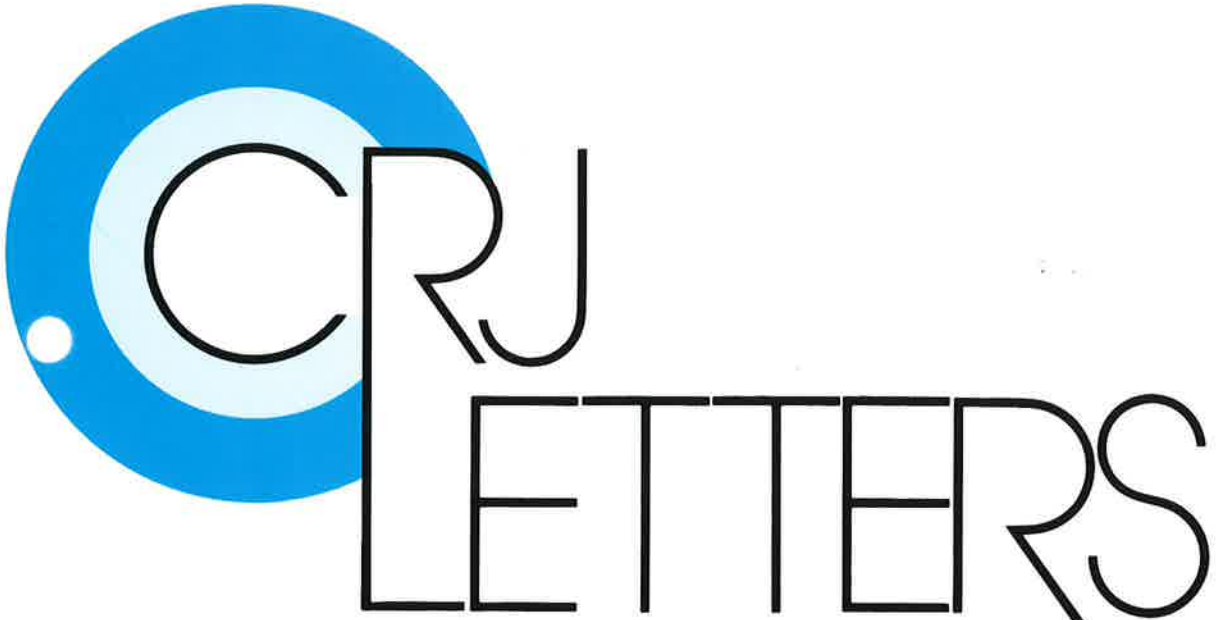


Vol.2 No.2

October 1989



CRJ
LETTERS

— 卷頭論文 —

チトクロームP-450の性差、系統差、種差

Charles River
Japan Inc.  FROM THE
HAND OF THE
VETERINARIAN
TO RESEARCH [®]

はじめに

チトクロームP-450は肝、副腎など様々な器官に存在しており、薬毒物の解毒化、毒性化（活性化）それにプロスタグランジンやステロイドの合成や代謝に関与している。薬物や毒物の解毒や活性化に関連して薬理学者や臨床家そして癌の研究者に注目され研究されている。またステロイドなど内因性の物質の代謝に関連して生化学者や内分泌学者によって研究され、さらに、その分子レベルの研究は分子生物学者によって行われている。このように広範な分野で活発に研究されている酵素も極めてまれであろう。1年間に約900報の論文が発表されていることも、巨大な研究分野のひとつであることを裏付けている。

本稿では実験動物やヒトのチトクロームP-450の性差、系統差そして種差についての最近のトピックスを中心に、簡単に紹介してみたい。誌面の都合上、特に断らない限り肝臓の小胞体のチトクロームP-450に限って述べることにする。なお、他にも多数のチトクロームP-450の分子種について詳しく述べた総説¹⁾や成書²⁾が出版されているので、参照されたい。

1. チトクロームP-450の性差

アダムとイブの昔から、男と女は明確に異なった体の構造と生理的機能を分け持っている。ステロイドホルモンの分泌パターンも異なっている。肝ミクロゾームのチトクロームP-450の存在意義がステロイドホルモンの代謝にもあるので、すべての動物の雄と雌に機能の異なるチトクロームP-450が各々存在したとしても不思議ではない。しかしながら、チトクロームP-450の性差について

明らかにされているのは、今のところラット、マウスそれにハムスター³⁾のみであり、いずれも齧歯類である。霊長類、それもヒトのチトクロームP-450にも性差があるのかどうかは、全く分かっていない。臨床薬理学的研究から、ヒトでは薬物の副作用の頻度に性差があり、女性の方が男性より約2倍副作用が発現するという報告や、ジアゼパムその他数種の薬のキネティクスに性差が認められるとの報告があるのみである。ここでは以下、チトクロームP-450に関する研究の歴史を簡単に述べ、次いで著者らが見出した、ラットにおけるチトクロームP-450の性差とその発現機構について紹介する。

1927年、イギリスのWinton⁴⁾はred squillの抽出物（心臓作用をもつ）を雌雄のラットに投与したところ、雌ラットの方が少量で死亡することを発見した。これが性差に関する世界で最初の知見とされている。その後、ラットでは多数の薬物の作用に性差が認められること、これらの性差は肝での薬物代謝速度の違いで説明しうること、チトクロームP-450の量には大きな性差は認められないが薬物とチトクロームP-450の結合定数に性差があること、薬物とチトクロームP-450が結合するとチトクロームP-450は電子を受け取りやすくなるが（被還元能の増加）その程度に性差があることなどが報告されていた。ラットの性差に関しては、恐らく1,000報に近い論文が発表されていたと思われる。筆者がこの研究を開始した当時、既に数種のチトクロームP-450が分離精製されていたが、どの分子種に性差があるのかなど、全く分かっていなかった。筆者は歴史的に多数の研究が積み重ねられているラットの性差の謎を解くことを思い立って、研究を開始した。研究の開始に先立って立てた仮説は、以下の通りである。すなわち、ラットの肝ミクロゾームには多数のチトクロームP-450の分子種が存在するが、そのうち何種類かは雄に多く雌に少ないであろう、というものである。色々の試行錯誤を重ね、雄と雌のラットから各々チトクロームP-450を精製することに成功し、その代表的なものをP-450-maleとP-450-femaleと命名した⁵⁾。その抗体も作って種々検討した。まず分かったことは、P-450-maleとP-450-



著者プロフィール
 薬学博士。1967年、千葉大学大学院（修士課程）終了後、同大学副手、教務職員、助手、慶応大学医学部講師、助教授を経て、1985年より現職。この間、1972年大阪大学蛋白質研究所共同研究員、1974～75年米国バンダービルト大学医学部へ留学。研究テーマは、薬物代謝と毒性学。趣味は、なんとなかの横好きで幅広い。

femaleは各々、雄ラットと雌ラットに特異的に発現していることであった。作業仮説は全く当らず、予想外の展開となった。P-450-maleはテストステロンによって、また、P-450-femaleはエストラジオールによって誘導された。しかし、これらのチトクロームP-450は、いわゆるチトクロームP-450の誘導剤として知られるフェノバルビタールや3-メチルコランズレン、それにPCBの投与で誘導されず、むしろこれらを投与すると減少した⁶⁾。興味あることに、雄ラットを生後すぐに去勢して8週後に殺して調べるとP-450-femaleが発現し、去勢後1日おきに3回だけテストステロンを投与すると、P-450-maleが発現した⁷⁾。生後1週間以内のテストステロンが生涯に渡ってステロイドなどの代謝に影響を及ぼす(neonatal imprinting)ことは知られていた。筆者らの研究は、このことをP-450-maleの酵素レベルで初めて証明したことになる。一方、生後いつから雌雄ラットにP-450-femaleやP-450-maleが発現しているのか調べたところ、ここでも意外なことが分かった。すなわち、雌ラットでは性成熟に伴ない生後30日令位から明らかにP-450-femaleが発現するのに対し、雄ラットでは生後25日令位で一旦P-450-femaleが現われ、それが消失するとともにP-450-maleが発現した⁸⁾。雌ラットでは老令ラットでもずっとP-450-femaleを保持し続け、P-450-maleは検出されない。しかし、雄ラットでは25ヵ月令以上でP-450-maleは検出されなくなり、代わって再びP-450-femaleのみが検出されるようになる⁹⁾。このことは、P-450-maleのテストステロンによるneonatal imprintingが生涯続くわけではないことをも示している。雄ラットの血中テストステロン濃度は、老令では若年に比べ減少して雌ラットに近くなっており、これを反映しているらしい。

古くからステロイドの代謝が詳しく調べられ、例えばテストステロン16 α -水酸化酵素はテストステロンによって誘導されるが、この誘導はより直接的には成長ホルモンによって調節されると考えられていた。すなわち、雄ラットの脳下垂体を摘除すると、もはやテストステロンによる誘導は認められない。P-450-maleやP-450-femaleの発現が成長ホルモンによって調節されているか否かを調べたところ、ここでも新しい事実が判明した。多少ややこしいので順を追って述べると、①脳下垂体を摘除した雌ラットではP-450-femaleが消

失し、代わって、量は多くないがP-450-maleが発現していた¹⁰⁾。このことは、脳下垂体摘除(つまり成長ホルモンの枯渇)はP-450-maleの発現に関係することを示唆する。②脳下垂体を摘除した雌ラットに成長ホルモンを1日2回、1週間皮下注射すると、雌に発現していたP-450-maleの量が増加した^{11,12)}。このことは、成長ホルモンの血中濃度の急激な増加と枯渇がP-450-maleの発現に協力的に作用していることを示している。③脳下垂体を摘除した雄ラットに成長ホルモンを持続注入するとP-450-femaleが発現し、P-450-maleは減少した。この事實は、一定の成長ホルモン濃度を維持させるとP-450-maleの合成を抑制させ、代わってP-450-femaleの合成が促進されることを示している。図1に示すように、成長ホルモン濃度の高低の繰り返しはP-450-maleの発現に、一定濃度の維持はP-450-femaleの発現に関係していることになり、成長ホルモンの分泌パターンの違いだけによって異なった蛋白が発現されるという、珍しい調節機構が見出されたことになる。実際、雌雄ラットで成長ホルモンの分泌パターンが異なるとの報告¹³⁾があり、上述の仮説はin vivoでも適用できるらしい。その後の研究で、チトクロームP-450だけでなく他の酵素も成長ホルモンによって同様に調節される例や、逆に成長ホルモンを投与するとその発現が抑制されるチトクロームP-450の分子種も存在することなど続々と見出されており、成長ホルモンによる薬物代謝酵素系の発現調節の研究は今や、ブームになっているときえいえる程である。

2. チトクロームP-450の系統差と種差

薬物や化学物質に対する反応の強さを種々の系統の動物を用いて注意深く解析すると、意外に大きな系統差が見られることがある¹⁴⁾。医薬品などの作用の強さはその標的臓器のいわゆる感受性の違いによるのではなく、肝における代謝速度の違いによって変動することが分かっている。そこで種々の系統の動物間で認められる医薬品などに対する反応の強さの違いは、肝における代謝速度の違い、つまり、肝に存在するチトクロームP-450の量的あるいは質的違いに由来すると考えることができる。

マウスは飼育・繁殖の容易さもあって遺伝的に固定化しやすく、多数の系統が作出されている。

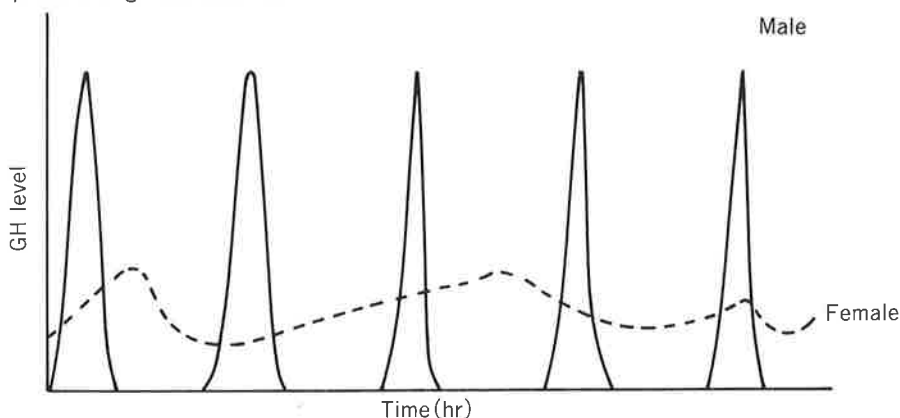


マウスにおける系統差を積極的に利用して研究することは、ヒトにおける薬物や毒物の薬効・毒性のメカニズムを探るための一種の常套手段として、以前から行われている。その代表例として、DBA/2 (D2) 系のマウスとC57BL/6 (B6) 系マウスの多環芳香族炭化水素水酸化酵素 (AHHと略、一般にはベンツピレン水酸化酵素活性として測定、チトクロームP-450による) の3-メチルコランスレンによる誘導の違いをあげることができる。3-メチルコランスレンをB6系マウスに投与すると AHH活性は顕著に誘導されるが、一方D2系マウスではほとんど変化しない。B6系マウスでは AHH活性の増加に伴い表 1 に示したような毒性が発現する¹⁵⁾。D2系マウスではこのような毒性が認められないので、B6系マウスに3-メチルコランスレンを投与した時に増加するチトクロームP-450の分子種が、このような毒性の発現に関与すると考えられる。このチトクロームP-450分子種の発現と化学発癌との間に相関性があるのではないかと推定され、ヒトでは肺癌のリスクと相関性が認められると報告されている。クマリンの7-位水酸化も独特のチトクロームP-450で触媒され

ウスではほとんど変化しない。B6系マウスでは AHH活性の増加に伴い表 1 に示したような毒性が発現する¹⁵⁾。D2系マウスではこのような毒性が認められないので、B6系マウスに3-メチルコランスレンを投与した時に増加するチトクロームP-450の分子種が、このような毒性の発現に関与すると考えられる。このチトクロームP-450分子種の発現と化学発癌との間に相関性があるのではないかと推定され、ヒトでは肺癌のリスクと相関性が認められると報告されている。クマリンの7-位水酸化も独特のチトクロームP-450で触媒され

図 1 Proposed Mechanisms Responsible for the Induction of P-450-male and P-450-female

Secretion pattern of growth hormone



Experimental observations Steady level of GH → P-450-female (Hypox + GII/infusion)
 Depletion of GH → P-450-male (Hypox, female)
 Regular peaks of GH → P-450-male (Hypox + GH/sc inj)

表 1 Tumorigenic or Toxicological Phenomena Associated with the Ah^b Allele in Mice

- A. Increased susceptibility to:
 1. 3-Methylcholanthrene-initiated subcutaneous fibrosarcoma
 2. Benzo[a]pyrene-initiated subcutaneous fibrosarcoma
 3. Squamous-cell carcinoma of lung produced by intratracheal instillation of 3-methylcholanthrene
 4. Hepatic necrosis caused by acetaminophen
 5. Skin inflammation due to 7, 12-dimethylbenzo[a]-anthracene
 6. Fetal toxicity, decreased weight, and malformations caused by administration of benzo[a]pyrene to pregnant mother
 7. Lens cataracts caused by acetaminophen
- B. Shortened survival time following:
 1. Intraperitoneal administration of polycyclic aromatic hydrocarbons or polychlorinated biphenyls
 2. Oral administration of polychlorinated biphenyls
- C. Increased resistance to:
 1. Intraperitoneal administration of lindane
 2. Oral administration of polycyclic aromatic hydrocarbons or lindane
 3. Bone marrow toxicity produced by oral benzo[a]pyrene
 4. Leukemia caused by topical 3-methylcholanthrene
 5. Muscle paralysis produced by zoxazolamine

ているらしく、その証拠に、ピラゾールを投与した時に他の水酸化酵素活性（例えばベンツピレン水酸化酵素活性）は減少するが、クマリン7-位水酸化酵素活性は増加する¹⁶⁾。もともとクマリン7-位水酸化酵素活性はD2系マウスで特徴的に高い。また、この誘導剤による誘導の程度にも系統差が認められる。

チトクロームP-450の遺伝的欠損は近年、さらに熱い注目を受けている。それはある種の分子種の欠損によって薬の効きすぎが起こること、その欠損は遺伝的因子によるらしいこと、さらに同じチトクロームP-450分子種の欠損が発癌のリスクに関係する可能性が出てきたためである。未だ発癌リスクとの相関性については確定的ではないが、もし事実とすればなぜ相関性があるのか、そのメカニズムは何かなど、新しい大幅な研究の展開が見られることになるだろう。

発癌リスクとの関連でチトクロームP-450と並んで現在注目されているのは、芳香族アミンN-アセチル転移酵素である。この酵素はイソニアジドや他のアミノ基をもつ薬物、さらにはアミノフルオレン、ベンジジンそれに2-ナフチルアミンなどの発癌物質をN-アセチル化する。このN-アセチル化酵素にはヒトとウサギにおいて遺伝的多型性が見られており、イソニアジドの中枢毒性発現と密接に関係していることが判明している。また、上述の発癌物質による発癌とも関係しているらしい。GlowinskiとWeber¹⁷⁾はマウスにおいて新たにN-アセチル化速度の遅い系統（A/J系）があることを見出し、今後詳しい研究が進むものと期待される。

肝ミクロゾームだけでなく、副腎にもチトクロームP-450が比較的高密度に存在する。副腎のチトクロームP-450の生理的役割は明確で、肝ミクロゾームのチトクロームP-450が幅広い基質特異性を示すのとは対照的である。副腎皮質のチトクロームP-450の一種ステロイド21-水酸化酵素の欠損は、ヨーロッパや米国において出産児数5,000~15,000人に1人の割合で認められ、遺伝子レベルの解析では70~123人に1人の頻度で認められるという。遺伝的欠損のある患者では性ホルモンの過剰産生が認められ、またストレス負荷時のコルチゾール産生が少ない。さらに50~80%の患者ではアルドステロン合成不足のため塩の尿中排泄が亢進しており、早期に治療しないと致死的

であるとされる。従来、ステロイド21-水酸化酵素のモデル動物はなかったが、最近Gotohら¹⁸⁾は21-水酸化酵素の欠損マウスの作出に成功している。

マウスのチトクロームP-450の系統差については他にも詳しく研究されており、ここにほんの一端を紹介した。一方、ラットの系統差はつい最近まで余り研究されていなかった。研究されていなかった理由のひとつはおそらく、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素活性に大きな系統差が認められなかったからと思われる。しかし、最近になって個々のチトクロームP-450の分子種が精製され、免疫的な定量も可能になってきて、実はall or none的な系統差があることや、同じ系統でも動物ファームによって違いがあることが明らかになってきた。

P-450gはラットの雄に特異的なチトクロームP-450の一種で、既に均一にまで精製され、その抗体も作製され、さらにcDNAの塩基配列も決定されている。特異的にP-450gを認識する抗体やP-450gのmRNAを検出する合成cDNAを用いた研究で、P-450gの遺伝的多型性が分かってきた。P-450gはP-450h（またはP-450-male）と同じく、雄ラットに特異的なチトクロームP-450の一種である。ACI/Hsd系の雄では他の多くの系統と同様、多量のP-450gを発現するが、WF/Hsd系では極めて少量しか発現しないことが、二次元電気泳動とウェスタンブロット法を組み合わせた方法で見出されている。ACI系とWF系のラットを交配すると、そのF₁では中間的な量が発現してくる（表2）¹⁹⁾。P-450gをSD系ラットから精製し、その抗体を純化してP-450gの発現を調べたところ、Fischer系ラットでは本酵素は発現しておらず、雌のCD系ラットでもほとんど発現していなかった²⁰⁾。雄のCD系ラットを一匹ずつ調べたところ、P-450gを多く発現している個体（P-450g（+））とほとんど発現していない個体（P-450g（-））に分けられた。これらの各個体のP-450gのmRNA量を調べたところ、P-450g（+）とP-450g（-）の個体の間にmRNA量に変動はなかった²⁰⁾。雌CD系ラットのP-450gのmRNA量は低いことから、性によるP-450gの発現はmRNA量と比例するが、個体によるP-450gの発現の違いはmRNAレベルではないことが分かった。その原因は未だ不明であるが、極めて興味ある研究例であるといえる。



フェノバルビタールを投与するとP-450bやP-450eおよび他のいくつかのチトクロームP-450が誘導される。P-450bの構造がHoltzman系とLong-Evans系で異なることが提唱されている。Ryanら²¹⁾は、これらのラットから高度に精製したチトクロームP-450は二次元電気泳動やペプチドマップで多少異なっていると報告している。ほぼ時を同じくしてVlasukら²²⁾は二次元電気泳動法を用いて、P-450bやP-450eのフェノバルビタールによる誘導がラットの系統によって認められたり認められなかったりすることを見出している(表3)。彼らによればLong-Evans系ではファームによらずP-450bが誘導され、明確に検出された。しかし、Holtzman系ではP-450bは検出されなかった。一方、P-450eはいずれの系でも認められ、ファームによる差もなかったという。未だチトクロームP-450のどの分子種に相当するのか確定されていないペプチドPB3とPB4に関しては、さらに複雑な系統差やファームによる差が観察されている。P-450eはラットによる系統差がないとのVlasukら²²⁾の結果と一見矛盾した結果が、

Hashimotoら²³⁾によって報告されている。彼らは、九州大学実験動物研究所(The Institute of Experimental Animals, Kyushu University)から供給されるSD型ラット(Qdj:SD)からP-450eが精製できないことに注目し、静岡実験動物センターのSD系ラット(Slc:SD)と比較した。Qdj:SD系ラットからP-450eが精製できなかったのは、精製の技術が悪かったためではなかった。ウェスタンブロットやノーザンブロットによる精査の結果、Qdj:SD系ラットではP-450eは発現していないことが判明した。これらの結果を総合すると、従来ラットにおいては肝ミクロゾームの薬物代謝酵素活性に系統差が認められなかったのはあくまで“見かけ上”のことであって、その中味、つまりトータルの酵素活性を支える個々のチトクロームP-450の分子種は系統によってかなり大幅に異なることを示唆している。言い換えると、ある種のチトクロームP-450によって特異的に代謝される薬物があれば、その薬物の代謝にはドラマチックな程の系統差が表れてくることは間違いない。たまたま我々が使っている限られた数の基質でそれが見つからないだけかといえる。

表2 ELISA Immunoquantitation of P-450g in Hepatic Microsomes from Individual Male ACI and WF Rats and Their F₁ Hybrids

Strain	Age (days)	P-450g		
		% Total P-450	pmol/mg protein	
ACI	28	0.3	2	
	42	21.7	197	
	56	22.9	156	
	84	21.1	210	
WF	28	0.1	1	
	42	1.6	12	
	56	1.5	10	
	84	1.1	7	
Parents ACI	78	20.3	236	
	78	18.7	239	
WF	78	0.8	7	
Progeny				
	(WF ♀ × ACI ♂) F ₁	78	11.6	123
		78	11.9	115
(ACI ♀ × WF ♂) F ₁	71	13.0	131	

薬局で売っている風邪薬の主成分であるフェナセチンの代謝には、速いヒトと遅いヒトがいる。医薬品の効き目の強すぎるヒトを詳しく調べると、代謝の遅いヒトであって、これらの薬を代謝するチトクロームP-450が欠損していることが分かってきた。そのひとつデブリソキン(高血圧の薬)の効き目の強いヒトはデブリソキンの4-水酸化酵素活性が低い。Guengerichの研究グループ²⁴⁾は、Fischer系やSD系ラットを含む多数の系統のラットに比べDA系の雌ラットでは特徴的にデブリソキン4-水酸化酵素活性が低いことに注目し、SD系ラットから高いデブリソキン4-水酸化酵素

表3 Distribution of Closely Related, Phenobarbital-Induced Liver Microsomal Polypeptides in Different Rat Strains and Colonies

rat strain colony	polypeptides			
	variant PB3 (P-450b)	PB3	PB4	PB5 (P-450e)
Long-Evans-BSF	++	-	-	+
Long-Evans-CR	++	-	+	+
Holtzman-KSU	-	++	++	+
Holtzman-CR	-	++	-	+

活性を示すチトクロームP-450 (P-450UT-H) を精製した。この酵素の抗体を使ってP-450UT-H含量を定量したところ、DA系雌ラットでは極めて低いことが分かった。この研究の価値あるアプローチは以下のものである。すなわち、GuengerichらはP-450UT-Hに対する抗体と反応する蛋白をヒトの肝から精製し、そのP-450の活性を調べたところ、正にヒトの肝でデブリソキンの4-水酸化酵素活性を示すチトクロームP-450であり、本酵素の遺伝的な多型性もその後、明らかとなった。

各種の動物に対応したチトクロームP-450分子種があるとは考えられているものの、その対応(類似)度や、機能の違いなどは未だほとんど分かっていない。上述の例は未だ特殊例といってもよく、これから詳しく調べてから結論を出すべきことと思われる。筆者らの研究室では、動物種間の類似度を比較する目安としてチトクロームP-450遺伝子レベルでの類似性を研究している。ラットのP-450cはベンツピレンの活性化を担う酵素であり、本稿の最初の部分でも触れた。この酵素の動物間の類似性の比較は、ヒトの発癌リスクの予測にも有用である。特に、遺伝子を適当な細胞(例えば酵母)に発現させてヒトを含む動物種のチトクロームP-450を分離精製し、その機能を比較すれば、さらに確実な発癌リスクやメカニズムの研究に有用であるに違いない。そのアプローチの一段階としてもcDNAクローンを比較してみた(表4)。得られた結果は予想以上にヒトとサルとの高度な類似性を示しており、逆にビーグル犬はラットやウサギと比べて、ヒトにそれほど近くなかった。新薬開発の薬物動態研究においてはビーグル犬が繁用されている。見かけの薬物動態がヒトに似ているからといって、ビーグル犬がヒトの薬効・毒性の予測に特に有用ではないことが示されたといえる。事実、イヌにN-アセチル転移酵素が欠損しているために、他の動物では見られなかった毒性がビーグル犬を使って初めて認められた例もある。

表4 Interspecies homology of cytochrome P-450 corresponding to rat P-450c

Homology	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Man
cDNA sequence	81.8	81.7	80.8	84.1	100	95.3
Amino Acid sequence	78.9	78.1	72.3	82.0	100	93.8

The homology is expressed as % of those seen in the sequences of monkeys.

おわりに

本稿ではチトクロームP-450を中心に薬物代謝の面から動物の性差、系統差と種差を考えてみた。チトクロームP-450の種類は数多く、その機能もまだまだ確立されていない。最近では、DNAの配列が極くわずかしか違っていない複数のチトクロームP-450分子種の存在が証明されている。これらの存在意義なども全く未知である。本稿の読者の一人がいずれ、これらの謎のひとつでも解決してくれることを切に望むものである。

文献

- 1) 今井嘉郎、細胞工芸 6、98 (1987)
- 2) 加藤隆一、鎌滝哲也(編著) 薬物代謝の比較生化学、清至書院、丸善 (1983)
- 3) Miura, T., Komori, M., Iwasaki, M., Kurozumi, K., Ohta, K., Ohmori, S., Kitada, M., and Kamataki, T. FEBS Letters, 231, 183 (1988)
- 4) Winton, F.R. J. Pharmacol. Exp. Therap., 31, 123 (1927)
- 5) Kamataki, T., Maeda, K., Yamazoe, Y., Nagai, T., and Kato, R. Archs. Biochem. Biophys., 225, 738 (1983)
- 6) Kamataki, T., Maeda, K., Shimada, M., and Kato, R. J. Biochem., 99, 841 (1986)
- 7) Kamataki, T., Maeda, K., Shimada, M., Nagai, T., and Kato, R. J. Biochem., 96, 1939 (1984)
- 8) Maeda, K., Kamataki, T., Nagai, T., and Kato, R. Biochem. Pharmacol., 33, 509 (1984)
- 9) Kamataki, T., Maeda, K., Shimada, M., Nagai, T., Kitani, K., and Kato, R. J. Pharmacol. Exp. Therap., 233, 222 (1985)
- 10) Kamataki, T., Shimada, M., Maeda, K., and Kato, R. Biochem. Biophys. Res. Commun., 130, 1247 (1985)
- 11) Kato, R., Yamazoe, Y., Shimada, M., Murayama, N., and Kamataki, T. J. Biochem., 100, 895 (1986)
- 12) Yamazoe, Y., Shimada, M., Kamataki, T., and Kato, R. Japan. J. Pharmacol., 42, 371 (1986)



- 13) Eden, S. *Endocrinology*, 105, 555 (1979)
- 14) 山添 康、医薬品や化学物質の代謝の系統差と
チトクロームP-450 “薬物代謝の比較生化学”
加藤隆一、鎌滝哲也(編著) pp69-82 清至書院、
丸善、1983
- 15) Nebert, D.W., and Atlas, S.A., The Ah locus:
Aromatic hydrocarbon responsiveness... of
mice and men, in “Human genetic variation
in response to medical and environmental
agents: Pharmacogenetics and ecogenetics.
Human genetics, suppl. 1” pp149-160,
Springer-Verlag, Berlin (1978)
- 16) Juvonen, R., Kaipainen, P., Hanninen, O.,
and Lang, M. *Arch. Toxicol., Suppl.* 9, 367
(1986)
- 17) Glowinski, I.B., and Weber, W.W. *J. Biol.
Chem.* 257, 1431 (1982)
- 18) Gotoh H., Sagai, T., Hata, J., Shiroishi, T.,
and Moriwaki, K. *Endocrinology*, 123, 1923
(1988)
- 19) Rampersaud, A., Bandiera, S., Ryan, D.,
Levin, W., Thomas, P.E., and Walz, F.G.
Archs. Biochem. Biophys., 252, 145 (1987)
- 20) McClellan-Green, P., Waxman, D.J.,
Caveness, M., and Goldstein. J.A. *Archs,
Biochem. Biophys.*, 258, 13 (1987)
- 21) Ryan, D., Wood, A.W., Thomas, P.E., Walz,
Jr., F.G., Yuan, P.-M., Shively, J.E., and
Levin, W. *Biochem. Biophys. Acta*, 709, 273
(1982)
- 22) Vlasuk, G.P., Ghayeb, J., Ryan, D.E., Reik,
L., Thomas, P.E., Levin, W., and Walz, Jr.,
F.G. *Biochemistry*, 21, 789 (1982)
- 23) Hashimoto, T., Matsumoto, T., Nishizawa,
M., Kawabata, S., Morohashi, K., Hanada,
S., and Omura, T. *J. Biochem.*, 103, 487
(1988)
- 24) Larrey, D., Distlerath, L.M., Dannan, G.A.,
Wilkinson, G.R., and Guengerich, F.P.
Biochemistry, 23, 2787 (1984)



日本チャールス・リバーからのお知らせ

日米合同セミナー「トランスジェニック実験動物の現状と将来」開催のお知らせ

さきに本誌に「トランスジェニックマウスに対するチャールス・リバーの取組み。Onco Mouseについて」お知らせしました (CRJ LETTERS Vol. 2, No. 1, April, 1989)。さらに米国チャールス・リバー社は第2の取組みとして、プリンストン大学の研究者を中心に設立されたトランスジェニック動物の研究開発会社、DNX社と業務提携することになりました。

DNX社は①マウスへの組込み遺伝子のデザインと開発、②顧客から提供された遺伝子のマウスへの組込みと発現の確認、③顧客の要望するカスタムメイドのトランスジェニックマウスの開発などを受託しようとするものです。帝王切開による無菌動物の作出、受精卵の凍結保存、高品質動物の大量生産等の優れた技術を有する米国チャールス・リバー社の研究支援体制が一段と強化される

日 時：1989年11月21日(火) 9:00AM-5:00PM

テーマ：トランスジェニック実験動物の現状と将来

— Overview and Future Trends on Transgenic Animal Models in Biomedical Research —

場 所：横浜国際会議場 (横浜市中区山下町2 Tel 045-671-7159)

■プログラム (日・英語、双方向同時通訳付)

Overview on Transgenic Mouse Models in Japan	Dr. Kenichi YAMAMURA <i>Professor of the Institute for Medical Genetics, Kumamoto University</i>
Overview on Transgenic Mouse Models in U.S.A.	Dr. Arnold J. LEVINE <i>Professor of Molecular Biology, Princeton University</i>
Molecular Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma in HBV Transgenic Mice	Dr. Francis V. CHISARI <i>Director of Research Institute of Scripps Clinic, California</i>
Establishment of Models by the Introduction of Wild Mouse Gene	Dr. Kazuo MORIWAKI <i>Professor of National Institute of Genetics</i>
Application of the Embryonic Stem Cell Line to Biomedical Research	Dr. Norio NAKATSUJI <i>Head of Developmental Biology Division, Meiji Institute of Health Science</i>
Animal Patenting Trends in U.S.A. and Europe	Mr. S. Leslie MISROCK <i>Attorney of Pennie & Edmonds Law Firm, New York</i>
Development of Transgenic Animals: Points to Consider in the Research and Development of Target Models	Mr. Paul J. SCHMITT <i>President, DNX</i> Mr. Steven H. HOLTZMAN <i>Vice President, DNX</i>
Development of Transgenic Animals: Points to Consider in the Large Scale Production and Supply System	Dr. Melvin W. BALK <i>Senior Vice President and Science Director, Charles River Labs.</i> Dr. Richard C.S. LEE <i>Vice President, Asian Operations, Charles River Labs.</i>

お問い合わせ先：日本チャールス・リバー株式会社

TEL 0462(47)8381 (セミナー事務局)

TEL 03(270)6991 (東京営業所)

ミニチュアピッグに関する研修コースご案内

ミニチュアピッグの実験動物としての有用性は欧米において広く認識され、医・薬学の各科領域で実験に用いられております。日本にあってもその認識は拡大しておりますが、設備計画、飼育・管理、実験技術等、利用のための技術が未だ十分に定着しておらず、これらを修得できる研修コースを望む声を多くの方々より頂いてきました。

そこで、永年にわたりミニチュアピッグの研究に取り組んでこられた(財)日本文化厚生財団成人病医学研究所の木村 準先生にご相談申し上げたところ、同財団成人医学研修の一環として、特別にミニチュアピッグに関する研修コースを設定して下さることになり、弊社がその事務局を担当する運びとなりました。

本研修には、医・薬学の各研究施設でのそれぞれのご担当に応じて選べるよう、管理職コース(2日間)、研究員コース(7日間)、飼育・管理者コー

ス(7日間)の3コースが設けられています。

ミニチュアピッグは、循環器、消化器、皮膚、移植等の研究には今後益々欠くことのできない実験動物になると予想されますので、本研修へのご参加をご案内申し上げます。

■研修場所：

(財)日本文化厚生財団、成人病医学研究所
福島県会津若松市鶴賀町1番1号
TEL 0242(25)1515

■研修指導：

成人病医学研究所所長 木村 準 先生 他

ご参加のお申込み、お問合せは、日本チャールス・リバー(株)営業部へお願い申し上げます。

東京営業所：TEL 03(270)6991

大阪営業所：TEL 06(543)3901

《非売品》

CRJ LETTERS Vol.2 No.2 (通巻第4号)

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成元年10月20日

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222 横浜市港北区新横浜2-3-8

東伸24 新横浜ビルB-4階

電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社

制作：株式会社ティ・ティ・アイ



●弊社の英文社名は **Charles River Japan, Inc.** です。

動物についてのお問合せ、ご注文先

国内飼育動物	☎045(474)9350	ファックス045(474)9351
輸入動物	☎045(474)9333	ファックス045(474)9341