

# HAB

# NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.25 No.1 2018 10 01

## CONTENTS

### 1. <巻頭言>

新たな多能性細胞の発見—Muse細胞は再生医療を変えうるか？

国際医療福祉大学熱海病院・寺岡 慧

### 2. <オピニオン>

- (1) 国立医薬品食品衛生研究所・石田 誠一
- (2) 国際医療福祉大学三田病院・高橋 克仁

### 3. 第25回HAB研究機構学術年会の報告

- (1) 第25回HAB研究機構学術年会を終えて
- (2) 招待講演I～IV
- (3) シンポジウムI「ヒト由来細胞を用いた薬物動態・安全性評価の最新動向」
- (4) 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」
- (5) 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」
- (6) 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」
- (7) ランチョン・プレゼンテーション

### 4. 市民公開シンポジウムの報告

### 5. <連載>

- (1) 薬物動態研究の現状と将来  
第2話：薬物動態学研究の歴史的流れ  
医薬品開発支援機構・池田 敏彦

### 6. <特別企画>故池田敏彦先生を偲んで

### 7. 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

# HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.25 No.1 2018 10 01

## C O N T E N T S

### 1. <巻頭言>

新たな多能性細胞の発見－ Muse 細胞は再生医療を変えうるか？  
寺岡 慧（国際医療福祉大学熱海病院） ————— 2

### 2. <オピニオン>

- (1) 肝薬物動態、薬物性肝障害評価系に用いられる *in vitro* 細胞培養系の最近の動向  
石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所） ————— 5
- (2) 日・独・米 肉腫ゲノム解読競争の最前線  
－ 体細胞と生殖細胞系列のペア解析から初めて見えてきた新規治療標的－  
高橋 克仁（国際医療福祉大学三田病院） ————— 8

### 3. 第 25 回 HAB 研究機構学術年会の報告

- (1) 第 25 回 HAB 研究機構学術年会を終えて  
田端 健司（アステラス製薬株式会社） ————— 11
- (2) 招待講演  
I 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） ————— 14  
II 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（京都大学大学院） ————— 15  
III 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） ————— 17  
IV Towards the Virtual Patient. Developing Predictive Models for CNS Drug Discovery and Development with Quantitative Systems Pharmacology  
Hugo Geerts (In Silico Biosciences, Inc.) ————— 19
- (3) 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」 — 21  
1) 石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）  
2) 鈴木 郁郎（東北工業大学大学院）  
3) 内藤 篤彦（東邦大学医学部）  
4) 高里 実（理化学研究所）
- (4) 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」 — 24  
1) 水口 裕之（大阪大学大学院）  
2) 大林 徹也（鳥取大学研究推進機構・先進医療研究センター）  
3) 手塚 和宏（アステラス製薬株式会社）  
4) 池谷 真（京都大学 iPS 細胞研究所）

### (5) 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」 — 27  
1) 小島 伸彦（横浜市立大学大学院）  
2) 井出 いずみ（株式会社サイフューズ）  
3) 竹内 昌治（東京大学生産技術研究所）  
4) 佐藤 記一（群馬大学大学院）

### (6) 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」 — 31  
1) 清澤 直樹（第一三共株式会社）  
2) 黒田 真也（東京大学大学院）  
3) 大石 昌代（ファイザー株式会社）  
4) 佐山 裕行（アステラス製薬株式会社）

### (7) ランチョン・プレゼンテーション ————— 34

### 4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 36

### 5. <連載>

- (1) 薬物動態研究の現状と将来  
第 2 話 薬物動態学研究の歴史的流れ  
池田 敏彦（医薬品開発支援機構） ————— 38

### 6. <特別企画>故池田俊彦先生を偲んで

- (1) 医薬品開発支援機構（APDD）設立にかかわる  
故池田敏彦先生のご尽力そして本機構の今後の展望  
山崎 浩史（医薬品開発支援機構） ————— 42  
(2) 故池田敏彦先生を偲んで  
川原 幸則 ————— 44

### 7. 会議議事録 ————— 46

- (1) 第 40 回理事・監事会議事録（抜粋）  
(2) 第 41 回理事・監事会第 16 回評議員会合同会議議事録（抜粋）  
(3) 第 16 回総会議事録（抜粋）  
(4) 第 66 回倫理委員会議事録（抜粋）  
(5) 第 67 回倫理委員会議事録（抜粋）

### 8. お知らせ ————— 52

### 編集後記

## 1. <巻頭言>

### 新たな多能性細胞の発見 — Muse 細胞は再生医療を変えうるか？

国際医療福祉大学熱海病院 名誉病院長

寺岡 慧



再生医療の概念が根本的に変わるかもしれない。新たな多能性幹細胞の発見によって。この多能性幹細胞は、三胚葉すべての細胞に分化することが可能で、ストレスに耐性であることから、Muse 細胞 (multilineage-differentiating stress enduring cell) と名づけられた。Muse 細胞は骨髄、真皮、脂肪組織などの間葉系組織に存在し、組織・臓器が傷害され IL-1 $\beta$ 、PDGF、VEGF、TNF- $\alpha$  等が産生されると sphingosine kinase により sphingosine-1-phosphate が産生され、その濃度勾配によって Muse 細胞が傷害部位に遊走して傷害組織・臓器を修復するとされている。

Muse 細胞は CD105 抗体と SSEA-3 抗体 (培養間葉系細胞では SSEA-3 抗体単独) を用いて単離することが可能であり、これを静脈内に投与して疾患の治療に利用できるのではないかと期待されている。Muse 細胞をマウス慢性腎不全モデルに静脈内投与すると腎に集積し、31%が足細胞に、13%がメサンギウム細胞に、41%が糸球体毛細血管内皮細胞に分化し、マウス肝硬変モデルに静脈内投与すると肝内で 74.3%が肝細胞に、17.7%が胆管系細胞に、2%が類洞内皮細胞に、6%が Kupffer 細胞に分化する。すなわち傷害部位に遊走 (ホーミング) し、その微小環境が必要

とする細胞に分化して修復するとされている。

この Muse 細胞を患者自身から分離・採取して、静脈内投与し機能不全に陥った臓器機能を再生させる臨床試験が開始されている。しかも iPS 細胞と異なって、遺伝子導入や目的とする細胞に分化誘導する人工的操作も不要で、さらに細胞周期関連遺伝子の発現は他の体細胞と同等で、テロメラーゼ活性が低く、腫瘍形成性がないとされている。夢のような細胞である。

他方 iPS 細胞も、創薬あるいは病態の解明に利用したり、特定の細胞に分化誘導させ、これによって臓器・組織の再生、修復を目指して投与する試みが行われている。またある種の免疫細胞に分化誘導させ、悪性腫瘍に対する免疫療法にも用いられる。

iPS 細胞は自己の細胞であるから拒絶されることはなく免疫抑制を一切必要としないとされている。神経切断、脳梗塞など一過性の臓器・組織損傷に対しては確かにその通りであるが、例えば自己免疫疾患など傷害メカニズムが持続している場合は、再生された細胞が免疫学的な傷害メカニズムにより破壊されてしまう。したがって自己免疫疾患などの場合は免疫学的な傷害メカニズムを抑止するために免疫抑制が必要となる。この事実は欧州骨髄移植学会と欧州

リウマチ学会により実施された自己造血幹細胞を用いた自己免疫疾患に対する臨床試験でも証明されている。

iPS細胞から目的とする細胞に分化誘導させ、それから臓器を作成するという壮大なプロジェクトも進行している。水を差すようであるがこれは大変困難といわざるを得ない。細胞培養、組織培養は可能であるが、臓器の培養は出来ないという古くからの事実がある。なぜだろうか？それは血液循環の問題である。臓器は固有の血液循環を必要とし、その形成においても、機能維持においても各臓器に固有の血液循環を必要とする。この問題を解決するために胚から得られた腎芽などを動物に移植し、動物の体内で血液循環を保障するという試みである。これにより腎芽からネフロン様の器官が形成されうるが、臓器が必要とする血液循環は得られない。臓器 100 g あたり腎臓で 420 mL/分、肝臓で 60 mL/分、心臓で 80 mL/分の血液循環が必要とされている。

また動物の体内で形成される過程で血管内皮細胞は動物由来の内皮細胞で徐々に置き換えられる。すなわち部分的に異種の成分を含んだ臓器となり、免疫拒絶の攻撃対象となる。

さらに衝撃的だったのは Muse 細胞に山中因子 (Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc) を加えると iPS 様の細胞が作成されるが、Muse 細胞以外の細胞 (繊維芽細胞を含む) に山中因子を加えても iPS 様の細胞は作成されなかったという報告である。すなわち non-Muse 細胞に山中因子を加えても iPS 細胞に特有な Sox2、Nanog 発現、さらに Oct3/4 のプロモーター領域のエピジェネ

ティックな変化は認められず、iPS 細胞は誘導できなかったとのことである。

また山中因子による iPS 細胞の作成効率は非常に低く、iPS 細胞の作成は Oct3/4、Sox2、Nanog、Lin28 でも可能とする報告、Oct3/4 と Sox2 は必須であるが、c-Myc と Klf4 についてはどちらか一方があれば可能とする報告もある。ここから iPS 細胞の多能性は山中因子によるものではなく、もともと存在する Muse 細胞のような多能性幹細胞に由来するものではないのか？山中因子はそれに腫瘍形成性を付与しただけではないのか？という疑問が生じるとの指摘もある。

現在、Stochastic model (リプログラミングが開始される細胞のうち、リプログラミングを完遂し多能性を獲得する細胞は確率論的にごく一部に限られるという確率論モデル) と Elite model (細胞の一部が多能性を獲得できる性質をもっており、あるいはもともと多能性を持っており、山中因子によってそれが iPS 細胞になるという説) の間で論争が行われている。胃上皮細胞、肝実質細胞、血管内皮細胞、口腔粘膜上皮、血球系などの最終分化した細胞からも iPS 細胞の樹立が可能とする報告は前者を支持し、ヒト繊維芽細胞のうちヒト多能性マーカーである SSEA-3 陽性細胞のみから iPS 細胞樹立が可能とする報告は後者を支持すると考えられる。しかし皮膚から採取された培養繊維芽細胞には種々の間葉系細胞が混入していること、その中に Muse 細胞も含まれている可能性があること、他の組織・臓器から採取された場合も同様であるとの指摘もある。末梢血血球細胞においても間葉系幹細胞の混入は避けられない

とのことである。そうだとするとこれらの多様な細胞を表面マーカーでラベリングし、ソーティングした上で、SSEA-3 陽性あるいは陰性細胞の各々について iPS 細胞に誘導可能か否かを厳密に調べる必要がある。作成効率については近年山中因子のうちプロトオンコジーンである c-Myc を除く 3 遺伝子に Glis1、Zic3 と Esrrb、あるいはリンカーヒストンである H1foo を加えることにより飛躍的に改善したとされている。

上記の疑問、また論争については現時点では結論は得られていないが、iPS 細胞関連の研究には膨大な研究費が投入されていること（研究費のあまりの傾斜配分のため他の分野の研究、あるいは地方大学医学部の危機説などの悲鳴が聞こえてくる）、また iPS 細胞の作成には多額の費用がかかること、さらに iPS 細胞から目的とする細胞に分化・誘導するにはさらに多くの費用と時間を必要とすること、腫瘍形成の危険性が払拭しきれないこと、さらになんといっても再生医療による治療に望みをかけ、一

日千秋の想いで待っている多くの患者のことを考えると、一刻も早く結論を出すべきであろう。

どちらの説が勝利を収めるかという問題ではない。真実は何かということである。科学発展の歴史において正しいと信じられてきた evidence がある時はさらに確実となったり、またある時は覆されることもありうる。しかしいずれにせよそれらの evidence のひとつひとつが科学の発展を支えてきたことは事実である。SSEA-3 陰性の細胞から山中因子によって iPS 細胞が誘導されるか否かが鍵となるのではないだろうか。科学界においてもそろそろ発想を変えて、真実を追究するために両者が協力し合って結論を出すことを考えてもよいのではないだろうか。それこそ科学 (science) における Conscientia (con: 共に、scientia: (英・仏: science) 知ること) の神髄ではないだろうか。一刻も早く真実に到達するためにそのような研究のあり方が求められているのではないだろうか。

## 2. <オピニオン>

### (1) 肝薬物動態、薬物性肝障害評価系に用いられる *in vitro* 細胞培養系の最近の動向

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 第三室長

石田 誠一

肝薬物動態、薬物性肝障害の *in vitro* 評価系において、ヒト検体より調製された肝実質細胞が広く用いられてきた。細胞供給における倫理的な取り扱いや、ドナー間の個人差による再現性などの問題点が議論されているが、肝細胞資源としてのゴールドスタンダードである点は異論がないところであろう。しかしながら、ヒト iPS 細胞から分化誘導された肝細胞様細胞や HepaRG 細胞のような培養細胞系の開発が進み、細胞の供給源の多様化が進んでいる。また、ヒト凍結肝細胞は、通常の細胞ディッシュ上で培養するだけでは急速に細胞機能が喪失してしまうとされてきたが、培地等の開発で必ずしも長期培養に適さないという状況から脱してきている。いかにヒト体内の肝臓の機能を再現・維持できる評価系を *in vitro* で再現するかは古くからある課題であるが、ここ数年の細胞培養技術の進歩により新たな開発段階に入ってきていると考えられる。本稿ではその一端を我々の研究を交え、ご紹介したい。

新規の細胞資源としては、従来から利用が進む HepaRG 細胞に加え、Corning 社からは SV40 T 抗原で肝細胞を不死化し増殖後 T 抗原を除くことで再度肝細胞に成熟化した HepatoCells や Axol 社から

は HPV E6/E7 タンパクを発現する肝細胞を Oncostatin M 刺激で増殖させた ARE hepatocyte などの供給が始まっている (Fig. 1A)。我々の研究室でもこれら細胞の機能評価を進めているが、HepatoCells ではヒト凍結肝細胞と比肩できるような cytochrome P450 (CYP) 遺伝子の発現が認められた (Fig. 1B)。肝疾患モデルや特異体質性肝障害の評価系として、患者 / ボランティアに由来する肝細胞の供給が望まれている。iPS 細胞からの肝細胞分化誘導系が様々な研究室から報告をされているが、今後はこのような肝細胞をいったん前駆細胞様細胞にして増殖、ストックしたも

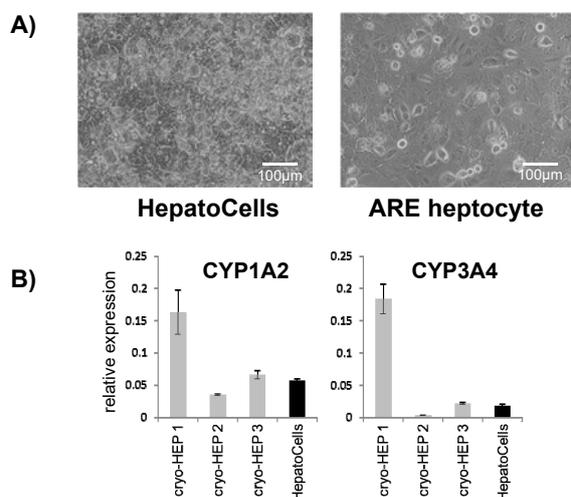


Fig. 1 ヒト肝細胞由来不死化細胞

A) 市販ヒト不死化肝細胞

B) HepatoCells における CYP 遺伝子発現

のを再分化して試験系に用いる細胞供給手法が多用されるようになることが期待される。その点では、肝組織からオルガノイド培養を経ることで肝細胞と胆管へ分化し長期培養可能な肝幹細胞を調製できる Hans Clevers らの手法も、上記の細胞のような特別な遺伝子導入等が不要である点から、ヒト肝組織を利活用するための技術として注目される<sup>1)</sup>。

*In vitro* 評価系で今まで適当な試験系が提供できていない評価項目に、長期暴露による薬物性肝障害評価がある。これは、凍結ヒト肝細胞を長期に接着培養維持することが困難であったことが主要な原因に挙げられる。この点でも、培地の改良や培養器と細胞の組み合わせで比較的長期培養に耐えられる系が報告されるようになってきている。

我々の研究室の実施例では、タカラバイオ (株) から市販されている培地を用いてヒト凍結肝細胞を敷石状の細胞形態を示したまま 28 日間培養維持することが可能であった (Fig. 2)。また、近年広く用いられようになってきているキメラマウス由来肝細胞でも長期培養維持が可能な結果を得た。エーザイ (株)、農研機構と (株) フェ

ニックスバイオとの共同研究で、農研機構竹澤らが開発したコラーゲンビトリゲル膜上での PXB-cells の長期培養を検討した結果、3 週間の長期培養が可能であるばかりか CYP 酵素活性も細胞播種時と同等かそれ以上を示す結果を得ている<sup>2)</sup>。

さて、肝臓における薬物の動態は、肝細胞への取り込み、酵素による代謝、類洞側への backflux、胆管への胆汁排泄の素過程からなっている。このうち、肝細胞からの排泄は、医薬品の排泄経路を決める重要な評価項目である。特に、肝疾患、腎疾患を持つ患者にとっては、排泄経路による薬物動態の変化により有害事象の発生が予測されるので、医薬品の選択において重要な情報となっている。その中でも特に胆汁排泄を *in vitro* で評価できる試験系を再構築するためには、apical と basolateral の細胞膜配向性が維持された細胞の構造体が必要となるため、肝細胞としての高い機能と *in vitro* 細胞培養系が鍵となっている。また、胆汁排泄された医薬品の一部は、腸内細菌叢による脱抱合化などを経て再吸収される腸肝循環をする事で長く体内にとどまることが知られているものがある。腸管循環を *in vitro* で評価する場合は、肝細胞の取り込みと吸収に加えて腸管での吸収を合わせて検証できる評価系が必要となってくる。このような評価系は、microphysiological systems (生体模倣システム: MPS) として注目を集めている。MPS は個々の臓器の機能を保持した臓器ユニットを連結、還流培養し生体内で起こる複数臓器間の連携を *in vitro* で再現するものである。各臓器ユニットを *in vitro* でどのように再構築するか、また、腸内細菌叢をどう組み込むか

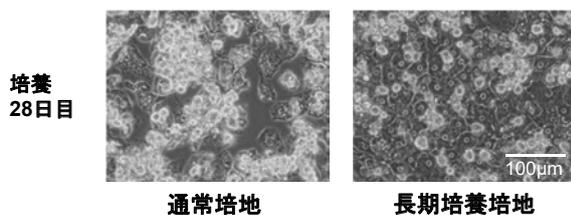


Fig. 2 ヒト凍結肝細胞の長期培養

などまだ課題も多いが、国内でも AMED 主導で大型のプロジェクト（AMED-MPS プロジェクト）が開始され、様々な取り組みが始まっており、新しい肝薬物動態、薬物性肝障害の *in vitro* 評価系として今後の展開が期待される<sup>3)</sup>。

## 謝辞

本稿は、第 25 回 HAB 研究機構学術年会のシンポジウムでの発表をもとにまとめたものです。シンポジウムでの発表と本稿の執筆の機会をいただきました関係者の皆様に深謝いたします。

## 参考文献

1. Huch M. et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell*. 2015;160:299-312.
2. Watari R. et al. A long-term culture system based on a collagen vitrigel membrane chamber that supports liver-specific functions of hepatocytes isolated from mice with humanized livers. *J Toxicol Sci*. 2018 in press.
3. Ishida S. Organs-on-a-chip: Current applications and consideration points for *in vitro* ADME-Tox studies. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;33:49-54.

## (2) 日・独・米肉腫ゲノム解読競争の最前線 －体細胞と生殖細胞系列のペア解析から初めて見えてきた新規治療標的－

国際医療福祉大学三田病院教授 肉腫センター長

高橋 克仁

2016年12月がん対策基本法改正法が成立し、患者数の少ない希少がんや治療が特に困難である難治がんについて、疾患本体の解明および革新的な予防・診断・治療法開発の促進が法律によって定められた。肉腫はまさに両方に当てはまる「がん」である。われわれは、10年前から成人肉腫でもっとも患者数の多い胸部腹部骨盤部内臓・後腹膜原発肉腫の再発転移例を中心に集約化と集学的治療を可能にする診療体制の構築に注力してきた（第4回希少がん医療・支援のあり方に関する検討会、参考人資料；厚生労働省、2015年5月18日）。ようやく、三田病院肉腫センターを中心に年間100症例の再発転移肉腫の手術検体が集約化される国際競争力を持った体制が整い、昨年からは肉腫の全エクソゲノム解析を本格的に開始した。急ピッチで進む肉腫のゲノム情報解析から、肉腫のゲノムは少数の体細胞変異と染色体単位での大規模な遺伝子コピー数の変化を特徴とし、ドライバー変異やパッセージ変異の蓄積によって構成される肺がんや大腸がんなどのゲノム構成とは随分異なっていることがわかってきた。

2016年、オーストラリア、米、英国の4つのコホート研究で、散発性に発生した15歳以上の1162人の肉腫患者（診断時の平均年齢46歳）の血液または唾液から抽出したgermline DNAの全エクソゲノム解析のデータベースを用いて、がんのリスクが高まるこ

とが報告されている72遺伝子の有害と評価されるバリエーションがあるかどうかを検証された。

638人/1162人（55%）が健常者群に比較してより多くの有害と考えられるgermline遺伝子変異をもち、217人（19%）のgermline DNAに実際にはがんのリスクが高まることが報告されている227個の遺伝子のバリエーションが見つかった。健常者群に比較して、DNA損傷を感知するATM、ATR遺伝子と相同組み替え型のDNA修復に関わるBRCA2および塩基の除去修復に関わるERCC2に有害と評価されるバリエーションが多く見つかった。最も高頻度に検出されたのはBRCA2遺伝子であった。これは驚くべき結果であった。

続いて、シンガポール国立がんセンターのグループは、アジア人の散発性肉腫患者66人（29の病理組織型のうち8例が平滑筋肉腫、7例が未分化多形肉腫）のコホート研究で、血液からgermline DNAを抽出し、がんのリスクが高まることが報告されている52遺伝子のパネルを用いてターゲットシーケンスを行った。9人/66人（13.6%）でATM、BRCA2、ERCC4、FANCC、FANCE、FANCI、MSH6、POLE、SDHA、TP53の10個のがん関連遺伝子に有害と評価されるバリエーションが見つかった。最も高頻度に認められたのはDNA修復に関連する遺伝子群で10.6%の患者に見つかった。これは966人の1000G健常

人群での頻度（1.1%）に比べて有意に高い数字であった。

肉腫の germline バリエントに関する上記2つのゲノム解析研究によって、肉腫患者では健常人に比較して、germline 遺伝子に DNA の損傷を修復する遺伝子群の有害と評価されるバリエントをもつ遺伝子を、少なくともヘテロ接合体で持っている頻度が高いことが明らかになった。

この結果は、肉腫が遺伝性のがんであることを必ずしも意味しない。肉腫の発症に関わるのか、あるいは病態や予後に関わるのかは germline（血液・正常組織）と somatic（腫瘍組織）でマッチングした DNA を用いたこれらの遺伝子バリエントのペア解析が必要であった。

2017 年に入って、次世代シーケンサー（NGS）を用いた肉腫の全エクソゲノム解析を本格的に開始したわれわれのグループは、germline での DNA 損傷を修復する遺伝子群のバリエントが肉腫の発症や病態・予後に関わると仮定すると、ゲノム情報解析においてバリエントのアレル頻度の解釈がピットホールになることに気付いた。これらの遺伝子群は germline でヘテロ接合体であれば、2 ヒットセオリーに従って肉腫腫瘍の somatic DNA ではバリエントを持つ遺伝子のホモ接合体もしくは野生型遺伝子を失ったヘミ接合体として存在するはずである。腫瘍細胞の含有量にもよるが、NGS でのアレル頻度はヘテロ接合体であれば 50% に近く、ホモ、ヘミ接合体はどちらも 100% に近くなる。

例えば、germline 遺伝子にヘテロ接合体（アレル頻度 50%）として存在し、肉腫の発症や病態・予後に関わる重要なバリエント X をもつ遺伝子があると仮定する。これまでの肉

腫ゲノム解析研究で用いられてきた原発腫瘍ではゲノムが不均一であるため、その中の例えば 12.5% の腫瘍細胞でヘテロ接合体の喪失（LOH）が生じ細胞機能に変化が生じたとする。その場合の X のアレル頻度は 56% となる。これを NGS によるゲノム解析によってアレル頻度 50% だが意味のないバリエント Y と区別することは困難であり、X を特定することができない。しかし、腫瘍細胞の 60～100% に LOH が起こっていると仮定すれば、X のアレル頻度は 80～100% になり、50% のアレル頻度である Y をもつ遺伝子と明確に区別できる。

以上の考察から、NGS を用いる肉腫のゲノム情報解析で重要と思われるいくつかのポイントが見えてくる。1) ゲノム解析の検体は、より均一なゲノムによって構成される転移再発腫瘍が有利であること、2) ゲノム解析は腫瘍組織だけでなくマッチングした血液・正常組織の両方を解析するペア解析でなければならないこと、3) 転移再発腫瘍の somatic DNA でアレル頻度の高い（80～100%）変異/バリエントの中に重要なゲノム情報が含まれている可能性があること、4) その中で LOH を示す変異が肉腫の病態や病因に関わる可能性があること、などである。

2017 年 11 月に米のがんゲノムアトラスプロジェクト（TCGA）、2018 年 1 月に独のハイデルベルグ大学と国立がん研究センターのグループによって、前者は、206 人の肉腫患者（平均年齢 60 歳、平滑筋肉腫 80、脱分化型脂肪肉腫 50、未分化多形性肉腫 44、類粘液型線維肉腫 17、滑膜肉腫 10、悪性末梢神経鞘腫 5）、後者は 49 人の平滑筋肉腫患者（平均年齢 54 歳、原発腫瘍 20、転移再発腫瘍 29）から得た凍結腫瘍組織とマッチングした

正常組織の全エクソゲノム解析の結果が公表された。われわれのグループは、55人の肉腫患者（平均年齢49歳、平滑筋肉腫37、脱分化型脂肪肉腫9、癌肉腫2他、原発腫瘍1、転移再発腫瘍54）の凍結腫瘍組織とマッチングした血液のDNAからペア解析を行った全エクソゲノム解析結果を発表した（2018年ASCO, 米国臨床腫瘍学会）。

3つの研究で共通しているのは体細胞変異が少ないことで、アミノ酸置換を伴う変異数は1MBあたり1.06～3.09であったが、これは小児のEwing肉腫や横紋筋肉腫、白血病より多い数値ではあるが、肺がんやメラノーマよりはるかに少ない数値である。実際、免疫チェックポイント阻害剤の適用基準の一つであるマイクロサテライト安定性（MSS/MSI）の評価は私たちのコホートの55人は全て安定なMSSであった。

TCGAとハイデルベルグのグループはさらに軟部肉腫ゲノムの特徴が染色体単位での大規模な遺伝子コピー数の変化（CNV）にあることを明らかにした。脂肪肉腫が主として特定の染色体領域の遺伝子コピー数の増加を特徴とするのに対して、平滑筋肉腫はより多くの染色体領域で遺伝子コピー数の減少を特徴とすることがわかった。これは、染色体2、10～13、15、16、17、19番で高頻度に認められた。特定の染色体領域の広範な遺伝子コピー数の減少や増加は、大規模な染色体崩壊と再構成である染色体破砕（クロモソリプシス）と呼ばれるメカニズムによって腫瘍発生の初期に生じ得ると考えられている。

ハイデルベルグのコホートで後腹膜原発腫瘍と肝転移腫瘍の2人の平滑筋肉腫患者の腫瘍の全染色体のCNV解析では、染色体2、10～13、15、16、17、19番の遺伝子コピー

数の減少は原発腫瘍で既に起こっており、転移腫瘍でも概略維持されていた。さらに、転移腫瘍では全ゲノム重複（Whole Genome Duplication, WGD）が起こっており、染色体の不安定性が病勢の進行とともに高まる可能性が示唆された。

遺伝子コピー数の減少を示した上記染色体領域には、TP53、RB1、PTENなどのがん抑制遺伝子やBRCA2やATM、CDK1、CHEK1などPARP阻害剤によって合成致死を誘導できる遺伝子群が含まれている。これらの多くの遺伝子の中で、肉腫の病態や予後に関わる遺伝子を同定することが次の課題になる。アミノ酸置換を伴うものの、これまで他のがんでは病的な意義が不明であったり、良性と判断されていた遺伝子変異やバリエーションでも、肉腫の腫瘍細胞では量の減少というドーゼンジ効果により機能を失う可能性が考えられる。われわれは、somaticとgermlineのペア解析によって、コホート（55人）の1/3以上の肉腫患者の腫瘍細胞において、2本鎖DNAの相同組み替え型修復に関わる遺伝子であり、遺伝性乳がん・卵巣がんの原因遺伝子として知られるBRCA2遺伝子にLOHが認められ、肉腫の予後不良のマーカーとなること、BRCA2のLOHのメカニズムとして正常アレルの全欠損という大規模な構造異常が存在することを初めて明らかにした（2018年ASCO）。本稿が発行される頃には、われわれの肉腫センターでの軟部肉腫再発転移腫瘍の全エクソゲノム解析の患者数は100人を超える。PARP阻害剤による合成致死の誘導メカニズムがBRCA2に異常をもつ肉腫の新たな治療になるかどうかは臨床試験で検証されることになるであろう。

### 3. 第25回 HAB 研究機構学術年会の報告

#### (1) 第25回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 田端 健司 (アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所)

本年5月24日(木)から3日間にわたり、第25回 HAB 研究機構学術年会および第32回 HAB 研究機構市民公開シンポジウムがつくば市産業技術総合研究所 共用講堂にて開催されました。今年度の学術年会のテーマは「人体模倣システムを用いた創薬研究基盤技術の新基軸」でした。

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。今回の学術テーマにおいては、再生医療技術を創薬基盤研究につなげる討議を活発に行いました。各シンポジウムは担当の座長先生のコラムをご覧ください。内容の充実度が伺えると思います。本会シンポジウム以外での報告としましては、ベリタス株式会社に主催いただきましたランチョンセミナー「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 憲優先生(エーザイ株式会社)も、製薬会社での応用研究の紹介が興味深く、立ち見が出るほどでありました。また、ポスター形式で行う、ランチョンブ

レゼンテーションではベストポスター賞として2件、アカデミアから渋谷 真結先生(名古屋大学)、企業から渡 隆爾先生(エーザイ株式会社)が受賞されました事をご報告いたします。受賞者への講評は組織委員の楠原先生(東京大学)、平林先生(武田薬品工業株式会社)からお二人への素晴らしい業績に対して熱いコメントを頂戴いたしました。

本年会の参加者の特徴としては、再生医療技術は裾野が広いいためか、多様な研究者が集いました。非会員の参加者や当日参加者も例年以上に多く、240名弱の参加者に聴講いただきました。参加者の関心も高く、討議も活発であり、ほとんどすべての演題でQ&Aの時間が足りませんでした。このような盛会は、演者の先生方はもちろん、プログラムを工夫して準備された組織委員の先生方のご支援の賜であり、厚く御礼申し上げます。

市民公開シンポジウムのテーマは「婦人科がんの話題」でした。佐藤 豊実先生(筑波大学医学医療系産科婦人科学)から「女性のライフサイクルの変化と婦人科悪性腫瘍」について、志鎌 あゆみ先生(同大学産科婦人科学)から「遺伝する婦人科がんとは?」、そして池上 正晃先生(中外製薬株式会社)から「抗体医薬品について」の講演を拝聴させていただきました。婦人科

の話題で一般の参加者には大変関心興味深い演題でありました。少し残念だったのが、当日はつくば市全域で一斉に催された小学校の運動会と重なった事が響き、一般の参加者が100名強と多くなかったことです。当日は天候も良く、つくば市民の運動会への熱気が勝ったという事ですが、つくば市

民が運動と健康に関心が高いという事であり、それはそれで素晴らしい日であったと思いました。

来年度は昭和大学医学部 木内祐二先生に年会長をお願いして、新しく建築中の上条記念館にて開催予定です。ますますのご盛會を祈念申し上げます。

## プログラム

■ 1日目：2018年5月24日（木）

### 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）

腎臓オルガノイドとその応用利用への取り組み

高里 実（理化学研究所多細胞システム形成研究センター）

### 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

藤瀧 航（京都大学 iPS 細胞研究所）

### 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（京都大学大学院）

### 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ーガノイドを用いた *in vitro* 腎毒性試験

大林 徹也（鳥取大学研究推進機構・先進医療研究センター）

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）

## ■ 2 日目：2018 年 5 月 25 日（金）

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 3D 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）

細胞ファイバ技術による 3次元組織培養

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）

招待講演Ⅳ

座長：長坂 泰久（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（筑波大学医学医療系産科婦人科学）

遺伝する婦人科がんとは？

志鎌 あゆみ（筑波大学医学医療系産科婦人科学）

抗体医薬品について

池上 正晃（中外製薬株式会社）

## (2) 招待講演

### I. 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)

医薬品、農薬、化学物質あるいは化粧品などにおけるヒトに対するリスク・ハザード評価については、動物倫理の課題もあり代替法による評価が進展している。近年ではヒト ES 細胞あるいはヒト iPS 細胞の研究基盤が整備され、よりヒトへの外挿性の高い試験系への期待が高まっている。本講演では、ヒト ES 細胞及び遺伝子ネットワークを用い、さらに機械学習技術を取り込んだ化合物リスク評価システムを開発されている藤渕 航先生にご講演をいただいた。

ご講演では、ヒト ES 細胞を使用するに至った経緯として、分化細胞を作製する技術的なバラつきや分化度の制御を含めた「標準的な神経細胞」を作製することが困難であったことが示され、分化させることなくヒトの多能性幹細胞の段階での試験系の系に至ったことが紹介された。ヒト ES 細胞を利用する妥当性については、各種転写因子等が分化細胞などより活性化されていることが示され、各臓器への分化あるいは分化段階によらず化学物質の反応をより鋭敏に確認できる可能性が示された。また、分化誘導段階を省くことで技術的なバラつきを排除できることや期間の短縮による生産性、利便性の向上を挙げられていた。

化合物リスク評価を実施するため、10 化合物及び陰性対照のマイクロアレイデー

タ及び qRT-PCR より、毒性評価のためのマーカー遺伝子などを特徴遺伝子とし設定されている。これらの遺伝子の選択は、発現量の動きが大きい転写因子などを、対応分析により遺伝子影響力のランク付けすることにより行われた。その上で、ベイジアンネットワークにより遺伝子ネットワークを構築することで、遺伝子間の依存性データを使用し、個々の遺伝子に存在するノイズの影響に対する頑強性を高めている。さらに遺伝毒性物質、非遺伝毒性発がん物質あるいは神経毒性物質など薬物の毒性タイプによるカテゴリ別に類型化を行い、各カテゴリ間での遺伝子ネットワークパターンを明確化させることに成功されている。その結果、ベイジアンネットワーク、類型化を加える解析は、単なる特徴量として用いた遺伝子の qRT-PCR による解析より、化学物質の毒性タイプの判定率を改善させるという結果が得られている。

以上より、ヒト ES 細胞を用い毒性リスク・ハザード評価は、単なる毒性スクリーニング・評価系にとどまらず、ヒトへの外挿性が高い手法として期待できるものであることを分かりやすくご講演頂いた。今後は、qRT-PCR からより網羅的に遺伝子発現情報が得られる次世代シーケンサーを用い、情報を蓄積し、特徴遺伝子によるネッ

トワーク解析を行われるとのことである。さらに本研究からコンソーシアムも結成され、ヒト ES 細胞及び安定な分化細胞を用いて迅速・安価・正確な化合物曝露による遺伝子発現情報を蓄積し、有効利用できるデータベース構築へ向けての活動が開始されている。新規研究基盤であるヒト ES 細

胞・iPS 細胞及び機械学習の手法を取り入れながら、より迅速に代替法により毒性スクリーニング評価を実施することが可能となることを期待させるご講演であった。

(文責：協和発酵キリン株式会社 鈴木 睦)

## II. 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 (京都大学大学院)

現代医療では、患者個々に最適な治療を判断して実施する個別化医療が求められるようになってきている。特にがんは同一病理診断名でも個人間の多様性が顕著であり、薬剤の開発、感受性(耐性)バイオマーカーの探索、耐性機構の解明などには個人差を反映する患者個々のがん組織が基本的な研究材料となる。また、がん細胞の初代培養はがん細胞の刺激や治療に対する応答性が観察できるため、患者個人のがん細胞培養は非常に有用な情報を提供する。

今回の招待講演者である京都大学大学院医学研究科の井上正宏先生が開発した CTOS (Cancer Tissue-Originated Spheroid) 法は、腫瘍組織からがん細胞を調製・培養する方法のひとつで、がん組織からがん細

胞を単細胞化することなく細胞塊として調製する方法である。CTOS 法の特徴の一つは、がん細胞の回収効率が非常に高く、患者腫瘍の特性を保持していることである。CTOS をマウスに移植した腫瘍は患者腫瘍の形態学的特徴、特にがん細胞の分化形質を保持する。例えば、大腸癌のほとんどは分化型腺癌であり、極性が何らかの形で残っているが、樹立癌細胞株の多くは極性を失っているのに対して、CTOS では患者癌の極性が保持されており、がん特有の極性に関する特徴を解析することができる。井上先生は CTOS を用いた感受性試験により抗がん薬の用量依存曲線を解析できること、同時に細胞内シグナルを観察できること、さらに CTOS をマウスに移植して治療

実験を行うことが可能であることを示された。薬剤スクリーニングを行うためには、通常は大量の均質な細胞が必要であるが、マウス移植腫瘍からは膨大な数の CTOS が一度に取れるので、CTOS をハイスループットスクリーニングに応用できることで、研究を効率化できることも示された。

*In vitro* 薬物性肝障害試験や薬物動態試験は、従来は海外で作製され輸入された凍結肝実質細胞を標準細胞として行われてきたが、日本人検体でないことや個人差を評価する系としては技術的に不十分であることなど、問題点も多い。井上先生は、日本人個人の肝細胞特性を試験するためには新たなプラットフォームを開発する必要性から、正常肝臓組織幹細胞の調製・培養法の技術革新にも取り組まれている。このような組織幹細胞は拡大培養や分化培養さらには保存が可能である。また、手術で切除された正常肝臓部分の残余組織を利用して、臨床試験並みの大規模な個人由来の肝臓組織幹細胞パネルを作製すれば、非臨床試験

で発生頻度の低い肝障害を予測することができるかもしれないと期待を述べられた。

このような細胞培養領域でのイノベーションが進行している中で、研究開発を推進するためには強固なインフラを構築する必要があることを井上先生は強調された。診療過程で生まれる残余検体（診断・治療を目的として採取された患者の臓器や体液の残存部分）が第一のバイオリソースとなるが、残念ながら我が国のバイオリソース有効利用は、国際的に大きく後れを取っていること、培養に適した新鮮な検体の供給は各医療機関に任されており、早急な対策が求められることを示されるとともに、井上先生ご自身の豊富なご経験をもとに、この課題を解決するための実際的な戦略について提案をされた。井上先生のさらなるご研究とご活躍により、人（患者）組織利用のための技術とインフラ整備がさらに発展することを願っております。

（文責：昭和大学 木内 祐二）

### Ⅲ. 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 (国立研究開発法人産業技術総合研究所)

医薬品の研究開発では、臨床試験に進む前に新規に創製した化合物のヒトでの有効性、安全性、薬物動態などを可能な限り正確に予測することが大事になっている。従来より動物を用いた *in vivo* 試験やヒト由来試料を用いた *in vitro* 試験が活用され、得られたデータをヒトに外挿する手法も種々考案されている。しかしながら、ヒトへの外挿の精度は未だ十分とは言えず、例えば薬物動態における主要なパラメータであるクリアランス (CL) のヒト予測値が実測と数倍、時には 10 倍以上異なることはよく経験する。本年度の学術年会は「人体模倣システムを用いた創薬研究基盤技術の新機軸」を主題としてシンポジウムが組み立てられ、その中で産業技術総合研究所の金森敏幸先生にヒトの組織・臓器を模倣したシステム、いわゆる organ-on-a-chip、body-on-a-chip の最近の研究動向に関する講演をして頂いた。

細胞の大きさがたかだか数十  $\mu\text{m}$  であることを考えると、細胞の培養環境を精密に制御するためにはマイクロプロセスが必要となる。すでに、20 年以上前より、MEMS (Micro-Electro Mechanical System) という分野の研究が盛んに行われるようになってきているが、その応用例の一つとして lab-on-a-chip があった。これに関連する学術集会は毎年開催

されており、最近では演題の半数以上は細胞を扱ったものという。“human-on-a-chip”、“body-on-a-chip” という概念は、2011 年に Cornell 大学の Shuler が提唱したものであるが、この SF のように思われた技術に米国の DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) は約 40 億円の資金を提供し、Harvard 大学の Wyss Institute を中心として研究が開始されたことに世界中が驚かされた。米国では、human-on-a-chip 関連の研究にその他多くの研究基金からも資金が提供され、NIH 傘下の NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences) で一元管理され一連のプロジェクトが運営されている。そして、human-on-a-chip、body-on-a-chip、organs-on-a-chip、organ-on-a-chip といった一連の技術体系は MPS (Micro-Physiological System) として一括りにされ、マイクロプロセスを利用して *in vitro* で臓器・組織特異的機能を引き出す技術を指すようになった。一方、日本においては、金森先生の主導のもと、より実用的に意義のある、言い換えれば創薬に資する MPS を開発する一連のプロジェクトが昨年度 AMED プロジェクトとして採択された。そのうちの金森プロジェクト (*in vitro* 安全性試験・薬物動態試験) の高度化を実現する organ/multi-organs-

on-a-chip の開発とその製造技術基盤の確立)は、アステラス製薬つくば研究センター内に 700 m<sup>2</sup> のフロア面積を持つ集中研究拠点が設置され、ユーザー側の製薬企業と MPS 開発ベンダーが一丸となり製品化を目指す研究として始まっている。この日本での動きと期を同じくして、米国でも 1、2 年前より、human/body-on-a-chip に焦点を当てた研究から、より実現可能性の高い organs/organ-on-a-chip の MPS 研究へとトレンドが移ってきているという。

MPS 実現のための課題としては、1) 細胞源に何を使うか (iPS 細胞、3D 培養細胞、共培養細胞)、2) 機能の誘導をどうするか (誘導した細胞を搭載するか、on chip で誘導するか)、3) 組織、臓器の連結をどうするか (直列・並列、ヒトに外挿可能な連結か)、4) on chip 検出を

どうするか (時間的、空間的に短い範囲でリアルタイムにモニタリングしたい) などが挙げられる。また、灌流液 (培地) の開発については、市場が小さいためこの開発ベンダーも作ってくれないのが悩みの種と金森先生は話されていた。

今後、MPS が真に活用されるためには、既存の種々 *in vitro* 試験法、細胞培養法では実現し得なかった新たなソリューションとなることが示されなければならないが、そのためには MPS で得られた結果を定量的にヒトへ外挿する手法の開発が鍵になってくるのではと思われる。AMED プロジェクト、金森プロジェクトから出される今後の成果発表をおおいに期待したい。

(文責：第一三共株式会社 栗原 厚)

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

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

精神性疾患は世界人口の2%が罹患しており、その治療にかかるコストはおよそ8000億ドルにもものぼるといわれている。しかしながらその治療満足度は必ずしも高くなく、画期的な治療薬もあまり生み出されていない状況である。特に、アルツハイマー病治療薬開発における成功確率は、2002年から2012年までで0.4%と、極めて低い状況にある<sup>1)</sup>。脳においては、神経細胞同士によって形成される複雑な神経回路網の中で情報の伝達や処理が行われているが、従来の医薬品開発で行われてきたような単一の標的分子に焦点を当てたシンプルな「線形的」反応仮説（例： $A\beta$  負荷の減少はアルツハイマー病の治癒につながる）に基づく創薬では、中枢神経性疾患のもつ複雑さに対応しきれない<sup>2)</sup> ことも、本領域の画期的新薬が生まれにくい一因と思われる。一方で、「非線形」な反応過程を含む複雑なネットワークを数学的に取り扱う技術やツールも開発されてきており、このような技術を創薬・開発のフレームワークに上手に取り入れることで、複数標的を考慮に入れた適切な薬剤の併用法の提示や、新たな標的の発見につながる可能性がある。

Dr. Geerts は、上記背景の下、中枢領域のQSPのプラットフォームモデル構築を進められてきており、これまでに統合失調

症やアルツハイマー病に関する数々の解析結果を発表されている。本モデルには各種ドパミンやセロトニン、GABA、NMDA型グルタミン酸受容体を含めた30以上の異なる標的受容体が含まれており、これら膜受容体の活性化と電位依存型イオンチャネルの反応との関係も組み込まれている。またイメージングや死後脳を用いた研究データに基づき、疾患の病態生理に応じた各種神経伝達物質の変動についても記述されているとのことである。更に、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病等を対象とした数々の薬剤の臨床試験データ（PANSS total/negative、ADAS-Cog、UPDRS等）を用いたキャリブレーションを行うことで、各種標的受容体への薬物の結合に応じた神経回路の各部位での電位変化から臨床効果の予測までを行えるモデルとなっている。

本特別講演では、上述のQSPモデルを用いた解析事例（既報）が幾つか紹介された。セロトニン受容体5-HT<sub>4</sub>に対する新規のパーシャルアゴニストPF-04995274は、げっ歯類を用いた実験において認知機能促進効果がみとめられていたが、本モデルを用いて scopolamine 誘発認知機能障害に対するヒトでの改善効果を予測したところ、むしろ認知機能を悪化させると予測された。実際の臨床試験結果は予測結果を

支持する結果であり、本モデルの妥当性が示された<sup>3)</sup>。また、A $\beta$  ベースラインの違いが各種薬物(BACE 阻害薬、 $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬、抗 A $\beta$  抗体) のアルツハイマー型認知機能障害治療効果に及ぼす影響を、数々の臨床報告例を活用して解析した事例では、A $\beta$  低負荷状態ではいずれも ADAS-Cog スコアを悪化させる一方で、A $\beta$  高負荷状態では ADAS-Cog スコアが改善される可能性が示された<sup>4)</sup>。講演の後半では、新たな取り組みとして、tau 蛋白の細胞内への異常な蓄積が引き起こす種々疾患(アルツハイマー病含む) への QSP モデル活用に関する活動内容(MAPTA; Modeling Alliance of Systems Pharmacology in Tauopathies) も紹介された。本活動は、*in silico* モデリングとヒト iPS 細胞由来の神経細胞でのデータ(各種イオンチャネルに対する影響の評価) を組み合わせ、神経軸索での活動電位伝播への tau 蛋白と薬剤の影響を評価する試みである。FDA や製薬企業も参画している催不整脈リスク評価

システム構築活動(CiPA) のように、今後、産官学連携の下で活動が展開されると、アルツハイマー病治療・創薬の新たなきっかけが掴めるのではと感じた。

以上、Dr. Geerts の特別講演概略を紹介したが、細胞レベルのバイオロジーから臨床効果までを繋ぐ translational な取り組みとして、大変興味深く拝聴した。講演の終盤で先生も少し触れられていたが、Big data を用いた各種オミクス解析から生体システムの各因子の新たな関連性・相関性を見出した上で、iPS 細胞や組織工学を用いた実験 data を取り入れながら QSP モデリングによりネットワーク上の各因子同士の定量的因果関係を明らかにするというように、wet/dry の最新技術を相補的に活用することで、中枢神経領域の合理的且つ画期的な創薬が将来的に可能となってくるかもしれない。今後の更なる研究の進展が期待される。

(文責:アステラス製薬株式会社 長坂 泰久)

## 参考文献

- 1) *Alzheimers Res Ther.* (2014) 6, 37.
- 2) *Eur J Pharmacol* (2017) 817, 38-45.
- 3) *Advances in Alzheimer's Disease* (2013) 2, 83-98.
- 4) *Alzheimers Res Ther.* (2018) 10, 1-14.

### (3) 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」

#### S1-1 *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)

#### S1-2 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)

#### S1-3 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)

#### S1-4 腎臓オルガノイドとその応用利用への取り組み

高里 実 (理化学研究所多細胞システム形成研究センター)

近年、iPS 細胞技術やオルガノイド研究の進展により、ヒトの生体を模倣した様々な *in vitro* モデルが開発され、前臨床段階における化合物選択やヒトにおける薬物動態・毒性予測への応用化に関する議論が活性化している。このような新規モデルは、従来の評価系に比べて複雑な機能を保持していることが多く、これまで予測し得なかったヒト生体機能に関して評価することが可能になってきた。シンポジウム I では、様々な臓器モデルにおける最新の研究成果について、石田誠一先生 (国立衛研)、鈴木郁郎先生 (東北工大)、内藤篤彦先生 (東邦大)、ならびに高里実先生 (理研) の 4 名にご講演をいただいた。

石田先生には「*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」のタイトルでご講演いただいた。薬物動態及び肝毒性研究ツールのゴールドスタンダードとして、凍結ヒト肝細胞が広く利用されている。これらが創薬研究等に有用

であることに間違いはないが、個人差・ロット差や供給体制の問題、また長期培養に伴う酵素活性等の肝機能の低下など、問題点も多く残されている。そのため、近年ヒト iPS 細胞から分化誘導された肝細胞様細胞や HepaRG 細胞などの培養細胞の開発、改良が進められてきた。他方、肝機能維持を目指した培養手法の改良や培養基材の開発も行われている。本発表では、石田先生が参画する研究プロジェクトの研究成果を中心に、様々なヒト肝細胞様細胞の特徴や培養基材、培養手法の紹介がされた。ヒト肝細胞様細胞の比較では、市販の iPS 由来肝細胞や HepaRG 細胞、Hepatocells (Corning 社) 等における薬物代謝酵素の構成的発現や酵素誘導性の比較解析の結果が紹介された。これら細胞では、発現する酵素の種類やその発現量、さらには誘導性に大きな細胞間差が認められていた。凍結ヒト肝細胞を代替するにはまだ改良が必要であるが、特徴を把握した上で特定の用途に利用可能

な細胞も開発されつつあると感じた。培養基材・培養手法に関しては、シリカファイバーからなる三次元培養担体 Cellbed を用いることでヒト肝癌由来の HepG2 細胞でも微小胆管様構造を構築できることなどが紹介された。最期に、近年注目を集めている生体模倣培養系について、最近開始された AMED プロジェクトと併せて紹介がなされた。欧米に比べると我が国におけるこの分野の研究は遅れている感があり、本プロジェクトにより、個々の組織細胞の成熟化・高度化も進むと思われ、その発展に期待したい。

鈴木先生には「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」のタイトルでご講演いただいた。前臨床試験に利用可能なヒト神経系の薬効・毒性評価系が十分に確立されていないため、中枢神経毒性は臨床試験において認められる最も多い毒性の一つであり、医薬品の開発中止要因となっている。鈴木先生の研究室では、平面微小電極アレイを利用して、iPS 細胞由来の神経細胞により構築した神経ネットワークの機能を評価可能なシステムを構築している。このシステムでは、微小電極をアレイ様に配置した基板上で神経細胞を培養して、神経細胞の電気活動を細胞外で計測可能であることから、細胞活動を非侵襲的に長期間観察することが可能である。本発表では、中枢神経系の重篤な毒性である痙攣をターゲットした解析の例をご紹介します。まず、痙攣発作を誘発する陽性対照物質と有さない陰性物質を用いて本評価系で評価して様々なパラメータを取得した後、痙攣様発火に重要なパラメータである同期バースト発火を正確に検

出する 4-step method、同期バースト発火の周期性を定量化する Periodicity 法などの開発が紹介された。その後、人工知能を利用することで、得られた多数のパラメータから痙攣誘発性薬物を 90%以上の精度で同定可能となったことが紹介された。限られたデータセットでの評価ではあるが、*in vitro* 評価系と人工知能による判定システムを体系的に利用した本評価系は、化学物質のヒト中枢神経系に対する作用を非臨床段階で評価可能であることから、作用機序を考慮した薬効評価系としての活用、さらには安全性評価系への応用が期待される。

内藤先生には「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」のタイトルでご講演いただいた。近年、がん患者の 5 年生存率が著しく改善したことに関連して、過去にがん治療を受けた患者の中で心不全を含む心疾患による死亡率上昇が報告されている。今後、同様のケースが増えることが予想されることから、抗がん薬の心機能への影響を評価する方法の必要性が、医師、患者、製薬企業及び規制当局から課題として提案されてきている。ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (iPS-CM) は、薬剤誘発性 QT 延長リスク評価への応用研究が盛んであるが、心収縮に関する応用性の検討事例は少ない。最近開発された Motion Field Imaging (MFI) は、画像解析により心筋の拍動挙動を評価でき、心筋の収縮力評価に応用できることが期待されている。内藤先生は、tyrosine kinase inhibitor や anthracycline 系を含む複数の抗がん薬について、MFI を用いて心機能を評価したところ、ヒトで認められる陰性変

力作用を明瞭に観察できることを明らかにした。また、本システムでは収縮力評価と併せて心拍数の計測も可能であるが、iPS-CMの心拍回数と収縮力の関係は、ヒトとは異なり、マウスやラット様の陰性階段現象を示すことも紹介され、iPS-CMを用いた心筋収縮評価に関する limitation についても説明された。今後、内藤先生が提案された手法により、心筋収縮力評価という新たな応用性が、iPS-CMを用いたアッセイに加えられることになると考えられた。

高里先生には「腎臓オルガノイドとその応用利用への取り組み」のタイトルでご講演いただいた。腎毒性を前臨床で評価するためには、現時点で動物を用いる試験が第一選択となる。効率的な医薬品開発のために腎毒性を評価する方法の確立は望まれているが、複雑な極性を持った機能的な腎臓様細胞を *in vitro* で用いることは未だ困難とされている。高里先生は、iPS細胞を用いた腎臓オルガノイド研究を先駆的に進めておられ、本演題ではその最新の情報を紹介された。腎発生は、2種類の幹細胞が主要な原基となり分化が進行するが、オルガノイド技術を用いることにより、この異なる幹細胞のそれぞれから集合管とネフロン

への分化を *in vitro* で再現することに成功した。同オルガノイドには間質組織や血管なども含まれているため、極性を持った組織の構築が部分的に認められていた。同オルガノイドは、再生医療研究への応用を目指す一方で、腎毒性評価応用に向けても研究を進められ、例えば、シスプラチンの腎臓オルガノイドに対する毒性は、近位尿細管様部位で限局的に発現することが観察できた。今後、血液と原尿の動態を再現することにより、評価系としての精度が上がることが期待される。

以上、本シンポジウムでは、肝臓、神経系、心臓及び腎臓に関する各種新規ヒト *in vitro* モデルの最新情報が紹介された。iPS細胞技術は、薬物動態・安全性評価に関する新規モデルの開発を牽引しているが、従来の評価系との優位性に着目する一方で、実用化に向けた課題についても十分理解する必要性が感じられた。今後、新規評価系の実用化に向けて、アカデミアと創薬現場の研究者による積極的な協同が同分野の発展に大きく貢献しうると思われる。

(文責：武田薬品工業株式会社 篠澤 忠紘  
静岡県立大学 吉成 浩一)

## (4) 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」

#### S2-1 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)

#### S2-2 腎幹前駆細胞由来オーガノイドを用いた *in vitro* 腎毒性試験

大林 徹也 (鳥取大学研究推進機構・先進医療研究センター)

#### S2-3 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)

#### S2-4 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)

#### はじめに

21 世紀の細胞工学にとって、山中伸弥京都大学教授らによるヒト iPS 細胞の発明や、CRISPR-Cas9 に代表されるゲノム編集技術の発達は、これまでの技術的困難を一変させた偉大なブレイクスルーであることは言うまでもない。そして今や、その影響は創薬研究や *in vitro* 試験法開発においても無視できない大きさとなって波及している。本シンポジウムでは、細胞工学技術を駆使し、最先端の研究を行う産学の 4 名の先生方にご登壇いただき、非臨床創薬研究に使用する細胞および安全性試験法の開発、製薬企業における評価事例の紹介、さらにはアカデミア発の創薬研究事例まで、細胞工学の新技术が創薬研究にもたらしたインパクトとその将来の可能性について、幅広い議論を交わしていただいた。

#### 【S2-1】水口 裕之

ヒト iPS 細胞から分化誘導した各種細胞は、毒性試験や薬物動態試験等の様々な創

薬研究のための新規細胞ソースとして期待されている。本講演では、演者のグループでこれまでに開発されたヒト iPS 細胞由来肝細胞および小腸上皮細胞についてご紹介いただいた。

ヒト iPS 細胞由来肝細胞の用途として、通常毒性評価や薬物動態評価だけでなく、初代肝細胞でこれまでできなかった、個人の遺伝的なバックグラウンドを反映した実験が期待される。演者らは、進行性家族性胆汁うっ滞 2 型 (PFIC2) の疾患モデルとなるヒト iPS 細胞由来肝細胞を作製し、BSEP の細胞内局在異常が疾患の原因であることを解明した。

また、バルプロ酸処理と Rad51 発現ベクター導入を組み合わせることでヒト iPS 細胞におけるゲノム編集効率を向上させる手法を開発し、CYP2C19 の poor metabolizer 細胞をゲノム編集で人工的に作製することを現在試みている。

iPS 由来小腸上皮細胞においては、FoxA2 と Cdx2 をアデノウイルスで遺伝

子導入することで、villin 陽性細胞がほぼ100%の細胞を開発することに成功した。肝臓 - 小腸の複合モデルを構築し、アミオダロンの肝毒性がビタミンD<sub>3</sub> とリファンピシンの処理で増強、グレープフルーツジュースの処理で緩和することを示した。これらの結果はCYP3Aによるアミオダロンの代謝物が毒性発現に寄与していることを示唆しており、ヒトiPS細胞由来細胞により構成された本モデルによって生体における毒性発現が再現できる可能性を示している。

iPS細胞やゲノム編集、ウイルスによる遺伝子導入といった細胞工学技術の組み合わせにより、これまで利用の難しかった細胞の開発が急速に進んでいることを感じさせる講演であった。

## 【S2-2】大林 徹也

ARCH-Toxプロジェクトでの*in vitro*腎毒性試験法構築の経験を元に*in vitro*毒性試験構築のプロセスや留意点を、①簡便さ、②多施設再現性、③一定品質のサンプル、④検出系、の4つの観点からご講演いただいた。

演者らはラット腎臓のS3領域から単離したKS細胞を用いて腎構造体を作製し、*in vitro*腎毒性評価系を構築した。KS細胞を3次元培養すると、2～3週間もの期間、尿細管様の構造が伸び続けるが、シスプラチンを処理するとその伸長は阻害される。その計測方法としてデコンボリューション機能を有する蛍光顕微鏡、高速3次元イメージングが可能なライトシート顕微鏡、非侵襲で3次元画像解析が可能な光干渉断層像撮影法(OCT)といった手法を利用

し、細胞死や3次元構造体の体積、表面積、管の伸長率、管構造のちぎれ(真球度、切断)をエンドポイントとした。これらをプロトコルとしてまとめ、多施設再現性の確認を行うことで、頑健性と定量性に優れた*in vitro*腎毒性試験法を構築することができた。

試験の目的およびエンドポイントを明確にすること、また、検出系の選択も系の構築に重要である。今回演者らは再現性向上のために、特別なスキルを必要とせず、作業工程がシンプルなプロトコルを確立した。また、試験に用いるオーガノイドの品質確保においては、培地や添加物質のロットチェックも重要な要素であることが述べられた。

人体模倣システム研究はともすると複雑な培養系を志向しがちであるが、その将来の普及や標準化を見据えた際に学ぶべきことの多い、大変示唆に富む講演であった。

## 【S2-3】手塚 和宏

近年、細胞工学的あるいは組織工学的技術の進歩には目覚ましいものがあり、細胞を高機能化する研究が進められている。製薬企業における創薬研究においても、薬物作用を高次に検証できる*in vitro*評価系としてのデバイス化にも注目が集まっている。本講演では、サンドイッチカルチャー法による肝細胞3次元培養法による自社内での薬物動態評価結果を交えつつ、3D-バイオプリント技術の現状と今後の期待についてご講演いただいた。

肝臓は薬物の代謝および排泄に大きく関わる臓器であるが、その構成には複数の細胞が関わっており、それらを3次元共培養

することで、各細胞およびオルガノイドとしての機能性の向上が期待できる。演者らは、3D-バイオプリント肝臓に対して、アセトアミノフェン (APAP) をモデル化合物として評価したところ、ヒトに APAP 投与後の血中でも確認されるグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体およびグルタチオン抱合体への代謝が認められ、人体における反応の再現性があることを立証していた。APAP は、その代謝過程における活性化により、特にヒトにおいて肝毒性が認められる薬物としても知られている。今回、本評価系に APAP を反復暴露させた場合のグルタチオンレベルをモニターしたところ、肝細胞へのストレス負荷についても再現が認められたということであった。また、比較的長期間を経時的に評価できることで、APAP の作用をダイナミックに評価できる系であることを紹介された。今回、体内からの排泄に複数の代謝酵素や排泄過程が絡み、細胞毒性などへの作用もある APAP を用いたことで、3D-バイオプリント肝臓の機能を複次的に評価できていたことが印象的であった。

先進の組織工学技術について、実際に製薬企業が検証に乗り出している状況を窺わせるものであり、更なる実用化研究に拍車がかかることに期待したい。

#### 【S2-4】池谷 真

iPS 細胞は、健常人のみならず患者からも樹立が可能であるために、特定の疾患や病態の発生メカニズムの解析などの研究に用いられている。本講演では、進行性骨化性繊維異形成症 (FOP) の病態を iPS 細胞技術で再現し、それを評価系として応用す

ることで新たな治療薬の創出に応用する研究についてご紹介いただいた。

FOP は筋肉中にある幹細胞が骨組織化する疾患であり、多くは外科的処置により異形成化した骨組織を除去することが試みられる。しかし、これにより骨組織化がむしろ憎悪するという問題があり、新規薬物治療法が期待されている。これまでの研究で、罹患者の 90% 以上にキナーゼドメインの遺伝子上の変異が認められることが分かっており、アクチビン A による BMP シグナルの異常活性化が原因であることが指摘されている。演者らは、FOP 患者由来の iPS 細胞を作成し、そこから間葉系間質細胞 (MSC) を作成することで、アクチビンによる BMP シグナルの活性化を *in vitro* で再現することに成功した。また、免疫不全マウスに FOP 患者由来の MSC を移植することで *in vivo* でも異所性骨形成モデルの作製に成功したという事実には驚かされた。さらに、MSC を用いた *in vitro* 評価系を用いて新規治療薬候補化合物を探索するために 6809 化合物についてスクリーニングを行ったところ、76 化合物に軟骨分化抑制が認められたことを紹介された。

今回ご紹介された研究成果は、まさに患者由来 iPS 細胞化技術を用いて、病態モデルを *in vitro* および *in vivo* で構築し、そこから新規薬物候補を探索した成功事例であり、今後の企業の創薬戦略にも大きなインパクトを与えるものであろう。また、本研究により有用性が支持された、既に市場にあるラパマイシンの FOP を標的とした治験が進められており、本研究が真の結実を迎える段にあることを知り感激を覚えた。

## おわりに

近年の細胞工学技術の進歩に、改めて目覚しさを感じさせる内容であった。かつて“新技術”と呼ばれるものは得てして、創薬現場や臨床への応用までに時間を要するものであったが、今回ご講演いただいた先生方の研究は、常に実用化を視野に入れたものであり、既に高い次元でそれを実現しているものであった。ご講演には、その創薬研究や臨床研究現場の臨場感も漂ってお

り、各講演後には多くの質疑が寄せられた状況を見ても、聴衆の関心の高さを物語っていた。末尾ながら、貴重なご講演をいただいた4名の先生方に改めて深謝するとともに、ご研究の益々の発展を祈念したいと思います。

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

## (5) 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」

- S3-1 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)
- S3-2 バイオ 3D 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)
- S3-3 細胞ファイバ技術による3次元組織培養  
竹内 昌治 (東京大学生産技術研究所)
- S3-4 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)

## はじめに

医薬品開発において、細胞培養システムは、探索段階の多検体スクリーニングから、開発段階のヒト予測を含めた定量的プロファイリングにまで、幅広く活

用されているが、必ずしも臨床結果への translatability が十分とは言えない。近年、細胞工学手法の発展と共に、従来の平面細胞培養の課題であった、複雑な生理学的環境の再現および高次機能の長期維持が可能

になりつつある。特に、サンドイッチ培養・共培養から積層培養、細胞シート含む三次元培養、スフェロイドやオルガノイド形成等、多岐にわたる細胞培養システムは、培養培地・細胞外マトリクスの検討、マイクロパターンをはじめとする基材開発、また、バイオプリンター技術やマイクロ流体デバイスにまで拡がり、その進展に大きな期待が寄せられている。本シンポジウムでは、これら細胞工学手法を用いた細胞培養システムの開発でご活躍されている4名の演者の先生方に、最先端の研究内容と創薬現場での実用化に向けた将来展望に関してご講演頂いた。

### 【S3-1】 小島 伸彦

スフェロイドの歴史は長いが創薬現場で実用化されている例はまだ少ない。理由として製薬企業のニーズを満たす細胞性能を引き出すに至っていないことや、作製されたスフェロイドの均質性の問題などが考えられる。従来のスフェロイド作製技術では主に細胞自身が持つ接着能に依存した方法を取っていた。これに対し、小島先生が採ったアプローチはより積極的かつ迅速に細胞を凝集させる点が特徴である。第一世代の手法としてまずアビジンとビオチンの結合力を利用したものが紹介された。細胞表面を適度にビオチン化加工し、4価のアビジンをあたかも瞬間接着剤のように使って細胞同士の凝集を図るものである。異なる細胞同士を混ぜて凝集させると、はじめこそランダムに寄せ集まるが、次第に同種の細胞同士が集まって自己組織化する性質を利用している。第二世代の手法として紹介されたのは、細胞表面

を加工することなく迅速に凝集させることを目指したもので、具体的にはメチルセルロースを3%分散した培地に細胞とアルギン酸ハイドロゲルビーズの懸濁液を液滴吐出する方法である。メチルセルロースは水分を吸い取る性質があり、細胞とアルギン酸ビーズの塊は瞬時に脱水され凝集する。アルギン酸ビーズは細胞間に流路のように配置するが、後にアルギナーゼで消化すると培地を通す隙間としてよい具合に残ることである。従来法で作製されるスフェロイドは内部への培地供給が不十分なためか壊死することが問題であった。この点を解決する手法として画期的である。この手法は例えば、細胞外マトリクスの添加や異種細胞との組み合わせなどとの相性もよく、今後の応用、発展に期待を感じさせる技術である。

### 【S3-2】 井出 いずみ

サイフェーズ社は近年、三次元細胞積層システムを用いて剣山上に積み上げ、厚みを有する立体構造体を作製する技術を開発して注目を集めている。この構造体は長期培養の間に細胞が自己組織化し、生体に近い性質と機能を持つことが特徴とされる。過去にはこの技術で作製された凍結初代ヒト肝細胞とマウス胎児繊維芽細胞の混合培養塊の解析が中心であった。今回は、マウス細胞の影響を除くため新たにヒト由来初代細胞のみで作製された完全ヒト化肝臓構造体の性質と、これを用いた毒性試験評価の結果などが紹介された。得られた構造体は1ヶ月以上に渡って高い生存率を示すこと、主要代謝酵素やトランスポーター遺伝子は初期値を概ね維持すること、リファン

ピシンによる誘導も確認されるとのことであった。毒性試験では通常のスフェロイドを比較対照としながら、ATP 産生量、アルブミン産生量、尿素産生量、病理評価の結果が紹介された。概ねスフェロイドよりも毒性検出感度は高いとのことで、特に長期毒性を意識した *in vitro* 培養試験に有用性を感じさせるものであった。一方で、薬物曝露は構造体表面からのみなのか？などの素朴な疑問は残っており、例えば輸送実験などの薬物動態試験を意識した利用については、結果の解釈や *vivo* への外挿性などの観点で今後のデータ蓄積に期待したい。また、通常のスフェロイドで見られるような中心部の壊死もほとんど認められず 1 ヶ月もの長期間培養維持できる理由についても大変興味あるところで、Microphysiological systems (MPS) の視点からは、例えば作製された構造体の内部における酸素、栄養の要求量・供給量など詳細なメカニズムの解明が待たれる。

### 【S3-3】 竹内 昌治

再生医療に供する組織や臓器を作製するには、異種細胞から構成される複雑な三次元構造を再現・構築する組織培養法の技術開発が求められている。心筋や網膜等の比較的シンプルな構造の細胞組織と異なり、肝臓や膵臓では、血管等を含む様々な種類の細胞が、三次元的に微小配置された構造を形成・体液の循環を介し、生体分子の取り込み・分泌排泄・ろ過などの複雑な機能を発揮している。本発表では、マイクロ流体デバイス技術を用いて作製したハイドロゲルのファイバ内に、細胞を三次元的に培養する方法について発表された。コアシェ

ル型の形態を保持したファイバに、コアである細胞や細胞外基質（例；コラーゲン）と、シェルであるアルギン酸カルシウムを混合することにより、均一直径のゲルビーズを作製することができ、操作性ならびに細胞機能性の向上が期待される。また、コア直径は 100 ミクロン程度のため、内部の三次元組織に栄養分を拡散供給できるため、中心壊死することなく長期培養も可能である。それにより、血管、筋肉などのファイバ状の組織を細長く形成できたり、これら異種組織が結合した構造体も作製可能になる。さらに、ファイバ形状の細胞組織を、立体的に織ったり巻いたり束ねたりして組み上げることで、高次機能を維持した組織を作製した。また実際に、膵島細胞等をファイバに内包し、糖尿病疾患モデルマウスに移植することで、マウスの血糖値を正常化させることができ、ファイバ状の細胞組織は生体内でも機能を発揮し、移植片として応用できる可能性が示唆された。また、細胞治療のみならず、創薬応用においても、皮膚組織を用いた経皮吸収評価、局所刺激等の安全性評価への実用化に向けた検討が紹介された。本細胞ファイバ技術は、様々な組織の三次元組織培養に応用でき、今後の再生医療ならびに創薬研究の基盤技術として幅広い適用が期待される。

### 【S3-4】 佐藤 紀一

近年、生体により模倣した臓器機能をマイクロ流体デバイス上に集積させた Organ-on-a-Chip あるいは MPS の創薬応用への期待が、薬理・毒性評価のみならず、薬物動態分野の定量的予測においても大きくなりつつある。特に、従来の *in vitro* model

では予測精度が不十分であったり、動物を用いたアプローチでは種差が懸念される、消化管吸収・代謝、肝胆動態、腎臓排泄ならびに脳移行性等の評価において、MPSへの期待が高い。本研究では、薬効標的組織である癌細胞、小腸・肝臓の細胞に加え、胃や十二指腸の環境を模倣した人工胃腸液を組み込んだマイクロ流体デバイスを開発し、消化管吸収・代謝モデルとしての有用性を検討した。複数の抗がん剤で検証した結果、期待通り、人工胃腸液で分解されず、小腸上皮細胞で吸収されやすく、肝細胞によって代謝されにくい、あるいは、活性化される抗がん剤のみが、抗がん活性を示すことが実証された。さらに、流路を循環させた数センチ四方のチップ上に、心臓および癌細胞と共に、糸球体ろ過機能を搭載し

たマイクロ腎排泄モデルを設計・試作した。本チップで溶液を循環させると、低分子化合物のみが選択的に腎排泄されることが確認された。また、血漿蛋白結合率ひいては循環溶液中の残存率が異なる抗がん剤に関して、臨床報告と一致した抗がん活性を得ることに成功した。今後、ヒト動態の定量的予測の精度を向上させる上で、多臓器連結モデルの可能性も見据えたデバイス・流路デザインならびに細胞の開発、検証モデル化合物の拡充、数理的モデルの導入がMPSの更なる発展に繋がるだろう。また、トランスレーショナル・バイオマーカーやPKPDモデル解析への応用も期待される。

(文責：千葉大学大学院 伊藤 晃成  
エーザイ株式会社 小森 高文)

## (6) 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」

S4-1 疾患トランスクリプトームデータ及び動的病態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)

S4-2 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)

S4-3 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)

S4-4 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)

### はじめに

生物の多様性をそのまま理解しようとするのがシステム生物学であり、それを観察する手段がオミクス技術と言えるであろう。そしてそれらをモデリングで精密に解析することで、新しい薬効を探索し、臨床試験を効率化する流れが大変な注目を集めている。しかし、これを実践しようとする複雑さや技術の不安定性を前に途方にくれることも多いのが実情である。本シンポジウムでは、この難問を先進的な取り組みで解決した最新の事例のご紹介をパイオニアの先生方をお願いした。

### 【S4-1】 清澤 直樹

非臨床研究から臨床研究に遷移するステップで、システムズモデリングが企業の創薬にどのように貢献しうるかについて、実例をもとにご講演いただいた。創薬には data-intensive な社内外データのフル活用

が重要であるのは言うまでもない。しかし、トランスクリプトームの文献情報はバラツキが大きく、一般に利用性が低いとみなされがちである。ここで最初の優れた着眼点は、個々の遺伝子の増減については報告間の差が大きいが、シグナル伝達経路の活性化、非活性化との視点でまとめると、良い再現性が得られる場合が多いという点である。

その観点から文献情報を精査した結果、COPD の患者には Th2 サイトカイン経路が活性化するものと Th17 サイトカインのものに大別され、また動物疾患モデルにもそのようなクラス分けが可能であることが分かった。したがって、候補化合物の効果もこのクラス分けによって異なる可能性が考えられた。一方で候補化合物の動物実験の薬物動態の解析から、薬物の血漿中濃度、あるいは血漿中遊離型濃度だけでなく、気道 ELF 中濃度が重要と示唆された。

このような知識に基づいて、PDE4/7 阻害剤の臨床試験において、まず COPD の患者をサイトカイン経路の活性化に基づいて分類できるようなバイオマーカーを評価する、そして気道 ELF 中の薬物濃度も評価する、以上、2つの対応をとった。このような戦略を社内で合意するまでにはいろいろな議論があつたが、システムズモデリングの解析はその議論の方向性を定めるのに大変有用であつたとのことである。

モデリングは結果が当たるか当たらないかが議論になるが、そうではなくて知識を総動員して解析し、その解析結果から学ぶことが大事とのコメントが大変印象的であつた。

#### 【S4-2】黒田 真也

トランスクリプトームやプロテオミクスなどのオミクス技術を統合するトランスオミクスについて、特にインスリンシグナルの解析事例をご講演いただいた。鍵となるのは、短時間の活性化機構としてタンパク質リン酸化に着目した点、そしてシグナル経路別に因果関係の流れをマッピングする階層間メカニスティック解析であるように思われる。

シグナル伝達に由来する代謝物変化は、比較的短期間であれば（60分以内）、酵素量の変化は伴わず、リン酸化を介する活性調節に依存することが多い。そこで培養細胞で特定のシグナル経路を活性化し、その結果リン酸化されるタンパク質をリン酸化プロテオームで探索した。次にメタボロームを実施してリン酸化されたタンパク質とそのプロダクトの変化とを関連づけた。この作業により、メタボロームの変化から特

定のシグナル経路の活性化を推定することが可能になった。

一方で、より時間がかかる活性調節は酵素量の変化を伴う。したがってシグナル刺激に対応する転写因子のリン酸化やその発現制御を調べることで、その転写因子が関与するタンパク質の発現制御を推定できる。その結果、短期間の変化と同様にメタボロミクスと関連づけも可能になる。

このような技術をインスリンシグナルの解析に用いたところ、その制御は2相性のインスリン濃度依存性を示し、それぞれの生理的役割の解釈が可能になった。さらにこれを病態モデルである ob/ob マウスに適用することで、疾患時と正常時で制御するシグナルは変わらないが、転写因子、発現制御、そして代謝物と下流に行くにつれて変化が広がるとの疾患の本質的理解に繋がったとのことである。

オミクスの技術は沢山の情報の選別、解釈、再現性に苦しむことも多いのであるが、このように階層化して因果関係を含めて系統的に解析することで、生物の本質に迫る研究に結実することを見事に示していただいたように思う。

#### 【S4-3】大石 昌代

システムアプローチを生化学的・生理学的ネットワークに基づいた解析、Empirical approach を、臨床データを説明するための数学的記述として定義した後、臨床開発段階におけるシステムアプローチの事例を紹介いただいた。薬物動態の話題として、トルテロジン AUC の日本人と韓国人の人種差について、固有クリアランスに変換し、共分散解析を行うことで、被験

者集団における *CYP2D6* 遺伝子型の偏りで説明できること、5HMT とケトコナゾールとの薬物相互作用において、5HMT の血漿中および尿中排泄量を用いて決定したケトコナゾールの P-gp に対する *in vivo*  $K_i$  値は、*in vitro*  $K_i$  値と同程度の値を算出することに成功した。治験の計画に活かすための QSP モデルの活用事例として、スタチンと PCSK9 阻害剤の単剤の QSP モデルを統合することで、併用効果における相加・相乗作用の有無の評価、また、LDL 受容体発現量が低下した患者での併用効果の推定が行われた事例を紹介された。臨床開発段階においても、Research Question に応じてアプローチを使いわけることの重要性、システムアプローチを利用することで、医薬品開発に貢献する情報を取得できる点を強調された。

#### 【S4-4】 佐山 裕行

International consortium for innovation and quality (IQ) が行った QSP の利用に関するアンケート結果を紹介していただいた。ターゲットバリデーションなど創薬初期から、用法用量や併用効果の推定など臨床開発段階まで、QSP モデル活用されていること、がんや自己免疫疾患が中心となっており、今後、神経疾患領域への拡張が期待されている。また、QSP モデル構築のワークフローをご紹介していただいた。とりわけ、QSP モデルを構築する目的の設定、また膨大な生物学・生化学的情報を統合する必要があることから、人的ネットワーク構築、QSP モデルの堅牢性の検証の重要性を強調された。QSP モデルを用いた sensitivity analysis を用いることで、新た

な research question の創出など、活用事例を紹介された。一般的に QSP モデル構築には 6 ~ 12 ヶ月という期間がかり、前述の通り、膨大な情報処理や開発コストを伴うことから、バイオインフォマティクスとの連携、継続的活動によるモデル構築力の育成など、インフラ構築の重要性も強調された。

#### おわりに

QSP は、生物のシステム情報に基づいたモデル解析であることから、ターゲットバリデーション、用法用量や複数の薬剤の併用効果予測、患者選択など、医薬品開発の成功確率を高めるため、その利用用途は多岐に渡る。成功事例の共有により、今後加速度的に発展し得る研究料域となり得ることが、明確となった。システムにおける薬剤応答性を定量的に議論する上で、複数の階層での生化学的・分子生物学的反応を統合的に捉える技術であるトランスオミクス解析の貢献は非常に大きい。各 QSP モデルは、個別の薬物応答に限った利用ではないことから、資産として蓄積し、連結していくことで、いずれは個体での応答を事前にシミュレーションで解明できる時代がくることを強く感じさせるシンポジウムであった。

(文責：東京大学大学院 楠原 洋之  
千葉大学大学院 樋坂 章博)

## (7) ランチョン・プレゼンテーション

年会 2 日目昼食時に、細胞工学系研究者と薬物動態系研究者との交流の場として、ランチョンプレゼンテーションを企画いたしました。オーガナイザーの金森敏幸先生（産業技術総合研究所）、柿木 基治先生（エーザイ株式会社）、手塚 和宏先生（アステラス製薬株式会社）他、組織委員の先生方のご尽力により 29 題の発表が集まり、本年もランチョン・プレゼンテーションは盛会のうちに終了いたしました。

また、選定委員によりベストポスター賞として、渡 隆爾先生（エーザイ株式会社）、渋谷 真結先生（名古屋大学大学院）が選定され、学術年会閉会時に表彰が行われました。

### ポスター演題

- 1 Proximal tubule-on-a-chip を用いた MATE2-K 発現メカニズムの解明  
福田 保則（東レ株式会社）
- 2 マイクロパターン培養による機能的ミニ腸の作製  
田中 裕一（大日本印刷株式会社）
- 3 スフェロイド内細胞の構造解析・評価法の開発  
田中 正太郎（東京女子医科大学）
- 4 Functional evaluation of bioprinted human liver tissue as a liver injury model  
手塚 和宏（アステラス製薬株式会社）
- 5 3次元組織循環培養法で作製した Liver-on-a-Chip の機能解析  
長崎 玲子（幹細胞評価基盤技術研究組合）
- 6 光応答性ポリマーとレーザーを用いた培養細胞の自動高速プロセッシング技術  
須丸 公雄（産業技術総合研究所）
- 7 劇症肝炎誘発薬物による肝再生能の阻害を介した肝障害増悪に与える影響の評価  
竹村 晃典（千葉大学大学院）
- 8 圧力駆動型 Microphysiological System を用いた連結培養による抗がん剤プロドラッグの影響評価  
佐藤 琢（幹細胞評価基盤技術研究組合）
- 9 PXB-cells を用いたミトコンドリア毒性に起因する肝細胞毒性評価系の構築  
池山 佑豪（千葉大学大学院）
- 10 窒化シリコン多孔膜を用いたアストロサイトと単一ニューロンの共培養  
安田 隆（九州工業大学大学院）
- 11 4CYPs 導入 HepG2 細胞における代謝物を考慮したミトコンドリア毒性評価  
宮 思敏（千葉大学大学院）
- 12 Mechanistic Study of Acetaminophen-induced Liver Injury Using a 3D Bioprinted Human Liver Tissue Model  
大淵 雅人（アステラス製薬株式会社）

- 13 マイクロメッシュ培養による細胞機能と構造の制御  
堀 武志 (理化学研究所)
- 14 PXB マウス® 由来新鮮ヒト肝細胞の性状解析および *in vitro* 評価試験への応用  
山崎 ちひろ (株式会社フェニックスバイオ)
- 15 ECM 薄膜を統合した細胞培養用マイクロ流体デバイス  
岩舘 秀樹 (千葉大学大学院)
- 16 PXB-able™ を用いた薬物性肝毒性予測  
城村 友子 (東洋合成工業株式会社)
- 17 断片化マイクロファイバーを利用する 3 次元細胞培養系  
山田 真澄 (千葉大学大学院)
- 18 ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞の創薬応用に向けた安定的製造法の開発  
戸坂 泰弘 (タカラバイオ株式会社)
- 19 ヒト iPS 由来腸管オルガノイドを用いた薬剤吸収モデルの開発  
松永 昌之 (DefiniGEN Ltd.)
- 20 ヒト肝細胞におけるシトクロム P450 (CYP) 活性および肝特異的機能を賦活化する  
コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを用いた新規長期培養法  
渡 隆爾 (エーザイ株式会社)
- 21 スフェロイド画像品質解析の可能性  
山本 涼平 (名古屋大学大学院)
- 22 新規浮遊剤を用いて作製したヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドの機能解析  
小川 勇 (名古屋市立大学)
- 23 認細胞画像情報解析における形態情報コンテンツの重要性  
加藤 寛之 (名古屋大学大学院)
- 24 ヒト iPS 細胞由来の初期分化細胞を用いたサリドマイドの毒性検出  
大沼 清 (長岡技術科学大学)
- 25 sulfobromophthalein による肝星細胞のコラーゲン産生・活性化抑制効果に関する  
基礎検討  
末國 篤人 (東京大学大学院)
- 26 がん細胞凝集塊のリアルタイム画像情報解析による評価  
渋谷 真結 (名古屋大学大学院)
- 27 ヒト肝臓キメラマウス Hu-Liver TK-NOG マウスを用いたトランスポーター基質薬物の  
肝胆系輸送の評価  
前田 和哉 (東京大学大学院)
- 28 ヒト肝臓キメラマウス (PXB マウス®) 由来肝細胞 (PXB-cells®) を用いた  
トランスポーター基質薬物の胆汁排泄クリアランスの *in vitro-in vivo* 予測の検討  
前田 和哉 (東京大学大学院)
- 29 肝毒性を予測するために用いられている *in vitro* 評価方法の現状について  
佐倉 武司 (住友ベークライト株式会社)

## 4. 市民公開シンポジウムの報告

### 第 32 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

#### 「婦人科がんの話題」

日時：2018年5月26日（土） 13:00～16:40

場所：つくば産業技術総合研究所 共用講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長、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（筑波大学医学医療系産科婦人科学）

#### 遺伝する婦人科がんとは？

志鎌 あゆみ（筑波大学医学医療系産科婦人科学）

#### 抗体医薬品について

池上 正晃（中外製薬株式会社）

#### 総合討論

学術年会3日目（5月26日）に、第32回市民公開シンポジウムを開催いたしました。

ハリウッド女優のアンジェリーナ・ジョリーさんが、ご自身の母親を含めて3人の近親者が遺伝性の乳がん・卵巣がんで若くして亡くしていることから、2013年に乳がん予防のために両乳腺を切除する手術を、そして2015年には卵巣がんの予防のため卵巣と卵管の摘出をうけたことを公表して、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群（HBOC）が話題となりました。子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんそして乳がんを婦人科がんといいます。わが国でこの婦人科がんの罹患率、死亡率ともに増えているのが現状です。そこで、第32回市民公開シンポジウムは「婦人科がんの話題」という

主題をとりあげ、3人の専門家をお招きしまして、このなぜ日本で婦人科がんが増えているのか、そしてHBOCと診断されたときにどのような治療方法があるのか、さらに最新の乳がん治療薬の開発状況はどうなっているのかを3人の演者からご講演いただきました。

第1席の筑波大学医学医療系産科婦人科学教授の佐藤 豊実先生からは、「女性のライフサイクルの変化と婦人科悪性腫瘍」というご演題でご講演をいただきました。戦後女性のライフサイクルが大きく変化したこと、具体的には初経から初産までの期間が長くなったことや、生涯月経回数が大きく増えたことが婦人科がんの発症に大きく関係しているとのことでした。続いて子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんの病態か

ら治療までについて詳細なご説明をいただきました。婦人科がんは早期発見ができれば妊孕性を保った治療も受けられるということで、がん検診の重要性が改めて認識されたことと思います。

次に、筑波大学医学医療系産科婦人科学講師の志鎌 あゆみ先生からは「遺伝する婦人科がんとは？」というご演題でご講演いただきました。BRCA1、BRCA2 と呼ばれる遺伝子に変異があると、女性では乳がん、卵巣がん、そして男性では前立腺がん、すい臓がんのリスクが高くなるということで、現在、筑波大学病院では専門医と遺伝子カウンセラーをおいてこの検査を行っていることが紹介され、ジョリーさんの「選択肢を知ったうえで自分に合った方策をとること」という考え方、生き方を紹介されて講演を終えられました。

中外製薬株式会社の池上 正晃先生からは「抗体医薬品について」と題してご講演

いただきました。抗体医薬品は、従来の制がん剤に比べ、標的がはっきりしているため副作用が少なく治療効果がより期待できるとのこと、次々に新しい医薬品が開発され、世界では現在 50 種類余りの抗体医薬品が上市されているとのことでした。

女性の社会進出は目覚ましく、昨今、結婚そして出産後も働くというのは特別なことではなくなりました。行政も職場も働くお母さんをバックアップするような制度を整えようとしてきていますが、職場のキャリア形成時期は同時に妊孕期でもあり、さらに最近の女性のライフサイクルの変化から婦人科がんの発症のリスクもある時期であるということでした。抗体医薬品ががん治療を大きく変えているとのことでしたが、治療費も高額となってしまうとのことでした。さまざまな課題があることを考えさせられるシンポジウムであったと思います。

(文責：HAB 研究機構事務局)



## 5. <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2話 薬物動態学研究の歴史的流れ

##### 科学なのか、単なる申請データなのか

薬効や毒性の解釈に、薬物動態学的データが重要であるとの認識が高まり、1970年代には、新薬の申請データとして要求されるようになったことを前稿に書いた。かつ、このようなデータが科学的に妥当なものであることを示すために、論文化して公表することが求められた。現在のように、QAU (Quality Assurance Unit) が存在し、データの品質を保証する制度が無かった時代であるので、止むを得なかったと考えられる。しかし、このことが学会における議論の的ともなったのである。吸収、分布、代謝、排泄のデータは、それぞれ<sup>14</sup>Cなどで標識した薬物を用いれば、いくらでも集積される。一方で、大学での研究では創意工夫をこらして実験を繰り返し、やっとなことで得られた成果が論文化されることが多い。要するにあまり科学的価値のないと思えるようなデータと学術的に意義のあるデータが、並列に一つの科学雑誌に掲載されるのはいかがなものか、というのである。今でこそ、数多くの無意味とも思われるデータでも全て集積し、ビッグデータとして統計学的にコンピューター解析することが行われるのであるが、その当時はこの

ような概念はなく、こんなデータを集積して一体、何の意味があるのか、という意見が強かったと記憶する。

幸い、日本薬物動態学会が設立され、その学会誌である「薬物動態」がこれらのデータの受け皿となって、この議論は収束に向かった。しかし、この議論はごく最近まで続き、「薬物動態」誌が廃止され、2002年に英文誌「Drug Metabolism and Pharmacokinetics」が創設されてからは、吸収、分布、代謝、排泄のみに関する論文は却下されている。英国の科学雑誌「Xenobiotica」も同様の取り扱いをしている。科学的に間違った方向に進んでいるとは思わないものの、これらのデータがビッグデータとして集積される路が閉ざされたことを筆者は少しばかり憂えている。もっとも、(独) 医薬品医療機器総合機構のホームページではこうしたデータを閲覧することが可能にはなっているが、システムティックな利用にはあまり向いていないように感じる。

##### 雑多なデータから法則を見出す

再び、多くのデータを集積することの大切さを書きたいと思う。英国の研究者、

R. Tecwyn Williams (St. Mary's Hospital, London University) の名前を知らない人はいないであろう。彼は、数多くの薬物代謝データを眺めているうちに、薬物代謝反応が、第I相代謝とそれに続く第II相代謝から成り立っていることに気が付き、1959年に出版した著書、「Detoxication Mechanisms」に発表した (<https://www.issx.org/?page=RTWilliams>)。この原則は、現在でもそのまま受け継がれている。意味の分からない数多くのデータを透徹した眼で眺め、それらを貫くシンプルな法則を見つけていくのは科学者の一つの役目であり、夢でもある。これを行おうとすれば、まずは多くのデータが集積されていなければならないことになる。

一方で、薬物動態データをさらに集積したところで、これ以上、何も得られるものはないだろうという考え方もある。しかし、恐縮ではあるが、筆者の経験をここに書いて、そうでもないことを訴えたい。ある学会で、慶応大学の加藤隆一教授が座長をされていたセッションで、出席者に「医薬品の化学構造を見て、その代謝経路を予測することは可能であるか」という趣旨の質問をされた。このセッションに、加藤教授の一番弟子と言われる北海道大学の鎌滝哲也教授が出席しておられ、「それは大変、難しいご質問です」と、若干困惑の表情を浮かべながら回答されていたのを覚えている。確かにその通りであると、筆者も思ったが、加藤教授は、「多くの医薬品の代謝は予測できると思う」と発言されていた。それ以来、筆者はこの命題が頭から離れず、ある時、時間を取って「薬物動態」誌に掲載された薬物代謝反応をまとめて、薬物代

謝予測法を発表することができた (池田敏彦、薬物代謝予測、非臨床試験マニュアル、エルアイシー、486-503, 2001)。

これに限らず、ファイザー株式会社の Christopher A. Lipinski 博士の提唱する drug-likeness に関する有名な法則、「Rule of 5」も同様なやり方で見出されたものである。彼はもしかすると、社内データを活用されたのかも知れないが。現時点では無意味に思えても、データの蓄積はやはり大切であると確信する。切り口を変えて解析すると、まだまだ有用で、面白い法則が見つかる可能性がある。

### 我が国における薬物動態学研究的源流

我が国の薬物動態学研究を支えていたグループを、歴史的な観点からおおまかに分けると、およそ3つの源流が存在する。筆者の無知ゆえに全ての研究グループを網羅できていない非礼をお詫びしておかねばならないが、京都大学の掛見喜一郎教授、東京大学の花野学教授、金沢大学の山名月中教授をはじめとする創剤や製剤評価を目的とした Pharmacokinetics 研究に特化したグループ、北海道大学の赤木満洲雄教授、慶応大学の加藤隆一教授、千葉大学の北川晴雄教授をはじめとする薬物の生体内変化やそれに関わる薬物代謝酵素研究に特化したグループ、そして、三共株式会社の進藤英世博士、藤沢薬品株式会社の野口英世博士、塩野義製薬株式会社の松原尚志博士、日本化薬株式会社の宮崎浩博士らをはじめとする製薬会社の薬物動態研究グループである。もちろん、過去に溯った分類であり、現在では後継の先生方により多くの研究グループが派生し、それぞれに新しい

取り組みをされていることは言うまでもない。これらの研究グループは目的が大きく異なるために、薬物動態学会が設立されるまでは、別々の学会に所属し、研究者同士が交流することは多くなかった。薬物動態学会設立後でも、状況はそれほど変わることはなかったと言える。一方、1980年代に入ると、遺伝子工学、分子生物学と言われる分野が急成長をし始め、世の中の興味が遺伝子に向けられるようになった。そしてこのことが上記の状況を一変させることになったのである。

もともと、我が国の薬物代謝に関する研究は、京都大学の早石修教授によるモノオキシナーゼの発見や、大阪大学蛋白質研究所の佐藤了・大村恒雄両先生および慶応大学の加藤隆一教授によるシトクロム P450 研究で世界をリードしていた。これに加えて、東北大学の藤井義明教授より、フェノバルビタール誘導シトクロム P450 遺伝子の塩基配列が解明され、分子生物学的研究においても世界でトップクラスとなっていたと言える。一方で、Pharmacokinetics 研究に精を出していたグループは、薬物濃度を制御する要因の一つに薬物トランスポーターが深く関わっていることを見出し、その分子生物学的研究に乗り出してきた。ここに至って、アカデミアの2つの薬物動態研究グループに遺伝子を通じて共通の方法論と研究目的が登場したわけである。薬物動態学会は、よりまとまりの良い学会として発展していった。

そのことを象徴するものは2005年にハワイのマウイ島で開催された日本薬物動態学会と国際薬物動態学会 (International Society for the Study of Xenobiotics, ISSX)

との合同シンポジウムであった。すでに日本薬物動態学会の会員はISSXとほぼ同等の人数となっており、これに驚かれた、当時のISSX会長であった英国のJohn Gorrod教授が、鎌滝哲也教授と東京大学の杉山雄一教授に働きかけて開催されたものである。これまでのISSXシンポジウムで最大の参加者があったと言われる。

### 創薬パラダイムシフト

1990年代には製薬企業の薬物動態研究にも大きな転機が訪れた。それ以前の創薬は、有機合成化学研究者と薬理学研究者の対話が基になって、薬の種が作られ、有望なものが毒性スクリーニングにかけられて、それを通過したものが薬になっていった。主として *in vivo* 実験を中心とした時間のかかるやり方であった。しかし、分子生物学研究の発展のおかげで、疾病に関係する遺伝子の発現系が得られるようになり、ロボットを使った大量の *in vitro* スクリーニングが行われるようになった。供試される化合物もコンビナトリアルケミストリーや化合物ライブラリーから供給され、ハイスループットスクリーニングによって薬理活性物質に素早くたどり着けるようになったために、旧来型の方法論が霞んでしまう状況となった。いわゆる創薬パラダイムシフトと言われるものである。我が国の製薬会社は、大急ぎで新しい方法論を取り入れていったのであるが、このやり方で得られた医薬品候補化合物の開発は、ほとんどが薬物動態学的な問題によりドロップアウトしていった。原因は最初の *in vitro* 薬理スクリーニングで高い薬理活性を求めるあまり、溶解性が低く、経口吸収性のない、

石のような化合物が選択されてしまったからであった。それまでこうしたスクリーニングに無縁であった薬物動態研究グループに非難の矛先が向けられるようになり、Rule of 5 などを含め、多くの評価基準を作って薬物動態スクリーニングが行われるようになったのである。幸い、この努力が実を結び、2000年代には開発失敗の原因は薬物動態学的理由によるよりも、毒性の

問題になってきている。

パラダイムシフトはイノベーションと表裏一体のものである。我が国は、イノベーションに関して後れを取っている面がある。これは世界規模の競争が行われている分野では危険な兆候であると言わねばならない。エイチ・エー・ビー研究機構の関係するヒト試料の研究利用も合わせ、いくつかの事例について次稿で述べたいと思う。

HAB 研究機構名誉会員の池田敏彦先生が7月16日にご逝去されました。

池田敏彦先生は、本機構にとって功労者のおひとりです。本機構の前身となる HAB 協議会の設立時から会の運営に積極的に貢献していただき、1997年から国内の製薬会社31社とコンソーシアムを作って行った「HAB 薬物相互作用データベースプロジェクト」では、リーダーとしてプロトコルの作成からデータベース化までを主導され、2001年にはその結果を薬物動態 vol.16(2)115-126 に発表されました。そして、2007年から2015年までは副理事長として本機構の運営にご尽力いただきました。

2014年には当研究機構名誉会員に推挙され、本年2月からは当研究機構機関誌 NEWSLETTER に「薬物動態研究の現状と将来」と題して連載を始められたところでした。

ここに謹んで池田敏彦先生のご逝去をお知らせするとともに、関係者一同池田敏彦先生のご冥福をお祈り申し上げます。

HAB 研究機構事務局

## 6. < 特別企画 > 故池田敏彦先生を偲んで



### 池田敏彦先生ご略歴

- 1947年 福井県で誕生
- 1972年 京都大学大学院工学研究科修士課程卒業
- 1972年 三共株式会社（現・第一三共株式会社）入社  
以降、薬物動態研究所所長などを歴任
- 1998年 日本薬物動態学会北川賞
- 2006年 日本薬物動態学会賞
- 2008年 横浜薬科大学薬学部臨床薬学科教授  
日本薬物動態学会フェロー
- 2013年 APDD 第3代代表理事
- 2018年7月16日 ご逝去（享年71歳）

### （1）医薬品開発支援機構（APDD）設立にかかわる 故池田敏彦先生のご尽力そして本機構の今後の展望

一般社団法人医薬品開発支援機構 代表理事  
一般社団法人日本薬物動態学会 会長  
昭和薬科大学 薬物動態学 教授

#### 山崎 浩史

医薬品開発支援機構（APDD）の設立の経緯と諸先輩を紹介させていただく機会をHABニュースレター編集部より得ました。有用な臨床試験であっても日本国内にて実施困難な状態が続くことを打開すべく、日本薬物動態学会（JSSX）および薬物動態談話会の支援を受け、産官学の代表的なメンバーからなる組織構築が行われ、2005年12月9日、医薬品開発支援機構APDDが有限責任中間法人として正式に設立されました。本稿では、法人としての構想がま

とめられるまでの経緯、2009年一般社団法人として登記を経ての現状や将来展望について、APDD第8期（第4代）代表理事であり、一般社団法人JSSX第15期会長山崎浩史が申し述べます。

JSSXでは、創薬推進の諸問題を議論するフォーラムを年会時に永らく開催してきました。2002年フォーラム終了後、ヒトRI試験実施を実現化するための仕組みを構築していくことが高仲正先生（初代APDD代表理事）らにより提唱されました。

2003年、池田敏彦先生ら（第3代 APDD 代表理事）会員有志によって「ヒト RI 試験評価委員会」設立ボランティア委員会が発足し、日本国内に放射線内部被ばく評価委員会と中央倫理審査委員会を設置すべく、活動を続けられました。2004年、JSSX 第8期 辻 彰 会長（第2代 APDD 代表理事）特命委員会として薬物動態試験推進委員会が設置されました。この委員会では、1) ヒト RI 試験の推進と実施のための具体的方法の策定（池田敏彦委員長）、2) マイクロドーズ試験を含む探索的早期臨床試験の推進、および 3) バイオマーカーを活用した PK/PD 試験の推進の3つが議論され、それらの検討成果を意見書の形で社会に提言され、さらに有限責任中間法人設置構想が固まりました。有限責任中間法人は、2002年4月に施行の中間法人法に基づき会員を社員と呼び、社員に共通する利益を図ることを目的とし、余剰金を配分することは目的とはしません。本法人は、NPO 法人と異なり、ヒト RI 試験実施等に賛同されない人物は拒絶することが可能であることから、この仕組みが選択されました。

APDD は、初代高仲 正代表理事、第2代辻 彰代表理事および第3代池田敏彦代表理事のもとで、理事、社員が一体となって、啓発的シンポジウムの開催、マイクロドーズ臨床試験実施のガイダンスに対するドラフト起草、国立開発研究法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）橋渡しプロジェクト受託などの活動を行ってまいりました。2012年には、辻 彰代表理事を中心に、一部大学病院 Academic Research Organization とネットワークを

構築し、早期探索臨床試験実施のサポート体制を構築いたしました。池田敏彦先生は、APDD 法人登記など総務全般から、マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス草案作成、放射性標識化合物を投与する際の放射線内部被ばく計算まで、APDD に関わる全ての事業に献身的に奔走されました。私は総務と内部被ばく計算を2010年より引き継ぎ、様々なご指導を池田先生より直接受けました。2018年6月 APDD 理事会社員総会にて、代表理事も池田先生から引き継ぐことになりましたが、その3週間後に先生は急逝されました。池田先生は本年 HAB ニュースレター2月号に新連載を始められたばかりでありました。

APDD は本年設立14年目を迎えます。一部の世代交代が、APDD 全体の活力化につながると考え、薬物動態談話会常任幹事、JSSX 副会長および PMDA よりアカデミアに転じられた方々を今期、APDD 理事にお迎えしました。ベンチャー支援や内部被ばく評価を含め、これからも APDD は設立当時の目標に立ち返り、現在の環境を見定め、我が国における新薬の早期探索臨床試験を積極的に支援してまいります。HAB をはじめ、関係諸機関・団体の皆様におかれましては、APDD の活動に対するご賛同とご支援を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

## 医薬品開発支援機構（APDD）年譜

年月	活動内容
2003年	「ヒト RI 試験評価委員会」設立ボランティア委員会（代表 宮崎 浩）が発足
2005年12月	有限責任中間法人医薬品開発支援機構（APDD）の設立（代表理事 高仲 正）
2007年2月	第1回キックオフシンポジウム開催（組織委員長 杉山雄一）
2007年5月	APDD 下案作成支援による「早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス（案）」公表
2008年3月	第2回シンポジウム「- 我が国における早期探索臨床試験の夜明けを迎えて -」開催（組織委員長 池田敏彦）
2009年1月	第3回シンポジウム（NEDO 研究事業キックオフシンポジウム）「マイクロドーズ・PET による新しい創薬ストラテジー：- 体内動態・薬効・安全性予測技術の革新に向けて -」開催
2009年4月	法改正により一般社団法人医薬品開発支援機構（APDD）に変更
2010年2月	APDD 作成草案を基とした「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施についてのガイダンス」通知
2010年4月	APDD 理事会で第2代代表理事に辻 彰就任
2010年5月	第4回シンポジウム（NEDO プロジェクト中間成果報告会）「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」開催
2011年12月	第5回シンポジウム「我が国における $^{14}\text{C}$ -MD 臨床試験の実施手順 -NEDO プロジェクトの成果を踏まえて -」開催
2013年6月	APDD 理事会で第3代代表理事に池田敏彦就任
2016年3月	第1回北里 -APDD 合同シンポジウム「ヒト RI 試験の実施指針」開催（組織委員長 池田敏彦、伊藤勝彦）
2018年2月	第2回 北里 -APDD 合同シンポジウム「薬物動態研究の新たな可能性と未来展望」開催（組織委員長 池田敏彦、熊谷雄治）
2018年6月	APDD 理事会で第4代代表理事に山崎浩史就任

**（2）故池田敏彦先生を偲んで**

川原 幸則

池田敏彦先生は薬物動態学という名称の存在しなかった初期の時代に薬の生体内運命（吸収・分布・代謝・排泄）の研究に従

事し、一企業の立場に限定されることなく産・官・学を含めて幅広く薬物動態研究の発展に寄与されてこられました。肺癌に

対する治療もむなしく本年7月16日9時30分永眠されました。池田先生の告別式には彼が留学した時代に米国立衛生研究所 NIH でご一緒された根岸正彦先生が馳せ参じて弔辞を述べられ、現職の第一三共社長が参列されるなど、生前の業績は高く評価されました。

彼が生前、家族に残したこの世を去るに当たって心から笑顔で差し出した別れの歌「碧き星に芽吹き喜び生かされし やがて還らん一人旅にて」に家族への限りない愛情と感謝の意思が表現されており、家庭での役割も大切にされた。

その彼は1947年福井県で誕生し、福井大学工学部を卒業後、京都大学工学部の修士課程に進学、工業生化学を主宰する福井三郎先生の下、研究への歩みをスタートさせた。その時の研究テーマはビタミンB<sub>6</sub>母核内Nの補酵素的役割を酵素化学的手法で解明することに置かれ、その成果はビタミン領域の学術誌に残された。そこで研究者としての道を願望されたが、経済的理由から就職への道を選択、1972年三共株式会社に入社して中央研究所代謝研究室に配属された。その時の直属の上司は黎明期の薬物動態研究を牽引した進藤英世先生であった。研究のスタートは標識化合物を用いた薬物の臓器内分布を可視化する全身オートラジオグラフィに注がれたが、やがて臓器内分布研究にとどまることなく薬物の代謝過程を精査する研究に注力された。その当時の主要研究テーマはその後学位論文として仕上げられたD-DOPAの代謝研究である。その基本的考え方はパーキンソン病治療薬として臨床使用されていたL-DOPAが治療

効果を発揮するには高用量投与が必要とされていたことから、D-DOPAが生体内で2段階の代謝過程を経由してL-DOPAに変換されることを利用し、中間代謝物DHPPがL-DOPAに代わる治療薬としての可能性を追求することに置かれた。残念ながらDHPPの脳内移行効率が低かったために臨床展開するまでには至らなかったが、この研究の過程で京都大学時代の酵素化学的手法を駆使し、薬物の代謝研究に動的解析手法が導入された。彼はその後結婚して前田敏彦から池田敏彦と改姓し、1981年NIHのNebert博士の研究室への留学とともにP450(CYP)の分子生物学的研究へと展開した。ここでは阪大蛋白研の佐藤・大村両先生から指導を受けた根岸先生とご一緒だったことも大きく影響した。帰国後も一貫して数多くの新薬の体内動態研究に従事し、2003年薬物動態研究所長に就任、その傍ら若い研究者の育成にも傾注した。その姿勢は皆からも慕われ、最終学歴や男女の差別なく対応し、その中から学位取得者の輩出にも結びついた。その行動規範は会社外の課題にも積極的に取り組み、それらの業績が評価されて1998年に日本薬物動態学会北川賞、2006年に日本薬物動態学会賞を授与され、2006年には年会長として日本薬物動態学会を主催した。さらに第一三共退職後も医薬品開発支援機構APDDの第6、7期代表理事、東京大学特任教授、横浜薬科大学教授を歴任されるなど、産・官・学を含めて幅広く薬物動態研究の発展に寄与されたことは周知の通りである。

ここにあらためて池田先生の遺徳と偉業に対し、衷心より尊敬と感謝の意を捧げ、深くご冥福をお祈り申し上げます。

## 7. 会議議事録

### (1) 第40回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2018年2月19日（月）18:00－20:00  
場所：東京駅地下八重洲倶楽部 第7会議室  
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。

#### 審議事項

1) 2017年度活動報告案：事務局から、2017年度活動報告案を説明した。今年度のヒト試料提供事業は昨年に続き減小傾向にあったものの、脳や心臓といった新規の供給依頼もあった。試料提供事業以外には、産総研金森敏幸氏より関係省庁への事情説明を継続的に続けた方がいいという助言も有り、今年度は8月10日に経産省生物化学産業課、1月11日に文科省藤原 誠官房長、2月1日に文科省ライフサイエンス課に行き、HABの事業そして新鮮組織のニーズ、さらにバイオバンクを介したエコシステムについて説明を行った。

また、上智大学町野 朔名誉教授からの助言で「創薬研究の基礎知識」をまとめることとし、HABの25周年記念事業の一環として出版することとした。審議の結果、2017年度活動報告案について理事会案として満場一致で承認された。

2) 2017年度補正予算案：事務局から、2017年度補正予算案について説明した。一般会計については、今期4名の新入会があった。また、会費滞納者には再請求を送って会費支払いを促していく。なお、今年度賛助会社2社の退会があった。事業

会計については、試料提供事業収入は皮膚試料を含め供給依頼が減少したこともあり、減収となることが説明された。なお、収支差額はマイナスにはならないものの年度末さらに増収の努力はしていくことが説明され、2017年度補正予算案は、理事会案として満場一致で承認された。

3) 2018年度活動計画案：事務局より2018年度活動計画案について、例年行っている事業を2018年度も継続して行うことが説明された。また、以下の事業に関してそれぞれ詳細が説明された。

① 2017年度、筑波大学消化器外科の協力を得て、臍頭十二指腸切除術の際に切除される組織のうち、小腸正常部位を東京大学大学院薬学研究科分子薬物動態学教室に供給して、切除組織が薬物の消化管透過試験に供せるか否かの検討を行ったが、データのバラツキが大きく信頼性の高い結果が得られなかった。同年後半では実験動物を用いて温阻血時間等について検討を行なったので、2018年度は引き続き共同研究を継続する。

② 町野 朔上智大学名誉教授から、昨今のガイドラインや個人情報保護法の改正、臨床研究法施行等で、研究現場が混乱しているということもあり、HABがそれらを整理し「創薬研究の基礎知識」をまとめる必要があるのではないかという提案を受け、HABの設立25周年事業として行うことになった。今後編集委員会開催し、上智

大学出版からの出版を目標に活動を行なう。審議の結果、2018年度活動計画案は理事会案として満場一致で承認された。

次に、事務局より第25回学術年会の企画状況について説明があった。主題を「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、iPS由来細胞、Organ-on-a-chipなど科学技術の進歩が著しいため、それらをカバーした4つのシンポジウムと4つの招待講演を企画した。現在セカンドサーキュラー、ポスターを配付し参加者を募っている。

4) 2018年度予算案：事務局より2018年度予算案が説明された。本予算案は、2017年度の決算案に準じて編成したことが説明された。審議の結果、2018年度予算案について理事会案として満場一致で承認された。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。

その他：3月11日から15日まで、ドイツミュンヘンのバイオバンクの活動状況を鈴木事務局長が視察に行くことになったことが説明された。

以上

## (2) 第41回理事・監事会第16回評議員会合同会議議事録(抜粋)

日時：2018年5月24日(木) 12:00-13:00  
場所：産業技術総合研究所 共用講堂内会議室  
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。

### 審議事項

1) 2017年度活動報告案：千葉 康司総務委員会副委員長より、2017年度活動報告案について説明を行った。今年度は、ホームページのリニューアルを行い、当研究機構の活動や医療の情報をより発信するため

にドクターインタビューを設け、市民公開シンポジウムでご講演をいただいた東海大学医学部中郡 聡夫先生、千葉労災病院山縣 正庸先生にご協力いただき、動画を公開した。また、行政側への陳情活動としては、経済産業省生物化学産業課、文部科学省官房長、文部科学省ライフサイエンス課を訪問しHABの活動を紹介し、日本人の手術検体を研究に供する必要性等に関して説明を行った。また、ヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、脳脊髄液、

肺組織が供給されたことが報告された。審議の結果、2017年度活動報告案は理事会案として満場一致で承認された。

2) 2017年度決算案：五十嵐 隆財務委員長より、2017年度決算案について説明を行った。会費・入会金収入に関しては、5名が正会員として新入会したことが報告された。その他の会費・入会金収入はほぼ予算通りであった。また、事業収入は昨年度の0.79倍の収入にとどまり、当期収支差額合計は昨年比約2割減となった。

次に、横澤 良和監事より、5月17日に事務局内会議室において五十嵐 隆財務委員長、栗原 厚財務副委員長、伊藤・細矢税理士法人伊藤 正彦税理士、佐々木 宏之税理士立会いのもと、横澤 良和監事、楠田 行夫監事両名で証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。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。

3) 2018年度活動計画案：千葉 康司総務委員会副委員長より、HAB 研究機構 2018年度活動計画案について説明された。質疑応答の結果、2018年度活動計画案は理事会案として満場一致で承認された。

また、第25回 HAB 研究機構学術年会长 田端 健司理事から、暫定で220名の参加者を迎え、盛会に年会在開催できていることが報告され、深尾 立理事長からは年会长、組織委員に対して感謝の意が示された。

4) 2018年度予算案：五十嵐 隆財務委員長より、2017年度予算案について説明を行った。協議の結果理事会案として満場一致で承認された。

5) その他

① NPO法の改正に伴う定款変更：事務局

より、NPO法の改正があって、貸借対照表の公告が義務化されたことについて説明を行った。この改正に伴い、当研究機構の定款第9章、第56条の変更を行うことを諮ったところ、満場一致で承認された。

現行（改正前）

第9章 公告の方法

（公告の方法）

第56条 この法人の公告は、この法人の掲示場に掲示するとともに、官報に掲載して行う。

改正案

第9章 公告の方法

（公告の方法）

第56条 この法人の公告は、この法人の掲示場に掲示するとともに、官報に掲載して行う。

ただし、法第28条の2第1項に規定する貸借対照表の公告については、この法人のホームページに掲載して行う。

② 創薬研究の基礎知識編集委員会（25周年記念事業）：深尾 立理事長より、同委員会の設置、活動状況が報告され、さらに本委員会は、報告書を上智大学出版から上梓し、その抄録をホームページで公開することを予定していることが説明された。

③ 将来計画委員会：深尾 立理事長より将来計画委員会を設置して、今後の事業活動の在り方を検討することになった経緯について次のように説明を行った。HAB 研究機構設立当時は、国内でヒト組織、特にヒト肝細胞や酵素画分の入手が困難であったため、HABはNDRIを通じて脳死ドナー

から抽出された肝臓を入手し、会員に肝細胞等を配付し大きな成果を上げてきたものの、昨今はベンダー各社から凍結肝細胞をはじめ多くのヒト組織が販売されるようになり、HABへのニーズも大きく変化し、2016年度、2017年度と2年連続で共同研究事業収入が減少した。一方で、大脳や心臓等国内で入手が困難な臓器、組織、そして質の高い病態組織についての供給依頼、問い合わせが会員や非会員から寄せられている。そこで、HABが25周年を迎えるのを機に、次の25年に向け、どのように事業を進めていくかを検討していく。

④ 外貨預金の件：事務局より、NDRIへの支払いがドル建てであるため、円高時に三井住友銀行のドル普通預金口座に資金を移し、円安時の支払いに備えているが、今回三井住友信託銀行プレスティアより、投資信託で運用する提案があったことが説明され、協議の結果、三井住友信託銀行に口座を開設することが承認され、今後、円高に推移したときに資金を移動するかどうかは財務委員会を中心に判断することとした。

以上

### (3) 第16回総会議事録 (抜粋)

日時：2018年5月24日(木) 13:00 - 13:30

会場：産業技術総合研究所 共用講堂

出席者数：54名(内委任状36名)

#### 審議事項

事務局から本日の総会は定款所定数を満たしているため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：2017年度活動報告

総務委員会千葉 康司副委員長より、HAB

研究機構2017年度活動報告案について詳細に説明を行った。2017年度活動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2号議案：2017年度決算報告

財務委員会五十嵐 隆委員長より、HAB研究機構2017年度決算案について詳細に説明を行った。続いて、本決算案に関して、楠田 行夫監事より、5月17日に事務局内会議室において五十嵐 隆理事、栗原 厚理事、伊藤・細矢税理士法人伊藤 正彦税理士、佐々木 宏之税理士立会いのもと、横澤 良

和監事、楠田 行夫監事両名で証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。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：2018年度活動計画案

総務委員会千葉 康司副委員長より、HAB 研究機構 2018年度活動計画案について説明を行った。2018年度活動計画案について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

#### 第4号議案：2018年度予算案

財務委員会五十嵐 隆委員長より、HAB 研究機構 2018年度予算案について詳細に説明を行った。これについて特段の質問がなく、満場一致で承認された。

#### 第5号議案：定款変更

議長より、NPO法の改正があって、貸借対照表の公告が義務化されたことが説明され、それに伴い定款第9章第56条を下記

の通り変更する議案を諮ったところ、満場一致で承認された。

#### 現行（改正前）

##### 第9章 公告の方法

##### （公告の方法）

第56条 この法人の公告は、この法人の掲示場に掲示するとともに、官報に掲載して行う。

#### 改正案

##### 第9章 公告の方法

##### （公告の方法）

第56条 この法人の公告は、この法人の掲示場に掲示するとともに、官報に掲載して行う。

ただし、法第28条の2第1項に規定する貸借対照表の公告については、この法人のホームページに掲載して行う。

#### その他（報告事項を含む）

① 創薬研究の基礎知識編集委員会（25周年記念事業）：議長より、同委員会の設置、活動状況が報告され、さらに25周年記念事業の一環として、委員会の報告書を上智大学出版から上梓し、抄録をホームページで公開する計画が説明された。

② 議長より、25周年を迎えるにあたり、次の25年に向け、将来計画委員会を設置して、HABの事業活動の在り方を検討することになったことが報告された。

以上

#### (4) 第 66 回倫理委員会議事録 (抜粋)

日時：2018年3月22日(木) 18:00 - 20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ 第1会議室  
事務局より定足数の確認があった後、小林眞一委員が委員長に選出され、第66回倫理委員会が開催された。

##### 審議事項

1) NDRIからのヒト脳試料の入手および取り扱いについて

HAB 研究機構賛助会員 K 社より、ヒト脳試料を用いた研究申請書が提出された。

同社研究員が2名出席して、倫理審査承認の経緯、そして研究計画、ヒト組織が必要な理由に関して説明があった。

委員、申請者との質疑応答の後、審査を行った結果、条件付き承認とし、委員からでたコメントについて追加資料を提出することとし、提出される追加資料は委員長が確認することとした。

2) 倫理委員会を設置していない会社からの問い合わせについて

バイオベンチャー会社(非会員)から、HAB にヒト臓器 / 組織の供給依頼があり、同社は倫理委員会未設置のため、手続きをどうしたら良いか問い合わせがあったことが説明された。なお、NDRI は供給時の手続きを変更し、ご遺体からご提供頂く組織に関しては倫理委員会の承認は必須で無くなったことが補足された。委員からは HAB は提供者側の位置づけとなるので、申請者側からの研究計画の審査を代行することは慎重にした方がいいのではないかと意見があり、今後理事会、倫理委員会で引き続き検討していくこととなった。

以上

#### (5) 第 67 回倫理委員会議事録 (抜粋)

日時：2018年6月15日(木) 18:00 - 20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ 第1会議室  
事務局より定足数の確認があった後、小林眞一委員長の議事進行のもと、第67回倫理委員会が開催された。

##### 審議事項

1) NDRIからのヒト脳試料の入手および取り扱いについて

HAB 研究機構賛助会員 L 社より、ヒト脳

試料を用いた研究申請書が提出された。

同社研究員が1名出席して、研究計画、研究員構成、ヒト組織が必要な理由、動物実験結果、そして倫理委員会での審査の経緯に関して説明があった。

委員、申請者との質疑応答のあと、審査を行った結果、全会一致で承認とした。

以上

## 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

あすか製薬株式会社

アステラス製薬株式会社

EA ファーマ株式会社

エーザイ株式会社

株式会社 LSI メディエンス

大塚製薬株式会社

株式会社大塚製薬工場

小野薬品工業株式会社

花王株式会社

科研製薬株式会社

キッセイ薬品工業株式会社

協和発酵キリン株式会社

興和株式会社

参天製薬株式会社

ジェノスタッフ株式会社

塩野義製薬株式会社

株式会社資生堂

株式会社新日本科学

積水メディカル株式会社

株式会社セプトサピエ

千寿製薬株式会社

第一三共株式会社

大正製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

帝國製薬株式会社

トーアエイヨー株式会社

東和薬品株式会社

鳥居薬品株式会社

ニチバン株式会社

日東電工株式会社

ニプロ株式会社

日本化薬株式会社

日本新薬株式会社

日本たばこ産業株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

バイエル薬品株式会社

久光製薬株式会社

ファイザー株式会社

富士ソフト株式会社

富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社

マルホ株式会社

Meiji Seika ファルマ株式会社

株式会社メドレックス

リードケミカル株式会社

ロート製薬株式会社

(平成 30 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	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
	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

■ 2018年5月24日（木）、25日（金）26日（土）にアステラス製薬株式会社の田端健司先生を学術年会長にお迎えして、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」を産業技術総合研究所共用講堂にて開催いたしました。4つの招待講演をはじめとする各セッションでは、再生医療技術を創薬基盤研究につなげる討議について演者の先生方と参加者の皆様が活発に議論を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。

第26回HAB研究機構学術年会は、昭和大学の木内祐二先生に年会長をお願いいたしまして、来春落成予定の昭和大学上條記念館にて開催いたします。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を進めております。是非ともご参加の検討をお願いいたします。

■ 学術年会3日目の26日（土）には第32回市民公開シンポジウム「婦人科がんの話題」を開催いたしました。婦人科がんの日本の現状と治療法及び治療薬の開発について、専門の先生方に詳しくご解説

いただきました。講演の内容は叢書として発行を予定しておりますので、しばらくお待ちいただけますようお願いいたします。

■ 2018年10月13日（土）に、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス記念講堂にて第33回市民公開シンポジウム「健康食品を食べたら健康になるの？」を開催いたします。身近に溢れている「健康食品」についてわかりやすくご解説いただきます。皆様お誘いあわせの上、是非ともご参加をいただけますようお願いいたします。

（HAB研究機構事務局）



---

NEWSLETTER Vol. 25 No. 1 2018 10 01

2018年10月1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 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/>

© Copyright, 2018, by HAB Research Organization .

---



HAB NEWS LETTER Vol.25 No.1 2018 10 01

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization

---