

NEWSLETTER

Vol.3
No.1
1996 9.30

HAB協議会

医薬品の適正使用とヒト組織の有効活用

昭和大学医学部第二薬理

HAB協議会 理事 安原 一

からのヒト肝使用者に対して、流動研究員制度がある。これはHAB協議会賛助会員のうち、共同研究施設登録を行った機関に限るとしている。

ソリブジン薬害が起こって以来、薬物相互作用の重要性が社会的にも高まっている。臨床的に意味のあるデータを定量的に出す方法の確立が急務とされている。ここにヒト組織の有効活用の意義がある。各製薬企業は多くの医薬品を市場に出している。しかし、その多くがどのようなヒト肝チトクロムP450分子種により代謝を受けるのか同定されていない。薬物相互作用のメカニズムの大半がこの代謝を場とするものである。各製薬企業はまず、既に市販されている医薬品の代謝を *in vitro* 試験で再検討することにより、データベースを蓄積し、それらの情報は公開とし、各社が共有できるようなシステムを構築することが重要である。そのことが学問の進歩に貢献し、さらに臨床での医薬品の適正使用に役立ち、社会から医薬品開発におけるヒト臓器使用の理解が得られる道となると思われる。これらの研究を推進することがHAB協議会及び研究所の今後の重要な活動になると思われる。

HAB協議会が発足して2年、さらに本年4月よりHAB協議会附属靈長類機能研究所が設立された。これまでに本協議会は、3回の学術年会と、1回のシンポジウムを開催し、学術活動を行っている。その間、米国NDRI (National Disease Research Interchange)との間にInternational Partnershipの協約が締結され、それに伴い倫理委員会の発足と目まぐるしい動きがあった。これを機にNDRIからのヒト肝組織の供給を受け、国内においてもヒト肝試料を用いた試験が可能になってきた。ヒト臓器を用いた研究には、それを行うにあたって厳密な倫理性と科学性を踏まえた体制の確立が必須である。

それでは、ヒト組織を受け、これを使用して医学及び薬学に関する研究を行う者は、どの様な事を考慮しなければならないのだろうか。まず重要な事は、研究を行う施設の倫理委員会による事前の実施計画の承認が必要となる。その上で、ヒト組織を使用しての実施計画を本協議会に申請し、HAB協議会倫理委員会の承認を受けなければならない。この様な手続きのもとで研究が開始されることになる。当面は大学を中心とした研究者によるものに限られると思われる。一方、靈長類機能研究所の内規には、外部

目次

医薬品の適正使用とヒト組織の有効活用	
理事 安原 一	1
第3回学術年会	
I. 肝臓におけるフリーラジカルの生成と肝障害	
-特に虚血-再循環障害について-	
大分医科大学 江頭 亨	3
II. ヒト肝薬物代謝酵素活性-特に5-fluorouracil代謝について-	
聖マリアンナ医科大学 立石智則・他	5
倫理委員会の役割について	
委員長 大藤正雄	8
靈長類機能研究所の事業内容および将来構想	
所長 佐藤哲男	9

第8回理事会・第3回評議員会合同会議議事録	
(抜粋)	10
第9回理事会議事録(抜粋)	11
第4回評議員会議事録(抜粋)	12
第2期役員名簿	12
第2期評議員名簿	13
お知らせ	13
I. 流動研究員の募集	
II. 「会員の頁」に掲載する原稿募集	
III. 正会員数および賛助会員名簿	
IV. 第2回シンポジウム	
V. 第4回学術年会	
◎賛助会員募集	

第3回学術年会

主 題：医学・薬学領域におけるヒト組織の有効利用

—ヒト肝試料を用いたin vitro試験の問題点—

1996年5月16、17日、富士写真フィルム株本社ホールにて、下記のとおり第3回学術年会が開催されました。

1日目（5月16日）

1. 開会の辞

HAB協議会活動の今後の展望

—NDRIとのInternational partnershipについて—

宍戸 亮 (HAB協議会会長)

2. 一般講演1 一薬物相互作用I—

座長：花野 学 (日大・薬)、徳間洋二 (藤沢薬品)

1) 肝代謝に関する薬物相互作用のin vitroからin vivoへの定量的予測の試み

山野勝弘、山本康二郎、小滝 一、伊賀立二 (東大・医・病院薬剤部)、武富さゆり、松尾浩民、澤田康文 (九大・薬)

2) ニューキノロン剤、DU-6859aとtheophyllineとの薬物相互作用

—In vitroとin vivoの相関について—

岡崎 治 (第一製薬)

3) 立体選択的N-脱メチル化と酸化的脱アミノ化に対する薬物分子間相互作用

—クロルフェニラミンによる検討—

野村明生、櫻井栄一、引地 登 (東北薬大・第一薬剤)

4) グレープフルーツジュースと薬物の相互作用

福田勝行、太田富久、山添 康 (東北大・薬)

3. HAB協議会理事会・評議員会

4. HAB協議会総会

5. 一般講演2 一薬物相互作用II—

座長：林 正弘 (東理大・薬)、伯水英夫 (第一製薬)

1) EbastineとErythromycinおよびItraconazoleとのラットにおける薬物動態学的相互作用 —Terfenadineとの比較—

松田通明、高垣武司、知平あゆみ、山口俊和、藤井敏彦 (大日本製薬)

2) バンコマイシンの腎障害と薬物併用効果に関する検討

豊口楨子、仲川義人 (山形大・医・病院薬剤部)、渡辺 皓 (山形大・医)

3) ゾニサミドの血中動態に及ぼす抗てんかん薬の影響 —ラットおよび臨床における—

北浦照明、佐伯康之、田中直美、木村康浩、三宅勝志、木平健治 (広島大・医)

6. 招待講演1

座長：加藤隆一 (慶大・医)

肝におけるフリーラジカルの生成と肝障害

—特に虚血-再循環障害について—

江頭 亨 (大分医大・薬理)

7. 懇親会

2日目（5月17日）

1. 靈長類機能研究所(BRI)の組織、事業について

座長：川原幸則 (三共)

佐藤哲男 (靈長類機能研究所所長)

2. HAB協議会倫理委員会の役割について

座長：野口英世 (第一化学)

大藤正雄 (HAB協議会倫理委員長)

3. NDRIからのヒト肝試料に関する報告

座長：佐藤哲男 (HAB協議会副会長)

鈴木 聰、成田 成 (靈長類機能研究所)

4. 招待講演2

座長：佐藤哲男 (HAB協議会)

ヒト肝薬物代謝酵素活性 —特に5-FU代謝について—

立石智則、小林真一 (聖マリアンナ医大・薬理)

5. 一般講演3 一ヒト材料を用いた研究—

座長：栗津莊司 (東薬大・薬)、大塚峯三 (田辺製薬)

1) ヒト肝臓試料を用いる薬物代謝酵素研究の方針と問題点

山崎浩史、井上 清、島田 力 (大阪府公衛研)

2) 肝生検組織および手術標本を用いた代謝能の検討

福田浩之、江原正明、税所宏光 (千葉大・医)、奥山光伸 (生体科研)

3) ヒト肝に於けるTrimethadione代謝

倉田知光、西村有希、内田英二、安原 一 (昭和大・医)

4) ヒト肝臓および小腸におけるニトログリセリンの代謝について

平野和行、藤井友和、宇佐美好子、足立哲夫 (岐阜大)

立松正衛 (愛知県がんセンター研究所)

6. 招待講演3

座長：野口英世 (第一化学)

薬物相互作用情報に關係する公的対応の現状と今後

尾崎福栄 (厚生省薬務局 安全課)

7. 閉会の辞

佐藤哲男 (HAB協議会副会長)

第3回学術年会において招待講演をして下さいました2人の先生方にHAB協議会として御寄稿を依頼しましたところ、原稿を御送り下さいましたのでご紹介いたします。

I. 肝臓におけるフリーラジカルの生成と肝障害

—特に虚血—再循環障害について—

大分医科大学薬理学教室 江頭 亨

酸素は好気的生物の生命維持に不可欠であるが、酸素呼吸は生物が進化の過程で獲得したエネルギー产生システムである。ところが、近年この酸素の善悪が話題となっている。この酸素のうち反応性に富んだ酸素を活性酸素というが、狭義の活性酸素とは一般にSuperoxide (O_2^-), Hydrogenperoxide (H_2O_2), Hydroxyl radical ($\cdot OH$) およびSinglet oxygen (1O_2) である。これらの中で今日問題となっているフリーラジカルは O_2^- と $\cdot OH$ である。現在、酸素ストレスを始めとして種々の疾患、特に難治性疾患の原因の一つとしてこのフリーラジカルの関与が問題視され、フリーラジカル説での病態発生機構の解明が試みられている。しかし、フリーラジカルはその高い反応性のため、生体中での直接検出やその動態を把握することが困難であり、種々疾患の生体内におけるフリーラジカルの発生部位や病態発生機序は特定されていない。フリーラジカルによる病態として最も有名なものに、酸素ストレスが考えられる。この酵素ストレスを最も受けやすい病態として、虚血—再循環障害がある。虚血のみでも組織障害や細胞死を最終的にもたらすが、血液を再開通し、組織に酵素が供給されると、さらに重大な障害が惹起されることから、虚血—再循環障害の克服が臨床でも重要な課題となっている。

好気的代謝および解毒を営む臓器である肝臓は、化学物質が氾濫する現代人の生活環境を考慮すると、生体障害因子であるフリーラジカルの発生の場となりやすい事が予測される。肝機能の恒常性維持は生体恒常性維持の上でもきわめて重要である事から、このフリーラジカルの関与が指摘されている肝虚血—再循環による肝細胞障害機構を明らかにする事が、臨床的にも病態生化学的にも重要かつ不可欠である。そこで肝臓の虚血—再循環モデルを例にとり、(1)ラット肝虚血—再循環障害モデルとフリーラジカル（活性酸素種）の関わり、(2)フリーラジカルにより惹起された膜障害物質としての脂質過酸化物の測定法およびその動態、(3)肝虚血—再循環障害に対する抑制物質、庇護物質の作用機序、(4)In vivoでのフリーラジカル測定について、我々の実験方法と結果を中心述べる。

(1) 虚血—再循環で派生する活性酸素種について

ここに我々が用いているラット肝の虚血—再循環

モデルを紹介する^{1,2}。ラットをエーテル麻酔下で開腹し、左側門脈と左側動脈をクリップで止め、右葉と尾状葉のみに血液を流す不完全肝虚血を行なった。一定時間の肝虚血後に麻酔下でクリップを外し左葉と中葉に血流を再開し、今まで正常に血液が循環していた右葉と尾状葉を切除した。このモデルで虚血時間および再循環時間を変化させる事で肝障害の程度を観察する事ができる。例えば、30、60、90分間の虚血を行い、再循環後の生存率を検討したところ、90分虚血では再循環2日以内に全例死亡した。一方、60分虚血では40%が、30分虚血では全例生存した。病理組織的にも虚血時間が長くなるにつれ肝組織各部位に血液の鬱滞および壞死の増大が見られ、特に裏面が顕著であった。また、血液生化学的検査でも虚血時間に比例して血中GOT、GPT、LDH値の増加が見られ、60分虚血—1時間再循環では、正常値の100倍以上の高値を示した。虚血—再循環はミクロソームの酵素系にも著明な変化を与えた。一方、虚血時間を一定にし、再循環の時間でこれらのマーカーを測定し、再循環のどの時期に障害が顕著であるかを検討できる。このモデルにおいて、虚血時ではほとんど酸素ラジカルは関与しないが、再循環によりXanthine-Xanthine Oxidase (XOD) 系および貪食細胞活性化によるNAD(P)H oxidase系からSuperoxide anion (O_2^-) が発生し、この活性酸素種が引き金となり、フリーラジカル連鎖反応で生体膜構成脂質の過酸化が惹起され、細胞—組織障害に及ぶものと思われる。

(2) フリーラジカルにより惹起された膜障害物質としての脂質過酸化物の測定法

虚血組織に血液が再循環され、酸素が供給されると組織障害が重篤になる。これは、再循環によりフリーラジカルが生成され、これらが不飽和脂肪酸をふくむ生体膜を攻撃し、生体膜の脂質過酸化を惹起する。生体膜の酸化変性は膜流動性の変化、損傷、細胞質の漏出など細胞にとって重大な障害となる。この様に、虚血—再循環障害においてフリーラジカルによる障害のマーカーとして組織や血中の脂質過酸化物の測定が重要となる。一般に、生体の脂質過酸化状態の把握にThiobarbituric acid反応物質 (TBA値、MDA値、TBARS値) の定量法が通用されている。しかし、この方法はおおよその脂質過酸

化状態を把握するには有用であるが、脂質過酸化物以外でもアルデヒド基を含むものにも呈色することから特異性に欠ける³⁾。そこで我々は、生体膜酸化変性を示す生体分子として脂質ヒドロペルオキシド (LOOH) の一つである Phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH) に注目した。Phosphatidylcholine (PC) は細胞膜構成主要脂質で、分子内に高度不飽和脂肪酸を含み容易に酸化され、その酸化過程の第一生成物として PCOOH が生成する。これを生体試料中から抽出し、化学発光検出－高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法で測定している⁴⁾。この方法で肝虚血－再循環により惹起された臓器中の PCOOH を測定し、フリーラジカルによる障害のマーカーとしている。肝臓の虚血－再循環障害では肝臓中の PCOOH 含量の変動と血中のそれとが相関する事が判明したので、現在では血中 PCOOH 含量の増減から、フリーラジカルによる臓器障害の程度や薬物による肝庇護効果を推測している⁵⁾。

(3) 肝虚血－再循環障害に対する抑制物質、庇護物質の作用機序

肝虚血－再循環障害の克服には、その細胞障害機構の解明が必要であることから、活性酸素種の発生やフリーラジカル連鎖反応の進展に対して多様な作用点で抑制する薬物を肝虚血－再循環ラットに投与し、活性酸素種の発生源やフリーラジカル連鎖反応機構および薬物の作用機序を検討した⁵⁾。今回のモデルに対して、活性酸素種の発生系に作用する薬物として、NAD(P)H oxidase活性化阻止により貪食細胞からのO₂⁻の発生を抑制する Diclofenac、XOD 系からの産生を抑制する Alloprinol や Vitamin C が有効であった。また、Alloprinol、Diclofenac、Vitamin C および α -Tocopherol は、脂質過酸化および肝機能障害に対して有意な抑制効果が見られた。一方、O₂⁻を消去する酵素として有名な Superoxide dismutase (SOD) を投与しても効果的ではなかった。アラキドン酸カスケードからの活性酸素を抑制する Betamethazone の効果は微弱であった。これらの事から、肝虚血－再循環時においてこれら薬物を投与した場合、O₂⁻は一部消去できてもそこから産生される H₂O₂からは、組織障害性に富む-OH が発生し、組織障害を惹起する事が判明し、虚血－再循環障害を防ぐには産生系を抑えた方がより効果的であった。その他の薬物として、貪食細胞からの O₂⁻産生を抑制し、-OH を消去する グリチルリチン⁶⁾、XOD を合成する酵素の阻害効果を持つと思われるウリナスタチン⁷⁾、貪食細胞からの O₂⁻産生の抑制と Phospholipase A₂活性を抑制する Lipo-Prostaglandin E₁ (Lipo · PGE₁) にも脂質過酸化および肝機能障害に対して有意な抑制効果が見られた⁸⁾。特に Lipo · PGE₁ は、肝臓の虚血処置の前後投与で、生存率が大幅に改善

した事から、これら薬物の投与時期については検討する余地がある。このモデルは臨床的には、肝切除や肝移植手術に繋がるものであり、この手術に用いられる免疫抑制剤の効果も検討している。肝虚血－再循環モデルに対して、免疫抑制剤である Cyclosporin, Azathioprine, FK · 506 の前投与は生存率を高め、脂質過酸化を抑制した⁹⁾。この作用機序として、多核白血球からの O₂ 産生の抑制と Tumor necrosis factor (TNF) の遊離抑制が考えられる。また、虚血－再循環の最良のモデルとして肝移植がある。ラットの肝移植モデルに対しても Cyclosporin, FK · 506 は、生存率を高め、脂質過酸化を抑制した¹⁰⁾。特にこの免疫抑制剤を donor よりも recipient に前投与した方が有効であった。また、最近の研究では、再循環障害は基本的には急性炎症反応であり、さまざまな因子が関与しているが、なかでも好中球の担う役割は大きいとされている。再循環の刺激により好中球が血管内皮細胞に接着し、これらが活性酸素種を放出することにより最終的に実質細胞が障害を受けると考えられている。この好中球と血管内皮細胞の接着に関与する接着分子として好中球の LFA-1、Mac-1 と、血管内皮細胞の ICAM-1 などが知られている¹¹⁾。ラットの肝移植モデルにおいて、Recipient ラットに Mac-1 の monoclonal 抗体を前投与したところ、生存率が好転し、その時の肝臓の血管内皮細胞には好中球の接着は減少していた¹²⁾。現在、接着分子抗体や、同様の作用を持つ薬剤の実験が広く行なわれており、臨床応用への可能性が期待されている。

(4) 生体内のフリーラジカルの測定 (in vivo ESR 測定)

現在、フリーラジカルを生体内で観察するという試みがある。フリーラジカルは「不対電子を一つまたは、それ以上持つ原子または分子を言う」と定義されている。そこで、この不対電子を測定するためには電子スピン共鳴装置 (ESR) が用いられている。しかし、ラジカル反応は非常に速い反応であるために、ESR spectrometer をもちいて直接ラジカルを分析することは困難であった。しかし、優れたスピントラップ剤が開発され、フリーラジカルを比較的安定なスピニアダクトとし、ESR spectrometer で分析可能となった。最近では、動物の体内に発生したフリーラジカルをスピントラップ剤とのアダクトとして、L band ESR で測定・検出し、フリーラジカルの分布を画像化する試みが検討されている。肝臓関係では、活性酸素種ではまだ報告はないが、一酸化窒素 (NO) の生成検出および発生部位の画像化が報告されつつある。しかし、これらの報告は満足できるものではなく、in vivo でフリーラジカルの分布を検出・画像化し、その発生原因および位置をつ

きとめ、医学薬学に貢献するには、よりいっそう優れたスピントラップ剤と高感度のL band ESR-computerシステムの開発が必要である。

以上、活性酸素種による肝障害の発生機構を解明すべく、ラットの肝虚血一再循環障害病態モデルを用い、酸素化された生体分子に焦点をあて述べた。これらの知見は、フリーラジカルによる肝細胞障害からの保護機構の解明あるいは肝庇護剤の開発に貢献できるものと考えている。また、L band ESR-computerシステムもフリーラジカルと肝障害との関わりを検討するためには、今後、重要な機器となるであろう。

参考文献

- 1) 江頭 亨、永井敬之、金馬義平、村山文枝、後藤信一郎、工藤欣邦、須藤慎治、河野俊郎、山中康光. 実験的ラット肝臓の虚血一再循環モデルにおける肝障害. 第1報：肝障害の生化学的および病理学的検討. 日薬理誌 97: 339-350, 1991.
- 2) 江頭 亨、工藤欣邦、村山文枝、後藤信一郎、河野俊郎、高山房子、山中康光. 実験的ラット肝臓の虚血一再循環モデルにおける肝障害. 第2報：再循環の時間経過と肝障害の程度との関係. 日薬理誌 100: 445-451, 1992.
- 3) Yamamoto Y, Brodsky MH, Baker JC and Ames BN. Detection and characterization of lipid hydroperoxides at picomole levels by high-performance liquid chromatography. Anal Biochem 160: 7-13, 1987.
- 4) Takayama F, Egashira T, Kudo Y and Yamanaka Y. Chemiluminescence-HPLC assay of phosphatidylcholine hydroperoxide generated by ischemia-reperfusion in the liver of rats. Biochem Pharmacol 44: 2412-2414, 1992.
- 5) Takayama F, Egashira T, Kudo Y and Yamanaka Y. Effects of anti-free radical interventions on phosphatidylcholine hydroperoxide in plasma after ischemia-reperfusion in rat liver. Biochem Pharmacol 45: 113-117, 1993.
- 6) Nagai T, Egashira T, Yamanaka Y and Kohno M. The protective effect of Glycyrrhizin against injury of the liver caused by ischemia-reperfusion. Arch Environ Contam Toxicol 20: 432-436, 1991.
- 7) Kudo Y, Egashira T and Yamanaka Y. Protective Effect of Ulinastatin against Liver Injury Caused by Ischemia-Reperfusion in Rats. Japan J Pharmacol 60: 239-245, 1992.
- 8) 江頭 亨、高山房子、工藤欣邦、山中康光. ラット肝臓の虚血一再循環障害に対するリポ化プロスタグランジンE₁（リポPGE₁）の抑制効果. 日薬理誌 105: 77-86, 1995.
- 9) Kim YI, Kawano K, Iwao Y, Ono M, Goto S, Kobayashi M and Egashira T. Stimulation of liver regeneration by pretreatment with azathioprine as well as cyclosporine and FK506. Transplantation 53: 949-951, 1992.
- 10) Kai T, Kim YI, Kitamura H, Ishii T, Tatsuma T and Kobayashi M. Attenuation of cold ischemic liver injury by cyclosporine in association with endotoxemia and chemokine release. Transplant Proc 26: 2370-2374, 1994.
- 11) Demling R, Lalonde C and Knox J. Multiple Organ Dysfunction in the Surgical Patient: Pathology, Prevention, and Treatment. Current Problems in Surgery vol. XXX 4: 347-414, 1993.
- 12) Kawano K, Bowers JL, Nosaka T, Egashira T, Kim YI and Kitano S. Antibody against leukocyte adhesion molecule effectively reduces oxidative hepatic injury following cold preservation and transplantation. (Abstract). [XVI International Congress of the Transplantation Society] Aug., (1996), Barcelona, Spain.

II. ヒト肝薬物代謝酵素活性—特に5-fluorouracil代謝について—

聖マリアンナ医科大学薬理学教室 立石智則・小林真一

5-Fluorouracil (5-FU) の臨床応用が始まり40年近く経った今も 5-FU は進行大腸癌に最も効果のある薬物といわれている。5-FU の代謝は抗腫瘍作用を発現する anabolism と体内からの除去のため catabolism にわけられる。抗腫瘍作用にはDNAの

合成阻害 (活性物質 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) が N⁵N¹⁰methylene tetrahydrofolate (MeTHF) と thymidylate synthetase (TS) との三者共有結合体を形成し、2'-deoxyuridine 5'-monophosphate から thymidine

5'-monophosphateへの変換を阻害する)と5-fluorouridine 5'-triphosphateによるRNAの機能障害が想定されている¹⁾。しかし静脈内投与された5-FUは抗腫瘍作用を発現する前に投与量の70~80%が体内から分解除去され尿中に排泄・除去されてしまう²⁾。従って薬物動態の変化、特に代謝(catabolism)の抑制により容易に有害作用が出現することは想像に難くない。ソリブジン薬害もこの5-FU代謝の阻害により生じた。この代謝の律速酵素はdihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)であるがこの10年余りの間に酵素活性欠損患者の発見を始めとし種々の発見・研究が欧米を中心として進んでいる。本総説ではDPDについての最近の知見を中心に5-FUの薬物動態の特徴を概説する。

5-FUを静脈内投与すると速やかに肝代謝を受け異化される²⁾。静脈内投与後の除去半減期は10~20分といわれている。また総体内クリアランスは0.5~2.0L/minと肝血流量に近似し血流依存性の除去を受ける薬物であることを推測させる。5-FUの異化経路としてはNADPH存在下にDPDが触媒し5-fluorodihydrouracilとなった後、dihydropyrimidase, ureidopropionaseによりそれぞれ5-fluoroureido propionate, fluoro-β-alanineが生じるが、投与量の60~90%が24時間内に主としてfluoro-β-alanineの形で排泄される³⁾。DPDは主として肝臓に存在するが、末梢血単核球中にも比較的多量のDPDが存在することが知られている⁴⁾。最近肝生検を行う患者を対象に生検と同時に採血し肝臓と末梢単核球DPD活性との関係を検討した報告があり、両者の間には良好な相関が認められた⁵⁾。腫瘍内にもDPD活性が認められ、腫瘍内DPD活性と5-FUに対する反応性を62名の頭頸部癌患者において検討した報告では完全寛解・部分寛解患者では腫瘍内のDPD活性および腫瘍内/非腫瘍内DPD活性比は低値を示し、腫瘍内の5-FU catabolismが小さいと抗腫瘍作用が大きい可能性を示唆している⁶⁾。DPDは2つのsubunitより構成されヒトDPDの分子量は210kDaである⁷⁾。その報告によると、ヒト、豚、ラット、牛のDPDを比較しており、分子量はそれぞれ210kDa前後であり、5-FUのKm値は豚(1.1μM)<牛(1.8μM)<ヒト(3.3μM)<ラット(8.9μM)の順であった。DPD遺伝子はヒトの場合1番染色体の1p22とq21の間に存在する⁸⁾。DPDはcytosol分画に存在し、生理的役割としてはuracilやthymineをdihydro体とすることが知られている⁴⁾。日本ではまだ確認されていないが、このDPD活性を欠損した担癌症例が米国より報告されており、5-FUを投与されたことにより極めて激しい中毒症状が出現している^{9,10)}。その症例報告によると、5-FUを投与されない限り日常生活上特に支障はなく、症状からDPD活性欠損を疑

うことはできないとしている。しかし通常認められないuracil, thymineが尿中に出現することからDPD活性欠損を推測できる¹¹⁾。この酵素活性欠損は常染色体劣性の遺伝形式を呈し、ヘテロのヒトでは正常者のおよそ半分のDPD活性を有する。DPD活性欠損者に5-FUを投与すると通常のヒトに比べ血中濃度が上昇し半減期が極めて延長し、尿中には5-FUが代謝を受けずに排泄される¹⁰⁾。日本において問題となったソリブジン薬害は抗ウイルス薬であるソリブジンが5-FUを投与されている患者に併用投与され、ソリブジンの代謝物がDPD活性を阻害し後天的なDPD活性欠損の状態を引き起こしたために生じた5-FUの中毒症状である^{12,13)}。

DPD活性には日周リズムが存在することが知られている^{14,15)}。5-FU血中濃度にも日周リズムが認められている^{16,17)}。しかしその結果は報告者により異なっている。Harrisら¹⁵⁾は5-FUを持続静脈内投与(300mg/m²/day)すると5-FUの血中濃度は昼間上昇・夜間低下することを報告している。このとき血中濃度にはおよそ2倍の開きがあった。また同時に末梢血単核球中のDPD活性を測定したところ昼間低下・夜間上昇していた。一方Metzgerら¹⁷⁾はfolinic acid, oxaliplatinを併用して持続静注(600mg/m²/day)した場合の5-FU血中濃度は午前4時に最高値となり午後1時に最低値になることを認め、この相違した結果は投与量との関連を推測している。今後の検討が必要であろう。

5-FUの薬物動態には大きな個体間差が存在する。5-FUのクリアランスは29~739L/hr/m²と20倍以上の大きな個体間差¹⁸⁾があることや、肝臓および末梢血単核球中DPD活性(肝臓: 0.377~6.877nmol/min/mg protein¹⁹⁾; 末梢血単核球: 0.024~0.354nmol/min/mg protein²⁰⁾)にも同様に大きな個体間差が存在することが報告されている。白人と非白人間にはDPD活性に有意の差はなかった¹⁹⁾。DPD活性に対する加齢の影響は肝臓および末梢血単核球においても認められなかった^{19,20)}。性別による変化は報告者により異なり一定していない。Luらは肝臓のDPD活性を測定し女性(3.238nmol/min/mg protein)の方が男性(2.577nmol/min/mg protein)よりも大であるとした。Etienneらは末梢血単核球中DPD活性を測定し女性(0.194nmol/min/mg protein)の方が男性(0.228nmol/min/mg protein)よりも小であるとした。DPD活性の個体間差変動にはおそらく性差は大きく寄与していないものと思われる。

このようにDPD活性には大きな個体間変動があり、また投与された大部分の5-FUが薬効を発現する前にDPDにより代謝され体外へ除去されている。5-FUの血中濃度と中毒症状発現との間には関連

があり²¹⁾、また抗腫瘍作用も5-FUの血中濃度に関連していることが示唆されている²²⁾。従って各個人のDPD活性にあわせて投与量を決定することがより効果的で合理的な投与法と考えられる。これまでDPD活性は取得の簡便性から末梢血単核球中に存在する酵素をその指標として5-FUのクリアランスとの関係をみている。Harrisら¹⁵⁾は5-FUを持続静注している患者において血中5-FU濃度と末梢血単核球中DPD活性との間には逆相関があったことを認めた。Etienneら²⁴⁾は5-FUクリアランスと末梢血単核球中DPD活性の関係を90名の患者を対象に検討しているが、弱い($r=0.31$)正相関があったことを報告している。未だ肝臓DPD活性と5-FUクリアランスとの関係をみた報告はなく、今後直接肝臓のDPD活性と5-FUのクリアランスとの関係をみると更によい相関が得られるのかもしれない。

以上、5-FUの薬物動態を中心にDPD活性との関連を含めて最近の知見について触れた。最近、補助化学療法としてleucovorinと5-FUの併用が検討されているが、5-FUの効果増強を目的にDPD阻害薬を併用する試み²⁵⁾もあり、今後の発展が期待される。

参考文献

- 1) Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: Biochemistry and Pharmacology. *J Clin Oncol* 6: 1653-1664, 1988.
- 2) Schalhorn A. and Kühl M. Clinical pharmacokinetics of fluorouracil and folic acid. *Semin Oncol* 19 (S3): 82-92, 1992.
- 3) Heggie GD, Sommadossi J-P, Cross DS, Huston WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res* 47: 2203-2206, 1987.
- 4) Naguib FNM, el Kouni MH, Cha S. Enzymes of Uracil catabolism in normal and neoplastic human tissues. *Cancer Res* 45: 5405-5412, 1985.
- 5) Chazal M, Etienne MC, Renée N, Bourgeon A, Richeime H, Milano G. Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver. *Clin Cancer Res* 2: 507-510, 1996.
- 6) Etienne MC, Chérardame S, Fischel JL, Formento P, Dassonville O, Renée N, Schneider M, Thyss A, Demard F, Milano G. Response to fluorouracil therapy in cancer patients: the role of tumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *J Clin Oncol* 13: 1663-1670, 1995.
- 7) Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Comparison of dihydropyrimidine dehydrogenase from human, rat, pig and cow liver: biochemical and immunological properties. *Biochem Pharmacol* 46: 945-952, 1993.
- 8) Yokota H, Fernandez-Salguero P, Furuya H, Lin K, McBride OW, Podshun B, Schnackerz KD, Gonzalez FJ. cDNA cloning and chromosome mapping of human dihydropyrimidine dehydrogenase, an enzyme associated with 5-fluorouracil toxicity and congenital thymine uraciluria. *J Biol Chem* 269: 23192-23196, 1994.
- 9) Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiand DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 313: 245-249, 1985.
- 10) Diasio RB, Beavers TL Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest* 81: 47-51, 1988.
- 11) vanGennip AH, Busch S, Elzinga L, Stroomer AEM, vanCruchten A, Scholten EG, Abeling NGGM. Application of simple chromatographic methods for the diagnosis of defects in pyrimidine degradation. *Clin Chem* 39: 380-385, 1988.
- 12) Asahi Evening News. New drug, taken with 2nd, kills 14. in p. 1, No 12572, November 25, 1993 from Asahi Shinbun, Tokyo.
- 13) Sato H, Oh H, Cho R, Nakamura H, Asai T. Successful treatment of sorivudine-related agranulocytosis with granulocyte-colony stimulating factor (letter). *Am J Hematol* 50: 227, 1995.
- 14) Harris BE, Song R, He Y-j, Soong S-j, Diasio RB. Circadian rhythm of rat liver dihydropyrimidine dehydrogenase: possible relevance to fluoropyrimidine chemotherapy. *Biochem Pharmacol* 37: 4759-4762, 1988.
- 15) Harris BE, Song R, Soong S-j, Diasio R. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Res* 50: 197-201, 1990.
- 16) Kawai M, Rosenfeld J, McCulloch P, Hillcoast BL. Blood levels of 5-fluorouracil during intravenous infusion. *Br J Cancer* 36: 346-347, 1976.

- 17) Metzger G, Massari C, Etienne M-C, Comisso M, Brienza S, Touitou Y, Milano G, Bastian G, Misset JL, Lévi F. Spontaneous or imposed circadian changes in plasma concentrations of 5-fluorouracil coadministered with folinic acid and oxaliplatin: relationship with mucosal toxicity in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 56: 190-201, 1994.
- 18) Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Thyss A, Santini J, Frenay M, Renee N, Schneider M, Demard F. Influence of sex and on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol* 10: 1171-1175, 1992.
- 19) Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Population characteristics of hepatic dihydropyrimidine dehydrogenase activity, a key metabolic enzyme in 5-fluorouracil chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther* 58: 512-522, 1995.
- 20) Fleming RA, Milano G, Thyss A, Etienne M-C, Renée N, Schneider M, Demard F. Correlation between dihydropyrimidine / dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 38: 495-500, 1996.
- 21) Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, Ehsan MH, Rosenfeld JM, Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer* 38: 719-724, 1976.
- 22) Milano G, Roman P, Khater R, Frenay M, Renée N, Namer M. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous infusion of 5-FU. *Int J Cancer* 41: 537-541, 1988.
- 23) Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, Schneider M, Demard F, Milano G. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 12: 2248-2253, 1994.
- 24) Baccanari DP, Davis ST, Knick VC, Spector T. 5-Ethynyluracil (776C85): A potent modulator of the pharmacokinetics and antitumor efficacy of 5-fluorouracil. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 11064-11068, 1993.

HAB協議会倫理委員会の役割について

HAB協議会 倫理委員長

大藤正雄

HAB協議会の倫理委員会が第4回の評議員会で正式に承認され発足しました。その委員会の一員として参加することになりましたので、今後、倫理委員会がどんな仕事をするのかについて説明します。

この協議会には、ヒト組織を使って薬物代謝を明らかにしていくという大きな目的があります。これは、究極的には病気を治したり、あるいは病気の成り立ちを明らかにするといったことで、医療と直接関わりをもつものです。最近の医療は内容が複雑多岐にわたっており、医学は勿論ですが薬学や生物学、工学のハイテクノロジーなどが深く関係しています。今、医療に欠くことの出来ない超音波、X線CT、核磁気共鳴などは物理工学の産物です。また、私が現在所属している重粒子線治療センターでは、巨大なサイクロotronを使って重イオンを光の80%位まで加速して癌に直接照射して治療するものです。まさに最先端の近代科学が医学に幅広く応用されているということです。その他に、遺伝子操作、遺伝子治療、体外受精、臓器移植などの医療も新たに登場しています。医療があらゆる分野と関連したものになっているわけです。それだけに医療の遂行にあたっ

ては、一歩間違えると人権をおろそかにして功利に走るといったことが起りかねません。日進月歩とも言える医療の現場では、新しい技術や方法の導入にあたって倫理が重大な問題となるわけです。医療における倫理とは何かということですが、短的にいえば社会的コンセンサス、即ち社会のしきたりや秩序を重んずることであります。人の病気を治す新しい方法を開発するためには、その過程で実験段階と臨床段階があり、その間にどうしても人を対象として有用性を証明する事が必要です。薬の開発もまさしくその様な過程を経るわけです。そこには人権に関わる問題があります。

その様な社会的背景の下に、1964年にヨーロッパ各国が集まってヘルシンキ宣言を採択し、人権をおろそかにした医学研究であってはならないということをあらためて確認したわけです。新しい医療をすすめる場合、必ずこのヘルシンキ宣言に基づいていることが要求されます。ヘルシンキ宣言の骨子ですが、それは実験的内容をきちんと対象者に説明し、承諾を得なければならないということです。具体的には、実験内容は人の生命に危険を及ぼすものであ

ってはならない、実験の内容は科学的根拠に基づき、科学的手順に従って行われるべきである、などです。また、研究計画は研究遂行者以外の独立したメンバーで構成される委員会に提出して、承認を受け、その監督を受けることが必要とされています。このヘルシンキ宣言の主旨に添って今回のHAB協議会の倫理委員会が発足したものであります。わが国の主な医療機関には、倫理委員会が設けられており、多少とも実験的医療を行おうとする場合には必ずチェックを受け、許可を得るということがすでに定着しています。それでは、HAB協議会の倫理委員会はどんな事をするのかですが、HAB協議会がヒト臓器を扱うということですから、正当な手続きを経て臓器が入手されたものであるか、また、正当な利用のされかたをしているかをチェックするわけです。

ところで、今回倫理委員会が正式に発足したのですが、発足に至るまでの経緯を簡単に順を追って説明します。先ず、1995年9月の理事会で、倫理委員会の設置が全会一致で承認され、早速準備委員会が9月28日に開かれました。そこでは、倫理委員会をどの様な目的で、どの様に運営していくかなど、いろいろ討議がされ、規約案の骨子が出来上りました。第2回目の委員会は1996年4月5日に開かれ、さらに具体的な規約案が出来上がり、その確認を行っています。HAB協議会の付属研究機関として靈長類機能研究所を設立することについても、倫理委員会との関係から討議されました。また、手術切除試料をどの様な手続きで受け入れるか、研究内容をどうチェックするなども、討議の対象となり規約に盛り込まれています。この様に倫理委員会の発足には早くから準備がされてきました。

倫理委員会の構成は、ヘルシンキ宣言にあるよう

に、関係者以外の第三者が委員として参加する必要があること、直接専門領域以外の分野の人も入って、出来るだけ公平かつ公正にチェックを行うこと、などを考慮して人選が行われました。専門領域の代表として、医学は大藤、臨床薬理学は安原教授、法制界は島津教授と弁護士の藤森氏、また、マスメディアから朝日新聞東京本社の田辺氏、一般有識者として田中氏と照沼氏、といった方々に委員を委嘱し承認をいただきました。

つづいて、倫理委員会の運営面に關係した規約を簡単に説明します。規約は、第1条で、「この倫理委員会はHAB協議会がヒト組織を授受し、これを用いて各種試験を実施するにあたり、科学的、倫理的に適正に実施されていることを、協議会規約に基づき調査、審議する」とあります。「委員は医学、薬学に関する専門知識を有する者、法制界における学識経験者および社会活動に携わる有識者からなる」ということは、先に説明したとおりです。第9条では、「協議会がヒト組織を譲受しようとするときは、委員会の内規で定めるところにより承認を受けなければならない」、「ヒト組織を種々の目的で使用するときには、倫理委員会の承認を得なければならない」ということが定められています。第14条では「委員会の承諾を受けずにヒト組織を受けとったり、使用を開始できない」とあります。委員会が、利用施設が研究目的にかなっているか、目的や研究計画が倫理的社会的基準を満たしているか、などをチェックし承認を受けた後でなければ活動できないということです。委員会としては各委員の協力によって本来の責任を果たすよう努める所存です。

(本文は、第3回学術年会においてHAB協議会側から報告された内容をまとめたものである。)

靈長類機能研究所の事業内容および将来構想

靈長類機能研究所

所長 佐藤哲男

HAB協議会では、設立当初の年次計画に基づいて、1996年5月に附属研究施設として靈長類機能研究所（機能研）（Biomedical Research Institute, BRI）を新設し、ヒト組織の取扱いに関する具体的な作業を開始している。昨今の国際的動向を考えると、わが国におけるヒト試料の有効利用をこれ以上遅らせることは、生命科学の発展の大幅な停滞を招くことは間違いない、いわんや、この時に及んで未だ時期早尚などの意見は論外である。機能研の主な事業内容および将来構想は次の通りである。

1) 流動研究員制度の開設

ヒト試料を生命科学の基盤研究に使用することを

希望する産官学の研究者については、倫理委員会の規制の範囲内で、所定の手続きを経て本協議会会長の許可を得た上で流動研究員として試験を実施することができる。この場合、試料の特殊性とバイオハザードを考慮して、実験は原則として本研究所内において行う。

2) ヒト組織の保存条件と生物活性の変動

NDRIからは1996年8月現在までにヒト肝臓が5回空輸されてきたが、すべて貨物便として送られてきたために、30~60時間を必要とした。5回のうち3回は凍結保存、2回は冷保存である。これらの肝臓については、機能研において、灌流液の種類、保

存条件などによる薬物代謝活性ならびに生物活性への影響について詳細に検討した。その結果、酵素の種類により輸送による酵素活性への影響には大きな変動幅が存在することが明らかとなった。したがって、保存条件の検討は、本研究所としての最大課題の一つであり、それにより安定供給できるよう努める。さらには、譲渡されたヒト肝臓について、大学および企業の研究所など約20機関において、品質のバリデーション試験を行う。

3) 薬物相互作用の迅速把握法の検討

薬物の適正使用に関連して、ヒト肝臓を用いて *in vitro* における薬物-薬物間の相互作用の予測法を確立する。薬物相互作用の約半数は薬物代謝に基づくものであるため、薬物代謝酵素の阻害作用の有無を検討し、併用薬の代謝への影響を中心とする相互作用の試験系を確立する。今日まで知られている相互作用例の中には、種差の点でヒト試料を用いた試験を予め行っていれば回避できたと考えられるものが少なくない。

4) 薬物相互作用のデータベース化

薬物相互作用の予知とその対策が緊急の課題として要望されている。これに関する対策として、各製薬企業が自社から既に市販されている医薬品について、ヒト肝臓を用いた薬物代謝試験を実施する。そこから得られた試験成績を本研究所においてデータベース化し、各企業や大学関係者の要望に応じてこれらのデータを供給するためのネットワークをつくる。この場合、HAB協議会の設立趣旨に基づいて、あくまでも動物とヒトとの間のかけ橋となる様に、従来広く使用してきた動物材料との比較においてヒト試料の有用性を評価することとなる。

5) 国立予防衛生研究所筑波医学実験用靈長類センターとの長期共同プロジェクト

薬物の代謝、薬効、および毒性など全般にわたって、サルとヒトとの類似性に関する基盤研究を行い、より安全な医薬品の開発への情報を提供する。同センターで交配したカニクイサルの家系分類と、薬物代謝酵素の個体間変動、年齢差などを含む遺伝的要因について詳細な分析を行っている。現在までに46

頭のカニクイサルの肝薬物代謝酵素活性をクラスター分析により解析した結果、遺伝形質と代謝酵素活性により3群に大別された。今後さらに例数を増やしてサル類の家系別の肝臓ライブラリーを作成する予定である。一方、糖尿病や高脂血症などの病態サルを作成し、病態の進展と薬物代謝酵素活性の変動を追跡し、薬物の治療効果を検討する。また、カニクイザルとヒトの肝薬物代謝酵素について、遺伝子レベルでの相同意性に関する研究を行う。

6) 国内におけるヒト組織の供給ネットワークの設置と薬物療法への応用

患者の手術材料を用いて個々の患者の薬物代謝試験や薬物感受性試験を実施し、治療に役立つ情報を患者にフィードバックする。例えば、多剤併用による薬物の相互作用を事前に知りたい時などには、組織を提供された個々の患者の治療に有益な情報を還元することが可能である。また、臨床において抗悪性腫瘍薬や抗菌薬を使用する場合、個々の患者により薬物に対する感受性が大きく異なっており、ある場合はその効果が全く見られないことがある。本研究所では医薬品の適正使用を念頭に置いた上で、各患者の肝生検材料や血液などを用いて予め当該薬物に対する感受性試験を行い、その検査成績を各患者の診断や治療に役立てる試験系を検討している。本研究所では、現在までに一部の抗悪性腫瘍薬については有用な情報を提供している。

7) 複数のヒト肝代謝酵素遺伝子導入細胞系の確立

遺伝子工学者との共同研究により、ヒト肝臓より複数の機能をもつ薬物代謝酵素遺伝子を細胞に導入、発現させる。われわれはすでに数種の酵素の分子種の特異抗体をもっているので、ヒト、サルの肝臓のライブラリーから発現ベクターを用いてスクリーニングを行い、一部のものについてはすでにcDNAを得ている。多段階反応の薬物代謝酵素の導入細胞系を確立することにより、*in vitro* モデル系を用いて限りなく *in vivo* に近い状態で複雑な生体機能を解明することが可能となる。

(本文は、第3回学術年会においてHAB協議会側から報告された内容をまとめたものである。)

HAB協議会 第8回理事会・第3回評議員会合同会議議事録（抜粋）

1. 日 時：1996年5月16日(木)、12:00～14:00
2. 場 所：アリーズマカン（東京都港区南青山
6-2-2）
3. 議 事：議長のもとで下記の議案が審議された。
議案1：1995年度事業報告（第7回理事会承認事

項）

宍戸会長より資料に基づき報告が行われ、全員一致で承認された。特に暫定倫理委員会の発足、NDRIとのinternational partnershipの締結の経緯およびNDRIよりの肝試料輸入実績に関して詳

細な説明がなされた。暫定委員会については、委員の構成、会則（案）、内規（案）が示され、正式に倫理委員会の発足が承認された。

議案2：1995年度決算報告

重松理事（財務担当）より資料に基づき1995年度収支決算報告がなされ、藤本監事より5月7日に帳簿、書類の審査を行い、適正に施行されていることを確認した旨の報告がされた。決算内容については全員一致で承認された。

議案3：役員改選（第2期）

宍戸会長より第2期の理事（本期より理事数を10名とした）、監事および評議員候補者名簿に基づき、新役員を選任したい旨の報告があり、全員一致で承認された。

議案4：1996年度事業計画案

佐藤副会長から資料に基づき今期活動計画案について説明がなされ、全員一致で承認された。主な説明項目および意見は下記のとおりであった。

- 1) 第3回学術年会：1996年5月16、17日開催
- 2) Newsletterの発行：例年どおり年2回発行する予定。
- 3) アンケート調査：1996年4月実施（第7回理事会承認事項）
 - ①HAB協議会の活動について、non-profitで活動すべきであることに強い支持が得られた。
 - ②今回のアンケートでは、薬業界以外の異業種に対しても広く調査を行ったことにより、HAB協議会の活動に対する関心・理解を喚起することができた。また、これらの業種から積極的な意見が得られた。
- 4) HAB協議会附属研究所の設立：1996年4月設立（第7回理事会承認事項）

「靈長類機能研究所（以下「機能研」）」の名称の附属研究所を設立し、佐藤副会長が所長として実務を開始した。また、実働するため、協力研究員、流動研究員制度を導入し、機能研におけるヒト試料の保管および保存条件の検討については、バリデーションスタディーを実施することとなった。

- 5) International partnershipに基づくNDRIからのヒト試料輸入の実施と、国内におけるヒト肝試料の入手ならびに試験体制の確立

①1996年1～4月までにNDRIから脳死患者3体の肝試料（凍結2、冷蔵1）の試験輸入が行われ、現在、機能研のフリーザーに保管されている。

②国内の手術材料等の入手も行われており、今後、倫理委員会の承認のもとでこれらを用いたバリデーションスタディーを行っていきたい。

③公明正大な保管・分配システム、評価基準の確立に向けて、今後とも活動を進めていきたい。

議案5：1996年度予算案

資料に基づき、重松理事より予算案の説明がなされた。機能研における具体的活動が開始されることに伴い、予算額および予算項目が前年度と異なる旨の説明があった。活発な質疑応答がなされたが、原案がそのまま承認されるには至らず、一時的に暫定予算として執行することが承認された。再度、理事会・評議員会を招集して改めて追加説明とともに修正案について審議することとなった。

以上

（文責：HAB協議会事務局）

HAB協議会 第9回理事会議事録（抜粋）

1. 日 時：1996年6月13日(木)、15:00～17:00
2. 場 所：学会センタービル 5階会議室（文京区弥生2-4-16）
3. 議 事：第2期理事会初会合にあたり、各理事より自己紹介が行われ、欠席者については宍戸会長より紹介があった。また、議長のもとで下記の議案が審議された。

議案1：1996年度担当理事選任（別表）

宍戸会長より資料に基づいて担当理事の選任案が示され、全員一致をもって承認された（第8回理事会・第3回評議員会合同会議承認事項）。

議案2：1996年度事業計画

佐藤副会長より資料に基づいて1996年度の事業計画についての説明がなされた。本事業計画については全員一致で承認された。なお、本事業計画は、先の第8回理事会・第3回評議員会合同会議で既に承認を得た議案であったが、1996年度予算案に密接に関係しているため、改めて本理事会で承認が認められたものである。

議案3：1996年度予算案

重松理事（財務担当）より資料に基づき予算案の報告がなされた。本予算案は先の第8回理事会・第3回評議員会合同会議では、その組方について、一部さらに検討を要する点が指摘されたた

め、暫定予算として承認されたものである。本会議では、暫定案を一部修正した最終案を提出した。本予算案のこれまでの経緯について、第7回理事会に遡って説明がなされた。

意見交換、質問、説明がなされた後、一般会計と特別会計に分割したものを原案として、全員一致の承認が得られた。

議案4：その他

1) 佐藤副会長より資料に基づき1997年度学術年会案についての説明がなされ、全員一致で承認された。

2) 一般講演の応募は、関連学会誌に1996年末頃掲載し、公募するとの補足意見があった。

以上

(文責：HAB協議会事務局)

HAB協議会 第4回評議員会議事録（抜粋）

1. 日 時：1996年6月24日(月)、14:00～16:00
2. 場 所：学士会館分館3号室（文京区本郷7-3-1）
3. 議 事：予算案の審議に先立ち、佐藤副会長（総務担当）より1996年度活動計画（第8回理事会・第3回評議員会合同会議にて承認済み）について再度説明があった。

議案1：1996年度予算案

資料に基づき、重松理事（財務担当）より予算案の報告がなされた。主な内容は以下のとおりである。

- 1) 1996年度HAB協議会予算案は一般会計と特別会計に分ける。
- 2) 一般会計は、収入・支出ともに昨年度実績並とする。特別会計は、靈長類機能研究所

（以下「機能研」）の新設に伴う運営に要する内容とする。特別会計における運用事業収入は、共同研究施設登録料、施設利用料、教育実習費、材料費などの実費（受益者負担）による。また、支出としてはNDRI関係の国際賛助金、試料代などの出費および機能研所長給与と協力研究員の労務費が主な項目である。

- 3) 本年度は特別会計を初めて設けることから、もし、収入が予想を下回ることになんでも年度中途で補正予算を組み、会員に特別な出費をかけるようなことはない。

以上の説明の後、各評議員により活発な討議が行われ、最終的に本予算案は全員一致で承認された。

以上

(文責：HAB協議会事務局)

第2期役員

		役 職	氏 名	所 属
1	再 任	理事（会長）	宍戸 亮	HAB協議会
2		(副会長・総務)	佐藤 哲男	HAB協議会 灵長類機能研究所
3		(評価)	加藤 隆一	慶應義塾大学医学部
4		(財務)	重松 昭世	株式会社生体科学研究所
5		(財務)	照沼 晃	株式会社ジャパン・プレジデンツ・ネットワーク
6		(倫理委員会)	安原 一	昭和大学医学部第二薬理学教室
7	監事		濱 昌太郎	株式会社ジャパン・プレジデンツ・ネットワーク
8			藤本 悅雄	日動火災海上保険株式会社
9	新 任	理事（評価）	内田 久則	北多摩病院附属北多摩臨床医学研究所
10		(総務)	川原 幸則	三共株式会社 分析代謝研究所
11		(財務)	伯水 英夫	第一製薬株式会社 開発研究所
12		(評価)	吉川 泰弘	国立予防衛生研究所 筑波医学実験用靈長類センター

第2期評議員

氏名	所属	氏名	所属
愛下 秀毅	小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所	須賀 哲弥	東京薬科大学 薬学部 臨床生化学教室
相原 道明	株式会社生体科学研究所	杉山 雄一	東京大学 薬学部 製剤学教室
栗津 庄司	東京薬科大学 薬学部 第二薬剤学教室	鈴木 康男	
飯田 成宇	三菱化学株式会社 鹿島医薬開発研究所	高仲 正	昭和大学薬学部 薬理学教室
上野 光一	千葉大学薬学部	千葉 寛	千葉大学薬学部 薬物学研究室
遠藤 任彦	東京医科大学 法医学教室	徳間 洋二	藤沢薬品工業株式会社 開発第二研究所
遠藤 仁	杏林大学医学部 薬理学教室	野口 英世	第一化学薬品株式会社 安全性研究事業部
大多和昌克	サンド薬品株式会社 筑波総合研究所 薬物動態研究部	花野 学	日本大学薬学部 薬剤学教室
大塚 峰三	田辺製薬株式会社 医薬開発研究所	林 正弘	東京理科大学 薬学部 薬剤学教室
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 臨床薬理研究所
小口 勝司	昭和大学医学部 第一薬理学教室	平塚 明	東京薬科大学 薬学部 第2衛生化学教室
小栗 一太	九州大学薬学部 衛生化学・裁判化学教室	藤野 明治	株式会社三菱化学安全科学研究所 薬物動態グループ
鎌滝 哲也	北海道大学薬学部 代謝分析学講座	堀江 透	エーザイ株式会社 品質政策部
木村 寛三	住友製薬株式会社 医薬開発本部	堀江 利治	千葉大学 薬学部 生物薬剤学研究室
草野 満夫	昭和大学 医学部外科 一般消化器外科	松原 尚志	塩野義製薬株式会社 新薬研究所
黒岩 幸雄	昭和大学薬学部 臨床薬学教室	泉二奈緒美	株式会社生体科学研究所
小林 真一	聖マリアンナ医科大学 薬理学教室	山添 康	東北大学薬学部 衛生化学教室
清水 文七	千葉大学医学部 微生物学第1講座		

お知らせ

I. HAB協議会流動研究員の募集

HAB協議会は、ヒト試料を医薬品の基礎研究へ有効利用するための非営利団体として、産学官の医学、薬学、獣医学の研究者の有志により1994年に設立されました。1996年5月には、附属の靈長類機能研究所を新設し、広く門戸を開放する目的で、下記の要領により外部から流動研究員を受け入れることとなりました。

1. 研究内容：米国NDR (National Disease Research Interchange) と本協議会間の国際協定に基づいて輸送されてくるヒト試料を医薬品の非臨床試験に係わる基盤研究に有効利用する。
2. 資格：国内の企業、大学、その他の研究機関に勤務する研究者で、申請に際して所属長の許可を得ている者。
3. 手続き：所定の書類により申請し、本協議会会長の許可を得る。
4. 費用：審査料と研究に要する実費のみ。

5. 研究場所：原則として本協議会附属の靈長類機能研究所内において行う。

6. 問合せ先：HAB協議会事務局

II. 「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申し上げます。

III. 正会員および賛助会員名簿

正会員数は80で、賛助会員名簿は下記のとおりです（1996年9月3日現在）。

賛助会員名簿（50音順）

	社名
1	旭化成工業株式会社
2	アマシャム株式会社
3	エーザイ株式会社
4	株式会社大塚製薬工場
5	小野薬品工業株式会社
6	鐘紡株式会社

7	協和醸酵工業株式会社
8	三共株式会社
9	参天製薬株式会社
10	サンドラッグ株式会社
11	株式会社三和化学研究所
12	シェリング・プラウ株式会社
13	塩野義製薬株式会社
14	住友製薬株式会社
15	株式会社生体科学研究所
16	第一製薬株式会社
17	大正製薬株式会社
18	大鵬薬品工業株式会社
19	武田薬品工業株式会社
20	田辺製薬株式会社
21	中外製薬株式会社
22	東京田辺製薬株式会社
23	日産化学工業株式会社
24	日本チバガイギー株式会社
25	日本チャールス・リバー株式会社
26	日本ベーリング・インゲルハイム株式会社
27	根本特殊化学株式会社
28	バイエル薬品株式会社
29	萬有製薬株式会社
30	藤沢薬品工業株式会社
31	富士写真フィルム株式会社
32	三井製薬工業株式会社
33	明治製薬株式会社
34	持田製薬株式会社
35	山之内製薬株式会社

IV. HAB協議会第2回シンポジウム

日時：1997年2月（予定）

場所：富士写真フィルム㈱本社ホール

V. HAB協議会第4回学術年会

下記の要領でHAB協議会第4回学術年会を開催いたします。「ヒト試料の保存」、「ヒト試料を用いた代謝試験」、「薬物相互作用試験」、「実験動物からヒトへの外挿」などに关心を持たれる多数の皆様のご参加をお待ちしています。一般研究発表の演題募集も上記の分野で行いますので奮ってご参加下さい。また、シンポジウムの演者として肝スライスに関する研究者の発表を歓迎します。

日時：1997年5月15日(木)、16日(金)

場所：富士写真フィルム㈱本社ホール

主題：ヒト肝スライスを用いた薬物代謝試験の利点と問題点

・招待講演：2題を予定

・シンポジウム

1)『Liver Slice Workshop』

Advantage of the use of human liver slice in drug metabolism studies.

演者：Alison Vickers (Sandoz Pharma, Basel)

Jorry Collins (FDA, USA)

他2～3交渉中。

2)『NDRIから送付された肝臓のValidation Study』

・一般講演 (Topicsの主題)

1)ヒト試料の保存

2)ヒト試料を用いた代謝試験

3)薬物相互作用試験

4)実験動物からヒトへの外挿

問合せ先：HAB協議会事務局（巻末参照）

担当：依田

◎賛助会員募集

年会費：一口50,000円

問合せ先：HAB協議会事務局（巻末参照）

編集後記

Newsletterの発刊も3年目を迎え、私が編集を担当することになりました。HAB協議会の事業の一環としての会誌Newsletterの発行は、本事業の発展とともにますます重要になって参りました。本号(Vol. 3, No.1)に初めてSupplementを発刊することになりましたのもその一つでありまして、本誌の発行が会員の皆様にとってより有用なものになることを心から念願致しております。

ところで、既に去る第3回学術年会総会（1996年5月）で報告されましたように、本協議会の研究発展のために、本協議会と米国NDRIとの間に結ばれました国際協定に基づいて、本年よりヒトの肝臓が直接米国より本協議会に提供されることになりました。また、本協議会に新たに設立された靈長類機能研究所の活動開始と相まって、本協議会の研究活動はいよいよ新しい進展をみせるものと期待されます。それとともに、本誌は新たに社会に対する本協議会の広告活動の役目も担うことになります。引き続き、会員各位のご協力を切にお願い申し上げます。

編集担当

成田

NEWSLETTER, Vol.3, No.1

1996年9月30日 印刷・発行

発 行 HAB協議会

編 集 HAB協議会事務局

〒113 東京都文京区

弥生2-4-16

学会センタービル2階

TEL/FAX(03)3815-1909

編集責任者 宮戸亮