

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.26 No.1 2019 09 30

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
膵癌治療における最近の進歩
東海大学医学部・中郡 聡夫
2. <オピニオン>
 - (1) 小島国際法律事務所・出井 直樹
 - (2) 広島大学大学院・高野 幹久
 - (3) 東京大学生産技術研究所・松永 行子
3. 第26回 HAB 研究機構学術年会の報告
 - (1) 第26回 HAB 研究機構学術年会を終えて
 - (2) 特別講演
 - (3) 招待講演 I・II
 - (4) シンポジウム I 「生命科学分野におけるヒト由来組織利用の展望
-ヒト組織を利用する立場から-
 - (5) シンポジウム II 「ヒト組織の臨床利用と研究利用の課題と展望
-ヒト組織提供の立場から-
 - (6) シンポジウム III 「創薬研究の展望と課題」
 - (7) シンポジウム IV 「がん免疫療法の基礎から臨床研究への展開
-免疫チェックポイント阻害剤の次は? -」
 - (8) 一般講演
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
最終話：これから向かうところ
医薬品開発支援機構・池田 敏彦
 - (2) 学会の思い出
仙台での ISSX 国際学会：はじめての運営とはじめての講演
静岡県立大学薬学部・吉成 浩一
6. HAB 研究機構 会員の頁
 - (1) 熊本大学大学院・大槻 純男
7. 会議議事録
8. 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.26 No.1 2019 09 30

C O N T E N T S

1. <巻頭言>
 - 膀胱治療における最近の進歩
中郡 聡夫 (東海大学医学部) ————— 2
2. <オピニオン>
 - (1) 医療と知的財産権 (特に特許権)
出井 直樹 (小島国際法律事務所) ————— 4
 - (2) 新たな肺胞上皮細胞モデルの開発と薬物毒性研究への応用
高野 幹久 (広島大学大学院) ————— 6
 - (3) 三次元微小血管モデルによる血管新生と血管透過性の同時表現型解析
松永 行子 (東京大学生産技術研究所) ————— 9
3. 第 26 回 HAB 研究機構学術年会の報告
 - (1) 第 26 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
木内 祐二 (昭和大学医学部) ————— 12
 - (2) 特別講演
基礎と臨床を繋ぐ骨代謝研究
高見 正道 (昭和大学歯学部) ————— 15
 - (3) 招待講演
I 創薬ターゲットの探索研究 - 生理活性リゾリン脂質
青木 淳賢 (東北大学大学院所) ————— 17
II Recent Advancement and Challenges of Immunotherapy in Breast Cancer
上野 直人 (MD アンダーソンがんセンター) — 19
 - (4) シンポジウム I :
「生命科学分野におけるヒト由来組織利用の展望
- ヒト組織を利用する立場から -」 ————— 20
 - 1) 田端 健司 (アステラス製薬株式会社)
 - 2) 小川 慎志 (武田薬品工業株式会社)
 - 3) 土森 登 (武田薬品工業株式会社)
 - 4) 葛西 義明 (武田薬品工業株式会社)
 - 5) 田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)
 - 6) 上谷 大介 (T-CiRA)
 - (5) シンポジウム II :
「ヒト組織の臨床利用と研究利用の課題と展望
- ヒト組織提供側の立場から -」 ————— 23
 - 1) 深尾 立 (HAB 研究機構)
 - 2) 寺岡 慧 (国際医療福祉大学熱海病院)
 - 3) 福嶋 教偉 (国立循環器病研究センター)
 - 4) 西山 博之 (筑波大学医学医療系)
 - 5) 小田 竜也 (筑波大学医学医療系)
 - (6) シンポジウム III :
「創薬研究の展望と課題」 ————— 26
 - 1) 寺尾 公明 (中外製薬株式会社)
 - 2) 兵頭 健治 (エーザイ株式会社)
 - 3) 林 久允 (東京大学大学院)
 - 4) 山野 嘉久 (聖マリアンナ医科大学大学院)
 - (7) シンポジウム IV :
「がん免疫療法の基礎から臨床研究への展開
- 免疫チェックポイント阻害剤の次は? -」 ————— 30
 - 1) 嶋本 隆司 (MSD 株式会社)
 - 2) 中面 哲也 (国立がん研究センター東病院)
 - 3) 吉村 清 (昭和大学臨床薬理研究所)
 - 4) 鈴木 弘行 (福島県立医科大学医学部)
 - (8) 一般講演 (ポスター発表) ————— 36
4. 市民公開シンポジウムの報告 ————— 38
5. <連載>
 - (1) 薬物動態研究の現状と将来
最終話 これから向かうところ
池田 敏彦 (医薬品開発支援機構) ————— 40
 - (2) 学会の思い出
仙台での ISSX 国際学会: はじめての運営とはじめての講演
吉成 浩一 (静岡県立大学薬学部) ————— 44
6. HAB 研究機構 会員の頁
熊本大学大学院・大槻 純男 ————— 47
7. 会議議事録 ————— 50
 - (1) 第 42 回理事・監事会議事録 (抜粋)
 - (2) 第 43 回理事・監事会議事録 (抜粋)
 - (3) 第 17 回総会議事録 (抜粋)
 - (4) 第 44 回理事・監事会議事録 (抜粋)
 - (5) 第 1 回 Central IRB 議事録 (抜粋)
 - (6) 第 2 回 Central IRB 議事録 (抜粋)
8. お知らせ ————— 59

編集後記

1. <巻頭言>

膵癌治療における最近の進歩

東海大学医学部消化器外科

中郡 聡夫



最近、膵癌治療は非常に進歩しており、10年前と比べると隔世の感がある。特に膵癌に対する化学療法が大きく進歩し、有効な化学療法を手術前後に導入することによって膵癌の外科治療成績は大きく向上した。

15年程前になるが、私の親しい知人が非常に大きな膵体尾部癌と診断されて来院した。当時膵癌には術前および術後の補助化学療法は標準治療となっておらず、切除可能であれば直ぐに切除を行うことが一般的であった。今であれば術前の補助化学療法を行い、腫瘍が縮小してから切除を行い、術後も補助化学療法を行ったであろう。この症例では、手術の約1年後に単発の肝転移再発を認めたため、肝部分切除を行ったが、今であれば肝切除ではなく FOLFIRINOX (Oxliplatin+Irinotecan+Fluorouracil+Leucoborin) 療法または Gemcitabine+nab-Paclitaxel (以下 GnP) 療法などの強力な化学療法を行うことでさらに長く生存出来たのではないかと悔やまれる。

膵癌化学療法の中でも特に進歩しているのは、切除可能膵癌に対する術前補助化学療法、切除可能境界 (Borderline resectable, BR) 膵癌に対する術前化学療法、および切除不能膵癌に対する化学療法

後の conversion surgery である。そこでこれらの治療法について簡単に解説する。

切除可能膵癌に対する術前補助療法に関しては、2019年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において、東北大学を中心とする研究グループが、膵癌に対する術前 Gemcitabine+S-1 (以下 GS) 療法の有効性を報告した。第 II/III 相ランダム化比較試験 (PREP-02/JSAP-05) の結果、術前 GS 療法群 (ITT 対象 182 例) の生存期間 36.7 ヶ月、2 年生存率 63.7% で、手術先行群 (ITT 解析 180 例) の生存期間 26.7 ヶ月、2 年生存率 52.5% と比較して有意 ($p=0.015$) に良好であり、ハザード比は 0.72 であった。

この試験結果を受けて、膵癌診療ガイドライン改訂委員会では、切除可能膵癌に対する GS 療法による術前補助化学療法を推奨する方向で改訂を検討中である。これまで、日本の膵癌診療ガイドラインでは米国の NCCN ガイドライン同様に、切除可能膵癌に対する術前補助化学療法はエビデンスがないため推奨されていなかった。今後は切除可能膵癌に対して術前補助化学療法が広く行われる可能性が高い。

次に BR 膵癌とは、遠隔転移を認めないが局所の進行度が高度な癌である。膵癌取り扱い規約では、BR 膵癌は上腸間膜動脈・

腹腔動脈に 180 度未満接触するか総肝動脈に接触する、または門脈・上腸間膜静脈に 180 度以上接触する膵癌と定義される。中でも動脈に接触・浸潤する BR-A 膵癌は、術前化学療法を行わずに切除を試みても切除不能または切除断端にがん細胞が遺残する R1 切除に終わることが多いため、手術先行治療が行われることは極めて少ない。そのため BR 膵癌に対しては、術前に補助化学療法を行ってから切除を行うことがほぼ標準治療となっている。欧米からの報告では、BR 膵癌の術前に FOLFIRINOX 療法が行われることが多いが、本邦では GnP 療法が用いられる事が多い。さらに化学療法に放射線治療を組み合わせた補助化学放射線療法についても本邦から良い成績が報告されている。

切除不能膵癌に対する有効な化学療法により主腫瘍および転移巣が著明に縮小して切除が可能になる conversion surgery の報告が増加している。conversion surgery とは、最初は腫瘍が切除不能であったが、

化学（放射線）療法によって腫瘍が縮小した時に行う根治を目指した手術である。ペローナ大学の研究グループは、転移性膵癌の 4.5% で conversion surgery が可能であったことを報告している。東海大学でも肝転移を認めた膵頭部癌に術前化学療法を行い著明に縮小したので膵頭十二指腸 + 肝部分切除を施行し、治療開始から約 4 年近く無再発生存中の症例を経験している。一方、局所進行膵癌では 20 ~ 30% で conversion surgery が可能となったとする報告があるが、その多くは切除に積極的な施設からのものであるため実際に切除に至る頻度がどの程度かは不明である。今後更に多数例での検討により conversion surgery の有効性が明らかとなることが期待される。

以上のように膵癌治療には大きな変革が起こりつつあり、治療成績の改善が認められている。この領域には今後さらにゲノム医療なども導入される可能性が高く、膵癌治療がさらに進歩することを期待したい。

2. <オピニオン>

(1) 医療と知的財産権（特に特許権）

小島国際法律事務所 弁護士

出井 直樹

1. はじめに – 知的財産権という制度

医療は科学技術に支えられている。その科学技術についての法的枠組みの一つが特許権をはじめとする知的財産権という法制度である。本稿では、特許権と医療技術との関係について考えてみたい。

知的財産権は、発明やデザインなど知的創造物を保護する法制度である。先進国のみならず、世界の多くの国で知的財産権が保護されている。知的財産権は、企業の経営資源の中で最も価値の高いものと言われている。

知的財産権の保護とは、簡単に言うと、発明などの知的創造物について一定期間法が独占権を保障し、それによって知的創造物創作のインセンティブを与えようという制度である。「独占権の保障」とは、特許権の対象となる発明を使用する場合に特許権者の許諾を要するということである。そのため、特許発明を使用しようとする場合、特許権者から許諾＝ライセンスをもらわなければならない。その際ライセンス料（使用料に相当する）を支払わなければならないことになる。許諾がない使用については、特許権者が裁判所に申し立てることによって、差止めや損害賠償が命じられることになる。

技術など知的創造物を「独占する」というとあまりいい響きはないかもしれない。役に立つ技術は社会で広く使えるようにすべきではないか、という意見もある。知的財産権同様多くの国で基本的な産業法制となっている独占禁止法（あるいは国によって競争法ともよばれる）という法律があるように、「独占」は、少なくとも自由主義社会では、一般に望ましくないこととされる。知的財産権はその例外と言ってもよい。創作者に一定期間独占権を保障しなければ誰もコストをかけリスクを負って創作活動・研究開発活動などしないだろう、だから創作活動・研究開発活動のインセンティブを与えるため、当該技術の公開を条件として一定期間創作者に独占権を保障してあげよう、というのが知的財産権制度のロジックである。注目していただきたいのは、公開を条件としていることと、あくまで独占は一定期間ということである。特許発明は公開され、独占権の期間は原則として特許出願（特許庁に特許を認めてほしいと申請をすること）から20年である¹⁾。技術を秘匿する場合には、特許権の保護は受けられないし、特定の技術を永久に独占することはできない。

2. 医療分野の知的財産権

医療の分野でも、医薬品、医療機器も多くは特許の対象となる。特に医薬品については、開発に莫大なコストと時間、さらには治験等のプロセスを経ることが必要である。そのため、有効な医薬品が一般の人々には手に入らないほど高価になることが問題とされることがある。

医療の分野においては、「効能」=有用性ととも安全性が要求されるため、治験等のプロセスを経た上で、薬事法等に基づいて行政庁の許可・承認がなければ、市販すること、医用に供することはできない。このため、医薬品等安全性の確保のため時間を要するものについては、5年を限度として、特許期間の延長が認められている²⁾。

このように、安全性の確認が必要という特殊性はあるが、医療分野にも等しく知的財産権の保護がある。むしろ、医療は最先端の科学技術の適用が最も求められる分野であり、その意味では、知的財産権制度が適用されるど真ん中のフィールドともいえる。

一方、「医療と知的財産権」には昔から難しい問題が横たわっている。それは、人体に対する治療や診断等の医療行為自体が特許権の対象となるかという問題である。

3. 医療行為は特許権の対象になるか

法律上特許権の対象となる特許発明の要件として「産業上の利用可能性」がある³⁾。実は、特許庁の審査基準では、医療行為は「産業」ではないとされており、人間を手術、治療又は診断する方法の発明は、産業上の利用可能性がないと判断する、とされてい

る⁴⁾。判例上も、外科手術の光学的表示(診断方法)について特許を受けることができる発明にあたらないと判断された例がある⁵⁾。

二つの理由があるとされる。一つは、医学は、産業すなわち営利目的で行う事業ではなく、研究開発競争にはなじまないという医学・医療行為の性質に基づく理由であり、もう一つは、医療行為の実施を独占させると、緊急の患者の治療等に際しても医師は特許権者の許諾を得なければならず、患者の生命・身体を危険に陥れる、という人道的理由であるとされる。

このような取扱いについては、批判も強い。特に、バイオテクノロジーや遺伝子技術が目覚ましい進歩を世界で遂げつつある今日、医学・医療の世界を、上述のように、一般の研究開発競争の世界から隔離することはもはやできないのではないか、医学・医療行為は「産業」ではなく研究開発競争にはなじまないというのは、現実からかい離したあまりにドグマティックな議論ではないか、などと言われる。上記の人道的理由は確かにもっともだが、このことは医薬品や医療機器にあっても本質的にはあてはまるはずである。

政府は、2008年から2009年にかけて、知的財産戦略本部の中に先端医療特許検討委員会を設けて先端医療技術に特許権を与えることを検討し、2009年5月に報告書「先端医療分野における特許保護の在り方について」をまとめている。その後、特許庁の審査基準の補充・明確化がはかられ、現在でも医療行為は産業上の利用可能性がないという原則は維持しつつ、以下のようなものは、特許となる可能性を肯定してい

る。例えば、血液透析方法自体は治療方法なので特許にならないが、血液透析機器は特許となりうる。医薬品の投与方法、複数の医薬品の組み合わせ投与、医療機器の作動方法なども特許となる可能性がある。このように、治療・診断行為との境界線は微妙になってきている。

一定期間の独占権を与えて技術開発のインセンティブにしようという知的財産権制度と最先端の医療を普及させ人々の命や健康を救うという医療の目的とをいかに調整するか、あるいは調整できるのか、難しい問題である。これからもさまざまな場で議論が続くであろう。

以上

- 1) 特許法第 67 条第 1 項
- 2) 特許法第 67 条第 4 項
- 3) 特許法第 29 条第 1 項
- 4) 特許庁特許・実用新案審査基準第Ⅲ部「特許要件」第 1 章「発明該当性及び産業上の利用可能性」。
- 5) 東京高等裁判所平成 14 年 4 月 11 日判決判例時報 1828 号 99 頁

(2) 新たな肺胞上皮細胞モデルの開発と薬物毒性研究への応用

広島大学大学院医系科学研究科

高野 幹久

肺は呼吸、すなわち空気中の酸素を血液中に取り込み、逆に血液中の二酸化炭素を大気中に排出するガス交換という重要な生理的役割を担っている。肺は気管から始まり、分岐を繰り返しながら最終的にガス交換の場である肺胞に至る。ヒトの肺の表面積は 50 ~ 100 m² にも及ぶとされ、このような広い表面積はガス交換に極めて適している。肺胞上皮は I 型細胞、II 型細胞という 2 種類の上皮細胞で構成されている。I 型細胞は細胞の厚さが極めて薄い扁平上皮細胞であり、この細胞を介してガス交換

が行われている。一方、II 型細胞は厚みのある立方上皮細胞であり、肺機能の維持に重要な肺サーファクタントの分泌などを行っている。肺サーファクタントの産生・貯蔵・分泌を担うのが、II 型細胞に特徴的な細胞内小器官 lamellar body (層板小体) である。

我々は初代培養肺胞上皮細胞や株化培養肺胞上皮細胞を用いて、肺胞上皮細胞における薬物の毒性や輸送に関する研究を進めてきた。初代培養細胞では、通常、肺から II 型細胞を単離し播種後 II 型細胞モデルと

して、あるいは播種密度や培養日数を調整してⅡ型細胞からⅠ型細胞への分化転換を促しⅠ型細胞モデルとして用いる。このような初代培養Ⅱ型細胞は実際の肺胞上皮Ⅱ型細胞の特徴をよく保持していると考えられており、上述の lamellar body も Nile red や LysoTracker red で染色することで明確に観察される。また、Ⅱ型細胞を分化転換させたⅠ型細胞では、例えば、Ⅱ型細胞にはなくⅠ型細胞にのみ存在する異物排出ポンプ P-glycoprotein (P-gp) の発現・輸送活性が観察される。一方で、初代培養細胞系の欠点は、その形質が不安定なことである。Ⅱ型細胞は培養日数とともに急速にⅠ型細胞に分化転換し、また分化転換後のⅠ型細胞の形質も長期にわたって安定とはいえない。これに対し、株化培養細胞は培養期間中の形質が比較的安定しており、また初代培養系に比べて手技的に簡便なこともあって世界的にも汎用されている。肺胞上皮研究によく用いられる株化細胞としては、ラット正常肺由来 RLE-6TN 細胞やヒト肺がん由来 A549 細胞などがあり、いずれもⅡ型細胞のモデルとして用いられることが多い。しかし、これら株化培養細胞はⅡ型形質を完全に保持しているわけではなく、例えば lamellar body の形成も極めて乏しい。

そこで我々は、best ではないかもしれないが better な肺胞上皮細胞モデルの開発を試みてきた。その一環として RLE-6TN 細胞に Abca3 遺伝子をレトロウイルスで導入し、RLE/Abca3 細胞を樹立した。Abca3 は ABC トランスポーターの一種で、肺胞上皮Ⅱ型細胞では lamellar body 膜上に局在しており、細胞質から lamellar

body 内へとリン脂質を能動的に輸送する。そのため、このトランスポーターの発現は lamellar body の形成や肺サーファクタントの産生・分泌に大きく影響する。事実、ABCA3 遺伝子の変異でこのトランスポーターがうまく発現・機能しないと、肺サーファクタントが欠乏し新生児呼吸窮迫症候群が引き起こされる。RLE/Abca3 細胞では RLE-6TN 細胞に比べて、lamellar body の形成が著しく向上していた。これは導入した Abca3 がうまく lamellar body 膜上に発現し、その内部へリン脂質を輸送していることを示すものと思われる。驚いたことに Abca3 遺伝子の導入は、Abca3 の mRNA 発現上昇や lamellar body の形成向上のみならず、surfactant protein-A, B, C など他のⅡ型細胞マーカー遺伝子の発現上昇を誘起した。すなわち、Abca3 遺伝子の導入によって RLE/Abca3 細胞では全般的にⅡ型形質が高まったと考えられる。この原因はよく分からないが、lamellar body の形成向上に伴う肺サーファクタントの分泌亢進がオートクリンの何らかの影響を与えたのかもしれない。Abca3 は膜トランスポーターであり、転写因子などのように他の遺伝子の発現を直接制御するものではないので、我々はこれを「bottom-up regulation」などと称している。

抗がん剤などで引き起こされる肺線維症などの薬剤性肺障害は、致死性が高く臨床上大きな問題である。肺線維症は、筋線維芽細胞による過剰な細胞外マトリックスの産生に起因するが、近年、その由来として肺胞上皮Ⅱ型細胞の筋線維芽細胞への転換（上皮間葉転換；EMT）が注目されている。そこで我々は RLE/Abca3 細胞を用

いて、TGF- β 1 やブレオマイシン、メトトレキサートなどの薬剤によって誘発される EMT に関する研究を行ってきた。紙面の都合上、詳細は割愛するが、II 型形質の高まった RLE/Abca3 細胞を用いることで、RLE-6TN 細胞よりも鋭敏に EMT に伴う形質変化を捉えることができた。またブレオマイシンやメトトレキサート処置は、導入した Abca3 の mRNA 発現を有意に抑制した。その原因について検討を進めたところ、ブレオマイシンやメトトレキサート処置によってマイクロ RNA である miR-34a の発現が上昇し、その標的である Abca3 の mRNA 発現が低下することが判明した。さらに miR-34a は薬剤誘発性 EMT と深

くかかわるマイクロ RNA であることも明らかになり、肺線維化の防御標的やバイオマーカーとしての可能性について、現在も検討を進めている。また A549 細胞にも同様にヒトの ABCA3 遺伝子を導入して A549/ABCA3 細胞を作出し、薬物毒性研究に活用している。薬剤性肺障害に関する研究は、腎障害や肝障害に関する研究に比べて遅れているが、今後、肺障害誘発機構の理解とそれに基づく防御法、治療法の開発が進むことを期待している。

謝辞

本稿執筆の機会を与えていただきました金沢大学・中島美紀先生に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Membrane, 38, 246-253 (2013)
- 2) Drug Metab. Pharmacokinet., 30, 111-118 (2015)
- 3) Drug Metab. Pharmacokinet., 31, 417-424 (2016)

(3) 三次元微小血管モデルによる血管新生と血管透過性の同時表現型解析

東京大学生産技術研究所 機械・生体系部門

松永 行子

1. はじめに

腫瘍組織は、周囲に血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) などのたんぱく質を分泌し、近傍の血管の新生を促進および透過性を亢進させて大量の栄養や酸素を獲得し成長することが知られている。そこで、腫瘍組織に栄養や酸素を届ける血管を標的とし、兵糧攻めをねらう血管新生阻害療法が、がんの治療法として提案されてきた。現在までに多くの血管新生阻害薬が開発され、臨床で用いられている¹⁾。血管新生阻害薬の薬効評価には、マウスを対象とした評価結果と、ヒトを対象とした評価結果には大きな隔たりがあることから、ヒトの細胞を用いて作製したより洗練された *in vitro* モデルへの期待が高まる。特に三次元の *in vitro* 組織モデルは、遺伝子やタンパク質発現レベルの解析だけでなく、顕微鏡システムを利用した組織における表現型の解析が可能であることが利点として挙げられる。本項では、ヒト血管内皮細胞から組織工学的技術を用いて作製した微小血管モデルによる2つの表現型として血管新生および血管透過性の評価手法と、実際にアメリカ食品医薬局 (FDA) によりがん治療薬として承認されているソラフェニブとスニチニブ (低分子 VEGF 受容体阻害薬) による試験応用例について、概説する。

2. 三次元微小血管モデル

これまでに自己組織化的に毛細血管ネットワークを形成する手法^{2,3)} など様々な *in vitro* 血管モデルが報告されているが、親血管から VEGF に応答して新しい血管を伸ばす挙動と蛍光色素の内皮細胞層の通過具合から血管の透過性を評価するために、筆者らのグループは、コラーゲンゲル内に包埋された内径 200 μm 程度の微小血管モデルを構築した^{4,5)}。マイクロニードルを挿入したデバイスにコラーゲン溶液を充填し、37°C で加温することでコラーゲン溶液をゲル化する。マイクロニードルを引き抜き形成された中空構造体に、両側のリザーバーからヒト臍帯静脈由来内皮細胞 (HUVEC) を導入する。内皮細胞はコラーゲンゲルの表層に接着し、24 時間程度培養することで細胞 - 細胞間結合を伴う微小血管構造 (親血管) が形成される。

前述した通り、血管新生は炎症組織や腫瘍組織から活発に分泌される VEGF により誘導される。VEGF が血管内皮細胞受容体の VEGFR2 に結合して下流のシグナル経路を活性化すると、フィロポディアという突起構造を有する遊走性の tip 細胞が誘導され、後に続く stalk 細胞が増殖することで、新生血管が伸長する。本微小血管モデルに、VEGF を高濃度 (10–50 ng/mL) で

添加し培養することで、親血管から出芽し、3-4日間で tip 細胞、stalk 細胞、phalanx 細胞様の階層構造を有する新生血管が観察された。また、これらの新生血管は 10 日間以上、デバイス内で維持されることを確認している⁶⁾。

3. 抗血管新生薬 (VEGFR 阻害薬) の評価

本微小血管モデルで目指す項目のひとつとして、血管新生阻害薬の血管新生および血管透過性に関する表現型を軸とした評価手法の構築である。*In vitro* 三次元微小血管モデルの薬効評価モデルとしての有用性を確認するために、FDA によりがん治療薬として承認されている VEGF 受容体阻害薬：ソラフェニブ (ネクサバル®) とスニチニブ (スーテント®) を用いた。微小血管を形成後、翌日から 2 日毎に高濃度の VEGF (50 ng/mL) と阻害薬 (0-1000 nM) を同時に培地に添加し、10 日間後の様子を位相差顕微鏡で観察した。図 1 に示すように、双方の薬剤において、濃度依存的な血管新生抑制効果を確認することができ、本モデルが血管新生の評価にも応用可能であることが確かめられた。

どちらの阻害薬も血管新生を抑制する濃

度 (1000 nM) で 10 日間処理した微小血管について、蛍光デキストラン (70 kDa) による血管透過性試験⁶⁾を実施したところ、ソラフェニブで処理した群は、スニチニブで処理した群と比較して、顕著に血管透過性が亢進されていた。

ソラフェニブ、スニチニブは VEGFR 以外にも阻害効果を有するマルチキナーゼ阻害薬であり、対象とするキナーゼの種類や阻害の強度が異なり⁷⁾、このような薬効の差があらわれたものと考察される。マウスモデルを用いた前臨床試験において、スニチニブでは、効果的な腫瘍縮小効果が得られるのに対し、ソラフェニブでは腫瘍の増殖は抑えられるものの、顕著な縮小効果は得られなかった、という報告もある⁸⁾。血管正常化の点から考えると、スニチニブは血管新生と血管透過性を同時に抑制することで、腫瘍への栄養供給を絶ち、より効果的な腫瘍縮小効果を示したと考察される。

4. おわりに

今回開発した技術は、血管新生と血管バリア機能の双方について、薬剤が与える効果を定量的に評価することが可能となり、

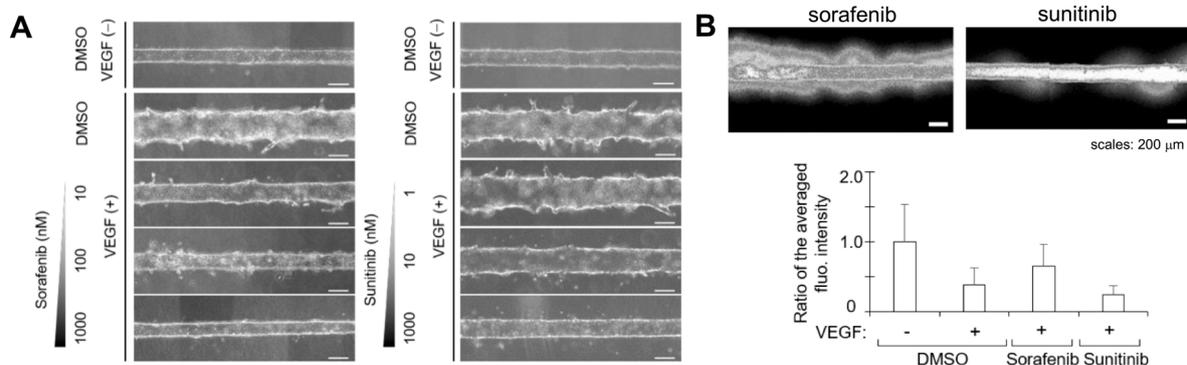


図 1. 三次元微小血管モデルによる抗血管新生薬ソラフェニブおよびスニチニブの血管新生・血管透過性評価 (A) 血管新生および (B) 血管透過性へ与える影響。(Pauty et al., 2018, EBioMedicine, Fig. S2 および Fig. 6 より改変引用)

血管および血管周辺環境をターゲットとした薬剤の薬効評価、スクリーニングなど、創薬・医療・生命科学分野への応用が期待できる。血管新生だけでなく透過性等の血管内皮機能を多方面から評価し、阻害剤による治療戦略や副作用の予測を行うことに有用である。

本モデルは血管内皮細胞のみで構成した場合における微小血管の血管新生と血管透過性の機能について評価するモデルの提案を行ったが、毛細血管の周囲には壁細胞、その周囲には線維芽細胞などの間葉系細胞が存在し、血管内腔面には血球細胞が存在

し、物理的なストレスがかかっている。生体内ではこれらの要素が複雑にからみあっており、それゆえに個々のメカニズムを拾い出すことが困難な場合もある。ひとつひとつの要素を再構成し単純化し、そこからさらに複雑化^{8,9)}できるところが *in vitro* モデルの強みである。

著者連絡先：

松永 行子（東京大学生産技術研究所）
〒153-8505 東京都目黒区駒場 4-6-1
TEL: 03-5452-6470 FAX: 03-5452-6471
E-mail: mat@iis.u-tokyo.ac.jp

参考文献

- 1) Goel S, Duda DG et al: Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev*, 91(3): 1071-1121, 2011.
- 2) Kim S, Lee H et al: Engineering of functional, perfusable 3D microvascular networks on a chip. *Lab Chip*, 13(8): 1489-1500, 2013.
- 3) Hsu YH, Moya ML et al: A microfluidic platform for generating large-scale nearly identical human microphysiological vascularized tissue arrays. *Lab Chip*, 13(15): 2990-2998, 2013.
- 4) Takahashi H, Kato K et al: Visualizing dynamics of angiogenic sprouting from a three-dimensional microvasculature model using stage-top optical coherence tomography. *Sci Rep*. 7: 42426, 2017.
- 5) Pauty J, Usuba R et al: A vascular endothelial growth factor-dependent sprouting angiogenesis assay based on an *in vitro* human blood vessel model for the study of anti-angiogenic drugs. *EBioMedicine*, 27: 225-236, 2018.
- 6) Pauty J, Usuba R et al: A vascular permeability assay using an *in vitro* human microvessel model mimicking the inflammatory condition. *Nanotheranostics*, 1(1):103-113, 2017.
- 7) Karaman MW, Herrgard S et al: A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 26(1):127-132, 2008.
- 8) Niu G, Chen X et al: Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Curr Drug Targets*, 11(8):1000-1017, 2010.
- 9) Yukawa Y, Fujisawa K et al: Observation of endothelial cell behavior within *in vitro* 3D microvasculature under shear stress, *Seisan-Kenkyu* 67(3): 251-253, 2015.
- 10) Lee E, Takahashi H et al: 3D *in vitro* pericyte-supported microvesel model: visualisation and quantitative characterisation of multistep angiogenesis, *J. Mater. Chem. B*, 6, 1085-1094, 2018.

3. 第26回HAB研究機構学術年会の報告

(1) 第26回HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 木内 祐二 (昭和大学医学部)

本年6月20日(木)～22日(土)の3日間にわたり、第26回HAB研究機構学術年会および第34回HAB研究機構市民公開シンポジウムが昭和大学上條記念館で開催されました。

有効で安全な薬物の開発には、基礎研究の段階からヒト組織を用いた検討が望ましいというニーズに応じてHAB研究機構が設立され、ヒト組織の提供により創薬研究に貢献してきました。現在、創薬研究が多様化するとともに、創薬に対する社会の期待や法的・倫理的規制も大きく変化しています。それに伴い、ヒト組織を用いた研究に対する新たなニーズや課題も生じ、ヒト組織利用のための新たな仕組み作りが試みられています。また、薬物反応性や薬物動態には大きな種差があることから、創薬研究では基礎から臨床研究まで、最終目的のヒトを想定ながらシームレスに継続的に連携しながら実施することが望まれています。

こうした背景から、今回の学術年会では、「基礎-ヒト-患者をつなぐシームレスな創薬研究の新時代」をメインテーマとして、2日間にわたり講演と活発な討議をしていただきました。1日目のシンポジウムでは、ヒト組織利用のニーズと国内外のヒト組織提供の現状と新たな工夫・仕組み作りについて、HAB研究機構の活動と今後の方向性も含めて、ヒト組織を利用する立場と提供側の立場からそれぞれ紹介していただきました。ヒト組織への具体的なニーズと国

内でのヒト組織提供の様々な課題を、改めて確認し、共有する貴重な機会となりました。

2日目のシンポジウムでは、基礎から臨床までのシームレスな創薬研究に関わる課題と展望について、その実践例を中心に紹介していただきました。午前中は希少疾患に対する創薬のプロセスの具体例を、午後は近年急速に進んだがん免疫療法開発の経緯と今後の展開について提示していただき、難治疾患の患者さんに貢献したシームレスな創薬研究の実例を大変判りやすく紹介していただきました。また、特別講演の高見 正道教授には骨代謝研究について、招待講演の青木 淳賢教授にはリゾリン脂質研究について、上野 直人教授には乳がんに対する免疫療法について、判りやすく、また詳細にご講演いただき、トランスレーショナル・リサーチ、リバーズ・トランスレーショナル・リサーチの在り方を学ぶとともに、参加者にとっては今後の研究の目的や進め方について改めて考える良い機会になったと思います。

ポスター形式で行った一般講演でも、多様な基礎・創薬研究(20演題)について活発な討議が行われ、ベストポスター賞として2件、堀内 新一郎先生(国立医薬品食品衛生研究所)、細沼 雅弘先生(昭和大学医学部)が受賞されました。また、1日目の昼にアクセリード株式会社に主催いただきましたランチョンセミナーでは、創薬研究の興味深い新技術を紹介いただき、大

変な盛況であったことも報告させていただきます。

本年5月にオープンしたばかりの上條記念館に約150名の参加者にご来場いただき、このような盛会となりましたことは、演者の先生方はもちろん、組織委員の先生方、関係者の皆様のご支援の賜物であり、心より御礼申し上げます。

さらに3日目には、がんプレシジョン医療研究センターの中村祐輔所長の企画で「最先端のがん治療はここまで来た」をテーマに、市民公開シンポジウムを開催しました。中村祐輔先生からは「がんゲノム・プレシジョン医療：あなたに合わせた個別化医療を」、西尾正道先生（北海道がんセンター名誉院長）からは「最新の放射線治

療」、新村浩明先生（常磐会病院）からは「最先端の前立腺がんの内視鏡・薬物療法」をご講演いただきました。今、社会でも話題になり、また注目されている最先端のがん医療について、とても判りやすい説明とスライドを用いて、またユーモアも交えてお話しいただきました。300名もお集まりいただいた一般参加者の方が、熱心に聴講され、また満足されていた様子が印象に残っております。

来年度は大塚製薬株式会社の梅原健先生（徳島研究所前臨床研究センターセンター長）に年会長をお願いして、第27回学術年会を開催予定です。盛会となりますことを祈念申し上げます。

プログラム

■ 1日目：2019年6月20日（木）

シンポジウムⅠ「生命科学分野におけるヒト由来組織利用の展望－ヒト組織を利用する立場から－」

座長：安東 治（第一三共株式会社）、月見 泰博（武田薬品工業株式会社）

薬物動態研究におけるヒト試料活用～現在・過去・未来

ヒト臓器らしさを模倣する技術への挑戦の歴史

田端 健司（アステラス製薬株式会社）

多施設臨床検体を用いた肝臓疾患の病態解析

小川 慎志（武田薬品工業株式会社）

臨床開発化合物における患者末梢血を用いた薬効解析

土森 登（武田薬品工業株式会社）

自己免疫疾患患者末梢血を用いた創薬研究について

葛西 義明（武田薬品工業株式会社）

患者検体を利用したがん治療開発システムの構築

田原 秀晃（東京大学医科学研究所）

iPS細胞由来オルガノイドと Validation

上谷 大介（T-CiRA）

特別講演

座長：沼澤 聡（昭和大学薬学部）

基礎と臨床を繋ぐ骨代謝研究

高見 正道（昭和大学歯学部）

シンポジウムⅡ「ヒト組織の臨床利用と研究利用の課題と展望－ヒト組織提供側の立場から－」

座長：小林 英司（慶應義塾大学医学部）、深尾 立（HAB 研究機構）

HAB の試料提供事業の現状と課題

深尾 立（HAB 研究機構）

- わが国における臓器・組織提供のためのネットワーク・システムと研究転用への課題
寺岡 慧 (国際医療福祉大学熱海病院)
- 組織バンクの活動と将来展望
福嶋 教偉 (国立循環器病研究センター)
- つくばヒト組織バイオバンクセンターの活動と課題
西山 博之 (筑波大学医学医療系)
- UK、ドイツのバイオバンクの視察報告 - 提供者の視点から -
小田 竜也 (筑波大学医学医療系)

■ 2 日目：2019 年 6 月 21 日 (金)

シンポジウムⅢ「創薬研究の展望と課題」

- 座長：伊藤 晃成 (千葉大学大学院)、内田 直樹 (昭和大学医学部)
- 次世代抗体医薬品の早期開発
寺尾 公男 (中外製薬株式会社)
- 核酸 delivery を目的とした Lipid Nanoparticle 製剤開発
兵頭 健治 (エーザイ株式会社)
- トランスポーター関連希少疾患に対する新規治療戦略の開発を指向した創薬研究
林 久允 (東京大学大学院)
- 希少難病 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の患者参加型の研究と創薬
山野 嘉久 (聖マリアンナ医科大学大学院)

招待講演Ⅰ

- 座長：楠原洋之 (東京大学大学院)、松本 直樹 (聖マリアンナ医科大学)
- 創薬ターゲットの探索研究 - 生理活性リゾリン脂質
青木 淳賢 (東北大学大学院)

招待講演Ⅱ

- 座長：木内 祐二 (昭和大学医学部)
- Recent Advancement and Challenges of Immunotherapy in Breast Cancer
上野 直人 (MD アンダーソンがんセンター)

シンポジウムⅣ「がん免疫療法の基礎から臨床研究への展開 - 免疫チェックポイント阻害剤の次は? -」

- 座長：角田 卓也 (昭和大学医学部)、鈴木 弘行 (福島県立医科大学)
- 免疫チェックポイント阻害剤キイトルーダのグローバル開発戦略
嶋本 隆司 (MSD 株式会社)
- がん特異的抗原を標的とした免疫療法の開発
中面 哲也 (国立がん研究センター)
- がん免疫療法の新しい展開
吉村 清 (昭和大学臨床薬理研究所)
- 胸部悪性腫瘍に対する免疫療法の現状と課題
鈴木 弘行 (福島県立医科大学医学部)

■ 3 日目：2019 年 6 月 22 日 (土)

第 34 回市民公開シンポジウム「最先端のがん治療はここまできた」

- 座長：木内 祐二 (昭和大学医学部)、深尾 立 (HAB 研究機構)
- がんゲノム・プレジジョン医療：あなたに合わせた個別化医療を
中村 祐輔 (がんプレジジョン医療研究センター)
- 最新の放射線治療
西尾 正道 (北海道がんセンター名誉院長)
- 最先端の前立腺がんの内視鏡・薬物療法
新村 浩明 (常磐病院)

(2) 特別講演

基礎と臨床を繋ぐ骨代謝研究

高見 正道 (昭和大学歯学部歯科薬理学講座)

骨吸収を担う破骨細胞は、骨芽細胞との共役による骨改造のほか、血中のカルシウム濃度調節や骨髓腔の形成、歯の生え変わりなど、生体の発生と恒常性維持において重要な役割を担っています。一方、骨粗鬆症や骨転移を伴うがんでは、破骨細胞の過剰な活性化が骨折や高カルシウム血症などの病態を引き起こすことから、破骨細胞を標的としたさまざまなタイプの骨吸収抑制薬が開発されてきました。そこで本講演の前半では、破骨細胞のユニークな形態とその機能を、後半では基礎研究の成果に基づいて開発された骨吸収抑制薬とその副作用について紹介させていただきました。

破骨細胞は、細胞どうしが融合して形成された多核巨細胞であり、骨吸収面に塩酸とコラーゲン分解酵素を分泌して骨基質を消化・吸収しますが、破骨細胞特有の複雑な細胞内構造とその機能については不明な点が多く残されています。私たちは、最先端の走査型電子顕微鏡 (SEM) の1つである FIB-SEM (Focused Ion Beam-Scanning Electron Microscope) を用いた解析と、SEM 像と蛍光顕微鏡像を重ね合わせる解析手法 (光-電子相関顕微鏡法: CLEM) を用いて、破骨細胞の構造を詳しく解析しました。その結果、破骨細胞はおおきく①細胞質に富む部分と、②骨の表面に薄く広がった細胞質の少ない部分に区分できることがわかりました。①の部分には核や空胞、ミトコンドリアが多く存在し、②の部分に

はアクチン線維が重合したリング状の高次構造 (アクチンリング) が構築され、①の直下で骨吸収がおこなわれていることが判明しました。また、空胞の中には従来考えられていたコラーゲン線維や骨基質の塊は認められなかったことから、空胞がいかなる機能を担っているのかという新たな疑問も生じました。

このような *in vitro* における破骨細胞の分化誘導方法や骨吸収評価方法は、多くの骨吸収抑制薬の開発に役立ってきました。現在、広く用いられている骨吸収抑制薬の1つ、デノスマブ (Denosumab) は、破骨細胞分化誘導因子 RANKL を標的とする抗 RANKL 抗体製剤で、骨粗鬆症や骨転移を伴うがんなどに適応しています。しかし、米国では、がんを罹患した妊婦が 1,000 人以上いると報告されていますがデノスマブが妊婦に対していかなる作用・副作用を及ぼすかは不明であるため、その使用は制限されています。このような背景から、私たちは抗 RANKL 抗体を妊娠マウスに投与しその作用を解析したところ、新生仔マウスの骨密度は有意に高くなり、出生後 24 時間以内に死亡する結果が得られました。また、この抗体を投与した母マウスの乳腺の発達は著しく阻害されており、母乳産生能の低下が推察されました。

ビスホスホネート製剤は改良を繰り返しながら 30 年以上使用されてきた骨吸収抑制薬ですが、小児の骨軟化症の治療に対し

ては、今も安全性未確立のまま使用されています。私たちがビスホスホネートを若齢マウスに投与したところ、投与量に依存した成長阻害と、歯の形成不全が認められました。また、最近になってビスホスホネート製剤が成人に対して急性期症状（Acute phase reaction：APR）を誘発することが報告されました。内田直樹教授（昭和大学臨床薬理研究所）らがビスホスホネート製剤を健常ボランティアに投与したところ、24時間以内に高熱と胸痛を発症することが確認されました。このAPRにはT細胞の中でもがん細胞に対する攻撃性に秀でている $\gamma\delta$ T細胞という細胞集団が関与して

いることが報告されています。しかし、マウスの末梢血にはこのタイプの細胞が存在しないため、APRを再現できず、ヒトサンプルを使用して解析を実施しました。その結果、 $\gamma\delta$ T細胞がマクロファージ系の細胞を介して炎症性因子の産生を誘導している可能性が示唆されました。

以上のように、今回の講演では破骨細胞の魅力と、骨吸収抑制薬の課題について解説させていただくことができ、この貴重な機会を与えてくださったHAB研究機構の皆様がこの場をお借りして厚く感謝申し上げます。

（文責：昭和大学歯学部 高見 正道）

(3) 招待講演

I. 創薬ターゲットの探索研究 – 生理活性リゾリン脂質 –

青木 淳賢 (東北大学大学院薬学研究科)

アシル基を1本有するリン脂質であるリゾリン脂質のGタンパク質共役受容体(GPCR)が同定され、リゾリン脂質が血管・心機能・骨機能・生殖系・研究系細胞制御など種々生理活性を有することが、近年明らかにされてきた。本招待講演では、このリゾリン脂質について、その生理機能の解明となる基礎研究から臨床研究への展開について、青木先生のご研究を紹介していただいた。

リゾリン脂質の1つであるリゾフォスファチジン酸(LPA)のGPCRは6種類(LPA₁₋₆)存在している。LPAの産生酵素は、オートタキシン(ATX)である。血液中のオートタキシン(ATX)のサンドイッチEIA法を開発された。血清中ATX濃度は肝硬変の早期から増大することから、線維化進展の診断、モニタリング、投薬含め治療法への反映に利用可能なバイオマーカーとなることを明らかにされ、本法は平成30年6月より保険収載されている。

受精卵の着床におけるLPA-LPA₃の重要性について、KOマウスを用いた研究を紹介された。内在性リガンドよりも1,000倍活性の高いLPA₃選択的アゴニストも利用することで、LPA₃に選択性の高い生理応答を検出することを実現している。LPA₃選択的アゴニストは子宮内膜間質細胞の増殖と血管新生を誘導する。その機序

として、COX-2、heparin binding EGFが一過的に発現誘導され、PG産生、EGF受容体を介して、間質細胞においてBmp2/Wnt4の発現が誘導されることを明らかにされた。さらに、LPA産生酵素であるATXは子宮内膜上皮管腔側に発現していること、ATX阻害剤はLPA₃KOと類似した効果を示すことを確認された。このシステムにより、受精卵の着床部位に局限して、子宮内膜が増殖する現象を説明することができる。LPA₃は子宮内膜の増殖に関わっており、LPA₃選択的アゴニストは受精卵の着床部位に寄らず、子宮内膜の増殖を誘導する。この2点から、LPA₃拮抗薬は子宮内膜症の治療薬として期待される。同様に、前立腺肥大にもLPA₃が関与していることを解明されており、前立腺肥大の治療薬としての可能性も検討されているとのことである。

臨床検体の解析を通じて解明されたリゾリン脂質の役割として、迷走神経の活性化を紹介された。リゾリン脂質は体液中に存在することから、LC-MS/MSを用いての網羅的な解析手法(リポドミクス)を開発された。本手法を用いることで、脂肪酸の違い、脂肪酸が負荷されている位置も見分けることができる。本法を用いて、臨床検体を解析した結果、急性冠症候群(ACS)において、血中および梗塞部位近傍で

DHA-LPAが増加していることを発見された。LPA₃合成アゴニストは、血圧低下や徐脈など心血管系に対する作用のほか、呼吸器系の作用にも作用を及ぼすことから、迷走神経を介して作用を発現していることが考えられた。種々検討の結果、LPAは求心性の迷走神経を賦活化する作用が有していると考えられた。実際、迷走神経下神経節にLPA₃の発現が認められる。その生理作用として、リゾリン脂質は、血圧の増加に応答して、迷走神経を介して、血圧を低下させる心筋保護作用を有していることを発見された。心筋梗塞モデルで、LPA₃作動薬はLPA₃を介して心臓を保護することができ、LPA₃KOマウスでは、反対に梗塞が大きくなる。心臓には、 ω 3脂肪酸が大量に含まれている。DHA-LPAはLPA₃の良好なりガンドとなることから、 ω 3脂肪酸の心臓保護作用の一部はLPA₃を介した迷走神経を介した血圧低下や徐脈が心保護作用に関連しているとされる。迷走神経下神経節には、LPA₃以外にも複数の脂質をリガンドとするGPCR分子種が発現していることから、これらの機能の解明を通じて、新たな生理機能の発見につながるものと期待される。

最後に、神経因性疼痛とリゾリン脂質との関連についても紹介された。リゾリン脂質がLPA₁受容体を介して、脱髄と疼痛を生じることが先行研究で解明されていた。

患者さんの脳脊髄液中濃度を測定すると、LPCは脊椎管狭窄症を分別するマーカーとなることを発見された。痛みを感じている際に、増大が認められるとのことであり、痛みバイオマーカーとしての利用が期待される。

本講演では、リゾリン脂質について、最先端の研究技術を開発・導入し、生合成や情報伝達に関する基礎研究を発展させることはもとより、その生理機能の解明を通じて、新たな創薬標的を提案に繋げている点に、感銘をうけた。リピドミクスを利用すること変動する脂質分子を多数見つけてくるが、生理的な意味のある脂質分子を見つけてくるためには、合成・分解の経路を念頭において、システムと捉えて解析すること、また不安定な脂質分子を取り扱うことから、サンプリングにも注意を払っていること、分析上のピットフォールにも注意を払うことを、ディスカッションで強調された。

本招待講演は、シンポジウム3「創薬研究の展望と課題」と関連して企画された。リゾリン脂質受容体に関して、基礎研究のトランスレーション研究への成功例を拝見し、日本初の新たな医薬品として上市されることが期待される内容であった。

(文責：聖マリアンナ医科大学 松本 直樹
東京大学大学院 楠原洋之)

II. Recent Advancement and Challenges of Immunotherapy in Breast Cancer

上野直人 (MD アンダーソンがんセンター)

近年の免疫チェックポイント阻害薬の開発、それを用いたがん免疫治療の進展により、多くのがん腫のがん治療の在り方が劇的に変化しています。免疫チェックポイント阻害薬を用いた多くの臨床研究の結果が次々と報告される一方で、臨床研究の解析・解釈や従来からの治療との組合せや優先順位について、まだ判断が定まらないがん腫も多いように思われます。乳がん治療では、外科、放射線、化学療法（細胞毒性化学療法）、内分泌療法、分子標的薬治療など、多くの治療法が導入、組み合わせられており、それに加えて新たながん免疫療法がどの程度有効で、従来からの治療法との優先順位や組み合わせがどのようになるか、研究者からも高い関心を集めています。

今回、米国の高名な腫瘍内科医であるテキサス大学 MD アンダーソンがんセンター上野直人教授 (Section Chief of Translational Research Breast Cancer, Executive Director of Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer at Department of Breast Medical Oncology) をお招きし、乳がんに対する免疫療法のエビデンスとその解釈、今後の免疫療法の位置づけなどについて、ご講演をいただきました。特に、上野先生が専門とされるトリプルネガティブ乳がんに対する臨床研究について、詳細なお話を伺いました。

アテゾリズマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬を用いた乳がんの免疫療法が、さまざまな臨床試験で（単独あるいは化学療法との併用、1次治療あるいは2次治療以降、術前あるいは術後治療など）、その有効性が検討され、また今後も計画されていることをご紹介いただきました。悪性黒色腫や肺がんなどの免疫原性の高い腫瘍ほどではありませんが、多くの臨床試験で、上野先生のご専門とされるトリプルネガティブ乳がんも含めて免疫療法の有効性が実証されたことをご説明いただきました。また、免疫療法に対して、レスポナーとノンレスポナーが存在しますが、その背景となるメカニズムや反応性を予測するマーカーについてのご研究や、耐性を克服するための最新の臨床研究についてお話しいただきました。

免疫療法の現在までの知見と最新のエビデンスを、とても分かりやすくご説明いただき、また、上野先生ご自身の医師、患者としての経験や思いについてのお話も伺い、乳がんの新しい治療法の開発に挑戦する先生の強い志に深い感銘を受けました。

(文責：昭和大学医学部 木内 祐二)

(4) シンポジウム I

「生命科学分野におけるヒト由来組織利用の展望 －ヒト組織を利用する立場から－」

S1-1 薬物動態研究におけるヒト試料活用～現在・過去・未来
ヒト臓器らしさを模倣する技術への挑戦の歴史

田端 健司 (アステラス製薬株式会社)

S1-2 多施設臨床検体を用いた肝臓疾患の病態解析

小川 慎志 (武田薬品工業株式会社)

S1-3 臨床開発化合物における患者末梢血を用いた薬効解析

土森 登 (武田薬品工業株式会社)

S1-4 自己免疫疾患患者末梢血を用いた創薬研究について

葛西 義明 (武田薬品工業株式会社)

S1-5 患者検体を利用したがん治療開発システムの構築

田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)

S1-6 iPS 細胞由来オルガノイドと Validation

上谷 大介 (T-CiRA)

創薬研究は、ターゲット探索に始まり、ターゲットヴァリデーション、スクリーニングによるシーズ探索、シーズから候補化合物へと導く最適化フェーズがあり、安全性や薬物動態を評価する前臨床開発を経て臨床試験へと入る。その過程においては、化合物を磨き上げるメディシナルケミストリー、主に実験動物を用いた薬効薬理、薬物動態、初期安全性など、様々な試験研究が実施される。これまで新規候補薬剤のヒトでの評価は、臨床研究 Ph-I で初めてヒトにおける挙動ならびに安全性を評価し、Ph-II にて有効性の評価が可能になるといったプロセスが一般的には摂られてきた。近年、創薬の成功確率が下がってくるにつれ、より早期に Go/no-Go を判断する動きが加速してきている。すなわち、Ph-I で薬効の一部を評価する (proof of

mechanism : PoM) ことが盛んに行われるようになり、さらに非臨床と臨床をつなぐ Translational science といった領域も脚光を浴びてきている。また、前臨床段階の最適化フェーズやターゲット探索にまで、ヒトでの評価を求める時代へとシフトしてきている。このように、ヒト由来組織を用いた研究の位置づけは年々重要な位置を占めるようになってきている。一方で、ヒト由来組織へのアクセスは必ずしも容易なものではなく、多くの研究機関や製薬会社においても、創意工夫を重ねてきているのが実情である。

このような背景の下、本シンポジウムでは、実際にヒト組織を活用した研究事例を演者の先生方にご紹介いただき、それぞれの実例を創薬のプロセスに当てはめることで、そのニーズの多様性を認知するととも

に、ヒト組織へのアクセスに関する各先生方の創意工夫から、近未来のあるべき姿に関して議論した。

田端先生には、薬物動態における臨床への外挿性および種差の克服といった観点から、ヒト組織活用の重要性をご講演いただいた。ヒト肝ミクロソームや凍結肝細胞を用いた薬物代謝、薬物相互作用の解析などの普及により、臨床試験における薬物動態の問題での失敗例が減少してきたことが紹介された。将来的に、iPS細胞から作成された肝細胞が薬物代謝研究に活用される時代がくる可能性に言及された。

小川先生からは、肝生検および血液サンプルを用いたトランスクリプトームおよびメタボローム解析の実例を紹介いただいた。このような検討により、NAFLDとNASHの鑑別に使用できる可能性のあるバイオマーカー候補分子を見出した。一方で、本研究の枠組みは、アカデミアと企業の間でのin-kindな共同研究であり、ヒト組織へアクセスする一つの方策を提示していただいた。

土森先生には、大学病院との共同研究の枠組みの中で、開発候補化合物のex-vivoでの評価成績をご紹介いただいた。ここでは、単離した血球細胞(PBMC)に刺激をかけた際のT細胞分化、サイトカインの産生・遊離を指標とした薬効評価を実施した。このように、ヒト組織を用いて実際に薬剤の反応性を評価する取り組みは、基礎と臨床をつなぐ極めて有用な成績を提供するものであると考えられる。

葛西先生からは、アカデミア(病院)と企業ががっぷり四つに組んだ共同研究で、免疫疾患患者の血液サンプルを用いた研究

のあり方をご紹介いただいた。ここでは、企業から研究者を病院に送り込み、臨床検体を用いた各種解析をon-siteで実施することで、より有益な検討が出来ることを示している。

田原先生からは、大阪国際がんセンター(OICI)での取り組みをご紹介いただいた。OICIでは、病院と研究所が一体となり患者の診断や治療時に発生する余剰検体を活用できるシステムを構築している。すなわち、on-siteで検体の供給側と利用側が繋がる仕組みが構築されており、葛西先生の取り組みと類似したヒト組織活用の一つのあり方を提言いただいた。

上谷先生からは、少し異なる視点からの提言を頂いた。先生は、iPS細胞からのオルガノイドの作成を検討されており、その成熟度を測る対照としてのヒト組織の重要性を強調された。一方で、基礎の研究者からは、ヒト組織へのアクセスに関してハードルが高いことも指摘をいただいた。

このように、創薬および生命科学研究におけるヒト組織の有用性に関しては、疑う余地のないところであり、多くの研究者がそこへアクセスするところに労力を割いているのが日本の現状である。また、今回講演いただいた先生方の多くは新鮮なサンプルを利用することの価値を訴えられていた。このためには、病院のようなサンプルを提供頂く機関との立地関係が重要な要素であり、可能であればon-siteでサンプリングが出来る環境が望ましいわけである。すなわち、医療関係者の先生方のご協力が必要不可欠であることはいうまでもない。今回のシンポジウムで明らかとなったことは、医療機関との共同研究はヒト新鮮組織

へのアクセスを可能にする一つの方策であるということである。また、スタートアップ間もないベンチャー企業など、資金面で難のある場合、in-kind といった共同研究の形態もありうることを示されたのは大きな収穫であった。

日本の創薬、ベンチャー企業の育成・活性化を考えたとき、ヒト組織へアクセスする際のハードルが現状以上に低いもの、すなわち、日本における研究者誰しもがヒト組織にアクセスできる環境がより望ましい。そのような環境が実現することで、日本における創薬研究がより活性化されるも

のと考える。今後、研究機関に隣接する医療機関との間でのヒト組織の活用が促進されるような仕組みが整ってくることを期待したい。25年にわたり NDRI から輸入したヒト組織を日本の研究者に供給してきた実績を持つ HAB 研究機構には、将来の新たな枠組みを作っていくうえで中心的な役割を担っていけるポテンシャルがあると考ええる。近未来、日本の多くの研究者が、ヒト組織を活用した研究を活発に行い、日本の創薬、ライフサイエンス研究が活発になっている姿を思い描き、本稿を締めさせていきたい。

(文責：武田薬品工業株式会社 月見 泰博
第一三共RD ノバーレ株式会社 安東 治)

(5) シンポジウムⅡ

「ヒト組織の臨床利用と研究利用の課題と展望 －ヒト組織提供側の立場から－」

S2-1 HAB の試料提供事業の現状と課題

深尾 立 (HAB 研究機構)

S2-2 わが国における臓器・組織提供のためのネットワーク・システムと研究転用への課題

寺岡 慧 (国際医療福祉大学熱海病院)

S2-3 組織バンクの活動と将来展望

福嶋 教偉 (国立循環器病研究センター)

S2-4 つくばヒト組織バイオバンクセンターの活動と課題

西山 博之 (筑波大学医学医療系)

S2-4 UK、ドイツのバイオバンクの視察報告－提供者の視点から－

小田 竜也 (筑波大学医学医療系)

我が国の「ヒト組織の医薬品への研究開発利用の在り方」については、1997年12月に厚生大臣から「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」が厚生科学審議会に諮問された、先端医療技術評価部会のもとに専門委員会(委員長:黒川清先生)を設置されたことで公となった。そして1年の検討が重ねられ、1998年12月に厚生大臣に本件に対する答申が行われた。この答申においては、手術等で摘出されたヒト組織の医薬品開発への利用にあたって、非営利機関であるヒト組織の収集・提供機関が必要であることが示され、(財)ヒューマンサイエンス振興財団が当たることとなった。一方、HAB研究機構は、医学・薬学関係者らの専門家有志によって1994年に設立された任意の団体「HAB協議会」を先駆けとして、2002年7月内閣府より認証された

NPO(=特定非営利団体)法人としてスタートし、日本人のヒト組織を入手が困難状態から、米国NDRIから提供を受けることを検討し、一定の条件を満たした場合にヒト組織の提供を受けられるという関係を構築した。いずれの活動も20年近い年月が過ぎ、それぞれの役割を担えるように運営形態などを変えてきている。第26回HAB研究機構学術年会(学術年会長:木内裕二先生)では、我が国におけるヒト組織の研究利用という本領域の最も根幹となるテーマをシンポジウムに据え、Iでは「利用する立場」から、そしてシンポジウムIIでは、本報告となるが、「提供側の立場から」ということで、我が国を代表するシンポジストに登壇いただいた。

まず深尾先生には、現HAB研究機構理事長として、HAB研究機構が果たしてき

た試料提供事業の歴史と現状、そして将来における課題を講演いただいた。HABはヒト組織を使った創薬研究を進めるために、1994年から毎年学術年会を開き、1998年から31の企業が協力してHAB供給ヒト肝ミクロソームを使った薬物相互作用データベースを構築し、国際的に高く評価され学術活動を続けている。一方、市民にも創薬にヒト組織が必須であることを理解して貰うために、2003年から年2回のHAB市民公開シンポジウムを開き、その内容を冊子として刊行し、HAB市民新聞も発刊してきた。最後にHAB研究機構が米国NDRIと行ってきたように、我が国においても臓器移植不適合試料を利用すべく働きかけるべきと述べられた。

続いて寺岡先生には、我が国の臓器移植に関し、臓器移植法案の改定に流れや日本臓器移植ネットワークの歴史と現状について講演いただいた。移植のための組織の提供については特に法律で規定されていないが、法の運用に関する指針第14条で「通常本人又は遺族の承諾を得た上で医療上の行為として行われ、医療的見地、社会的見地等から相当と認められる場合には許容されるものである」と規定されている点を指摘くださった。そして、現在わが国で行われている組織移植は、皮膚、血管、心臓弁、骨、靭帯、臍島、角膜、羊膜などであるが、角膜および臍島は臓器（眼球および臍臓）として提供られるため臓器移植法が適用されることに触れた。しかし臓器として提供される角膜と臍島は臓器移植法が適用されるため研究への手引用はできないが、当初から研究用に提供された角膜、および当初

から臍島移植（臍臓移植ではなく）の目的で提供された臍島はいずれも研究使用に可能である点にも言及した。深尾先生、寺岡先生とも日本臓器移植学会の理事長を務められた脳死患者からの臓器摘出に関わる関連からの発言をいただいた。

福島先生には、組織バンクの活動と将来展望と題して講演をいただいた。心臓弁・血管の組織バンクの認定は、2005年12月により開始され、組織移植関連の医療を厚生労働省に「先進医療」（特定医療費制度・選定医療）として申請する際の必要条件として公的にも認められた歴史を説明した。そして当初は組織バンクを保有する2施設でのみ実施可能であったが、2014年4月以降は、先進医療実施施設基準が緩和され、組織バンク所属施設以外でも基準を満たせば先進医療として実施可能となった点に触れた。さらに、2016年の診察報酬改定で、「冷凍保存同種組織を用いた外科治療」の加算9,960点が保険収載され、2018年には加算が81,600点に増点された点、さらにその結果、一定の条件を満たす施設は、心臓弁・血管ホモグラフトを使用できるようになり、心臓弁・血管の移植件数は急激に増加してきている現状を報告いただいた。その実務上のポイントとして組織移植コーディネータや採取チームの関わる仕事の重要性をお話をいただいた。

この3演題は、まさに臓器、組織移植に起因して摘出されるヒト組織についての臨床利用の現状と研究利用への課題を明確に示された。続いてバイオバンクについての活動の現状と課題についての講演をいただいた。国内として最も活発に活動している

筑波ヒト組織バイオバンクの活動について西山先生に、海外の事例としてUK及びドイツのバイオバンクについて小田先生からご講演をいただいた。

西山先生は、筑波大学のバイオバンクについて、2009年よりヒト試料のバンキングを開始した背景、そして当初の2年間は外部資金によるプロジェクト期間として、生体試料の臨床データを管理するためのデータ管理室並びに試料の処理・保存を行うための保管室を設置し、バイオバンクへの試料提供をお願いするための説明文書・同意書の作成を行った歴史を説明した。この背景をもとに、附属病院内で茨城県内の医療機関から病理診断や解剖を受託している「つくばヒト組織診断センター」にバイオバンクの機能を移して継続し、2013年11月から現在の「つくばヒト組織バイオバンクセンター (Tsukuba Human Tissue Biobank Center)」の名称で附属病院内の一部門となり、全国の大学に先駆けて企業も含めた外部機関への試料分譲を開始することとなった経緯を講演した。そしてこの5年間の成果として、製薬会社を中心に14件、166症例の試料を分譲した実績、さらに保存試料だけでは対応できないユーザーのニーズ、例えば凍結処理を施す前の新鮮組織、組織試料と同一患者の血液試料等の分譲に対応できる体制を作り、2018年よりオンデマンド型の分譲スタイルを開始している点に触れた。

小田先生は、アカデミアのバイオバンクとして3ヶ所（ドイツミュンヘン大学、英国オクスフォード大学、英国ロンドン大

学）の視察について説明くださった。要点は1) 患者さんへの説明事項は、かなり詳細に書き込まれているが、その説明には主治医ではなく、バイオバンクスタッフが当たっている。2) 手術場で外科医がサンプルを取り分ける事はなく、バイオバンクスタッフがその運搬、採取にあたる。3) バイオバンクで保存されているサンプルはまず i) サンプルを提供したグループ、ii) 大学内の基礎研究室、iii) 国内のアカデミアの順に利用され、企業への譲渡の優先度は低い。すなわち、自分たちの研究を推進する為に必要だ、という強い意志に基づいてバイオバンクを運営している気概が感じられたと視察の状況をまとめられた。さらに民間バイオバンク（ドイツハンブルグ Indivumed 社）を例に挙げ、品質管理が非常に厳密で、標本摘出から7.5分で冷凍処理がされ、全組織ピースにミラーイメージでHE組織標本が作成されている点を指摘した。そして精度管理方法は、バイオバンクにおける一つのベンチマークであると述べられた。

各先生にご講演をいただいたのち、総合討論を行った。我が国におけるヒト組織の研究利用のあるべき姿として、欧米諸国のように臓器移植治療と一体とした組織運営が必要であり、そのためには法改正を含めた動きが必要であること、さらにバンク運営のためのコーディネーターを含めた人材育成、資金確保が必須である点で一致した意見がまとめられた。

(文責：慶應義塾大学医学部 小林 英司)

(6) シンポジウムⅢ 「創薬研究の展望と課題」

S3-1 次世代抗体医薬品の早期開発

寺尾 公男 (中外製薬株式会社)

S3-2 核酸 delivery を目的とした Lipid Nanoparticle 製剤開発

兵頭 健治 (エーザイ株式会社)

S3-3 トランスポーター研究を基盤とした小児肝臓難病の薬物療法の開発

林 久允 (東京大学大学院)

S3-4 希少難病 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の患者参加型の研究と創薬

山野 嘉久 (聖マリアンナ医科大学大学院)

近年の創薬ではモダリティが多様化しており、従来の低分子化合物の創薬から、ペプチド (中分子) 薬、抗体医薬、核酸医薬と創薬のアプローチが多岐にわたる広がりを見せている。本第 26 回 HAB 研究機構学術年会は、その開催テーマとして「基礎 - ヒト - 患者をつなぐシームレスな創薬研究の新時代」を掲げている。この開催テーマを踏まえるとともに、近年の創薬モダリティの変化を鑑み、新世代の創薬である抗体医薬、核酸医薬の開発の話題から希少疾患の治療薬の開発の実例へと、年会のテーマである「シームレス」で幅広い話題で創薬研究の展望と課題を取上げるシンポジウムを企画した。

4 名のシンポジストからは「基礎 - ヒト - 患者」をつなげるお話を拝聴し、新世代におけるトランスレーショナルな創薬の展望と課題を共有するシンポジウムとなった。シンポジウムの前半では、寺尾公男先生 (中外製薬株式会社)、兵頭健治先生 (エ

ーザイ株式会社 hhc データクリエイションセンター) より新しい世代の創薬についてご講演いただき、後半では林 久允先生 (東京大学大学院薬学研究科)、山野嘉久先生 (聖マリアンナ医科大学大学院) より、臨床における創薬研究の実例として希少疾患における治験をご紹介いただいた。

寺尾先生には多様化する創薬モダリティの概略を発表の冒頭のスライドにてサマライズしていただき、抗体医薬品の開発戦略についての製薬企業の考え方をご紹介いただいた。その中で抗体医薬品の標的分子に対する結合性に pH 依存性を組み込むことにより、抗体 - 標的分子複合体のエンドゾーム内で標的分子からの解離を促すことにより、再び細胞膜上にリサイクリングされる技術の解説をしていただいた。この技術により抗体医薬品の半減期の延長が期待されるが、すでに血中動態等を確認する臨床試験が実施されていることも紹介され

た。加えて2つの異なる抗原を認識する新しい技術に基づく Bi-specific の抗体薬の開発成功例として、血友病 A の治療薬のエミシズマブの開発戦略を例示していただいた。

昨今の医薬品開発においては成功確率が著しく低下する中、いかに効率的な戦略により開発を進めていくかが重要なキーとなっている。ご講演の中で「Modeling and Simulation」を活用した開発戦略は高い効果を挙げる例をご紹介いただいた。この Modeling and Simulation の考え方は、開発の効率を高めるのみならず、対象患者の少ない希少疾患においても効果的な戦略であることを、発表後のコメントで追加説明していただき講演を終えた。

兵頭先生には Lipid nanoparticle 製剤開発について詳細なご講演をいただいた。現在すでに臨床使用されているリポゾーム製剤の特徴から欠点について、ドキソルビシンのリポゾーマル製剤を例に様々な観点からご教示いただいた。抗腫瘍薬であるドキソルビシンのリポゾーマル製剤は、投与後の全身曝露が少ないことから安全性について優越性があることが製造販売承認申請の審査において一定の評価を得ている一方で、その抗腫瘍効果については非臨床試験と臨床試験の結果に解離があることを紹介された。その原因として腫瘍組織における血管新生の問題や組織内の酸素濃度に起因する pH の問題、さらには腫瘍組織でのアンモニアの発生がリポゾームからの薬物の放出に影響を及ぼしている可能性を示唆された。

講演の後半では核酸医薬品のキャリアとして新たに開発が進められている Lipid nanoparticle について紹介された。siRNA 医薬品は細胞内の分子を標的としていることから、細胞内に核酸医薬品を送達することが重要となってくる。Lipid nanoparticle は核酸医薬品を入れる器であるが、毒性の観点から、器である Lipid nanoparticle は中身を送り届けた後に速やかに分解されることが望ましい。講演では、Lipid nanoparticle を構成する脂質第三級アミンの pKa をうまく選ぶことで pH が中性の血中では安定で、やや酸性よりの細胞内小胞中で不安定化する Lipid nanoparticle の例が紹介された。この製剤を動物に投与すると不必要な体内蓄積が起こらず、薬効と毒性のマージンが十分に得られるとのことであった。antisense や siRNA の概念は 20 年以上も前から提唱され、新規創薬技術として脚光を集めたが、*vivo* での薬効を得るための製剤化技術が追いついていなかった。今回紹介された Lipid nanoparticle を始めとする製剤技術の革新的進歩によって、臨床応用への流れがここ最近一気に加速している印象を受けた。実際、昨年 2018 年には siRNA 医薬品として世界初の承認事例も出ている。核酸新薬の開発には改めて期待するところが大きい。

林先生からは、肝実質細胞における Bile salt export pump (BSEP) の異常により小児期から胆汁酸排泄障害を原因として発症する進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic

cholestasis：PFIC) に対する治療薬の開発に関する事例をご講演いただいた。

疾患の原因となる BSEP の量的異常の改善に期待される効果を有する化合物として、尿素サイクル異常症に使用されているブフェニールが有用である可能性を見出した経緯から始まり、当該化合物を PFIC 患者に使用する医師主導治験の実施に至るまで、PMDA との協議内容の紹介を含めて詳細にご紹介いただいた。

既承認薬を用いる適応外使用の医薬品開発は、昨今「ドラッグリポジショニング」研究として注目されている。化合物の安全性情報については既承認薬としての使用経験の一部を利活用することが可能であるが、本事例のように希少疾患に対する医薬品開発となると治験対象患者のリクルートなど、大きな障壁があることについてもその詳細をご講演いただいた。昨今の医薬品開発においては、開発する医薬品そのものの多様性（モダリティ）が重要であるとともに、開発の方向性が「ベンチからベッド（研究室から臨床）」のみならず、「ベッドからベンチ（実臨床から研究室）へ」の“リバーストランスレーショナル”の方向性も新しい世代の医薬品開発において重要なキーワードとなる。希少疾患に対する新たな適応拡大を既承認薬から見出し、開発を進めていくことの重要性について詳細なお話をいただいた。

山野先生からは、HTLV 感染症患者の一部に発症し、長期間の臨床的な経過をたどる進行性の難病、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療薬開発の経緯についてご講

演をいただいた。

HTLV は日本を始めとしてアジアや中南米、アフリカに多い感染症であるが、欧米などの先進国においては患者数が少ないことが昨今まで十分な治療薬の開発が行なわれてこなかった理由との説明がなされた。加えて、疾患そのものに関する理解や情報蓄積が不十分であることも治療薬開発の障壁となっていたことをうけ、山野先生は患者会を自ら設立し、疾患の経過の詳細調査から、治療の現状把握などを行なうとともに、治療ガイドラインの策定もされており、それらの経緯を講演の中でご紹介いただいた。

加えて、HAM の活動性（病勢）解析を行う中で見出したバイオマーカー（ケモカイン CCR4）を制御することが治療に有用である可能性を見出し、医師主導治験の実施につなげられた。その結果、安全性・有効性が確認され、現在更なる開発ステージ（第 3 相試験）に進んでいることをご紹介いただいた。

希少疾患の治療法開発には少ない症例の詳細を把握することが重要であるとともに、治療効果の確認に要する患者の協力が不可欠である。一人の医師によって数少ない希少患者の把握は極めて困難であるため、患者レジストリーなどの構築は効果的な手法となる。しかしながらレジストリー構築においても、より良い治療手段を見出したいと願う多くの同志の協力が不可欠であるとして、様々な人たちとの協力によって医薬品が生まれてくるのは、新たな創薬が主流となる時代となろうとも変わるものではないことをお話いただいた。

欧米で患者数が少ないことから有効な治療法の開発が滞っていた HAM ならびに HTLV 感染症であるが、感染者の多い唯一の先進国である日本からすでに山野先生を中心に global への働きかけを始められていることを最後にご紹介いただき講演を終了した。

以上 4 名のシンポジストから、新規モダリティを活用した個別化医療の実現、希少疾患医薬品の開発に関連するお話を拝聴した。各シンポジストからは共通して、基礎研究の成果をいかに患者治療に役立てようという意気込みが感じられ、いずれも“「基礎 - ヒト - 患者」をつなぐ”を体現化した事例として非常に印象深かった。

(文責： 千葉大学大学院 伊藤 晃成
昭和大学医学部 内田 直樹)

(7) シンポジウムⅣ

「がん免疫療法の基礎から臨床研究への展開 －免疫チェックポイント阻害剤の次は？－」

S4-1 免疫チェックポイント阻害剤キイトルーダのグローバル開発

嶋本 隆司 (MSD 株式会社)

S4-2 がん特異的抗原を標的とした免疫療法の開発

中面 哲也 (国立がん研究センター東病院)

S4-3 がん免疫療法の新しい展開

吉村 清 (昭和大学臨床薬理研究所)

S4-4 胸部悪性腫瘍に対する免疫療法の現状と課題

鈴木 弘行 (福島県立医科大学医学部)

