

HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.28 No.2 2022 02 23

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

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？－

城西国際大学薬学部・杉山 雄一

2. <オピニオン>

(1) ファイザー・堀井 郁夫

(2) 聖マリアンナ医科大学 薬理学・武半 優子

3. <特別企画>座談会

4. <連載>

医薬品安全性研究の現状と将来

第1話 バイオマーカー研究－miRNA－考
名古屋大学名誉教授・横井 毅

5. HAB 研究機構 会員の頁

(1) 科研製薬株式会社・薩川 正広

(2) 日本たばこ産業株式会社・谷口 寿生

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 & Animal Bridging Vol.28 No.2 2022 02 23

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

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） ————— 2

2. <オピニオン>

- (1) 創薬・医薬品開発研究における初期 *in vitro* 培養系利用から MPS (Microphysiological Systems) 展開への変遷とその展望
－生命科学的思考からの医薬品安全性評価（薬効・毒作用）への貢献－
堀井 郁夫（ファイザー） ————— 6
- (2) 日本人組織の入手とヒト組織バンクの重要性
－サステナブルな運営を目指して－
武半 優子（聖マリアンナ医科大学 薬理学） ————— 14

3. <特別企画>座談会 ————— 17

4. <連載>医薬品安全性研究の現状と将来

第1話 バイオマーカー研究 －miRNA 一考－
横井 毅（名古屋大学名誉教授） ————— 29

5. <会員の頁>

科研製薬株式会社 薬物動態・安全性部の紹介
薩川 正広（科研製薬株式会社） ————— 36

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 薬物動態研究所の紹介
谷口 寿生（日本たばこ産業株式会社） ————— 39

6. 会議議事録 ————— 42

- (1) 第10回 Central IRB 議事録（抜粋）
(2) 第11回 Central IRB 議事録（抜粋）

7. お知らせ ————— 48

編集後記

1. <巻頭言>

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



城西国際大学薬学部 定量的システム薬物動態・薬効解析研究室

杉山 雄一

はじめに

私は 33 歳頃から、東京大学薬学部にて生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いて、細胞、オルガネラを用いた *in vitro* 代謝、輸送、結合の実験結果から *in vivo* での動態 (代謝解毒能力、組織取り込み・排泄能力、薬物間相互作用) を予測するという研究を発展させてきた。薬物の体内動態が、酵素と薬物、トランスポーター (TP) と薬物、あるいは結合タンパクと薬物の相互作用という生化学的反応に関連するパラメータと、血流や細胞・組織の生体内での空間的配置という生理・解剖学的パラメータに基づき数理モデルにより記述でき、さらにはコンピュータの発展に伴い、試験管内で取得した種々のパラメータを基に予測できるようになることを示す大変に夢のあるものであった⁽¹⁾。以来、この夢の実現に向かって 40 年間、研究を続けてきた。

医薬品承認申請における PBPK モデル活用

近年、米国 FDA が中心となり、PBPK モデルによる薬物動態予測を、臨床試験の必要性の判断、投与量の設定に活かすことが実践されている。その根幹には、

多種の薬物、多様な患者側の背景のすべての組み合わせにおいて臨床試験を行うことは不可能であり、それを規制側が要求することにより医薬品開発を遅延させるべきでないという考えがある⁽²⁾。今後、病態、生理的状态に伴う各種代謝酵素や TP、創薬標的蛋白質の量、質の変動に関するデータが積算されることにより、薬物間相互作用を避けることのできる医薬品、個人間変動や病態による影響を受けにくい医薬品、治療域の広い医薬品の開発につなげることができるようと期待される。このことを目的として、10 年前に私は理研特別研究室で研究を開始した。さらに昨年の 4 月から城西国際大学薬学部にて“定量的システム薬物動態・薬効解析研究室”を主宰し、本研究を進展させようとしている。

現在進めている研究の概要

研究の背景；薬物間相互作用 (DDI) においては、被相互作用薬のクリアランス全体における当該の酵素、TP の寄与率、さらには阻害剤が影響を与える酵素、TP に対する阻害の強さ ($1/K_i$) を臨床の報告例から抽出することにより、未知の

DDI の程度を予測することも可能になる。多くの臨床イベントがきっかけになって薬物間相互作用の予測、遺伝子多型に基づく個人間変動の予測を *in vitro* 試験に基づいて行う方法論が飛躍的に発展した^(3,4)。FDA ではこうして予測された結果を添付文書に掲載することも条件が揃えば許可しており、既に数多くの実践例がある。

(1) 非結合型薬物濃度に駆動され生体膜輸送が生じるという“フリー仮説”は正しいか？

フリー仮説は薬物動態学の領域で長い間信じられてきた。実際に、そのことの正しさを示す研究も数多く見られる。一方で、この仮説の正しさにチャレンジする研究が 30 年以上前に幾つか発表された。しかしながら、実際に“フリー仮説”を否定することをヒトにおける薬物動態研究において示すことができなかったため、研究が継続されてこなかったという経緯があった。最近この研究が再燃した。大きな契機になった研究は TP を介したヒト肝細胞への取り込みクリアランスを血漿タンパク結合の大きい薬物を用いて測定しフリー仮説に基づいて予測したところ、臨床における肝クリアランスを大幅に過小評価したという事実である⁽⁵⁾。この予測 (IVIVE ; *in vitro/in vivo* extrapolation) を改善するための数理モデル構築に向かって研究を継続している。

(2) *in vitro* 実験で得られた K_i 値を用いて、*in vivo* の薬物相互作用 (DDI) を予測できない理由

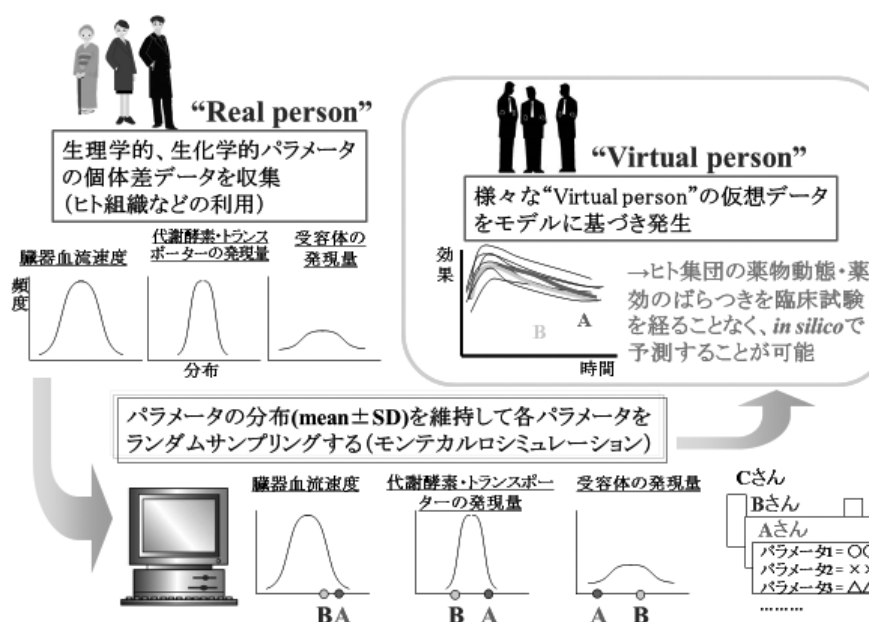
薬物相互作用解析が集積されるにしたがって理解できてきたことは、*in vitro* のパラメータ (K_i 値など) が、*in vivo* を

よく反映していない場合が多々あるということである。なぜだろうか？解析の進んでいる一例を示したい。シクロスポリン A (CsA) が OATP1B を阻害する場合をとりあげる。 K_i 値は、OATP1B を発現している細胞と CsA を 30–60 分ほど *preincubation* することにより、*preincubation* 無しで測定した K_i 値よりも、10 倍以上小さい値を示し、その値が *in vivo* の K_i 値に近いということがわかってきた⁽⁶⁾。また、この現象を説明できる機構として、肝細胞質側からより強い親和性で阻害が生じるいわゆる *trans-inhibition* 機構が提唱されている⁽⁶⁾。血液側からの競合阻害 (*cis-inhibition*) も同時に生じる。*cis-inhibition*, *trans-inhibition* の両阻害が同時に生じるという仮説で、*pre-incubation* 時間依存的に K_i 値が小さくなるということが説明できる。この阻害機構に基づくことにより、*in vivo* 阻害を定量的に説明できることが示されている⁽⁶⁾。

(3) Virtual Clinical Study への夢：個人間変動の予測

私が東大から理研に移動した 10 年ほど前から、Virtual Clinical Study の可能性について考えている (図)。この実現のためには、薬物動態を支配する個々の要因 (血中蛋白結合性、消化管吸収性、組織分布特性、代謝輸送特性 (各酵素、トランスポーター別に)) について平均値のみでなく、その変動幅を過去の臨床薬物動態を扱った多くの論文を基に整理しデータベースを作成する。データベースを補完するために、今後、ヒト組織バンク (特に肝臓、腎臓、小腸) が、臓器保

薬効の個人間のばらつきを予測するための方法論: “Virtual Clinical Study”



1

存に至るまでの履歴情報とともに充実してくることを願っている。これらデータベースが充実すれば、新規薬剤について第1相の臨床試験が終了した段階で、その薬物動態的特性（どの代謝酵素、トランスポーターの基質になりそれぞれの寄与率がどの程度であるかなどの情報）を考慮して、臨床第2相、3相試験、市場に出た後の薬物の血中濃度、標的組織中の薬物濃度推移について、多くの患者群を対象にモンテカルロシミュレーションにより計算する。理想的には、このような計算により、短期間に多数の患者（年齢、体重、性、腎・肝機能の異なる種々

の背景を持った）を対象にした臨床試験をコンピュータ上で実施することができることになる。その結果、例えば、平均的な血中濃度、標的組織中濃度に比べて10倍以上、1/10以下の濃度を持つ患者が、全体の2%、0.5%は生じることになる、という情報が得られることになり、薬効、副作用などに関する他の情報と統合することにより、どの程度の割合の患者が動態的個人差のために重篤な副作用を生じ、また、薬効が期待できない、という予測が可能になるであろう。夢のある話だと思っている。既にこの手法を用いた研究成果も出始めている^(7,8)。

参考文献

- (1) Iwatsubo T et al., Prediction of in vivo drug metabolism in the human liver from in vitro metabolism data. *Pharmacol Ther* 73:147-171 (1997).
- (2) Zhao, P. et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89,259–267 (2011)
- (3) Giacomini KM et al., Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 9:215-236 (2010).
- (4) Taskar KS et al., Physiologically-based pharmacokinetic models for evaluating membrane transporter mediated drug-drug interactions: Current Capabilities, Case Studies, Future Opportunities, and Recommendations. *Clin Pharmacol Ther.* 107:1082-1115. (2020).
- (5) Miyauchi S, Kim SJ, Lee W, Sugiyama Y. Consideration of albumin-mediated hepatic uptake for highly protein-bound anionic drugs: Bridging the gap of hepatic uptake clearance between in vitro and in vivo. *Pharmacol Ther.* Jun 24;107938. (2021). Online ahead of print.
- (6) Shitara Y, Sugiyama Y. Preincubation-dependent and long-lasting inhibition of organic anion transporting polypeptide (OATP) and its impact on drug-drug interactions. *Pharmacol Ther.* 177:67-80 (2017).
- (7) Toshimoto K et al., Virtual clinical studies to examine the probability distribution of the AUC at target tissues using physiologically-based pharmacokinetic modeling: application to analyses of the effect of genetic polymorphism of enzymes and transporters on irinotecan induced side effects. *Pharm Res.* 2017;34:1584- 1600 (2017)
- (8) Nakamura T et al., Application of PBPK modeling and virtual clinical study approaches to predict the outcomes of CYP2D6 genotype-guided dosing of tamoxifen. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 7:474-482 (2018).

2. <オピニオン>

(1) 創薬・医薬品開発研究における初期 *in vitro* 培養系利用から MPS (Microphysiological Systems) 展開への変遷とその展望 － 生命科学的思考からの医薬品安全性評価 (薬効・毒作用) への貢献 －

ファイザー

堀井 郁夫

1. はじめに

創薬・医薬品開発研究において、開発候補医薬品の臨床試験進行中に薬効・安全性などの問題から開発中止になる Attrition 現象が問題となり、創薬早期での薬効・安全性 (薬理作用・毒作用、薬物動態などの観点から) に関する評価の必要性が唱えられてから 20 余年が経とうとしている。開発中止の多くの原因は、創薬初期にその内在している薬理作用・毒作用・薬物動態について十分に検討されないままに化合物が選択されていた事とヒトへの外挿性検討の不十分さがあった事などが指摘されていた。その対応策としてスクリーニング系・リード化合物選定系に High Throughput (HTP) 思索による科学・技術の導入が提唱され、従来の *in silico*、*in vitro*、*in vivo* などの系の見直しへの Paradigm shift が余儀なくされた⁽¹⁾。その対応策の一つとして細胞を用いた *in vitro* システム評価系の導入が提起され、単相培養細胞系システムから 2D (2-Dimension) 培養細胞系システム、更には 3D (3-Dimension) 培養細胞系システムへと展開されてきた。その流れの一環として、HAB 研究機構の第 8 回学術年会 (2001 年) のシンポジウム

においても毒性試験・薬物動態試験における *in vitro* 培養細胞システム導入が取り上げられ、その場で「創薬安全性評価における Spheroid 細胞培養について」の実例が提示された⁽²⁾。それから 20 年の年月を経て、様々な科学的・技術的進展が後押しになり、今日の Microphysiological system (MPS) を利用した創薬・医薬品研究への貢献の展望が見え始めてきている。近年では、MPS 展開に iPS 細胞の発展的利用などの新しい取り組みが始まってきている。その根底には、これまでの細胞の発生・分化・維持の原点である ES 細胞利用からとらえた多くの生命科学的知見があり、*in vitro* 系 2D 培養から Spheroid を含む 3D 培養の経緯を経て MPS へと展開されてきている。今日まで、実験動物を主軸とした各種器官・臓器の初代培養細胞系から Spheroid 細胞培養系・MPS 系へと展開され、現実的には創薬初期のスクリーニング・リード化合物選定のツールとしての利用が主目的となっている。更に、薬理作用・毒作用の発現機序解明に役立つ手法となる事が期待されている。今後の展望として、標的細胞・臓器レベルでの検証対象をヒトへの外挿性に焦点を定めた場合、iPS 細胞利

用も一つのアプローチであるが、究極的にはヒト細胞利用の必要性に帰結されるところと考える。

本報では、創薬・医薬品開発研究における薬効・毒作用に関わる *in vitro* 評価系の変遷と MPS 展開に至るまでの思索とその展開の経緯を提示すると共に生命科学的視点から見た創薬・医薬品開発研究（薬理作用・毒作用・薬物動態）への MPS 利用の展望について言及する。

2. 創薬初期における非臨床試験（薬効・毒性・薬物動態）研究のパラダイムシフト：ハイスループット（HTP：High Throughput）手法導入

臨床試験途中での開発中止による Attrition 現象（2000 年前後）を回避するには、創薬早期からスクリーニング的非臨床試験を導入する事が提唱されてきた。その背景には、コンビナトリアル・ケミストリーの導入が引き金となり、薬効ターゲットを捉えた多様な化学的構造を持つ化合物を同時に合成できるようになってきた事があげられる。この事象は、少量で多種の化合物について、薬効・毒性・薬物代謝に関して評価する必要性が出てきたということを示唆し、更には短時間でそれを処理する事が求められてきている事を示している。すなわち、従来の試験系に対して *in vitro* 系を考慮した HTP 手法導入へのパラダイムシフトが余儀なくされてきた⁽¹⁾。

薬効試験については、それまでの薬効ターゲット毎のスクリーニング系としての *in vitro* 系は *in vivo* 系を補足する形で展開されていたので、特別なパラダイムシフトを考慮する事なく、新しいゲノ

ム創薬思考を加味したこれまでのシステムの延長線上の展開を進めるような状態であった。

安全性試験としての毒性試験は、これまで IND/NDA 申請時に必要とされる毒性試験が多くを占めていたため、必然的に新しい手法導入が求められ、早い創薬段階（スクリーニング時、リード化合物の適正化及び臨床適用候補化合物の選定）での安全性評価が問われてきた。すなわち少量の化合物で多くの種類の化合物について毒性を調べるハイスループット・トキシコロジー（HTP-Tox）導入の必要性が生じ、その HTP-Tox に対応するためには毒性研究の考え方・進め方にパラダイムシフトが必要となってきた。HTP-Tox での毒性評価を考慮した場合に望まれるパラダイムシフトの要点として、創薬の早期における毒性評価、ヒトへの外挿を主とした毒性試験実施・評価、得られた科学的知識や新しい技術の保持・有効利用のための画期的な *in vitro* システムの構築などが挙げられた。

薬物動態試験としては、従来より薬効スクリーニングと平行した薬物動態スクリーニングが実施され、その自動化・HTP 化が推奨されるとともに *in vitro* 系として Caco-2 細胞を用いた透過性試験、肝ミクロソームを用いた代謝的安定性試験・CYP 阻害試験、トランスポーター試験系などが導入され、必要に応じて蛋白結合、代謝物の同定、酵素誘導、組織分布などの評価を状況に応じて取り入れることが推奨されていた。

3. *In vitro* システムの展開の変遷：単層培養細胞システムから 2D システム、

3D 系システム、そして MPS 展開へ

現時点での *in vitro* 試験系の到達点を改めて検証すると、当時 HTP-Tox として提唱していた *in vitro* 毒性評価系としての 2D 系から 3D 系への Spheroid 細胞利用の原点と大きく乖離はしていないことが伺える。大きく変わっている事は、Spheroid 細胞利用の目的とするターゲットが新しい科学的知見（分子生物学的知見・細胞工学的など）や細胞培養技術の進展に伴って多様なアプローチがなされ、その多様性に対応できる Organ-on-a-Chip、MPS へと展開してきていることである。今の現状から見ると陳腐と思えるかもしれないが、現在の MPS への期待とその立ち位置を鑑みる上での参考的な糧として、レトロスペクティブにその当時の様々な Spheroid 利用の *in vitro* 毒性試験の例を以下に提示する⁽²⁾。

HTP-Tox 提示当時の Spheroid 系の提示

HTP-Tox としての *in vitro* 系の設定には、創薬の戦略および対応化合物の特徴により設定される事が重要でケース・バイ・ケースな手法を用いた方が毒作用評価をする上で効果が上がる事が多い。細胞・組織培養評価系として用いられるシステムとして、継代培養セルラインシステム、初代単層培養システム、Spheroid 細胞培養システム、組織切片培養システムなどがあげられており、当時から創薬初期のスクリーニング的毒性試験に組み込まれていた。3D 系としてのラット Spheroid 利用毒性評価系として、初代培養肝細胞を用いた肝毒性評価、胎児脳 Spheroid を用いた神経毒性評価、胎児培養系を用いた肺毒性、甲状腺細胞 Spheroid を用いた甲状腺・内分泌系毒性

などの検討例が実利用として報告されていた。これら Spheroid 培養系は、*in vivo* 試験でみられる毒作用としての臓器・組織の形態学的、生化学的変化を再現するものであり、各臓器特異的毒性陽性対照物質の培養系への添加によっても *in vivo* での変化と同様の形態学的変化を示し、各毒作用のバイオマーカー変化も再現しており、創薬初期評価時（スクリーニング、リード化合物選定）に十分耐えうるものであった。しかしながら、毒作用発現機序の解明、ヒトへの外挿性への示唆には十分でない点が警鐘されていた。

MPS へ向かって

MPS へのアプローチは、単相培養細胞系（市販のセルライン細胞・初代培養細胞）での評価知見をベースとして 2D 系から 3D 系システムへの橋渡し接点となる Spheroid 思考から始まり、対応する臓器・器官における各種細胞を複合的 *in vitro* 系構築を目指してきたものである。当初は Organ-on-a-Chip 思索からの細胞学的・生理学的により生体に近い *in vitro* 細胞培養系の展開が進められ MPS としての科学的分野への取り組みとなってきた。3次元培養の MPS 背景には、酸素供給、活性物質供給と局所曝露状況把握、生体反応に近い細胞間のインターアクション維持などの点で従来の科学・技術に加えて流動力学などの物理化学的・工学的視点とその貢献が望まれる。現状の MPS の立ち位置として、創薬・医薬品開発研究の場での非臨床試験と臨床試験の狭間にある作用機序解明・バイオマーカー設定・リスクアセスメントなどの命題に対しては、生命科学的観点からの系設定の妥当性・技術改良などで、未だ、

解決でき得ない事項・問題点がある事は否めない。

このような検証・到達点の詳細については多くのレビュー的な総括論文を参照されたい⁽³⁾⁻⁽⁷⁾。

4. MPS 利用の背景にある生命科学事象 (生体・器官/臓器・細胞・細胞微小器の 視点) から捉えた薬効と毒作用: MOA と AOP の狭間にあるもの (図 1)

MPS 系が適用される場合は、当該細胞内外および周辺細胞関連ニッチ環境にある。

薬理作用・毒作用を評価する上では、MPS 系の中で誘発され得る反応と想定される評価のエンドポイントを生命科学的に理解しておくことは重要である。

生体・病体における医薬品への対応・防御としての反応系

1990 年後半、病気とされていた様々な

疾病・疾患の症状のあるものは身体を守るための防御反応であり、更には病気を誘引すると考えられていた遺伝子が実は人類が生き延びるために有益であった事が進化医学 (ダーウィン医学) として提唱され、筆者は生体異物 (医薬品などの Xenobiotic) に対する反応性の変化から捉えた進化毒性学的思索からの毒作用発現機序を明らかにする試みをしてきた⁽⁸⁾⁻⁽¹⁰⁾。毒性発現のメカニズムは、生体異物に対し以下に示す事項の検証に集約される: (1) 暴露様式 (暴露部位・標的部位への移行: 吸収、分布、排泄、再吸収、解毒・中毒)、(2) 標的分子の反応 (反応様式: 共有結合、脱水素、電子伝達、酵素反応、標的分子との反応: 機能障害・破壊・免疫形成)、(3) 誘発性細胞機能障害と毒性 (細胞機能障害: 遺伝子発現調節障害、細胞活動調節障害、細胞保持のための毒性変化: 細胞内保守の障害、細

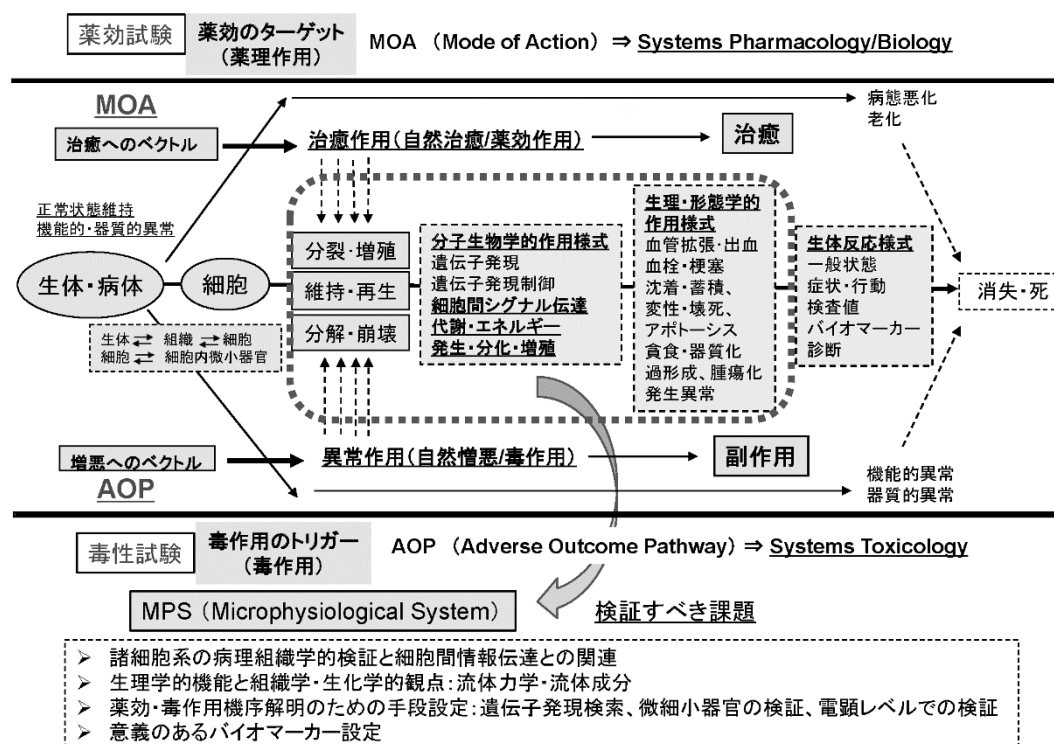


図1. 生命科学からみた薬効と毒性(薬理作用と毒作用): MPSの到達点と課題

胞外機能維持の障害)、(4) 修復と修復障害 (分子の修復: タンパク質・脂質・DNA 修復、細胞・組織修復 (細胞修復: アポトーシス、増殖、壊死、繊維化、発癌)。

治療へのベクトルとして薬効ターゲットからの MOA (Mode of Action) を提示した治療薬が開発され、その薬効作用と並行して異物としての毒作用が誘発された結果が副作用としての増悪作用 AOP (Adverse Outcome Pathway) として提示される。細胞レベルで捉えると、細胞は常に分裂・増殖、維持・再生、分解・崩壊を繰り返しながら生体維持をしている。夫々の様式は生体全体の反応としてカスケード的に捉えると生体反応様式 (一般状態、症状・行動、検査値、バイオマーカーなど)、生理学的作用・組織病理学的作用などから捉えた形態学的作用発現形式 (血管拡張・出血、血栓・梗塞、沈着・蓄積、変性・壊死、アポトーシス、貪食・器質化、過形成、腫瘍化、発生・分化異常、シグナル伝達異常など)、分子生物学的変化から捉えた遺伝子発現様式 (細胞内外遺伝子発現とその制御、核内における遺伝子発現制御など) などが薬効・毒作用評価 (安全性評価) の対象となる。更には、機能的検証には、細胞間のシグナル伝達様式 (細胞間・細胞内: 神経系・内分泌系・免疫系なども何らかの形で検証する必要がある、細胞におけるエネルギー代謝に関わる生化学的様式や発生・分化・増殖様式の面からも捉えることも重要である。

毒作用発現機序の解明への糸口: 薬理作用のターゲットとしての MOA と毒作用のトリガーとしての AOP

薬効・毒作用から捉えた医薬品の安全

性評価において、薬効のターゲットとしての MOA と毒作用発現のトリガーとしての AOP の両面から捉えた両者の接点を検証する事が毒作用発現機序解明の糸口になる。AOP は毒作用を提示した一連の生体反応を示すもので化合物に帰属した毒作用を示したものではなく、MOA は化合物に帰属した標的生体反応を示したものである事の理解が基本となり、両者の接点から標的部位での変化を検証し得る *in vitro* 系を構築する事が *in vivo* 系に近いとされる MPS に求められ究極の目的と考えられる。

MOA は、夫々の対応病因に対する薬理作用からみた基本的な創薬ターゲットクラスに含まれるもので、その反応様式はマトリックス的に相互関連しており Systems Biology に則った Systems Pharmacology の範疇で検証されている。創薬ターゲットとしては以下のようなものがあげられる: G-タンパク結合型受容体、イオンチャネル、トランスポーター、核内受容体、インテグリン、DNA、酵素、セキナーゼ、ペプチターゼ、プロテアーゼ、ホスホジエステラーゼ、ホスホターゼ、CYP 酵素、抗受容体モノクローナル抗体、RNA (干渉 RNA)

AOP は、一連の毒作用現象を一般的・様式的に示したものであり、化合物に特化したものではなく、異物に対するトリガー的な連続的毒作用として表現されている。臓器・器官特異的作用の特定に至る細胞における毒作用機序クラス (ストレス適応反応、直接的毒作用反応、防御機能反応、崩壊反応) からみた毒作用提示は、Systems Biology に則った Systems Toxicology の範疇で検証されて

いる。その毒作用機序クラスとしては以下のようなものがあげられる：酸化ストレス関係（細胞障害・シグナル伝達・遺伝子制御）、薬物代謝関連（代謝酵素、トランスポーター）、壊死およびアポトーシス関連、細胞内イオン化カルシウム関連、DNA 制御関連、共有結合付加体形成、免疫応答関係（アレルギー、サイトカイン、抗原抗体反応）、細胞内エネルギー制御関連（ミトコンドリア機能、酸化ストレス由来）、核内受容体関連、遺伝子発現制御関連

細胞内外での情報伝達系は、細胞・臓器における生理機能を保つ重要な役目を持っているので、個々の *in vitro* 系の限局化した場においてはその要素を出来るだけ考慮することも大切であり、3D 系での同類の細胞間・異類の細胞間でのニッチ的な働きを示す系の構築は無視できない要素と考える。その延長上での *in vivo* 系を考慮した場合、遠隔的・直接的情報伝達に関わる神経系細胞、特異的・選択的情報伝達に関わる内分泌系、局所的情報伝達に関わるサイトカインなどの免疫系の影響をどのように捉えて行くかは今後の課題であろう。将来的には、このように細胞内・細胞間・細胞外に広く視点を向けるような 3D 系の構築を考える事は大切であるが、現時点では MPS の組織学的充実性について再考する事も必要と考える。構築しようとしている MPS が病理組織学的にどのくらい生体系（*in vivo* 系）を代弁しているかについて、諸科学領域の科学者の間で意義のある討議が必要かと考えている。

5. 生命科学からみた MPS 構築における

考慮すべき事項と実使用への挑戦

MPS 構築の背景となる生命科学的視点から見た立場・役割について前項で言及した。その提示事項を基に現時点での到達点からみて考慮・挑戦が望まれる主要点について以下に箇条書きに示す。

(1) 諸細胞系の病理組織学的検証と細胞間情報伝達との関連

(2) 生理学的機能と組織学・生化学的観点：流体力学・流体成分

(3) 薬効・毒作用機序解明のための手段設定：遺伝子発現検索、微細小器官の検証、電顕レベルでの検証

(4) 意義のあるバイオマーカー設定

将来的には、臓器・器官間反応をもとらえた総合的システムへの展開への大局的な MPS システムへの構築が望まれるが、この約 10 年間の諸研究者の功績は多大なもので、以前からあった様々な課題について多くの事を解決してきていることが伺われる。

上記のような留意点は MPS の学術的・技術的な展開基盤として重要ではあるが、医薬品開発研究の場では科学的・技術的論理展開・結果提示のみでは目的としているスクリーニング・リード化合物選択時の HTP 手法の一手段としての MPS 利用が現実的に展開されているかどうかは疑問でもあり問題点でもある。MPS の充実性・完璧性を目指すのは理想ではあるが、ある程度 (60~90%) の Endpoint 提示効果や Verification 度でもって実検証に移行しながら実使用実績を重ね上げる事が先決であると考え。その積み重ねが先にあるレベルの高い充実した MPS 構築に繋がるものと考え。すなわち、MPS の実使用時に、系そのものへの科学的・

技術的目線を否定的に捉えるのではなく肯定的に捉えて化合物選択の一要因として取り上げて行く姿勢も大切であると考え

6. おわりに：MPS に期待するもの

今後の MPS の進展に期待するものは大きい。現実的には、この系の構築が創薬・医薬品開発研究の場で普遍的に利用される事が肝要であり、更には医薬品承認申請に絡む規制科学（Regulatory Science）として受け入れられる系になる事が望まれる。そのためには、*in vitro* 系としての科学の質と完全性を提示しながら *in vivo* 系への代替性・ヒトへの外挿性を高めて行く事以外には道はないと考える。近い将来、充足した MPS を利用して薬効・毒作用発現機序解明・適切なバイオマーカー提示に貢献できるような創薬プロジェクト戦略が立てれるようになる事に期待している。

創薬・医薬品開発研究において、創薬早期に病気・病因を検証・熟知し正しい薬効ターゲットを探すことは基本であり、薬効・毒性試験などの非臨床試験の医薬品安全性評価（薬効・毒作用評価）への貢献度は高い⁽¹¹⁾。承認され市販された成

功例の多くは、創薬開発研究初期にスクリーニング系・リード化合物選定系として如何に精度の高い系を導入していたかによると言っても過言ではない。このような観点からも臨床試験に適用する化合物のスクリーニング・リード化合物選択時の HTP システムの一環として精度の高い MPS を提供する事の意義は高いと考える。

目指す医薬品安全評価として、ヒトへの外挿性から見たアプローチは重要であり、ES 細胞活用を起点とした iPS 細胞導入は一つの重要な道を開けるものと期待している。いずれにしても、今後の医薬品における New Modality（Precision medicine、遺伝子治療、核酸医薬、再生医療など）の観点から見ると、MPS 構築の先には病気の病因・病態から捉えたヒト組織利用に期待する事に行き着かざるを得ない⁽¹²⁾。今後、創薬初期の薬効解析、非臨床試験での安全性評価（薬効・毒作用）において、精度の高い MPS が評価科学的検証に基づいたリスクアセスメント・マネジメントの一環としての安全性評価に貢献できることに期待をしている。

参考資料

1. 新薬の創出に重要な創薬初期段階での安全性、薬物動態および物性試験
日薬理誌 (2006) 127, 217-221, 堀井郁夫
2. 創薬安全性評価におけるスフェロイド細胞培養について
第8回 HAB 学術年会 シンポジウム抄録 (2001) S-2, 60-61, 堀井郁夫
3. 細胞アッセイ系の生理学性向上のための組織工学的アプローチ
日薬理誌 (2018) 151, 56-61, 酒井康行 篠原満利恵
4. Microphysiological system (MPS) の期待と現状
日薬理誌 (2019) 154, 345-351, 石田誠一、金森敏幸
5. マイクロ生体機能模倣システム(MPS)を用いた創薬研究の現状と展望
医学のあゆみ (2020) 273, 1243-1250, 横川隆司
6. Human microphysiological systems for drug development
Science (2021) 373, 1304-1306, A. Roth, MPS-WS Berlin
7. Microphysiological systems in early stage drug development: Perspectives
on current applications and future impact
J. Toxicol. Sci., (2021) 46, 99-114, A.K. Kopec, R. Yokokawa, N. Khan, I. Horii, J.E.
Finley, C.P. Bono, C. Donovan, J. Roy, J. Harney, A.D. Burdick, B. Jessen, S. Lu, M.
Collinge, R.B. Sadeghian, M. Derzi, L. Tomlinson, J.E. Burkhardt
8. Why we get sick? The new science of Darwinian medicine
Vintage Books, A Division of Random House Inc., New York, (1995) R.M. Nesse, G.C.
Williams
9. Toxic effect onset and evaluations of medicinal drugs -Horizon for Darwinian
toxicological thought -
J Toxicol Sci., (2010): 35, 425-435. I. Horii
10. 医薬品の毒作用発現とその評価：ダーウィン毒性学的思考への歩み
ファルマシア (2010) 46, 765-769. 堀井郁夫
11. The principle of safety evaluation in medicinal drug -how can toxicology contribute
to drug discovery and development as a multidisciplinary science? J. Toxicol. Sci.,
(2016) 41, 49-67, I. Horii
12. 創薬に向けヒト細胞・組織の利用：Precision Medicine への展開
レギュラトリーサイエンス学会誌(2016) 6, 71-79, 堀井郁夫

(2) 日本人組織の入手とヒト組織バンクの重要性 － サステナブルな運営を目指して －

聖マリアンナ医科大学 薬理学

武半 優子

聖マリアンナ医科大学が学内ヒト組織バンクを設立したのは、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団公共的ヒト組織バンク：ヒューマンサイエンス研究資源バンク（以下 HSRRB）設立とほぼ同時期の 2001 年である。黒川答申が承認され、外科手術時に摘出したヒト組織の、診断に用いない残余組織を保管し、創薬などの研究者に提供するバンク事業がスタートした。ヒト組織は 11 医療機関から HSRRB に集められたが、本学もその一施設としてヒト組織の収集と提供を行った。現在 20 年が経過し、各医療機関が立ち上げたバンク事業だが、ヒト組織の採取が困難になった等の理由で活動が減少した施設もある。幸いにも本学は、学内のヒト組織バンク事業は継続しているが、継続にあたっての課題は多く、バンクの事業の形態を見直す時期が来ている。今後も日本人の組織を収集し、保管しさらに供給し続けることが可能か、これまでの事業の経緯を振り返り考察してみたい。

医薬品の開発では、実験動物を用いた前臨床試験を実施し、その後ヒトを対象とした臨床試験に進むが、動物実験の結果をヒトに外挿するには限界があり被験者の安全性が担保できない。薬物の代謝や反応性は、ヒトー動物間の種差のみならず、人種差が存在する。従って、より有効性と安全性の高い医薬品の創製に、

ヒト組織、とくに日本人の組織を用いた研究が必須である。すでに欧米では、主に移植不適合臓器を中心としたヒト組織を用いて医薬品の有効性、安全性の評価が整備されている。しかし日本では、移植不適合臓器の研究利用が現行法上不可能であり、ヒト組織の研究利用は非常に限られていた。我が国では、ヒト組織の供給源や供給体制の整備を目的として、1998 年に「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」と題する黒川答申書が提出された。以上の経緯から、2001 年 HSRRB が設立された。そして、厚生労働省より HSRRB への組織提供機関として本学に対し協力が要請された。当時、薬理学講座の小林真一教授が、学内ヒト組織バンクを設立し基盤整備の構築を主導した^{1),2)}。ヒト組織採取のインフラ整備は、試行錯誤を繰り返しかかなりの時間を要した。①倫理的検討から患者同意説明文書の作成、②外科医、病理医、組織処理者の連携によるヒト組織採取・保管技術の確立、③個人情報管理者の設置・管理体制の整備を一から行った。また本学独自の試みとして④ヒト組織バンク専任の臨床試験コーディネーター（Clinical research coordinator; CRC）を導入した。これは他科との連携に干渉的な役割を果たしただけでなく、外科手術を受ける患者に、ヒト組織の研究利用

および組織バンクへの提供を、CRC が理解し易い文書を用いて説明がなされたことで、かなりの確率で学内バンクだけでなく、HSRRB への提供の同意が得られた。事業を開始して 1~2 年はヒト組織採取を実働しながら、採取手順を見直し、ようやく軌道に乗ったという状況であった。ヒト組織は薬物動態等の研究を目的として、肝臓癌、胆管癌および転移性肝癌の肝臓組織を収集した。2004 年からは膵島十二指腸切除術の際に摘出される小腸組織も加えた。2008 年~2009 年は年間で約 40~50 検体を収集し、1 日に数回オペ室に入って検体を採取することもあった。週末に CRC が翌週の手術日程を外科医と相談し、病理医、組織処理者の調整を行い、患者から文書同意を得る。手術当日は、組織処理者が外科手術の経過をチェックし、臓器の摘出時に病理医と連携を取りながら組織を切除し、個人情報管理者による匿名化の後、組織を冷凍保存した。組織処理者は、組織の品質を担保するため迅速な対応が必要とされ、一日の業務を組織採取に費やした。後日患者の同意撤回を再度確認し、一部を HSRRB に供出をした。現在、HSRRB は、2015 年に独立行政法人 医薬基盤研究所に移管され、ヒト組織の受け入れを終了している。学内バンクは様々な調整を加えながらも稼働し、20 年間で約 400 検体を保有し、その一部を研究に使用している。保管した試料は広く学内外の研究者にも利用可能であり、本学薬理学ホームページで、また学会等での研究発表でヒト組織研究利用に関する情報を発信している³⁾。学内だけでなく、他大学や企業の研究者との共同研究も行っている。

現在、肝疾患の外科手術では、術式の

進歩により腹腔鏡下切除術の件数が増加し、外科切除範囲が縮小され残余検体の採取が困難になったこと、組織処理者の不足などの理由により採取件数は減っている。しかし、収集したヒト組織の保有率は国内でも高く、これら組織は患者の病状および検査所見、病歴など詳細な臨床情報を有する貴重な試料で、薬物代謝や輸送蛋白の研究だけでなく、病態解析の試料として有用性は高い。今後、品質保証を担保する情報、薬物代謝酵素の遺伝子多型や酵素活性のパネル化など検体の付加価値を高め、本学のバンクの情報を発信し、国内外の研究者にも提供したいと考える。

しかしながら、一施設でのヒト組織収集は限界があるのも事実である。最大の課題はスタッフの不足である。①CRC の増員と教育②組織処理者は医師または臨床検査技師の資格を有することや、採取過程で複数のスタッフが必要であること③外科医や病理医のスタッフは流動的であるため、ヒト組織バンクの教育がその都度必要となることなど課題が山積している。

また近年では、学会が主導するバイオバンクや、稀少疾患や悪性腫瘍などの手術検体など研究プロジェクトに応じた試料の収集を行うアカデミアのバイオバンクは増えてきている。新たな感染症の予防や治療など急を要する創薬研究、再生医療の開発が進む中、今後もヒト組織の研究利用のニーズが高まることは必至である。研究を立案して直ぐに利用可能なヒト組織がバンクに収集されていれば、研究リードタイムを短縮することが出来る。つまりヒト組織バンクは必要なので

ある。

毎年、HAB 研究機構の学術年会では、ヒト組織試料の活用やその将来性について活発な議論がなされているが、「研究者が求めるヒト組織とは何か」、また「バンク事業の継続における課題」、このような会を通して、今後のバンク事業の在り方について意見交換することが重要と考える。ヒト組織採取を担う様々な人員不足を補うための採取保存の効率化（個人情報管理システムの電子化等）、海外のよう

にヒト組織の管理・供給を行うバンク専属のテクニシャン (biobanker) の導入など新たなシステムの構築も必要である。以前からするとヒト組織バンク事業の運営の効率化に対し、厚生労働省等科研費など支援事業は少なくなり事業の拡大は難しいが、ヒト組織バンクの存在意義、社会的役割、バンク事業活動について広く啓発し、サステナブルなヒト組織バンクの運営を目指し、推進していく必要性を感じている。

文献

- 1) 日薬理誌 126:391-398, 2005.
- 2) 臨床薬理 36(6):279-303, 2005.
- 3) <http://www.marianna-u.ac.jp/pharmacology/office/015874.html> (ヒト組織バンク事業 HP)

3. <特別企画>

座談会

日時：2021年12月8日

参加者（敬称略、五十音順）：有江 文栄、猪口 貞樹、木内 祐二、小幡 裕一、小林 眞一、佐々木 宏之、嶋澤 るみ子、俵木 登美子、寺岡 慧、深尾 立、町野 朔、行 弘 信仁

「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-医薬品の研究開発を中心に-」（平成10年12月16日厚生科学審議会答申）が発出されて四半世紀がたとうとしています。この間病理標本、凍結組織・細胞はバイオバンク、ベンダー等から入手できるようになったものの非凍結ヒト組織を入手することは未だ容易ではありません。2021年HAB研究機構は、アイパークの研究者が必要とする組織を近隣病院（海老名総合病院）から入手し冷蔵で供給することに成功しましたので、この活動をサステナブルにするため倫理委員会にお集まりいただいて座談会を開催しました。

深尾 立先生：海老名総合病院で初めての提供があったと聞いて喜んでおります。特に感銘深かったのは病理の先生が関与されてこられたということで、大変素晴らしいことです。筑波大学では全て外科医がやっており、外科医の負担が大変大きいことが問題でした。今回は病理の先生が関与され、外科医の負担が軽くなったことが鍵だったと思います。今後必要

なのは組織提供までの阻血時間が何分とか、組織提供に至るデータがしっかりとついていたものでないと信頼できる組織であるかどうか分らないということで、今後は試料の質を担保するようなデータをつけて試料提供が行われるようになることを望みます。

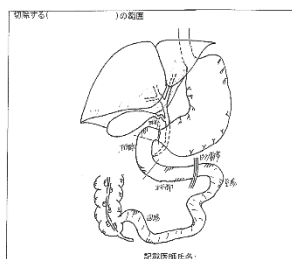
小林 眞一先生：私は昭和大学を卒業して、今は母校に戻っておりますが、聖マリアンナ医科大学時代に、今お話しのあったヒト組織バンクを立ち上げ、10年間注力してきましたので、本日はその紹介をします。

大学病院のヒト組織バンクは患者さんから手術時に組織をご提供いただくわけですから、まずパンフレットを作成し院内の待合室におきました。ヒト組織バンク



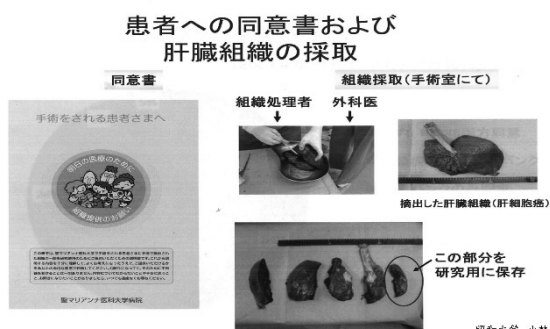
という言葉は簡単ですが、患者さんにはなじみの無いものなので、まずパンフレットを用いて、「同意を取得し、バンクにヒト組織を集めて、倫理委員会で承認された研究に供することで、医療に役立ちますよ」とお知らせしました。私自身は臨床薬理分野の研究をしていましたので、

ヒトの肝臓、小腸をなんとか研究に使いたいとも思っておりまして。これが当時の IC 用の資料です。その IC 取得の時に、この図を使いまして、手術でどの



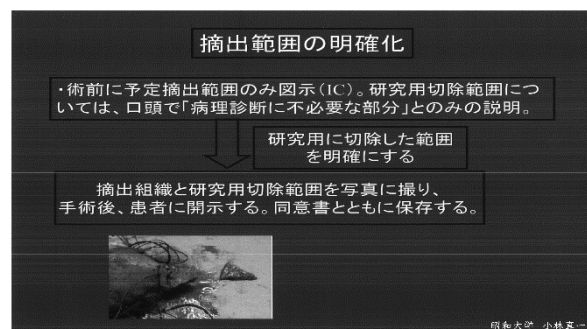
昭和大学 小林真一

部分を切除するのかを必ず説明しました。実際に同意をとって研究用にいただいた部分はこの部分になりますが、切除した組織を切り分けるのは医者でなければ出来ないのです、外科医が立ち会って切り分



昭和大学 小林真一

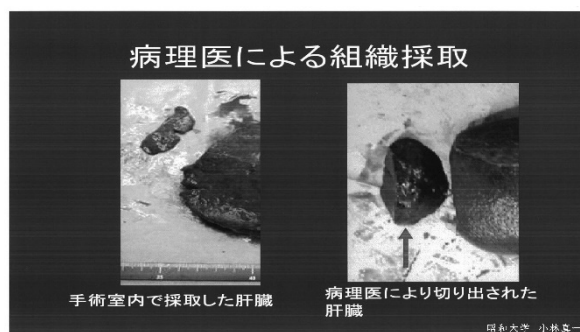
けています。そして実は研究にはわずかにここの部分しかいただくことができませんでした。先程同意取得が大変だという話がありましたが、確かに大変です。我々の場合は、臨床研究のコーディネーターがかなりの部分医者の補助をして同



昭和大学 小林真一

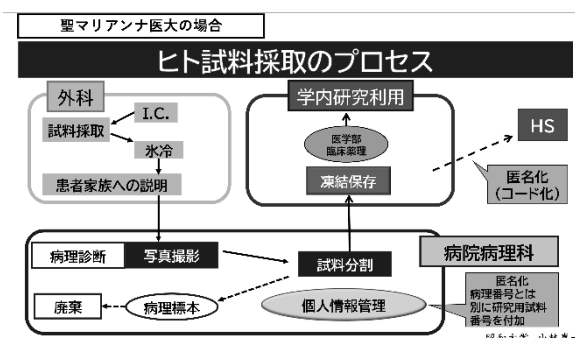
意説明をしました。この同意取得に関しては、HAB の第 10 回学術年会のあとの

市民公開シンポジウムの時に、コーディネーターが同意取得のロールプレーを壇上でお見せしました。連絡を受けて、組織を採る人が手術室でずっと待機して、外科医の指示の下で切り出して、処理をするという長い工程があり、この単純に見える流れの中でいろんな人がかかわらなければならない、人の手間がかかったなということが印象として強く残っています。この工程を経て、あれだけの少量しか得られないということです。外科手術後に、ご家族にも説明をするのですが、



昭和大学 小林真一

先程深尾先生が説明されたとおりで、病理を入れなければいけないと私も痛感しましたので、病理にも参加してもらうようにしました。そして、病理診断用に残す部分、研究用に提供する部分と写真で記録するようになりました。左が手術で切除した肝試料、右が病理によって切り出された肝試料です。ご覧の通り病理医が切るとこんなに大きく採れますので、その後、組織提供には病理医に参加してもらうことが、研究用により大きな組織



昭和大学 小林真一

を提供できるということが分ってきましたので、以後は病理医に参加して貰うことにしました。

2001年から2011年の10年間に行った組織提供のまとめです。学内使用、ヒューマンサイエンス振興財団のリサーチリソースバンク(HSRRB)への提供もほぼ同じ同意率でした。感染症陽性の試料は外に出しませんでしたので、学内で使った件数は382件、HSRRBに提供したのは266件となります。その内訳ですが、肝臓は学内が221件、HSRRBは129件、小腸は学内が127件、HSRRBは105件、胃は学内が4件、HSRRBは1件でした。多いときは年間30検体以上でした。問題だったのは、年間これだけの試料を提供するのに、携わる人をどうやって稼働させるかです。この程度の数ですので、常勤の人を確保することは出来ませんので、兼務でやっていかなければならないわけですが、この人の配置が非常に大変になるわけです。今、聖マリアンナ医科大学ではこのヒト組織バンク事業はやっ

ていないと思います。木内先生からも御紹介があるかも知れませんが、昭和大学でもすこし始めたのですが、人の問題でなかなかできませんでした。本業務を成功させるには携わる人をどう確保するかが重要です。10年間を駆け足でご説明しましたが、人の稼働が大変であった、病理医を入れて良かったというのが結論です。

猪口 貞樹先生：マリアンナではCRCを入れられたのでしょうか。

小林 眞一先生：そうです。CRCも回を重ねるごとに慣れてきました。負担はそれほど大きくないようでした。

寺岡 慧先生：専任のコーディネーターということではなくて、CRCに協力していただいたということで良く分りました。さっき虚血、阻血の問題がでましたけれども、急速冷凍するまでに15分かかったということでしたが、肝切除は血管を遮断して行いますが、その虚血時間はどうだったのでしょうか。

小林 眞一先生：それぞれの手術で異なる

ヒト組織バンク 同意件数/提供件数(可能を含む)

	IC	感 染 症	同意件数									提供件数(可能を含む)																			
			両方 OK	学内バンク のみOK(感 染症のため)	学内バンク のみOK(感 染症ありを 除く)	HSR RBのみOK	両方 だめ	学内				HSRRB				学内バンク								HSRRB							
								件		%		件		%		肝臓		小腸		胃		合 計	肝臓		小腸		胃		合 計		
								件	%	件	%	件	%	件	%	件	%	件	%	件	%		件	%	件	%					
2001年度 (3月のみ)	3	0	2	0	1	0	0	3	100	2	66.7	0	0	0	0	1	100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2002年度	18	4	10	4	3	0	1	17	94.4	14	100	10	67	2	13	3	20	15	6	67	2	22	1	11							9
2003年度	22	9	9	9	2	0	2	20	90.9	5	38.5	16	94	1	5.9	0	0	17	6	75	2	25	0	0							8
2004年度	35	5	26	5	2	2	0	33	94.3	28	93.3	21	68	10	32	0	0	31	17	65	9	35	0	0							26
2005年度	56	11	39	11	0	1	5	50	89.3	40	88.9	25	57	19	43	0	0	44	15	44	19	56	0	0							34
2006年度	57	16	36	16	1	0	4	53	93.0	36	88	30	61	19	39	0	0	49	19	58	14	42	0	0							33
2007年度	47	10	31	10	1	1	4	42	89.4	33	89	25	64	14	36	0	0	39	17	53	15	47	0	0							32
2008年度	47	8	31	8	6	0	2	45	95.7	31	79	24	56	19	44	0	0	43	15	50	15	50	0	0							30
2009年度	52	15	32	15	3	0	2	50	96.2	32	86	31	69	14	31	0	0	45	18	58	13	42	0	0							31
2010年度	45	13	29	13	2	1	0	44	97.8	30	94	23	53	20	47	0	0	43	9	47	10	53	0	0							19
2011年度	26	8	15	7	3	0	1	25	96	15	83	16		9		0			7	54	6	46	0	0							13
合計	408	99	260	98	24	5	21	382	93.6	266	86.1	221	68	127	39	4	1.2	327	129	55	105	45	1	0.4							235

2012年1月4日現在

昭和大学 小林真一

と思いますが、その情報は入ってきませんでした。研究に提供するから早くしろともいえませんし、難しい問題です。日本でも移植不適合の臓器が使えればいいのですが。

寺岡 慧先生:私もそこが問題ではないかと思っています。大腸、胃になりますと血行転移を防ぐために、まず静脈を遮断しますのでうっ血してきます。うっ血を防ぐために動脈遮断をすると、切除するまでにかかなりの時間がかかりますので虚血時間が長くなり、実際には悪性腫瘍の周囲の正常組織といってもなかなか使えないのではないかと考えています。良性腫瘍、良性疾患の場合には最近手術をしませんので、この辺が今後ひとつ大きな問題です。深尾先生が基準を作るようにとおっしゃいましたが、まさにその通りで臓器移植とか組織移植の場合には全ての臓器、組織に関して虚血は大体このくらいまでは十分だという基準があつて（虚血許容時間）、どういう条件であれば使えるという基準があります。これが薬物代謝他、医薬品の研究でお使いになる場合、それぞれ違った基準を作ること、そこに虚血時間をどう記載するかということが、先生がおっしゃったように難しいなと感じました。

小林 眞一先生:一点だけサイエンティフィックなデータをご紹介しますと、聖マリアンナ医科大学で開始する前にイギリスで種差を調べていました。ラットとヒトで比べると全然違いました。同じ同位体で調べても異なることがあったので、人間で行わなければならないと痛感し、日本でもいろいろと制限もありましたが、ヒト組織で行いました。

寺岡 慧先生:私も移植で痛感しております。深尾先生もご経験されていると思いますが、ラットとイヌとサルと人間で虚血許容時間が異なります。やはり人間の場合はなんらかの基準を作っていかなければいけないと思うのですが、ちなみに先生肝臓の薬物代謝酵素についてご検討をされたのでしょうか。

小林 眞一先生:聖マリアンナ医科大学の話しでだいぶ前のことですが、肝臓もありました。しかしメインはあのころ小腸の薬物代謝酵素が **First Pass Effect** で問題になっておりましたので、小腸をだいぶやりました。そのころ日本人で小腸の薬物代謝酵素の分布が分っていなかったのです。ですので、小腸について研究を行い論文もだしましたが、先生のおっしゃるように阻血時間が長く、酵素タンパクの活性までは検討はできませんでしたが、分布に関して報告もしました。それ以降は昭和大学に移ったこともあり、フォロー出来ていません。

寺岡 慧先生:今後基準を作る上でも、先生の初期のご研究が非常に参考になると思いますので、またよろしく願います。

猪口 貞樹先生:黒川 清先生が東海大学の医学部長時代に黒川答申をまとめられ、ヒューマンサイエンス振興財団のリ

H10黒川答申当時の組織バンクと課題

- ・外科医は、①術前に文書で包括同意のICを受ける、②術中・直後に切除組織の処理を行い残余物を確定する（時間がたつと劣化）。
- ・残余組織を組織バンクへ提供・保存。
- ・組織バンクは、研究計画の倫理審査を経て研究開発機関へ保存臓器・組織を提供。



課題

- ・主治医自身が関与しない研究について、バンクに組織を提供するインセンティブがない。術中のサンプル処理は繁忙。
- ・大きな（高リスク）手術では、患者は自身の手術以外に関心が少なく、同意が得られにくい。
- ・研究目的と保存サンプルの保存状態、臓器・組織の種類などが、必ずしも一致しない（新鮮検体は提供していなかった）。

サーチリソースバンク (HSRRB) への供給が始まりました。私も外科にいたときに関係しましたので、その時のことをご説明します。スライド上半分は小林先生がご説明になられたとおりです。

その時の課題について説明します。まず、主治医が関与しない研究の場合、主治医にはバンクに組織を提供する明確なインセンティブがありません。また手術中にサンプル処理が求められるわけですが、手術中の術者は非常に繁忙です。ご自分が研究をされている方は、自分自身も組織を研究に使いますので一生懸命に協力していただきますが、そうでない人は嫌がります。結局のところ開始後3年位で、一部の診療科を除き、手術時の組織は集まらなくなってしまいました。

この主治医のインセンティブ問題に加えて、大きな手術の場合には患者さんの同意が得られにくいこと、さらに研究目的と保存サンプルの状態が一致していないと、折角標本が採れても有効に使えないという問題がありました。自分が研究する場合はその目的に合わせた状態で組織を採取しますが、目的が具体的でないルーチン的な組織バンキングですと、得られた標本は凍結標本か固定標本になります。あくまでも、組織バンクに提供するために、業務をルーチン化して毎回採取しますので、新鮮検体を良い状態で提供

することはできません。従って、凍結標本、固定標本でできる実研究にしか組織を提供できないことになり、需要と供給が必ずしも一致しないことになります。

研究用臍帯血バンク

- ・ 同時期に設置した研究用臍帯血バンクは20年以上継続した。
 - ・ 院内に移植用の臍帯血バンクが設置されており、文書によるICの取得、得られた臍帯血の処理等はバンクの専任職員が行う。
 - ・ 移植に不適合(幹細胞が少ない等)と判断したもの(残余検体)を研究用に保存する。
- ↓
- ・ 比較的順調に継続した理由。
 1. 各主治医に、負担がない(移植コーディネーター、バンク事務局が支援)。
 2. 移植目的の臍帯血うち規格外を転用するため、同意が得られやすい。
 3. 分離した臍帯血単核細胞は、長期凍結保存が可能で多くの研究に利用できる(規格にされている)。
 4. サンプル処理やコーディネーター等のコストは、移植用臍帯血バンクから充当される。
 5. 出産は地域で年間数百件と多く、集約化して作業を定型・効率化できる。

以上の3つの課題がありました。

一方、同時期から始まった研究用臍帯血細胞バンクでは、20年以上順調に提供ができました。私は一時輸血部の室長を拝命していましたので、これにも実際にかかわったのですが、研究用臍帯血バンクへの協力には全く問題がありませんでした。

この2つのバンキングでどこが異なったのかというと、臍帯血は、元々移植用の臍帯血バンクが院内設置され、厚労省からも補助金がついて、関東でもかなり大きな規模で収集をしていました。ここには専任の職員が配置され、技師が2人、事務職員が4、5人おりました。この中に移植のコーディネーターもおりましたので、ICや、関係部署への連絡・調整はコーディネーターが行うため、主治医にはほとんど負担がありませんでした。

元来は移植に用いる臍帯血を集めているのですが、移植に必要な要件を満たさない(例えばCD34陽性率が足りない、細胞数が少ないなど)場合には廃棄することになるため、これを研究用バンクに提供することができます。いわゆる残余検体ですが、移植目的で採取されたものな

組織バンクの現状

- ・ 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所の組織バンクは現在も存続している。新鮮組織も提供しているが、詳細は不明。
 - ・ 各大学の組織バンクも学内以外に組織の提供は行っている(企業との共同研究など)。
 - ・ 保存された組織は、利用されないものも多い(需要と不一致)。
- ↓
- ・ 新鮮組織を特定の条件で使用する研究は、包括同意の組織バンク形式では対応困難。
 - ⇒ ICが必要
 - ・ 日本では、脳死からの臓器移植が少ない。また臍帯血や海外のバンクのように規格外移植用臓器の研究利用はできない。
 - ・ ⇒ 入手先が手術標本などに限られ、数・量ともに少ない。

ので、無菌的に処理が行われ、関係書類も揃っていますので、これを集めてバンキングするだけで手数はかかりません。また、患者さんの同意も得られやすいのです。

分離した臍帯血単核球は凍結すれば良好な状態で長期保存が可能ですので、多くの研究に使うことができます。大半のコストは移植用臍帯血バンクから充当されますので、医療機関側の負担はほとんどありません。さらに、出産は年間数100件と非常に多く、ほぼ毎日提供があるので、業務をルーチン化して効率的に行うことができます。ただし、研究用臍帯血バンクにはかなりの試料が集められていますが、量が多すぎて必ずしも有効活用されていないとも聞いております。HLAホモ接合体のものは選択してiPS研究所に譲渡しましたが、相当量あるはずです。

以上のように、研究用の組織・細胞を収集する事業を行うためには、いくつか解決しなければいけない問題があります。一つ目は、小林先生がおっしゃったとおり、医療従事者の負担軽減です。主治医や医療従事者は、基本的に患者の治療のために働いていますので、研究用組織バンクのために割く時間は最小限にする必要があります。一方で、研究する側から需要の多い新鮮組織は速やかに処理をす

対応1:医療従事者の負担軽減

- ・主治医など医療従事者の目的は患者の治療なので、研究用組織バンクへの組織提供に割く時間を最小限にする必要がある。
- ・一方、需要のある新鮮標本は速やかに処理しないといけない。



- ・IC取得、研究者との連絡・調整などは、専任のコーディネーターが必要。
- ・標本からの組織採取などは、病理医の管理下で病理の技師などが担当するのがよい。採取数が増えたら専任技師が望ましい。

る必要があります。これを手術中の主治医に担当させるのは、自分の研究でない限り難しいと思います。もう一つ時間を要するのはICの説明や研究者との連絡・調整等の業務ですが、これは専任のコーディネーターがいないと無理です。標本からの組織採取については小林先生がお話になられたとおり、病理医の管理下で病理技師が担当するとよいと思います。なぜかという、主治医の負担を軽減できますし、標本は最終的には病理医が診断に使用しますので、病理診断に必要な部位を理解しているからです。ただし、採取数が増えてくるような場合には、専任の技師が必要になるのではないかと思います。

対応2:需要の安定性

- ・固定標本、凍結標本などは、既存のバンクや輸入で入手可能。
- ・どのような組織がどのくらいの頻度で必要なのか。



- ・主な需要は、新鮮標本で特殊な条件で研究に使用するものと思われる。
- ・少ない需要がランダムに発生すると、作業の効率化は難しい。



- ・国内で入手が必要なものを明らかにする。
- ・サンプル入手からの時間制限や適切な状態などについても調査して、対応可能か否かを検討する必要がある。

次に、そもそもどのような組織がどのくらいの頻度で必要とされているか、把握しなければいけません。固定標本、凍結標本は既存のバンクや輸入品が入手可能ですので、実際に国内でどのような組織が必要なのかを明らかにする必要があると思います。今までお聞きしている範囲では、新鮮組織で、ある程度特殊な条件で使用されるように思います。少ない需要、例えば5検体必要といった要望がランダムに発生すると、作業の効率化が非常に難しくなります。ある時突然需要が発生して、突然無くなってしまうというような状況ですと、医療機関もなかなか

協力できません。国内で必要なものを明らかにするとともに、入手からの時間制限や組織の状態等も研究によって異なると思いますので、併せて調査した方が良いでしょうと思います。

対応3:施設の集約化

- 集約的に多くの組織を採取・処理しないと、効率性が低下する。
 - 保存サンプルは効率的にバンキングできるが、あまり需要がない。
 - 新鮮組織の特殊な利用は、時間的制約が多く、需要がランダムに発生、研究期間が終わると不要になる。⇒需要が不安定。
- ↓
- ランダムな需要の影響を最小化するには、体制を集約化のうえ、長期継続運用が必要。
 - 大規模医療機関に専門部署(コーディネータ、技師を配置)を設置するのが効率的。
 - 特定の組織の需要が大きければ、当該手術の特に多い採取医療機関に設置することも可能。

そのうえで、施設の集約化も課題だと思います。集約的に多くの組織を採取・処理しないと、作業効率は低下します。保存サンプルに関しては効率的にバンキングできているのですが、これには追加需要がありません。研究者は必要であれば既存のバンクから入手できます。新鮮組織の特殊な利用は時間的な制約が多く、需要がランダムに発生し、さらに研究が終わると不要になるわけです。このランダム性の影響を最小化するには、体制をできるだけ集約化して長期継続運用するしか方法はありません。したがって大規模な医療機関に専門部署を設置すること、また特に大きな需要の見込める臓器・組織が特定されれば、当該手術の多い医療機関にこれを設置する、という方法しかないと思います。

まとめですが、まず研究用新鮮組織の需要を調査したうえ、集約的に対応可能なものは何かを確認することが重要です。そして効率化のためには大規模医療機関で採取すること。そして当該医療機関の内部または隣接した場所に専門部署を設置のうえ、コーディネーターや病理組織

まとめ

- 本邦における研究用新鮮組織の需要を調査の上、集約的に対応可能なものを確認するのが重要。
- 運用を効率化するには、組織採取を大規模医療機関で行い、内部または隣接して専門部署を設置するのが望ましい。
- 特定の組織の需要が大きければ、手術の多い採取医療機関に設置することも可能。
- 上記が困難であれば、採取医療機関を増やし、協力が得られる場合に行うしかない。

を扱える技術職員を配置することが望ましいと思います。また特定の臓器・組織の需要が多いことが分かれば、手術の多い医療機関に設置することも可能です。例えば甲状腺は甲状腺疾患だけに特化した病院で採取したほうがやりやすいと思います。以上の集約化が困難な場合は、協力医療機関を増やし、たまたま手術があるような場合に、可能な範囲で無理なくご提供いただくしか方法はないと思います。

ありがとうございました。

深尾 立先生:筑波大学のヒト組織バンクもAMEDの補助金を受けて人員を2名配置できました。私は病理技師を1人採用するよう提案したのですが、事務職員しか配置しませんでした。私の持論は、病理技師で定年になったようなベテランの方を雇用して、このような仕事に就いてもらえばいいということです。猪口先生のご発表にはすべてごもつとも思いましたが、大規模病院はなかなかこのような業務をしていただけないのではないのでしょうか。事務的な仕事に関しては、HABが資金を獲得して専任で従事してくれる方を採用していくしかないと思っています。

小幡 裕一先生:理研バンクは、雨宮先生、深尾先生と歴代の理事長先生に倫理委員

長として長い間携わって来ていただきました。この場をお借りして御礼申し上げます。町野先生にもお世話になりました。理研バイオリソースセンター (BRC) は、実はヒト組織は扱っておりませんで、ヒトの ES 細胞、iPS 細胞、がん細胞が主で、年間約 4000 件の試料を提供しています。また、理研自身病院を持っていますので、ナショナルバイオリソースプロジェクトの支援を受けて東大医科研と共同で臍帯血をバンキングして提供しています。臍帯血の流れは、産婦人科クリニックから東大医科研に試料が送られて、医科研で純化して BRC でバンキングし、研究者からのリクエストを受けて提供するという仕組みです。年間 100 件位の提供実績があったと思います。個人的にはもう少し増やせないかと思っていました。また、組織ではないかもしれませんが、モンゴロイドの血液、その昔アメリカ大陸に移住したモンゴロイドの子孫をたどって採血した血液細胞なども保存して提供しております。このような細胞は不老化できます。以上、組織バンクというにはおこがましいのですが、ヒトの組織を免疫不全マウスに注入してヒト化マウスを作成し、研究に提供するようなことも今後の予定に入っており、医学の発展のために貢献したいと考えております。

木内 祐二先生:研究者は自分の研究している領域で組織が必要になると思うので、私の話も偏るかもしれませんが、お話いたします。

まず、先ほど小林先生から聖マリアンナのバンクのご説明がありましたが、昭和大学でも一時期摘出臓器を用いた組織を

動かしていました。私自身は関係していませんでしたが、その時の担当者、コーディネーションにかかわっていた人の話を聞いて、本音のようなことを聞いております。主に消化管と肝臓の手術の時に臓器を摘出して用いるのは同じですが、大変なのはやはり人の問題です。皆さん異口同音におっしゃっていました。やはり不定期な組織提供のために専属のコーディネーターを配置することが現実的ではない、難しいということで、薬理学教室の教員、そして看護師がその時々お手伝いしたということです。手術で摘出されるまでスタンバイしていてくれといわれて、朝から夕方まで半日待って、ようやく摘出に至ると、そして摘出された組織をすぐに処理して、自分の実験に供したり、バンクに提供するため手配するということが大変だったとおっしゃられています。これはやはり運用上にスマートな仕組みを作っていないと、人を配置しても動くものではないと感じております。先ほど施設を集約して行うという案も紹介されましたが、不定期に提供があるような組織ですので、どうやって担当者の負荷を少なくして、定められた条件で組織を提供できるかですが、これは 10 年以上前から指摘されていることだと思いますが、それが出来ていないのではないのでしょうか。その工夫は必要と思っています。ニーズが薬物代謝ということであれば、消化器外科系の先生方の協力を仰ぐことになるのでしょうか。HAB が最近 NDRI に依頼している組織は皮膚が多いようですが、その他のニーズが無いということではなくて、昨今はバンクや業者から購入可能になってきて

いるので、そういうようなものをこちらでエフォートを割いて提供することまではしなくてもいいのではないかと考えます。

私自身が若い時から研究に使いたいと考えていたのは脳や脊髄等中枢神経系の組織で、これはご存じのように培養細胞でシステムとしての脳機能は解析できません。ネットワークを作って、グリアがあってという仕組みが無いと解析もできません。しかも死後脳だとすぐに分解が始まっています。もし可能であれば脳外科で摘出されるような組織、簡単ではないと思いますが、そのような組織が手に入らないかと考えたこともあります。最近脳バンクが増えてきて、国立精神神経研究センターもかなりの規模のバンクを作っております。それ以外にも福島、群馬、あちこちに脳バンクができています。日本の薬理分野は中枢神経系の研究者が多く、この脳バンクから提供いただけるのかもしれませんが、あくまでも死後脳ですね。ファンクションがみられるような神経系の組織があるのなら使ってみたいと個人的には思っているところです。初めにいいましたように私が専門的に神経薬理を研究していますので、このようなお話をしました。

摘出臓器を効率よく供給することは非常に大変なことで、人的な手配も必要だが、難しいということをお話しました。

行弘 信仁先生:私は湘南アイパークの安全管理という立場で各社がどんなヒト検体を利用しているかを確認していますが、いろいろなアッセイを行う都合上からか細胞の利用が多い印象があります。ベン

チャーなどの研究者の方の中にはそもそも新鮮組織が使えるかもしれないという発想をお持ちでない方もいらっしゃるかもしれませんので、テナント各社にニーズの調査をすることで、いろいろと見えてくることがあるかと思いました。薬効評価の分野では細胞が多いですが、薬物動態分野では新鮮血液が使われるのが過去からも多かったようです。あと先程お話しのありました、ヒト化マウスのようなものも若干ですが使われており、研究者の方は強力なツールとして認知されているようです。

有江 文栄先生:いろいろな問題がご指摘されてきましたけれど、もし病理医が共同研究者となって、ICを取るところもやっていたらいいのであれば、非常に良いと漠然と思いました。小林先生がご説明された写真をみて、病理医であれば塊として大きくとれるんだということが分かりましたので、病理医の専門知識を生かして、共同研究者になれるような仕組みを作っていくということが一つです。もう一つはゲノム指針で IC を受ける専門者として履修補助者（当該研究に属する研究者以外の者）を研究者として設置していますが、そういうような履修補助者を現場において IC を受けるようなことは一つの手かなということっております。私は本日のお話を聞いて前者の病理医に共同研究者になってもらえるような仕組みを模索することができないかと考えました。こういう新しい事業をスタートするときには、皆さんいろいろとやりにくいことが出てきますけれど、慣れていないために面倒だとかいろいろと問題が出

てきますけれども、1 年位は海老名総合病院とタッグを組んでいけば、これはスムーズに出来るようになると期待しています。

猪口 貞樹先生: 病理科が良いのは、外科系すべての診療科の切除標本が（病理検査のために）集まってくるからです。病理が味方になるとそれぞれの診療科と直接関りを持たなくて済むことも利点です。ただし、IC はそれぞれの診療科で行うものなので病理が介入するのは難しいと思います。

俵木 登美子先生: 時間も無いので簡潔にお話します。本日の先生方のお話を聞いて、この問題が 2000 年ですか、ずいぶん前から指摘されて、以来ここまで引きずってきているのは、私個人的に実情を理解しておらず申し訳なく思うのですが、世界では提供システムが出来ているということなので、猪口先生からお話がいったように大規模な医療機関に集中して体制を整えていくことが現実的だし、欧米でも同様な体制がとられているのではないかと想像しました。国は今、日本が新医薬品、新医療機器の開発を世界に先駆けてやっていこうということで、いろんな施策をうっていますので、新鮮ヒト組織が国内の新医薬品、新医療機器の開発にきわめて重要なんだということで、国の施策の枠組みの中に入れられないのかなというのが率直に思ったことです。例えば、臨床研究中核病院のようなところに集中的に予算も投下して、そういう体制を組まないと、なかなか現実的には、今聞いたようなことをやっていくのは難しいのかなと思うので、やはり少し国を

動かすように、どこかを突っつかなければ駄目なのではないかなという気がしました。

嶋澤 るみ子先生: よろしいでしょうか。本日のお話を聞いていて、もう 10 年以上前からいわれてきた話しですね。ここまで進んでいないのはどうしてなんだろうと考えていたんですが、私自身 PMDA の経験があるので、医薬品、医療機器、再生医療製品等の開発を行っているチームに入って、レギュレーションと突き合わせてどうやっていくか、プロジェクトマネジメント的なことを何回か担当させていただいていたんですが、その時の経験からいうと、ヒトの新鮮組織が必要になるような場合に、日本から調達しようとする、そこがボトルネックになってしまうので、そこをなんとかして回避する方法を見つけるという方向にもっていくんですね。時間も予算も限られていますので。ですので、米国から購入できるものがあれば、今まではそれで済ませるような方向に持ってきてしまっていました。もう一つは、その購入とかも、バンキングしていただくほどの需要がでるかとなると微妙なところなんです。旧帝大でやってもそれほど出なかったわけですから、集約化は必要です。米国もある程度集約して、同じ所から必ず手に入っていましたので、そこは非常に重要なところであると思いました。以上です。

深尾 立先生: レギュレーションとの突き合わせですが、PMDA に近藤達也理事長を訪問して、HAB の活動を説明したところ、まずは学会の賛同を得てくださいということで、レギュラトリーサイエンス

学会で2年続けてシンポジウムを組んでいただいて、HABからも講演をしたことがあります。それで終わってしまい予算を付けていただいたりするところまでは行きませんでした。

寺岡 慧先生:今までのお話を伺って、バイオバンクがうまく軌道に乗らなかった理由が良くわかりました。猪口先生がおっしゃっていた、需要がどうなのかは大変重要なことで、このシステムを持続させるためには、持続した一定の需要が無ければいけないということが前提になります。これが無ければどんなシステムを作ってもうまくいかないと思います。先程猪口先生もお話しになりましたが、臓器・組織・細胞毎に需要がどの位あるかを調査することが必要だとは思いますが、これもなかなか大変だと思います。おそらく、全ての臓器、全ての組織・細胞が継続的に一定の需要が見込めるようなことは無いと思います。そうしますと保存という技術がどうしても必要になります。臓器は長期間保存できません。現在の保存技術では、腎臓であれば72時間、肝臓であれば12時間、心臓であれば24時間と決まっています。ただ、組織であれば培養が可能ですからもっと長く保存できます。従って新鮮な臓器であれ、一度冷却して灌流した臓器であれ、それを保存しておいて、需要があったときにすぐに供給できるようなシステムを作らなければいけない、つまりバンキング機能そのものを持たなければいけないということになってきます。おそらく、HABの中に作ることは不可能だと思いますので、おそらくは既存のバイオバンクと提携してそういう機能をもってい

くことが必要かと考えます。もう一つは、手術時の標本が本当に新鮮標本だろうかということが、先ほどの私と小林先生との会話でおわかりになられたと思います。悪性腫瘍の場合には血管を介して腫瘍が転移しないように循環遮断を先にやっけてしまいます。肝切除の場合も出血量を減らすために循環遮断を行います（プリングル法）。したがって、純粋な意味での非虚血組織というのはありません。肝臓もそうですし、脾臓はもっとそうです。胃とか腸とかは手術の最初に循環遮断してしまいますので、なかなか難しいと思います。そうなりますと亡くなった方から、臓器を提供していただく時に、同意してくださった方から研究用に必要となる組織を一定程度ご提供いただけないだろうかということになります。この場合には組織を一旦灌流して冷やしてしまいます。ですから皆さん新鮮ではないとお考えになるかも知れませんが、灌流して血液を流して復温すればもとに戻ります。ですから移植臓器は移植後正常に機能するわけです。このような臓器をたとえばスライスして保存すればかなり長時間保存できると思います。しかしこのようなことを実現するためには、俵木先生がおっしゃられたように国を動かすしかないと思いますし、もうそろそろそういう議論を行ってもいいのではないかと思います。私としてはおそらくそれしか、単発的、突発的な需要には対応できないのではないかと思います。先程木内先生がおっしゃいましたが、脳外科の手術の場合は殆ど残余標本がありません。それは組織を吸引するからです。正常組織も殆ど吸引してしまいます。脳腫瘍の手

術の際残余組織を採取するということは大変困難です。そうなるとやはり亡くなられた方から、灌流して、純粹に新鮮組織とはいえないかもしれませんが、それに近い形で頂けるようになると思います。これはなかなか大変なことで、大幅な法律改正も必要かと思います。ただいつまでも出来ないということであれば。俵木先生がおっしゃったように国を動かすことも含めて議論していった方がいいのではないかと思います。あと1つだけ、がんの手術の場合にその切除範囲は癌取扱規約で、胃がんですと限局型では病変断端から3 cm、浸潤型だと7 cm、限局型の大腸がんだと5 cm、浸潤型だと何cmというように決まっています。ところが組織が必要なあまり、治療上必要の無い範囲を切除するというようなことは絶対にやってはいけないことです。これが1例でも起こるとこのプロジェクトは全て許容されなくなると思います。ですから、この原則をきちんと守るために、深尾先生が最初におっしゃった基準を作った方がいいと思います。日本組織移植学会で作成したガイドラインはそこのとこ

ろを明確に明示してあります。以上です。

町野 朔先生：ありがとうございました。我々、現場を知らない人間が「ヒト試料の研究利用」について問題にするときには、およそ人体の構成物を研究に用いることが倫理的かという大上段の議論のほか、IC、摘出目的の転用、摘出組織についての権利者などをイメージしておりましたが、本日のご議論を拝見して、理解が浅薄だったと反省しています。しかし、一つ一つを他の問題点との関係を視野に入れながら議論していけば、途は見つかるのではないかと思います。

深尾 立先生：猪口先生がご指摘の諸問題もあり、寺岡先生のご発言の裏の意味は移植ドナーからご提供いただくのが望ましいということだと思いました。そちらに向って日本の移植に関する法律を変えていくことが必要であると思っています。それ以外には方法はありません。日本の研究が進んで、組織提供される人の行為が報われるような日本になってほしいと思っています。皆様どうぞご協力をよろしくお願いします。ありがとうございました。

4. <連載>

医薬品安全性研究の現状と将来

名古屋大学名誉教授、金沢大学名誉教授

横井 毅

第一話 バイオマーカー研究 -miRNA- 一考-

1. はじめに

毒性学研究について HAB Newsletter では、吉田武美先生によって、Vol.22-2 から「毒性学研究の現状と将来」と題して、その基礎から現況までを連載された。さらに、(故)池田敏彦先生によって、Vol.24-2 から「薬物動態研究の現状と将来」について特に毒性学との関わりを中心に連載された。両先生の優れた連載後から現在まで、毒性学や薬物動態学に関する新たな研究成果が報告されてきているが、創薬研究に資する特筆すべき進展は達成途上である。従って本稿では、主に毒性学に関わる研究の具体的な話題に絞って述べる。

なお、最近の動向として、毒性「toxicology」という名称に代って、医薬品安全性「drug safety」や食品安全性「food safety」という名称が使われるので、本連載は「医薬品安全性研究の現状と将来」とした。

薬の副作用の機序解明には、生体内における薬の吸収/分布/代謝/排泄の理解が不可欠である。近年の薬物代謝学や動態学の顕著な発展に伴って、代謝酵素やトランスポーター発現系などの *in vitro* 試

験系及び実験動物 *in vivo* モデルより得た知見と、遺伝子多型等の患者側の情報を考慮することで、臨床での代謝や動態の予測が容易になり、個人差の予測もある程度可能になってきた。その結果、薬物代謝や動態に起因する臨床試験の中止事例は、1991 年、2000 年、2011 年で、40%、9%、1%へと激減してきている。しかし、副作用・毒性発現に起因する事例は、13%、20%、19%と高い水準にある¹⁻³⁾。特に薬物性肝障害 (DILI, drug-induced liver injury) の発症は臨床試験中止および市販後の撤退事例の主たる原因となっており⁴⁻⁸⁾、さらに、その 30%が薬物性肝障害 (DILI) である。近年では、2005 年に pemoline (日本では販売継続)、2006 年に ximelagatran (日本では未承認)、2008 年に lumiracoxib (日本では未承認) が肝毒性を理由にグローバル市場から撤退した。また、臨床においても diclofenac、erythromycin、flucloxacillin などによる死亡または肝移植が報告されている⁹⁾。2013 年 12 月には 2 型糖尿病治療薬 fasiglifam が第 III 相試験の後期で、肝障害によって開発中止に至った¹⁰⁾。

2. 本質性肝障害と特異体質性肝障害

様々な薬物が肝障害を惹起し得るだけでなく、患者の遺伝的要因、体質、環境要因などにも依存することから、その病態と臨床像は様々である。DILI はその病理学的所見から、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、および両者の混合型に分類される。また、発症機序から、薬物もしくはその代謝物の直接的な作用に基づく「本質性肝障害、intrinsic DILI」と、個人の体質に基づく「特異体質性肝障害、idiosyncratic DILI」に分類される。本質性肝障害は、用量依存的に個体差無く発現し、病態は既知で発症の予測は比較的容易である。一方、特異体質性 DILI の発症は用量、投与期間や薬理作用に依存せず、重篤な病態が多く、発症頻度は非常に低く、予測は困難であるとされている。場合によっては、特異体質性肝障害はさらに代謝性「metabolic idiosyncrasy」とアレルギー性「allergic idiosyncrasy」に分類される。アレルギー性特異体質性肝障害では、末梢血白血球増多や好酸球増多などアレルギーによる所見を認めやすい。これに対して代謝性特異体質性肝障害には特徴的な所見はないとされている。

本質性肝障害を引き起こす医薬品は、欧米ではアセトアミノフェン(APAP)の報告が多いが、日本における APAP の事例は極めて少なく、日本における重篤な DILI は、特異体質性によるものが多く、患者への不利益や社会的損失が懸念される¹¹⁻¹²⁾。こうした状況は現在も改善されておらず、特異体質性 DILI は最も注意すべき副作用である。現在まで様々な研究が報告されているが、信頼性が高い予測試験系の開発は、現状では達成されて

いない。

近年、医薬品の安全性を確保するための予測/解析研究には、ゲノム配列のみならず、メッセンジャーRNA (mRNA)、蛋白質、ノンコーディング RNA 等に加え、リン酸化、アセチル化等の epigenetic 因子等、極めて幅広い研究アプローチが試みられている。特異体質性 DILI の予測において、バイマーカーを確立し、医薬品開発および臨床に資することが求められている。本稿では最近の研究報告が多いマイクロ RNA (miRNA) について述べる。

3. DILI バイオマーカーとしての miRNA

DILI の診断において、肝細胞障害型では ALT の上昇が、胆汁うっ滞型では ALP および T-Bil 等の上昇が認められる。しかし、ALT は飲酒や運動により一過性に上昇し、AST は心筋/骨格筋にも存在し、心疾患や筋肉の炎症によっても上昇する。現在臨床で汎用されている血液生化学値では肝障害の病型を詳しく知る事は難しい。よって、血液を用いた臓器および病型特異的である血中バイオマーカーの探索/開発が期待されており、その候補の一つとして miRNA に関心が集まってきた。本稿では、miRNA バイオマーカーについて一考する。

miRNA はタンパク質をコードしない 22 塩基程度の小さな RNA である。その生合成過程については総説などを参照願いたい¹³⁻¹⁵⁾。RISC (RNA-induced silencing complex) を形成する 1 本鎖 RNA となった成熟 miRNA (mature miRNA) は、guide strand と呼ばれ (-5p, miRNA 前駆体の 5'側から生成)、標的 mRNA の主

に 3'-非翻訳領域に部分相補的に結合して標的遺伝子の翻訳を抑制するか、または mRNA を分解して遺伝子サイレンシングを起こす。他方の miRNA (-3p, miRNA 前駆体の 3'側から生成) は、機能を持たないと考えられていたが、現在では guide strand として機能を発揮することが明らかにされている。現在ヒトで 2650、マウスで 1950、ラットで 750 種類以上の miRNAs が各種の全身臓器等で同定されており、その塩基配列は種間で比較的良く保存されているという特徴がある。血中に存在する miRNAs は膜成分(主にエクソソーム)に内包され、RNA 分解酵素に耐性である場合や、膜に内包されず、argonaute-2 (Ago2) や high density lipoprotein (HDL) などのタンパク質と複合体を形成して血中で安定的に存在する miRNA もあり¹⁶⁻¹⁷⁾、前者が約 30%、後者が約 70%と言われている。血中 miRNAs が様々な疾患のバイオマーカーとなる可能性に注目が集まってきている。特にヒト癌についての研究は長足の進展があり、診断マーカーとしての実用化が

現実となりつつある。シトクロム P450 (CYP) を中心とした薬物代謝酵素とそれに関連する多くの核内レセプターが miRNA によって制御されることは、我々が先駆けて報告をした(図 1)^{13,14)}。

4. DILI バイオマーカーとしての miRNA の探索

DILI の病態/病型に特異的なバイオマーカーを探索/確立するために、代表的な化合物 6 種類を用いて 3 種類の肝障害モデル(急性肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、脂肪肝)を作成し、個々の病型特異的なバイオマーカーとなる miRNA を同定した例を述べる¹⁸⁾。肝障害の peak 時間および peak 時間に先立った経時的な血清試料を採取し、次世代シーケンサーによって miRNA の網羅的発現解析を行った。結果のまとめを図 2 に示す。miRNA の発現変動を初期、中期、後期 (peak 時間) の 3 カテゴリーに分類した。バイオマーカーとして選択すべき miRNA は、他のモデルのどのカテゴリーにおいても、特異的 miRNA として選択される必要が

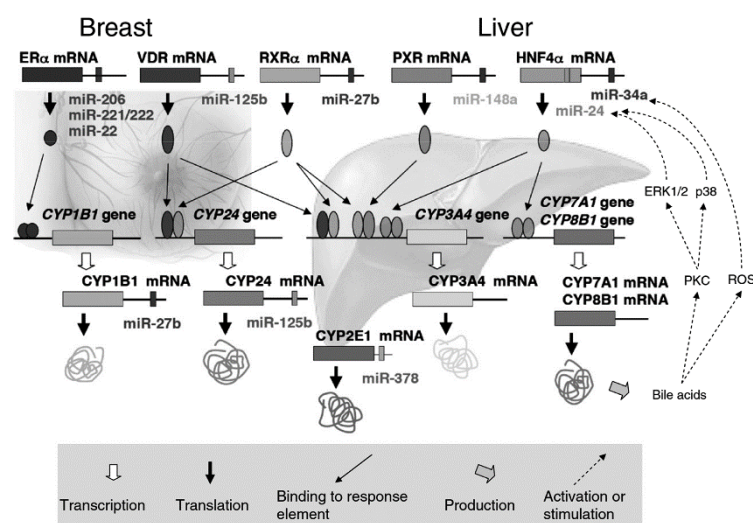


図1. miRNAを介したシトクロムP450や核内レセプターの発現調節やシグナル伝達機序¹³⁾

ある。すなわち、miR-122-5p は肝障害の病型共通のバイオマーカーとなることが確認できた。miR-320-3p は脂肪肝で特異的に上昇し、胆汁うっ滞では miR-218a-5p と miR-143-3p が特異的に上昇し、肝細胞障害では、miR-1-3p と let-7b-5p の上昇が、特異的なバイオマーカーである可能性が示された。発現が低下した miRNA には、全ての群において、選択できるものはなかった。さらに、これらの miRNA については、個別に RT-qPCR 分析により確認/評価を実施した¹⁸⁾。miRNA は mRNA や蛋白質に先立って発現変動する場合が多く、バイオマーカーとしての利点となる。

5. バイオマーカーとしての評価の注意点

網羅的 miRNA 発現解析から見出されたバイオマーカーは、再現性が得られない場合が少なくなく、バイオマーカーとして確立されるためには、経時的発現変動などの再現性検証や厳密な評価試験が必須である。

肝特異的発現で知られる miR-122-5p (図 2) と同様に全ての肝障害病型に共通して発現上昇を示した miR-192-5p が見出された。しかし、この miRNA は、他の文献およびデータバンク情報から、腎臓と消化器にも豊富に発現しているために、DILI バイオマーカー候補にはならなかった。このように、病型に共通した高感度マーカーであっても、他の臓器や血清等に対する特異性も十分に考慮する必要がある。特に臓器特異性を考慮していない論文報告が多く、病型診断や安全性の実務では、評価に耐えない。また、被験物質の一定量当たりの分析数を表す指標である normalized read counts についても配慮する必要がある。すなわち、次世代シーケンサーの結果は、個別バイオマーカーとしての測定手段である RT-qPCR でも容易に検出できる十分な発現量が必要である。normalized read counts が低い miRNA の方が、見かけの変化量が大きくなる事に注意が必要である。さらに、被験試料について、対照群

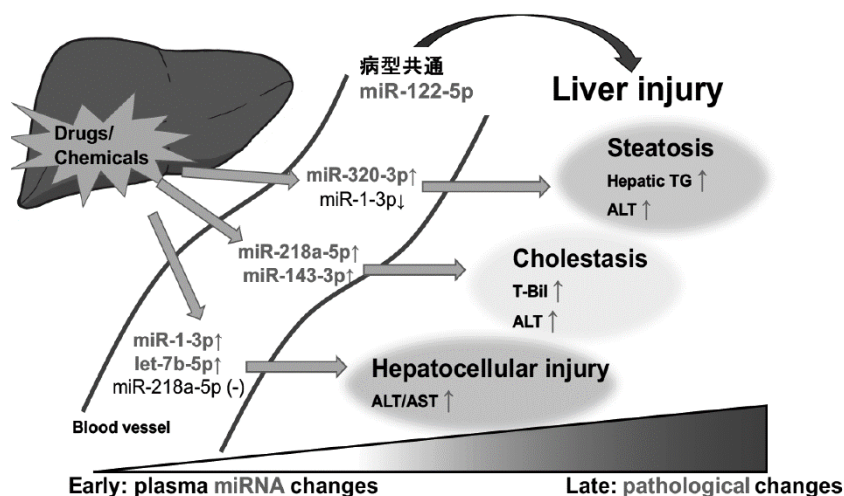


図2. DILIの病型別、早期予測におけるmiRNAの有用性¹⁸⁾

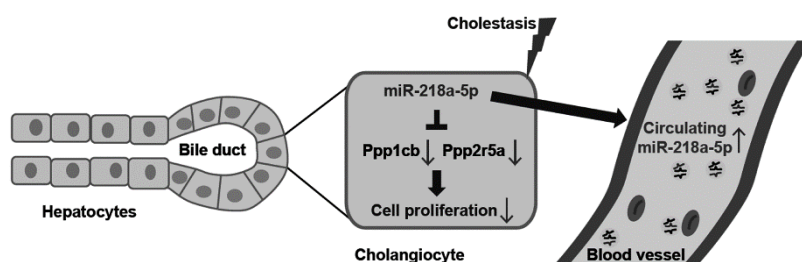


図3. 血漿中miR-218a-5pは胆汁うっ滞性肝障害のバイオマーカーとして有用²³⁾

の考慮が不足している結果を miRNA バイマーカーとした報告が少なくない。例えば、DILI における 3 種類の病型に加えて、fibrosis、steatohepatitis、ウイルス性肝炎、肝類洞閉塞症（後述）などの病型モデルについて、特異性を注意深く検証する必要がある。

miRNA の配列は、種を超えて保存されている場合が多い¹⁹⁻²⁰⁾。よって、ヒトにおいて実験動物と同様の作用機序や外挿性が期待できる。DILI 病型共通の早期バイオマーカーと考えられる miR-122-5p と miR-199-5p は、その配列が種を超えて保存されており、すでにヒトにおける APAP 過剰投与や NASH の事例報告がある²¹⁻²²⁾。

6. バイオマーカーのさらなる評価・検証と機序研究

図 2 に示すように、ラット miR-143-3p および miR-218a-5p が、胆汁うっ滞性障害モデルの血清中で病型特異的に増加した¹⁸⁾。しかし、時間依存的な発現変動、重篤度に伴う発現変動、さらに異なる施設間の再現性についても検証が必要であり併せて、胆汁うっ滞性障害における作用機序を検討した²³⁾。結果として、miR-143-3p および miR-218a-5p は胆汁うっ滞障害の病型特異的かつ投与量依存

的に増加した。ヒト miR-218-5p の過剰発現によりヒト不死化胆管由来細胞株 MMNK-1 細胞の細胞生存率が低下し、標的として予測された GNAI2、PPP1CB、PPP2R5A mRNA 発現量は、ヒト miR-218-5p 過剰発現によって有意に低下した。これらは細胞増殖の促進に関与する遺伝子であることから、miR-218a-5p は胆管細胞において細胞増殖関連遺伝子の発現を抑制することが示唆された（図 3）。以上より、miR-218a-5p は胆管細胞死を誘導し、障害を受けた胆管細胞から重篤度依存的に血中に逸脱することが考えられ、バイオマーカーとして適切であることが示された。なお、miR-143-3p は、胆管細胞ではなく、肝実質細胞の障害により変動示したことから、病型特異的ではないと判断された²³⁾。施設間での再現性や、機序予測研究によりバイオマーカーの適切性を注意深く検証することが必要である。

7. 肝類洞内皮細胞特異的 miRNA とヒト肝障害患者への適用

肝実質細胞に特異的で豊富に発現する miR-122 の血清/血漿における上昇が、肝細胞障害全般を反映することは周知の事実となってきた。一方で、肝臓は肝実質細胞以外に、様々な細胞から構成されている。な

かでも肝類洞内皮細胞（LSEC、liver sinusoidal endothelial cells）は抗癌剤の標的になり、肝類洞閉塞症候群（SOS、sinusoidal obstruction syndrome）を惹起する、この評価・予測はLSECに発現していないmiR-122では予測できない。我々は、LSEC特異的なmiRNAを同定し、病態特異的バイオマーカーとして利用を検討した。ラットの肝臓構成細胞を分画後、次世代シーケンサーを用いてmiRNA網羅的発現解析を行った。さらに、ラット各臓器中のmiRNAの既知の発現プロファイル情報²⁴⁾を考慮し、肝臓に特異的でかつLSECに高発現するmiR-511-3pを同定した²⁵⁾。次に、SOS病態モデルラットで、miR-511-3pがLSEC特異的に発現し、障害マーカーとして利用できる可能性を示した²⁵⁻²⁶⁾。当該miRNA配列には、ラットとヒトではミスマッチがあるために、ヒトでの機能について注意して検討する必要がある。

ヒトにおいて、血清miRNAの発現プロファイルを臨床肝病態診断に適用できる可能性について試みた²⁷⁾。極めて限定

された患者数であるが、B型肝炎、C型肝炎、胆汁うっ滞障害、自己免疫性肝炎、NASHと薬物性肝障害患者の血清について、網羅的miRNAプロファイル解析を行った。その結果、健常人と肝障害患者の区別は明確にできたが、各病型の差異は明確にできなかった²⁷⁾。今後、さらに例数を増やす必要あるとともに、他の疾患との関係や、個体差による影響も考慮して検討する必要がある。

8. おわりに

miRNAは、あらゆる生命現象に何らかの影響を及ぼしている。システム生物学の進歩によって、シグナル伝達や相互作用の機序が容易に解析可能になってきた。しかし、殆どの場合に複数のmiRNAが相互に複雑に関係している為に、その影響を定量的に評価することは難しい。最近では、細胞が分泌する細胞外小胞に含まれているmiRNAが細胞間情報伝達を担うことに注目が集まっている。次回は細胞外小胞と医薬品安全性研究について取り上げる。

参考文献

- 1) Arrowsmith J, *Nat Rev Drug Discov*, 10, 328-329 (2011)
- 2) Arrowsmith J, *Nat Rev Drug Discov*, 10, 87 (2011)
- 3) Arrowsmith J. & Miller P., *Nat Rev Drug Discov*, 12, 569 (2013)
- 4) 津谷喜一郎, *ファルマシア*, 43, 1097-1102 (2007)
- 5) Lee WM, *N Engl J Med*, 349, 474-485 (2003)
- 6) Park BK, et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45, 177-202 (2005)
- 7) Kaplowitz N, *Drug Saf*, 24, 483-490 (2001).
- 8) Kaplowitz N, *Nat Rev Drug Discov*, 4, 489-499 (2005)
- 9) Björnsson E & Olsson R, *Hepatology*, 42, 481-489 (2005)
- 10) Otieno MA, et al., *Toxicol Sci*, 163:374-384 (2018)
- 11) Ostapowicz G, et al., *Ann Intern Med*, 137:947-954 (2002)
- 12) Temple RJ & Himmel MH, *JAMA*, 287:2273-2275 (2002)
- 13) Nakajima M, & Yokoi T, *Pharmacol Ther* 131:330-370 (2011)
- 14) Yokoi T & Nakajima M, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53:377-400 (2013)
- 15) Schofield AL, et al., *Arch Toxicol*, 95:3475-3495 (2021)
- 16) Arroyo JD, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:5003-5008 (2011)
- 17) Vickers KC, et al., *Nat Cell Biol*, 13:423-433 (2011)
- 18) Kagawa T, et al., *Toxicol Sci*, 166:228-239 (2018)
- 19) Krauskopf J, et al., *Toxicol Sci*, 143:268-276 (2015)
- 20) Ward J, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 111:12169-12174 (2014)
- 21) Bentwich I, et al., *Nat Genet*, 37:766-770 (2005)
- 22) Iwama H, et al., *Mol Biol Evol*, 30:613-626 (2013)
- 23) Oda S, et al., *J Appl Toxicol*, 41:1537-1552 (2021)
- 24) Minami K, et al., *Sci Data* 1:140005 (2014)
- 25) Oda S, et al., *Am J Pathol*. 188:916-928 (2018)
- 26) Takeuchi M, et al., *Arch Toxicol*, 92:2947-2962 (2018)
- 27) Yamaura Y, et al., *Clin Biochem*, 50:1034-1039 (2017)

5. HAB 研究機構 会員の頁

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

科研製薬株式会社 薬物動態・安全性部の紹介

科研製薬株式会社 研究開発本部 新薬創生センター

薬物動態・安全性部

薩川 正広

会社設立の経緯

科研製薬株式会社の創業は第二次世界大戦の終結後、旧財団法人理化学研究所が解散し、株式会社科学研究所が1948年3月1日に設立されたところから始まります。1952年に科研化学株式会社に社名が変更されました。また当時、難病として猛威を振るっていた肺炎の特効薬としてペニシリンの開発と生産が始まっていましたが、株式会社科学研究所からペニシリンの生産販売を行うため1950年に設立された販売会社は1951年に科研薬販売株式会社へ、1956年には科研薬化工株式会社に社名を変更しました。科研化学株式会社と科研薬化工株式会社は1982年10月1日に合併し現在の科研製薬株式会社が誕生しました。科研製薬は「一人でも多くの方に笑顔を取りもどしていただくために優れた医薬品の提供を通じて患者さんのクオリティ・オブ・ライフの向上につとめる」を企業理念とし、整形外科領域、皮膚科領域を中心とした医薬品開発に取り組んでいます。

薬物動態・安全性部の紹介

科研製薬の研究拠点は、静岡事業所と京都事業所の2拠点にあります。京都事業所（京都府京都市）では新薬創生センター（研究推進部、合成部、薬理部と薬物動態・安全性部）が、静岡事業所（静岡県藤枝市）ではCMCセンター及び新薬創生センター（薬物動態・安全性部）が創薬及び開発研究活動をしています。薬物動態・安全性部は、その名が示す通りで薬物動態に関する研究部とGLP試験を含む毒性・安全性研究を実施する2つの研究部が2008年に統合してできた部署です。新薬創生センターに所属し、3つの異なるグループから構成されています。京都事業所にはプロジェクト創生段階の創薬研究に携わる探索グループがあり、探索ADME研究及び探索毒性スクリーニング研究を実施しています。静岡事業所には、各プロジェクトの開発化合物について承認申請に至るまでの非臨床及び臨床薬物動態研究を実施している代謝グループと、同じく開発化合物の非

臨床安全性研究を実施している安全性グループがあります。

薬物動態・安全性部が 2008 年の統合以降に開発・上市に貢献した薬物としては、リグロス歯科用液キット 600 µg/1200 µg (歯周組織再生剤)、クレナフィン爪外用液 10% (爪白癬治療剤)、エクロックゲル 5% (原発性腋窩多汗症治療剤) などがあり、その殆どが局所適用される医薬品です。そのため、我々は主たる経口剤開発の技術と共にこれら局所適用薬剤の開発に対応し、投与物の物性評価や投与方法、薬物動態及び安全性評価に適切な技術を保有しているのが特徴です。

3 グループの紹介

探索グループ（京都）では、プロジェクト立ち上げから開発候補化合物取得までの薬物動態及び毒性試験を担当しています。創薬初期段階では薬効発現部位に化合物が十分到達するために必要なプロファイルを有する化合物を取得するために、膜透過性や代謝安定性の評価、動物に投与した後の薬物動態評価を行っています。さらに、薬物相互作用や *in vitro* を中心とした肝毒性・心毒性などの毒性評価、オフターゲット探索を行い、構造変換に活用しています。弊社ではアンメットメディカルニーズを満たすためユニークな創薬コンセプトのプロジェクトが多く、薬剤像に合致するプロファイルを有する化合物を取得するためのスクリーニング評価系を随時構築するなど、アイディア段階から薬理・合成部門と連携し、プロジェクト提案や開発候補化合物の取得に貢献しています。また、医薬品開発は成功確度の低さと開発期間の長さが課

題であることから、*in silico* 予測やモデリング&シミュレーションを活用して候補化合物の早期取得やヒトの薬物動態予測にも取り組んでいます。



京都事業所の薬物動態・安全性部のメンバー
(2021 年 11 月、実験室にて)

代謝グループ（静岡）では非臨床試験から承認申請までを担当しています。信頼性基準や GLP 等の規制に対応した非臨床薬物動態試験、TK 試験、臨床薬物濃度測定試験を実施し、承認申請用のデータを取得しています。非臨床薬物動態試験では、最近では代謝物検索業務に注力しており、ヒト組織・細胞から得られた *in vitro* 試料やヒト肝キメラマウスから得られた *in vivo* 試料を分析し、代謝物の同定を行っています。代謝物を同定するためには、推定代謝物の合成が欠かせません。代謝グループは、推定代謝物の合成を担当する CMC センターと同じ事業所内にあることから、地理的なメリットを生かし推定代謝物を速やかに入手しています。また、弊社は皮膚科領域や整形外科領域に注力しており、各種透過セルを使用してヒト爪やヒト皮膚、動物試料等の透過性試験を実施しています。こ

れにより、製剤間の吸収性比較やヒトの吸収性予測、吸収性の種差の検討を行っています。特に製剤比較はその薬剤の特徴づけに関係する部分になるため、薬剤コンセプトと一致したものとなっているか CMC センターの製剤担当者と活発な議論をしています。

安全性グループ（静岡）では探索段階をクリアした開発化合物について承認申請に必要な安全性試験の実施を担当しています。承認申請には GLP 下で安全性薬理試験、一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験（幼若動物試験を含む）、局所刺激性試験、代謝物・不純物の安全性試験成績が必要です。また、評価には様々な動物種を用いた幅広い取組みが求められます。げっ歯類、ウサギ、イヌ、ミニブタの飼育管理体制を有し、*in vitro/ in vivo* 実験の病理までを含む諸検査を社内で行い、加えて国内外の受託施設の協力も得て評価を完遂しています。また、ICH M7 ガイドラインで要求される DNA 反応性不純物の評価も実施し、CMC センターの各部署担当者と協力して開発医薬品の安全性評価と管理に取り組んでいます。安全性評価は非臨床で完結するものではありません。動物でみられた毒性所見がヒトへ外挿されるか否かを考察し、臨床開発部門（東京都文京区）とも連携して円滑な臨床試

験の推進をサポートしています。



静岡事業所の薬物動態・安全性部のメンバー
（2021 年 11 月、安全性研究棟玄関前にて）

薬物動態・安全性部は、『創薬・開発パイプラインの充実を目指し、科研製薬が重点領域とする疾患に対し、様々な適用経路・投与法に対応した様々な研究を推進する』を目指すべき姿としています。薬物動態の吸収・分布・代謝・排泄（ADME）、薬物間相互作用（DDI）、及び分析という薬物動態研究のコア技術及びバイオマーカーやモデリング&シミュレーションの新規技術を駆使した薬物動態研究と *in silico* 予測、*in vitro/ in vivo* 試験や各種 GLP 試験の毒性・安全性研究から得られる情報の融合を図り、より良き医薬品を上市するための研究を推し進めています。

(2) 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 薬物動態研究所の紹介

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 薬物動態研究所

谷口 寿生

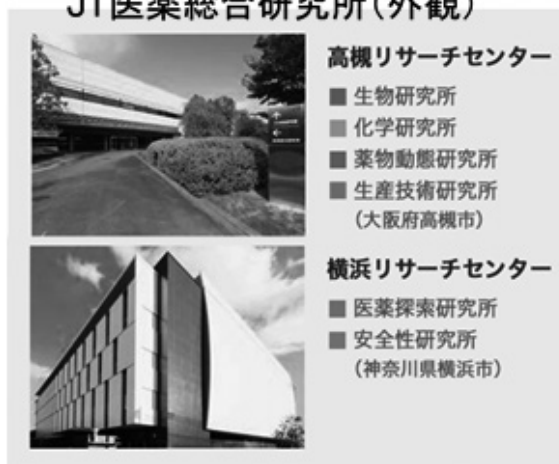
はじめに

日本たばこ産業株式会社（JT）は、グループとして「たばこ事業」「医薬事業」「加工食品事業」を柱に、世界 130 以上の国と地域でビジネスを展開するグローバル企業です。

医薬事業に参入したのは 1987 年と 30 年以上前です。紆余曲折はあったものの、2013 年には JT 初のオリジナル新薬、エルビテグラビルを含む「スタリビルド配合錠」（HIV 感染症）、その後、トラメチニブを活性成分とする「メキニスト」（メラノーマ治療）、テーマ創出から承認取得まで JT 医薬グループ単独で実施した「コレクチム軟膏」（アトピー性皮膚炎）、「エナロイ錠」（腎性貧血）などの治療薬を患者様にお届けすることが出来ました。とはいえ、まだまだ“たばこ”のイメージが強い JT ですが、私たちは世界に通用する画期的なオリジナル新薬を創出し、一日も早く患者様にお届けすることで、「JT の薬があって良かった」と言ってもらえる事業を目指しています。

1993 年に開所した大阪府高槻市「医薬総合研究所」を中心に、神奈川県横浜市「医薬探索研究所」、神奈川県秦野市「安全性研究所」の研究体制でしたが、安全性研究所の老朽化に伴い、2019 年に横浜

JT 医薬総合研究所（外観）



リサーチセンター（安全性研究所、医薬探索研究所）を新設しました。現在、「医薬総合研究所」は、高槻リサーチセンター（化学研究所、生産技術研究所、生物研究所、薬物動態研究所）と横浜リサーチセンターの 2 拠点、6 研究所体制で活動しています。その中で低分子創薬に大きな未来があると考え、既存の薬剤や競合品とは差別化された「First in Class」の創薬に特化し、患者様や医療現場のニーズに応えるべく、6 つの研究所が力を合わせ、主に「糖・脂質代謝」「免疫・炎症」「ウイルス」の領域で研究開発を行っています。

私が所属する薬物動態研究所は、リード化合物探索を行う探索・創薬初期（R0 ステージ）、新薬候補化合物を選択・最適化していく創薬後期（R1・R2 ステージ）、

JT医薬総合研究所における研究開発及び薬物動態評価



候補化合物に対する精査、有効性・安全性評価の支援、First in Human (FIH) に向けた開発薬物動態評価を行う前臨床 (D ステージ)、臨床サンプルを用いた代謝物検索、相互作用、承認申請資料作成及び照会事項対応等の臨床 (C ステージ) と、創薬研究ステージから開発研究ステージまで幅広い範囲にかかわっています。当初、創薬研究と開発研究に分けたグループ体制でしたが、10 年ほど前からステージに寄らず技術・ミッションベースで構成した5つのグループに変更しました。専門家グループとして機能し、判断を任せるアジャイル型組織は私たちの特徴であり、生じた問題の早期解決だけでなく、私たちが重視しているコミュニケーション、人財育成面でもうまく機能していると思います。

創薬研究ステージでは国内外の製薬企業と同様、*vitro/vivo* スクリーニングデータを合成展開に利用し、候補化合物の創出を目指します。私たちは R0 ステージ

から自動分注機、LC/MSMS システムを駆使して多岐にわたる創薬 ADME スクリーニングを実施しますが、早期にカニクイザルを用いた *in vivo* 評価は特徴のひとつです。2000 年頃から候補化合物選抜にカニクイザルを利用していましたが、近年はスクリーニングだけでなく、R0 ステージから *in vitro-in vivo extrapolation* (IVIVE) 等を組み込んだヒト PK 予測、更に薬理評価を含めてヒト有効用量予測に使用しています。これらの結果はゴールするために必要な評価とクライテリアを明確にし、候補化合物の選択・最適化のスピードアップに繋がっていると考えます。

In vitro 評価では年々増加する評価数に対応するべく、作業効率の向上とコストカットを意識して取り組んでいます。最近、微量分注機である Mosquito/CP2 を導入しました。各評価に対する有機溶媒の影響を最小限にするだけでなく、LC/MS/MS 等、他の機器も含めた評価システムを構築し、大幅なコストカットを

実現しました。

他にも *vitro/vivo* 評価時の代謝物検索、反応性代謝物の検出等の代謝情報の利用、メタボロミクスによる細胞及び動物モデルを用いた作用機序解明、薬効評価時のマーカー設定及びスクリーニングの実施等、候補化合物の選択・最適化において個別のテーマ課題にも力をいれています。また創薬 ADME スクリーニングデータから AI を用いた予測システムを構築・実装し、まだまだ精度・正確性の向上が必要なものの合成方針の設定等に利用しつつ、候補化合物創出に向けた *wet/dry* の融合に対して取り組んでいます。

開発研究ステージでは承認申請に必要な薬物動態試験の実施を念頭に、標識/非標識体を用いて候補化合物の精査を実施します。通常の薬物動態評価だけでなくメタボロミクスによる前臨床/臨床ターゲットエンゲージメントマーカーの探索、測定し、前臨床と臨床をつなぐトランスレーショナル研究、毒性評価種の分布、排泄試験結果、代謝物情報等と安全性情報から問題点の洗い出しなど生物研究所/安全性研究所と協力して FIH に向けて対応します。一方で信頼性基準を確保した前臨床/臨床試験における化合物濃度測定法の確立と濃度測定は実施するものの、新薬臨床試験開始届 (IND) パッケージ/治験薬概要書 (IB: investigator's brochure) の評価項目は、精査結果を基に必要最低限とすることで、迅速な FIH の実施を目指しています (POC 取得後、

申請用開発試験を実施)。

薬物動態研究所におけるテーマ・プロジェクト業務は研究員がサイエンスリーダーとなって対応し、各グループが支援する形をとっています。創薬研究ステージでは化学研究所・生物研究所・薬物動態研究所のメンバーが中心となり、新薬候補化合物を選択・最適化していく中で生じるさまざまな問題について研究所を超えたメンバーが深く議論・連携し、ステージアップを目指します。薬物動態研究所では 30 歳前後の若い研究員でも本人の意欲があれば、研究所の代表としてサイエンスリーダーとなります。責任も重大ですが、薬物動態パラメータの算出だけでなく、種差、排泄経路等、薬物動態の特徴を踏まえた合成展開方針、薬理評価時のマーカー、血漿/組織中濃度からの考察等、テーマという実践の場を通じて多くのことを経験し、医薬品開発に携わるものとして自信につながっていると思います。

以上、日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 薬物動態研究所の業務を紹介させていただきました。「安全に、かつ安心してお使いいただける画期的なオリジナル新薬を、一日も早く患者様にお届けすること」という私たちのミッションを達成するべく、専門集団として知識及び技術の向上、研究所内外との更なる連携、強化に取り組み、新薬に求められている患者様のニーズに応えていきたいと考えています。

5. 会議議事録

(1) 第10回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時：2021年7月1日（木）17：30－18：45

開催方法：WebExにて

事務局より定足数の確認を行った後、猪口貞樹委員長議事進行のもと、第10回 Central IRB が開催された。

1. 審査案件

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、申請者からの回答の概略をまとめた。

小幡委員：研究に必要な細胞数の記載が無い。必要な細胞数が分れば、研究に必要な組織量も計算でき、研究のために拡大して切除されることが無いことを患者に示す際の根拠にもなる。

申請者：ICには「手術は各学会の指針等に従って行なわれ、治療に必要な部位以上に切除されることもありません。」と明記しているので、患者様にはご理解いただけるものと思うが、ご指摘いただいたとおり、研究計画書にも必要な細胞数を記載して、手術が拡大されることがないことを説明する。

小林委員：私どもの研究グループでも外科から肝臓組織をいただいたことがある。がんの周辺正常部位も一定の範囲内で切除することは医師の間では常識である。しかし、患者側からは研究の為に拡大して切除されるのではないかと心配される可能性があるため、必要最小限の細胞数、組織量を記載し、それが学会のガイドラ

イン等で定められている切除範囲よりも小さいことが示せば、患者も安心して組織提供に同意できると思う。実際にはどの位必要なのか。

申請者：5 cm²を想定している。

小林委員：学会のガイドライン等で定められている切除範囲で5 cm²はとれるのか。

猪口委員長：癌取り扱い規約で、部位ごとに切除範囲が定められている。5 cm²が必ずとれるとは限らない。手術症例ごとに切除される範囲は異なると思う。また、それを記載すると、5 cm²がとれない場合は対象外となってしまうことも想定される。

申請者：1×10⁷個の細胞が必要になる。必要となる細胞数、そして組織の量について、患者にも誤解を受けるようなことがないよう記載する。

有江委員：今回の研究を通じて得られた結果の中で、どうしても患者側に知らせなければいけないような結果が得られた場合、知らせることを想定しているのか。

申請者：今回の試験では網羅的な遺伝子解析を実施しないので、患者に知らせなければならないような結果が得られることは無い。

猪口委員長：HAB側で患者の個人情報はいづ廃棄するのが適切なのか。それを計画書に記載する必要はないのか。

事務局：医学系指針で資料等は、当該研究の終了について報告された日から5年

を経過した日までの期間保管しなければならないと決まっているため、HABも研究が終了して5年間は保管する。

猪口委員長：そのことを追記した方が良いでしょう。

以上の質疑応答を経て審査を行った結果、研究に必要な細胞数、そして希望検体量等について追記することを条件に、条件付き承認とした。申請者から再提出された書類をもってHABは持ち回りで確認を行なう。

なお、再提出された書類を持ち回りで審査を行ない、本委員会からの指摘事項が全て加筆・修正されたことを確認し、7月8日付けで承認とした。

2. その他

1) 湘南アイパークのテナント会社から打診のあった涙液の供給について

小林委員：われわれの研究所でも涙液を濾紙で採取することがあるが、医師が行なっている。

事務局：医行為であれば、湘南診療所の医師、看護師に採取を委託することになる。

有江委員：涙液提供用のICで同意をとれば大丈夫。ただし、同意の根拠が供給規定に基づいてなされるので、涙液提供規定を早く整備する必要がある。また、血液供給規程に、「血液等」と等があれば、涙液、唾液、鼻腔粘膜までの提供は可能と考える。

2) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針施行(6月30日)に伴い、ボランティア採血事業の契約書変更等について

有江委員：医学系指針には、研究対象者等に説明すべき事項(21項目)があり、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、説明しなくても良いことになっている。医学系指針の施行を受け、説明すべき事項を見直し、該当しなければ該当無しとするようにしても良いのではないかと思う。また、契約書を管理する部門の設置も必要になる。

利益相反、研究不正に関しては会社内で行っている教育研修等について、研究計画書に記載してもらえば良い。さらに倫理研修会を年1回受講していることも記載してもらえば良い。今回に関しては、申請者企業内に利益相反委員会があるのであれば、それを記載してもらって、HABはそれを確認するだけで良い。

行弘委員：利益相反に関しては、アイパーク内の企業各社対応が異なるので、確認しなければならないと思う。

有江委員：現在既に動いているプロジェクトに関しては、旧指針準拠で問題無い。研究計画書の変更等があった場合は、医学系指針に基づいて審査しなければならない。今回の改正はそれほど大きいものではないが、来年4月に法律に基づいた指針の改正があるので、それ以降は確実に対応しなければならない。

猪口委員長：事務局、有江委員で書類を準備していただき、新指針に従って審査するということにする。いずれにしても倫理審査委員会の裁量があるので、大幅改訂は必要無いと思う。

有江委員：今の議論から少し脱線するが、今回海老名総合病院は研究協力機関の位置づけなので、倫理審査委員会は不要で

ある。審査しないと提供しないというようなローカルルールが研究協力機関にある場合は、審査して組織を提供してもらう。こちら側としては医師が勝手に組織を提供したというような形式になるのは困るので、最低でも機関の長が許可したというところの確認出来れば良い。指針上は人体試料であろうが、研究協力機関

の倫理審査は不要である。

猪口委員長：新指針で研究協力機関側の審査が不要なことは理解しているが、医療機関側もまだ新指針に慣れていないため、今回審査を受けておくことで良いと思う。

以上

(2) 第 11 回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時: 2021 年 9 月 28 日 (火) 18:00-19:30

開催方法: WebEx にて

事務局より定足数の確認を行った後、猪口貞樹委員長議事進行のもと、第 11 回 Central IRB が開催された。

1. 審査案件

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、申請者からの回答の概略をまとめた。

小幡委員: 免疫細胞とは樹状細胞のことだと思うが、免疫細胞には T、B、NK といろいろあるので、今回ターゲットとしているのが樹状細胞だけでないのであれば、記載する必要がある。

申請者: 修正・追記する。

小幡委員: 細胞同士の情報を伝達するタンパク質 (サイトカイン) とあるが、先程の説明ではインターフェロン α ということだった。他のサイトカインは測定しないのか。

申請者: インターフェロン α に加え、いくつかのサイトカインを測定する計画なので、加筆・修正する。

楠原委員: 今回の研究対象は樹状細胞ということだが、他の免疫細胞との相互作用も含めているので、広く免疫細胞と記載されたのか。

申請者: はい。そのとおり。

楠原委員: 今回ボランティアをリクルートする際に、予備試験は 6 人×3 回で、

計 18 人の血液で試験し、本試験にすむ 9 名を選ぶとのことであったが、もし基準以上の者が 9 名集まらなかった場合、更に予備試験を追加するのか。

申請者: 予備試験で基準値以上の者が確保できなかった場合でも、追加の予備試験は行なわない。

楠原委員: 感染症検査について具体的に説明してほしい。陽性結果が出た場合、その情報をドナーに返すのか。

申請者: 感染症の項目は、日本赤十字社が実施している感染症検査の項目に準じて B 型・C 型肝炎ウイルス、HIV、梅毒、ヒト T 細胞白血病ウイルス、ヒトパルボウイルス B19 について行なう。万が一陽性という結果が出た場合、これは健康診断目的での検査ではないが、HAB 研究機構を通じてドナーに開示していただくことであると考えている。

猪口委員長: 日赤の献血事業も、感染症検査で、HIV 等は本人の健康にも影響があるため通知しているが、IC の段階でドナーの意思を確認しておく必要がある。

有江委員: 得られた結果をどう被験者に説明するかは、研究者にしっかりと方針をたてていただく必要がある。陽性結果を説明するのであれば研究計画書、IC にその旨を、説明しないのならその旨を記載すること。本研究は健康診断ではないので、説明しないとすることはできる。しかし、これを黙っていたら本人だけでなく、他の人にも危害が及ぶような結果

が出た場合については、専門家に相談されたほうがよい。結果をそのままお返しするのは医療者でなければならない。

有江委員：この研究は申請者単独の研究になるのか。

申請者：はい。そのとおり。

有江委員：新指針では、研究実施者、分担者、分担内容を具体的に記載することになっているので、分るように記載すること。

申請者：指摘箇所を修正する。

有江委員：この研究に参加する利益、不利益を明確に記載する必要がある。リスクを最小限にするよう努めているという記載が求められる。もし何かあったときに保証をどうするのかを、不利益の内容にそって記載する必要がある。

また、研究に関する情報公開の方法だが、製薬会社等への提供資料になるの一言が気になる。論文等に公開したものを製薬会社等に見せるだけであれば記載する必要はないが、あえて資料提供するということになる、これは2次利用となりそれが研究目的なのか、商業目的なのかを含めて記載する必要がある。

俵木委員：情報の保管および廃棄の方法のところで、匿名化済みの情報が提供されるということだが、具体的に何の情報か記載する必要がある。また、廃棄方法が記載されていない。

申請者：指摘箇所を修正する。

有江委員：有害事象が発生したときも研究機関の長に報告しなければならないので、それも記載する必要がある。旧指針では軽微な侵襲を分けていたが、今回の改訂で分けなくなったので、軽微な侵襲である採血による有害事象についても対

応方法を書かなければいけなくなった。

申請者：指摘箇所を修正する。

俵木委員：研究に関する情報公開の方法で、先程の指摘箇所等を変更して貰うことになると思うが、検体提供者個人および一般公開・媒体による情報公開は一切行わないとなると、感染症が発見されたときの対応をどうするか、また、厚労省のデータベースへの情報公開も書いておく必要があるのではないか。

有江委員：介入を行なう研究であれば **Japan Registry of Clinical Trials (JRCT)** に公開する必要がある。他の研究に関しては努力義務。申請者がそれを行なう予定であればここに記載し、行わないのであればあえて言及する必要はない。

俵木委員：ここに記載されているのは研究結果だけのようだが、申請者が現在このような研究を行なっているということを情報公開しなければいけないので、その方法も記載する必要がある。

申請者：指摘箇所を修正する。

有江委員：今回自己資金で行うようであるが、健康被害が出た場合の補償をしなければいけないので保険に加入する必要がある。

事務局:HABが採血を武田薬品工業湘南診療所に委託しているが、万が一のときは武田薬品工業側で加入している保険で治療費が弁済されることになっている。以上の質疑応答を経て、申請者退出後審査を行った結果、指摘のあった箇所を修正・加筆し、説明文書・同意書とともに提出し再度審査を行うこととして、申請者に通知した。

なお、再提出された書類を持ち回りで審

査を行ない、本委員会からの指摘事項が全て加筆・修正されたことを確認し、10月18日付けで承認とした。

2. その他

1) 厚生労働省「研究倫理審査委員会報告システム」への報告について

事務局：医学系指針では審議内容の公開を義務づけているが、公開されているものをみると、研究課題名と承認・不承認のみを公開している研究機関から、詳細なテープ起し議事録を公開している研究機関まで様々である。今回、公開用として第7回 Central IRB 議事録（抜粋）を回覧したところ、ここまで詳細な議事録公開が必要だろうかとの意見がでたため、議事録公開の在り方について検討をお願いしたい。

有江委員：私は NCNP 方式（研究課題名と承認・不承認のみを公開）で良いと思うが、求められたときに逐語録的な議事録は別に用意しておく必要がある。

小林委員：議事録と公表用の要旨のことを議論しているのだと思うが、厚労省が求めているのはあくまでも要旨なので。

（臨床研究議事録要旨でも）新薬の開発番号すら載せない。

有江委員：申請者が見れてしまうのも問題。どの委員がどんな発言をしたのか特定されてしまうのもまずい。委員も守られるべきである。

俵木委員：他の倫理委員会が参考にするかもしれないが、論点を分かり易くまとめていただいたほうがいいのではないか。昨日送られてきたものも細かすぎると感じた。ポイントのみを公開すればいいのではないか。第7回の議事録要旨も研究者等の IC の取り方を議論し、HAB 研究機構が共同研究者として行っていくことにした。というように結論だけ書いておく。余りに細かすぎる必要はない。

猪口委員長：再生医療認定委員会でも議事録公開が義務づけられているが、短いう要旨になっている。当機構も他の施設の公開議事録を調査して、公開様式を決めることにした。

2) ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス（第2版）：事務局より本年3月に経済産業省から公布されたガイダンスについて情報提供がされた。本ガイダンスは、研究ではなく産業化を目的とした事業者が参照するものであるが、医学系指針より手続きをかなり簡略化している。さらに医学系研究指針では研究者等でなければ IC がとれないのに対して、本ガイダンスでは組織を提供する医療機関側で IC がとれることになっていて、平仄が合っていないところがある。今後本委員会にも産業化を目的とした申請があったときに注意していかなければならない。

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く考えております。ご協力をお願い申し上げます。

(2) 正会員および賛助会員の募集

正 会 員：入会金 10,000 円
 年会費 8,000 円
賛助会員：年会費 一口 70,000 円

問い合わせ先：HAB 研究機構事務局 (巻末参照)

HAB 研究機構 賛助会員一覧

Axcelead Drug Discover Partners 株式会社
アクトメッド株式会社
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
SBI 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
Cardurion Pharmaceuticals 株式会社
花王株式会社
科研製薬株式会社
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回学術年会を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々と交えて議論しています。

こちらには一般市民の方もご参加いただけます。

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R&D 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 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、2022 年 1 月現在

編集後記

■ 昨年は約 8 割の国民が 2 回のワクチン接種を終え、第 5 波も急速に収束しましたので、年始をご家族友人とともに祝われた方も多かったことと思います。しかし年明けとともに新たな変異株オミクロン株の感染が急拡大を続け、日本各地で「まん延防止等重点措置」が発令されてしまいました。一方、インフルエンザウイルスの感染者の報告は、昨年同時期と同様に極端に少なくなっています。マスクとソーシャルディスタンスがインフルエンザウイルスに対しての強力な盾になっているようですが、コロナウイルス特にオミクロン株に対してはあまり強い盾にはなれないようです。なぜでしょうか。

■ 今回米国を中心に mRNA ワクチンが実用化され、ワクチンが短期間で製造できることが証明されました。わが国も新興国感染症にそなえ、ワクチン、治療薬の開発技術を整備しておくことの重要性が広く認識されたことと思います。

■ 第 29 回学術年会も 3 年ぶりに昭和大学上條記念館で開催するための準備を進めておりますが、現状では感染収束の予測は不可能であり、感染状況によってはオンライン開催に変更せざるを得ないかと思います。一刻も早く日常を取り戻せるよう、この困難を乗り越えていきましょう。

(HAB 研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol.28 No.2 2022 02 23

2022 年 2 月 23 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, 2022, by HAB Research Organization



HAB NEWS LETTER Vol.28 No.2 2022 02 23

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
