II 創薬研究の社会的意義とその規制

「日本動物実験代替法学会と 3Rs・代替法の展開」

酒井康行（日本動物実験代替法学会会長）

1. 日本動物実験代替法の設立

動物実験代替の目的は、3Rs 原則—動物数の削減(Reduction)、苦痛の軽減(Refinement)および非動物試験への置換(Replacement)—に集約される。これは 1959 年にラッセルとバーチが提唱し、1998 年 8 月の第 3 回動物実験代替法世界会議にてボローニャ宣言として採択されたものである。今では、動物実験実施および代替法の開発における基本的な原則であるとして多くの学協会が支持し、我が国の動物愛護法を含む各国の法律・指針や国際標準・国際指針にも採用されている普遍的な概念として確立している。

このような国際的な流れを受け、日本化粧品工業連合会（粧工連）に 1986 年に設けられた「動物実験代替法検討委員会」と、故・菅原努先生（学会名誉会員）が発起人となって 1987 年に設立した「日本動物実験代替法研究会」が発展し、1989 年に日本動物実験代替法学会 (JSAAE) が正式に発足した。2002 年には日本学術会議の登録団体ともなっている。2018 年 8 月現在での会員種別と数は、正会員 426 名、学生会員 25 名、企業や団体等の賛助会員は 29、名誉会員 5 名となっている¹⁾。

2. 日本動物実験代替法学会の現況

一貫してわが国における 3Rs の研究や普及に務めてきており、年次学術大会は 2018 年 11 月熊本での開催で第 31 回となる。大会は、代替法開発のための基礎研究から化粧品・化学物質・食品医薬品や疾患モデルまでの広い応用に向けたシンポジウムやワークショップと、一般演題（ポスター発表）が中心となる。年次大会に合わせて市民公開講座をも多数開催してきた。独自の英文学術雑誌 Alternatives to Animal Experimentation (AATEX) を 2018 年で Vol. 23 まで出版してきている。

3Rs に関連する優れた研究業績に対しては、学会賞や AATEX 掲載論文を対象とした論文賞を設けている。2016 年からは、代替法研究に関する若手中堅学会員の表彰のために、（一社）日本化学工業協会の支援の下、「JSAAE-日化協 LRI 賞（Long-Range Research Initiative 賞）」を開始している。研究開発支援については、株式会社マンダムの協力の下、「マンダム動物実験代替法国際研究助成」を継続的に実施し、2018 年で第 11 回に達している。また、日本化粧品工業連合会の協力の下、「化粧品等の安全性確保を目的とした試験法評価に関する研究助成」をも 2018 年で第 5 回を数えるまでになった。

代替法普及のための講演会も多数開催してきており、直近の 2 年間ではこれらに加えて、我が国発で化 OECD テストガイドライン(TG)となった手法について、技術講習会も開始している。2017 年 11 月には「目刺激性代替法 STE 法（Short Time Exposure 法, OECD-TG491）」、2018 年 9 月には「皮膚感作性試験のための h-CLAT 法（Human Cell Line Activation Test, OECD-TG442E）」をそれぞれ開催した。

代替法開発・実施においては、世界的な協調が必須であり、本会はアジア圏・欧米の代替法研究団体とも密接な関連を構築してきている。韓国の代替法学会(KSAAE)、欧州の EUSAAT (European Society for Alternatives to Animal Testing)および米国の ASCCT (American Society for Cellular and Computational Toxicology)と相互交流協定を締結し、毎年お互いの年次大会と参加・招待を継続している。また、2018年10月には、European Society of Toxicology In Vitro (ESTIV)とも新たな相互交流協定を締結予定である。

このような国際活動の一環として、すでに2007年8月には、日本学術会議や国際動物実験代替会議とともに第6回国際動物実験代替法会議をアジア圏で初めて東京で開催した。2年毎開催の世界大会は昨年のシアトルの第11回を数えるまでに発展しており、JSAAEでは若手の渡航助成とブース展示を行っている。また、2016年11月には、JSAAEが主体となって第一回の代替法アジア会議を九州で開催した。第二回は中国の毒性学会の代替法研究グループによって、China TATT – Asia CA 2018 (The 4th International Conference on Toxicity Testing Alternatives & Translational Toxicology and the 2nd Asian Congress on Alternatives)として2018年10月に広州にて開催され、JSAAEとKSAAEとがホストとして全面的に強力をしている。

JSAAEに結集しているメンバーが中心となり、2005年には代替法研究者の悲願であったJaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods, 日本動物実験代替法評価センター)が、国立医薬品食品安全性研究所の新規試験法評価室を事務局として設立され、欧米諸国の同等の組織との協力や代替法バリデーション結果の相互認証等に弾みがついた。この結果、日本発のOECD-TGは現在まで11個を数え、加えて数種の試験法がTG化のプロセスにある²⁾。化学物質等の評価のためのOECD-TGが動物試験や従来からの非動物試験も含め90強であることを考えれば、我が国の研究者は国際標準化に大きく寄与をしてきているといえる。

3. 3Rsと代替法の課題

現在、代替法を目指す動きの根幹は、動物愛護という動物愛護という社会的要請と科学的根拠・毒性発現メカニズムに基づいたより正確な応答予測を求めるといった科学的要請といった全く背景の異なる2つのトレンドが奇しくも合流しつつあると捉えている。代替法学会は基礎から応用・融合研究を推進すると共に、多様なステークホルダーとの議論にオープンに取り組み、柔軟に3Rsの国内普及に務めていくことが求められている。

科学的・技術的難易度の点から考えると、局所または短期の試験法の確立は比較的容易である一方で、全身または長期の試験法の開発には相当の困難がある。このための中長期展望としては、Micro-physiological systemのような培養ヒト細胞を用いた生理的なインビトロ評価系と、分子レベルの反応から個体レベルの応答をメカニズムに基づいて記述可能な数理モデルとの融合利用が必須であると考えている。前者においては、種々の先進的培養手法に加えて、ステムセルやキメラ動物、脳死ヒト臓器等の正常臓器細胞を得るための重要な手段を格段に発展させることが大前提である。一方、影響が未知・全身性・長期反復の結果等、

代替が非常に困難である場合には、引き続き動物実験は唯一の実験的手段である。昨今、遺伝子改変によるヒトの疾患モデル動物等や先進的解析技術を駆使することで動物実験の質を高め、一方でできる限り使用数を減らすことが望まれる。

現在、上述のような代替法推進のための隘路は世界共通であり、未知領域の新たな代替法を支えるための“インビトロからの人体理解”という新たな学術の推進に腰を据えて取り組む必要がある。我が国の基礎生物学・医学の国際的水準は極めて高いので、今後はより広範囲の関連研究者が代替法開発研究に参入することを望みたい。

【参考文献】

- 1) 日本動物実験代替法学会, <http://www.asas.or.jp/jsaae/>
- 2) JacVAM, <http://www.jacvam.jp/jp/index.html>