がんの治療法といえば、手術(外科治療)、放射線治療、薬物療法(抗がん剤治療)の3つでした。しかし、初期のがんにおいて手術で完全に除去された場合を除き、がんには常に再発と転移というリスクがあります。そのためがんは「不治の病」「死にいたる病」として恐れられてきたわけです。このがん治療に今、劇的な変化が起きています。「第4の治療法」として注目を集めている「がん免疫療法」です。「免疫」とは体内に備わっている生体防御システムのことです。体内に侵入した細菌やウイルスなどを異物とみなして攻撃して排除します。がん免疫療法は、この免疫機能を活用してがん細胞を死にいたらしめようという治療法です。この治療法には、「免疫強化療法」と「免疫抑制解除療法」という2つのアプローチがあります。前者は低下している免疫力をいっそう強化する方法であり、後者はがん細胞を取囲む免疫抑制細胞を排除して、免疫機能がきちんと働くようにする

方法です。そして今日、驚くべき効果を示しているのが後者であり、「免疫チェックポイント阻害剤」です。そもそもがん細胞を取囲む免疫抑制細胞は、T細胞の一種であるCTL(Cytotoxic T lymphocytes: 細胞障害性T細胞、キラーT細胞=ウイルスに感染した細胞やがん化した細胞に対し、パーフォリンやグランザイムBを出して破壊する)が活性化しすぎて暴走しないようにブレーキをかける仕組みを悪用して働いています。そこで、免疫チェックポイント阻害剤を使ってこのブレーキを解除し、CTLを再び活性化させることによって、がんを「完治」できる可能性が高まってきたのです。現在、免疫チェックポイント阻害剤の種類は5種類、その奏効率は20～30%といわれています。今後はこの奏効率を上げることと、がんの免疫療法の効果がない患者さんをどう救うかが課題となっており、抗がん剤との併用、免疫強化療法との併用、あるいは違う種類の免疫チェ

ックポイント阻害剤との併用など、世界各国で800以上のがん免疫療法の臨床試験が進められています。10年以内のがん免疫療法を受けた人の50%以上が完治するようになるという予想もあります。がんは「不治の病」などではなく、「完治する病気」へと変わりはじめています。

そういった時代に本学会で、がん免疫療法の基礎から臨床研究への展開 – 免疫チェックポイント阻害剤の次は？ – とし、免疫チェックポイント阻害剤開発のパイオニア企業の代表として、MSD株式会社オンコロジーサイエンスユニット統括アソシエイトバイスプレジデントである嶋本隆司先生、免疫療法開発のパイオニアであり、次世代の新規免疫療法を開発されている国立がん研究センター先端医療開発センター免疫療法開発分野長中面哲也先生、米国留学時代から新規免疫療法の臨床開発の第一人者である昭和大学臨床薬理研究所臨床免疫腫瘍学講座教授吉村清先生、さらに共同座長の肺がんの分野で第一人者である福島県立医科大学医学部呼吸器外科学講座主任教授鈴木弘行先生にご講演を賜りました。

嶋本隆司先生からは、抗PD-1（プログラム細胞死-1）抗体キイトルーダの臨床開発について下記のようにご講演いただきました。すなわち、キイトルーダ（ペムブロリズマブ）は、2011年4月に米国で悪性黒色腫を含む進行性固形がん患者を対象に開始された。本邦では2016年9月に悪性黒色腫の適応、同年12月にはPD-L1（プログラム細胞死リガンド1）陽性の非小細胞肺癌の適応で承認を取得、初回治療（PD-L1発現50%以上）、二次治療（PD-L1

発現率1%以上）のいずれの非小細胞肺癌でも使用が可能となった。2017年には古典的ホジキンリンパ腫と尿路上皮がんの適応拡大が承認され、さらに2018年12月には、非小細胞肺癌の初回治療においてPD-L1発現1%以上での使用が可能となったことに加え、PD-L1発現に関わらず化学療法との併用療法としての適応も取得し、非小細胞肺癌全般に幅広く使用出来るようになった。また同じタイミングで悪性黒色腫の術後補助療法としての適応拡大、および高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-high）を有する固形がんへの適応拡大を取得し、これは本邦初のバイオマーカーによる腫瘍横断的な承認となった。現在、ペムブロリズマブは米国を含む80か国以上で承認を取得しており、世界では850以上の臨床試験において30種以上のがんを対象にペムブロリズマブの単独療法のみならず、化学療法、分子標的薬、がん免疫療法薬との併用療法の安全性および有効性に関する検討が行われていることなどご紹介いただきました。

さらに今後のペムブロリズマブの開発戦略として、1) 複数のがん種に対する単独療法での有効性の確立、2) 他の作用機序を有する薬剤との併用療法の検討、3) PD-L1を初めとして、それ以外も含む様々なバイオマーカーを検討することでよりベネフィットのある患者の同定、4) より早期のがんを対象とした臨床開発、5) PARP（ポリ〔ADP-リボース〕ポリメラーゼ）阻害剤リムパーザ（オラパリブ）やマルチキナーゼ阻害剤レンビマ（レンバチニブメシル酸塩）といった他社との戦略的提携による開発プログラムの拡大、等が特徴的で

ある。こともご報告いただきました。特に、製薬会社が他の企業の製品と共同開発するというのは今までの医薬品開発の常識では考えられない現象です。しかし、このアプローチはがんを治すというコンセプトからするととても重要で歓迎されるべきことだと考えます。

次に、国立がん研究センター東病院の中間哲也先生には、「がん特異的抗原を標的とした免疫療法の開発」というタイトルでご講演を賜りました。

まず、近年の腫瘍免疫の歴史をご紹介いただきました。すなわち、1991年テリー・ブーンらにより、メラノーマの細胞表面の HLA class I に MAGE という分子由来のペプチドが結合して提示されており、それをリンパ球の 1 種であるキラー T 細胞 (CTL) が見分けて殺傷することができることが明らかとなった。その後、我々も含め世界中の研究者により様々ながん抗原ペプチドが同定され、ペプチドワクチン療法として臨床応用されたが、がんの縮小などの奏効する患者は一部にとどまり、残念ながらまだ薬として認められたものはない。とご紹介いただきました。また、ご自身のアプローチについてご紹介いただきました。すなわち、欧米では白人のメジャーな HLA である HLA-A2 に結合して CTL を誘導できるペプチドが主に同定され、日本では、日本人の 60% が持つ HLA-A24 に結合して CTL を誘導できるペプチドが主に同定され、多くの臨床試験が実施されてきた。人工的に合成したペプチドを患者に投与してペプチドに反応する T

細胞を増やしてがんを攻撃するというメカニズムの治療である。私が出会ったグリピカン 3 (GPC3) というがん抗原は 80% の肝細胞がんや、小児の肝がん、卵巣明細胞腺がん、メラノーマ、肺の扁平上皮がんなどに発現するが、成人の正常臓器にはほぼ発現しておらず、極めてがん特異的なたんぱく質である。GPC3 が肝細胞がんの腫瘍マーカーになることも見出し、HLA-A24 と HLA-A2 でそれぞれ、最も有効と思われるペプチドを同定した。そして、国立がん研究センター東病院において、2007 年から、自ら見つけたペプチドを患者に説明して同意を取り、患者に投与して経過観察するという臨床試験をスタートした。安全性はもちろんのこと、ペプチドの投与によってペプチドに反応する CTL が患者の血液中、あるいはがんの組織中から高頻度で検出されることを明らかにし、肝細胞がんや卵巣明細胞腺がんの進行がんでも頻度は少ないまでも奏効する患者がいること、肝細胞がんでは術後の再発予防効果、延命効果を示唆する結果も得られており、極め付きは、再発寛解を繰り返した難治性の小児の肝芽腫 5 人の患者が全例 4 年以上無再発生存しているという事実である。我々は多くの投与した患者からペプチドに反応してがん細胞を殺傷する能力のある T 細胞のクローンを樹立できており、その TCR を利用した TCR-T 細胞療法の開発も行っている。また、GPC3 は細胞膜表面のたんぱく質でもあり、これを標的とした抗体療法や CAR-T 細胞療法も、我々を含め世界中で開発中である、とご報告いただきました。

また、がんワクチンにおいて最先端のお

話もありました。すなわち、がん細胞にしか出ていないペプチドには様々なものがあり、GPCのように多くのがん患者に共通に出ているものもあれば、近年注目されている、患者のがんで特有に起こっている遺伝子変異により生じたペプチド（これをネオアンチゲンと呼ぶ）もある。次世代シーケンスの技術の発展により、今や、患者個々のがん細胞表面のHLA class Iに提示されているネオアンチゲン由来のペプチドを予測する技術が確立しており、がん細胞に提示されているネオアンチゲンペプチドは患者個々で異なることが分かっている。欧米や中国ではすでに患者に投与する臨床試験が実施され、成果が報告されてきている。日本も負けてはおれないということで、我々も国内の企業と共同で完全個別化ネオアンチゲンワクチンの臨床試験の開始を目指して開発を進めている、とのご報告でした。

昭和大学臨床薬理研究所の吉村清先生には「がん免疫療法の新しい展開」と題し、新規がん治療法の可能性について解説された。また、腸内細菌に着目した研究を進めていることを紹介いただきました。すなわち、誰もががんになる可能性が出てきたこの高齢化社会において、体に優しいがん免疫療法は、がん治療の希望の星として大きな注目を浴びている。特に今注目されているがん免疫療法は免疫チェックポイント阻害剤によるものだ。これまでの免疫療法は、免疫を元気にすることを目的にしていたが、免疫チェックポイント阻害剤は免疫の暴走を防ぐため“元気にさせすぎず、疲

れさせる”力に注目してこれを解除させようとして開発された。いわば免疫の“太陽”から免疫の“闇”に注目する点を変えたことが大成功につながった。このがん患者への貢献につながる研究は2018年の本庶教授、アリソン教授のノーベル賞受賞という形で世にさらに知れることとなった。これをきっかけに“免疫”、あるいは“免疫力”という言葉が巷に氾濫するくらい使われるようになってきた。一方で、免疫力の“ものさし”を調べたり、免疫力の推進力をターボのようにつけるためにはどうしたら良いかという試みの一つとして、誰もが体の中に持っていて、いつかは排泄してしまうもの、つまり“便”に注目し始めた人たちがいる。全身の細胞数が60兆個といわれる中100兆個以上といわれる数の腸内細菌が便中に存在する。この大量の便は腸内細菌としてがんが体内で増えるのをある時はストップしてくれるが、ある時は逆に進めてしまうことが、分かってきた。ここにも大きく免疫が関わっており、便を用いた治療も免疫療法の一つとして、全く新しい治療法の一つになる可能性があると考えられている。このように、がんと便と免疫のトピックスを創薬への可能性を含め分かりやすく解説いただいた。

福島県立医科大学の鈴木弘行先生は、「胸部悪性腫瘍に対する免疫療法の現状と課題」と題し、実臨床での話題を解説された。すなわち、近年胸部悪性腫瘍領域では免疫療法の進歩が著しい。胸部腫瘍の中で最も頻度の高いものは非小細胞肺がんであるが、その標準治療はプラチナ製剤併用の

殺細胞性抗がん剤と EGFR 遺伝子変異といったいわゆる Driver 遺伝子異常を有する症例に対する分子標的薬がその中心であった。しかし免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の登場によってパラダイム・シフトともいえる大きな変化が起きている。2015 年末に前治療不応の非小細胞肺癌に対して初めての PD-1 抗体であるニボルマブが承認されたのを契機として、2 剤目の PD-1 抗体としてペンブロリズマブが腫瘍における PD-L1 高発現症例 (50%以上) に対する 1 次治療、および PD-L1 陽性症例 (1%以上) に対する 2 次治療として使用可能となった。我々にとって ICI の一次治療への参入は驚くべき変化であった。さらには初めての PD-L1 抗体であるアテゾリズマブが 2 次治療として PD-L1 の発現の有無に関わらず使用可能となり、同じく PD-L1 抗体であるデュルバルマブが切除不能局所進行肺癌に対する放射線化学療法施行後の維持療法として実臨床で使用されるようになった。局所進行肺癌においては 20 年以上にわたって放射線化学療法の同時併用療法が標準治療であった。これまで長期にわたって新たな治療開発がなされなかった領域であり、肺癌治療における大きな変革といえる。加えて昨年末にはペンブロリズマブとアテゾリズマブにおいて従来の殺細胞性抗がん剤との併用療法が承認され、すでに多くの症例で使用されている。この流れは肺癌のみならず他の胸部悪性腫瘍にも広がっている。2018 年 8 月には希少がんである胸膜悪性中皮腫に対してニボルマブが承認され、さらには小細胞肺癌に対しても ICI の有効性が示され

つつある、との実臨床での現状報告をしていただいた。

このような飛躍的な進歩がみられる一方で様々な課題も明らかにされているとことです。すなわち、その一つは有効性が限定的であることが挙げられる (単剤での有効性は 20%程度)。課題をクリアするにはいくつかの方法が検討されている。代表的なものとして有効なバイオマーカーの開発によって効果のある症例を選別する試みや、従来の治療や新たな薬剤との併用療法の開発によって有効性を高める試みがある。効果を予測するバイオマーカーとして最も重要と考えられているものは腫瘍における PD-L1 の発現である。本検査は肺癌ではすでにコンパニオン診断として保険適応となり、広く検索されているが、組織内での Heterogeneity といった免疫染色がゆえの問題点が指摘されているところである。その他にもいわゆる Neo-antigen のソースと考えられている腫瘍における遺伝子変異数 (tumor mutation burden: TMB) やエフェクター細胞としての腫瘍浸潤リンパ球の多寡、腸内細菌叢などが検討されている。TMB については FoundationOne®CDx などのクリニカルシーケンスが保険収載されたのを契機として今後さらに発展することが期待される。各種併用療法としては CTLA-4 抗体や免疫活性化シグナルの刺激に関わる薬剤など異なるメカニズムに基づく免疫療法との併用について多くの研究が進行中である。また、これまですでに行われている化学療法との併用に加えて、外科治療や放射線療法との併用が検討され多くの検証的な臨床

試験が進行中である。このように転移性のがんに対する開発から始まり、より早期のがんに対して適応を拡大しつつあるのが現状である。一方で臨床の現場においては免疫関連有害事象（irAE）への対応も重要である。近年の多くの研究が irAE の発現が有効性と密接に関連することを明らかにしているが、そのメカニズムや発生予測因子の解明に関しては課題が残されている。臨床的にもその対処は必ずしも容易ではなく、治療においてはステロイドの使用のみならず重症例では抗 TNF α 抗体等の使用も検討される必要があり、まさに領域横断的

な知識が必要とされている、と解説いただきました。

鈴木先生のプレゼンテーションでは胸部悪性腫瘍領域での ICI の開発の経緯を総括するとともに、教室での研究データも紹介されて、上記の様々な課題について検討を加えられ、さらには今後の ICI を含めた免疫療法の展望について考察された。

4 人のシンポジストはいずれもがん免疫療法の分野での第一人者であり本シンポジウムの聴衆者はたいへん益すること大なるものがありました。

（文責：昭和大学医学部 角田 卓也
福島県立医科大学 鈴木 弘行）

(8) 一般講演 (ポスター発表)

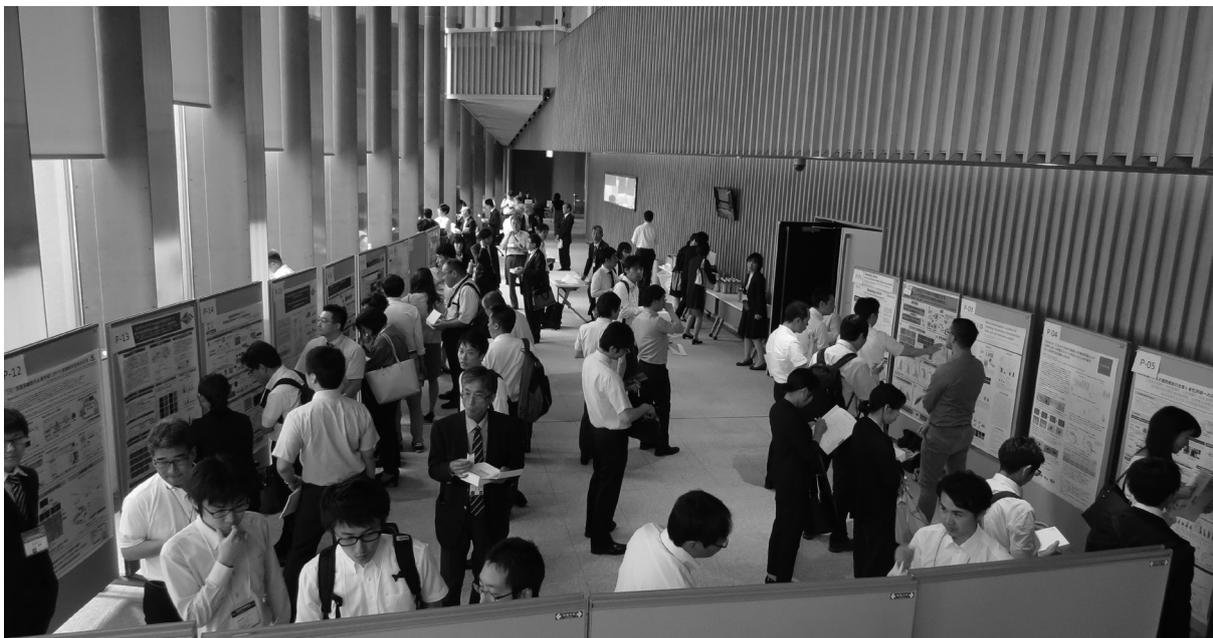
年会 2 日目昼食時に、細胞工学系研究者と薬物動態系研究者との交流の場として、一般講演 (ポスター発表) を企画いたしました。本年も オーガナイザーの金森 敏幸先生 (産業技術総合研究所)、柿木 基治先生 (エーザイ株式会社) 他、組織委員の先生方のご尽力により 20 題の発表が集まり、年会参加者との間で活発な討論がなされました。

また、選定委員によりベストポスター賞として、堀内 新一郎先生 (国立医薬品食品衛生研究所)、細沼 雅弘先生 (昭和大学医学部) が選考され、学術年会閉会時に木内 祐二年会長から表彰が行われました。

ポスター演題

- 1 Modelling NASH for drug discovery using 3D liver microtissues
西村 章子 (株式会社ビジコムジャパン)
- 2 三次元スフェロイド培養によるヒト iPS 細胞由来肝細胞の機能向上
小島 伸彦 (横浜市立大学大学院)
- 3 Microphysiological systems for studying the functions and interactions of the human liver, gut and immune system
Tomasz Kostrzewski (CN Bio Innovations)
- 4 Corning 3D スフェロイド用初代凍結ヒト肝細胞単独および Kupffer cells 共培養スフェロイド形成とそれらの肝毒性ないし炎症性反応試験への応用
和田 格人 (コーニングインターナショナル株式会社)
- 5 灌流培養による肝細胞機能の改善と毒性評価への応用を目指した検討
石井 沙奈恵 (千葉大学大学院薬学研究院)
- 6 ヒト iPS 細胞由来小腸オルガノイド -Ready-to-use フォーマットの開発 -
伊藤 澄人 (株式会社ジェノメンブレン)
- 7 コラーゲン微粒子複合化による初代肝細胞のシート状 3 次元培養系
森田 明寛 (千葉大学大学院工学研究院)
- 8 全自動共焦点イメージャーを用いた 3D ライブイメージングによる多層細胞シートへのヒト臍帯静脈内皮細胞浸潤の定量解析
遠藤 利朗 (横河電機株式会社)
- 9 LC-MS/MS を用いた細胞培養液プロファイリングによる肝細胞機能評価
藤居 瑠彌 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 10 近赤外光情報を用いたスフェロイドの品質評価
永井 美希 (名古屋大学大学院創薬科学研究科)

- 11 5-AzaC に処理よりリプログラムされた HepG2 細胞 (R-HEPG2C) の遺伝子発現解析による評価
金 秀良 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 12 浮遊系細胞の品質管理に向けた画像解析技術の応用
久田 拓海 (名古屋大学大学院創薬科学研究科)
- 13 ヒト肝キメラマウス由来肝細胞を用いた胆汁排泄評価系の構築に向けた基礎検討
黒田 幸恵 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 14 細胞画像情報を用いた幹細胞品質評価モデルの頑健性検証
竹本 悠人 (名古屋大学大学院創薬科学研究科)
- 15 ヒト iPS 由来肝細胞の様々な薬物性肝障害評価項目への適応性の多面的な検討
堀内 新一郎 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 16 スフェロイド内細胞のライブイメージングと応用法の検討
田中 正太郎 (東京女子医科大学)
- 17 三次元細胞解析プラットフォームを用いた薬剤評価系の開発
小川 真由 (オリンパス株式会社)
- 18 ヒト肝臓キメラマウス(PXB マウス®)由来肝細胞(PXB-cells®)の作製由来凍結肝細胞ロットによるトランスポーター基質薬物輸送活性の差異に関する検討
古屋 詩乃 (東京大学大学院薬学系研究科)
- 19 白金コロイド「sai」の Caco-2 細胞単層膜透過試験
馬 冬梅 (株式会社生体分子計測研究所)
- 20 関節リウマチの滑膜における Hepatocyte growth factor (HGF) の発現と病的意義
細沼 雅弘 (昭和大学医学部リウマチ・膠原病内科)



4. 市民公開シンポジウムの報告

第 34 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

「最先端のがん治療はここまできた」

日時：2019年6月22日（土） 13:00～16:40

場所：昭和大学上條記念館

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構）
木内 祐二（昭和大学医学部）

がんゲノム・プレシジョン医療：あなたに合わせた個別化医療を

中村 祐輔（がんプレシジョン医療研究センター）

最新の放射線治療

西尾 正道（北海道がんセンター名誉院長）

最先端の前立腺がんの内視鏡・薬物療法

新村 浩明（常磐病院）

総合討論

学術年会3日目（6月22日）に、第34回市民公開シンポジウムを開催いたしました。

本庶 佑先生が、T細胞の表面に発現しているPD-1に対する阻害因子の発見とそしてそのがん治療への応用で、2018年にノーベル生理学・医学賞を受賞されました。現在、がん治療は大きな変換期をむかえております。そこで、第34回市民公開シンポジウムは「最先端のがん治療はここまできた」という主題をとりあげ、3人の専門家をお招きしまして、それぞれ最先端のがん治療についてご講演いただきました。

第1席の公益法人がん研究会がんプレシジョン医療研究センター所長の中村 祐

輔先生からは、「がんゲノム・プレシジョン医療：あなたに合わせた個別化医療を」というご演題でご講演をいただきました。現在は定期健康診断等で発見されるがんですが、昨今診断方法も大きく進歩し、リキッドバイオプシー法と呼ばれる血液検査では従来行われているような検査の半年以上前に発見できるということでした。そして治療法も次世代シーケンサーの登場により、患者個々のがん細胞で生じている遺伝子変異を正確に解析できるようになり、遺伝子変異を利用した免疫治療の研究が進んでいて、その臨床応用も間近とのことでした。

次に、北海道がんセンター名誉院長の西尾 正道先生からは「最新の放射線治療」

というご演題で、放射線の医学の歴史から最先端の放射線治療までをご解説いただきました。西尾先生は大学卒業以来一貫して放射線治療に携わられてきて、内科や外科治療が困難な患者さんを救われてこられたとのことでした。日本の放射線治療は、欧米諸国に比べて大幅に遅れていたようですが、近年は放射技術も大きく進歩・普及して、正常な臓器を避けながら病巣にピンポイントで照射できるようになり、放射線治療による治療成績も外科療法と並ぶくらいまで上がっているとのことでした。

常磐病院院長の新村 浩明先生からは「最先端の前立腺がんの内視鏡・薬物療法」と題してご講演いただきました。前立腺がんも最近のライフスタイルの変化にともない患者数が急速に増加しているそうですが、血液検査でPSAを測定することで発見することができ、治癒が可能であり、また多

くの場合比較的ゆっくり進行するため、他の死因で亡くなった方の解剖によりはじめて見つかることもあるということでした。治療法は薬物療法、外科治療さらに放射線療法と多岐にわたり、ステージに合わせて治療が選択されるとのことでした。

最先端のがん治療は世界各国で競い合い、世界に大きく進歩しているようですが、特にがんのワクチン療法、免疫療法の分野ではわが国は大きく遅れてしまっているとのことでした。また、個々の患者ごとに異なる遺伝子変異をもつため完全個別のがん療法となるため、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

最終話 これから向かうところ

学際的分野へ

2012年、iPs細胞を発見された京都大学の山中伸弥教授のノーベル賞受賞は、日本中を湧き立たせた。再生医療がこの新しい技術によって飛躍的に進展すると思われたからである。画期的技術は、新しい分野の幕開けをもたらすことに繋がる。どんな学問分野でも、それが世に出た時は新しい研究分野として注目を浴びるものである。薬物動態学も、この名称が確定されてからは、ほとんどの製薬会社で薬物動態研究所が設置され、アカデミアにおいてもこの名称を冠した研究室が多く誕生した。しかし、前稿に書いたごとく、時代は変遷し、現在、薬物動態学研究は変革期を迎えていると言っても過言ではない。このような時、他の学問分野と共同して、学際的研究をすることがしばしば行われる。境界領域の研究であるから、まだ手付かずのテーマが存在することが魅力である。例えば、我が国においては日本人の臓器・組織を研究目的やスクリーニングに用いることは困難な状況が続いている。iPs細胞を使って、これらが自由に実施できるようになれば得るのは大きいであろう。日本人に特有な遺伝子変異を有する試料が使えるれば、こうした変異が医薬品の薬物動態にどのような影響を与えるかについてもデータが得られるこ

とになる。iPs細胞以前にも、広島大学発のバイオベンチャーであるフェニックスバイオ社が、ヒト肝細胞を免疫不全マウスに移植してヒト化肝キメラマウスを作成し、有用な実験動物としてすでに実用化している。一例として、ヒトC型肝炎ウイルス治療薬・テラプレビルの開発に大いに役立ったと聞いている。このマウスに用いられているヒト肝細胞は一種類であり、多様な肝キメラマウスは今のところ供給されていない。これもiPs細胞を使えば解決される可能性がある。

他にも学際的研究の対象としては、毒性学がある。この学問領域はまだまだ発展の余地があり魅力的な分野である。なおかつ、医薬品開発にとっても欠くことのできない重要な学問分野である。従来、薬物動態学と毒性学は密接なつながりがあった。それは米国 National Institutes of Health の James R. Gillette 博士らによるアセトアミノフェン肝毒性がその反応性代謝物に由来することの発見以来である。最近では、何万人の中の一人が発症するという特異体質性の薬物毒性が注目されており、どうやら反応性代謝物に加えて免疫反応が大きく関わっているらしいことから、まだまだ突っ込んだ研究の余地があると言える。

ところで、医薬品の添付文書を精査すると、重大な副作用（大抵は特異体質性のもの）の欄に、ほぼ共通して認められるものがある。再生不良性貧血、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、SLE 様症状、過敏症症候群、肝機能障害、間質性肺炎、アナフィラキシー反応などである。これらの内、一つが掲載されているものは同時に上記の副作用が掲載されており、記載のないものは他の記載もない。どう見ても免疫反応が関わっているとしか考えられない症状である。実際、これらの治療法を見ると、ステロイドを使った免疫抑制療法が用いられている。何か共通したメカニズムがあるのに違いなく、今後の研究が待たれるところである。

いずれにしても、薬物動態学研究の一つの進むべき方向は学際的研究が挙げられるであろう。

多くの国際学会に参加する

アカデミアの若い研究者には、これから新しい研究を始めたいと考えている方も少なくないと拝察する。そのためには世界で何が起ころうとしているのか、詳細な情報を集めておくことは必須である。まずは、関連する国際学会の開催情報を集め、どのようなテーマのシンポジウムが開催されているのかを調べることが手間のかからない方法である。この中で、良く知らないテーマや新しい言葉を探すことでトレンドの一端を垣間見ることができる。前稿にも書いたが、薬物動態リテラシーを身に着ければ、古いものと新しいものを系統的に分けて自分の知識とすることが可能となる。ただ、

新しい研究テーマらしいということが分かって、どれぐらいの将来性があるのか、知ることは難しい。インターネット情報を集めるだけでなく、積極的に国内外の学会に参加し、直接聴講して参加者の熱気などを感じ取った方が理解は深まる。もし、方法論として新しいと考えられるものを見つけたら、積極的に導入した方が良い。新しい方法論は従来法では得られなかった結果をもたらすからである。モノオキシゲナーゼを発見された早石修教授が、「質量分析計という新しい装置を使ったことにより、新しい発見ができた。新しい方法論を導入することは大変、重要である」という旨の発言をされていたことを記憶している。

また、誰でもできることではないが、状況が許すなら、海外留学をすることも一つの方法である。これからの研究の方向性などについて、外国の研究者とディスカッションすることは有益であろう。ポストドクトラルフェローとして研究をしている人の中には、将来の自分の進むべき方向について、何かを得たいとあがいている人達も多い。すぐに結論が得られるものではないが、このような人達と実のある議論ができるのではないだろうか。留学が難しければ、留学経験者の発表を聴講したり、話を聞いたりすることもできるであろう。

キャリアとして生きる

製薬企業で働く研究者にとって、所属する研究所が廃止されるような事態に直面したらどうしたら良いのだろうか。欧米ではともあれ、我が国ではなかなかこのような事態は起こらないと考える人が多いと思う。しかし、実際にはかなりの頻度で

起きているのである。1990年代に「core competence：中核技術」、「選択と集中」という言葉が流行った。その意味するところは、結局、その企業がもっとも得意とする分野を残し、それ以外の部門は廃止するという施策である。アメリカ発祥の考え方で、多くの人員を解雇することが同時に行われた。ジェネラルエレクトリック社のジャック・ウェルチ社長が元祖とされ、彼は20世紀最高の経営者と称されている。この波は日本の製薬会社にも押し寄せ、すべての分野での医薬品を開発するのではなく、得意分野での研究開発に資源を集中することが行われた。筆者も、現実にその体験をしている。例えば、中枢神経系に働く薬は成功確率が低いので断念し、過去に実績のある糖尿病系の治療薬に力を注ぐ、というようなことが行われたのである。アメリカと違って日本企業の場合は大胆な人員削減は行われず、要員の配置転換が行われた（アメリカ流には間違ったやり方であるが）。研究者はある分野での専門家である。いきなり別の分野の研究を始めると言われても面食らうばかりであったらう。このような中で、グループ間調整能力の高い人は研究調整部門へ、研究の将来性を常に念頭に置いている人は研究戦略部門へ、英語の能力の高い人は国際部門へ、多くの知識を誇る人は研究情報部門へ、ジェネラリストの呼び声の高い人は本社部門へと異動し、それぞれ、そこで持てる才能をいかんなく発揮していたのである。こういう人達は、もともと能力が高く、また、フレキシビリティに富んだ人達であると言える。一方で、研究にこだわる人達も存在した。既に、自分の本来得意とする場は無くなって

いても、スクリーニングをやっていた人は別系統のハイスループットスクリーニング系の開発に取り組んだり、獣医の資格を持った動物実験のエキスパートはサルなどの扱いにくい動物を使った実験をグループ横断的に実施して全体に貢献するようことを行った。やはり、誰もが持っていない技術を持っていることは自分を守るのである。ところで、唯一、有機合成化学者はこうした難を逃れた。要するに合成する対象を変えるだけで良いので、異動もなにも関係無かったのである。現実には、製薬会社では有機合成化学者が不足気味という一面もある。

一方、これから起こる可能性の高い、薬物動態研究部門が整理されることを考察すると、状況が少し異なる。現時点で、既に多くのルーティン業務が試験委託会社に委託されるようになっている。日常的にこうした業務を担当している人は、異動の対象になるだろうということは想像に難くない。一方で、秘密保持の観点から、無関係の会社に丸投げすることを嫌い、子会社を設立して、これらの業務を実施している製薬会社も複数存在する。従来技術に熟練した人々は、こうした子会社に移籍し、とどのつまり、我が国流の人員削減が行われるのである。本人が納得しているなら、これはこれで良い。また、上述のように、フレキシビリティに富んだ人達は、それぞれに合った他分野で自分を活かす人達も多いであろう。一方で、研究、特に薬物動態研究にこだわる人には困難な状況が待ち受けている。それこそ、将来を展望し、これから必要となるテーマを精査して、会社に提案していくような努力が必要となるであろう

う。たとえば、現状、バイオマーカーは大流行りである。濃度と薬効との分析に優れた人は、そのまま臨床部門で Precision medicine を実施しても良いし、従来にならぬ新しい臨床試験の立案に取り組んでも良い。当然、創薬グループと密接に連動してバイオマーカーを通じて創薬に取り組んでも良い。あるいは毒性部門で動物データから合理的にヒト安全性を予測する業務に関わっても良い。筆者にはすでに想像を超えるもので、当事者として必死の努力が必要になるだろうとしか言うことができない。

おわりに

キャリア (career) という言葉には2つの意味があり、Wikipediaによると、積み重ねた実地の経験を持つ者あるいは専門技能を持って職に就いている者というのと、国家公務員でI種試験に合格して、上級公務員職の候補となっている者というものである。会社においては当然前者である。もし、人員整理をするとなると、会社に残したい人達というのはキャリアと考えられる人達になるであろう。研究所では研究上の実績や経験を有する人は十分その資格がある。世間一般に思われているように、有名大学出身者と同じにはならない。研究力というのは説明することが難しいのであるが、単に勉強ができることではないのであ

る (もちろん、勉強ができるに越したことはない)。これは研究所で働いたことのある人達の間では常識である。

インターネット情報ではあるが、キャリアといっても転職をする際には5つほど判断基準が存在するそうである。1つ目は「技術・知識を示す経験」、2つ目は「転職履歴」、3つ目は「年齢」、4つ目は「人間性」、5つ目は「将来を展望する能力」である。筆者にはこの5つの判断基準の妥当性を評価する能力はないが、これらの一部は研究者にもあてはまると思える。筆者が重要と思うものを挙げるとするなら、「技術・知識を示す経験」、「将来を展望する能力」および「人間性」となる。筆者は研究所での新規採用で、最終面接を何度か担当したが、一つの判断項目は「この人なら一緒に仕事をしたいと思うか」というのがあった。要するに人間性である。他人と協力的に仕事ができることは長い目でみると大事なことである。これができない人は、その内に周囲から浮いてきて疎んじられるようになる。せっかくの才能が活かされなくなってしまうのである。研究所の人々は十分にキャリアと考えて良いが、転職など新しい分野に出ていこうとすると、「人間性」が相当に重要視されていることを知っておいた方が良いであろう。

池田敏彦先生の遺稿を4回の連載でご紹介してまいりました。

一昨年冬に、池田先生からお電話をいただきまして、新しい治療を受けるため入院することになったので、入院前に連載原稿を書き上げましたと言われて、4回分のご入稿いただきました。そのお電話から半年ほど過ぎた2018年7月16日に突然の悲報をいただき、耳を疑いました。今回で最終回を迎えることになりましたが、改めて池田先生にいただきましたご厚情に感謝すると共に、ご冥福をお祈りいたします。

(2) 学会の思い出話

仙台での ISSX 国際学会：はじめての運営とはじめての講演

静岡県立大学薬学部

吉成 浩一

このニュースレターを読まれる方の中には日本薬物動態学会 (The Japanese Society for the Study of Xenobiotics : JSSX) 会員の方も多くいらっしゃると思います。私自身も会員で、年会にはほぼ毎年参加しています。また最近では学会運営にも携わることも多くなりました。薬物動態研究に関しては The International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) という国際学会もあります。ISSX の国際年会は 3 年毎に開催されますが、過去に 2 度日本で開催されています。1988 年に神戸で開催された第 2 回国際年会 (大会長：加藤隆一先生) と 2007 年 10 月に仙台で開催された第 8 回国際年会です。仙台での年会は JSSX の第 22 回学術年会との共同開催となり、大会長は私の大学院時代の恩師であり、前職での上司であった山添康先生 (元東北大学薬学部教授) でした。

大きな学会の準備は数年前から開始されますが、私が山添研に教員として赴任したのは 2006 年の 4 月で、ある程度学会の大枠ができて、残り 1 年半で詳細を詰める、といった段階でした。山添先生は 1998 年に JSSX の年会を仙台で開催されましたし、JSSX との合同大会ということで、これまでの JSSX 年会と同様に準備を進めていました。私にとっては、学会運営に携わるのは初めてで、右も左もわからない状

態でしたが、山添先生や学会運営会社の話聞きながら、寄付金のために趣意書を書いたり、会場の仙台国際センターの方と打合せをしたりなど、慣れないことを実験や講義の合間にしていました。

その少し前から ISSX は学会運営を外部の学会運営会社である SmithBucklin に委託していましたので、ISSX との連絡は主に SmithBucklin、特に Executive Director である Steven Kemp 氏と取ることになりました。しかし、ここで国際会議との合同大会の難しさを実感しました。日本の運営会社には日本式の、アメリカの運営会社にはアメリカ式の運営方法があり、お互い合同大会が初めてであったこともあり、調整にかなり時間を要しました。妥協点を見つけながらなんとか開催にこぎつけたという感じです。時効だと思えますので書きますが、私達がパンフレットやプログラム集の最終確認をできなかったこと、参加予定者リストを当日までもらえなかったこと、オンライン参加登録システムにトラブルが多発したこと、印刷済み参加証の所属が多数間違っていたこと、など多くのトラブルはありました。しかしながら、結果的には大成功の学会でした。本原稿を執筆するにあたり久しぶりに当時の資料を見たのですが、参加者数が国内約 700 名、国外約 500 名、参加国数が 39 ヶ国で、日本

で開催される国際学会としてはかなり大規模なものでした。この大成功は、その後のJSSX・ISSX 合同大会の継続的な開催につながったのではないかと思います。また、個人的には、苦勞を分かち合った Steven とは今でも親しくできていることは大きな収穫です。

この合同大会ではもう1つの初めての経験がありました。それは国際会議でのシンポジウム講演です。会場は仙台国際センターのメインホールで山添研からの発表があるということで、「付度」がはたらいたのかもしれませんが、私にとっては初めての英語での国際学会講演でしたので、もっと小さなところで十分という思いでした。そのときの講演がどんな感じだったのか、今ではもう覚えていませんが、すごく失敗した印象はなく、良い感想をいただいたような記憶があります。初めてにしては上出来だったのかもしれませんが。3年間半米国留学したこと、慣れ親しんだ仙台の地での講演だったことが良かったのでしょうか。ただ、初めての学会運営と重なったため、発表準備がほとんどできずに精神的、肉体的にきつかった記憶は残っています。

この学会運営でもう一つ印象に残っているのはバンケットです。会場は松島のホテ

ルでした。学会場から松島まではバスに分乗して移動し、途中、松島海岸が見える展望台や瑞巖寺を見学してホテルへ向かう予定を組みました。会場からのバスツアーなのでなんとかかなるだろうと考えていましたが、途中で下車して自由観光する時間が設けられていますので、外国人参加者がバスに戻ってこない、という可能性があります。そのため、ある程度ツアーの状況を参加者に説明しなければなりません。それも英語で。急遽知り合いの先生に添乗員役をお願いし、迷子を出すことなく無事ホテルに到着しました。ただ、ホテルでの懇親会もなんとか乗り切った、という感じでした。国際会議の懇親会ではなんとなく始まってなんとなく終わるというものが多いですので、仙台でも同様の計画でした。そのため、司会者を決めていない、という今考えると非常に恐ろしい計画でした。食事の途中に三味線等の和楽器演奏のアトラクションを用意していたのですが、いきなり始っても外国人にはよくわからないだろうという大会長からの一言で、急遽説明することになりました。日本語でも和楽器の説明はできませんが、英語ではなおさらです。三味線には3つの弦があって、、、、ひどい英語での説明だったと思います。当然食事の内容



は覚えていません。

色々な思いがあった ISSX との合同大会ですが、その後も ISSX の国際学会には機会があれば参加しており、多くの思い出があります。1 つは 2011 年 4 月に台南で行われた第 4 回 Asia-Pacific 大会です。その年に ISSX から Asia-Pacific Young Investigator Award をいただき、授賞式と受賞講演がその学会で行われました。ただ、ご存知のように同年 3 月には東日本大震災があり、仙台近郊の新幹線は動いていませんでした。鈍行列車で福島まで行き、新幹線に乗換えて空港へ向かいました。ISSX ではまたバンケットに積極的に参加していますが、イスタンブールでのボスポラス海峡付近のナイトクルーズ、サンディエゴのシーワールドでのシャチのショー、トロントのアイスホッケーの殿堂 Hockey Hall of Fame でのディナー、バンコクでのタイ古典舞踊ショーなど(多くは ISSX の貸切!)、非常に楽しく貴重な思い出です。

ISSX と JSSX の合同大会は国内だけでなく、海外でも開催されています。2005 年にハワイ (co-chair: 鎌滝哲也先生) で、

2014 年にはサンフランシスコ (co-chair: 寺崎哲也先生) で開催されました。そして、来年 2020 年にはハワイで合同大会が開催されます。私は先日行われた米国ポートランドでの ISSX 第 12 回国際年會に引き続き、2020 年の合同大会でも組織委員を拝命し、準備をお手伝いさせていただきます。仙台での合同大会から 12 年経ちましたが、この間に JSSX、ISSX とも合同大会の経験が蓄積され、非常に順調に準備が進んでいます。会期は 10 月 4 日から 8 日です。最近、ISSX への日本人参加者数が減少しているような気がしますので、ぜひカレンダーにマークをお願いいたします。ちなみに 2005 年はマウイ島でしたが、2020 年はハワイ島での開催です。

最後は少し学会の宣伝になってしまいましたが、参加・発表、運営、受賞と ISSX は私にとって最も思い出深く、思い出のある国際学会です。今後も JSSX と ISSX がともに発展し、研究でもその他の面でも魅力的な合同大会が開催されることを期待しています。

6. 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。

熊本大学大学院生命科学研究部 微生物薬学分野の紹介

熊本大学大学院生命科学研究部

大槻 純男

はじめに

我々の研究室は、薬学部単独のキャンパスである大江キャンパスに位置しています。熊本市の中心街や熊本城に近く交通の便がよだけでなく緑の多いキャンパスです。「日本一美しいキャンパス」を目指して整備を進めていますので、近くに寄られた際はキャンパスに足を運んでみて下さい。教育組織としての薬学部で薬学教育に携わりながら、医学、薬学、保健学が一体となった研究組織である生命科学研究部に

所属し研究を遂行しています。現在の研究室は、スタッフとして私に加え、伊藤慎悟准教授と増田豪助教、そして学生は博士(後期)課程大学院生 4 名、博士前期(修士)課程大学院生 4 名、学部学生 13 名で構成されています。このようなスタッフや学生と「病気、患者、医療現場に向き合う薬学基礎研究」を進めています。以下に簡単に我々の研究室の研究内容を紹介させていただきます。



微生物薬学分野集合写真 (2019年5月)

1. 脳関門とトランスポーターに着目した疾患研究

脳関門は血液と脳との間の物質移動を阻む脳特有の機能です。トランスポーターは細胞内外の分子の輸送を担い、栄養物質の吸収、不要物の排出等に関わっている分子です。脳関門には様々なトランスポーターが存在することによって、脳に栄養物質を供給し、脳内で生成された不要物を血液中に排出し、そして薬物を含めた外来物質の脳への侵入を阻む、中枢維持防御システムとして働いています。我々は脳関門、トランスポーターと病気の関わりを研究し、創薬と治療へ結びつけることを目指しています。

一つとして、脳関門にはクレアチンを輸送するトランスポーター（CRT）が発現し、血中から脳へクレアチンを供給します。このCRTに変異があり輸送能力が低下してしまった場合、脳内のクレアチンレベルが低くなる脳クレアチン欠乏症（CCDS）になってしまいます。CCDSは小児知的・言語発達遅滞等の症状を呈しますが、未診断患者が多くいると考えられています。また、治療法もないため、診断と治療法の双方の実現が求められています。CCDSの診断、治療を目指して臨床医や患者ご家族と連携し研究を進めています。また、疾患に関わるが機能未知のトランスポーター分子についてもノックアウトマウスを用いた研究を進め、疾患時の脳関門機能変化についても研究を実施しています。

2. 次世代プロテオミクスとがん診断技術の開発

タンパク質の量を測るという技術は生命

科学研究の根本技術として非常に重要であるため質量分析を用いたタンパク質定量解析である定量プロテオミクスの技術開発に取り組んでいます。特に特定のタンパク質を精度よく高感度定量する技術と臨床検体のバイオマーカーをスループット高く定量する技術の開発に取り組んでいます。これらの技術によって抗体のないタンパク質でも短期間で定量系を構築し高感度で定量する事が可能です。

このプロテオミクスの応用としてがんバイオマーカーの研究を行っています。がんは早期で発見することによって治療効果が飛躍的に向上します。また、それぞれの患者様に最適な治療（個別化）を行うことで治療成績の向上が期待されています。そのような早期診断や個別化治療の新しい診断法開発のため、臨床医との共同研究のもと血液、髄液、がん組織などの臨床検体をプロテオーム解析し、バイオマーカーの同定、検証を行っています。さらに、プロテオミクス技術開発と組み合わせ、質量分析によるマーカーパネル診断の実現を目指しています。

3. 生体関門を透過する DDS キャリアの開発

近年、抗体医薬を含めた高分子生物製剤が数多く上市されています。これらの薬剤は非常に効果的ですが、注射で投与する必要があります。このような薬剤を経口から飲むことができるようになれば、患者と医師へのメリットは大きいです。また、これらの薬剤は前述の脳関門の存在のため脳へ行くことが極めて困難なため、中枢疾患の薬の開発の障害となっています。そこで、我々の研究室では、高分子生物製剤の小腸

吸収、及び脳関門の透過を促進する新しい DDS キャリアの開発を行っています。これまでに小腸吸収および脳関門の透過を促進する環状ペプチドを同定し、キャリアとして応用研究への展開を進めています。

4. 腸内細菌の薬物体内動態への影響

腸内細菌は宿主のヒトの生理機能に様々な影響を与えていることで注目されています。我々は、抗菌薬が様々な薬剤と併用されることに注目し、抗菌薬により腸内細菌が減少したときに薬物動態にどのような影響があるのかを研究しています。この研究がもっとも研究室の名称に相応しい研究といえるかもしれません。これまで、抗菌薬を5日間投与したマウスにおいて薬物動態に関わる多数の分子が肝臓と腎臓、小腸において発現が変化していることを報告しています。興味深いことに腸内細菌は薬物動態に関わる分子だけでは

なく、肝臓において糖・脂質代謝にも大きな影響を与えていることを明らかにしています。

以上のように多岐にわたる薬学基礎研究を「薬学研究として医療現場にどのような応用ができるのか」というビジョンを持ちながら実施しています。バイオマーカー研究では多くの臨床検体を解析しますが、他の研究においても治療を目指す限り動物とヒトの種差は大きな障壁となります。この障壁を乗り越える様々な技術が iPS 細胞を含めて急速に発達していますので、最新技術を積極的に導入することで研究を加速し、生命科学そして医療に貢献できるよう研究室員一丸となり努力しています。HAB 研究機構会員の先生方には今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

熊本大学大学院生命科学研究所
熊本大学 微生物薬学分野 Laboratory of Pharmaceutical Microbiology

ENGLISH JAPANESE

サイト内検索

ホーム | 研究内容 | メンバー | 研究室・機器紹介 | 活動報告 | 受賞・プレス | アルバム

DEPARTMENT of PHARMACEUTICAL MICROBIOLOGY
FACULTY of LIFE SCIENCES
KUMAMOTO UNIVERSITY

熊本大学大学院生命科学研究所
微生物薬学分野

研究内容 | メンバー | 活動報告 | 論文業績 | 講演・学会発表 | 主催講演会

What's New 新着情報	Event 講演予定
2019/09/10 岩田さん(B4)と古西君(B4)が第43回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウムにて優秀ポスター賞を受賞!	研究室主催講演会
2019/07/29 日本プロテオーム学会2019年大会・第70回日本電気泳動学会総会合同大会に参加!	招待講演 Sumio Ohtsuki "TBD", 12th International ISSX meeting 2019年07月29日, Portland
2019/07/29 稲森君(M1)が日本プロテオーム学会2019年大会・第70回日本電気泳動学会総会合同大会にて優秀ポスター賞を受賞!	学会発表
2019/07/29 伊藤先生(准教授)が日本プロテオーム学会2019年大会・第70回日本電気泳動学会総会合同大会にて奨励賞を受賞!	

7. 会議議事録

(1) 第42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) 2018年度活動報告案：事務局から2018年度活動報告案について説明した。今年度のヒト試料提供事業としては、例年の提供事業に加え、健常人脳、病体脳の提供依頼があり、倫理委員会の審査・承認後、供給するに至った。新規事業として、AMED 菱山 豊理事、内閣府加藤 祐一参事官、厚生労働省健政局研究開発振興課森光 敬子課長、経済産業省生物化学産業課上村 昌博課長、文部科学省ライフサイエンス課 永井 雅規課長らを訪問して、湘南ヘルスイノベーションパークにおいて、周辺医療機関の協力の下ヒト組織の供給事業を検討していることを説明した。また、9月5日から2日間の日程で、税務調査が入った。前身の協議会時代から数えても初めての税務調査となり、帳簿類の精査が行われた。事務局からの報告について審議の結果、2018年度活動報告案については、理事会案として満場一致で承認された。

2) 2018年度補正予算案：事務局から2018年度補正予算案について説明した。一般会計については、正会員で長期会費滞納者については理事長名で再請求を行い、応じない場合は定款に基づき除名処分することとした。また、今年度賛助会社3社の退会があった。事業会計について、

試料提供事業収入は昨年より増収となる事が説明された。また、NDRIから前年比4%値上げ通告があったPartnership fee（102,118ドル）を含む、2018年度補正予算案について慎重審議の結果、理事会案として満場一致で承認された。

さらに事務局から、税務調査後の経緯について以下の通り補足説明した。

今回の税務調査を機に、輸入時に支払っている関税等を東京税関に確認したところ、ヒト組織の特殊性から関税は0%、輸入時の仮払消費税を8%支払ってきたことが判明した。この仮払消費税は確定申告の際に控除でき、顧問税理士に確認したところ、ヒト組織の提供事業を開始した1996年以来この仮払消費税を控除しておらず、時効になっていない5年間分は更正請求できとのことで、早速請求することとした。

3) 2019年度活動計画案：事務局から2019年度活動計画案について説明した。また、以下の事業に関してそれぞれ詳細が説明された。

2018年度、筑波大学消化器外科小田 竜也教授らの協力を得て、臍頭十二指腸切除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なったものの、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予備検討を行ったので、2019年度も

共同研究を継続する。

次に、木内 祐二理事より第 26 回学術年会の企画状況について説明があった。主題を「基礎 - ヒト - 患者をつなぐシームレスな創薬研究の新時代」とし、ヒト組織の使用者側の研究者そして iPark の研究者からヒト組織を用いた研究について、また提供側となるバンクや外科医からヒト組織の提供についてそれぞれシンポジウムを行うこと、さらに昨今免疫チェックポイント阻害剤の研究が進んでいることから、現状そしてさらに将来について御議論いただくため、招待講演、そしてシンポジウムを企画したことが説明された。また、盛会な年会とするために、出席役員一同に協力が要請された。

4) 2019 年度予算案：事務局から 2019 年度予算案について説明した。本予算案は、2018 年度の決算案に準じて編成したことが説明された。本予算案について質疑応答の結果、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

ていくことが満場一致で承認された。

5) 役員改選：事務局より、第 10 期役員案および倫理委員案について以下の説明がされた。

年度途中に栗原 厚財務担当理事から、移動に伴う退任願が出されており、安東 治氏が後任理事候補となって年会組織委員等でご尽力いただいていたが、安東氏もこの 3 月に移動となり渡邊 申明氏が第 10 期理事としてご就任頂けることとなった。

また、以下の 3 名が新理事候補として推薦があった。

猪口貞樹先生（第 2 次人試料委員会で委員としてご協力いただいた）

関野 祐子先生（国立衛研薬理部長から東京大学大学院薬学系研究科ヒト細胞創薬学寄付講座に移動）

梅原 健先生（大塚製薬株式会社 徳島研究所 前臨床研究センター センター長、第 27 回学術年会長）

6) その他：第 43 回理事・監事会および総会の日程調整を行い、5 月 21 日（火）に開催することとした。

以上

(2) 第43回理事・監事会議事録(抜粋)

日時：2019年5月21日(火) 18:00 - 19:00
場所：東京駅地下八重洲倶楽部第2会議室
定刻に至り、事務局から定款に基づく定数を満たしたので本会議は有効に成立した旨が報告された。

審議事項

1) 2018年度活動報告案：千葉 康司総務副委員長より2018年度活動報告案が説明された。例年の活動に加え、今年度はHABが湘南iParkのオープンイノベーション事業に参画してHuman Tissue Center (HTC)を開所し、エコシステムの中核となって周辺医療機関の理解と協力を得ながら、iPark内外の研究者にヒト手術試料等を供給していく。この新規事業計画について、AMED 菱山 豊理事、内閣府加藤 祐一参事官、厚生労働省研究開発振興課森光 敬子課長、経済産業省生物化学産業課上村 昌博課長、文部科学省ライフサイエンス課 永井 雅規課長他を訪問して説明を行った。また、9月5日、6日と税務調査が行われた。ヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、健常人および疾病患者の脳試料が供給されたことが報告された。審議の結果、2018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) 2018年度決算案：五十嵐 隆財務委員長より、HAB研究機構2018年度決算案が説明された。会費・入会金収入に関しては、今年度1名が入会し賛助会社3社が退会したことが報告された。また、事業収入は昨年度の約1.2倍の収入増となった。次に、横澤 良和監事より5月16日に附属研究所会議室において五十嵐 隆財務委

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、事務局より提出された2018年度HAB研究機構決算書および証拠書類を楠田 行雄監事とともに監査を行い、予算が適正に執行されたものと認められた旨の報告がなされ、決算案は承認された。

続いて、楠田 行雄監事より、配布資料24～25ページに基づき、昨年9月5日、6日に行われた税務調査以降の東京税関及び市川税務署との協議について、以下の通り説明された。

今回の税務調査を機に、NDRIから供与されるヒト組織の輸入時に支払っている関税等を東京税関に照会したところ、ヒト組織の特殊性から関税は0%、輸入消費税は8%として算出された税額であることが判明した。この消費税は仮払金であり確定申告の際に控除することになっているが、伊藤・細矢税理士法人の不勉強のためヒト組織供給事業を開始して以来控除してこなかった。時効を迎えていない5年分については更正請求手続きを開始したが、それ以前の15年間については更正請求ができないため、伊藤・細矢税理士法人に対してHABが被った損失については損害賠償請求を起すことができる。

HABが納付している法人税に関しては、当機構の事業を法人税法の「物品販売業」とみなして課税しているのであれば、臓器売買を国が認めたことになるというHABの主張に対しては、高度な判断が必要であるため国税側も簡単には回答はできないが、HABの事業は、国内の研究者から依

頼を受け米国 NDRI からヒト組織を入手しているという事業形態をとっていて、これは法人税法の「請負業」に該当すると判断でき、法人税の課税は適正であるとの回答があった。HAB 側で、「請負業」とみなされることに疑問があれば、再度照会状を提出することができ、最終的には国税不服審判所の判断を仰ぐことになる。

理事長より、伊藤・細矢税理士法人に対して損害賠償請求および、再度市川税務署に照会状を提出することを諮ったところ、今回は見送ることとなった。

事務局より、長期会費未納者の除名処分について、定款 9 条及び 11 条に則り通告を行ったところ、理事長宛てに弁明書と、未払い会費が全額支払われたため除名処分にならないこととなったことが説明された。

3) 2019 年度活動計画案：千葉 康司理事より、2019 年度活動計画案について説明された。質疑応答の結果、2019 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、秋に開催予定の第 35 回市民公開シンポジウムの主題を検討した結果、白血病を取り上げることが承認された。2020 年度に開催する第 27 回学術年会長を大塚製薬株式会社梅原 健氏に委嘱することが承認された。木内 祐二理事から、6 月 20 日から開催予定の第 26 回学術年会に関して詳細が説明された。今回は関連学会と開催が重なってしまい事前参加申し込みが少ないため、参加者をより増やすよう理事全員に協力が要請された。

4) 2019 年度予算案：五十嵐 隆財務委員長より、2019 年度予算案が説明された。協議の結果理事会案として満場一致で承認された。

5) 役員改選：豊島 聰副理事長より、5 月 31 日をもって第 9 期役員が任期満了となるため第 10 期役員案を作成した旨の説明があった。理事については栗原 厚理事の退任、そして新理事候補者として猪口貞樹氏（推薦者：深尾 立理事長、寺岡 慧副理事長）、梅原 健氏（推薦者：平林 英樹理事、千葉 康司理事）、関野 祐子氏（推薦者：豊島 聰副理事長、楠原 洋之理事）、渡邊 伸明氏（推薦者：田端 健司理事、千葉 康司理事）が推薦され、それぞれ内諾をいただけていることが説明された。以上の新任役員候補者と、第 9 期役員からの留任者で構成される第 10 期役員案を総会で諮り、新役員を選出することが確認された。

倫理委員会については、湘南 iPark 内外の多施設からの申請対応するため、Central IRB へ改組することが説明され、協議の結果承認された。

6) その他：湘南 iPark における Human Tissue Center (HTC) 構想に係わる小委員会設置について、事務局より配付資料 22 頁に基づき、現状隔週で千葉 康司理事と iPark 側とで話し合いを続け、隔月の事務局会議で報告しているが、iPark 側のニーズも高まっていることもあり、小委員会を設置し懸案事項を整理する必要があることが説明され、小委員会設置が承認された。引き続き、iPark 内に事務所を開所する件を諮ったところ、承認された。

HTC で事業を開始するにあつての書類整備については、今後 Central IRB で検討をする。

以上

(3) 第17回社員総会議事録 (抜粋)

日時：2019年5月21日(火) 19:00 - 20:00

会場：東京駅地下八重洲倶楽部第2会議室

出席者数：42名(内委任状26名)

総社員数：73名

審議事項

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

第1号議案：2018年度活動報告

総務委員会千葉 康司副委員長より2018年度活動報告案について説明をし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：2018年度決算報告

財務委員会五十嵐 隆委員長より2018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、監事を代表して横澤 良和監事より、5月16日に市川研究所において五十嵐 隆理事、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、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：2019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2019年度活動計画案について説明を行った。2019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：2019年度予算案

財務委員会五十嵐 隆委員長より2019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：第10期役員改選(任期：2019年6月1日～2021年5月31日まで)

議長より、第9期役員の任期が本年5月末で満期となるため、選挙管理委員会を設置し寺岡 慧副理事長、豊島 聰副理事長が委員を委嘱された旨の報告があった。その後、選挙管理委員会で検討された第10期役員案が提示され、満場一致で可決された。選任された理事および監事は以下の者で、被選任者は、いずれもその就任を承諾した。

理事

有賀 徹	再任	労働者健康安全機構 理事長
五十嵐 隆	再任	信州大学医学部附属病院研究支援センター 副センター長
猪口 貞樹	新任	海老名総合病院 病院長補佐
梅原 健	新任	大塚製薬株式会社前臨床研究センター センター長
大森 栄	再任	信州大学医学部附属病院 前薬剤部長
木内 祐二	再任	昭和大学医学部薬理学講座 教授
楠原 洋之	再任	東京大学大学院 薬学系研究科 教授

小林 英司	再任	慶應義塾大学医学部 特任教授
杉山 雄一	再任	理化学研究所イノベーション推進センター 特別招聘研究員
関野 祐子	新任	東京大学大学院薬学系研究科 特任教授
田端 健司	再任	アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所 所長
千葉 康司	再任	横浜薬科大学薬学部 教授
寺岡 慧	再任	国際医療福祉大学熱海病院 名誉病院長
豊島 聰	再任	武蔵野大学大学院薬科学研究科 教授
中島 美紀	再任	金沢大学大学院医薬保健学域 教授
樋坂 章博	再任	千葉大学大学院医学薬学府 教授
檜杖 昌則	再任	ファイザー R&D 合同会社
平林 英樹	再任	武田薬品工業株式会社薬物動態研究所
深尾 立	再任	筑波大学 名誉教授
福寫 教偉	再任	国立循環器病研究センター 移植医療部長
山元 俊憲	再任	昭和大学医学・医療振興財団 理事長
吉成 浩一	再任	静岡県立大学大学院 薬学研究院 教授
渡邊 伸明	新任	第一三共株式会社 薬物動態研究所 所長

監 事

楠田 行夫	再任	元日本政策金融公庫
横澤 良和	再任	元中小企業金融公庫

なお、議長より退任される栗原 厚氏にこれまでの当研究機構への貢献について謝意が述べられた。

第 6 号議案：その他

正会員 A 氏の除名について：3 年間の会費

未納入のため、定款第 11 条に則り通告を行ったところ、理事長宛てに弁明書と、未払い会費が全額支払われたため、除名処分としないことでした承された。

以上

(4) 第44回理事・監事会議事録(抜粋)

日時：2019年6月20日(木) 12:00 - 13:00
場所：昭和大学上條記念館 中会議室 芍薬
定刻に至り、事務局から定款に基づく定数を満たしたので本会議は有効に成立した旨が報告された。

審議事項

1) 議長の選出：議長の選出を諮ったところ、満場一致をもって豊島 聡理事が議長に選出された。豊島 聡理事より挨拶の後、以下の審議に入った。

2) 理事紹介：第17回総会で選任された理事のうち、今回新任の猪口 貞樹理事、梅原 健理事、渡邊 伸明理事から自己紹介

がされた。

3) 新理事長の選出：第10期理事長を諮ったところ、寺岡 慧理事より、深尾 立理事が推挙され、満場一致でこれを可決し、深尾 立理事はその就任を承諾した。以下、定款39条に基づき深尾 立理事長が議長となり、以下の議案の審議を続けた。

4) 副理事長・各委員会委員長の選任：副理事長として、寺岡 慧理事、豊島 聡理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

また、以下の委員会に関して、委員長、副委員長、委員の選任を行った。

総務委員会 委員長：千葉 康司理事(再任)、副委員長：檜杖 昌則理事(新任)
財務委員会 委員長：五十嵐 隆理事(再任)、副委員長：渡邊 伸明理事(新任)
広報委員会 委員長：山元 俊憲理事(再任)、副委員長：中島 美紀理事(再任)

研究推進委員会、アドホック委員会を統合して小委員会を設置することとし、楠原 洋之 理事、小林 英司理事、田端 健司理事、千葉 康司理事、寺岡 慧理事、平林 英樹理事、檜杖 昌則理事、深尾 立理事、渡邊 伸明理事が委員を務めることとし、委員長は深尾理事長が兼務することとなった。

各委員長、副委員長、委員はその就任を承諾した。

5) その他：

・第35回市民公開シンポジウムに関して、秋に開催予定の第35回市民シンポジウム(主題：白血病と骨髄移植) 演者について高久 史麿先生にご相談したところ、東京大学血液内科黒川 峰夫教授、獨協大学血液内科三谷 絹子教授をご推薦いただいたので、今後講演交渉をしていく。

・小委員会を7月1日(月)に開催することとした。

以上

(5) 第1回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2019年5月30日(火) 18:00 - 20:00

場所：東京駅地下八重洲倶楽部第2会議室
深尾理事長から HAB 研究機構が新規の事業として湘南 iPark に事務所を構え、入居するベンチャー会社を含む多施設の研究機関にヒト組織を提供することとなり、倫理審査の代行も行うことになったことが説明され、各委員に倫理審査委員として協力が要請された。

各委員の自己紹介の後、深尾理事長から、本倫理委員会の委員長候補者の推薦を求めたところ、猪口貞樹委員が推薦され、満場一致をもって委員長に選任された。続いて猪口委員長が議長となり、委員会を開催した。

審議事項

(月見泰博参考人から) 2018年秋に湘南 iPark 内外の研究者を対象に行ったニーズ調査を行った結果、多種にわたる疾患組織に対する潜在ニーズとともに、疾患組織以外にも健常人新鮮血液のニーズもあることが判明した。健常人血液に関しては補足説明として、製薬メーカー、医療機器メーカー、そして検査薬キットメーカー等で多くのニーズがあり、現在、規模の大きい会社では社内ボランティアによる献血制度で対応しているが、世界的には企業の従業員は雇用主との間に主従関係が存在することもあり、社内ボランティア制度が縮小傾向にあること、そして数人のベンチャー企業では、この社内ボランティア制度自体も確立することは困難であることが説明された。そして、湘南 iPark 近隣の湘南鎌倉病院、東海大学病院、昭和大学北部病院等に協力

を依頼していること、さらに、行政との折衝については、昨年 AMED、厚生労働省研究開発振興課、経済産業省生物化学産業課、文部科学省ライフサイエンス課、および神奈川県を訪問し、湘南 iPark および周辺医療機関との協力関係を構築して、HAB がエコシステムの中核になってヒト組織を湘南 iPark 内の研究者に供していく構想を説明したことが報告された。

(事務局より) 手術組織の供給事業には、周辺病院との協力関係の構築や、インフォームド・コンセントを誰が行うのか等解決していかなければならない問題があり、時間もかかるが、血液の供給事業は現在武田薬品が行っているボランティア採血を、湘南 iPark に入居している企業に置き換えて、複数の企業の職員にボランティア登録を募り、採血場所や採血医師を確保すれば事業を開始出来るので、本倫理委員会で適正に審査を行い、実行可能な事業から開始して HTC の活動実績を積んでいくことからスタートしたいと説明された。

本日配付した資料、(賛助会員規約、倫理委員会規則、同内規の修正版、研究用ヒト新鮮提供血液を用いた研究に関する倫理審査委受託契約書案、研究倫理審査申請書案、研究用ヒト新鮮血液提供同意書案、ヒト新鮮血の提供事業実施規則案)は、今後これらについて担当を決め、最終化していくこととなった。また、第2回委員会は、申請者からの研究計画を審査するとともに、本委員会の審査手順を確認することになった。

以上

(6) 第2回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2019年8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
事務局より定足数の確認があった後、猪口貞樹委員長の議事進行のもと、第2回 Central IRB が開催された。

報告・確認事項

ボランティア採血事業を開始するにあたって
—厚労省血液対策課との面談報告—

事務局より、7月5日に厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課を訪問し、湘南 iPark 内多施設企業従業員による互助会的ヒト新鮮血液供給システムを取り扱うセンターの設立について関連法規を照会し、石川直子課長、田井貴課長補佐らから以下のような指導があったことが報告された。

①血液法第12条の採血の制限では、業としての採血を原則禁止しているが、但し書きに於いて、例外として学術研究のために採血することは認められているため、HAB が湘南 iPark 内の企業研究者からの委託を受けて採血することも、現在製薬会社等で従業員ボランティアから献血を得ていることも、学術研究目出来であれば違法とならない。

②学術研究目的であるかどうかは、それぞれの倫理委員会で判断を行えばよい。(通知：食薬血発0901第1号、配付資料26～28ページ)

③ボランティアへの交通費、事業への参加負担を求める程度の弁償は認められる。(通知：医薬発第0822003号、配付資料24～25ページ)

俵木委員より補足説明があり、医薬品の探索研究等、学術研究目的であれば、現在も

採血をして新鮮血液を研究に供していいという説明であったが、さらに血液法の改正案が本国会に提出される予定で、この改正案が成立し、1年後の施行の後には、例えば医療機器の承認審査のための血液適合性試験のような、非学術研究目的にも供していいとのことであった。

そのため、本委員会では申請者からの研究目的を審査し、学術研究目的と認められる研究にのみ承認を出し、非学術研究目的への承認は改正血液法の施行を待つこととした。

審議事項

1) HAB 研究機構賛助会員 A 社からヒト新鮮血液を用いた研究申請書が提出されたので、審査を行った。

同社研究員が2名出席して、A社の概要及び研究計画、さらにヒト試料でなければいけないことが説明された。

委員、申請者と活発な質疑応答の後に、審査を行った結果、条件付き承認とし、委員から出た以下のコメント：研究体制、研究データの取り扱い規定、血液ボランティアの除外に関する記載、利益相反に関する記載の4点を修正することを条件として条件付き承認となった。

2) 採血ドナーへの説明・同意書

事務局より、湘南 iPark 内の企業従業員を対象に広く採血ボランティアを募集し、ボランティアリストを作成するための第1次説明文書・同意文書、そして、本委員会で審査・承認後に同リストから、実際に採血を依頼するための第2次説明文書・同意文書を用意していることを説明した。有

江委員より、互助会的ヒト新鮮血液供給システムから供給された試料を用いて行う研究が、そもそも「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が適用されなければならない研究かどうか疑問のため、今週中に本件を厚生労働省に照会したいという説明があった。そして、もし同指針が適用

されるという回答であれば2回の同意手続きを行うことし、適用されないという回答が得られれば、理研の臍帯血ボランティア同様1回の手続きとすることとし、それぞれ説明文書・同意文書も修正し、委員全員にメールで回覧し意見を求め、最終化することとした。

以上

8. お知らせ

(1) 湘南 iPark 事務所開所のお知らせ

2018年4月に武田薬品工業株式会社湘南研究所が改組され、アカデミアやバイオベンチャーに広く施設・実験機器を開放し、オープンイノベーションによる画期的な新薬の創製を目指して、湘南ヘルスイノベーションパーク（湘南 iPark）が開所されました。

特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構の前身のHAB協議会は、ヒト臓器・組織（ヒト試料）の研究利用の振興と啓発を目指して1994年に設立され、1996年からは、米国 National Disease Research Interchange（NDRI）とパートナーシップを締結して、わが国の研究者にヒト試料の提供事業を開始し、現在まで12,000検体余りのヒト試料を供給するに至っています。しかしながら、アカデミアやバイオベンチャーの研究者がヒト組織を自身の研究に使いたいと思っても、倫理委員会の設置等の問題もあり容易ではありません。

このたび、HABもこの湘南 iPark のエコシステムの基盤となってヒト試料を供給し

ていくことが、オープンイノベーションの加速、ひいては日本発の革新的医薬品創出へ貢献できると考え、湘南 iPark に事務所を開所しました。多施設研究機関の案件を審査できる Central IRB も設置し、医学系研究の指針に沿った審査も代行いたします。皆様の研究の透明性と科学的・倫理的妥当性を確保し、研究がより円滑に行われることをお手伝いできたら幸甚です。

エイチ・エー・ビー研究機構
理事長 深尾 立



(2) 「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。

(3) 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	大正製薬株式会社
アステラス製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
EA ファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
エーザイ株式会社	帝國製薬株式会社
株式会社 LSI メディエンス	トーアエイヨー株式会社
大塚製薬株式会社	東和薬品株式会社
株式会社大塚製薬工場	ニチバン株式会社
小野薬品工業株式会社	日東電工株式会社
Cardurion Pharmaceuticals 株式会社	ニプロ株式会社
花王株式会社	日本新薬株式会社
科研製薬株式会社	日本たばこ産業株式会社
キッセイ薬品工業株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
協和発酵キリン株式会社	バイエル薬品株式会社
参天製薬株式会社	久光製薬株式会社
ジェノスタッフ株式会社	ファイザー R&B 合同会社
塩野義製薬株式会社	富士ソフト株式会社
株式会社資生堂	富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社
株式会社新日本科学	マルホ株式会社
積水メディカル株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
株式会社セプトサピエ	株式会社メドレックス
千寿製薬株式会社	リードケミカル株式会社
第一三共株式会社	ロート製薬株式会社

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判りやすく掲載しています。一般の方々からのご意見も随時募集しております。

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

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

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

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

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

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
	猪口 貞樹	前東海大学病院長、海老名総合病院 病院長補佐
	梅原 健	大塚製薬株式会社 徳島研究所前臨床研究センター センター長
	大森 栄	信州大学医学部附属病院 前薬剤部長
	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
	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
	関野 祐子	東京大学大学院薬学系研究科 特任教授
	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 R&B 合同会社
	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
	渡邊 伸明	第一三共株式会社 薬物動態研究所 所長
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

- 今年の関東地方の梅雨明けは例年より 10 日ほど遅く、体が暑さに慣れないまま 8 月の猛暑をむかえましたが、皆さま方におかれましてはいかがお過ごしでしたでしょうか。今年は熱中症の救急搬送も多く、例年より重篤な患者さんが多かったとの報道を見ましたが、夏バテで疲れた体をしっかりとケアすることも大切かと思えます。ご自愛専一にてご活躍くださいますよう心からお祈り申し上げます。
- 本年 6 月 20 日から 22 日（木 - 土）の 3 日間にかけて昭和医学部の木内祐二先生を学術年会長にお迎えし、第 26 回 HAB 研究機構学術年会「基礎 - ヒト - 患者をつなぐシームレスな創薬研究の新時代」を、本年 6 月から利用開始になった新しい昭和大学上條記念館にて開催いたしました。1 つの特別講演と 2 つの招待講演をはじめとする各セッションでは、それぞれ、基礎から臨床までのシームレスな創薬研究に関わる課題と展望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 27 回 HAB 研究機構学術年会は、大塚製薬株式会社の梅原 健先生に年会長をお願いいたしまして開催いたします。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 22 日（土）には第 34 回市民公開シンポジウム「最先端のがん治療はここまできた」を開催いたしました。がん治療の日本の現状と放射線療法と前立腺がんの治療についてダビンチシステムを用いた手術など、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、いましばらくお待ちいただけますようお願いいたします。
- 第 35 回市民公開シンポジウムは 2019 年 11 月 2 日（土）に「白血病のあたらしい治療」と題して、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス記念講堂で開催することが決定いたしました。白血病は、血液のがんの一種ですが、若い世代で発症する割合が最も多いがんとしても知られています。盛会なシンポジウムになるよう、会員の皆様のご参加をお待ちしております。

(HAB 研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol. 26 No. 1 2019 09 30

2019 年 09 月 30 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, 2019, by HAB Research Organization .

第 27 回 HAB 研究機構学術年会

モダリティの多様性を支える創薬研究, 基盤技術

年会長：梅原 健 (大塚製薬株式会社)

日時：2020 年 5 月 21 日 (木), 22 日 (金), 23 日 (土)

会場：昭和大学上條記念館 (東京都品川区旗の台 1-1-20)

最新の情報は、<http://www.hab.or.jp> にて公開いたします

第 35 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム

白血病のあたらしい治療

日時：2019 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~

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

- 白血病の新規治療への期待と新たな問題点
~社会とともに歩んでいくために~
神田 善伸 先生 (自治医科大学)
- 妊孕性を温存する白血病治療
~白血病を克服した後でパパ、ママになるために~
蘆澤 正弘 先生 (自治医科大学)
- 白血病に対する遺伝子導入細胞療法の開発
~免疫力を最大限に活用するために~
木村 正伸 先生 (タカラバイオ株式会社)



HAB NEWS LETTER Vol.26 No.1 2019 09 30

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
