コンピューターシミュレーションによる動物実習の代替

大池 正宏

1. 背景

薬物が生体にどのような作用を示すかを動物個体や摘出組織で観察する薬理学実習は、薬理学教育の始まりと共に行われてきた重要な教育項目である。ところが、近年の動物実験に関する倫理規範の厳格化により、教育目的であっても既知の薬物反応を観察させるために動物を犠牲にすることは次第に困難になっている(1)。特にイヌやネコを用いた *in vivo* の薬理学実習はほぼ不可能になっており、マウス等の小型実験動物を用いた実習も、内容によっては(例：最大電撃痙攣を用いた抗痙攣薬の実習)大学の倫理審査をパスするのが難しい(2)。さらに実習経費や教育スタッフの負担も教室の状況次第では大きな問題となる。

これらの、主に動物個体を用いた薬理学実習に伴う問題の解決法のひとつに、シミュレーションプログラムによる代替がある。典型的な薬物反応をコンピューター上で再現できる無償有償のプログラムが主に海外の研究者や企業から入手可能で、また多少のプログラミング知識があれば自ら作成や改変することも困難ではない。当教室では、過去10年以上にわたり医学科3年生の薬理学実習にシミュレーションプログラムを使用してきた。以下、当教室での実施内容を中心に解説する。

2. 薬理学実習に使用できるシミュレーションプログラムの例

1) Virtual Cat, Virtual Rat (http://spider.science.strath.ac.uk/sipbs/showPage.php?page=software_sims)

英国 Strathclyde 大学の Dempster 博士により無償で提供されている Windows 用ソフトである。Virtual Cat はネコの血圧・心拍数・瞬膜収縮・前脛骨筋収縮を、Virtual Rat は正常および脊髄破壊ラットの各種心血管系パラメーターを、実際の実験と同様にリアルタイム

のチャートとして表示する(図1)。両者合わせて31種類の自律神経作用薬と心血管作用薬、“unknown drugs”として薬物名が隠された28種類の薬、自律神経刺激の効果を経時変化とともに観察でき、さらに Virtual Rat はソースコードが公開されているため内容の改変もできる。上記サイトではこれらの他に4種の *in vitro* 実習のシミュレーションプログラムも提供されている。

2) CardioLab (<http://www.biosoft.com/>)

BioSoft 社が販売する Windows 用ソフトで、正常および脊髄破壊動物の血圧と心拍数への22種類の薬物の作用を表示できる。1)と異なり投与薬物による最終結果がクリック後に瞬時に表示され、リアルタイムに記録チャートが進む様式ではない。この他にいくつかの *in vitro* 実験のシミュレーションプログラムも販売されている。

3) pharma-CAL-ogy (<http://www.pharmacology.com/>)

British Pharmacological Society が販売する Windows 用ソフト群である。薬物代謝や神経筋伝達による筋収縮をバーチャル記録として表示させるソフトなどがある。記録等の表示は2)と同様にやや現実味に欠ける。

3. シミュレーション実習の実施例と学生の反応

当教室では、保健所から入手可能であったイヌを使って、1992年前後まで呼吸循環作用薬の *in vivo* 実習を行っていた。この代替として、2003年から Virtual Cat と Virtual Rat を用いた実習を以下の内容で行っている。

作者の許可を得てプログラムを一旦学内のサーバーに置き、著作権規約に同意した学生にのみ e ラーニングシステムを使用して一定期間ダウンロード画面を開示する。各学生は学内の PC ルームおよび自宅でプログラムを操作して与えられた課題を解く。

キーワード：薬理学実習、コンピューターシミュレーション、動物実験代替法

九州大学大学院 医学研究院 生体情報薬理学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)

E-mail: moike@pharmaco.med.kyushu-u.ac.jp 原稿受領日：2014年4月7日、依頼原稿

Title: Computer simulation as an alternative to animal use in pharmacology education Author: Masahiro Oike

図1 Virtual Cat のプログラム画面

上から血圧、心拍数、瞬膜収縮、前脛骨筋収縮のチャート。はじめにアセチルコリン (Ach) を投与し、続いてアトロピン (Atr) 投与後に再度 Ach を投与した時の記録を示す。薬物投与は全て静脈内に行った。また、瞬膜は上頸神経節刺激により、前脛骨筋は坐骨神経刺激により、周期的に収縮している。(プログラム作者の許可を得て掲載)

課題は、①用量反応曲線を描いてアゴニストの EC_{50} 値を求める、② Schild プロットを作成してアンタゴニストの pA_2 値を求める、などのグラフを描いて求める演習と、③指定の二種類の薬物を投与して生じる致死作用を防ぐことができる第三の薬物を選び、その一連の機序を述べる、④いわゆるアドレナリン反転の現象を観察して機序を述べる、⑤ “unknown drugs” のうち各自に指定されたひとつを同定してその理由を述べる、などの考察課題である。演習については各々の薬物について EC_{50} 値や pA_2 値などを求める課題の設定が可能である。また考察課題についても、薬物の作用を観察してその機序を記述させるような簡易なものまで含めると多くの作題の可能性がある。

この実習について、開始直後の 2004 年～2005 年 ($n=63$) と約 10 年後の 2013 年 ($n=18$) に学生に任意アンケートをとった。その結果は以下のとおりであった。

①シミュレーションプログラムの操作は難しかったですか。

a. 『簡単だった』: 2004～2005 年 35%, 2013 年 33%

b. 『少し戸惑ったが難しくはなかった』: 2004～

2005 年 52%, 2013 年 40%

c. 『難しかった』: 2004～2005 年 13%, 2013 年 27%

②動物の代わりにシミュレーションプログラムを使う実習について、最も近い考えはどれですか。

a. 『学生実習のために動物を犠牲にすることには反対である。全てシミュレーションプログラムを使った実習でよいと思う』: 2004～5 年 13%, 2013 年 27%

b. 『マウスなどの小動物や摘出組織を使った実習に抵抗はないが、イヌやネコなどを使った in vivo 実習はシミュレーションプログラムで代替した方がよい』: 2004～5 年 71%, 2013 年 73%

c. 『シミュレーションプログラムを使った実習には意味がないので、学生実習には全て実際の動物を使ってほしい』: 2004～5 年 16%, 2013 年 0%

学生の IT 能力にはこの 10 年間であまり差がなく、実施にあたってはプログラム操作を難しいと感じる学生が一定数存在することに配慮が必要である。一方、コンピューターシミュレーションを in vivo 実習の代替とすることに抵抗を感じる学生が 2013 年の回答者中にはなくなっているのが特徴的である。

また 2004 年～2005 年のアンケートで自由記述形式での感想も求めたところ、多くの学生が様々な意見を記入した。「たいへん面白く、興味を覚えた」「各薬物の作用が的確に現れるので、すごく勉強になった」「一回きりの動物実習に比べて何度も試すことができるというのが良い」など、多くは肯定的意見で、少数の否定的な意見は「本物の動物を使うことによって得られる真実味に欠ける」などの非現実感についてのものがあった。

4. まとめ：シミュレーション実習の長所と短所

以上の実施経験から、コンピューターシミュレーションを用いた薬理学実習について、次のような長所と短所をあげることができる。

長所は第一に実験倫理上の問題がないことで、例えば致死的な組合せや量の薬物投与も可能である。既知の薬物作用の観察のために動物を犠牲にすることもなくなり、イヌを使い続けていたと仮定した場合の 110 頭（年 10 頭ずつ 11 年間）の命がこれで代替できたことになる。長所の第二は、学生が薬の作用を理解できるまで何度でも繰り返し実験できる点である。これが薬物作用の理解に非常に有用なことは、上記の学生の反応からも確認できる。第三に、当教室のように Virtual Cat などの無償プログラムを用いた場合は、人数分の PC が教育設備としてあれば経費負担がなく実習を行うことができる。教育スタッフの負担もまた軽

減できる。

短所は、学生が薬物に対する動物の実際の反応を観察する機会と一部の実験手技の習得機会を得られない点に尽きる。このためにその後医師や研究者となるうえで不利益が生じたという話はこれまで受けていないが、*in vitro* 実習を組み合わせるなどしてこの短所を補うことが望ましい。

コンピューターシミュレーションを有効な実習代替法にできるかどうかは、以上の長所と短所を踏まえていかに教育目的に適うプログラムの選択と課題設定を行うかにかかっているといえる。

*本稿は第 86 回日本薬理学会年会（福岡）のシンポジウム「新しい薬理学教育および実習とその展望」（オーガナイザー：柳原延章教授、岩崎克典教授）での発表内容をもとにしています。

謝辞：Virtual Cat と Virtual Rat のプログラム作者の John Dempster 博士に深謝いたします。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 大野泰雄. 日薬理誌. 2005;125:325-329.
- 2) 鍵山直子, 他. 日薬理誌. 2013;141:141-149.