

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.30 No.1 2023 09 30

CONTENTS

1. <巻頭言>

トランスポーター研究から見える
生理・病態・創薬

金沢大学医薬保健研究域薬学系・玉井 郁巳

2. 第30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) 特別講演 I～III

(3) シンポジウム I「吸収・分布・排泄研究最前線」

シンポジウム II「代謝研究最前線」

シンポジウム III「毒性研究最前線」

シンポジウム IV「ニューモダリティー ADMET 最前線」

(4) 一般講演

3. <連載>

医薬品安全性研究の現状と将来

第4話 薬物性肝障害の *in vitro* 予測試験系

名古屋大学名誉教授・横井 毅

4. 研究室紹介

東京薬科大学個別化薬物治療学研究室・降幡 知巳

5. 会議議事録

6. 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

第37回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム

『コロナとどう戦ったのか』

日時：2023年11月18日(土)、13時開会ー17時閉会

座長：猪口 貞樹 先生 (東海大学付属病院 前院長)

木内 祐二 先生 (昭和大学副学長・医学部教授)

会場：昭和大学上條記念館大ホール

プログラム

- **新型コロナウイルス感染症という禍から見た日本の課題**
阿南 英明 先生 (神奈川県理事・医療危機対策統括官)
- **新型コロナウイルス感染症とどのように戦ったのか**
—製薬会社としての役割—
藤本 陽子 先生 (ファイザー株式会社、mRNA・抗ウイルス医薬品部門長)
- **ポストコロナのワクチンサイエンスとデザイン**
石井 健 先生 (東京大学医科学研究所 教授)



参加費：無料

メールでのお申し込みの際は、件名に「市民公開シンポジウム参加申し込み」、本文に「参加者氏名」、「参加者住所」、「参加人数」をご記入の上、右記のアドレス宛に送信してください ⇒ information@hab.or.jp

◆申し込み期限：2023年10月18日(水)

主催 特定非営利活動法人 HAB 研究機構

共催 昭和大学

後援 日本医師会

<お問い合わせ・お申し込み先>

特定非営利活動法人 HAB 研究機構

〒272-8513

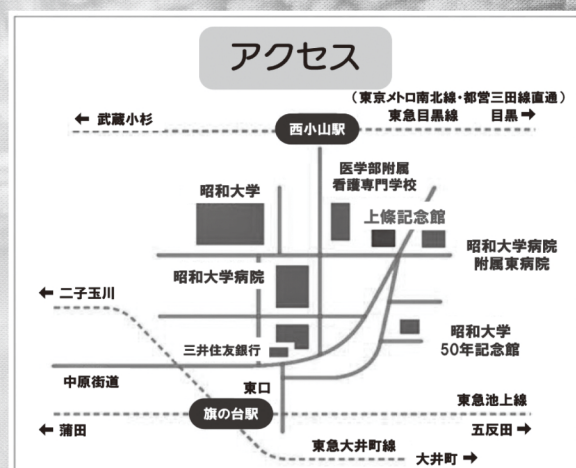
千葉県市川市菅野 5-11-13

市川総合病院角膜センター内

TEL 047-329-3563 FAX 047-329-3565

E-mail information@hab.or.jp

URL <http://www.hab.or.jp>



・旗の台駅 (東急池上線 / 大井町線) から徒歩7分
・西小山駅 (東急目黒線) から徒歩12分
～お越しの際は公共交通機関をご利用ください～

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.30 No.1 2023 09 30

C O N T E N T S

1. <巻頭言>

トランスポーター研究から見えてくる生理・病態・創薬

玉井 郁巳 (金沢大学医薬保健研究域薬学系) —2

2. 第30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

中島美紀 (金沢大学医薬保健研究域薬学系) —5

(2) 特別講演

I トランスポーター研究の進歩と展望

玉井郁巳 (医薬保健研究域薬学系) —8

II 薬物代謝研究の進歩と展望

山崎 浩史 (昭和薬科大学) —10

III 特異体質毒性研究の進歩と展望

伊藤 晃成 (千葉大学) —12

(3) シンポジウム

I 「吸収・分布・排泄研究最前線」 —14

- 1) 清水 麻衣 (日本たばこ産業株式会社)
- 2) 荒川 大 (金沢大学)
- 3) Veronika Rozehnal (Daichi Sankyo TCRM)
- 4) 黒澤 俊樹 (帝京大学)

II 「代謝研究最前線」 —17

- 1) 深見 達基 (金沢大学)
- 2) 牧野 智恵 (第一三共株式会社)
- 3) 河野 健太 (小野薬品工業株式会社)
- 4) 池田 和美 (田辺三菱製薬株式会社)
- 5) 吉成 浩一 (静岡県立大学)

III 「毒性研究最前線」 —20

- 1) 清川 順平 (中外製薬株式会社)
- 2) 奈良岡 準 (アステラス製薬株式会社)
- 3) 降幡 知巳 (東京薬科大学)
- 4) 佐伯 憲和 (東京医科歯科大学)

IV 「ニューモダリティーADMET 最前線」 — 26

- 1) 平林 容子 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 2) 岩崎 慎治 (武田薬品工業株式会社)
- 3) 松本 明宏 (アステラス製薬株式会社)
- 4) 松村 匠悟 (アステラス製薬株式会社)

(4) 一般講演 (ポスター発表) ————— 31

3. <連載> 医薬品安全性研究の現状と将来

第4話 薬物性肝障害の *in vitro* 予測試験系

横井 毅 (名古屋大学名誉教授) ————— 34

4. <研究室紹介>

東京薬科大学個別化薬物治療学教室の紹介

降幡 知巳 (東京薬科大学) ————— 41

5. 会議議事録 ————— 44

- (1) 第53回理事・監事会議事録 (抜粋)
- (2) 第21回社員総会議事録 (抜粋)
- (3) 第54回理事・監事会議事録 (抜粋)
- (4) 第15回 Central IRB 議事録 (抜粋)

6. お知らせ ————— 48

編集後記

1. <巻頭言>

トランスポーター研究から見えてくる 生理・病態・創薬

金沢大学医薬保健研究域薬学系

玉井 郁巳



2010年代以降、数種のトランスポーター阻害薬が上市されている。血糖降下作用を示す Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬 (SGLT2i)、慢性便秘改善の Apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT, 別名 Ileal bile acid transporter (IBAT)) 阻害薬、そして尿酸排泄を促進する高尿酸血症/痛風治療薬 Uric Acid Transporter 1 (URAT1) 阻害薬である。SGLT2i の一部はその後、心・腎保護作用への適応も認められ、思わぬ展開になっている。さらに、SGLT2i は共通して血清尿酸 (SUA) 値を低下させる。これら SGLT2i が示す血糖降下以外の作用メカニズムは明確ではないが、私たちは SGLT2 阻害により増大した尿糖が腎尿酸トランスポーターに作用し、尿酸分泌が促進される結果、SUA が低下するという説を提唱した¹⁾。尿酸は糸球体濾過後にトランスポーターを介して尿細管再吸収と分泌を受け、最終的に糸球体濾過量の 10%しか尿中排泄されない。したがって、トランスポーターが尿酸の腎動態を決めるためである。また、多くの臨床報告として、SUA 値と HbA1c 間にはベル型の相関があり、HbA1c 上昇が一定程度までは SUA 値も上昇し、さらなる HbA1c 上昇時には SUA 値は低下する²⁾。HbA1c 高値では尿糖も上昇するため、SGLT2i により尿糖が増大した尿細

管腔内の状況は、尿酸にとっては糖尿病時と同じ現象と捉えることもできる。SGLT2i による臓器保護作用にも多様なメカニズムが考察されているが、トランスポーター阻害により観測された現象から新たな生理・病理機構が見えてきたと言える。古くから知られている尿酸であるが、尿酸研究の進展は遅く、その一因は著しい種差にある。SUA 値はヒトおよび高等霊長類でのみ高く、ラットなど他の哺乳動物では尿酸がアラントインへと代謝されるため SUA 値は低い。したがって、適切な研究手法の不足から、ヒトにおける尿酸の調節機構や生理・病態的意義の解明研究は悩ましい。しかし、大きな進展は、2002年、尿酸再吸収トランスポーター URAT1 の同定であった。URAT1 の同定を契機に SUA 調節機構の理解は進展し³⁾、その後 Glucose transporter 9 (GLUT9) や Breast cancer resistance protein (BCRP) などが SUA 値を左右するトランスポーターとして見つかった。特に、BCRP による尿酸輸送は、尿酸の腎外消失経路として消化管分泌の寄与の重要性を示すものとなり、トランスポーターの同定が新たな尿酸調節機構の発見につながっている⁴⁾。一方、2020年に URAT1 阻害薬ドチヌラドが上市された。50年以上前からプロベネシドなどが尿酸排泄促進薬として使用されているが、ドチヌラドは URAT1 選択性が高

く、既存薬の薬効・副作用リスクが改善された久々の新薬である。今後、URAT1の選択的阻害によるSUA値低下を通じて新たな生理機構が見つからないか楽しみである。ところで、URAT1はSLC22Aファミリーに属し、Organic anion transporter (OAT)分子群の一つである。腎臓にはOAT分子種が多く発現し、それらは尿酸輸送活性を持つ。したがって、URAT1阻害が尿酸腎動態にどの程度の影響を示すかを考えるためには、腎近位尿細管上皮細胞(RPTEC)全体からの解析も必要である。私たちもOAT1など薬物トランスポーターを高発現するヒトRPTECの新規培養系を樹立し、トランスポーター活性が維持されることで薬物腎毒性を再現できる*in vitro*試験系として提案している⁵⁾。しかし、全ての腎トランスポーターを生理的レベルで維持するには至っておらず、活性を維持したヒト腎組織由来の試験系のさらなる改善が望まれる。

ところで、尿酸は酵素によるプリン体からの生合成と腎尿細管での濾過・再吸収・分泌、ならびに消化管分泌により調節・維持されるが、それが破綻した低尿酸血症・高尿酸血症は多様な疾患と関連する臨床報告が数多くある。前述の糖尿病との関連もその一つである。しかし、SUA変動との因果関係が明確な疾患は高尿酸血症と関連する痛風のみである。また、グルコース同様に再吸収を受け、ヒト特異的に高濃度を維持するという尿酸の特徴は、何らかの生理作用を示唆するが、現状では抗酸化作用しか知られていない。私たちは尿酸の生理作用やSUA変動に伴う病態を媒介する尿酸センサータンパク質が存在するという仮説で探索を行い、CD38を候補として見出

した^{6,7)}。CD38はNAD⁺分解酵素として働き、炎症・免疫反応など様々な生理作用に関与する。興味深いことは、高尿酸血症時に生成する尿酸結晶と可溶性尿酸のCD38に対する作用は相異なる結果であった。すなわち、尿酸結晶はCD38発現量を上昇させ、その結果NAD⁺が低下するとNLRP3インフラマソームと呼ばれる複合体が活性化し、炎症反応を促進する(この反応が痛風発作である)⁶⁾。一方、可溶性尿酸はCD38を可逆的に阻害してNAD⁺を維持することで炎症反応を抑制することがわかった⁷⁾。すなわち、尿酸はCD38を介して炎症反応を調節しており、これがSUA値を維持する必要性の一つであるという仮説を考えている。尿酸が持つCD38調節作用は、痛風以外の疾患との関連性も説明できる可能性もある。CD38が他の生理・病態も説明できる尿酸センサーであるかについては、腎臓のみならず個体レベルでのSUA値変動時の生体反応を解析するモデルでの検証が必要である。

最後に、胆汁酸の腸肝循環に必須な小腸胆汁酸トランスポーターASBT/IBAT阻害薬エロビキシバットは2018年に慢性便秘治療薬として世界で初めて上市された。ASBT阻害は胆汁酸の再利用を抑制することから脂質改善を期待した創薬が進んでいたが、それに先んじて便秘治療で上市されるに至った。ASBT阻害により消化管内胆汁酸が増大し、それが消化管運動性や水分分泌を促進することで説明される。私たちは食品機能に関心を持っていたが、その一つとしてリンゴ成分がASBT発現を抑制することを見出していた⁸⁾。本結果はASBT活性低下という点ではエロビキシバットと同等の作用である。そこで、動物モデルでリン

ゴの有効性を調べたところ、ロペラミド誘発性便秘が数日間のリンゴ摂取により改善された⁹⁾。そのメカニズムは、ポリフェノールとリンゴに含まれる細胞外小胞 (EV) 中の microRNA が考えられた^{9,10,11)}。最近、世界的にも食品由来 EV がヒトに作用するという報告がなされており、植物由来 microRNA がヒト遺伝子・タンパク質の発現を調節するというメカニズムの存在が想定される。従来、食品中の高分子は不安定でかつ低膜透過性のため、摂取してもヒトに直接作用するという概念は薄かった。しかし、実は EV を介することで安定

性・膜透過性が克服され、高分子成分自体がヒトに作用するという食品機能も存在するのではないかと考えている¹²⁾。

以上、筆者のトランスポーター研究の経験から見えてきたいくつかの生理・病態現象の仮説を記載した。様々な情報に基づいて創薬が展開されるが、逆に医薬品作用から見えてくる新しい生命現象もある。トランスポーターを標的とした医薬品の上市がさらに進み、その結果、ヒトでのトランスポーターの意義の理解ならびに思わぬ生命現象の発見へと展開することを期待する。

引用文献

- (1) Chino Y et al., *Biopharm Drug Dispos*, 35:391-404 (2014)
- (2) Choi HK, Ford ES. *Rheumatology*, 47:713-717 (2008)
- (3) Enomoto A et al., *Nature* 417:447-452 (2002)
- (4) Hosomi A et al., *PLoS One*, 7: e30456 (2012)
- (5) Ishiguro N et al., *Drug Metab Dispos*, in press (2023) doi:10.1124 /dmd.122.001171.
- (6) Wen S et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 581:6-11 (2021)
- (7) Wen S et al., bioRxiv 2023.06.03. 543541; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.03.543541>.
- (8) Fujita D et al., *Mol Pharm*, 15: 5772-5780 (2018)
- (9) Zhu Q et al., *Food Funct*, 14:4836 (2023)
- (10) Usui S et al., *Drug Metab Pharmacokinet*, 52:100512 (2023)
- (11) Arai M et al., *Pharm Res*, 38:523-530 (2021)
- (12) 玉井 郁巳、朱 秋楠. 実験医学 (増刊) 40:1046-1053 (2022)

2. <第 30 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 中島 美紀 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

第 30 回 HAB 研究機構学術年会を 2023 年 5 月 25-26 日に昭和大学上條記念館にて開催しました。2020 年に始まった新型コロナウイルス感染症の蔓延により、HAB 研究機構学術年会は、2020 年と 2021 年にはオンライン開催、2022 年はハイブリッド開催となりましたが、今年は 4 年ぶりの完全対面開催が叶い、本年会には招待者・演者を含めて 170 名のご参加をいただきました。

ちょうど今年は、HAB 研究機構学術年会は第 30 回目となりました。HAB 研究機構は、医薬品開発で問題となる実験動物とヒトとの種差を克服する (Human & Animal Bridging) ため、ヒト組織の有用性を実証するため、ヒト組織を有効に活用するため、のプラットフォームを整備し、創薬・医学・薬学研究に大きく貢献してきました。さまざまなヒト組織が研究に利用できるようになりましたが、ヒト組織の研究活用の拡大と相まって、ここ 30 年における薬物動態学・医薬品安全性学領域における基礎研究も進展し、創薬に貢献しています。近年、創薬モダリティは多様化し、創薬トレンドも変化しつつあるように、基礎研究もまた、さらなる創薬・医療への貢献をめざし未

踏領域の課題を解明すべく日進月歩で発展しています。

そこで、本年会のテーマは「創薬を加速する ADMET 研究最前線：基礎から創薬へ」と題し、I. 吸収・分布・排泄研究最前線、II. 代謝研究最前線、III. 毒性研究最前線、IV. ニューモダリティ ADMET 研究最前線、の 4 つのセッションを設け、最先端の基礎研究・創薬研究を紹介いただきました。I、II、III の各シンポジウムと特別講演 I、II、III の内容が、それぞれリンクしていることもよかったと好評をいただきましたが、いずれのご講演・発表にも、フロアからたくさんの質問があり、活発な議論が交わされました。

一般演題のポスターセッションでは、8 件の一般演題と 16 件の若手研究者・学生による演題の計 24 演題の研究発表がなされました。本年会では、ポスターによる一般演題に加えて、口頭発表も希望すると登録いただいた 17 演題の中から、選考委員会による選考を経て 5 名の若手研究者・学生に口頭発表もしていただきました。審査の結果、最優秀ポスター賞には東京大学の橋本 芳樹さん、優秀ポスター賞には千葉大学の風岡 顯良さん、金沢大学の佐藤 怜さ

んおよび下村 和也さんが選ばれました。

久しぶりの懇親会にも、予定より多くの皆様にご参加いただきました。コロナ禍で長い間、私たちの行動は制限されてきましたが、お酒を片手に face-to-face で語り合える場の大切さを改めて感じる懇親会となりました。

第 31 回学術年会は、あすか製薬株式会社の月見 泰博先生が年会長を務められます。湘南アイパークを会場に選ばれたとのことで、HAB 研究機構学術年会としては初めての会場で、みなさまとお会いできることを楽しみにしております。ますますの盛会となりますこ

とを祈念しております。

最後に、本年会にご尽力いただきました組織委員の先生方、事務局のみなさま、会場の準備にお力添えいただきました昭和大学の先生方、ランチョンセミナーを開催いただきました Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社様、ご寄付を賜りました第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社、帝国製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、各社様に、心よりお礼申し上げます。

プログラム

■ 1 日目：2023 年 5 月 25 日（木）

特別講演 I

座長：楠原 洋之（東京大学大学院）

トランスポーター研究の進歩と展望

玉井 郁巳（金沢大学医薬保健研究域）

シンポジウム I 「吸収・分布・排泄研究最前線」

座長：玉井 郁巳（金沢大学）、前田 和哉（北里大学）

経口吸収改善を目的としたプロドラッグ化へのアプローチ

清水 麻衣（日本たばこ産業株式会社）

胆汁回収が可能なヒト肝細胞培養手法の構築と薬物胆汁中排泄予測への応用

荒川 大（金沢大学）

The use of human-derived intestinal samples to understand the intestinal absorption of drugs

Veronika Rozehnal（Daiichi Sankyo Tissue and Cell Research Center Munich）

ヒト iPS 細胞を用いた BBB モデルの構築と輸送解析への応用

黒澤 俊樹（帝京大学）

ランチオンセミナー

主催：Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社

特別講演Ⅱ

座長：中島 美紀（金沢大学）

薬物代謝研究の進歩と展望

山崎 浩史（昭和薬科大学）

シンポジウムⅡ「代謝研究最前線」

座長：吉成 浩一（静岡県立大学）、渡邊 伸明（第一三共株式会社）

機能解析から紐解かれた non-P450 酸化・還元酵素の新たな特徴

深見 達基（金沢大学）

医薬品研究開発における non-CYP 代謝研究～還元および加水分解を含むマルチ代謝経路およびその種差の解明～

牧野 智恵（第一三共株式会社）

エステル型プロドラッグの加水分解における α_1 -酸性糖タンパク質の関与と種差に関する研究

河野 健太（小野薬品工業株式会社）

核酸医薬品の CYP 阻害評価

池田 和美（田辺三菱製薬株式会社）

薬剤性肝障害評価におけるシトクロム P450 阻害試験の有用性

吉成 浩一（静岡県立大学）

懇親会（会場：地下一階 富士桜）

■第2日目：2023年5月26日（金）

特別講演Ⅲ

座長：月見泰博（あすか製薬株式会社）

特異体質毒性研究の進歩と展望

伊藤 晃成（千葉大学）

シンポジウムⅢ「毒性研究最前線」

座長：伊藤 晃成（千葉大学）、水内 博（田辺三菱製薬株式会社）

毒性研究におけるヒト iPS 細胞の応用

清川 順平（中外製薬株式会社）

安全性評価における MPS の現状と期待

奈良岡 準（アステラス製薬株式会社）

不死化細胞によるヒト脳モデルで新たな創薬非臨床試験法を探る

降幡 知巳（東京薬科大学）

臓器特異的血管によるオルガノイドプラットフォーム技術の発展と応用
佐伯 憲和 (東京医科歯科大学)

一般講演 (ポスター)

一般講演 (口頭)

座長：梅原 健 (大塚製薬株式会社)、小林カオル (明治薬科大学)

シンポジウム IV 「ニューモダリティーADMET 最前線」

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

核酸医薬品の非臨床安全性評価について

平林 容子 (国立医薬品食品衛生研究所)

核酸医薬品の体内動態評価における課題と展望～真の PK/PD に迫るための

ADME 評価法～

岩崎 慎治 (武田薬品工業株式会社)

AAV を利用した遺伝子治療研究開発における ADME 研究の進展と今後の展開

松本 明宏 (アステラス製薬株式会社)

新規モダリティー医薬品の免疫毒性評価の現況と課題

松村 匠悟 (アステラス製薬株式会社)

(2) 特別講演

I. トランスポーター研究の進歩と展望

玉井 郁巳 (金沢大学医薬保健研究域薬物動態学研究室)

特別講演 I では、日本を代表する薬物動態学研究者である玉井先生に、前半に 40 年にわたる薬物トランスポーター研究の総括をしていただき、後半は、最新の研究成果をご紹介いただいた。

薬物に関する“担体介在性輸送”の概念の確立 (1980年代)、や薬物トランスポーターの分子論的実証 (1990年代)、命名整備と薬物トランスポーターの臨床的意義 (2000年代)、動態予測による創薬・臨床開発への応用 (2010年代)、創薬・生体システムの理解と展開 (2020

年代) と、概ね 10 年ごとに区切り、薬物動態学領域におけるトランスポーター研究が何を指して発展してきたかをご紹介いただいた。

黎明期では、薬物速度論に基づいて、生体外異物である薬物を基質として認識するトランスポーターが存在することを示唆するデータが集積し、実際にトランスポーター遺伝子が同定されることで、薬物の消化管吸収や肝・腎クリアランス経路の決定に、各臓器に発現するトランスポーターの基質認識特

性が重要であることが確立される。医薬品開発への適用をすすめるため、遺伝子組換え技術やヒトゲノム解読により、ヒトトランスporter遺伝子の探索が進められ、実験動物とヒトとの種差の理解が深められた。さらに、遺伝子多型や薬物相互作用など体内動態が起因する薬剤応答性の個人間変動要因の発見に至った。*In vivo* 体内動態を予測するため、トランスporter機能を *in vitro* で評価するためのヒト肝細胞などヒト由来試料を用いた培養技術の発展、プロテオミクス技術の発展による各臓器におけるトランスporter発現量の絶対定量（アトラス）の事例を紹介された。メタボロミクス技術の発展により、薬物以外のトランスporter基質の同定も進み、一部はバイオマーカーとして、薬物相互作用リスク評価など臨床応用も実現している。

後半では、薬物とトランスporterの相互作用に関する最新の研究成果を3つ紹介された。1つ目は、薬物の有害事象を理解する上での局所動態における薬物トランスporterの役割である。心臓の内皮細胞にも、P-gp・BCRPといった排出トランスporterが発現しており、donepezilがBCRP阻害により心臓内への蓄積を生じること、cilostazolがBCRP阻害能を有していることから、両者の併用による心毒性の背景として、donepezilの蓄積より薬物応答性が增大する可能性があることに言及された。実験動物では血中動態の変動は認められないことから、動態の変動とは認識することが難しい事例である。

2つ目として、トランスporter研究を支援するための新たな肝・腎 *in vitro*

モデルの開発である。肝胆系輸送評価のための新たな *in vitro* モデルとして、玉井先生が開発された icHep を紹介された。肝細胞は細胞間に毛細胆管ネットワークを形成するため、従来方法では Ca²⁺を除去することで、タイトジャンクションを破壊し、対照群と比較することで、胆汁排泄量が計測されてきた。icHepでは、クローディン分子をフィルター上に塗布することで、開口した胆管ネットワークを創ることに成功された。また、腎近位尿細管における薬物輸送評価モデルとして、3D-RPTECを使用した培養系が開発された。RONZA社のヒト近位尿細管上皮細胞をスフェロイド培養することで、OAT1やOCT2の発現量が顕著に増大すること、これらトランスporter基質となり腎毒性を呈する tenofovirや cisplatinの細胞毒性に対する感受性が増大することを確認された。この *in vitro* モデルは日機装から発売される。

3つ目に、トランスporterが治療標的となる事例において新たな機序を提唱された。尿酸の再吸収に関わるトランスporterURAT1に対する阻害薬である dotinuradの阻害定数は、*in vivo*と *in vitro*で乖離が大きい。当該薬物が preincubation 効果を示すことから、trans-inhibitionを示すことに注目し、細胞内側からの輸送（細胞内 nicotineの交換輸送）を阻害することで、管腔側からの尿酸の再吸収を阻害するという新規の機序を見出された。さらに、URAT1が属する有機アニオントランスporterOAT1、OAT3との阻害効果の強さと、*in silico*で構築したURAT1の立体構造モデルに基づいて、dotinuradのトランスporter選択性を決定する

領域を推定された。アミノ酸置換、およびこの相互作用に必要と推定される dotinurad の官能基を改変すると、URAT1 に対する阻害作用が大きく減弱し、トランスポーター分子側および阻害剤側の両方向から、*in silico* モデルを検証できることを示した。AlphaFold2 のような AI をトランスポーター研究に適用し、新基軸の研究を紹介された。最後に、胆汁酸トランスポーター ASBT に対するりんご果汁の作用を紹介された。ASBT 阻害剤は便秘治療薬として承認されている。りんご果汁に整腸作用が有することに着目し、ASBT の発現量を低下させること、loperamide 誘発性便秘に対して、りんご果汁が改善効果を示すことを発見され、食品と生体（健康）とをトランスポーター研究で繋いだ事例を紹介された。

最後に紹介されたように、生体の仕

組み、疾患・健康のメカニズム理解を促進する上で、トランスポーター研究の重要性を強調されて、講演を終えられた。薬物の担体輸送という概念の確立という話題から創薬・健康との関わりまで、多岐にわたる話題を紹介いただいた。玉井先生が焦点を当てられた Solute Carrier (SLC) 型のトランスポーター遺伝子は、現在もファミリー数が増加している。基質が未同定かつ生理機能が不明となっているオーファントランスポーターも存在し、これらの解明、トランスポーターに対する分子論と細胞、臓器および個体における役割の解明を通じて、疾患・健康のメカニズム、治療法の構築に貢献することに繋がると期待される。

(文責：東京大学大学院 楠原 洋之)

II. 薬物代謝研究の進歩と展望

山崎 浩史 (昭和薬科大学)

特別講演 II では、薬物代謝研究で 540 報を超える論文を発表され、世界的にご高名な山崎浩史先生より「薬物代謝研究の進歩と展望」と題してご講演いただいた。

主な薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (P450) は、発見から 60 年が経ち、同じく NADPH 依存的に酸素添加反応を触媒するフラビン含有モノオキシゲ

ナーゼ (FMO) もその研究の歴史は 50 年を超える。山崎先生らは、HAB 研究機構の前身である HAB 協議会の第 1 回研究会が開催された今から 30 年前の 1994 年に、日本人 30 名と白人 30 名の肝臓に発現する P450 各分子種の発現量の割合を調べた研究成果を発表され、この論文は被引用件数が 2,740 件を超えている。いまでは技術革新により、LC-MS/MS

で網羅的にタンパク質の定量的評価が比較的容易に可能になり、ヒト P450 遺伝子組換えタンパク質も市販されているが、30年前は、ヒト P450 酵素を肝臓から精製して、これを抗原として抗体を作成し、その抗体を用いて免疫化学的に P450 発現量を定量するという手法が用いられており、その結果が、技術革新後の解析結果と大きく変わらない、という事実は、山崎先生らの実験精度の高さを示唆しており、改めて感銘を覚える。この 30 年で、医薬品化合物、食品化合物、化学物質の代謝の把握が、効果や毒性の予測に重要であることが広く認知されるようになり、薬物動態を規定する代謝酵素の個人差や種差を質的・量的に理解する研究が進展した。山崎先生は、FMO についても研究を進められ、P450 に比べて薬物代謝に関わる割合は多くはないものの、FMO が医薬品代謝に関わる場合の、創薬段階において活性を評価する際に払うべき注意点や、遺伝子多型の影響についてもご紹介いただいた。

代謝の種差が毒性に大きく関わる例として、ラットで肝障害を誘発させるクマリンは CYP1A2 によってエポキシ体に代謝されるのに対し、ヒトでは CYP2A6 による 7-位水酸化体への代謝経路があることが安全性の鍵となっていること、サリドマイドで催奇形性が認められないラットでは、5'-水酸化体への代謝とその抱合体へ解毒反応が早く、ヒト胎盤では 5-水酸化体の生成を経てエポキシ体が生成されることが毒性の原因となっている可能性についてご紹介いただいた。さらに、顕著な種差の例として、サルは総じてヒトに近い代謝の特徴を示すものの、ヒト責任酵素のオルソログに相当するサル P450

分子種でも、酵素活性がヒトとは大きく異なる例や、サルではヒトと別のサブファミリー分子種が触媒する例、さらにイヌ CYP3A は肝臓と小腸で発現している分子種が異なり、小腸型の分子種の方が圧倒的に代謝活性が高いことなどが紹介され、創薬研究者にとって大変有益なお話をいただいた。

今後の P450 研究の展望として、1) まだ特徴づけが十分になされていない分子種がある、2) アミノ酸変異を持つ変異型 P450 のモデリングによる機能解析は難しいが、ドッキング解析による評価も可能になってくるかもしれない、3) 分析技術の向上により、なんでも高感度に測定できるような時代になり、化学物質やその代謝物の血中濃度や尿中濃度から PBPK (physiologically-based pharmacokinetic) モデルにより暴露量を算出でき、薬物代謝の視点から化学物質の毒性学的評価も可能になるかもしれない、ことなどが挙げられた。発現系やさまざまな試薬やキットが商業的に手に入る便利な時代になったが、それを適切に使うためには、昔の研究データが重要になることもあるため、新しい技術と古い知識をうまく組み合わせていただきたい、という若手研究者へのメッセージもいただいた。

P450 研究は 60 年になるが、『まだまだやるべき研究がある』と山崎先生の言葉を、次世代への encourage メッセージと受け止め、我々の世代、そしてまた次の世代の研究者が、山崎先生たちが築かれた礎を受け継ぎ、今後の技術革新によりさらに醸成されるであろう薬物代謝研究の発展が、創薬の加速につながると信じる。

(文責：金沢大学 中島 美紀)

Ⅲ. 特異体質毒性研究の進歩と展望

伊藤 晃成（千葉大学大学院薬学研究院）

薬物性肝障害や重症薬疹に代表される特異体質毒性は、薬物側の発症要因のみならず、患者側の発症要因も相まって初めて発症すると一般的には考えられている。しかしながら、個々の要因については明確ではなく、その発症機序の理解も十分には進んでいないことから、創薬段階でのリスク評価はもとより、市販後に副作用が発覚して以降もその発生を抑制・予防することは難しいのが現状である。これら副作用は、医薬品医療機器総合機構から公表される「副作用による健康被害の期間別大分類の内訳」において、年間1500件程度が報告されているが、重症薬疹と肝障害は常に上位に挙がっており、全体の4割程度を占めている。伊藤晃成先生からは、いまだに予測の難しい薬物性肝障害と重症薬疹（薬物過敏症）について、これまでの先生のご研究を交えながら非臨床での化合物リスク評価を実現するための取り組みと今後の展望をご紹介いただいた。以下に、先生のご講演内容を概説する。

薬物過敏症の発症には、HLAが重要な役割を担っているとされている。すなわち、これまでにHLAのリスク多型として318個もの多型が48薬物における過敏症の発症と関連していると報告されているとのことである（2022年現在）。HLAの役割はT細胞への抗原の提示である。薬剤過敏症では古典的にはハプテン説が提唱されてきたが、近年

ではpi-仮説やレパートリー変化仮説といったものも提唱されてきており、単純なものではないと考えられるようになってきている。HLAの多型があれば必ず発症するというものではなく、リスク因子の一つとしての位置づけであり、他の因子の関与も発症には必須であるとされる。

そこで、伊藤先生は、HLA導入マウスを用いた検討から、HLA多型に加えて免疫ブレーキに関与するPD1/CD4の解除（KOマウスを用いた解析）が発症には必須であることを見出された。また、皮膚に過敏症が出やすい機序に関しても、ケラチノサイトにおけるHLA多型依存的な薬物応答が発疹に関与している可能性を報告された。必ずしもモデルマウスの成績をそのまま臨床に外挿することは難しいが、HLA多型と薬物相互作用を起点とした免疫活性化に至る機序の解明には、HLA導入マウスのようなモデル動物は有用なツールとなり得るかもしれない。

また、このようなリスクHLAと薬剤との間に共通の類似した化学構造があるのではないかという仮説も提唱され、実際の解析結果も紹介いただいた。さらに、T細胞側にも課題があるとされ、その検証にはPBMCの活用が極めて有効であり、ドナーPBMCバンクの活用が普及しつつあるとのことである。

薬剤誘発肝障害においても、その予想は困難を極めている。実験的に肝障

害の再現は容易ではなく、多くのトライアルが行われてきていることをご紹介いただいた。

肝細胞障害を評価する一つの指標としてBSEP阻害が挙げられる。BSEPは、産生された胆汁酸成分を胆汁として胆管に送り出すポンプであるが、この阻害があると胆汁がうっ滞し、肝細胞毒性が発症すると考えられている。

またミトコンドリア毒性も肝細胞障害性を評価する一つの指標として挙げられる。ミトコンドリア毒性を評価するうえで、ヒト肝細胞を用いた評価が試みられてきたが、ロット差の存在、凍結によりミトコンドリア活性は著しく障害を受ける、長期暴露が難しいなどといった課題があった。このような課題を克服すべく多くの試みがなされてきており、ミトコンドリア機能維持を目的として3D培養やスフェロイド培養といった技術が進歩してきている。また、スフェロイド培養では、長期暴露も可能となっていており、毒性の検出感度も向上してきているとのことである。更に、免疫の要素を加味することで、予測精度はさらに向上するという研究も為されてきている。そこではPBMCを要素として試験系に付加する

ことで、より生体に近い環境の構築が試みられるようになってきているとのことであった。

このように、薬剤誘発性肝毒性を予測することは、創薬を手掛けるうえでは極めて重要な要素であることは事実であるが、多くの化合物をスクリーニングする創薬初期において、これら複雑な肝毒性評価を実施することは、費用、スループットの面から現実的ではないだろう。企業が開発初期に着目する因子として、BSEP阻害、ミトコンドリア毒性、反応性代謝物などでスクリーニングを実施していくことが現実的であろうとのことである。

今回、特異体質毒性研究といった新しい領域の動向をご紹介いただいた。そこでは、ヒト組織を活用することで、予測精度をさらに高める研究が進んできていることをご紹介いただいた。近い将来、このような研究が進むことで、既存薬剤の毒性予測が進み、より安全に使用できる環境が整ってくること、更には、創薬過程において新規薬剤の毒性予測に繋がることを期待したい。

(文責：あすか製薬株式会社 月見 泰博)

(3) シンポジウム

I. 吸収・分布・排泄研究最前線

- S1-1 経口吸収改善を目的としたプロドラッグ化へのアプローチ
清水 麻衣 (日本たばこ産業株式会社)
- S1-2 胆汁回収が可能なヒト肝細胞培養手法の構築と薬物胆汁中排泄予測への応用
荒川 大 (金沢大学)
- S1-3 The use of human-derived intestinal samples to understand the intestinal absorption of drugs
Veronika Rozehnal (Daiichi Sankyo Tissue and Cell Research Center Munich)
- S1-4 ヒト iPS 細胞を用いた BBB モデルの構築と輸送解析への応用
黒澤 俊樹 (帝京大学)

シンポジウム I では、「吸収・分布・排泄研究最前線」というテーマで、ADME の M (代謝) 以外で創薬・医薬品開発に向けた最新の研究紹介を意図した。吸収関係を企業から二演題、分布・排泄をアカデミアから二演題とした。

日本たばこ産業(株)の清水麻衣氏からは、同社でのプロドラッグに対する考えを「経口吸収改善を目的としたプロドラッグ化へアプローチ」という演題で紹介いただいた。プロドラッグ化は、消化管吸収性や薬効の持続性改善、副作用の軽減など多様な目的に用いられる有用な手法の一つであり、市販プロドラッグの中にはプロドラッグ化の目的を公開している場合もあるが、化合物選抜のプロセスの情報はい少ない。また、プロドラッグは代謝されて薬効体に変換されるが、変換を担う薬物代謝酵素の活性や基質特異性、発現分布に種差があり、動物実験で得られた *in*

vivo PK 情報からヒトへの外挿性は難しい。本発表では、市販品を用いた検討から *in vitro* 試験に基づいたプロドラッグ創出スキームを中心に紹介いただいた。市販プロドラッグとその活性体について、脂溶性 ($\log D$)、溶解性、膜透過性、ならびに代謝安定性を評価したところ、脂溶性の指標である $\log D$ には膜透過性と水溶性改善の開発目的別に明確な差が認められ、人工腸液を用いた溶解性評価は化合物の溶解性向上を評価する上で適するものと考えられた。代謝安定性試験のデータより、プロドラッグからの薬効体への変換に関して新たな指標として **conversion score** を創出し、種差に関する因子も導入することで、物性および動態学的特徴よりプロドラッグ創出スキームを構築した。構築したスキームを、市販プロドラッグと新規に合成した類縁体により検証した結果、本スキームにより市販

プロドラッグ体が除外することなく選別され、創出したスキームは、プロドラッグ戦略の合理的な進め方への応用が期待できる提案であった。

吸収に関するもう一演題としては、Tissue and Cell Research Center Munich (TCRM), Daiichi Sankyo Europe GmbH の Dr. Veronika Rozehnal から、手術残余のヒト消化管組織を創薬スクリーニングに有効に生かす実験系を構築してきた実績について「The use of human-derived intestinal samples to understand the intestinal absorption of drugs」という演題でご紹介いただいた。第一三共においては、かなり早い段階からドイツの HTCR (Human Tissue and Cell Research Foundation) という NPO 組織よりヒト検体の供与を受け、創薬評価への利用法の確立および実際の新薬の評価を TCRM で行った来た実績を有している。特に消化管吸収評価については、ヒト消化管組織断片を直接用いた Ussing chamber 法による透過性試験に取り組んできたが、組織の *viability* が維持できる期間が短いことが問題とされてきた。そこで次に、組織の細切切片 (*precision-cut intestinal slices*) を用いることで、組織の *viability* を 1 日程度にまで伸ばすことにより、代謝試験や誘導試験を実施することに成功してきた。但し、切片としての極性はないことから、トランスポーターを介した輸送実験ができず評価項目に限られる欠点があった。そこで最近では、ヒト

小腸検体より消化管オルガノイドとして培養を行い、CYP3A や P-gp の誘導試験を実施できるようになった。また、必要に応じて 2D 単層培養に展開することで、極性を考慮した輸送実験も可能となり、トランスポーターを介して透過するような薬物の透過性についても評価できるようになった事例を示した。今後、吸収の個体差の検討への展開等が期待される実験系であるといえる。

組織移行については、血液脳関門 (BBB) を介した薬物の脳移行性の新規評価系に関して、帝京大学薬学部の黒澤俊樹氏より「ヒト iPS 細胞を用いた BBB モデルの構築と輸送解析への応用」という演題で紹介いただいた。BBB の透過性の確保は、中枢疾患治療薬の脳内濃度を薬効が発揮される濃度に維持するため、最も重要なポイントであり、それ故、前臨床段階において BBB 透過性の正確な予測が求められる。一方、BBB は単なる強固な細胞層としての物理的な透過障壁になっているのみならず、数多くの取り込み・排出トランスポーターの機能による障壁も存在することから、*in vitro* 試験による透過性を検討する際には、これらの発現/機能を包括的に維持したような細胞系が必要とされる。これまで、そのような条件を満たすヒト BBB 細胞はなかったが、演者らは、ヒト iPS 細胞由来脳毛細血管内皮細胞 (hiPS-BMECs) に着目し、トランスポーター発現量が P-gp など一部の例外を除き概ねヒト単離脳毛細血管における発現と一致することを明らかに

してきた。さらに、P-gp の遺伝子発現が低い点を克服すべく、hiPS-BMECs に P-gp 遺伝子を外来的に導入した細胞の構築を行い、P-gp 基質の排出輸送も再現することに成功してきた。また、MPS 技術を応用して、MIMETAS の OrganoPlate を用いて、培地の灌流条件下で 3D 管状に hiPS-BMECs を培養することにも成功しており、今後、共培養系の構築等更なる実験系の高度化が期待される技術を紹介いただいた。

排泄過程については、胆汁中排泄解析に向けた新規手法を金沢大学医薬保健研究域の荒川大氏より「胆汁回収が可能なヒト肝細胞培養手法の構築と薬物胆汁中排泄予測への応用」として紹介いただいた。多くの薬物の胆汁中移行性評価は、ヒト *in vivo* 試験が困難であるため、動物試験に頼るのが現状である。*In vitro* 試験法であるサンドイッチ培養肝細胞は代謝酵素とトランスポーターの発現が維持され、長期培養も可能なため肝動態評価に 20 年以上利用されている。しかし、胆管腔が肝細胞間に形成されるため、排泄物の蓄積や胆管腔破壊のためのカルシウム除去下での処理の影響などや、胆汁中に移行した薬物自体を直接測定できないという課題がある。このような課題を克服できる系として本発表では、細胞間に形成される胆管腔を、肝細胞と培養器材表面との間に形成されるように誘導することで、Caco-2 細胞のような透過試験手法で血管側から胆管腔側への移行性を評価するという手法が紹介さ

れた。肝細胞同士が接する面に胆管腔が形成されることから、細胞接着因子として Claudin タンパク質に着目し、Claudin タンパク質をトランスウェル培養フィルター上にコーティングすることでフィルター培養面を肝細胞表面様とし、培養した肝細胞と培養フィルター間に胆管腔を誘導するという手法である。培養した肝細胞全てがフィルター側に胆管腔を形成するには至っていないが、肝臓特有の OATP など血管側膜トランスポーターと MRP2 や BSEP など胆管腔側膜トランスポーターが血管側膜と胆管腔側膜に各々局在発現する肝細胞が得られた。さらに、血液側に相当するドナー側に薬物を添加後、胆汁中側に相当するアクセプター側への一方向性輸送が再現され、胆汁中内への移行量を時間依存的に測定できる系が樹立された。薬物代謝酵素の発現もサンドイッチ培養肝細胞と同程度以上維持されること、得られた透過性から外挿した *in vitro* 胆汁中排泄クリアランスは、ヒト *in vivo* での胆汁中排泄クリアランスと関連することも示され、サンドイッチ培養肝細胞の欠点を克服した胆汁中排泄評価系として期待できる *in vitro* 培養手法として紹介された。

以上、本シンポジウムでは薬物の吸収・分布・排泄の評価手法が紹介され、実りあるものとなった。

(文責：北里大学 前田 和哉
金沢大学 玉井 郁巳)

II. 代謝研究最前線

- S2-1 **機能解析から紐解かれたnon-P450酸化・還元酵素の新たな特徴**
深見 達基 (金沢大学)
- S2-2 **医薬品研究開発におけるNon-CYP代謝研究**
～還元および加水分解を含むマルチ代謝経路およびその種差の解明～
牧野 智恵 (第一三共株式会社)
- S2-3 **エステル型プロドラッグの加水分解における α_1 -酸性糖タンパク質の関与と種差に関する研究**
河野 健太 (小野薬品工業株式会社)
- S2-4 **核酸医薬品のCYP阻害評価**
池田 和美 (田辺三菱製薬株式会社)
- S2-5 **薬剤性肝障害評価におけるシトクロムP450阻害試験の有用性**
吉成 浩一 (静岡県立大学)

はじめに

本学術年会においては、「吸収・分布・排泄」「代謝」「毒性」及び「ニューモダリティーADMET」についてそれぞれシンポジウムが生まれ、本シンポジウムIIでは、代謝研究の最近のトピックスを取り上げた。セッションの企画においては、近年の医薬品開発においてその重要性が増しているシトクロムP450以外の酵素 (non-P450) による代謝研究を中心とし、大学における基礎・応用研究から、企業に置ける医薬品開発過程で見出された興味深い事象について、5名の演者にご講演いただいた。「代謝」というキーワードは「毒性」や「ニューモダリティー」とも密接に関連していることから、講演4及び5ではそれらの融合的な内容の講演となった。

【S2-1】深見 達基 先生

最初の講演として、本シンポジウムの中心的話題であるnon-P450代謝において、我が国の当該分野の研究をリードする成果を挙げられている深見先生に「機能解析から紐解かれたnon-P450酸化・還元酵素の新たな特徴」というタイトルで、最近の研究成果をご講演いただいた。Non-P450代謝研究においては、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼやアルデヒドオキシダーゼ/キサントキシダーゼの研究が先行し、その理解は進んできたが、深見先生のグループは、その医薬品代謝への寄与が明確ではなかったアルドケト還元酵素 (AKR) や短鎖型脱水素酵素/還元酵素 (SDR)、アルコール脱水素酵素などの医薬品代謝への寄与について、ヒト組織由来サンプルや組換え酵素、阻

害薬や相関解析等を上手く組み合わせて利用し、複数の医薬品について、これまで明らかになっていなかったこれら酵素の代謝への関与を明らかにされている。その解析手法も含めて、これからの医薬品代謝研究において重要な知見、方法論をご提示いただけた。

【S2-2】 牧野 智恵 先生

お二人目の牧野先生には、「医薬品研究開発におけるNon-CYP代謝研究～還元および加水分解を含むマルチ代謝経路およびその種差の解明～」と題して、製薬企業におけるnon-P450研究について、自社の開発化合物での事例をご紹介いただいた。GPR119アゴニストのDS-8500aは、分子内に1,2,4-オキサジアゾール環及びアミド構造を有し、前者の開環反応及びアミド加水分解反応がnon-P450酵素により触媒される。本発表では、ヒト、サル及びラットの*in vivo*マスマランス試験において、1,2,4-オキサジアゾール環が開環した代謝物の生成には大きな種差があり、ラットに比べてヒトやサルで速いこと、さらに、アミド加水分解の責任酵素は、研究の進んでいるカルボキシルエステラーゼやアシルアセタミドデアセチラーゼではなく、脂肪酸アミド加水分解酵素2 (FAAH2) であること、そしてこの酵素活性も、ラットに比べてヒト及びサルで高いことをご紹介いただい

た。脂肪酸アミド加水分解酵素は創薬標的として注目されている分子であるが、この酵素が医薬品の加水分解にも関わること、またその活性に種差があることは、プロドラッグを含めた医薬品のnon-P450研究を行う上で興味深い知見であると思われた。

【S2-3】 河野 健太 先生

河野先生には、「エステル型プロドラッグの加水分解における α_1 -酸性糖タンパク質の関与と種差に関する研究」と題して、引き続き加水分解反応に関して、自社化合物での研究事例をご紹介いただいた。本発表で紹介いただいたONO-2160は、レボドパの体内動態における問題点を克服するために開発されたプロドラッグであり、レボドパの2つのフェノール性水酸基がエステル化された化合物である。ヒト血漿と様々な加水分解酵素阻害薬を用いた研究から、この反応は典型的な加水分解酵素やアルブミンによるものではないことが分かり、最終的に α_1 -酸性糖タンパク質 (AGP) が責任酵素であること、そして、AGPの2つのバリエーションのうちF1*S体がA体に比べて著しく高いONO-2160加水分解活性を示すことが示された。また、AGPは急性期タンパク質であり、そのレベルは炎症により増強することから、病態時の活性変動の可能性についても言及されていた。アルブミンの加水分解活性については多くの

研究があるが、AGPの医薬品代謝への寄与についてはほとんど解析が進んでおらず、AGPのエステル型プロドラッグの代謝への寄与とその活性の個人間、個人内変動についてのさらなる研究が必要であると感じられた。

【S2-4】池田 和美 先生

「核酸医薬品のCYP阻害評価」と題して、田辺三菱製薬株式会社の池田和美先生にご講演いただいた。2022年に、FDAよりガイドライン案として「Clinical Pharmacology Consideration for the Development of Oligonucleotide Therapeutics Guidance for Industry」が提案され、基本的に核酸医薬品は低分子医薬品の薬物相互作用ガイドラインに従うことが明記されているが、核酸医薬品の低分子医薬品との薬物動態特性の違いから、核酸医薬品の*in vivo*薬物相互作用を低分子医薬品で構築されている評価方法から外挿することが困難である点が示された。特に、核酸医薬品の細胞内不均一性から、P450阻害評価における評価系や試験条件決定には、より考慮が必要で、場合によってはP450阻害ポテンシャルの過大評価や過小評価につながる恐れがあることを指摘されていた。

核酸医薬品は、その物性の影響もあり、その肝ミクロソーム系や肝細胞系などの試験系の選択や、そのセット濃度の考え方に注意が必要である。今後、

核酸医薬品の臨床における薬物間相互作用を避ける上で、実例とともに、最適な試験系や*in vivo*を推定するときの考え方が定まってくることに期待をしたい。

【S2-5】吉成 浩一 先生

「薬剤性肝障害評価におけるシトクロムP450阻害試験の有用性」という演題で、静岡県立大学の吉成浩一先生にご講演いただいた。医薬品の開発中止や市場撤退の主要原因となっている薬剤誘発性肝障害（drug-induced liver injury: DILI）の予測法として、先生のグループは米国FDAのDILIrankデータセットを利用して、主要なヒトP450分子種に対する阻害作用を評価したところ、CYP1A1とCYP1B1との反応性が統計学的に有意にDILI発症リスクと関連していることを見出された。CYP1A1やCYP1B1は肝臓での発現量は低く、医薬品の肝代謝への関与も小さいことから、これまでも薬物相互作用の観点では評価されることがほとんどなかったが、これらの阻害評価系がDILIのリスク評価に有用である可能性を示された研究であった。この関連性についての詳細は現在研究中とのことであったが、これらのCYPが芳香族炭化水素受容体（AHR）の内因性リガンドの代謝に関わっていることが知られていることから、この阻害がAHRシグナルを攪乱するメカニズムによるものである可能

性も話されていた。DILIの新たな評価系の可能性が示され、今後の研究によってその理由も明らかにされていくことが大いに期待される発表であった。

おわりに

代謝研究は、近年の製薬企業における創薬スクリーニングでのシトクロムP450代謝回避のプロセスの導入により、開発段階または市場に出る薬物がP450以外の代謝酵素で代謝される機会が多くなり、non-P450代謝の研究が活発になっている。今回は還元酵素や加水分解酵素に加え、血漿中での α 1-酸性糖タンパク質の代謝への関与も発表され、代謝という生体防御機能の複雑さに興

味をそそられた。また、最近の創薬におけるトレンドが低分子医薬品から核酸のような他のモダリティへ変更になっているが、それらニューモダリティの薬物相互作用回避のためのアプローチについても、新たな視点が必要になってきていることがわかった。

今後も新たな代謝のメカニズム、新たなモダリティの代謝、代謝酵素を介した毒性予測に対する研究の発展が期待されるシンポジウムであった。

(文責：静岡県立大学 吉成 浩一
第一三共株式会社 渡邊 伸明)

III. 毒性研究最前線

- S3-1 毒性研究におけるヒト iPS 細胞の応用
清川 順平 (中外製薬株式会社)
- S3-2 安全性評価における MPS の現状と期待
奈良岡 準 (アステラス製薬株式会社)
- S3-3 不死化細胞によるヒト脳モデルで新たな創薬非臨床試験法を探る
降幡 知己 (東京薬科大学)
- S3-4 臓器特異的血管によるオルガノイドプラットフォーム技術の発展と応用
佐伯 憲和 (東京医科歯科大学)

はじめに

創薬研究において、動物試験結果からの予見だけではヒトでの安全性評価には限界があり、ヒト試料等を用いた評価が欠かせない。既に、多くの評価系が構築され実際の創薬フローに組み込まれているが、近年の iPS 細胞や Microphysiological System (MPS) を用いた評価系の登場により、予見精度は格段に向上したと言っても過言ではない。産学官による連携も進んでおりレギュレーションも整備されつつある。本セッションでは、これら評価系の活用の現状と課題、精度・生産性向上、実利用が期待される新たな評価系の構築状況など、創薬での安全性評価における将来展望も含めて4名の先生方にご講演いただいた。

【S3-1】 清川 順平 先生

医薬品の非臨床安全性研究では、毒性ポテンシャルの検出やメカニズムの理解に基づく毒性リスク評価を通じて、有望な開発候補品の選択に加えて、得られたデータから臨床試験における安全性リスク管理策の策定を担っている。その中において、*in vitro* での評価は重要な役割を果たすが、ヒトへの外挿性を高めるためのヒト由来細胞株やヒト初代培養細胞は、その機能が不十分、入手面のハードルなどが課題であった。2007年の iPS 細胞作製の発表以降、同細胞の活用検討が様々な分野でなされ、

産学官での活発なコンソーシアム活動により創薬現場への実装が検討され実応用が進められている。今回の講演では、中外製薬での安全性評価（心毒性、免疫原性、生殖発生毒性）での iPS 細胞の活用事例について評価系構築の経緯も含めて紹介された。

心毒性評価では、シート状の心筋に分化させた iPS 細胞を用いた評価系を構築し、系構築に当たってはモルモットランゲンドルフ試験との結果比較により妥当性を検証した。iPS 細胞を用いて臨床で問題となる薬物を正しく評価できているが、Ca チャネルに影響を及ぼす薬物群を iPS 細胞に処置すると強めのスコアになるとのことであった。免疫原性評価では、樹状細胞に分化させた iPS 細胞を用いた評価系を構築した。抗体医薬の開発では開発候補抗体がターゲット以外の経路を介して免疫原性を示さないことが重要視されるため、都度採取した PBMC から調製した樹状細胞での評価では試験間での結果にバラツキが認められるが、iPS 細胞を用いることで安定した結果が得られているとのことであった。生殖発生毒性評価においては、iPS 細胞の分化過程での SOX17 発現量を指標とした評価を行っている。ES 細胞を用いた評価では形態的变化をとらえる定性的な評価であったが、定量的な評価が可能となった。70%阻害濃度 (ID30) とラットで生殖発生毒性が認められた用量での Cmax

との間に相関性が認められることから、ポテンシャルの強弱だけでなくマージンを論ずる際にも本評価系を有効活用しているとのことであった。

今後は、ヒト iPS 細胞と MPS 技術を組み合わせることで、従来の *in vitro* モデルでは評価できなかった生体反応に対しての新たなアプローチも期待される。フロアからは、共培養による系構築、クライテリア設定や意思決定の実際、当局申請への活用など、幅広い質問コメントがあり、製薬企業における実態についての参加者の高い興味を窺い知ることができた。

【S3-2】奈良岡 準 先生

本講演で紹介する MPS はマイクロ流体デバイスを用いて作製された微小空間に生体 (*in vivo*) に近い培養環境を再構築した *in vitro* 培養系のことを指すが、その定義はグローバルには統一されていない。FDA は単細胞系、共培養系、オルガノイドなども含めて広範囲な *in vitro* 評価系の総称を MPS と考えている。

MPS を用いて評価される疾患や臓器は多岐に渡り多くの報告があるが、製薬企業においても、安全性、薬物動態、薬理、製剤について幅広いステージ（探索段階～市販後）で活用されている。この背景には、モダリティ多様化や動物実験での評価が難しい課題が増えたことに加えて動物実験の 3R 推進も

ある。また、MPS を活用した場合のコスト試算では研究開発費の削減に寄与するとも報告されているとのことであった。

欧米製薬企業は IQ コンソーシアム (International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development) 内の MPS Affiliate の 5 つのチームで FDA などと連携して医薬品開発における利用促進に向けて活動している。具体的には、各社へのサーベイ、ワークショップ開催、標準化のためのパイロット試験の実施、オピニオンペーパーの作成などを展開している。また、MPS に関する国際学会も組織され、規制当局の受け入れに向けた活動がより一層活発になることが期待される。

日本においては、2017 年に経産省による AMED-MPS 事業が始まり、医薬品開発での利用に向けて取り組みが開始され、第 2 期目となった現在では国内企業 30 社が参加し、関係団体とも連携しながら評価系としてのミニマムコンセンサス形成に向けて活動を推進しているとのことであった。

FDA は MPS を Drug Development Tool (DDT) の一つと考え、Qualificationを進めるための DDT 認証の Pilot Program を実施しており、昨年の米国議会で医薬品の承認申請に動物実験を必須としないことを記した FDA 近代化法 2.0 が可決された。実際に有効性を示すデータの一部として MPS のデ

ータを用いて IND 申請を行ったとの海外製薬企業からのニュースリリースもあり、活用が一層促進されるものと思われる。これに加えて製薬企業からの情報発信も活発で、スフェロイドと MPS とのデータの比較や肝毒性種差（動物実験では見られなかったことがヒト MPS で認められた）検討、マーカーとしてのアルブミン産生についての検討などデータが蓄積されつつある。

今後、デバイス素材改良（薬剤によっては吸着が認められる）、センサーチップでの超高感度分析、非破壊での高解像度撮像、臓器間連関を加味したシステム開発など、技術伸展が期待される。一方で、新しい技術が生まれると、テクノロジードリブンでの技術活用が推進されることが多いが、MPS のような多因子で構成される技術の場合は、COU (context of use) に基づいて活用することがポイントであり、その意味で、製薬企業での緻密な研究戦略の策定のもと活用することが重要になってくると締めくくられた。会場からも、MPS への誤解解消の必要性やコンソーシアム（オープン）と個社（クローズド）の使い分けなどに関しての質問があり COU に添った課題整理が必要と感じた。

【S3-3】降幡 知巳 先生

中枢神経系疾患に対する治療薬の非臨床試験では、ヒト血液脳関門を透過

し、かつヒト脳に安全で効果のある薬物を見出すことが求められる。種差の問題で動物実験のみからヒトへの外挿は難しく、BBB 透過性、脳神経組織への影響を適切に評価可能なヒト脳モデルの構築が期待されている。この問題に対して演者らは、ヒト脳由来の不死化細胞を独自に樹立し、生体模倣システムの技術を取り入れながら、中枢神経系疾患治療薬の非臨床試験に応用できるヒト脳モデルの開発に取り組んでいる。

具体的には、ヒトの脳毛細血管内皮細胞の初代培養細胞に温度感受性の不死化遺伝子を導入し、不死化細胞を樹立した。同様に、血管内皮細胞を裏打ちし、BBB の機能を高める役割を持つヒトペリサイト、ヒトアストロサイトでも不死化細胞を樹立した。最終的にこれら3種の細胞を用いて階層スフェロイドを構築すると、従来法の平面培養に比べ、BBB のバリア機能に関連する細胞間接着因子、MDR1 等の各種トランスポーター、トランスサイトシスの受容体などの発現が高まり、局在も生体のそれを反映していたとのことであった。興味深いことに、このスフェロイドでは、外側にヒト不死化脳毛細血管内皮細胞、その内側にヒト不死化ペリサイト、さらにその内側にヒト不死化アストロサイトが位置する。*in vivo* とは逆の階層となっているため、

培地に薬物を添加してスフェロイドへの取り込みを調べることで、簡便に脳への移行性を評価できる。低分子薬物はもちろん、抗トランスフェリン受容体抗体や環状ペプチドを用いたトランスサイトーシス実験からも、本スフェロイドは生体 BBB が持つ多様な輸送機能を忠実に再現していることが示された。

後半では、ヒト不死化アストロサイトをを用いた薬効・毒性に関する最新の話題が紹介された。脳における薬効・毒性は、*in vitro* と *in vivo* の関連付が動態に比べてより複雑で、難しい部分が多い。動物でも同様の *in vitro* モデルを作製し、*in vivo* での薬効、毒性と比較を重ねることで本モデルの外挿性が担保されていくと考えられる。前半の動態モデルに比べると探索的段階にはあるとのことだったが、新たな非臨床試験ツールとしての広がりをも十分に期待させる内容であった。

創薬現場に *in vitro* 試験を導入する際には、用いる細胞の基本性能の高さも必要だが、安定性・再現性も重要である。紹介された系はいずれも特殊な機器や技術を必要とせず高い機能が得られているようであり、医薬品開発に携わる研究者の目にもユーザーフレンドリーなツールに映ったのではないだろうか。

【S3-4】佐伯 憲和 先生

MPS 技術の一つに流路を利用した灌流培養系があるが、演者らが取り組むのは血管そのものを含む組織オルガノイドである。講演では肝臓内の部位特異的な血管配置を再現した肝オルガノイドが紹介された。臓器はそれぞれが解剖学的、機能的にユニークな特徴を有する特異的な血管が存在し、各組織機能の発現を支えているが、特に肝臓ではゾーン 1 から 3 にかけて門脈・類洞・中心静脈が順に肝細胞と接している。肝臓の代謝・解毒・免疫機能を生理的に評価・解析する上では、これら構造情報を反映した細胞の配置が必要不可欠と考えられるものの、これまで *in vitro* のモデル系で組織特異的な血管を誘導し、肝細胞を含んだまま 3 次元構築した例はなかった。今回、胎児期臓器血管発生プロセスにおけるシングルセル遺伝子発現推移を基に、ヒト iPS 細胞 (hiPSC) から、肝類洞の血管内皮前駆細胞である静脈系造血内皮細胞を誘導し、肝類洞内皮の複数の特徴 (遺伝子・表面マーカー発現や有窓構造) を持つ血管内皮細胞へと成熟させるプロトコルを確立した。気相液相平面下において細胞外マトリクスによる境界条件を再現した IMALI (Inverted Multilayered Air-Liquid Interface) 培養法を考案し、複数種の

血管内皮細胞を組み込むことで、階層的な血管構造を有する次世代型の hiPSC 由来肝臓オルガノイドを得ることに成功した。血管内皮前駆細胞はオルガノイド内で血管内皮ネットワークを自己組織化し、Wnt シグナルによる多細胞クロストークを介して肝細胞数の長期維持に寄与しているとのことであった。ゾーン特異的な血管構造の形成に伴い、オルガノイド内の肝細胞には *in vivo* で見られるようなゾーン特異的な発現パターンの違いも認めた。血流のない実験条件下において、*in vivo* と類似したゾーン特異的な遺伝子発現の違いが見られていることも非常に興味深かった。類洞血管系の成熟化に伴い、凝固・補体をはじめとした肝臓の機能的タンパク質の合成能も飛躍的に高まり、実際に回収したオルガノイド培養上清を血友病 A モデルマウスに投与すると、重度の出血表現型が改善した。血友病の治療では一般に凝固因子の補充療法が行われるが、現状は頻回投与が必要であり、凝固因子のインヒビター誘導に伴う治療抵抗群の出現が問題となっている。理想は1回の投与で持続的な凝固効果が得られることである。血友病モデルマウスに本オルガノイドを移植すると、止血能が改善し、1回の移植で少なくとも20週まで第8因子の産生が体内で持続するとの驚くべきデータも示されていた。

ここで作製された肝オルガノイドは、例えば、上で述べたような凝固障害に対する機能性タンパク質の供給リソースとしての臨床応用、臓器特異的な血管発達における発生的知見の探索、より高次の肝臓機能を反映した非臨床薬効・毒性評価ツールとしての活用など、様々な場面での応用が期待される。

おわりに

In vitro 毒性評価ではヒト臨床で見られる毒性機序を反映する系が望まれる。この点、機能の高さ故に（生体内に近いという意味）、初代培養細胞を利用した評価がより重視される傾向がある。一方で、非臨床での毒性評価、特にスクリーニング利用においては、ロット供給の不安定さ、培養に伴う機能変動などの問題がある。今回紹介された iPS 細胞由来細胞や初代培養細胞の不活化細胞と独自の MPS 技術を組み合わせた系は、この問題の解決に大きく貢献する可能性がある。日本発の優れた系が創薬現場における標準法として普及していくことを強く望むが、そのためにはプロトコールの標準化、企業の枠を超えたデータ共有、産学官での継続的な議論と意見集約の場がますます重要になっていくだろう。

（文責：千葉大学 伊藤 晃成
田辺三菱製薬株式会社 水内 博）

IV. ニューモダリティ—ADMET最前線

- S4-1 核酸医薬品の非臨床安全性評価について**
平林 容子 (国立医薬品食品衛生研究所)
- S4-2 核酸医薬品の体内動態評価における課題と展望～真のPK/PDに迫るためのADME評価法～**
岩崎 慎治 (武田薬品工業株式会社)
- S4-3 AAVを利用した遺伝子治療研究開発におけるADME研究の進展と今後の展開**
松本 明宏 (アステラス製薬株式会社)
- S4-4 新規モダリティ医薬品の免疫毒性評価の現況と課題**
松村 匠悟 (アステラス製薬株式会社)

はじめに

2020年代に入り、ニューモダリティと総称される新たな創薬シーズを医薬品として開発する動きが一段と加速している。ライフサイエンス研究においても、アカデミアの基礎研究と企業の実用化研究の双方が両輪をなす形でこの大きな創薬スキームの転換期を突き進んでいると言えよう。この時代の変革期に合わせるように規制当局の動きも活発化している。このように、産官学がそれぞれの視点からニューモダリティの医薬品開発に取り組み、国内でのブレークスルーに期待を寄せながら活動を進めている。本セッションでは、核酸医薬品に関する当局の規制状況と企業における実用化研究の最前線の両面から4名の演者の先生をお招きし、我が国におけるニューモダリティ戦略の現状と展望についてご講演いただいた。

【S4-1】平林 容子 先生

本セッションの皮切りとして、国立医薬品食品衛生研究所の平林容子先生

にオリゴヌクレオチド製剤（以下、核酸医薬品）の非臨床安全性評価に関する国内外の動きについてご講演いただいた。

ポスト抗体医薬品の筆頭格として核酸医薬品の研究開発が全世界で活発に進められている。この潮流に対応すべく、国内の規制動向として、ICH S6の活動がバイオ医薬品を対象として2008年から始まった。バイオ医薬品開発のケーススタディの調査が進む中で、企業の創薬研究現場での核酸医薬品の新たな潮流が起こり、当該医薬品に関する規制動向を調査担当するHS研究班も発足させて議論を重ね、2014年より核酸医薬品がICH S6の対象に追加されるまでの経緯を丁寧にご説明いただいた。この活動で調査された多くのケーススタディが報告されたものの、ガイドライン化には時期尚早との判断が当時下された所に核酸医薬品開発における課題の大きさや規制化への道のりの難しさを感じさせた。しかしながら、世界に先駆けて国内指針が取り纏められたこ

とはまだ記憶に新しく、国内における核酸医薬品に関する規制の初動が速かったことを改めて認識できた。現時点では、アプタマーやデコイになども調査研究の対象になっているが、mRNAやゲノム編集には適用されていないとのことであり、核酸医薬品の多様化への対応も今後検討されるであろう。

一方、核酸医薬品で問題視される毒性には、標的以外におけるハイブリダイゼーションが狭義の意味でのオフターゲット毒性として扱われている。この毒性は動物モデルでは再現できないものであり、*in silico*を用いた予測なども盛んに研究されている様であるが、解析上の限界もあり、継続議論が必要であるとのことであった。核酸医薬品には、生体内での安定性を向上や生体膜透過などの目的のために、種々の化学修飾が施されることが前提になっていることから、純粋なバイオ医薬品としてだけの考慮では十分でなく、低分子医薬品の様な合成品としての考慮なども重要になってくるとも述べられた。

核酸医薬品については、まだまだケーススタディの蓄積や、データベースの整備が必要とのことであり産官学の連携は益々重要になってくると思われる。引き続き、今後の当該領域の規制動向に注目していきたい。

【S4-2】松村 明宏 先生

本講演では、新規モダリティ医薬品の免疫毒性評価について、核酸、ウィルス (AAV) および細胞医薬 (CAR-T) に焦点をあて、それぞれについての評価手法現況と課題について、事例を交えながら紹介された。

核酸医薬品の毒性課題の中で、Toll-like receptor (TLR) を含むパターン認識受容体を介した自然免疫の活性化は、アンチセンス、siRNA、アプタマーなど様々ある核酸医薬に共通する事象で、臨床における免疫関連副作用の要因となりうると考えられる。ご講演では、既に明らかとなっているパターン認識受容体の認識機構をふまえた評価系を確立・拡充し、創薬の早期段階から活用することでそのリスクを適切に評価し、リスク低減措置につなげることが重要と述べられており、その取り組み事例として、ヒトTLR9発現レポーター細胞を用いたアッセイやヒト末梢血を用いた自然免疫誘導能評価系 (アステラス製薬における検討事例) が紹介された。

AAV については、カプシド蛋白や transgene に対する免疫原性、ベクターゲノムによる自然免疫誘導やカプシドに起因すると考えられる補体活性化など種々の免疫毒性課題がある。ご講演では、pDC に抗カプシド抗体存在下で AAV を暴露すると免疫細胞から I 型 IFN が産生される事例、AAV2 を感染させた肝細胞株が細胞障害性 T 細胞により障害される現象を *in vitro* で再現した事例が紹介され、これらの系が非臨床での AAV による免疫毒性評価系に応用可能かもしれないと述べられていた。

ご講演の終盤では、CAR-T 細胞の免疫毒性評価のご紹介がなされた。投与後に生体内で CAR-T 細胞自身から産生されるサイトカインに起因すると考えられる CRS や ICANS 等の有害事象が報告されており、その発症及び重篤化にはマクロファージからの IL-1 や IL-6 の産生が大きく寄与していると考えら

れる。ご講演では自己 CAR-T による CRS や ICANS の毒性評価系として *Ex vivo* 共培養モデル、免疫系ヒト化マウスモデル等種々のモデルが紹介され、個々の系の利点と限界について概説されていた。

ご講演の最後に先生がまとめられていたように、上記の新規モダリティ医薬品特有の免疫毒性については様々な評価系が検討されているものの、未だスタンダードな手法は確立されていない。今後、本学会等での議論や産官学連携での研究が進展することで、より適切にヒトでのリスクを評価できるようになることを期待したい。

【S4-3】岩崎 慎治 先生

本講演では、企業における核酸医薬品の開発研究現場における課題と展望について、岩崎慎治先生から社内事例を交えてのご紹介をいただいた。

一般に、低分子医薬品においては薬物動態と薬理作用の関係性の解析 (PK/PD 解析) は、血液 (血漿) 中薬物濃度もしくは標的となる臓器中濃度と期待される薬物の作用の相関性を評価することが基本となる。一方で、核酸医薬品においては細胞膜や核膜の透過性、さらには標的 DNA への結合が律速となっている場合があり、従来の解析手法が成立しない事例が多く、PK/PD 解析の障壁となる可能性について解説いただいた。新たな薬物動態研究の様相として「微小空間薬物動態 (マイクロ PK)」と称した研究プラットフォームとして、マイクロ PK、高感度薬物分析および M&S を挙げて、体系的に且つ戦略的なアプローチを具体的にご紹介いただいた。さらに今後は、ドラッグデ

トフォームの社内構築を進めているとのことであった。実際に、モデル医薬品を用いて臓器中ではなく細胞核内の薬物濃度に対する標的遺伝子のノックダウン効果を見たところ、より両者の相関性が高いことを実例として示されていたのは聴衆の関心を惹いていた。また、中枢作動性を狙った核酸医薬品の場合、髄腔内投与が投与経路として選択される場合が多いが、投与後の脳内挙動や分布特性の詳細は解明されていない。そこで組織透明化技術に光シート顕微鏡を組み合わせることで、アンチセンスオリゴヌクレオチドを脳室内及び髄腔内投与後の分布を詳細に可視化して解析し、いずれの経路でも投与後は脳動脈内周辺への集積が見られたとのことであった。脳内におけるバイオ医薬品の挙動には、リンパ系体液の流れによる分布や動脈内周辺で構成される細胞層からの排泄などが可能性として議論されているが、今回紹介いただいた実験結果はその議論にもインパクトを与えるものと感じた。さらに、超解像顕微鏡を用いて核内への薬物移行なども検討されており、かなり研究プラットフォームが進化していることを窺わせた。

また、これら詳細な薬物挙動の解析をさらにトランスレーショナル研究へと発展させるべく、モデリング&シミュレーション (M&S) への適用を図っており、投与設計に重要な情報を与えるとのことであった。このように、核酸医薬品の研究開発を加速させる要点リバーシシステムの開発とその評価法などへの取り組みなど、核酸医薬品開発の多様化への対応が薬物動態研究には重要であるとも述べられ、当該領域

の更なる創薬研究のブレークスルーを予感させるご講演であった。

【S4-4】松村 匠悟 先生

本講演では、新規モダリティ医薬品の免疫毒性評価について、核酸、ウィルス（AAV）および細胞医薬（CAR-T）に焦点をあて、それぞれについての評価手法現況と課題について、事例を交えながら紹介された。

核酸医薬品の毒性課題の中で、Toll-like receptor (TLR) を含むパターン認識受容体を介した自然免疫の活性化は、アンチセンス、siRNA、アプタマーなど様々ある核酸医薬に共通する事象で、臨床における免疫関連副作用の要因となりうると考えられる。ご講演では、既に明らかとなっているパターン認識受容体の認識機構をふまえた評価系を確立・拡充し、創薬の早期段階から活用することでそのリスクを適切に評価し、リスク低減措置につなげることが重要と述べられており、その取り組み事例として、ヒト TLR9 発現レポーター細胞を用いたアッセイやヒト末梢血を用いた自然免疫誘導能評価系（アステラス製薬における検討事例）が紹介された。

AAV については、カプシド蛋白や transgene に対する免疫原性、ベクターゲノムによる自然免疫誘導やカプシドに起因すると考えられる補体活性化など種々の免疫毒性課題がある。ご講演では、pDC に抗カプシド抗体存在下で AAV を暴露すると免疫細胞から I 型 IFN が産生される事例、AAV2 を感染させた肝細胞株が細胞障害性 T 細胞により障害される現象を *in vitro* で再現した事例が紹介され、これらの系が非臨床

での AAV による免疫毒性評価系に応用可能かもしれないと述べられていた。

ご講演の終盤では、CAR-T 細胞の免疫毒性評価のご紹介がなされた。投与後に生体内で CAR-T 細胞自身から産生されるサイトカインに起因すると考えられる CRS や ICANS 等の有害事象が報告されており、その発症及び重篤化にはマクロファージからの IL-1 や IL-6 の産生が大きく寄与していると考えられる。ご講演では自己 CAR-T による CRS や ICANS の毒性評価系として *Ex vivo* 共培養モデル、免疫系ヒト化マウスモデル等種々のモデルが紹介され、個々の系の利点と限界について概説されていた。

ご講演の最後に先生がまとめられていたように、上記の新規モダリティ医薬品特有の免疫毒性については様々な評価系が検討されているものの、未だスタンダードな手法は確立されていない。今後、本学会等での議論や産官学連携での研究が進展することで、より適切にヒトでのリスクを評価できるようになることを期待したい。

おわりに

本シンポジウムでは、ニューモダリティの薬物動態ならびに安全性評価について、レギュラトリー及び製薬企業の立場から最先端の研究に取り組まれている4名の先生にご講演いただいた。本年会の最終のシンポジウムであったが、いずれのご講演においても大変活発な討論が展開され、本研究領域に対する参加者の関心の高さが窺えた。一口にニューモダリティと言っても、核酸、細胞、ADC、ウィルス・非ウィルス性遺伝子治療等々様々であり、また

個々の薬物動態・毒性についてはまだまだ未解明な点が数多く残されている。特にこれらニューモダリティ創薬の不確実性を高める大きな要因として、免疫系をはじめとする種差の存在は大きい。その意味で、本研究機構が推進するヒト組織の利活用推進が、本領域の研究の更なる進展の鍵となると思われる。昨年度の学術年会のテーマでもあった MPS 系や、本シンポジウム内でも紹介された微小環境の可視化技術ならびにこれにもとづく新規の数理解析

(PKPD 解析) 手法も併せて相補的に積極活用していくことでニューモダリティの ADMET 研究が更に発展し、本邦からの革新的医薬品創出が進んで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)

(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。本年は完全対面開催となり、上條記念館 1 階ホワイエに 23 題のポスターを掲示し、発表者と年会参加者との活発な質疑応答が行われました。

そして、第 30 回 HAB 研究機構学術年会のベストポスター賞は 7 名の選考委員による厳正な審査の結果、最優秀ポスター賞に橋本 芳樹さん (東京大学大学院 薬学系研究科)、優秀ポスター賞に佐藤 怜さん (金沢大学 医薬保健研究域薬学系) 風岡 顯良さん (千葉大学大学院 薬学研究院) 下村 和也さん (金沢大学 医薬保健研究域薬学系) がそれぞれ選出されました。

ポスター演題

(ベストポスター賞：*最優秀賞、**優秀賞)

- PY-01 毛細胆管形成と高代謝機能を両立する類肝組織による肝毒性評価の検討
内藤 靖之 (凸版印刷株式会社 総合研究所)
- PY-02 酵素活性を低下させるアジア人特異的 AKR1C3 遺伝子変異型
高野 栞 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系)
- PY-03 ピルフェニドン水酸化体の酸化反応の解析から見出されたアルコールデヒドロゲナーゼ 4 の酵素学的特徴
佐藤 怜 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系) **
- PY-04 アルブミンで代謝される抗結核薬デラマニドのヒト薬物動態予測
柴田 昌和 (大塚製薬株式会社 徳島研究所 前臨床研究センター)
- PY-05 Hu-liver cell を用いた胆汁酸依存性毒性評価系の構築ならびに凍結初代ヒト肝細胞との比較検証
内藤 駿哉 (千葉大学薬学部)
- PY-06 抗菌薬誘発性の肝障害発症における胆汁酸組成変化の影響
住江 翔太郎 (千葉大学薬学部)
- PY-07 アバカビル誘発性皮膚過敏症への HLA 多型依存的な小胞体ストレスの関与
風岡 顯良 (千葉大学大学院 薬学研究院) **

- PY-08 ヒト空腸スフェロイドを用いたセロトニン (5-HT) 放出評価系の構築と薬剤誘導性悪心・嘔吐のリスク評価に向けた基礎検討
橋本 芳樹 (東京大学大学院 薬学系研究科) ※
- PY-09 光架橋性ゼラチンからなる多孔性ハイドロゲルを用いた皮膚モデルの作製
野々垣 里奈 (千葉大学 大学院融合理工学府)
- PY-10 RNA 編集酵素 ADARs によるヒト UGT2B7 の発現制御
前山 岳杜 (金沢大学 医薬保健学域薬学系)
- PY-11 三次元培養担体 Cellbed を活用した新しい胆汁排泄系の展開
親富祖 亮太 (崇城大学大学院 工学研究科)
- PY-12 ヒトアルドケト還元酵素 1A1 の薬物酸化酵素としての新規機能解明: 抗糖尿病薬トルブタミドを例として
下村 和也 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系) ※※
- PY-13 抗悪性腫瘍薬トラメチニブの加水分解反応を担う酵素の同定
中嶋 彩湖 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系)
- PY-14 主成分分析を用いた層別化による肝障害誘発性薬物の化学構造と毒性発現機序の関連性解析
皆藤 駿之介 (静岡県立大学 薬学部)
- PY-15 AAV ベクターの脳移行性評価における *in vitro* ヒト不死化細胞血液脳関門モデルの有用性検証
磯貝 隆斗 (東京薬科大学薬学部)
- PY-16 UGT1 および UGT2 ヒト化マウスにおける肝臓および小腸 UGT1A 分子種の発現及び誘導
大野 拓巳 (明治薬科大学)
- P-01 ヒト化肝臓 TK-NOG マウス由来肝細胞 (Hu-liver cells) による薬物誘発性肝毒性の検出
上原 正太郎 (公益財団法人 実験動物中央研究所)

- P-02 **Microphysiological Systems (MPS)** 開発における考慮すべき点 - 灌流培養の視点から
石田 誠一 (崇城大学大学院 工学研究科)
- P-03 個別化治療の研究のためのヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた培養モデル
江尻 洋子 (Mimetas Japan KK)
- P-04 ヒト肝キメラマウスを用いた薬物動態研究に於ける、遺伝子改変並びに数学的手法に依る共存マウス代謝の影響の回避
神村 秀隆 (公益財団法人 実験動物中央研究所)
- P-05 腎臓研究への応用：マイクロ流体チップ上で作製された腎管構造体の創薬研究への応用
Luc Zhang (MIMETAS B.V.)
- P-06 創薬研究のためのオルガノイド由来腸管上皮細胞を用いた腸管様構造をもつ培養組織モデル
池田 由紀 (Mimetas Japan KK)
- P-07 **MPS** を用いた肝薬物代謝を介した心毒性評価系の構築に向けた培地検討
山崎 大樹 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

3. <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4話 薬物性肝障害の *in vitro* 予測試験系

1. はじめに

医薬品開発において、臨床試験の成功確率の向上は重要な課題である。2010年から8年間に、Phase I 試験を開始した化合物が承認に至った割合は7%であり、Phase II から Phase III 移行率は、近年でも約25%のままであり、中止要因の約80%は薬効と毒性に関わる事項である¹⁾。中止に至る重篤な副作用の発現は、肝臓と心臓に多く²⁻⁴⁾、非臨床試験による予測が望まれている。

この度の連載では、薬物性肝障害 (drug-induced liver injury, DILI) 研究について、microRNA (Vol 28, No.2)、実験動物モデル作成 (Vol 29, No.1)、エクソソーム (Vol 29, No.2) からの研究アプローチについて述べてきた。今回は、DILI の *in vitro* 予測試験系について述べる。

2. Idiosyncratic DILI (iDILI) 起因薬について

米国ではヒト臨床における急性 DILI の13~30%が idiosyncratic DILI (iDILI) 事例であり、上市後撤退事例の主原因も iDILI であると報告されている⁴⁻⁷⁾。

(iDILI という略語は、最近の PubMed でも使用されている) iDILI は通常の薬の服用において、1万人に1名程度の発症であるとされ⁶⁾、現在も iDILI の非臨

床発現予測は研究途上にあり、臨床において最も注意すべき副作用である。DILI の中でも重篤な副作用で知られる iDILI について、第2話 (Vol 29, No.1) ではその起因薬を中心に、*in vivo* 実験動物モデルの作成と発症機序研究について紹介した。

第2話 (Vol 29, No.1) で述べたように、DILI 起因薬の分類については、米国 FDA 管理の Web site である LTKB-BD データセット (DILIRank Dataset: ^{8,9)} が主に用いられる。しかし、このデータセットには iDILI 起因薬という分類は存在しない。すなわち、クロルプロマジンのように、それぞれの iDILI 起因薬について、各国の事情が異なり、特に使用量や使用方法が異なる等の多様な背景に影響されており、iDILI 起因薬の分類と認識について統一的な定義が出来ない。これが iDILI 研究を難しくしている要因である¹⁰⁾。DILIRank Dataset では、most-、less-、no- と ambiguous-DILI-concern drug の4種に分類されており、iDILI という区分はない^{8,9)}。一方で、iDILI 起因薬と認識されている4化合物 (Troglitazone、Ximelagatran、Lumiracoxib、Sitaxsentan) の臨床症状について精査した結果、投与された患者の2~8%に何らかの DILI 発症兆候があったと報告されている⁷⁾。しかしながら、こうした DILI の兆候が、

稀な頻度で重篤な DILI 症状に移行する機序は解明されておらず、事前に予測することは難しい⁷⁾。今回第4話では、iDILIを含んだ DILI 起因薬の *in vitro* 予測試験系研究を紹介する。

3. DILI リスク予測のための *in vitro* 試験系 - 従来のアプローチ-

医薬品開発の非臨床試験の早期において、ヒト DILI リスクを予測することが望まれる。前臨床の *in vitro* 細胞毒性を指標とした試験系には、細胞生存率、細胞膜障害、DNA 合成阻害、カスパーゼ3誘導、スーパーオキシド誘導などをはじめとして(図1)、多くの項目が以前から実施されてきた。これらの代表的な試験は、いずれも高い specificity (true negative rate) (85-99%) を示すが、sensitivity (true positive rate) (1-10%) が著しく低いことが問題であった¹¹⁾。2010年代に、high content analysis (HCA) と称される *in vitro* の様々な cell-based 試験において、蛍光試薬等を用いたイメージアナライザーで高感度に細胞障害性などを検出する

試験系が開発された。HCA によって、201種類¹¹⁾の被験薬について、80% sensitivity, 90% specificity と報告され注目を集めた¹¹⁾。その後、HCA は DILI 予測を向上させる *in vitro* cell-based 試験系として多くの製薬企業で検討された。しかし、試験結果の再現性や、新規因子や測定方法を精密化しても、DILI 発症予測を向上させることが難しかった。現在も HCA は非臨床 DILI 予測試験系として一般化していない。

一方、iDILI 発症の定義は、iDILI 起因薬の用量/用法や投与期間や薬効に非依存性であると理解されている。しかし、表1に代表的な iDILI 薬を示すが、そのほぼ全てについて、反応性代謝物が生成しており、DILI 発症に何らかの関与をすると報告されている¹²⁾。よって、個々の iDILI 被験薬の反応性代謝物生成量を網羅的に定量評価する試験として、2010年頃から、ヒト肝ミクロソームと被験薬を glutathione (GSH) と NADPH 存在下で incubate し、生成された様々な構造の反応性代謝物の GSH 抱合体について、

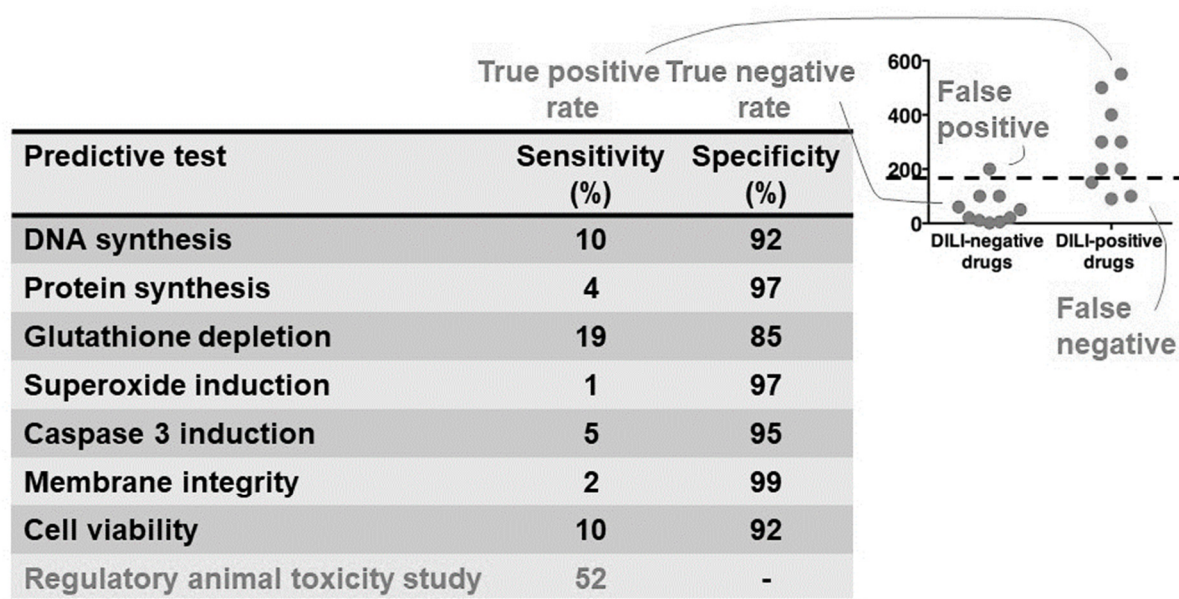


図1：従来の *in vitro* 細胞毒性試験及び *in vivo* 実験動物試験によるヒト薬物性肝障害 (DILI) 発症の予測性 (参考文献11から転載、一部改変)

表 1 : Idiosyncratic DILI (iDILI) 起因薬
(参考文献12)

Drug	Use	Regulatory action	Reactive metabolite?
Benoxaprofen	Analgesic		Yes
Bromfenac [‡]	Analgesic		Yes
Iproniazid	Antituberculosis		Yes
Lumiracoxib	Analgesic		Yes
Pemoline [‡]	CNS stimulant	Withdrawn	No
Tienilic acid	Diuretic		Yes
Troglitazone	Diabetes		Yes
Trovaflaxacin	Antibiotic		Yes
Ximelagatran	Anticoagulant		No
Zomepirac	Analgesic		Yes
Amiodarone	Antiarrhythmic		?
Carbamazepine	Anticonvulsant		Yes
Clozapine	Antipsychotic		Yes
Dantrolene	Muscle relaxant		Yes
Flutamide	Antiandrogen		Yes
Isoniazid	Antituberculosis	Black box warning	Yes
Leflunomide	Immunomodulator		Yes
Nevirapine	Antiviral (HIV)		Yes
Propylthiouracil	Antithyroid		Yes
Ticlopidine	Antiplatelet		Yes
Valproic acid	Anticonvulsant		Yes
Diclofenac	Analgesic		Yes
Phenytoin	Anticonvulsant	Warning	Yes
Tacrine	Cholinesterase inhibitor		Yes
Halothane	Anaesthetic	Label not available	Yes

[‡] Sale continues in Japan. (Bromfenac is used as ophthalmic solution.)

MS/MS による網羅的な定量分析が広く行われてきた¹³⁾。その後、ヒト肝ミクロゾームの代わりに、ヒトヘパトサイトやヒト S9 画分適用なども検討され、DILI 予測試験系として検討評価がなされてきた。しかし、sensitivity や specificity に顕著な改善が得られず、現状ではさらなる高い予測性を示す試験系の開発が期待されている。

4. DILI リスク予測のための *in vitro* 試験系 -免疫/炎症因子を考慮した試験系 -

我々は、第2話 (Vol 29, No.1) で紹介した *in vivo* DILI 動物モデルの検討から得られた情報を、*in vitro* 細胞試験系構

築への適用研究を行った。すなわち、免疫/炎症関連遺伝子の mRNAs である NALP3 (NACHT、LRR and PYD domains containing protein 3)、S100A8/A9 (S100 calcium-binding protein A8/A9)、RAGE (receptor for advanced glycation end-products)、IL-1、IL-8、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) 等をバイオマーカーとして選択した¹⁴⁾。被験薬の代謝を担う HepG2 細胞やヒトヘパトサイトに被験薬を暴露し、生成した反応性代謝物を含むと考えられる培養上清を用いて HL-60 細胞 (ヒト前骨髄性白血病細胞株) を培養した。HL-60 細胞における免疫・炎症関連遺伝子の mRNA 発現変動をバイオマーカーとして、DILI 起因薬の最適な予測試験系の評価を行った。その結果 96% sensitivity/51% specificity が得られた¹⁵⁾。こうした高い sensitivity を示す免疫/炎症因子を考慮した系によって、DILI 予測を向上できた。しかし、稀で重篤な症状に至る iDILI の発症機序の説明には至っていない。

我々は、さらなる改善を目指して、HL-60 細胞の代わりにヒト PBMC (末梢血単核細胞) を用いて、mRNA 発現変動を網羅的発現解析で再検討した結果、9 種類の因子 (表 2 : BMP6 (bone morphogenetic protein 6)、EREG (epiregulin)、IL-1A、MET (MET proto-oncogene receptor tyrosine kinase)、PID1 (photyrosine interaction domain containing 1)、PTGS2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2)、SLC7A11 (solute carrier family 7 member 11)、SLP1 (secretory leukocyte peptidase inhibitor)、TNFAIP6 (TNF alpha-induced protein 6)) を採用した。これを 77 種類の被験薬 (27 positive 薬, 55 negative 薬) に適用した結果、AUC 0.94, 93% sensitivity/86%

specificity が得られた¹⁶⁾。被験薬の選択には、LTKB-BD に加えて、DailyMed¹⁷⁾も参照した。その結果を表 2 に示す。我々と Pfizer 社の共同研究であるこの *in vitro* 予測試験系によって、これまで見逃されてきた因子を考慮した高い予測性の試験系を提案できたと考えている。

さらにその後、異なる lot のヒト PBMC や、fresh ヒト PBMC、または、PBMC 単独での被験薬暴露試験などの比較検討を行った。また、HepG2 細胞に代えて、ヒトヘパトサイトについても検討した。しかし、いずれの試験系でも表 2 に示す sensitivity/ specificity の結果に比較して、さらなる改善は認められなかった (16、一部は未発表データ)。すなわち、sensitivity specificity が 100% を達成できれば、iDILI を確実に予測できると考えられるが、発症頻度が低い iDILI を予測する検討手法として限界があると考えられる。今後さらに、新しい発想や手法による予測研究に期待したい。

5. Acyl glucuronide の *in vitro* 毒性評価試験

一般に薬物のグルクロン酸抱合代謝物は不活性であり、毒性評価の必要は無い。しかし、カルボン酸構造のグルクロン酸代謝物であるアシルグルクロン酸抱合体 (AG) は、生体高分子との結合能が比較的高く、生体側の様々な蛋白質と結合し、種々の毒性反応をもたらす可能性があると考えられていた。ヒト臨床における AG の副作用は腎障害の報告が多く、肝障害も報告されている。AG の *in vitro* 毒性評価は、従来、半減期とペプチドアダクトで評価が行われていた。前者はリン酸緩衝液 pH 7.4 での安定性を指標にし、後者は生成された AG を dKF (Lys-Phe-dansyl、蛍光ジペプチド試薬) と反応させ、蛍光強度を指標とした分析法である。これらの方法による予測性は、sensitivity 約 70%、specificity 約 60% であった¹⁸⁾。これらの検討手法に加えて、我々は、免疫/炎症因子の関与を考慮した。すなわち、*in vitro* cell-based 試験系として、ヒト

表2：選択した9種類のmRNAの発現変動について、DILI-positive薬(27種類)とDILI-negative薬(50種類)をPBMCに暴露した場合のreceiver-operating characteristic (ROC)分析 (参考文献16)

Cell	Sensitivity	Specificity	Cutoff (probability)	TP	TN	FP	FN	Accuracy
PBMC (lot: LP226)+HepG2 coculture	0.93	0.86	0.264	25	43	7	2	0.88
PBMC (lot: LP316)+HepG2 coculture	0.74	1.00	0.622	20	50	0	7	0.91
PBMC (lot: LP226) monoculture	0.74	0.86	0.622	20	43	7	7	0.82

The 27 DILI-positive drugs and 50 DILI-negative drugs were used to predict the DILI potential by multiple logistic analysis of the expression levels of BMP6, EREG, IL-1A, MET, PID1, PTGS2, SLC7A11, SLPI, and TNFAIP6 (Table S7). The cut-off probability was chosen to maximize the Youden's index ($[J] = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$). TP, FN, FP, and TN denote the numbers of true positives, false negatives, false positives, and true negatives, respectively

PBMC と反応させ、網羅的遺伝子発現解析から選択した 10 種類の遺伝子の発現変動を指標とすることにより、sensitivity と specificity いずれも 100% の検出系を報告した。当該の 10 遺伝子の発現変動を指標として、陽性対象薬との比較により半定量的な予測が可能となった。誌面の都合上詳しい説明を省略するが、総説¹⁸⁾を参照願いたい。その後、我々は、Diclofenac と Zomepirac について、マウス *in vivo* DILI 及び腎障害モデル動物作成し、その AG 代謝物に起因する副作用発現機序を明らかにした^{19, 20)}。最近、AG が生成される被験薬のトラブル報告はなく、非臨床試験の貢献度が向上したものと考えられる。

6. DILI リスク予測のための *in vitro* 試験系 - 反応性代謝物が関与しない DILI -

ほぼ全ての iDILI には、起因薬由来の反応性代謝物が介在することが様々な研究から示されてきた (表 1)。しかしながら、いずれの起因薬においても、反応性代謝物と iDILI 発症の直接的な関係は明らかにされていない。例として、Troglitazone (TGZ: 糖尿病治療薬) は、代表的な iDILI 起因薬であり、CYP3A4 によって触媒されるキノンやキノンイミン体など、10 種類以上の様々な反応性代謝物が *in vitro* 試験においてヘパトサイト等に対して細胞毒性を示すことが、多くの論文で報告されている²¹⁾。しかし、TGZ 反応性代謝物が DILI を惹起するということは、*in vitro* でも *in vivo* でも直接証明はできていない。我々は TGZ 投与 *in vivo* マウスモデルを作出し、TGZ-iDILI には反応性代謝物が関与していないことを示した²²⁾。さらに、小胞体でカルシウム濃度の調節機能作用を担ってい

る ryanodine receptor の関与を見出した²³⁾。また、ハロタン由来 iDILI マウスモデルにおいても、反応性代謝物に由来する ROS による DAMPs (damage-associated molecular pattern) 放出に先んじて、ryanodine receptor の関与が示された²⁴⁾。Ryanodine receptor は悪性高熱病に関わるヒト遺伝子多型で注目されているが、iDILI との関係においても、今後 *in vitro* cell-based 試験系の開発が待たれる。

7. 新しい *in vitro* DILI 予測試験系の開発研究

これまでヒトヘパトサイトは、高価ながら比較的容易に入手でき、スフェロイド培養、transwell 培養などの様々な培養手法が試みられてきた。また、肝非実質細胞、クッパー細胞、樹状細胞との共培養系など、2D 及び 3D 培養の様々な報告がなされている²⁵⁾。とりわけ、ヒトヘパトサイトは、その lot の大きさや培養の不安定性が問題であり、これを克服するために、均一で大量作成が期待できるヒト iPS 細胞を用い、ヒト肝細胞に近い機能/性質が報告されている^{26, 27)}。また、ヒト胎児肝細胞由来から作成された細胞もヒト肝細胞に近いと報告されており^{28, 29)}、今後の評価研究が待たれる。さらに、ヒト胆汁うっ滞性肝障害を再現した *in vitro* 培養手法など³⁰⁾様々な新規試験系が評価/報告されている。

Microphysiological System (MPS: 生体模倣システム) は、近年の細胞培養技術や組織工学の進展に伴い、新規の 3 次元培養や共培養や灌流などの生理的な環境を付与したシステムを意味しており、生体内環境の再現性を高めた *in vitro* スケールの細胞培養プラットフォームを提

供するものである。DILI リスク予測研究の新たな潮流になろうとしている。本邦における AMED-MPS 事業（2017～2021）では、薬物動態に関する評価系の MPS 構築が中心に行われた^{31, 32)}。ヒト肝臓に関しては、前述のように、スフェロイド培養や、クッパー細胞共培養手技の経験があるが、さらに、3D-バイオプリント肝臓モデルの評価なども報告されている³³⁾。現状では、これまでの *in vitro* 評価系や動物モデルのような汎用的な試験系として採用されるまでには至っていない。2020 年に Liver MPS の様々な培養系が、DILI 予測系 MPS として紹介され、中でも Liver-Chip が 87% sensitivity と 100% specificity と報告されているが³⁴⁾、被検薬が 20 種類と少なく、結果も従来のスフェロイド試験系よりも優れているとは判断できない。HAB 第 29 回学術大会（2022 年）は、「MPS を用いた創薬

研究・安全性評価の現状と展望」を主題として開催され、関心の高さが窺える。動物愛護 3R の観点からも MPS の普及は期待されており、特に実験系の定量的再現性が肝要である。今後のさらなる進展が期待される。

8. 今後の展望

現状では、従来の intrinsic DILI については、高い確率の予測が *in vitro* 非臨床試験系において実現できている。しかし、iDILI については、ある程度の予測性が向上したと思われるが、未だ十分ではない。今後の *in vitro* や *in vivo* のみならず新規の *in silico*、AI やオルガノイド/MPS の活用によって、iDILI 予測研究が進展し創薬に資する成果を期待したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

謝辞；本稿の内容は、名古屋大学大学院医学系研究科トシコゲノミクス研究室で行われた研究を中心にまとめたものである。

参考文献

- (1) Dowden H & Munro J. *Nat Rev Drug Discov.* 18:495-496 (2019).
- (2) Garcia-Cortes M et al., *Expert Opin Drug Saf.* 17:795-804 (2018)
- (3) Watkins PB. *Clin Pharm Ther.* 89:788-790 (2011)
- (4) Craveiro NS et al., *Current Drug Safety.* 15:4-12 (2020)
- (5) Temple RJ et al., *JAMA.* 287:2273-2275 (2002)
- (6) O'Brien PJ et al., *Arch Toxicol.* 80:580-604 (2006)
- (7) Kullak-Ublick GA et al., *Gut.* 66:1154-1164 (2017)
- (8) <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset>

- (9) Chen M et al., *Drug Discov Today*. 21:648-653 (2116)
- (10) Atallah E et al., *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 17:1327-1343 (2021)
- (11) O'Brien PJ et al., *Arch Toxicol*. 80:580-604 (2006)
- (12) Oda S & Yokoi T. *YAKUGAKU ZASSHI*. 135:579-588 (2015)
- (13) Nakayama S et al., *Drug Metab Dispos*. 37:1970-1977 (2009)
- (14) Yano A et al., *Toxicol Lett*. 228:13-24 (2014)
- (15) Oda S et al., *Toxicol Lett*. 241:60-70 (2016)
- (16) Oda S et al., *Arch Toxicol*. 95:149-168 (2021)
- (17) <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
- (18) Iwamura A et al., *Drug Metab Pharmacokinet*. 32:2-11 (2017)
- (19) Oda S et al., *J Appl Toxicol*. 37:545-553 (2017)
- (20) Iwamura A et al., *Drug Metab Dispos*. 44:888-896 (2016)
- (21) Yokoi T. *Handb Exp Pharmacol*. 196:419-435 (2010)
- (22) Kakuni M et al., *Toxicol Lett*. 214:9-18 (2012)
- (23) Jia R et al., *J Appl Toxicol*. 241:60-70 (2016)
- (24) Jia R et al., *Toxicology*. 443:152560 (2020)
- (25) Mirahmad M et al., *Drug Metab Rev*. 54:161-193 (2022)
- (26) Inui J et al., *PLoS One*. 28:e0285783 (2023)
- (27) Takayama K et al., *Proc Natl Acad Sci USA*. 111:16772-16777 (2014)
- (28) Katsuda T & Ochiya T. *Methods Mol Biol*. 1905:117-130 (2019)
- (29) Katsuda T et al., *Elife*. 8:e47313 (2019)
- (30) Susukida T et al., *Drug Metab Dispos*. 43:1760-1768 (2015)
- (31) Ishida S. *Front Toxicol*. 3:657765 (2021)
- (32) Rubiano A et al., *Clin Transl Sci*. 14:1049-1061 (2021)
- (33) Tetsuka K et al., *Biol Pharm Bull*. 43:375-383 (2020)
- (34) Baudy AR et al., *Lab Chip*. 20:215-225 (2020)

4. <研究室紹介>

東京薬科大学個別化薬物治療学教室の紹介

東京薬科大学個別化薬物治療学教室

降幡 知巳、柴崎 浩美、横川 彰朋、森尾 花恵

はじめに

この度は教室紹介の機会を頂戴致しまして、HAB 研究機構の皆様には厚く御礼申し上げます。当教室は、その前身を臨床薬学教室（古田 隆教授主宰）とし、2019年（令和元年）4月に降幡知巳が着任して個別化薬物治療学教室として新たにスタートしました。現在の教室名は大学からの提案であり、教室に対する新たな使命と期待をいただいたと捉え、謹んでお受けしました。その後、2021年4月に新たに森尾助教を迎え、現在の教員4名体制（降幡、柴崎准教授、横川講師、森尾助教）となりました。現在、当教室には大学院生2名、6年生12名、5年生7名、4年生13名、研究補助員1名の計39名（教員含め）が在籍し、日々元気に活動しています。2020年からのコロナ禍により想定していたよりも教室の立ち上げに時間を要しましたが、これまでの教室員みなさんの努力・協力により、教室活動は徐々に軌道にのりつつあり、新たな研究・教育に取り組める状況になってきました。

現在当教室では、新薬開発・薬物治療の両側面から医療に貢献する成果を得ることを目指して研究に取り組んでいます。降幡・森尾は、創薬におけるヒト予測の新たな手法確立を目指し、

生体模倣を取り入れたヒト血液脳関門／脳モデルの開発を進めています。柴崎・横川は、薬物治療における初回投与量の最適化を目指し、薬物代謝酵素活性評価（フェノタイピング）法の開発に取り組んでいます。以下、これら研究について簡単にご紹介させていただきます。

創薬におけるヒト予測に向けた生体模倣ヒト血液脳関門／脳モデルの開発

近年、薬物動態・薬剤・安全性・薬理など様々な創薬研究をおこなうにあたり、臓器や全身を体外で模倣的に再現した生体模倣性システム（micro physiological system, MPS）の開発が注目を集めています。これまで様々な臓器についてMPSが開発されてきているなか、私たちはまずヒト脳のモデル開発に力を入れてきました。

ヒト脳モデル開発にあたり、まず目を付けたのが血液脳関門（blood-brain barrier, BBB）です。これは血液から脳内への物質輸送を厳しく制限しており、これまでに多くの脳疾患治療薬の開発を頓挫させてきた重大な要因となっています。BBBは主に脳毛細血管内皮細胞、ペリサイト、そしてアストロサイトから構成されていますが、私たちはこれら細胞について汎用性に優れた独

自のヒト脳不死化細胞を創り、それを使ってヒト BBB モデルを開発してきました。その一つは階層スフェロイド型ヒト BBB モデルです。このモデルは、内部が脳実質側を模倣し、その外周を脳毛細血管内皮細胞が取り囲む立体的な階層構造を持ちます。モデル外部（培地）が血管内を模倣することから、薬物を培地に添加し、モデル内部へのその移行性を解析することで、当該薬物の BBB 透過性を評価することが可能となります。これまでに、本モデルを用いることで抗体やペプチドの BBB 透過性を評価できることが明らかになっています。現在、様々なモダリティに対応すべく、モデルや評価方法の改良・開発を進めています。このようなヒト BBB モデルをヒトの代用として使うことで、ヒトに投与しなくてもヒトでの薬の脳移行性を知ることができ、これが新薬開発の効率化や成功率の向上につながることを期待しています。

現在、上記ヒト BBB モデルに神経細胞を組み込むことによるヒト脳モデルの開発、さらにはそれを用いて脳疾患を再現するような培養方法の開発にも取り組み始めています。後者について例えば、多発性硬化症や脳梗塞などで認められる脳毛細血管から脳組織への免疫細胞の浸潤や、グリオーマの再現です。今後、2次元では再現することが難しいとされる生命現象について、そのメカニズムの解明やそれを制御する薬剤に関する研究に力を注ぐ予定です。また、ヒト BBB/脳モデル開発で培った知見を他臓器モデルの構築にも応用していきたいと考えています。

ヒトを対象とした薬物代謝酵素活性評価法の開発～初回投与量の提案を目指して～

一般的な薬物治療では、投与後に副作用が出てから投与量が見直されるため、抗がん薬などでは、重篤な副作用で投与中止となる場合があります。投与に先立って薬物代謝酵素の活性を評価できれば（薬物治療における未来予測）、初回から患者個々に適切な投与量を定めることができ、安全で有効な薬物治療が可能となります。そこで私達は、薬物代謝酵素 Cytochrome P450 3A (CYP3A) と CYP1A2 を対象とした、*in vivo* 代謝活性評価法を開発しています。

まず CYP3A 活性評価に対しては、内因性のコルチゾールが CYP3A により 6β-ヒドロキシコルチゾールへ代謝されることを利用した血中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール濃度比を指標とした評価法を開発しました。本法では CYP3A 阻害作用のあるクラリスロマイシン投与時の CYP3A の低下を経時的に追跡できることも確認しています。これまでに医学研究者との共同研究において、本法を用いることで CYP3A 活性が低い小児を見出すことに成功した事例があります。本法はプローブ薬物を投与することなく、1回の採血で活性評価できることから臨床応用が可能です。さらにこの方法は、治験において、体内動態検討の際の血液試料で、その開発医薬品が CYP3A 活性に及ぼす影響を経時的に把握できます。現在、企業や大学医学部と協力しながら臨床応用と治験における活用を目指しています。

治療開始前に極めて活性の低い患者を見出し、投与量を調節することで、安全で有効な薬物治療に貢献したいと考えています。

一方、CYP1A2 活性評価に対しては、内因性のメラトニンが 6-ヒドロキシメラトニンへ代謝されることを利用した評価法の確立に取り組んでいます。これまでに血中メラトニンと尿中 6-ヒドロキシメラトニンを LC-MS/MS で高感度かつ高精度で測定する方法を開発し、これらを用いた新規 CYP1A2 活性評価法となるメラトニン部分代謝クリアランスを報告しています。今後、この新しい方法を既存法であるカフェインクリアランスと比較し、評価法としての妥当性を評価する予定です。また、臨床応用を目指したより簡便な方法として、血中メラトニン/6-ヒドロキシメラトニン濃度比を用いる方法の開発にも着手しています。今後、これら評価方法を CYP1A2 で代謝される薬物の個別化投与方法へ応用することを目指したいと考えています。

最後に

ご紹介させていただいた研究は上述のとおり道半ばですが、学生とともに未来を思い描き、それを実現すべく研究活動に取り組んでいきたいと考えています。また、この研究活動を通じて、一人でも多くの学生が研究の楽しさを実感し、それを自信と意欲に変えて将来へと羽ばたいていって欲しいと思っています。そのためにも、教室における教育に対して最大限の力を注ぎたいと考えています。

当教室における教育・研究は学内外の多くの方々の御指導・御協力をいただきながら進めて参りました。これら皆様にこの場をお借りし深く感謝申し上げますとともに、今後変らぬ御支援賜りますようお願い申し上げます。また、HAB 研究機構会員の先生方におかれましても、今後とも御指導・御鞭撻を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。



5. 会議議事録

(1) 第53回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2023年5月25日（木）12:30-13:30
開催場所：昭和大学上條記念館2階芍薬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) 2022年度活動報告案：千葉 康司総務委員長より、2022年度活動報告案について説明を行った。今年度は、米国NDRIを介したヒト試料供給事業は前年度よりも低調となったものの、アイパーク内の血液供給事業、海老名総合病院を介した手術検体の供給事業は好調に行われ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) 2022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・入金収入に関しては、今年度1名が正会員として新入会し、賛助会員は4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-3,328,497円となった。

次に横澤 良和監事より、5月17日に市川事務所内会議室において寺岡 慧理事長、木内 祐二財務委員長の2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) 2023年度活動計画案：千葉 康司総務委員長より、2023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。

第30回HAB研究機構学術年会長中島美紀理事から、第30回HAB研究機構学術年会の経過報告を行った。

第31回HAB研究機構学術年会長を諮ったところ、平林 英樹理事より月見 泰博理事が推挙され、満場一致でこれを可決した、月見 泰博理事はその就任を承諾した。

4) 2023年度予算案：木内 祐二財務委員長より、2023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) 役員改選：役員改選：豊島 聡副理事長より、5月31日をもって第12期役員が任期満了となるため、猪口 貞樹副理事長、豊島 聡副理事長が中心となって第13期役員案を作成した旨の説明があった。理事・監事とも、留任の内諾をいただけていることが説明され、第13期役員案を総会で諮り、新役員を選出することが確認された。

(2) 第21回社員総会議事録（抜粋）

日時：2023年5月25日（木）13:30-14:00

開催場所：昭和大学上條記念館大ホール

出席者数：68名（内委任状37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、満場一致をもって寺岡 慧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

1) 第1号議案：2022年度活動報告

千葉 康司総務委員長より2022年度活動報告案について説明をした。2022年度活動報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

2) 第2号議案：2022年度決算報告

財務委員会木内 祐二委員長より2022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17日に市川研究所において寺岡 慧理事長、

木内 祐二理事の2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。

3) 第3号議案：2023年度活動計画案

千葉 康司総務委員長より2023年度活動計画案について説明をした。2023年度活動計画案について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

4) 第4号議案：2023年度予算案

財務委員会木内 祐二委員長より2023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。

5) 第5号議案：第12期役員改選

豊島副理事長より第12期役員案が提示され満場一致で可決され、被専任者はいずれもその就任を承諾した。

理事	有賀 徹	独立行政法人労働者健康安全機構 理事長
	猪口 貞樹	海老名総合病院 病院長補佐
	梅原 健	大塚製薬株式会社 徳島研究所前臨床研究センター 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 特別名誉教授
	関野 祐子	特定非営利活動法人イノベーション創薬研究所 理事長
	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 副本部長
寺岡 慧	東京女子医科大学 名誉教授
豊島 聰	公益財団法人日本薬剤師研修センター 会長
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非臨床バイオメディカルサイエンス 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	千里金蘭大学 学長
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

(3) 第 54 回理事・監事会議事録 (抜粋)

日時：2023年6月19日(月) 17:00-18:00

開催方法：WebExにて

審議事項

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

2) 理事長の選出：第 12 期理事長を諮ったところ、豊島 聰理事より、寺岡 慧理事が推挙され、満場一致でこれを

可決し、寺岡 慧理事はその就任を承諾した。引き続き、定款 39 条に基づき寺岡 慧理事長が議長となり、以下の議案の審議を続けた。

3) 副理事長・各委員長等の選出：副理事長として、猪口 貞樹理事、豊島 聰理事を諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

また、以下の委員会に関して、委員長、副委員長、委員の選任を行った。

総務委員会 委員長：千葉 康司理事 (再任)、副委員長：檜杖 昌則理事 (再任)

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

広報委員会 委員長：山元 俊憲理事 (再任)、副委員長：中島 美紀理事 (再任)

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

第 31 回 HAB 研究機構学術年会 学術年会長：月見 泰博理事

第 32 回 HAB 研究機構学術年会 学術年会長：石田 誠一正会員

(4) 第15回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2023年4月25日(火) 17:00-18:30

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15回 Central IRB が開催された。

審査事項

論点1. 検体提供者及び検体に関する情報

委員：情報についての記載が不十分。

申請者：年齢のみが開示されることになっている。計画書に反映するようにする。

論点2. 偶発的所見の取り扱い

委員：偶発的所見、たとえば研究の過程でがんのような重大な疾病との関係が分ってしまった場合など、研究結果の開示方法等を記載することが必要。

申請者：本研究では偶発的な所見が得られることはないので、それを記載する。

論点3. 同意撤回

委員：同意撤回ができる時期について、明確に患者に知らせた方が良い。

申請者：計画書に記載する。

論点4. 情報の保管及び廃棄

委員：実験開始より5年間と書いてある。何か予想していないことが起こって、実験が5年で終わらなかった場合、この表現だと意味が無くなる。

申請者：実験終了後5年間に修正する。

論点5. インフォームド・コンセント

委員：インフォームド・コンセントを

受ける者についての記載が不十分

申請者：指示通り記載する。

論点6. 希望検体量

委員：昨今がんの切除は縮小傾向にあり、研究者の希望する量が得られないことも想定される。このような場合、研究を実行するのか、中止するのかを明確に記載する必要がある。

申請者：指示通り記載する。

委員：今回希望している組織の量は、少ないように思えるが、はたして科学的に有用なデータが得られるに十分な量なのか。

申請者：先行研究は殆どないのが現状。今回はがん患者から提供いただく皮膚組織を用いて、基礎的な情報を集めることを目的にしている。

審査

申請者退出後、審査を実施した結果、本日各委員からでた指摘事項を修正することを条件に承認とし、再提出された書類は委員長が確認することにした。なお、再提出された書類は、指摘事項がすべて修正されていることを委員長が確認し、6月2日付けで承認とした。

報告事項

1) 事務局より、2022年度に迅速審査を行った案件の報告が行われた。

2) 事務局より、賛助会員 B 社より研究終了の報告があったことが説明された。

6. 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
 株式会社 JUNTEN BIO
 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

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
 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
 株式会社リボルナバイオサイエンス
 ロート製薬株式会社
 株式会社ローマンズキンラボ

(2023 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 聰	公益財団法人日本薬剤師研修センター 会長
	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	特定非営利活動法人イノベーション創薬研究所 理事長
	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 副本部長
	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 非臨床バイオメディカルサイエンス 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	千里金蘭大学 学長
	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 プレシジョンメディシン統括部 部長
監事	楠田 行夫	元 日本政策金融公庫
	横澤 良和	元 中小企業金融公庫

編集後記

■気象庁は9月1日、2023年の夏の全国の平均気温が1898年の統計開始以来最高だったと発表しました。平年より1.76℃高かったそうです。子供の頃には、涼しい午前中に宿題を済ませてしまうように言われたものですが、今夏は、朝も晩も気温が下がらずに、クーラーを一日中フル回転させていたお宅も多かったのではないのでしょうか。会員の皆様方におかれましては、これまでの暑さで体に疲労が蓄積されていると思います。体力低下や体調不良、そして新型コロナウイルス感染症の患者数も高止まりしているようですので、しっかり対処してください。

■第30回学術年会は、4年ぶりに完全オンサイトで昭和大学上條記念館にて開催しました。特別講演、シンポジウム、そして一般講演まで白熱した質疑応答がなされました。懇親会にも多くの方が参加され、学会のオンサイト開催の重要性を再認識いたしました。中島先生、組織委員の先生方に厚く御礼申し上げます。本紙には中島美紀年会長、そして座長の先生方からご報告をいただいておりますので、ご参照下さい。

■新型コロナウイルス感染症の拡大で、2020年9月を最後に市民公開シンポジウムを開催してきませんでした。本年11月18日には「コロナとどう戦ったのか」という主題を掲げ開催することにしました。わが国がコロナとどう戦ったのか、そして次に新興感染症によるパンデミックが起こったときにむけどう備えるのかを最前線で対峙された先生方からご講演いただきます。多くの皆様にご参加をいただきますようお願いいたします。

■第31回学術年会は、あすか製薬株式会社 研究副本部長 月見 泰博先生に年会長をお務めいただき、2024年6月13(木)～15日(土)に、「医薬品開発における Translational research～ヒト組織で繋ぐ基礎と臨床の架け橋～」をテーマに掲げ、湘南アイパークの講堂で開催する予定です。今後、月見 泰博年会長、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ので、ご参加をよろしく願います。詳細は決まり次第HP等でご案内いたします。

(HAB 研究機構事務局)

NEWSLETTER Vol.30 No.1 2023 09 30

2023年9月XX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, 2023, by HAB Research Organization



HAB NEWS LETTER Vol.30 No.1 2023 09 30

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization
