

平成18年度

政策創薬総合研究  
重点研究報告書（I）

## 目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功 刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡澄江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田幸広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美健彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里勝利 …… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山行雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎藤嘉朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口照英 …… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎ナナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 576

## 臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための 基盤研究

所 属 大阪大学大学院薬学研究科

研究者 東 純一

### 研究要旨

ファーマコゲノミクス (PGx) 情報に基づいた治療上のエビデンスを創出するため、イソニアジドやベンズプロマロン誘発性肝障害を回避しうる遺伝子多型を探索または検証するための試験を実施した。さらに、PGx 臨床試験を実施するための基盤構築を試みた。その結果、今後の PGx 臨床試験の指針となる方法論を確立し、向後、PGx 情報を取り入れる臨床開発試験においても、迅速な対応、運用が可能な基盤となるモデルシステムが構築できた。

### 分担研究者

- (1) 浜松医科大学 渡辺 裕司
- (2) 国立病院機構刀根山病院 横田 総一郎
- (3) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
坂谷 光則
- (4) 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター  
高嶋 哲也
- (5) 結核予防会大阪支部大阪病院 奥田恭久
- (6) 東京慈恵会医科大学 景山 茂
- (7) 薬効ゲノム情報株式会社 伊藤 継孝

臨床研究を支える基盤を整備することである。具体的には、正確で均一な臨床データ収集のための方法論の提案および実践のための基礎データの構築、臨床研究ネットワークの構築、臨床データの管理とその取扱いに関する提案、遺伝子の保管とその運用システムの構築、臨床応用可能なデータベースの整備などである。さらには、臨床応用に直結する薬物治療指針の策定である。

### A. 研究目的

本研究の目的は、遺伝子情報に基づく臨床ゲノム薬理学的なエビデンスを創出するための指針となる成果を提供すること、およびそれら

### B. 研究方法

本プロジェクトの全体構想として、産学官連携による医薬品適正使用の推進を図るため、日本臨床薬理学会でワーキンググループを発足

し、これを拠点として基盤技術を整備した。

臨床的な表現型として肝障害を取り上げ、平成 18 年度その対象医薬品として、昨年度までに堅実な成果が得られた 2 種を対象薬とした。

肝障害に関する疫学調査の結果に基づき、最適な PGx (Pharmacogenomics) 臨床試験、すなわち臨床効果や安全性と遺伝子多型：SNPs との関連性の検討に向けた諸問題を取り上げた。また、その解決法を検討し、適切に試験デザインに盛り込んだ。

PGx 研究デザインを以下のように分類し、それぞれの方法論について検討した。

- 1) PGx 探索試験：ベンズブロマロン、
- 2) PGx 検証試験：イソニアジド、
- 3) 他の PGx 臨床研究（薬剤経済学研究、探索的臨床研究）：イソニアジド。

いずれの臨床研究においても、文書にて研究への参加に同意した被験者を対象とし、大阪大学または浜松医科大学で遺伝子解析を行った。臨床研究計画書に従って被験者の臨床情報を収集し、試験期間中の肝機能マーカーの変化と候補分子の遺伝子多型との関連を解析した。

倫理面への配慮：本研究は、ヘルシンキ宣言やヒトゲノム研究倫理指針等のガイドラインを遵守し、GCP に準拠して実施した。各施設および遺伝子解析施設の倫理審査委員会において、研究計画が承認された後に実施した。

大阪大学で行っている研究で扱う試料等については、大学内の個人情報識別管理者が連結可能な二重匿名化した後に、研究遂行者に提供した。INH のランダム化比較試験においては、被験者が対照群（従来の治療法）と試験群（新しい治療法）の何れに割り付けられても不利益

を被ることがないように配慮し、試験中の被験者の安全性確保に努めた。さらに、医療施設との迅速な相互連絡と個人情報管理が必要不可欠であるため、インターネットを利用した臨床試験管理システムを用いて実施した（本システムの概要と倫理的配慮については平成 16・17 年度の報告書参照）。

### C. 研究結果

平成 18 年度は、薬剤性肝障害に関わる PGx 因子の臨床的意義を探索的あるいは検証的に評価するために、2 種の対象薬物について以下を継続した。

- 1) PGx 探索試験
- 2) PGx 検証試験
- 3) 臨床試験を支える実施基盤の整備
- 4) 他の PGx 臨床研究

### D) ベンズブロマロンによる肝障害

高尿酸治療薬として、尿酸産生過剰型にはキサンチンオキシダーゼ阻害により尿酸産生を阻害するアロプリノールが、また排泄低下型には尿細管における尿酸の再吸収を阻害しその排泄を促進するベンズブロマロンやプロベネシドが選択される。ベンズブロマロンは強力な尿酸排泄促進作用を有し、30 年以上臨床適用されているにもかかわらず、2002 年に初めて尿酸の再吸収を担うトランスポーターである *urate transporter 1* (URAT1) を強力に阻害するという薬理作用が明らかにされた。さらにベンズブロマロンは代謝されて脱臭素体のベンザロンやプロモベンザロンが生成し、これらの代謝物が近年問題となっている重篤な肝障害発生の原因となると考えられている。

平成 18 年度研究では、前年度研究に引き続き浜松医科大学倫理委員会の承認の下、健康成人を対象とした臨床薬理試験を実施した。被験者にベンズプロマロン 100mg の単回経口投与試験を行い、CYP2C9 および URAT1 の遺伝子多型がベンズプロマロンの体内動態および尿酸排泄促進作用に及ぼす影響を検討した。

本研究の結果、ベンズプロマロン経口投与後における血漿中薬物濃度は、CYP2C9\*3/\*3 被験者において CYP2C9\*1/\*1 群に比べ著しく高値を示した。一方、尿酸排泄にベンザロンやプロモベンザロンなどの脱臭素代謝物は、今回の研究では検出されず、それらの物質が劇症肝炎の原因となる可能性は低いと考えられた。CYP2C9 および URAT1 の遺伝子多型により、尿酸排泄促進作用は変化しなかった。

CYP2C9\*3 保有者はベンズプロマロンの血漿中濃度の上昇による副作用発現リスクの増加が懸念され、今後、副作用と CYP2C9 遺伝子型との関連を明らかにする大規模な検討が必要である。

## II) イソニアジドによる肝障害：

### ①PGx 検証試験

薬剤性肝障害は、結核標準化学療法の重要な副作用である。これまでのプロスペクティブ研究により、多剤併用による結核標準治療を受けている患者において、N-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2;結核治療薬イソニアジドの代謝酵素) の Slow genotype 患者では薬剤性肝障害の発現率が有意に高いことを見出した。一方、Rapid genotype では治癒の遅延が観察された。これらの成果を基に、NAT2 遺伝子多型に基づく個別化適正医療が有効であることをランダム化比較試験により検証し、科学的根

拠 (エビデンス) に基づく肺結核治療法を確立することが第一の目的である。

平成 16 年度から開始したプロジェクトでは、PGx 臨床試験の実施基盤を整備すると同時に、種々の検討を重ねて検証試験のプロトコルを確定した。現在、肺結核患者を対象にした多施設による PGx 検証試験を実施中である (Clinical Trials.gov ID: NCT00298870)。その目的は、結核標準化学療法において、NAT2 遺伝子多型に基づいたイソニアジド投与法の優越性を検証することにある。試験デザインは前向きランダム化オープン結果遮蔽 (PROBE) 法による PGx 試験とした。試験群は NAT2 多型別のイソニアジド量、対照群は現行の推奨量、評価指標はハードエンドポイントとし、両治療群の有効性と安全性を評価することとした。

臨床試験の進捗状況：

平成 18 年度は、これまで未実施だった医療機関でも環境整備が整い、当初予定していた全医療機関で被験者登録が開始された。登録後は、各施設における被験者のフォローアップも計画通りに進捗した。また、試験期間終了者については、症例報告書を回収した。さらに、独立エンドポイント評価委員会において、3 名の外部の専門医による中央評価を行った。平成 18 年度末までに集積したデータについては、すでにデータベースへの入力を完了したが、登録症例数の関係上、中間解析には至らなかった。しかし、イソニアジドの血中濃度の分布が、試験群では均一化しており、治療成績の向上が期待された。

臨床研究を支える基盤の整備：

平成 18 年度も、本試験のために構築した大

阪大学内外の研究実施体制は円滑に機能した。多施設共同による臨床研究を大阪大学で一括管理するために、平成 17 年度から今年度末までの間、運用中の専用ネットワークシステムにも問題は生じず、コンピュータシステムを用いた症例登録、割付、進捗管理も順調に行われた（詳細は 16・17 年度の報告書参照）。また、今年度は、本研究で得られる PGx 情報および臨床情報の保管システムを開発した。これは、PGx 情報を臨床適用可能な形で社会還元するために必要な Genotype-phenotype データベースの基盤となるものである。

一方、各医療機関内においても、昨年度に引き続き、治験管理室の CRC による研究支援、臨床試験スケジュールに合わせたクリティカルパスや院内オーダリングシステムの他、薬剤師・臨床検査技師・看護師との連携など、各施設の現状に応じた形で、臨床研究を支える基盤整備が進められた。

海外研究機関とのグローバル研究：

提案する治療法が民族差を超えた国際的な標準結核療法と成りうることを実証するため、NAT2 遺伝子多型に基づく結核の個別化適正治療法の確立に向けたグローバル臨床試験を計画してきた。ドイツ・ケルン大学の Fuhr 教授らと共同で、平成 16 年度に着手したこの計画も、平成 19 年度には欧州で実施される。我々は、中央委員会委員や海外コンサルタントとして参画してきた。日本のプロトコルや実績データを提供し、種々の提案をして、協議を重ねたほか、国際学会など機会を活用して検討会を開催した。平成 19 年 3 月末に、ドイツの中央研究倫理審査委員会に審査申請した。

## ②他の PGx 研究

### a) 薬剤経済学的検討

平成 18 年度は NAT2 遺伝子判定することの費用対効果を評価した。まず、結核治療の中で発現する有害事象として結核菌の持続性排菌と薬剤起因性の肝障害の 2 つを選定し、薬剤経済分析に用いる decision tree を作製した。次に、これまでの臨床試験で得たデータより各イベントの起こる期待値を推定した。診療報酬点数表と、刀根山病院より回収した 20 例のレセプトから、結核治療に与える平均費用を推計した。今回の検討により、遺伝子判定を用いた治療の方が、費用と治療効果の両面において優れているとの結果を得た。

さらに、遺伝子判定を用いた治療法の薬剤経済学的な有用性を国際的に評価するため、国内での検討と平行して、ケルン大学との共同研究計画を進めてきた。平成 19 年 5 月からドイツに研究協力者を派遣し、2 極で共同企画しているグローバル臨床試験の進捗に合わせ、シナリオ分析と実データ分析の 2 段階で評価することを決定した。

### b) 薬剤性肝障害に関わる PGx 多型の探索

NAT2 遺伝子多型は結核の個別適正化医療に不可欠な予測マーカーである。しかし、結核治療中の薬剤性肝障害の中には NAT2 多型では説明できないものも存在する。本研究では、そのような肝障害の予測因子となる PGx 多型を見出すことを目的とする。具体的には、前向きコホート研究に参加した肺結核患者を対象に、INH の肝障害メカニズムに関わると考えられる分子の遺伝子を解析し、遺伝子多型と表現型の相関解析を行った。結核の標準化学療法

を受けた患者において、一部の遺伝子多型が、NAT2のSAタイプでは説明できない薬剤性肝障害のリスク因子である可能性が示された。今後、この因子も含めた包括的な治療法を検討することで、副作用の予測精度が向上することが示唆された。

#### c) 結核治療による結核菌特異免疫反応の変化の検討

これまで、潜在結核や結核菌陰性例あるいは肺外結核等では抗結核治療の有効性を客観的に判断できる指標はなかった。本研究の目的は、NAT2 遺伝子多型に基づいた治療方法の有効性を結核菌検査ならびに末梢血液の CD4+エフェクターT細胞の結核菌ゲノムのESAT-6とCFP-10に対する反応性の推移から評価することである。結核菌感染の特異的免疫診断法であるクオンティフェロン TB-2G 検査(以下、QFT-2G)を実施し、活動性肺結核の迅速診断の補助診断として有用であることを確認した。さらに、QFT-2G が抗結核治療の有効性を判断する指標となることが示された。

#### D. 考察

有害事象発症と遺伝子多型の関連は広く認識されている。しかし、実際に臨床の場で、遺伝子情報を活用するだけの科学的根拠が存在するものは、極めて少ない。そのため、本研究では対象薬物を用いて、遺伝子情報の活用基盤とエビデンスの構築を目的とし、その達成に向けて多角的に検討した。平成18年度は、ベンズブロマロンとイソニアジドに絞って研究を継続し、さらに発展的な成果が得られた。

#### D) ベンズブロマロンによる肝障害

ベンズブロマロンの劇症肝炎については、我が国でも、関連が否定できない事例として6名の死亡例が報告された。本研究では、ベンズブロマロンの代謝に関与するCYP2C9および作用部位であるURAT1の遺伝子多型が、本薬物の体内動態および尿酸排泄促進作用に及ぼす影響について健常成人を対象に検討した。

これまで、ベンズブロマロンの脱臭素代謝物が重篤な劇症肝炎の原因として疑われてきた。しかし、今回CYP2C9\*3/\*3被験者においてもベンザロンなどの脱臭素代謝物が検出されなかったことから、それらの物質が劇症肝炎の原因となる可能性は低いと考えられる。一方、ベンズブロマロン自体も肝細胞毒性を示すことが報告された。今回の検討で、CYP2C9\*3/\*3被験者においてベンズブロマロンの血漿中薬物濃度が高値を示したことから、CYP2C9\*3 保有者はベンズブロマロンの血漿中濃度の上昇による副作用発現リスクの増加が懸念された。

ベンズブロマロンはCYP2C9に対する阻害作用を有し、ワーファリンやトルブタミドなどのCYP2C9基質との薬物相互作用が予想される。これらの薬物と併用された場合のCYP2C9 遺伝子多型の影響については、これまであまり検討されておらず、今後それらの臨床的な影響の解明が望まれる。

URAT1に関しては、5つの遺伝子多型が認められたが、いずれの遺伝子多型についても、少なくとも健常人におけるベンズブロマロンの尿酸排泄促進作用に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

本研究結果は、CYP2C9\*3 アレルを有する高尿酸血症患者への本薬物投与時に、血漿中



ベンズブロマロン濃度が高値となる可能性を示唆しており、ベンズブロマロン単独投与時のみならず、CYP2C9 基質薬物の併用時にも副作用発現リスクが高まることが考えられる。今後、遺伝子多型が高尿酸血症患者に対して与える本薬物の体内動態や薬効への影響について、大規模臨床試験などの検討が必要と考えられる。

## II) イソニアジドによる肝障害

本研究では、NAT2 遺伝子多型に基づいた結核治療法の有用性を検証することを目標として、臨床試験を実施するための基盤を整備しながら、ランダム化比較試験を進めてきた。平成18年度までに、大阪府下の全ての参加施設で臨床試験の被験者登録が開始され、全体の足並みが揃った。年度末までに、症例報告書の回収や独立エンドポイント委員会による効果判定の他、データベースの作成なども行い、それぞれのシステムが問題なく機能することも確認した。また、現在のところ、試験群では、血中イソニアジド濃度の分布が均一化されており、Rapid acetylator に対する用量反応試験（投稿中）等をもとに設定した試験用量に、問題はないと判断された。しかし、結核医療制度の変更、最近の結核罹患患者数の減少や患者の高齢化などの影響により、臨床試験の適格者基準に合致する者が予定数を下回っているため、新たに参加施設を追加して完遂する予定である。

本研究では、‘多施設によるイソニアジドのランダム化比較試験’を検証的な PGx 試験のモデルケースとして位置付け、その方法論や実施基盤を含めて多角的に検討してきた。臨床試験を支える実施基盤や実施体制については、平成16年から整備し、充実させてきた。これまでに、

臨床試験管理システムの他、各種システムが円滑に機能することを確認した。本試験は、実際に感染症治療を必要とする患者を対象に、患者個人のゲノム情報に基づいてランダム化する検証的な臨床試験である。試験採取から遺伝子判定、ゲノム情報の臨床現場への還元までの迅速な対応が求められる。このため、臨床試験を支える基盤や実施体制を平成16年から継続的に整備し、充実させてきた。独自に開発した臨床試験管理システムの他、各種運用システムは円滑に機能しており、今後もこれを活用して臨床研究を継続する。

これまでに、遺伝子多型に基づいた薬物治療法の有効性と安全性とを検証的に検討、評価した PGx 試験は、極めて少ない。結核化学療法における PGx 検証試験は、日本化学療法学会からも注目され、第55回総会（平成19年）のシンポジウムに取り上げられた。本研究で構築し得られた成果は、検証的な PGx 試験のモデルとして、抗菌薬のみならず種々の領域の臨床試験にも適用可能である。

さらに、欧州と共同計画したグローバル臨床試験がまもなく開始される。2極で実施される PGx に基づく医療のみならず薬剤経済効果の国際比較により、提案する治療法の有用性を総合的に評価でき、国際的なエビデンスが形成される。この成果は、グローバルに問題化してきた結核治療の効率化に寄与するものである。

## E. 結論

PGx 試験の歴史は浅く、その方法論や実施体制など開発すべき課題が多い。本研究では、モデル研究として、PGx の探索試験から検証試験までの一連の臨床研究方法を鳥瞰し、今後

の PGx 試験の指針となる方法論を確立し、や実施基盤の構築を行った。向後、PGx 情報を取り入れる臨床開発試験においても、迅速な対応、運用が可能な基盤となるモデルシステムが構築できた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

田邊智子、大野雅子、福田剛史、景山茂、東純一. 遺伝子多型情報に基づく投与指針作成に向けて - CYP2C19 -. 臨床薬理 36(5) 2006: 255-260.

### 2. 学会、シンポジウム発表

Ohno M, Yokota S, Kubota R, Nakayama S, Tokuda A, Azuma J. : Launched “Randomized Controlled Trial of Isoniazid for Pharmacogenomics-based Tuberculosis Therapy”. The 13th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006 (PRACP2006), June 28-30, 2006 (Changsha, China)

大野雅子、窪田竜二、中山哲、徳田愛理、加茂里美、高橋美佳、横田総一郎、高嶋哲也、坂谷光則、景山 茂、伊藤継孝、東 純一: NAT2 遺伝子多型に基づく結核治療法のランダム化比較試験の開始にあたって. 第 27 回日本臨床薬理学会年会, 2006 年 11 月 29 日～12 月 1 日 (東京)

窪田竜二、大野雅子、中山 哲、徳田愛理、加茂里美、高橋美佳、蓮沼智子、飯島 肇、有沢紀子、山本明子、武部雅人、東 純一 :

イソニアジド増量時の Rapid Acetylator の体内動態. 第 27 回日本臨床薬理学会年会 2006.11.29～12.1 (東京)

徳田愛理、大野雅子、古塚深雪、窪田竜二、中山哲、横田総一郎、前倉亮治、東純一 : 結核治療時の薬剤性肝障害とグルタチオン抱合酵素の遺伝子多型との関連性. 第 27 回日本臨床薬理学会年会, 2006 年 11 月 29 日～12 月 1 日 (東京)

島田佳代子、内田信也、和久田浩一、三坂眞元、乾直輝、大橋京一、山田静雄、渡邊裕司 : ベンズブロマロンの尿酸排泄促進作用に及ぼす URAT1 遺伝子多型の影響. 第 33 回日本臨床薬理学会年会 2006 年 12 月 1 日 (東京)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

---

平成18年度  
政策創薬総合研究  
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル(小伝馬町駅前)4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社