

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.24 No.2 2018 02 15

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
最新の臨床研究
昭和大学臨床薬理研究所・小林 真一
2. <オピニオン>
 - (1) 千葉労災病院・山本 司
 - (2) 上智大学・奥田 純一郎
 - (3) 産業技術総合研究所・伊藤 弓弦
 - (4) 東京薬科大学・岡 希太郎
3. <連載>
 - (1) 薬物動態研究の現状と将来
第1話：薬物動態学・温故知新
医薬品開発支援機構・池田 敏彦
 - (2) 学会の思い出話
国際医療福祉大学熱海病院・寺岡 慧
4. HAB 研究機構 会員の頁
岡山大学大学院・松本 准、藤吉 正哉、有吉 範高
5. 市民公開シンポジウムの報告
6. 第25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
7. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.24 No.2 2018 02 15

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

最新の臨床研究

小林 眞一 (昭和大学臨床薬理研究所) ————— 2

2. <オピニオン>

(1) 肺癌における薬物療法の進歩と今後の展望

山本 司 (千葉労災病院) ————— 4

(2) 原点と北極星 -HAB 研究機構第二次人試料委員会に参加して-

奥田 純一郎 (上智大学) ————— 6

(3) 細胞規格に対する考え方 -創薬と再生医療での利用を比較して-

伊藤 弓弦 (産業技術総合研究所) ————— 8

(4) 広報担当理事がやることとは

岡 希太郎 (東京薬科大学) ————— 10

3. <連載>

(1) 薬物動態研究の現状と将来

第 1 話 薬物動態学・温故知新

池田 敏彦 (医薬品開発支援機構) ————— 12

(2) 学会の思い出話

寺岡 慧 (国際医療福祉大学熱海病院) ————— 16

4. HAB 研究機構 会員の頁

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 疾患薬理制御科学分野の紹介

松本 准、藤吉 正哉、有吉 範高 (岡山大学大学院) - 19

5. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 22

6. 第 25 回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ ——— 24

(1) 学術年会開催にあたって

(2) プログラム

7. お知らせ ————— 28

編集後記

1. <巻頭言>

最新の臨床研究

昭和大学臨床薬理研究所長、昭和大学病院臨床試験支援センター長

小林 眞一



我が国においてここ数年、基礎研究から臨床研究まで医療分野の研究不正がマスコミを賑わせたことは非常に残念である。患者のリスクに直接関係する臨床試験の不正を根絶することは誰しも望むところである。不適切な臨床試験によって得られた不適切なエビデンスが、あたかも医療に貢献するかのごとく臨床適応されたら、医療者も誤った医療を行い、その結果として患者がそのリスクを被るからである。

そこで、本稿では「最新の臨床試験」について、上記の研究不正を防ぐべく昨今、一番の関心事である「臨床研究法」の施行を中心に解説する。

まずはじめに、我が国では臨床研究、臨床試験、治験、臨床治験等々、いろいろな名称があるが本来は正確に定義されている。まず「臨床治験」なる用語はない。人または人の細胞、遺伝子等々を対象とした研究は、もっとも広範な研究分野として「臨床研究」と呼ぶ。臨床研究のなかで研究対象者（被験者）を対象として侵襲的また介入的臨床研究を行うものが「臨床試験」である。さらに新規の医薬品・医療機器を開発して厚労省に承認申請するための臨床試験を「治験」

（医師主導治験、企業主導治験）と呼ぶ。

この「治験」については「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法」（薬機法）によって規制され、その実施基準が省令 GCP によって規定されている。よって省令 GCP 違反は薬機法違反となるのである。一方、臨床研究、臨床試験はその実施を「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（新医学系指針）また最近は「個人情報保護法」等を含めた各基準、ガイドライン等によって規定されてきた。勿論、これらの倫理的基盤としてヘルシンキ宣言、ベルモントレポート等々がある。

我が国の研究不正を引き金に、平成 29 年 4 月 14 日「臨床研究法」が国会で成立した。この「臨床研究法」を研究現場に適応するためには 1 年間の猶予があるが、一般的には平成 30 年 4 月 13 日までに本法を実施することになる。これまで厚労省は実施基準の省令作成の検討会を重ね、概ね実施基準は作成された。今後、パブリックコメントを求めた後に、省令として通知され平成 30 年 4 月実施となると聞いている。よって本稿執筆時の平成 29 年 12 月には正式の省令発出はないので詳細不明のところはご容赦頂きたい。

「臨床研究法」の概要では「臨床研究の実施の手続き、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする」となっている。

さらに臨床研究法の内容として、「特定臨床研究」を定義している。特定臨床研究とは(1)薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、(2)製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究である。これらの特定臨床研究を実施する者に対しては、実施計画による実施の適否等について、厚労大臣の認定を受けた「認定臨床研究審査委員会」の意見を聴いた上で、厚労大臣に提出することを義務付けている。(2)における製薬企業等の講ずべき措置として①当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する際の契約の締結を義務付け、②当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等の公表を義務付けた。

ただし12月現在、厚労省による上記「認定臨床研究審査委員会」の各医療機関等からの申請受付も始まっていないようである。

このように実施基準省令の公表前である現状では、正式な「臨床研究法の実実施基準省令」及び基準を適正に実施するための具体的な方法は示されていない。しかし、平成30年4月から実施されることから、当該特定臨床研究を実施しようと考えている医療機

関等ではできるだけの情報収集をして、その準備に追われているものと推測される。パブリックコメントを踏まえて出される実施基準にもよるが、「治験」はPMDAへの届出等々の手続きを経て実施され、その実施もGCPで規定されているとはいえ、その結果をもって医薬品等の承認申請等に使える。本法による特定臨床研究も法のもと、厚労大臣に認定された倫理委員会で審査され、さらに厚労大臣への届出も義務付けられ「治験」と同様の厳格な基準で実施されるのであれば、これらの結果も治験と同様に医薬品等の承認申請に利用できないものかと考える。このことはドラッグリポジションに利用でき、新たな医薬品等の臨床適用への道を開くものと思われる。

しかし、このように二つの法律によって臨床研究が規定される状況は、臨床現場の研究者からすると二つの基準によって規定されることになり、少しやりにくいのではないかと思う。

今後は臨床研究法の適用する臨床研究・臨床試験を特定臨床研究以外の分野にも広げる可能性が示唆されている。

このように我が国の臨床研究の質の向上、また信頼性、透明性が上がることは良いことであるが、その結果として医療現場、研究現場の研究者が混乱し、研究が停滞することが危惧されるところである。しかし、このような規制ができる意味合いを理解し、それらを遵守しつつ、新しい医療に貢献できるエビデンスを創出するための臨床研究を実施することが我々の重要な責務であると強く思う昨今である。

2. <オピニオン>

(1) 肺癌における薬物療法の進歩と今後の展望

千葉労災病院 呼吸器内科

山本 司

呼吸器領域においては、特に進行例において根治が困難な疾患の代表として肺癌があげられるが、近年、有効なドライバー遺伝子変異を有する患者に対する個別化治療の開発が進められ、治療環境が大きく変遷しつつある。一方で新たに耐性化の問題が生じそれに対する対策が研究され、また免疫療法の進歩など全く機序を新たにする治療も臨床に応用され始めた。今回は肺癌における薬物療法について、現状と今後の展望について簡略に記載する。

肺癌の治療の経緯として、まず非小細胞肺癌と小細胞肺癌のみが区別された治療が行われた時代があり小細胞肺癌に対しては一定の効果が得られたものの、治療効果としては非小細胞肺癌に対する化学療法が延命に寄与するかどうかすらはっきりしない時代が長く続いた。その後 Pemetrexed、Bevacizumab の適応追加により、非小細胞肺癌においては扁平上皮癌と非扁平上肺癌という組織型を区別した治療が行われるようになった。肺癌に対する従来の内科的治療で用いられていた肺癌化学療法は、癌細胞の DNA 合成、細胞の分裂機構や微小管を阻害することで殺細胞作用を発揮するものが主であり、正常細胞に共通する機構に働きかけることから骨髄抑制、脱毛、貧血、消化管障害などの副作用が問題となっ

たが近年、より癌細胞に特異的な分子を標的として細胞内伝達障害を起こす分子標的治療法が開発されてきた。非扁平上皮癌である腺癌においてはドライバー遺伝子変異の発見により、遺伝子変異による個別化治療が行われるようになり、患者の予後を大きく改善することに寄与している。手術不能の肺腺癌の場合、一次治療としては上皮成長因子受容体 (EGFR) の遺伝子変異がある肺癌は高率に Gefitinib や Erlotinib、Afatinib などの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が奏効する。これらは従来の抗癌薬と比較し有意に無増悪生存期間 (PFS) を延長することが証明された。次いで ALK 融合遺伝子が発見され、肺腺癌の約 5% にみられる ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対して ALK チロシンキナーゼ阻害薬 (Crizotinib や Alectinib) が承認され使用されている。これらにより肺癌の治療ガイドラインが大きく書き換えられることとなった。

しかし Gefitinib や Erlotinib などの EGFR-TKI は一旦著効しても数年以内にはほぼ全例に再発をきたし、薬剤耐性が生じて治療効果が低減することが臨床上大きな問題となり、治療抵抗性を獲得した耐性腫瘍の分子機構解明が重要なアンメットニーズとされた。近年、EGFR-TKI 耐性や ALK 阻害薬

耐性のメカニズムは解明されつつあり、臨床的に意味がある耐性因子として T790M 二次的遺伝子変異、Met 遺伝子増幅などが知られている。T790M 二次的遺伝子変異については既に有効な EGFR 阻害薬である Osimertinib が開発され、使用可能となっている。しかし約 2 割には別の耐性が出現することがわかり (C797S 遺伝子変異)、臨床に応用された全ての EGFR 阻害薬の効果がなくなることが報告されており、この耐性に対する薬剤の研究が進められている。Met 蛋白については、種々の癌の増殖の促進に重要な役割を果たし、薬剤耐性と関連していることも示唆されている。これに対して現在複数の阻害剤が開発されつつある。さらに、ALK 阻害薬の耐性機構として、ALK 遺伝子のゲートキーパー変異や ALK 遺伝子増幅なども報告されている。この耐性に対しては、より活性の高い ALK 阻害薬などが創薬され、臨床試験も行われている。

一方で遺伝子変異のない肺癌に対する化学療法の効果については限定的であり、忍容性の高い治療法の開発というアンメットニーズに応える形で登場した治療が免疫療法である。癌細胞は人の免疫応答により身体から排除されるがこのような免疫により癌が排除されずに増殖していく背景には、癌細胞が免疫の監視から逃れる機能を持っていることが原因の一つとなっている。この機能の一つに腫瘍内で T 細胞が癌細胞を排除する過程において、その活性を抑制する PD-1 と PD-L1 および PD-L2 の存在が明らかになった。PD-1 は活性化した T 細胞に発現し T 細胞の免疫応答を

低減する免疫チェックポイント分子であり、癌細胞に発現する PD-L1 と PD-L2 が活性化した T 細胞上の PD-1 と結合することにより T 細胞が不活化され、その結果として癌細胞が免疫機構から逃れることが可能となる。抗 PD-1 抗体は PD-1 と PD-L1 および PD-L2 の結合を阻害することで T 細胞を活性化させ抗腫瘍免疫を活性化する免疫チェックポイント阻害剤である。2015 年以降、PD-1 抗体は臨床に使用されている。副作用に関しては間質性肺炎、劇症 I 型糖尿病、甲状腺機能障害など、従来とは異なった免疫関連の副作用が見られるため、従来の治療とは異なった副作用対策が求められている。免疫チェックポイント阻害剤の今後の課題としては、バイオマーカーの発見があげられる。PD-L1 発現は有力なバイオマーカーの一つであるが、PD-L1 発現陰性の患者でも効果が出る場合があり、その他にも有力なバイオマーカーが存在する可能性があり、これらの発見が急がれている。

2016 年度版の肺癌治療ガイドラインにおいて EGFR 遺伝子変異陰性および ALK 融合遺伝子陰性の PD-L1 発現 50% 以上の方には、免疫チェックポイント阻害剤である Pembrolizumab が推奨グレード A になるなど、肺癌の内科的治療は変化の最中であり、将来の予測は極めて困難であるが、癌の発生や増殖に関与しているドライバー遺伝子のさらなる発見や免疫療法におけるバイオマーカーの発見などにより、さらに細かいオーダーメイド治療が発展していくことは間違いのないと思われる。

(2) 原点と北極星 - HAB 研究機構第二次人試料委員会に参加して -

上智大学 法学部

奥田 純一郎

筆者は第一次委員会の後半数回を傍聴し、第二次委員会⁽¹⁾に委員として参加させて頂いた。委員の依頼を受けた時、移植用摘出臓器の研究利用への転用（及びそのためのバイオバンク創設）の倫理問題というテーマには強く惹かれたものの、やや躊躇も感じた。委員に高名な方々が並ぶ中で、自分が果たせる役割に疑問を感じたためである。しかし委員の一人に寺岡慧先生のお名前を見て、自身の原点を思い出し、お引き受けすることにした。

筆者が大学で法学を学び始めた30年近く前、たまたま参加したシンポジウム⁽²⁾のパネリストの一人が寺岡先生だった。当時日本では認められていなかった脳死下での臓器移植をテーマに戦わされた議論に接し、微温的な賛成派だった筆者は根本的な問い直し-脳死だけでなく、医療とは何か・それを支える法とは何かについて-を迫られた。それが転機となり、生命倫理問題に関心を惹かれ、また既存の法ではなくその根底を問い直す法哲学の研究を志すこととなった。移植医として活躍された先生とは筆者は真逆の立場⁽³⁾に至ったが、原点に回帰し移植医や創薬研究者の方々の意見を傾聴し、自身の見解を吟味する機会を得たいと思った。

委員会が始まると、筆者の期待は十二分に込められた。委員は移植医を始めとする医療者、創薬研究者、法学者、ジャーナリストであった。いずれも第一線で臓器移植問題に真摯な関心を向けてこられた方々であり、熱の籠った意見

が戦わされた。各回の論点はいずれも興味深かったが、ここでは筆者が個人的に最も関心を惹かれたトピックを取り上げたい。移植不適となった臓器を研究に利用すること、そのために臓器等を加工・保管・分配するバイオバンクを整備することには、多くの障壁がある。取り分け委員会再三指摘されたのは、「臓器の移植に関する法律」（臓器移植法）制定時の立法者意思である。臓器移植法は議員立法として提案されたが、提案者である議員は国会答弁において「移植不適合となった提供臓器はすべて廃棄し、研究利用には供さない」と明言した。この答弁を受けて厚生労働省も、廃棄の方法として焼却処分とする省令（臓器移植法施行規則第4条）を出している。

その背景には、脳死下での移植用臓器提供の実現を重視すると同時に、研究利用への転用の疑義により提供が躊躇されることへの危惧があったとされる。さらにその背景には、数々の研究不正の例・無償で提供された試料を用いた研究成果の私物化（創薬による利益享受も含む）や功名心満足的手段とした例から研究利用に対する懐疑・不信感が根強くあったこと、そもそもヒト試料を用いた研究は提供者の人体を物として扱うこと・提供者を手段としてのみ扱うことであり、人間の尊厳に反するとの意見も根強いことが挙げられる。こうした意見は委員会でも交わされ、特に移植医療に長年従事してきた委員からは、死体からの移植は提供者の意

思・自己決定権を最大限生かす営みであり提供者への礼意を尽くしたものであるが、研究利用はそうした礼意を欠く、との意見も出された。理系の委員の間にも医療者と研究者の間に大きな溝が看取されたのは筆者には意外であった。

委員会の席上、移植医の委員がレシピエントたる患者の回復のために献身的な努力を惜しまないこと、そのために臓器提供を心待ちにし臓器移植法制定や改正の際に積極的な働きかけを行ったことを聴き、その熱意には胸を打たれた。また移植に向けた努力が転用されることへの忸怩たる思いも理解できた。しかしだからこそ、その熱意の故に「善魔」⁽⁴⁾に陥っているのではないか、とも思った。目の前の患者を救いたいという善意の故に、その患者と同じくかけがえのない命を担う者が死によってドナーとなることを望む・それを制度化するシステムを構築するという矛盾を犯していないか、という筆者の従来からの疑念は益々強化された。即ち彼らは脳死の是非という「ドナーの死の基準」の問題として考察を三人称のレベルに留め、一人称・二人称という「かけがえのなさ」を担う人間存在のレベルを捨象している。その点で彼らが批判した創薬研究者と同じ陥穽に彼ら自身が嵌っているように筆者には思えた。また創薬研究者も、それ自体は物であるヒト試料を用いた研究の先に、「かけがえのなさ」を担った患者の治療を期している。ならばその営みもまた、人間の尊厳を守る戦いといえよう。

とかく議論が三人称というか表面的な言葉のレベルで空回りし、その背景にある語られざるものを忘却しがちであるのは、実は文系の側でも他人事ではない。特に生命倫理の領域では歴史上、この傾向が顕著であった。インフォームド・コンセント、自己決定権の尊重、人間の尊厳など、使われる言葉には変遷はあれど、その言葉・価値を振り回し相手（医療者も研究者も）を断罪する振る舞いは枚挙に暇がない。こうした「正義は我にあり」と信じ込んで相手を断罪する姿勢に、理系文系を問わず我々は囚われていたのではないか。それを打破するには北極星のように「誰もそれを手にしていないが、共通の目標として準拠する価値」が必要なのではないか。それは尊厳のような崇高だが堅苦しい言葉ではなく「何人も他人のために犠牲にされることなく、そのかけがえのない生を尊重されるためにこそ、生命・身体・健康の回復・維持・増進を図られるべき」という、医学・医療（基本的人権の尊重という意味では、法学・生命倫理も）の原点ではないか。

個人的な原点への思いから参加し、その議論を通じて医学や法の志向する北極星とも言うべき価値に思いを馳せる機会を得られたことは貴重な経験であった。改めて御礼申し上げるとともに、共有する目標の実現のためのバイオバンクが日本においても発展することを願ってやまない。

参考文献

1. その成果は、奥田純一郎・深尾立共編『バイオバンクの展開』上智大学出版、2016年。
2. 東京大学医学部脳死論争を考える会『解剖 日本の脳死』筑摩書房、1991年。
3. 拙稿「自己決定権は死後の身体の利活用に及ぶか」前掲（注1）書及び拙稿「生体移植と死体移植」町野朔他編『移植医療のこれから』信山社出版、2011年。
4. 遠藤周作『生き上手 死に上手』（海竜社、1991年）47-49頁。

(3) 細胞規格に対する考え方 － 創薬と再生医療での利用を比較して －

産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門

伊藤 弓弦

1. はじめに

近年、化学物質のヒトへの影響を評価する局面において、様々なジレンマが大きな問題としてクローズアップされている。例えば開発の過程で、医薬品の動態や安全性の評価を行う際に、臨床試験が Phase II、III で中止する例が多発している。また、非医薬品の場合、ヒトでの検証がそもそも不可能である。化学物質の評価を行う場合、従来は動物実験を主たる検証法の一つとして採用してきたが、ヒトと実験動物との種間差に伴う外挿性の問題、統計的に有意な結果を生み出すための繰り返し実験にかかるコスト、そして近年さらに重要視されている動物愛護の問題もあり、ベストの方法とは言えなくなっているのが現状であろう。そのような背景のなか、2007年に京都大学の山中教授らによって、ヒト iPS 細胞の樹立が報じられて以来、再生医療における利用のみならず、創薬・化学物質評価の分野においてもヒト臓器細胞を用いた試験法への期待が世界中で高まっている。ヒト臓器細胞を用いた検証系を構築する上での細胞源としては、ヒト臓器の初代培養細胞や不死化した細胞株が良く使用されるが、細胞機能のバラツキや外挿性の低さから、検証結果の信頼性に対して満足するところまでは至っていない。それらの問題を解決する手段として、再生医療の分野でも研究開発が進められているヒト iPS 細胞等幹細胞から分化

誘導したヒト臓器細胞を上記検証に利用することも世界中で検討されているが、最適な分化方法の開発が不十分であり、心筋など一部の細胞を除き、実用化は始まったばかりである。

上記のような問題を生み出す理由の一つに、実際に薬物動態 / 安全性試験を行うユーザーの要求仕様を満たすための、各種ヒト臓器細胞の規格が定められていないことがあげられる。本稿では、創薬に求められる細胞規格と、再生医療分野に求められる細胞規格を比較しながら、問題点を整理・考察したい。

2. 細胞規格に関する考え方

細胞分化メカニズムに関する基礎研究の現場において、「意図した臓器細胞に分化したか？」を判断する際には、マーカー因子の存在を検証することが一般的である。例えば、心筋細胞の場合は、心筋前駆細胞マーカーとして NKX2-5 や TBX5 といった転写因子、最終分化マーカーとして TNNT2 や MYH6 といった構造タンパク質の存在を確認する。論文投稿の場合はそれで問題無い場合もあるが、これをもって「心筋細胞の規格」と言いきることは難しい。「我々の生体内にある細胞と同じ細胞を準備すればいい」と言うのは簡単であるが、その判断をするための規格、評価項目が不在であれば、初代臓器細胞が「適切に」採取されたかどうか、ヒト iPS 細胞

から検証用の臓器細胞が「適切に」誘導されたかどうかもわからない。化学物質を分子式をもって定義するような、細胞の絶対的な定義はまだ難しく、細胞規格に対する当面の考え方として、まずはユーザー要求仕様に基づいた規格をそれぞれの局面に応じて作成することが肝要となろう。

創薬においても、再生医療においても臓器細胞が使用されるが、そのユーザー要求仕様には違いがある。(図1) 再生医療の場合、患者が必要とするのは「安全で・治療効果が高い細胞」であり、当然医療機関でもそのような細胞を使うことを望む。よって、細胞製造業者に求められる要求仕様は、①安全性(細菌/マイコプラズマ/ウイルスの否定、造腫瘍性の否定等)②有効性(細胞数、純度、治療効果を発揮する成分の産生等)に重きがおかれる。一方創薬の場合、患者が必要とするのは「安全で・治療効果が高い医薬品」であり、当然医療機関でもそのような医薬品を使うことを望む所までは似ている。しかしながら実際に医薬品の動態や安全性を評価するための細胞は、①再現性(Repeatability、Reproducibility)②外挿性に重きがおかれる。

特に動物実験を越えた系にするためにも、複数の臓器の組み合わせ、相乗効果を検証可能であることが必要となろう。まずはその構造を理解することが重要である。

3. まとめと今後の課題

今回、ユーザー要求仕様の観点から、創薬と再生医療の局面を比較しつつ、「細胞の規格」に関しての考察を行ってきた。今後、規格を構築する上では、いかにしてユーザーの要求をくみ取るかが重要になる。まだ、定性的な規格項目(細胞形態、各種因子の配向など)、定量的な規格項目(酵素活性値、タンパク質量、遺伝子発現量など)をどのように組み合わせるか、正解どころか規格のイメージすら見えていないのが現状である。まずは、ユーザーの経験を元に、細胞を製造する側も交えた形でコンセンサスを形成することが第一歩となる。いきなり成熟した規格を生み出すことは難しく、「叩かれ台」となる規格を議論の開始点として作れるかどうか、今後の課題となるのではないだろうか。何とも雲をつかむような話に感じるが、関係者間での議論が始まることに期待したい。

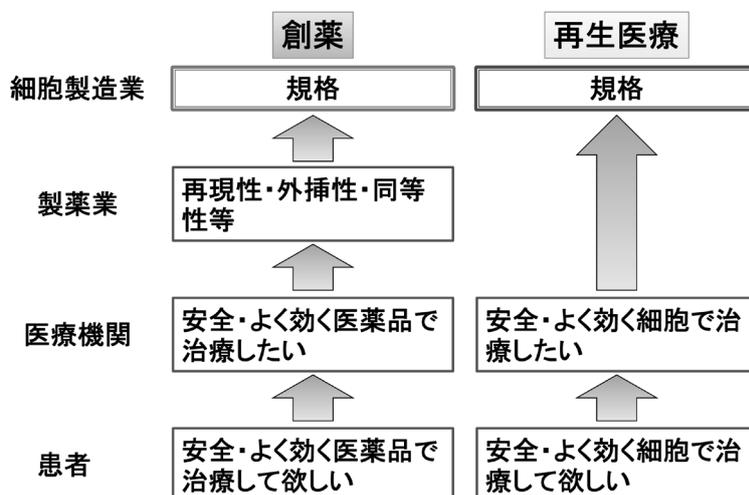


図1 規格の考え方

(4) 広報担当理事がやることとは

東京薬科大学 名誉教授、HAB研究機構 元理事

岡 希太郎

かつて副理事長で広報担当理事でもあった須賀哲也先生の下で私が補佐役を務めることになりました。2004年のことでした。主な任務は、出版物（NEWSLETTER、市民新聞、おくすり情報）の編集お手伝いと、市民シンポジウムの企画、運営、プロシーディング作成でした。どの仕事も大方は手慣れた事務局員がこなしていたので、私は邪魔にならないよう、求められたときだけ若干の意見を述べる程度でした。

そんななか須賀先生が東京薬科大を定年退職し、青森大学薬学部長として赴任することになりました。さあ大変です。順送りとはいえ大役が回ってきたのです。仕事の内容が変わったわけではありませんが、ほんの少しだけ責任感が芽生えたようではありません。年2回の市民シンポジウムにはほぼ皆勤し、事務局から司会をせよとの依頼があればお引き受けしました。それと月に1回のペースで市川総合病院の事務局を訪問することにしました。事務長以外は全員が女性ということで、月1回の気分転換日になっていたかも知れません。

さて今書いているのは、依頼原稿とはいえオピニオン欄への投稿ですから、何かのお役に立たねばなりません。でも自分勝手に他人に押しつけるわけにもいきません。そこで、私の経験をそのまま書いて後任の方々への参考に供したいと思います。私の広報活動は市民会員を重視して行うことに

していました。その方が気を楽しんで取り組めたからです。ですから創薬研究者対象のNEWSLETTERの編集作業は、99%事務局にお任せして、筆者の分担は最終ゲラの校正と、各記事の頭に挿し込む「ワンポイント解説」の作成としていました。この解説は僅か100文字程度の短いものでしたが、「読まなければ書けないよ」との初代担当者の思いやりであると肝に銘じていたのですが、やがて事務局の計らいで、「投稿者自身で書く」こととなりましたし、今はそれもなくなりました。

片や市民会員対象の市民新聞では、それまで地味だった表紙を一新しようと、慣れない頭を寄せ合ってお祭り風景に変えてみたり、ページ数合わせの白ページを自作の記事で埋めたりしてきましたが、最後の連載となった「季節の味覚と健康談義」では、回を重ねるごとにネタづまりが深刻となり、そんなときは事務局の女性群から「読みたいテーマ」を募ったりしていました。お陰様で市民会員の方からお褒めの言葉をいただくことができました。いただいたお題が良かっただけなのですが、会員に喜んで貰えるのが一番やる気をくすぐってくれましたし、そんな会員さんと市民シンポジウムでお会いできるのもNPOならではの活動の一環でした。

会員向けリーフレット「おくすり情報」は、日々の生活で役に立つ豆知識を優し

く解説するのですが、これが結構難しく、工夫を要する仕事でした。年に2回だけではあっても、気の利いた話がそうそう転がっているわけではありませんから、折に触れてなるほどと思ったこと、これを知っていれば役に立つかもといったようなテーマをパソコンに集めたりしていました。あちらこちらの講演会で聞いた話でも、本に書いてないようなことは、人気のテーマになったようでした。作品のいくつかは、パソコンでキーワード検索してみますと、結構読まれているようで、自分で自分を褒めることもありました。

例えば、古いところでは「ビタミン副作用：55位」「アルツハイマー病にならないために：50位」、また新しいところでは「ドラッグ・リポジショニング：64位」「血栓治療薬：7位」などは「HAB研究機構のおくすり情報」がネットでもかなり読まれている証ではないでしょうか。ホームページ

が改装されて読みやすくなったことも大いに貢献していると思います。

市民会員向け広報活動で、速効性の効果が現れたのは朝日新聞掲載の市民シンポジウム（全）面広告でした。事務局のアイデアで始まりましたが、その特効薬のような効き目は掲載紙発行日の午前中に現れました。そして上條講堂に入りきれない人数の参加申し込みがあったのです。これには事務局員全員が吃驚仰天した次第です。しかし最近はいざなぎ景気を超える株価上昇気運だそうで、広告ページの穴を埋めるための激安掲載費は間もなく終わりかも知れません。やはり日頃からあの手この手でPRを繰り返す地味な努力に勝るものはなさそうです。

これからも機会がありましたら年会にも市民シンポジウムにも参加したいと考えていますので、広報活動をよろしく願いまする次第です。



3. <連載>

(1) 薬物動態研究の現状と将来

医薬品開発支援機構 代表理事

池田 敏彦

第1話 薬物動態学・温故知新

本号から新連載「薬物動態研究の現状と将来」がスタートします。お届けするのは三共株式会社薬物動態研究所で所長として動態研究に長く携わられた池田敏彦先生です。

池田先生は、1985年に創立された日本薬物動態学会でも長く役員を務められ、現在は医薬品開発支援機構（APDD）で代表理事を務められています。薬物動態研究の黎明期から実験動物を用いた薬物動態研究に携わられてきた池田先生は、ヒトへの外挿の限界を実際に数多く体験され、ヒト組織を用いた相互作用研究、さらにマイクロドーズ臨床試験へと、自らが主導をとられて薬物動態研究の発展に貢献されてきました。

その池田敏彦先生から薬物動態研究の変遷と、将来についてご解説いただきますので、どうぞご期待下さい。

近代的創薬

医薬品の開発は生物学・生化学の発展と共にあると言える。当然、有機化学の発展も重要である。筆者は団塊の世代と呼ばれる1947年生まれであるが、子供の頃から良く使われていた薬の多くは漢方薬で、特に胃腸薬が多かったと記憶する。おそらく、色々な薬用植物を服用して、胃腸の具合を直接確かめることができたからであろう。作用メカニズムは詳細には分からなくても、伝統的に効果があることから薬になったものと思われる。もし、漢方薬を植物由来の伝統的医薬品と言い換えて良いのであれば、アスピリンも漢方薬と言える。ギリシャ時代からヤナギの樹皮に鎮痛作用のあることが知られていたようで、その薬効成分であるサリチル酸が単離されたのが

19世紀であるとされる（ヤナギ科植物の学名：*Salicaceae*）。1897年、バイエル社によりサリチル酸がアセチル化され、より副作用の少ないアセチルサリチル酸（アスピリン）が合成された。これをもって、アスピリンは世界で初めて人工合成された医薬品とされている。一方で、薬効のメカニズムが解明されるには、それから70年以上の年月が必要であった。

昭和の初め頃までは生物学や生化学は未発達で、例外はあるかも知れないが、医薬品の作用メカニズムは詳細には分かっていたと言える。筆者の知る範囲では、明治時代に作用メカニズムに基づいて作られた薬としてはジアスターゼが挙げられる。夏目漱石の「吾輩は猫である」には、飼い主の苦沙弥先生が胃病持ちで、消化を助ける

ためにジアスターゼを服用して、だらしなく昼寝をする様子の記載がある。

ペニシリンの登場と血中濃度の重要性

作用メカニズムが知られた近代的な薬としては 1928 年に発見されたペニシリンが有名であり、20 世紀最大の発見とも言われている。しかし、薬物動態学的観点から評すると、ペニシリンはかなりの幸運に恵まれた薬である。ペニシリンの作用部位は細菌表面にある細胞膜であり、その合成を阻害することで抗菌作用を発揮する。もし、細胞の内部が作用部位であったなら、ペニシリンは発見されることもなかったであろう。ペニシリンは言うまでもなく非常に水溶性の高い化合物であり、細胞膜を透過することはできない。細菌にふりかけても細胞の中に入ることはないので、もし作用部位が細胞内であったなら効果が発揮されることはない。感染症は細菌が血液や細胞外液内に繁殖することが原因であり、ペニシリンを静脈内投与すれば、細菌の細胞膜に直接働いて薬効を発揮できる。薬物濃度が直接に薬効と比例するわけであるが、作用部位が細胞内部でなくて幸運であったと言える。なお、ペニシリンは、吸収されず、かつ胃酸によって分解もするので経口投与しても効果がないことは当初から知られていた。薬効発現に薬物動態学的特性が重要であることが比較的早い段階から認められていたのである。なお、経口吸収性を高めたプロドラッグも、その後、数多く開発されているが、この点については次項で少し触れる。

カプトプリルの登場—薬効を説明するものとしての薬物動態学

生物学・生化学の発展に基づいて開発された薬としては、1975 年に開発されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルが最初であると言われる。それまでに、血圧調節のメカニズムの一つとして、レニン—アンジオテンシン系の研究が詳細に行われ、多くの情報が蓄積されていた。最終的にアンジオテンシン I から生じるアンジオテンシン II が高血圧の原因の一つであることが見出されて、その阻害薬としてカプトプリルの合成に至ったのである。余談で恐縮であるが、筆者は、当時の上司であった進藤英世博士と駒井亨博士のご指導の下、導入先の米国スクイブ社に先駆けて、カプトプリルの代謝経路を解明したことが少しばかり誇らしい思い出となっている。

カプトプリルは吸収性も良く、経口投与で薬効が得られたが、第二世代のアンジオテンシン変換酵素阻害薬は、ほとんどがプロドラッグである。カプトプリルが有するチオール基に由来する有害作用を回避するために、カプトプリルと同等あるいはそれ以上の薬効を示す、非チオール系化合物を追求した結果、水溶性の高い化合物ばかりが得られたからである。従って、プロドラッグとして脂溶性を付与し、経口投与可能なものとして開発されたわけであるが、ここでも薬物動態学的幸運を見ることができる。作用部位は当然のことながら、アンジオテンシン変換酵素であり、この酵素は肺の血管細胞の血液側表面に存在する。こうした局在性の生理学的意義は分からないものの、このことによりプロドラッグの手法を活かすことができたのである。プロ

ドラッグとして投与された後、腸管や肝臓で加水分解され、循環血液中に活性代謝物が現れる。活性代謝物は先述のごとく水溶性が高く、細胞膜を透過することができない。しかし、幸いなことに作用部位は肺の血管表面に存在するので、直ちに結合して薬効を発揮できるのである。すぐに気づかれたと思うが、ペニシリンのプロドラッグも全くこれと同様のストーリーが成り立っている。水溶性化合物に脂溶性を付与してプロドラッグとした場合、作用部位が細胞表面になれば効果は得られないのである。

ところで、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、大抵が一日一回の経口投与で持続性の薬効が得られる。しかし、投与後 12 時間以上も経過すれば血中濃度はほとんど検出限界以下になっており、薬効の持続性の説明がつかない。これはペニシリンなどとは大きく異なった特徴である。ペニシリンの場合は血中濃度の低下は即、薬効の消失を意味する。¹⁴C 標識した化合物を用いると、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は血中濃度が検出限界以下になっても、肺に長らく存在していることが認められる。つまり、アンジオテンシン変換酵素に対する親和性が非常に高いために、血中濃度が低下しても作用部位にとどまっていることが薬効持続の原因であったのである。筆者の経験では、結合定数として $10^{-8} \sim 10^{-9}$ M オーダーになる薬物は、血中濃度がなくなっても持続性の薬効を示すようである。ちなみに、ペニシリンではこの数値は 10^{-6} M オーダーである。単純に言えば、作用部位に対する親和性は 1000 倍低い。

吸収・分布・代謝・排泄

筆者が製薬会社に採用された 1970 年代には、新薬の申請データに薬物動態学的特性に関するデータが要求されるようになった。先述のごとく、薬効や毒性の解釈にこれらのデータが重要であるとの認識が高まったからであろう。

この時代ではまだ薬物動態学という術語は存在しなかった。代わりに、吸収、分布、代謝、排泄という長たらしい言い方がされていた。あまりに長いので、それぞれの英語の頭文字を使って ADME と呼んでいた。呼称が定まっていなかったことを示すものとして「薬物の生体内運命」という言葉も良く使われていた。また当時、薬物代謝学という言葉は存在していたものの、これでは全体を表すには適切ではなく、代わりに「広義の薬物代謝」という言い方が吸収、分布、代謝、排泄の代わりに使われてもいた。なお、代謝という言葉も省略語であり、本来ならば新陳代謝と言うべきところを、長すぎるので代謝と呼んでいる。説明する必要はないかも知れないが、古代中国では地方を治める長官は中央から派遣されてくるもので、新任者（新）が前任者（陳。古いという意味で陳腐という言葉に典型的に示される。）と入れ替わる（代）際に、挨拶をした（謝）ことを呼んでいたものである。

薬物動態学という術語は、1985 年に日本薬物動態学会が設立される少し前に、慶応義塾大学・医学部の加藤隆一教授と東京大学・薬学部の花野学教授の会話の中で作られたものだとされている。確かに、学会の名称が吸収、分布、代謝、排泄学会などとしたのではまともにもなく、学会らしくもない。薬物動態学とは、芸術的と言

えるほどぴったりの命名であると感服する。一方で、英語には薬物動態を一語で表現する術語はなく、Drug Metabolism and Pharmacokinetics という散文的な表現になってしまっている。漢字という、物事を端的かつ短く表現できる文字のお陰であり、古代中国文明に感謝するばかりである。

言葉の意味を掘り下げるという点で、「kinetics」についても語源を調べてみた。化学の分野では、kinetics は昔から、反応速度論の意味で使われている。動力学とも呼んでいたことを記憶している。ギリシャ語の「kinematos : 動く」が語源とされる。確かに、ドイツ語では映画のことを Kino (キーノ) と言うし、我が国ではキネマという言葉が定着している。化学物質ではなく、薬物の時間的濃度変化を対象としていることを強調するために Pharmacokinetics という新語が作られたものと推察できる。

生化学では、蛋白質をリン酸化する一群の酵素を Kinase と呼んでいる。これも同じ語源のようであり、酵素の中にはリ

ン酸化されて初めて活性を発揮するものが存在する。活性を与える酵素という意味で Kinase の名称がつけられたものである。

おわりに

最近良く、リテラシー (literacy) という言葉を聞く。Wikipedia では「なんらかの分野で用いられている記述体系を理解し、整理し、活用する能力」と書かれている。上述の薬物動態学という言葉について言えば、その意味で使われていた他の専門用語を正しく理解し、より適切な言葉が作られたとすることができる。新語であっても漢字が使われている場合はその意味するところをある程度、推測可能であるが、英語の場合には一つ一つ意味を確認しなくてはならない。特にいろいろと新しい概念が導入されてくる薬物動態学の分野では、リテラシーは基礎的に重要なものとなるであろう。今後とも新語に対して敏感であり続けることが必要である。

(2) 学会の思い出話

国際医療福祉大学熱海病院 名誉病院長、東京女子医科大学 名誉教授

寺岡 慧

日本臨床腎移植学会は、1969年に腎移植臨床検討会として発足し、腎移植の黎明期を支えてきました。本会の深尾理事長も発足当初からその発展を支えてこられました。

2016年に米子で開催された第49回学術集会(杉谷篤会長)で、宗教家、宗教学者が集いシンポジウムが開催され、わが国でどうして臓器移植が進まないかという問題が討論されました。

わが国の臓器移植、組織移植は世界と比較しても成績も突出して優れており、問題は臓器・組織の提供が少ないことから、これらの治療を必要とする患者さんに行き渡らないことです。わが国では脳死を巡る議論の混迷のため、臓器提供が進まず、1997年の臓器の移植に関する法律制定後も、脳死下での臓器提供は年間10件前後に留まり、2009年の法改正後60～70件に増加したものの、心臓が停止した死後の提供が減少し、死後の臓器提供の総数は増加していないのが現状です。組織の提供は法改正後かえって減少し、とくに重度熱傷に不可欠の治療である皮膚移植は危機に瀕しています。

このような状況の原因がどこにあるのか、どうしたら打開できるか、という点について多くの要因が指摘され議論されてきましたが、そのひとつに宗教の問題があるのではないかと考えられてきました。その

意味ではこのシンポジウムはまことに時宜を得たものでした。法改正時に日本宗教連盟は反対声明を公表し、日本カトリック中央協議会は「臓器移植を手放しに愛の行為として勧めることを躊躇させるものがある」とし、日本ムスリム協会は、「臓器がすべて止まった時が死である」として、脳死臓器移植に反対の見解を示しています。

仏教界では、真宗大谷派、浄土真宗本願寺派は脳死移植に反対、日蓮宗、天台宗は自己決定を前提として「慈悲にかなう行為」「布施の行為」として認める、曹洞宗、浄土宗、日本印度学仏教学会は個人の判断に委ねる、としています。

世界的には、カトリックの総本山であるローマ教皇庁では1985年に脳死を「死の真の基準」と宣言し、「臓器移植は人々の支持を得て当然である」という見解を公表し、さらに1989年、2005年に医学者のみならず哲学者、法学者、神学者を招いた国際会議で上記の死の基準を再確認した上で、故ヨハネ・パウロ2世は「臓器の提供は寛大さと兄弟愛の発露である」「死後の無償の臓器提供は倫理にかなうばかりでなく賞賛に値する」との見解を述べています。2006年にはその国際会議の記録集として「The Signs of Death」を発刊して脳死に対する議論に結論を出しました。

イスラム教においては第3回イスラム法律家会議において、不可逆的な心肺停止と共に脳死を人の死と規定しました。ユダヤ教においても脳死は容認されていますが、一部の宗派では心停止をもって死としています。

仏教の教義上、脳死、臓器提供、臓器移植に関する統一的な規定はありませんが、生きとし生けるものを苦から救済しようとする「慈悲」の心から、他者を救おうと願うこと、そのための実践を展開することを「布施（ダーナ、dana）」と位置づける肯定的な立場もあります。ドナー（donor）はサンスクリット語のダーナ（daana、与える者）に由来し、法隆寺の玉虫の厨子の「捨身飼虎図」、「雪山童子施身聞偈図」、さらに「月の兎」、「シビ王（尸毘王）」など多くの慈悲行が、仏教の教えの根幹として示されています。布施の原則は、施しをする人はもとより、受ける人の心も清く、布施の内容も清らかであることが大切であるとされています（三輪清浄）。台湾、韓国では、臓器提供は仏教徒にとって「慈悲の実践」、「人生最後の布施」、「最も崇高な布施」とみなされています。

文化庁宗教統計調査によれば、わが国では仏教徒 8700 万人、神道 9100 万人、キリスト教徒 295 万人、さらにイスラム教徒 10 万人（内日本人 1 万人）とされていますが、自己申告による統計では 70～79.4%が特定の信仰は持たないと申告しています。

また韓国における宗教別の臓器移植の受容に関するアンケート調査では、「望ましい/まあ良い/望ましくない/不明」の比率が、仏教で 56/35/6/4、プロテスタントで

67/24/4/5、カトリックで 60/24/12/4、儒教で 50/33/-/17 であり、儒教、仏教で若干低いですがそれほど大きな差異は認められていません。

学会における講演、討論では、キリスト教では脳死移植を容認する、神道、仏教では個人の判断に委ねるという結論でした。30年前では「人の臓器まで貰って生に執着するのはあさましい」「移植によって生きてはいても免疫が落ちて AIDS のようなものだ」「移植はカニバリズム」という意見が反対派の大勢を占め、「移植は 20 世紀末に咲いたあだ花」と批判されてきたことを考えると隔世の感があります。

移植によって健康を回復した多くの患者さんが存在すること、脳死判定が厳格に行われその正しさが検証されていること、移植システムが構築され公正な移植が行われていること等々が、徐々に移植に対する考え方を変化させてきたことが窺われます。このことは正確な情報の発信、教育・啓発の重要性を意味しているものと考えられます。

敗戦による既存の価値観の崩壊とすべての相対化、高度成長の過程における大衆社会化現象の進行を経て、地縁共同体の崩壊、核家族化、脱宗教化、檀家制度の崩壊など社会の大きな変動の波の中で、自身の生きる意味、生きがいを求め、社会貢献、他者との連帯（絆）を求める意識が顕在化しつつあるとも考えられます。これまで集団の中に埋没しがちであった個の意識の顕在化と個の権利意識の高まりの中で、個人の自己決定権に基づいた意思決定の重要性に対する認識が徐々にではあるが深まりつつあることも事実です。総理府のアンケート調査による脳死下での臓器提供を国民の

43.1%が受容する、本人が意思表示している場合は87.0%がその提供意思を尊重するという結果にそれが反映されていると考えられます。

また以前は献体の登録が少なく、解剖実習にも支障が生じていましたが、献体登録数は1985年の67,535人から2015年の272,147人と約4倍に増加しています(篤志解剖全国連合会調査)。その理由として、「人の命のために役に立ちたい」「そのまま火葬されるよりも、人のために少しでも役に立てば」などがその契機として挙げられています。解剖に対する抵抗感もあまりなく、逆に「人の役に立つこと」が生きがい、生きる力となっているとのことでした。解剖後は大学の納骨堂に納めてほしいという希望も増えており、葬儀、墓、供養に対する考え方の変化も窺えます。

もともと日本人の心魂の底流にはボランティア精神があることも事実で、それは阪神淡路大震災、東日本大震災におけるボランティア活動にも示されています。これらの多くは人類愛に基づいた行動とも解釈できます。大衆社会化現象の中における実存的空虚(「生きる意味の喪失」V.E.フ

ランクル)、個々の孤立化という疎外感から、潜在的に人と人の繋がり(絆、縁起、Solidarity)、生きがいを求めているとも考えられます。

ボランティア活動の理念は、自発性、無償性、利他性であり、布施行、慈悲行、利他行とその原則となる仏教における三輪清浄の理念に符合します。これらは個体や閉じた集団の利益・保存を超えて人類愛を宿す「開かれた魂」(H-L.ベルクソン)の発露とも言うことができるのではないのでしょうか。

臓器・組織の提供についても、正しい情報の発信、学校教育を粘り強く行っていくことにより、必ず克服できるものと信じています。提供された臓器・組織を研究に用いることには、省令、ガイドラインの改訂等種々のハードルがありますが、臓器・組織の研究が病因の解明、創薬に繋がり、多くの難病に苦しむ多くの患者さんにとって福音になることについて発信してゆくことにより、社会の理解は得られるものと確信しています。

以上、この学会の討論により実に多くのことを考えさせられました。

4. 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、多岐に渡る御意見・感想を掲載しています。

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 疾患薬理制御科学分野の紹介

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 疾患薬理制御科学分野

松本 准、藤吉 正哉、有吉 範高

本研究室は、2016年8月に岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科（薬学系）に有吉範高教授が新設分野として創立されました。同年12月には第1期の学生4名が配属となり、2017年4月には私（松本准）が助教として、同年10月には藤吉正哉先生が准教授として着任いたしました。研究室名は「疾患薬理制御科学」で、これには有吉教授の「薬理（摂取する外来異物と生体との相互作用）を制御することで疾患をも制御する」という想いが込められております。英語表記はメインテーマの「個別化」をキーワードに、治療（Medicine）と予防（Preventive Healthcare）を個別化する科学、「Personalized Medicine and Preventive Healthcare Sciences」とし、薬物治療と疾患予防の個別化を目指した研究を展開しています。文字通りゼロからの出発でしたが、多くの方々の支えにより、今では本学薬学系の臨床系分野で常勤スタッフが3名揃った唯一のフル講座となり、2017年12月には第2期の学生4名が新たに仲間として加わりました。また教員3名は薬学

部の臨床薬学教育研究センターを併任しており、本学における臨床系薬学教育の中核を担っております。

私は千葉大学大学院 医学薬学府 病院薬学研究室（現医療薬学研究室）に6年間在籍し、国際医療福祉大学 薬学部 臨床薬物動態学研究室の助手、助教を経て、現職に至ります。本学着任後は岡山大学病院 薬剤部も兼務させていただいており、臨床系教員として日々研鑽を積んでおります。有吉教授からは大学院在籍時より直接的な指導を受けており、私にとっての先生であり、師であり、今やボスであり、私が研究という道を歩むきっかけとなった先生です。藤吉准教授とは本当に不思議なご縁で、国際医療福祉大学三田病院で薬剤師として勤務された後に、医療薬学研究室の助教、つまり私が在籍していた研究室の教員を務められておりました。我々スタッフ3名はこれまで不思議とどこかで繋がっており、今回この3人で研究室を立ち上げることを大変嬉しく、かつ誇りに思っております。

本研究室では、現在主に以下の研究を遂行しています。まだ開始したばかりの段階ではありますが、全て「個別化」というキーワードを基にしており、患者さんの治療および国民の健康維持・増進に直接役立つ成果の創出を目指しております。

薬物動態制御タンパク質の発現量に基づいたがん治療の個別適正化

ある種のがん細胞にはP糖タンパク質などが大量に発現し、抗がん剤耐性の原因となっていることはご存知の通りです。加えて、特定の薬物代謝酵素を大量に発現しているケースも認められ、そのようながん細胞では抗がん剤が速やかに不活性化されるなどの問題が生じ、薬物治療成績を著しく低下させる可能性があります。現在特に着目している因子は、CYP3A5です。CYP3A5には有名な遺伝子多型(CYP3A5*3)が存在し、各個人におけるCYP3A5発現量は、当該遺伝子多型保有の有無により定義することが可能です。一方で、近年CYP3A5がある種のがん細胞において大量に発現し、抗がん剤耐性の原因の1つになっていることが報告されました。しかしながら、患者とがん細胞におけるCYP3A5発現量は、必ずしも相関しない可能性も示唆されています。そこで我々は、各患者におけるCYP3A5遺伝子多型保有の有無に加えて、がん組織におけるCYP3A5の発現にも着目し、最終的には患者側およびがん側の双方の要因を考慮したがん治療の個別適正化を目指しています。

内因性基質を活用した薬物治療の個別適正化

薬物治療の個別適正化を考慮する上で、

各患者の薬物処理能を推察することは重要です。患者における薬物濃度測定、いわゆるTDM(Therapeutic Drug Monitoring)は薬物の適正使用に大きく貢献している一方で、まず一度は患者に薬物を投与する必要があります。また、遺伝子多型診断に関しても、各患者の薬物処理能をある程度推測することは可能ですが、薬物動態に及ぼす影響を明確に定量化することは困難であり、かつ遺伝子多型以外の外的要因が薬物動態に及ぼす影響は極めて大きいものと考えています。そこで本研究室では、生体内に普遍的に存在している内因性基質およびその代謝物を活用し、CYP3AやUGT1Aなどの活性評価方法の確立を目指し、研究を進めています。最終的には、指先穿刺等を用いた侵襲の少ない、簡便かつ精密な方法を確立し、実際の医療現場での普及を目指しています。

高血糖の個別化是正法と派生する非感染性疾患の発症予防

現在、日本の糖尿病人口は約1,000万人で、その前駆状態である耐糖能異常者まで含めると国民の約2割を占めます。最近では、耐糖能異常の段階から心・脳血管疾患、認知機能障害やある種のがんに至るまで様々な非感染性疾患のリスクが高まること明らかになりつつあります。しかし高血糖には自覚症状がないため、ある日突然糖尿病の診断を受けたり心筋梗塞などを発症します。一方、糖尿病を始め生活習慣病の予防法としては運動や食事の改善が挙げられますが、科学的根拠が不明確なものや日常的に実施することが困難と言わざるを得ないものも多く、国を挙げての予防は進ま

ない状況にあります。同じ疾患の前駆状態でも、そこに至った経緯や生活状況は個々で異なるため、従来のように集団に対する予防策ではなく、個別の要因に介入する予防戦略が必要です。そこで我々は臨床研究を通じて、現実的な個別化予防法の開発を目指しています。

上記のような研究は、本研究室の構成員のみで進めることはできず、我々の研究にご参加いただいている患者さんや健常者ボ

ランティアの皆様を含めた、非常に多くの方々のご支援があってこそ進められるものです。日々感謝の気持ちを絶やさず、成果というかたちで社会への還元を目指し、「個別化医療（治療・予防）」と言えば我々の研究室を思い浮かべていただけるよう、研究を進めて参りたいと思います。HAB 研究機構会員の先生方、今後ご指導ご鞭撻賜りますよう、何卒よろしくお願ひ申し上げます。



疾患薬理制御科学分野集合写真（平成 29 年 12 月）

5. 市民公開シンポジウムの報告

第31回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

お父さんの健康を考えよう「前立腺がんのお話」

日時：2017年10月7日（土） 13:00～17:00

場所：慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス2号館 記念講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構）

望月 眞弓（慶應義塾大学病院薬剤部長）

前立腺がんの診断から治療までの流れ 侵襲の少ない外科手術へ

鈴木 啓悦（東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科）

ピンポイント照射はどこまで来たか－過去・現在・そして未来－

石川 仁（筑波大学附属病院放射線腫瘍科）

前立腺がんに対する薬剤 ～これまで、そしてこれから～

草山 俊之（アステラス製薬株式会社）

最新の薬物療法はどこまで来たか

鈴木 啓悦（東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科）

総合討論

2017年10月7日に、慶應義塾大学芝共立キャンパス記念講堂に於いて第31回市民公開シンポジウム（主題：お父さんの健康を考えよう「前立腺がんのお話」）を開催しました。

前立腺がん罹患される方の数は年齢とともに増加し、特に65歳以上に多く、80歳以上では20%前後の人に前立腺がんが認められるといわれ、年間1万人の方が命を落とされています。前立腺がんも多くの場合自覚症状がありませんが、PSA（prostate specific antigen）検査で簡便にスクリーニングできるため早期発見が可能ながんとなっています。

第1席の東邦大学医療センター佐倉病院鈴木啓悦先生からは、「前立腺がんの診断から治療までの流れ 侵襲の少ない外科手術へ」というご演題で、前立腺がんの病態と診断、そして外科的治療法についてご講演をいただきました。前立腺がんは早期からPSA検査で発見でき、直腸診、生検といった一連の検査で確定診断ができるようになったこと、そして、それぞれ進行度に応じて治療法があること、根治療法としての外科手術法について詳細にご説明いただきました。前立腺の周囲には血管や神経が多く走っていて、QOLを下げないで手術をするには匠の技がいること、そして最新のロボット支援（ダ・ヴィンチ）手術につ

いてもご紹介いただきました。また、既にがんが進行している場合の延命治療そして緩和療法に関するご説明いただきました。

次に、筑波大学附属病院放射線腫瘍科の石川仁先生からは「ピンポイント照射はどこまで来たか - 過去・現在・そして未来 -」というご演題でご講演いただきました。従来、放射線治療は姑息的な治療と位置づけられていたものの、放射線のがん部位に集中させるような治療技術の進歩で、放射線量を上げることができるようになり、さらにホルモン療法等との併用で外科手術と同等の治療成績をおさめるようになったこと、さらに強度変調放射線治療（IMRT）、粒子線治療といった最先端の治療方法についてご講演いただきました。

アステラス製薬株式会社の草山俊之先生からは「前立腺がんに対する薬剤 ~これまで、そしてこれから~」と題して、前立腺がんに対する LH-RH アゴニスト、抗アンドロゲン剤等のホルモン療法、そしてホルモン療法が効かなくなった場合の新規薬剤について創薬研究の立場からご講演いただきました。

そして、東邦大学医療センター佐倉病院鈴木啓悦先生に再度ご登壇いただき、「最新の薬物療法はどこまで来たか」という演題でご講演いただきました。鈴木先生からは、前立腺がんに対する内科的治療の歴史から、現在のホルモン療法の現状、そして去勢抵抗性となって臨床的に再燃をきたした患者への新規ホルモン薬、新規抗がん剤

についてご総括いただきました。また、余命に影響がないと判断されるような場合には積極的に治療を行うのではなく、定期的に PSA 検査と直腸診等で進行の有無を確認しながら経過観察を行う監視療法も選択されることがあるということでした。

前立腺がんは、2015年に発表された国立がん研究センターの最新統計によると、新規にがんと診断される患者数が最多となるということでした。しかしながら、がんの進行が比較的緩やかであること、そして監視療法から、内科的治療、外科的治療そして放射線治療と治療の選択肢も多いことから、医師から提示された治療についてよく理解した上で、自分にとって納得できる最適な治療を選択することが大切になるとのことでした。

今回のシンポジウムも非常に好評で、新聞広告の締め切り日前に定員に達してしまい、折角お申し込みをいただきながら、大勢の方にお断りのお手紙をお送りすることになってしまいました。話題が男性特有のがんのため、中高年を中心とした男性参加者だけになるだろうと予想していたのですが、意外に女性からの参加申し込みも多く、当日は7:3の男女比でお集まりいただくことができました。奥さま、お嬢さま方もお父さんの健康を心配されているということで、まさに主催者側の思惑通り、ご家族でお父さんの健康を考える機会にさせていただくことができたと思えました。

(文責：HAB 研究機構事務局)

6. 第25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 田端 健司 (アステラス製薬株式会社)

再生医療技術と組織工学の発展により、ヒト由来細胞（初代培養細胞、iPSC由来細胞、患者由来細胞など）を3D培養、共培養などの特殊な方法や、ヒト臓器の環境を生体外（on chip）で再現する技術が実用化されております。創薬研究における未充足研究領域は明確であり、医薬品候補化合物の臨床予測性向上を目的に、再生医療技術を有効性・安全性・薬物動態評価に応用化することにあります。研究トレンドとしても世界経済フォーラムが公表する Top 10 Emerging Technologies 2016 では「Organs-on-chips」が選出されるなど本分野への期待が高まっています。

このような背景から、第25回学術年会ではテーマを「人体模倣システムを用いた創薬研究基盤技術の新基軸」として、再生医療技術を創薬基盤研究につなげる話題に焦点を当てることといたしました。平成30年5月24、25、26日の3日間の予定で、茨城県つくば市にある産業技術総合研究所共用講堂にて開催することになります。

本年会ではヒトを模倣することをスコープとして、再生医療技術や組織工



学に関する最先端の研究成果や利用例の紹介に加え、生体システムを数学的モデリング手法で模倣する定量的予測研究まで話題として取り上げました。本分野の最前線で活躍されている先生と共に、創薬研究基盤技術をいかに実用化につなげるかについて、皆様の活発な議論が交わされる機会にさせて頂ければと思います。

なお、3日目には一般市民を対象として子宮がん・卵巣がんについて公開シンポジウムを開催いたします。いずれも患者数が増加傾向にあるがんで、皆様の関心の高い疾患かと思えます。

多くの皆様のご参加をお待ちしております。

(2) プログラム

第 25 回 HAB 研究機構学術年会 「人体模倣システムを用いた創薬研究基盤技術の新基軸」

■ 1 日目：2018 年 5 月 24 日（木）

招待講演 I

座長：鈴木 睦（協和発酵キリン株式会社）

ヒト ES/iPS 細胞を用いた迅速で正確な毒性試験の実現に向けて
藤渕 航（京都大学 iPS 細胞研究所）

シンポジウム I 「ヒト由来細胞を用いた薬物動態・安全性評価の最前線」

座長：吉成 浩一（静岡県立大学）、篠澤 忠紘（武田薬品工業株式会社）

In vitro 細胞培養系を用いた肝薬物動態、薬物性肝障害評価系の動向
石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）

ヒト iPS 細胞由来ニューロンの機能を指標とした毒性評価法の構築
鈴木 郁郎（東北工業大学大学院）

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた薬物の心機能毒性評価
内藤 篤彦（東邦大学医学部）

ヒト iPS 細胞由来腎臓オルガノイドを用いた腎薬物動態評価系の開発
高里 実（理化学研究所）

招待講演 II

座長：木内 祐二（昭和大学）

残余組織検体からの癌および正常細胞培養技術とインフラ整備
井上 正宏（大阪国際がんセンター研究所）

シンポジウム II 「The cell engineering: iPS 由来細胞からオーガノイドまで」

座長：荒木 徹朗（旭化成ファーマ株式会社）、平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

創薬応用のためのヒト iPS 細胞由来肝細胞および小腸上皮細胞の作製
水口 裕之（大阪大学大学院）

腎幹前駆細胞由来オルガノイドを用いた *in vitro* 腎毒性試験
大林 徹也（鳥取大学生命機能研究支援センター）

製薬企業における組織工学技術への期待と技術評価事例
手塚 和宏（アステラス製薬株式会社）

患者由来 iPS 細胞を用いた進行性骨化性線維異形成症の病態解析と創薬応用
池谷 真（京都大学 iPS 細胞研究所）

※ 1 日講演終了後に懇親会を行います

■ 2日目：2018年5月25日（金）

招待講演Ⅲ

座長：栗原 厚（第一三共株式会社）

ウェット *in-vivo* シミュレーターとしての MPS（Micro Physiological System）への期待
金森 敏幸（産業技術総合研究所）

シンポジウムⅢ 「細胞工学手法を用いた細胞培養システムの進展」

座長：伊藤 晃成（千葉大学大学院）、小森 高文（エーザイ株式会社）

3次元スフェロイドの微細構造化による肝機能の制御

小島 伸彦（横浜市立大学大学院）

バイオプリンターを用いた創薬支援ツールの開発

井出 いずみ（株式会社サイフューズ）

3次元組織形成による細胞アッセイ

竹内 昌治（東京大学生産技術研究所）

薬物動態解析のためのマイクロ人体モデルの開発

佐藤 記一（群馬大学大学院）

招待講演Ⅳ

座長：田端 健司（アステラス製薬株式会社）

Towards the Virtual Patient. Developing Predictive Models for CNS Drug Discovery and Development with Quantitative Systems Pharmacology

Dr. Hugo Geerts（In Silico Biosciences, Inc.）

シンポジウムⅣ 「システムズモデリングによる定量的ヒト予測の最先端」

座長：楠原 洋之（東京大学大学院）、樋坂 章博（千葉大学大学院）

疾患トランスクリプトームデータ及び動的病態・薬理モデリングの創薬トランスレーショナル研究への活用事例

清澤 直樹（第一三共株式会社）

トランスオミクスを用いたインスリン作用機構の解明

黒田 真也（東京大学大学院）

臨床開発におけるシステムズモデリングの活用

大石 昌代（ファイザー株式会社）

医薬品開発におけるシステムズファーマコロジー活用の課題と展望 ～企業でのワークフロー～

佐山 裕行（アステラス製薬株式会社）

■ 3 日目：2018 年 5 月 26 日（土）

第 32 回市民公開シンポジウム 「婦人科がんの話題」

座長：深尾 立（HAB 研究機構）、田端 健司（アステラス製薬株式会社）

女性のライフサイクルの変化と婦人科悪性腫瘍

佐藤 豊実（筑波大学産科婦人科）

遺伝する婦人科がんとは？

志鎌 あゆみ（筑波大学産科婦人科）

抗体医薬品について

池上 正晃（中外製薬株式会社）

※演題は変更になる場合がございます。

掲載情報は 2018 年 2 月現在のものです。

最新情報は HAB 研究機構ホームページにて公開しております。

ランチョンセミナー 5 月 24 日（木）12：00～

提供：ベリタス株式会社

ヒト iPS 細胞由来各種細胞の創薬安全性研究への利活用

宮本 憲優（エーザイ株式会社）

ランチョンプレゼンテーション 5 月 25 日（金）12：05～

年会 2 日目昼食時に、ランチョンプレゼンテーション（ポスター発表）を開催いたします。細胞アッセイ研究会と HAB のメンバーで日頃の研究成果や培養・アッセイ装置への希望を相互に議論していただける場を用意いたします。軽食をご用意いたしますので、多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

7. 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 | あすか製薬株式会社 | 26 | 武田薬品工業株式会社 |
| 2 | アステラス製薬株式会社 | 27 | 田辺三菱製薬株式会社 |
| 3 | アスピオファーマ株式会社 | 28 | 中外製薬株式会社 |
| 4 | EA ファーマ株式会社 | 29 | 帝國製薬株式会社 |
| 5 | エーザイ株式会社 | 30 | トーアエイヨー株式会社 |
| 6 | 株式会社 LSI メディエンス | 31 | 東和薬品株式会社 |
| 7 | 大塚製薬株式会社 | 32 | 鳥居薬品株式会社 |
| 8 | 株式会社大塚製薬工場 | 33 | ニチバン株式会社 |
| 9 | 小野薬品工業株式会社 | 34 | 日東電工株式会社 |
| 10 | 花王株式会社 | 35 | ニプロ株式会社 |
| 11 | 科研製薬株式会社 | 36 | 日本化薬株式会社 |
| 12 | キッセイ薬品工業株式会社 | 37 | 日本新薬株式会社 |
| 13 | 協和発酵キリン株式会社 | 38 | 日本たばこ産業株式会社 |
| 14 | 興和株式会社 | 39 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 |
| 15 | 参天製薬株式会社 | 40 | バイエル薬品株式会社 |
| 16 | 株式会社三和化学研究所 | 41 | 久光製薬株式会社 |
| 17 | ジェノスタッフ株式会社 | 42 | ファイザー株式会社 |
| 18 | 塩野義製薬株式会社 | 43 | 富士ソフト株式会社 |
| 19 | 株式会社資生堂 | 44 | 富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社 |
| 20 | 株式会社新日本科学 | 45 | マルホ株式会社 |
| 21 | 積水メディカル株式会社 | 46 | Meiji Seika ファルマ株式会社 |
| 22 | 株式会社セプトサピエ | 47 | 株式会社メドレックス |
| 23 | 千寿製薬株式会社 | 48 | リードケミカル株式会社 |
| 24 | 第一三共株式会社 | 49 | ロート製薬株式会社 |
| 25 | 大正製薬株式会社 | | |

HAB 研究機構とは？

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

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究者の報告などを一般の方々にもわか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 | 寺岡 慧 | 国際医療福祉大学熱海病院 名誉病院長 |
| | 豊島 聡 | 公益財団法人日本薬剤師研修センター 代表理事 |
| 理事 | 有賀 徹 | 独立行政法人労働者健康安全機構 理事長 |
| | 五十嵐 隆 | 信州大学医学部附属病院臨床研究支援センター 副センター長 |
| | 大森 栄 | 信州大学医学部附属病院 薬剤部長 |
| | 木内 祐二 | 昭和大学医学部 教授 |
| | 楠原 洋之 | 東京大学大学院薬学研究科 教授 |
| | 栗原 厚 | 第一三共株式会社 薬物動態研究所 |
| | 小林 英司 | 慶應義塾大学医学部ブリヂストン臓器再生医学寄附講座 特任教授 |
| | 杉山 雄一 | 国立研究開発法人理化学研究所 特別招聘研究員 |
| | 田端 健司 | アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所所長 |
| | 千葉 康司 | 横浜薬科大学薬学部 教授 |
| | 千葉 雅人 | 大鵬薬品工業株式会社 薬物動態研究所所長 |
| | 中島 美紀 | 金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授 |
| | 樋坂 章博 | 千葉大学大学院薬学研究院 教授 |
| | 檜杖 昌則 | ファイザー株式会社 |
| | 平林 英樹 | 武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所 |
| | 福嶋 教偉 | 国立循環器病研究センター 移植医療部長 |
| | 山元 俊憲 | 公益財団法人昭和大学医学・医療振興財団 理事長 |
| | 吉成 浩一 | 静岡県立大学大学院薬学研究院 教授 |
| 監事 | 楠田 行夫 | 元 日本政策金融公庫 |
| | 横澤 良和 | 元 中小企業金融公庫 |

編集後記

■ 2017年10月7日(土)に第31回HAB市民公開シンポジウム「お父さんの健康を考えよう 前立腺がんのお話」を、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス記念講堂にて開催いたしました。東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科の鈴木啓悦先生をはじめとする専門の先生方に、前立腺がんの治療法選択のポイント、放射線治療においては予後を良くするための自己管理の方法、ホルモン療法の歴史など詳しくご講演いただきました。講演の内容は叢書にまとめておりますので、今しばらくお待ちください。

■ 第25回HAB研究機構学術年会「人体模倣システムを用いた創薬研究基盤技術の新基軸」を、2018年5月24日(木)～26日(土)につくば産業技術総合研究所共用講堂にて開催いたします。本学術年会ではアステラス製薬株式会社の田端健司先生を年会長にお迎えいたしまして、発展する再生医療と組織工学技術の創薬研究への応用に焦点を当て、4つの招待講演と4つのシンポジウムを企画いたしました。当機構ホームページにて最新のプログラムおよび参加要項等の情報を公開しております。是非ともご参加の検討をお願いいたします。

■ 年会3日目の5月26日(土)には第32回HAB市民公開シンポジウム「婦人科がんの話題」を開催いたします。子宮がん、卵巣がんは30年前よりも患者数、死亡数ともに3倍近くに増え、女性のライフサイクルの変化が影響していると考えられています。シンポジウムでは筑波大学産科婦人科教授の佐藤豊実先生をはじめ、専門の先生方に婦人科がんの最新の知見についてご講演いただく予定です。皆様お誘いあわせの上、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. 24 No. 2 2018 02 15

2018年2月15日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・イー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 山元 俊憲
中島 美紀

発行責任者 理事長 深尾 立

発行所 HAB研究機構事務局

〒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 <https://www.hab.or.jp/>



HAB NEWS LETTER Vol.24 No.2 2018 02 15

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
