

# HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.28 No.1 2021 09 28

## CONTENTS

### 1. <巻頭言>

HAB 研究機構理事長就任挨拶

HAB 研究機構理事長・寺岡 慧

### 2. <オピニオン>

(1) 神戸大学名誉教授・丸山 英二

(2) ヘルス アンド サイエンス クロスロード・松村 外志張

### 3. 第 28 回 HAB 研究機構学術年会の報告

(1) 第 28 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 「モデル細胞の薬物動態研究・薬効・毒性評価への活用に向けて」

(4) シンポジウム II 「モデル解析の進歩が明らかにする新しい地平」

(5) シンポジウム III 「医薬品開発研究に適用できるバイオマーカー研究」

(6) シンポジウム IV 「1 細胞レベルの微小空間解析による新たな生理機能の理解」

(7) 一般講演

### 4. 第 29 回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ

学術年会開催にあたって

### 5. HAB 研究機構 会員の頁

あすか製薬株式会社・代田 和彦

### 6. 会議議事録

### 7. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

# HAB NEWS LETTER

Human &amp; Animal Bridging Vol.28 No.1 2021 09 28

## C O N T E N T S

### 1. <巻頭言>

- HAB 研究機構理事長就任挨拶  
寺岡 慧 (HAB 研究機構理事長) ————— 2

### 2. <オピニオン>

- (1) 医学系研究と生命倫理  
丸山 英二 (神戸大学名誉教授) ————— 4
- (2) ヒト組織の創薬研究利用を進めるためにはなにが必要か  
松村 外志張  
(ヘルス アンド サイエンス クロスロード) ————— 9

### 3. 第 28 回 HAB 研究機構学術年会の報告

- (1) 第 28 回 HAB 研究機構学術年会を終えて  
楠原 洋之 (東京大学大学院) ————— 14
- (2) 招待講演  
I ヒト臓器、細胞を用いた研究は医薬品開発に必須である  
・ヒト *in vivo*、ヒト細胞、遺伝子発現系の結果を理論ど  
おり連結できるのか？  
杉山 雄一 (城西国際大学 薬学部) ————— 17
- II 日本人セルリソースから捉える新たな創薬開発モデルの  
探索  
阿久津 英憲 (成育医療研究センター) ————— 19
- III Advances in Liquid Biopsy Approaches to Support  
Clinical Drug Interaction Assessment and Subject  
Phenotyping  
David Rodrigues, PhD  
(ADME Sciences, Medicine Design, Pfizer) — 20
- IV 認知症に対する創薬研究の現状と問題点  
富田 泰輔 (東京大学大学院薬学研究科) ————— 21
- (3) シンポジウム I :  
「モデル細胞の薬物動態研究・薬効・毒性評価への活  
用に向けて」 ————— 24
- 1) 横井 毅 (名古屋大学大学院医学系研究科)
- 2) 前田 和哉 (北里大学薬学部)
- 3) 篠澤 忠紘 (武田薬品工業株式会社)
- 4) 水口 裕之 (大阪大学大学院薬学研究科)
- (4) シンポジウム II :  
「モデル解析の進歩が明らかにする新しい地平」 — 28
- 1) 平林 英樹 (武田薬品工業株式会社)
- 2) 後藤 昭彦 (武田薬品工業株式会社)
- 3) 樋坂 章博 (千葉大学大学院薬学研究院)
- 4) 山添 康 (東北大学名誉教授)
- 5) 岡田 純一 (東京大学フューチャーセンター推進機構)

- (5) シンポジウム III :  
「医薬品開発研究に適用できるバイオマーカー研究」 - 32
- 1) 廣田 豪 (九州大学薬学研究院)
- 2) 蒔田 泰誠 (理化学研究所 生命医科学研究センター)
- 3) 藤田 健一 (昭和大学薬学部)
- 4) 寺尾 公男 (中外製薬株式会社)
- (6) シンポジウム IV :  
「1 細胞レベルの微小空間解析による新たな生理機能  
の理解」 ————— 36
- 1) 馬場 健史 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2) 湯川 博 (名古屋大学未来社会創造機構)
- 3) 安田 賢二 (早稲田大学理工学術院)
- 4) 石毛 真行 (株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ)
- (7) 一般講演 (ポスター発表) ————— 40

### 4. 第 29 回 HAB 研究機構学術年会のお知らせ

- 第 29 回 HAB 研究機構学術年会開催にあたって  
檜杖 昌則 (ファイザー R&D 合同会社) ————— 42

### 5. HAB 研究機構 会員の頁

- あすか製薬株式会社 湘南研究所の紹介  
代田 和彦 (あすか製薬株式会社) ————— 43

### 6. 会議議事録 ————— 46

- (1) 第 47 回理事・監事会 議事録 (抜粋)
- (2) 第 48 回理事・監事会 議事録 (抜粋)
- (3) 第 19 回社員総会議事録 (抜粋)
- (4) 第 49 回理事・監事会 議事録 (抜粋)
- (5) 第 7 回 Central IRB 議事録 (抜粋)
- (6) 第 8 回 Central IRB 議事録 (抜粋)
- (7) 第 9 回 Central IRB 議事録 (抜粋)

### 7. お知らせ ————— 64

### 編集後記

## 1. <巻頭言>

### HAB 研究機構理事長就任挨拶

HAB 研究機構理事長

寺岡 慧



このたび当研究機構の理事長を拝命致しました。この機会をお借りしてひとことご挨拶申し上げます。当研究機構は1994年にHAB協議会として設立され、宍戸 亮初代会長、次いで佐藤 哲男第二代会長、さらに雨宮 浩第三代会長のもとでその基礎を築き、2002年には特定非営利活動法人HAB研究機構としてその後着実に発展を遂げ、現在に至っております。雨宮 浩初代理事長、深尾 立第二代理事長（前）理事長をはじめ、理事、監事、評議員、会員の方々のご尽力の賜物と存じます。

1995年以来、当研究機構は米国NDRIとのパートナー・シップのもと国内の研究機関に各種のヒト組織・細胞を提供し、創薬の基礎研究に貢献して参りました。創薬の基礎研究においては、標的分子の設定から、スクリーニングによるシード化合物の選定、さらに改良を重ねリード化合物の作出からスタートしますが、この過程には膨大な時間、費用、労力・人的資源を要します。現在ではヒトゲノムプロジェクトやDNAシーケンス・テクノロジーの急速な進歩、コンピューター・テクノロジーの発達によって、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、さらにはメタボロミクス、フェノミクスに基づいたバイオインフォマテ

ィクスが導入されつつあり、今後これらの過程の大幅な迅速化、効率化が進められると予測されます(ハイスループット・スクリーニングなど)。

他方で世界的な連携のもとでSingle Cell Analysis Program (SCAP)、Transcriptome *in vivo* Analysis (TIVA) が進行しており、単一細胞レベルにおけるゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、フェノミクスなどの膨大なデータの集積から、健常および疾患を有する生体の遺伝子発現、蛋白局在・相互作用、代謝マップなどを含む高精度・包括的なHuman Cell Atlasの構築が進んでいます。これらが公開された暁には創薬におけるバイオインフォマティクスはさらに進化すると期待され、この領域は大きく変貌を遂げつつあると言えます。

しかしこれらはあくまでコンピューター・シミュレーションであり、変動性・ノイズを避けることは不可能であると考えられます(データが膨大になればその最少化は可能としても)。またFDAガイドラインにおいては「ヒト組織を用いた*in vitro*試験が新薬申請に必須」であることが明記されており、いかにバイオインフォマティクスによる手法が進歩しても、ヒト細胞による確認が不可欠と考えられます(*in silico* と *in vitro* の融合)。

これこそが当研究機構のレゾン・デートル (raison d'être) であり、当研究機構によるヒト細胞の供給の必要性は今後ますます大きくなると考えられます。ヒト細胞の入手には、手術による臓器・組織の残余組織などと、移植目的で死後に提供された臓器・組織の研究転用などがありますが（移植以外の目的での臓器摘出とその研究への転用には法改正が必要）、前者では血管処理・摘出後の虚血傷害、後者では低温保存・凍結保存による傷害が問題となります。したがって臓器・組織の虚血抵抗性、目的・研究内容によって両者を使い分ける必要があります。前者については深尾前理事長、猪口副理事長のご尽力により実現に大きく近づきつつありますが、後者については法令の改正など課題が山積しています。今後は

これらを両面から追求してゆくことが求められると考えられます。そのためには社会に対する啓発、医学・医療者および関連分野の研究者への情報発信が、今後さらに重要となるかと存じます。したがって市民公開講座、News Letter、HAB市民新聞、種々の書籍、年次学術総会などの役割は大変重要であり、なおいっそうの充実を図りたいと考えます。

深尾前理事長のご指導を仰ぎつつ、豊島、猪口両副理事長、事務局の皆様をはじめ、理事・監事・評議員の皆様、会員の皆様のご協力のもとに、当研究機構の更なる発展と創薬をはじめとした研究開発への貢献によって国民の健康と福祉の増進に、微力ながら全力を尽くす所存です。どうかよろしくごお願い申し上げます。

## 2. <オピニオン>

### (1) 医学系研究と生命倫理

神戸大学名誉教授

丸山 英二

#### 1. はじめに

2021年3月23日、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（以下、生命科学指針、本指針）が告示され、6月30日に施行された。同時に、従前の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（医学系指針）と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（ゲノム指針）は廃止された。

医学研究に適用される倫理指針は、2001年制定のゲノム指針、2002年制定の「疫学研究に関する倫理指針」（疫学指針）、2003年制定の「臨床研究に関する倫理指針」（臨床指針）に始まる。疫学指針と臨床指針は、両者の区別が分かりにくい等の理由から、2014年に医学系指針に一本化された。近年の倫理指針には5年ごとの見直し規定が置かれているが、ゲノム指針は最終の全部改正が2013年になされており、2018年に見直しの時期を迎えていた。

2018年8月、ゲノム指針の見直しを優先的課題として「医学研究等に係る倫理指針の見直しに関する合同会議」（文科、厚労、経産）が開始されたが、そこ

では当初からゲノム指針と医学系指針の統合が想定されていた。合同会議での検討を踏まえて2021年春に告示された生命科学指針は、医学系指針をベースとして、そこにゲノム指針の内容を取り込んだものといえる。その適用対象は「人を対象とする生命科学・医学系研究」と定められたが、それは概ね、それまで医学系指針が適用された「人を対象とする医学系研究」とゲノム指針が適用された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」を合わせたものになる。

しかし、生命科学指針では、研究協力機関、多機関共同研究、研究代表者など新たに導入された用語や、多機関共同研究に係る倫理審査の原則一本化、研究責任者による倫理審査付議などの変更点も少なくなき、また、構成がかなり大きく変更された。以下では、この生命科学指針について、従前から変更された点を中心に解説する\*1。字数の制約から端折った表記となるので、正確なところは指針自体による確認をお願いしたい（括弧内に示すのは生命科学指針の条数、ガイダンスの頁数である）。

\*1 関連する拙稿として、丸山英二「医学研究に適用される法令・指針の課題」年報医事法学 36号 5-9頁（2021）。

## 2. 新たに導入された用語

### (1) 研究協力機関

研究協力機関は、「研究のために研究対象者から新たに試料・情報を取得し……、研究機関に提供のみを行う機関をいう」

(第2(12))と定義される。侵襲性を伴う試料・情報の取得を行うことは認められないが、少量の採血などの軽微な侵襲は許容される。診療機関等が(既存試料・情報の提供ではなく)前向きに新たな試料・情報を収集するかたちで研究に関与するが、倫理審査を受けることが求められる研究機関とまではならない道筋を用意した規定といえる。現実には試料・情報の取得を行う者は研究者等にはならず、インフォームド・コンセントを受けることはできない(第8・1(1)なお書)。また、試料・情報を研究機関に提供する者は所属する機関の長が当該提供を把握できるように届出等を行うことが求められ、加えて、提供についての記録を作成し、3年間保管する義務が課される(第8・3(1))。

### (2) 多機関共同研究・研究代表者

複数の研究機関において実施される研究は多施設共同研究と呼ばれることが多かったが、生命科学指針では多機関共同研究と呼ぶこととされ、各機関の研究責任者から1名の研究代表者を選任することが求められる。

## 3. 倫理審査に関する変更

### (1) 審査を付議する者の変更

医学系指針やゲノム指針では、研究の実施にあたって、研究責任者が研究機関の長に実施の許可を求め、それを受けた機関の長が倫理審査委員会に研究実施の

適否について意見を求めるという枠組みがとられていた(倫理審査委員会が実施を適当とする判断を下すと、それに基づいて機関の長が実施を許可することになる)。生命科学指針ではこれを変更して、「研究責任者は、研究の実施の適否について、倫理審査委員会の意見を聴かなければならない」と規定された(第6・2(1))。倫理審査委員会から研究実施を適当とする意見が得られた後に、研究責任者が研究機関の長に対して、当該機関における研究実施の許可を受けるものとされたのである。

研究責任者が倫理審査委員会に直接意見を求める生命科学指針の枠組みは、研究責任医師が認定臨床研究審査委員会に研究実施の適否等について意見を求める臨床研究法の特定臨床研究に適用される枠組みに倣ったものである。これについて研究者の視点からは、医学系指針において研究実施の許可を申請する機関の長も、生命科学指針において研究実施の適否の意見を求める倫理審査委員会も、それらの窓口は倫理審査委員会事務局であることが多く、大きな変更とは感じられないかもしれない。しかしこの点は、研究に関して、研究機関からある程度独立した研究者が実施するものと捉える(臨床研究法、生命科学指針などの枠組み)か、研究機関がその所属研究者を通して実施するものと捉える(医学系指針、再生医療法などの枠組み)か、というところ、すなわち研究の実施主体に関する理解の相違に繋がっており、いずれが実態に適合しているか、責任のあり方として妥当か、引き続きの検討が求められる。

## (2) 多機関共同研究の研究計画書と原則一括審査

生命科学指針では、多機関共同研究を実施しようとする研究代表者は、各「研究機関の研究責任者の役割及び責任を明確にした上で一の研究計画書を作成……しなければならない」とされ(第6・1(4))、その上で、「研究代表者は、原則として、多機関共同研究に係る研究計画書について、一の倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならない」と規定されている(第6・2(2))。この点に関して同指針のガイダンス(50頁)では、「研究代表者が一の倫理審査委員会に審査を求める場合、関係する研究機関と事前に調整を行った上で、審査の依頼を行う等の手続が必要となる」と述べられている。

一括審査では、同一案件について委員会により異なった意見が出されるという問題はなくなるが、参加する各研究機関の体制を把握した上で審査を行うことが求められる。生命科学指針の場合には、一括審査以外の選択肢がない臨床研究法の場合と異なり、各研究機関の倫理審査委員会の審査を受けることも許容されているので、一括審査の場合には、上記ガイダンスが解説するように、事前の調整が必要になる。その調整が各機関の研究責任者と研究代表者との間でなされるもので足りるのか、各機関の長(の判断を下す機関)や倫理審査委員会等ともなされることが必要とされるのか、各研究機関における今後の対応が注目される。また、審査を担う委員会の質の確保、委託が多くなる施設における審査の減少、などの課題は残る。

## 4. 電磁的方法によるインフォームド・コンセント

本指針は、「文書によるインフォームド・コンセントに代えて、電磁的方法によりインフォームド・コンセントを受けることができる」と規定し、電子機器やオンラインの方法によってインフォームド・コンセントを受けることを認める明文規定を置いた。そして、これが用いられる際には、①本人確認を適切に行うこと、②研究対象者等に質問の機会を与えるとともに、質問に十分答えること、③インフォームド・コンセントを受けた後、研究対象者等が説明等その内容を容易に確認できるようにし、また求めがあればそれを収めた文書を交付すること、が求められた(第8・2)。

研究協力機関において試料・情報が取得される場合に、その前提となるインフォームド・コンセントを受けるのは研究機関に属する研究者等によることとされている(ガイダンス72頁)。その場合に利用可能な方法として、この電磁的方法によるインフォームド・コンセントをあげることができる。

## 5. 研究結果の説明

研究によって得られた知見のうち個別の研究対象者にかかるものに関する本人等への説明のあり方に関して、ゲノム指針では、遺伝情報を念頭に詳しい規定が置かれていたが、医学系指針では、研究計画書と説明文書に対象者にかかる結果の取扱いの記載が求められていただけで、そのあり方については規定されていなかった。

生命科学指針では、遺伝情報に限定せ

ず、対象者個人にかかる結果の説明のあり方に関する規定が設けられた。研究責任者は、研究により得られる結果等（結果とそれに関連する情報）を研究対象者へ説明する方針を定め、研究計画書に記載しなければならない。その際には、研究および研究から得られる結果等の特性を踏まえ、とくに結果等の精度・確実性、対象者の健康等にとっての重要性、その説明が研究実施に著しい支障を及ぼす可能性について考慮することが求められる（第10・1（1））。

そのように定められた説明方針について、研究者等は対象者等からインフォームド・コンセントを受ける際に説明し、理解を得ることとされ、対象者等が説明を希望しない場合には、その意思を尊重することが求められる。しかし、結果等が対象者やその血縁者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときについては、例外的な取扱いを可能とする規定が用意されている（第10・1（2） - （4））。

また、研究者等は、研究対象者等の同意がない場合に、対象者にかかる結果等を第三者に伝えることは許されない。しかし、これについても、対象者の血縁者等に対する説明を例外的に許容する規定が用意されている（第10・1（5））。

## 6. 登録

研究の登録について、医学系指針では介入研究に義務づけられていたが、生命科学指針では介入研究に義務づけるとともに、それ以外の研究についても努力義務として登録が求められた。登録先については、医学系指針で掲げられていた国

立大学附属病院長会議（UMIN-CTR）、日本医薬情報センター、日本医師会のデータベースのうち後2者が落され、代わって、臨床研究法や治験等で用いられている Japan Registry of Clinical Trials（jRCT）データベースが指針中に明示され、それに加えてガイダンスにおいてUMIN-CTRのデータベースが掲げられた（第6・4（1）、ガイダンス54頁）。

## 7. 有害事象対応

侵襲性のある研究の実施において重篤な有害事象が発生した場合に対応を講じる責任主体が研究実施機関の長から研究責任者に変更された。有害事象発生時に研究者等が行う事項に関する手順書は医学系指針では機関の長が作成するものとされていたが、生命科学指針では、研究責任者にも手順を研究計画書に記載することが求められた。また、侵襲性のある介入研究において、研究との直接の因果関係を否定できない未知の重篤な有害事象が発生した場合に求められる厚労大臣への報告をすべき者が、機関の長から研究責任者に変更された（第15）。

## 8. 迅速審査——報告事項扱い

医学系指針やゲノム指針の時から、研究計画書の軽微な変更については迅速審査が可能と定められていたが、生命科学指針では、そのうち、研究責任者の職名変更や（婚姻、養子縁組等による）研究者の氏名変更等、内容にわたる審議の対象とならないものについては、報告事項として確認のみで処理することを可能とする規定が追加された（第17・3（2）、ガイダンス142頁）。



## 9. 廃止された要件

### (1) 個人情報管理者

ゲノム指針では、個人情報を取り扱う「研究を行う機関」において個人情報管理や匿名化の責任を担う個人情報管理者を置くことが求められていたが、生命科学指針ではその要件が削除された。なお、ガイドランスには、保有個人情報等の安全管理等のためにこれを置くことは差し支えないとする記述がある（149頁）。

### (2) 実地調査

ゲノム指針第2・4(6)では、研究を行う機関の長は、外部の有識者による定期的な実地調査を1年に1回以上実施するものと定められていたが、生命科学指針ではこの要件は削除された。

## 10. 今後の課題

生命科学指針は2018年夏に策定作業が始まり、2021年3月に告示された。このようにかなりの時間をかけて作られた

指針ではあるが、個人情報保護法の2020年および2021年改正を踏まえた改訂が今年度内に予定されており、そのための3省合同会議が2021年5月から開始されている。

指針策定のための会議を傍聴すると、策定に当たる事務局担当者が指針および関係する個人情報保護法制の全容を把握した上で作業に携わっているか、心許なく感じられることがある。研究に適用される倫理指針および（臨床研究法、再生医療法、GCP等の）法令・基準は多数併存し、加えてそれらの内容は複雑化の一途にある。このような錯綜と頻繁な改訂が研究の障害になることは避けなければならない。研究対象者保護と研究推進の両立を図るためのルールの整理と整合性の確保が、力量を備え努力を惜しまない担当者チームそして会議構成員によって達成されることを切に期待するものである。

## (2) ヒト組織の創薬研究利用を進めるためにはなにが必要か

ヘルス アンド サイエンス クロスロード 副代表

松村 外志張

### 1. はじめに

ヒト組織がどのように創薬研究に利用され、成果を上げてきたか。ここで詳細を述べる必要はないであろう。その歴史上には組織培養ヒト癌細胞（HeLA 細胞株）による小児麻疹ウイルスの検出、ヒト肝ミクロソームによる変異原物質の検出、ヒト肝組織片あるいは培養肝細胞を用いた薬物代謝検査、皮膚、腸、血管、脳神経その他のヒト組織とそれらの組織培養モデル、さらには人工多機能性幹細胞（iPS 細胞）やそれから誘導した分化組織モデルを用いた薬効評価試験やさまざまな機能性評価試験が展開し、いまやヒト組織の貢献なしに創薬研究を語ることは不可能な時代である。

ここでヒト組織・細胞の研究資源に目を転ずると、理化学研究所（RIKEN）の細胞バンク、医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）の JCRB 細胞バンク、おなじく NIBIOHN の JCRB ヒト組織バンクが国内での供給拠点として活動している。活動には iPS 細胞の供給など世界的な役割を果たしている活動も含まれるが、人体組織についていえば国内からの供給は少ない。端的な一例を挙げれば、NIBIOHN のヒト組織バンクのリストには創薬研究において最も必要性が高いと思われる肝細胞が含まれていない。不足を補っているのは海外からの供給である。代表的には培養細胞を提供している

ATCC が、またヒト組織を米国の代表的な人体組織提供機関 NDRI（NPO）とのパートナーシップによって提供している HAB 研究機構（NPO）があげられよう。その他に民間企業による培養細胞系統やヒト組織の供給も大きい。

留意すべきことは、これら海外から提供される人体組織は、提供者の同意のもとに善意によって無償提供されたものだという点である。海外との交流は相互の助け合いとして極めて望ましいが、わが国からも先方が必要とするものを提供し、互惠関係の維持に努めなければならないだろう。HAB 研究機構においても過日 NDRI が必要としているヒト組織のわが国からの供給への介助を試みて成功にいたらなかった経緯があり、関係した筆者として力が及ばなかった残念な記憶がある<sup>1)</sup>。しかし一方で公共的組織バンクへの研究用ヒト組織提供の成功例も経験して、ヒト組織取扱いについて関心を持ち続けてきた<sup>2)</sup>。本稿に先立ち日本臓器保存生物医学会誌より機会を頂戴して、人体組織の取扱いのありかたについて稿を寄せたところ、総説としてネット上に公開された<sup>3)</sup>。本稿はこの総説から創薬研究に重点をおいて抽出した要約版である。総説には引用文献の他、著者の連絡先等も記載されているので、ご質問やコメントもいただければ幸いである。

なお以下では人体から切離された臓器・

組織・細胞を「ヒトモノ」と称する。ヒトモノとはわが国医事法学の先達である唄 孝一先生の命名による。

## 2. ヒトモノの活躍が求めている概念の転換

上記総説では、創薬研究分野も含めて、ヒトモノの生命性・機能性・実用性について要約している。その一点として組織を構成する体細胞がクローン性の個体を再び作り出す可能性を保持していることが発見されたことがある。かつてはナキガラとして命を失ったとみなされてきたものが、いまやそこから1人の完全な人間が生まれ出る可能性がある存在として扱うべき時代になった。

いま一点は、提供に同意を与えていた提供者が描いていたイメージとはすでに遠く離れた時間と環境に、提供したヒトモノが置かれる時代になってきているということである。組織を構成する体細胞は超低温で保存でき、立証されているだけでも50年間以上その機能性や増殖性を維持できる。結果として、当初提供者が想像していたものとは大きくはなれた研究に使用され、また研究が実って医薬品製造など実用にも使用されることになる。たとえクローン人間の研究などに勝手に使用されても、すでに提供者はこの世を去っていて提供者の権限としてそれを押しとどめることもできない。また医療、研究、産業といった3つの分野の間に壁を設けることも難しい状況となってきている。時代の趨勢にあって、生命倫理や法整備はどのような道をたどってきたのだろうか。

## 3. 生命倫理と法整備がたどってきた道

臓器・組織提供、人体実験など、直接本人の医療に関わらない侵襲行為に対しては、その行為が「患者の福利とならない術は施してはならない」とするヒポクラテスの医の倫理に反するにもかかわらず、被験者を対象とする臨床実験なしには医療技術や医薬品の安全性を担保できない現実がある。現在の倫理規範の核となっているのは、第二次大戦中に行われた人体実験に対する国際裁判において抽出されたニュルンベルグ綱領10ヶ条（1947）である。その第一条である「自律性ある個人の熟知同意を不可欠とする原則」がその後の倫理的な判断に中心的な役割を果たしてきている。本原則はさらに国際医師会によるヘルシンキ宣言に引き継がれ、国際的に受容されてきたが、原則に沿わない不祥事が各国に発生してきた。代表的な例を挙げれば、米国において梅毒感染無治療実験が1972年に暴露され（タスキギー事件）、それに対応した米国議会は迅速に国家研究法（1974）を立法した。この法律が設定した諮問委員会（ベルモント委員会）が1978年に提出した報告書は被験者に対する研究を行う際に遵守すべき3つの基本倫理原則すなわち **Respect for person**（人に対する敬意の原則）、**Beneficence**（仁恵原則）、ならびに **Justice**（正義の原則）を提示し、米国の法体系はこの倫理3原則を担保する方向で構成された。

ニュルンベルグ綱領の第一条（自律性尊重原則）にベルモント報告書が「自律能力が失われた者の保護原則」を付け加えているのは、タスキギー事件において人体実験の対象者が言語の理解力に乏し

い原住民を対象として行われたことへの配慮である。

今ひとつの動きは、英国において親族の同意を得ずに長期間保管された大量の嬰兒・小児の標本の存在が 1990 年代後半に発覚した事件（アルダー・ヘイ ホスピタル事件）に端を発している。国民への信頼性回復と事件再発の防止を意図して、ヒトモノ取扱い機関の認可制度と、ヒトモノの所在管理の仕組みが制定され（改定人体組織法 2004）、英国人体組織庁が設立された。

これらの流れが端的に示していることは、倫理原則が明示され、多くの国やその市民がそれに賛意を示したとしても、それだけでは倫理原則の実行性は担保されないということであろう。違反する事案が潜行し、いつか大事件として爆発する。それを避けるために、倫理原則を法律によって担保する動きが先進諸国において進められて現在に至っている。

わが国においても、臓器売買の疑いをはらんだ移植旅行への国際的な批判に対して、国内法規の改正による対応がなされた。しかしながら研究目的での人体組織の需給不均衡については法的な対応はなされていない。世界各地で国家主義あるいは民族主義が台頭するなかで、こういった不均衡が火種となる可能性は注意深く防いでおかななくてはならないだろう。そのためには国内での供給を整備しなければならない、そしてそのためには国民の大多数が賛意を示し、さらに国際的にも受容可能な倫理原則（ヒトモノ倫理原則と仮称）がうち立てられ、さらにそれら倫理原則を担保する仕組みが整備されなければならない。この積年の課題の解

決を目ざして、ともかくのたたき台としてのヒトモノ倫理原則を案じた。

#### 4. ヒトモノ倫理 5 原則の提案

(1) 第一原則 自律性の尊重と人間ならびにヒトモノへの敬意の原則

ニュルンベルグ綱領（1947）第一条にベルモント報告書において付加された人間への敬意原則に加えてさらに、ヒトモノをもその人間性を尊重し、敬意をもって取り扱うべき対象として付け加える提案である。ヒトモノの生命性、有用性がますます明らかとなり、体外にもちだされた一個の体細胞からヒト個体をも再生できる可能性が指摘され、さらに数十年という長期間の生存に耐えられるという事実は、それらが生物の多様性に関する条約（カルタヘナ条約）が定義する生命体に該当するものであることを示している。このような生命体に対して、その生命の発露を保護し、育成し、また管理し、良識からの逸脱を制限する責任は結局は自律的な能力のある個人に帰せられよう。この自覚を促すものとして自律性尊重原則の拡張を提案するものである。

(2) 第二原則 ヒトモノへの適用を配慮した仁恵原則

リスクなしではあり得ない人体実験について、仁恵を保つためには、リスクを最小にする努力と、ベネフィット（福利）を最大にする努力がなければならないとするのが仁恵原則である。この原則は臨床実験に参加する場面ではわかりやすい。しかしヒトモノ提供にあたっては、多くの場合直接の福利が一方的にヒトモノを受取る側に生じ、他方で直接の危険性は提供者側に偏在する。そこで仁恵原則に

則って福利を得つつも危険性を最小にするためには、提供者側と受領者側とが社会的な枠組みのなかで互いに強い連携を築き、危険性を分散し、福利を共有できる仕組みを構築することが不可欠である。

(3) 第三原則 ヒトモノへの適用を配慮した正義の原則

ベルモント報告書における正義は、人種差別からの決別を求める平等性や機会均等性が強く意識されていた。またわが国の臓器移植法制定にあっては、臓器移植への機会の適性・公平性が正義として意識され、全国配給システムを構築したところに成果があった。

ヒトモノの取扱いが、臓器移植や病理解剖に限定された時代から、生体外でさまざまな加工行程を経て行われる医療へ、また基礎生命医科学研究、さらには医薬品の製造や検査手段の提供といった業務を通じて広く貢献する時代となっている今、ヒトモノに対しての正義は、これら社会に福利を与えるすべての取扱いに公平に機会が与えられることにあるとの見方を提案する。

(4) 第四原則 ヒトモノの生命性尊重原則

ヒトモノはヒト由来であり、且つ社会に大きな福利あるいは場合によって危害をもたらす存在であり、さらにヒトの個体を再生できる潜在的能力を保持した生命体であるが故に敬意と注意を払わなければならない。しかしながらヒトと異なってそれ自体に自律性を求められない。それにもかかわらず、危害を与えずに社会福祉に貢献する存在でありつづけるためには、その生存期間にわたって見守られ、保護されるべき権利を付与された存

在であるとするのが本原則である。第一原則がヒトモノに対峙するヒトの立場からの原則であるのに対し、第四原則はヒトモノそれ自体の権利として被保護権を求めているものである。

(5) 第五原則 ヒトモノの無償性原則

生体から切り離れたヒトモノそのものは提供者の所有物でも受領者の所有物でもなく、それ自体が尊厳を有する生命体であって、ヒトモノに対する所有権はこれを認めないとする原則である。ただしその受渡しにあたって、取扱上必要な経費に対する支払い、ならびにそれらヒトモノ原体を加工することによって生じる付加価値に対しては、ヒトモノ原体の無償性とは切り離して、有償性を認めることを原則とする。

## 5. ヒトモノ倫理 5 原則を担保する仕組みと法整備について

以上5ヶ条の倫理原則の実行性を担保するためには、すくなくとも実務を担当するいくつかの組織・機関が必要であろう。これら組織・機関はそれぞれ一つあればいいというものでなく、複数あってもよく、また民間の機関であってよいであろう。

(1) ヒトモノ情報提供機関

ヒトモノにかかわる倫理・法・研究や実用化の進展などの一般情報の他、提供したヒトモノについて提供者が求める追跡情報等への対応や人的交流を通じた情報交流などを通じ、仁恵原則に則った福利の還元を実行する機関である。

(2) 拡張されたヒトモノ斡旋機関

臓器移植に特化した斡旋業務から拡張して斡旋先に臓器組織バンク等の研究あ

るいは福祉産業分野への配布機関を含み、公平な斡旋原則のもとに斡旋業務を遂行する機関である。

(3) ヒトモノの見守りならびに保護機関  
ヒトモノを受け取った医療、研究あるいは福祉産業などに従事する各機関における取扱状況を見守るとともに、必要に応じて研究計画の審査、適宜な監査を行い、また無償性原則の遵守状況や付加価値によって生じた経済的利益の仁恵原則にもとづく福利還元状況を監視する機関である。

これら実行機関のすべてに必要ということではないであろうが、すくなくともその一部についてはその質を保証するための認定制度が必要となるだろう。また取扱の無償性を担保するために一部の組織や業務について国庫負担が求められるだろう。また保護機関に監査や審査の責

任を与えるとすれば、それら責任を果たすための権限を保証する法律が必要となるだろう。これら立法を必要とする業務内容についても、前記の総説においてたたき台を提案しているがここでは省略する。

## 6. 終わりに

人類は、ないもの（あるいはあるかどうかよくわからないもの）をあるかのごとくに取り扱うという不思議な能力を持っている。神、ゼロ、紙幣、法人など、いま日常生活でなんの疑いもなく使われている言葉や概念が、そういった不思議な能力の産物であることに気づかされる。所有物ともみなされてきた人体の一部に生命体としての尊厳と権限を与えることが未来への飛躍に結びつくものとなることを願っている。

## 参考文献

- 1) 松村外志張. HAB News Letter 14 (1) : 12-13, 2007.  
[https://hab.or.jp/library/newsletter/pdf/NEWSLETTER\\_14-1.pdf](https://hab.or.jp/library/newsletter/pdf/NEWSLETTER_14-1.pdf)
- 2) 松村外志張. 組織培養研究.32 : 157-173, 2013.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jtca/32/1/32\\_149/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jtca/32/1/32_149/_pdf/-char/ja)
- 3) 松村外志張. Organ Biology 28 (2) : 94-112, 2021.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/organbio/28/2/28\\_94/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/organbio/28/2/28_94/_pdf/-char/ja)

### 3. 第 28 回 HAB 研究機構学術年会の報告

#### (1) 第 28 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 楠原 洋之 (東京大学大学院薬学研究科)

第 28 回 HAB 研究機構学術年会を、2021 年 6 月 3, 4 日に、オンラインにて開催しました。本会には、招待・演者を含めて 137 名の参加をいただきました。

本年会のテーマは「医薬品開発を指向したヒトモデル化への挑戦」としました。近年、低分子化合物主体の従来型の創薬から、抗体や核酸、細胞へと医薬品としてのモダリティは大きく変遷していますが、いずれのモダリティであっても、培養細胞や実験動物で収集したデータに基づいて、ヒトにおける有効性や安全性の予測確率の向上は、依然として大きな課題です。臨床開発においても、バイオマーカーは早期に有効性や安全性を判断すること、バイオマーカー情報を組み込んだモデル解析により、予見性を高めることに繋がると期待されます。このような課題に対する取り組みとして、*in vitro* モデル細胞の開発や精緻な細胞応答の探索を実現化する先進的な分析方法、数理モデル開発やパラメータ推定方法をキーワードとして、アカデミア研究者・企業研究者を問わず、最先端研究を行っている先生方に講演をしていただきました。シンポジウム 2 では、領域を俯瞰した講演を設けることで、各講演が有機的に繋がったように思います。質疑はチャットを通じて行いましたが、質問しやすくなったのか、多くの質問が集まりました。文

章とする過程を経ることで、議論を深めることができたものと思います。

オンライン開催のメリットの 1 つとして、移動の時間が必要ないことから、著明な先生にも講演を引き受けていただくことができた点です。時差さえ問題とならなければ、海外の研究者にも講演を引き受けてもらいやすく、米国 Pfizer の Dr. David A. Rodrigues に、特別講演としてバイオマーカー研究について講演して頂くことができました。その一方で、演者の先生方や参加者の皆様との交流の機会を設けることができなかった点は、反省点です。

一般演題では、21 演題の研究発表がありました。ポスターは事前に閲覧可能とし、当日、ブレイクアウトセッションを利用して、ポスターごとに発表と質疑を行いました。審査の結果、3 演題（白柳智弘さん・千葉大学、陳野 莉子さん・崇城大学、神 亮太さん・千葉大学）が、ベストポスター賞に選ばれました。

第 29 回学術年会は、ファイザーの檜 昌則先生が年会長を務められます。昭和大学上條ホールを確保されたとのことで、次回こそは、会場にて皆様とお会いできるのを楽しみにしています。ますますの盛会を祈念しています。

最後に、本会にご尽力をいただきました組織委員の先生方[石田 誠一、伊藤 晃

成、梅原 健、加藤 将夫、千葉 康司、水口 裕之、樋坂 章博、平林 英樹、藤田 健一、前田 和哉、渡邊 伸明、敬称略]、事務局の鈴木 聡さん、日本プリプレス佐藤博さん、ご寄附を賜りました第一三共株

式会社、武田薬品工業株式会社、帝國製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、富士ソフト株式会社、MeijiSeika ファルマ株式会社に、この場を借りて心より御礼を申し上げます。

## プログラム

■1 日目：2021 年 6 月 3 日（木）

**招待講演 I** 座長：伊藤 晃成（千葉大学大学院）

ヒト臓器、細胞を用いた研究は医薬品開発に必須である

ーヒト *in vivo*, ヒト細胞, 遺伝子発現系の結果を理論どおり連結できるのか？ー  
杉山 雄一（城西国際大学薬学部）

**シンポジウム I 「モデル細胞の薬物動態研究・薬効・毒性評価への活用に向けて」**

座長：石田 誠一（崇城大学）、水口 裕之（大阪大学大学院）

エクソソーム・マイクロ RNA と薬物誘導性毒性評価

横井 毅（名古屋大学大学院医学系研究科）

小腸 crypt 由来分化細胞を用いた消化管吸収予測系の開発

前田 和哉（北里大学薬学部）

毒性評価のためのモデル細胞の現状と可能性について

篠澤 忠紘（武田薬品工業株式会社）

ヒト iPS 細胞およびヒト生検由来腸管上皮細胞の開発と創薬応用

水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科）

**招待講演 II** 座長：木内 祐二（昭和大学）

日本人セルリソースから捉える新たな創薬開発モデルの探索題

阿久津 英憲（成育医療センター）

**シンポジウム II 「モデル解析の進歩が明らかにする新しい地平」**

座長：樋坂 章博（千葉大学大学院）、平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

セッションガイド

平林 英樹（武田薬品工業株式会社）

**Preclinical PK/PD M&S approaches for the antisense oligonucleotide (ASO) and its derivatives**

後藤 昭彦（武田薬品工業株式会社）

臨床研究情報を利用した疾患進行あるいは治療のモデリング: 中枢神経疾患、COPD、循環器疾患

樋坂 章博（千葉大学大学院薬学研究院）

リガンド構造作成ツールでヒト CYP 代謝を精度よく予測する。ヒト CYP3A を例に

山添 康（東北大学名誉教授、内閣府食品安全委員会シニアフェロー）

心臓シミュレータを用いた薬剤の催不整脈リスク評価

岡田 純一（東京大学フューチャーセンター推進機構）



■2日目：2020年6月4日（金）

**招待講演Ⅲ** 座長：加藤 将夫（金沢大学）

Liquid Biopsy Approaches to Support Clinical Drug Interaction Assessment & Subject Phenotyping

David A. Rodrigues (Pfizer,Inc)

**シンポジウムⅢ「医薬品開発研究に適用できるバイオマーカー研究」**

座長：藤田 健一（昭和大学）、寺尾 公男（中外製薬株式会社）

リキッドバイオプシーを用いた薬物動態個人差の予測とテーラーメイド医療への応用  
廣田 豪（九州大学薬学研究院）

ファーマコゲノミクスに基づく重症副作用の予測  
蒔田 泰誠（理化学研究所 生命医科学研究センター）

抗悪性腫瘍薬の効果・毒性と遊離形血漿中濃度  
藤田 健一（昭和大学薬学部）

予測に基づく効率的な医薬品開発  
寺尾 公男（中外製薬株式会社）

**招待講演Ⅳ** 座長：猪口 貞樹（東海大学）

認知症に対する創薬研究の現状と問題点  
富田 泰輔（東京大学大学院薬学系研究科）

**シンポジウムⅣ「1細胞レベルの微小空間解析による新たな生理機能の理解」**

座長：前田 和哉（北里大学）、梅原 健（大塚製薬株式会社）

1細胞マルチ分子フェノタイピング技術の開発  
馬場 健史（九州大学生体防御医学研究所）

最先端量子ナノ材料による幹細胞・エクソソーム蛍光イメージング  
湯川 博（名古屋大学未来社会創造機構 ナノライフシステム研究所）

1細胞・大規模トランスクリプトーム解析による医薬品開発の加速化  
安田 賢二（早稲田大学理工学術院）

マイクロ流路技術を利用した W/O ドレップレット・マイクロゲルドロップ作製とスクリーニングへの応用  
石毛 真行（株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ）

## (2) 招待講演

### I. ヒト臓器、細胞を用いた研究は医薬品開発に必須である -ヒト *in vivo*、ヒト細胞、遺伝子発現系の結果を理論 どおり連結できるのか?-

杉山 雄一 (城西国際大学 薬学部)

杉山先生は 2012 年に東京大学をご退官後、理化学研究所の杉山特別研究室で特別招聘研究員として 9 年間、そして 2021 年 4 月からはあらたに城西国際大学の特別栄誉教授として研究活動を継続されている。東大~理研の約 40 年間、“*vitro* から *vivo* のヒトの動態予測”を一貫して追求してこられた。HAB では 2001 年の第 8 回大会で年会長を努められたほか、その後も特別講演、シンポジウムなどで数多くご講演をいただいている。

今回のご講演の前半では、IVIVE (*vitro* から *vivo* への予測) の歴史を振り返りながらお話をいただいた。多くの薬物で予測を重ねるうちに、予測がうまくいく薬物といかない薬物があることがわかり、うまくいかない薬物には何らかの乖離する理由 (機構) が何かあるはずと考えて今日まで取り組んできた内容の一部を後半でお話いただいた。

まず前半の話だが、IVIVE では理由が不明でも医薬品開発の現場では何らかの予測が必要となり、補正係数による IVIVE など現実的な対処法を提唱してきたとのお話が特に印象的だった。このよ

うな考え方は HAB とも通じる部分が多い。解析を進めると、IVIVE がうまくいく薬物では比較的単純なメカニズムで消失するものが多く、逆にうまくいかないものは強い蛋白結合性、取り込み・排出トランスポーターの関与、あるいは nonCYP の関与が共通性質として分かってきたとのことである。確かに、IVIVE 研究が始まった 90 年代は、YM-796 等の主に CYP で消失する薬物での IVIVE 研究が中心で、ボセンタンなどの有機アニオン性の薬物では肝取り込みにトランスポーターが関わるとの知見がまさに集積され始めた時期だった (講演中では乖離の大きい薬物の例としてボセンタンのお話をされていた)。当時は OATP や MRP 等の遺伝子クローニングや発現解析の最盛期時代でもあり、これら成果がすべて IVIVE の精緻化に繋がっていることを、今回の講演を通じて再認識できた。医薬品の体内動態、特に相互作用を予測する上でトランスポーターの重要性は今日では既に皆が認めるところだが、そこに至るには 2010 年に出された FDA トランスポーター白書がひとつのきっかけと紹介された。実際に白書では動態、薬効の関連で相互作用を検討すべきトランスポーターがいくつか明示され、非臨床~

臨床の現場で特に重視されている。一方で、*in vitro* 試験で注意すべきトランスポーターを絞り込んだとして、実際にこれらを臨床試験で全て検証するのは非現実的である。規制当局もこの点を認めており、モデリング&シミュレーション (M&S) の活用を推奨していること、実際に M&S による相互作用の予測結果のみで当局が承認し、添付文書にも情報が記載されている事例があることも紹介された。トランスポーター白書の作成から、M&S の実例の積み重ねに至るまで、杉山先生らの貢献の大きさをあらためて感じさせられた。

後半では最近の進展として、乖離理由を説明しうるコンセプトが二つ紹介された。いずれも現象自体は古くから認識されていたが、分子実態やモデルとしての解釈が釈然としないまま残っていたものである。

一つ目は有機アニオン性化合物のアルブミン介在取り込みに関連する事例である。動態の教科書は基本的に、Free drug 仮説 (アルブミン等に結合していない薬物のみが膜透過できる) を前提に書かれている。実際にはこの前提に合わない *in vitro* 実験データがあり、これを説明するモデルとして、1988年の時点で杉山先生らはいくつかの薬物でアルブミン介在取り込みのモデルを提唱していた。最近実施したボセンタン関連の別の研究に影響され、30年ぶりにアルブミン介在取り込みの研究を再開したとのことだった。具体的な実験としては、いくつかの OATP 基質についてアルブミン存在下での肝細

胞取り込みと非結合率を別個に *in vitro* で測定し、これらをアルブミン介在性取り込みを仮定したモデルに当てはめて各種パラメータを決めた。これらパラメータでヒト *vivo* の取り込みクリアランスを予測すると、従来の Free drug 仮説によるものに比べて予測性が大きく改善したとのことである。ただし、若干の補正係数がまだ残り、乖離を埋める研究がまだ必要とのことだった。

二つ目はシクロスポリンによる OATP 阻害定数(Ki 値) の *vivo* と *in vitro* の乖離に関する事例である。CsA は OATP1B を阻害するが、細胞を用いた *in vitro* 実験で阻害実験を行う際に CsA でプレインキュベーションをすると阻害が強まることから 10 年以上前から知られていた。CYP では自殺基質でこのような現象が知られるが、トランスポーターではまだ一般的ではない。詳細な解析の結果、CsA が細胞に取り込まれたのちに中から OATP を阻害する、いわゆるトランス阻害のモデルで説明できるとのことであった。*Vivo* の相互作用予測には *in vitro* で Ki 値を見積もる必要があるが、トランス阻害が起こるケースでは、*in vitro* の阻害実験の際にプレインキュベーション時間依存的阻害の有無を確認すべきとの提言がなされた(プレインキュベーションなしで求めた Ki 値では阻害を過小評価する危険性がある)。

以上、HAB 年会初日朝のオープニングにふさわしく教育的で、かつ学術的示唆にも富んだご講演であった。私は特に、少しの乖離にも妥協を許さず、測定データ (ウェット) とモデル解析 (ドライ)

を駆使しながら真理を追求し続ける姿勢に感銘を覚えた。この分野のオピニオンリーダーとして引き続きご指導をいただ

ければ幸いである。

(文責：千葉大学大学院 伊藤 晃成)

## Ⅱ. 日本人セルリソースから捉える新たな創薬開発モデルの探索

阿久津 英憲 (国立成育医療研究センター研究所)

創薬開発の分野では、ヒト (生体内) での予測性が高い *in vitro* 評価モデル系の必要性が高まっています。こうしたニーズに対して、生体模倣システム (Microphysiological System; MPS) の概念が確立されてきました。MPS の活用は、医薬候補品の安全性や薬物動態等を評価し、毒性等の副作用の早期検出や、動物試験結果のヒトへの外挿性の懸念を軽減できるなど創薬の効率を向上させると期待されています。

本講演では、阿久津英憲先生 (国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター 生殖医療研究部部長) に、基本的な MPS の概念からご説明いただき、新たな創薬開発モデルとして国立成育医療研究センター研究所での具体的な取り組みを紹介いただきました。

MPS の機能的コンセプトとして、細胞の品質と細胞の環境の 2 つが重要です。すなわち MPS に搭載する細胞ソースを如何に準備、調製するかにより、MPS での評価結果の正確性、堅牢性、再現性が大きく影響を受けます。阿久津先生のグ

ループでは、AMED「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 (再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発)」で、MPS に用いる細胞の「質」が極めて重要な開発要素と捉え、生体肝移植の際に得られる肝組織を活用する研究開発を進められています。年間約 50 例の生体肝移植を行う世界有数の実績を持つ国立成育医療研究センターの環境を活かして、慎重な倫理手続きを経て供与された肝組織から肝細胞を単離し、その活用を検討するとともに、同一のドナーから作製した iPS 細胞由来肝細胞の機能の相関性についても解析を行っています。このような手順により、アイソジェニックなセルリソースとして肝細胞と iPS 細胞由来肝細胞を、比較評価されています。

また、MPS 応用の観点から、多能性幹細胞である iPS 細胞を活用することで分化誘導物を疑似臓器 (オルガノイド) として揃えることも可能であり、その取り組みと将来展望についてもご紹介いただきました。

阿久津先生のとても分かりやすいご講

演で、MPS の理解とともに、ヒト由来肝細胞や iPS 細胞由来肝細胞の新たな創薬開発モデルとしての可能性について、深く学ぶことができました。最後になり

ますが、多方面で活躍される阿久津先生の一層のご活躍を祈念いたします。

(文責：昭和大学医学部 木内 祐二)

### III. Advances in Liquid Biopsy Approaches to Support Clinical Drug Interaction Assessment and Subject Phenotyping

David Rodrigues, PhD (ADME Sciences, Medicine Design, Pfizer)

本招待講演では、血清より単離した臓器由来の細胞外小胞 (sEV) を用いて、薬物相互作用や被験者の薬物代謝能の評価を試みるリキッドバイオプシー研究の最先端について、製薬企業研究者の立場から当該分野をリードする David Rodrigues 先生にご講演いただいた。内容の一部は、最近の論文 (Clin Pharmacol Ther 110, 248, 2021) にも掲載されているが、ご講演では、その背景、目的、波及効果などが、幅広くかつ分かりやすく紹介された。

薬物代謝酵素やトランスポーターのヒト体内での活性の変化を示すバイオマーカーが数多く見出され、薬物相互作用の評価等に応用されつつある。しかし、それら酵素やトランスポーターには多くの分子種があり、肝臓以外にも種々の臓器に発現するため、バイオマーカーだけでそれらすべての活性変化を評価することは難しい。また、バイオマーカーは、病態、年齢、臓器障害などの複雑な要因に

よる影響を受ける懸念もある。酵素やトランスポーターの発現する臓器を採取し、発現量や活性値を測定することも、ヒトでは困難である。このような背景から、血清中に存在する臓器由来の sEV をリキッドバイオプシーとして用いる試みは、ヒトでの薬物動態プロファイル、特に臓器でのイベントを理解する上で、画期的な試みであろう。実際、sEV にはさまざまなサイズの小胞があること、細胞内の multivesicular body に由来するものや、細胞膜の budding に由来するものがあること、TSG101 をはじめとする種々のマーカータンパク質が発現すること、sEV に含まれるもの (EV cargo) には、microRNA、mRNA、DNA、タンパク質、脂質などがあり、酵素活性の測定も可能であること等が、紹介された。

次に、sEV の表面に発現する臓器特異的抗原を sEV の外側から認識する抗体を用い sEV を沈殿させることによって、臓器特異的な sEV を単離できるとのお話が

あった。実際、この方法で得られた肝臓由来 sEV では CYP1A2、CYP3A4 の活性が見られる一方、小腸由来 sEV では後者の活性は見られるものの、前者の活性はわずかであった。このことはそれぞれの P450 分子種のヒト臓器中発現量の絶対値とも対応していた。興味深いことに、midazolam の AUC を下げるのに十分な投与量の rifampicin をヒトに投与すると、肝臓由来 sEV に含まれる CYP3A4 タンパク質量が投与前に比べ 3-4 倍に増加し、肝での酵素誘導が再現されていた。さらに、肝臓由来 sEV を単離したあとの残りの画分 (non-liver sEV) でも CYP3A4 の増加が見えており、これらの増加は、過去の文献で報告されているヒト肝、小腸での CYP3A4 タンパク質量や mRNA 量の変化とも同レベルであった。このことは臓器由来 sEV を用いることによって、薬の投与による CYP3A4 の誘導を、肝臓と小腸とで区別して評価できることや、その結果として予想される基質

薬の AUC の変化を予測できる可能性を示している。実際、ご講演でも rifampicin による作用が誘導のみと仮定して計算される CYP3A4 基質薬の AUC 増加率と、midazolam での実測値とがよく相関することが紹介された。このほかにも、CYP2D6 や CYP3A5 の genotype と sEV での発現量や活性との相関、妊娠時の sEV での薬物代謝酵素、トランスポーターの発現変化とステロイドホルモンレベルとの関係なども紹介され、応用性の高さが印象的であった。一方で、管腔側に面する細胞膜に発現するトランスポーターの追跡など、sEV では困難と考えられるものもある。

これまでヒトで困難であった臓器中でのさまざまな変化の追跡が、血清中 sEV を使って可能となることを期待させる有意義なご講演であった。ADME 分野での sEV の応用研究も、今後さまざまな形で発展すると感じた。

(文責：金沢大学薬学系 加藤 将夫)

## IV. 認知症に対する創薬研究の現状と問題点

富田 泰輔 (東京大学大学院薬学研究科)

本講演では、東京大学大学院薬学研究科の富田 泰輔先生から、認知症に対する創薬の歴史と現状、今後の展望について幅広い解説があり、さらに当該研究におけるヒトのサンプルの重要性についても

お話しいただいた。以下は本講演の要旨である。

近年、認知症は世界的に増加しているが、現在のところ根本的な治療薬は存在

しない。認知機能障害の原因疾患のうち約 60%はアルツハイマー病（以下 AD）、その他に、脳血管性認知症、レビー小体認知症（以下 DLB）、前頭側頭葉変性症（以下 FTD）などが原因になっている。

1906 年、ドイツのアルツハイマーは、認知障害の女性の脳に、何かが溜まっていることを発見した（老人斑と神経原繊維変化）。ただし、これが認知障害の原因か結果かは、長い間不明であった。1990 年代になり、AD ではアミロイド $\beta$ （以下 A $\beta$ ）、タウ、DLB ではシヌクレイン、FTD ではタウ、TDP43、FUS が蓄積していることが判明。その後、1990～2000 年初頭にかけて、それぞれの認知症において、これら蓄積物の構成因子に関する遺伝子異常が見つかった。これらの知見によって、分子レベルでの創薬が行われるようになった。

APP 変異、PS1/PS2 変異により、A $\beta$  の産生が亢進し、凝集性が増加すること、また認知機能が健常な 100 歳超の高齢者に APP の変異が見つかり、この変異により A $\beta$  の産生が減少していること、が明らかになった。AD では、多くの場合 A $\beta$  の産生は一定だが加齢に伴ってクリアランスが低下する。一方タウは、AD だけでなく、ピック病 (Pick)、前頭側頭葉変性症 (FTD)、進行性核上麻痺 (PSP) などでも蓄積することが判明し、これらの疾病はタウの蓄積と神経細胞死が見られることから、「Tauopathy」と呼ばれるようになった。

以上から、AD では、A $\beta$  の遺伝子異常によって A $\beta$  の蓄積が起これ、その結果タウが蓄積して神経細胞死およびシナプス機能異常を起こす（二次性 Tauopathy）

と考えられている。

これらの結果を踏まえて、多くの創薬研究が行われている。A $\beta$  産生阻害、凝集阻害による疾患修飾、タウ分解促進、凝集阻害、クリアランス促進によるタウの処理、シナプス機能改善、神経細胞死の阻害による既存の症状改善などである。

しかしながら、低分子の A $\beta$  産生阻害薬は全て薬効がないか副作用のため開発中止となった。モデル動物で効果は見られるが、ヒトでは凝集した A $\beta$  が消失しない。現在、抗体治療薬の治験が行われているところであり、エーザイの、Aducanumab が承認されそうな様子になっている。また、イーライリリーの Donanemab という抗体も開発されており、これは A $\beta$  に特異的な 3-pyroglutamate に対する抗体で、PET Positron Emission Tomography（以下 PET）診断でタウの蓄積が中くらいの症例を対象に投与されて効果が報告されている。

一方タウに対する治療薬は、凝集阻害、クリアランス促進、産生を抑える、凝集体の伝播抑制（抗体、ワクチン）などが開発されているが、現在のところ効果のあるものはない。

近年 PET を用いて AD の長期経過が追跡できるようになり、脳内で A $\beta$ 、タウの変化が起きてから AD を発症するまでに、10 年を超える長期間を要することが明らかになってきた。これが AD 治療の困難性の一つであり、症状が出てからでは遅く、経過のステージに合わせた治療が必要と考えられている。

疾病修飾薬はADの病態悪化を抑えるが、症状は改善しないので、早めの投薬開始が必要であり、早期の分子レベル(A $\beta$ 、タウ、シヌクレインなど)診断法を開発することが必須である。現在、家族性ADに対して若年からの治療が試みられている。また健常なPET検査陽性者や高リスク症例への予防介入も行われており、健常者に対して認知機能テストを行って早期介入することも考えられている。PETや髄液検査による分子診断は既に可能になっているが、高価で侵襲性があるため、A $\beta$ 、タウ、TDP43などの血液診断法が開発されており、間もなく実用化する。

実験動物モデルとヒトとの治療効果の乖離は、長く謎であったが、近年はクライオ電子顕微鏡で、Tauopathyにおける様々な蓄積タンパクの繊維が識別可能になった。この方法で、実験動物に蓄積しているものと疾病患者に蓄積しているものの構造が同じではないことが明らかになり、分子レベルで疾病の原因が明確になっている。

発症までに長期間かかる原因についても、研究が進んでいる。ADにかかわる脳内の免疫システムとして、疾患特異的ミクログリア(DAM)の存在が明らかになり、これが疾患の発症予防に影響して

いることが推察されている。また、マウスとヒトではミクログリアの反応が異なるため、マウスの実験でヒトの長期病態による変化は解明できないのではないかと考えられている。

認知機能の健常な高齢者は、免疫機構によってこれらの病気から逃れているのではないかとの観点から、ヒトのサンプルを用いた創薬が行われている、今回FDAの承認対象になっているAducanumabは、健常高齢者の血液から採取したメモリーB細胞から作成された抗体薬である。この他にも、タウ、TDP43などに対するヒト抗体が同定、検討されている。また家族性ADのうち、ADの遺伝子変異があるにもかかわらず高齢で発症しないものがあり、原因検索が行われている。

最近では、抗体以外の方法によるA $\beta$ の消去法も研究されている。光触媒方式によりA $\beta$ に光酸化を起こし、ミクログリアに分解されやすくする方法が開発されつつある。

本講演では、認知症に対する研究は、様々な課題を克服して原子・分子レベルで病態を解明しつつあること、また創薬研究にヒトのサンプルを用いることの重要性について、包括的かつ興味深いお話しをいただいた。

(文責：東海大学客員教授 猪口 貞樹)



### (3) シンポジウム I

#### 「モデル細胞の薬物動態研究・薬効・毒性評価への活用に向けて」

##### S1-1 エクソソーム・マイクロ RNA と薬物誘導性毒性評価

横井 毅 (名古屋大学大学院医学系研究科)

##### S1-2 小腸 crypt 由来分化細胞を用いた消化管吸収予測系の開発

前田 和哉 (北里大学薬学部)

##### S1-3 毒性評価のためのモデル細胞の現状と可能性について

篠澤 忠紘 (武田薬品工業株式会社)

##### S1-4 ヒト iPS 細胞およびヒト生検由来腸管上皮細胞の開発と創薬応用

水口 裕之 (大阪大学大学院薬学研究科)

#### はじめに

本シンポジウムでは、「モデル細胞の薬物動態研究・薬効・毒性評価への活用に向けて」と題して、新規培養技術の開発やバイオマーカー探索を牽引しておられる4名の先生に、肝臓関連2題、腸管関連2題の最新のデータをご紹介いただいた。第28回 HAB 研究機構学術年会の大会テーマである「医薬品開発を指向したヒトモデル化への挑戦」に合致する話題をご紹介いただいた。

#### 【S1-1】横井 毅先生

「エクソソーム・マイクロ RNA と薬物誘導性毒性評価」というタイトルのもと、薬物誘導性肝障害における毒性細胞外小胞 (Extracellular vesicles, EVs, エクソソーム) の関与について紹介された。

まずは、コンカナバリン A (Con A) 誘発性肝炎マウスにおける EVs の免疫調節作用の関与を報告された。Con A 誘発性肝炎マウスにおいては、血清中 EVs

数が増加すること、炎症性サイトカイン産生が上昇することを示され、Con A 処理により増加する EVs 中マイクロ RNA の同定をされた。結果として、マクロファージ由来 EVs が、含有マイクロ RNA の細胞間輸送による炎症性サイトカイン産生調節を介して Con A 誘発性肝炎の病態調節に関与することを示され、EVs が自己免疫性肝炎の標的になるうることを報告された。

次に、血中マイクロ RNA の薬物性肝障害 (DILI) の予測におけるバイオマーカーとしての利用について紹介された。演者らは以前に、miR-143-3p 及び miR-218a-5p が重度の胆汁うっ滞性肝障害を呈するラット血漿中で早期段階より増加することを報告していたので、これらのマイクロ RNA の機能について解析した。その結果、miR-218a-5p が胆管細胞の増殖を抑制すること、miR-218a-5p が障害を受けた胆管細胞から血漿中に漏出することを示し、血漿中 miR-218a-5p の上昇

が胆汁うっ滞性肝障害の指標として有用なことを報告された。

非侵襲的バイオマーカーとしての EVs やマイクロ RNA の有用性が示され、今後のさらなる応用や可能性が期待された。

### 【S1-2】前田 和哉先生

「小腸 crypt 由来分化細胞を用いた消化管吸収予測系の開発」と題して、小腸上部の正常部位の残余検体を用いた、*in vitro* 評価系と、さらに献体サンプルに含まれる小腸肝細胞を用いた 3D スフェロイド培養系の構築とそれを用いた消化管吸収の評価についての報告をしていただいた。

現在市場に流通している医薬品の大半は経口薬によって占められているため、消化管吸収の評価は重要な項目となっている。消化管の吸収予測には代謝・輸送を加味した評価益が構築されることが望ましい。しかしながら現在汎用される *in vitro* 細胞培養系は遺伝子発現解析などの結果から必ずしも小腸の代謝・輸送活性を反映する評価系とはいいがたい。また、胴部実験も種差の壁が問題となる。

そこで演者らのグループは筑波大学医学医療系消化器外科の協力の下、患者出検体から小腸上部の正常部位の残余検体入手する体制を整え、*intact* な消化管に発現する代謝酵素・トランスポーターを発現する評価系の構築を進めてきた。残余検体は 2~3 検体/月という高頻度で入手できているとのことである。残余検体の供給体制の紹介のあと、演者らの最初の試みである、Ussing chamber を用いた薬物透過試験系での評価について、トランスポーターなどの機能発現とこの試験系によるヒト消化管吸収率の予測性が良好であったという解析結果について

報告があった。

しかしながら、余剰検体を直接用いる方法では、検体の新鮮さが重要なファクターであることも判明したため、演者はさらに、消化管 crypt 領域に存在する小腸幹細胞から 3D スフェロイド培養する系を検討していることを報告した。この培養手法は動物の消化管幹細胞からも同様に 3D スフェロイドを形成できるとのことである。また、マウスでは異なる部位の消化管から得られる 3D スフェロイドが採取元の部位の特長を有していることも確認出来ている。既にヒトサンプルでも相当数の 3D スフェロイドのストックを構築しているとのことである。本評価系を用いることで、ヒトと動物間で同一の培養条件による消化管吸収を部位特異的に検討できる可能性があり、腸管吸収の解析に新しい展開をもたらすことが期待された。

### 【S1-3】篠澤 忠紘先生

「毒性評価のためのモデル細胞の現状と可能性について」というタイトルのもと、演者のご所属先である武田薬品工業株式会社における *in vitro* 評価系開発の展開について特に肝障害予測を中心に幅広い系についてご紹介された。

最初にヒト肝キメラマウス由来肝細胞 PXB-cells を用いた胆汁うっ滞の評価系の報告があった。PXB-cells をサンドイッチ培養する系を用いて、多くの医薬品の胆汁排泄阻害を評価し、PXB-cells がトランスポーター機能の評価として有用であるとの結果を示された。

次に自社開発化合物での経験に基づき、発生頻度が低い重篤な薬剤性肝障害 (DILI) の予測について、ヒト肝臓オルガノイドを用いた予測性についての報告

があった。まずオルガノイド培養について技術開発の視点から概説をしていただき、ES・iPS細胞の普及に伴いオルガノイド培養の研究が飛躍的に進んでいることを紹介いただいた。その後、武田薬品工業が開発を進めるオルガノイド研究とそれに基づいて作成された肝オルガノイドの特性についての解析結果が示された。オルガノイドの作成は独自の方法によるものであり、肝実質細胞だけでなく非実質細胞も含む培養系となっているとのことであった。さらにこの肝オルガノイド培養技術を用いたDILI、特に特異体質性の肝障害予測について、自社開発化合物での経験も交え、報告がなされた。将来は様々な背景を持つドナーに由来するiPS細胞を準備し肝オルガノイドを作成することで、薬剤反応性を予測する“Clinical trial on dish”につながる成果と思われる。

最後に演者らが開発したスコアリング法である polygenic risk score (PRS) for DILI について、ゲノム情報から肝障害リスクの高いドナーを抽出することに有用なツールであることを解析事例とともに紹介いただいた。本手法と iPS 細胞由来肝細胞による DILI 評価を統合することで、ドナーの持つ反応性の一部を *in vitro* で模倣できる可能性があり、患者の肝障害リスク因子を特定する新たな安全性バイオマーカーへの貢献が期待された。

#### 【S1-4】水口 裕之先生

「ヒト iPS 細胞および生検由来ヒト腸管オルガノイドの開発と創薬応用」と題して、消化管吸収・代謝・排泄を評価するための、演者らが開発した 3 種類の *in vitro* 評価系の開発を紹介された。

これまで *in vitro* 腸管薬物動態試験に

は、ヒト結腸癌由来細胞株である Caco-2 細胞が汎用されてきたが、消化管における主要な薬物代謝酵素の CYP3A4 の発現レベルがほとんどないといった問題があった。演者らはまず、ドキシサイクリンでの発現誘導が可能な CYP3A4 を安定発現している Caco-2 細胞の樹立について紹介された。ドキシサイクリンでの誘導時の CYP3A4 遺伝子発現レベルはヒト生体小腸を超え、ミダゾラムを基質として用いた小腸アベイラビリティ (Fg) 値は 0.42 であり、ヒト小腸の Fg 値 (0.57 ~ 0.61) を凌ぐ代謝活性を有することを示された。

次に、ヒト iPS 細胞から分化誘導した腸管上皮細胞の開発状況について紹介された。これまでに演者らが開発した分化誘導系を紹介した後、最新の分化誘導法で作製したヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の機能について紹介された。最適化したヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞における CYP3A4 活性は、ヒト初代培養肝細胞 (48 時間培養) における CYP3A4 活性を数倍超えたものであり、極めて高い活性を示すことを紹介された。

最後にヒト十二指腸生検組織から作製した腸管オルガノイドを単層膜化した評価系の紹介をされた。ヒト腸管オルガノイド単層膜は極性とバリア機能を有した吸収上皮細胞からなる単層膜であり、CYP3A4 や CES2、MDR-1 (P-gp) をはじめとする薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子発現レベルはヒト成人十二指腸と同程度であり、CYP3A4・CES2 酵素活性や P-gp 輸送活性を有していることを紹介された。さらに、培地成分がヒト腸管オルガノイドの機能に大きな影響を及ぼすことを紹介された。

それぞれの評価系の特徴を活かしなが

ら、目的に適した *in vitro* 腸管薬物動態試験への活用が実現間近であると実感できた。

### おわりに

本シンポジウムでは、第 28 回 HAB 研究機構学術年会の年会テーマ”医薬品開発を指向したヒトモデル化への挑戦”のうち、特に *in vitro* 細胞培養系の医薬品開発への展開について、“モデル細胞の薬物動態研究・薬効・毒性評価への活用に向けて”と題して、4 名の講師の先生にご講演いただいた。

*In vitro* 細胞培養技術も、細胞資源としては樹立細胞株に限らず、ヒト iPS 細

胞や手術材料から提供いただく初代培養細胞の利活用も進んでおり、一方で細胞培養技術もオルガノイド培養など生体環境の模倣を指向した新規手法が広く用いられようとしている。

本シンポジウムではこのような培養技術の開発で最先端を行く先生方の最新の成果に触れることができた。ネットでの開催であったが、参加者からも多くの質問をいただき活発な討論になったと思われる。*in vitro* 細胞培養系が今後ますます医薬品開発へ展開されていくことが期待されることを実感するシンポジウムとなった。

(文責：崇城大学 石田 誠一  
大阪大学大学院 水口 裕之)

## (4) シンポジウムⅡ

### 「モデル解析の進歩が明らかにする新しい地平」

#### S2-1 セッションガイド

平林 英樹 (武田薬品工業株式会社)

#### S2-2 Preclinical PK/PD M&S approaches for the antisense oligonucleotide (ASO) and its derivatives

後藤 昭彦 (武田薬品工業株式会社)

#### S2-3 臨床研究情報を利用した疾患進行あるいは治療のモデリング：中枢神経疾患、COPD、循環器疾患

樋坂 章博 (千葉大学大学院薬学研究院)

#### S2-4 リガンド構造作成ツールでヒト CYP 代謝を精度よく予測する。ヒト CYP3A を例に

山添 康 (東北大学名誉教授, 内閣府食品安全委員会シニアフェロー)

#### S2-5 心臓シミュレータを用いた薬剤の催不整脈リスク評価

岡田 純一 (東京大学フューチャーセンター推進機構)

#### はじめに

モデル解析の発展は、企業における創薬戦略にも大きく影響を及ぼしてきた。1990年代初頭からコンピュータの演算処理速度 (CPU) は明確な上昇カーブを描き始め、その飛躍的な発展は、高性能パーソナルコンピュータを普及させ、一研究者のデスクトップ上で複雑な薬物動態解析までをも可能にした。さらに、2010年代に入ると、スーパーコンピュータが実用化されるようになり、産官学共同研究を中心にビッグデータを用いた新たな情報価値を生み出しており、近い将来における創薬戦略の新たな局面へと導いている。本シンポジウムでは、こうした技術をベースにした「モデル解析の進歩」

をテーマに取り上げ、企業およびアカデミアにおける研究の最先端でご活躍されている4名の先生方にご登壇頂き、研究事例をご紹介頂きながら、将来展望についてもご講演頂いた。それぞれ、ニューモダリティ (核酸) 医薬品におけるモデリング&シミュレーションの活用、大規模臨床データからのリバーストランスレーションによる医薬品の臨床的価値の再評価、医薬品の化学構造上の特徴からのCYP代謝の高精度予測法の開発、さらにはスーパーコンピュータを活用した心臓シミュレータを用いた医薬品の副作用リスクの評価法など、デジタル時代が可能にした多岐に渡る内容であった。いずれも、新鮮かつ斬新な研究報告であったた

め、オンラインながらも、演者と聴衆の間で活発な議論が交わされる盛況なシンポジウムとなった。

### 【S2-2】後藤 昭彦

次世代ニューモダリティ医薬品の潮流を牽引するポスト抗体医薬品として、核酸医薬品への注目が集まっている。演者である後藤先生からは、antisense oligonucleotide (ASO) の開発における、PK/PD モデリングの活用についてご講演頂いた。モデル核酸として、Malat1 を標的とした ASO と、その相補的 RNA との二本鎖体 (Heteroduplex oligonucleotide (HDO))、さらには HDO の相補的 RNA 鎖に DDS 素子として Cholesterol を化学修飾した Chol-HDO の PK/PD モデリングに関する社内研究事例を紹介頂いた。Chol-HDO をマウスに投与後の、標的臓器における Malat1 のノックダウン効果が、静脈内投与 72 時間までの短期的観測では用量に対して飽和が認められたのに対して、連続投与では用量依存的にノックダウンが認められた現象を解析するにあたり、観測部位における活性 ASO の濃度をベースに、Chol-HDO の体内挙動特性を考慮した仮想メカニズムをモデルに詳細に組み込む事で、複雑な現象を説明できるというものであった。観察臓器として、腎臓、肝臓および脳に着目しており、それぞれに特徴的な移行過程を設定する事で、各臓器にとどまらず、脳内の各機能部分の分布特性までも fitting に成功している事には聴衆からも驚きと称賛の声が挙がっていた。得られた検証結果から、非臨床における薬物動態評価試験を最適化し、候補品選択を効

率化にも貢献されているとの事であり、薬物動態評価を基軸とした核酸医薬品の創薬戦略の重要性を提言されていたのが印象的であった。

核酸医薬品の体内動態は、腎臓および肝臓を中心に、あらゆる臓器への分布によって決定されるが、その臓器移行メカニズムについては完全には解明されていない。さらに、DDS を目的とした化学修飾が施されるケースも多く、体内挙動を適切に把握するためには、開発する核酸の物理化学特性なども考慮した洞察力も求められる。核酸医薬品の体内動態を特徴付けする事は、ヒト体内動態へのトランスレーションの第一歩であり、ひいては臨床開発の成功にも大きく貢献できる可能性を秘めている。今回のご講演内容は、その課題にモデリング&シミュレーションという数学的手法を用いて取り組んだものであり、核酸医薬品の開発に従事する薬物動態研究者に有益な情報を与えるものであると感じた。

### 【S2-3】樋坂 章博

トランスレショナルリサーチの発展により、厳正かつ適正な臨床試験が進められるようになり、医薬品開発における臨床試験の成功確率の向上にも大きく貢献している。一方、実際に得られた臨床データからの回顧録的検証からのフィードバックによる医療の個別化への試みについては未だ報告例が乏しいのが現実である。演者である樋坂先生らは、臨床試験では被験者の背景因子がコントロールされている事から、個体間差の要因をより特定しやすい事に着目し、それらデータを再解析する事で、疾患、特に慢性疾

患者における背景因子や疾患バイオマーカー情報を、その時間的関係性のある共変量として抽出する研究に取り組みられている。その解析には、独自に開発された SReFT (Statistical Restoration of Fragmented Time course) を用いており、患者における推定疾患発生時からのバイオマーカーなどの動きに対して、数十年の経時的変化を推定し、その時間軸に添って患者の病態進行速度を背景因子別に推定できるというものであった。

ご講演では、アルツハイマー病、パーキンソン病、および COPD について本手法を適用した研究結果を紹介頂いた。疾患バイオマーカーの活用例として、COPD では%FEV1 が指標として一般的に用いられているが、今回の解析ではその指標と疾患進行との相関性は、初期段階の 10 年程度であり、それ以降では他の生活の質に関する指標がより疾患進行と相関する事を新たに見出した。他方で心不全については、個別化医療を指向して相互作用に焦点をおき、 $\beta$ 遮断薬や ACE 阻害薬などの薬物療法と運動療法の併用効果について矛盾がないか解析したところ、驚くべき事に、心不全による全死亡に対しては、ACE 阻害薬を使わない患者で $\beta$ 遮断薬と運動療法の間には相乗効果が認められた一方で、 $\beta$ 遮断薬を使わずに ACE 阻害薬を服用中の患者では運動療法はむしろ強く負に作用するという結果が得られたとの事であった。本結果の原因については更なる検証が必要であると考えられるが、いずれの結果もこれまでの一般的な医療方針などにおける既成概念を覆すような結果であり、医療現場にも大きな衝撃となる一石を投じるものと感じた。

#### 【S2-4】山添 康

現代の製薬企業における創薬戦略には、*in silico* 技術の活用は欠かせない。CytochromeP450 (CYP) による薬物代謝は、体内動態を決定する主要因であるために、創薬早期段階において CYP 代謝について最適化する事が今や定石となっている。近年では CYP 群の結晶構造も解明され、化合物との分子的相互作用情報を *in silico* により解析する事により、代謝による体内動態的欠点をスクリーニングする手法が広く採用されている。本領域でも、コンピュータによる解析が基盤となるため、機器のスペックなどへの依存度は高い。それに対して、今回山添先生より、研究者が汎用的なコンピュータ上で簡単に代謝活性部位を予測できる手法について興味深いご講演を頂いた。

近年構築された手法は、CYP の recombinant 酵素を用いた、20 年以上に渡る *in vitro* 試験のデータと研究経験を基に、医薬品の化学構造の代謝的活性部位と CYP 構造上の重ね合わせを、ベンゼン環を多数模したような hexagonal-grid 状の図式として再構築し、その重なり具合から代謝活性部位を推定するというものであった。特筆すべきは、特にトレーニングの必要なソフトウェアを用いるのではなく、汎用されている化合物の描画ソフトを用いて、視覚的なドッキングを平面的に、一部は立体的に実践し、考察する事により構造上の代謝活性部位を予測するというものであった。過去の経験から 1000 化合物以上の化合物をトレーニングセットとしても、ほぼ完全に既知の代謝活性部位を予測できたという事には驚きであった。同様の結果が、1A

や 2C など、他の分子種でも適応できる事を既に見出されているという事であり、今後の報告が期待される。聴衆から Mechanism-based Inhibition (MBI) の予測の可能性を問われたところ、マクロライド系医薬品群における MBI の有無をも確認できる可能性を、Erythromycin と Clarithromycin の MBI 現象の差異を例に挙げて、grid 上の cavity における化合物の固定強度から説明できると回答されていた。MBI については、十分な予測性の高い手法が提案されていないという現状であり、今回のご報告は非常に興味深いものであった。

昨今、新 Digital 時代の到来も予感させる中で、膨大な情報と経験に基づいたアプローチで、ここまで精度の高い解法を導きだされているのには圧巻と言う他の言葉は見つからなかった。このような手法は、化学研究者の『目利き』を鍛え、化学構造に対する洞察力の向上にも非常に効果があるはずであり、高い技術を有する薬物動態研究者や化学研究者の育成にも繋がるのではないかと感じた。

#### 【S2-5】岡田 純一

Torsade de Pointes (TdP) とは、致死性不整脈に発展する可能性が高く、薬物の副作用の中では最も重要視すべき事象である。しかも、汎用されている *in vitro* 評価系を用いれば、偽陽性を示す化合物が多い事もあり、臨床での Thorough

QT/QTc 試験は開発上の大きな負担となっており、有益な医薬品創出の機会の損失にも繋がっている。この度、岡田 純一先生より、心臓シミュレータを用いた薬剤の催不整脈リスク評価について、COVID-19 治療薬候補として注目されている、クロロキン/ヒドロキシクロロキンの心臓への副作用リスクに関する予測を実例として交えながらご講演を頂いた。

クロロキンは心臓への副作用領域への懸念から用量が上げられず、大規模臨床試験でも実際の効果が確認されなかった医薬品である。開発された心臓シミュレータは、2200 万を超える細胞モデルのデータをベースとして、シミュレータ解析により既存薬でのバリデーションを実施しているとの事であった。本シミュレータにより、《臨床用量》<<《in vitro 抗ウイルス濃度》<<《シミュレータによる心臓副作用予測濃度》、という結果が算出されたとの事であった。即ち、クロロキンの安全域を過小評価していた事が、臨床効果が得られなかった原因という考察であった。また、この安全域は、不整脈治療薬の Verapamil や Mexiletine の併用により、より拡大するとのシミュレーション結果を得たとの事である。ビッグデータ解析により、創薬や医薬品開発の成功確率を高める事が検討されているが、今回の報告はその具体的な成功例として非常に興味深いものであった。

(文責：武田薬品工業株式会社 平林 英樹)



## (5) シンポジウムⅢ

### 「医薬品開発研究に適用できるバイオマーカー研究」

#### S3-1 リキッドバイオプシーを用いた薬物動態個人差の予測とテーラーメイド医療への応用

廣田 豪 (九州大学薬学研究院)

#### S3-2 ファーマコゲノミクスに基づく重症副作用の予測

薮田 泰誠 (理化学研究所 生命医科学研究センター)

#### S3-3 抗悪性腫瘍薬の効果・毒性と遊離形血漿中濃度

藤田 健一 (昭和大学薬学部)

#### S3-4 予測に基づく効率的な医薬品開発

寺尾 公男 (中外製薬株式会社)

#### はじめに

疾患の診断、医薬品の Mode of Action (MoA) の理解、薬物の有効性・安全性を適切にコントロールするためには、適切なバイオマーカーの開発は必須の検討項目となっている。患者にとって、効果を最大化し、かつ副作用のリスクを最小化するための用法用量の設定は暴露-反応関係に基づいて検討される。それはまず、患者の薬物動態に基づいて考察され、その後、動態関連因子または疾患関連因子の遺伝子変異の解析・解釈が加わることで、薬物応答の個体間変動を説明することが可能となった。個々人の疾患を遺伝子で表現するためにバイオプシーで得た限りあるサンプルを効率的に解析し治療に導くために Next Generation Sequencer (NGS) などの Multiplex Assay Platform が活用され、近年では血液中のマーカーをもとに疾患部位の遺伝

子変異を外挿するリキッドバイオプシーも活用されている。

本講演では4人の演者から治療につなげるための検査方法と測定項目の意義ならびに予測技術の活用事例を紹介した。

#### 【S3-1】 廣田 豪

薬物動態関連遺伝子機能の個人差の要因解明は、薬物治療の個別適正化に重要である。遺伝子多型のみでは説明のつかない個体間変動が残されていることが大きな要因の一つであり、近年新たな遺伝子機能の変動要因として microRNA (miRNA) が注目されている。miRNA は約 22 塩基からなる内在性 non-coding RNA である。miRNA は様々な遺伝子発現を制御している一方で、その発現量は個体間で大きく異なるという報告や、miRNA は血漿中に分泌しており、癌などの場合血漿中 miRNA 量は癌組織に

における miRNA 発現量の変動に基づいて変化するという報告がある。近年では、複数の薬物トランスポーターが miRNA により発現制御されていることが明らかとなっている。その一方で、miRNA をバイオマーカーとする場合は、解析対象遺伝子が発現する臓器において miRNA 解析を行う必要があることから、侵襲性の観点から実施が困難である近年、血液中の exosome を用いて miRNA を定量する研究が行われ、課題は対象臓器特異的 exosome の単離であった。消化管由来の exosome を、消化管特異的な膜抗原である糖タンパク質 A33 (GPA33) を用いた免疫沈降による分離する手法を確立した。BCRP の基質薬物であるスルファサラジン (SASP) の血中濃度時間曲線下面積はヒト末梢血から得た total exosome 中の miR-328 量と相関を示さなかった一方で、消化管特異的な GPA33 による免疫沈降後の exosome 中 miR-328 量とは正相関を示した。このことから、臓器内における薬物動態関連遺伝子の機能予測にリキッドバイオプシーによる臓器特異的な exosome 内 miRNA 定量が有用な手法となることが示された。本研究で確立した手法は、他の臓器由来の exosome の分離と miRNA 定量に応用することが可能と考えられることから、幅広いテーラーメイド医療への展開が期待できる。

### 【S3-2】 荻田 泰誠

平成 27 年度から令和元年度において医薬品医療機器総合機構で集計された、副作用による健康被害 6,472 件の器官別大分類の内訳では、皮膚及び皮下組

織障害が第一位であった (2,464 件)。その中の約 20% を占める重症薬疹であるステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) の致死率はそれぞれ約 5% 及び 30% という報告があり、極めて予後が悪い。全ての医薬品は薬疹を起こす可能性があり、治療開始前に薬疹の発症リスクを予測することは重要な課題である。ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) は、ヒトの免疫にかかわる重要な分子である組織適合性抗原であることが知られている。HLA は数多くの遺伝子で構成されており、それぞれの遺伝子が数十種類の異なるタイプ (アリル) を有しているため、遺伝子の組み合わせ (ハプロタイプ) は数万種類とも言われている。これまでに薬疹発症リスクと関連する多くの HLA アリルが報告されている。一方、ゲノム情報に基づく precision medicine の実現においては、薬物動態関連分子の遺伝子多型を評価することが重要である。演者らは、次世代シーケンサーを用い、60 種類の薬物代謝酵素、37 種類の薬物トランスポーターを含む薬物動態関連 100 遺伝子をターゲットとした網羅的ターゲット・リシーケンス解析パネルを開発した。本解析パネルは、薬物動態関連遺伝子の網羅的な変異探索を可能とするのみならず、全ゲノムシーケンシング (WGS) や全エクソームシーケンシング (WES) よりもコスト、時間及び解析負荷を低減することができる。すなわち、ゲノム DNA サンプルを採取する臨床研究や治験において、薬効の変動や有害事象の発現の原因となる遺伝子多型やレアバリエントの探索研究に適用可能

な強力なツールとなることが期待される。

### 【S3-3】 藤田 健一

多くの抗がん薬の臨床研究においては、アルブミンなどの血漿中蛋白質に結合した結合型と、結合していない遊離形の総和である総血漿中濃度を測定し、その効果や毒性に対する意義を検討する。しかしながら、薬効や毒性に関連するのは遊離形である。本講演では、遊離形濃度測定の意義が議論された。

腎機能が低下したがん患者の治療においては、主として肝消失型の抗がん薬が選択される。イリノテカンの活性代謝物である SN-38 は肝消失型である。しかしながら透析を施行中のがん患者における SN-38 の消失速度は、健常腎患者の約 1/10 であった。1) OATP1B1 による SN-38 の肝細胞への取り込みの尿毒素による阻害、及び 2) 尿毒症患者の血漿中物質による OATP1B1 の発現抑制に起因する、SN-38 の肝取り込みクリアランスの低下が原因と考えられた。透析がん患者における遊離形血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>u</sub>) は健常腎患者と比較して 4.38 倍にも上昇し、1) OATP1B1 による SN-38 の肝取り込みクリアランスの低下、及び 2) 尿毒素による SN-38 の蛋白結合阻害を介した遊離形分率の上昇に起因すると考えられた。以上は、肝消失型薬物であれば腎障害患者にも比較的安全に投与できるとする従来の常識が、イリノテカンには全く当てはまらないことを示す世界初の知見である。

レゴラフェニブは転移・再発の結腸・直腸がんの治療に用いられる経口のマルチキナーゼ阻害薬である。本抗がん薬は

肝の CYP3A により親化合物とほぼ同等の薬理活性を有する M-2 に、さらに M-5 に変換される。レゴラフェニブと両活性代謝物の総濃度基準の AUC<sub>t</sub> と AUC<sub>u</sub> と治療効果や毒性の関係を調べる前向きな臨床研究によると、M-2 と M-5 の血漿中遊離形分率はレゴラフェニブの約 10 倍であった。Day1 における AUC<sub>t</sub> 値はレゴラフェニブ、M-2、M-5 の順であった。一方 AUC<sub>u</sub> は血漿中遊離形分率を反映して M-2、M-5、レゴラフェニブの順であった。M-2 または M-5 の AUC<sub>u</sub> が全患者の平均より高い患者においては、低い患者と比較して無増悪生存期間が有意に短かった。有害事象に起因する治療中止により無増悪生存期間が短くなっていた。

遊離形濃度の概念は旧来から存在するが、これらの知見は薬物の体内動態や薬物応答を議論する際の遊離形濃度測定の意義を再認識させるものであった。

### 【S3-4】 寺尾 公男

医薬品開発のコスト増大と成功確率の低下が顕在化している状態化で、効率的な研究開発が求めに対する打ち手の一つとして Model Informed Drug Development (MIDD) を用いた仮説-検証型の開発戦略が求められている。

Modeling & Simulation (M&S) を用いた投与量予測、薬効予測あるいは患者集団の絞り込みが可能となる。経験則に基づいた PKPD 解析、PBPK 解析など多くの解析は論文あるいは自前の実験データを用いてその精度を高めることで開発戦略を定量的に表現する手段として活用されてきた。臨床開発において最初に

証明すべき仮説は PoC の取得であり、モデル動物あるいは *in vitro* 実験から示唆された薬効成績をヒトで再現するための投与量、患者集団特定と効果・安全性に関するバイオマーカーの特定が重要である。

分子標的薬の開発においては「病気を分子に置き換えて考える」ことが必要であり、それらをコンピュータで再現するために QSP モデルの確立に加え、モデルの不確定要素を減らすためにヒト生体試料を用いた非介入研究、*in vivo/vitro* 試験を実施しモデルの精緻化を行っている。

分子標的薬の開発において標的組織への薬剤の到達性（膜透過性）、標的部位での薬剤応答（薬力学バイオマーカー）、疾患症状を代替えるバイオマーカーの関係性を解析し新薬の用法用量と対象患者集団を Phase 2 までに特定することが重要と考えている。

従来の検証型で治験を繰り返す医薬品開発から次世代においては予測化学による仮説検証型医薬品開発へのパラダイム

シフトが起こりつつある。

## おわりに

「Right Dose to Right Patients at Right Timing」これは誰もが納得する適切な医薬品の開発・使用のコンセプトである。適切な治療法の創薬のためには疾患理解の深耕が欠かせない出発点である。これを達成するためには疾患部位で効果を発揮する薬物濃度の維持が必要となり、その薬物濃度を維持するための血中薬物動態を予測することが必要となる。そのときに薬効を定量的に表現する代替え指標すなわちバイオマーカーの経時的測定による濃度—反応曲線の予測が多くの疾患で求められることとなるといえる。また、効果の期待できる患者集団の特定についても疾患多様性を分子で表現することが解決策となっている。バイオマーカーの役割の重要性が浸透した中、生体試料の適切な前処理やバイオロジー理解、暴露—反応関係の理解を駆使した新薬創出がさらに進むことが期待される。

(文責：昭和大学 藤田 健一  
中外製薬株式会社 寺尾 公男)

## (6) シンポジウムIV

### 「1 細胞レベルの微小空間解析による新たな生理機能の理解」

#### S4-1 1 細胞マルチ分子フェノタイピング技術の開発

馬場 健史 (九州大学生体防御医学研究所)

#### S4-2 最先端量子ナノ材料による幹細胞・エクソソーム蛍光イメージング

湯川 博 (名古屋大学未来社会創造機構 ナノライフシステム研究所)

#### S4-3 1 細胞・大規模トランスクリプトーム解析による医薬品開発の加速化

安田 賢二 (早稲田大学理工学術院)

#### S4-4 マイクロ流路技術を利用した W/O ドレップレット・マイクロゲルドロップ作製とスクリーニングへの応用

石毛 真行 (株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ)

#### はじめに

医薬品開発において様々な *in vitro* の細胞実験、PK 測定・解析、バイオマーカー探索などが必要であり、これらを検討する上で分析技術の向上、進歩がコア技術として重要であります。特に 1 細胞レベルで起きている現象をとらえること、理解することが生命現象の解明のみならず、医薬品開発や診断、治療においても有用な知見になります。近年、細胞治療も盛んに行われるようになり、細胞レベルで分析、モニターすることはますます重要になってきております。本シンポジウムでは 1 細胞レベルでの分析やイメージング技術、細胞応答の探索を実現化する先進的な方法について 4 名の先生方にご登壇いただき、最新技術の詳細から具体的な活用事例をご紹介していただきました。

#### 【S4-1】馬場 健史

一般的な動物細胞を測定試料として、nano-LC-MS/MS を基盤とした代謝物あるいはタンパク質の高感度計測技術及び試料調製・試料導入技術を統合させたシングルセル分子フェノタイプ解析システムについてお話をいただきました。

近年、次世代シーケンサーの技術革新に伴い、ゲノム及びトランスクリプトーム情報は 1 細胞レベルで取得できるようになってきている。一方、プロテオーム及びメタボロームは、生命システムを理解するための重要分子であるが、これらの分析手法は PCR のような観測対象物の増幅操作ができないため、細胞内に存在する膨大な種類の分子種をそのまま検出する必要がある。そのためには分析システムのさらなる高感度化及び周辺技術の発展が必要不可欠である。MS の絶対感度の向上は限界にきていることから、

MS 以外の部分について高感度化に向けた改良検討について紹介していただいた。具体的には (1) 顕微鏡下で標的とする生細胞を迅速に単離・回収する技術、(2) サンプルロスや低減させた微小空間内での前処理及び微量試料導入技術、(3) nano-LC/MS/MS による超高感度分析技術についてである。ナノピペットシステムの開発、カラム内径のダウンサイジング、イオン化・MS 部分の検討、試料プロセスの微小化、微量試料直接導入システムの開発過程について詳細なデータ・技術紹介があり、これらの技術を組み合わせることで HeLa 1 細胞 から、100 種の代謝物 (50 種の親水性代謝物及び 50 種の疎水性代謝物) あるいは 100 種のタンパク質 (リボソームや細胞骨格タンパク質、一部の酵素など) の検出を可能にしている。

一般的な動物細胞から検出された代謝物やタンパク質の数は限定的ではあり、内部標準物質の選定含めて定量性へのハードルはかなり高いが、さらなる技術改良によって 1 細胞分子フェノタイピング技術の可能性が期待される講演でありました。

#### 【S4-2】湯川 博

最先端蛍光ナノ材料である量子ドット (Quantum Dots : QDs) を用いた幹細胞及びエクソソームに対する *in vivo* 蛍光イメージング技術とその活用例についてお話をいただいた。

QDs による細胞標識方法として、生体内で脱離しやすい細胞表面への結合だけではなく、グルコーストランスポーターなどを利用して細胞やエクソソーム内に

QDs を取り込ませる方法が確立されている。種々の細胞種 (体制幹細胞、iPS 細胞など) に短時間で、高効率に導入することができ、さらに細胞毒性についても評価され、動物レベルではあるが安全性も確認されている。QDs は生体の透過性が高い近赤外領域 (700~900 nm 付近) に強い蛍光を有し、マウスに蛍光ラベルした細胞を投与した後の全身の蛍光イメージングデータが取得され、集積臓器や細胞の局所分布について鮮明なデータが得られていた。現状、マウスやラットなど小動物には十分適用できる手法である。

本法は細胞の体内動態を簡便に安全に評価する方法として有用であり、生命科学の解明のみならず、体内動態、特に分布を評価することが求められている再生医療等製品 (細胞治療) の分野において申請資料への適用も期待できる。そういった点でも製薬会社の参加者からの質問が多く、細胞製品を医薬品開発する上で非常に興味深い内容であった。ヒトを含めた大動物への応用、定量性など医薬品開発や診断・治療方法の最適化に適用するには多くの課題があるが、基礎と臨床を繋げて生命現象を理解する上で期待できる有望な技術でありました。

#### 【S4-3】團野 宏樹

かつて理化学研究所において開発された日本発のシングルセル・トランスクリプトーム解析技術及びそれを用いた生命現象の理解や医薬開発への応用への展開についてお話をいただいた。

本技術は、1 細胞バーコード化、次世代シーケンシング、大規模科学計算、バイオインフォマティクスそれぞれの領

域をオリジナルに最適化することにより、最終的には、数千個の細胞集団に属する個々の細胞の全遺伝子の発現量を網羅的に定量化することを可能としている。この技術力の高さは、シングルセル・トランスクリプトーム解析にかかる国際ベンチマーキングのコンペにおいて精度指標と総合スコアにおいて1位を獲得したことからもうかがえる。実際に、この技術を用いることによって、ヘテロな細胞集団を遺伝子発現プロファイルより細胞数が少数の集団であっても確実にクラスタリングできることを実証している。

これらの技術を用いて、例えば創薬への展開としては、細胞に化合物ライブラリー等極めて多数の化合物を処理した後に、各 well での全遺伝子発現データを測定し、その発現プロファイルの動きに基づいてパスウェイ解析等を通じ、化合物が有している潜在的な薬理活性を引き出すことができるため、新薬の **drug screening** や **drug repositioning** の領域において強力なツールとなることが期待される。また、再生医療領域において、細胞の品質を如何に均一化するかは、細胞の性質を記述するにしても極めて多数のパラメータがあることから、定義が困難であった。そこで、シングルセル・トランスクリプトーム解析の技術を用いることで、細胞の各ロットにおけるヘテロな細胞集団の構成をクラスタリングにより定量的に知ることができ、さらに実際に必要な細胞集団を代表するバイオマーカーを遺伝子発現データの特性より明らかにすることで、少数のマーカー遺伝子を用いた品質保証を実現化することができる。さらには、培養のかなめとなる培

地の選択について、ハイスループット化された細胞培養システムを用いて、一気に多種の培養条件による細胞培養を行い、各条件での細胞側のトランスクリプトーム解析により、その細胞にとって最適な培養条件を探索する方法論も確立しており、今後本技術の更なる発展が期待される。

#### 【S4-4】石毛 真行

**Water-in-Oil (W/O)** ドロップレットを用いた微小閉鎖空間における少数の細胞封入技術と、均質なドロップレット形成を可能にするマイクロ流路チップという新しいデバイスを活用し、それらを組み合わせることで、新しい細胞ソーティング技術を開発した経緯と今後の応用についてお話をいただいた。ドロップレットは外界から隔離された微小空間を形成できるため、シングルセルの遺伝子発現解析や1個～少数の細胞から分泌されたものをトラップする空間としての活用等が考えうるため、1細胞メタボロミクスへの展望も開ける技術であると考えられる。また、細胞の分離の観点に立った場合、従来型のセルソーターと比較して、細胞そのものが**W/O**ドロップレットにより守られている分、細胞へのダメージが少なく無菌でのソーティングが可能となっている。さらには、**W/O**ドロップレットごとソーティングするため、細胞単体のみならず、スフェロイドのままソーティングすることも可能であり、サイズの均一なスフェロイドだけを回収して、できる限り条件の統一された培養を実施することにも活用可能である。さらには、細胞ダメージが少ない性質を活用して、

複数回ソーティングすることにより、細胞集団をより純化することができることもあり、希少な細胞の単離解析にも威力を発揮すると考えられる。

本技術を用いることで、W/O エマルジョンの中で微生物を培養し、細胞ごとの遺伝子発現・メタボロームの情報を取得することで、有益な化合物を大量に産生可能な細胞だけを単離し、医薬品の創製に利用したり、ヒト由来細胞を分離後 W/O エマルジョンで隔離してオミックス解析することで、細胞ごとの遺伝子発現と機能解析を同時に実施することもでき、より詳細な生体情報やヘテロな細胞集団の詳細な情報を定量的に得ることができる点で今後とも幅広いアプリケーションが期待される。

## おわりに

生命科学、医薬品開発を推進する上では生命現象を捉える分析技術の革新、進歩がコア技術として重要であります。特に1細胞レベルで起きている現象を理解するには必須な技術で、アカデミアを中心にベンチャー企業など日進月歩で技術革新が行われていて、最先端の現状を知ることができました。いずれのご講演にも質問が多く寄せられ、参加者の関心の高さが表れていました。最先端であるがゆえに解決すべき課題もあり、今後ますますの技術革新により生命の細胞内で起きている現象が解明され、より良い医薬品開発、治療や診断に結びつけられるものと期待します。

(文責：北里大学 前田 和哉  
大塚製薬株式会社 梅原 健)



## (7) 一般講演 (ポスター発表)

第28回学術年会の一般講演は、バーチャルポスター会場を設置し質疑応答もブレイクアウトセッションを使って各演者と討議できるようにしました。組織委員のご尽力により21演題が集まり、参加者の間で熱心な討議が行われました。

また、3名の選考委員による投票の結果、ベストポスター賞は、以下の3件が選考されました。

1st prize	白柳 智弘先生 (千葉大学大学院医学薬学府)
2nd prize	陳野 莉子先生 (崇城大学大学院工学研究科)
2nd prize	神 亮太先生 (千葉大学大学院薬学研究院)

### ポスター演題

- P1 新規肝毒性検出ツールとしての高酸素透過性・低吸着性を有する培養プレートの有用性評価  
竹村 晃典 (千葉大学大学院薬学研究院)
- P2 消化管の CYP3A を介した薬物相互作用の生理学的薬物速度論モデルを用いた予測  
山田 真起子 (第一三共株式会社)
- P3 新規メカニズムのナノ粒子を用いた造腫瘍性細胞の排除に関する研究  
陳野 莉子 (崇城大学大学院工学研究科)
- P4 ガラクトース培地と一過性低酸素の組み合わせによるミトコンドリア膜透過性遷移を加味した新規ミトコンドリア毒性評価系の構築  
池山 佑豪 (千葉大学大学院薬学研究院)
- P5 ヒト iPS 心筋細胞から作成した三次元心筋組織による収縮評価系の構造  
山崎 大樹 (国立医薬品食品衛生研究所薬理部)
- P6 Organ-on-a-Chip を用いた毒性試験系への応用  
江尻 洋子 (Mimetas Japan 株式会社)
- P7 SReFT によるバイオマーカーを用いたパーキンソン病長期病態モデル構築  
神 亮太 (千葉大学大学院薬学研究院)
- P8 胆汁うっ血毒性評価に向けたヒト凍結肝細胞における機能的な毛細胆管形成のための培養法の確立  
堀内 新一郎 (国立医薬品食品衛生研究所薬理部)
- P9 マイクロプラスチックの人体影響評価  
鈴木 優正 (東京大学大学院工学系研究科)

- P10 ヒト iPS 細胞由来肝細胞スフェロイドの長期培養と高機能化  
花田 三四郎 (横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科)
- P11 骨粗鬆症治療薬の安全性評価に用いる細胞アッセイ系構築を目指した基礎的検討  
前田 光平 (崇城大学大学院工学研究科)
- P12 がん細胞の三次元培養を用いた薬剤耐性克服薬スクリーニング系の開発に関する研究  
千歳 盛一郎 (崇城大学大学院工学研究科)
- P13 認知症に効く漢方薬スクリーニング：オウバウとオウレンの有効可能性  
小金沢 紀子 (群馬大学大学院医学系研究科)
- P14 胆汁排泄機能を備えた肝細胞の三次元培養系を用いた薬物動態に関する基礎研究  
親富祖 亮太 (崇城大学大学院工学研究科)
- P15 3次元スフェロイド培養系を活用した消化管吸収評価系の構築に向けた基礎検討  
道場 一祥 (東京大学大学院薬学系研究科)
- P16 部分腎摘マウス心臓石灰化評価への Computed Tomography (CT) 及び  $^{18}\text{F}$ -NaF Positron Emission Tomography (PET) 活用  
渡邊 リラ (第一三共株式会社)
- P17 カンゾウ (甘草) による心臓作用の電気生理学的評価：ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートおよび慢性房室ブロック犬モデルを併用したリバーstransレーショナル研究  
中瀬古 (泉) 寛子 (東邦大学医学部)
- P18 HLA 多型依存的な薬物毒性のリスク評価における HLA を導入したケラチノサイトの有用性の検討  
白柳 智弘 (千葉大学大学院 医学薬学府)
- P19 キメラ HLA 導入マウスを用いた特異体質薬物毒性の評価  
風岡 顯良 (千葉大学大学院薬学研究院)
- P20 肝繊維化 *in silico* モデルの開発  
吉澤 美沙 (東京大学大学院工学系研究科)
- P21 肝特異的トランスポーターSLC17A2 の基質探索のための哺乳発現細胞の構築  
梨本 遥馬 (東京大学大学院薬学系研究科)

## 4. 第29回HAB研究機構学術年会のお知らせ

### 学術年会開催にあたって

学術年会長 檜杖 昌則 (ファイザーR&D 合同会社)

第29回HAB研究機構学術年会を、令和4年5月19、20、21日の3日間の日程で昭和大学上條記念館を会場とし対面式で開催する予定です。第29回学術年会では、Microphysiological System (マイクロ生体機能システム/生体模倣システム)を用いた創薬研究・医薬品安全性評価の現状と展望を主題として、2日間にわたり、招待講演、特別講演ならびにシンポジウムを企画し、第一線でご活躍の先生方をお招きして最新の状況と今後の展望について議論させていただくことができれば

と考えています。なお、3日目には広く一般市民の皆様を対象として、公開シンポジウムを開催する予定です。

本年および昨年の学術年会はコロナ禍のためオンラインでの開催となりましたが、来年の学術年会では、オンサイトで熱い議論を交わすことができることを期待し組織委員の先生と企画を進めてまいります。詳細が固まり次第、HAB研究機構ホームページ等でご案内いたしますので、どうぞよろしくお願いたします。

#### 第29回学術年会組織委員 (五十音順・敬称略)

学術年会長 檜杖 昌則 (ファイザーR&D 合同会社)

#### 組織委員

- 石田 誠一 (崇城大学生物生命学部)
- 梅原 健 (大塚製薬株式会社)
- 金森 敏幸 (産業技術総合研究所生命工学領域)
- 木内 祐二 (昭和大学医学部)
- 楠原 洋之 (東京大学大学院薬学系研究科)
- 酒井 康行 (東京大学大学院工学系研究科)
- 月見 泰博 (あすか製薬株式会社)
- 中島 美紀 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
- 長坂 泰久 (アステラス製薬株式会社)
- 平林 英樹 (武田薬品工業株式会社)
- 渡邊 伸明 (第一三共株式会社)

## 5. HAB 研究機構 会員の頁

HAB 研究機構では多くの賛助会員・正会員の皆様との共同研究を行っております。  
このコーナーではそういった皆様から頂きました研究報告や研究所・教室の御紹介、  
その他ヒト組織の有効利用に関する事など、多岐に渡る御意見・感想を掲載しています。

### あすか製薬株式会社 湘南研究所の紹介

あすか製薬株式会社 湘南研究所

代田 和彦

#### はじめに

あすか製薬株式会社は 1920 年に横浜市にて創業者 山口八十八が、前身である「帝国社臓器薬研究所」を創設したことから始まりました。動物の臓器から有用な医薬品を創り出すという独創的な発想により、ホルモン製剤の研究・製造・販売を開始し、1922 年には、今もなお当社の基盤製品である甲状腺機能低下症治療剤「チラーヂン」を世に送り出しました。その後、2005 年にはグレラン製薬と合併してあすか製薬が発足しました。あすか製薬では経営理念である「先端の創薬を通じて、人々の健康と明日の医療に貢献する」を基に、内科、産婦人科、泌尿器科の重点 3 領域に特化したスペシャリティファーマを目指して緊急避妊薬「ノルレボ」、難吸収性抗菌薬「リフキシマ」、子宮筋腫治療剤「レルミナ」などの価値ある医薬品を提供しております。近年では特に女性のヘルスケアへのさらなる貢献がこれからの社会の繁栄に必要と考え、女性の QOL (Quality of Life: 生活の質) 向上をサポートすることを当社の提供価

値の一つとし、その使命を果たすべく業務に取り組んでおります。

創薬研究は長らく川崎研究所にて行っていましたが、創薬研究機能の強化及び再構築やオープンイノベーションの積極的な活用を目的として、創立 100 周年を迎えた昨年 4 月に湘南ヘルスイノベーションパーク (湘南アイパーク) に移転し、あすか製薬 湘南研究所として新たな船出を迎えました。ホルモン製剤のパイオニアとしての 100 年経っても変わらないあすか製薬の DNA とオープンイノベーションの積極的な活用を融合させることにより、新たな 100 年においても創薬を通じて社会に貢献すべく業務を執り行っています。あすか製薬 湘南研究所は、創薬研究に携わる部門として合成研究部、応用創薬研究部及び薬物動態・安全性研究部、製剤開発部門として製剤開発部及び製剤技術部、プロジェクトの管理・推進を担当する研究統括部から構成されております。以下にヒト組織の研究利用に強く関わる応用創薬研究部及び薬物動態・安全性研究部の研究業務について紹

介させていただきます。

### 応用創薬研究部の業務

応用創薬研究部では、化合物の探索段階から医薬品の承認申請に必要な非臨床薬理試験業務までを担当しています。当社の重点領域の中でも特に産婦人科及び泌尿器科疾患領域に注力して日々研究を行っており、部内では大きく *in vitro* 研究チーム及び各疾患領域の *in vivo* 研究チームの3つに分かれて仕事をしています。各チームはそれぞれの専門性に基づき研究上の課題に取り組んでおりますが、その課題を解決するために専門領域が異なるチーム間でも頻繁に議論を交わしています。非臨床薬理試験においては、想定している薬理メカニズムの非臨床-臨床間でのギャップを埋めるため、非臨床動物における *in vitro/in vivo* データの収集、ヒト由来細胞株や生体試料を用いて評価した作用機序がヒトに外挿できるか、更には臨床試験で検証可能であるかを念頭において研究計画を立てています。そのアプローチのひとつとして、現在検討している研究テーマでは最終的に臨床試験で得られたヒト血液を用いて薬理作用を検証することを目標として、ヒト新鮮血液を用いた *in vitro* 実験を実施しております。当社では従来ヒト新鮮血液を研究目的で利用する際には社内ボランティアから血液の提供を受けていましたが、湘南アイパークへの移転をきっかけに同パーク内に入居している HAB 研究機構 ヒューマンティッシュセンター (HTC) にて運営されている研究用ヒト新鮮血供給システムより入手することと致しました。事前に HTC といく

つかの書類のやり取りは必要ですが、必要なタイミングで新鮮血液を提供いただくことが可能となりました。提供いただいた新鮮血液を用いた実験結果は目標達成に大きな期待が持てるものであり、必要な時にヒト新鮮血液が入手可能であることは、研究課程の大きなアドバンテージであると感じております。

### 薬物動態・安全性研究部の業務

薬物動態・安全性研究部は薬物動態研究課と安全性研究課から構成されており、探索段階から承認申請に至るまでの非臨床段階の薬物動態研究及び安全性研究業務を遂行しております。

薬物動態研究課では、主に LC/MS などを使った分析業務と化合物の吸収・分布・代謝・排泄を評価する薬物動態試験業務を担当しています。分析業務では薬物の生体試料中濃度測定法の開発及び実測定 (PK/TK) や精密質量分析装置を用いた代謝物構造解析などを行っております。定型的な分析業務に加えて、非臨床薬理試験でのコンセプト検証に必要な内因性ホルモンを中心とした血漿/組織中バイオマーカー測定にも対応しております。

薬物動態試験業務では、化合物の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用について検討を行っております。探索段階では主にヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性や CYP 阻害、膜透過性など、*in vitro* 試験を中心に多くの化合物の薬物動態特性を評価し、合成部門での化学構造の最適化を行うのに必要な情報をフィードバックしています。最近では、探索薬物動態試験を外部委託するケースも増えてきており、その際には委託先との専

門的な協議の対応やプロジェクトに即した評価計画の立案にも協力しています。また、非臨床薬物動態試験データと有効性や安全性データを統合して考察を行うとともに、ヒトでの薬物動態や臨床用量の推定を行います。非臨床段階では有望な化合物でも薬物動態の種差が大きい場合や、薬効標的に対する作用に種差があり安全性マージンが確保できない場合には臨床開発を進めることが困難であるため、ヒトでの薬物動態予測は非常に重要と考えられます。これらの課題を解決するためにヒト由来試料の利用が重要であり、特に薬物動態分野においては医薬品開発の各段階で活用されております。

安全性研究課では、探索段階の化合物の安全性評価から開発化合物の承認申請に必要な安全性試験業務にかけて担当しております。

探索段階ではヒト由来細胞株や動物を用いた毒性評価系の構築、スクリーニング毒性試験の実施、薬理作用から想定されるオンターゲットの安全性評価、あるいは *in vivo* で想定外の毒性が見られた場合の発現メカニズムの解明も行います。初期段階では効率的かつ網羅的に毒性を見極めて可能な限り毒性を回避・軽減する必要があり、得られた情報を合成部門にフィードバックして化合物の最適化に

貢献しています。選ばれた開発化合物については、安全性薬理、一般毒性、遺伝毒性等の評価を社内又は外部委託施設を利用して実施し、より詳細な化合物の安全性を評価していきます。以上の結果を統合し、ヒトでの安全性を考察していきますが、非臨床試験にて顕在化する化合物の毒性には動物とヒトとで明確な種差が存在する場合もあるため、非臨床動物特有の毒性所見なのか、ヒトでも起こり得るのか、といったヒトへの外挿性に注意して判断を下すこととなります。近年では、開発候補化合物のヒト代謝物の安全性評価を考慮する必要があり薬物動態研究課と緊密に連携して、ヒトでの安全性を担保するうえで適切な動物種の選択やその評価を実施しております。

以上、簡単ではありますが、あすか製薬 湘南研究所の一部を紹介させていただきました。移転直後より湘南アイパークの入居者とのコミュニケーションや協業プロジェクトなども始まり、外部技術と当社の強みであるホルモン製剤のパイオニアとしての経験を融合した創薬に、ますます期待がもてる状況になっております。これからも人々の健康と明日の医療に貢献すべく、新しい医薬品を届けて参ります。

## 6. 会議議事録

### (1) 第47回理事・監事会 議事録 (抜粋)

日時: 2021年2月15日(月) 16:00-17:00

開催方法: WebExにて

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) 2020年度活動報告案: 事務局から、2020年度活動報告案について説明した。2019年11月11日から開始したiPARK互助会式ボランティア献血事業は、今年度延べ48人のボランティアにご協力いただき血液試料を研究者に供給することが出来た。また、10月13日には厚生労働省血液対策課中谷 祐貴子課長とWeb面談を行い、学術研究にのみ例外的に許されていた採血が、改正血液法が2020年9月1日に施行されたことにより、研究開発や医療機器のバリデーション等の目的にも採血出来るようになったことを確認した。ヒト試料提供事業としては、緊急事態宣言下で多くの研究者がリモートワークになったものの皮膚試料の供給依頼は順調であった。一方で、新しく、脳、心臓の供給依頼があり、倫理委員会を開催して審査・承認後、供給するに至った。審議の結果、理事会案として満場一致で承認された。

2) 2020年度補正予算案: 事務局から、2020年度補正予算案について説明した。今年度は3名が正会員として新入会し、賛助会社2社が退会したことが報告された。事業会計について、試料提供事業収

入は新規に脳試料、心臓の供給依頼もあり、増額修正となることが説明された。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。

3) 2021年度活動計画案: 事務局から、2021年度活動計画案について、例年行っている事業を2021年度も継続して行っていくことが説明された。また、以下の事業に関してそれぞれ詳細が説明された。  
・湘南 iPARK では、互助会式ボランティア献血事業に加え、手術で摘出されたの組織の供給事業を開始する。また、iPARK 全職員を対象にした研究倫理研修会を3回開催する。

・楠原 洋之理事より第28回学術年会の企画状況について説明があった。第28回学術年会は、主題を「医薬品開発を指向したヒトモデル化への挑戦」とし、招待講演4演題と4つのシンポジウムを企画している。新型コロナウイルス感染症の収束が見込めないため、昨年に引き続きWeb開催とする。招待講演3の演者に内諾を頂いている Dr. Rodrigues も米国からリアルタイムで講演していただけることになっている。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。審議の結果、理事会案として満場一致で承認された。

4) 2021年度予算案: 事務局から、2021年度予算案について説明された。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) 第11期役員案については、豊島 聡副理事長、寺岡 慧副理事長とで第11期役員案を作成し、第48回理事・監事会に諮ること説明された。

6) その他

- ・学術年会参加費の非課税問題：最近日本内科学会、日本薬学会等いくつかの学会で会員参加費を不課税扱いとしていることが説明され、協議の結果、HAB研究機構も2021年度から不課税扱いとすることとした。

- ・第48回理事・監事会および総会の日程調整を行い5月10日16時から開催することとした。

## (2) 第48回理事・監事会 議事録 (抜粋)

日時：2021年5月10日(月) 16:00-17:00

開催方法：WebExにて

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) 2020年度活動報告案：事務局から、2020年度活動報告案について説明した。今年度は、湘南アイパークで開始した血液供給事業および新たに手術検体の供給事業を立ち上げるため、厚生労働省血液対策課中谷 祐貴子課長、内閣官房厚生科学課高江 慎一研究企画官に疑義紹介を行った。また、湘南アイパーク内の研究者を対象に研究倫理研修会を3回開催した。血液供給事業は、26回、計61人のボランティアから採血を行い研究者に供給した。ヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、脳、心臓を供給したことが報告された。審議の結果、2020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) 2020年度決算案：渡邊 伸明財務副委員長より、2020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、今年度3名が正会員として新入会し、賛助会員は2社退会したことが報告された。また、事業収入はコロナ禍にもかかわらず共同研究事業が昨年度に比べ13%増となった。

次に、楠田 行夫監事より、5月7日に市川事務所内会議室において深尾 立理理事長、五十嵐 隆財務委員長、渡邊 伸明副委員長の3名はWebExにて参加し、伊藤・細矢税理士佐々木 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) 2021 年度活動計画案：事務局より、2021 年度活動計画案について説明した。質疑応答の結果、2021 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、楠原 洋之理事から 6 月 3、4 日に予定している第 28 回 HAB 研究機構学術年会の準備状況について説明を行った。

4) 2021 年度予算案：渡邊 伸明財務副委員長より、2021 年度予算案について説明を行った。協議の結果 2021 年度予算案は理事会案として満場一致で承認された。

5) 役員改選：事務局より、5 月 31 日をもって第 10 期役員が任期満了となるため、寺岡 慧副理事長、豊島 聡副理事長

が中心となって第 10 期役員案を作成した旨の説明があった（配付資料 11 頁）。理事については五十嵐 隆理事、大森 栄理事、深尾 立理事が今期をもって退任され、新理事候補者としては月見泰博氏（推薦者：千葉康司理事、平林英樹理事）が推薦され、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 10 期役員からの留任者とで構成される第 11 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。

6) その他：第 11 期理事による第 49 理事会の日程調整を行い、6 月 16 日 17 時半から開催し新理事長、副理事長、各委員会委員長、副委員長を選出することとした。

### (3) 第 19 回社員総会議事録（抜粋）

日時：2021 年 5 月 10 日（月）17:00-17:30

開催方法：WebEx にて

出席者数：74 名（内委任状 57 名）

総社員数：74 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。

1) 第 1 号議案：2020 年度活動報告  
事務局より 2020 年度活動報告案につい

て説明をした。2020 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。

2) 第 2 号議案：2020 年度決算報告  
財務委員会渡邊 伸明副委員長が 2020 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、監事を代表して楠田 行夫監事より、5 月 7 日に市川研究所において深尾 立理事長、五十嵐 隆理事、渡邊 伸明理事の 3 名は WebEx にて、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。

3) 第3号議案：2021年度活動計画案  
事務局より2021年度活動計画案について説明をした。2021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。

4) 第4号議案：2021年度予算案  
財務委員会渡邊 伸明副委員長が2021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。

5) 第5号議案：第11期役員（任期：2021年6月1日から2023年5月31日まで）  
改選

議長より、第10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 聡副理事長が委員を委嘱された旨の報告があった。選挙管理委員会で検討された第11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
猪口 貞樹	再任	海老名総合病院 病院長補佐
梅原 健	再任	大塚製薬株式会社 前臨床研究センター長
木内 祐二	再任	昭和大学 副学長、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	東京慈恵会医科大学 特任教授
杉山 雄一	再任	城西国際大学 薬学部 特別栄誉教授
關野 祐子	再任	東京大学大学院 薬学系研究科 特任教授
千葉 康司	再任	横浜薬科大学 薬学部 教授
月見 泰博	新任	あすか製薬株式会社 応用創薬研究部 部長
寺岡 慧	再任	東京女子医科大学 名誉教授
豊島 聡	再任	公益財団法人日本薬剤師研修センター 代表理事
長坂 泰久	新任	アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所 所長
中島 美紀	再任	金沢大学 医薬保健研究域薬学系 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	ファイザー株式会社
平林 英樹	再任	武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所 所長
福嶋 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	再任	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五十嵐 隆理事、大森 栄理事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、寺岡

慧副理事長、豊島 聡副理事長から深尾立理事長の長年の貢献に謝意が述べられた。

#### (4) 第49回理事・監事会 議事録 (抜粋)

日時:2021年6月16日(水) 17:30-18:30  
開催方法:WebExにて

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19回総会で選任された新理事から自己紹介がされた。

3) 理事長の選出:第11期理事長を諮ったところ、千葉 康司理事より、寺岡 慧理事が推挙され、満場一致でこれを可決し、寺岡 慧理事はその就任を承諾した。定款39条に基づき寺岡 慧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・各委員長等の選出:副理事長として、猪口 貞樹理事、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(再任)

財務委員会 委員長:木内 祐二理事(新任)、副委員長:渡邊 伸明理事(再任)

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)

HTC センター長:寺岡 慧理事(再任)、副センター長:千葉 康司理事(再任)

第29回HAB研究機構学術年会 学術年会長:檜杖 昌則理事

倫理委員会:有江 文栄、猪口 貞樹、行弘 信仁、小幡 裕一、木内 祐二、楠原 洋之、小林 眞一、佐々木 宏之、嶋澤 るみ子、鈴木 美和子、俵木 登美子、町野 朔

各委員長、副委員長、委員はその就任を承諾した。

5) 名誉会長推挙  
議長より、退任された深尾 立前理事長に

対し、長年にわたり本会の発展にご貢献いただいたことから名誉会長に推挙され、満場一致で承認され、次回の総会に諮ることとした。

6) その他：

- ・ 学術年会の報告：第 28 回 HAB 研究機構学術年会长楠原 洋之理事より、新型コロナウイルス感染症が未だ収束しない

ため、昨年に引き続きオンライン開催になったこと、年会初日には約 120 名の参加者を集め、招待講演 1、2、シンポジウム 1、2 を開催したこと、2 日目は海外からの招待講演を含め、招待講演 3、4、シンポジウム 3、4 を開催したこと等が説明された。

## (5) 第 7 回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2020 年 11 月 12 日 (木) 17:00-19:00

開催方法：WebEx にて

事務局より定足数の確認があった後、猪口 貞樹委員長議事進行のもと、第 7 回 Central IRB が開催された。

### 報告・検討事項

猪口委員長：製薬企業の開発研究用に手術切除組織の供給の準備をしているが、先般有江委員から新指針が公布されるとの説明があり、新指針で求められる手続きを確認する必要がある。

1) 既存試料、新規試料について：

有江委員：手術の残余組織を研究に提供する場合は既存試料として扱うことができる。しかし、術前に研究計画があつて研究に必要な組織を得るため手術を拡大するような場合は新規になる。バイオバンクを介してと、ワンクッションおくのであれば既存試料とすることができるが、バイオバンクへの提供についての説明文と同意書が必要になる。

町野委員：新指針を読むと、術前に研究

計画があるか無いかだけで新規と既存をわけていると判断できる。

有江委員：術前に研究計画がある無しではなく、本来の治療目的に必要な部分を切除し、残余組織のみを研究に供する場合は既存試料になる。指針の考え方を血液の例で説明するが、定期健康診断で 7 mL 採血し検査で残った数 mL を研究に供するような場合、これは、研究計画が採血前にあつても無くても、7 mL 健康診断目的で採血すると決められているので、採血前に研究計画書があつたとしても残余血液は既存試料となる。

町野委員：この指針は研究計画書が先にあるかどうかだけで定義づけている。どうしてこの 2 つを分けているかというと、新規の場合は患者から IC をとる時間的余裕があるということ。IC をとる時間がある場合は取るべきというだけのこと。既存試料の場合については、すでにバンク等に提供したもので、これを再度患者から IC を取らなければいけないということになってくると手続きも大変になる

ので、既存試料の場合は例外が認められている。これが指針の考え方。

有江委員：ガイドランスの中に「研究目的でない医療のため用いられる前に、残余部分相当という想定のもとに検体を分割して、その一部が研究に用いられる場合には、上乘せして研究目的で取得されたものとみなされる可能性があり、研究目的でない医療の際に上乘せして、あらかじめ研究に用いられることを目的として患者・研究対象者から直接試料・情報を取得する場合には、「既存試料・情報」に該当しない。」という説明がある。残余分相当という想定の下に検体を分割して、「上乘せして」と見なされない場合は既存試料となると読める。ガイドラインにはこれ以上の説明はないので、当局に確認する。

町野委員：同意困難についてだが、がんの手術を控えた患者に面会して切除組織の研究提供をお願いすることは実際問題として非常に難しいが、これは指針の同意困難の範疇には入らない。あくまで問題になるのは、試料の提供者が転居先不明のような場合など、連絡が困難な場合を同意困難と定義している。

2) 共同研究機関、研究協力機関、試料・情報の収集・分譲を行う機関について：  
有江委員：手術を実施する医療機関の位置付けだが、これは提供するだけであればもちろん研究協力機関にもなれるし、共同研究機関になることもできる。指針改正前は、新規試料になると共同研究機関にならなければいけなかった。試料を提供するだけで共同研究機関の義務がかかると、協力してくれる機関が少なくな

ってしまうことが懸念されていた。新指針施行後は、侵襲性の無いような物については共同研究者にならなくてもよい。軽微の侵襲であるのであれば共同研究機関になれる。さらに、侵襲性が高い場合はこれまでと同様共同研究機関にならなければならない。しかしながら、侵襲性が無い、軽微の侵襲のみという場合は研究協力機関になれる。

3) 研究者等がインフォームド・コンセントを行わなければならないについて：

有江委員：まず、IC取得の方法についてだが、文書によるものが一番であり、研究者等が作成したICを医療機関側の人補助的に患者に渡し、質問がある場合研究者につながるようにしておけばよい。後、電子同意もできるようになったので、文章プラス、本日の委員会のようなWeb会議とかあるいは電話とかメールとかで、患者からの問い合わせに応じられるようにしておけばよい。

町野委員：HABが共同研究機関となってICを一緒に取ることになると、研究機関としての責務がかかってくることになるが、軽微の侵襲の場合は共同研究機関になる必要はなく、責務から免除されるということか。

有江委員：医療機関が共同研究機関になって同意をとるような場合は、HABの方であらためて同意は取る必要は無い。

俵木委員：HABが健常人ボランティアから採血して研究者に提供しているが、新しい指針が施行された後は研究協力機関の位置付けで行うことができるということで、共同研究機関のいろいろな責務から外れるということでもいいが、問題はIC

を研究者等でないと取れないということになると、研究計画書を出してきた企業の研究者が個別にボランティアに IC をとらなければいけなくなるのか。

有江委員：そこは、HAB で作成した説明文書・同意書のひな型に研究者が研究計画等を記入し、実際は HAB がボランティアにそれを提示するなり、デバイスで見せるなりして、同意をとればよい。HAB が IC を代行・協力してとることになる。

俵木委員：研究者が用意した説明文書・同意書を用いて、HAB が、IC の補助者になって同意をとることで倫理指針上問題はないということか。

有江委員：問題無い。また、補助者を研究者等に入れるかどうかの議論も続いている。

俵木委員：HAB がアイパークで行っている新鮮血提供事業は、ボランティアに研究機関が特定されないような、そして研究者もボランティアが特定されないような相互に匿名化されたシステムだが、このやり方だと研究者が同意をとったといえないのではないか。

また、手術の際に研究者に残余部位を提供するような場合も、新鮮組織になるので、研究者が IC を取るのは現実的にはちょっと無理だと思うので、この規定は結構シビアなのかなと思った。

町野委員：新指針にわざわざ「研究者等において」を付け加えたということは、研究者等でなければ IC をとれないということ。そして研究者等の定義が 15 番にあって「新たに試料・情報を収集し、研究機関に提供のみ行う者」はこれに入らないとなっている。従って HAB や医

療機関を協力研究機関とすると研究者等が IC を行ったといえるような仕組みにしなければならない。また医療機関を共同研究機関とすると、主治医に過度な負担をかけることになる。どちらかの手続きをとるのかということ。研究者等においてという規定を法律家がみると、研究者が対象者に全部説明を行うことになる。研究者の意を受けて補助者、一種代行者が介在するのは可能とは思いますが、研究者が最終的に IC をとるということが必要になってくる。私自身が臨床研究の被験者になった時は、医師では無く看護師が書面を示してこういう研究に参加しますかと尋ねられた。その時の経験から補助者でも良いと思っている。しかし、その IC の宛先は研究者になっていた。研究者がいちいちとるというのは大変なことなので、研究者が作成した説明文書を用いて補助者が対象者から同意を取ることの良いと思っている。

小林委員：今度の新しい指針で、研究協力機関というものができた。研究協力機関が試料を収集する時、誰かが IC をとらなければいけないのだが、それをガイドランスではっきりしていただければいいと思う。どうも IC を研究者等がとるということになっているが、「等」の意味を含め研究者じゃない人が補助的に IC をとれるのか、その解釈をしてもらえれば良いと思う。

有江委員：研究者以外の人とはとれない。IC も研究者が作ることになっている。

小林委員：作ることが問題ではない。さっき町野委員が説明されたように看護師が補助者として同意をとるようなことはいくらかでも可能。研究協力者が補助的に

同意をとれるとかいうところをガイドランスでは明確にしてほしい。研究協力機関が新設され小さなクリニックでは楽にはなったかもしれないが、研究者が IC をとらなければならないという問題が大きく立ちはだかっている。多くの人がこれで迷って、研究がすすまないことになる。

有江委員：確かにそこは本当に電子同意を導入してできないかとか議論になっている。その研究者が現場まで行ってとるのかということも含めて、今議論をしている。

小林委員：HAB や医療機関でもいいが、IC に企業・研究者名も必要になるのか。

事務局：血液提供のための説明文書には企業、研究者名は伏せている。

猪口委員長：既存試料なのか新規試料になるのかという問題は、厚労省がなんと回答してくるかに影響される。手術で摘出される組織については、町野委員が指摘されたように、IC がとれない、困難であるという状況ではない。どうやって患者から IC をとるかという話をした方が建設的と考える。それから研究協力機関の仕分けについてもガイドラインがものすごく分かり難いので、12 番に研究計画に基づいて研究機関に提供のみを行う機関として研究協力機関があるが、その下の 13 番に試料と情報の収集、分譲を行う機関が新指針にも残っている。研究機関の位置付けで試料の収集分譲をもっぱら行う。要するにバンクが想定される。今 HAB が計画している事業は 13 番に該当し、12 番が医療機関に該当する理解としていたが、いずれにしても研究協力機関は研究機関ではないため、研究者等ではないので、IC はとれないことになる。

研究者等、あるいはこの 13 番の試料・情報の収集分析を行う機関は研究機関となるということなので、そこの者が IC をとるとまとめてよいのか。実際に補助者とか誰が患者に説明をするかは別にして。町野委員：厚労省が何を考えているかは実は非常に単純。12 番の「研究協力機関は研究計画書に基づいて実施する研究機関であって、当該研究のために・・・」と書いてある。ある研究計画が決まっていってその研究計画に協力するために試料の取得等を行う機関のことを研究協力機関と定義している。それに対して 13 番は、HAB が行おうとしているまさにバイオバンク事業。HAB が 11 番、12 番のどっちかということではなくて、どういう目的で事業を行うかで位置付けが決まるというように読める

有江委員：企業であっても、クリニックであっても研究にコミットしたということになれば、共同研究機関に指針上はなれる。

町野委員：HAB が 12 番か 13 番のどっちかだという問題ではなくて、研究計画を立てられ、例えばその研究を実施するために採血して研究に供するような場合は 12 番になり、研究計画が決まっていな中で試料の収集・保管を行い、改めて研究者のリクエストに応じて分譲を行う時については 13 番になる。

有江委員：そもそもこの研究協力機関というのは HAB のような役割をもつ団体を想定してもいた。しかしながらそうすると先ほど町野委員が指摘されていたように IC は研究協力者ではとれないことになる。13 番の方でやらないと IC がとれないため、整理が必要。

町野委員：研究計画が決まっている場合には12番だと読まざるを得ない。そうじゃない時バイオバンクについては13番になると読まざるを得ない。これも厚生労働省に確認したほうがいいのかもしれない。

有江委員：この研究協力機関を定義については、ものすごく意見が割れていたが、12番は何故か「新たに」を強調したいという厚労省の説明であった。これは現場が混乱するのではないかなという意見も確かにあった。

町野委員：確かに研究者は混乱する。混乱をまねくのが分かっている指針をそのまま公布するのか。

有江委員：ここは私も質問をしている。旧指針で既存試料や情報だけを渡すところや、解析だけするようなところは現場では研究協力機関という位置付けだった。研究協力機関は「新たに」しか扱えないのであれば混乱を招くとの指摘は合同会議の中でもあったが、当局からの回答を思い出せない。「新たに」と強調して書いてあるので、ここは相当な混乱がおこるだろうとは思いますが、当局側には何かしら納得できる理由があるのかもしれない。ちょっと議事録を持っていないので確認は出来ない。

猪口委員長：これは現実的な話なので、例えば責任は研究者等にあるけれども、例えば研究協力機関に書面による説明を委託することができるとか具体的なことが書いてないと身動きがとれなくなる。指針を文字通り運用すると研究者が患者に説明しなければいけないことになる。

有江委員：具体的な同意取得方法が書いてないので、そうしかないと思う。

町野委員：HABが共同研究機関であれば問題はないのか。

有江委員：はい。バイオバンクも共同研究機関になって、研究論文に共同研究者として名前がのっているというような例もある。バイオバンクの場合は単にバンキングしているだけでなく試料・情報を選別して提供しているので、共同研究者と同等の責任があると考え、AMEDはそのスキルは認め共同研究者であるべきだといっている。HABの事業はバンクとはちょっと異なるが共同研究者として行うことも出来ると思う。

町野委員：むしろそれがスムーズだと思う。共同研究機関か、研究協力機関か、あるいは分譲のみを行う機関に分類されるのか考えるのでは無く、HABがどのような研究に関与するかという事業内容から考えるべき。11番の共同研究機関としてやるということであれば、全てICの問題も解決する。この場合HABが研究について責任を負う立場にあるわけで、むしろ12番なんか作ってもらわなかった方がよかった。

有江委員：これはHAB向けではなく、一般のクリニックが試料、情報を提供するだけなのに、共同研究者になるのはかなわんと思っているような場合に使えるということ。

楠原委員：この共同研究機関になるかどうかについては、例えばその研究の成果に対して権利を主張できるかどうかということで位置付けを考えればいいのか。もしそうであれば、今回のような製薬企業とのコラボレーションで新鮮血やあるいは他の新鮮臓器を供給し、医薬品開発につながるような知財が出た時にHAB



が権利を主張されたら困るということでも利用が減るかもしれないということも考えなければいけない。

有江委員：そこも重要。多くは普通の医学系研究でも最初からこの知財は共同研究であっても、ここの大学に帰属すると最初から決めているようなプロトコルもある。解析だけとか、情報だけ提供するようなどころには知財は発生しないという形のプロトコルをつくって倫理審査委員会で審査して OK になっている。

猪口委員長：その程度のことは共同研究計画の中に盛り込めばいいだけの話なので、あまり問題ではない。今後、厚生労働省の考え方を報告してもらうが、恐らくは 13 番の試料収集・分譲機関か、あるいは状況によっては 11 番の共同研究機関に HAB はなり、医療機関は 12 番という解釈になる。そして、医療機関が研究協力機関に位置付けられると、IC 取得の時の問題を考えておかなければならない。

事務局：文科省所管の理研バイオリソースセンターは臍帯血バンクを運営している。理化学研究所ではこの新指針に対応してどういう形でこれから分譲していくのか、小幡委員から説明いただけないか。

小幡委員：まだ正直いって新指針への対応は良く考えていない。クリニックが協力機関になるというのは重要な変更ポイントだとは思う。我々は、試料を収集して分譲することを義務としてやっているバンク・研究機関なので、明確に 13 番になる。既存試料のところでも問題になるのは、目的外使用についてで、IC をとってバンキングされたものがあって、それを当初とことなる目的に使うような場合だが、指針の改訂で目的外使用につ

いて緩やかになったのか。

有江委員：緩やかになることはない。目的外使用とか、第 3 者提供とか、そのことについては特に変更はない。個人情報保護法に基づいてその辺の指針の規定も合わせるような形で IC の規定をつくっているのだから、その辺が緩くなるということはない。

町野委員：先ほどの目的外使用というのは、現在の指針で既存試料の利用という範疇に入る。ある目的のためにとられてそれを別の目的のために使うわけだから、別の目的で使う時については既存試料というわけだ。最初の提供時の IC の目的以外は全て目的外になるわけだが、新指針でこの目的外についてカバーされているのか。

猪口委員長：今日は結論を出すのは無理なので、まずは有江委員に当局の考え方を確認していただくことにする、ただ新鮮標本の場合には書面で IC をとらないと難しいだろうということ。責任は研究者だけど、医療機関にある適度補助代行してもらえるのか。

有江委員：補助者については入れることになる。ゲノム指針でも同様に IC の際補助者があった。実際には、CRC、看護師が行っていた。

猪口委員長：CRC のような立場の者が介在できれば全部解決する。本日は。これ以上話し合ってもなかなか結論は得られない。

町野委員：私は漠然と今日考えていたが、現在行っている健常人ボランティア採血事業は、研究計画に基づいて HAB と研究を行う機関とが共同研究者となって HAB がボランティアから同意を取得し、

新鮮血を提供していただくという仕組みなので、HAB が共同研究者の立場であり問題なくできるということになる。手術の場合は、手術の同意と研究提供への同意がごちゃ混ぜになるため、指針の位置付けを明確にしながら、手順を決め、こ

れで問題があるかということ厚生労働省に疑義照会行えばよいと思う。

猪口委員長：了解。事務局でひな型をつくってまたそれを次回検討してもらえればと思う。

以上

## (6) 第 8 回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2021年3月23日(火) 16:30-17:45

開催方法：WebExにて

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

### 審査事項

申請者より、会社概要、そして今回の研究計画について説明した。以下に委員からの質問と、申請者の回答の概略をまとめた。

猪口委員長：PBMC を用いて評価系を構築する計画か。

申請者：健常人の PBMC は市販されているため、この購入可能な PBMC を用いて評価系を構築した後に、患者検体で評価する予定である。パイロット的には、既に健常人の PBMC を購入してスタートしていて、例えば Western blot で標的分子の発現が測定できるということなどは確認済みである。

猪口委員長：望む細胞が凍結 PBMC から回収できることは確認しているのか。

申請者：健常人において凍結 PBMC から標的細胞種を単離して標的分子が検出できることは確認済み。

猪口委員長：購入健常人検体について匿名化試料になるが、患者試料は匿名化されていないものになるのか。

申請者：共同研究機関からインフォームド・コンセント(以下、IC)、匿名化等に特別に配慮された試料が分譲される。

猪口委員長：バイオバンクとして IC が取られ、匿名化された試料が臨床情報も付帯され譲渡されるということか。

申請者：その通り。

楠原委員：免疫療法の応答性を調べるという説明があったが、予定している検体数でなにかしらの結論が得られると考えているのか。

申請者：共同研究という枠組みの中で、分譲費用をまかなえる最大数ということからこの検体数となった。この検体数で予定している全ての試験がカバーできればベストだが、まずは本検討によって傾向を把握することを第1目的としている。

小幡委員：今回の目的はスナップショット的な情報を集めたいということか。

申請者：共同研究機関には同一患者でステージを迫えるような試料があれば、それも 2, 3 例含めて譲渡して欲しいとは

話してある。

小幡委員：手術の予後の相関も含むのか。

申請者：手術を行った患者ということになるため、予後を含む情報が開示されれば、紐付けが可能になる。

小幡委員：実験が *in vitro* が主になるようであるが、アウトプットとして患者の状態とどう繋げるのかが重要だと思う。

以上の質疑応答を経て審査を行った結果、全員一致で承認としたが、申請者には町野委員、有江委員から指摘のあった以下の2点を注意事項として伝えることとした。

1. 共同研究者から入手した試料の具体的な保管・管理方法について計画書に記載すること（アクセス制御された冷蔵庫または冷凍庫に保管する等）。
2. 共同研究者から入手した試料が、患者から適切な手続を経て採血/供与されたことを確認のうえ、当該試料に関する記録を作成すること。

### 報告事項

猪口貞樹理事より3月17日に厚生労働省厚生科学課に行った疑義照会について、報告が行われた。以下にその概略をまとめた。

疑義照会は、手術で摘出された新鮮組織を研究開発に供するための手続き等に関して、本年4月に公布が予定されている

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（以下、新指針）」の該当箇所で理解できないところがあったため、行ったものである。

HABは、アイパークの企業からリクエストを受け、近隣医療機関から手術検体を入手して企業に提供するための環境整備をしているが、HABが新指針上、共同研究機関となって仲介することはできると照会したところ、当然できるとの回答であった。また、バーチャルバンクとして手術組織をバンキングすること無く研究者に供給するような場合でも、ドナー情報等をHABが管理するのであれば「試料・情報の収集・分譲を行う機関」となることもできるが、その判断は倫理審査委員会で判断することであるとのことであった。

新指針で、ICは研究者等が行うとなっているが、HABが手術を控えた患者に直接会ってICをとることは難しく、現実的に困難であることを述べると、「大事な研究なので協力してあげてください」といった一言を主治医から添え、HABが用意したICをタブレット端末等を用いて電磁的に署名を得るような手段も考えられるので、新指針の守りたい原点を踏まえて倫理審査委員会が承認した方法でICを取得すれば問題無いとのことであった。

以上

## (7) 第9回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時:2021年5月13日(木) 17:00-19:15

開催方法:WebExにて

事務局より定足数の確認があった後、猪口 貞樹委員長議事進行のもと、第9回 Central IRB が開催された。

### 審査案件 1

申請者が入室して、会社概要および研究計画について説明した。以下に委員からの質問と、申請者の回答の概略をまとめた。

猪口委員長:両プロジェクトともに、iPS から分化させた細胞を移植して永続的に機能させることになるのか。

申請者:はい。心筋細胞、臍島細胞プロジェクトともそのとおり。

猪口委員長:移植すると拒絶反応が起こることになる。申請書には HLA ホモ接合体を使って、メジャーミスマッチが無いようにすることが記載されているが、この理解で正しいか。

申請者:HLA のマッチできるストック細胞を用いるので、そのような選択肢もあるが、免疫抑制剤を使って HLA マッチなしに投与することも考えている。

猪口委員長:それでは、通常の Allo 移植に近い使い方を想定しているのか。

申請者:はい、そのとおり。

猪口委員長:移植した細胞が動物内に生着して、機能するかを判定することが、主たる目的か。

申請者:はい、そのとおり。げっ歯類には限られた数の細胞しか注入できない。大量の細胞を注入した際に起こることを

外挿するために中大動物を用いる必要があると考えている。

猪口委員長:両プロジェクトも Auto は想定していなくて、ストックされている iPS 細胞の中から大量培養して治療に使用していくことを想定しているのか。

申請者:はい、そのとおり。iPS は Auto ができるという利点もあるため、将来的には目指したいとは考えているが、Auto を選択すると高コストになるため、現在は安価な iPS 療法を提供したいと考えている。

猪口委員長:今回の前臨床試験で使う細胞は、将来承認後に使うものと同一のものということになるのか。

申請者:はい、そのとおり。今回使う QHJI14s04 株は GMP グレードで製造された細胞のため、患者にも投与できる。俵木委員:「外部からの資金以外の提供有り」の記載についてはどうか。

事務局:この欄には、資金以外、例えば化合物等の提供がある場合、それを記載してもらうことになる。

申請者:修正、追記する。

小林委員:指針に基づいて審査を行えというのは無理があると思う。当倫理審査委員会で審査を行うとすると、目的外の試験に使うことがないように管理されているか否かを審査することになる。

有江委員:医学系指針の基本方針に研究の透明性と質の確保があり、質というところが試料、情報を適正に安全に管理しているか、もちろん個人情報とか、データの漏洩とかも問題になるが、この研究

の科学的妥当性を示す上でも、試料の管理がしっかりと行われているかも問われる。指針に基づいてそのようなところを確認する必要がある。

猪口委員長：製造して細胞を大量培養するだけでなく、移植まで考えられているのであれば記録作成も厳格に行わなければならない。

町野委員：医学系指針の適応に関して、「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」が適応外とすることに関しては、政府は Hela 細胞のようなものを対象と考えていて、iPS までは考えていないのではないとも考えられる。そして、「既に匿名化されている情報（特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る。）」これは、どこかに対応表が残っていたら駄目だと読めるので、この点を確認し、本申請が指針の対象になることを確認し、さらに先程来委員が議論されている試料の利用、管理が適切であるかどうかをも含めて審査するという話になるのか。

申請者：試料の管理に関して記載が十分でなかった。管理、記録に関しては使用記録を作る。1年間ごとに報告する。

以上の質疑応答を経て審査を行った結果、申請者は指摘を受けた項目について追記し、持ち回りで再審査を行うこととした。

## 報告・検討事項

1) 新医学系指針で規定された倫理審査委員会の一括審査について：

有江委員：この一括審査は原則で有り、多機関の倫理委員会の審査を妨げるものではない。医学系指針は様々な研究機関、様々な研究の種類をカバーしていて一括できるような規定を到底整えることは出来ない。

町野委員：旧指針の時の議論では、これは一カ所で審査しても良いという趣旨であったと思う。新指針を今回見ると **must** になっている。どういう趣旨で **must** にしたのか理解できないけれども、法律的に言えば一カ所で審査しなければいけないことになるが、この件について役所はどう考えているのか。

有江委員：ガイドンスではそれぞれの審査を妨げる物では無いと書いてある。重複した審査、2重審査は止めていこうという考えがあった。また審査の結果にばらつきがあることはよろしくない意見もあったので、理想は一括審査を目指している。医学系指針がカバーしている研究は多岐にわたるため、一括にしなさいというのには無理がある。

町野委員：法律家でなくても「求めなければならない。」と書いてあれば常識的には **must**。法令的にこのようにきっちりとして書いてある場合は、一括審査になる。これは告示になり、これから官報にでる。これは役所文章だから、有江委員の説明にあったように適当に案配して良いということには決してならない。私からの具体的な提案としては、**Central IRB** が審議するとき海老名総合病院と申請者の倫理委員会の人に参考人として招致して、そこで審議するということが良いと思う。

有江委員：しなければいけないと書いて

あったかどうかは後で確認するが、主幹となる委員会で、審査をする態勢が整っていれば、そこで審査をするというのが筋だと思う。代表機関という位置づけ。また、中央かを目指し認定された委員会が80以上90位あるけれども、結局それらが運用されていない。むしろ破綻したというほうが正しい。今回指針のほうで中央という言葉無くして、一括審査に変更してしまったのかもしれない。

町野委員：動いていない倫理委員会というのは臨床研究の方のIRBのことか。

有江委員：医学系指針の方。医学系指針のために認定のCentral IRBを作って、厚労省の方で認定を進め、90位の認定委員会が実際にある。しかし現在は全く活用されていない。

猪口委員長：現実問題として、今回のことを決めなければいけない。HABが一番第3者的な立場にあるので、一括して審査するという点について、海老名総合病院と申請者に確認をとるしかない。必要があればオブザーバーとして招致するのは良いと思う。

## 2) 説明文書・同意書案について：

小幡委員：申請者が書いた研究計画の方で、大腸組織に存在する免疫細胞をなぜ使いたいのか。それについて全く書かれていないので、追記を求めたい。

事務局：次回の委員会には申請者に出席を求め、研究計画を説明してもらおう予定であるが、ICに免疫細胞の詳細についての説明も必要か。

小幡委員：患者もよく読んでいます。ちゃんとした科学的説明が必要。

事務局：了解。申請者に修正を求める。

有江委員：研究の実施体制、どこで試料が取られて、どういう風に流れて、どこで保管されてといった研究のフローがない。添付資料でもいいので追加できないか。

猪口委員長：研究体制のスキームみたいなもの。

事務局：了解。早速準備する。

俵木委員：5番、予想されるリスクに項で、主旨は分かるが、余分に切除することは無いことを明示的に分かる表現で書いておいた方がよい。研究のために余計に組織を切除するようなことが無いことを明示しておいたほうが患者の立場からは安心できる。

事務局：外科医側からは学会のガイドラインに従って切除するので、余分に切ることにはあり得ないといわれるが、患者の立場からその方が安心だというご意見なので、加筆修正する。

有江委員：タブレット版に研究責任者名が記載されていない。

事務局：研究課題、研究期間のところに追記する。

有江委員：問い合わせ先も、研究責任者にしておいてもらえないといけない。

事務局：説明文書の問い合わせ先に、研究者名や連絡先を記入すると、患者側から何月何日に海老名総合病院で手術を受け、私の大腸がそちらに提供されているはずだが、結果はどうだったのかというような連絡がいつか、患者側から自分の氏名・連絡先等個人情報を漏らす可能性があると考え。個人情報法はよく理解できていないが、HAB側としては個人情報の漏洩の可能性を0にしておくべきと考え、研究者名等を記入していない。

俵木委員：指針で研究者が同意を取得すると書いてある以上、研究者名を書いておかなければならないのではないかと。個人情報があることも指針は了解済みではないか。

事務局：本日1番目の議案でも京都大学でiPS細胞の元になる細胞を患者から提供いただくとき、同意書の宛先は京都大学病院のみになっている。また、先程示した研究体制A、Bの場合、医療機関が共同研究者になる場合だが、同意書は医療機関の医師が取得し、共同研究者である製薬会社には個人が特定されないよう匿名化されて年齢、性別等の情報のみが組織とともに渡される。患者を特定するような情報を研究者に提供しないことで個人情報が守られ、同意書の宛先、連絡先も医療機関のみになっている。研究体制Cを選ぶとして、申請者の氏名、連絡先に名前を記載することで、個人情報の漏洩の可能性を残しておくことになると、医療機関が、理解・協力してもらえなくなる恐れがあると思う。

俵木委員：HABが患者情報を管理することで、同意を取ることで良い。そのときに申請者の責任として研究者の名前を開示する必要があると考える。HABが研究協力者として個人情報を管理し、申請者には提供されないこと。個人情報が漏洩しないことをきちんと同意書に書いておけば良い。患者側から万が一、申請者に問い合わせをしても、個人情報は申請者には行っていないということは理解され、問題にならないと思う。HABがHAB限りで管理しているということを明示的に同意書に書いておく必要はあると思う。

事務局：タブレット版の方は、患者に負担をかけないことが目的なので、さらにスリム化することについてはどうか。

俵木委員：とくに削除する必要はない。

有江委員：とくに関心の無い人はそこをクリックしないので、最初から削除するのはどうかと思う。

町野委員：今までの話を聞いていて、紙版には詳細を丁寧に書くべき。そして、紙版にも問い合わせ先が書いてあるが、先程の議論で研究責任者名も記載されているが、研究者側には個人情報は渡されていないため、もし連絡をしても対応不可であることを書いて、何か知りたいことがあればHABに連絡をするよう書けばいいのではないかと。

事務局：そのように変更する。

町野委員：先程の大腸の組織がなぜ必要なのか、研究の意義をボランティアにも理解していただくため、そこも紙の方では少し丁寧に書くこと。タブレット版はコンパクトにしておいて、クリックすれば紙版が見れるということで親切なものになると思う。

猪口委員長：私はいままで多くのICを作成してきたが、今回のものは、患者はほとんど理解できない。だれが、何の目的で、何をしたいということが不明。本日委員方から指摘があったようにもっとオープンに書けば良い。どなたでも理解できるよう修正する必要がある。

木内委員：将来的に、昭和大学付属病院にも協力依頼がある可能性もあると考えながら聞いていた。この同意書だと良くわからない。誰が何の目的に使用するかを明記する必要があると思った。また、試料の管理、個人情報保護の件だが、省

略していいものではなく、一番重要なところ。他が分からなくても、ここが分かれば安心して同意してくれるのではないか。あたりまえだからこそ書いておく必要がある。

有江委員：紙版の方のボランティアの除外条件で、HIVとかHCVとか略称では一般の人には分かりにくい。

事務局：エイズ、C型肝炎ウイルスと変更する。

小幡委員：今回の研究成果はだれのものになるのか。委託会社か、受託会社かのものになるのか、ボランティアに分からない。

事務局：追記、修正をする。

町野委員：タブレットはコンパクトに、紙版は本日コメントのあったところを修正し、分かり易いものとするということか。この試みはわが国でも初めてのものとなり、良い模範にもなると思うので、なんとか成功させてほしい。

委員長：本日のコメントを受けた箇所を修正して、説明文書、同意書を持ち回りで最終化していく。

その他：事務局：現委員の任期が5月31日までとなっている。今期で退任を希望される委員以外は、全員に再任をお願いしたい。

以上



## 7. お知らせ

### (1) 「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員および正会員の皆様からの原稿を募集致します。研究所や研究の紹介など、特に内容は問いません。多数のご応募をお待ちしております。また、今後は会員の皆様に原稿の依頼をお願い致したく考えております。ご協力をお願い申し上げます。

### (2) 正会員および賛助会員の募集

正会員：入会金 10,000 円  
 年会費 8,000 円  
 賛助会員：年会費 一口 70,000 円

問合わせ先：HAB 研究機構事務局 (巻末参照)

## HAB 研究機構 賛助会員一覧

Axcelead Drug Discover Partners 株式会社  
 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  
 SPI バイオテック株式会社  
 株式会社 LSIM 安全科学研究所  
 大塚製薬株式会社  
 株式会社大塚製薬工場  
 オリヅルセラピューティクス株式会社  
 花王株式会社  
 科研製薬株式会社  
 Cardurion Pharmaceuticals 株式会社  
 協和キリン株式会社  
 Chordia Therapeutics 株式会社  
 参天製薬株式会社  
 ジェノスタッフ株式会社  
 株式会社新日本科学  
 積水メディカル株式会社  
 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  
 東和薬品株式会社  
 トーアエイヨー株式会社  
 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R&D 合同会社  
 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  
 株式会社ボゾリサーチセンター  
 マルホ株式会社  
 Meiji Seika ファルマ株式会社  
 株式会社メトセラ  
 株式会社メドレックス  
 持田製薬株式会社  
 リードケミカル株式会社  
 ロート製薬株式会社

(2021 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分かりやすく掲載しています。一般の方々からのご意見も随時募集しております。

### 2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

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

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

### 3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回学術年會を開催し、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いただけます。

### 4. 国外の非営利団体、医療機関等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実証するため、米国の非営利団体 NDRI (National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップを締結してヒト由来試料の供給を受けてきています。また、ヒト由来試料を用いて研究を実施する場合、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針医学系指針に則して行うことが求められますので、倫理審査委員会を設置し厳正な審査を行います。

## HAB 研究機構 役員一覧

理事長	寺岡 慧	東京女子医科大学 名誉教授
副理事長	豊島 聡	公益財団法人日本薬剤師研修センター 代表理事
	猪口 貞樹	海老名総合病院 病院長補佐
理事	有賀 徹	独立行政法人労働者健康安全機構 理事長
	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 所長
	木内 祐二	昭和大学副学長・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	東京慈恵会医科大学腎臓再生医学講座 特任教授
	杉山 雄一	城西国際大学薬学部 特別荣誉教授
	関野 祐子	東京大学大学院薬学系研究科 特任教授
	千葉 康司	横浜薬科大学薬学部 教授
	月見 泰博	あすか製薬株式会社応用創薬研究部 部長
	中島 美紀	金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授
	長坂 泰久	アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所 所長
	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 所長
	福嶋 教偉	国立循環器病研究センター 移植医療部 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

五十音順、2021年6月現在

## 編集後記

- 新型コロナウイルス (COVID-19) 感染症の第 5 波到来で、全国各地で感染者数が過去最高を更新しました。わが国の医療機関は重症者の治療に追われ逼迫し、中等症者は入院出来ずに自宅療養を強いられているような状態にまで追い込まれています。遅ればせながらワクチン接種がすすみ、報道によりますと国民の約半分が 2 回目の接種を済ませているとのことですが、当初人口の 60~70% が免疫を獲得すれば集団免疫を達成できると考えられたものの、デルタ株への置換わりにより欧米諸国でもまだ集団免疫は達成できていないようです。抗インフルエンザ薬は、インフルエンザウイルスに直接作用し、増殖させないことで症状を抑えますが、COVID-19 に対してもウイルスの増殖を抑える治療薬の早期の開発が望まれます。
- 第 28 回 HAB 研究機構学術年会を楠原 洋之年会長のもと開催いたしました。本年もオンライン開催となりましたが、楠原先生、組織委員の先生方のご尽力により盛会な年会となりました。本誌には、年会長、座長の先生方からご報告をいただいております。
- 第 29 回 HAB 研究機構学術年会はファイザー 檜杖 昌則年会長のもと来年 5 月 19~21 日に昭和大学上條記念館で開催する予定です。COVID-19 が終息してまた皆様と対面で学術年会を開催し、懇親会で皆様と懇談できることを祈念しております。

(HAB 研究機構事務局)

---

NEWSLETTER Vol.28 No.1 2021 09 28

2021 年 9 月 28 日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 山元 俊憲

中島 美紀

発行責任者 理事長 寺岡 慧

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, 2021, by HAB Research Organiza

---



HAB NEWS LETTER Vol.28 No.1 2021 09 28

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization

---