HAB NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.29 No.1 2022 09 23

CONTENTS

1. ＜巻頭言＞
MPSへの期待を、インビトロ系の格段の活用の契機に！
東京大学大学院工学系研究科・酒井 康行

2. ＜オピニオン＞
国立医薬品食品衛生研究所・小島 肇夫

3. 第29回HAB研究機構学術年会の報告
（1）HAB研究機構学術年会を終えて
（2）招待講演Ⅰ～Ⅲ
（3）シンポジウムⅠ「MPS研究の進展」
シンポジウムⅡ「創薬研究、薬物動態、安全性評価：アカデミアにおける取り組み」
シンポジウムⅢ「創薬研究、薬物動態、安全性評価：製薬企業における取り組み」
シンポジウムⅣ「MPS研究の今後の展望と課題」
（4）一般講演

4. ＜連載＞
医薬品安全性研究の現状と将来
第２話　特異体質性薬物性肝障害の実験動物モデルについて
名古屋大学名誉教授・横井 毅

5. 研究室紹介
明治薬科大学薬剤学研究室・小林 カオル

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.29 No.1 2022 09 23

CONTENTS

1. ＜巻頭言＞
MPS（マイクロフィジオロジカルシステム）への期待を、インビトロ系の格段の活用の契機に！
酒井 康行（東京大学大学院工学系研究科）── 2

2. ＜オピニオン＞
創薬におけるヒト細胞の利用
小島 肇夫（国立医薬品食品衛生研究所）─── 4

3. 第 29 回 HAB 研究機構学術年会の報告
（1）HAB 研究機構学術年会を終えて
檜杖 昌則（ファイザーR&D 合同会社）─── 6
（2）招待講演
Ⅰ広義のマイクロフィジオロジカルシステムへの期待を－インビトロ系の格段の活用の契機に！
酒井 康行（東京大学大学院工学系研究科）── 9
Ⅱ Novel human cell models in drug development: How 3D, Organoids & Organs on Chips can improve and renew current paths - and our vision for the future
Adrian Roth（F. Hoffmann–La Roche Ltd.）─── 11
Ⅲ Pathology Perspectives on the Applications of Complex *In Vitro* Models in Pharmaceutical Research and Development
Lindsay Tomlinson（Pfizer Inc.）──── 13
（3）シンポジウム
Ⅰ「MPS 研究の進展」──── 15
1）奈良岡 準（幹細胞評価基盤技術研究組合）
2）金森 敏幸（元 産業技術総合研究所）
3）小島　肇 （国立医薬品食品衛生研究所）
4）松永 昌之（BIOSPIRE 株式会社）
5）Reyk Horland（TissUse）
6）Lorna Ewart（Emulate）
Ⅱ「創薬研究、薬物動態、安全性評価：アカデミアにおける取り組み」──── 20
1）加藤 将夫（金沢大学）
2）松崎 典弥（大阪大学）
3）松永 民秀（名古屋市立大学）
4）山崎 大樹（国立医薬品食品衛生研究所）
Ⅲ「創薬研究、薬物動態、安全性評価：製薬企業における取り組み」──── 23
1）新階　央 （経済産業省）
2）高間 香織（アステラス製薬株式会社）
3）今岡 知己（第一三共株式会社）
4）吉田 晋平（塩野義製薬株式会社）
5）伊藤　涼 （小野薬品工業株式会社）
Ⅳ「MPS 研究の今後の展望と課題」──── 28
石田 誠一（崇城大学大学院）
金森 敏幸（元産業技術総合研究所）
上谷 大介（T-CiRA）
後藤 雅将（Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社）
月見 泰博（あすか製薬株式会社）
土森　登 （武田薬品工業株式会社）
長坂 泰久（アステラス製薬株式会社）
山嵜 将司（Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社）
渡邉 伸明（第一三共株式会社）
（4）一般講演（ポスター発表）──── 31

4. ＜連載＞医薬品安全性研究の現状と将来
第 2 話　特異体質性薬物性肝障害の実験動物モデルについて
横井　毅（名古屋大学名誉教授）──── 33

5. ＜研究室紹介＞
明治薬科大学薬剤学研究室の紹介
小林 カオル（明治薬科大学薬剤学研究室）── 40

6. 会議議事録 ──── 43
（1）第 51 回理事・監事会議事録（抜粋）
（2）第 20 回社員総会議事録（抜粋）
（3）第 12 回 Central IRB 議事録（抜粋）

7. お知らせ ──── 46

編集後記

１．＜巻頭言＞

MPS（マイクロフィジオロジカルシステム）への期待を、インビトロ系の格段の活用の契機に！

東京大学大学院工学系研究科　化学システム工学専攻
（バイオエンジニアリング専攻協力）

酒井 康行

マイクロ流体デバイスや微細加工といった工学的技術の発展を背景として、新たな培養ヒト組織・臓器モデルである“マイクロフィジオロジカルシステム”（Micro-Physiological System、MPS）の研究開発が盛んになっている。MPS では、従来の二次元静置培養では不可能であった培養液の灌流や機械的刺激の付加・臓器微細構造の再現などが行えるようになった。また、ヒト臓器の正常細胞も様々な手法で得られつつある。世界的には、MPS World Summit の開催を通じて国際学会設立への機運も高まっている。また、我が国においても、AMED の第 1 期 MPS プロジェクト（2017-2021）を中心として有望なデバイスの開発がかなり進み、第 2 期での実証研究（2022-2024/2026）がまさに始まっている。

MPSの嚆矢であるマイクロ流体デバイス中での細胞培養の研究が始まって約20年、主に米国での巨大予算による研究推進が始まってほぼ 10 年が経過し、社会実装を目指す上での課題も明らかになってきた。米国では国費のサポートが切れつつあり、MPSの既存技術に比べた創薬ツールとしての優位性の評価、それと表裏一体ではあるがベンチャー企業のビジネスとしての継続性や発展など、以前から予想されていた課題が現実に突き付けられている。これら課題の克服のために、米国・欧州の開発者・ユーザー・アカデミアは、アカデミア側では国際学会の設立を、社会実装の観点からは規制当局との連携を模索する等の新たな動きを見せている。MPS パイオニアの一人でもあり TissUse 創始者でもある Uwe Marx でも、MPS の社会実装が 2035 年までかかると予想をしており、まさに MPS 研究は正念場に入っている。

MPSに代表される先進的なインビトロ細胞培養技術と、ヒト臓器正常細胞の取得に関する生物学的技術をもってすれば、今や手間とコストを惜しまなければ、生体内と同等の機能や応答を示す生理学的な培養臓器モデルの構築も夢ではなくなった。これから先も、より高い生理学的妥当性、培養下では再現できなかった機能の再現のための多くの学術的研究がなされることになり、漠然と認識されてきたインビトロとインビボの乖離についても徐々に科学的な説明が可能となるに違いない。培養環境もそうだが、臓器実質や非実質も含めた正常細胞の取得は、生理学性を担保する前提条件である。HAB研究機構でも取り組んでいるように、幹細胞を含め多様なソースからの取得を引き続き追究する必要がある。

さて、MPS の今後の社会実装を展望すると、いわゆるインパクトファクターの高い雑誌に掲載されるデモンストレーションのような今までの研究が、上述したようなMPSが直面している課題解決に、

今後どれだけ寄与できるのかはやや疑問である。今後は、社会実装を目指す立場からは、このような高いインパクトの学術的成果を冷静に見ながら、分野の要求性に応じ、ある部分は取り入れある部分は大胆に捨て去りながら、簡便かつ予測性が高い評価系の開発と実証を強力に進める必要があることを痛感している。

「生理学的組織の構築も夢ではなくなった」と上に述べたが、ここではいろんな細胞と条件とを組み合わせる必要があり、実は「どれをどのように組み合わせて組織をすればどのような生理的応答が見られるか」についての系統的な理解は全く不十分である。端的な例としては、培養液の灌流である。狭義の MPS では灌流は前提ではあるが、この生理学性への寄与は一体どんなメカニズムによるのであろうか？筆者は、灌流することで細胞機能が上がる理由の中で、静置培養では不十分になりがちな栄養素や酸素の供給や老廃物除去の促進によるものが大きいのではないかと考えている。多くの臓器細胞は直接血流その他からせん断応力を受けているわけではなく、もしせん断応力が実質細胞の機能向上に寄与するならば、それは血管内皮が力学的刺激を生物学的シグナルに変換して実質細胞の機能に影響を与えている、と考えられる。例えばインビトロ細胞培養系に灌流を入れるか否かは、システムの煩雑さとスループット性においては決定的ともいえるが、その生理学性への意義を系統的に明らかにする研究は皆無といってよい。これなどは、社会実装を目指す立場から、是非アカデミアが明らかにしなければならない課題の一つである。このように、アカデミアの成果を単純化して社会実装するという一方向のみではなく、社会実装の隘路となる課題をアカデミアに投げかけるような双方向の有機的なやり取りが今後は鍵である。

すこし前に FDA の動物実験代替法ワーキンググループは、MPS および organ-on-a-chip についての彼らの新しい定義を発表した。そこでは MPS はほとんどの先進的な細胞培養系を全て含む極めて広いものとなってしまい、organ-on-a-chip は MPS の一つとして位置づけられることとなる。しかし、この 5 月末から 6 月にニューオーリンズで開催された MPS World Summit でも参加者の多くは「MPS は灌流されるもの」との認識であり、灌流なしの複雑な培養系を広く含む語句として、Complex *In Vitro* Model（CIVM）を使用する研究者も多くみられるなど、やや混沌とはしている。しかしながら筆者は、MPS でも CIVM でもまたは Organ(s) on-a-chip でも用語は大きな問題ではなく、先進的な生理学的ヒトインビトロ培養系の格段の利用促進を、学術と産業の両方にて推進することが重要で、またそれは動物実験代替という社会の要請に応えることにもなると考えている。中長期的には、このような MPS での応答について、多階層オミックスによるメカニズム解析を実施、臓器連関のメカニズムをも MPS で明らかにしつつ、マルチスケール数理モデル上の構築と拡張利用を通じて生体応答の記述・予測を行うという人体応答評価のための新たな方法論への発展が期待されるところである。なぜならばこの手法は、臨床データの解析とそれに基づいた予測を除けば、将来は唯一の科学的予測手法になるからである。

２．＜オピニオン＞

創薬におけるヒト細胞の利用

国立医薬品食品衛生研究所

小島 肇夫

医療研究開発機構（AMED）では平成29年度より、「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発）：AMED-MPS」事業を施行し、令和4年3月をもって5年間の事業が終了した。本事業の目的は、生体模倣システム（MPS）に人工多能性幹細胞（iPS細胞）等から分化誘導される各種臓器の細胞等を応用し、医薬候補品の安全性等を評価する基盤技術を開発することにより、幹細胞の創薬への活用を加速することであった。

この事業の中で議論が続き、解決を見なかった問題の一つが、MPSに使用するヒト由来細胞であった。事業の中で使われた細胞の一覧を以下に示す。以下の細胞の比較検討の結果、事業内で選ばれた細胞には下線を入れた。

肝臓モデル：ヒト凍結肝細胞、iPS由来細胞、PXB細胞[i]

腸管モデル：Caco-2細胞、iPS由来細胞

腎臓モデル：ヒト腎臓近位尿細管上皮細胞

BBBモデル：降幡細胞[ii]、iPS由来細胞

事業の成果の一つとして、粂ら（東京工業大学）によって開発されたiPS細胞由来腸管細胞が、富士フィルム和光純薬株式会社より販売されているものの、当初予定したiPS細胞のほとんどはMPSに採用されなかった。ただし、他の細胞を用いても、ユーザーニーズを満たしておらず、ヒト由来細胞に敵わない結果となった。本来は、欧米のように患者様から手術で摘出された組織を頂き得た正常細胞（ヒト摘出細胞）を用いた研究が本事業でも組み込まれなければならなかったが、日本には法律や倫理の壁がある。ご存じのように、日本人由来のヒト摘出細胞をアカデミアだけでなく、企業に提供している機関はエイチ・エー・ビー研究機構（HAB研究機構）とつくばヒト組織バイオバンクセンターしかない。しかも、これらの機関から十分なヒト摘出細胞が企業に配布されてはない。この点が日本に創薬研究のボトルネックとなっている。平成24年のiPS細胞による山中先生のノーベル賞と平成26年のAMEDの設立により、iPS細胞を用いた飛躍的な創薬研究の進展を期待していたが、あれから10年、iPS創薬（患者由来の細胞から樹立したiPS細胞を疾患に関連する細胞に分化させて、病態の理解や治療薬候補をスクリーニングするための手法）は進んだものの、iPS細胞を種々に分化させた細胞を用いた創薬開発（薬効や毒

[i] PXB細胞：PXBマウスから分離された新鮮ヒト肝細胞（PXB-cells | 株式会社フェニックスバイオ （phoenixbio.co.jp））

[ii] 降幡細胞：降幡 知巳（東京薬科大学教授)の開発された細胞株 （toyaku.ac.jp）

性スクリーニングや薬物動態評価）は進んでいない。

やはりヒト摘出細胞が創薬開発には必要である。やや古い話であるが、私は平成 22 年度厚生労働科学研究補助金　政策創薬総合研究事業において、「国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立」の代表として、ヒト正常細胞の分譲に関わったことがある。日本人（黄色人種）に適した医薬品・化粧品等の開発のための細胞分譲システムを確立すると定め、患者様由来の皮膚由来の角化細胞と臍帯由来の血管内皮細胞を安定に供給するために取り組んだ。当時の申請書の中で、私は以下のように記載した（一部抜粋）。

「近年、医薬品・化粧品等の開発のために用いる試験においては、動物福祉の社会的な普及に加え、コスト低減および研究開発の迅速化のため、*in vitro* 研究や動物実験代替法の必要性が増している。その *in vitro* 実験の中核をなすヒトの正常細胞、株細胞、酵素などの製品は、ほとんどは、American Type Culture Collection （ATCC）や Cambrex など欧米から輸入されているものである。しかも、使用する国内の研究者達は、価格が本国の倍以上するものやロットが選べない、入荷までに時間は掛かるなど不利益を被られている。

また、人に対する効果、副作用は、抗癌剤ハーセプチンなどのように、人種差により異なるものがあり、細胞レベルでも欧米人のものに比べて、日本人の細胞は異なると予想している。そのため、医薬品・化粧品メーカーでは日本人の細胞を使用したいというニーズがある。

一方、国内のヒト組織・細胞の分譲は、ヒューマンサイエンス（HS）財団、理化学研究所・細胞銀行、医薬基盤研・細胞銀行、HAB 研究機構が行っているが、その利用は一部の大学研究機関・製薬企業など限定的なものに留まっている。

我々は、HS 財団・研究資源バンクの活動をより活性化し、国内でより簡便で豊富な日本人の細胞材料を提供可能にする。そのために、日本人種と欧米人種の細胞を用いた比較研究から、種差を生化学的・遺伝的な観点から明らかにするとともに、細胞及びそれらを用いた評価方法（測定キット化）を構築し、産官学共同で分譲システムを強化・確立することを提案するものである。」

残念ながら、本研究事業は医療機関と組織から細胞を調製する機関との調整がうまく行かず、結局 3 年で事業を終了してしまった。事業が継続していれば、HAB 研究機構との連携も深められたのに、残念な思い出である。私の研究班はともかく、あれから 10 年経っても我が国でヒト摘出細胞の入手は困難であることに変わりはなく、iPS 細胞による代替も進んでいない。上記した問題点はほとんど解決されておらず、日本の研究が世界から遅れている状況は変わらないようである。

我が国が国際戦略の一環として、MPS 事業を進めて行く上でもヒト摘出細胞の供給は重要である。今一度、ヒト提摘出細胞の利用に関する法律や倫理に関する議論がなされ、HAB 研究機構等の機関から多くの企業に細胞が提供される機会が増えることを期待している。優れた細胞を用いた“優れた MPS”が開発されなければ、欧米に後塵を排している現状打破は難しいかもしれない。

3．＜第 29 回 HAB研究機構学術年会の報告＞

（1） HAB研究機構学術年会を終えて

学術年会長 **檜杖 昌則**（ファイザーR&D 合同会社）

本年 5 月 19、20 日に、第 29 回 HAB 研究機構学術年会を昭和大学上條記念館およびオンラインのハイブリッド形式にて開催しました。本会には、招待・演者を含めて 136 名の参加をいただきました。またオンサイト会場の上條記念館には約 1/3 の方にご来場いただくことができました。

今年度の年会のテーマは、「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」としました。Microphysiological System（MPS）は、*in vitro* の試験系において、スフェロイドやオルガノイドといった 3 次元構造を有する細胞系の利用や、外部環境として血流などのシェアストレスといった生理的な環境を与えることにより生体内の状態の再現性をより高め、さらに、細胞間相互作用などの検討も可能であるなど、従来の *in vitro* 試験に比べ、より適切に生理学的な反応を検討することができると考えられており、MPS を用いた研究は創薬プロセスに大きな変革をもたらすツールとなることが期待され、近年急速に発展してきています。本学術年会では MPS 研究を創薬研究、安全性評価という切り口で学官産それぞれの先生方にご講演をいただきました。

学術年会の最初のセッションでは、基調講演として東京大学酒井 康行先生からご講演をいただき、続くシンポジウムⅠではMPS研究と実用化に向けたこれまでの進展について、総論的な内容で学官産の連携やその中での標準化、レギュラトリー関連の内容も共有し、シンポジウムⅡでは創薬研究にニーズの高い臓器組織についての大学や公的研究機関等のアカデミアにおけるMPSの最新の研究についてご講演いただき、MPS 研究の背景・基礎から最新の状況まで包括的に学ぶことができました。さらに、年会 2 日目のシンポジウムⅢでは企業における創薬への活用についての取り組みや展望についてのご講演をいただき、最後のシンポジウムⅣでは、各セッションでの議論を踏まえて今後の課題と展望についてパネルディスカッション形式での討論がなされ、ユーザー目線を加えた議論ができたと思います。また、海外からの招待講演として、Roche 社の Adrian Roth 先生および Pfizer 社の Lindsay Tomlinson 先生から、欧米での最新状況を踏まえたご講演をいただきました。さらに、一般演題のポスターセッションにおきましては、18 演題の研究発表がなされました。ポスターセッションもハイブリッド形式で実施し、現地会場およびオンラインの双方から活発なディスカッションが行われ、ベストポスター賞として 2 演題（大阪大学・松崎典弥先生、産業技術総合研究所・髙山祐三先生）が選ばれました。また、Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社に主催していただきましたスポン

サーセッションでは、トランスレーショナルリサーチについてのご提案および創薬研究におけるバイオマーカー探索の現状と展望についてのご講演がなされ、多くの方にご参加ご視聴いただきました。

今回、HAB 研究機構学術年会としては初めてのハイブリッド形式での開催でしたが、演者の先生方並びに参加者の皆様のご協力で大きなトラブルもなく進行でき、感謝申し上げます。昨年および一昨年はオンラインでの開催となり、新たな学術年会の方式としてオンライン開催ならではの利便性を感じましたが、今回ハイブリッド形式として設定したオンサイト会場に参加して、参加者の反応を直接見て感じることができる点の大切さや、ご来場いただくことができた方々との発表終了後や休憩時間での意見交換や面識がなかった方と直接対面して率直な意見交換が容易にできることなど、交流の場としての学術年会の意義を改めて強く感じました。

第 30 回学術年会は、金沢大学の中島美紀先生が年会長を務められます。年会会場として昭和大学上條ホールをご予定されているとのことで、次回こそは、完全オンサイト形式で会場にて皆様とお会いできるのを楽しみにしています。ますますのご盛会となりますことを祈念申し上げます。

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、事務局スタッフの皆様、ご寄附を賜りました各社様に、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：2022 年 5 月 19 日（木）

招待講演 I

座長　木内 祐二（昭和大学）

広義のマイクロフィジオロジカルシステムへの期待を－インビトロ系の格段の活用の契機に！

酒井 康行（東京大学大学院工学系研究科）

シンポジウム I 「MPS 研究の進展」

座長 酒井 康行（東京大学）、渡邉 伸明（第一三共株式会社）

医薬品開発ツールとしての MPS 導入に向けた製薬企業の現状と課題

奈良岡 準（幹細胞評価基盤技術研究組合）

MPS（Micro Physiological System）の国内外開発概況

金森 敏幸（元 産業技術総合研究所）

MPS の標準化のための国際戦略

小島　肇（国立医薬品食品衛生研究所）

MPS の産業界における進展～英国のスタートアップにおける事業化戦略と FDA とのアライアンス～

松永 昌之（BIOSPIRE 株式会社）

Industrial adoption of integrated microphysiological systems: progress and challenges

Dr. Reyk Horland（TissUse）

Modernizing Drug Discovery & Development with Organ-Chip Technology

Dr. Lorna Ewart（Emulate）

ランチョンセミナー

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社

シンポジウム II 「創薬研究、薬物動態、安全性評価：アカデミアにおける取り組み」

座長 石田 誠一（崇城大学）、中島 美紀（金沢大学）

臓器間の複合的要因による薬物動態・臓器障害と MPS を用いた解析

加藤 将夫（金沢大学）

3 次元血液脳関門モデルの構築と受容体媒介トランスサイトーシス評価への応用

松崎 典弥（大阪大学）

細胞と小腸－肝臓連結 MPS の開発

松永 民秀（名古屋市立大学）

MPS を活用した新規 *in vitro* 評価法の開発－心臓安全性評価における提案－

山崎 大樹（国立医薬品食品衛生研究所）

招待講演 II

座長： 楠原 洋之（東京大学）

Novel human cell models in drug development: How 3D, Organoids & Organs on Chips can improve and renew current paths - and our vision for the future

Dr. Adrian Roth （F. Hoffmann–La Roche Ltd.）

■ **２日目：**5 月 20 日（金）

招待講演 III

座長：檜杖 昌則（ファイザーR&D 合同会社）

Novel human cell models in drug development: How 3D, Organoids & Organs on Chips can improve and renew current paths - and our vision for the future

Dr. Lindsay Tomlinson （Pfizer Inc.）

シンポジウム III 「創薬研究、薬物動態、安全性評価：製薬企業における MPS 研究の取り組み」

座長 平林 英樹（武田薬品工業株式会社）、長坂 泰久（アステラス製薬株式会社）

政府による MPS 開発支援事業の現状と展望
　新階　央（経済産業省）
Microphysiological system の創薬活用に向けた取り組みとエコシステムへの期待
　高間 香織（アステラス製薬株式会社）
MPS を活用した動態・毒性評価とトランスレーショナル研究への応用
　今岡 知己 （第一三共株式会社）
In vitro complex model である microphysiological system としてのヒト iPS 細胞由来小腸細胞の作製と創薬活用の展望
　吉田 晋平（塩野義製薬株式会社）
産学連携が実現するヒト血液脳関門モデルの創薬実装
　伊藤　涼 （小野薬品工業株式会社）

一般講演

シンポジウムⅣ 「MPS 研究の今後の展望と課題」
座長 金森 敏幸（産業技術総合研究所）、月見 泰博（あすか製薬株式会社）

（2）招待講演

Ⅰ．広義のマイクロフィジオロジカルシステムへの期待を ―インビトロ系の格段の活用の契機に！

酒井 康行（東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻）

本学術年会は「Microphysiological System（MPS）を用いた創薬研究・医薬品安全性評価の現状と展望」を主題に開催されました。学術年会冒頭の招待講演として、MPS の研究を牽引されている酒井康行先生に、国内外の MPS の研究と応用の現況と展望についてご紹介いただきました。以下のその要旨をお示しします。

幹細胞技術の格段の進歩と、マイクロ流体デバイスや微細加工といった工学的技術の発展とを背景として、新たな培養ヒト組織・臓器モデルである“マイクロフィジオロジカルシステム”（MPS）の研究開発が盛んになっています。MPS では、従来の二次元静置培養では不可能であった培養液の灌流や機械的刺激の付加・臓器微細構造の再現などが行え、手間とコストを惜しまなければ、生体内と同等の機能や応答を示す生理学的な培養臓器モデル構築をも展望できるまでに至っています。我が国でも、AMED-MPS プロジェクトを中心として有望なデバイスの開発が進み、現在、実証研究が進められて

おり、世界的には、MPS World Summit の開催を通じて国際学会設立への機運も高まっています。

一方、最近、FDA の動物実験代替法ワーキンググループは、MPS および organ-on-a-chip についての彼らの新しい定義を発表し、そこでは MPS は殆どの先進的な細胞培養系を全て含む極めて広いものとなっており、organ-on-a-chip は MPS の一つとして位置づけられました。これには様々な理由が考えられますが、ユーザーも規制当局も、要求される生理学性の達成のために、organ-on-a-chip に限らず、あらゆる先進的なヒト組織培養系を広く利用すべきであるとの考えが背景にあるようです。

MPS では、今や重要と考えられる生体内の細胞周囲環境をほぼ忠実に再現することも夢ではなくなりつつあります。今後は、このような真の生理学性の実現のための学術的知見の継続的な蓄積と、分野の要求性に応じた簡便かつ予測性が高い評価系の開発と実証を随時進めることも極めて重要です。この視点からも、上述の FDA の極めて広い MPS の新定義をポジティブにとらえ、学術と産業の両方にて、MPS=先進的な生理学的ヒトインビトロ培養系の格段の利用促進を、広い視点で図ることが重要であり、それは動物実験代替という社会の要請でもあると考えられます。中長期的には、このような MPS での応答について、異種の細胞レベルでの多階層オミックスによるメカニズム解析を実施、マルチスケール数理モデル上の構築と拡張利用を通じて生体応答の記述・予測を行うという人体応答評価のための新たな方法論への発展も期待されています。

酒井先生のとても分かりやすいご講演で、MPS の理解とともに、新たな創薬開発モデルとしての可能性と今後の展望について、グローバルな視点から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酒井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）

Ⅱ. Novel human cell models in drug development: How 3D, Organoids & Organs on Chips can improve and renew current paths - and our vision for the future

Dr. Adrian Roth （F. Hoffmann–La Roche Ltd.）

Hoffmann-La Roche 社 Personalized Healthcare Safety において、Principal Scientific Director を務められている Professor Roth に講演していただいた。来日が難しい時期であり、ビデオ講演であった。当初、質疑はリアルタイムで実施する予定であったが、諸事情により、メールによる回答となった点は、大変残念である。

Professor Roth は、本学術集会のテーマとなっている生体模倣システム（Microphysiologic System; MPS）を、医薬品開発の有効性や安全性評価へ活用することに取り組まれてきた。本講演においても、最先端のデバイスを活用した先進的な事例を複数紹介していただき、MPS の将来性を感じる講演であった。

Advanced Human Tissue Models が登場する背景として、コストや実験動物の使用を削減しつつ、医薬品開発の成功確率を高めるため有効性や安全性評価の信頼性を高めることに加えて、患者由来の試料を用いた *in vitro* モデルを開発すること（reverse translation）で、臨床予見性の高い予測システムを構築することも期待される。とりわけ、創薬モダリティの変化に伴い、実験動物に対しては医薬品分子が実験動物に対してはそもそも交差せず、有効性や安全性を評価するモデルとしての有用性に対する懸念がある。このような創薬モダリティの変化に迅速に対応するため、Advanced Human Tissue Models の必要性が増しているとのことである。とりわけ、免疫を対象とした医薬品開発において Advanced Human Tissue Models のニーズは高く、末梢血単核細胞（PBMC）、PBMC を還流する血管、細胞外マトリクスや標的細胞を、HLA を一致させるため、同一ドナー由来の試料で再構築したモデルを構築する必要がある。

講演において、ロシュ社の医薬品開発において、Advanced Human Tissue Models を構築した例を複数紹介していただいた。T 細胞のリクルート能を有する Bifunctional 抗体の正常細胞に対する安全性評価の事例が紹介された。抗原として葉酸受容体（FOLR1）を使用した際、FOLR1 はサルやヒトの肺上皮細胞にも高発現しており、肺への浸潤と障害がサルで確認されていた。Emulate 社が提供する肺モデルや腸管モデルにおいて、Bifunctional 抗体と PBMC を同時に添加することで、FOLR1 周辺の PBMC の集積やアポトーシスを検出することが出来た。更に、FOLR1 に対する親和性の違いにより、細胞障害性が異なることも確認でき、Bifunctional 抗体のスクリーニ

ングプラットホームとして利用可能なことが確認された。

Mimetas では Caco2 細胞を播種したモデルにおいて、THP1 を添加し、LPS 等の刺激により炎症性サイトカインの放出や好中球がリクルートされ、さらに炎症反応が増強されることを捉えることにも成功している。このほか、①患者由来の腫瘍を用いることで、アゴニスト抗体と T 細胞のリクルート能を有する Bifunctional 抗体の相乗作用を評価することが実現できること、②角膜上皮細胞の培養条件を検討することで、dry eye phenotype を誘導し、治療薬をスクリーニングする、③脳毛細血管内皮細胞とアストロサイトやペリサイトと構築したオルガノイドを利用し、トランスフェリン受容体を利用し、高い CNS への送達効率が期待される分子の探索などの実例も紹介していただいた。

講演では、新薬開発における有効性や安全性評価の事例、患者由来の腫瘍を用いたオルガノイドなど、患者由来の検体を利用したモデルを利用することで、個々の腫瘍に応じて、複数ある治療方法の中から有効性の高い治療を選別するなど、個別化医療をするためのプラットフォームとしても、Advanced Human Tissue Models は期待される。

最後に、Advanced Human Tissue Models の抱える問題点や展望を示して、講演を終えられた。現状で、Advanced Human Tissue Models の利用が製薬産業界に広がっていない理由として、既存プラットフォームと比較しての成熟度が低い、モデルとしての頑健性（ドナー依存性など）、導入や安定的に使用するため高度な技術を必要とし、スループットを求める技術ではない、コスト、生物学的な妥当性や優位性が必ずしも明確ではないことが挙げられている。一方で、免疫学など従来のモデルが選択肢にならない分野、希少疾患など医薬品開発する手がかりが乏しい領域、COVID-19 など緊急性が高く、迅速に対応することが求められる分野を、Advanced Human Tissue Models が活きる領域と考える。Advanced Human Tissue Models は前臨床の開発過程を改善するだけではなく、臨床開発過程のゲームチェンジャーとなり得る技術であると締めくくられた。Professor Roth は Nature Review や Science 誌に MPS に対する総説やコメンタリを発表されているので、ぜひ読んでいただきたい。

Professor Roth はオルガノイドといった培養技術や最新のデバイスの搭載方法、薬効や安全性情報の評価方法などの先駆的な研究を多数紹介され、終始圧倒された。現在、MPS の社会実装に向けて、国内メーカー・製薬企業・アカデミア・官がタッグを組んだプロジョクトも国内では始動している。国内技術が、医薬品開発技術のブレークスルーを実現することを願ってやまない。

（文責：東京大学大学院薬学系研究科
楠原 洋之）

Ⅲ. Pathology Perspectives on the Applications of Complex *In Vitro* Models in Pharmaceutical Research and Development

Lindsay Tomlinson DVM, DVSc, DACVP (Anatomic and Clinical Pathology), DABT

（Pathology Team Leader, Drug Safety Research & Development, Pfizer Inc.）

本招待講演では、米国ファイザー社 Drug Safety R&D 病理研究部門リーダーの Dr. Lindsay Tomlinson から、医薬品研究開発における Complex *In Vitro* Model （CIVM）についてご講演いただいた。講演では、まず、CIVM の定義およびこれまでの進展と可能性について示された後、次に、医薬品開発プロジェクトにおける具体的な問題への対応に用いられた CIVM の活用例と病理学的視点および病理学者の役割について提示され、最後に、医薬品開発における CIVM の将来的展望について述べられた。以下に、内容を紹介する。

CIVM の定義について、本講演では、トラディショナルな静置状態での 2D 培養よりも複雑な培養法による *in vitro* モデルを CIVM として定義する。これは、IQ コンソーシアム(International Consortium for Innovation and Quality）が 2020 年に示した MPS の定義（Lab Chip 2020;20(6):1049-1057）と同義で、具体的には、生体高分子や組織由来のマトリックス内の多細胞環境で三次元構造を有し、a）培養基材の伸縮や培養液の還流による力学的要因、b）プライマリー細胞あるいは幹細胞由来細胞、c）免疫系システムの構成要素のいずれか 2 つ以上を含む *in vitro* 培養系を示す。

CIVM（以下、本年会の他演者のご講演にあわせて MPS と記載する）のこれまでの進展としては、OECD、ICH、IATA、FDA でのプログラムに包括される。OECD では、詳細な検証作業を実施して化学物質の皮膚毒性に対する *in vitro* 評価に関する試験ガイドラインを策定し、すでにいくつかの *in vitro* 試験系がバリデートされ動物実験代替法として認証されている例がある。また、ICH でもいくつかのガイドラインで *in vitro* のアプローチを取り入れ始めており、最も進んでいるものとしては、生殖発生毒性ガイドライン（ICH S5(R3)）と光毒性ガイドライン（ICH S10）である。また、その他いくつかのガイドラインでは十分に検証されていれば *in vitro* 試験法を検討する余地があることが示されているが、現時点で *in vitro* アプローチに関する記載のないガイドラインもあり、これらが今後変わっていくことが期待される。また、OECD によって提唱されている IATA（Integrated Approaches to Testing and Assessment）においても、有害事象の標的となる分子からその発現に至る経路を生体の各階層レベルのイベントのつながりとして示す AOP（Adverse Outcome Pathway）をさらに発展させるうえで MPS は重要な役割を果たすと考

えられている。FDA からは、ISTAND（Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs）というパイロットプログラムで、医薬品開発における MPS を用いた評価の適格性確認を行うことが示されている。このように、医薬品や化学物質の安全性評価における MPS の利用について規制当局の対応が始まっており、標準的な試験法に MPS が組み込まれることによる動物利用の削減や、トランスレーションの問題の改善が期待される。

医薬品開発プログラムにおける MPS の具体的な利用例として示した遺伝毒性に関する薬剤の皮膚毒性評価では、OECD で化学物質評価の代替法として認証された EpiSkin 三次元組織ヒト表皮モデルを用い皮膚に局所投与する薬剤の遺伝毒性（異数性誘発能）が評価されたが、トランスウエル上に再構成された表皮層に免疫組織染色による病理評価を適用し定量的評価をすることが可能と考えられる。このように、スフェロイドやトランスウエルを用いた培養系の場合、細胞の採取が容易であることから様々な染色法を用いた通常の病理組織学的手法を用いた評価が可能である。一方、マイクロ流路内で細胞培養を行う系では再構成した細胞層の取り出しが容易ではないため組織標本の病理評価は難しいが、例えば、表面マーカーを用いたフローベースの評価により、細胞から放出された微小粒子の由来細胞を同定したり、また、電子顕微鏡を用いた評価といった手法で病理学的視点から知見や考察を得ることができる。MPS 研究における病理研究者の役割としては、従来の病理組織学的変化や生化学的変化の同定と解釈だけではなく、病理研究者が持つ組織や臓器の構造および機能の複雑さと生体全体の器官系の相互作用についての膨大なデータに裏付けされた知識を MPS 研究に活用することが期待される。MPS は、解剖学、生理学、病理学、生化学、分子生物学的思索からのオミックスなどの分野を融合したプラットフォームであり、病理研究者が有する組織レベルの生物学から病態生理・生物学にわたる広範な知識を MPS の設計および利用に応用することは、よりヒト臨床を反映したモデルの構築とその活用に大いに有用であると考える。

今後の展開として、MPS に期待される未来を実現するためには、この分野に携わるすべての人の協調的な努力が必要である。これまでの精力的な研究により MPS の基盤は構築されたが、医薬品開発で広く用いられるためには標準化が必須であり、そのためには、context of use に対する適格性の確認や、正確さと精密さをより向上させるための包括的なスタンダード、セルソースやプラットフォームの違いへの対応等が必要となり、その過程では、企業やコンソーシアム間のコミュニケーションやコラボレーションがますます重要となると思われると締めくくられた。

以上、MPS についてグローバルでの進展から今後の展開についてご講演いただき、その中で、病理研究者の果たす役割、期待されることについてお示しいただいた。病理研究者との協業によって得られる形態組織学や病理組織学の視点とそれに基づく広範な分野を融合した知見は、MPS の開発および活用において今後さらに重要なポイントの一つになると思われた。

（文責：ファイザーR&D 合同会社
檜杖 昌則）

（3）シンポジウム

Ⅰ．MPS研究の進展

S1–1　医薬品開発ツールとしてのMPS導入に向けた製薬企業の現状と課題
奈良岡　準（幹細胞評価基盤技術研究組合）

S1–2　MPS（Micro Physiological System）の国内外開発概況
金森 敏幸（元 産業技術総合研究所）

S1–3　MPS標準化のための国際戦略
小島　肇（国立医薬品食品衛生研究所）

S1–4　MPSの産業界における進展～英国のスタートアップにおける事業化戦略とFDAとのアライアンス～
松永 昌之（BIOSPIRE株式会社）

S1–5　Industrial adoption of integrated microphysiological systems: progress and challenges
Reyk Horland（TissUse）

S1–6　Modernizing DrugDiscovery & Development with Organ–Chip Technology
Lorna Ewart（Emulate）

はじめに

MPSは従来の単純な*in vitro*系の生理学的妥当性を大きく向上させる可能性があるため、製薬企業を始めヒトでの効果や毒性の評価が必須な様々な産業での活用が期待されている。本シンポジウムは「MPS研究の進展」と題して、MPS研究開発の国内外の状況や製薬会社での導入状況や国際標準化等の動きについて、それぞれの専門の先生に概説していただいた上で、特に欧米で見られるような規制当局とMPS開発者やユーザーとの連携の動きについて、MPSの産業化を世界的にもリードする３つの新興企業の重役からご講演をいただいた。なお、上述の流れを考慮して、当日はS1-1の奈良岡先生とS1-2の金森先生のご講演の順序を入れ替えて実施した。

【S1–1】奈良岡 準

「医薬品開発ツールとしてのMPS導入に向けた製薬企業の現状と課題」というタイトルの下、製薬企業における医薬品開発ツール（DDT）としてのMPSの課題と今後の克服のための提案をされた。先生は、AMEDのMPSプロジェクトにて、つくばアステラス製薬株式会社の事業所内に設けられた集中研究所の責任者を務められ、開発者とユーザーとの橋渡しから製品化までを一手に調整されてきた。

まず最近の総論にて、MPS導入によってR&D経費が10-26%程度削減可能であるとの予測がなされていること、既に製薬業界を中心としたMOSコンソーシアム（IQ Consortium）が設立され、主要な臓器毒性評価系としての要求性を取りまとめる作業が進んでいること、MPS

World Summitの発展として国際学会の設立が近々予定されていること等の最新状況が紹介された。日本でも、AMEDプロジェクトで優れたMPSデバイスが提案されてきているが、今後は、製薬企業側も要求をContext of Use（CoU）のように明確に提示し、それに沿って開発者側と一体となった開発が求められると指摘した。

一方、米国においてはFDAも高い関心を示しており、業界と一体となった標準化の動きが進んでいることから、わが国もその流れにどう関与すべきかの戦略が必要で、関連学協会等を束ねた国際的な窓口の一本化が急務であると述べた。

【S1–2】金森 敏幸

「MPS（Micro Physiological System）の国内外開発概況」というタイトルの下、開発と実用化・標準化で先行する欧米の実態を踏まえ、わが国の研究開発と特に遅れの目立つ社会実装を今後どう推進すべきか、について講演された。先生は以前から細胞アッセイ研究会の代表幹事を務められ、わが国のMPS研究を牽引して来られ、その努力がAMEDのMPSプロジェクトの立ち上げに結び付いている。プロジェクトでは、開発企業での研究開発を推進すると共に、その実用化に対して尽力されてきた。

講演では、研究開発と製薬企業での導入で先行している米国においても、国費からのサポートが切れつつあり、MPSの既存技術への優位性の実証やMPS製品の安定供給が大きな課題であることが深刻に受け止められている状況にあると指摘した。MPSの社会実装が2035年までかかるとのUwe Marxによる予想もあり、これら課題の克服のために、米国・欧州の開発者・ユーザー・アカデミアは第二フェーズともいえる動きを見せているとの現状認識を示した。

金森先生は、MPSの製品化から社会実装までは、製品化、ある分野での規制対応、他分野への水平展開の三段階に分けられると指摘した上で、日本はまず製品化の段階でのスピードが圧倒的に遅いことを指摘した。現状での我が国のMPSの技術レベルは欧米に遜色ないまでに高められたが、やはりユーザーとの密な連携による具体的な用途の開拓がようやく開始されたばかりであり、欧米に後れを取っていると述べた。この上で、国際標準化をも視野に入れ、規制当局との連携をも進める必要があると述べている。このために、社会実装を明確に指向した活動を牽引する組織設立の必要性を最後に指摘された。

【S1–3】小島 肇

「MPS標準化のための国際戦略」というタイトルの下、薬品・食品・化成品・化粧品等における国際標準化のプロセスと昨今の傾向を概説された上で、MPSで我が国がどうすべきかについて、見解を述べられた。先生は、動物実験代替法分野では日本の窓口であり、化粧品・化成品分野での日本発の代替法のOECDテストガイドライン化を強力に進められてきた。また、AMEDのMPSプロジェクトではプログラムオフィサーを務められてきた。

まず、関連する様々な国際標準—OECDテストガイドライン、ISO、 ICHガイドライン—の決定までのプロセスと最新動向が解説された。特にOECDテストガイドラインについては、先生のご努力もあっ

て、代替法のガイドライン40個あまりのうち、14個が日本初の手法となっており、現在も徐々に増えつつある。これら個別のガイドラインに加えて、生理学的薬物動態モデルを用いるガイドラインや、AOP（Adverse Outcome Pathway）に着目して各代替法をキーイベントと位置づけると共に、全体を組み合わせて影響を評価するIATA（Integrated Approaches to Testing and Assessment）などの新たな考え方が紹介された。また、ICHガイドラインについては、生殖発生毒性を対象としたS5 （R3）について代替法の補助的利用が記述されるなど、医薬品分野でも代替法の導入が開始されていることを述べた。

これらの解説の中で先生は、国際標準を討議する場における日本人の状況について非常に興味深いお話をされた。特に代替法分野は欧州主導ではあるが、“国際的合意”との名目を絶たせるために、比較的静かで御しやすい（科学的には一定の評価を得ているが）日本が加えられている、という状況が指摘された。他の演者も述べられている通り、MPSについても少なくとも現状では政治的には欧米主導で議論が進みつつあり、様々な日本の利益を考えた場合、今後、日本の研究者・ユーザー・規制当局がどのように連携して国際舞台で動くべきかについて、過去の繰り返しでよいのか、との先生の問いかけについては熟考すべきであると感じた。

【S1–4】松永 昌之

「MPSの産業界における進展 ～英国のスタートアップにおける事業化戦略とFDAとのアライアンス～」と題して、演者の海外での豊富な業務経験、特に現在英国Cambridgeに本社を置くCN Bio社の事業化戦略をベースにした講演をいただいた。

CN Bio社は、米国MITの「還流系培養」および「多臓器連携」等に関する特許ライセンスを受け、同時に米国国防口頭研究計画局（DARPA）の資金協力を受けながら、メガファーマとの共同研究においてHuman-body-on-chipのシステムを開発した。現在は、腸肝吸収から肝代謝までを一元的にモニタリングする多臓器連携型MPSを製品化している。

同社の成功のポイントは、FDA内のCenter for Drug Evaluation Research（CDER）との共同研究による論文を発表したことである。FDA側は、MPSの開発の条件として、実験的再現性が得られることとオペレーター依存性が起こりにくいこと、commercially availableであることを要望していたが、CN Bio社は、装置・プログラミング・消耗品等の製品化が完了していたことから、この点でのメリットがあった。同社のMPSを用いた肝毒性・薬物代謝の結果は、サイト間で一貫性があり、比較対象としたスフェロイドやサンドイッチ培養法より機能的に安定していることが確認され、FDAも満足するところとなった。

最後に、演者は、MPSを産業界に発展させるには、All Japan体制からサポート、Global Collaborationの重要性・必要性の提案をされ、公的機関との共著や、国際間のアライアンス・コンソーシアム等がさらに活性化されることが必要である点を述べられていた。加えて、製造企業側がユーザー側の望む操作性・応用性の高

いシステムを開発・改良していくことが重要となっていくだろうとの結論を述べられていたが、そのビジネスの成功のために、最も重要で、常に中心的に考えていくべき項目は、それをリードしていく＜人＞であるとのことで講演を締められた。Q&Aにおいて、会場からも日本でのMPSビジネスを成功させる＜人＞の重要性に同意するコメントもあり、今後、日本からの＜人＞の大いなる活躍に期待したいと思えた。

【S1–5】Reyk Horland

「Industrial adoption of integrated microphysiological systems: progress and challenges」と題して、TissUse社のCEOである演者の講演をいただいた。TissUse社はドイツのMPS企業として、ヒトの複数の臓器の活動を、可能な限り小さなスケールで結合させ、生理的状況において綿密にシミュレートする小型の独自のMPS技術プラットフォームでこの分野をリードしている。

MPSは、ヒトの組織や器官を研究レベルで再現するパワフルなツールであるが、その複雑さのために、開発の前進は非常にスローであると言わざるを得ない。演者は、1組織のチップ、2つの組織のチップ、4つ組織を連結したチップに注目し、これまでのその開発の流れについて発表された。特に、universal microfluidic Multi-Organ-Chip（MOC）プラットフォームでは、on-chip micro-pumpと複数の臓器等を相互接続する仕組みについては、具体的に紹介された。

企業での長期の使用に見合うために、universal MOCプラットフォームにおけるデザインのクライテリア、細胞の供給、チップ上の組織のホメオスタシスの維持等の重要な検討項目があることを紹介された。

またAutomated MOCアッセイが、ユーザー企業のハイスループットの向上につながり、高いラボ内の再現性を保証しつつ、グローバルスケールでのレギュレーションが許可した形での薬物評価試験への導入へのつながるロードマップを示されていた。

複数の組織を結合した*in vitro*システムは、これまで見られなかった*in vivo*的な応答が見られる可能性のある系として注目されている。再現性やその取扱いの複雑さが問題になるのであるが、自動化され、より安定した系として使えることになれば、創薬における確かなツールとなりえることが感じ取れた。

【S1–6】Lorna Ewart

「Modernizing Drug Discovery & Development with Organ-Chip Technology」と題して、Emulate社のChief Scientistとしての講演をいただいた。Emulate社は米国ハーバード大学のWyss（ヴィース）研究所が開発した生体機能チップ技術の実用化を目的に2013年に設立された創薬支援スタートアップであり、現在GlobalなMPS企業として、この分野をリードしている。

イノベーティブ創薬の研究開発の時間をより短縮することは、疑うことなく重要であるが、実際には創薬研究開発は極めて時間がかかると同時に、またそのコストも莫大であり、特に安全性評価の部分においては、その時間と費用の問題は極めて大きなものになっている。演者は、

その解決法の一つがorgan-on-chip technologyであり、microfluidicでつながれた細胞や組織が*in vivo*の状況を器官特異的な微小環境を反映することで、組織と組織の間のインターフェイスを再構築する事だけでなく、免疫細胞やmicrobiomeなどの相互作用も認識させながら、臨床での薬のプロファイルを再現することが可能となってきていると述べられていた。

演者は、その一例として、Innovation and Quality（IQ）コンソーシアムのロードマップとして、EmulateのOrgan-Chip platformを用いたドラック誘導型の肝毒性の予測モデルの開発の話を紹介された。27の小分子有機合成薬のテストセットを用いた780のLiver-Chipを用いた結果、そのLiver-Chipは、87％の感受性とほぼ100％の特異性を示し、このような解析が動物の*in vivo*モデルやその他のpreclinicalの*in vitro*モデルに比べて高い毒性の予測性を示すことができることを証明した。この結果は、MPSが安全性試験においてReplace, Reduce, Refineの3Rに結びつく機能的な結果を出したことで、とても大きな意味があるとのことであった。

安全性試験は、これまでの20年以上に渡り、*in vivo*での試験が優先的に取り扱われ、毒性ターゲットが分かった場合に、例えば幹細胞を用いた試験のような*in vitro*のアプローチが取られていた。もちろん今後も*in vivo*での網羅的な安全性試験は必要であろうが、複数の細胞や組織が結合したこういったMPSの発展により、よりスピード感があり、費用のベネフィットが高く、動物実験の３Rも問題解決にもつながる創薬が可能になってきていることを実感できた。

おわりに

本シンポジウムでは、第29回HAB研究機構学術年会の年会テーマ「Microphysiological System（MPS）を用いた創薬研究・医薬品安全性評価の現状と展望」の最初の総論的な内容として、「MPS研究の進展」と題して、特に学産官の連携とその中での標準化、レギュラトリー関連の情報共有として、国内外の6名の講師の先生にご講演いただいた。

MPS研究は、その実験Systemとしての利用・デバイス販売といった産業面での視点と、動物実験の代替法としての国際的な倫理・動物愛護面の問題解決視点、前臨床の研究だけでは分からないヒト特異的な薬効・安全性を担保するという人の医療・生命維持面の問題解決視点が複雑に絡みあいながら、非常に重要な研究アプローチの一つとして発展してきた。

このシンポジウムでは、これまでの過程や今後における、標準化、レギュラトリー関連のハードルやその克服の情報を共有いただく良い機会となった。コロナ禍の状況から、海外からの発表の先生はビデオ発表ということもあり、その部分での議論は一部不足したかもしれないが、全体として、次のシンポジウムの内容へのイントロ的な立ち位置も果たしながら、今後のMPS研究のさらなる発展を予想させる十分な総論的内容となった。

（文責：東京大学大学院　酒井 康行
第一三共株式会社 渡邉 伸明）

Ⅱ. 創薬研究、薬物動態、安全性評価：アカデミアにおける取り組み

S2–1　臓器間の複合的要因による薬物動態・臓器障害と MPSを用いた解析
加藤 将夫（金沢大学）

S2–2　3次元血液脳関門モデルの構築と受容体媒介トランスサイトーシス評価への応用
松崎 典弥（大阪大学）

S2–3　細胞と小腸－肝臓連結 MPSの開発
松永 民秀（名古屋市立大学）

S2–4　MPSを活用した新規 *in vitro* 評価法の開発－心臓安全性評価における提案－
山崎 大樹（国立医薬品食品衛生研究所）

はじめに

本シンポジウムでは、MPS の活用に向けた基礎研究の進展に焦点を当て、アカデミアから MPS 研究の第一線で活躍されている 4 名の先生をお招きした。以下にまとめるように、各先生から、開発されている臓器 MPS の最前線とその周辺の話題をご紹介いただいた。

【S2–1】 加藤 将夫

産業総合技術研究所で開発された圧力駆動型循環培養システムは二つの培養器（コンパートメント）の間で培地を循環させることで、２種類の細胞を連結して培養することが可能な MPS である。まず、この圧力駆動型循環培養システムの各コンパートメントで消化管と肝臓の細胞を培養することで、薬物動態評価への応用が可能であることが紹介された。消化管と肝臓の細胞を共培養することによる細胞機能の亢進や数理モデルとの組み合わせによるヒト経口投与後の薬物動態予測の可能性の報告ののち、ヒトにおける腸肝循環やプロドラッグの体内動態予測が可能であることについて紹介があった。それに続き、２種類の細胞を連結して培養することが可能な MPS の特長を活かすことが期待される評価系として、複合要因による毒性・副作用の予測への本培養法の適用、臓器障害時の他臓器における薬物動態の変化の予測について例示がなされ、MPS が臓器連関の解明やこれまで難しかった複数臓器が関わる薬物動態の変化や毒性の予測に有用であることが論じられた。

【S2–2】 松崎 典弥

血液脳関門は脳毛細血管内皮細胞とペリサイト、アストロサイトから構成される中枢神経系の血管である。他の血管系と比較して高いバリア性をもち、血液と脳脊髄液の間の物質交換を制限することで、中枢神経細胞を血液中の有害物質から守っている。中枢神経薬開発で上市される成功率が他の疾患領域と比較して極端に低い理由の一つが、血液脳関門の透過性にある。そのため、ヒトでの予測性の高い *in vitro* 血液脳関門モデルの構築

が期待されている。松崎先生は、ヒト正常細胞由来で株化された脳毛細血管内皮細胞とペリサイト、アストロサイトを用い、フィブリンゲルを足場とし、コラーゲンマイクロファイバーで細胞の接着を促進させることで、脳毛細血管内皮細胞による血管を模したチューブ構造のネットワークをウェルプレート内に構築することに成功している。このチューブ構造はペリサイト、アストロサイトと相互作用しており、血液脳関門モデルとして薬物毒性試験に有用であることが紹介された。さらに、チューブネットワークの作成法を改良することで、チューブ構造がウェルインサート底面に開口するモデルの開発に成功したことが報告された。このモデルでは、開口部からデキストランのような物質が流入するが、チューブ構造内部からの漏れがデキストランの分子量に依存し、低分子のもののみで観察されるという、分子量依存的な物質透過性があることが紹介された。一連の結果は、ヒト細胞を用いている点も含め、高いヒト予測性が期待される血液脳関門の評価系の構築につながると期待された。

【S2–3】 松永 民秀

最も利便性に優れ、非侵襲的であり、広く用いられている投薬方法である経口投与により、医薬品の有効成分は小腸から吸収され、一部は小腸で代謝されるも、肝臓へ到達し、肝臓でさらに代謝を受ける。そのため、薬のバイオアベイラビリティを予測するためには、小腸・肝臓での吸収・代謝を理解する必要がある。本講演では、「細胞と小腸－肝臓連結 MPS の開発」と題して、ヒト *in vivo* における薬物動態評価モデルとしての、循環式小腸－肝臓連結デバイスならびに細胞の開発についてご紹介いただいた。

肝臓における薬物代謝能の評価には、凍結肝細胞やヒト肝細胞キメラマウス由来新鮮肝細胞等が広く用いられるようになっている一方で、小腸においては初代細胞の入手が困難であり、吸収の評価にはヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞が従来用いられてきた。しかし、Caco-2 細胞では主な代謝酵素 CYP3A4 の発現が極端に低く、逆に小腸に発現していない肝臓発現型の CES1 が発現しているなど、小腸代謝のモデルとしては限界があった。その問題を克服するために、ヒト iPS 細胞からの腸管上皮細胞への分化誘導法の工夫ならびに腸管オルガノイドの作製に取り組まれてきた開発の経緯と代謝酵素やトランスポーターの発現データ等が報告された。ヒトヘパトサイトも三次元培養することで薬物代謝酵素活性をヒト肝組織にさらに近づけることができ、また、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞オルガノイドを免疫細胞と共培養することで、より生体に近い条件に近づけられるとのお話もあった。MPS 研究には、デバイスの開発とともに用いる細胞の開発が重要、ということが真に示された発表であった。

講演会場からのみならず、オンライン参加者からも複数の質問が寄せられ、活発な議論があった。長きに渡り堅実に取り組まれてきた松永先生のご研究の成果により、小腸－肝臓連関薬物動態評価系

として格段に進展していることが示され、非常に興味深く拝聴させていただいた。このような技術の進歩ならびに多くの実験データの蓄積により、ヒトと実験動物との種差を克服して、ヒト *in vivo* 薬物動態の予測性の向上が期待できることから、創薬に大きく貢献されるご研究と感銘を受けた。

【S2–4】 山崎 大樹

「MPS を活用した新規 *in vitro* 評価法の開発－心臓安全性評価における提案－」という演題にて、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた *in vitro* 収縮評価系の開発ならびに医薬品による心毒性評価についてご紹介いただいた。

現在の非臨床試験において、医薬品候補化合物による心収縮障害はモルモット等の動物から摘出した心臓を用いたランゲンドルフ灌流により評価されることが多いが、この評価法では慢性的な毒性検出が困難であることやヒト予測性が低いなどの課題がある。また、ICH S7B ガイドラインでは、hERG チャネルの阻害を調べることで QT 間隔延長作用が評価されるが、偽陽性も認められることから新たな評価系が求められていた。このような課題の解決に向けて開発された、MPS を活用したヒト iPS 心筋細胞より作成した三次元心筋組織を用いた心筋収縮評価系が紹介され、自律拍動を動画解析することで収縮変化を評価できることが示された。すなわち、ヒト心毒性の予測性の向上と動物実験代替の 2 つの課題の解決を可能にした評価法となった。

また、肝臓－心臓連結 MPS を用いた医薬品毒性評価事例として、テルフェナジンによる心毒性が、肝臓 CYP3A4 によるフェキソフェナジンへの代謝により減弱することが示された興味深い論文データも紹介いただいた上で、肝細胞と心細胞にそれぞれ適した培地が異なることによる、多臓器連結評価の難しさについても言及があった。

ヒト iPS 心筋細胞は薬理応答性がヒト心筋に類似しているため、さまざまな *in vitro* 評価法への応用が可能となっているが、MPS を活用することで医薬品候補化合物による心毒性を評価できることが示され、創薬効率の向上への貢献が期待でき、興味深く拝聴した。

おわりに

本シンポジウムでは、MPS を用いた創薬研究、薬物動態、安全性評価について、アカデミアより 4 名の先生にご講演いただき、各種細胞の培養技術や MPS デバイス開発の最新情報に触れることができた。いずれのご講演にも質問が多く寄せられ、活発な討論となった。最先端であるがゆえに解決すべき課題もあるが、ますますの技術革新により、創薬への実用化に向けてさらに研究開発が展開されていくことを実感するシンポジウムとなり、非常に興味深いものであった。

（文責：崇城大学　石田 誠一
金沢大学　中島 美紀）

Ⅲ. 創薬研究、薬物動態、安全性評価：製薬企業における取り組み

S3–1　政府による MPS開発支援事業の現状と展望
新階　央（経済産業省）

S3–2　Microphysiological　systemの創薬活用に向けた取り組みとエコシステムへの期待
高間 香織（アステラス製薬株式会社）

S3–3　MPSを活用した動態・毒性評価とトランスレーショナル研究への応用
今岡 知己（第一三共株式会社）

S3–4　*In vitro*　complex modelである microphysiological system　としてのヒト iPS 細胞由来小腸細胞の作製と創薬活用の展望
吉田 晋平（塩野義製薬株式会社）

S3–5　産学連携が実現するヒト血液脳関門モデルの創薬実装
伊藤　涼（小野薬品工業株式会社）

はじめに

2010 年代は MPS 技術が、黎明期から成長・発展期へと移行を果たした時代であったと言えよう。産官学が、それぞれの視点から各要素技術の研磨に取り組み、さらには AMED 事業など公的な活動を通じてそれぞれが融合し合いながら実用的 MPS デバイスの開発へと邁進した 10 年であった。2020 年代に入り、その更なる発展の様相が顕著になりつつある。欧米では既に、MPS のユーザーである製薬企業と規制当局との積極的な議論が交わされている。製薬企業内での利活用の報告例も増加してきており、社会全体への実装化へのロードマップが国レベルで議論されるようになってきている。わが国でも 2017 年より AMED-MPS 事業がスタートし、欧米との国際競争に本格的に参入した。本セッションでは MPS の社会実装の実現化の主役となるべき企業からのご講演を中心に 5 演題を集め、我が国におけるデファクトスタンダード戦略の現状と展望についてご講演頂いた。

【S3–1】新階　央

本セッションの皮切りに、経済産業省の新階央先生には MPS 技術に対する欧米の動向について俯瞰的な視野からのご講演を頂いた。

2013 年に化粧品の開発における動物実験の実施を完全に禁止するなど、動物代替法へのシフトを世界に先駆けて進めてきた EU では、地球規模のサステナビリティの維持というビジョンを掲げて、開発を戦略的に進めているということであった。MPS 開発を目指す世界の潮流の起点として EU の動向はこれからも目が離せないようである。また、医薬品開発の先進国として国際的リーダーシップを発揮している米国では、当初は動物実験の抑制には消極的であったものの、遂に EPA 長官が 2035 年までに政府の承認プ

ロセスから哺乳類による動物実験を使った承認プロセスを完全に排除することを決定したとの報告であった。一方の FDA は、脱動物試験への姿勢を表明しているものの、完全に禁止となる期限を明示しないなど微妙なスタンスを維持している点は、FDA も判断に苦渋している現状を映しているのかもしれない。欧米の取り巻く環境は、MPS 開発を不退転の思いで推進へと向かう環境が整う中、日本の規制当局や製薬会社のこれからの動向にも注目が集まるであろうと思われた。

ご講演の後半では、国内における MPS の社会実装に向けて熱いメッセージを語られた。2017 年よりいわゆる第一期 AMED-MPS 事業を経産省としてリードし体制を構築した経緯を紹介頂いた。MPS の創薬活用には規制当局の認知と関与が必須と考えられるが、先ずは広く企業の社内導入を促進し、デファクトスタンダード化することから社会実装へと導く戦略について、事業の成果事例も織り混ぜながらご報告頂いた。事業の途中からは、ステルス RNA など国内初の新技術を事業に投入させることで、新たな再生医療技術の発展への起爆剤とならないか画策された経緯も述べられた。今年度より、AMED-MPS の第二期事業が発足したとのことであるが、真の社会実装を目指す段階になった今こそ事業がすべき施策と成功への期待について熱く語られた。『技術は人なり』という、先ずは人へのリスペクト無くして成功はない、という冒頭の言葉に込められた思いが終始溢れるご講演が印象的であった。

【S3–2】高間 香織

本講演では、アステラス製薬の高間香織先生に、MPS の社内活用事例とそこから見出された課題などについて、研究現場でのご経験と現実的な目線での感想をご紹介頂いた。これまでも積極的に MPS の社内導入を進めてこられたということであったが、これまでに先ずは肝臓の三次元共培養モデルを作製し、肝毒性の対照薬としてアセトアミノフェンを用いた長期肝毒性評価を可能にしたモデルの構築に成功されたとのことであった。また、尿細管上皮細胞と血管内皮細胞を搭載したデバイスに、虚血再灌流を施した腎疾患モデルに、アデノシンを添加することでその薬物応答（細胞保護効果）の評価が可能であったということであった。先述の肝臓モデルでは 3D-printer を用いて細胞を立体的に配置するという先進技術も応用されていることや、いずれも既知の薬物効果・副作用の再現にまで至っており、かつ薬物濃度依存性までも十分に評価が可能なレベルにまで開発が進められていることに驚かされた。

続いて、MPS の社内導入を進めるにあたり、どのような課題に取り組み、それをどのように戦略的に克服すべきかについて報告された。上述のようにいくつか MPS 導入を果たした実際の経験から、臨床の再現性、スループットおよび導入コストなど、越えるべき課題は依然として多いのではないかとのことであった。MPS は決して臨床を完全に反映するものでなく、あくまで模倣モデルであるという認識が必要であり、少なくとも導入前には、

context-of-use を十分に理解し計画に反映しておくことが肝要であると述べられた。また、AMED 事業など国内の協業体制への参画により、コスト面や効率性の問題を低減することも企業戦略として有効ではないかということであった。実際に、第一期の AMED-MPS 事業への参画により、名古屋市立大学の松永教授らが開発した肝スフェロイド型評価系を用いて OCT imaging による非侵襲的・経時的に肝毒性を評価できることを確認した成功事例を紹介された。

国内では非競争領域での産官学による MPS 共同開発が進められる中、今回のような参画企業からの生の声が聞けるいい機会となった。国内の社会全体の利益と各企業のニーズをバランスしながら事業が進められてきたことを垣間見たようであった。MPS の社会実装は日進月歩で進んでいることが実感できる内容であり、まだ MPS に着手できていない企業にとって有益な情報を提供する素晴らしいご講演であった。

【S3–3】今岡 知己

本講演では腎臓の尿細管構造や機能を有する腎 MPS を用い、薬物動態解析及び毒性メカニズム解析を行った事例が紹介された。

ご講演の前半では、MPS 系で取得したデータを用いて Morphine および代謝物 M6G のヒト腎クリアランス予測を実施した事例をお話し頂いた。Nortice 社のデバイスに HUVEC 及び RPTEC を 7 日間フローで共培養して腎 MPS を構築後、Morphine と M6G を血管内皮側に添加し、各 transporter 阻害剤存在下、非存在下で経時的な尿細管側への effluent 中薬物濃度を測定することで、両者の腎排泄過程での passive diffusion, active secretion の各クリアランス値を得た。これらを腎臓の簡易 PBPK モデルに組み込むことで、Morphine および M6G それぞれのヒト腎クリアランスを実測の 1.5 倍の範囲内で予測できた。一方で、2D 培養系（トランスウェル使用）で同様の予測を試みた際には、active secretion を評価できず、腎クリアランスを過少評価していたとのことで、この点からも腎 MPS の有用性が示された。更にこの結果を full body PBPK モデルに組み込むことで、健康成人のみならず、CKD 患者の体内動態も比較的良好に予測できたとのことであった。

ご講演の後半では、オクラトキシン A（OTA）の腎毒性の用量反応性及び毒性発現メカニズムについて、上記同様の腎 MPS モデルを用いて検討した結果が紹介された。用量-毒性反応試験においては、臨床で OTA が原因と推定される腎毒性患者の尿中 OTA 濃度と近しい LC_{50} 値が得られた。また、OTA 処理した腎 MPS における反応性代謝物（OTQ/OTHQ）の生成酵素（P450/GST）の阻害と腎毒性の減弱・増大の関係、本 MPS 系より抽出した RNA のトランスクリプトーム解析結果から、OTA による GSTs の負の発現制御が OTQ/OTHQ の解毒を低下させ、これら代謝物が細胞内に蓄積することで毒性が引き起こされることを示唆する結果を得た。更にプロベネシド存在下・非存在下での OTA 取り込み試験結果から、

有機アニオントランスポーターを介したOTAの腎特異的な分布により、強い腎毒性が生じている可能性も示された。

PBPKモデルとの効果的な組み合わせによる腎障害患者の体内動態予測や毒性メカニズム解明への適用など、MPS の translational research tool としての高い有用性を示すのみならず、MPSと数理解析の掛け合わせによる創薬課題解決が今後益々進んでいくことを予感させる大変インパクトのあるご発表であった。

【S3–4】吉田 晋平

本講演では、医薬品の経口吸収性や消化管毒性評価に向けた小腸 MPS 構築および利活用を念頭に、その cell source として高機能な小腸細胞をヒト iPS 細胞（hiPSC）から作製し、機能評価を行った結果が紹介された。

三次元培養法により hiPSC から分化誘導して作製した小腸オルガノイドから、上皮細胞特異的に発現している EpCAM（CD326）を用いて純化した小腸上皮細胞（hiPSC-IECs）において、CYP3A 及び CYP2J2 の代謝活性、更に tight junctionの発現が確認された。CYP3Aの代謝活性がやや低かったが、Rifampin および活性型ビタミン D3 添加を用いて酵素誘導することで成人小腸に近しい値を得た。この hiPSC-IECs を用いて複数のモデル薬物の膜透過性（Peff）を取得しヒトの Fa・Fg と比較した結果、良好な相関が認められ、またデコンボリューション法で求めたこれら薬物の吸収速度定数（ka）と Fa・Fg にも相関性が認められた。これらをふまえ、hiPSC-IECs を用いて予測した ka も用いて PBPK モデルでヒト PK 予測を行った結果、Cmax、AUC ともにモデル薬物で良好な予測性を示したとのことであった。

ご講演の終盤では、論文報告例として、hiPS-IECs を two-organ MPS（intestine-liver MPS; liver には PXB cells 使用）へ適用した結果、PXB cells の各種 CYP 酵素発現や活性が上昇した事例や、ヒト ES 細胞由来小腸オルガノイドを用いて腸内細菌由来毒素による腸上皮障害を評価した事例、更にヒト回腸オルガノイドを用いた各種薬剤の diarrhea 誘発ポテンシャル評価事例が紹介された。最後の事例では、diarrhea を誘発する薬剤、誘発しない薬剤（計 31 薬剤）をそれぞれヒト回腸オルガノイドに暴露し、その生存率でポテンシャルを評価した結果、生存率阻害の IC_{50}/臨床での Cmax 値<30 を指標にした場合 diarrhea 誘発性を 9 割程度の精度で予測可能であったと報告されていた。

ご講演の最後に先生が述べられていたように、hiPS-IECs を含め、よりヒトの生体に近しい小腸細胞が入手可能となってきており、これらを用いた MPS の活用も進んできているものの、まだまだ医薬品評価での報告事例は限られている。今後の更なる小腸 MPS 系の発展と創薬開発への利活用が期待される。

【S3–5】伊藤 涼

本講演では、アカデミアの基盤技術開発と製薬企業の創薬応用研究の連携による *in vitro* ヒト BBB モデルの開発とその機能評価、また創薬実装に向けた取り

組みについて紹介がなされた。

最初に、演者が樹立した三種類のヒト不死化 BBB 細胞（脳血管内皮細胞、ペリサイトおよびアストロサイト）をトランスウェルに二次元培養し TEER 値や P-gp および BCRP の機能を評価した結果、初代培養細胞での BBB 系と同等であることが確認された。また、8 種の低分子薬物について *in vitro* BBB 透過定数（Pe）を本モデルで評価する一方で、これら薬剤について臨床の情報を基に簡易的な CNS-PBPK モデルを用いて *in vivo* ヒト脳移行クリアランス（Q_{ECF}）を推定の上、両パラメータの相関をとった結果、高い相関関係が認められたとのことで、本モデルを用いて低分子薬物の *in vivo* ヒト脳移行速度が予測できる可能性が示された。また講演では、3D ヒト BBB モデル（階層スフェロイド型モデル）の機能評価事例も紹介された。本モデルは基本的なバリア機能蛋白の発現が２D 系より高発現であるのみならず、抗トランスフェリン受容体抗体の受容体介在性トランスサイトーシス機能をも有していることが確認され、今後の中・高分子開発での活用が期待できる。一方で、本スフェロイド系ではトランスウェルと異なりコンパートメントに分かれているわけではなく、数理モデルを用いた定量的解析への実験結果の落とし込みについては今後の課題と述べられていた。ご講演の終盤では Organ-on-chip 型モデルへの取り組み状況についても触れられていたが、この系はさらにヒト生体に近い環境を再現することで動態評価以外に疾患・薬理研究や毒性研究、個別化医療への利活用に向けて検討を進めているとのことであった。

ご講演の途中で「どういう評価をしたいのか、そのためにはどういう機能を持った系が必要なのか」をよく議論して系を構築することの大切さについても言及されていた点が非常に印象的であった。また実験を実際に行う方々の業務形態も考慮した培養条件の設定や、AI を用いた画像判定による QC 体制構築等、製薬企業での実装における工夫と Dx 創薬との連動も窺い知ることができ、大変示唆に富むご発表であった。

おわりに

本シンポジウムでは製薬企業での MPS 技術の自社適用事例が数々紹介されたが、いずれのご講演でも、context of use を適切に設定した上で、創薬課題解決に向けた MPS 利活用に積極的に取り組んでいる状況を窺い知ることができた。MPS 系の技術的な課題は様々あるものの、欧米を中心とした近年の３R 推進の動きや COVID-19 禍をトリガーとした実験動物費用の高騰の状況下、本技術の効果的な利活用が今後の創薬・開発に益々大きな意義を持ってくると考えられる。その意味でも、産官学の密な連携の下、MPS 研究が実用性を伴って更に進展していくことを期待している。

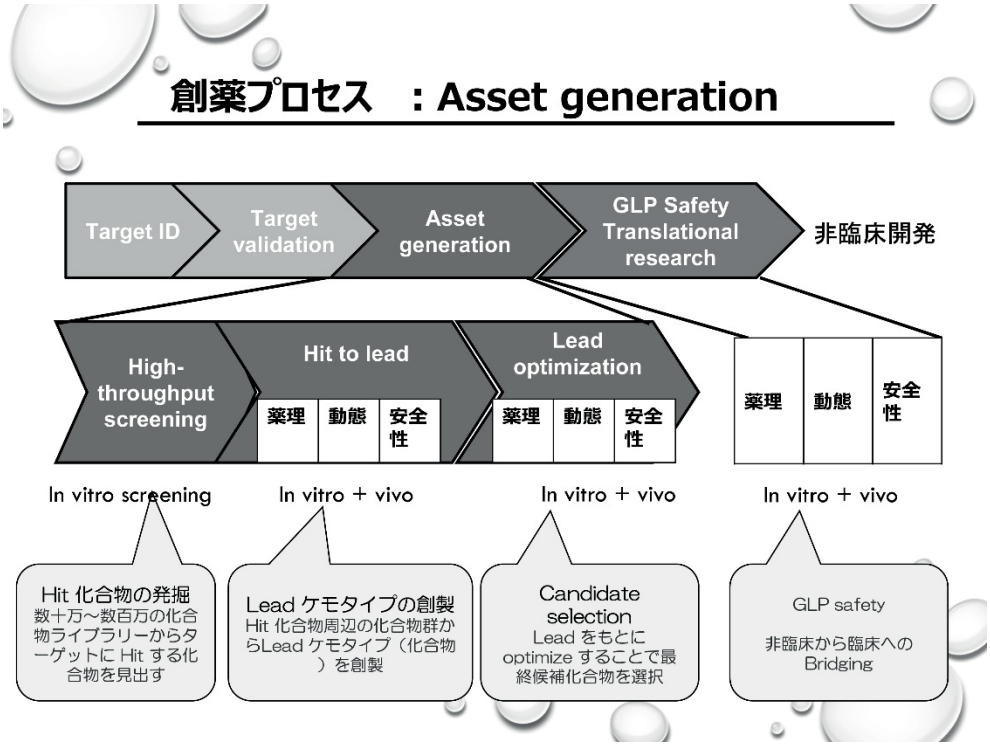
（文責：武田薬品工業株式会社　平林 英樹
アステラス製薬株式会社 長坂 泰久）

Ⅳ．MPS研究の今後の展望と課題

パネリスト（五十音順）

石田 誠一　（崇城大学大学院）
金森 敏幸　（元 産業技術総合研究所）
上谷 大介　（T-CiRA）
後藤 雅将　（Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社）
月見 泰博　（あすか製薬株式会社）
土森　登　（武田薬品工業株式会社）
長坂 泰久　（アステラス製薬株式会社）
山嵜 将司　（Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社）
渡邉 伸明　（第一三共株式会社）

Microphysiological system（MPS）に関したシンポジウムI～IIIの流れを受けて、シンポジウム IV では創薬研究における MPS の位置づけを他の実験材料・手法と比較しながらパネルディスカッションを実施した。パネリストとしてシンポジウム I~IV の座長の先生方、および一般参加者の中からこの分野に造詣の深い 4 名の先生方、計 8 名の先生方を中心として議論を深めた。創薬過程における各種実験ツールの活用を議論するにあたり、創薬プロセスそのものを理解することは極めて重要である。医薬品開発は、ヒトに対する薬剤の開発であり、最終的には臨床試験そのものをスキップすることはあり得ない。ヒト臨床試験までの段階には非常に多くのプロセスが設定されており、安全かつ倫理的に臨床試験が実

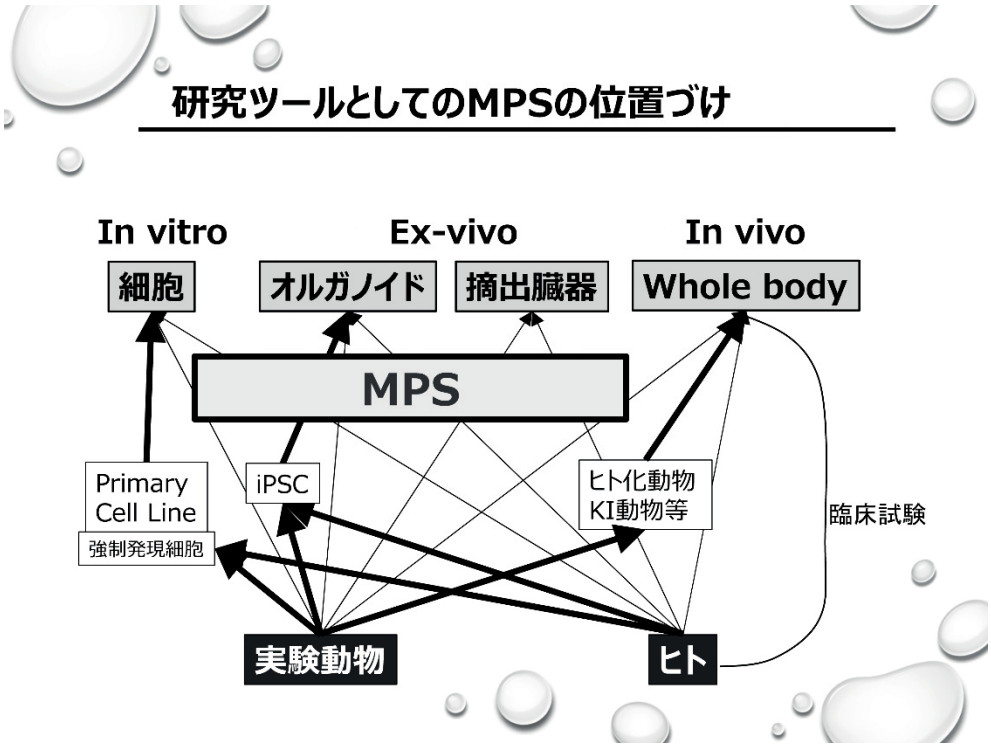


施されるように規定されている。

非臨床段階での創薬プロセスは、Target identification およびその validation に始まり、アセットを取得する段階としての Asset generation、GLP に準拠した非臨床試験および臨床への橋渡しとしての Translational research、そして臨床試験へと進んでいく。低分子化合物の場合は Asset generation のプロセスはさらに細分化され、High-throughput screening（HTS）、Hit to Lead、Lead optimization といった流れで化合物を磨いていくことになる。また、それぞれの過程において、合成、薬理、薬物動態、安全性、製剤といった多くの異なる専門性が必要不可欠であり、チームとして進められる。

これら非臨床段階における研究開発は、ヒトでの臨床試験にどこまで近づけることができるのか、どこまで代替できるのか、と言っても過言ではない。

このような非臨床段階における医薬品開発研究には、様々な実験材料が提供されてきた。ラットやマウスに代表される実験動物は、非臨床段階におけるメインプレーヤーの一つであるが、そこから摘出した臓器、単離した細胞といったものは目的に応じて使い分けられている。また、ヒトとの種差を克服するために、目的とする分子をヒト化して発現させた細胞、ヒト組織から樹立した細胞、摘出した組織を *ex vivo* で活用する手法も用いられる。また、*in vivo* においても特定の分子をヒト化した動物（Knock-in mice（rat））も汎用されている。近年の科学技術の進歩により、ES 細胞や iPS 細胞などから分化誘導したオルガノイドも一部の試験には使用可能なレベルにまで進化してきている。これらを統合したものとしての MPS は、*in vitro* から *ex vivo*、*in vivo* をもカバーできる potential を有するものとして考えられる。



次に、MPS を含む各種実験材料に関して Pros&Cons を議論した。いずれの実験材料もそれぞれ特徴を有している一方で、コスト、ヒトへの外挿性、種差、入手の困難さ、再現性など必ずしも完全な実験ツールは存在しないというのが今回の議論の結論であったと考える。このような手段を創薬プロセスの中でどのように活用するのか、といった命題に対して議論を重ねた。この部分に関しては多くの課題が投げかけられ、一定の結論を得るには至らなかった。ただし、それぞれの試験系の限界を認識したうえで各プロセスに配置していくことが極めて重要であること、その中にあって MPS の出現によって試験系の高度化が期待できるであろうことについては見解の一致を得たものと考える。また、ヒト組織の活用も、一つの powerful な実験ツールとして position を確保したものと思われる。

各研究ツールのPros&Cons

	Pros	Cons
MPS	いくつかの組織を結合できる 物理的刺激をかけられる 自由度が高い（必要な生理機能を持つ） 臓器の環境を整えられる	コスト高い 高い技術が必要
細胞　－強制発現	使いやすい 均一性	生理的現象からの乖離 Biasかかりやすい
細胞　－Primary	使いやすい	一部の減少を切り出したもの 個人差
iPS	同一のドナーから様々な細胞を作れる 患者からの細胞が使える	分化に時間がかかる コスト高い
オルガノイド	ヘテロな細胞集団 発生過程を経る ヒトに近い	均一性を担保するのが難しい 時間の概念が生体と異なる（幼弱な臓器になってしまう）
組織　－動物	均一性高い 入手しやすい	種差 構成細胞が人と違う 人手の反応が再現できない
組織　－ヒト	組織レベルでヒトのシステムを持っている	入手が難しい スピード感の欠如 個人差
実験動物	均一性高い（Closed colony） 病態のミミック	種差（免疫含む）

MPS とは *in vitro* での試験系を組み合わせてシステム化したものの総称という観点に立ったとき、配置すべきそれぞれの細胞や組織などの質が極めて重要な要素として挙げられることは言うまでもない。現状において、システムを構成するテクノロジーの進歩に生物学的な部分の進歩が追い付いていない面は否めない。ただ、これらがテクノロジーに追いついたとき、多くの実験系が MPS で置き換われる可能があるのかもしれない。

科学の進歩は日進月歩であり、現在当り前と思っている世界は近い将来全く違った世界に置き換わっていることを私たちは目の当たりにするのかもしれない。

（文責：元産業技術総合研究所　金森 敏幸
あすか製薬株式会社　　月見 泰博）

（4）一般講演（ポスター発表）

例年、細胞工学系研究者と薬物動態系研究者との交流の場として、一般講演（ポスター発表）を企画して参りました。本年はハイブリッド開催となりましたが、組織委員の先生方のご尽力により18題の演題が集まり、上條記念館富士桜にポスターを掲示し、さらにポスター前にはそれぞれiPadを設置して、発表者と年会参加者とで質疑応答を行いました。

第29回HAB研究機構学術年会のベストポスター賞は4名の選考委員による厳正な審査の結果、最優秀賞に松崎 典弥先生（大阪大学大学院工学研究科）、優秀賞に髙山 祐三先生（産業技術総合研究所）がそれぞれ選考されました。

ポスター演題

（ベストポスター賞：※最優秀賞、※※優秀賞）

1. サルを用いた中枢移行に関する *in vitro*-*in vivo* 相関評価～ヒト予測を目指して～
   神吉 智美（第一三共株式会社）

2. スフェロイド内部細胞の一細胞ライブイメージング
   田中 正太郎（東京女子医科大学）

3. 灌流可能な腫瘍血管を有する 3 次元腫瘍デバイスの開発
   森　宣仁（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

4. 自律神経作用を付加したヒト培養組織の構築とその応用
   髙山 祐三※※（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

5. 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）

6. バイオセラミックス培養担体上での骨芽細胞の骨分化を利用した人工培養骨作製に関する研究
   草野 まお（崇城大学大学院）

7. 胆汁うっ滞評価系構築に向けたヒト凍結肝細胞のロット間における毛細胆管形成と胆汁排泄能の比較
   堀内 新一郎（国立医薬品食品衛生研究所）

8. ヒト肝星細胞を用いた非侵襲的肝線維化評価方法の検討
   黒田 幸恵（国立医薬品食品衛生研究所）

9. Microphysical Systems の社会実装に向けた備えるべき評価事例への取り組み
   久保 拓海（国立医薬品食品衛生研究所）

10. ヒト空腸幹細胞由来分化小腸上皮細胞を用いた薬物代謝酵素・トランスポーター基質薬物の消化管吸収特性評価
    道場 一祥（東京大学大学院薬学系研究科）

11. スフェロイドへの培地供給を効率化するフロースルー多孔性チャンバーの開発
    高木 真惟（千葉大学大学院）

12. 肝細胞の三次元培養による胆汁うっ滞型薬物肝障害の評価系構築に関する研究
    親富祖 亮太（崇城大学大学院）

13. Microphysiological system の医薬品の研究開発への活用
    高間 香織（アステラス製薬株式会社）

14. ニューモダリティの受容体介在性細胞輸送評価のための開口型血液脳関門ネットワークモデルの構築
    松崎 典弥※（大阪大学大学院）

15. 犠牲マイクロファイバーを用いる毛細血管モデルの迅速形成
    平田 瑞季（千葉大学大学院）

16. A robotised 1546 compound screen in a perfused 3D microfluidic angiogenesis assay
    Luc Zhang（MIMETAS Japan K.K.）

17. Utility of Göttingen minipigs for the prediction of human pharmacokinetic profiles after intravenous drug administration
    山本 俊輔（武田薬品工業株式会社）

18. 細胞選別のためのラマン分光法の応用
    赤木 祐香（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

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２話　特異体質性薬物性肝障害の実験動物モデルについて

１．はじめに

第 1 話（Vol.28-2）では、薬物性肝障害（drug-induced liver injury, DILI）について、microRNA（miRNA）をバイオマーカーとする研究を紹介した。また、DILI 発症による臨床試験の中止や市販後の撤退事例について、特異体質性と称される薬物性肝障害（idiosyncratic DILI, iDILI）に起因する場合が少なく無い。しかし、信頼性が高い予測試験系の開発は達成されていないことを紹介した。前話では iDILI 起因薬そのものの説明が不十分であった為、本項では iDILI 起因薬について最初に説明する。なお、池田敏彦先生によって、本誌 Vol. 24-2～25-1「薬物動態研究の現状と将来」で、特に医薬品の活性代謝物生成反応と DILI について詳しい説明と深い洞察が述べられている。我々は代表的な iDILI 起因薬について実験動物モデルを作出し、その発症機序を明らかにし、得られたバイオマーカーの情報を *in vitro* 予測試験系の構築（第 4 話予定）に適用することを目指して研究を行ってきた。本稿では様々な iDILI 起因薬についての実験動物モデルの作出と、発症機序研究を中心に紹介する。

２．Idiosyncratic DILI（iDILI）起因薬について

iDILI の発症は用量、投与期間や薬理作用に依存せず、発症頻度は非常に低く、予測は困難であるとされている。近年、iDILI の発症には免疫/炎症因子の関与が言われているが、個々の被験薬や患者により反応が大きく異なり、詳細な機序は未だ解明されていない。被験薬の化学構造や生化学的特性から、発症を予測することも困難とされている。2002 年の報告で、米国では急性の DILI の 13%が iDILI 事例であり [1]、上市後の撤退の主原因も iDILI であるとされている [2]。こうした状況は現在も改善されておらず、iDILI は最も注意すべき副作用の一つである。

米国食品医薬品局（FDA）承認の処方薬の臨床における DILI リスクの情報は、DILIrank Dataset（web site: 参考文献 3）にまとめられている。これは以前までの LTKB-BD を update したものである [4]。臨床的重篤度を考慮して、1036 種類の薬剤の DILI リスクを 4 つのカテゴリーに分類しており、Most-, Less-, No-, Ambiguous-DILI-concern drug と表記している。しかし、いずれの分類データにおいても“idiosyncratic DILI”という分類はなされていない。また、ラベル表示は、連邦規定 CFR, title 21 part 201（21CFR 201.56, web site: 参考文献 5）によって規制されている。ラベル表示は、対照試験、公開された文献レポートおよび自発的レポートなどを有害事象報告システムへ反映したデータ（AERS; adverse event

reporting systems）に基づいて、因果関係、発生率、および重症度の情報によって調整されている。

Idiosyncratic という分類がない DILI 薬の定義と分類は難しい。FDA 承認ラベルと DILIrank では、例えば chlorpromazine は前者では AR（adverse reaction）に、後者では less-DILI-concern と分類されている。しかし、米国 NIH LiverTox データベース（http://livertox.nih.gov/index.html）には、chlorpromazine は以前、米国における DILI の最も代表的な原因薬と分類されていたが、その使用が減少し、chlorpromazine 性黄疸の報告は現在では極めて少ないと記載されている。しかし、chlorpromazine は DILI 陰性薬ではない。“idiosyncratic”という用語は稀な発症で深刻な肝障害を引き起こす薬物に使用されるとされているが、薬物の分類は使用量の変化や国により使用法が異なるなど、多様な背景に影響されており、常に一貫しているわけではない。こうした iDILI 薬の分類と認識が異なることが、iDILI 研究を難しくしている原因の 1 つである[6]。

3．Idiosyncratic DILI（iDILI）実験動物モデル

代表的な iDILI 実験動物モデルを紹介する（表 1）。

（1）Lipopolysaccharide（LPS）-iDILI 実験動物モデル

iDILI の発症機序については、以前から炎症や免疫因子の関与が示唆されていたことから、リポ多糖（LPS, lipopolysaccharide）を併用する iDILI 動

表 1 DILIの実験動物モデルと発症機序

Administration method	Drug	Animal	Main pathogenic factors
Co-administration with LPS	Chlorpromazine	SD rat	Neutrophil
	Diclofenac	SD rat	Neutrophil
	Ranitidine	SD rat	TNFα
	Sulindac	SD rat	TNFα
	Trovafloxacin	BALB/c mouse	TNFα
Single administration	Amiodarone	BALB/c mouse	Mitochondrial stress
	ANIT ##	BALB/c mouse	Th17
	Diclofenac	BALB/c mouse	IL-1β/Th17
	Dicloxacillin	BALB/c mouse	Th2
	Enalapril #	BALB/c mouse	Oxidative stress/Neutrophil
	Fasiglifam (TAK-875)	ICR mouse	ER stress/TLR
	Flucloxacillin	BALB/c mouse	Th17/TLR4
	Flutamide	BALB/c mouse	Th2
	Halothane	BALB/c mouse	Th17
	Lamotrigine #	C57BL/6 & BALB/c	DAMPs/ROS
	Methimazole #	BALB/c mouse	Th2
	Troglitazone	BALB/c mouse	JAK/STAT3
Repetitive administration	Azathioprine	BALB/c mouse	ROS/XO (xanthine oxidase)
	Carbamazepine	BALB/c mouse	Th17
	Phenytoin #	C57BL/6 mouse	DAMPs/Th17
	Carbamazepine #	F344 rat	DAMPs

#:BSOを使用している。##:ANITは臨床薬ではない。
個別のモデルの報告については参考文献7を参照する。
略語: ANIT, α-naphthyl isothiocyanate; BSO, L-buthionine-(S,R)-sulfoximine; DAMP, damage-associated molecular pattern; DILI, drug-induced liver injury; ER, endoplasmic reticulum; IL-1β, interleukin 1β; JAK/STAT3, Janus kinase 3/ signal transducer and activator of transcription 3; LPS, lipopolysaccharide; ROS, reactive oxygen species; SD, Sprague Dawley; Th, T helper; TLR, Toll-like receptor; TNF-α, tumor necrosis factor α; XO, xanthine oxidase.

物モデルが amiodarone, chlorpromazine, diclofenac, anitidine, sulindac, trovafloxacin 等[8]で報告されている。マウス/ラットに単独では肝障害を惹起しない量の LPS（例:100 μg/kg, *i.p.*）を、被験薬と併用投与する。LPS は単独投与で、toll-like receptor（TLRs）と Kupffer 細胞を介した炎症性経路を刺激し、tumor necrosis factor-α（TNF-α）や IL-6 の発現を上げることにより、肝臓の pro-/anti-inflammatory response のバランスを崩す作用がある[9]。LPS によって DILI に対して高感度化した条件下で、被験薬を投与することにより肝障害を発症させる系が LPS-iDILI モデルであり、臨床における肝臓病態と異なる場合が多いことが指摘されている。直接被験薬に起因する DILI 機序を研究する目的には適さないと考えられる。

（2）正常動物 iDILI 実験動物モデル

正常マウス/ラットを用い、投与方法を工夫して作成した iDILI 実験動物モデルを表 1 に示す。iDILI の代表薬である carbamazepine（CBZ）では、臨床を意識した投与方法で DILI モデルを作出した[10-13]。すなわち 400 mg/kg, 4 日間経口投与後に、5 日目に 800 mg/kg 経口投与を行い、その 24 時間後に初めて ALT が 10000 U/L を超える重篤な肝障害を再現よく示す系となった。400 mg/kg を 4 週間連投しても、肝障害は惹起されない。投与法は CBZ による CYP3A 酵素活性の誘導により、CBZ の血中濃度が低下することを考慮している。臨床では CBZ の投与量は、1 日 200 mg から 1200 mg まで増量可能である。実験動物における解毒代謝能はヒトよりも数倍高いため、DILI 動物モデル作成において、DILI 被験薬または反応性代謝物の血中濃度を高く保てない被験薬が多い。halothane では、被験薬の高濃度暴露を維持する必要から、多量のコーンオイル（2 mL/20 g 体重）に溶解した被験薬（15-30 mmol/kg）をマウスに *i.p.*投与することによって、高い血中濃度を長時間保つことができ、再現性がある重篤（ALT:5000～8000 U/L）な DILI モデルとなった[12]。halothane においても、IL-17 の高発現を主因とした DILI の発症機序を示した（図 1 ）。

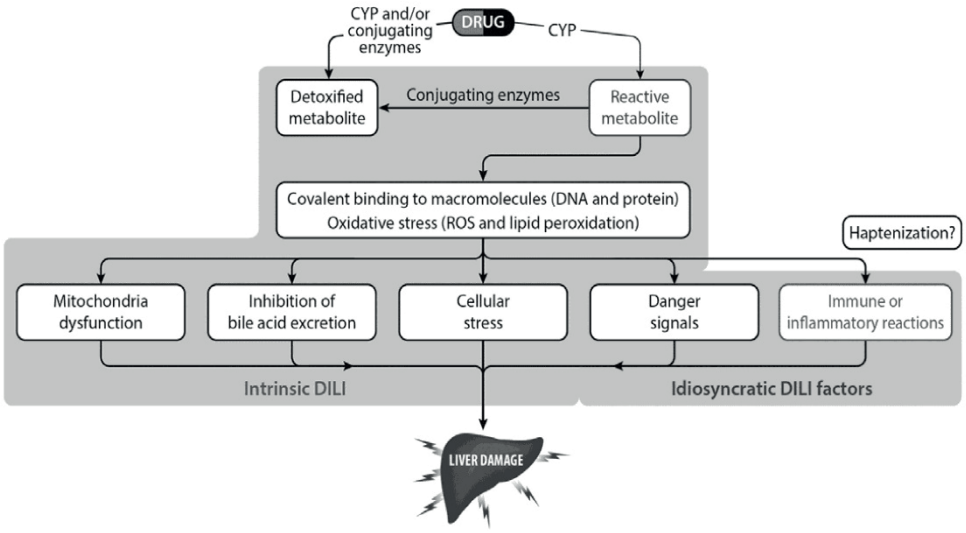


図1. 代謝的活性化反応が関与するDILIの発症機序（文献7より引用）

（3）Glutathione（GSH）低下 iDILI 実験動物モデル

正常ラット/マウスにglutathione（GSH）合成酵素の阻害剤である *L*-buthionine-（*S,R*）-sulfoximine （BSO）を前投与し、被験薬から生成された反応性代謝物に対する GSH 抱合解毒能を低下させ、iDILI モデルを作成する方法である。またこの系により、反応性代謝物の介在を知ることができる。我々はenarapril[14], lamotrigine[15], methimazole[16], phenytoin[17]等で報告した（表 1 で#を付した薬物）。持続低下には飲水投与法も可能であるが、BSO 700 mg/kg, *i.p.*投与によって、12時間げっ歯類の肝GSHを十分に低下させることができる。BSOは *in vitro* の細胞試験系にも同目的で使用される。

（4）その他の iDILI 実験動物モデル

（4-1）HLA 遺伝子型が関与する iDILI 動物モデルの作成が試みられている。imelagatran で iDILI を惹起する HLA-DR7/HLA-DQ2 マウス [18]や、Abacavir で iDILI を惹起する HLA-B*57:01 transgenic マウス [19]が報告されているが、ALT 等の生化学値や肝臓病態の変化は僅かである [20, 21]。今後多くのHLA遺伝子型と被験薬の組み合わせにおいて改良研究が進展するであろう [22]。

（4-2）抗cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4（CTLA-4）抗体処理をしたprogrammed cell death 1（PD-1）ノックアウトマウスが、nevirapine, isoniazid, amodiaquine 等による iDILI を再現できると報告されている [23]。臨床症状と比較し、肝臓病態の変化は僅かであり、反応を示す起因薬も限られているが、免疫耐性が重要な因子であることを示している。

（4-3）胆汁酸トランスポーターであるBSEP（bile salt export pump）の阻害作用による胆汁うっ滞性DILIについては、基本的な胆汁酸の組成と、DILI に関与する胆汁酸の種類に大きな種差が存在するため実験動物で再現することが難しい。我々は、ラットに chenodeoxycholic acid を前投与することによって、BSEP 阻害作用による胆汁うっ滞性 DILI に対して、被験薬のDILIリスクを高感度に検出可能なモデルを提案した [24]。胆汁酸の代謝やトランスポーター発現の種差を考慮した試験系の構築が試みられている [25]。

（4-4）肝細胞の 80％以上をヒト肝細胞に置き換えた肝臓を有するヒト肝細胞キメラマウスを用いて、これまで作成が困難であった、TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 2（TRAIL-R2）抗体に起因する肝障害 [26]や、代表的な iDILI 薬である troglitazone（TGZ）[27]が惹起する iDILI 動物モデル等が報告されている。

（4-5）NOG マウスに thymidine kinase transgene（TK）を発現させた TK-NOG マウスは、cefmetazole のヒト型動態で知られ、bosentan による胆汁うっ滞性肝障害のモデルとなる [28]等の報告が多い。

（4-6）肝類洞内皮閉塞症（sinusoidal obstruction syndrome, SOS）は、化学療法剤（oxalilati, busulfan, dacarbazine, cyclophophamide）によって、稀な頻度で引き起こされる重篤な iDILI である。アルカロイドであるmonocrotalineによってラットに SOS 病態動物モデ

ルを作成できるが、臨床薬も用いられる[29,30]。SOS 特異的な血清バイオマーカーとして miR-511-3p が提案されている[31]。

４．iDILI の発症機序

iDILI の発症機序は図 2 に示すように、(1) 肝細胞中で薬物代謝酵素によって起因薬から反応性代謝物が生成され、reactive oxygen species（ROS）の生成を促す。ROS が NALP３や S100A8/A9 等の自然免疫システムを活性化する、(2) ROS が肝細胞障害や細胞死を誘発する、(3) 障害された肝細胞から放出された damage-associated molecular patterns （DAMPs）により、toll-like receptors（TLRs）や NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3（NALP3）が関与する inflammasome を介した肝 Kupffer 細胞の活性化が起きる、(4) 活性化 Kupffer 細胞から TNF-α や IL-1β などのサイトカインや MIP-2 等のケモカインが放出され、好中球の浸潤を促す、(5) 好中球の浸潤がさらなる肝障害の増悪を起こす、(6) 障害を受けた肝細胞からさらに DAMPs が放出され炎症反応が促進される、と説明される。しかしながら、一部のヒトに稀に重篤な反応が惹起される iDILI の明確な機序説明は未だできていない。

５．iDILI の新規発症機序を見出した実験動物モデル

糖尿病治療薬である TGZ は代表的な iDILI 起因薬として知られ、CYP3A によって生成される反応性代謝物であるキノンやキノンイミンが細胞毒性を示すことが知られている。しかし、実験動物モデルの報告は無かった。我々は投与方法を工夫することによって、正常マウスを用いて TGZ-iDILI モデルを作成した[32]。すなわち、TGZ と BSO の併用投与によって肝障害が増悪ではなく有意に減弱した。同様に、ヒト肝細胞キメラマウスに TGZ 4 週間 *p.o.*連投において、BSO 併用による ALT の有意な低下が認められた[27]ことから、反応性代謝物が TGZ-iDILI に関与しないことが示された。そこで、肝障害が極めて微弱な TGZ 投与マウスの肝

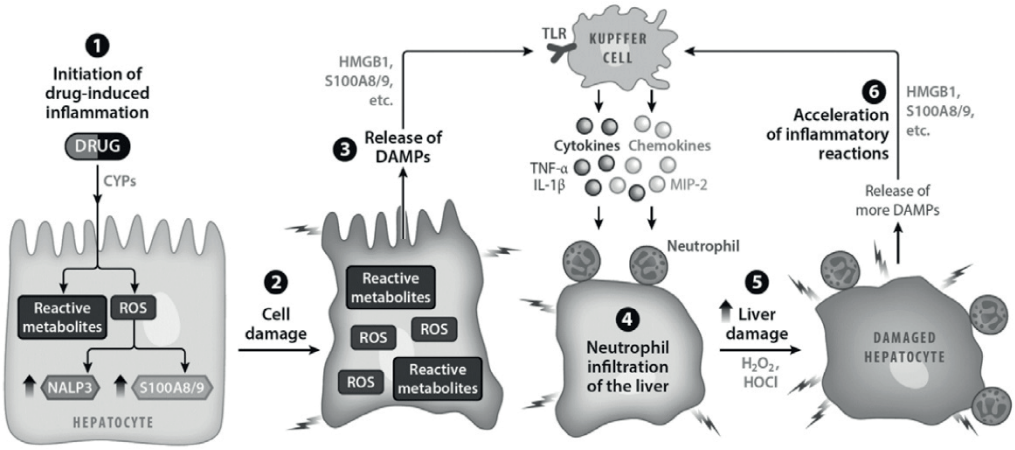


図2. 反応性代謝物が関与するidiosyncratic DILI（iDILI）の発症機序（文献7より引用）
説明は本文を参照。略語: CYP, cytochrome P450; DAMP, damage-associated molecular pattern; DILI, drug-induced liver injury; HMGB1, high-mobility group box 1; IL-1β, interleukin 1β; MIP-2, macrophage inflammatory protein-2; NALP3, NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3; ROS, reactive oxygen species; S100A8/9, S100 calcium-binding protein A8/9; TLR, Toll-like receptor; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

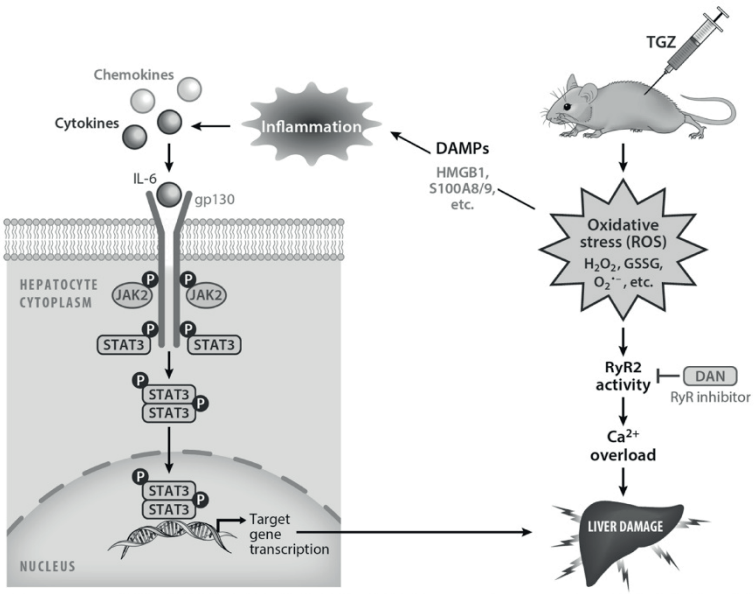


図３．Troglitazone （TGZ）に起因するiDILI発症におけるryanodine receptorの関与（文献7より引用）
説明は本文を参照
略語：DAMP, damage-associated molecular pattern; DAN, dantrolene; gp130, membrane glycoprotein 130; GSSG, glutathione disulfide; HMGB1, high-mobility group box 1; IL-6, interleukin-6; JAK2, Janus kinase 2; ROS, reactive oxygen species; RyR, ryanodine receptor; S100A8/9, S100 calcium-binding protein A8/9; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; TGZ, troglitazone.

試料の詳しい解析を行った結果、小胞体でカルシウム濃度の調整作用を持つryanodine receptor が重要な役割を担っていた。dantrolene（ryanodine receptor 阻害剤）投与によって、TGZ 由来肝障害は寛解した。また、極少量のryanodin（0.5 μg/kg）投与によって、TGZ に起因するALT, AST が有意に上昇した。ryanodine receptor の関与は、halothane（HAL）由来iDILIモデルにおいても認められた。HAL については、その反応性代謝物である TFA（trifluoroacethyl）体のアダクト生成量と肝障害の重症度が相関しないことが知られており、他の機序の関与が示唆されていた。すなわち、ROS によるDAMPs の放出に先んじて、ryanodine receptor による細胞内カルシウム濃度の恒常性のバランスが崩れることが DILI 発症に重要と考えられた（図 3）。この受容体のヒトにおける遺伝子多型と iDILI 発症の関係を明らかにしたい。

６．おわりに

iDILI の発症機序は、Kupffer 細胞やNK 細胞または NK-T 細胞から放出されたサイトカイン類が、免疫寛容に関わる細胞を刺激し、起因薬に対応した drug-specific effector T cell が iDILI の増悪に関与し、同時に耐性を示す生体反応も機能することが現時点では考えられる。また、従来注目されていなかった新規の機序が見出される可能性もある。今後、*in vivo*, *in vitro* と *in silico* アプローチを動員して、iDILI の予測研究の成果が創薬に資することを期待したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

参考文献

(1) Ostapowicz G. et al. *Ann Intern Med.*137:947-954（2002）
(2) Temple RJ. et al. *JAMA.* 287:2273-2275（2002）
(3) https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset
(4) Chen M. et al. *Drug Dicov Today.* 21:648-653（2016）
(5) http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr= 201.57
(6) Atallah E. et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 17:1327-1343（2021）
(7) Yokoi T & Oda S, *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 61:247-268（2021）
(8) Shaw PJ. et al. *Toxicol Sci.* 118:7-18（2010）
(9) Su GL. et al. *Am J Physiol Gastro Liver Physiol.* 283:G256-265（2002）
(10) Higuchi S. et al. *Toxicol Sci.* 130:4-16（2012）
(11) Iida A. et al. *Drug Metabol Dispos.* 43:958-968（2015）
(12) Sasaki E. et al. *Ext Toxicol Pathol.* 68:27-38（2016）
(13) Kobayashi E. et al. *Toxicol Sci.* 111:302-310（2009）
(14) Shirai Y. et al. *Lab Invest.* 97:833-842（2017）
(15) Akai S. et al. *J Appl Toxicol.* 39:451-460（2018）
(16) Kobayashi M. et al. *J Appl Toxicol.* 32:823-833（2012）
(17) Sasaki E. et al. *Toxicol Sci.* 136:250-263（2013）
(18) Lundgren H. et al. *PLoS ONE.* 12:e0184744（2017）
(19) Song B. et al. *Toxicol Sci.* 162:713-723（2018）
(20) Hirata K. et al. *Pharmacogenomics J.* 8:29-33（2008）
(21) Susukida T. et al. *Arch Toxicol.* 92:1177-1188（2018）
(22) Stolz A. *Curr Opin Gastroenterol.* 38:230-238 （2022）
(23) Mak A. et al. *Chem Res Toxicol.* 28:2287-2291（2015）
(24) Yang F. et al. *Toxicol Sci.* 170:95-108（2019）
(25) Ghanem CI & Manautou JE. *Drug Metab Dispos.* in press（2022）. PMID:35914951.
(26) Nihira K. et al. *Toxicol Sci.* 167:190-201（2019）
(27) Kakuni M. et al. *Toxicol Lett.* 214:9-18（2012）
(28) Xu D. et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 352:274-280（2015）
(29) Oda S. et al. *Am J Pathol.* 188:916-928（2018）
(30) Robinson SM. et al. *J Hepatol.* 59:318-326（2013）
(31) Takeuchi M. et al. *Arch Toxicol.* 92:2947-2962（2018）
(32) Jia R. et al. *J Appl Toxicol.* 39:1541-1556（2019）

５．＜研究室紹介＞

明治薬科大学薬剤学研究室の紹介

明治薬科大学薬剤学研究室

小林 カオル、宮嶋 篤志、峰岸 元気

はじめに

2020 年（令和 2 年）4 月、小林 カオルが高橋 晴美先生からバトンを引き継ぎ、宮嶋 篤志講師との２名体制で明治薬科大学薬剤学研究室がスタートしました。2020 年 4 月は、首都圏に新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言が発出（4 月 7 日）された時でもあります。5 月 25 日に緊急事態宣言が解除されるまで、教職員は在宅勤務、講義は全てオンデマンドとなりました。当初、研究室配属学生とともに研究室の整備を行い、少しずつ研究活動のスタートを切るつもりでしたが、あえなく予定は頓挫しました。研究室の立ち上げには苦労しましたが、2022 年 4 月に峰岸 元気助教が加わり、ようやく３名体制となりました。現在、本研究室では、薬物の代謝・動態を基盤とした薬物治療の適正化と医薬品開発への応用を目指し、以下の研究を行なっております。

ヒト化動物を用いた薬物代謝・動態研究

薬物代謝に関しては、極めて大きな種差や系統差が存在することが知られています。そのため、ヒトにおける薬物代謝研究には、ヒト組織由来試料あるいはヒト遺伝子導入試料が広く使用されています。これらインビトロ実験で得られる結果は、ヒトにおける薬物代謝を予測する上で有用です。しかし、インビトロ実験だけでは、血中濃度、二次代謝物、長期投与による代謝物生成、組織内の代謝物濃度、薬効などの予測が困難です。これらの問題を解決するため、ヒト肝キメラマウスをはじめとした様々なヒト化動物が薬物代謝、動態解析ツールとして期待されています。本研究室では、鳥取大学医学部香月 康宏博士との共同研究により、様々なヒト化動物の開発を進めています。これまでに、ヒト CYP3A 遺伝子クラスターを導入し、マウス内因性 CYP3A 遺伝子クラスターをノックアウトした CYP3A ヒト化マウス、ヒト MDR1 遺伝子を導入し、マウス MDR1a/1b 遺伝子をノックアウトした MDR1 ヒト化マウス、CYP3A と MDR1 のダブルヒト化マウス、核内受容体 PXR と CYP3A のダブルヒト化マウス、UGT1 と UGT2 のダブルヒト化マウス、ヒト遺伝子へ SNPs が導入されたマウスなどの機能を解析し、その特徴づけを行うとともに、薬物代謝・動態予測モデルとしての可能性に挑戦しています。これらのヒト化マウスでは、肝だけでなく脳、小腸などの組織にも導入したヒト遺伝子が発現していることから、消化管代謝を含めた全身的な代謝・動態を解析することが可能です。これらのモデル動物を用いることにより、医薬品開発への応用だけでなく、個体差のメカニズム解明、相互作用予測、疾患による薬物代謝・動態への影響な

ど、薬物治療の適正化に役立つ研究に展開したいと考えています。

CYP3A5遺伝子多型モデルマウス

CYP3A サブファミリーに属するCYP3A5 は、CYP3A4 と類似の基質認識性を示す薬物代謝酵素です。CYP3A5 は遺伝子多型の頻度が高く、日本人では発現者と非発現者がおよそ半数ずつであり、活性の個人差が大きいとされます。また、CYP3A5 は肝および小腸といった薬物代謝組織以外にも、様々な組織に発現することから、末梢組織における薬理作用および副作用の有無に影響していることが示唆されています。前述したように、当研究室ではマウス人工染色体ベクターを用いて、CYP3A 遺伝子クラスターを導入したマウスを作製しています。さらに、ベクター上で一塩基変異を再現し、CYP3A5*1 および CYP3A5*3 を有する二系統のマウスを樹立しました。これらのマウスは、肝および小腸に加えて、腎、肺などの末梢組織においても CYP3A5*1 マウスの方が CYP3A5*3 マウスよりも高い CYP3A5 発現を示します。本モデルにより、CYP3A5 遺伝子多型が CYP3A 基質薬の血中動態および末梢組織分布に与える影響を解析し、薬物代謝における CYP3A5 の重要性を明らかにしたいと考えています。

冷却による血流低下が皮膚中抗がん剤曝露量に与える影響

抗がん剤治療にはさまざまな副作用を伴います。頭髪の脱毛は吐き気や痛みとは異なり、容貌の変化による苦痛を感じる副作用です。これまで、生命に関わらない副作用として軽視され、その予防という観点での研究は他の副作用に比べて盛んとは言えませんでした。しかし、近年、殺細胞系抗がん剤投与中の頭皮冷却が脱毛予防に効果を示すことが報告され、本邦でも頭皮冷却を行う装置が脱毛予防のための医療機器として承認されました。本法による脱毛抑制メカニズムの１つとして、局所血流低下による頭皮中抗がん剤濃度の低下が考えられています。しかし、これまでに頭皮中抗がん剤濃度の変化は明らかとなっていません。さらに、脱毛抑制効果の個人差、抗がん剤の種類による効果の差の要因についても基礎的な知見が不足しています。そこで、私たちは薬物動態の基礎的な検討と生理学的薬物動態モデルを用いた定量的な評価・予測を行うことで、頭皮冷却に伴う血流低下によって生じる皮膚中抗がん剤濃度の変化についての基礎的な情報を提供するとともに、脱毛抑制におけるより適切な冷却条件・血流抑制条件の確立を目指しています。

アカデミアでの創薬研究

2016 年に、小林（当時、千葉大学）は千葉大学医学部附属病院臨床試験部（当時）永井 榮一先生と東京慈恵会医科大学医学部（当時）松浦 知和先生より「次世代抗Ｂ型肝炎ウイルス薬導出に向けた創薬研究」（研究代表：理化学研究所小嶋聡一先生）研究班へのお誘いを受けました。この研究班は、５年間の AMED プロジェクトの最終年度を迎えており、新しいメカニズムの抗Ｂ型肝炎ウイルス候補薬が複数得られていました。次の５年間で細胞レベルでの薬効評価からモデル動物での薬効評価へ展開するため、私たちには候補薬の体内動態を解析するミッションが与えられました。2017 年度より５年間、理化学研究所、国立感染症研究

所、京都大学、東京慈恵会医科大学等の先生と、新規化合物の合成、新規評価系の構築、薬効評価、構造生物学的手法による作用機序の解明といった多岐にわたる研究開発をご一緒できたことは貴重な経験となりました。研究班で得られた化合物から次のステージに移せるものを探す研究は、これまでの研究とは違った面白さがありました。しかし、さあこれから、という時に小嶋先生が急逝され、研究班の存続が危ぶまれました。幸い、研究班は継続し、小嶋先生の遺志を継ぐという一つの目標に向かい、これまで以上に結束した研究班となりました。2022 年度からは、国立感染症研究所の相崎 英樹先生を研究代表とする研究班が発足し、「B 型肝炎ウイルス持続感染実験モデルを用いた病態解明及び新しい治療法の開発に資する研究」のメンバーに入れていただいています。宮嶋講師、峰岸助教と共に、動物実験、分析、動態解析、シミュレーションの手法を駆使し、B 型肝炎治療薬の開発に貢献したいと考えています。

同時に、明治薬科大学薬化学研究室との共同研究として創薬研究を進めています。学部 4 年生を中心とした合成研究と代謝研究から、新しい薬が生まれることを願い、研究を進めています。まだまだ、先の見えない状況ですが、多くの学生と共に創薬の夢を追っています。

最後に

2021 年度に配属された 15 名の 4 年生から、基礎実験、ゼミ（teams 利用）に続き、それぞれの実験を始めました。その中の 3 名が 2022 年 3 月の日本薬学会年会でポスター発表を行いました。まだまだ、走り出したばかりではありますが、社会に役立つ研究成果をあげるとともに、研究を楽しいと感じる学生をより多く社会に送り出せるよう、教員及び学生一同、力を合わせて行きたいと考えております。HAB 研究機構会員の先生方には、今後もご指導後鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

2021年度の卒研生（4年生）とともに研究室にて

６．会議議事録

（１）第 51 回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2022 年 5 月 30 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）2021 年度活動報告案：事務局より、2021 年度活動報告案について説明を行った。今年度は、湘南アイパークで血液供給事業を開始して 3 年目を迎え、115 人のボランティアから採血を行い研究者に供給した。新たに開始した涙液供給事業では、5 人のボランティアから涙液の提供をいただき研究者に供給した。また、昨年度研究者より依頼があった大腸組織については、Central IRB で審査・承認を経て海老名総合病院から 5 検体供給された。NDRI を介したヒト試料提供事業としては、コロナ禍の影響もあり試料の供給依頼が大幅に減少したことが報告された。審議の結果、原案は満場一致で承認された。

2）2021 年度決算案：木内 祐二財務委員長より、配布資料 5 ページに基づき、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 2 名が正会員として新入会し、賛助会員は 3 社退会したことが報告された。また、事業収入はコロナ禍で共同研究事業収入が大幅に減少し今期の収支差額は-1,991,326 円となった。次に横澤 良和監事より、5 月 16 日に市川事務所内会議室において寺岡　慧理事長、木内 祐二財務委員長、渡邉 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。原案について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

3）2022 年度活動計画案：事務局より、2022 年度活動計画案について説明された。質疑応答の結果、原案は満場一致で承認された。

4）2022 度予算案：木内 祐二財務委員長より、2022 年度予算案について説明を行った。議長により出席者に質疑等を求めたところ特に質疑等がなく、原案は満場一致で承認された。

5）その他

第 29 回学術年会長檜杖 昌則理事より、5 月 19、20 日に開催した第 29 回 HAB 研究機構学術年会の報告がされた。

本年会は当初昭和大学上條記念館大ホールで開催する予定であったが、まん延防止等重点措置が解除されたものの新規患者数が高止まりしていることから、上條記念館地下ホール（富士桜）でのハイブリッド開催となり、4 名の海外演者は事前録画で、参加者の内 40 名がオンサイトで、約 100 名がオンラインで参加し、2 日間にわたって活発な討議が行われ、盛会な年会を開催できたことが報告された。

以上

（2）第 20 回社員総会議事録（抜粋）

日時：2022 年 5 月 30 日（月）17:00－17:30
開催方法：WebEx にて
出席者数：61 名（内委任状 41 名）
会議に先立ち、事務局から本日の総会は定款所定数を満たしているので成立する旨が告げられた。次に、議長の選任方法を諮ったところ、満場一致をもって猪口 貞樹副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。

審議事項

第 1 号議案： 2021 年度活動報告
事務局より 2021 年度活動報告案について説明をした。2021 年度活動報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第 2 号議案：2021 年度決算報告
財務委員会木内 祐二委員長より 2021 年度決算案について詳細に説明を行った。続いて、本決算案に関して、監事を代表して横澤 良和監事より、5 月 16 日に市川研究所において寺岡 慧理事長、木内 祐二理事、渡邉 伸明理事の 3 名は WebEx にて、伊藤・細矢税理士法人佐々木 宏之税理士立会いのもと、証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第 3 号議案：2022 年度活動計画案
事務局より 2022 年度活動計画案について説明をした。2022 年度活動計画案について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第 4 号議案：2022 年度予算案
財務委員会木内 祐二委員長より 2022 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、原案は満場一致で承認された。

以上

（3）第 12 回 Central IRB 議事録（抜粋）

日時：2021 年 12 月 8 日（水）17:00－19:30
開催方法：WebEx にて
事務局より定足数の確認が会った後、猪口 貞樹委員長の議事進行の下、第 12 回 Central IRB が開催された。

審査事項

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。以下の委員からの質問と、申請者の回答の概略をまとめた。

猪口委員：採血量の根拠を説明して欲しい。
申請者：今回は、オペレーターのトレーニングも兼ねているため、操作を 3 回繰り返す。そのため 10 mL の申請となった。
小林委員：検査項目に、男性に特有ながん、女性に特有ながんが含まれているが、研究対象者の男女比は考えているのか。
申請者：今回の試験は生殖細胞系列を調べるためのものなので、ボランティアの性別は関係ない。
小林委員：健常人からの採血となるが、健常人の定義をどう考えるか。遺伝子解析してがん遺伝子変異が見つかったような場合、健常人といえるのか。
申請者：アイパークのテナント企業の従業員で、直近の企業健診で指摘事項が無い方を健常人として協力を依頼する。
有江委員：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、医学系研究指針）「7. 解析結果の開示及び情報公開」で、解析結果を返すかどうかについてボランティアの意向を確認が必要となる。研究結果の説明に関する指針の項目を確認して計画書に追記してほしい。
俵木委員：同意説明文「4. ご協力いただくボランティアの条件について」で、除外規定について説明してほしい。
申請者：アイパークに勤務されている方であれば、例えば親族に乳がん、前立腺がんが多発しているような場合は、何らかの検査を受けられていると考え、もしそのような検査の結果、変異が指摘された方には、今回のボランティアからは除外させて頂きたいと考えていた。指摘箇所を修正する。
猪口委員長：今回の研究では個人情報管理者を置く必要があり、さらに遺伝子多型等が検出された場合に備えて、遺伝カウンセラーも用意しておく必要がある。
申請者：了解した。
以上の質疑応答を経て審査を行った結果、申請者は指摘のあった箇所を修正・加筆し IC ともに提出し、再度審査を行うことを申請者に通知した。
（事務局追記）本試験計画が医学系研究指針で定める研究にあたるかどうかを後日文部科学省ライフサイエンス課に照会した結果、指針に定める研究にはあたらないという回答を得たが、ボランティアを募り新たに採血をして行う試験計画のため、審査は医学系研究指針に準拠して行うこととした。なお、再提出された書類は持ち回りで審査を行い、指摘箇所が修正されていることを確認して 1 月 28 日付で承認とした。

報告事項

事務局より、2021 年度に行った迅速審査 15 件について、迅速審査とした経緯と審査結果を報告した。

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
アクトメッド株式会社
あすか製薬株式会社
株式会社あすか製薬メディカル
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
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
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
リードケミカル株式会社
ロート製薬株式会社

（2022 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、共同で科学的研究を推進しています。

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

３．ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

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

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　聰	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 特別栄誉教授
	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
	福嶌 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
	渡邉 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 9 月現在

編集後記

■新型コロナウイルス感染者の拡大する「第 7 波」の中、3 年ぶりに行動制限の無いお盆休みを迎え、帰省や旅行などを楽しむ人が多かったようですが、帰省先あるいは自宅に戻った直後に、新型コロナを発症したというケースも出て、8 月 19 日の全国での新規感染者は、25 万人を超え過去最多を更新しました。オミクロン株は重症化率が低いとも言われておりましたが、9 月 2 日には過去最多の死亡者数を記録してしまいました。東京都が「もっと Tokyo」を 9 月 1 日正午から再開するといった報道を目にすると、どうも行政側は楽観的に考え過ぎているように思えてしまいます。コロナ禍からの経済回復のための施策を発表すると同時に 1 ヶ月後、3 ヶ月後に感染者、死亡者を増やさないための対策も合わせて発表してほしいものです。

■第 29 回学術年会は、新規感染者数が高止まり傾向にあることから、オンサイトからハイブリッド開催に切り替え、5 月 19、20 日に開催しました。昭和大学上條記念館にご来場いただいた方、そしてオンラインで参加下さった皆様に厚く御礼申し上げます。本紙には檜杖 昌則年会長、そして座長の先生方からご報告を頂いておりますので、ご参照下さい。

■年会 3 日目には例年市民公開シンポジウムを開催しております。今年も新型コロナウイルス感染症を主題として直前まで準備いたしておりましたが、未だ市民の皆様に安心してご来場頂けるような状況には無いと判断し、昨年に引き続き今年も中止といたしました。新型コロナウイルス感染症の 1 日も早い終息、そして来年こそは市民公開シンポジウムを開催したいと願っております。

■第 30 回学術年会は、金沢大学医薬保健研究域薬学系 中島 美紀教授に年会長をお務めいただき、**2022 年 5 月 25（木）、26 日（金）**に、**「創薬を加速する ADMET 研究最前線：基礎から創薬へ」**をテーマに開催します。中島 美紀年会長、組織委員一同でより実り多い学会となりますよう企画をすすめてまいります。詳細は決まり次第HP等でご案内いたしますので、ご参加をよろしくお願いします。

（HAB 研究機構事務局）

NEWSLETTER　Vol.29　No.1　2022 09 23
2022 年 9 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.29 No.1 2022 09 23

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization