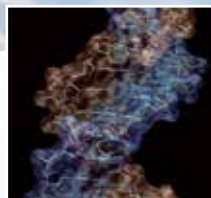


動物を用いない革新的な
ツールによる安全科学と
保健医療分野の研究の進歩



**HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL**



ヒューメイン・ソサイエティー・
インターナショナル (HSI,
Humane Society International) は、
動物を用いない安全性試験と
生命科学研究の進歩に
向けての活動をリードしている
国際的なNGOです。



HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL
hsi.org/bcfjapan

一般消費者が使う製品や工業工程、医薬品など、様々な場面で使われている化学物質は現代の生活に必要不可欠なものだが、安全に関する規制について判断を下すための革新的、効率的かつ人間への影響をより適切に評価できる試験ツールが不足している。

経済成長を促し、化学物質が及ぼす悪影響から健康や環境を保護し、動物の使用を代替し、より環境に優しい科学と、より安全な製品を支えるために、新たなアプローチが必要である。

しかし、希望の兆しが見えている。安全性試験のみならず、保健・医療分野の研究全体へのアプローチに革命をもたらす潜在力を持つ科学的進歩が生まれている。

保健・医療分野の研究と 安全性試験の進歩： 社会的な挑戦

約1世紀の間、医薬品や化学物質の安全性試験は、げっ歯類、ウサギ、イヌやその他の動物等を使った実験室における動物実験を基盤としてきた。このような状態をもたらす倫理的な問題とは別に、動物実験にかかる時間と資源は膨大であり、試験できる物質の数についても制約がある。また、身体の中で化学物質がどのように反応するかに対する理解につながりにくく、多くの場合、実世界におけるヒトの反応を正確に予測できない。

従来 of 試験の枠組みは1960年代に確立されたもので、動物を用いた試験方法を改善するための長年にわたる漸進的変化をもってしても、現代の需要に対応するためには不適切であると広く認識されている。米国環境保護庁(EPA)は、2009年の化学物質の毒性を評価す

るための戦略的計画¹において次のように述べている。

「このアプローチは、長年の間、試験の数や費用、実験動物の使用、そして試験結果を出しそれを解釈するためにかかる時間の、とどまることのない増加につながった。さらに現在の毒性試験やリスク評価のアプローチを、現行の進化し続ける規制上のニーズに対応するために活用するには、人間が暴露される可能性がある何万もの化学物質のデータを収集することや、より複雑な問題(例:成長段階の感受性、複合汚染、異



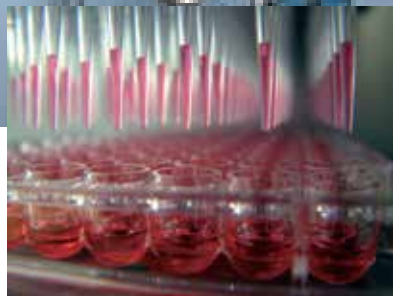


なる暴露状況、累積リスク、用量反応を評価する際の毒性のメカニズムとそれが示唆することの理解、不確実性の特性等)に対応するという観点から課題がある。」

従来の毒性学の限界には、異なる動物の種や品種で実施した試験の結果をヒト個体群に当てはめて解釈することや、非現実的なほど高用量の化学物質を用いた試験の人間の健康に対する意義を理解することの困難さも挙げられる。また、既存の試験方法では、人間の健康や環境に対する微細もしくは複雑

な影響の評価が不確実であり、内分泌かく乱²、学習障害、生殖に対する影響、胎児や子ども等の脆弱な集団における発達障害や、化学物質の複合汚染が及ぼす影響は、試験体制の改善の必要性を浮き彫りにしていると言える。導入される新規の物質の中には以前知られていなかった影響を及ぼすものも存在するため、このような事態も従来の安全性試験の不十分さを露呈するものと言える。

現在の薬剤損耗率は、動物を用いた研究で安全かつ効果的であると示された医薬品候補の95%がヒトに対して用



いることができないという状態である。これは、多額の資金と何百万匹もの動物の命を無駄にしており、かつ効果的に人間の健康に関するニーズに対応できていない状態である。³ 同時に、実験室内で他の動物種に人工的に症状を作り出し、ヒトの疾患を「モデリング」することを目的とした研究の妥当性は、科学者により疑問視されつつある。

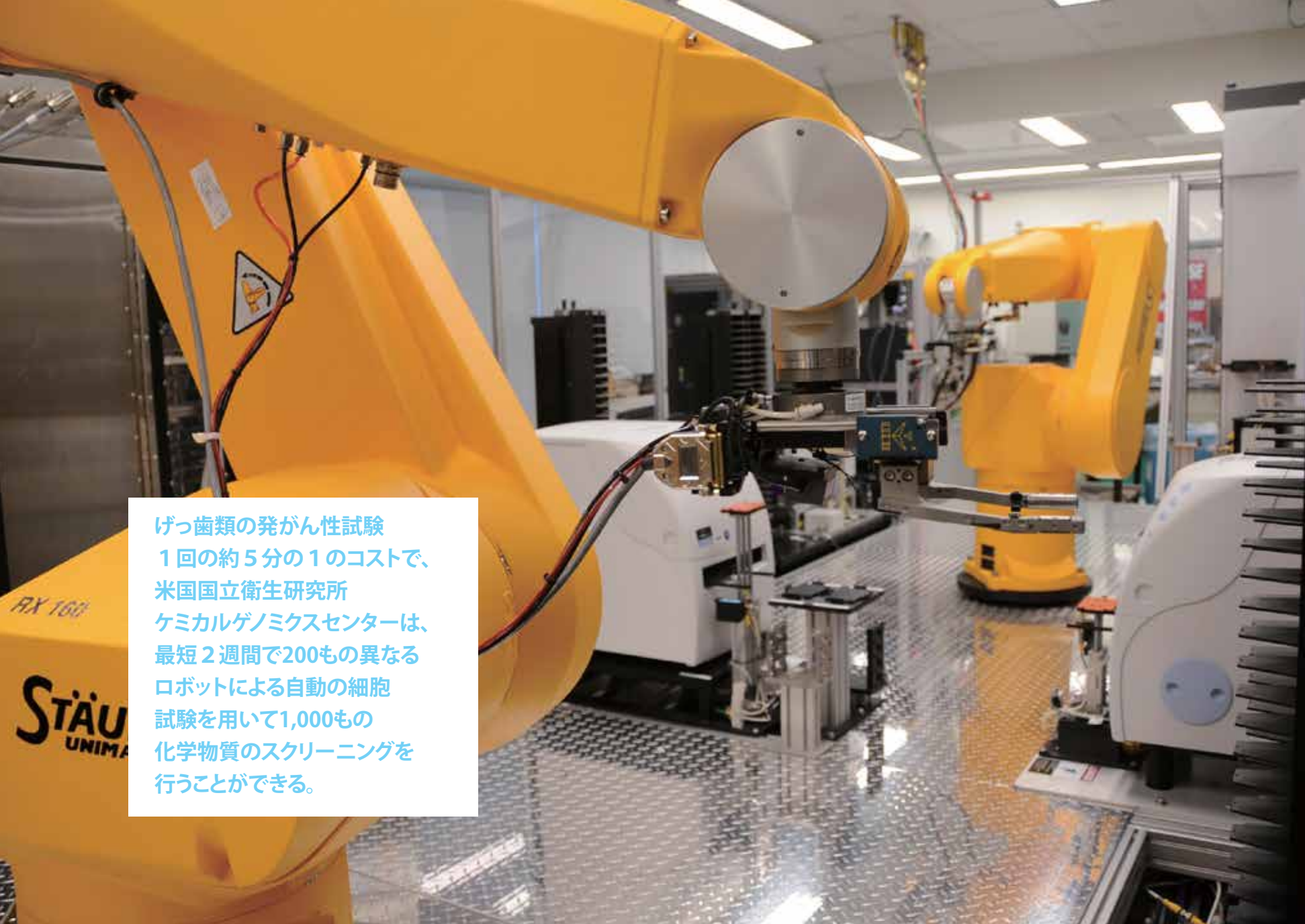
これに対して、「形勢を一変させる」潜在力を持つ空前の科学的、技術的進歩

が遂げられている。例をいくつか挙げると、ヒトゲノムのシーケンシング、機能ゲノム科学の誕生、コンピューターの能力の爆発的な発展、計算生物学や、ロボットにより自動化された高スピードの細胞ベース（インビトロ）のスクリーニングシステム等がこれに該当し、これらが生物学において静かな改革の火付け役となっている。

これらの技術革新は、細胞や分子レベルで、薬物や化学物質が人体における通常のプロセスをどのように妨害するかについて、正確に解明できるよう

な新たなツールや考え方を創造している。この技術を基盤に、科学者はコンピューターを使い、上記の情報を解析したり、上記の情報をヒトを対象とした研究や集団レベルの研究データと融合させることができるのである。

これらの結果として予測されるヒトに対する安全性やリスクは、動物実験と比べて実世界のヒトへの影響をより適切に評価したものである可能性が高いのである。



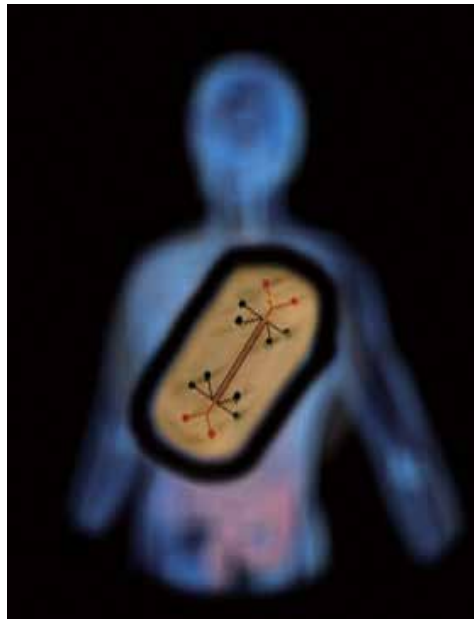
げっ歯類の発がん性試験
1回の約5分の1のコストで、
米国国立衛生研究所
ケミカルゲノミクスセンターは、
最短2週間で200もの異なる
ロボットによる自動の細胞
試験を用いて1,000もの
化学物質のスクリーニングを
行うことができる。

持続可能な未来のための革新的な保健・医療関連研究

21世紀の毒性学、Tox21、次世代安全性試験等と呼ばれているが、どのような名称が使われていようと、これらは化学物質や製品の試験やリスク評価の実施方法におけるすばらしい根本的な変化を指す。米国学術研究会議は、「そう遠くない未来、実質全ての日常的に実施される毒性学試験は、ヒトの細胞か細胞株で実施できる」というビジョンを表明しており、EU、日本や世界中の科学のリーダーが同様のビジョンを示している。⁴

最終的な目標は、以下のように安全性を評価できるようにすることである。

- 現在可能な数よりもはるかに多くの化学物質の安全性を評価できるようにする
- 実世界での曝露がより適切に評価できるようにし、化学物質の組み合わせの安全性を評価できるようにする
- 現在より、より素早く、効率的かつ費用に対して効果的に安全性を評価できるようにする
- ヒトに対する毒性について、より適切で、かつ毒性や疾患の根源にある細胞機構を特定することができる



ようなシステムで安全性を評価できるようにする

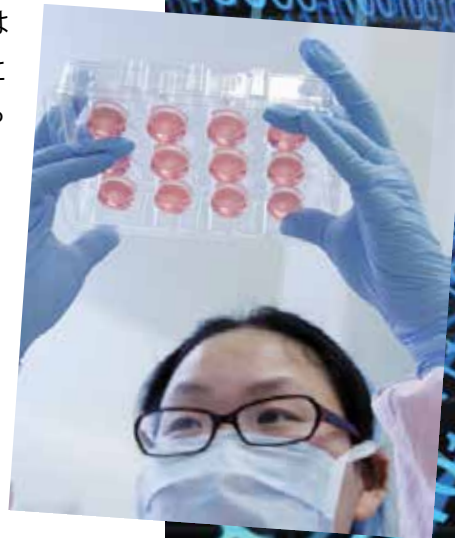
- 使用される動物を削減する、もしくは動物を使わずに安全性を評価できるようにする

しかし、これは始まりに過ぎない。より幅広い範囲のヒトの保健・医療分野の研究も同様のパラダイム転換の恩恵を受けることができる。多くの疾患に関する研究は、何十年も動物実験が行われたにもかかわらず、進展があまりない、もしくは全く進展がない状況にある。現在、およそ300万人が喘息で苦しんでいるが、過去50年間で確立された治療法はわずか2種類である。また、何千万もの脳卒中の薬の候補が動物を用いて試験されているが、患者で効果が示されたのはこれらの中の一つであった。その他の多くの主要なヒトの疾患においても同様の現状がある。

遺伝子、タンパク質、細胞及び組織のレベルにおける通常のヒトの生物学的

機能の妨げが、人間においてどのような疾患につながるのかを理解することを目的としたヒトベース(マウス、イヌやサルではなく)の研究への大規模な再投資によって、我々の時代の鍵となる保健・医療関連の社会的課題における効果的な治療または予防が進む可能性がある。

試験や研究に用いられる動物を代替するために必要な科学への投資は、動物愛護や商業上の課題に突き動かされている政治的目的ではなく、人間への影響を直接的に評価できる現代的なツールや技術を用いて、ヒト生物学の理解を進める機会なのである。

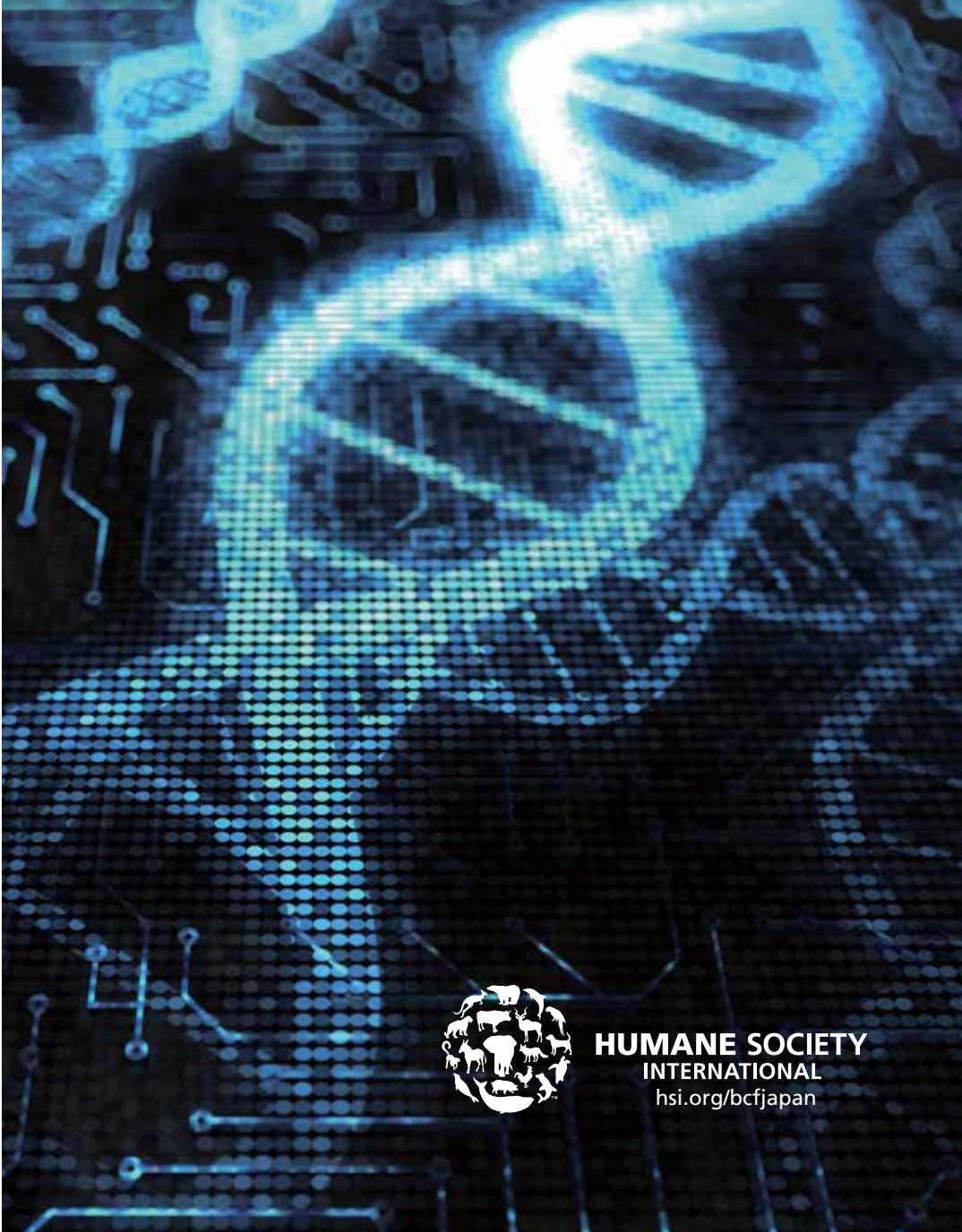


日本において、安全性科学と保健・医療研究の革新を促すための提言

日本の第5期科学技術基本計画は、その基本理念や検討課題において、本報告書において挙げられたような社会的課題に対応するためのアプローチを認識しており、グローバルな社会の発展に貢献しうるものである。したがってHSIIは、日本政府及び民間の関係者に対して下記の点を提言する。

- 経済協力開発機構(OECD)とその加盟国との連携のもと実施するヒト疾患や有害性転帰経路(AOP)の発見やカテゴリー化作業、動物を用いない安全性試験の基盤となりAOPの鍵となる事象における化学物質の影響を評価することのできるインビトロやコンピューターを活用したツールの開発に対する⁵、EUやアメリカに相当する、日本の保健・医療関連の予算の投資(約350億円)⁶
- 特定の疾患(例:喘息、アルツハイマー病、自閉症、免疫学等)に特化した、AOPを基盤とした研究の前進と、日本の保健・医療分野の研究における、ヒト生物学を基盤とした高度なツールや技術の戦略的活用を拡大するための開発ロードマップの作成の優先^{7,8,9,10}
- 人間の健康に関するアウトカムに対する動物モデルの妥当性の主張の根拠や、動物の種類にかかわらず、動物に「中程度」以上の苦痛を与えることが予想される脊椎動物を用いる全ての実験における遡及的評価や体系的な解析を要件とすることを含み、動物を用いる新たな実験計画に対する、さらに厳格かつ透明性のある倫理審査と科学的メリットに関する審査のプロセスの設立

- 1 EPA (2009). The US Environmental Protection Agency's Strategic Plan for Evaluating the Toxicity of Chemicals. EPA 100/K-09/001.epa.gov/osa
- 2 外因性内分泌かく乱化学物質とは、身体ホルモン系(内分泌系)に変化をきたし、健康に悪影響を及ぼす物質もしくは混合物である。
- 3 Collins FS. Reengineering translational science: the time is right. *Sci Translat Med.* 2011; 3, 1-6.
- 4 Committee on Toxicity Testing and Assessment of Environmental Agents, National Research Council (2007). *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy.* ISBN: 978-0-309-10988-8
- 5 OECD (2015). Adverse Outcome Pathways, Molecular Screening and Toxicogenomics. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm>
- 6 AXLR8 (2013). AXLR8 Project: Final Report & Recommendations. <http://www.axlr8.eu/assets/axlr8-final-report.pdf>
- 7 Buckland G. Harnessing opportunities in non-animal asthma research for a 21st-century science. *Drug Disc Tod.* 2011; 16, 914-27.
- 8 Langley G. Considering a new paradigm for Alzheimer's disease research. *Drug Disc Tod.* 2014; 19, 1114-24.
- 9 van de Stolpe A & Kauffmann RH. Innovative human-specific investigational approaches to autoimmune disease. *RSC Adv.* 2015; 5, 18451-64.
- 10 Muotri AR. The human model: changing focus on autism research. *Biol Psych.* 2015 [オンライン先行公開].



HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL
hsi.org/bcfjapan