社)

パニツムマブにおける開発の経緯と承認審査

鳥飼 芳春 (武田バイオ開発センター株式会社)

■ 第 22 回市民公開シンポジウム 「C 型肝炎 一治療の現状と展望」

肝臓病を克服する

C型肝炎の最新の治療

井廻 道夫(新百合ヶ丘総合病院)

林 紀夫(関西労災病院)

最新のプログラムは、ホームページにて(http://www.hab.or.jp) 随時、公開しております

<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) <u>事前参加申込期限: 2013 年 4 月 1 5 日 (月)</u>

懇 親 会: 7,000 円 ※指定の郵便振込用紙をお送り致します。



<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 URL:http://www.hab.or.jp

HAB NEWS LETTI Human & Animal Bridging Vol.19 No.2 2013 03 04 C O N T E1. 〈巻頭言〉 ヒト組織を用いた研究の必要性 北田 光一(日本病院薬剤師会) — 2 2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと (1) 移植現場から求められる医薬品について 剣持敬(藤田保健衛生大学) —— (2) 臨床から iPS 細胞に期待するもの 木村 利美 (東京女子医科大学病院) — 5 (3) iPS 細胞の創薬応用と、ヒト組織を用いた研究 - 発現解析の経験から 内藤 真策 (株式会社大塚製薬工場) ———— (4) 米国における細胞アッセイ技術研究の現状 杉浦 慎治(產業技術総合研究所) — 10 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 創薬標的トランスポーター:LAT1 と新規抗がん薬と コンパニオン診断薬 遠藤 仁 (ジェイファーマ (株) 代表取締役) --- 13 4. <連載>学会の思い出話 第2話:はじめて国際学会に参加して質問の大切さを知る 鎌滝 哲也(北海道大学名誉教授) ———— 17 5. HAB 研究機構 会員の頁 (1) 薬物性肝障害の研究に関する話題 横井 毅(金沢大学) -(2) 創薬研究所 薬物動態部門紹介 松本 茂樹 (持田製薬株式会社) ———— 21 6. 市民公開シンポジウムの報告 -7. 第 20 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

8. HAB 研究機構設立 20 周年と雨宮プロジェクトの報告 — 28

編集後記

9. お知らせ —

1. 〈巻頭言〉

ヒト組織を用いた研究の必要性

日本病院薬剤師会 会長

北田 光一



HABニュースレター巻頭言への執筆を依頼されたが、医薬品を使う側に身をおいて久しい小生にとってかなりの難題である。とりとめのない内容となることをお許し願いたい。

古い話で時期は定かではないが、確か薬学 会の会期中に、HAB協議会(現 HAB 研究機構) の立ち上げの準備を知った報道関係者から説 明を求められ、ヒト組織を用いた研究の必要 性の説明に大変ご苦労されていたことを昨日 のことのように思い出す。佐藤哲男先生のお 話では、日本独特の文化的背景から、例えと トにおける安全性を確認する研究であり、結 果として社会の利益となる研究のためとは言 えヒトの組織を使用することに対する抵抗感 が強く充分な理解を得るのは大変ということ であった。今では薬物をはじめとする多くの 異物の体内動態には実験動物とヒトの間で種 差があり、ヒトでの安全性を確保するために はヒト試料を用いた研究が有用であり必要で あることは共通の認識である。ヒト組織や発 現系などの in vitro 系を用いた CYP やトラン スポーターの分子種同定、遺伝多型による個 体差や薬物相互作用の予測あるいは説明に有 用であることが実証されている。医薬品の開 発過程での動態試験において、ヒト代謝酵素 やトランスポーター発現系を用いた研究と並 んでヒト試料を用いた試験結果は欠かせない 現状にある。

ところで、医療の進歩には基礎から臨床あるいは臨床から基礎そして臨床といった一連

の研究展開が不可欠であり、それがこれまで の医療の質の向上を支えてきたといえる。薬 剤師が遭遇する臨床事例には薬物相互作用や 副作用の発現であったり、ある特殊な患者群 に観られる特異な事象であったりするが、情 報が不足している領域であれば、医薬品の適 正使用を実践する上で薬剤師自ら臨床応用を 指向した研究を行う必要が生じる場合もあ る。現在保険医療で使用可能な医薬品は成分 だけでも二千数百種類は下らないので、全て の成分に関して医療現場の使用実態にあった 情報が充分揃っていない現実は不思議なこと ではない。臨床事例に基づく研究には、その 事象をもとに前向きに研究が開始されたり、 後向きに臨床症例解析研究が行われたり、そ の機序を解明するための研究が行われたりす るが、後者の研究にはヒト組織が極めて有効 に活用されている。

ヒトにおける医薬品の安全性情報には限界があるが、ヒト組織は医薬品の相互作用の機序の解明などに大きな役割を果たしている。 HAB研究機構がこれまで果たしてきた役割は非常に大きかったと感じており、これまでの関係者の献身的な活動に敬意を表したい。しかし、未だヒト組織の利活用に関して広く日本社会の理解が得られているとは言い難い現状にある。また、事業の一部は進行中のことであり、多くの研究者は未解決な課題に関して制度化を含めた本機構の今後の活動に大きな期待をもっていると思っている。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

(1) 移植現場から求められる医薬品について

藤田保健衛生大学医学部 臓器移植科

剣持 敬

移植医療において、免疫抑制製剤をはじめとする医薬品は必要不可欠な存在である。免疫抑制製剤の進歩が臓器移植、組織移植の成績向上につながっていることは明らかである。移植現場から求められる医薬品としては、第一は拒絶反応を確実に抑制し得る免疫抑制製剤であるが、移植現場ではその他の医薬品のニーズも高い。以下に、実際に移植現場で使用されている医薬品の現状と課題、またそこから求められる医薬品について述べる。

1. 免疫抑制剤:移植の成功、長期の生着も含めた移植成績向上には、優れた免疫抑制剤が不可欠である。現在移植の現場では、移植前(生体間移植)、移植直後、移植後維持期のそれぞれの時期に応じて、種々の免疫抑制剤が使用されている。生体間移植において移植前免疫抑制療法は、移植した臓器の早期の生着に必要であり、現在生体腎移植では移植前3~5日より、カルシニュリンインヒビター(シクロスポリン、タクロリムス)、ステロイド剤などを投与する。移植直後には導入療法として抗体製剤であるバシリキシマブやATGなどが使用される。維持期には、通常カルシニュリンインヒビター、代謝拮抗剤(ミコフェノー

ワンポイント解説 -

臓器移植の臨床で使われる医薬品には、 免疫抑制薬の他に、脱感作薬、拒絶反 応治療薬、更には感染症治療薬ががあ る。新たな創薬に iPS 細胞への期待も大 きい。

ル酸モフェチル、ミゾリビン、アザチオプ リンなど)、ステロイド剤の併用療法が適 応される。近年、新たな免疫抑制剤である mTOR 阻害剤(シロリムス、エベロリムス) が注目されている。現行の免疫抑制剤は極 めて有効であり、急性細胞性拒絶反応の抑 制効果は強く、移植医療の成績向上に大き く寄与してきた。しかしながら最近は抗 体関連性拒絶反応 (AMR) による移植臓 器障害、移植臓器廃絶も大きな課題である が、AMR を確実に防ぐ、すなわち抗ドナー HLA 抗体や非特異的 HLA 抗体の産生を確 実に抑制する免疫抑制剤は未だ開発されて いない。移植現場から求められるものとし て移植後の AMR を確実に防ぐ医薬品があ げられる。

2. 脱感作療法:現在わが国では生体腎移 植を中心に ABO 血液型不適合間の移植が 行われ、適合間移植と変わらない成績を示 している。この成功には、移植前の有効な 脱感作療法(抗Α抗体、抗Β抗体の除去 および抗体産生抑制)があげられる。当初 は、抗体除去療法として二重濾過血漿交換 (DFPP)、血漿交換 (PEX)、抗体産生抑制 療法として脾臓摘出術を行ったが、現在は 脾臓摘出に代わって抗体製剤であるリツキ シマブを投与し、脾臓摘出を上回る脱感作 効果をあげている。脱感作療法は ABO 血 液型不適合間移植のみならず、二次移植、 妊娠・出産歴、大量の輸血歴のため既存 HLA 抗体のあるレシピエントに対しても 施行される。しかし、ABO 血液型不適合 間移植に比較して、その脱感作効果は少な く、確実に移植後の AMR 発生が抑えられ ない。また急性の AMR は起こらなくても 長期的に抗 HLA 抗体産生による慢性 AMR が発症し、移植臓器廃絶に至ることも少な くない。移植現場から求められる医薬品と して、既存 HLA 抗体の産生抑制をする医 薬品あるいは新規の HLA 抗体産生を予防 する医薬品が求められる。

3. 拒絶反応治療薬:移植臓器の生着を維持するためには、拒絶反応を起こさないようにする免疫抑制剤とともに、起こった拒絶反応をきれいに障害なく治す優れた拒絶反応治療薬も必要である。現在は、急性細胞性拒絶反応に対しては、ステロイド衝撃療法が第一選択であり、ステロイド衝撃療法が第一選択であり、ステロイド抵抗性の例に対しては、ATG、デオキシスパーガリンなどが用いられる。一方前述のAMRに対しては、血漿交換、ステロイド衝撃療法、リツキシマブ、ATG、yグロブリン大量療法などを単独ないしは併用で行う

が、有効でないことも多い。有効性の高い AMR治療の医薬品が求められる。

4. 感染症治療薬:移植後は免疫抑制状態 のため、種々の感染症発症が起こるが、最 近では特にウイルス感染症の頻度が高い。 サイトメガロウイルス、帯状疱疹ウイルス、 単純ヘルペスウイルスなどにはそれぞれに 治療薬が存在する。腎移植において BK ウ イルス感染による移植腎障害が大きな問題 となっているが、BK ウイルス駆除の抗ウ イルス薬は存在せず、移植腎廃絶となる可 能性も高い。腎移植医療の現場からは BK ウイルスに対する抗ウイルス薬が切望され る。また頻度は高くないがニューモシスチ ス肺炎 (PCP) の Outbreak も散見される。 PCP は早期治療を行わないと致死的な感 染症である。治療には主に ST 合剤が適応 されるが、腎機能障害が強いため腎移植後 には投与量調節が難しい。腎機能障害の少 ない PCP 治療薬の開発が望まれる。

臓器移植の成績は飛躍的に向上し、一般 医療となっているものも多いが、移植医療 の現場では未だ多くの課題が存在する。そ のうち主なものを前述したが、その他の課 題の多くも新たな医薬品(薬剤、生物製剤、 その他)の出現によって解決し得るもので ある。山中教授の iPS 細胞を用いることに より、ひとの細胞や組織を用いた創薬技術 の確立が可能であり、特に免疫反応や拒絶 反応と闘う移植医療分野では期待されてい る。今後多くの有効な医薬品の開発により、 更なる移植成績の向上を期待する。

(2) 臨床から iPS 細胞に期待するもの

東京女子医科大学病院 薬剤部

木村 利美

日本における臓器移植の件数は諸外国に 比べて少なく、2008年の腎臓移植件数は 米国 16,519 件、フランス 2,937 件、イギ リス 2,497 件、日本 では 210 件です。移 植を希望する人の数に比べて国内外共に臓 器が不足しており、多くの人が再生医療 の発展を待ち望んできました。1998年に さまざまな細胞への分化が可能な万能細 胞の一つであるヒト ES 細胞 (Embryonic stem cell:胚性幹細胞)が発見されたこと は、希望の光となり、多くの医療領域への 応用が検討されています。ヒト ES 細胞が in vitro で筋肉や心筋、神経細胞、血球な どに分化することが報告されたことは、全 ての人の身体障害を取り除く、新しい医療 技術の幕開けと言えます。パーキンソン病 患者では、複数の胎児から採取せざるを得 なかったドーパミン産生細胞の移植や白血 病・リンパ腫患者への造血幹細胞移植など、 医療現場では、これまで人から採取しなけ れば入手できなかった細胞が、今後人工的 に作りだせることへの可能性の拡がりには 大きな期待が膨れ上がります。細胞のみな らず臓器までも人工的に作れる時代が来る ことはそれ程遠い先の事ではないかもしれ ません。40年以上にも渡って白血病患者 の命を救ってきた造血幹細胞移植は、提供 者(ドナー)も3~4日間入院し、全身 麻酔下で骨髄穿刺を行わなければなりませ

ワンポイント解説

臓器移植、パーキンソン病、糖尿病など、 移植医療が実践されてきた疾患を例に 挙げ、iPS が齎すであろう変化に期待と 不安がよぎる。

んでしたが、そういった苦痛から解放される時代が早く到来することを祈っています。

一方で、文部科学省は 2009 年に「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」の 改正を行っていますが、ヒトES細胞が受 精卵を用いており「人の生命の萌芽」であ るヒト胚を壊して作られること、また、あ らゆる細胞に分化する可能性を有すること から、長年多くの倫理問題が討議されてき たことも事実です。このような背景の中で、 皮膚細胞にたった4つの遺伝子を組み入 れることで、ES細胞と同様にあらゆる細 胞になれる能力を持つ iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell:人工多能性幹細胞) が山中教授らによって発見されたことは、 本当に大きな功績となったわけです。ES 細胞の研究が倫理的に行えなかった国々に も新たな道が切り開かれ、医療現場にいる スタッフとしては、多くの国々が iPS 細胞 の研究に関わることで、再生医療の研究が 加速度的に進むことは嬉しい限りです。ま

た、iPS 細胞が、自分自身と同じ遺伝子を持つために自身への拒絶反応を示さないことは、免疫抑制剤の治療計画に携わってきた医療従事者にとって、また患者さんにとってとても重要なことです。強い免疫抑制効果による重症感染症の死亡例や重篤な副作用を経験し、それらを防ぐための薬物血中濃度のモニタリング法を開発してきたことが、全て取り除かれるのであれば大きなメリットをもたらすこととなります。

私たちは普段から、薬物治療や外科的治 療によっても疾病コントロールが出来な い多くの患者さんに接しています。脊髄損 傷を起こしたマウスなどの動物を使った 研究では、ヒト iPS 細胞から作りだされた 神経幹細胞の移植がマウスの運動機能を 回復したことが報告されていますが、iPS 細胞には、このような難病治療に大きな 期待が寄せられていることは間違いあり ません。また、この期待は特定の難病疾患 に限られる訳でもありません。日常的に QOL (Quality of Life) を低下させている 身近な疾患においても改善をもたらすも のでしょう。例えば、近年一般的に知られ るようになったメタボリックシンドロー ムは、高血圧や高脂血症、糖尿病の大きな 原因ですが、高度成長によって食生活が豊 かになった日本では、糖尿病という病気が 極めて身近になってしまいました。今や 成人の5人に1人は糖尿病の疑いがあり、 糖尿病患者における血糖コントロール不 良は、失明、壊疽、透析など多くの重篤な 合併症を来しています。インスリンを自己 注射しなければならない日々からの解放 には、iPS 細胞による膵臓のβ細胞機能の

回復によって実現されることと信じています。全ての医薬品を無くすことは難しいですが、機能不全に陥った細胞や臓器の再生によって、数多くの命が救われ、質の高い生活を取り戻せる日が早く来て欲しいものです。

また、患者の細胞から iPS 細胞を作る技術やその過程で解析される疾病の原因や治療の糸口、医薬品開発への期待も忘れてはならない領域です。iPS 細胞は万能な治療法ではありませんが、付随した研究による様々な新技術によって、疾病治癒への糸口が開かれて欲しいものです。iPS 細胞を作り出す際のリプログラミングを活用したガン治療への応用は大きな困難を伴うとされていますが、悪性神経膠腫など手術・放射線療法・化学療法によっても2年生存率が3割をきる腫瘍もあり、遺伝子導入による細胞の正常化という技術などに対しても新たな展開を願うものです。

様々な期待がよせられる iPS 細胞ですが、その導入にあたっては遺伝子変異を来さない正常細胞であることは当然ですが、その他、どのような副反応が生じるのか未知の部分も多くあります。医療現場で常に求められる安全・安心が伴って、医療への導入が実現されるものでしょう。

(3) iPS 細胞の創薬応用と、ヒト組織を用いた研究 - 発現解析の経験から

株式会社大塚製薬工場 研究開発センター

内藤 真策

京都大学の山中伸弥教授が人工多能性幹 細胞(iPS 細胞、induced Pluripotent Stem Cell) の研究により 2012 年のノーベル医 学生理学賞を受賞されました。一つの受精 卵から様々な機能を持った60兆個の細胞 に成長したのが私たちの体です。成長した 細胞を、この流れの原点にリセットしたの が iPS 細胞です。山中先生は 2006 年にマ ウスの皮膚細胞から iPS 細胞を創出して報 告され、2007年にはヒト iPS 細胞の樹立 を発表されました。先生は「iPS 細胞をつ くる目的は、患者を救うため」とされ、再 生医療の発展に貢献されたといえます。そ の後、この分野の研究は進歩し、パーキン ソン病のサルに iPS 細胞から作られた神経 細胞を移植して症状が改善したことが報告 されるなど、医療への応用に向けた取り組 みが多くなりました。

今回は、ヒトiPS細胞から得られた細胞を、創薬の評価に用いる研究を紹介させていただきます。iPS細胞からの細胞は創薬応用の研究でも真剣に取り組まれており、また違った意味での患者さんを救う手段になっています。ヒトiPS細胞から作られた細胞をin vitro(試験管内)で創薬研究に利用するため、iPS細胞の創出国である日本では多くの試みがあり製薬企業でも注目しています。

iPS 細胞の創薬応用を理解していただ

ワンポイント解説

創薬研究に iPS 細胞由来のヒト肝細胞の 実用化が近づきました。マーカーには mRNA 発現解析が有効です。

くために日本製薬工業協会(製薬協)で2011年に行われたアンケートの結果を紹介します。製薬企業における幹細胞(ES細胞、iPS細胞および間葉系幹細胞の全てを含む)由来の細胞系を利用した医薬品開発への期待と今後の展望を明らかにすることを目的に調査されました。62社を対象に実施され33社から回答を得ました。33社のうち幹細胞を用いた経験は13社でしたが、14社が今後の利用を希望していました。

幹細胞の利用の目的は大半が探索試験で、分化誘導後の細胞の種類は心筋細胞が最も多く、肝細胞、神経細胞と続いていました。幹細胞を利用するメリットは、ヒト由来の細胞が入手可能であること、入手困難な組織・臓器の細胞でも利用可能であることが挙げられました。また、安定供給が可能であること、必要な細胞数の確保が容易であることも利点として考えられていました。逆にデメリットは、ロット差が大きく、安定した性質の細胞が得られていない

ことが最大の問題点とされている他、正常 細胞と同様の機能が発現していないことや 培養方法が難しいことが挙げられていまし た。現在は、市販の凍結細胞を入手して利 用しています。そのため、肝細胞の調製に むけて手順に従った培養を必要とするよう な「カップヌードル」型の供給よりも、い わゆる「宅配ピザ」のような簡便さが求められています。

分化誘導後の細胞として、肝細胞に注目 しますと、利用の目的は、肝毒性の評価が 最も多く、トランスポーターの評価、代謝 物の予測、酵素誘導等の薬物動態試験項目 が続いていました。これらは、通常のヒト 肝細胞を用いた探索研究の目的と合致して いました(図1)。現在、入手可能なヒト 肝細胞の問題点についてたずねた結果、同 ーロットの供給が限られて、代謝酵素活性 が安定していない、高価であることなどの 意見がありました。既に、産業応用を視野 に入れた肝細胞への分化誘導法の研究が進 み、「ヒト iPS 細胞由来肝細胞(凍結)」と しての市販品も現れ、肝毒性評価および薬 物動態試験におけるツールとしての期待が 高まっています。

薬物代謝酵素の中でも重要な役割を担っていますチトクローム P450 酵素に対する化合物の酵素誘導を評価する試験があります。薬物代謝酵素が誘導されますと、例えば臓器移植での免疫抑制剤や、避妊薬の効き目が減弱するなど、医療目的が損なわれることになります。薬物代謝酵素の誘導には種差がありますが、ヒト培養肝細胞を用い、適切な陽性対照を用いた酵素誘導の研究は少なくとも種差が問題となりません。細胞を用いた評価法では典型基質の代謝活

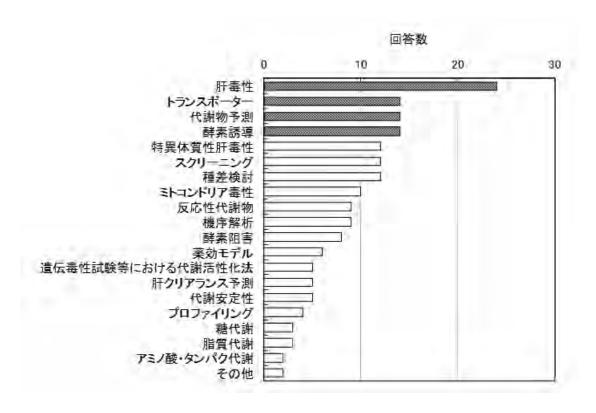


図1 分化誘導した肝細胞の利用目的 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 43:656-670, 2012)

性に加えて mRNA 発現量の変動としても 酵素誘導が確認できます。P450 酵素の中 でも CYP3A4 は最も豊富に存在し、また 誘導作用を受けやすく、この CYP3A4 の 誘導作用は代謝活性と同様に mRNA 変動 でも確認できます。

我々は凍結ヒト肝細胞の培養系において高感度の mRNA 発現解析法を開発して、酵素誘導の研究に取り組んできました。図2に例示しました 2002 年の報告では、10μM リファンピシンの曝露により CYP3A4 の mRNA を強く誘導し、試験物質を含まない培地に交換することにより経時的な回復を観察しました。

酵素誘導の規制的な考え方について、日本では2001年に「薬物相互作用の検討方法について」の中で示されました。FDAからは2012年2月に薬物相互作用の検討についてドラフトガイダンスの中で提案されました。このFDAガイダンスの中で、PXR(核内レセプター)による誘導作用のマーカーとしてCYP3A4 mRNAの測定は、

酵素誘導の可能性について最も高感度な指標となること。さらに mRNA で誘導をみると、PXR を活性化させるが CYP3A4 を阻害 / 不活性化する化合物を見逃さないという点で CYP3A4 活性の測定よりも優れていると考えられています。

このように薬物代謝酵素の mRNA を高 感度に定量すると、少量の培養肝細胞から 得た total RNA から多くの P450 分子種と 核内レセプターの mRNA 変動を同時に検 出することが可能となります。また、同じ ドナーの肝細胞が凍結で保存されているた め、前もって細胞の接着性や陽性対照の反 応性が確認されたロットで実験することが できます。前述の iPS 由来の肝細胞も凍結 での供給により、同様の評価試験が行える ようになります。創薬現場でのヒト肝細胞 を用いた実験は、高感度な mRNA 分析法 の導入など方法論の進歩に加えて、供給に ついても iPS 細胞の利用など科学の進歩も あり、総合して十分な安全性評価を行える ような体制を目指しています。

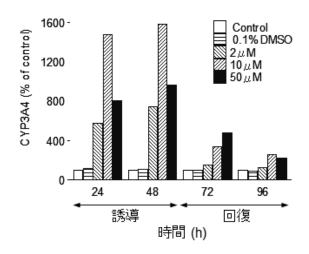


図2 リファンピシン曝露による CYP3A4 mRNA の誘導と回復 (YAKUGAKU ZASSHI, 122:339-361, 2002)

リファンピシンを 48 時間曝露、さらにリファンピシンを含まない培地に戻して 48 時間の培養

(4) 米国における細胞アッセイ技術研究の現状

産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター

杉浦 慎治

医薬品を開発のコストは指数関数的に増 大した¹⁾。臨床試験でドロップアウトす る確率の高さや²⁾、動物実験における種 差の問題を考えると、培養細胞を用いた アッセイは今後ますます重要になると考え られる。現在、細胞アッセイは HTS の普 及により、創薬スクリーニングの幅広い場 面で利用されており、近年では一度のアッ セイでより多くの情報量を取得するハイコ ンテンツ化へと技術のトレンドは移行して きている。一方、一般的な細胞アッセイで 利用されている単層培養では、細胞周囲の 環境が動物体内の環境と大きく異なってい るため、培養細胞では本来体内で発現すべ き機能の多くを喪失しているという問題が ある。次世代の細胞アッセイ技術では、新 しい培養技術や iPS 細胞の利用による、よ り信頼性の高いアッセイ、より高い vivovitro 相関の実現が期待されている。本稿 では近年の新しい培養技術の開発状況につ いて、特に米国での最近の動向を紹介し、 日本の当該分野の発展を如何にして促して いくことができるか考えてみたい。

肝臓は薬物の代謝・吸収や毒性発現の場となる重要な臓器であり、培養細胞による高精度の薬物試験が実現すれば薬剤開発の重要な技術となる。しかしながら、初代培養肝細胞は培養後急速にその分化機能を消失するため、利用が限定されている。これ

ワンポイント解説

iPS 細胞を使ってより信頼性の高い細胞 アッセイ法の開発に期待が高まる。日 本が見習うべき米国の現状を紹介し、 実用化へのスピードアップを図りたい。

は、従来の単層培養法では細胞のおかれる 環境が生体内の環境と大きく異なるため、 分化機能を喪失すると考えられている。生 体内で発現している機能を維持するために は、細胞ー細胞外マトリクス間相互作用、 細胞間相互作用、液性因子などによって規 定される細胞外環境を正しく設定してやる ことが重要である。また、長期的に細胞機 能を維持するためには酸素・栄養素・液性 因子・老廃物などの物質交換を正しく行え るシステムが必要である。さらには、胆汁 排泄機能といった高次機能を発現・維持さ せるためには、極性を有する組織構造を再 構成する必要がある。

細胞外環境については古くはサンドイッチ培養のような形で細胞ー細胞外マトリクス間相互作用を担保した培養技術が開発され、近年は、スフェロイド培養による細胞間相互作用の保持が可能になっており3)、さらには、マイクロパターン共培養によって異種細胞間の細胞間相互作用を再構成することができるようになっている。2008

年に Bhatia らはステンシルを用いたシンプルなシステムでマイクロパターン共培養を行う方法を提案し、代謝酵素の発現向上や、胆細管輸送、肝特異的な物質生産や薬物感受性の発現を示した4)。この方法は Hepregen (Medford, USA) というベンチャー企業によって実用化されており、薬物代謝や毒性を予測するサービスが提供されている。

薬物の吸収、代謝、排泄といった機能を in vitro で再構成し、細胞アッセイに応用 していく場合、極性を有する組織構造を構 築することが重要であると考えられる。国 内でも竹澤らがコラーゲンビトリゲルを用 いた上皮組織培養に関する研究を精力的に 行っている ⁵⁾。 2010 年に Ingber らはシ リコーン樹脂の薄膜の両面にそれぞれ上皮 細胞と内皮細胞を培養した肺モデルを構築 し、シリコーン樹脂の柔らかさを利用して 呼吸時の肺胞の伸縮を模倣することでバク テリア感染を精度良くモデリングできるこ とを示している ⁶⁾。また、同様のモデルで 腸の組織を作製し、蠕動運動を模倣した動 きを in vitro で再構成することを提案して いる ⁷⁾。このような研究は Organ-on-Chip という概念のもとに、ここ1、2年の間に 米国で広く展開されつつある^{8,9)}。2012 年には組織培養チップによる薬物安全性 試験に関する 17 のプロジェクトに対し て、NIH が総額7千万ドルを投資するな ど、かなり大きなブームがきているようで ある 10, 11)。 さらに、*in vitro* で再構成し た複数の臓器を流路等で接続し、臓器間相 互作用を *in vitro* で試験する Body-on-Chip や Human-on-Chip という概念も提唱され ている 12)。このような技術は一般的にか なり複雑な装置構成となるが、Organ-on-Chip に関しては生物学者にも使いやすくする技術開発も進められているようであり、今後、如何にしてスループットを維持しつつ信頼性を高めていくかが産業化の鍵になると考えられる。

培養工学・組織工学に関連する医工学研 究の最近の動向を注視していると、米国が この分野をリードしている傾向が強いと感 じる。アメリカでは学部で理工学教育を 受けた後に医学を大学院のメディカルス クールで学ぶため、理工学と医学の両方 に精通した医工学研究者を育てる教育環 境が整っている。また、工学系の大学と 医学系の大学のラボ間での人材移動も盛 んであり、特に Boston には小さな町の中 に MIT と Harvard Medical School がある ので、引っ越しすることなく、ポスドクや ファカルティスタッフが次のポジションに 移ることができ、工学系の研究者が病院で Professor のポジションを持っているケー スも多い。また健康保険制度や医薬品の市 場規模が違うため、当該分野に投入される 政府予算も日本よりもはるかに多く、製薬 メーカーの開発のフィールドも米国に移行 しているのが現状である。また、起業家精 神といった文化的な背景や起業を援助する 社会制度が多くあるため、工学系の大学に おいては実用化を目指した研究を進めるイ ンセンティヴが非常に強い。このような状 況を考えると医工学研究の分野で実用的な 研究がアメリカで多く生み出されるのは当 たり前のように感じるが、培養技術といっ た物作りが生かされる研究分野において は、日本の技術や社会構造を生かして、先 駆的かつ実用的な研究を進めていく方法も

あるのではないだろうか?その一つのやり 方として、新技術の提案、評価、フィード バックというサイクルを産学官を含む業界 全体でうまく回し、開発のスピードアップ を図って行く仕組みが学会という場をとお して何かできないのだろうか?

参考文献

- 1. Scannell, J. W. et al. (2012). "Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency." Nat Rev Drug Discov 11, 191-200.
- 2. Pammolli, F. et al. (2011). "The productivity crisis in pharmaceutical R&D." Nat Rev Drug Discov 10, 428-438.
- 3. Fukuda, J. et al. (2006). "Novel hepatocyte culture system developed using microfabrication and collagen/polyethylene glycol microcontact printing." Biomaterials **27**, 1061-1070.
- 4. Khetani, S. R. and S. N. Bhatia (2008). "Microscale culture of human liver cells for drug development." Nat Biotechnol **26**, 120-126.
- 5. Puleo, C. M. et al. (2009). "Integration and application of vitrified collagen in multilayered microfluidic devices for corneal microtissue culture." Lab Chip **9**, 3221-3227.
- 6. Huh, D. et al. (2010) "Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip." Science **328**, 1662-1668.
- 7. Kim, H. J., D. Huh, G. Hamilton and D. E. Ingber (2012). "Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow." Lab Chip 12, 2165-2174.
- 8. Huh, D., G. A. Hamilton and D. E. Ingber (2011). "From 3d cell culture to organs-on-chips." Trends Cell Biol **21**, 745-754.
- 9. Baker, M. (2011). "Tissue models: A living system on a chip." Nature 471, 661-665.
- 10. NIH News July 24, 2012
- 11. Wadman, M. "Military and medical science meet to put human body on a chip" Nature News Blog, Sep. 16, 2011.
- 12. Esch, M. B., T. L. King and M. L. Shuler (2011). "The role of body-on-a-chip devices in drug and toxicity studies." Annu Rev Biomed Eng 13, 55-72.

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

近年、体内の物質輸送に関わるトランスポーターの実態が世界的レベルで解明されつつあります。その中で、遠藤 仁先生を中心とする研究グループが報告した分子レベルでの研究成果は、世界各国のトランスポーター研究者の注目を集めています。遠藤先生は臨床、基礎医学の両面における腎臓研究の第一人者として、長年にわたり精力的に研究を進めてこられました。特筆すべきは、多くのトランスポーター分子種のクローニングに成功し、それらが尿細管分泌過程の物質輸送に重要な役割を果たしていることを明らかにされたことです。本シリーズでは、先生の長年にわたる研究の成果について、医薬品開発におけるトランスポーターの有用性を含めてご解説いただけるものと思います。

薬物トランスポーター研究の歴史と医薬品開発への応用 [第3話]

創薬標的トランスポーター:LAT1 と新規抗がん薬とコンパニオン診断薬

杏林大学名誉教授・北里大学客員教授・ジェイファーマ(株) 代表取締役

遠藤 仁

【はじめに; 創薬標的分子としてのトランスポーター】

新薬開発におけるトランスポーターの役割は本シリーズの前号まで2回にわたって述べたように、薬物動態の解析など、創薬支援ツールと大方予測されている。しかし、今回と次回(最終稿)の2回で新薬開発の分子標的としてのトランスポーターについて述べさせて頂く。最初は抗がん薬について述べる。

【アミノ酸とがん】

半世紀以上も前から、アミノ酸輸液抗が ん療法が盛んに行われ、一定程度の臨床効 果を認めたという報告もあった。これは輸 液中に加えるアミノ酸カクテルから特定の アミノ酸を除いて体内のアミノ酸不均衡を 生じさせることにより、がんの増殖に必 要なタンパク質の合成を阻害する目的で行

ワンポイント解説

LAT1 (L-アミノ酸トランスポーター) の単離、発現強度と悪性度の関係解明、コンパニオン診断法と特異的阻害薬の開発を経て、いよいよ臨床試験に期待が掛かります。

われた。同じような戦略で現在も臨床で用いられている血中アスパラギンを枯渇させる目的での大腸菌アスパラギン分解酵素、asparaginaseがある。アルギニンは必須アミノ酸ではないが、ある種の白血病細胞、例えば小児に多い急性リンパ性白血病やT細胞性悪性リンパ腫の細胞ではアスパラギン合成酵素が欠損しているので、効果は持続する。大腸菌酵素によるアレルギーが問題になったが、それを回避できる非大腸菌アスパラギナーゼが最近注目を集めて、再

度臨床で使われはじめている。

【Na+- 非依存性中性アミノ酸トランスポーター、LAT1 及び LAT2 の単離同定】

1997年のOAT1の単離に続き、1998 年 に L-type amino acid transporter 1 (LAT1; SLC7A5) が杏林大学薬理学教室 で単離に成功した1)。金井好克助教授(当 時;現在大阪大学医学部教授)はプレゲノ ム時代の発現クローニングでは国際的にも 名を馳せた大家で、アメリカ留学中に数々 の新規トランスポーターの単離同定に成功 した。 杏林大学に転じて 4年目に、幾多 の困難を突破して共発現クローニング法 を駆使して、LAT1 を単離した。LAT1 は 膜 12 回貫通の非糖タンパク質で、糖鎖を 持つ1回膜貫通のシャペロンタンパク質 の 4F2hc (別名 CD98) とヘテロ二量体で 機能する初めてのトランスポーターとして その実体が解明された。スイスの研究者ら との熾烈なクローニング競争にタッチの差 で先陣を切ることができ、LAT1 遺伝子と そのタンパク質の知的財産権の確立にも資 することができた。発現クローニングに用 いた細胞は増殖の速いラットのがん細胞、 C6 グリオーマで、最初はラットの Lat1 遺 伝子を、その後に homology cloning でヒ トのLAT1を明らかにした。非がんタイプ、 所謂正常タイプのLAT2 (SLC7A8) は当時 徳島大学医学部から杏林大学に内地留学中 の瀬川博子博士(現在徳島大学医学部講師) によって単離同定された²⁾。

【LAT1 と LAT2 の差異;がん細胞は何故正常細胞に克つか?】

同一個体内に正常細胞とがん細胞が存在

すると共存は困難で、がん細胞は時間と共に自己領域を拡大して、終には正常細胞機能の維持を阻害して個体を死に導く。即ち、「命取り」に直結する致死性が最も深刻な事態を招来するが故に恐れられており、人類の克服すべき最重要課題の一つである。

LAT1 と LAT2 の遺伝子をアフリカツメ 蛙の卵母細胞に発現させてそれらの機能を 比較すると、両者の間には次のような歴然 とした差異を見出すことができて、生体内 でのがん細胞は正常細胞に勝つことが明白 になった。第一は輸送基質の差異で、がん タイプ LAT1 により輸送されるアミノ酸の 大半は大型で、側鎖を有する主として必須 アミノ酸に限定されている。これに対し、 正常タイプの LAT2 は LAT1 の輸送基質に 加え、小型の中性アミノ酸の殆ど全てを広 く輸送する。第二には LAT1 遺伝子の発現 強度で、がん細胞には LAT1 が極端に高く、 特に致死性につながるがん細胞には特に高 い発現が認められる。正常状態では生殖臓 器の細胞、骨髄、中枢神経などにも低いが LAT1 の活性は認められる。他方、LAT2 は殆ど全ての生体構成細胞に低く、均等 に発現している。第三は輸送キネティッ クスの差異で、LAT1 は高親和性で、血中 アミノ酸を最大に取り込む濃度の50%の 値 (Km 値) が概ね 20μM であるのに対し、 LAT2 は低親和性 (Km 値は凡そ 100µM) で、両者には約5倍の違いがある。正常 の血中必須アミノ酸濃度では、必須アミノ 酸は常に優先的にがん細胞内に取り込ま れ、がん細胞内でのタンパク質の合成とが ん細胞の増殖に利用される。他方、がん細 胞と同一個体内にある正常細胞は常に飢餓 状態におかれ、最終的にはがん組織が生体

内を広範囲に占拠する状態を生来する。

【がんにおける LAT1 発現強度と致死性; 悪性度判定用コンパニオン診断】

個体死を招かない限り、がんとの共存は 可能ではあるが、この種のがんは病理形態 学的にはがん("がんもどき"との表現が ある)であっても、機能的には狭義のがん には属さない。北里大学医学部病理学の 岡安 勲教授 (現名誉教授並びに同大学長) らとヒトの前立腺がん ³⁾、胃がん ⁴⁾、膵が ん⁵⁾、などの針生検乃至手術摘出によって 採取された試料を用いた LAT1 抗体による 免疫組織化学染色法での LAT1 の染色強度 を半定量的に 4 段階(0, 1, 2, 3)のスコア に分類して患者さんの5年生存率とスコ アの関係を解析すると、両者間に有意な逆 相関(致死性とは正の相関)を認めた。こ の方法は以下に述べる LAT1 阻害薬を抗が ん薬として臨床適用する際の患者選択と、 治療効果の判定に用いられる所謂「コンパ ニオン診断」としての応用が見込まれる。

文部科学省の第一次 5 ヵ年分子イメージングプロジェクトの 3 年目(2007年)から 3 年間バイオベンチャーからの公募課題として筆者らが採択された。がんの PET 診断プローブとして群馬大学で1997年に開発されてその有用性が示されているものの、標的分子未同定の $18F-\alpha$ -methyltyrosine (FAMT)が LAT1を分子標的とすることを織内登准教授(現在群馬大学医学部客員教授)や前述の金井好克教授らと解明することが出来た6)。FAMTは現在繁用されているグルコース PET プローブのFDGよりもがん診断での'偽陽性'の少ないプローブとして、LAT1 阻害薬の

もう一つの「コンパニオン診断」としての 応用が見込まれる。

【LAT1 特異阻害薬、JPH203 の開発と初めての臨床適用】

LAT1 の抗体医薬品開発は国(文科省管 轄、科学技術振興機構;IST)の委託事業 として国内製薬企業が開発途上にある。他 方、我々は正常タイプの LAT2 には影響を 及ぼさずに、がんタイプの LAT1 のみを選 択的に阻害する低分子化合物は新規抗がん 薬になり得るとの信念で、長年にわたり、 化合物の探索を行った。杏林大学在任中に 金井教授と CRO の株式会社田辺 R&D サー ビスの斉藤邦夫博士、小田晃司博士らの協 力を得て、2000~3年度の経産省管轄の NEDO の助成により多くの化合物の合成を 行った。その後、最終的に LAT1 選択性と 高活性の新規低分子化合物、JPH203 を見 出すに至った⁷⁾。再度、NEDO の委託事業 (2010~12年度の「橋渡し研究」)により、 小泉和三郎教授(北里大学医学部)、岡安 勲教授(前述)、織内登教授(前述)、金 井好克教授(前述)、安西尚彦教授(獨協 医科大学)、杉山雄一、楠原洋之両教授(東 京大学)、櫻井浩之教授(杏林大学)そし て Michael Wempe 准教授(コロラド大学) を加えたチーム (遠藤 仁プロジェクトリー ダー)で、JPH203の非臨床試験、cGMP 製剤製造を完了した。2012 年 12 月には 北里大学医学部・病院治験・臨床研究審査 委員会の承認を得て、探索的臨床研究の開 始を可能にし、目下その準備中である。併 せて医薬品医療機器総合機構(PMDA)で の治験相談を受け、近いうちに第I相臨床 試験(治験)を開始する予定である。

【もう一つの LAT pair、LAT3 と LAT4】

上述の非糖タンパク、LAT1と類似機能を単一分子で有するLAT3 (SLC43A1)とLAT4 (SLC43A2)を新たな抗がん薬の分子標的として、前者はがんタイプ、後者は正常タイプのペアを、インドからの留学生、Ellapan Babu 博士(現米国 Georgia 大准教授)が中心となって単離同定することができた8)。LAT3 高発現がんの治療薬開発の分子標的としての研究開発が開始されている。

【おわりに】

限られた文字数で、とかく複雑になりが ちな内容を簡潔にまとめるように努力した が、舌足らずの部分があるものと思う。創 薬の分子標的としてのトランスポーターの 理解にお役に立てば幸である。

参考文献

- 1. Kanai, Y., Segawa, H., Miyamoto, K., Uchino, H., Takeda, E. and Endou, H.: Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J Biol Chem* **273**(37): 23629-23632, 1998
- 2. Segawa, H., Fukasawa, Y., Miyamoto, K., Takeda, E., Endou, H. and Kanai, Y.: Identification and functional characterization of a Na+-independent neutral amino acid transporter with broad substrate selectivity. *J Biol Chem* **274**(28): 19745-19751, 1999
- 3. Sakata T, Ferdous G, Tsuruta T, Satoh T, Baba S, Muto T, Ueno A, Kanai Y, Endou H, Okayasu I. L-type amino-acid transporter 1 as a novel biomarker for high-grade malignancy in prostate cancer. Pathol Int. **59**(1):7-18, 2009
- 4. Ichinoe M, Mikami T, Yoshida T, Igawa I, Tsuruta T, Nakada N, Anzai N, Suzuki Y, Endou H, Okayasu I. High expression of L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) in gastric carcinomas: Comparison with non-cancerous lesions. Pathol Int. **61**(5):281-9, 2011
- 5. Ichinoe M, Mikami T, Yoshida T, Igawa I, Tsuruta T, Nakada N, Anzai N, Suzuki Y, Endou H, Okayasu I. High expression of L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) in gastric carcinomas: Comparison with non-cancerous lesions. Pathol Int. **61**(5):281-9, 2011
- 6. Wiriyasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, Oriuchi N, Kaira K, Nakao H, Kitashoji T, Ohgaki R, Tanaka H, Endou H, Endo K, Sakurai H, Kanai Y.: Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: a cause of the tumor uptake in PET. J Nucl Med. 53(8):1253-61, 2012
- 7. Oda K, Hosoda N, Endo H, Saito K, Tsujihara K, Yamamura M, Sakata T, Anzai N, Wempe MF, Kanai Y, Endou H. L-type amino acid transporter 1 inhibitors inhibit tumor cell growth. Cancer Sci. **101**(1):173-9. 2010
- 8. Babu, E., Kanai, Y., Chairoungdua, A., Kim, D.K., Iribe, Y., Tangtrongsup, S., Jutabha, P., Li, Y., Ahmed, N., Sakamoto, S., Anzai, N., Nagamori, S. and Endou, H. (2003) Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters. *J Biol Chem* 2003; **278**: 43838-43845.

4. 〈連載〉学会の思い出話

第2話:はじめて国際学会に参加して質問の大切さを知る

北海道大学名誉教授

鎌滝 哲也

初めての渡航

はじめて外国の学会に参加したのも、私 が修士の学生の時でした。この時も、旅費 は自分持ちでした。私の両親は中学校の教 員でしたから、学会の経験などありません でした。きっと、「息子に大学で研究させ るのは大変だ」と思ったことでしょう。ア メリカのニューヨークに降り立ち、ニュー ヨークを皮切りにいくつかの研究所を訪問 するというツアーにのって、最後はサンフ ランシスコのスタンフォード大学で開催さ れた、「Microsomes and Drug Oxidations」 の学会(シンポジウム)に参加しました。 読者の何人かはご記憶でしょうが、このシ ンポジウムは後(2002年)になって、私 が札幌で主催しましたから、私にとって は因縁深い学会と言えます。丁度、テキサ ス大学に留学中だったシオノギ製薬の松原 尚さんが参加しておられ、アメリカの研究 室の事情などお聞きできました。当時、松 原さんはテキサス大学の Dr. Estabrook の 研究室に留学中でした。松原さんは、詳し い内容は忘れましたが、Dr. Estabrook の 研究室で素晴らしい研究成果を挙げられ、 そのために給料を上げてくれたというよう な話をしてくれました。日本では、当時で も今でも、大学の研究室で素晴らしい研究 成果を挙げても給料が上がるなど到底考え られないことです。

強烈な経験

この学会では、いくつかの、私にとって は強烈な経験をしました。当時は修士の学 生ですから何もかもが驚きでした。学会で は誰かの発表が終わると質問の時間がある のですが、質問者の列が出来るほど何人も の人が質問するのです。私には発表の内容 も良く理解できませんでしたし、その質問 の内容も良く理解できませんでしたが、何 となく、良い質問だったか良くない質問 だったかくらいは感じ取れました。中には、 「的外れじゃないのか」と思うような質問 もあったように思います。しかし、私は、「ア メリカでは自己主張をしなくては生きてい けないらしい」と思ったことでした。日本 的な「奥ゆかしさ」などは不要どころか邪 魔なのです。私はシトクロム P450 の研究 を始めつつあったので、大阪大学の佐藤 了先生(シトクロム P450 の発見者)はあ こがれの的でした。佐藤先生もこの学会に 参加されており、質問者の列に並んで、研 究者らしい鋭い質問をされておりました。 先生の英語は上手でしたが、やはり、同じ 日本人の私には理解しやすくて、素晴らし い質問だと思えました。

質問するには

その時の印象が強烈でしたから、少しで も真似ようと思いました。手始めに、国内 の学会では、出来るだけ質問をするように 心がけました。それで気がついたこと。そ れは、良い質問をするのは意外に難しいと いうことでした。単に知らなかったことを 質問するのは学会での質問として相応しい とは言えません。演者の気がつかなかった こと、ある意味では、演者や参加者の参考 になることでなくては、意味がありません。 そのためにも、学会の前には研究室の皆さ んと、学会の抄録の輪読会をやったことも ありました。さらに、誰が、どんな質問を するかも予め決めたこともありました。東 北大の山添先生は、今こそ「質問魔」と思 われているかも知れませんが、当時は、私 のやり方の「被害者」だったかも知れませ ん。具体的には、山添先生に聞いて下さい。 さて、私ですが、私は学会で出来るだけ有 意義な(私にとっても、参加者にとっても、 そして演者にとっても)質問を、それもた くさんすることに致しました。ある人から 言われたことですが、私が質問のために手 を挙げると、演者が1、2歩退くほど厳し く且つ有意義な質問をしていたとのことで す。私が今でも忘れないことがあります。 それは、他に質問をする人がいなかったた めに「仕方なく」の面もありますが、生化 学会で、あるセッションで全部の発表に質 問したこともありました。

最近は、学会の演題が多すぎて、口頭発表が少なく、ほとんど全ての演題がポスター発表になっています。これでは、「次代のホープはだれか」が分からなくなります。できれば、口頭発表を少しでも多くし

て欲しいと思います。口頭発表を聞けば、 次代のホープは誰かある程度分かります。 研究の世界で、次代のホープを育てること は、研究の発展のためだけでなく国にとっ ても大切なことです。

質問をすれば目立つ

元に戻って、質問の事をお話ししましょ う。質問は聴衆の皆さんがかなり注意深く 聞いています。それも、どちらかと言え ば、批判的な耳で聞いています。それが、 素晴らしい質問だったらどう思うでしょう か。しかも、同じ人が手を挙げて本質的な 鋭い質問を繰り返したらどうでしょう。口 頭発表するよりもはるかに効果的に聴衆に 名前を覚えられるに違いありません。学会 は、悪い言い方をすれば、「名前を宣伝す る」ためにあるのです。ですから、逆に変 な質問を何度も繰り返すと、「嫌なやつだ な。誰だあいつは」と、悪いイメージで名 前を覚えられてしまいます。慶応大学の加 藤先生によれば、「学会は真剣勝負の場所 だ」とのことです。



5. 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)薬物性肝障害の研究に関する話題

金沢大学医薬保健研究域薬学系

横井 毅

医薬品開発において臨床試験段階での開 発中止は、pharmacokinetics (PK) に由来 する事例が、1991年から2000年で全体 の約40%から8%まで低下した。さらに、 2008~2010年の108件の中止事例では、 PK に由来する中止は1件のみと報告され たことより、PK に関連する研究が急速に 成熟し、創薬の実際に寄与していると考え られる。一方、毒性発現に由来する中止事 例は依然として約20%のままであり、改 善の徴候が見えていないのが現状であると 言われている。中止理由が開発候補品の薬 効に偏っていないことから、薬効以外が原 因と考えられる。また、まとまったデータ 発表が無いものの、毒性や副作用発現の主 な phenotype については、肝臓と心臓(不 整脈や OT 延長) の障害が 7~8割を占め ると言われている。これには、化合物自体 の薬効や毒性に起因する場合、および薬物 間相互作用も含まれる。心臓に関連の毒性 発現は、hERG アッセイ(hERG チャンネ ル阻害作用を検出する)が整備され、ミニ ブタやマイクロミニブタなどの疾患動物モ デルが確立されて来ていることから、ヒト における毒性発現を高い確率で予測できる 状態になってきている。一方、肝障害の予

ワンポイント解説

臨床試験中止の原因として、PK はほぼ解決。残っている最大の問題は肝毒性の予測である。メカニズムに基づく毒性発現の予知への取り組みとは?

測試験系の開発研究には目立った進展が認められていないと考えられる。米国 FDA も薬物性肝障害の回避研究を重点研究項目に指定している。

従来から intrinsic に分類される肝障害は、様々な培養細胞やヒトやげっ歯類のへパトサイトを用いた細胞障害性を指標とした評価試験が行われて来ている。さらに反応性代謝物の生成による毒性を回避することを目的として、グルタチオン等を用いた活性代謝物の trapping study (covalent binding study)を、ヒトヘパトサイトを用いて行うことが一般化しつつある。加えて、in vitro での時間依存的酵素阻害反応試験や不可逆的酵素キネティックス(mechanism-based inhibition)試験や実験動物 in vivo 組織結合試験などが行われている。これらの試験を組合わせることによって肝障害発症の予測性がかなり向上

していると考えられるが、詳しい評価結果 は将来発表されるものと思われる。

前臨床試験において、薬物性肝障害の回 避の為に、多大な労力が費やされている。 しかし、前述の数々の試験を実施しても、 所謂「アレルギー性」に分類される免疫や 炎症が関与すると考えられる肝障害を予測 することは出来ない。さらに、免疫が関与 する肝障害は、その発症頻度が低いが重篤 な臨床例が多い。以上の背景から、我々金 沢大の薬物代謝研究室では、最初に免疫関 連因子が関与すると推定されている臨床薬 を用いて、肝障害の動物モデルを作成する ことから検討を開始した。その結果、以下 の全ての薬で正常成獣マウスを用いた肝障 害モデルの作成に成功し、ハロタン、フル クロキサシリン、ジクロフェナク、カルバ マゼピンでは Th17 細胞の関与を、メチマ ゾール、ジクロキサシリン、フルタミドで は Th2 細胞の関与を明らかにすることが できた。すなわち CD4+の T 細胞のバラ ンスが崩れることが肝障害のメカニズムの 一つであることが示された。例えばカルバ マゼピンでは、マウスに5日間の経口投 与を行うが、その方法を工夫し、重篤な 肝障害を惹起し、その発症メカニズムを 詳細に検討した。その結果、CYP3Aによ る代謝によって、10,11-epoxide 体ではな く、3位水酸化体への代謝経路の亢進が初 期段階の原因であり、その後、advanced glycation end products (RAGE) と tolllike receptor 4 (TLR4) がそれぞれ関与 した経路を経て、IL-17 の発現増加を引き 起こし、肝細胞壊死を伴う炎症が憎悪する ことが示された。

次に、我々が樹立した全ての肝障害モデ ルマウスを材料として、代謝的活性化と免 疫・炎症反応の関与を反映できるバイオ マーカーの検索を網羅的に行い、5種類の 因子まで絞り込んだ。現在、次の段階と して、このマウス in vivo の反応系を、in vitro の細胞試験系に置き換えることが出 来る系の構築を行っている。こうしたin vitro 試験系の検討段階において、ヒトお よびマウスのヘパトサイト、肝非実質細 胞、肝 total 細胞(全細胞の mix)などの 様々な細胞を駆使している。最終的には慎 重な validation を行う必要があるが、解決 の糸口の一つが見えてきている。以上のよ うに、マウス in vivo の肝障害モデルの作 成から開始し、その発症メカニズムを明ら かにし、メカニズムに基づいた有用なバイ オマーカーを選択した後、in vitro の細胞 試験系を構築し、ヒトへの外挿性を高める というアプローチを行って来た。

ヒトにおける薬物性肝障害の前臨床予測試験系の確立には、まだまだ多くの研究の積み重ねが必要である。例えば、近年臨床において、抗腫瘍薬ラパチニブによる肝障害発現と HLA-DQ1*02:01 の強い関連や、チクロピジンによる肝障害では、HLA-A*33:03 の関連などが報告されているが、対応できる試験系構築の研究は始まったばかりである。今後の研究の進展により、従来は特異体質性(idiosyncratic)という範疇に分類されてきた肝障害は、発症メカニズムに基づいた分類が可能になり、医薬品開発における肝障害の回避に貢献できるようになるものと期待している。

(2) 創薬研究所 薬物動態部門紹介

持田製薬株式会社 創薬研究所 薬物動態安全性研究室

松本 茂樹

持田製薬は本年で創業100周年を迎えます。 私達が一世紀に渡って中堅製薬会社として発展してこられたのは、関係各位のご支援と社是である「先見的独創と研究」を実践した諸先輩のたゆまぬチャレンジ精神によるものと感謝しております。本稿をお借りしてお礼申し上げます。今後も私達は変革期にある医薬品業界において持田製薬ならではの価値ある製品を創出し、次の世紀の歴史を刻んでいくことを目指しています。持田製薬の創薬研究の本体は研究本部創薬研究所が担っていますが、本稿では創薬研究所と薬物動態部門についてご紹介させていただきます。

創薬研究所は静岡県御殿場市にあります。 御殿場市は東京から東名高速道路で約1時間 半の距離にあり、箱根、富士山、富士五湖、 富士スピードウェイなどの有名観光スポット への中継都市となります。また、2000年に できた大型商業施設御殿場プレミアムアウト レットはそこだけ別世界の雰囲気を醸し出し ていて、週末には近隣アジアの方々を含む多 くの観光客がきて賑わっています。新幹線の 最寄り駅は三島駅になります。御殿場の地に 研究所が建てられたのは今から約30年前で、 それから大小様々な組織改編が行われながら 現在に至っています。現在の体制の原型は 2005年につくられ、現在では3研究室体制 (化学研究室、生物研究室、薬物動態安全性研 究室)で運営されています。グローバルにみ れば東洋のはずれの島国の田舎の小さな研究 所ですが、研究者はグローバルに通用する新 薬の創製を目指して日々創薬活動に励んでい

ワンポイント解説

富士山麓の御殿場市で創業 100 周年を 迎えた持田製薬の創薬研究所。富士箱 根国立公園への分岐路として、周辺観 光スポットとともに紹介します。

ます。様々な取り組みの甲斐あって、私達の 創薬レベルは年々向上していると感じており、 2008年および 2011年に海外製薬会社へそれ ぞれ慢性疼痛薬候補品および 2型糖尿病薬候 補品がライセンスアウトに成功し、着実にグ ローバルレベルの成果として現れてきていま す。

創薬研究所の薬物動態部門はスクリーニン グから探索臨床試験まで幅広いステージをカ バーしています。私達の研究は、ヒトの体内 動態を最適化することにむけたスクリーニン グ研究、安全性試験の曝露量を担保する研究、 ヒトの動態予測研究、ヒトの薬物相互作用の 予測研究、ヒトの薬理作用を予測する研究に 大きく分かれます。その中で特に後者の3つ の研究は強化していかないといけない分野と 考えて重点的に取り組んでいます。それに加 えて創薬研究所では競争の激しい研究テーマ を選ぶことが多く、すべてのステップで研究 のスピードが求められます。薬物動態の創薬 テクノロジーについても他社が最新のテクノ ロジーを有しているならこちらも同様のテク ノロジーをもって競争して行けるように現在 の技術レベルに満足することなく積極的に新 しい技術導入を目指しています。

昨年2月に米国FDAのドラフトガイダンス "Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations" が発表され、6月には欧州 EMAより "Guideline on the Investigation of Drug Interactions" が公表されました。これらを作成する過程で代謝やトランスポーターに関するヒト組織を用いた基礎研究や臨床の研究成果がグローバルな規模で整理されてきています。製薬企業にとってこれらの文書のインパクトは非常に大きく、多くの製薬企業と同様に持田製薬でも、ワーキングチームで文書内容が検討され創薬プロセスへの組み込み方が検討されています。

代謝酵素やトランスポーターの基質認識性 には種差があることから、薬物相互作用研究 を行う上で、ヒト組織が研究材料として使用 できる環境は不可欠です。持田製薬が薬物相 互作用の問題に初めて直面したのは 1990 年 代半ばでした。当時、持田製薬では抗アレル ギー薬のアステミゾール(商品名:ヒスマナー ル)を販売していましたが、服用している患 者に心血管系の副作用がでるという事例に遭 遇しました。その少し前(1990年代前半) にテルフェナジン(商品名:トリルダン)の 薬物相互作用による心血管系の副作用の発現 が社会的な問題となりましたが、アステミゾー ルはテルフェナジンと同効薬で作用メカニズ ムもプロドラッグだったので、まず薬物動態 上の薬物相互作用による副作用の発生が疑わ れました。しかし、当時は日本国内ではヒト 組織は販売されておらず、深く検討したくて もよい研究ツールが容易に手に入らないとい う状況でした。当時から欧米ではヒト組織ネッ トワークが整備され、欧米企業はヒト組織を 用いた研究ができると聞いていたので、海外 と日本の研究環境の違いを初めて実感した苦

い経験となりました。当時はヒト組織の代わ りにチトクローム P450 の発現系ミクロソー ムを混ぜてカクテルミクロソームにして研究 をしたらどうかと学会では言われていたと記 憶しています。そういった苦い経験もあり、 日本国内でヒト組織を用いる研究環境が整っ てきた現在では、私達も積極的にヒト組織を 用いてヒトの予測性を上げるように取り組ん でいます。持田製薬でも他の製薬企業同様に 代謝酵素に対する影響を in vitro 試験で評価 できることは当たり前になっており、その次 の段階として種々の予測データを用いて臨床 リスクを見積もり、臨床開発戦略を立てるこ とが薬物動態研究者に問われていると考えて います。因みに、テルフェナジンは併用薬が CYP3A4 を阻害することにより心毒性をもつ 未変化体濃度が上昇することが薬物相互作用 による心毒性発現のメカニズムであったこと から、アステミゾールも当然 CYP3A4 を介し た薬物動態上の薬物相互作用だと常識のよう に言われていました。しかし、その後の研究 で当時は薬物代謝酵素と考えられていなかっ た CYP2J2 という酵素が主代謝酵素であるこ とがわかりました。外部で常識的に言われて いることを鵜呑みにせず、実際に研究してデー タをとる必要性があることの教訓となりまし た。

私達はまだまだ発展途上で先に書いた新しいガイダンス/ガイドラインの考え方の創薬プロセスへの組み込みや、新しい基礎研究成果の活用、トランスレーショナルリサーチなど今後の検討課題は山積しています。製薬企業の薬物動態研究者にとっては活躍の場が広がるよい機会ととらえて取り組んでいきたいと考えています。

6. 市民公開シンポジウムの報告

第 21 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

「糖尿病:なぜ怖い?どう予防し、どう治療するか」

日時: 2012年10月13日(土) 13:30~17:00

場所:慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス 記念講堂

座長: 深尾 立 (千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構理事長)

諏訪 俊男 (慶應義塾大学薬学部教授)

糖尿病:予防と治療の基礎知識

横手 幸太郎 (千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学)

実施できる食事とコツ

野本 尚子(千葉大学医学部附属病院 臨床栄養部)

今日から始められる運動(デモンストレーション)

三船 智美 (健康運動指導士/美ボディメイクアドバイザー)

新しい糖尿病治療薬ネシーナ:最新技術による創薬研究

山本 善雄(武田薬品工業株式会社)

総合討論

はじめに

HAB 研究機構では、ヒト臓器・組織・細胞等を用いた研究の有用性を啓発する活動の一環として、2003年より毎年春と秋に市民を対象に市民公開シンポジウムを開催してきております。この市民公開シンポジウムで取り上げるテーマは、毎回理事会で疾病を決め、理事の間から推薦のあった先生に講演と企画をお願いしてきておりますが、今回は糖尿病をとりあげ、そして千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学教授の横手幸太郎先生に講演と企画をお願いすることになりました。

横手 幸太郎 先生

横手先生からは、「糖尿病:予防と治療 の基礎知識」と題してご講演をいただきま した。 日本糖尿病学会の診断基準では、空腹時の血糖値が110 (mg/dl) 未満で、ブドウ糖負荷試験で血糖値140未満だと正常。空腹時が126以上、または糖負荷試験後が200以上だと糖尿病と診断されるとのことです。さらに、正常型、糖尿病にも属さない人を境界型といい、糖尿病予備軍ともいわれ、平成19年に行われた国民健康・栄養調査によると890万人もの人がこの予備軍にいるということです。他の生活習慣病同様、食生活の欧米化と運動不足がこの病気の原因であることが説明され、糖尿病予備軍そして糖尿病は大きく増加している現状がご説明されました。

さらに、糖尿病は3大合併症(糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害)を 伴い、大きくQOLを低下させることとな ります。糖尿病治療も最新のインクレチン 関連薬(GLP-1 アナログと DPP-4 阻害薬) の登場で、治療薬の選択肢も増え、糖尿病 も克服できる時代になったとのことでし た。

野本 尚子 先生

千葉大学附属病院栄養管理室長の野本先生より「実施できる食事のコツ」と題してご講演をいただきました。糖尿病予備軍の患者さんも脂肪とカロリー摂取の制限により、58%の確率で糖尿病の発症をおさえられたとのことでした。糖尿病患者さんは病院の栄養士にご自身に合った方法をご相談されるといいでしょう。

三船 智美 先生

健康運動指導士の三船智美先生からは、 糖尿病予防に効果的な運動の実演がありま した。会場の来場された皆さんも三船先生 の指導のもと、体を動かされていました。 年を取ってくるとだんだんと体を動かすこ とが億劫となってきますので、毎日の生活 の中にちょっとした有酸素運動をいれるコ ツが説明されました。

山本 善雄 先生

武田薬品工業株式会社の山本善雄先生より「新しい糖尿病治療薬ネシーナ」という

演題でご講演をいただきました。経口血糖 降下薬は SU 剤しか存在しなかった時代か ら、ナテグリニド、*α* - グリコシダーゼ阻 害薬、そしてビグアナイド薬やチアゾリジ ン誘導体の誕生の歴史、さらに近年の分子 標的の誕生、という DPP4 阻害薬の開発に ついてご説明いただきました。そして、武 田薬品でアログリプチン(ネシーナ)が、 食後の血糖に依存して膵臓の B細胞からの インスリン分泌を促進するグルカゴン様ペ プチド -1 (Glucagon-like peptide-1; GLP-1) の不活化を行う酵素 DPP-4 分子の結晶 化からX線解析、そして阻害剤の設計と、 一連の Structure-Based Drug Design を活 用して新薬がどのように短期間に開発され たかを、結晶化ロボットの動画も交えてご 説明いただきました。

秋の行楽日和の日に開催された市民シンポジウムでしたが、糖尿病の治療薬は選択肢も増え、より効果的な治療を受けられるようになったとのことでした。また、今回は横手先生の企画で、食事指導と運動指導がありましたが、食生活の改善や自分の身体の状況やライフスタイルに合った運動を取り入れていくことの重要性もお分かりいただけたことと思います。

(文責:HAB 研究機構事務局)



7. 第 20 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

学術年会長 豊島 聰(日本薬剤師研修センター)

今回で第20回目を迎えるHAB研究機構 学術年会は、2013年5月17日(金)、18 日(土)の二日間にわたり、昭和大学上條 講堂において開催されます。

HAB 研究機構の主な役割はヒト由来組織を利用し、臨床における有効性および安全性を予測することであり、これまでの学術年会では、ヒト試料の有効利用がテーマの中心になってきました。しかし、設立20周年を迎える2013年度の年会は、より広い考え方にたち創薬全般に関するテーマにすると理事会で決定されました。そこで、今回の主題を「創薬とライフイノベーション創出に必要な産学官連携の在り方」とし、日本における医薬品開発の現状と問題点を産学官で議論し、イノベーティブな医薬品の開発促進に向け目指すべき方向性を考えてみたいと思います。

一日目には、基調講演Iで佐藤哲男先生から HAB 研究機構 20 年の軌跡についてご講演いただきます。基調講演IIでは独立行政法人医薬品医療機器総合機構の近藤達也理事長からライフイノベーションへのPMDA の取り組みについてご講演いただきます。また、一日目には二つのシンポジウムを予定しており、シンポジウムIでは、創薬・育薬に必要な開発初期から市販後をみすえたリスクマネジメントについて、その現状と問題点について発表していただきます。シンポジウムIIでは、近年、PMDAが医薬品開発促進のため拡充した対面助言

について、PMDA および開発企業の両者から現状と課題について発表していただきます。

二日目には、特別講演 I で国立がん研究センターの藤原康弘先生からがん治療領域に加え、広く分子標的薬についてその誕生から今後についてご講演いただきます。特別講演 II では、内閣府医療イノベーション推進室の百瀬和浩先生からイノベーティブな新薬の開発を支援する国の戦略についてご講演いただきます。また、二日目のシンポジウム III では、イノベーティブな新薬の開発の現状と課題について、ご発表いただく予定です。

二日間を通して、今回のテーマである創薬とライフイノベーション創出に必要な産学官連携の在り方を明らかにし、イノベーティブな医薬品の開発促進に資する年会になることを願っております。

皆様の奮ってのご参加をお願い申し上げ ます。

プログラム

■ 1 日目:2013年5月17日(金)

基調講演 I

座長:深尾 立(HAB 研究機構)

HAB 研究機構 20 年の軌跡 佐藤 哲男(HAB 研究機構)

シンポジウムI

「開発初期から市販後を見据えた医薬品のリスクマネジメント」

座長:成川 衛(北里大学)、佐神文郎(元エーザイ株式会社)

非臨床安全性研究からみた医薬品開発の現状と問題点 築舘 一男(エーザイ株式会社)

市販後における安全性のリスクマネジメント

伊藤 眞紀(塩野義製薬株式会社)

PMDA の新医薬品に関するリスクマネジメントへの取り組み

森 和彦(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

開発初期から市販後を見据えた医薬品のリスクマネジメント 〜臨床現場より〜 政田 幹夫(福井大学医学部附属病院)

シンポジウムⅡ

「PMDA による医薬品開発促進のための対面助言の現状とその展望」

座長:大野 泰雄(国立医薬品食品衛生研究所)、堀井 郁夫(ファイザー株式会社)

相談業務を中心に、創薬に向けた PMDA の取り組み

吉田 易範(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

薬事戦略相談 これまでの取り組みと今後の課題

宇山 佳明(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

対面助言の現状と展望一非臨床開発担当者の立場より

野村 俊治 (ファイザー株式会社)

対面助言の現状と課題 -外資系の立場から-

西田 ちとせ (グラクソ・スミスクライン株式会社)

対面助言の現状と課題 ~内資系企業の立場から

齋藤 宏暢 (第一三共株式会社)

対面助言の現状と課題 - 内資系企業の立場から - 桑原 雅明(武田薬品工業株式会社)

基調講演Ⅱ

座長:豊島 聰(日本薬剤師研修センター)

ライフイノベーションへの PMDA の取り組み

近藤 達也(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

■ 2 日目: 2013 年 5 月 18 日(土)

特別講演 I

座長:杉山雄一(独立行政法人理化学研究所)

分子標的薬の誕生から今後 藤原 康弘(国立がん研究センター中央病院)

特別講演Ⅱ

座長:諏訪 俊男(慶應義塾大学薬学部)

イノベーティブな新薬の開発を支援する国の戦略 百瀬 和浩(内閣官房医療イノベーション推進室)

シンポジウムⅢ

「イノベーティブな新薬の開発の現状と課題について」

座長:小林 眞一(昭和大学)、片島 正貴(アステラス製薬株式会社)

新規過活動膀胱治療薬ミラベグロンの創出

上島浩二(アステラス製薬株式会社)

クリゾチニブの開発の現状と展望

野中 聖子 (ファイザー株式会社)

パニツムマブにおける開発の経緯と承認審査

鳥飼 芳春(武田バイオ開発センター株式会社)

第22回市民公開シンポジウム

「C型肝炎-治療の現状と展望」

座長:深尾 立(HAB 研究機構)、豊島 聰(日本薬剤師研修センター)

肝臓病を克服する

井廻 道夫(新百合ヶ丘総合病院)

C型肝炎の最新の治療

林 紀夫 (関西労災病院)

(2013年2月現在、敬称略)

8. HAB 研究機構設立 20 周年と雨宮プロジェクトの報告

HAB 研究機構の前身である HAB 協議会は 1994年2月1日に設立されましたが、2002年の改組を経て、今年で設立 20年の区切りの年を迎えます。

ヒト組織の医薬品への研究開発利用の在り方については、行政側の取り組みとして、厚生科学審議会で、先端医療技術評価部会のもとに専門委員会(略称:黒川委員会)を設置し検討を重ね、1998年12月16日付で厚生大臣に答申を行われました。HABは、この黒川委員会に日本製薬工業協会とともに参考人として招致され、ヒト組織の研究利用の必要性と、HABの活動を報告いたしました。

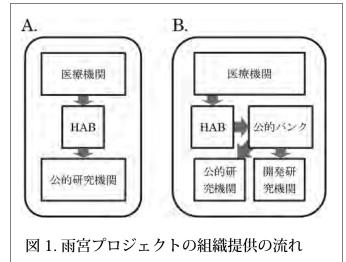
HABは2002年にNPOと改組いたしましたが、当研究機構の定款第3条で、人由来試料の医学及び薬学的利活用に関して、啓発活動を行うことを目的に掲げ、市民公開シンポジウム(2002年以来、春、秋2回開催)、市民新聞(2006年以来、年4回発行)等を通じて市民への啓発活動を行ってきました。

一方、日本人から臓器組織の提供を頂くための法的、倫理的諸問題を検討するために、上智大学法学部町野朔教授に座長をお願いして、法律学、倫理学等の専門家からなる移植用臓器提供の際の研究用組織の提供・分配システムの構想に関する準備委員会(通称:町野委員会)を計11回(2005年12月1日から2007年8月13日)を開催し、日本人の臓器・組織を開発研究に供すための諸問題を検討して参りました。さらに、2006年3月にはドナーカード保持者3000人を対象にアンケート調査を行い、実に95%の方から研移植不適合と判定された臓器を研究に転用してもいいという回答をいただきました。

このような経緯を経て、心臓死ドナーから 腎臓を摘出する際に、腹腔内臓器を一部、組 織として研究用に提供をしていただき分配す るためのシステム検討(通称:雨宮プロジェ クト)を立ち上げ、厚生労働省や関係機関と 折衝を続けてきております。雨宮プロジェク トでは、当面は日本人組織の研究活用に有用 性を示すような研究を公的研究機関のみで行い、広く認められた学術雑誌にその結果を報 告することで、学術的な妥当性を示していき (図 1-A)、その後は、公的バンクを通じて広 く企業研究者にも供給を拡大していくことを 考えております(図 1-B)。

昨年から本年にかけ、複数の医療機関に本プロジェクトへの参加をお願いしたところ、 非常に前向きなご回答をいただけましたので、 現在、より現実的な問題を検討しております。 日本人の臓器や組織を用いた研究を推進する ためには、関係者の英知の結集が必要となり ます。設立20周年の本年は、政治家のポスター の標語ではありませんが、まさに決断と実行 の年と思っております。

関係各位のご協力とご支援をよろしくお願いいたします。



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し ております。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

問合わせ先: HAB研究機構事務局(巻末参照)

HAB 研究機構 賛助会員一覧

1	味の素製薬株式会社	28	武田薬品工業株式会社
2	あすか製薬株式会社	29	田辺三菱製薬株式会社
3	アステラス製薬株式会社	30	中外製薬株式会社
4	アスビオファーマ株式会社	31	帝國製薬株式会社
5	アンジェス MG 株式会社	32	トーアエイヨー株式会社
6	エーザイ株式会社	33	富山化学工業株式会社
7	大塚製薬株式会社	34	鳥居薬品株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	35	ニチバン株式会社
9	小野薬品工業株式会社	36	日産化学工業株式会社
10	花王株式会社	37	日東電工株式会社
11	科研製薬株式会社	38	ニプロパッチ株式会社
12	株式会社カネボウ化粧品	39	日本化薬株式会社
13	キッセイ薬品工業株式会社	40	日本ケミファ株式会社
14	杏林製薬株式会社	41	日本新薬株式会社
15	協和発酵キリン株式会社	42	日本たばこ産業株式会社
16	株式会社ケイ・エム トランスダーム	43	日本チャールス・リバー株式会社
17	興和株式会社	44	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
18	参天製薬株式会社	45	バイエル薬品株式会社
19	株式会社三和化学研究所	46	久光製薬株式会社
20	塩野義製薬株式会社	47	ファイザー株式会社
21	株式会社資生堂	48	富士ソフト株式会社
22	株式会社新日本科学	49	マルホ株式会社
23	積水メディカル株式会社	50	三菱化学メディエンス株式会社
24	千寿製薬株式会社	51	Meiji Seika ファルマ株式会社
25	第一三共株式会社	52	持田製薬株式会社
26	第一三共 RD ノバーレ株式会社	53	リードケミカル株式会社
27	大正製薬株式会社	54	リンテック株式会社
-	•		

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。一般の方々からのご意見も随時募集しております。

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的 情報の調査研究事業

研究推進委員会では、HAB研究機構が入手した ヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の 有用性を実証するために、共同で科学的研究を推 進しています。

また生命倫理研究委員会では、ヒト試料に関する倫理問題に関しての調査を行っています。

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回学術年会を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々を交えて議論しています。こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来 試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、 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

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 名誉院長

副理事長 池田 敏彦 横浜薬科大学教授

小林 眞一 昭和大学医学部 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 信州大学医学部附属病院 臨床試験センター 特任研究員

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

北田 光一 一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

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 永井記念財団 理事

佐藤 哲男 千葉大学 名誉教授

須賀 哲弥 東京薬科大学 名誉教授

杉山 雄一 独立行政法人 理化学研究所 特別招聘研究員

諏訪 俊男 慶応義塾大学 薬学部 教授

高原 史郎 大阪大学大学院 医学研究科 寄付講座教授

豊島 聰 公益財団法人 日本薬剤師研修センター 理事長

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 薬物動態研究所

安原 一 財団法人 昭和大学医学振興財団 理事長

吉田 武美 昭和大学名誉教授

監事 飯島 倍雄 元中小企業金融公庫

横澤 良和 元中小企業金融公庫

編集後記

- 2012年10月13日(土)に慶應大学 薬学部芝共立キャンパス記念講堂にて 開催した第21回HAB研究機構市民公 開シンポジウム「糖尿病:なぜ怖い? どう予防し、どう治療するか」は、約 200名の皆様にご参加いただき、盛 況に終了いたしました。現在の日本に おいて生活習慣病として挙げられる代 表的な疾病となった糖尿病の予防知識 (原因・病状について、食事・運動の コツなど)とともに、最新の治療薬に ついても、専門の各先生方にご解説い ただきました。シンポジウムの講演内 容は叢書として皆様にお届けする予定 ですので、ご高覧頂けると幸いです。
- 2013年5月17日(金)、18日(土) に第20回HAB研究機構学術年会を「創 薬とライフイノベーション創出に必要 な産学官連携の在り方」をメインテー マとして、日本薬剤師研修センター理 事長の豊島 聴先生を学術年会長にお

- 迎えし、昭和大学上條講堂にて開催いたします。20回目となる節目的な学術年会にふさわしく、日本における創薬全般の現状や問題点を各セクションテーマといたしました。最新情報は随時、当研究機構のホームページなどでご案内してまいりますので、皆様お誘いあわせの上、是非ともご参加いただきますようお願いいたします。
- また、当研究機構の前身である HAB 協議会の立ち上げから 20 周年を記念し、足跡・業績をまとめた記念誌を発行することが決定いたしました。5 月に発行し、皆様にお届けする予定ですので、是非ともご高覧頂けると幸いです。

(HAB 研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol. 19 No. 2 2013 03 04

2013年3月4日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎

北田 光一

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 http://www.hab.or.jp/ 広告取扱所 東京都渋谷区東 1-2-7

株式会社メディコム TEL: 03-5774-1120 FAX: 03-5774-1124

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, 2013, by HAB Research Organization.



第22回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム

一治療の現状と展望

肝臓病を克服する

井廻 道夫先生 (新百合ヶ丘総合病院消化器・肝臓病研究所 所長)

C型肝炎の最新の治療

林 紀夫先生

(関西労災病院院

日時: 2013年5月18日 (土) 13:30より

会場:昭和大学上條講堂(東京都品川区旗の台 1-5-8)

命と心をつなぐ科学 HAB市民新聞

年 4 回発行(4 月、7 月、10 月、1 月)

HAB 研究機構は市民を対象に啓発活動を行って おります。関心をお持ちの方は、市民会員事務 局にお問い合わせ下さい。

最新号: 第29号 (2013年4月 発行予定)

表紙:高山御車山祭(富山県高岡市)

□新連載「髙久史麿の健康談議」

第1回:運動の効用1

髙久 史麿 (日本医師会 会長)

□連載「漢方事始め」

第29回:症候から選ぶ漢方-2

池上 文雄(千葉大学環境健康フィールド科学センター)

□みんなの病気体験記 『うつ病体験記』

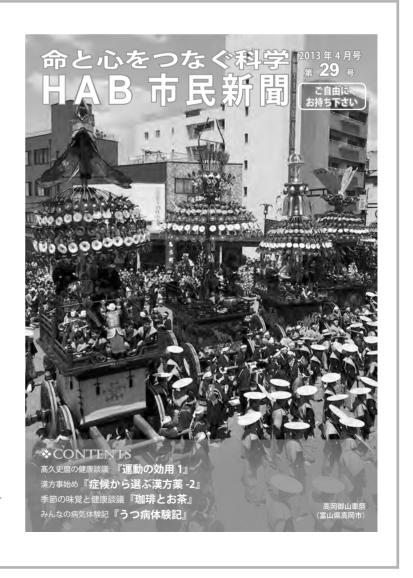
□連載「季節の味覚と健康談議」

第29回:珈琲とお茶

岡 希太郎 (HAB 理事・東京薬科大学名誉教授)

発行:特定非営利活動法人 HAB 研究機構 HAB 市民会員事務局 千葉県市川市菅野 5-11-13 市川総合病院 角膜センター内

E-mail: information@hab.or.jp





HAB NEWS LETTER Vol.19 No.2 2013 03 04

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization