

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.20 No.1 2013 09 04

CONTENTS

1. <巻頭言>
WHOの移植指針の改定も踏まえ
わが国における移植と研究の在るべき姿
世界保健機関移植課・篠崎 尚史
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 新百合ヶ丘総合病院・井廻 道夫
(2) 東京大学大学院・富田 泰輔
(3) 千葉大学大学院・伊藤 晃成
(4) 東京大学生産技術研究所・尾上 弘晃、竹内 昌治
3. 第20回 HAB 研究機構学術年会の報告
(1) 第20回 HAB 研究機構学術年会を終えて
(2) 基調講演 I・II
(3) 特別講演 I・II
(4) 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」
(5) 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」
(6) シンポジウム III「イノベーションな新薬の開発の現状と課題について」
4. 市民公開シンポジウムの報告
5. <連載>
最先端の医療とそれを支える基礎研究
の現状と展望
ジェイファーマ(株) 代表取締役・遠藤 仁
6. <連載>
学会の思い出話
北海道大学名誉教授・鎌滝 哲也
7. HAB 研究機構 会員の頁
(1) 東京薬科大学・平塚 明
(2) 富士ソフト株式会社・館山 俊晶
8. 会議議事録



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

第21回 H A B 研究機構学術年会

研究開発生産性を向上する創薬戦略と 革新的技術の進展

学術年会長：森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）

日 時：2014年5月16日（金）・17日（土） ※16日終了後、懇親会を行います

会 場：昭和大学 上條講堂（J R五反田駅乗換、東急池上線 旗の台下車、徒歩7分）

招待講演

- I：オープンイノベーション 座長：森脇俊哉（武田薬品工業株式会社）
研究生産性向上に向けた企業戦略と将来展望 藤本利夫（日本イーライリリー株式会社）
- II：臨床試験効率化 座長：豊島聡（武蔵野大学）
創薬生産性向上を目指した臨床試験の現状と課題 川上浩司（京都大学大学院医学研究科）
- III：トランスレーショナルサイエンス 座長：杉山雄一（理化学研究所）
創薬におけるトランスレーショナル研究の現状と課題 豊柴博義（武田薬品工業株式会社）
- IV：創薬シーズ探索の新技术法としてのドラッグリポジショニング研究 座長：泉高司（第一三共株式会社）
Drug Repositioning とアンメットメディカルニーズ（案） 塩村仁（ノーベルファーマ株式会社）
- V：コンパニオン診断薬開発の重要性 座長：小林眞一（昭和大学医学部）
個別化医療における診断薬の役割と診断薬に関する厚生労働省通達のインパクト（案）
小崎丈太郎（株式会社日経 BP）

シンポジウム

- I：細胞、組織培養技術の発展と実用化
座長：金森敏幸（産業技術総合研究所）、柿木基治（エーザイ株式会社）
- II：iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用
座長：堀井郁夫（ファイザー株式会社）、横井毅（名古屋大学大学院）
- III：バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化
座長：徳井太郎（第一三共株式会社）、寺村俊夫（アステラス製薬株式会社）

ランチョンプリゼンテーション オーガナイザー：金森敏幸（産業技術総合研究所）

年会 1 日目昼食時には、細胞アッセイ研究会の会員など約 20 名からポスター発表をしていただき、年会参加者とのディスカッションの場を設けることを企画しております。細胞工学分野では、現在 3 次元組織培養技術の研究が盛んに行われております。最先端の 3 次元組織培養技術開発に携わっている研究者から情報提供をいただきまして、創薬研究へ技術転用していただければと願っております。

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＞ H A B 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、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：2014 年 4 月 14 日（月）

※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 H A B 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

U R L：http://www.hab.or.jp

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.20 No.1 2013 09 04

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

WHO の移植指針の改定も踏まえわが国における
移植と研究の在るべき姿

篠崎 尚史 (世界保健機関移植課) ————— 2

2. <オピニオン> ヒト組織の利活用について思うこと

(1) 肝臓病分野で求められている医薬品について

井廻 道夫 (新百合ヶ丘総合病院) ————— 4

(2) 神経変性疾患の基礎研究と創薬の現状

富田 泰輔 (東京大学大学院) ————— 6

(3) 薬物動態研究・ヒト組織を用いた創薬研究等に関して思うこと

伊藤 晃成 (千葉大学大学院) ————— 8

(4) MEMS・マイクロ流体デバイスを利用した細胞の3次元組織構築

尾上 弘晃、竹内 昌治 (東京大学生産技術研究所) — 11

3. 第20回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第20回 HAB 研究機構学術年会を終えて

豊島 聡 (日本薬剤師研修センター、武蔵野大学大学院) — 14

(2) 基調講演 I・II

I HAB 研究機構 20 年の軌跡

佐藤 哲男 (千葉大学名誉教授、HAB 研究機構) — 17

II ライフイノベーションへの PMDA の取り組み

近藤 達也 (医薬品医療機器総合機構) ————— 18

(3) 特別講演 I・II

I がん分子標的薬とコンパニオン診断薬の誕生から今後

藤原 康弘 (国立がん研究センター) ————— 20

II イノベーションな新薬の開発を支援する国の戦略

百瀬 和浩 (内閣官房健康・医療戦略室) ————— 22

(4) 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」 ————— 24

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

2) 市販後における安全性のリスクマネジメント

伊藤 真紀 (塩野義製薬株式会社)

3) 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 (医薬品医療機器総合機構)

4) 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)

(5) 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」 ————— 27

1) 相談業務を中心に、創薬に向けた PMDA の取り組み
吉田 易範 (医薬品医療機器総合機構)

2) 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 (医薬品医療機器総合機構)

3) 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)

4) 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)

5) 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)

6) 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)

(6) シンポジウム III : 「イノベーションな新薬の開発の現状と課題について」 ————— 30

1) 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)

2) 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)

3) 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)

4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 34

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

創薬標的トランスポーター: URAT1/URATv1 と新規
高尿酸血症治療薬開発

遠藤 仁 (ジェイファーマ(株) 代表取締役) ——— 36

6. <連載> 学会の思い出話

第3話: はじめて学会に参加したときと発表したとき

鎌滝 哲也 (北海道大学名誉教授) ————— 40

7. HAB 研究機構 会員の頁

(1) 和漢薬成分による薬物代謝酵素の変動

平塚 明 (東京薬科大学) ————— 42

(2) 富士ソフト株式会社の紹介

館山 俊晶 (富士ソフト株式会社) ————— 44

8. 会議議事録 ————— 47

(1) 第27回理事・監事会議事録 (抜粋)

(2) 第28回理事・監事会第11回評議員会

合同会議議事録 (抜粋)

(3) 第29回理事会議事録 (抜粋)

(4) 第11回総会議事録 (抜粋)

(5) 第64回倫理委員会議事録 (抜粋)

9. お知らせ ————— 55

(1) 佐藤哲男先生と雨宮浩先生 HAB 研究機構名誉会長にご就任

(2) 20 周年記念誌発行のお知らせ

編集後記

1. <巻頭言>

WHO の移植指針の改定も踏まえ わが国における移植と研究の在るべき姿

世界保健機関（WHO）移植課 Expert Advisory Panel

篠崎 尚史



1985 年に、国際移植学会（TTS）が臓器移植の倫理指針を制定したことを受けて、世界保健機関（WHO）では、1991 年に、“Guiding Principles”¹⁾を WHO 総会（WHA）にて可決した。80 年代の後半から 90 年代にかけて、WHO member states の実に 20 ヶ国以上が臓器移植法の制定を行った事にも貢献した。

しかしながら生活習慣病を主たる原因とする腎疾患、腎不全患者の急増に、生体間移植にも歯止めが掛らず、先進国を中心に腎移植待機患者数が急増するに至り、臓器売買や渡航移植も増加しているという情報が WHO に入るようになり、2003 年 WHA において、1991 年 “Guiding Principles” のフォローを行う目的で、臓器提供・臓器移植に係る世界調査を決議し、同年 11 月にスペインのマドリッドで予備会議を開催した。この際の議事が Madrid Report として 2004 年 WHA に提出され、ガイドラインの改訂が決議された。

2004 年から 2 年間、2 期の移植課が設置され検討が開始されたが、今回の改訂作業で 1991 年の制定との変更は、1) 臓器・組織・細胞移植が対象、2) 倫理綱要の作成に移植学会等のプロフェッショナルが

Advisory Panel として参画した点にある。特に、TTS の貢献により、「イスタンブール宣言」が制定され、臓器売買、渡航移植（Transplant Tourism）が倫理上、制約される概念が取り決められ、更に WHO のガイドライン制定（2010）時に前文に書き込まれた事にある。

一方、細胞・組織についても概念上の倫理規定と共に、安全性確保、トレーサビリティ確保に関して多くの議論が行われた。従来の移植としての対象であった、細胞・組織から、近年の科学技術の急速な発展に伴う、細胞治療、細胞移植を伴う遺伝子治療、再生医療等が発展している中で、臓器とは異なる倫理性と安全性確保のためのヒト由来の全ての細胞・組織に係るトレーサビリティについて、Zurich 大学と WHO の共催会議²⁾を皮切りに多くの会議が開催された。

その結果、2010 年の改訂 WHO ガイドラインには、細胞・組織・臓器の運用として国際共通コード化とトレーサビリティの確保が明記されるに至った。臓器移植の倫理性の担保と共に、細胞・組織更には全てのヒト由来製剤に関する国際的コンセンサスの方向性が出来上がったと言っても

過言ではないだろう。

わが国では厚労科研により、世界に先駆けて臓器移植における Web 登録の研究が開始されていた。各臓器の Cloud 対応の登録も完成に近付いている。組織移植での Web 登録も科研で終了し実用化を待っている状態にある。これらの連結は、同じドナーから双方の提供が発生する事実から必要である。造血幹細胞法の施行により、骨髓・臍帯血は国際コード ISBT128 を用いた国際ルールに基づき、既にトレーサビリティを国際的血液のデータと共有化できる形で運用を開始している。臍帯血と当時に提供される可能性のある羊膜は、WHO でも眼科領域に関しての組織移植と位置付けているが、これらのドナートレーサビリティを担保している国は未だに無い。

多くの WHO 加盟国では、臓器移植と細胞移植、更には造血幹細胞である臍帯血・骨髓等はそれぞれの担当課が、それぞれの法制度の元で動いているのも現実である。また、血液や臨床研究用と治験も異なっている場合がほとんどである。更に、前述の細胞治療や再生医療と言った新たな枠組みでの研究は目覚ましい速度で実用化、企業

化されている。このような激動する環境の中で、大学、研究所や企業の研究はその知財も含めて激闘を繰り広げている。

我々の日常の倫理観にさえ変化が求められる時代は、確実に始まっていると言えるだろう。この中で研究・開発のスピードに見合った、人類の為の安全性の確保、供給体制、そしてこれらを規制する包括的な法整備は、果たしてこの速度に追いついていくのだろうか。企業による再生医療が始まった際の、細胞、組織の供給体制はどのように確保されるべきなのであろうか。臨床研究の延長上での薬事審査が、国際競争の速度に打ち勝つためには必要であるが、その審査体制も含めて、細胞・組織、さらには再生医療に供給するためのバンキング、公平・公正な提供と分配を担保するためのシステムとコーディネーター教育等、個々の学会、医療機関、研究機関が実施しているのが現状である。これらのネットワークが社会システムとなるには、国民のコンセンサスの得られる形で公平性、安全性、透明性を確保しつつ、GMP でのヒト由来製剤の製造に適した GTP に準じる法令化とそれらを実施するバンキングの構築が必要である。

参考文献

1. "Guiding Principles on Transplant" WHO WHA42.5
2. Human Cells and Tissues for Transplantation "An International Symposium on Ethical and Policy Issues" WHO July 2006

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

(1) 肝臓病分野で求められている医薬品について

新百合ヶ丘総合病院消化器・肝臓病研究所 所長
自治医科大学 名誉教授、昭和大学医学部 客員教授

井廻 道夫

肝臓病における死因で最も多いのは肝細胞癌で、年間約 3.5 万人が死亡する。従って、肝臓病の分野でまず求められる医薬品は、肝細胞癌の発生を予防する医薬品である。肝細胞癌の病因として最も多いのは C 型肝炎ウイルス感染で約 70% を占め、次いで B 型肝炎ウイルス感染が 15%、アルコールあるいは肥満等に伴う脂肪肝によるものが残りの大部分を占める。その他、肝臓病においては肝不全あるいは消化管出血による死亡も肝細胞癌による死亡の半数程度認められるが、これらは肝細胞癌と同様な病因による慢性肝障害の結果生じる。急性の肝障害による死亡は、最近では年間 500 人程度と少なく、その原因の約 40% は B 型肝炎ウイルス感染で、その他、薬物、自己免疫性肝炎、A 型肝炎ウイルス感染、E 型肝炎ウイルス感染などが原因となる。慢性肝障害においては、原因を排除するような医薬品が必要であり、原因を排除できない場合は、肝障害の進行を抑制するような医薬品が必要である。一方、急性肝不全では原因を排除すると同時に、肝細胞の再生を促すような医薬品が求められる。

C 型肝炎ウイルス感染者では、ほとんどすべての患者がなんらかの慢性肝障害を有

ワンポイント解説

C 型肝炎ウイルス感染、B 型肝炎ウイルス感染に対しては既に有効な治療薬が存在するが、アルコール性および非アルコール性脂肪肝に対して十分に有効な治療薬は未だない。高度に進行した肝障害に対しては肝再生をうながすような治療法の開発が待たれる。

し、治療の対象となる。C 型肝炎ウイルス感染に対しては、インターフェロン製剤が開発されたが、発売当初の単剤による 24 週の治療では、日本の C 型肝炎ウイルス感染の半数を占める治療抵抗性の C 型肝炎ウイルス 1 型、高ウイルス量の患者ではウイルス排除が 5 ~ 10% の患者にしか認められなかった。その後、ペグインターフェロンとリバビリンの併用 48 週治療が開発され、ウイルス排除は 50% となり、更に 2011 年には抗ウイルス薬テラプレビルとペグインターフェロン、リバビリンの併用 24 週治療で 70% 以上の患者でウイルス排除が可能となった。しかし、これら薬物の問題は副作用で、高齢者や肝硬変患者には負担の大きい治療であり、副作用の少ない抗ウイルス薬の登場、ペグインター

フェロン、リバビリンの不要な治療法の登場が待たれている。幸い、近い将来に複数の副作用の少ない抗ウイルス薬の併用で難治性のC型肝炎ウイルス患者の90%に有効な治療法が登場する予定である。この治療法ではペグインターフェロン、リバビリンの併用は不要で、高齢者、肝硬変患者でも治療可能である。C型肝炎ウイルス感染で今後求められる薬は、より難治性に変異したウイルスが感染した、IL28BのSNPで規定される治療抵抗性の体質を有する患者でも有効な抗ウイルス薬の開発で、開発されれば、ほとんどすべての患者でウイルス排除が可能になると考えられる。

B型肝炎ウイルス感染では、慢性の肝障害を有する患者は感染者全体の10～20%で、治療の対象となるのは感染者の一部である。経過をみても肝障害が続く、ウイルスの減少が見られない患者が治療の対象になる。治療法としてはインターフェロン投与と抗ウイルス薬があるが、インターフェロン療法は成功すれば一定期間の投与で肝障害を起こさないレベルに、持続的にB型肝炎ウイルスを減少させることができるが、その成功率は高くない。一方、抗ウイルス薬は、当初使用されたラミブジンでは投与中に治療抵抗性の変異ウイルスが高頻度に出現したが、現在ファーストチョイスとなっているエンテカビルではそのような変異ウイルスの出現は極めてまれで、ほとんどすべての患者でB型肝炎ウイルスのコントロールが可能である。但し、エンテカビルを中止できる例は稀で、投与を中止すると、ウイルスが血中で検出感度以下になった患者でも再増加が見られることが多い。更に、エンテカビルでは催

奇形性が否定できず、妊娠を避ける必要がある。催奇形性に関しては近く使用可能となるテノフォビルでは解決されるため、今後は新たな抗ウイルス薬の開発ではなく、抗ウイルス薬の一定期間の投与後、その使用を中止できるような治療法の工夫が必要となる。

アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝の一部は進行していずれも類似の脂肪肝組織像を呈する。アルコール性の脂肪肝は近年の飲酒者数は横ばいであることから増加はしていないと考えられるが、非アルコール性の脂肪肝は原因となる肥満者あるいは糖尿病患者の増加に伴い増加していると考えられる。いずれは激減するC型肝炎ウイルス感染、B型肝炎ウイルス感染に代わり、脂肪肝、脂肪肝炎が肝臓病分野で大きな問題となるのは必至である。アルコール性の肝障害は禁酒あるいは節酒により、非アルコール性の肝障害は減量あるいは糖尿病のコントロールにより予防あるいは治療できるが、一部意志の強固な患者を除いてはコンプライアンスが問題で、原因が分かってもそれを除去することは困難である。従って、これら患者では生活指導と共に線維化を伴う肝炎を抑制するような医薬品の開発が必要となる。脂肪肝炎への進行にはインスリン抵抗性、更には酸化ストレスが関係すると考えられており、これらを改善すると共に線維化を抑制する薬、あるいはこれら作用をもつ薬の組合せがコンプライアンスの悪い患者では必要となる。

最後に、既に肝不全にまで進行してしまった肝障害患者は慢性においても急性においても肝移植が最も有効な治療法であ

る。しかし、日本では脳死患者からの肝臓提供は極めて少なく、生体肝移植も様々な問題を有している。従って、このような患者に対しては肝再生を促すような治療法

の開発が待たれる。脂肪組織由来幹細胞、iPS 細胞などを用いた治療法の開発が期待される。

(2) 神経変性疾患の基礎研究と創薬の現状

東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 准教授

富田 泰輔

少子超高齢化社会に突入するなか、中枢神経系の特定の神経細胞群が徐々に死んでゆく病気、「神経変性疾患」が大きな社会問題になりつつあります。神経変性疾患は、大きく認知症と運動失調症に分類されます。アルツハイマー病 (AD) は認知症の原因疾患として最も頻度が高いもので、パーキンソン病 (PD) は運動失調症の中で最も有病率が高いものです。AD では大脳皮質の全般的な萎縮や側脳室の拡大が見られますが、海馬領域の萎縮が顕著です。PD では主に錐体外路系の黒質一線条体ドーパミン神経経路が変性します。この神経変性部位の違いが、主症状の違いを生み出すと考えられています。しかし興味深いことに、ともに疎水性の高い β シート構造に変化したタンパク質が凝集して細胞内外に蓄積しています。この蓄積物の生化学的解析と家族性 AD・PD の遺伝学的研究が、これらの疾患研究に大きな進展をもたらしました。

ワンポイント解説

レビー小体はパーキンソン病、老人斑はアルツハイマー病の早期に出現するバイオマーカーであるが、より迅速かつ確実に病態の進行を示すマーカーを同定して、先制医療を施す研究が進められている。

AD では、脳にアミロイド β ($A\beta$) というタンパク質が老人斑として蓄積することを引き金に、タウと呼ばれるタンパク質が神経原線維変化として凝集します。 $A\beta$ は APP とよばれる前駆体タンパク質の一部分であり、 β および γ セクレターゼという 2 つの酵素によって切断を受けてできます。ごくまれに存在する家族性に AD を発症する家系の解析から APP 遺伝子の変異が発見され、 $A\beta$ の産生量を上昇させたり、凝集性を高めたりすることがわかりました。私たちは別の家族性 AD 原因遺伝子であるプレセニリンの研究を行い、プレセ

ニリンが γ セクレターゼの一部であり、その遺伝子変異はやはり凝集性の高い A β の産生を増加させることを見出し、A β が AD の発症に深く関与していることを改めて明確にしました。残念ながら γ セクレターゼ阻害剤は副作用のため開発が中止となりましたが、現在は β セクレターゼ阻害剤の治験が進められています。また A β 蓄積の後に起こるタウの凝集は、神経細胞の脱落と比例することが明らかとなりました。興味深いことに、タウ遺伝子の変異によりタウタンパクの凝集性が高まり、前頭側頭型認知症という異なるタイプの神経変性疾患を引き起こすことがわかりました。さらにタウ遺伝子を欠失したモデル動物では A β 毒性が失われました。つまり、タウは神経細胞が死ぬプロセスに関わっている分子と考えられており、タウタンパクの凝集性を阻害するような化合物の探索、開発も進められています。

一方、PD においては、神経細胞に出現する円形の細胞質封入体レビー小体の出現を特徴とします。このレビー小体の主要な構成成分として、 α シヌクレインが同定されました。また家族性 PD の解析から、 α シヌクレイン遺伝子の変異や重複が認められました。そこでこの α シヌクレインを標的とした PD 創薬研究が進められています。さらに LRRK2、PINK1 と呼ばれるタンパク質キナーゼや、Parkin というユビキチンリガーゼの遺伝子変異なども家族性 PD に連鎖する遺伝子変異として見出されました。これらのタンパク質がどのようにして黒質神経細胞を変性させるのかは未だ明らかではありませんが、エネルギー産生の主要なオルガネラであるミト

コンドリアに異常を引き起こす可能性が示唆されています。

教科書的には抗体のような高分子量分子が血液脳関門を透過しないとされてきました。しかし抗 A β 抗体がごくわずかに脳に移行し、老人斑の蓄積を抑制させることが示され、ワクチン療法として治験が行われています。最初に行われた A β そのものを静脈注射する能動ワクチンは副作用のため中止となり、抗体そのものを投与する受動ワクチンへとシフトしました。最近、その一つであるソラネツマブが認知機能低下を抑制したことが報告されました。またタウや α シヌクレインは通常であれば細胞質内タンパク質なのですが、抗タウ、抗 α シヌクレイン抗体がモデル動物の症状を軽減することも示されました。まだそのメカニズムは十分にわかりませんが、これらの凝集したタンパク質は神経細胞シナプスを介して「伝播」して広がることが示唆されており、抗体の標的となっている可能性があります。このような抗体医薬による神経変性疾患への新しいアプローチに、興味が持たれています。

興味深いことに、ソラネツマブは比較的軽微な AD 患者においてのみ薬効が見られました。また現在日米欧において行われている大規模臨床観察研究 ADNI において、PET イメージングによる老人斑蓄積度と疾患の関連が検討され、発症するかなり前から A β の蓄積が始まり、AD と診断された段階では既に脳の変化が大きく生じていることが示されました。そのため、できるだけ早い段階で診断を行い、A β に対する治療を開始することが必要であると認識されるようになりました。現在は、PD に

についても同様の大規模臨床観察研究 PPMI が進められ、疾患プロセスを明確に判別できるバイオマーカーが探索されています。また近年、ゲノム解析の革新的技術進歩により、AD や PD の遺伝学的リスク因子が複数同定されています。さらに疫学的調査が世界レベルで行われ、糖尿病や中年期肥満などが AD の環境的リスク因子として見出されてきました。こういったリスク因子の解析もひとつの大きな研究の潮流となっています。すなわち、発症リスクを理解してベストのタイミングで早期介入する「先制医療」の開発につながることを期待され

ます。一方、発症した患者様に対しても、神経細胞が脱落するプロセスに対する「治療的介入」を行う方法がまだまだ必要です。AD においてはそのヒントを探るべく、神経細胞死を反映する脳脊髄液中のリン酸化タウの含量と関連する遺伝学的リスク因子の探索などが行われています。このようにゲノム情報に基づいて各疾患パスウェイを分子レベルで明らかにし、その進行速度を制御するリスク因子の影響の理解とバイオマーカーの同定を通じて、先制医療と治療的介入法の開発に向けた研究が進められています。

(3) 薬物動態研究・ヒト組織を用いた創薬研究等に関して思うこと

千葉大学大学院薬学研究院生物薬剤学研究室 教授

伊藤 晃成

薬の副作用は、投与量を増やしていくと必ず生じるいわゆる中毒性のものと、投与量に依存しない、すなわち常用量でも特定の人で生じるタイプの特異体質性のものに大別される。例えるなら急性アルコール中毒は前者で、飲み過ぎなければ発症しないが、食品アレルギーは後者で、少量でも特定の人では発症する。すなわち適切な投与量を守って避けられる副作用と、それとは無関係に出てしまう予測困難な副作用に分けられる。ヒト組織を利用した薬物動態研究の進歩により、中毒性の副作用を避けつ

ワンポイント解説

ヒト組織を使う研究で、中毒を回避する投与量の予測が可能になった。一方、投与量とは無関係の特異体質性の副作用を予測する確かな技術開発が残された課題となっている。

つ薬効を得るにはどれぐらいの投与量にすればよいかが、ヒトに投与する前にある程度予測できるようになってきた。一方、特異体質性の副作用予測は、動物実験を積み

重ねても、さらにはヒトでの臨床試験を経ても困難である。特異体質性にしか生じない毒性・副作用は動物でも特異体質性にしか生じないため、遺伝背景・飼育環境が均一な実験動物でこれを再現することは難しい。加えて、ヒトでの臨床試験によってもこれを見出すことは頻度の低さからあまり期待できない。臨床試験は第 I-III 相試験の順に行なわれるが、被験者は最大でも数千人規模であり、数万人に 1 人程度の極めて低頻度の副作用を検出するには不十分であること、さらに年齢や疾患の重症度など様々な除外基準をクリアした均質な集団のため、特異体質性に起こる現象を検出するには不向きである。結果的に、市販後に多数の多様な患者に使用されてはじめてその副作用が発覚し、場合によって市販後撤退となることが多い。医薬品開発にかかる年月と費用を無駄にしないために、そして重篤な副作用を回避するためにも、前臨床、あるいは臨床試験の早期にこの危険性を予測する方法論の開発が切望されている。

近年、ゲノム情報解析技術等の進歩によりヒトリンパ球抗原 (HLA) 多型と特異体質性副作用との関連が注目されている。HLA 多型は臓器移植前にドナーとレシピエントの間で血球細胞を採取して調べられる検査項目の一つで、移植された臓器が拒絶されるか否かを予測する重要な指標である。HLA はヒトリンパ球抗原と呼ばれる膜蛋白質で、クラス I とクラス II の 2 種類からなり、それぞれに 3 種のサブタイプがあるため合計 6 種が存在する。それらを父・母から 1 本ずつ受け継ぐので、各個人は 12 個の HLA を持っていることになる。HLA は多型に富み、12 本全ての

HLA の型が等しい人は一卵性双生児を除いてほとんどいない。HLA は、その細胞が自己か非自己かを知らせるための目印としてほぼ全ての細胞が持っている。臓器移植後には他人の HLA 自体が、あるいはウィルス感染時には提示されたウィルス蛋白断片が免疫細胞によって非自己と認識され、それぞれ臓器移植後の拒絶反応、ウィルス感染による臓器障害が起こる。基本的に異物である薬も HLA によって提示されて免疫細胞がこれを非自己と認識したら、その薬は激しく攻撃されると考えられる。しかし多くの薬、あるいは患者でこのような事態にはならない。これは HLA が提示できるのが通常は一定の長さのペプチドであって低分子化合物の薬自体では提示されないこと、さらには万が一薬がペプチドに結合した形で提示される可能性はあるものの、恐らくその形に合う HLA の型 (多型) を持っている必要があること、また、提示された情報を受け取る丁度良い免疫細胞を各人が持っている必要があり、これについても大きな個人差があるためと考えられる。ごく稀にこれら全ての条件を満たした場合、すなわち内因性ペプチドに結合しやすい薬を服用した、特定の HLA を持つ人が、それに反応できる免疫細胞を持っている場合、その薬を服用し続けることにより免疫系が活性化され、副作用を発症する危険性があると考えられる。

厳密な証明はなされていないものの、代謝されてペプチドに結合しやすくなるような性質を持つ薬物で特異体質性副作用のリスクが高い傾向があることから、一部の製薬企業では開発早期にヒト肝細胞由来試料を用いた結合性の評価が行われている。ど

の HLA 多型が危険かということについての情報はまだ不十分であり、各薬に関連して副作用が起こった患者、起こらなかった患者を遡って調査し、遺伝多型を解析する後ろ向き臨床研究が世界的に進行中である。これまでに報告されているのは皮膚障害・肝障害関連のものが多い。例えば抗てんかん薬のカルバマゼピンの副作用として薬疹が知られるが、ごく稀に重篤化し死に至るケースもある（スティーブンス・ジョンソン症候群：致死率 10%、中毒性表皮壊死症：致死率 30%）。海外の報告では、これら発症が HLA のある多型と関連し、多型保有者は非保有者に比べて発症リスクが 2500 倍以上に上昇するとも言われている。ただし、もともとの発症頻度が 30 万人に 1 人程度と極めて稀なため、仮に多型保有者であったとしても、計算上は服用して発症するのは数百人に 1 人程度である。特異体質性副作用の発症を予測するには薬物と HLA 多型の組み合わせのみでも不十分であり、今後の更なる研究が必要である。

特異体質性副作用と HLA との関連を考える上では人種差の問題が無視できない。HLA 多型頻度には人種差が大きく、海外の研究成果がそのまま日本人に通用するとは限らないためである。近年は海外で承認された後に日本に導入される薬も増えているが、薬物動態学的・薬理学的な部分で予想される人種差以上に副作用、特に特異体質性に生じられると思われる部分については慎重に判断し、市販後も十分な副作用モニタリングの体制が求められるだろう。また、海外からの報告をもとに、HLA と副作用の関連性について日本人を対象とした積極

的な臨床研究による検証を進めることも必要であろう。発症頻度が稀なために、個別医療機関のみでの収集に限界があり、医療機関の壁を越えた連携が求められるだろう。例えばマイナンバー制度のようなものを導入し、診療情報と紐付きされた各人のゲノム情報の取得、これら情報を研究者が遡って活用できる環境、さらには、血清試料・血球試料など非侵襲的に得られる生体試料を幅広く保存可能な体制作りが有用と考えられる。国が認可して売っている医薬品（OTC 含む）であっても予測不能な副作用リスクが存在するという事実、そしてこのリスクを減らすために一見過剰とも思えるぐらいの網羅的な診療情報の収集、生体試料利用、さらにはヒト組織を用いた研究が大いに役立っていることを国民に広く知ってもらうことが重要である。

(4) MEMS・マイクロ流体デバイスを利用した細胞の3次元組織構築

東京大学生産技術研究所

尾上 弘晃 竹内 昌治

1. 緒言

様々な種類の細胞を立体的に培養することで人工的な3次元組織を構築する試みが、組織工学 (Tissue Engineering) の分野を中心に近年盛んに行われており、新薬の開発や次世代再生医療への応用、生命理工学の基礎研究において期待されている。細胞を用いて3次元的な組織を構築する主な方法としては、生分解性のポリマーなどで作られた立体的な足場に細胞を撒くトップダウン方式¹⁾と、およそ100 μm 程度の微小な組織のビルディングブロックを大量に作製し、それらを集めて組立てることで3次元の立体組織を構築するボトムアップ方式^{2, 3)}がある。特に、大きなサイズ (mm スケール以上) の3次元組織に栄養分と老廃物を循環させる血管組織網を作り込むためには、ボトムアップ方式の組織工学は効果的なアプローチであるとされ、様々な材料と手法を駆使して国内外で研究開発が行われている。

我々のグループでは、微細加工技術 (Micro Electro Mechanical Systems: MEMS) やマイクロ流体デバイス技術 (Microfluidic device) を利用することで、細胞でできたビルディングブロックを精度よく高効率で作製し、それらをボトムアップ的に組立てることで3次元組織を作製する研究に取り組んでいる。特に我々はビルディングブロックの形状に着目し、点形状 (細胞ビーズ)、線形状 (細胞ファイバ)、面形状 (細胞プレート) という3種類のビルディングブロック

ワンポイント解説

著者らの3次元ヒト組織組立法は、固い材料で模型を作るのとそっくりだ。ビルディングブロックは、細胞のビーズとファイバーとプレートで、何だか上手く行きそうな気がしてくる。

を開発し、目的や用途に応じてそれを利用することを提案している (Fig. 1)。本稿ではこれら3つのビルディングブロックについて、それぞれの作製法と特徴を紹介する。

2. 細胞ビーズ

点形状のビルディングブロックとして、我々の研究グループでは細胞が表面に付着したハイドロゲルビーズ (細胞ビーズ) を考案した⁴⁾。光造形を利用して作製された

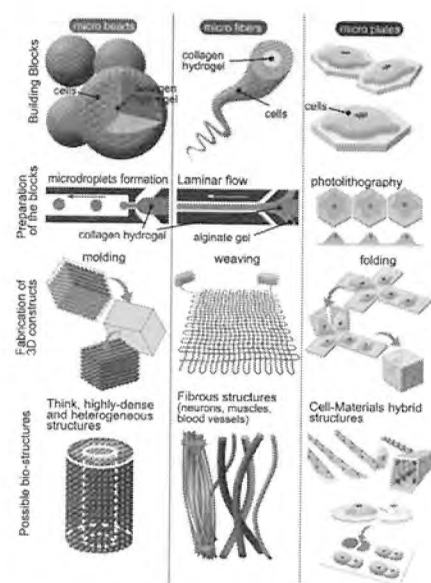


Fig. 1. MEMS・マイクロ流体デバイスを利用した3次元組織構築のためのビルディングユニット

マイクロ流路の中に、オイルとコラーゲン溶液を流すことで、直径約 100 ミクロン程度のコラーゲンの微小液滴が均一径で高速に生成される。このコラーゲン微小液滴をゲル化させ、さらに細胞を表面に播種することで、細胞が付着したハイドロゲルビーズが完成する。このビーズを大量（数万個単位）に準備して鋳型に導入し培養することで、数時間後、細胞ビーズ表面の細胞同士が結合し一体化する。その結果、鋳型どおりに立体組織の形成が可能である。このビーズの直径は約 100 ミクロン程度なので、同等の細かい鋳型でも立体構造が形成可能である。さらに、さまざまな種類の細胞ビーズを形成できるため異種細胞による階層化された立体構造を位置決め精度良く形成できる。

この方法で形成した数ミリから数センチ立体組織 (Fig. 2: Microbeads (a-b)) は、ビーズ間の隙間から鋳型の奥まで養分が届くため、約 24 時間経っても深部は壊死しないことが組織切片標本より確認できた。さらに、養分供給ができる間は、生体に近い高密度で培養できることも示唆されている。

3. 細胞ファイバ

線形状のビルディングブロックとしては、細胞が内包されたハイドロゲルファイバ(細胞ファイバ)を提案している⁵⁾。ファイバ

形状に細胞を組織化することで、血管や神経、筋肉などの体内において線維状の組織が効率的に形成可能である。また、さまざまな種類の細胞からなる細胞ファイバを編んだり巻き取ったり束ねたりすることで、大面積で厚く、かつ空間的に細胞が配列した組織を高速に形成することもできる。

細胞ファイバはマイクロ流体デバイス内で 2 重の同軸層流を形成することによって作製する。中心のコア流には細胞と細胞外マトリックス (ECM: Extracellular matrix) ゲルを、外側のシェル流にはカルシウムイオンで架橋するアルギン酸ナトリウムを流すことで、メートルオーダーの長さで細胞を内包したコアシェル型のハイドロゲルファイバが形成できる (Fig. 2: Microfibers (a))。また、これらを縦糸、横糸に並べることによって、織物を機械的に織るように、細胞ファイバを大面積に織っていくことが可能である (Fig. 2: Microfibers (b))。さらに、縦糸と横糸の種類を変化させれば、異種細胞からなる大面積のシートが高速で形成できる。また、異なる種類のファイバをガラス管に撒きつけることで、異種の細胞が交互に配置されたチューブ上の構造体ができることも可能であり、細胞をヒモとして扱うことで組織が構築可能であることが示された。

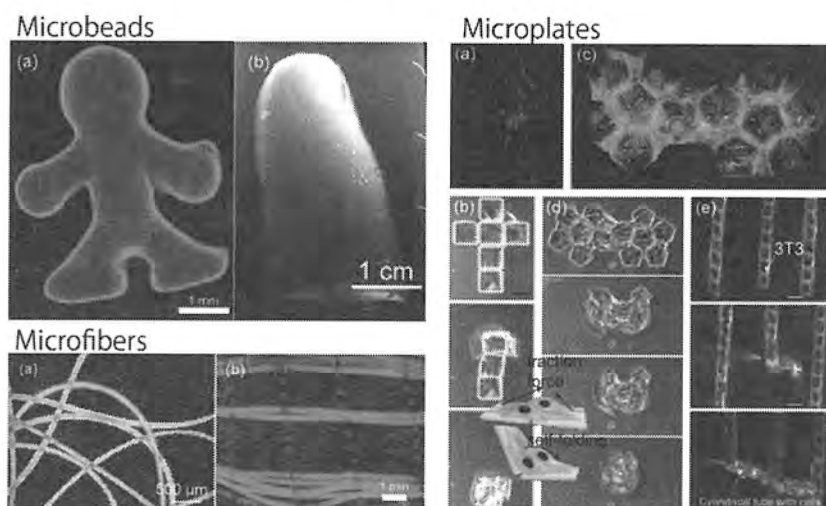


Fig. 2. マイクロビーズ、マイクロファイバ、マイクロプレートによる組織構築の例

4. 細胞プレート

組織を形成する多くの細胞は接着細胞であり、何かに付着していないと活性を維持できないものが多い。ただ、一度接着してしまうと、その場から我々の手で自由に動かすことができなくなるため、ビルディングブロックとしての扱いは難しくなる。そこで、細胞がちょうど一つ接着できるぐらいの微小なプレートを作製し、その上に細胞を培養する細胞プレートを開発した⁶⁾。このプレートは基板から物理的に剥がすことが可能であるため、付着細胞をプレート表面に付着させた状態で、自在にハンドリングすることが可能である。また、このプレートを使った組織構築法として、折り紙を模擬したプロセスを考案した。細胞プレートからなる展開図を準備しておき、細胞の出す牽引力によって折り曲げ、立体構造を形成する手法である⁷⁾。これまでの実験で、(Fig. 2: Microplates) のように立体構造物を展開した位置にプレートを隣接配置すれば、培養中にプレートをまたがって細胞が伸展

する。このプレートを基板から剥離すると、細胞内部に蓄積された牽引力によりプレートが折り畳まれ、ちょうど「折り紙」のように立体構造を形成できる。Fig. 2 に示す通り、キューブやボール、チューブなど、さまざまな中空構造を容易に作製でき、単一細胞レベルで制御された立体構造の構築に利用できると考えている。

5. 結言

MEMS・マイクロ流体デバイス技術を利用して作製されたビルディングブロックである細胞ビーズ、細胞ファイバ、細胞プレートについて紹介した。これらのビルディングブロックのそれぞれの形状に適した組立手法と応用先の探索が、今後より必要となってくるだろう。また、これらのビルディングブロックは、トップダウン法を含む他の組織構築のアプローチと併用することにより^{1-3, 8, 9)}、立体的で複雑な組織を人工的に構築する基盤技術の一つになると、期待している。

参考文献

1. Langer, R. & Vacanti, J. P. Tissue engineering. *Science* 260, 920-926 (1993).
2. Mironov, V. *et al.* Organ printing: tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials* 30, 2164-2174 (2009).
3. Sekine, H. *et al.* In vitro fabrication of functional three-dimensional tissues with perfusable blood vessels. *Nat Commun* 4, doi:Artn 1399 (2013).
4. Matsunaga, Y. T., Morimoto, Y. & Takeuchi, S. Molding Cell Beads for Rapid Construction of Macroscopic 3D Tissue Architecture. *Adv. Mater.* 23, H90-H94, (2011).
5. Onoe, H. *et al.* Metre-Long Cell-Laden Microfibres Exhibit Tissue Morphologies and Functions. *Nature Materials* 12, 584-590 (2013).
6. Onoe, H. & Takeuchi, S. Microfabricated mobile microplates for handling single adherent cells. *J. Micromech. Microeng.* 18, 905003 (2008).
7. Kuribayashi-Shigetomi, K., Onoe, H. & Takeuchi, S. Cell Origami: Self-Folding of Three-Dimensional Cell-Laden Microstructures Driven by Cell Traction Force. *Plos One* 7, e51085 (2012).
8. Sugiura, S. *et al.* Tubular gel fabrication and cell encapsulation in laminar flow stream formed by microfabricated nozzle array. *Lab Chip* 8, 1255-1257 (2008).
9. Yamada, M. *et al.* Controlled formation of heterotypic hepatic micro-organoids in anisotropic hydrogel microfibers for long-term preservation of liver-specific functions. *Biomaterials* 33, 8304-8315, (2012).

3. 第20回HAB研究機構学術年会の報告

(1) 第20回HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 豊島 聡（日本薬剤師研修センター、武蔵野大学大学院）

第20回HAB研究機構学術年会を平成25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し、約150名の方にご参加頂き、内容ある活発な討論の中終了いたしました。まず、年会の準備、企画、司会、講演および参加をいただきました関係各位に御礼申し上げます。

本年は記念すべき第20回学術年会ですので、最初に基調講演Iとして、佐藤哲男先生よりHAB研究機構20年の軌跡をお話しいただきました。

近年、ライフイノベーション振興への期待が高まっていることから、本年度の学術集会の主題として「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」を掲げ、日本におけるイノベティブな医薬品開発の促進に向けて、開発の現状と課題について産学官で議論することとしました。基調講演IIでは、PMDAの近藤達也理事長からライフイノベーションへのPMDAの取り組みの全体像をお話しいただきました。

さらに、3つのシンポジウムを開催しました。シンポジウムIでは、市販後を見据えたリスクマネジメントについて、製薬企業、大学病院、PMDAからお話をいただきました。シンポジウムIIでは、医薬品開発促進に向けたPMDAの取り組みの柱である対面助言の現状と展望について、PMDAと製薬企業から、各々の立場でお話しいただきました。活発な討論では、改

善の余地はあるがPMDAの対面助言は医薬品開発促進に有益・必須との方向性が見えました。シンポジウムIIIでは、イノベティブな新薬の開発の現状と課題について、製薬企業の方々から事例をもとにお話しいただきました。

特別講演の1題目はがん研究センターの藤原康弘先生から、イノベティブな新薬と期待されるがん分子標的薬とその適正使用に有用なコンパニオン診断薬の誕生から今後についてのお話がありました。2題目は内閣官房健康・医療戦略室の百瀬和浩先生からイノベティブな新薬の開発を支援する国の戦略についてお話がありました。

年会に引き続き、「C型肝炎—治療の現状と展望」をテーマとした市民公開シンポジウムが開催され、井廻道夫先生（新百合ヶ丘総合病院）、林紀夫先生（関西労災病院）のご公演をいただき、有意義な質疑応答が行われました。

来年の第21回学術年会は、森脇俊哉先生（武田薬品工業株式会社）年会長のもと、「研究開発生産性を向上する創薬戦略と革新的技術の進展」を主題として開催される予定です。次回が盛会に開催されますよう祈念しております。

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（千葉大学名誉教授、HAB 研究機構）

基調講演 II

座長：豊島 聡（日本薬剤師研修センター、武蔵野大学大学院）

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）

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

築館 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 真紀（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 ―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）

■ 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）

がん分子標的薬とコンパニオン診断薬の誕生から今後
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（HAB 研究機構）

イノベティブな新薬の開発を支援する国の戦略
百瀬 和浩（内閣官房健康・医療戦略室）

シンポジウム III

「イノベ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 聡（日本薬剤師研修センター、武蔵野大学大学院）

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）

(2) 基調講演 I

HAB 研究機構 20 年の軌跡

佐藤 哲男（千葉大学名誉教授、HAB 研究機構理事）

エイチ・エー・ビー研究機構は、前身の Human and Animal Bridge (HAB) 協議会の設立から数えて本年で 20 周年を迎えることとなった。この HAB 協議会設立から本年まで 20 年にわたって理事を務められた佐藤哲男先生から、HAB 協議会の設立から特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構への改組、そして今日に至るまでの活動の軌跡について、第 20 回学術年会の基調講演としてご講演をいただくこととなった。

佐藤先生からは、まず HAB が 1994 年 2 月に産学官の有志によりわが国で初のヒト組織の有効活用を目指した学術団体として設立され、その後米国 National Disease Research Interchange (NDRI) と国際協定を締結し、臓器・組織が供給されるようになった経緯が説明された。国際協定の締結には、1996 年に当時の穴戸 亮会長がシカゴで NDRI の President Lee Ducat と会い、日本の状況を説明し協力を求めた結果、研究者から申請を受け、倫理委員会で審査し承認を得た後に NDRI に申請を行い、米国内で脳死者から摘出された臓器で移植不適合と判定された臓器・組織が供給されるようになったとのことであった。また、1998 年には厚生科学審議会先端医療技術評価部会・ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員（黒川委員会）に、HAB が日本製薬工業協会と共に参考人と

して招致され、穴戸会長らがヒト臓器の有効活用に関する意見聴取を受けたとのことであった。1996 年には附属研究所を設置し、製薬企業の研究者を中心に 2 つの研究班を組織した。ひとつは「薬物相互作用データベース」研究班であり、国内の 31 社の製薬会社が同一プロトコル、そして同一ロットの肝ミクロソームを用いて、それぞれの参加会社が上市している医薬品の代謝酵素に関する阻害定数を求め、データベース化した。また、同様に 25 社と同一ロットのプールド肝 S9 を用いて「ヒト肝 S9 を用いた Ames 試験」研究班を全国展開し、従来ラット肝 S9 を用いて行われていた Ames 試験について、ヒト肝 S9 とラット肝 S9 を用い、典型的な変異原物質の変異原性について比較検討した。これらの全国的に行った共同研究を通じて、HAB は学術的な見地からヒト肝試料の有用性に関して大きな実績を示してきたということであった。

また、HAB はヒト臓器・組織を NDRI に依存するだけでなく、日本人自身の組織を研究に利活用するための環境整備を目指してきた。2005 年 12 月には「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」（人試料委員会と略）を新たに設置し、3 年にわたり日本人の臓器や組織を研究に供する事業と法的倫理的な諸問題についての検討を

行い、「バイオバンク構想の法的・倫理的検討 - その実際の人間の尊厳 -」(町野 朔、雨宮 浩共編、上智大学出版、2009 年)としてまとめたということであった。これらの報告をうけ、HAB は現在も、雨宮 浩理事を中心に心停止ドナーの腎臓提供の際、腹腔内臓器を一部組織として研究に供することが出来るよう検討を続けてきている。臓器の摘出は医療機関のみに許された行為であり、利用者側となる創薬研究者から要望が無ければ、人体試料は研究に供されることは無い。

HAB は今日まで NDRI より 5000 検体以上の臓器・組織の供与を受け、国内の研究者に供給してきているが、日本人自身の試料を研究者に供することは、HAB にとって大きな課題であり、この事業を進めるためには研究者自身もその有用性と必要性に関して発言をすることが重要であるということで、佐藤先生から関係各位に協力が求められた。

(文責：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 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長)

基調講演Ⅱでは、本年会の主題である「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」に関して、近藤達也 PMDA 理事長より、官の立場からご講演いただいた。

近藤先生からは、まず脳外科医から PMDA という薬事の世界に転身されるに至ったご自身の経緯が紹介された。それは、薬事にもヒポクラテスの誓いと共通した「国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき」という理念があることに気づかれたということであった。そのため PMDA の理事長に就任されて最初に行われたことは、1. PMDA 職員が同様な理念をしっかりと持つこと、2. 科学に基づく適

格な判断(レギュトリーサイエンス)を行うこと、3. マーケットは世界であるため、企業との win-win の関係を強化すること、であったとのことである。

製薬協の調査によると、今日世界で用いられている売上高上位 100 品目に入る新医薬品のうち、日本は開発品目数がアメリカ、イギリスに次いで世界 3 位である。わが国が今後もこの新薬創出力を維持し続けていくとともに優れた工業技術力を生かして画期的な新医療機器も創出していくことを目標に、PMDA は承認審査を行うだけでなく、革新的な医薬品や医療機器の創出を支援していくため、2011 年 7 月から薬事戦略相談業務を開始したとのことで

あった。世界的に医薬品の開発費は年々増加するが、新しく開発される医薬品の数は減少傾向にあると言われている中で、日本は世界有数のシーズ創出国であるにも関わらず、シーズの一部は海外に流出して製品化されている。そのため、薬事戦略相談室は、医薬品や医療機器のシーズを発見した大学研究機関やベンチャー企業等を対象として、承認に必要な試験・治験計画等に関する助言・指導を行い、貴重なシーズが国内で製品化され、結果として両者が win-win の関係となるよう薬事戦略相談業務を強化しているとのことであった。

また、2012 年 5 月には、医歯薬工等の外部専門家からなる「科学委員会」を創設したことが説明された。この「科学委員会」は、親委員会と専門部会（医薬品、医療機器、バイオ製品、細胞組織加工製品）で構成されており、最先端の技術を薬事法下で実用化するための対応等について議論をする。さらに PMDA 内に「審査等改革本部」を設置し、「科学委員会」での議論を通じて、アカデミアや医療現場との連携を強化するとともに、先端科学技術を駆使した製品を開発していくためのよりの確な対応が可能となるよう、開発相談・承認審査等業務の更なる充実・向上に取り組んでいるとのことであった。

さらに、2012 年 10 月には、「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」として、大学・研究機関等と PMDA との間で人材交流を開始したとのことであった。これは、人材交流事業を通じて、レギュラトリーサイエンスを基盤とした医薬品等の安全性及び有効性の評価方法に精通した研究者、そして最先端の科学技術に

精通した審査官の育成を進めるものであるということであった。また、PMDA は審査・相談業務とは別に、医療情報データベースの構築にも取り組んでおり、2015 年には 1000 万人規模のデータ（副作用情報等）が利用可能になるようなシステムを構築するとのことであった。

ライフイノベーションを推進していくためには、アカデミア、インダストリーの研究機関における基礎研究や技術力の向上はもちろんのことであるが、PMDA が取り組んでいる薬事戦略相談、そしてレギュラトリーサイエンスに基づいたレベルの高い審査制度を通じた、世界トップレベルの実力をもった PMDA の構築が必要である。その現状についても紹介された。

講演後には日本医学会会長の高久 史磨先生と HAB 研究機構理事長深尾 立先生が、日本人の細胞・組織を用いた研究が進まない現状についてどう思われるかを質問された。近藤理事長からは、医療チーム内で治療方針について意見が合わない時、最終的には患者のためということでもとまる例が紹介され、日本では何事もデメリットが強調されるような風潮があるが、日本人の細胞・組織を用いた研究が進まない現状に関してその振興が医療や創薬に有用であるということに関係者自身が示していくことでブレイクスルーできるのではないかという考えを示されるとともに近藤先生ご自身も支援するとのことのお答えがあった。

（文責：HAB 研究機構）

(3) 特別講演 I

がん分子標的薬とコンパニオン診断薬の誕生から今後

藤原 康弘（国立がん研究センター執行役員 企画戦略局長）

“がん分子標的薬”と“コンパニオン診断薬”の誕生について、藤原先生の講演要旨に以下のように記載されている。分子標的薬ががん診療に初めて導入されたのは、2003年4月18日にイマチニブが慢性骨髄性白血病の効能・効果で米国FDAにより承認された時にさかのぼる。一方、コンパニオン診断薬（コンパニオン体外診断薬）という用語が初めて学術雑誌の上で使用されたのは2006年のBert VogelsteinらのNature Biotechnology誌上の論文であり、その後、2011年8月17日にBRAF遺伝子変異（V600E）陽性の切除不能あるいは転移のある悪性黒色腫に対する分子標的薬vemurafenib（現在、日本では未承認・治験中）が米国FDAで承認された際に、その添付文書中で「FDAが承認した診断キット（Cobas 4800BRAF V 600 Mutation TestとClinical Studiesの欄で明記）を用いること」と明確に記載され、コンパニオン診断薬が日常診療に明確に登場した。今や、非小細胞肺癌治療におけるEGFR遺伝子変異診断にもとづくEGFR-TK阻害薬（ゲフィチニブ、エルロチニブ）やEML4-ALK融合遺伝子診断にもとづくクリゾチニブの投与、乳癌治療におけるHER-2遺伝子発現診断にもとづくトラスツズマブ、ラパチニブの投与など、分子標的薬とコンパニオン診断薬の存在は日常診療の中での個別化医療の具現化に欠かせないものとなっている。

このような時代の流れの中、藤原先生は、以下の5つの話題にわけて講演された。

個別化医療の現状、ゲノム医療はほんとうに日常診療に役立つのか？、国民皆保険制度下で個別化医療は可能か？、特許に対する医療機関の理解が不十分なのでは？、遺伝子検査の品質保証と管理はどうするか？

以下、それぞれの項目に対応し、藤原先生のご講演および講演要旨をもとに説明したい。

(1) 個別化医療の現状

要旨に記載された以下の例のみならず、さらに幾つかの実例を示しながら、個別化医療、コンパニオン診断薬の現状を解説された。2011年には、crizotinib（肺癌治療薬）とその体外診断薬がFDAにより同時承認された例が紹介された。その他に、乳癌治療における抗がん剤治療実施の是非判断を手助けするMammaPrint（2007年2月6日米国FDA承認）、原発不明癌診断を助けるPathwork Tissue of Origin Test（2008年7月31日米国FDA承認）などのアレイ診断キットは米国FDAにより承認されており、今後の我が国への浸透も予測される。さらに、Oncotype DxやBRCA1/2遺伝子変異診断など、米国ではFDAによる承認とは別の枠組み（CMS所管のCLIA認証にもとづく検査機関での検査実施であれば診断が保険償還される）で

広く日常診療に浸透しており、Iontorrent など次世代シーケンサーを用いた多種の遺伝子変異等診断による個別化ゲノム医療も研究段階ではあるが世界の研究医療機関で行われつつある。

(2) ゲノム医療はほんとうに日常診療に役立つのか？

藤原先生は、前向きの検証が置きざりにされたまま後ろ向き研究に基づくイメージに押されて個別化医療が進んでいる現状を指摘された。具体的には、乳がんホルモン療法剤であるタモキシフェンとその代謝酵素である CYP2D6 の例を出して警告された。その他の例も示しながら、基礎研究者が重要視する“生物学的真実”と“臨床で役立つか否か”は次元の異なる話であり、遺伝子発現解析に基づく治療薬選択の判断は、進行中の大規模ランダム化比較試験の結果を待ってから本格導入すべきと締めくくられた。

(3) 国民皆保険制度下で個別化医療は可能か？

国民皆保険制度をとっている我が国に個別化医療をスムーズに導入するにあたっては問題が山積していることを示された。

例えば、i) がん遺伝子診断の保険点数は検査手法によらず、一律 2500 点 (2 万 5 千円) であるため、メーカーは我が国でコンパニオン診断薬を開発し、薬事法の承認を取得して保険適用になることを避ける傾向にあり、個別化医療の入り口である分子病理診断が自由診療枠 (将来は民間保険でカバーか?) で受けざるを得ず、高額の自己負担に耐える患者のみしか個別化医療の恩恵に預かれない可能性があること、ii) EGFR 遺伝子変異診断に際して問題と

なった診断法の特許問題、iii) 未承認の分子標的薬同士を組み合わせでの第 I 相試験 (ファースト・イン・ヒューマン試験) に PMDA が明確には受け入れ指針を提示していない、などである。さらに藤原先生は、費用対効果解析は、方法論や前提条件に注意をはらいながらされるべきと指摘された。K-ras、BRAF の遺伝子判断にもとづき大腸がん患者 (日常診療下) に抗 EGFR 抗体の投与をすることは、保険医療財源への削減効果はある程度はあるが、有効性の向上には貢献しないとの論文報告が最近 JNCI 誌上に出たことを述べられた。

(4) 特許に対する医療機関の理解が十分なのは？

個別化医療に必須の遺伝子診断の特許は、欧米に完全に押さえられており、かつ、我が国の医療機関で行われている診療に伴う遺伝子検査の実施に際して、特許の使用料を医療機関が支払うということ、日本の医療機関が認識していないという問題点を指摘された。

(5) 遺伝子検査の品質保証と管理はどうするか？

我が国において、法令上、“臨床検査”の項目に“遺伝子検査”が入ったのはわずか 2 年前であり、標準化は今後の課題であること、遺伝子検査を実施する検査機関の精度管理等の保証制度の確立が必要なこと、国の中でコンパニオン診断が可能な検査機関を限定することも解決策の一つである、などのことを述べられた。

講演の最後に、個別化医療を日本で「研究」ではなく、「診療」として実現するには、従来の実験科学的な問題の解決に加えて、レギュラトリーサイエンスや医療経済、知

的財産など様々な障壁に立ち向かう必要があることを強調され、以下のようにまとめられた。

1. 個別化医療が診療に役立つか否かの判断は慎重に（エビデンス）
2. 国民皆保険下での個別化医療の完全実現は困難（保険）

3. 知的財産権・特許問題で課題が多い（パテント）
4. 個別化医療を巡る検査法（コンパニオン診断薬）の品質保証・管理には課題が多い（標準化）

（文責：理化学研究所 杉山 雄一）

特別講演Ⅱ

イノベティブな新薬の開発を支援する国の戦略

百瀬 和浩（内閣官房健康・医療戦略室）

我が国の国民医療費は増加の一途を辿り、平成 22 年度には 37 兆円を超えた。この巨額な数字は国家財政・国民にのしかかる“やむを得ない負担”とも言えるが、視点を変えれば、医療は極めて有望な産業であり、医療は“国家の成長エンジン”として期待される。そのためには、医療を支える医薬品、医療機器等の健康産業を国家の重要な基幹産業と位置づけ、研究開発・産業化を一層推進する必要がある。しかし現在、世界的にトップレベルにある我が国の基礎研究の成果が医療現場に生かされているとは言い難く、国民は研究の果実を十分に享受できていない。安倍内閣は成長戦略における重点分野の 1 つに「健康・医療」を挙げ、「我が国が世界最先端の医療技術・サービスを実現し、世界一の健康寿命を達成すると同時に、医療、医薬品、医療機器を戦略産業として育成し、経済再生の柱とする」ことを目指し、その推進に

係る企画および立案並びに総合調整を行う「司令塔」として、2013 年 2 月、内閣官房に健康医療戦略室を設置した。

百瀬氏は、国家戦略として 2002 年の「医薬品産業ビジョン」に始まり今日に至る一連の主な政策について概説するとともに、健康・医療戦略室の取り組み課題について紹介された。

我が国は、これまでの一連の施策を通して、個々の課題、すなわち臨床研究体制の基盤整備、産学官の連携強化などが推し進められ、一定の成果を挙げてきた。しかし、基礎研究の成果を臨床に橋渡しする仕組みが脆弱なこと、欧米に比して厳しすぎる規制などが足かせになっていることが大きな問題点として指摘された。現在は 2007 年にスタートした「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略」が終了し、これを引き継ぎ、2012 年 2 月からは新たに「医療イノベーション 5 か年戦略」が進め

られている。このうち、医薬品開発に関する主な施策は、研究資金の重点分野への集中投入、創薬関連予算の一体的確保と執行、「日本版 NIH」の設立、医薬基盤研を中心に各研究機関との連携による研究開発支援、ベンチャー企業の支援育成、臨床研究中核病院等を中心とする複数病院のネットワーク化による臨床研究のさらなる活性化と効率化、PMDA の一層の拡充と国際的連携促進など多岐にわたっている。このなかで注目されるのは、米国国立衛生研究所（NIH）を手本に、長期的戦略のもと、基礎研究から実用化までのすべてのフェーズに対し研究資金面で切れ目なくフォローする「日本版 NIH」構想、および既存の研究機関を母体とし研究－臨床試験を一貫通貫で管理し、実務レベルの中核機能を担う独立行政法人の設置である。国の先端医療分野の研究費は我が国の研究開発費全体の25%を占める。これまで度々指摘されてきたように、基礎研究は文科省、臨床研究は厚労省、医療機器は経産省といった縦割り行政では、基礎研究の成果を効率よく実用化に繋げにくい。取り組みの縦割りを排除し、基礎から応用までの一貫した戦略のもと、予算を一元的に管理し、効率的に配分する仕組みは重要である。また、近年は再生医療や個別化医療などが大きく進展しており、これらの動向にあわせた新医薬品・医療機器の臨床試験のあり方の検討や承認手続きなどの規制改革も欠かせない課題となる。

今後は健康・医療戦略室の主導のもと、産学官の綿密な連携により先端医療研究の

実効化を図り、創薬イノベーションの創出とそれらの世界への発信により、高い国際競争力をもった基幹産業として確固たるプレゼンスを確立することが期待される。

現在、HAB 研究機構の主要な課題として、日本人新鮮ヒト組織の供給体制（Research Resource Center : RRC）構築が検討されている。しかし、法的規制が足かせとなっている現状では、日本人の移植不適合臓器を研究に使用することはできない。これまで関連学会等の連名により当局へ法律の改正を要望してきたが、未だその実現に至っていない。講演後の質疑応答で深尾理事長は速やかな法改正を健康・医療戦略室へ強く要望され、百瀬氏からその実現に向け尽力する旨のコメントを頂けた。今後、RRC の体制構築・整備が早急に実現されることを期待したい。

（文責：HAB 研究機構 諏訪俊男）

(4) 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」

S1-1 非臨床安全性研究からみた医薬品開発の現状と問題点

築館 一男（エーザイ株式会社グローバル安全性研究担当）

S1-2 市販後における安全性のリスクマネジメント

伊藤 真紀（塩野義製薬株式会社安全管理部）

S1-3 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安全管理監）

S1-4 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薬剤部）

はじめに

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について、第20回学術年会の主題「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」に沿い、非臨床研究（築館先生）、市販後（伊藤先生）、承認審査（森先生）、臨床現場（政田先生）の各ご担当の先生方のご講演をいただいた。なお、先生方には、産（築館先生、伊藤先生）、官（森先生）、学（政田先生）のそれぞれのお立場を踏まえて医薬品のリスクマネジメントについての現状と課題についてご紹介いただき、最後にフロアーを交え課題についての総合討論が行われた。

【S1-1】 築館 一男

非臨床安全性研究は、基礎（探索）研究、非臨床研究、臨床研究の各研究ステージで実施され、いずれも開発医薬品の臨床におけるリスク評価、リスクマネジメントに資するものとなっている。

しかし、非臨床安全性試験からヒトの安全性の予測向上には課題が多く、今後、安全性バイオマーカーの開発やバイオインフォマティクス等の新技術が期待されている。

演者は、Phase I 試験での開発中止品の事例研究や日本毒性学会での PV シンポジウムにおける非臨床・臨床ジョイントディスカッションを踏まえ、非臨床安全性の課題・方向性として、非臨床安全性と臨床の担当者の情報交換、ポテンシャルリスクの非臨床における新規評価系の開発と臨床でのモニタリング方法（バイオマーカーなど）の提案、非臨床では予測できないリスクがあることを認識して臨床試験を計画することの重要性、非臨床・臨床の安全性に係わる事例の情報開示と共有化とそのデータベース化、毒性メカニズム解明（新規バイオマーカー発見につながる可能性）やリスク因子の解明（個別医療につながる可能性）の重要性、また、非臨床・臨床・規制当局が一同に会したディスカッションの場の重要性を指摘した。

【S1-2】 伊藤 真紀

承認後の医薬品安全性評価については、非臨床試験結果、臨床治験時の安全性のデータをもとに添付文書を作成する。医薬品の製造販売の承認に際しての安全性に関する情報は、限られた条件下で実施された臨床試験（治験）から収集されたもの

で、実際の医療の現場とはいくつかの点で異なっている。臨床試験からの情報は、1. 検討症例数が少ない、2. 年齢、合併症、併用薬などに制限がある患者の成績であること、3. 投与期間が短い、4. 試験成績が集団としての評価である、5. 専門医の管理下による投与である、などの条件下のものである。従って、製造販売後に広範な患者に起こり得る副作用・感染症を予知するための情報として必ずしも十分とはいえず、臨床試験を経て承認された医薬品は、多くの患者に使用されることになり、予期せぬ副作用も起こり得る可能性がある。

市販後に行う市販後調査については、市販後臨床試験や自発報告からの報告事象が薬剤との関連性があるのかどうかの判断をしっかりとっていく必要がある。そのために、個々の症例を評価した後、報告事象の集積やシグナルを観察する事が市販後安全性の評価をしていくうえで大切であると考ええる。特に非臨床試験や臨床試験で発現していない重篤未知の報告事象については、再調査を行い、報告事象の重篤性や薬剤との関連性を検討する。

非臨床から臨床試験への課題については、起こり得る副作用の情報（中毒性か否か、抗体産生等）、臨床での治療に有効な情報（透析による薬剤の吸着性や活性炭による吸着の可能性）、動物種の違いをどのように評価するか（各動物の特徴としてとらえるのか、毒性所見としてとらえるのか）、臨床検査項目もヒトでの予測を考えた選択が必要、等があげられる。

以上、非臨床試験の有効性、毒性所見は必ずしもヒトでみられるものではなく、臨床では非臨床から予測できない副作用も多

くみられる。しかし、非臨床試験の毒性所見はヒトでの副作用の手掛かりとなるものである。非臨床試験の結果と開発での結果をもとに有効性や副作用の情報を集積し安全に処方する先生方に使っていただくよう努力している。

【S1-3】 森 和彦

医薬品が医薬品と言えるための重要なポイントとして、疾患の診断・治療（予防も含む）に役立つ有効性が示されることと共に、副作用等のリスクが有効性による利益を上回らないことが必要である。特に後者は、医薬品の開発段階から市販後までの長いライフサイクルを通じて求められる継続的な課題である。

また、新医薬品の開発期間中、承認申請までに得られる臨床試験成績は限られており、有効性も安全性も限られた範囲でしか知る事が出来ない。実際の臨床現場で新医薬品が使用される市販後早期の段階で、副作用の問題が発生する事は現在でも珍しくない。このため、市販直後調査として発売開始直後（おおむね6カ月間）に徹底的に適正使用のための情報を医療現場に提供し、発生する未知の副作用を早期に把握する取り組みが制度化され、副作用データベース等が活用され、実際に重篤な副作用への安全対策が必要になる例が年に数件見られている。また、現在検討中の電子診療情報等を安全対策へ活用する事業 MIHARI プロジェクトも期待されている。

今年4月から申請される新医薬品には、医薬品安全性監視計画に加えて、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）と呼ばれる長期

的な行動計画案を提出し、審査を通じてその内容を協議し、PMDA と申請者との間で合意した内容に基づいて実施することになった。今後、新しいテクノロジーの産物の評価、異種分野のテクノロジーの複合産物の評価、生体への影響（短期、長期）の予測・評価、多様な医療環境における安全性の予測・評価等の新たな課題にむけて、開発者も規制当局も勉強が必要である。

【S1-4】 政田 幹夫

リスク管理計画（RMP）が本年4月より実施されている。これは、これまでの医薬品安全性監視計画に加えて、リスク最小化計画を含めた内容となっている。リスク情報としては、承認審査時や製造販売後に、安全性検討事項（Safety Specification）として示された「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」および「重要な不足情報」に分類されてそれぞれに安全対策が取られることになる。これは、一見すると製薬企業に課せられた義務のように思えるが、そこには、医薬品の適正使用情報の周知や、市販後に認められた重篤な副作用に対する安全対策が含まれており、周知された情報や安全対策が医療現場で適切に実践される必要がある。すなわち、臨床現場では RMP を社会に適用する重要な役割を担わなければならない。

医薬品は基礎から臨床までを含め一括して熟知してこそ、適正使用し得る“物”である。臨床薬理学・薬物動態学・製剤学・医薬品情報学・薬剤疫学・医療経済学等の専門性を駆使し、臨床現場における医薬品の有効性・安全性評価を行い、医薬品適正使用を推進しなければならない。独り立ち

できるほど医薬品は熟成されておらず、市販後に注意深い観察を繰り返しながら育てていかなければならない。「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」に関しては事前の評価と対策により縮小することが出来るし、「重要な不足情報」は専門医による予測・評価・判断を行い、適正使用のための仕組みを築くべきである。被害が起きてから救済を考えるのではなく、健康被害を起こさない、重篤化させない仕組みがリスク最小化にはもっとも必要なものである。

福井大学附属病院では、使用を専門医に限定し、臨床症例の積み重ねと評価を経て、初めて広く使用が認められ、市販後早期の重篤な副作用の防止が図られている。

おわりに

総合討論では、開発された医薬品のリスクマネジメントについて、非臨床から臨床に向け、臨床から非臨床試験データに向け、あるいは、製薬企業の情報について、過去の副作用事例から、情報を受ける側と提供する側の在り方について議論となった。リスク最小化には、開発された医薬品に関する情報交換へのコミュニケーションが求められる。

（文責：北里大学薬学部 成川 衛
元エーザイ株式会社 佐神 文郎）

(5) 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」

- S2-1 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審査マネジメント部長）
- S2-2 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薬事戦略相談室長）
- S2-3 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非臨床開発研究部）
- S2-4 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開発本部）
- S2-5 対面助言の現状と課題～内資系企業の立場から
齋藤 宏暢（第一三共株式会社開発薬事部）
- S2-6 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医薬開発本部）

本シンポジウムでは、近年 PMDA が積極的に取り組んできた医薬品開発促進のための対面助言を中心に、その現状と将来展望について PMDA 側および企業側からの考え方・意見を頂き、現状把握と問題点提起および将来の取り組みについて討議を行った。

【S2-1】吉田 易範

PMDA ではドラッグ・ラグ問題を発端とした「承認審査の迅速化等のため、PMDA 審査員の人員拡大を含む審査体制の拡充」がなされ、現在 750 人体制となり、新薬等審査部の大幅拡充・進行管理の強化に取り組んできた。ドラッグ・ラグについては、審査員の人員増、プロジェクトマネジメント制の導入など承認審査期間の短縮に取り組んできた結果、審査ラグに関しては大幅に改善されてきた。その他の取り組み対象として、申請者の国内申請時期の遅れ、いわゆる開発ラグも指摘されており、これらの事項の諸要因の検討と更なる改善を目指

している。その活動の一つとして、PMDA では企業からの治験計画の内容に関する相談等、各種相談業務を行っている。この相談業務についても、その時々ニーズに対応した新たな相談区分の構築など、相談業務の一層の充実に向けた取り組みがなされてきた。

基本的には、PMDA の理念として「より有効で、より安全な医薬品・医療機器を、より早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となるように努める事」が挙げられている。この理念に基づき、ドラッグ・ラグの解消のみならず、申請者側審査期間の更なる短縮に合わせその質の向上に関して、PMDA による相談業務の更なる充実、見直しが緊急の課題であると認識している。

具体的には、審査体制の強化（審査センター長の専任化、副センター長設置など）、新しい医療への対応強化（再生医療部門の明確化）、科学委員会設置、人材交流推進、

国際化などが挙げられる。

【S2-2】 宇山 佳明

薬事戦略相談は、主にアカデミアやベンチャー企業を対象として、日本発の革新的医薬品・医療機器の実用化を促進するため、平成23年7月から開始されたPMDAにおける新たな助言制度である。

薬事戦略相談制度には、相談内容に応じて主に個別相談、事前相談と対面助言という3つのプロセスがあり、これまでに事前相談は420件、個別相談407件、対面助言は71件であった。通常の治験相談は年間474件であった。相談内容は、医薬品、医療機器、再生医療それぞれの分野で、品質、非臨床、臨床にまたがる広範囲なもので、関係する審査部と薬事戦略相談室が連携しながら対応している。

これら一連の対応が、治験相談として導入された対面助言により、的確な開発戦略の立案への寄与、治験の倫理性、科学性、信頼性、被験者の安全性の考慮などを中心に承認申請に必要な要件の確認ができ、治験の質的な向上に寄与している。薬事戦略相談に対する改善点については、対応が画一的、フォローアップ体制の欠如、記録作成要望などが出されているが、出張相談、Web会議、PRパンフレット作成を含め更なる対応を考えている。一般的に、大学関係から出されてくるものには安全性の評価、ロット管理、品質に関する考え方が十分でないものが多いので、現実的で有効な相談の受け方の考慮も必要とされる。

【S2-3】 野村 俊治

開発段階の対面助言の多くは臨床開発を対象としたものであるが、臨床開始と承認申請のために非臨床開発に関わる助言が必

要となる事がある。非臨床開発担当者からみた対面助言の意義としては、1. 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との効率的な合意形成による開発開始から承認取得までの期間短縮、2. 無駄な非臨床試験の省略、3. 治験届け時の照会事項の減少、4. 審査段階での追加試験の回避などがある。さらに、本申請に先立ち非臨床分野の審査を実質上完了させることもできる。現状では、目的とされた事項は、PMDAの審査人員の増員もさることながら、新しく構築されたPMDAの組織体制で効果的に実施され、その効果は明らかにしているものと確信している。

新規性の高い医薬品（バイオ医薬品、新規作用機序医薬品、再生医療医薬品など）については、これまで蓄積してきた知識や経験のみでは有効性や安全性の予測が困難な場合があり、開発にあたっては規制当局との情報共有と議論が必要である。最近の非臨床分野に関する対面助言は、定型的・非定型的非臨床データに基づきリスク・ベネフィットが評価され、最終的な結論（助言）に到達するまでに科学的、論理的、現実的な議論がなされる場となっている。今後の対面助言は、より新しいサイエンスが必要となる状況において、新医薬品の一日も早い上市を目指し、レギュラトリーサイエンス実現の場として有効に活用されるべきと考えられる。

【S2-4】 西田 ちとせ

医薬品の対面助言は、治験相談として導入後15年以上を経過した制度であり、現在では年間400件程度実施されており、多くの企業がこの制度を利用している。的確な開発戦略を立案し、優れた医薬品

をより迅速に医療現場に提供することに寄与している。現状への更なる挑戦・要望として、企業の立場からは、相談分野間の対応差の解消や十分なコミュニケーションとフォローアップのための相談内容の可能な限りの議事録への反映、品質分野や安全性に関する部門との調整、事前評価相談枠の増加および事前評価相談に係る情報公表などが挙げられてきている状況にある。当該外資系企業として年間 20 を超える対面助言の経験から、東アジア地域における臨床試験を含む国際共同治験の開発戦略などに関しても、事前評価相談を通じて海外からの参画を含めて広く活動をしてきている。

外資系医薬品企業としての立場から捉えた場合、これらの対応に関して海外からの参加者の評判も良く、建設的で前向きの助言であると好評である。同じ分野の同じ個所への指摘が日米欧で異なっている場合は FDA、EMA、次いで PMDA の順で採用される傾向がある。調査によると、対面助言に関しては、薬事担当者は満足しており、今後の方針が明確になったとの回答が約 9 割であった。より具体的には、照会事項の真意の確認ができた事、対面助言の対応の過程で社内での情報交換が円滑になり社内情報の共有に役立った、などが挙げられる。

【S2-5】 齋藤 宏暢

先述の総合機構の取り組みとして提示されている事項として、審査等改革本部の設置、審査センター長の専任化、科学委員会の設置、人材交流の推進、レギュラトリーサイエンス研究の推進、安全対策の充実、国際化への対応が挙げられ、その中でも科学委員会の設置には期待するもの大きい。

薬事戦略相談に関しては、通常の治験相

談に加えて事前相談、対面助言の件数が増え、その貢献度は高いものがある。特に大学やベンチャー企業からの相談の増加と科学委員会の貢献をみると、これまでの総合機構の審査経験がイノベティブな研究者の臨床への門戸を開くきっかけとなる道筋をつけた事は意義のある事と考える。

薬事戦略相談における対面助言は審査の一部であり、申請側および審査側の双方の質・量のレベルアップは必須である。その一環として、産官学におけるグローバル化対応人材の育成が挙げられる。日本は ICH の活動において、欧米とともに 3 極の一極を担ってきた。この活動を足がかりにグローバル活動の中での日本の存在価値を示していくとともに、グローバル人材を育成することは重要な手段と思われる。その他、アカデミアの開発担当に関する人材育成・雇用形態構築を産官学で推進していく必要性も提唱されている。

【S2-6】 桑原 雅明

総合機構の新薬審査部門の人員増強により、各部門に優秀な人材が確保されてきた。その結果、審査期間の短縮のみならず、対面助言における対応にも質・量ともに著しい向上が見られている。更に、総合機構の審査体制の整備も順次行われ、対応医薬品に応じた事前相談、本相談、フォローアップ相談と柔軟な対応が行われるようになった。事前評価相談も試行的に行われ、その成果も徐々に明らかになりつつある。また、最先端科学・技術に対応するため科学委員会が設置され、横断的プロジェクトチームでは様々な課題について検討されている。

ここ数年、内資系企業の開発化合物の数は減少し、日本における開発品目の数は

外資系企業が圧倒的に多くなっている。このような状況下、内資系企業は対面助言を利用して早期上市を目指しているが、その骨子は開発期間を短縮し、有効性・安全性を担保しながら、最小の申請パッケージで承認を獲得する事を基本にしている事は言うまでもない。

今後の内資企業の健全なる生き残りのため、イノベティブな新薬助言の優先性も考慮に入れるべきと考える。また、質問内容に応じた費用の適正化や申請に至った場合に費用を払うなどの配慮も必要となるかもしれない。

総評

以上、PMDA 側および企業側から治験相談、薬事戦略相談に関し、最近の動向とその効果、将来展望について、それぞれの立場での発表があった。

総合的に見て、現在取り組まれている PMDA の姿勢、再構築、挑戦に関しては十分にその効果が現れている事が言明された。それらが従来からの課題であったドラッグ・ラグの問題解消から始まったものの、現状では審査の質と量の向上に大いに寄与している事は明らかである。今後は、産官学が一体となった医薬品開発促進のためのレギュラトリーサイエンス研究推進、ICH を中心としたグローバル活動などの取り込みなどを起点として、日本における医薬品開発のイノベーションの大きな糧になる事が期待される。

(文責：国立医薬品食品衛生研究所 大野泰雄
ファイザー株式会社 堀井郁夫)

(6) シンポジウムⅢ 「イノベティブな新薬の開発の現状と課題について」

S3-1 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研究本部薬理研究所)

S3-2 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非臨床開発研究部)

S3-3 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薬事部)

はじめに

イノベティブな新薬とは、新たな作用メカニズムで臨床でのアンメットニーズを満たす、あるいは、最新の科学の知見をより早く新薬の開発に適応することで新たな治療の選択肢を広げることのできる薬物で

あると考えられる。近年承認された薬物の中で、イノベティブな新薬としてミラベグロン、クリゾチニブおよびパニツムマブを題材として、新薬開発の現状と課題について3人の演者に御講演頂いた。

新規の過活動膀胱治療薬ミラベグロン

は、アンメットニーズを満たす新規の $\beta 3$ 受容体作動薬として開発、非小細胞肺癌(NSCLC)治療薬クリゾチニブはNSCLCの中でALK融合遺伝子陽性患者を層別した開発、結腸・直腸癌治療薬パニツムマブはKRAS遺伝子変異のある患者を有効性が期待できない患者層とした開発が行われた。

ミラベグロンは非臨床から $\beta 3$ 受容体作動薬としてのコンセプトの非臨床試験での証明および臨床試験での検証、クリゾチニブは開発の初期に報告された知見を基にALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者を対象とした開発戦略、パニツムマブは開発の後期に報告された知見を基にKRAS遺伝子変異のある患者を有効性が期待できない患者層として層別するための診断薬メーカーとの連携や添付文書への反映など、イノベティブな新薬開発の現状と開発を通しての重要な課題について様々な観点から発表がなされた。

【S3-1】上島 浩二

過活動膀胱(OAB)とは、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴う。日本におけるOAB患者は40歳以上の約12%を占めている。OABの標準治療薬として抗コリン薬が使用されているが、口腔内乾燥や便秘などのムスカリン受容体遮断作用による副作用や、膀胱収縮抑制作用に伴う尿閉や排尿困難のリスクを伴う。このような状況下、アンメットメディカルニーズを満たす新規メカニズムを有するOAB治療薬として、 $\beta 3$ 受容体作動薬ミラベグロンが創出された。1999年にヒト膀胱に $\beta 3$ 受容体が存在し、膀胱弛緩に重要な役割を担っていることが報告されたが、創薬の問題点として

は、膀胱弛緩に関わる β 受容体のサブタイプ($\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$)の種差や $\beta 3$ 受容体への選択性などがあった。ヒトと同様に膀胱弛緩で $\beta 3$ 受容体が主に関与する動物種として、非臨床薬理試験は主にラットとサルが用いられた。ラットでの*in vitro*および*in vivo*試験、サルでの*in vivo*試験の結果、ミラベグロンは $\beta 3$ 受容体に対しての選択性や膀胱弛緩作用、蓄尿機能亢進作用を示し、排尿時の膀胱機能には影響をしなかったことから、新規メカニズムを有する薬物としての可能性が期待された。

一方で、ヒトにおける薬効の確認は重要であるため、根治的膀胱切除術を受けた癌患者における摘出膀胱の正常部分を用いてミラベグロンの膀胱への弛緩作用について検討した。ミラベグロンはヒト摘出膀胱を濃度依存的に弛緩させ、その作用は非選択的 β 受容体作動薬イソプロテレノールと同程度であり、開発のモチベーションとなる結果であった。臨床試験の結果、優れた有効性と抗コリン薬で懸念される副作用の改善が認められ、日本発の $\beta 3$ 受容体作動薬として他国に先駆けて日本で承認され、その後、欧米においても承認を得た。

新規メカニズムの新薬の早期の創出には、非臨床と臨床の溝を埋めることが重要であり、近年、非臨床と臨床の橋渡し研究であるTranslational Researchの促進が注目されている。ヒト組織の積極的な利用はイノベティブな新薬開発に有効なツールとなり得るが、ヒト組織を用いた機能試験のための効率的なヒト組織の入手方法やルートは今後の課題である。

【S3-2】野中聖子

全世界で癌による最多の死因は肺癌で

あり、その中で非小細胞肺癌（NSCLC）は 85% を占める。クリゾチニブは肝細胞増殖因子受容体（c-met）阻害剤として 2005 年より臨床開発が開始されていたが、2007 年に NSCLC 患者において ALK 融合遺伝子（EML4-ALK）が発見され、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC を対象とした臨床試験が開始された。クリゾチニブの薬理学的特徴としては、c-met や ALK の他に ROS1、RON に対して同程度の阻害作用を示す、EML4-ALK 陽性の NSCLC 細胞株の増殖を阻害しアポトーシスを誘導する、EML4-ALK 陽性の NSCLC 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて用量依存的な ALK リン酸化および腫瘍の増殖阻害することがあげられる。さらに、クリゾチニブによる抗腫瘍効果は、腫瘍細胞に対する直接的な抑制作用と血管新生抑制作用の機序を介したものと考えられている。

一方、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC は NSCLC 患者の 2~5% 程度であることより、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を層別するための診断薬の開発を同時に進める必要があった。日本を含む国際共同治験では、fluorescence in situ hybridization（FISH）法を用いて EML4-ALK 陽性の患者を対象に実施され、優れた有効性と安全性を示し 2011 年 3 月には日米で同時申請し、2011 年 8 月には米国で、2012 年 3 月には日本で承認された。

分子標的薬の開発にはコンパニオン診断薬の同時開発が必須であり、開発の早期から製薬企業と診断薬企業の連携が開発の鍵となる。海外においては、FDA および EMEA とともに診断薬の開発に関するドラフトガイドラインが最終化されつつある

が、日本では未だ検討中である。クリゾチニブの添付文書では、米国では臨床試験で患者層別に用いたキットが承認され、その診断キット（Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit）が明記されているが、日本では診断キットは明記されておらず、「十分な経験を有する病理医または検査施設における検査により、ALK 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること」となっている。

分子標的薬の効率的な開発のためにはコンパニオン診断薬の同時開発は必須であり、そのためには日本におけるガイドラインの整備および診断薬企業との密な連携が今後の課題である。

【S3-3】鳥飼 芳春

パニツムマブは、米国 Abgenix 社および Immunex 社（両者とも現 Amgen 社）により創製されたヒト EGFR に対するヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、結腸・直腸癌を対象として米国で 2002 年より単独投与による 3rd line 第 2 相試験が、2004 年より 3rd line 第 3 相試験が開始され 2006 年 6 月に申請、同年 9 月に承認された。欧州においては 2006 年 4 月に申請し、2007 年 12 月に承認を得た。また、米国において 2006 年に化学療法との併用による 1st line および 2nd line 国際共同第 3 相試験が開始された。日本においては、2006 年 4 月から単独投与による 3rd line 第 2 相試験が開始され、2007 年より 2nd line 国際共同第 3 相試験に参加した。申請は欧米と同様に 3rd line の試験成績のみで行い、その後 1st line および 2nd line の試験成績を追加提出した。すなわち、日本の申請は、3rd line では海外第 3 相試験の外

挿、1st line および 2nd line では国際共同試験の利用による臨床データパッケージを構成し、1st~3rd line を含めた結腸・直腸癌に対する適応を欧米に先駆けて承認を取得した。

一方、*KRAS* 遺伝子変異のある腫瘍を有する患者では抗 EGFR 抗体薬による治療効果が得られないことが 2006 年に報告され、本薬においても retrospective 解析により *KRAS* 遺伝子変異を有する患者にはその有効性は期待できないことが明らかとなった。なお、日本における直腸・結腸癌の年間発症数は約 13 万人であり、その中で *KRAS* 遺伝子変異は 30% を占める。このような状況において、2008 年には日本臨床腫瘍学会から抗 EGFR 抗体薬の投与に際し、その効果を予測する因子として *KRAS* 遺伝子の変異を測定するための基本要件が示されたが、*KRAS* 遺伝子変異のための測定検査キットは本薬の開発中には承認されていなかった。そのため、診断キットを開発中であったメーカーにアプローチし、本薬の承認とほぼ同時期に *KRAS* 遺伝子検査キットとして承認された。*KRAS* 遺伝子検査の保険適応に関しては、2010 年 4 月より、悪性腫瘍遺伝子検査の保険区分に「大腸癌における EGFR 遺伝子検査又は K-ras 遺伝子検査」として追加（保険点数：2000 点）された。添付文書の効能・効果は、「*KRAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」となったが、*KRAS* 遺伝子検査の記載はされていない。

分子標的薬の開発にあたり、コンパニオン診断薬の開発は必須である。特に、開発中に新たなバイオマーカーによる知見が得られた時の対応には、新薬と診断薬の開発

のタイミング、医療現場への情報提供、添付文書改訂又は承認申請上の必要な手続き、診断薬の検査区分や保険点数など、多くの課題が山積している。積極的な産学官の連携やガイドラインの整備が今後の課題である。

おわりに

本シンポジウムでは「イノベーティブな新薬の開発の現状と課題」について、近年承認された医薬品について御講演頂いた。いずれの薬物も様々な課題をクリアして上市した経緯はあるが、欧米に大きく遅れることなく承認を得ており、日本での新薬の開発力や産学官の連携は決して欧米に劣るものではない。一方で、さらにイノベーティブな新薬開発を加速させるには、まだまだ種々の課題改善に対する取り組みは必須であり、今後さらなる産学官の連携が期待される。

(文責：昭和大学医学部 小林 真一
アステラス製薬株式会社 片島 正貴)

4. 市民公開シンポジウムの報告

第 22 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

「C 型肝炎 - 治療の現状と展望」

日時：2013 年 5 月 18 日（土） 13：30 ～ 16：00

場所：昭和大学 上條講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構）

豊島 聡（武蔵野大学大学院、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消化器・肝臓研究所所長）

C 型肝炎の最新の治療

林 紀夫（関西労災病院院長）

総合討論

5 月 18 日（土曜日）に、昭和大学上條講堂に於いて「C 型肝炎－治療の現状と展望」と題して第 22 回市民公開シンポジウムを開催いたしました。C 型肝炎は C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染により起こる肝臓の病気で、現在日本では約 150 万～200 万人の HCV 感染者がいると考えられています。慢性肝炎、肝硬変、肝がん患者の 75% が HCV 感染者であり、年間 3 万人が肝がんにより亡くなっているといわれています。

まず、新百合ヶ丘総合病院消化器・肝臓病研究所の井廻道夫先生から「肝臓病を克服する」という主題で、わが国の肝臓病の現状と最新の治療法に関してご講演をいただきました。急性肝炎は劇症肝炎に、そして慢性肝炎は肝硬変、そして肝臓がんへ進行するということで、早期に適切な治療を受けることが重要とのことでした。治療薬も分

子標的薬の誕生で、肝炎ウイルスの増殖を抑えられるようになり、さらに昨今はより副作用の少ない薬が開発されているということでした。このように大きく進歩した肝炎治療の現状を分かりやすくご紹介いただきましたが、最近はウイルス以外が原因である、アルコール依存性肝炎や非アルコール依存性肝炎（NASH）の患者数がそれぞれ増加して問題となっているとのことでした。これらは他の生活習慣病と同様、生活習慣の改善が求められるということでした。

次に、関西労災病院院長の林 紀夫先生から「C 型肝炎の最新の治療」という主題でご講演を頂きました。C 型肝炎の治療はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準的におこなわれてきたそうですが、副作用の問題と薬が効きにくいタイプ（1 型高ウイルス量）の患者のために新

しい治療薬の創出が求められていたそうです。そして、昨今の分子標的薬の誕生が肝炎治療薬の分野にも広がり、C型肝炎ウイルスのプロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤といった医薬品が次々に開発され、現在、より副作用の少ない第二世代の分子標的薬が臨床研究されているということでした。林先生は実際に複数の新薬の臨床試験に携われていて、いままで効果が見られなかった難治例も、著効率100%を目指せる時代が来ているとのことでした。

戦後の物資の無い時代、予防注射の注射針は使い回しされていました。このことによって肝炎ウイルスは人から人へ感染していったと考えられています。万が一感染が分かって適切な治療が出来る時代になったので、現在65歳以上の方は、症状が無くても一度肝炎ウイルスのキャリアであるか否かを調べて下さいとのことでした。

今回の市民シンポジウムで、肝臓病、主に肝炎の新しい治療法そして効果の高い分子標的薬の開発の現状がご理解いただけたこととも思います。ご参加いただきました皆様に心より御礼申し上げます。

(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現状と展望

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

[最終話]

創薬標的トランスポーター：URAT1/URATv1 と新規高尿酸血症治療薬開発

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】

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で述べた「LAT1 と抗がん薬」に加え、今回の「URAT1/URATv1 と新規高尿酸血症治療薬開発」について述べ、4 回に及んだ本シリーズを終える。

2003 年のヒトゲノムの解析に関する壮大な国際研究の終了を迎える 2 年前の 2001 年に、その概要が発表された。多くの遺伝子の情報は不完全ながらも輪郭が示されて、いよいよポストゲノム時代の到来とあって、基礎研究者らは大いに興奮したのを昨日の出来事のように思い出す。いよいよプレゲノムの wet cloning からポストゲノムの dry cloning (in silico cloning) の幕開けを迎えた。

【ヒトでのプリン代謝と尿酸の生理・病態生理機能】

ヒトのプリン代謝は全くユニークで、多くの動物はアラントインが最終代謝産物であるが、ヒトは尿酸を分解する酵素の uricase を欠損しているため、尿酸がプリン代謝の最終産物となる。尿酸は体外には

ワンポイント解説

尿酸パドックスなどとも言われた尿酸と疾患の関係が解き明かされて、愈々新薬開発に的が絞られてきた。日本発の世界の新薬ができるように応援したくなってくる。

腎臓から尿へと腸管から糞へ排泄され、前者が主要経路である。腎臓内では①糸球体濾過、②近位尿細管での再吸収、③近位尿細管での分泌、④分泌後の再吸収、の 4 要素モデルが提唱されており、①の 10% が尿中に排泄される。

プリンフリーのビールが世の中に出て以来、‘プリン’は一般用語となった。高尿酸血症は古くは帝王病とも称される痛風の原因として、又贅沢病とも言われている。これは血中の尿酸がヒトでは他の哺乳動物の数倍～10 数倍も高いのに、それが更に上昇すると、痛風、メタボリック症候群、結石、腎臓などの臓器障害、血管の硬化等々の好ましくない疾患と深く係るが故に、プリンフリーのビールの推奨や美食の制限が

尊ばれる。反面、尿酸の有用性は高寿命を支え、ラジカルの消去を通して中枢神経を初めとする臓器の保護、抗がん作用、高次機能の維持作用等が挙げられる。極端に低い尿酸は運動負荷後の急性腎不全を初めとして、上記有用性の減弱が指摘される。即ち、尿酸は高くても低くても病態の発症に関与するので、或る（正常）範囲に保つ必要がある。日本のように、飽食の現代では高尿酸血症のヒトが頗る多いので、尿酸トランスポーターはその効果的な治療薬の標的になっている。

【URAT1 の分子クローニング】

冒頭に述べたが、2001 年にヒトゲノムの概要を報じた Nature 特集号の中綴りの幾重にも折り込まれた付表を長い机上に広げて、機能が既知の遺伝子名は判読がやっとなでできる程に小さく記載されており、我々が遺伝子の単離に成功した名前に着色してみると、我等の貢献が如何に小さな米粒のようにしかないのに、空しさと無力さにさいなまれた。しかし、機能未知の遺伝子は白く抜けているので、その多さに驚き、何とか未知の幾つかでも解明したい気持ちが強くなり、若手の研究者でコンピューターの操作に強い 2 人に、白地図の中で、我々の課題であるアニオントランスポーターへのアクセスの分担を課した。一人の若手研究者は丸一日後に、「Nature の情報だけでは深く単一の遺伝子情報までには辿り着けない」と、早々に断念を宣言した。もう一人の若手（後での論文の筆頭著者で当時名古屋大学医学部大学院生で杏林大へ内地留学中の榎本篤氏で現、名大医学部病理准教授）は 2 日経っても 3 日経っても無言であったが、約 1 週後に、膨大なプリントを持参して、幾つかの 12 回膜貫通の典型

的なアニオントランスポーターらしきものの存在を説明してくれた。その中の一つを標的に決めて、プライマーを設定し、それを単離して、その cDNA を来る日も来る日もアフリカ爪ガエルの卵母細胞への注入、標識アニオンの取り込み実験を繰り返した。保管庫に保有の 40 種類以上の全てのアイソトープを試したが、遺伝子注入群と水注入群との差異が認められなかった。疲労と落胆の中で、生データを綿密にチェックして、一つに微妙な差が感じられたので、添加するアニオンの量を一気に 100 倍位に増やしてみるように指示をした。結果はとてつもない高い dpm 値で、びっくりした。アニオン等の基質濃度を上げる時には非標識（cold）のものの濃度を増やすのだが、何と、標識体（hot）を用いて化学物質濃度を上げたので、一瓶を一試料に加えた訳である。結果が良かったので、怒る気を通り越して大笑いの祝福であった。そのアニオンが尿酸であったので、urate transporter 1 (URAT1) と名付けた。

字数の制限上、長い話を短くするが、その後のデータ取りは毎日毎日が新規データの連続で、一日毎に URAT1 の全貌はどんどん形成され、研究者冥利に尽きる日々であった。基礎的な実験結果に付加価値をつけたのが、臨床の先生方がもたらしてくれた患者さんの血液試料と臨床化学などの情報であった。ご協力を戴いた多くの先生方のお名前の記載は省略するので、参考文献¹⁾を参照されたい。

URAT1 を含むトランスポーター分子は輸送通路として竹筒のように固定的に考えられているが、URAT1 の機能調節の一つに、PDZK1 という結合蛋白質による機能の亢進が明らかにされた。これにはフラン

スの留学から帰国して当時、杏林大薬理助手の安西尚彦氏（現獨協医大薬理学教授）が yeast two hybrid 法により解明した²⁾。又、URAT1 の血管内皮細胞での発現と血管硬化に及ぼす尿酸の作用については米国 Florida 大学の Richard Johnson 教授（現、Colorado 大教授）らとの研究で明らかにした³⁾。

【GLUT9 の機能解析と URATv1 の誕生；尿酸の経尿細管細胞の吸収機序】

血中の尿酸が腎臓で糸球体濾過を受け原尿から近位尿細管に送られ、再吸収を受けるが、上述の URAT1 は尿細管腔側膜に存在するので細胞内への輸送機能を司る。問題は細胞内に入った尿酸が如何なる経路で血中に戻されるかである。細胞内はマイナスの荷電状態なので、マイナスイオンの尿酸が血中に効率良く移動するためには、電位依存性のトランスポーターの存在が必要である。安西氏（前述）らは生理機能が不明のグルコーストランスポーターの GLUT9 (SLC2A) に着目して、これが電位依存性に尿酸を近位尿細管細胞内より血管側に輸送することを実験的に証明した。この GLUT9 という名前であるが、グルコースを輸送せずに生理的基質の尿酸を輸送するトランスポーターなので、voltage-dependent urate transporter 1 (UTATv1) と命名し直すことを提唱した⁴⁾。

以上の URAT1 と URATv1 は共にヒトでの遺伝子の変異を有して低尿酸血症を示す患者さんが見いだされているので、ヒトの腎臓での尿酸の再吸収は尿中から URAT1 を介して細胞内に取り込まれた尿酸が URATv1 を通して細胞内から血管側の間質へ輸送されて後に血管内へと移動する、経細胞輸送の分子実態が解明された。

【近位尿細管での尿酸分泌の分子機序】

冒頭の③に当る尿酸の分泌には吸収とは逆の輸送が存在する。血管側から尿細管細胞への輸送には既に本シリーズの 1 回目の OAT1 (SLC22A6)、2 回目の OAT3 (SLC22A8) という基質選択性の広い薬物トランスポーターがその役割を果たしている。問題は長い間不明であった細胞内から尿腔へのトランスポーターであった。杏林大の助手で現在獨協医大薬理学の助教、Puromsuk Jutabha 氏は、元々尿酸のトランスポーターとして知られていた NPT4 (SLC17A3) が電位依存性に尿酸を尿腔側に輸送することを見出した⁵⁾。

以上の 2 種類のトランスポーターの機能解明により、冒頭の 4 要素の③の尿酸分泌は OAT1/OAT3 及び NPT4 (SLC17A3) によることが明らかとなった。

【新規高尿酸血症治療薬開発の分子標的】

高尿酸血症の原因は 2 つあって、尿酸産生過剰型と尿酸排泄遅延型である。患者さんの数は後者が圧倒的に多いが、安全で有効な尿酸排泄促進薬は国際的にその開発が望まれている。以上述べた尿酸トランスポーターの 4 種類の中で、再吸収に与る URAT1 と URATv1 がその分子標的である。現存する尿酸輸送関連化学物質の大半はこれらの機能を修飾する。従って、求められる新薬はこれら 2 種類の機能抑制を持ち、しかも有効性と安全性に優れた候補物質の早期の開発が期待される。筆者らは Dr. Michael Wempe (Colorado 大学薬学部准教授) と新規の候補物質についての研究開発を目下実践している⁶⁾。

【もう一つの尿酸排泄臓器、腸管の役割】

近年、腸管からの尿酸分泌に関与する尿酸トランスポーターの BCRP (ABCG2) が

防衛医大の松尾洋孝氏や東京薬大の市田公美氏らにより見いだされ、痛風発症との関連性においての興味深い結果が発表されている。新薬開発の標的には必ずしも適している訳ではないものの、病態の解明にとっての更なる進歩が期待される。

【おわりに】

尿酸の異常を解明し、病態をより合理的に理解する⁷⁾と共に、尿酸の疾患治療薬

の開発に資するアプローチは日本を中心に展開されている。基礎研究のみならず、日本発の新薬開発と事業展開のグローバル化の面でも是非とも成功に導きたい。

4回のシリーズを終えるに当たり、トランスポーターに関する執筆の機会をお与え下さいました本誌編集委員会の皆様に厚く御礼を申し上げます。

参考文献

1. Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., Shigeta, Y., Jutabha, P., Cha, S.H., Hosoyamada, M., Takeda, M., Sekine, T., Igarashi, T., Matsuo, H., Kikuchi, Y., Oda, T., Ichida, K., Hosoya, T., Shimokata, K., Niwa, T., Kanai Y. and Endou, H.: Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417(6887): 447-452, 2002
2. Anzai N, Miyazaki H, Noshiro R, Khamdang S, Chairoungdua A, Shin HJ, Enomoto A, Sakamoto S, Hirata T, Tomita K, Kanai Y, and Endou H.: The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *J Biol Chem.* 279(44):45942-50, 2004.
3. Price KL, Sautin YY, Long DA, Zhang L, Miyazaki H, Mu W, Endou H, Johnson RJ. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol.* 17(7):1791-5, 2006.
4. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, Srivastava S, Kitamura K, Hisatome I, Endou H, Sakurai H. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem.* 283(40):26834-8, 2008.
5. Jutabha P, Anzai N, Kitamura K, Taniguchi A, Kaneko S, Yan K, Yamada H, Shimada H, Kimura T, Katada T, Fukutomi T, Tomita K, Urano W, Yamanaka H, Seki G, Fujita T, Moriyama Y, Yamada A, Uchida S, Wempe MF, Endou H, Sakurai H. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem.* 285(45):35123-32, 2010.
6. Wempe MF, Lightner JW, Miller B, Iwen TJ, Rice PJ, Wakui S, Anzai N, Jutabha P, Endou H. Potent human uric acid transporter 1 inhibitors: in vitro and in vivo metabolism and pharmacokinetic studies. *Drug Des Devel Ther.* 6:323-39, 2012.
7. Anzai N, Endou H. Renal basis of hyperuricemia. In: Terkeltaub R, editor. *Gout and other crystal arthropathies.* Elsevier Saunders; 51-58, 2012.

遠藤 仁先生より薬物トランスポーターに関して4回の御連載を頂くことができました。第1話、第2話では遠藤先生ご自身のご研究を中心に、世界のトランスポーター研究をご紹介いただきました。そして後半の第3話、第4話では、創薬標的分子としてのトランスポーターということで、現在遠藤先生が御尽力されている開発研究の現状から将来展望までをご説明いただきました。先生の4回の連載にはいずれも多くの方が読んでおり、読む者を魅了してやみません。そして同時に、その多くの情報量がコンパクトにまとめられているのにも読者は驚かされたことと思います。

ご多用中にもかかわらず執筆をいただきました遠藤 仁先生に心より御礼申し上げます。

6. <連載> 学会の思い出話

第3話：国際学会で日本人特有の問題

北海道大学名誉教授

鎌滝 哲也

質問するための秘策

前回は、初めて国際学会に参加して、質問をすることがいかに大切かを知ったと書きました。おそらく、何人もの読者の方々が同じ気持ちで、「う～ん、そうだよな～」と頷きながらお読み下さったことでしょう。でも、質問をすることは容易なことではありません。まず、発表の内容が完璧に理解できていなくては質問ができるはずありません。完璧に理解するためには知識の「貯え」がなくてはなりません。知識を貯えておくためには、研究室でいつも議論をしていることが重要です。新しい論文を読むにも、特に英語の論文を読むにも、一人で読むには限界がありますから、研究室で話題として新しい論文の話をしたり、セミナーで取り上げるなどの「研究室の雰囲気作り」も大切になります。このような知識の背景があると、質問をする度胸もついてくるのです。次には、「聞き漏らし」がないように一生懸命に聞くのも大切です。演者がすでに喋ったことと同じことを質問したら、格好が悪いでしょう。私は、「聞き漏らし」をしないようにする「秘策」を考えました。それは、講演要旨を予め読んでおくことです。予め講演要旨を読んでおくと、何が問題かが頭に入っていますから、意外に演者の発表していることが頭に

スルスルと入ってくるのです。問題は国際学会のときです。国際学会のときは、一般に、講演要旨は予め送られてきません。前日に配布されることが多いので、読む時間がとれないことが多いのです。この時は、プログラムをサッと見て自分の研究に近い演題だけをいくつかピックアップして読みます。さらに、質問を予め考えておけば、その部分を重点的に気をつけて聞きますから、聞き逃すこともありません。

外国人とお喋り

私は国際学会のレセプションやバンケットなどには必ず参加するように心がけました。国際学会では日本人ばかりかたまってお喋りをする人が多いのですが、私はなるべく外国人とお喋りをするように心がけました。最初は、もちろん、抵抗がありました。でも、何度も参加していると顔なじみの研究者が出来ました。一度顔なじみができると、彼からさらに別の人を紹介されたりして、ますます顔なじみの人が増えました。英会話では、何か話したくとも、思ったように話せなくて困ることが多いです。ですから、「話せるようになりたい」と思っています。ですが、意外なことに「話す訓練」よりも「聞く訓練」の方が大切だと言われています。大学院の学生など初心者は、「話す」ことが難しいと思いがちですが、実は

そうではないらしいのです。つまり、私達の話す言葉がたどたどしくても、彼ら（アメリカ人など）は分かるまで繰り返し聞いてくれます。少なくとも聞こうとしてくれます。それで、ある程度理解してくれます。ですが、彼らの言うことがまったく理解できなかったら、返答のしようがありません。聞いて理解できれば、何とか返事が出来ますから、「話す」よりも「聞く」のが重要だというわけです。学会のレセプションやバンケットは英会話の訓練にもなったと思います。私の経験では、私はアメリカに留学しましたから、アメリカ人の発音は比較的分かりやすく、ドイツ人などの人の発音は分かりにくいと感じます。フランス人の発音は、私はほとんど聞き取れないことがあります。

嫌な経験

嫌な経験もありました。私は国際学会で講演しても、質問が全く分からないことはありませんでした。その理由は、分からな

いときは、質問を聞き直したからです。聞き直すのは恥ずかしいことはありません。日本語の講演でも、質問が的外れで質問の意味が分からなかったり、声が小さくて聞き取れないこともあります。ですから、国際学会では質問を聞き直したことが多かったと思います。しかし、一度だけ、質問は良い質問だったのかも知れないのに、私にはまったく聞き取れないことがありました。原因は2つ。まずひとつは、それ以前に私は急に目眩がして、その結果、少し難聴になっていました。耳鳴りもしておりました。さらにくわえて、その会場はスピーカーからでてくる音がハウリングしており、ウオン、ウオンと響いてしまうのです。そのときの私の講演の座長の一人は日本人の先生でした。私は困ってしまって、先生の方を向いて助け船を求めましたが、その先生も聞き取れなかったらしく、知らんぷりでした。私がお手上げだったのは、このとき一度だけです。



7. 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) 和漢薬成分による薬物代謝酵素の変動

東京薬科大学薬学部薬物代謝安全性学教室 教授

平塚 明

がんの予防を目的として、アメリカ国立がん研究所を中心に、その効果がある食品成分の研究が行われ、がん予防の可能性のある食品成分40種類がデザイナーフーズ・リストとして公表された。それらの中にはブロッコリー、ターメリック、ニンニク等、発がん物質の解毒酵素や抗酸化酵素の誘導作用を示すものも多く含まれていた。

近年、ブロッコリーやその新芽に含まれる sulforaphane、ウコンに含まれる curcumin、ニンニクに含まれる diallyl trisulfide などの天然植物成分が、転写因子の Nrf2 を介して薬物代謝第Ⅱ相酵素である glutathione S-transferase (GST)、NAD(P)H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) および UDP-glucuronosyltransferase (UGT) をはじめ、種々の抗酸化酵素を誘導することが明らかにされた。この転写因子 Nrf2 (NF-E2 related factor-2) は、上記の解毒酵素遺伝子や抗酸化酵素遺伝子の転写活性化に必要な ARE (antioxidant responsible element) に結合し、それら遺伝子の転写を促進するが、定常状態においては、細胞質中で

ワンポイント解説

西洋薬に漢方薬を併用する医師は多い。78種の生薬エキ스가 ARE 介在性の薬物代謝酵素に及ぼす影響を研究し、抗がん薬の作用を強める成分などを次々に発見しつつある。

Keap1 と結合し、Keap1-Nrf2 複合体となりポリユビキチン化され、最終的にプロテアソームによって分解されることで、その機能が負に制御されている。しかしながら、発がん活性代謝物のような親電子性の外来異物の存在下や酸化ストレス下においては、Keap1 の構造中のシステインが化学修飾されることで Nrf2 は複合体から遊離され核内へ移行し、解毒酵素遺伝子や抗酸化酵素遺伝子の転写を活性化し、発がん剤や酸化ストレスに対する防御機能を発揮する。

わが国の大学病院・一般病院の勤務医を対象にしたアンケート調査によると、約9割の医師が日常診療の中で漢方薬を処方したことがあると回答している。このように

漢方薬を服用するケースが増大する中で、漢方薬の薬物代謝酵素への影響については興味を持たれる。そこで、方剤としての漢方薬ではなく、単剤としての生薬を用い Keap1-Nrf2 系を活性化して薬物代謝第 II 相酵素を誘導する成分について検証した。

(株) ツムラ様からご供与頂いた 78 種類の生薬エキスのメタノール抽出画分を用いて、ラット正常肝由来の細胞株である Clone9 細胞中の GST 及び NQO1 活性の変動を調べた。その結果、羌活エキス抽出物が最大の酵素活性誘導作用を示したのに対し、桂皮エキス抽出物はそれらの酵素活性を顕著に低下させた。また、羌活エキス抽出物は、抗酸化酵素のカタラーゼや glutathione peroxidase 活性の誘導のみならずグルタチオン濃度の上昇も惹起した。羌活エキス抽出物中の活性成分を単離し構造決定したところ、既知の含有成分である falcariindiol (heptadeca-1,9(2Z)-diene-4,6-diyne-3,8-diol, FAL) と同定された。FAL による酵素誘導メカニズムは、FAL 分子の共役三重結合と Keap1 の 151 番目のシステインが結合することによって、Keap1 から Nrf2 が遊離されるという、sulforaphane と同様のメカニズムであった。

FAL (100mg/kg) を 1 日 1 回 4 日間、マウスに強制経口投与したところ、肝臓、腎臓、小腸ならびに肺の GST および NQO1 活性の顕著な誘導が認められたが、発がん物質の代謝活性化に関与するシトクロム P450 活性には全く変化は認められなかった。

マウスに四塩化炭素を投与すると肝臓の脂質過酸化が惹起され肝障害を誘発する。しかしながら、FAL を前投与したマウスでは肝臓中の抗酸化酵素が誘導されるため肝細胞壊死の抑制とともに、肝障害マーカーである血清 AST および ALT 活性値の有意な低下と肝臓中の脂質過酸化マーカー (TBARS 値) の有意な低下、脂質過酸化分解物に由来する hexanoyl-Lys 付加体および 4-hydroxy-2(E)-nonenal-His 付加体の生成の抑制が認められた。

FAL はセリ科やウコギ科の植物に分布する天然物であり、また、セリ科のセロリ、ニンジンではデザイナーフード・リストの発がん抑制効果の最上位に分類されている。このがん抑制効果は、その含有成分である FAL の薬物代謝第 II 相酵素ならびに抗酸化酵素の誘導作用に起因するのかもしれない。

ところで、Keap1 遺伝子の変異を有するがん細胞では Nrf2 が恒常的に核内蓄積し、GST やトランスポーター (multidrug resistance-associated protein, MRP) ならびに細胞増殖に関わるタンパク質の発現が誘導され、抗がん剤に対する感受性が低下し耐性化が引き起こされる。その例として、ヒト非小細胞肺癌細胞株 A549 が知られており、シスプラチンなどの抗がん剤に対して抵抗性を示す。この A549 細胞を用いて、生薬エキス抽出物の中から Nrf2 抑制物質を検索したところ、上述の桂皮エキス抽出物が核内の Nrf2 の分解を促進することが分かった。A549 細胞を桂皮エキス抽出物の存在下あるいは不在下で抗がん

剤のドキソルビシン、シスプラチンおよびエトポシドとインキュベーションすると、桂皮エキス抽出物存在下では抗がん剤の細胞内濃度の上昇とともに殺細胞作用が増強された。この桂皮エキス抽出物中の活性成分を単離・同定したところ、procyanidin

であった。現在、procyanidin による Nrf2 の分解促進メカニズムについて検討中であるが、そのメカニズムの解明によって肺がん化学療法の新たな治療法の提案に繋がることを著者らは密かに期待している。

(2) 富士ソフト株式会社の紹介

富士ソフト株式会社

館山 俊晶

富士ソフト株式会社は、2005 年に東京大学医学部附属病院で「軟骨・骨再生医療寄付講座（富士ソフト）」を開設し、軟骨再生医療の研究開発を開始いたしました。2007 年には本寄付講座の研究成果により、世界で初めて立体的な形と硬さを併せ持った「インプラント型再生軟骨」を作製することに成功しました。この再生軟骨は、患者から採取した耳介軟骨組織より単離した軟骨細胞を培養して約 1000 倍に増殖させ、アテロコラーゲンと混合して生体親和性の高い生分解性ポリマーからなる多孔体（足場素材）にこの混合液を浸潤させることにより作製されます。患者の自己細胞と自己血清を使用することで、術後の拒絶反応が起きにくく、軟骨が体内で成熟することで自己組織へと置換していくこと、また軟骨と同程度の硬さを持っていることが大きな特長です。これまでの再生医療では、培養した細胞を液状あるいはゲル状に

ワンポイント解説

HAB 研究機構が提供するヒト組織から、インプラント型再生軟骨を調製する技術開発に成功した。引き続き薬事法準拠の有効性と安全性試験を実施し、近い将来の製品化を目指している。

して間接軟骨などの欠損部に注入する方法が主に実施されており、立体的な形と硬さを併せ持った再生医療製品はありませんでした。しかしこのインプラント型再生軟骨が実用化されることで、今までの再生医療では実現できなかった鼻の高度な変形の治療に使用することが期待できます。

この研究開発の成果が認められ、2007 年に独立行政法人科学技術振興機構の企業向け公募プログラム「独創的シーズ展開事業 委託開発」に選出されました。また 2008 年には当社が参画する研究課題「先

進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト」(研究代表者:東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科教授 高戸 毅)が、内閣府が科学技術政策の一環として創設した「先端医療開発特区(スーパー特区)」に採択されるに至り、同年11月には、インプラント型再生軟骨を製造する拠点として「富士ソフト細胞プロセッシングセンター」を当社錦糸町ビルに開設し、以降は寄付講座からの技術移転を受け自社にてインプラント型再生軟骨の実用化及び製品化を目指した研究開発を推進しております。

東京大学医学部附属病院「軟骨・骨再生医療寄付講座(富士ソフト)」では、2011年6月よりインプラント型再生軟骨の臨床研究を開始し、現在までに3例が実施されました。いずれにおいても術後の経過は良好であり、順調に推移しております。臨床研究では、東京大学医学部附属病院内の細胞プロセッシングセンター内でインプラント型再生軟骨を作製した後、速やかに同病院で患者への移植を実施しました。しかし、今後富士ソフト細胞プロセッシングセンターで製品化を進めるにあたっては、遠隔地の病院へ製品を搬送することが想定されるため、製品安全性の観点から製造後しばらくの期間、再生軟骨の細胞生存性及び無菌性を維持する必要があります。現在の細胞培養技術では、平面培養における細胞生存性の維持は比較的容易ですが、細胞を凝集させて立体構造のまま培養する場合にはその内部の細胞生存性維持は非常に困

難とされており、これがインプラント型再生軟骨の実用化では大きな課題となっております。そのため当社では、立体構造のまま細胞生存性と無菌状態を維持することを可能とする長期保存方法を模索し、インプラント型再生軟骨への栄養交換効率を上げることによって、容器を密閉した状態で長期間安定させることが可能な方法を開発いたしました。長期保存を行わずに作製したインプラント型再生軟骨(東京大学臨床研究と同様)と、長期保存法で作製したインプラント型再生軟骨をそれぞれヌードマウスに移植し、2ヶ月経過後に移植片を取り出して生化学解析を実施した結果、ほぼ同等の性能を有していることが分かるデータを得ることができ、長期保存法の有効性を確認することができました。当社が開発したこの技術により、遠隔地への製品搬送や、製品安全性の確保が可能となります。また患者の体調不良などによる手術日の延期にも対応可能となり、治療機会を失うリスクの軽減となることが期待できます。

また、再生医療製品を製品化する上での重要な要素として、細胞の取り扱いなどのコンタミネーションの防止や、製品の品質を一定に保つことが出来る製造工程の標準化、及び製造記録や検査記録等省令で定められた適切な書類管理が挙げられます。当社はIT企業本来の技術を活用し、これら要素を満たすためにトレーサビリティシステムを開発いたしました。このシステムは細胞の培養容器や製造に使用する資材のひとつひとつをRFIDタグで管理し、異なる患者の細胞を扱っていないか、正しい手順

で処理が行われているか、といった製造工程を監視します。もう一つの特長として、システムに接続された電動ピペットを使用することで試薬の使用量がシステムで管理され、作業者のミスを防止しています。製造資材の使用量や作業時間も全てシステムが記録していることから、製造記録が機械的に発行され、データの漏れや抜けを防ぐことが可能です。

上記をはじめとした薬事承認を得る上で必要となる製品安全性確保や製造工程安定化のための取り組みによって、開発スタート時と比較すると格段に製品レベルが向上し、着実に成果となって現れてきております。

再生医療の研究開発を行う上で、ヒト組織を研究材料として使用できる環境は不可欠ですが、特に企業では日本国内の医療機関からヒト組織の提供を受けることが非常に困難です。そのため当社においては HAB 研究機構を通じて米国から提供される耳介軟骨組織を使用することにより、再生軟骨実用化に向けた研究の推進を図っております。また、ヒト組織を研究材料として使用するためには倫理委員会の設置が必要となりますが、当社は IT 企業であり、当初倫理的観点や科学的観点から審査できる機関を持っておりませんでした。そのため、倫理委員会を外部の非営利団体に委託する方法を採用しております。この倫理委員会は学識経験者を含む 8 名で構成されており、研究実施責任者が申請した研究実施計画について生命倫理及び医療倫理の在り方等の観点から調査検討し、審査を実施

しております。本委員会においては公正な審査はもとより、有識者によって研究についての盛んなディスカッションが行われます。これにより研究推進に有益な情報を外部から多く入手することができ、インプラント型再生軟骨の研究開発の推進に大きな力となっております。

これまでに述べてきた取り組みによりインプラント型再生軟骨の研究開発は、飛躍的に進みましたが、有効性試験や安全性試験等、薬事承認を受けて製品化するまでの検討課題は多く残されています。2013 年度は、これらの課題を 1 つ 1 つ解決しながら安心して利用できる再生医療製品の開発に取り組み、1 日でも早く患者が利用できるように努力していきたいと考えております。

8. 会議議事録

(1) 第 27 回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2013 年 2 月 25 日（月）18:00－20:00
場所：東京駅地下八重洲クラブ第 2 会議室
定刻に至り、事務局から定款に基づく定数を満たしたので本会議は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 27 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、須賀 哲弥理事を選任した。

審議事項

1) 2012 年度活動報告案

事務局より、2012 年度活動報告案が説明された。今年度のヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、同ドナーの肝臓と腎臓、そして小腸（健常人、糖尿病患者）等の検体を用いた研究計画が新たに申請され、承認を受けた後に、NDRI より供給を受け、既に試料は研究者に送付されたことが報告された。審議の結果 2012 年度活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2012 年度補正予算案

事務局より、2012 年度補正予算案について説明された。一般会計については、賛助会員の 2 社が退会し、2 社が新入会して会員数は変化がなかったものの、賛助会費の口数の変更により 1 口分の収入減になったことと、支出に関してはほぼ予算どおりであったことが説明された。事業会計については、収入の部は試料供給費の手数料を

一部値下げしたものの昨年とほぼ同様の經常収入があったこと、支出の部では年末のドル高円安のために、パートナーシップ等 NDRI への支払いが予算よりも上回ったことにより、經常収支差額は昨年より少なくなったことが説明された。事務局の報告について審議の結果、2012 年度補正予算案は理事会案として承認された。また、横澤 監事より補足説明があり、最低限の基本財源は確保されたため、それ以上の財源の増加を抑制する目的で、財務担当理事、監査役で協議の結果、試料提供に伴う手数料の値下げを行ったが、今後さらに円安が大幅に進むような場合には、手数料の見直しが必要となるとの説明がされた。

3) 2013 年度活動計画案

事務局より、2013 年度活動計画案が説明された。新規事業として日本人のヒト試料を用いたプロジェクトを実現するため、ワーキンググループ 1 で雨宮理事を中心に具体案を継続検討することとなった。また、HAB とユタ州立大学及び藤田保健衛生大学との共同研究をさらに推進することが説明された。以上の事務局報告について質疑応答の結果、2013 年度活動計画案は理事会案として承認された。

4) 2013 年度予算案

事務局より、2013 年度予算案説明され、協議の結果、理事会案として承認された。なお、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が承認された。

5) 第7期役員改選案

事務局より第7期役員選出案が説明された。概略は以下の通りである。

- ・雨宮 浩理事：名誉会長に推薦。ただし雨宮プロジェクトが進行中なので、当面は理事を兼務。
- ・佐藤 哲男理事：理事を退任、名誉会長に推薦。佐藤理事より、名誉会長の細則にしたがって、NDRI 関連の事業報告を含め、当面は理事会等にオブザーバーとして出席をする旨の発言があった。
- ・須賀 哲弥理事：理事を退任、名誉会員に推薦。
- ・諏訪 俊男理事：後任の理事を推薦し、辞任を表明。

新規理事候補者として、昭和大学病院院長有賀 徹先生（推薦人：深尾 立理事長、雨宮 浩理事）、信州大学医学部附属病院薬剤部長 大森 栄先生（推薦人：佐藤 哲男理事、北田 光一理事）、慶應義塾大学薬学部臨床薬物評価学教室准教授 千葉 康司先生（推薦人：池田 敏彦理事、諏訪 俊男理事）が提案された。

以上の改選案について協議の結果、第7期役員候補者が理事会案として承認され、5月の総会に本案を提出することとした。なお、有賀先生の理事就任に関しては、総会までに事務局が有賀先生のご意向を伺うこととなった。

6) その他

雨宮プロジェクト活動報告：雨宮理事より今年度の活動報告が行われた。概略は以下

の通りである。

① 7月20日、21日に東京医大八王子医療センターで櫻井 悦男コーディネーターと勉強会を開催した。

② 9月20日、1月31日に東京医大第5外科の島津 元秀教授と会合をもち、心臓死ドナーから肝臓や小腸をご提供いただくことについて、今後検討していただけることとなった。

③ 1月30日、2月8日に昭和大学病院の有賀 徹病院長らと会合をもち、心臓死ドナーから肝臓や小腸をご提供いただくことについて、昭和大学も協力機関となることの了解が得られた。

④ 8月17日、2月13日に東京大学大学院薬学系研究科の楠原 洋之教授らと会合をもち、本プロジェクトの利用者側の代表としてプロジェクトへのご参加をお願いしたところ快諾を得られた。

⑤ 近日中に、医療機関側、利用者側、HABの3者で会議を開催する。

雨宮理事の報告に関連して、深尾理事長から追加発言があった。11月9日に厚生労働省臓器移植委員会へ参考人として出席した折に、移植に使われなかった臓器の研究転用について発言し、当委員会の議事録に記録されたことが報告された。また、同委員会終了後に深尾理事長の発言について、有賀 徹委員や傍聴者の大島迪子記者（キャリアブレイン社）から説明を求められた。これに関連して、12月21日には理事長、池田副理事長、鈴木事務局長の3名が大島 迪子記者の取材を受けた。また、2月20日のキャリアブレインニュースに「創

薬のカギ、ヒト組織はどこから（上）不適合臓器は焼却、米国の肝細胞が日本へ」という表題で掲載されたことが説明された。さらに深尾理事長より、近日中に日本臓器移植ネットワーク 野本 亀久雄理事長をお招きして意見交換を行うことの提案があり理事会で承認された。なお、会議の日程については事務局で調整することとなった。

20 周年記念誌刊行の進捗状況：事務局より編集集中の記念誌案と、大成社、宅配プリント（株式会社オーエム）の 2 社からの制作費の見積書が回覧され、慎重に審議の結果、大成社に発注することとなった。なお、20 周年記念誌は 5 月 17 日、18 日の学術年会期間中に会員に配布することとなった。

以上

（２）第 28 回理事・監事会第 11 回評議員会合同会議議事録（抜粋）

日時：2013 年 5 月 17 日（金）12:00－13:00
場所：昭和大学 1 号館 5 階会議室

定刻に至り、事務局から定款に基づく定数を満たしたので本会議は成立した旨の報告がされた後、定款 39 条に基づいて深尾 立理事長が議長となり第 28 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、須賀 哲弥理事を選出した。

審議事項

1) 2011 年度活動報告案

総務委員長小林 智理事より、2012 年度活動報告案について説明がされた。また事務局より、今年度は冷蔵で肝臓を 3 ドナー分、脾臓を 2 ドナー分供給されたこと、凍結組織では、健常人ドナーと糖尿病ドナーからそれぞれ摘出された小腸や、同一ドナーから摘出された肝臓、腎臓を供給したことが追加報告された。審議の結果、活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2012 年度会計報告案

財務委員長諏訪俊男理事より、2012 年度

会計報告案が説明された。ヒト組織供給事業は前年度と同様の収入があったものの、年末からの円安の影響で、NDRI へのパートナーシップ等の支払いが増加して収支差額が去年の約 60% 減となったことが説明された。その後、横澤 良和監事より 5 月 14 日に事務局より提出された 2012 年度 HAB 研究機構決算書について証拠書類を精査した結果、予算が適正に執行されたものと認められた旨の報告がされた。審議の結果、会計報告案は理事会案として承認された。

3) 2013 年度活動計画案

総務委員長小林 智理事より、2013 年度活動計画案について説明された。審議の結果、活動計画案は理事会案として承認された。

4) 2013 年度予算案

財務委員長諏訪 俊男理事より、2013 年度予算案について説明された。審議の結果、予算案は理事会案として承認された。

5) 第7期役員改選案

深尾 立理事長より、第6期役員（任期：2011年6月1日から2013年5月31日まで）の任期が本年5月末で満了となり、今期で佐藤 哲男理事、須賀 哲弥理事、諏訪 俊男理事が退任されることになったことが説明され、諏訪 俊男理事には、財務委員長として長く貢献いただいたことに対

し謝意が示された。また、新理事に推薦された有賀 徹教授、大森 栄教授、千葉 康司教授を加えた第7期役員候補者が、第27回理事・監事会で検討され理事会案として決定するに至った経緯が説明され、この理事会に引き続き開催される総会で諮り、新役員を選出することが確認された。

第7期役員（理事会案）

理事 雨宮 浩 （任期満了再任）
理事 有賀 徹 （新任）
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 （任期満了再任）
理事 大森 栄 （新任）
理事 岡 希太郎 （任期満了再任）
理事 北田 光一 （任期満了再任）
理事 小林 英司 （任期満了再任）
理事 小林 智 （任期満了再任）
理事 小林 眞一 （任期満了再任）

理事 杉山 雄一 （任期満了再任）
理事 高原 史郎 （任期満了再任）
理事 千葉 康司 （新任）
理事 豊島 聰 （任期満了再任）
理事 深尾 立 （任期満了再任）
理事 堀井 郁夫 （任期満了再任）
理事 森脇 俊哉 （任期満了再任）
理事 安原 一 （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 横澤 良和 （任期満了再任）

以上

（3）第29回理事会議事録（抜粋）

日時：2013年6月3日（金）18:00－20:00
場所：東京駅地下八重洲クラブ第11会議室
定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、第29回理事会の議事録署名人として、小林 智理事、岡 希太郎理事が選任された後、議案の審議に入った。なお、審議に先

立ち、第11回総会で選任された各理事から、それぞれ簡単な挨拶と自己紹介がされた。

審議事項

1) 第7期理事長の選出

定款14条第2項に定める理事長選出について出席理事に諮ったところ、深尾 立理

事が推挙され、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、以下の議案の審議を続けた。

2) 副理事長・各委員会委員長の選任
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。

また、常置委員会の各委員長、副委員長、委員の選任を行ったところ以下の通り決定し、各委員長、副委員長および委員はその就任を承諾した。

総務委員会	委員長：小林 智理事（再任）、 副委員長：小林 英司理事（再任） 委 員：千葉 康司理事（新任）
財務委員会	委員長：泉 高司理事（新任）、 副委員長：五十嵐 隆理事（新任）
広報委員会	委員長：岡 希太郎理事（再任）、 副委員長：北田 光一理事（再任）
研究推進委員会	委員長：吉田 武美理事（新任）、 副委員長：杉山 雄一理事（新任）

3) 第 21 回学術年会

第 21 回学術年会長の森脇 俊哉理事より、企画概要が以下の通り検討されていることが説明され、協議の結果、森脇理事より提出された企画案は承認された。

日時： 2014 年 5 月 16 日（金）、17 日（土）
会場： 昭和大学上條講堂
主題： 研究開発生産性を向上する創薬戦略と革新的技術の進展
年会長： 森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）
組織委員：泉 高司（第一三共株式会社）
大森 栄（信州大学）※次期（22 回）年会長に内定
柿木 基治（エーザイ株式会社）
金森 敏幸（産業技術総合研究所）
小林 眞一（昭和大学）
杉山 雄一（理化学研究所）
寺村 俊夫（アステラス製薬株式会社）
徳井 太郎（第一三共株式会社）

豊島 聡 (武蔵野大学大学院)

堀井 郁夫 (ファイザー株式会社)

横井 毅 (名古屋大学大学院)

(五十音順、敬称略)

構成： 招待講演 4 演題、シンポジウム 3 セクション、一般講演なし

4) 第 23 回市民公開シンポジウムに関して
第 23 回市民公開シンポジウムは主題にアルツハイマー型認知症を取り上げることが既に決まっており、それをふまえて講師について検討をした結果、筑波大学大学院の朝田 隆教授が推薦された。また、会場に関しては、秋のシンポジウムは慶應義塾大学薬学部芝共立校舎で連続して開催し、会場が参加者にも定着していることもあり、同会場の使用を慶應義塾大学常任理事で薬学部教授の笠原 忠先生を通して依頼する

こととした。

5) 雨宮プロジェクトについて

雨宮 浩理事より、プロジェクトの進捗が説明された。それぞれの医療機関からは、遺族から同意を取得する際には熟練したコーディネーターに参加していただきたいという要望があったため、櫻井 悦男氏（東京都コーディネーター）と交渉を重ねていることが説明された。

以上

(4) 第 11 回総会議事録 (抜粋)

日時：2013 年 5 月 17 日 (金) 13:00 - 14:00

場所：昭和大学上條講堂

出席者数：60 名 (内委任状 38 名)

審議事項

会議に先立ち、事務局から本日の総会は定款所定数を満たしているので成立する旨が告げられた。次に、議長の選任方法を諮ったところ、満場一致をもって深尾 立理事長が選任された。続いて議長より開会挨拶の後、以下の議案が審議された。

第 1 号議案：2012 年度活動報告

小林 智総務委員長が 2012 年度活動報告

案について説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第 2 号議案：2012 年度決算報告

諏訪 俊男財務委員長が 2012 年度決算案について詳細に説明を行った。続いて、本決算案について飯島 倍雄監事より、5 月 14 日に市川研究所において証憑書類を精査した結果、適正に運用されている旨報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第 3 号議案：2013 年度活動計画案

小林 智総務委員長が 2013 年度活動計画

案について説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第4号議案：2013年度予算案

諏訪俊男財務委員長が2013年度予算案について詳細に説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第5号議案：第7期役員改選

議長が、選挙管理委員会（池田 敏彦副理事長、小林 眞一副理事長）が中心となって検討した第7期役員案について説明を行い、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。選任された理事および監事は以下の者で、被選任者はいずれもその就任を承諾した。

第7期役員

理事 雨宮 浩 （任期満了再任）
 理事 有賀 徹 （新任）
 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 （任期満了再任）
 理事 大森 栄 （新任）
 理事 岡 希太郎 （任期満了再任）
 理事 北田 光一 （任期満了再任）
 理事 小林 英司 （任期満了再任）
 理事 小林 智 （任期満了再任）
 理事 小林 眞一 （任期満了再任）

理事 杉山 雄一 （任期満了再任）
 理事 高原 史郎 （任期満了再任）
 理事 千葉 康司 （新任）
 理事 豊島 聡 （任期満了再任）
 理事 深尾 立 （任期満了再任）
 理事 堀井 郁夫 （任期満了再任）
 理事 森脇 俊哉 （任期満了再任）
 理事 安原 一 （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 横澤 良和 （任期満了再任）

なお、議長より今期をもって退任される佐藤 哲男理事、須賀 哲弥理事、諏訪 俊男理事についてこれまでの貢献に謝意が述べられた。

第6号議案：名誉会長・名誉会員推薦

議長から、理事会で雨宮 浩理事、佐藤 哲男理事が名誉会長に、須賀 哲弥理事が名

誉会員に推薦されたこと、さらに雨宮 浩理事については、雨宮プロジェクトが現在進行しているため、本プロジェクトの終了まで理事を兼務することについてをそれぞれ説明し議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

以上

(5) 第 64 回倫理委員会議事録 (抜粋)

日時：2013 年 3 月 21 日 (木)

審査形式：全員審査 (持ち回りで審議)

審議事項

1) NDRI からのヒト鼻粘膜組織の入手および取扱いについて

HAB 研究機構賛助会員より、2013 年 3 月 4 日付で提出のあった研究申請書 (HAB 倫第 2013-12 号：小児鼻粘膜における代謝試験)、研究倫理審査承認証明書に関して持ち回りで審査を行った。審査の結果、

木内委員、佐々木委員からの質問事項に回答をすることを条件に、条件付き承認とした。

なお、申請者より 4 月 2 日付で回答が提出され、再度持ち回りで審査を行った結果、指摘事項がすべて修正されていることが確認できたので、4 月 9 日付で申請通り承認とした。

以上

9. お知らせ

(1) 佐藤哲男先生と雨宮 浩先生 HAB 研究機構名誉会長にご就任

第 27 回理事・監事会において、佐藤哲男先生と雨宮浩先生の名誉会長就任の議案が全会一致で可決しました。ご就任、誠にありがとうございます。

佐藤先生は千葉大学薬学部在職中から、本機構の前身である HAB 協議会発足に向けて、穴戸亮初代会長を補佐して尽力され、NDRI と International Partnership 締結その他の推進にご尽力なされ、2000 年から 2002 年の間は第 2 代会長として本機構の基盤構築のために重責を果たされました。名誉会長ご就任はその多くの功績を称えたものであります。

雨宮先生は、前職の国立小児病院小児医療研究センター長を終えられた後、2002 年から 2007 年の間、HAB 協議会第 3 代

会長ならびに HAB 研究機構初代理事長としてご尽力なされました。本機構の NPO 法人化は雨宮先生のお力あつての事業であり、名誉会長ご就任の大きな功績でありました。また雨宮先生は本機構の果たすべき倫理規範の構築に向けて殊の外ご熱心で、その成果は「バイオバンク構想の法的・倫理的検討（上智大学出版）」となって公開されています。

最後に、両先生の益々のご健勝を祈り、合わせて本機構発展に向けてのご箴言を引き続きお願い申し上げる次第です。

尚、両名誉会長の本機構における足跡は「HAB 研究機構 20 周年記念誌」に記録されていますので、ご参照ください。



雨宮 浩 名誉会長



佐藤 哲男 名誉会長

(写真：第 11 回 HAB 研究機構総会)

(2) 20周年記念誌発行のお知らせ

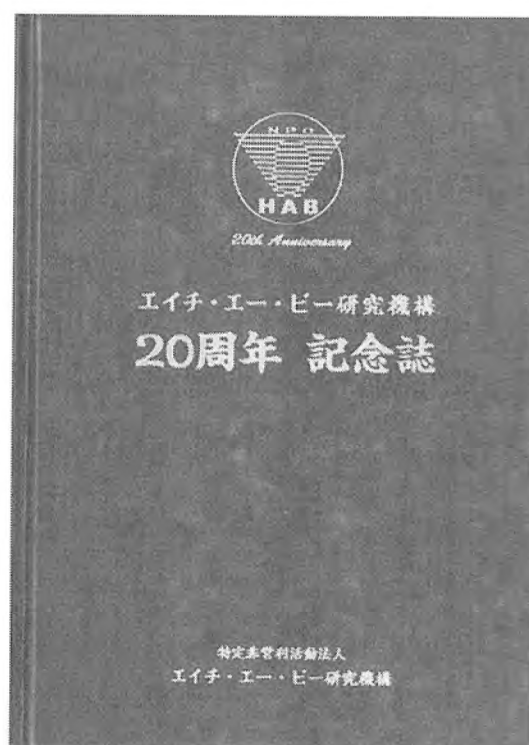
HAB 研究機構の前身である HAB 協議会は、1994 年 2 月に産学官の有志によってヒト試料の有効活用を目指した学術団体として設立されました。2002 年 7 月の特定非営利活動法人への改組を経て、本年度 20 年の節目を迎えることができましたが、これもひとえに会員の皆様方およびその他多くの関係者の先生方のご理解、ご支援の賜物と改めて感謝いたしています。

HAB 研究機構では、このたび設立 20 周年記念事業の一環として、20 周年記念誌を上梓いたしました。本記念誌の編纂にあたりましては、当研究機構の顧問、歴代の年会長、その他多くのお世話になりました先生方からご寄稿いただくことができました。A4 版 234 頁の箱入上製本として完成いたしました。本記念誌は、皆様がこの 20 年間の思い出を暫し蘇らせることができる、素晴らしい記念誌であると同時に、

わが国におけるヒト組織の研究利用の現状と経緯を記した貴重な資料となったと思っております。ご多忙にもかかわらず、ご寄稿いただきました先生方には深く感謝いたします。

現在、HAB 研究機構では雨宮理事を中心としてワーキンググループを作り、日本人の研究検体の供給の実現に向け関係機関と折衝を続けてきております。HAB 研究機構の次の 20 年は、日本人の研究検体の供給の実現と位置付けて事業を進めて参りますので、皆様方に於かれましては、倍旧のご支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、本記念誌はすでに会員や関係者の皆様方にはお届けいたしました。若干の予備がございます。ご希望の方にはお送りできますので事務局までご連絡ください。



(3) 「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。

(4) 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	大正製薬株式会社
2	あすか製薬株式会社	29	武田薬品工業株式会社
3	アステラス製薬株式会社	30	田辺三菱製薬株式会社
4	アスピオファーマ株式会社	31	中外製薬株式会社
5	アンジェス MG 株式会社	32	帝國製薬株式会社
6	エーザイ株式会社	33	トーアエイヨー株式会社
7	大塚製薬株式会社	34	富山化学工業株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	35	鳥居薬品株式会社
9	小野薬品工業株式会社	36	ニチバン株式会社
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	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
17	興和株式会社	44	バイエル薬品株式会社
18	参天製薬株式会社	45	久光製薬株式会社
19	株式会社三和化学研究所	46	ファイザー株式会社
20	ジェノスタッフ株式会社	47	富士ソフト株式会社
21	塩野義製薬株式会社	48	マルホ株式会社
22	株式会社資生堂	49	三菱化学メディエンス株式会社
23	株式会社新日本科学	50	Meiji Seika ファルマ株式会社
24	積水メディカル株式会社	51	持田製薬株式会社
25	千寿製薬株式会社	52	リードケミカル株式会社
26	第一三共株式会社	53	リンテック株式会社
27	第一三共 RD ノバーレ株式会社		

(平成 25 年度、五十音順)

HAB 研究機構とは？

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

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究者の報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。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、共同で科学研究を推進しています。

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

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

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

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、米国の非営利団体 NDRI (The National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップの協約を締結しております。このヒト由来試料を用いて研究を行う際には、外部有識者を含む倫理委員会において厳正な審査を受けることが課せられています。

HAB 研究機構 役員一覧

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	横浜薬科大学薬学部 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
	有賀 徹	昭和大学病院 院長
	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
	大森 栄	信州大学医学部附属病院 薬剤部長
	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	株式会社アネロファーマ・サイエンス 顧問
	杉山 雄一	独立行政法人理化学研究所 特別招聘研究員
	高原 史郎	大阪大学大学院医学研究科寄付講座 教授
	千葉 康司	横浜薬科大学薬学部 教授
	豊島 聡	公益財団法人日本薬剤師研修センター 代表理事
	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	公益社団法人昭和大学医学振興財団 理事長
	吉田 武美	公益社団法人薬剤師認定制度認証機構 代表理事
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

- 5月17日(金)、18日(土)に日本薬剤師研修センターの豊島 聡先生を学術年会長にお迎えして、第20回 HAB 研究機構学術年会「創薬とライフノベーション創出に必要な産学官連携の在り方」を昭和大学上條講堂にて開催いたしました。各セッションでは、演者の先生方と参加者の皆様が日本における創薬全般の現状や課題についての議論を活発に交わされておりました。ご参加いただいた皆様、組織委員をはじめ開催にご協力いただいた皆様には、深く御礼を申し上げます。
- また、2014年開催の第21回 HAB 研究機構学術年会は、武田薬品工業株式会社の森脇俊哉先生を年会長にお迎えし、2014年5月16日(金)、17日(土)に昭和大学上條講堂にて開催を予定しております。現在、組織委員の先生方と共に素晴らしい年会となるよう企画しております。是非ともご参加の検討をお願いいたします。
- 当研究機構の前身である HAB 協議会の立ち上げから20年を記念した「HAB 研究機構20周年記念誌」を、本年5

月に発行いたしました。HABの足跡・業績のまとめをはじめ、縁の深い先生方、歴代の学術年会長を務めた先生方からお言葉をいただいております。会員の皆様のお手元にもお届けいたしましたので、是非ともご高覧頂けると幸いです。

- また、10月19日(土)には第23回 HAB 市民公開シンポジウム「認知症にならない、なったかも、なっても –自分ごととしての認知症500万人時代–」を、慶應義塾大学芝共立キャンパス記念講堂にて開催いたします。筑波大学の朝田 隆先生をはじめとする専門の先生方に、我が国の認知症の現状、治療薬の開発展望、薬物治療を含むケアの実際などをご解説いただく予定です。高齢化社会が進むにつれて親族や身近な方々が罹患する可能性も大きい認知症について、多角的に学べる演題を企画いたしました。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。

(HAB 研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol. 20 No. 1 2013 09 04

2013年9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

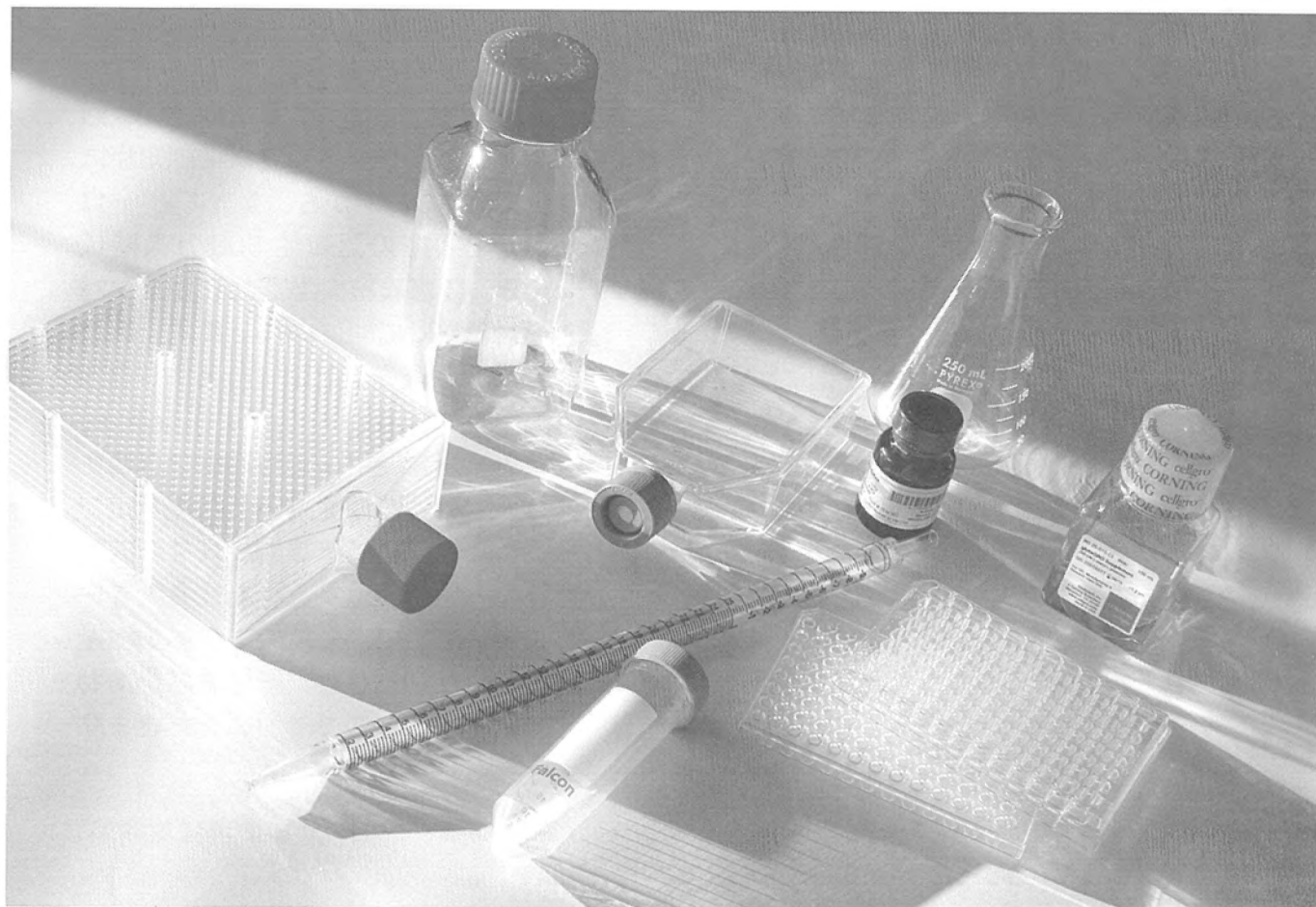
株式会社大成社

TEL: 03-3263-3701

FAX: 03-3262-4876

**Gentest™ 薬物動態研究用試薬と
Falcon®, BioCoat™ 細胞培養関連製品の
販売元がコーニングになりました**

CORNING



これらの製品を扱う事業は平成 24 年 10 月末ベクトン・ディッキンソン (BD) 社からコーニング (Corning) 社に売却され、その事業主体はコーニング社となりました。平成 25 年 10 月 10 日をもって業務移管が完了し、10 月 15 日より、コーニングインターナショナル株式会社で、すべての業務を行っていくこととなりました。

今後は、本製品群に関するご注文はコーニング取引代理店にご発注ください。その他お問い合わせは、コーニングインターナショナル株式会社にご連絡ください。

コーニングインターナショナル株式会社
ライフサイエンス事業部

〒107-0052 東京都港区赤坂1-11-44 赤坂インターシティ7階
Tel: 03-3586-1996, 1997 Fax: 03-3586-1291, 1292

www.corning.com/lifesciences/

第23回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム

主催：特定非営利活動法人 HAB 研究機構 共催：慶應義塾大学薬学部

認知症に「ならない」、「なったかも」、「なっても」

ー自分ごととしての認知症 500 万人時代ー

日時 2013 年 **10 月 19 日** (土) 13:30 より
(受付開始時間 13:00)

会場 慶應義塾大学 薬学部
芝共立キャンパス 2 号館 記念講堂
(東京都港区芝公園 1-5-30)

わが国における認知症の現状

朝田 隆 先生 (筑波大学医学医療系臨床医学域)

アルツハイマー治療薬の現状と新薬開発の展望

田平 武 先生 (順天堂大学大学院医学研究科)

認知症の薬物療法とケアの協働

ー生活のしづらさの改善を目指してー

諏訪 さゆり 先生 (千葉大学大学院看護学研究科)

参加費：無料 (定員 400 名・先着順)

参加申込：事前に参加登録が必要です。

下記事務局までご連絡下さい。

後 援：港区、日本医師会、日本認知症学会、日本老年精神医学会
認知症の人と家族の会

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

ホームページ: <http://www.hab.or.jp>





HAB NEWS LETTER Vol.20 No.1 2013 09 04

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization