

公共的な研究利用ヒト組織バンクシステム構築の検討

所属 自治医科大学分子病態治療研究センター臓器置換研究部
研究者 小林 英司

分担研究者

- | | |
|---------------------------|-------|
| (1) 自治医科大学小児外科・移植外科学部門 | 河原崎秀雄 |
| (2) 京都大学大学院法学研究科 | 位田 隆一 |
| (3) 京都大学医学部移植免疫学講座 | 田中 紘一 |
| (4) 昭和大学医学部第二薬理学教室 | 安原 一 |
| (5) 聖マリアンナ医科大学薬理学教室 | 小林 真一 |
| (6) 国立成育医療センター研究所移植・外科研究部 | 絵野沢 伸 |
| (7) 特定NPO法人HAB研究機構 | 鈴木 聡 |

要 旨

手術時に摘出される臓器・組織を公共的バンクへ提供するシステムについて倫理的・技術的検討を行った。一般市民へのアンケートによるヒト組織の研究利用における問題点を抽出した。さらに各医療機関で模擬演習を用いそれぞれの大学病院における手術ならびに研究のための説明と同意過程の見直しを行った。

1. 研究目的

安全な薬を世に出すために新薬の開発段階においてヒト組織を用いた試験研究を行うことが極めて重要で、創薬に関する諸指針でも推奨されている。従来から欧米では非営利（NPO）機関の主導のもと、脳死体を含む死体から移植不適合の臓器・組織を研究用として採取し、製薬企業や大学の研究者へ分譲を行うシステムが確立している。これまで我が国では、このようなシステムがなかったがこの役割を担うべくヒューマンサイエンス研究資源バンク（HSRRB）がヒト組織バンク事業の展開を決めたことは時宜を得たものである。しかしながら、本邦では脳死体からの臓器・組織を研究に供することが現行上法律で禁止され、研究資源としてのヒト組織は手術摘出検体がふさわしいとされている。HSRRBを稼働させるためにはヒト組織の手術を行う医療機関からの提供に頼らざるを得ない。しかし、医療機関における説明と同意（インフォームドコンセント、以下IC）は基本的に医療行為を対象としたもので、あくまでも本人の利益を前提になされる。一方、ヒト組織バンクへの手術摘出検体の提供は本人への医療行為とはある種別のもので、よりよい薬の開発あるいは医学・生物学の発展という公共の利益を目的とする。この後者のICの在り方や、手術の適正性の保証、研究データと個人情報保護のバランスなど、提供に際して検討すべき課題は非常に多い。また、摘出検体を創薬研究に利用しうる形態へ処理する方法や保存方法について技術的な検討も必要である。当班ではこれらの倫理的・技術的検討をもとに、公共的バンクを中心としたヒト組織の研究利用システムの構築を目的とした。

2. 研究方法

〔大学病院における手術摘出検体の研究利用に関するICの再検討と環境整備〕現在行われている各大学でのヒト組織や細胞の研究利用に関するICを検討した。京都大学、自治医科大学では生体肝移植時に使用されているものを検討した。聖マリアンナ医大、昭和大学医学部では肝ガン切除に付随する試料提供につき検討した。

〔手術摘出検体のバンクへの供与に関するIC成立過程に関する検討〕創薬研究で最も必要とされるヒト正常肝組織を、転移性肝ガンの手術摘出検体から得ることを想定したシナリオを作成した。これら資料一式とHSRRB紹介パンフレッ

トを、一般市民から募った36名の研究協力者(以下一般協力者)に配布し、内容やIC過程に関する疑問や改善点の洗い出しを依頼した。寄せられたコメントを元に一般協力者と班員が討議を行い、IC過程の改良を行った。この改良後のIC過程をNPO法人薫陶塾提供による模擬患者に対して行い検証した。

【**肝組織の処理・保存法の検討**】米国NPO機関NDR Iより輸入した脳死ドナーからの移植不適合肝を用い保存法の検討を行った。ブタ肝では生体での摘出法に準じ温祖血の程度が種々の薬物代謝酵素にあたえる影響をみた。肝組織を10-20gのブロックに細切し、液体窒素で凍結、-80℃で一定期間保存後解凍しマイクロソーム画分を分離し薬物代謝活性を測定した。

【**個人情報保護システムの検討**】ヒト組織由来の研究試料の匿名化をコンピューターシステムSCTS 21で管理し、より一般的に普及できるよう検討した。

3. 研究成果

【**大学病院における手術摘出検体の研究利用に関するICの再検討と環境整備(小林真一、安原、河原崎、田中、小林英司)**】従来より研究への協力を依頼するための説明はなされてきたが、諾否の自由意思の保証や説明の充足度は十分とは言えなかった。さらに組織バンクへの提供に際しては、組織の研究利用は大学内に留まらず、バンクを通じて種々の立場にある研究者が多様な目的にヒト組織を使うことを説明し解を得なくてはならない。患者との間にICが成立しヒト組織の研究利用に同意が得られた場合に、研究用試料が分離されるまで病理学的確定診断などいくつかの段階が踏まれる。このような日常的診療行為が研究利用のために僅かでも影響されることは絶対に避けねばならない。これらの点を考慮して新しい形のIC過程を構築した。

分担研究者小林真一は学内の研究利用と公共バンクへの提供について2本立てで同意を確認する方法を外科と構築し、ヒト組織提供の一連の過程と書式について倫理委員会の承認を得た。小林真一は治験コーディネータに説明書の推敲を依頼し、徹底して言葉使いを平易なものとした。また、患者が抱く「研究に同意すると過剰に摘出されるのでは」との不安を少しでも解消するため、手術担当外科医が直筆で摘出臓器や部位を図示する欄を設けた。さらに研究に関する説明は外科医とは別の機会にコーディネータも行い、理解を増し不安を軽減することとした。

分担研究者安原は、外科、病理との話し合いで、IC成立は医師-患者間のコミュニケーションの良否に依存することが多く、従って、患者は大学内の研究への提供には比較的寛容であるが外部バンクへの直接提供は説明しにくいとの考えに至った。そこで、大学での研究に関する説明を行った後に余剰物が出れば公共バンクに出すというシステムを構築した。また、手術による過剰摘出の懸念に対処するため、術後診断における病理医の客観的な判断の存在をIC過程で明示した。これに伴い、手術室から病理診断への迅速な移行体制を確立し、診断に不要な部分を研究試料として有効利用できるよう、外科、病理、薬理相互のコミュニケーション体制を確立した。さらに個人情報保護は学内で2度匿名化処理を行うこととした。通常、臨床において手術摘出検体は診療録に記載された番号で管理される。しかしながら、この番号だけでは患者の特定が容易であるため、研究用試料には病理科によって別の番号が新たにつけられ、研究室に渡されることとした。

分担研究者河原崎は、生体肝移植時に摘出される小腸の研究利用について検討した。生体肝移植をはじめ多くの外科手術の術前での状態は患者及び家族は、手術に対するICが主体であり、研究のICには殆ど理解能力を超えたものであると考えた。その現状把握のために模擬患者を使った生体肝移植の手術について異なる医師からの二通りのICについて検討をした。

分担研究者田中は、生体肝移植時採取される血液試料の研究利用についてのICを検討した。手術後の採取など血液試料は多くの大学で一般検査において利用されている試料であるが、より良いICのためにはさらなる改善が必要であった。河原崎は、手術前のみでの説明で摘出試料を説明したが限界があることが考えられた。このような研究成果を患者に反映する方法をシステム化することで、このように手術前に理解が困難なICへの理解が深まるものと考えた。

【**手術摘出検体の研究利用に関するIC成立過程に関する検討(小林英司、位田、絵野沢)**】当班で作成した転移性肝ガン患者に対する手術摘出検体のバンク提供に関するシナリオと説明書、同意書に関して、送付した35名中23名から回答を得た。シナリオ等の内容の是非は別として、我々の目的や問いかけについての理解度は主観的な自己採点ではあるが50点から100点の範囲で平均84点であった。しかしながら「概ね理解できるが考えれば考えるほど難しい」という反応も多かった。

具体的には、字句の難解さや文言の違和感(シナリオ中5件、説明書・同意書中22件、HSRRB紹介パンフレット

中8件)、説明をわかりやすくするために文章だけに頼らず図や模型を使うべき(3通)、病気で自分や家族のことで頭がいっぱいの手術直前の人に話すのは酷でないか(5通)、手術後のICはだめか、匿名化の意味がわかりにくいあるいは過程が不透明である(4通)、DNAまで調べるとしたら連結不可能匿名化でも不快に思う人がいるのでは、ヒューマンサイエンスと言われてもよくわからない、バンクというものが理解できない等非常に多くの指摘を受けた。さらに、透明性の確保や成果公表の具体的方法の明示(3通)を求める意見があった。また、ヒト組織利用研究の重要性やバンクについてマスコミを通じて広く宣伝すべきであるとの提言があった。

以上のコメントを取り入れた改良IC過程を、転移性肝ガンの手術を想定した模擬患者を用いて検証した。研究の説明は治療とは切り離すべきという我々の意向で、主治医ではない医師が説明役になるという設定にしたが、模擬患者の関心は専ら病状についてであり、研究内容についての相互理解は十分とは言えなかった。しかしながら、医師と患者の関係を研究の説明という接点を通じて築き上げることも可能との感触を得た。説明者はひとりという固定観念を捨てカウンセラーが同席するといった方法も検討すべきとの意見が出た。

また、肝摘出術よりも説明の難度が高い生体部分肝移植時の研究協力ICについても模擬演習による基礎検討を行った。この場合の問題点としては、親子間の場合にレシピエントが幼小児であり本人の意思確認がほぼ不可能であること、時間的余裕の少ない手術も多いこと、ドナーは健常者であることなど、研究協力依頼には幾多のクリアすべき問題点が見出された。

【肝組織の処理・保存法の検討(鈴木、小林英司)】薬物代謝活性(CYP活性)を指標にして、輸入ヒト肝組織の保存環境及び各CYP分子種の保存に対する感受性を検討した。その結果、酵素活性に限れば冷蔵より冷凍保存が優れていた。分子種別では180日間の冷凍保存により、CYP3A4、2C9、2C19が初期値の20-30%にまで活性低下したが、CYP2E1、2D6は50-60%に低下したに留まった。またブタ実験にて肝切除の温阻血時間に応じCYPが低下すること。特に3A4の活性低下が強くおこることを明らかにした。

【匿名化ソフトの検討(小林英司)】三井情報開発(株)作成の研究管理基本システムSNP2000の匿名化サブシステムSCTSを自治医科大学及び京都大学移植免疫学講座に設置し研究検体の匿名化を行った。本システムはいわゆるミレニアムプロジェクトのヒト検体データを取り扱う統合ソフトであるが、大学における通常の研究の試料管理には修正を要した。また、ソフトの機能を十分発揮するためには使用者側の体制を整備する必要があった。特に管理者の負担は大きく、担当者の実働時間を算定すると大学の技官クラスの常勤補助者が最低一名は必要であることがわかった。

4. 考察

欧米のヒト組織ソースは移植不適合臓器である。我が国の脳死移植受入れの遅れは、それに付随するヒト組織利用研究の生命倫理問題の検討の遅れももたらしたといえる。現在、我が国のヒト試料提供は、脳死者からでなく治療を受ける患者からなされる。従って、提供者への利益の最大化とリスクの最小化に努めなくてはならない。昨年度中盤から開始された本研究班では、上記を踏まえ患者であるヒト組織提供者を入口として最も重視すべき部分と位置付けた。さらに提供者への真の「インフォームド・コンセント」を具現化するために、一般市民の協力を仰ぐこととした。(Disclosureの必要性)ヒト組織を用いた研究の礎となる国の指針は昨年3月によりやく示されたところであり、まだまだ実務に則したものになっていない。本研究班は上記の活動を通し、患者とその家族、医療従事者、研究者が相互にその存在を認め合い、公共の福祉の理念の基に医学の発展をめざす体制の確立に貢献できると確信した。

5. まとめ

手術時に摘出される臓器・組織を公共的バンクへ提供するシステムについて倫理的・技術的検討を行った。今までに一般市民へのアンケートによるヒト組織の研究利用における問題点の抽出及び大学病院における研究のための説明と同意の過程の見直しを行った。

手術摘出検体の研究利用に関するIC成立過程に関する検討では現行の臨床研究におけるICも術前のみでは限界があると判明した。また転移性肝ガン患者に対する手術摘出検体のバンク提供に関するシナリオと説明書、同意書に関して一般協力者の意見を聞き、改良を行った後に模擬患者を用いて検証した。また、肝摘出術よりも説明の難度が高い生体部分肝移植時のICについても模擬演習による基礎検討を行った。

大学病院における手術摘出検体の研究利用に関するICの再検討と環境整備では、分担研究者がそれぞれの環境に適したシステムを外科、病理との検討会を通じて構築した。さらに研究検体の匿名化の試行を行った。

肝組織の処理・保存法の検討では薬物代謝活性（CYP活性）を指標にして、肝組織の保存環境及び各CYP分子種の保存に対する感受性を検討した。その結果、酵素活性に限れば冷蔵より冷凍保存が優れていた。しかし、CYP分子種の中には保存による活性低下が著しいものがあることがわかった。

6. 研究発表

<口頭発表>

1. 小林英司. 先端医療と社会の調和. 広島大学医学部内講演会(口頭発表). 平成14年1月22日(広島)
2. 小林英司. 再生医療における課題—ヒト組織の研究利用. 第5回再生医療研究会(口頭発表). 平成14年2月15日(広島)
3. 小林英司. ヒト細胞に付随する個人情報をおいかに保護するか: 匿名化業務の実際. 第9回HAB協議会学術年会(ランチョンセミナー). 平成14年5月24日(東京)
4. 小林英司. 我が国の医学教育におけるバイオエシックス: ヒト組織の研究利用の課題. 第57回日本消化器外科学会. 平成14年7月28日(京都)
5. 小林英司. 医療と研究の両立をめざして—法的倫理的視野から—. 第64回日本臨床外科学会総会(特別シンポジウム) 司会. 平成14年11月13日(東京)
6. Enosawa S, Suzuki S, Amemiya H, Tsuchihashi N, Kawashiro N, Utsugi S, Takamura M, Matsumura T. Study of public human tissue resource bank for research purposes -An attempt to establish a surgically removed tonsil tissue bank at National Children's Hospital-. The 6th Congress of the International Society for Organ Sharing, 7/25-27, 2001, Nagoya
7. 絵野沢 伸. 手術摘出検体の研究利用に関する説明と同意 患者さんは何を望んでいるか. 第64回日本臨床外科学会総会(特別シンポジウム) 平成14年11月13-15日(東京)
8. 位田隆一. 組織提供のインフォームド・コンセントについて ヒト組織バンクへの組織提供に関連して. 第9回HAB協議会学術年会(ジョイントシンポジウム「インフォームドコンセントに関して」) 平成14年5月23-24日(東京)
9. 絵野沢 伸. ヒト組織バンクの構築 扁桃バンク試行からの倫理的問題克服への提言. 理研BRC細胞開発銀行連携研究フォーラム(特別講演) 平成14年2月28日(つくば)
10. 絵野沢 伸. ヒト組織利用研究—円滑化への—提言. 第2回日本再生医療学会(シンポジウム) 平成15年3月12日(神戸)

<論文発表>

1. 小林英司. 先端医療と社会の調和—先端医科学に従事する者はもう少し社会に目を向けて—. *Organ Biology* 9(1): 71-76, 2002
2. 小林英司. 大動物実験における近年の倫理的側面—譲渡犬実験使用中止とその対応—. *Organ Biology*, 9(3): 303-307, 2002
3. 小林英司. ヒト組織の研究利用の現状. *臨床薬理* 33(4): 111-115, 2002
4. 小林英司. ヒト由来研究試料に付随する個人情報をおいかに保護するか—匿名化業務の実際—. *臨床薬理* 33(5): 185-188, 2002
5. 小林英司. ヒト組織の研究利用の問題. *日本医学哲学・倫理学会誌* 20: 212-215, 2002
6. 小林英司. 再生医療の将来展望—臨床応用への展開. *MEDICO* 33(8): 237-249, 2002.
7. 小林英司. 5R—動物実験における新たなる提案. *今日の移植* 15(6): 537-538, 2002
8. 小林英司. 豚の食用以外の新たなる付加価値. *Journal of Reproduction and Development* 6: 11-12, 2002
9. 小林英司. 匿名化システムで倫理指針をクリア. *日経バイオビジネス* 3: 128-130, 2003
10. 水田耕一, 河原崎秀雄, 菱川修司, 山内 仁, 遠田 博, 杉本孝一: 小児生体肝移植例におけるネオオーラルC2モニタ

リングの経験. 今日の移植 14: 755-757, 2001

11. 河原崎秀雄, 水田耕一, 金森 豊, 橋都 浩. 小児医療のリスクマネジメント: 院内感染—術後感染症. 小児科診療 201: 223-227, 2001
12. 水田耕一, 河原崎秀雄, 菱川修司, 山内 仁, 牧野駿一, 佐久間康成, 石橋敏光, 安田寿彦, 安田是和, 永井秀雄, 桃谷孝之, 三室 淳, 坂田洋一, 杉本孝一, 坂本公一, 斉藤 建. 小児移植チーム造りの実際. 小児外科 33: 341-344, 2001
13. Mizuta K, Kita Y, Harihara Y, Inoue K, Sugawara Y, Sakamoto Y, Ito M, Tanaka H, Inoue Y, Oka T, Kawarasaki H, Hashizume K, Makuuchi M. Colectomy for uncontrolled hemorrhagic cecal ulcers due to primary cytomegalovirus infection in living-related liver transplantation. *Medicine of the Americas* 2: 135-138, 2001
14. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Yoshino H, Mizuta K, Kawarasaki H. Liver transplantation from situs inversus to situs inversus. *Liver transpl* 7: 829-830, 2001
15. 位田隆一. がん研究と社会と生命倫理—ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を素材として—. *癌臨床* 47(12): 1149-1152, 2001
16. 位田隆一. ヒトES細胞研究と生命倫理. *実験医学* 19(15)(増刊): 209(2131)-214(2136), 2001
17. 位田隆一. 科学技術と人権の国際的保護—生命科学の発展と人権保護. *国際法学会100周年記念論文集 日本と国際法の百年 第四巻*: 207-234, 2002
18. 位田隆一, 中山信弘, 相澤英孝, 泉川達也, 熊谷健一, 浅見節子, 片山英二, 隅蔵康一, 黒川清, 山田清志, 宮田敏男, 森下竜一. *バイオテクノロジーの進歩と特許*. 2002
19. Takakura K, Kiuchi T, Kasahara M, Uryhara K, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K. Clinical Implications Of Flow Cytometry Crossmatch With T Or B Cells In Living Donor Liver Transplantation. *Clinical Transplantation* 15: 309-316, 2001
20. Tanaka K, Kaihara S. Current Strategy Of Living Related Liver Transplantation: Overview, Molecular Biology And Immunology In Hepatology. Chapter 24: 307-317, 2002
21. Kiuchi T, Uemoto S, Egawa H, Kaihara S, Oike F, Yokoi A, Ogura Y, Kasahara M, Fujimoto Y, Tanaka K. Living Donor Liver Transplantation In Kyoto, 2001, *Clinical Transplants 2001*, Chapter 18: 195-201, 2002
22. Tanaka K, Kiuchi T. Living-donor Liver Transplantation In The New Decade: Perspective From The Twentieth To The Twenty-First Century. *Journal Of Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 218-222, 2002
23. Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K. C3435T Polymorphism In The Mdr1 Gene Affects The Enterocyte Expression Level Of Cyp3a4 Rather Than Pgp In Recipients Of Living-Donor Liver Transplantation. *Pharmacogenetics* 12: 451-457, 2002
24. Suzuki S, Kurata N, Nishimura Y, Yasuhara H, Satoh T. Effects of imidazole antimycotics on the liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: comparison of in vitro and ex vivo studies. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 25(2): 121-126, 2000
25. Tanaka E, Inomata S, Yasuhara H. The clinical importance of conventional and quantitative liver function tests in liver transplantation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 25: 411-419, 2000
26. Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H, Kihara N, Sano Y, Yasuhara H, Adachi M. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest* 121: 732-738, 2002
27. Yoda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, Yasuhara H, Takahashi K, Nakajima S. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 32: 1180-1186, 2002
28. Higa A, Nakanishi-Ueda T, Arai Y, Tsuchiya T, Ueda T, Fukuda S, Watanabe K, Kan K, Yasuhara H, Koide R, Armstrong D. Lipid hydroperoxide induced corneal neovascularization in hyperglycemic rabbits. *Curr Eye Res* 25: 49-53, 2002
29. Tateishi T, Watanabe M, Nakura H, Asoh M, Shirai H, Mizorogi Y, Kobayashi S, Kenneth E. Thummel, Grant R. Wilkinson. CYP3A activity in European American and Japanese men using Midazolam as an in vivo probe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 69(5): 333-339, 2001
30. Shimizu H, Oonuma S, Tadokoro M, Kobayashi S. Effects of High Fat Diet and Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Blood Vessel of Spontaneously Hypertensive Hypoerlipidemic Rats (SHHR). *Clinical and Experimental HYPERTENSION* 23(5): 394, 2001
31. Kumai T, Tateishi T, Tanaka M, Watanabe M, Shimizu H, Kobayashi S. Tyrosine hydroxylase antisense gene therapy causes hypotensive effects in the spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension* 19(10): 1769-1773,

2001

32. Tanaka M, Takezawa N, Kumai T, Watanabe M, Matsumoto N, Nakaya S, Kobayashi S. Ebselen Protects against the Reduction in Levels of Drug-Metabolizing Enzymes in Livers of Rats with Deoxycholic Acid-Induced Liver Injury. *Pharmacology & Toxicology* 91: 64-70, 2002
33. Kitaoka Y, Kumai T, Isenoumi K, Kobayashi S, Ueno S. Nipradiol induces vasodilation of canine isolated posterior ciliary artery via stimulation of the guanylyl cyclase-cGMP pathway. *Life Sci* 26; 71(10): 1115-1124, 2002
34. 絵野沢 伸, 櫻川宣男, 鈴木盛一. 再生医療に利用可能なその他の細胞および調達・供給体制について. 日本臨床 印刷中
35. Enosawa S, Suzuki S, Amemiya H, Tsuchihashi N, Kawashiro N, Utsugi S, Takamura M, Matsumura M. Study of public human resource bank for research purposes. -an attempt to establish a surgically removed tonsil tissue bank at National Children's Hospital-. *Transplant Proc* 34: 2686-2687, 2002
36. 絵野沢 伸, 鈴木盛一, 雨宮 浩, 土橋信明, 川城信子, 宇都木 伸, 高村政範, 松村外志張. 公共的な研究用ヒト組織バンク設立のための検討—国立小児病院における摘出ヒトリンパ組織バンク構築の試み—. *組織培養研究* 19(4): 163-183, 2000
37. 雨宮 浩, 絵野沢 伸, 鈴木盛一. ヒト組織の利用—日本における現状と将来展望—. *ファルマシア* 36(12): 1059-1063, 2000
38. 絵野沢 伸, 宮下 智之, 鈴木盛一. プタ肝細胞分離法—購入・飼育から分離・培養まで—. *Organ Biology* 7(3): 61-67, 2000
39. Suzuki S, Satoh T, Niikura Y, Shimizu R. The challenges of the use of human biomaterials for research purpose in Japan. *Transplant Proc.* 2002 Nov; 34(7): 2683-5.
40. Narimatsu S, Takemi C, Tsuzuki D, Kataoka H, Yamamoto S, Shimada N, Suzuki S, Satoh T, Meyer UA, Gonzalez FJ. Stereoselective metabolism of bufuralol racemate and enantiomers in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Oct; 303(1): 172-8.
41. Hichiya H, Takemi C, Tsuzuki D, Yamamoto S, Asaoka K, Suzuki S, Satoh T, Shinoda S, Kataoka H, Narimatsu S. Complementary DNA cloning and characterization of cytochrome P450 2D29 from Japanese monkey liver. *Biochem Pharmacol.* 2002 Oct 1; 64(7): 1101-10.
42. Hakura A, Suzuki S, Sawada S, Motooka S, Satoh T. An improvement of the Ames test using a modified human liver S9 preparation. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2001 Nov-Dec; 46(3): 169-72.
43. Emoto C, Yamazaki H, Iketaki H, Yamasaki S, Satoh T, Shimizu R, Suzuki S, Shimada N, Nakajima M, Yokoi T. Links Cooperativity of alpha-naphthoflavone in cytochrome P450 3A-dependent drug oxidation activities in hepatic and intestinal microsomes from mouse and human. *Xenobiotica.* 2001 May; 31(5): 265-75.

7. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし