

NEWS LETTER

HAB協議会・発行

HAB(Human & Animal Bridge)協議会の設立と
その事業内容および今後の計画

HAB協議会 会長 宍戸 亮



HAB協議会設立について

近年、科学の進歩と共に、医療技術の進歩もまた著しく、長い間人類を苦しめてきた多くの伝染性疾患や慢性疾患は、次々に克服されて来ている。しかし一方では、原因不明の疾患、治療の困難な疾患は、依然として存在し、同時に、文明の進歩と共に、文明社会においては、成人病、複合汚染による公害病に対する対策、更に人口の高齢化に伴う多様な老人病に対する予防、介護治療対策といった新しい医療問題が生じて来ており、各種疾患の原因究明およびその治療薬の新しい開発は、依然として医学研究の最重要課題のひとつでありつづけている。

疾患の原因究明ならびにその治療薬の開発には、各種動物試験ならびに種々の段階の臨床試験が欠くべからざるものであることは論を待たないが、科学技術の発展によって、我が国においても、その方法論や実施体制は、著しく進歩、改善されたと言ってよいであろう。

そしてそのために、各種動物試験には、多数の実験動物の使用、整備された実験施設が必要とされる。一方、各段階の臨床試験には、少なからざる健常人志願

者ならびに特殊患者の参加も必要になって来ている。このことは、必然的に、一方では原因究明ならびに治療薬の開発研究等を担当する当該研究試験機関の経済的ならびに時間的負担を大きくしているばかりでなく、他方では、その実施について常に人権擁護ならびに実験動物愛護の立場からの厳しい批判を受けることになっている。

以上の現状を考えると、これからの試験について、その方法論的検討ならびにその体制の再検討を行うことが、二十一世紀に向けての医療の発展における緊急の課題のひとつとなっていると言つて過言ではないであろう。

以下この問題に関する現在検討すべき問題点を要約すれば次のごとくなる。

1. 疾患の原因究明のために行われている各種動物試験は、その研究結果をただちに人に適用するには、常にある種の限界があるのではないか、また治療薬の開発のため臨床試験に先立って行われる現行の多くの動物試験は、ヒトの安全性にとって不可欠且つ必要にして十分な試験である

目次

HAB協議会の設立とその事業内容

および今後の計画 会長 宍戸 亮	1
会則	3
理事、評議員リスト	4
第1回研究会開催	5
①プログラム	5
②HAB協議会第1回研究会開催にあたって	6
③第一回研究会出席者	6
④一般参加者一覧	6
⑤HAB協議会第1回研究会出席印象記	
国立小児病院 雨宮 浩	7

アンケート

①アンケート調査集計結果について	
生体科研 重松昭世	8
②アンケート設問と回答	9

関連学会の紹介

①日本臓器保存生物医学会の設立意義と今後の課題	
日本臓器保存生物医学会 理事長 小崎正巳	10
②14th European Workshop on Drug Metabolism	
に参加して 生体科研 相原道明	11

お知らせ 12

編集後記に代えて 副会長 佐藤哲男 12

のか、また現行では、効率の悪い動物試験が行われていることはないか。

- 2. 医薬品、食品添加物、農薬を含む各種薬物におけるヒトと動物の種差の問題については、現在十分解決されていないが、方法論的に更に医学および薬学的に検討の余地はないのだろうか。薬物によってヒトと動物の種差に隔たりがあるが、方法の改良と動物種の選択によって、より有効な動物試験を行うことができるのではないか。
- 3. ヒトと動物の種差の問題に対応して、我が国においてもヒト由来の組織を用いて、薬物に対するヒトと動物の代謝様式のギャップを埋める新方法が模索されるべきではないか。

以上の問題点の解決を推進するひとつの手段として、我々がまずここにひとつの協議会 (Discussion group) を組織し、この協議会の活動を通じて広く医学薬学界に働きかけ、上述の問題の解決に寄与することを念願とした。そしてこの協議会は、その目的がヒトと動物との架け橋の役目を果たすことを目的としていることから Human & Animal Bridge (HAB) 協議会と命名され、去る平成6年2月1日、宍戸亮以下13人の発起人を以って設立準備会が開かれ、直ちにその会則、活動計画等の大綱を定め、即日設立発足した。

HAB協議会の事業

HAB協議会 (以下協議会と略す) の主なる事業は次の通りとする。

- 1) 社会的合意を醸成して、ヒトにおける解毒様式と速度の予知予見に、少量の新鮮ヒト組織の使用の推進をはかり、各種薬物のヒトと動物の種差の問題の解決に寄与すること、その合意の下に、医薬品を含む多種多様な化合物に対するヒトにおける代謝様式の解明を目指す大学および諸研究機関の研究の支援を行う。
- 2) 社会的合意を醸成して、新鮮ヒト組織使用のために、手術摘出ヒト組織の厳正な監督下での凍結保存管理および試験実施を目的とした公開機関の設置の推進をはかる。
- 3) 上記の目的のために必要な学術集会の開催、必要な調査および情報を収集ならびに会誌の発行を行い、研究の発展と会員の知識の向上をはかる。

協議会の今後の計画について

協議会の今後の活動における将来像は次表に示す通りである。これらの活動によって広く医療福祉の向上に寄与することを念願している。そして、その強い基盤によって、将来更に強固な財団の設立をはかり、この事業のより大規模な運営が行われることを期待したい。

HAB協議会発展の将来像

—術後治療計画のために—

発展の段階	解決すべき問題点			
	技術的確立	臨床医と基礎研究者の協同	法的整備	世論の喚起
術後摘出組織	可能な摘出方法	基礎研究者への協力要請とデータの普遍性の評価	摘出組織の授受	周知是認
↓	細胞活性の保持と長期保存		保存機関の公明性の保障	情報伝達の公明性
↓	組織保存法			
↓	保存組織の代謝機能検査法		試験機関の公明性の保障	フライハシーの遵守
↓	薬物併用毒性に対する検査法			
↓	投与回数、反応時間検出手段	高領域の緊密な連絡	ヒト-動物データの相関性の保障	実効性評価の公開法の考案
↓	術後治療計画への積極的貢献			

HAB協議会会則

1994・4・7

[第一章 名称]

第1条 本会はHAB協議会（英文では、Human & Animal Bridge Discussion Group）と称する。

第2条 本会は事務局を千葉県印旛郡白井町平塚2801-1に置く。

[第二章 目的および事業]

第3条 本会は、薬物・劇毒物を含むすべての化学物質のヒトへの影響を明らかにするための非臨床試験を人道的、経済的、時間的に有効に実施するため薬物動態ならびに毒性に関する調査・研究の発展を期することを目的とする

第4条 本会は前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

1. 会誌の刊行
2. 学術集会の開催
3. 国内および海外における薬物動態ならびに毒性に関する調査および研究
4. 国内における臨床試験の実施に関する調査および連絡
5. その他前条の目的を達成するため必要な一切の事業

[第三章 会員]

第5条 本会の会員は次のとおりとする。

1. 正会員
2. 賛助会員
3. 名誉会員

第6条 会員は会誌の配布を受け、また学術集会、研究会に参加し、会誌に研究成果を発表できる。

第7条 正会員は本会の目的に賛同し、別に定める年会費を納める個人とする。入会を希望する者は所定の申込用紙に必要事項を記載し、年会費を添えて事務局に申込まなければならない。

第8条 賛助会員は本会の目的に協賛し、本会の事業を援助するため、所定の賛助会費を納入する団体および個人とする。ただし、入会の申込みは正会員に準ずるものとする。

第9条 名誉会員は本会の発展に特に功績のあった者で、理事会が推薦し、評議員会の承認を得た者とする。名誉会員は会費の納入を免除される。

第10条 会員は次の場合には会員および役員の資格を喪失する。

1. 脱会の届を出したとき
2. 会費を滞納し、かつ催告に応じないとき
3. その他本会則に違反し、あるいは本会の名誉および信用を著しく傷つけ、評議員会で除名の決議がなされたとき

[第四章 役員および評議員]

第11条 本会につきの役員をおく。

会長 1名

副会長 1名

理事 若干名

監事 2名

第12条 本会には評議員若干名をおく。

第13条 理事および監事は評議員会によって選出される。会長の選出は理事会において理事の互選により行われる。副会長は会長の推薦に基づき理事会の承認を得て選出される。理事の構成の中には、総務、財務、企画・調査および評価委員会担当理事をおくことができる。評議員は理事会で選出し会長がこれを委嘱する。

第14条 会長は本会を代表し会務を執行する。会長は収支予算および決算、役員人事など主な会務について総会もしくはその他の方法により会員に報告しなければならない。副会長は会長を補佐し会長事故あるときは会長を代行する。

第15条 会長は必要に応じ、評議員会の承認を得て委員会を設けることができる。委員は原則として評議員会の承認を得て、会長が委嘱する。

第16条 監事は会計を監査する。また理事会に出席して意見を述べるができる。ただし他の役員および委員を兼ねることはできない。

第17条 役員および評議員の任期は会計年度を単位とし、会長、副会長、理事、監事および評議員の任期は2年とする。ただし再任を妨げない。

第18条 役員に欠員を生じた場合には、理事会が必要に応じて役員を補充することができる。ただしその任期は前任者の在任期間とする。

第19条 評議員は評議員会を組織し、第13条および第27条に定める事項を行うほか会長の諮問に応じ理事会に対して必要な助言を行う。

第20条 本会は、その調査・研究を評価するため学識経験者による評価委員会を設ける。評価委員会の委員長は評価委員会担当理事が兼ね、評価委員は理事会の承認を得て会長が委嘱する。

[第五章 会議]

第21条 総会は原則として毎年1回、学術集会は原則として毎年2回開催する。ただし、総会と学術集会を兼ねて開催することができる。

第22条 評議員会は必要に応じ会長が召集する。評議員会の議決は、評議員総数の過半数が出席し、その出席者の過半数の賛成をもって成立する。本章において、評議員が適式な委任状を評議員に提出した場合には、当該議員会は、評議員会に出席したものとみなす。

第23条 会長は総数の三分の一以上の評議員の要請があるときは、臨時評議員会を開催しなければならない。臨時評議員会の議決は、評議員総数の過半数が出席し、その出席者の過半数の賛成をもって成立する。

第24条 理事会は必要に応じ会長が召集する。会長、副会長および理事は理事会を組織して、本会の会務に必要な事項を議決する。理事会

の議決は理事総数の過半数が出席し、その出席者の過半数の賛成をもって成立する。ただし、理事が適式な委任状を理事会に提出した場合には、当該理事は、理事会に出席したものとみなす。

[第六章 会計]

第25条 本会の会計は4月1日に始まり、3月31日に終わる。

第26条 本会の経費は、本会会費、各種補助金、および寄付金をもって充てる。

第27条 収支予算および決算は、評議員会および総会の承認を得なければならない。

[付則]

1. 本会の会則を改定するには、評議員会および総

会の承認を得なければならない。ただし会則の制定に当たっては、本会設立準備会の承認した会則とする。

2. 第25条の規定にかかわらず、本会設立当初の会計年度は第1回設立準備会で定められた日から翌年3月31日とする。

3. 第27条の規定にかかわらず、本会設立初年度の事業計画および収支予算は、第1回設立準備会で定める。

4. 第13条の規定にかかわらず、本会設立当初の理事、監事、および評議員は第1回設立準備会で選任する。その任期は第17条の規定にかかわらず、平成8年3月31日とする。

役員名簿

<理事>

役職	氏名	所属
会長	宍戸 亮	国立予防衛生研究所 名誉所員
副会長・総務	佐藤 哲男	千葉大学 薬学部
財務	重松 昭世	株式会社生体科学研究所
	照沼 晃	株式会社JPN
企画・調査	渡部 烈	東京薬科大学 薬学部
評価委員会		
委員長	加藤 隆一	慶應義塾大学 医学部
副委員長	安原 一	昭和大学 医学部

<評議員>

(50音順39名)

氏名	所属	氏名	所属
愛下 秀毅	小野薬品工業株式会社	杉山 雄一	東京大学 薬学部
相原 道明	株式会社生体科学研究所	鈴木 康雄	東北大学 薬学部
粟津 荘司	東京薬科大学 薬学部	高仲 正	昭和大学 薬学部
飯田 成宇	三菱化成株式会社	千葉 寛	国立国際医療センター
石崎 高志	国立国際医療センター	徳間 洋二	藤沢薬品工業株式会社
上野 光一	千葉大学 薬学部	野口 英世	第一化学薬品株式会社
内田 久則	東京大学 医学部	伯水 英夫	第一製薬株式会社
遠藤 任彦	東京医科大学 法医学教室	花野 学	日本大学 薬学部
大塚 峯三	田辺製薬株式会社	林 正弘	東京理科大学 薬学部
岡 希太郎	東京薬科大学 薬学部	樋口 三朗	山之内製薬株式会社
小栗 一太	九州大学 薬学部	平塚 明	東京薬科大学 薬学部
鎌滝 哲也	北海道大学 薬学部	藤野 明治	サンド薬品株式会社
川原 幸則	三共株式会社	堀江 利治	千葉大学 薬学部
木村 寛三	住友製薬株式会社	松原 尚志	塩野義製薬株式会社
草野 満夫	昭和大学 医学部	宮蔦 宏彰	武田薬品工業株式会社
黒岩 幸雄	昭和大学 薬学部	泉二奈緒美	株式会社生体科学研究所
小口 勝司	昭和大学 医学部	山添 康	東北大学 薬学部
小林 真一	聖マリアンナ医科大学	杠 輝昭	エーザイ株式会社
清水 文七	千葉大学 医学部	吉川 泰弘	国立予防衛生研究所
須賀 哲弥	東京薬科大学 薬学部		

第1回研究会開催

①プログラム

HAB協議会 第1回研究会

主題：医学・薬学におけるヒト組織の有効利用に関するシンポジウム
 ー日本と欧米の現状ー

日 時：1994年5月17日(火) 10：00～17：00	場 所：富士写真フィルム(株) 本社ホール 東京都港区西麻布2-26-30
----------------------------------	---

主催：HAB協議会

協賛：日本薬物動態学会

1. 開会の挨拶（宍戸 亮会長） (10：00～10：10)
 HAB協議会の設立とその事業内容および
 今後の計画
2. 基調講演 1 ー創薬の立場からー (座長 渡部 烈) (10：10～10：50)
 医薬品開発におけるヒトでの薬物代謝研究の重要性
 加藤 隆一 (慶応義塾大)
3. 基調講演 2 ー法律家の立場からー (座長 安原 一) (10：50～11：30)
 ヒト臓器利用に関する法的諸問題について
 松尾 栄蔵 (TMI総合法律事務所)
 ー休憩ー (11：30～12：30)
4. ヒト材料の利用に関する欧米の現状 (座長 粟津 荘司)
 - 1) ヒト肝細胞を用いた代謝研究の現状と将来 (12：30～13：00)
 高橋 惇 (国立衛試)
 - 2) 前臨床研究におけるヒト材料の利用 (13：00～13：30)
 江川 朝生 (チバガイギー)
5. 動物ーヒト間の格差 (座長 宍戸 亮)
 - 1) 第一相試験における用量設定の根拠 (13：30～14：10)
 海老原 昭夫 (自治医大)
 - 2) 臓器移植における動物とヒトの格差 (14：10～14：50)
 ー特に免疫抑制剤についてー
 内田 久則 (東大医科研)
 ー休憩ー (14：50～15：00)
6. ヒト材料の基本的な取り扱い方 (座長 大野 泰雄)
 - 1) ヒト材料における酵素活性のバラツキ (15：00～15：30)
 ーエステラーゼを中心にー 細川 正清 (千葉大)
 - 2) *In situ*および*In vitro*試験のための組織の保存と解凍法 (15：30～16：00)
 鈴木 聡 (生体科研)
7. 総合討論 (座長 佐藤 哲男、宍戸 亮) (16：00～16：30)
 演者全員
8. 閉会の挨拶 (佐藤 哲男 副会長) (16：30～16：50)
 *各題(基調講演を除く)討論時間5分を含む

以 上

②HAB協議会第1回研究会開催にあたって

疾患の原因究明のために行われる各種動物試験は、その研究成果を直ちにヒトに適用するにはある種の限界があることは、私共のよく知るところであります。一方、医薬品、食品添加物、農薬を含む各種薬物におけるヒトと動物の種差の問題についても、まだ十分な解決がなされておりません。従いまして各種の治療薬の開発のための臨床試験に先立って行われる現行の多くの動物試験についても、その成績はヒトの安全性を十分に保障するものではありません。このように考えますと、ヒトと動物の種差の問題を解決することは、各種薬物の安全性を確保するため、最も重要な課題の一つであると言えます。

HAB協議会は、この問題の解決を推進するために設立された機関でありまして、ヒトと動物との架け橋 (Human & Animal Bridge-HAB) の役目を果たすことを目指しております。今回発足後の第1回の研究会として「医学・薬学におけるヒト組織の有効利用」を主題として取り上げました。ヒトと動物の種差の問題解決のために、ヒト組織の有効利用の重要性とその問題点について我が国並びに欧米の現状について、忌憚のない意見の交換の場に致したいと考えております。

1994年5月

HAB協議会
会長 六戸 亮

③第1回研究会出席者

一般参加	140名
理事	7名
評議員	28名
招待者	14名
講演者・演者	7名
合計	196名

④一般参加者一覧

所属	人数
アップジョンファーマシューティカルズリミテッド	1
旭化成工業株式会社	2
味の素株式会社	1
株式会社 アニマルケア	1
アマシャム株式会社	3
エーザイ株式会社	4
SRIインターナショナル	1
大塚製薬株式会社	1
大塚製薬工業株式会社	1
小野薬品工業株式会社	4
鐘紡株式会社	3
カピファルマシア株式会社	1
協和発酵株式会社	2
呉羽化学工業株式会社	2
興和株式会社	2
小玉株式会社	1
三共株式会社	3
サントリー株式会社	2
サンド薬品株式会社	1
株式会社三和化学研究所	1
シオノギ製薬株式会社	1
新日本製鉄株式会社	1
スミスクラインピーチャム製薬株式会社	1
住友化学株式会社	2
ゼリア新薬工業株式会社	1
大正製薬株式会社	3
大鵬薬品工業株式会社	3
武田薬品工業株式会社	1
大正製薬株式会社	1

所属	人数
田辺製薬株式会社	6
第一化学薬品株式会社	5
第一製薬株式会社	5
大日本製薬株式会社	2
中外製薬株式会社	7
株式会社ソムラ	3
帝人株式会社	2
東京田辺製薬株式会社	2
東レ株式会社	1
日研化学株式会社	2
日産化学工業株式会社	1
日本化薬株式会社	6
日本新薬株式会社	1
日本臓器製薬株式会社	1
日本メジフィジックス株式会社	1
日本ルセル株式会社	1
萬有製薬株式会社	1
久光製薬株式会社	2
藤沢薬品工業株式会社	3
富士写真フィルム株式会社	2
ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	1
ヘキストジャパン株式会社	2
三井製薬工業株式会社	1
三菱化成株式会社	2
ミドリ十字株式会社	1
明治製菓株式会社	6
持田製薬株式会社	5
森下ルセル株式会社	1
山之内製薬株式会社	2
吉富製薬株式会社	2
わかもと製薬株式会社	1
九州大学 薬学部	1
神戸学院大学 薬学部	1
国立小児病院	1
昭和大学 薬学部	3
千葉大学 薬学部	1
東京医科大学	3
日本ジャーナリスト専門学校	1

合計67組織

一般参加人数140名

⑤ HAB協議会第1回研究会出席印象記

国立小児病院小児医療研究センター長
雨宮 浩

(第2回日本臓器保存生物医学学会会長)

1994年5月17日、西麻布で開催されたHAB協議会第1回研究会に出席させていただいた。

まずは臓器移植学が専門の私が、なぜこの研究会、ひいては協議会そのものに強い関心を持つに至ったのかを述べたい。臓器移植においては、それが同種であれ異種の移植であれ、必ず拒絶反応が起こる。拒絶反応を抑えるのに使うのが免疫抑制剤であるが、免疫抑制剤の開発に当たっては必ず実験動物を使う。通常、遺伝系統の明瞭なマウスの組織移植モデル、さらにラットの臓器移植モデル、大型動物としてイヌの臓器移植モデル、さらに問題を残すときには類人猿を用いた臓器移植モデルを使って、免疫抑制効果あるいは副作用を観察していく。しかし実際に臨床実験に入ると、色々な点で動物実験で得られたデータとヒトのそれでの違いが出てくる。例えばマウス、ラットでは免疫抑制剤により容易にトランスが誘導されるが、イヌ、ヒトではトランスが出来ることは先ずない。副作用についても、イヌでは骨髄抑制は白血球系赤血球系全体に及ぶが、ヒトでは白血球系が主体であり、マウス、ラットでは殆ど骨髄抑制のみられない。消化管障害なども、イヌに最も強くマウス、ラット、ヒトでは少ない、などなどである。さらにヒトリンパ球に対する免疫抑制剤の効果も、リンパ球混合培養を用いたin vitro効果と、実際にヒトに投与した時のin vivoでの効果とでは違うことが多い。

新しい薬剤を開発するときは、免疫抑制剤についても、やはり動物実験を通して検討せざるを得ないが、薬効の種による差については、常に悩まされてきた。

臓器移植のもう1つの方向として臓器保存学がある。これは血流遮断すなわち阻血の状態、臓器のviabilityをいかに保持するかを研究する学問であるが、細胞の代謝ひいては生命現象との取り組みとなるため、移植医の手に負えなくなってきた。

薬効の種差、狭くは免疫系の薬剤に対する種差、あるいは細胞生命現象といったものの研究が移植医の手に負えなくなったことがきっかけとなり、学際的な研究の場の必要性が痛感され、日本移植学会の分科会であった日本臓器保存研究会が独立し、日本臓器保存生物医学学会が発足し、第1回学術総会が開かれたのも今年であった。

我々が日本臓器保存生物医学学会に求めたものと、HAB協議会研究会が求めているものは最終目的は幾分違って、前者ではin vivoへの還元を、後者ではin vitroでの確立を期待しているものの、その研究過程においては全くといって良い程の共通性を見いだ

すことができる。

さらにヒト組織を使うことになると、種々な法的あるいは倫理的な手続きが必要になってくる。この点もヒト臓器移植においてと全く同一の問題がある。

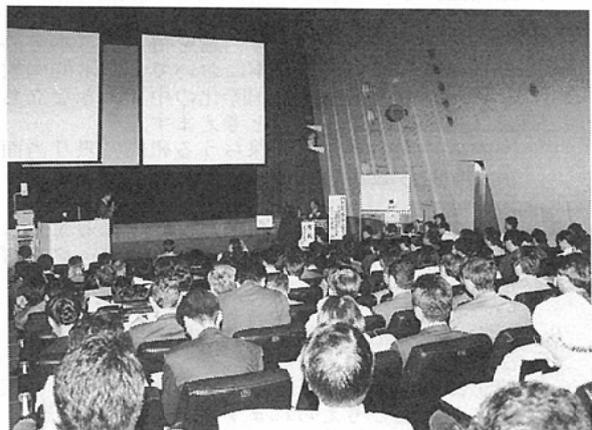
HAB協議会第1回研究会に出席して、その研究内容が極めて基礎科学的テーマから、法律上のテーマまで幅広いことに、この協議会の目的とするところが伺えた。特に我々移植医は、死後の臓器提供を受けて移植する立場から、ヒト臓器をいかに合法的かつ社会コンセンサスに則って提供して貰うかに腐心してきた。HAB協議会の目的の1つがヒト組織を用いる薬物代謝機能の検索であることから、ヒト組織の提供についての法的手続きなど、正に移植医の抱えている問題と同じである。

臓器保存の技術は、臓器全体の保存が必要な移植の場合には、摘出臓器の代謝を維持しながら保存する方法も、あるいは凍結保存する方法も、目下のところ失敗に帰している。唯一、低温で短時間だけ阻血状態での保存が可能となっている。臓器移植の場合の阻血時間とは、摘出手術、搬送時間、移植時間の合計であるから、6~12時間の短い保存可能時間であっても、搬送手段を変えたり、移植時間を調整したりすることで、何かと実用に供せられる。

前臨床試験に使うヒト組織は、その供給が安定していることが必要だと思われるが、そうすると長期間保存、例えば凍結保存法あるいは培養保存法の開発が求められるであろう。これらは臓器移植の分野では、一旦諦めかけている研究分野であって、かえって我々にとって将来に向けて強く研究意欲を唆る課題である。

HAB協議会第1回研究会に出席させていただき、熱意溢れる会場の雰囲気感銘した。そして我々移植医の持つ課題あるいは問題と共通な話題の多いことを知り、これからも研究会に参加し、勉強をさせていただきたいものと考えている。

最後にHAB協議会ならびに研究会の益々のご発展を祈念しつつ、第1回研究会の印象記とさせていただきます。



盛会だったHAB協議会第1回研究会

アンケート

①HAB協議会発足に当たってのアンケート調査 集計結果について

HAB協議会第1回研究会において、「HAB協議会発足に当たってのアンケート調査」(次頁)を行い、その集計結果が纏った。アンケート記入者総数は107名で参加された方々の50%を超えた回答が寄せられた。

質問1に関しては、回答者の97%強が、国内で独自のシステムを作るべきであると考えられていた。質問2は、OpenおよびClosedの両方にそれぞれ42:56の割合で別れた回答があった。

質問3の(ア)項について、複数回答を求めたところ、a) 病歴、b) 薬歴、c) 健常または病態、d) 性別、e) 年齢およびf) 人種について、それぞれ50%を超える強い要求が示された。また(イ)項の臓器組織を用いた試験については、a) 毒物、薬物に対する代謝酵素活性に80%を超える強い関心が寄せられ、他の項に対する期待はそれ程大きくない所から、回答者の期待がヒト肝臓中に存在する異物代謝酵素群の利用を考えの中に入れていたことが明らかになった。将来、肝臓および腎臓のViabilityの保存法の道が確立され、さらに灌流試験、スライス試験および細胞レベル試験成績がin vivoとin vitro両試験結果を関係づけるようになれば、上記(a)項以外の期待も増加する可能性もある。

質問4については、イ)組織の提供を受ける、ウ)薬物を提供する、オ)薬物に関するデータの提供、カ)薬物の生物活性(薬理・毒性・代謝)に関する試験の実施の4つの項について約半数の回答者の協力が得られる結果が示された。しかし、(ア)組織を提供する、の項については僅かに7名の申し出に止まっていた。HAB協議会の活動の最重要課題は、「活動」の趣旨の普及徹底は勿論のことだが、それに加えて「臨床医との意見交換の機会を増やすこと」、「臨床医の先生方の御要望に積極的に応えること」、「手術患者の術後治療への積極的貢献法を模索し、確立すること」、「HAB活動の重要であるとの認識を高めるように世論を徐々に醸成すること」などであろう。

幸いに「日本臓器保存生物医学学会」(理事長 小崎正巳先生、東京医大 理事)が本年5月に設立総会を開かれ、まさにHAB協議会の活動との連携を臨床の先生方も望まれていることがわかった。今後両団体の共同主催のシンポジウムも計画されている。

質問5の(ア)項については、50%を超える回答者で占められ(b)項の社団法人への発展希望者の2倍強を示した。また、(イ)項の質問についても(a)項の独自の研究体制が必要との意見が多数を占めていた。なお、このアンケートに付随して、貴重な御意見が添付された集計結果のなかに記載されていた。

(生体科研：重松昭世)

付随意見

1. 公明・透明性の保障
Non profitであること
協力機関の中心としての組織構成
患者のプライバシー保障、人権の擁護
厚生省規制の一部文言の補正(ヒト組織利用)
患者の直接的治療への貢献
2. 第1回研究会なので分からない点が多くあります。会の進行を見つめて、どうお役に立てられるか考えてみたいと思います。
3. ヒト試料に関する独自の法律を確立する必要があると思う。人類の健康・福祉に貢献する、医療・薬学に限定した使用に限って、諸外国との比較等から日本での法の確立が急務であろう。
4. 国民性、モラルあるいは文化的な差異があり、やむを得ないと思うが創薬(ヒト用医薬品)研究では、貴重かつ重要な結論を得られる本会のテーマについては、日本においても段階的開放を行わないと本分野の国際化の中で大きな立ち遅れの原因になりうると考えます。
国内で、実績と信頼を保ちうる組織に限り当面、慎重ながら適正な利用が可能となるよう希望します。
5. 臓器が入手できるような法が制定されるまでは、外国での試験を利用することによりデータを蓄積し、それを公開し合えるような会になるとよいと思う。
6. 医学・薬学系の基礎研究者に加えて、臨床医、法律家、政治家、一般識者など活動メンバーの枠を拡大していくことが、本協議会の趣旨を実現する近道と考えられます。
7. 今回の企画は非常に重要なテーマです。このような活動はもっと広くPRした方がよいと思います。
質問2に答えた方への更なる質問があっても良いのでは?
8. 製薬企業が世論の反感を受けずに、安心して試験・評価を実施出来るようにシステム作り、運用の立ち上がりに気配りして欲しい。
9. 日本ではヒト生体試料を自由に使用できる体制にはなっておらず、今後とも早急に改善するとは思われない。現在の法律の中では解釈上自由に使用出来るとは考えがたい。法律が整備されてからその運用を考えべきであり、法を考えることに全力を尽くす段階であろう。
10. 法的に10~20年のlong spanが必要とのことだが、見識ある政治家・政党に働きかけ、実現に向けて強力に運動を展開すべき、衆・参両議員の動きを生み出すような政治性が求められる。政府内に特別協議機関(民間諮問機関)あるいは委員会のようなものを設けてもらうよう努力することが重要。
可能性は充分あると思います。粘り強く実現に向けて努力することが大切と考えます。
11. 社会に認められる(意義が高い)ような組織にする必要がある
Openな運営でないとな法的に同意が困難ではないか
外国の例をもっと調査すべきではないか
当面は基礎的な事項をもっと積み重ねる必要がある

②HAB協議会発足に当たってのアンケート調査

質問1. 現在ヒト <i>in situ</i> もしくは <i>in vitro</i> 代謝試験を日本国内で実施することについて (ア)国内に特別な機関を作らず外国の機関を利用すべきである (イ)国内独自のシステムで作るべきである	質問1		%	
	ア	3	2.8	
	イ	104	97.2	
	合計	107	100.0	
質問2. どのようなシステムがよいとお考えですか (ア)Openシステム (社団法人) (イ)Closedシステム {会員制 (社団法人もしくは財団法人)} (ウ)その他	質問2			
	ア	45	42.4	
	イ	59	55.7	
	ウ	2	1.9	
	合計	106	100.0	
質問3. このようなシステムから入手することを希望する情報はどのようなものですか (ア)Human subjectの性質について (複数回答可) a) 病歴 b) 薬歴 c) 健常または病態 d) 性別 e) 年齢 f) 人種 g) その他 (イ)臓器組織を用いた試験について (複数回答可) a) 毒物・薬物に対する代謝酵素活性 b) 細胞毒性 (増殖率、致死濃度、O ₂ 消費率、APT量、染色体異常) c) 適用経路の設定に役立つ情報 d) 適用回数の設定に役立つ情報 e) 適用用量の設定に役立つ情報 f) その他	質問3(ア)			
	a	57	53.3	
	b	59	55.1	
	c	68	63.6	
	d	72	67.3	
	e	73	68.2	
	f	64	59.8	
	g	10	9.3	
	質問3(イ)			
	a	86	80.4	
	b	36	33.6	
	c	23	21.5	
	e	7	6.5	
	f	25	23.4	
	g	4	3.7	
	質問4. このようなシステムの会員になった場合、協力できる内容またはどのような利用が考えられますか (ア)組織を提供する (イ)組織の提供を受ける (ウ)薬物を提供する (エ)薬物の提供を受ける (オ)薬物に関するデータの提供 (カ)薬物の生物活性 (薬理・毒性・代謝) に関する試験の実施 (キ)同上の試験評価 (ク)同上の試験データの提供を受ける (ケ)その他	質問4		
		ア	7	6.5
イ		74	69.2	
ウ		44	41.1	
エ		12	11.2	
オ		45	42.1	
カ		59	55.1	
キ		29	27.1	
ク		25	23.4	
質問5. どのような機関が望ましいと考えですか (ア)将来、法人化することについてどのようにお考えですか a) 財団に発展させる b) 社団に発展させる c) 現状のままでよい (イ)機関には独自の研究体制を期待しますか a) 独自の研究体制が必要 b) libraryのみでよい c) その他	質問5(ア)			
	a	56	69.1	
	b	22	27.2	
	c	3	3.7	
	合計	81	100.0	
	質問5(イ)			
	a	57	63.3	
	b	31	34.5	
	c	2	2.2	
	合計	90	100.0	
その他の意見	11			

関連学会の紹介

日本臓器保存生物医学会の設立意義と今後の課題

日本臓器保存生物医学会理事長

東京医科大学八王子医療センター 外科・臓器移植部教授

小崎 正巳

臓器提供者 (Donor) から人類愛と善意に基づいて提供された貴重な臓器 (Graft) を、その機能 (Viability) を低下させることなく長時間保存し、且つその臓器を最も必要とする患者 (Recipient) に移植するための組織機構 (Organ Sharing Network) に関する研究を行うための研究会として、1972年に移植外科医が中心になって発足した臓器保存研究会が、昨年第20回研究会を迎えるにあたって新しい時代の要請に応えるため、医学のみならず広く薬学、生化学、分子生物学、遺伝子工学、工学、獣医学、畜産学などの領域の研究者の参加を得て、1993年5月から日本臓器保存生物医学会として発足することになり、その第1回学術総会が去る5月26日、27日に東京で開催されました。

本学会の目的は、各種臓器、組織の阻血、保存、加齢等による機能低下の防止および改善並びに同種および異種臓器、組織間の補完性に関する研究を行い、その研究成果を臓器技術臨床医療に応用するため広く生物医学的立場から各領域の研究者による学際的共同研究を推進することにあります。例えば、死体臓器を長期間保存する方法を見出すためには、死体内で臓器の機能を低下させないための処置 (Donor Conditioning)、臓器の摘出法、保存に用いる溶液、単純浸漬保存並びに低温維持灌流保存を中心とした保存方法の問題、更には保存した臓器を移植し、血流を再開したときに発生する虚血、再灌流障害など幾つかの問題を解決しなければならないが、これからについては過去20年間臓器保存研究会で臨床医が中心になって研究が行われ、それなりの成果が得られて来ました。しかし、優れた保存法を開発するためには臨床医の発想だけでは不十分であり少なくとも細胞障害に関与する活性酵素、フリーラジカルやサイトカイン、細胞接着分子等、分子生物学、生化学、薬学などの知識を導入しなければ飛躍的な進歩は望めなくなりました。また、この臓器の機能維持・保存に関する研究は単に死体臓器の保存に留まらず、生体内で発生する臓器の虚血障害 (心筋梗塞、脳梗塞など) の予防、治療、更には老化による臓器の機能低下の防止にも関連するものであり、関連領域の研究者が共同して研究を進めなければならない重要な課題であります。

一方、現在臓器移植が直面している問題についてみると、それは我が国のみならず臓器移植が医療と

して普及定着している欧米諸国においても深刻な臓器不足に陥っていることであります。その理由は、新しい免疫抑制剤や検査法の開発、外科手術手技や合併症予防法の進歩により移植希望者が急増したためであり、その対策にも苦慮しております。その解決法として一時人工臓器が注目されましたが、単純なポンプ作用を営んでいる心臓ですらヒトの体内に永久に植込める人工心臓の開発は未だ完成していないことから、複雑な機能を営む肝臓や腎臓などを人工的に作製することは極めて困難であります。万一、出来たとしても極めて高価なものとなり、臨床応用は不可能であります。従って、臓器不足を解決するためにはヒト以外の生物の臓器を用いる異種移植しかありません。最近の遺伝子工学の進歩によって、ヒトの遺伝子DNAを動物の受精卵に移入した transgenic animalsの研究が進み、この技術を用いてヒトの補体活性化抑制因子を持った transgenic pigの作製に成功したと報告されています。すなわち、このブタの臓器をヒトに移植すれば異種移植によって発生する超急性拒絶反応を防止することができ、更にヒト体内に存在するブタに対する自然抗体を血漿交換や免疫吸着などの人工臓器の手法を用いて除去した後、これに現在臨床で用いられている免疫抑制剤を併用すれば、ブタ臓器のヒトへの移植も可能となります。既にイギリスやアメリカでは数年以内に臨床に応用すると言われており、21世紀はヒトの脳死体からの臓器提供による移植に代わって、ブタ臓器をヒトに移植する時代が来るものと思われています。

すなわち、言い換えれば移植に用いる臓器を従来の死者から提供されたものを保存して用いるという受け身の供給から、ヒトに移植出来る臓器を持った家畜を繁殖させて積極的に供給しようという方向に研究を展開して行く必要があります。

このように臓器の保存、移植と言う問題だけでも医学のほか、分子生物学、生化学、薬学、遺伝子工学、工学、獣医学、畜産学などの領域の研究者が相互に情報交換をしながら共同研究を進めないと十分な成果は得られない時代が参りました。このような観点から、本学会は各専門領域や組織の垣根を取り払ったボーダレス学会として、若手研究者が多数参加して学際的研究を行うために学会として設立されたものであり、今後の発展を期待するものであります。

14th European Workshop on Drug Metabolism (DMW '94)に参加して

European Society for Biochemical Pharmacology主催のDMW '94が7月3日から8日までパリで開催され、フランスを中心にヨーロッパ各国から500名を超す研究者が参加した。Scientific programは、regular session (約40題)、plenary lecture (3題)とposter sessionとに分かれており、regular sessionでは薬物代謝酵素について、様々な観点からの解説があった。

Regular Session Program

- (1) Novel aspects in drug-metabolizing enzymes
Flavin monooxygenases, Monoamine Oxidases, Oxidoreductases, Cysteine-β-lyase, UDP-glucuronosyl transferases, Glutathione-S-Transferases, Methyltransferases, Sulphotransferases.
- (2) Variability in drug metabolism
Pharmacogenetics, Epidemiological studies in drug conjugation, Drug resistance and drug metabolism, Drug metabolism and pathology, Influence of age on drug metabolism, Inhibition of drug metabolism and drug interactions, Influence of alcohol and diet on drug metabolism, Cytokines and drug metabolism.
- (3) Drug metabolism and drug toxicity
Drug metabolism and genotoxicity, Drug metabolism and immunotoxicology, Biological effects of singlet molecular oxygen, Clinical aspects and mechanisms of drug-induced hepatitis.
- (4) Xenobiotic or endobiotic metabolizing enzymes?
Drug modulating eicosanoids, Production of NO by drugs, Peptidases and inhibitors.
- (5) Which tools or which applications?
Enzymes expressed in microorganisms, Transfected mammalian cells, Use of slices in drug metabolism, Perfused organs, Human cells in cultures, In vitro/in vivo extrapolation, Transgenic animals for mutagenesis studies, In vivo metabolism studies.
- (6) Extrahepatic drug metabolism
Drug penetration and metabolism in brain, Intestinal drug metabolism, Drug metabolism in the skin, Drug metabolism in respiratory tract.
- (7) Implication of drug metabolism in clinic and in drug development, Implications in clinic, Implications drug development.

これらの中で特に関心が集められたものは、Topic (5) Which tools for which applications?であろう。このセッションでは、肝と腎のsliceを使ったCyclosporin Aの代謝と毒性の関連についての講演「Organ slices to investigate drug biotransformation and side-effects」があり、スライスを使った試みが発表された。また、in situの代謝試験法についての講演「Perfused organs」では、in vitro試験との比較において、数々の利点があることが強調されたが、灌流液、組織の保存期間など、問題点が多いことも指摘された。興味深い内容としては、viabilityのcheckに灌流時のGSHの変動を重視している点で、灌流実験前の血液排除処理で生じる虚血の影響を測定することを推奨している。またこの目的のためのEIAキット (Hepkit) も市販されているようである。

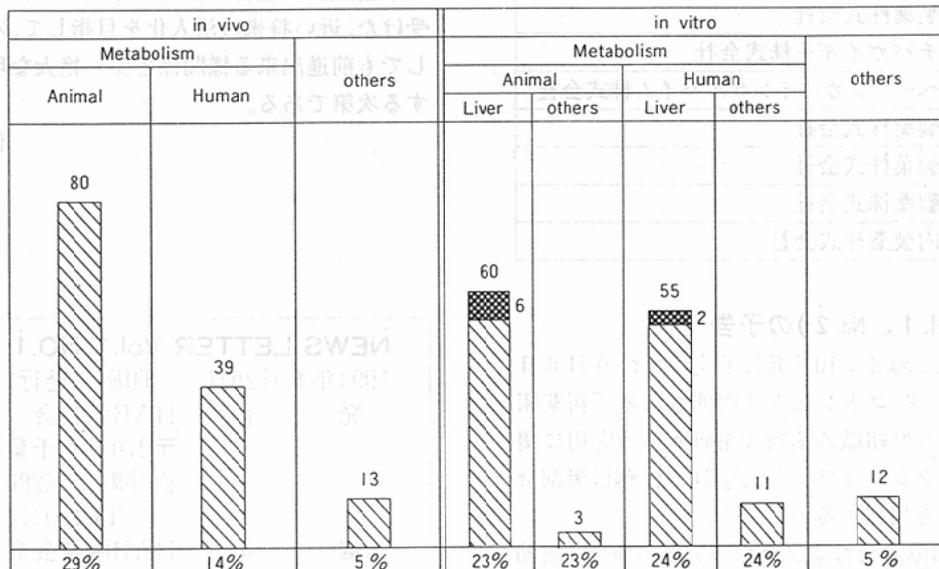
ポスターセッションでは、4日間で266題の発表があった。これらの内容を分類すると図のとおりで、ヒト材料を使った発表が全体の1/4を占め、ヨーロッパ諸国では、ヒト組織を利用した代謝試験が一般化しつつあると思われた。(生体科研：相原道明)



パリ大学医学部で開催されたDMW'94

DMW'94 Poster

total : 266



sample specimens : : microsome, homogenate etc : slice

お知らせ**1. 日本臓器保存生物医学会第2回総会
およびHAB協議会ジョイント・シンポジウム**

日 時：平成7年5月11日(木)、12日(金)

場 所：長井記念ホール

日本臓器保存生物医学会第2回総会が上記のとおり開催され、その会期中にHAB協議会とのジョイント・シンポジウム「組織の保存とその評価(仮題)」が予定されております。それに先立ち、本年11月に合同勉強会を企画しております。詳細は次号誌上に掲載いたします。

2. 正会員数および賛助会員現在数

1994年8月15日現在でHAB協議会会員数は、正会員数69名(47組織)、賛助会員数は、16社(下記のとおり)です。会費は、

正 会 員：入会金 10,000円

年 会 費 8,000円

賛助会員：年会費 1口 50,000円

となっております。入会申込みおよびお問い合わせは、協議会事務局までご連絡下さい。

賛助会員名簿(50音順) (1994年8月15日現在)

No.	社 名
1	アマシャム株式会社
2	エーザイ株式会社
3	小野薬品工業株式会社
4	鐘紡株式会社
5	協和発酵工業株式会社
6	サンド薬品株式会社
7	株式会社生体科学研究所
8	大正製薬株式会社
9	武田薬品工業株式会社
10	田辺製薬株式会社
11	日本チバガイギー株式会社
12	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
13	萬有製薬株式会社
14	明治製薬株式会社
15	持田製薬株式会社
16	山之内製薬株式会社

3. 次号(Vol.1、No.2)の予告

次号(Vol.1、No.2：10月発行予定)には、9月6日～9日 オランダ ユトレヒトで開催される「新薬開発におけるヒト肝組織の薬物代謝研究への応用に関する国際ワークショップ」(非公開)の佐藤哲男副会長による報告を掲載する予定です。

また、HAB協議会および会員の方々の研究、活動の紹介も企画しております。

**NEWS LETTER
編集後記に代えて**

画期的な事業を展開するときには多くの困難と危険を伴うのは世の常である。それが医療や人間に直接関わることであれば一層世間の注目を集める。そして、それが成功し、実現したときには、それまで遠くから眺めていた人々が突如長年の支持者であるが如き挙動を示す。反対に、若し、予想に反して思い通りに事が進展しない時には、彼の人々は一目散に離れようとする。従来、ヒトの生体試料を科学の発展のために有効利用する事は欧米においては数年前から既に実現されており、これまでの経験をふまえて本年9月には国際ワークショップがユトレヒト(オランダ)において開催される。遅ればせながら、我が国においてもこの様な動きが医学、薬学研究者の中で年々膨らんできている。動物の実験データからヒトへの外挿が殆ど不可能であることが認識された今日、残された道はヒト試料を使用することである。しかし、我が国においては種々の社会的制約があり、簡単には踏み出せない環境であった。必要性は十分に認識していてもネコの首に鈴を付けるグループが今迄現れなかった。この度、HAB協議会は関連領域の多くの支持者の強力な支援を得て、我が国におけるヒト試料の有効利用に関する最初の研究会として発足した。幸いにも、類似の目的で昨年学会化した「日本臓器保存生物医学会」もHAB協議会の主旨に賛意を示していただいている。本協議会は、現在多くの生物科学において有効利用されている細胞バンクに相当する各種ヒト組織バンクを確立し、それが科学の発展に少しでも寄与出来れば幸いと考えている。本年5月に第1回シンポジウムを開催し、多くの共鳴を得た。その上、当日のアンケート結果から、予想以上に本協議会の主旨に賛同する人々が多いのに感銘を受けた。近い将来の法人化を目指して、本協議会が少しでも前進出来る様関係各位の絶大な理解をお願いする次第である。

佐藤哲男 記

NEWS LETTER Vol.1 NO.1

1994年8月20日

印刷・発行

発 行

HAB協議会

〒270-14 千葉県印旛郡

白井町平塚2801-1

TEL.0474-92-5281

編 集

HAB協議会事務局

編集責任者

宍戸 亮