

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.20 No.2 2014 02 28

CONTENTS

1. <巻頭言>

最近の話題「チーム医療」の裏事情と
我々の主張について

昭和大学病院・有賀 徹

2. <オピニオン>

(1) 千葉大学名誉教授・佐藤 哲男

(2) 筑波大学・朝田 隆

(3) 東京薬科大学・平野 俊彦

(4) 名古屋市立大学大学院・松永 民秀

(5) 長岡技術科学大学・大沼 清

3. <特別寄稿>

医薬品の適正使用のために

くすりの適正使用協議会 前事務局長・松田 偉太郎

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) 東京大学大学院・尾上 朋弘、前田 和哉、楠原 洋之

(2) ファイザー株式会社・野村 俊治

6. 市民公開シンポジウムの報告

7. 第 21 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. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・イー・ビー 研究機構

第21回 HAB 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（JR五反田駅乗換、東急池上線 旗の台下車、徒歩7分）

5月16日（金）

■招待講演Ⅰ 「オープンイノベーション」

オープンイノベーションを通じた新薬開発と将来展望 藤本 利夫（日本イーライリリー株式会社）

■招待講演Ⅱ 「臨床試験効率化」

医学の発展に寄与するデータベースをもちいた臨床疫学、薬剤疫学研究 川上 浩司（京都大学大学院医学研究科）

■招待講演Ⅲ 「トランスレーショナルサイエンス」

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）

■シンポジウムⅠ 「細胞、組織培養技術の発展と実用化」

三次元培養システム Cell-able® で形成されるヒトがん細胞および肝細胞スフェロイドを利用した創薬研究の新しいアプローチ
横田 耕一（東洋合成工業株式会社）

非臨床薬物動態研究におけるヒト組織の活用事例と今後の課題 安田 哲（第一三共株式会社）

酸素透過性素材 lumox™ を利用した代謝活性高維持型ヒト肝細胞培養法の新規構築とその薬物肝毒性評価への応用
青山 和誠（武田薬品工業株式会社）

凍結ヒト肝細胞を創薬薬物動態試験に活用するための新規培養法の構築と応用 山田 泰弘（田辺三菱製薬株式会社）

■シンポジウムⅡ 「iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用」

医薬品安全性評価への応用ーヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムでの取り組み 宮本 憲優（エーザイ株式会社）

動物実験代替法への iPS 細胞の応用 小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）

ヒト iPS 細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望 関野 祐子（国立医薬品食品衛生研究所）

iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究 高橋 淳（京都大学 iPS 細胞研究所）

◇ランチョンプリゼンテーション ポスター発表：小高 真希（国立環境研究所）、小島 伸彦（横浜市立大学）、河原 正浩（東京大学）、曾根 秀子（国立環境研究所）、須丸 公雄（産業技術総合研究所）、肖 文晋（東京大学）、中澤 浩二（北九州市立大学）、山田 遼太郎（長岡技術科学大学）、杉浦 慎治（産業技術総合研究所）、山口 哲志（東京大学）、田村 磨聖（筑波大学）、中島 義基（徳島大学）、境 慎司（大阪大学）、北川 陽一（千葉大学）、堀 綾香（千葉大学）、福田 淳二（横浜国立大学）、生田 健次郎（三菱レイヨン㈱）、緒方法親（㈱日本バイオデータ）、梶 弘和（東北大学）、加藤 竜司（名古屋大学）、藤谷 将也（名古屋大学）、森山 幸祐（九州大学）

5月17日（土）

■招待講演Ⅳ 「ドラッグリポジショニング研究」

Drug Repositioning とアンメットメディカルニーズ 塩村 仁（ノーベルファーマ株式会社）

■招待講演Ⅴ 「コンパニオン診断薬の開発」

コンパニオン診断薬の将来と規制が抱える課題 小崎 丈太郎（株式会社日経 BP）

■シンポジウムⅢ 「バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化」

オンサイト超高度バイオ検査を可能にするマイクロデバイス技術 野地 博行（東京大学大学院工学系研究科）

メタボロミクスによるバイオマーカー探索 藤枝 裕介（アスピオファーマ株式会社）

バイオインフォマティクスとシステム生物学によるバイオマーカー探索 宮野 悟（東京大学医科学研究所）

■第24回市民公開シンポジウム 「予防接種の大切さー日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のためにー」

予防接種は必要か？、そして安全か？ 藺部 友良（元日本赤十字社医療センター）

VPD（Vaccine Preventable Disease：予防接種で防げる病気）の実状とその対策 菅谷 明則（すがやこどもクリニック）

インフルエンザワクチンを取り巻く話題ーワクチンの製造と供給ー 酒井 伸夫（デンカ生研株式会社）

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口につきで、それ以上は非会員扱い）
非会員：13,000円（当日：15,000円）
学生：6,000円（当日：8,000円）
懇親会：7,000円

事前参加申込期限：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 LETTER

Human & Animal Bridging Vol.20 No.2 2014 02 28

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
最近の話題「チーム医療」の裏事情と我々の主張について
有賀 徹 (昭和大学病院) ————— 2
2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと
 - (1) わが国におけるヒト組織を用いた研究体制のあり方
—前理事としての希望—
佐藤 哲男 (千葉大学名誉教授) ————— 4
 - (2) 認知症領域のアンメットニーズについて
朝田 隆 (筑波大学) ————— 7
 - (3) 臓器保存液の開発研究の重要性
平野 俊彦 (東京薬科大学) ————— 9
 - (4) ヒト iPS 細胞の肝細胞等への分化誘導と再生医療
および創薬研究への応用—
松永 民秀 (名古屋市立大学大学院) ————— 12
 - (5) 多能性幹細胞からの様々な臓器・組織特異的細胞の
誘導：培地添加物の観点から
大沼 清 (長岡技術科学大学) ————— 15
3. <特別寄稿> 医薬品の適正使用のために
医薬品の教育が義務教育の中に入りました
松田 偉太郎 (くすりの適正使用協議会 前事務局長) - 19
4. <連載>学会の思い出話
最終話：日本人の恥
鎌滝 哲也 (北海道大学名誉教授) ————— 22
5. HAB 研究機構 会員の頁
 - (1) 薬物動態研究におけるトランスポーターの重要性
尾上 朋弘、前田 和哉、楠原 洋之 (東京大学大学院) - 25
 - (2) ファイザー株式会社非臨床開発研究部の紹介
野村 俊治 (ファイザー株式会社) ————— 29
6. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 31
7. 第 21 回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ ——— 33
 - (1) 学術年会開催にあたって
 - (2) プログラム
8. お知らせ ————— 37

編集後記

1. <巻頭言>

最近の話題「チーム医療」の裏事情と 我々の主張について

昭和大学病院

有賀 徹



この何年の間か、医師の職能を看護師に分かつなどの議論が続いている。しかし、そこでは、より本質的に、看護師と医師のみに限られない、多くの職種を交えた、いわばチーム医療についても論じられることとなる。

医学には未知のことが多々残されている。それでも各分野における進歩は長足であり、医科学は正に細分化の一途を辿ってきたとも言えよう。本 HAB 研究機構の活動もそのような進歩に与っていることになるが、このことは後述するとして、今や、患者に提供される医療の内容について、その量と質はすでに膨大なものとなり、医療者個々の容量をはるかに越え、加えて、患者の高齢化も著しい。つまり、実のある治療を遂行し、かつ患者を生活に戻そうとするなら、多診療科、多職種によるチーム医療は必然である。

さて、我々医療者がチーム医療を成し遂げようとする原動力、ないし医療者の士気は何によるのかを考察すると、やはり、人の存在そのものの価値、つまりその人の尊厳を最大限に尊重するという、言わばヒポクラテス以来の原理・原則であろうし、それに則った医療者の自律ではないだろう

か。そのようであれば、現代の医学を利用してきちっと治療しよう、生活に戻そうと、チーム医療に邁進する我々の士気を説明することができる。

以上が、医療者らから見たチーム医療の実態である。しかし、医療も社会の一部であり、その意味で、限りある医療資源という観点からも考察せねばならないだろう。上記のように医療需要は拡大の一途を辿っているにも拘わらず、供給すべき医療資源は横這いである。在宅医療も、救急医療もどんなに忙しくなっても、人的資源の更なる投入は難しい。となれば、今まで医師に限られていた職能を看護師に、看護師のそれらを例えば診療放射線技師や他の医療職、介護職に移す方策が考えられる。いわば職能を移譲すること (task shifting) が俎上に載る。

一例を挙げると、集中治療室において人工呼吸器で管理していた患者について人工呼吸器からの離脱 (weaning) を図るに当たり、概ねの作業についてあらかじめ手順 (プロトコール) を決めておき、教育を受けた看護師に医師による「包括的な (つまり一連の作業としての) 指示」の下に (手順に沿って) やってもらおうという考え方

は、医療経済的にみれば誠に理に叶う。在宅医療などあらゆる場面で、包括的な指示の下に対応できるようにあらかじめのプロトコールを整備して、正にコメディカルに権限を委譲していく。今盛んに議論されているチーム医療の重要なポイントは、このような方法で「現状の医療資源」のままでも、とにかく需要の増大に対処し、乗り切ろうということである。保助看法などの身分法も適宜改正しつつ task shifting を進めることが求められる。

このように医療・介護の関係職種が皆でタッグを組んで頑張ろうとしている現状を認識すれば、当 HAB 機構が諸外国と同様に、我が国においても臓器や組織を利用したいと考えることは、あまりも当然すぎる主張であることが理解できる。まずは、捨てるような医療資源はあり得ない。そして、患者にとってよいことをしようという、先の倫理規範からもあたりまえの主張である。もしも、我が国の現在のルール（規則など）が我々の主張を容れないのであれば、それは逼迫した医療事情を知らないに等しい。私たちの国の医療（研究も含めて）は、外国から組織などを買うほどの余裕はない

はずである。規則の埒外なので HAB の仕事について医療ではないという主張がもしあるなら、規則などを仕切る行政が国民の福利・厚生にできていないということになる。当機構の方向性は、病気の克服に役立つとするもので、そのために余計な医療費をどんどん注ぎ込めと言うのではなく、国内で儉約してやれることをやろうと言っているだけである。しかも、本件は医療経済に止まらず、優良な輸出産業にもなり得るわけで、経済産業省なら早速飛び付きそうな、否、飛び付くべき、いわば「国力を増大させる」仕事である。

当機構の主張は、従来から「こうあるべき」という真正面からの議論が多かったように思う。今回は、冒頭において医療者のモラルとでも言うべき正面からの主張のようで（それはそれで正しいが）、実は逼迫した現在の医療を考察するきっかけともなっていて、そのような状況に鑑みれば、本巻頭言は、当 HAB 機構の主張を正面からではなく、いわば裏事情から説明している。つまり、ルールを是正できないなら、それは即亡国の誹りを免れないと言うべきである。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

(1) わが国におけるヒト組織を用いた研究体制のあり方 —前理事としての希望—

千葉大学名誉教授

佐藤 哲男

1994年に創薬におけるヒト組織の有効活用を目指してHAB協議会が設立された。早いものでそれから20年が経った。その間、小職は微力ながらHABの運営に参画してきたが、2013年のHAB研究機構の理事会、総会において、理事を退任し名誉会長に就任することとなった。ここでは、これまでの回顧と将来への期待を小文にまとめた。

1. ヒト組織供給に関する日米の環境の違い

主題の「研究体制のあり方」を述べるためには、国内外のこの分野における過去の流れと現状を理解して頂く必要がある。創薬の現場では、薬の効力、毒性、体内動態などについて非臨床と臨床データの間にはしばしば乖離があることは日常経験している。その原因は動物と人間との種差による事も過去の膨大なデータにより周知である。米国では1984年にNPOのUnited Network for Organ Sharing (UNOS)が設立された。この団体は米国内における臓器移植やdonationに関するすべての業務を統括しており、その下部組織として各州や大学など約60カ所にNPOのOrgan Procurement Organization (OPO)が設立

ワンポイント解説

HAB設立時からヒト組織と医薬開発研究の在り方について、常に先導的役割を果たして来られた筆者の文章だからこそ、経験と実績に基づいた将来展望に説得力が溢れています。

されている。その目的は、臓器移植ドナーを増加するための活動と、ドナーのコーディネーションである。その中に、移植不適合臓器を研究目的に供給する業務も含まれている。

一方、我が国では、ヒト組織を創薬に活用することについて、現場の要望はあったものの法的整備がなく、合法的にヒト試料を入手する手段がなかった。そこで1994年に、大学、企業等の有志が中心になってHABを設立した。その目的は、国内でヒト組織を研究目的に有効活用出来る環境を整備することであった。しかし、当時、厚生省令により、脳死患者について移植目的以外の臓器、組織は焼却処分することになっていたため、研究目的に使用することは事実上許されなかった。その省令は現在でも続いている。そこで、それに代わる方策として、HABは米国National Disease

Research Interchange (NDRI) との協定に基づき、OPO の組織下で米国の医療機関から脳死患者の臓器、組織を合法的に入手し国内の製薬企業や大学の研究者に供給することを開始した。

このような事業は国内で初めての試みだったので、当初は臓器売買と混同されたり、製薬企業は“危険物”には近づかない様に遠くからそっと HAB の成り行き眺めていた。その様な誤解の時代が3、4年続いた頃、製薬企業はようやく HAB は“怪しい団体”ではない事を認識してヒト組織供給の依頼が始まった。初期の頃は肝臓のみであったが、その後は他の臓器の希望も増えて、最近では皮膚、下部尿路器官、眼球、腸管、腎臓など 40 種類に及んでいる。

2. 官尊民卑の壁

HAB 協議会が設立された当時、創薬にヒト組織を使用する事は当局の指針にはなかったもので、製薬企業としては厚生省のお墨付きが必要だった。そこで、宍戸 亮会長（当時）をはじめ HAB の関係者は年間 5、6 回厚生省の関係部局に陳情した。しかし、厚生省の担当者の対応は常に「ご趣旨は判りましたので今後検討します」だった。残念ながら、度々の陳情にもかかわらず事情は全く進展しなかった。後日、官僚経験のある知人から、役人言葉で「検討します」というのは「何も出来ませんので悪しからず」と同義語である事を知って愕然とした。

平成 9 年（1997 年）に厚生省内に「手術などで摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」に関する専門委員会が設置された。ここでは黒川 清委員長（当時、

東海大学医学部教授）の強力なリーダーシップにより極めて効率的に話は進んだ。その間、製薬協や HAB 関係者は参考人として意見を聴取された。1 年間の検討を経て、平成 10 年 12 月 16 日付で厚生科学審議会総会において黒川委員会の最終報告書が承認された後、大臣答申となり我が国において手術組織を医薬品開発へ使用する道が開かれた。黒川委員会が設置された経緯については知る由もないが、HAB の活動が引きがねの一つになったものとする。

一方、HAB 以外のヒト組織供給団体としては、1995 年 10 月に厚生省がヒューマンサイエンス振興財団（HS）の新事業として、手術試料を提携病院から入手し、凍結組織を企業に供給する「ヒューマンサイエンス研究資源バンク」（略称「ヒト組織バンク」）を立ち上げた。その後、「ヒト組織バンク」は（独）医薬基盤研究所に移管されて今日に至っている。HAB ではたびたび HS との共同体制を提案したが実現に至っていない。まさに、我が国特有の官の HS と民の HAB との融合の難しさが浮き彫りにされた。

3. HAB 研究機構の画期的事業

HAB は 2002 年 7 月に協議会から「内閣府認証非特定営利活動法人（NPO）エイチ・イー・ビー（HAB）研究機構」に改組し、新たな企画として「人試料委員会」が設置された。その目的は、腎移植において国内の心停止ドナーから移植用腎臓が提供されるとき、腎臓以外の臓器や組織を研究目的に使用出来る様な法的環境を整備することである。2 年間の検討結果は、雨宮委員長

(HAB 理事) と町野 朔座長 (上智大学法学部教授) の共編で「バイオバンク構想の法的・倫理的検討」上智大学出版 (2009 年 12 月) と題して上梓された。

4. 今後への期待

今後、HAB の最重要課題は「人試料委員会」の報告書の内容を出来るだけ早期に軌道に乗せることである。その第一歩として、特定の大学のご協力の下に手術試料の創薬研究における有用性に関する研究を開始した。我が国は世界の医学、薬学の先端的研究をリードしていることから、今後は新薬の開発も飛躍的に進展することが望まれる。また、基盤研のヒト組織バンクと HAB の事業を相互に補完することにより、官民一体となって国内のヒト組織供給体制

を万全なものにすることが期待される。

5. 謝辞

最後に、小職が理事として HAB 協議会、同研究機構に関わっていた 20 年間に、ヒト組織は創薬の現場で日常の試薬と同じ感覚で使われるまでになった。その先鞭を作った HAB の功績は大きかったと信じている。これまで紆余曲折はあったものの、HAB 関係者の一人としてつつがなく今日まで過ごす事が出来たのは、歴代の理事、監事各位の献身的なご尽力と、顧問各位の絶大なご助言によるものであり、ここに改めて深甚の謝意を表す。また、実務を遂行するにあたって、多くの難問をその都度的確に解決された事務局各位のご努力に心から御礼申し上げたい。

(2) 認知症領域のアンメットニーズについて

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学 教授

朝田 隆

1. はじめに

2012年現在でわが国の65歳以上人口において462万人が認知症であると推定された。また軽度認知障害の人は400万人と推定されているので、高齢者のなんと28%が認知機能に一定以上の障害を有することになる。そこで認知症は、高齢期に達した多くの国民にとって、他人事ならぬ自分事だという認識が広まりつつある。

このような認知症患者のうちの2/3はアルツハイマー病(AD)だとされるだけに、ADに対する治療薬の創出は世界レベルで喫緊の課題となっている。一方で認知症予防という課題もまた極めて重要である。予防できないまでも発症を遅延させる術が求められている。最後に既に認知症を発症した人々へのケアの問題も大きい。というのは従来認知症のケアは介護者の勘と経験で行われてきた。それだけに誰にでも上手に行われるものではない。そこから介護負担が生じ、場合によっては介護うつから心中に至ることさえある。

そこで以下ではAD治療薬の開発、認知症予防、さらに介護技術開発に注目してアンメットニーズを要約する。

2. AD治療薬開発

ADの原因は今日でも不明のままだが、少なくともこの病気の始まりにはアミロイ

ワンポイント解説

創薬研究者と一般人の期待を裏切り続けているアルツハイマー病新薬。第一線で活躍しておられる筆者が解説するのは、新薬・予防・介護という3本の柱です。

ド β (A β) が関与すると考えられている。アミロイド前駆体蛋白 (APP) から α 、 β 、 γ セクレターゼによって切り出されるA β のうちとくにA β 42が病因物質として注目されてきた。このモノマー体がオリゴマー体となり、さらに老人斑を形成する病理学的プロセスにおいて神経毒性が発揮される。一方でタウの過剰なリン酸化が促されることで神経原線維変化を生じ、両者があいまって神経細胞死が起こるといふ。これがアミロイドカスケード仮説である。従来の根本治療薬候補は、この仮説に沿って開発されてきた。

当初は抗原が、最近では抗体が中心になっている。抗原療法は2000年代前半に欧米でなされたが、自己免疫性脳炎出現で中断した。抗体療法も何連敗かの後に現在solanezumabが第Ⅲ相治験に入りつつある。両者に共通するのは原因と目されるA β は消失するが、認知症はさらに悪化したという事実である。つまりA β は病気のスターターであっても症状の背景を作る主

役ではなさそうだということになる。ではそれがタウなのか、あるいは他の物質なのかについては全くわかっていないのである。

3. 認知症予防

多くの予防法が提唱されてきたが、一応確立していると言えそうなのは運動だけである。しかしこれを実施するとすると課題は多い。例えば、① 予防介入参加者の要件がある。どのような人が、何時から、始めるべきかである。② 運動は、どのような種類のメニューを、どれくらいの時間、何処でやるのか？①については、とくに年齢、遺伝関連要因、認知機能や生物学的マーカーの評価結果が重要と思われる。②については、これまで注目されてきた有酸素運動が本当に良いのか、それとも無酸素運動の要素も取り入れるべきかは基本である。あるいは運動強度や実施時間・実施回数も現実的に重要である。また、自宅実施用と集団実施用に分けたプログラムや初期導入と継続を促すインストラクターの働きも大切になる。こうしたことについても殆どわかっていない。

4. 介護技術開発

なぜ介護が必要になるかについて、認知症には特有の生活障害があるからである。これを次のように定義する。「認知症の人にみられ、それ故に個人的・家庭的活動と社会的参加を困難にする日常生活上の障害である。原因は主に特定の大脳病巣であることが示唆される。巣症状（失行・失認など）と呼ばれる固有の局所病変に呼応する症候はその原因となり得る。概して認知症では、進行とともに脳病変は広範化し、複数の器官に合併病変も生じる。このように複合的な病態であっても、主たる原因が特定の大脳病巣であることが示唆され、冒頭の日常生活上の障害にあてはまれば、生活障害に含まれる」。

ではこの生活障害にどのようにして系統的な対応をすればよいのだろうか。基本は、① 本来の日常生活上の行為とはいかなるものであるかの確認である。次に、② 実際の生活障害とはこのような基本パターンからどのように逸脱しているかの分析である。そして、③ 多くのケア実践者からこのような逸脱への対応方法として優れたものを収集することである。実に基本的なことであるが、こうしたことについても体系化された知見は乏しいのである。

(3) 臓器保存液の開発研究の重要性

東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室 教授

平野 俊彦

臓器移植に欠かせないのが、摘出臓器の保存能力に優れた保存液である。摘出臓器を長時間バイアビリティーを保ちながら保存できれば、例えば遠隔地で発生したドナーの臓器をマッチング等の十分な検討を行ったうえで最も適したレシピエントに安全に移植できる。また優れた臓器保存液は、本邦における移植臓器の不足を補う救世主にもなり得よう。

現在世界的に最も広く使われている保存液は、UW液（University of Wisconsin液）である。UW液は各種臓器の冷保存に革命をもたらし、最大72時間の臓器保存時間を可能にした。UW液は、低体温が引き起こす細胞膨張を最小限にして組織間隙の増大を防ぎ、かつ細胞内アシドーシスを抑制して活性酸素分子種が引き起こす臓器組織傷害を最小限とするために開発された。では、UW液が究極の保存液であって、その改良の必要性はもはや無いのであろうか？表1にはUW液を基本としたUW-グルコネート液の組成を示す。これには、細胞生存に必要な基本的な塩類や糖類の他、細胞膨張や組織間隙の増大を防ぐヒドロキシエチルスターチや活性酸素分子種を無毒化するグルタチオン等、科学的根拠に基づく有用な成分が含まれる。一方で、含有成分のうち加える科学的根拠が不明な物もあり、例えば8mg/Lのデキサメタゾンが臓器保

ワンポイント解説

移植のために提供された貴重な臓器を、鮮度を保ったまま手術現場に届ける仕事は地味であるが影響力は大きい。生命科学の更なる知恵が求められている。

存にどのような意味を持っているのか明確ではない。副腎皮質ステロイド薬には抗炎症作用や免疫抑制作用があるが、短時間の臓器保存にとって有用と思われる副腎皮質ステロイド薬の作用は細胞膜安定化作用と呼ばれるいわばあいまいな作用であり、またこのような作用は多量の副腎皮質ステロイドを使った時にのみ現れるとされている。

表 1. UW- グルコネート液の組成

Sodium gluconate	17.5g
KH ₂ PO ₄	3.4g
Glucose	1.5g
Glutathione	0.9g
Adenosine	1.3g
HEPES	4.7g
Penicillin	200,000U
Dexamethasone	8mg
MgSO ₄	1.0g
Insulin	40U
Hydroxyethyl starch	50 g

/L

以上のような観点からみると、薬学的には UW 液をさらに改良した保存液、あるいはこれまでとはまったく違った科学的根拠を基に、新しい臓器保存液を開発する余地も残っていそうである。新規医薬品の開発とは異なり、臓器保存液の開発に治験の必要はなく、言ってしまうと私の研究室で新たに開発した保存液をいきなり臨床に用いることも制度上可能である。無論、臨床で用いる新臓器保存液は、安全かつ十分な臓器保存能力が備わっていることを科学的根拠の基に示し得たものに限定されるべきであるが、以上のような背景から、私の教室では移植医と共同で臨床で有用な新しい保存液を目標に研究・開発を続けている。

新たに開発した保存液が実際の移植医療においても有用かどうかを判定するには、その有用性を例えばブタなどの小動物を用いた実験移植を通じてまず確認する必要がある。しかし、例えば UW グルコネートの成分に新たにトレハロースを加えた場合、その有用性を判定するためにコントロール群を含めて 12 匹の臓器移植ブタを用意せねばならず、ドナーの数を含めると 24 匹のブタが必要となってくる。保存液における 1 つの成分の変化の有用性を判定するのにこれだけの労力と時間がかかってしまっただけでは、とても開発など進むものではない。この点は、UW 液から先なかなか保存液の研究が進展しない最大の理由となっている。

そこで私が提唱したいのは、保存液の有用性を調べるための、もっと簡便な方法の開発である。臨床の臓器移植を実験動物レベルまで引き下げ、さらには vivo を *in situ* に、そして組織レベルから細胞レベルまで落とすことはできないだろうか。これらの相関性がすべて成立する実験系が確立できれば (図 1)、結果的に例えばヒト肝細胞培養系で細胞の生存や保存に有用な保存液成分は、同時に臨床の肝移植に用いる保存液としても有用である、という結論を導ける。その結果、細胞培養系を用いたスクリーニング系により、一度に多数の化学物質の有用性を確認でき、新保存液の開発が迅速に行われるようになるであろう。

細胞培養レベルのスクリーニング系は、どの臓器を保存する液を開発するかによって異なる。新たな肝保存液を開発する場合、培養ヒト肝細胞を用いたスクリーニング系により、細胞増殖やアポトーシス細胞あるいはネクローシス細胞をチェックしながら、タンパク合成能や薬物代謝能を向上させる化学物質を探索することで、肝保存に有用な物質のスクリーニングが容易になる可能性がある。「言うは易し」かもしれぬが、現在私の教室ではかような *in vitro* の「保存液成分スクリーニング系」の確立をめざし、国立成育医療研究センターの絵野沢先生、松野先生、首都大学東京の小原先生らのご指導、ご協力を得て、6 年制薬学生とともに研究を続けている。

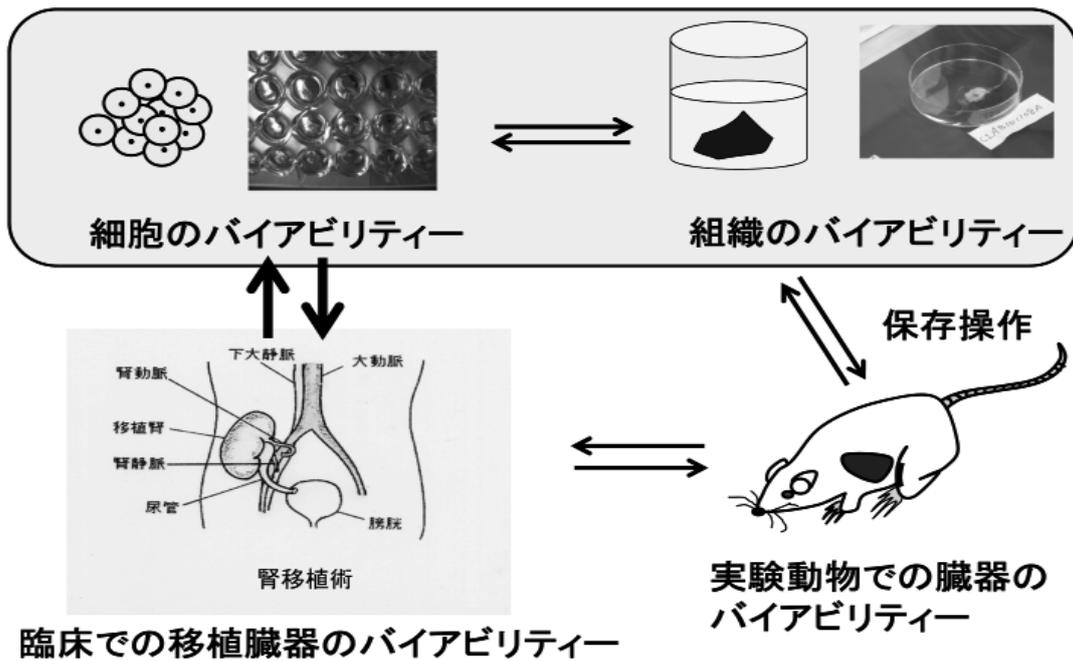


図 1. 臓器バイアビリティの簡便な検査系の確立

細胞生存率を向上させる薬物は同時に組織生存率も向上させ、ひいては動物を用いた移植実験において臓器の保存時間を引き伸ばし、結果的に臨床での臓器移植の成績を向上させるかもしれない。このようなそれぞれの相互関係が成立する実験系群が確立できれば、結果的に最も簡便である細胞培養の系を用いて新保存液に加えるべき成分を迅速にスクリーニングできる。

(4) —ヒト iPS 細胞の肝細胞等への分化誘導と再生医療 および創薬研究への応用—

名古屋市立大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 教授

松永 民秀

ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は、生体を構成する様々な細胞に分化する能力を有し、*in vitro* で無限に増殖することができる。したがって、人体から直接採取することが困難な細胞でも大量に得ることが可能となるため、iPS 細胞は再生医療に加え薬物動態の予測や毒性試験など創薬研究への利用が期待されている。一般的にはこの様な説明がなされている iPS 細胞であるが、実際はどうであろうか。

再生医療に関して平成 25 年 2 月に報告された再生医療の実用化・産業に関する研究会 (経済産業省) の「再生医療の実用化・産業化に関する報告書 最終取りまとめ」によれば、2012 年の市場規模は約 90 億円で、保険償還の対象とされたものは自家培養表皮 (重症熱傷) の 1 製品であり、市場の多くはがん免疫細胞療法など保険外診療に由来している。しかし、現在実用化が進んでいる自家細胞を用いた再生医療製品に加え、将来的には比較的大量生産が可能な iPS 細胞を始めとする多能性幹細胞を用いた再生医療製品の普及が期待されている。その中でも肝移植等の臓器移植の代替となる再生医療市場拡大が加速し、2030 年の再生医療の市場規模は国内だけで約 1 兆円、肝臓 (肝移植代替) のみで 655 億円と予測されている。また、創薬研究に関しては、薬物動態試験用の肝細胞及び心毒

ワンポイント解説

胚盤胞補完法とは 1993 年に Chen らによって最初に報告された方法であり、免疫グロブリンの構成に必要な酵素 Rag2 を欠損し、成熟したリンパ球を持たない Rag2 ノックアウトマウスの胚盤胞に正常な ES 細胞を注入することで、全て ES 細胞由来の成熟したリンパ球をもつキメラマウスを作製した。彼らは、胚盤胞注入の ES 細胞が欠損している細胞系譜を補完できることを示した。

性試験用の心筋等が既に製品化されており、発生毒性の評価にもヒト iPS 細胞は利用されている。

ヒト iPS 細胞から肝細胞分化に関する報告の多くは、増殖因子等のサイトカイン類を肝臓の発生を模して添加することで行われている。サイトカイン類は不安定であるため管理が難しく、ロット間差が有り、極めて高価である。したがって、サイトカイン類添加による分化誘導法は、再現性が難しく、極めてコスト高となる。そのため、肝細胞移植に関して現在の分化方法では、細胞調製に一人当たり数億円の費用が掛かるとも言われており、再生医療の実現には製品の質は当然のことながら、市場拡大とコスト削減にかかっている。また、薬物動態研究用のヒト iPS 細胞由来肝細胞は、ヒト初代肝細胞よりも安価になるものと期待

されていたが、残念ながら実際は同価格帯である。このため、現在特に大きな問題なく用いられているヒト初代肝細胞を、あえてリスクを冒してまでヒト iPS 細胞由来肝細胞に変える必要がないと考えるのが普通ではないだろうか。したがって、ヒト iPS 細胞が今後用いられるようになるためには、以下の点がキーポイントと考える。

サイトカイン類のほとんどは海外からの輸入品であるため、非常に割高である。したがって、国内生産が進むことで、安価に入手できることが望まれる。また、低分子化合物は一般的に高品質で高純度の製品を安価に合成することが可能であり、管理も容易である。それ故に、サイトカイン類の代わりに低分子化合物を分化誘導因子として用いることになればコスト面からも再現性においても極めて有用である。特に再生医療に用いる細胞は安全性が大きな問題になることから、できれば全て人工的に合成された成分を用いて分化誘導することが理想的である。

iPS 細胞の特性を活かした付加価値の高い細胞は、創薬研究材料として魅力的である。例えば、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターなどの遺伝子多型があらかじめ判明している iPS 細胞由来の肝細胞ライブラリーを取り揃えれば、遺伝子多型の影響について解析が可能となる。また、疾患特異的 iPS 細胞より分化したモデル細胞は、疾患メカニズムや新規ターゲットの検索あるいは創薬スクリーニングや有効性評価において極めて有用である。実際、疾患特異的 iPS 細胞研究は欧米を中心に競争が激化している。我が国においても厚生労働省と文部科学省が連携して疾患特異的 iPS 細胞を

活用した難病研究のプロジェクトが昨年からは動き出した。我々は、グルコース-6-リン酸トランスポーター欠損で引き起こされる糖原病 Ib 型患者に特徴的な好中球減少機構について研究を行っているが、倫理的問題に加え、好中球の寿命が 10～12 時間程と非常に短いため患者の血液を用いた機構解明は不可能である。そこで、患者由来の iPS 細胞を樹立したが、必要な時に、必要な量の好中球を得ることができないため、極めて有効な研究材料となっている。現在は、これまでの結果を基に、治療薬の評価や遺伝子治療の可能性について検討を行っている。この様な細胞レベルでの利用の他に、遺伝子操作した実験動物の胚盤胞に iPS 細胞を移植して組織や臓器を作製する胚盤胞補完法の技術は iPS 細胞の特性を活かしたものとして特筆されるべき技術である。現在は、動物性集合胚（特定胚）作成に関しては「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」にて規制されているためヒト iPS 細胞を用いた最終的な作製は現時点で不可能である。ヒトに応用するためには、生殖細胞や脳への分化に関わらないなど、今後特定の細胞・臓器以外への分化を制御する仕組みを実験動物で確立し、予想される問題点をクリアしていくことが必要と考える。我々は、胚盤胞補完法を用いて異種動物間キメラの作製研究を行っている。興味深いことは、胚盤胞補完法によって作成された異種動物間キメラには拒絶反応は認められず、免疫寛容状態であることである。これまで、異種細胞の移植には免疫不全動物の利用が必須とされていたが、肝障害など免疫が関連した研究には不向きであった。

正常細胞を生体から入手困難な場合、あるいは株化細胞があっても性質が正常細胞と異なる場合にもヒト iPS 細胞の利用は有用である。例えば、小腸上皮細胞であるが、小腸は代謝の寄与が小さいと考えられ、主に吸収・排泄が注目されてきた。しかし、代謝酵素の絶対量以上に小腸の寄与は大きく、CYP3A で代謝される医薬品の体内動態や薬物相互作用に小腸初回通過代謝が大きく関わるのが最近知られるようになってきた。しかし、ヒト正常小腸上皮細胞の入手は現時点で不可能である。このため、薬物の吸収・排泄の予測には大腸がん由来 Caco-2 細胞が最もよく利用されているが、薬物トランスポーター発現が小腸組織と異なる上に、CYP3A4 など薬物代謝酵素の発

現が極めて低い。また、酵素誘導に関わる核内受容体が発現していないため誘導の評価ができないなど様々な欠点がある。

我々は、創薬研究への応用を目指してヒト iPS 細胞の肝細胞及び腸管上皮細胞への分化研究を行っているが、低分子化合物を用いることで効率よく薬物代謝能及び酵素誘導能を有する細胞に分化することが出来るようになった。上記の遺伝子多型の評価にも関係してくるが、より付加価値を高めるために、遺伝背景が同じ iPS 細胞由来腸管上皮細胞と肝細胞を組み合わせた、経口薬物の初回通過効果を *in vitro* で評価可能なチップの作製を行っていく予定である。

ご意見を頂ければ幸いです。

(5) 多能性幹細胞からの様々な臓器・組織特異的細胞の誘導： 培地添加物の観点から

長岡技術科学大学生物系システム幹細胞工学研究室 特任准教授

大沼 清

初めに

ヒトの胚性幹細胞 (embryonic stem cells: ES 細胞)^{1,2)} や誘導多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS 細胞)^{3,4)} はこれまで入手が困難だったヒト細胞が作製できるため、再生医療や創薬への応用で注目されている^{5,6)}。ヒト ES・iPS 細胞から目的とするヒトの臓器・組織特異的細胞を分化誘導するために、ウシ胎児血清 (fetal bovine serum: FBS) や血清代替物 (Knockout Serum Replacement: KSR, Life Technologies corp.) 入りの培地がよく用いられる^{1,3)}。また、マトリゲル (Matrigel, Life Technologies corp.) などのコーティング剤や、B27 (Life Technologies corp.) 等の添加物も良く使われる^{7,8)}。血清は細胞の成長に必要な様々な因子を含み、基礎培地に加えるだけで色々な細胞が簡単に培養できるために、まさにオールインワン。また、その他の製品等も多かれ少なかれオールインワンの性質を持つ。オールインワンは一般に、別々の機能を持つコンポーネントを1つにまとめてあるために非常に便利であるが、各ユーザーの希望に併せて個別のコンポーネント組み合わせる等のカスタマイズが難しい。前述の様々な培養用の製品も、その特徴を理解したうえで使えば、非常に有用かつ強力なツールである。

ワンポイント解説

ヒトの ES・iPS 細胞からの分化には、血清、KSR、マトリゲル、B27 などの添加物が良く使われる。これらは大変便利であるが、注意が必要である。例えるならば「オールインワンなので使い易いがカスタマイズが難しい」という性質がある。成分を確認し、目的に応じて使い分ければ有用なツールとなる。

血清中に含まれる成分

血清にはマウス・ヒトの ES/iPS 細胞の未分化・分化に関する成長因子も豊富に含まれるが、その量はロット毎に違うために、ロットチェックが必要となる⁹⁾。ES/iPS 細胞の培養のために、未分化維持が可能か、目的の臓器・組織特異的な細胞の分化に使えるか等、様々な観点からのロットチェックをし、目的に応じて異なるロットの血清を使い分けるグループも多い。なぜなら、血清中に含まれる成長因子には様々な作用があり、それらを個別に増やす事はできても減らす事は難しいからだ。例えば、アクチビン A は両生類で中胚葉の分化誘導因子として発見された^{10,11)} が、マウス・ヒトの ES/iPS 細胞でも中胚葉の分化誘導に使われる^{8,12)}。ところが未分化維持にも使われる¹³⁾。高濃度 (50~100ng/mL) のときは中胚葉を誘導するが、低濃度 (2~10

ng/mL) では未分化維持に効く上、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF) との相互作用も関係することが報告されている^{12,14)}。また、骨形成タンパク質 (Bone Morphogenetic Protein, BMP) は、マウス ES/iPS 細胞の未分化維持に必要な¹⁵⁾、ヒトやマウスの ES/iPS 細胞から胎盤等の胚体外組織への分化や心筋等の中胚葉を含む様々な分化にも使われる^{8,16,17,18,19,20,21)}。このように、成長因子は、作用する濃度、タイミング、一緒に作用する因子の種類などにより効果が異なる²²⁾。そのため、目的の細胞を分化誘導するために、ある血清には BMP の添加が必要だが、別の血清には BMP 阻害剤の添加が必要、というような事も起こる。目的に併せてロットチェックした血清を使用する事が重要となる。特に実験の立ち上げには、成功している研究室から血清を分けてもらおうと確実だ。

血清代替物やコート剤

KSR やマトリゲルは無血清の添加材やコート剤として紹介されることもあるが、やはり様々な因子を未定量含む。KSR は粗精製した血清に様々な因子を加えて作られる²³⁾。そのため、ユーザーが想定しない因子が含まれる可能性がある。例えば、N グリコシルノイラミン酸はヒト以外の哺乳類が持つ糖鎖だが、動物血清からヒト細胞に取り込まれて細胞表面に出る事が知られている^{24,25)}。実際、KSR 含有培地でヒト iPS 細胞を培養すると、N グリコシルノイラミン酸が検出される¹⁷⁾。また、KSR をロットチェックして使用するグループもある。更に、マトリゲルはマウスの肉腫

(Englebreth-Holm-Swarm tumors) の培養から作製しており、ラミニン、コラーゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、エンタクチン等の細胞外基質の複合体に、TGF- β (前述のアクチビンや BMP 等)、上皮細胞増殖因子、インシュリン様成長因子、FGF 等の多数の因子も含まれる^{26,27,28)}。増殖因子の影響も大きい、細胞外基質も細胞の状態に大きな影響を与える。例えば、ラミニンやファイブロネクチンはマウス ES 細胞の分化を促進するが、ヒト ES/iPS 細胞の未分化維持に有効である^{13,21,29)}。以上のように、血清ではない添加物にも、想定外の作用を持つ因子が入っている可能性があるため、中身を確認し、目的に応じて使い分ける事が重要となる。

既知成分の無血清添加物

血清を使わず、既知因子のみで培養する方法も色々ある^{7,13,30,31)}。ところが、完全既知の培養液であっても、その組成を知らずに使うと目的の効果が得られないこともある。例えば、B-27 添加物 (Life Technologies corp.) は様々な分化培養で用いられる^{8,32,33)}。B-27 に含まれる成分は余り知られていないが、実は公表されている³⁴⁾。各成分の量は公表されていないが、およその量は解る³⁵⁾。発売当初は 1 種類しか販売されていなかったが、最近、レチノイン酸不含有、抗酸化剤不含有、インスリン不含有など様々なものが売られており、これらは ES/iPS の状態にも影響を与えることが知られているため、目的に応じて使い分けることが必要だ^{8,20,36)}。

終わりに

ES/iPS 細胞から様々な細胞を分化するうえで、多くの培地添加物はオールインワンであるため、内容を良く調べ、目的に応じて使い分ける重要性を述べた。筆者らは、ヒト iPS 細胞等無血清・無フィーダ培養を行っている。市販のプレミクスの添加物使わず、インスリンやアクチビン等を自分

達で混ぜて使っているため、目的に併せてカスタマイズが可能であるため、培地に添加したものと細胞応答が 1 対 1 対応する点が大きな特徴だ^{13,31,37,38}。最近マイクロ加工したデバイスを用いた制御にも成功している^{21,39,40}。様々な分化を検討する上で参考にして頂けたら幸いである。

参考文献

1. J.A. Thomson, J. Itskovitz-Eldor, S.S. Shapiro, M.A. Waknitz, J.J. Swiergiel, V.S. Marshall, J.M. Jones, Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science* 282 (1998) 1145-1147.
2. M. Tachibana, P. Amato, M. Sparman, N.M. Gutierrez, R. Tippner-Hedges, H. Ma, E. Kang, A. Fulati, H.S. Lee, H. Sritanaudomchai, K. Masterson, J. Larson, D. Eaton, K. Sadler-Fredd, D. Battaglia, D. Lee, D. Wu, J. Jensen, P. Patton, S. Gokhale, R.L. Stouffer, D. Wolf, S. Mitalipov, Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer, *Cell* (2013).
3. K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, S. Yamanaka, Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors, *Cell* 131 (2007) 861-872.
4. J. Yu, M.A. Vodyanik, K. Smuga-Otto, J. Antosiewicz-Bourget, J.L. Frane, S. Tian, J. Nie, G.A. Jonsdottir, V. Ruotti, R. Stewart, Slukvin, II, J.A. Thomson, Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, *Science* 318 (2007) 1917-1920.
5. K.R. Chi, Revolution dawning in cardiotoxicity testing, *Nature Reviews Drug Discovery* 12 (2013) 565-567.
6. K. Ohnuma, Assays of traditional drugs using human neurons derived from pluripotent stem cells, *Neuroscience Letters* (2013).
7. T.E. Ludwig, V. Bergendahl, M.E. Levenstein, J. Yu, M.D. Probasco, J.A. Thomson, Feeder-independent culture of human embryonic stem cells, *Nat Methods* 3 (2006) 637-646.
8. X. Lian, J. Zhang, S.M. Azarin, K. Zhu, L.B. Hazeltine, X. Bao, C. Hsiao, T.J. Kamp, S.P. Palecek, Directed cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells by modulating Wnt/ β -catenin signaling under fully defined conditions, *Nature protocols* 8 (2012) 162-175.
9. J.M. Davis, (Ed.), *Basic Cell Culture*, Oxford University Press, Oxford, England, 2002.
10. M. Asashima, K. Shimada, H. Nakano, K. Kinoshita, N. Ueno, Mesoderm induction by activin A (EDF) in *Xenopus* early embryo, *Cell Differentiation and Development* 27 (1989) 53.
11. M. Asashima, H. Nakano, K. Shimada, K. Kinoshita, K. Ishii, H. Shibai, N. Ueno, Mesodermal induction in early amphibian embryos by activin A (erythroid differentiation factor), *Roux's archives of developmental biology* 198 (1990) 330-335.
12. J. Na, M.K. Furue, P.W. Andrews, Inhibition of ERK1/2 prevents neural and mesendodermal differentiation and promotes human embryonic stem cell self-renewal, *Stem Cell Research* 5 (2010) 157-169.
13. Y. Hayashi, T. Chan, M. Warashina, M. Fukuda, T. Ariizumi, K. Okabayashi, N. Takayama, M. Otsu, K. Eto, M.K. Furue, T. Michiue, K. Ohnuma, H. Nakauchi, M. Asashima, Reduction of N-Glycolylneuraminic Acid in Human Induced Pluripotent Stem Cells Generated or Cultured under Feeder- and Serum-Free Defined Conditions, *PLoS ONE* 5 (2010) e14099.
14. M. Kinehara, S. Kawamura, D. Tateyama, M. Suga, H. Matsumura, S. Mimura, N. Hirayama, M. Hirata, K. Uchio-Yamada, A. Kohara, Protein Kinase C Regulates Human Pluripotent Stem Cell Self-Renewal, *PLoS ONE* 8 (2013) e54122.
15. Q.L. Ying, J. Nichols, I. Chambers, A. Smith, BMP induction of Id proteins suppresses differentiation and sustains embryonic stem cell self-renewal in collaboration with STAT3, *Cell* 115 (2003) 281-292.
16. R.H. Xu, X. Chen, D.S. Li, R. Li, G.C. Addicks, C. Glennon, T.P. Zwaka, J.A. Thomson, BMP4 initiates human embryonic stem cell differentiation to trophoblast, *Nature biotechnology* 20 (2002) 1261-1264.
17. Y. Hayashi, M.K. Furue, S. Tanaka, M. Hirose, N. Wakisaka, H. Danno, K. Ohnuma, S. Oeda, Y. Aihara, K. Shiota, A. Ogura, S. Ishiura, M. Asashima, BMP4 induction of trophoblast from mouse embryonic stem cells in defined culture conditions on laminin, *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 46 (2010) 416-430.
18. M. Honda, A. Kurisaki, K. Ohnuma, H. Okochi, T.S. Hamazaki, M. Asashima, N-cadherin is a useful marker for the progenitor of cardiomyocytes differentiated from mouse ES cells in serum-free condition, *Biochem Biophys Res Commun* 351 (2006) 877-882.

19. Y. Nishimura, A. Kurisaki, M. Nakanishi, K. Ohnuma, N. Ninomiya, S. Komazaki, S. Ishiura, M. Asashima, Inhibitory Smad proteins promote the differentiation of mouse embryonic stem cells into ependymal-like ciliated cells, *Biochem Biophys Res Commun* 401 (2010) 1-6.
20. K. Watanabe, M. Ueno, D. Kamiya, A. Nishiyama, M. Matsumura, T. Wataya, J.B. Takahashi, S. Nishikawa, K. Muguruma, Y. Sasai, A ROCK inhibitor permits survival of dissociated human embryonic stem cells, *Nat Biotechnol* 25 (2007) 681-686.
21. R. Yoshimitsu, K. Hattori, S. Sugiura, Y. Kondo, R. Yamada, S. Tachikawa, T. Satoh, A. Kurisaki, K. Ohnuma, M. Asashima, T. Kanamori, Microfluidic perfusion culture of human induced pluripotent stem cells under fully defined culture conditions, *Biotechnology and Bioengineering* (2013) n/a-n/a.
22. K. Kaneko, K. Sato, T. Michiue, K. Okabayashi, K. Ohnuma, H. Danno, M. Asashima, Developmental potential for morphogenesis in vivo and in vitro, *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 310 (2008) 492-503.
23. P.J. Price, M.D. Goldsborough, M.L. Tilkins, Embryonic stem cell serum replacement, International Publication Number WO/1998/30679 (International Application Number PCT/US1998/000467), 1998.
24. M.J. Martin, A. Muotri, F. Gage, A. Varki, Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid, *Nat Med* 11 (2005) 228-232.
25. P.M. Lanctot, F.H. Gage, A.P. Varki, The glycans of stem cells, *Curr Opin Chem Biol* 11 (2007) 373-380.
26. R.W. Orkin, P. Gehron, E.B. McGoodwin, G.R. Martin, T. Valentine, R. Swarm, A murine tumor producing a matrix of basement membrane, *The Journal of experimental medicine* 145 (1977) 204-220.
27. S. Vukicevic, H.K. Kleinman, F.P. Luyten, A.B. Roberts, N.S. Roche, A.H. Reddi, Identification of multiple active growth factors in basement membrane Matrigel suggests caution in interpretation of cellular activity related to extracellular matrix components, *Experimental cell research* 202 (1992) 1-8.
28. C.S. Hughes, L.M. Postovit, G.A. Lajoie, Matrigel: a complex protein mixture required for optimal growth of cell culture, *Proteomics* 10 (2010) 1886-1890.
29. Y. Hayashi, M.K. Furue, T. Okamoto, K. Ohnuma, Y. Myoishi, Y. Fukuhara, T. Abe, J.D. Sato, R. Hata, M. Asashima, Integrins regulate mouse embryonic stem cell self-renewal, *Stem Cells* 25 (2007) 3005-3015.
30. International-Stem-Cell-Initiative-Consortium, V. Akopian, P.W. Andrews, S. Beil, N. Benvenisty, J. Brehm, M. Christie, A. Ford, V. Fox, P.J. Gokhale, L. Healy, F. Holm, O. Hovatta, B.B. Knowles, T.E. Ludwig, R.D. McKay, T. Miyazaki, N. Nakatsuji, S.K. Oh, M.F. Pera, J. Rossant, G.N. Stacey, H. Suemori, Comparison of defined culture systems for feeder cell free propagation of human embryonic stem cells, *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 46 (2010) 247-258.
31. M.K. Furue, J. Na, J.P. Jackson, T. Okamoto, M. Jones, D. Baker, R. Hata, H.D. Moore, J.D. Sato, P.W. Andrews, Heparin promotes the growth of human embryonic stem cells in a defined serum-free medium, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (2008) 13409-13414.
32. Q.L. Ying, J. Wray, J. Nichols, L. Battle-Morera, B. Doble, J. Woodgett, P. Cohen, A. Smith, The ground state of embryonic stem cell self-renewal, *Nature* 453 (2008) 519-523.
33. Y. Shi, P. Kirwan, F.J. Livesey, Directed differentiation of human pluripotent stem cells to cerebral cortex neurons and neural networks, *nature protocols* 7 (2012) 1836-1846.
34. G.J. Brewer, J.R. Torricelli, E.K. Evege, P.J. Price, Optimized survival of hippocampal neurons in B27-supplemented Neurobasal, a new serum-free medium combination, *J Neurosci Res*, 1993, pp. 567-576.
35. G.J. Brewer, C.W. Cotman, Survival and growth of hippocampal neurons in defined medium at low density: advantages of a sandwich culture technique or low oxygen, *Brain Res*, 1989, pp. 65-74.
36. S. Erceg, S. Lainez, M. Ronaghi, P. Stojkovic, M.A. Perez-Arago, V. Moreno-Manzano, R. Moreno-Palanques, R. Planells-Cases, M. Stojkovic, Differentiation of human embryonic stem cells to regional specific neural precursors in chemically defined medium conditions, *PLoS One* 3 (2008) e2122.
37. M. Furue, T. Okamoto, Y. Hayashi, H. Okochi, M. Fujimoto, Y. Myoishi, T. Abe, K. Ohnuma, G.H. Sato, M. Asashima, J.D. Sato, Leukemia Inhibitory Factor as an Anti-Apoptotic Mitogen for Pluripotent Mouse Embryonic Stem Cells in a Serum-Free Medium without Feeder Cells, *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 41 (2005) 19-28.
38. K. Ohnuma, Y. Hayashi, M. Furue, K. Kaneko, M. Asashima, Serum-free culture conditions for serial subculture of undifferentiated PC12 cells, *J Neurosci Methods* 151 (2006) 250-261.
39. K. Ohnuma, T. Toyota, T. Ariizumi, T. Sugawara, M. Asashima, Directional migration of neuronal PC12 cells in a ratchet wheel shaped microchamber, *J Biosci Bioeng* 108 (2009) 76-83.
40. K. Hattori, R. Yoshimitsu, S. Sugiura, A. Maruyama, K. Ohnuma, T. Kanamori, Masked plasma oxidation: simple micropatterning of extracellular matrix in a closed microchamber array, *RSC Advances* 3 (2013) 17749-17754.

3. <特別寄稿> 医薬品の適正使用のために

医薬品の教育が義務教育の中に入りました

くすりの適正使用協議会 前事務局長

松田 偉太郎

創薬の研究者の皆さんは、医薬品の本質を理解されて研究に従事しておられると思います。そして医薬品の正しい使い方に気を配っておられることと思います。しかしながら、私ども日本国民は医薬品についての知識をどのように身につけてきたのでしょうか。どうも記憶がありません。医療のこと、特に医薬品について知れば知るほど、自分自身の体に大きくかわりがあるのに、よくわからないまま過ごしていることを痛感します。体(健康)のベネフィット・リスク対応として「生活の知恵」になっ

ていなければならないのに、どうしてもないがしろになっています。ところが、最近「医薬品の教育」が現実のものになりつつあります。まず、「医薬品教育」が導入される背景です。一つには、「すべての子どもが身に付けているべきミニマムとは？」(2005年の文部科学省中央教育審議会答申)の中に、次世代につながる教育という視点があります。ここでは、子どもたちは、将来親になる存在であり、親になる準備としてどのような知識が必要か？が検討されました。その際に挙げられた項目の1つが医薬品の教育です。すなわち子どもが親になった時、医薬品を適正に使用すること、これ

ワンポイント解説

国民一人一人のくすり知識の向上なくして、医薬品適正使用は実現できないとの信念で、「くすり教育」の義務教育化を実現させた筆者のご苦勞が行間に垣間見えています。

が身につけていなければならない、と言及されています。

次に、私たちを囲む大きな社会や医療環境の変化も医薬品教育が重要性を増す重要な背景と考えられます。日本における、高度な医療技術の開発と普及、急激な高齢化の進展やさらに生活習慣病患者の増加などをバックにした医療費の増大、これに対する医療費抑制の流れ、さらに医薬品の適正使用の推進などが挙げられます。目を世界に転じますと、2000年にWHO(世界保健機関)が「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当をする」という「セルフメディケーション」の必要性を提唱されたことが挙げられます。セルフメディケーションを実践する為には、「自分で手当をする」ための知識を持ち、自分の判断で買った薬、この場合一般用医薬品ですが、これを安全に、そして安心して使

うための知識、これは薬ばかりでなく病気や症状などの知識が必要となります。当然、セルフメディケーションの行動範囲の中には処方箋による医療用医薬品でも処方通りにきちんと服用することも含まれています。

国内に戻り、大きな変化として、2006年に一般用医薬品の販売方法をめぐる薬事法改正がありました。厚生労働省では、一般用医薬品をそれぞれのリスクごとに3種類に分類し、販売方法も、作用の鋭い医薬品、すなわち第1類医薬品の販売にあたっては薬剤師による情報提供を必須とするなど、教育に関連させた新たな仕組みが取り入れられています。

一方、文部科学省では医薬品の知識については中学校での「医薬品の正しい使い方」を導入し、高等学校ではより専門的な内容への理解と知識習得を図ろうとしていることは、先ほど申しあげましたとおりです。これらの動きは、一昨年から昨年に掛けての新しい出来事です。

学習指導要領の改訂で、医薬品の教育が中学校・高校と継続的に実施されることになりました。

中学校における医薬品の教育のレベルや内容は、改訂前に高等学校で行われていた医薬品教育が中学校に移行した形になっています。すべての医薬品には主作用と副作用があること、また、用法・用量など正しい使い方をする必要があることなど、医薬品についての基本的な内容を学ぶことになっています。

では次に、高等学校での医薬品教育の位置づけはどうなっているのでしょうか。中学校・高校も教科は「保健体育」です。元々

高校では、医薬品については、単元「現代社会と健康」の中で、薬物乱用と一緒に教えられていました。今回の改訂では、先ほどのような理由から、異なる単元「生涯を通じる健康」で、保健医療制度や、地域の保健、医療機関の活用という小単元の中に、医薬品についての内容が入ることになり、なお、薬物の乱用と医薬品に関する授業は別に行うことになりました。また、時間配分は、高校でも1～2時間で教えられるのが現実的と言われているようです。さらに重要なことは、今年度から高等学校では、従来より一歩進んで、医療用医薬品と一般用医薬品の違いや、承認制度による有効性や安全性の審査、一般用医薬品の分類と販売の規制など、より高度で社会的な内容が扱われることになりました。

高等学校の学習指導要領では、「医薬品は、有効性や安全性が審査されており、販売に規制があること、疾病からの回復や悪化の防止には、医薬品を正しく使用することが有効であること」となっています。さらに解説文では、「医薬品には、医療用医薬品と一般用医薬品があること、承認制度により有効性や安全性が審査されていること、および販売に規制があることを理解できるようにする。疾病からの回復や悪化の防止には、個々の医薬品の特性を理解したうえで使用法に関する注意を守り、正しく使うことが必須であることを理解できるようにする。その際、副作用については、予知できるものと予期することが困難なものがあることにも触れるようにする。」と説明されています。

現状では、子どもたちの医薬品に関する知識は到底十分とは言い難いものであるこ

とはよくご存じのことかと思えます。今後、中学校・高等学校を通じたこの2年間の新しいプログラムにより、医薬品を正しく使うための知識を身に付け、子どもたちが大人になったとき、自らと家族などの体調に応じて適切な対応がとれるようになって行くことが期待されています。

医薬品教育のスケジュールですが、中学校では平成24年4月よりスタートしており、高等学校では平成25年度から学年進行で実施されました。しかし課題の一つとして兵庫教育大学が行なわれた、中学校の保健体育および養護の先生方の医薬品教育に対する調査結果のように懸念されることがあります。① 学校の先生方は、医薬品からの恩恵を理解し、必要な時に医薬品を使うことは大切であり、また、医薬品に対する知識や情報も大切であるということはわかってはいても、② 医薬品には副作用があり、また、できるだけ医薬品には頼りたくないとのマイナスのイメージを持たれている方も多く、③ 約20%、五人に一人の保健体育、養護の先生方が、「医薬品は危険性もあるので、医薬品の正しい使い方

を教えることに抵抗を感じる。」と答えられています。

このような状況を打開するためには、医薬品について身につけるべき知識や使い方について、くすりの専門家としての「学校薬剤師」の先生方のアドバイスが大変有効で必要なことと思っております。

今回、高等学校学習指導要領の改訂に伴って、保健の授業でより専門的な医薬品教育がスタートすることになりましたが、「保健体育」の中で医薬品に対して割ける時間はせいぜい1～2時間であり、限られた時間の中で生徒はより難解な内容を理解しなければならなくなりました。医療用医薬品の基礎研究から治験、製造承認や販売後の調査や試験に至る過程、また、一般用医薬品が薬局にてどのように販売されているかなどを具体的に示すことで、生徒さんたちのより深い「理解」ができ、さらには医薬品の適正な使用に繋げることができるよう医薬品研究の専門家が支援していく必要があります。新たな創薬研究者を生み出すために！

<松田 偉太郎先生 自己紹介>

製薬企業に入社して、配属された研究所で抗ウイルス薬の創薬研究に携わりました。その後、開発研究、薬事など色々の部署を経験する中で、特に、製剤を実感することで医薬品というものが理解でき、身についたと思います。50歳後半より「日本RAD-AR協議会(現在の、くすりの適正使用協議会)」に出向し、10数年ほど事務局長として、一般の方への医薬品情報提供や医薬品への理解の促進・啓発などの活動を進めてきました。1944年生まれ。京都大学・農芸化学科卒。

4. <連載> 学会の思い出話

最終話：日本人の恥

北海道大学名誉教授

鎌滝 哲也

最終回にあたって

「ヒトの臓器のよもやまばなし」の連載から始まって、「学会の思い出話」と各4回2シリーズの原稿を書かせていただきました。今回はいよいよ本当の最終回です。今回の副題は「日本人の恥」です。ここで書く「恥」とは、前回までに書いた、講演のときに質問に答えられなかったら「恥」というような「恥」ではありません。もっとシリアスなものです。

学会をさぼって観光

アメリカのシカゴ周辺の大学（シカゴ大学？）で開催された、比較的大きな学会がありました。参加者の数においては、もちろん、アメリカが圧倒的に多く、次いで日本からの参加者が多かったのです。参加者の国別のリストは講演要旨の最後の方のページにありました。外国の人々も参加者数はチラッと見るようです。そこでのこと。私の友人のアメリカ人が私に言うのです。「Ted（私のニックネームはTedだった）、日本人が居ないじゃないか。会場にも外にもほとんど見かけないね。日本人の参加者はもっと多いはずじゃないか」とのこと。私も気にしてはいたのですが、なるほど、見回してみると日本人らしき人の姿

が見あたりません。気になっていくつかの会場を回って見たのですが、日本人らしき人はほとんど見あたりませんでした。このときほど強烈に「日本人の恥」を感じたことはありません。その学会も終わって帰途につき、空港には日本人が何人もおりました。その時の彼らの会話はほとんどが、「どこに行って、何を見てきたか」という観光の話ばかりでした。私はその話を聞いて、いったい何のために外国の学会に参加したのかと不思議に思いました。学会に参加させるには、企業だったら会社が参加費や旅費それに日当まで支払っているはずです。大学だったらもっと厳しく、参加費などはすべて無理して研究費から支弁しなくてはなりません。

イスラエルで国際学会があったときのこと。学会期間中のある日に「明日死海（塩湖）に行かないか」と誘われました。日本人の参加者の大多数が死海へのツアーに参加するとのこと。このツアーは学会の公式ツアーではなく、要するに、学会をさぼって行くツアーです。私の研究室の若い人々も参加するとのことでした。そのツアーには私の尊敬する日本の大物教授も参加するとのことでした。私は信じられませんでした。ですが、私は学会期間中なので、参加

しませんでした。翌日（ツアーの日）、水道水を飲んであたってしまって「ツアーに参加できなかった」人と私の2人だけしか日本人は会場にはおりませんでした。私の研究室では研究費から若手の参加費や旅費を支弁しておりました。苦勞して稼いだ研究費です。ですから、私の気持ちとしては、彼らが勝手に学会をさぼってツアーに出かけたのを知って、まさに「憤まんやるかたない」思いでした。学会に連れて行ったのは観光のためではありません。勉強の機会を与えるためなのです。帰国してから、「たとえ国内の学会であっても、学会期間中に遊びに行つてはならない」と厳しく申し渡しました。ですが、それだけでは可哀想なので、学会の前か後なら観光に行つても良いことにしたのです。今はどのようになっているのか知りませんが、当時のままの「慣習」が残っているのなら、これこそ「日本人の恥」ではないかと思うのです。

グローバル化に「恥」は邪魔

日本にもグローバル化の波が押し寄せて来ています。日本の企業でも公式語を英語

にしているところが増えつつあります。そんな時代に一番遅れているのが大学を初めとする「アカデミア」かも知れません。大学にもよるのですが、ほとんどの大学で旧態依然の講義ですませて居るようです。しかし、先見性のある先生も居られ、臨床の学会でも講演や質疑応答を英語だけでやっているところもあるようです。私の所属している日本薬物動態学会ではハワイで日米合同学会を開催したのを機に、講演と質疑応答をすべて英語でやることになりました。私は日米合同学会の日本代表だったので、英語の講演の推進者の一人だったのですが、何年かかけて現在はすっかり根付いたように思います。私は現職時代には英語で講演する機会も多く、たいして抵抗がなかったのですが、定年退職して英語でしゃべる機会がめっきり少なくなりましたので、今では英語で講演するのは抵抗があります。昨年、久しぶりに国際学会で講演する機会がありましたが、練習を繰り返してようやく講演ができました。若い人々には容易でない時代が待っていると言えるでしょう。今になって、若い人の気持ちがか分



かります。

ある時、アメリカのNIH（世界最大の研究所）の友人のところに立ち寄る機会がありました。その友人の提案で、私の到着の翌日、午前中に講演（セミナー）をして、その後飛び出して釣り（トローリング）に行くことになっておりました。ところが、私が空港に到着して、迎えに来た彼の車に乗るや否や、彼はこういうのです。「Ted、釣りは朝の方が良く釣れる。今日これから講演しないか」。私は仰天しました。だって、渡米する直前は猛烈な忙しさで、適当にスライドをかき集めて持ってきたものの、まだスライドの順番など決めていなかったからです。ですが、せっかくのご提案ですから、引き受けることにしました。でも、スライドの順番を決めるために1時間ほど彼のオフィスを貸してほしいとお願いしました。それまではスライドの順番を決めるどころか英語で原稿を書いて、それを読むことにしておりました。ともかく、ぶっつけ本番の講演になってしまいました。とこ

ろが、私の講演が終わり、その後の質疑応答になりましたら、次々と質問がでて、結局40分くらいもの長時間が質疑応答になってしまいました。彼が言うには、「Ted、君の講演は原稿がなかったのでゆっくりで分かり易かったから質問が多かったと思うよ。日本人の講演は原稿べったりで、早口で、それも発音がよく分からない。速いから、スライドを見る時間もない」。というわけで、私はその経験以来、原稿は見ないことにしたのです。その代わりに、練習をすることにしたのです。

若い人々は、1) 原稿を読まないのが不安、2) 質問されて、その質問が分からなかったらどうしよう、などなど、不安がたくさんあると思います。つまり、日本人特有の「恥」の概念が強すぎるのだと思います。恥を思う前に、努力（練習を繰り返す）を試みることで、それが、「恥」を克服する方法だと思っています。まして、これからはグローバル化が一層進むことでしょう。

北海道大学名誉教授 鎌滝哲也先生のご連載はいかがでしたでしょうか。

今回鎌滝先生からは、「ヒトの臓器のよもやまばなし」をVol.17 No.1 (2010.09.27 発行) から4回、そして「学会の思い出話」を Vol.19 No.1 (2012.10.01 発行) から4回とそれぞれ玉稿をいただくことができました。4年間にわたってのご執筆ありがとうございました。

ご存知のように鎌滝先生は、薬物代謝学・毒性学研究に優れた業績を上げたことから数々の賞を受賞され、2007年には紫綬褒章を受章されました。事務局で当初このような高名な先生に連載をお願いしても引き受けていただけないのではないかと思います、恐る恐るお願いしたところ、気さくに連載をお引き受けていただくことができました。そして読者の皆様にはお分りの通り、実に読みやすいエッセイ調の語り口で、最先端の薬物代謝研究者として経験されたヒト組織の研究利用、そして学会発表のキモまでを解説していただきました。

4年間の連載に重ねて御礼を申し上げますとともに、先生の今後のご健勝をお祈りいたします。

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) 薬物動態研究におけるトランスポーターの重要性

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室

尾上 朋弘、前田 和哉、楠原 洋之

薬物トランスポーターは、薬物の消化管吸収や肝臓・腎臓からの排泄、血液脳関門のような関門組織を介した薬物輸送に関わり、代謝酵素と並び、医薬品の体内動態決定因子として広く認知されている。さらに、薬物間相互作用や遺伝子多型に起因するトランスポーターの機能変動が、基質薬物の体内動態、ひいては薬効・副作用に与える影響についてヒト臨床試験による実証研究の数も増加している¹⁾。我々の研究室では、これまで肝臓・腎臓における医薬品のクリアランスや脳への薬物分布に占める個々のトランスポーターの重要性を定量的に示す方法論の構築、数理モデル等の活用による体内動態の精緻な予測、ヒト臨床研究を介した検証を一貫して行っている。*in vitro* 試験に基づいて、体内動態における薬物トランスポーターの重要性を解明し、定量的な予測を進める上で、ヒト組織は不可欠である。本稿では、我々の研究において、ヒト組織を如何に利用してきたか紹介したい。

高脂血症治療薬（スタチン）や高血圧治療薬（サルタン）など分子内にカルボキシル基を有する医薬品は、単純拡散による膜

ワンポイント解説

解明が続く薬物トランスポーターの世界はますます複雑になってきた。この道の第一人者が最新の知識を平易に解説してくれました。創薬科学者は必読です。

透過性は非常に低いものの、肝細胞には効率的に取りこまれた後、代謝および胆汁中への排泄を受ける。肝臓の実質細胞である肝細胞は極性を示し、血液に面した類洞側には、細胞内に薬物を取り込むトランスポーター群が発現している。アニオン性薬物を基質とするトランスポーターとして、organic anion transporting polypeptide (OATP) ファミリーに属する OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 が見いだされている。これらトランスポーターは重複した基質選択性を示すため、各トランスポーターの強制発現系を利用した *in vitro* 試験のみでは、肝取り込みにおける個々のトランスポーターの重要性を明らかにすることはできない。そこで *in vivo* を反映した *in vitro* 実験系として、我々の研究室では、ヒト凍結

肝細胞に注目した。適切なレファレンス化合物を用いて輸送活性を維持しているロットを選別する必要はあるものの、担体介在性の膜輸送の特徴である飽和性や他の化合物による阻害も認められる。各方法の詳細は割愛する²⁾が、各 OATP 分子種の寄与率を推定する方法として、遺伝子発現細胞と肝細胞間での選択的基質の輸送活性比や蛋白発現量比を用いた推定法、および各トランスポーターに対する選択的阻害剤を用いた輸送阻害率の評価法を開発した。本方法を用いることで、アニオン性薬物の肝取り込みに関わる OATP1B1 や OATP1B3 の重要性を明らかにしてきた³⁻⁵⁾。現在では、本解析法は、製薬産業において広く利用されている。腎臓においても、基質選択性が重複した有機アニオントランスポーター organic anion transporter (OAT) 1、OAT3 が、薬物の排泄部位である近位尿細管上皮細胞の血管側の細胞膜上に発現している。腎臓ではヒト腎組織切片を利用し、OAT1、OAT3 それぞれに比較的な選択的阻害剤を利用することで、OAT1 と OAT3 の寄与率ができることを明らかにしている。ただし、肝細胞とは異なり、腎組織切片については、再融解後に輸送活性を維持可能な適切な凍結法が未だ確立できていないため、利用が限られているのが現状である。

トランスポーター基質の場合、肝腎における固有クリアランスは、細胞への取り込み、代謝、胆汁・尿中への排泄、血管側への backflux など複数の素過程の能力のバランスで決定される。従って、どの過程が薬物消失を決定づける律速段階であるのかを知ることは、各素過程の能力が変動した

折に固有クリアランス全体に与える影響を予見する意味で重要な情報となる。これまで我々は、複数のトランスポーター基質薬物について、ヒト肝細胞および腎スライスを用いた取り込み実験から求められたクリアランスから、ヒト *in vivo* データより見積もられた肝腎固有クリアランスが良好に予測可能であることを示し、これら薬物の律速段階が取り込み過程にあることを示唆する結果を得た⁶⁾。さらに、代謝型・非代謝型スタチン 4 種について、ヒト *in vivo* 肝固有クリアランスを *in vitro* 試験の結果から予測した場合、ヒト肝細胞における取り込みクリアランスからの方が、ヒト肝ミクロソームを用いて測定された代謝クリアランスからよりも予測性が良好であることを示した⁷⁾。この結果は、後に行われたマイクロドーズ臨床試験により、atorvastatin (OATPs、CYP3A4 の基質) の血中濃度が、OATPs 阻害薬の rifampicin との併用によっては大きく上昇したものの、CYP3A4 阻害薬の itraconazole との併用では、代謝物の生成は大きく減少しているにも関わらず、atorvastatin そのものの血中濃度は変動しなかったことから支持される⁸⁾。

一方、ヒト組織を用いた *in vitro* 実験の結果を、そのまま体内動態予測のためのパラメータとして用いてよいかについては議論の余地がある。例えば、薬物相互作用リスクの定量的な予測を進める上で、阻害定数 (K_i) は重要なパラメータの一つである。生理学的薬物速度論 (physiologically-based pharmacokinetic; PBPK) モデルを用いることで、阻害薬および薬物相互作用時の被相互作用薬の血中・組織中濃度

の時間推移をシミュレーションすることができる。Katoらは、代謝酵素が関連した薬物間相互作用について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝阻害試験から求められた K_i 値と、PBPKモデルにより実際の臨床相互作用試験の結果を再現するために必要な *in vivo* K_i 値を比較したところ、*in vivo* K_i 値が *in vitro* K_i 値よりも低い傾向が見られ、特に脂溶性 ($\log P$) が高い化合物ほど、その乖離は大きくなることを報告している⁹⁾。我々は、肝取り込みトランスポーターを介した薬物相互作用において、*in vitro* 実験から得られた K_i 値をそのまま PBPKモデルに適用可能であるか検証した。ヒト臨床試験では、血中濃度推移や累積尿中排泄量など限られたデータしか手に入らないのに対して、PBPKモデル上のパラメータ数は非常に多いことから、臨床データを再現可能なモデルパラメータのセットは、必ずしも一意に定まらないと考えられる。従来のパラメータ最適化法 (Gauss-Newton法、Levenberg-Marquardt法など) は1つの初期値からスタートして、最適解を1つ得る方法論であることから、初期値に依存してモデルパラメータは変動する可能性があり、 K_i 値の考察を進める上でも、初期値依存性があることを否定できない。こうした問題を回避するため、様々な初期値のセットで最適解を得、最適解の頑健性を示すことが必要であるが、非常に労力のかかる作業であるとともに、恣意性を完全に否定できない。そこで我々は、東京工業大学の小長谷教授らにより開発された新しいパラメータ許容解推定法である Cluster Newton Method (CNM)¹⁰⁾ に着目し、アルゴリズム・計算手法を

改良することで薬物動態解析に実用的に応用できるようにした¹¹⁾。CNMでは、個々のパラメータ初期値を範囲として設定し、その範囲内から多数の初期値集団をランダムに発生させて最適化計算を行い、最終的な収束解として、モデルパラメータセットの集合を得ることができる。そのため、従来法と比べて初期値依存性が小さく、多数のパラメータを変数としたまま解析できる点が利点である。我々は、OATPsの基質である pitavastatin が OATPs 阻害薬である cyclosporin A の併用により血漿中 AUC が 4.6 倍に上昇する臨床事例¹²⁾ に着目し、CNMを用いて PBPKモデル解析を行った。その結果、限られた臨床データを良好に説明しうるパラメータセットは予想に違わず複数存在することが明らかとなったが、興味深いことに、臨床データを説明しうる阻害薬 (cyclosporin A) の K_i 値は、狭い範囲に収束することが分かった。また、CNMによって求められた *in vivo* K_i 値は、*in vitro* 実験から得られた K_i 値の 1/6-1/300 程度であった。このことは、従来の *in vitro* 輸送阻害実験の結果をそのまま PBPKモデルのパラメータとして適用してしまうと、正確な予測ができないことを意味している。今後、他の組合せの相互作用事例の解析を行うことで、OATPsを介した相互作用の予測について普遍的に成り立つのか、阻害剤に選択的な現象なのかなどの検証を進めていく必要があると考えている。また、*in vitro* と *in vivo* の K_i 値の乖離の原因は不明であるが、最近、cyclosporin A については、予め細胞を阻害薬存在下で preincubation することにより、見かけの K_i 値が低下する現象も知ら

れており^{13,14)}、こうした時間依存的な阻害効果によって、説明可能かもしれない。

現在モデリング&シミュレーションの技術が医薬品開発の現場で活用される機会が多くなってきた。新薬開発において、前臨床の段階で、*in vitro* データのみからPBPK モデルのパラメータを設定し、ヒトにおける体内動態の予測ができる状況が理想的であろう。これまでに述べてきたよう

な取り組みを統合することで、ヒト臨床試験に至るまでの間に、*in vitro* 実験の結果から精度よく薬物動態を予測するための方法論の確立へ向けて取り組んでいる。そのためにも、ヒト組織を用いた試験は、分子レベルの機能と個体レベルの体内動態を連結させるために必須な位置を占めていると実感している。

参考文献

1. Yoshida K et al., *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 53, 581-612 (2013)
2. Maeda K et al., *Methods Mol Biol*, 640, 327-53 (2010)
3. Hirano M et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 311, 139-146 (2004)
4. Ishiguro N et al., *Drug Metab Dispos*, 34, 1109-15 (2006)
5. Maeda K and Sugiyama Y, "Drug Transporters" (ed. By You G and Morris ME), pp. 557-588 (2007)
6. Watanabe T et al., *Drug Metab Dispos*, 39, 1031-8 (2011)
7. Watanabe T et al., *Drug Metab Dispos*, 38, 215-22 (2010)
8. Maeda K et al., *Clin Pharmacol Ther*, 90, 575-81 (2011)
9. Kato M et al., *Pharm Res*, 25, 1891-901 (2008)
10. Aoki Y et al., *SIAM J Sci Comput*, 36, B14-B44 (2014)
11. Yoshida K et al., *BMC Syst Biol*, 7 (Suppl 3), S3 (2013)
12. Hasunuma T et al., *Rinsyo-Iyaku*, 19, 381-9 (2003)
13. Shitara Y et al., *Drug Metab Dispos*, 37, 1172-8 (2009)
14. Amundsen R et al., *Drug Metab Dispos*, 38, 1499-504 (2010)

(2) ファイザー株式会社非臨床開発研究部の紹介

ファイザー株式会社非臨床開発研究部

野村 俊治

ファイザー株式会社非臨床開発研究部は、2007年、当時愛知県知多郡武豊町にあったファイザー株式会社中央研究所安全性研究統括部（創薬から市販後までをカバーする非臨床研究開発部門）の業務を、研究所閉鎖に伴い引き継ぐ形で新宿本社ビル内に設立されました。日本での臨床開発・承認申請・販売へのサポートに加え、グローバルファイザーの非臨床安全性評価担当部門の日本及びアジアにおける代表としての役割も担っております。

私達は、日本における開発候補品の評価に始まり、臨床試験開始、承認申請、承認取得、販売に至るまで、医薬品開発と販売の全ての段階に非臨床の立場から参画し、開発進行、承認取得、販売促進に寄与していくことを主な業務としています。それぞれの段階で、自社データを初めとした入手可能な情報に基づき、社内関係者、規制当局担当者、治験担当医師、市販後に実際にその医薬（候補）品を使用される先生方・患者の皆さんへ、その医薬（候補）品の非臨床プロファイルの説明し、質問に回答します。その多くは文書によるやり取りですが、必要に応じて直接説明する機会をいただくこともあり、何れの場合もグローバルファイザーの日本における代表としてサイエンスに基づいた議論ができるように心がけています。

私達の部署の大きな特徴は、1つのプロ

ワンポイント解説

グローバルファイザーの代表として日本における開発・販売を非臨床の観点から支援している。ヒト組織は社内バンクにより一元管理され、動物データのヒトへの外挿性を評価するため等に利用している。

ジェクトに対し、担当者が1人であるという点です。「非臨床」は薬理・薬物動態・毒性の3つのパートに分かれるため、それぞれに担当者を1人ずつ配置するのが通常です。これは、上記3つのパートにはそれぞれ高い専門性が必要なため、それぞれのパートに専門性を持つ担当者が必要であるとの発想に基づくものです。しかし、私達のように自分達が実際に試験を実施するのではなく、実施された試験結果からその医薬（候補）品のプロファイルを説明する役割を担っている場合は、全パート横断的な考察に基づく総合的な評価が必要です。医薬（候補）品の「非臨床プロファイル」を説明するときは、むしろ、相互に関係しあうデータを解釈し説明しなければならないため、3つのパートそれぞれに担当者が居るより、1人の担当者の中に3パートがまとめられている方がより効率的で、深い理解に基づいた的確な説明が可能となります。3パートそれぞれの中で完結する議論や評価は当然

のことながら存在しますが、私達は非臨床開発で認められた有効性と安全性の臨床(ヒト)への外挿性を評価する必要があり、そのためにはあらゆる科学領域(薬理・薬物動態・毒性)に基づいた議論が必要です。私達は以上の考えに基づき、1人で3パートを担当しています。

上でも触れましたが、私達はグローバルファイザーの安全性研究担当部署に所属しています。現在、日本では非臨床試験を実施していないことから、ヒト組織を私達自身が直接扱うことはありませんが、グローバルファイザーでは探索研究から前臨床開発研究まで、さらに、臨床試験後も必要に応じて薬理、薬物動態、毒性の各パートで様々な目的でヒト組織を用いた検討が行われています。ファイザーは社内に組織バンクとバイオバンクを施設として有しており、このうち前者の組織バンクは社内外から得られた主にヒト組織を対象とし、後者のバイオバンクは臨床試験において採取された血液・体液等を対象としています。これらは相互にリンクしていることからより多角的な研究が可能となります。ここでは、HABの活動により関連性が深いと思われる、組織バンクについて紹介させていただきます。組織バンクには主要な組織が10,000以上保管されており、これらは公的機関、商業ベースの供給源、臨床試験等から収集されたもので、集中管理され、組織の背景データと共にデータベース化されています。社内研究者はバンクからその研究目的に応じた組織を入手するにあたり助言を受けることができます。バンク内に研究者の目的とする組織が存在している場合は、その組織そのものまたは一部が提供され、

凍結あるいはパラフィンブロックとしても入手でき、バンク内に無い場合は外部の入手先について支援を受けることができます。組織バンクは品質管理も行っており、そのデータも合わせて提供されます。また、保管されている組織には同意文書や施設による承認書等の書類も添付されており、外部から直接入手する場合にもこれらの書類も合わせて入手しています。もちろん、実際に組織を使用する場合は、これらに加えファイザーのヒト組織使用に関わる指針が適用されています。

医薬品開発の最終的な目的は、有効性と安全性のバランスがあきらかとなっている医薬品を患者の皆さんに届けることです。したがって、開発の早期段階から動物を用いて検討された推論をヒト組織により検証することは、その後の開発を推進・加速するため、また、なによりも、臨床開発段階に移行した後にヒトでの有効性・安全性の問題で開発を断念せざるを得ない事態を極力減少させるために非常に重要で、今後もヒト組織を利用した検討は、益々重要となるものと思われます。

6. 市民公開シンポジウムの報告

第 23 回 HAB 研究機構 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 -

日時：2013 年 10 月 19 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）
笠原 忠（慶應義塾大学薬学部教授）

わが国における認知症の現状

朝田 隆（筑波大学医学医療系臨床医学域）

アルツハイマーの治療薬：現状と展望

田平 武（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 - 生活のしづらさの改善を目指して -

諏訪 さゆり（千葉大学大学院看護学研究科）

総合討論

2013 年 10 月 19 日、第 23 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウムを慶應義塾大学芝共立キャンパス記念講堂において開催いたしました。

まずはじめに、朝田 隆先生（筑波大学医学医療系臨床医学）から「わが国における認知症の現状」というご演題でご講演をいただきました。最新の厚労省の調査結果によると、わが国には 462 万人の認知症患者、そして MCI とよばれる認知症予備軍が 400 万人いるということでした。そして、現在使われている認知症の対症薬には、アセチルコリン仮説に基づいた薬が 3 薬剤、グルタミン酸仮説から 1 薬剤がありますが、根治治療薬はいまだないため、世界中の製薬

会社が開発を目指していることをわが国における治験の現状と共にご説明いただきました。さらに、認知症発病の危険因子の解説、予防に有効とされる生活習慣病の改善、運動、睡眠についてご説明いただきました。

次に田平 武先生（順天堂大学大学院医学研究科）から「アルツハイマーの治療薬：現状と展望」というご演題でご講演をいただきました。田平先生は朝田先生が解説された 4 つの治療薬のご解説に加え、アルツハイマー患者の脳内に蓄積したアミロイド β 、タウタンパクを除去するには、腸から体内に取り込まれたこれらタンパクに対して出来た抗体が特効薬になる可能性があるとして着目し、人間の免疫システムを利用し

た認知症の新薬の研究が続けられていること、そしてリニアモーターカーが名古屋に開通するくらいの時期にはこれらの抗体薬が実際の治療に使われるようになっているだろうとの将来の治療展望をご説明いただきました。

最後に諏訪さゆり先生（千葉大学大学院看護学研究科）から「認知症の薬物療法とケアの協働－生活のしづらさの改善を目指して－」というご演題でご講演をいただきました。認知症は6つの中核症状と呼ばれる症状があり、だんだんと注意力や意欲が失われてくる病気であると理解することが大切だということです。身につけていた感覚が不安になる患者を安心させる方法として睡眠、食事、排泄、活動、休息などをある程度規則正しく行う、24時間の生活リズムを整えることが大事であること、患者

の自尊心を大切にしながら生活をサポートすること、患者の立場に立った介護が認知症では大切である、ということでした。

認知症は糖尿病や高血圧といった生活習慣病が危険因子になりうるということ、また、社会交流、知的活動そして適度の運動は確実な認知症予防効果があることをご理解いただけたものと思います。

HAB 市民シンポジウムも第23回と会を重ね、多くの皆様にご参加いただきました。ご参加いただきました皆様に心より御礼申し上げます。

最後に、当日は会場のマイクの不具合により講演者の先生方、そしてご参加いただきました皆様にはご迷惑をおかけいたしました。この場で改めてお詫びいたします。

（文責：HAB 研究機構事務局）



7. 第21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 森脇 俊哉 (武田薬品工業株式会社)

医療現場の疾病治療に医薬品は非常に大きな役割を果たしており、今後も治療充足率が低い領域において、新規医薬品による新しい治療オプションの提供が望まれています。しかしながら、近年創薬開発の現場では研究開発費が著しく増大しているにも拘らず、画期的新薬の上市数がそれに伴い増加せず、創薬の生産性の低下が報告されています。この創薬の沈滞を解消するためには、創薬手法や技術、研究開発の枠組みなどあらゆる面での変革やパラダイムシフトが欠かせなくなっています。本年会では創薬開発生産性を向上するために何ができるかを幅広い内容の発表を元に議論する予定です。

今回のHAB研究機構学術年会は第21回を迎え、5月16日、17日両日昭和大学にて開催されます。メインテーマとして

「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」を掲げ、全ての新薬メーカーが直面している課題の解決法を産学官一緒に議論できる会になれば幸いです。

今回は招待講演の枠を広げて本テーマを5つの概念的側面から議論する予定です。シンポジウムでは、より技術側面から創薬の生産性向上の鍵となる基礎と臨床研究を橋渡しできるバイオマーカーや細胞技術に加えて、iPS細胞技術についても取り上げる予定です。これらの研究を行うためにはヒト由来組織が必要な場合が多く、ヒト組織の活用をミッションとするHABの活動が創薬の生産性向上にどのように貢献するのかを議論したいと考えています。

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：2014 年 5 月 16 日（金）

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）

オープンイノベーションを通じた新薬開発と将来展望

藤本 利夫（日本イーライリリー株式会社）

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）

三次元培養システム Cell-able® で形成されるヒトがん細胞および肝細胞スフェロイドを利用した創薬研究の新しいアプローチ

横田 耕一（東洋合成工業株式会社）

非臨床薬物動態研究におけるヒト組織の活用事例と今後の課題

安田 哲（第一三共株式会社）

酸素透過性素材 lumox™ を利用した代謝活性高維持型ヒト肝細胞培養法の新規構築とその薬物肝毒性評価への応用

青山 和誠（武田薬品工業株式会社）

凍結ヒト肝細胞を創薬薬物動態試験に活用するための新規培養法の構築と応用

山田 泰弘（田辺三菱製薬株式会社）

シンポジウム II iPS 細胞技術の発展と創薬・治療への応用

座長：横井 毅（名古屋大学大学院）、堀井 郁夫（ファイザー株式会社）

医薬品安全性評価への応用 ～ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムでの取り組み

宮本 憲優（エーザイ株式会社）

動物実験代替法への iPS 細胞の応用

小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）

ヒト iPS 細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望

関野 祐子（国立医薬品食品衛生研究所）

iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療の開発研究

高橋 淳（京都大学 iPS 細胞研究所）

招待講演 II 臨床試験効率化

座長：豊島 聡（武蔵野大学大学院）

医学の発展に寄与するデータベースをもちいた臨床疫学、薬剤疫学研究

川上 浩司（京都大学大学院）

招待講演 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）

ランチョンプレゼンテーション (1日目昼食時)

ヒトラミン -511 基底膜基質を用いた初代肝実質細胞から機能的肝組織の構築、及び、ES 細胞から成熟肝実質細胞への分化誘導

小高 真希 (国立環境研究所環境健康研究センター)

微小流路をもつ細胞凝集体を作製する技術とその効果

小島 伸彦 (横浜市立大学大学院)

細胞増殖を指標とした蛋白質間相互作用の検出法

河原 正浩 (東京大学大学院)

ヒト ES 由来胚様体を用いた *in vitro* 発達毒性アッセイにおける化学物質のハザード評価

曾根 秀子 (国立環境研究所環境リスク研究センター)

高精度アッセイ系の実現に向けた光細胞プロセッシング ～細胞を並べる・切り出す・選り分ける～

須丸 公雄 (産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター)

ラット肝細胞の酸素透過膜上サンドイッチ培養における暴露酸素濃度の影響

肖 文晋 (東京大学生産技術研究所)

マイクロチップ技術を利用した肝細胞スフェロイドのアレイ化培養

中澤 浩二 (北九州市立大学)

プラズマ照射と複合コートによるヒト iPS 細胞の 2 次元パターンの作製

山田 遼太郎 (長岡技術科学大学)

三次元組織構築を目的とした光分解性ゲルによる微小環境制御

杉浦 慎治 (産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター)

光分解性化学ツールを用いた細胞操作技術

山口 哲志 (東京大学先端科学技術研究センター)

光分解性ゲルを用いた局所光照射による 3 次元培養細胞の選択的摘出

田村 磨聖 (筑波大学)

電気化学的インピーダンス測定法を用いたヒト iPS 細胞の治療薬物モニタリング

中島 義基 (徳島大学大学院)

酵素を用いた球状組織体作製技術・細胞検出技術

境 慎司 (大阪大学大学院)

微細加工ハイドロゲルファイバーを利用した癌細胞浸潤アッセイ系の構築

北川 陽一 (千葉大学大学院)

微小コラーゲン粒子を利用した肝細胞ヘテロ集塊の作製とその機能評価

堀 綾香 (千葉大学大学院)

微細加工を用いた肝細胞スフェロイド培養器

福田 淳二 (横浜国立大学)

肝細胞の種類と培養方法による遺伝子変化解析

生田 健次郎 (三菱レイヨン株式会社)

薬剤濃度の決定方法 - 細胞を用いた遺伝子発現試験のために -

緒 方法親 (株式会社日本バイオデータ)

ナノ薄膜を用いた細胞デリバリーシステムの開発

梶 弘和 (東北大学大学院)

画像解析を用いた iPS 細胞のリアルタイム品質モニタリング技術

加藤 竜司 (名古屋大学大学院)

細胞情報解析による幹細胞制御因子の非破壊プロファイリング

藤谷 将也 (名古屋大学大学院)

酵素触媒を活用した簡便・迅速なハイドロゲル調製法の開発と細胞包括への応用

森山 幸祐 (九州大学大学院)

■ 第2日目：2014年5月17日（土）**招待講演Ⅳ 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

塩村 仁（ノーベルファーマ株式会社）

招待講演Ⅴ コンパニオン診断薬の開発

座長：小林 眞一（昭和大学医学部）

コンパニオン診断薬の将来と規制が抱える課題

小崎 丈太郎（株式会社日経 BP）

シンポジウムⅢ バイオマーカーを用いた新薬開発の加速化

座長：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）

オンサイト超高感度バイオ検査を可能にするマイクロデバイス技術

野地 博行（東京大学大学院）

メタボロミクスによるバイオマーカー探索

藤枝 裕介（アスピオファーマ株式会社）

バイオインフォマティクスとシステム生物学によるバイオマーカー探索

宮野 悟（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター）

第24回市民公開シンポジウム**予防接種の大切さー日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のためにー**

座長：深尾 立（HAB 研究機構理事長）、森脇 俊哉（武田薬品工業株式会社）

予防接種は必要か？そして安全か？

藪部 友良（元 日本赤十字医療センター）

VPD（Vaccine Preventable Disease：予防接種で防げる病気）の実状とその対策

菅谷 明則（すがやこどもクリニック）

インフルエンザワクチンを取り巻く話題 - ワクチンの製造と供給 -

酒井 伸夫（デンカ生研株式会社）

（2014年2月現在、敬称略）

8. 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
 問い合わせ先： 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 聰	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

- 2013年10月19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23回HAB研究機構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-」は、約250名の皆様にご参加いただき、盛況に終了いたしました。高齢者社会の現代日本において注目され、避けられない疾病である「認知症」の発症原因、予防策、介護へ繋げることのできる認知症患者の症状・心理の解説とともに、対症薬と根治治療薬の開発展望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編集をしておりますので、ご高覧頂けると幸いです。
- 2014年5月16日(金)、17日(土)に第21回HAB研究機構学術年会を「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」をメインテーマとして、昭和大学上條講堂にて開催いたします。学術年会長の森脇俊哉先生(武田薬品工業株式会社)のコメントにもありましたが、創薬の生産性向上における鍵となる課題を各セッションにて議論いただければと思っております。また、学術年会1日目の昼休憩時には、細胞アッセイ研究会会員ら22組が参加するランチョンプレゼンテーションの開催を予定しております。年会についての最新情報は随時、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、学術年会2日目には、第24回市民公開シンポジウムを開催いたします。今回とり上げたテーマは「予防接種、ワクチン」です。学術年会と併せて、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. 2 2014 02 28

2014年2月28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



第 24 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム

予防接種の大切さ

—日本の未来である子供を守る予防接種の正しい理解のために—

予防接種は必要か?そして安全か?

菌部 友良 先生 (元日本赤十字社医療センター)

VPD(予防接種で防げる病気)の実状とその対策

菅谷 明則 先生 (すがやこどもクリニック)

インフルエンザワクチンを取り巻く話題 —ワクチンの製造と供給—

酒井 伸夫 先生 (デンカ生研株式会社)

日時: 2014年 5月 17日 (土) 13:30より (受付開始時間 13:00)

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 32 号 (2014 年 1 月 発行)

表紙: 一関・大東大原水かけ祭り (岩手県一関市)

- 連載「高久史磨の健康談議」
第 4 回: 生活習慣病 I 予防のすすめ
高久 史磨 (日本医学会 会長)
- 連載「身近な薬草と健康」
第 2 回: 滋養強壮に用いられる身近な薬草 -1
池上 文雄 (千葉大学環境健康フィールド科学センター)
- 新連載「くすりはなし」
第 1 回: くすりとは
高柳 輝夫 (ヒューマンサイエンス振興財団理事長)
- みんなの病気体験記
『医者が患者になる』
- 連載「季節の味覚と健康談議」
第 18 回: 冬は白色
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

命と心をつなぐ科学 HAB 市民新聞

2014 年 1 月号
第 32 号

ご自由にお持ち下さい



❖ CONTENTS

高久史磨の健康談議 『生活習慣病 I 予防のすすめ』
身近な薬草と健康 『滋養強壮に用いられる身近な薬草 -1』
新連載 くすりはなし 『くすりとは』
季節の味覚と健康談議 『冬は白色』
みんなの病気体験記 『医者が患者になる』

一関・大東大原水かけ祭り
(岩手県一関市)



HAB NEWS LETTER Vol.20 No.2 2014 02 28

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
