

Japanese Society for Laboratory Animal Resources

LABIO 21

ラビオ
No. 63
JAN. 2016



公益社団法人

日本実験動物協会

Tel. 03-5215-2231 Fax. 03-5215-2232

<http://www.nichidokyo.or.jp/> E-mail: jsla@nichidokyo.or.jp

【『申年』新年特集】

「ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の紹介」

「霊長類医科学研究センターのバイオリソースとしての現状」

「輸入検疫期間中のサルにおける結核発生事例について」

【特集】

「コロナウイルスを探る(Ⅱ)」





小さな生命から 大きな未来へ

Small players in a better future.

「小さな生命が未来をつなぐ」をモットーに
大きな未来へ踏み出す新たな可能性と技術の開発に取り組んでいます。



For the future.

New possibilities

新たな可能性

New discoveries

新たな発見

New development

新たな開発



 **日本クリア株式会社**

<http://www.CLEA-Japan.com>



登録商標を持つマウス・ラットの生産



絵 石井 朗

イラストレーター

1984年よりイラストレーター及川正通氏のスタジオに所属し、エアブラシによるイラストの作成。2000~2012年まで及川スタジオの依頼でコンピューター作画での情報誌(びあ)表紙の制作に携わる。2012年以降は、これ迄に蓄積したコンピューター技術を用いて、イラスト以外にもアニメーション・音楽制作など範囲を拡げて活動している。

エーアイ・イラスト・コンプ社 代表

巻頭言

年頭のご挨拶 4

『申年』新年特集

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」の紹介 5

霊長類医学科学研究センターのバイオリソースとしての現状 9

輸入検疫期間中のサルにおける結核発生事例について 13

特集 コロナウイルスを探る(II)

13年前のSARSコロナウイルスのアウトブレイク 16

豚流行性下痢 ~ 豚における新興・再興コロナウイルス感染症 ~ 19

トピックス

ヒト化肝臓マウスモデルの開発とマラリア研究への応用 24

海外散歩

ソウルで墓参り - ある家族との交遊録 - 28

連載シリーズ 実験動物産業に貢献した人々(21) 31

ラボテック

次世代の顕微操作を目指す 33

Internet Colony Management (ICM™) システムの

開発と導入 35

海外文献情報 38

LA-house 40

ほんのひとりごと 41

平成27年度認定 実験動物技術指導員及び準指導員 43

平成27年度(第31回) 実験動物技術者資格認定試験結果 43

日本実験動物学会の動き 44

日本実験動物技術者協会の動き 45

協会だより 45

KAZE 46

時代の先端を目指す研究者へのサポート

NAFO VANNY

ベトナム・中国産 カニクイザル
中国・米国産 アカゲザル

harlan™

Hannover Wistar Rat
RccHan™ : WIST

COVANCE.
THE DEVELOPMENT SERVICES COMPANY
Covance Research Products Inc.
Cumberland, VA

CRP.VAビーグル
CRP交雑犬
CRPハウンド

◎預り飼育 ◎非GLP受託試験 ◎各種実験動物 ◎実験動物器具器材

JLA 株式会社 日本医科学動物資材研究所

〒179-0074 東京都練馬区春日町6丁目10番40号
TEL. 03(3990)3303 FAX. 03(3998)2243
URL: <http://www.jla-net.com/> E-Mail: nikagaku@jla-net.com



年頭のご挨拶

(公社) 日本実験動物協会

会長 福田 勝洋

あけましておめでとうございます。2016年の新年を皆様には穏やかに迎えられたでしょうか。

昨年は戦後70年、本協会にとって創立30周年の節目の年でもありました。しかし、年初からイスラム国を自称する過激な集団による日本人ジャーナリスト殺害と言う残虐な事件に始まり、年末が近づいた11月にはパリでの多発テロにより多くの人命が失われました。まるで暴力の時代へ逆戻りするかのような状況で、漠然と思っていた人類は次第に知性を得て進歩していくのではなく、いつになっても破壊的な事件を自ら起こす存在であると思われ知らされる状況が続き、それは今年へと続いていくのでしょうか。

イラク、シリアの混乱に乗じて起きた中東からヨーロッパへの難民も、3歳児がトルコ海岸に打ち上げられた映像から、同情による人道的な難民受け入れが強まるかと思えば、パリでのテロ事件の後には、同情論を否定する難民受け入れ拒否の傾向にあります。永住権を与える難民の受け入れは、二世、三世とその後何世代も続くだけに、その時の感情に左右されることなく慎重な対応が求められるものの、現実を目にする難民の困窮をどうするのかと言う課題に悩ま

られています。人間が感情に左右されるのは否めませんが、長期的に見通した判断のためには感情論は注意を要します。

動物の保護については、強い愛護の気持から出た保護策などが生態系を破壊し、動物にとって保護とは逆効果となった例も数多くみられてきました。東日本大震災の折、肉牛の生産に携わる方々が、避難のため家畜の面倒を十分にできないことを嘆き、動物に対する痛切な思いが打ち明けられました。いずれは食肉として犠牲となるものに対する愛情を、一般の方からみれば矛盾と思われたかもしれませんが、こうした気持は観念的な愛護や倫理からだけでは理解しかねるものかもしれません。

実験動物に関して、動物愛護団体に限らず社会一般の潮流も、福祉向上への思いが高まっています。現在では様々な法律や規制があり、実験動物の生産、飼育、取扱いの際には、十分な配慮がなされておりますが、実験動物の果たしている役割の大きさを社会一般に十分理解されていくように努めていかねばなりません。

現在においても難病に苦しむ人が多勢いて、患者本人あるい

はその家族にとっては一日も早い治療法や治療薬の開発が待たれています。治療法や新薬の研究開発には実験動物が用いられ、開発された治療法や薬剤の安全性が動物実験で確認されない限り使用は許可されません。

近年話題となった化粧品による皮膚の傷害やワクチン接種による薬害なども、開発の過程での安全性の確認が十分なされなかったのではないかと、特に化粧品では消費者の不買運動を恐れての影響もあったのではないかと、の疑念もあります。

我が国は、健康・医療分野の開発推進を国家戦略として掲げています。これらの開発推進には実験動物を用いた試験、研究が不可欠であり、実験動物の生産や輸送を含めた安定供給のためにも、何度も言われてきたことではありますが、実験動物の果たす役割とその重要性について、今こそ社会一般の理解を深めるよう国をあげて取り組むべき時ではないでしょうか。

実験動物に関わる課題は少なくありませんが、わずかでも解決に近づくことを願い、2016年が皆様にとって実り多き年となることを祈念して年頭のご挨拶とさせていただきます。

ナショナルバイオリソースプロジェクト 「ニホンザル」の紹介



東濃 篤徳¹、浜井 美弥²、中村 克樹²、
南部 篤¹、伊佐 正^{1,3}

¹ 自然科学研究機構生理学研究所

² 京都大学霊長類研究所

³ 京都大学大学院医学研究科

■はじめに

～バイオリソースの役割～

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」(以下、NBRP「ニホンザル」)が2002年に発足し、間もなく第3期の最終年度を迎えようとしている。プロジェクト第3期から第4期への移行期の今、バイオリソースの役割について再確認するとともに、NBRP「ニホンザル」のこれまでの歩みを振り返り、将来計画について考えてみたい。バイオリソースとは文字通り生物資源のことであり、生物を用いた実験・研究には欠かせない。そのため文部科学省はミレニアムプロジェクトの一環としてナショナルバイオリソースプロジェクトを開始させた。動物、植物から微生物まで、研究用資源と

して重要な29のリソースに関して体系的に収集・保存・提供等の体制整備を行う大型プロジェクトである。我々が普段何気なく口にしている食品や、使用している洗剤、そして薬品、さらに医療技術の発展まで、モデル生物の整備・利用によって多くの研究開発がスムーズに行われ、実用化に至っている。このように、人類の活動全般に対するバイオリソースの貢献は非常に大きい。

■NBRP「ニホンザル」の目的

～なぜニホンザルなのか？～

自然科学研究機構生理学研究所(以下、生理研)は代表機関として、京都大学霊長類研究所(以下、霊長研)は分担機関として、NBRP「ニホンザル」に参画し、ナショナルバ

イオリソースプロジェクトの一翼を担ってきた。生理研NBRP「ニホンザル」で対象動物種としているニホンザルはマカク属の一種である。マカク属とは、ニホンザル・アカゲザル・カニクイザルなど主にアジアに生息するサル類であり、現在、医学・生命科学に使用されている動物の中でヒトに最も近縁な種である。ニホンザルはマカク属の中では比較的大型、気質は温和でありヒトに慣れやすい。イモ洗いや社会の形成など、高い知能と学習能力を持つことでも知られている。このような優れた認知能力、穏やかな気質、器用な手先などは、高次脳機能研究に適した特性である。そのため日本国内では、高次脳機能の研究に用いられてきた。また、霊長類にしか感染しないウイ

ルスなど感染症の研究にも用いられる。多くの医学・生命科学研究はサル以外の動物(マウス・ラット・ウサギなど)や培養細胞で代替が可能な場合があるが、サルを使用しなくては実施できない研究は確実に存在しており、多くの研究者がサルを実験利用できるように、体制を整備しなくてはならない。NBRP「ニホンザル」はニホンザルを飼育下で繁殖し、病原微生物学的に安全で馴化の進んだ実験用モデル動物として、研究者へ安定した提供を行うことを目的として運営されている。

■これまでの経緯 ～NBRP

「ニホンザル」発足まで～

NBRP「ニホンザル」が生理研で事業運営されるに至った経緯を記す。2002年にNBRP「ニホンザル」が発足する以前の日本国内における実験用ニホンザルの提供は、有害鳥獣駆除で捕獲された野生由来の個体や、動物園などで「過剰繁殖」とされた個体でまかなわれていた。一方でアカゲザル、カニクイザルにおける国内繁殖はごく少数で、輸入が主な提供ルートであった。

このような状況でのNBRP「ニホンザル」発足のきっかけは、ニホンザルを実験使用する研究者と保全生態学者の意見対立であった。当時、生態学者は「脳・神経科学者

が野生で捕らえられたサルを購入し、実験に使っている。これが野生ニホンザルの不要な捕獲を促しており、野生動物の保全に反する。」という意見であった。これに対しサル使用者は「実験使用される頭数は年間せいぜい数百頭。一方で、野生で捕らえられる頭数は年間1万頭以上であり、サルの実験使用は野生ニホンザルの生態には影響していない。」と反論していたが、両者の溝を埋めるのは困難であった。なお、アメリカでは全国で8箇所のNational/Regional Primate Research Centerで、それぞれ3,000頭から5,000頭規模の繁殖・提供から世論への対応まで組織的に行われており、研究が安定して行われるようになっている。このような状況に鑑み、「それならば、サル繁殖・提供システムを整備すべき」という点が唯一同意できる部分であると認識し、両者が協力して文部科学省が整備していたNBRPに「ニホンザル」を加えてもらえるように働きかけることになった。その結果、ニホンザル使用頭数の意見調査、小規模提供による運用試行を経て2002年にNBRP「ニホンザル」が正式に発足した。当初は年間300頭を提供するという目標が設定されたが、現在では年間約100頭のサル提供を目標に運営されている。

■NBRP「ニホンザル」の事業

～4本の柱～

NBRP「ニホンザル」は4つの事業に大きく分けられる。1. ニホンザル研究者のネットワーク構築、2. 研究用ニホンザルの繁殖・育成・提供、3. ニホンザルに関する種々の基礎的データの蓄積(解剖学・生理学・分子生物学・生化学・獣医学)、4. 研究者への実験動物福祉と動物実験の適正化の啓発及び社会一般への情報発信(広報活動)である。

「ニホンザルを用いる研究者のネットワーク構築」に関しては、脳・神経科学、遺伝・ゲノム学、行動・生理学、実験動物・獣医学といった、ニホンザルをとりまく学術分野から御助言を頂くことで、NBRP「ニホンザル」をより良くするとともに、分野を超えたネットワークを作り、事業に対してアドバイスをいただき、研究発展に結びつけることを目標としている。「研究用ニホンザルの繁殖・育成・提供」に関しては、研究用動物として良質なニホンザルの繁殖・育成を計画的に行うとともに、募集要項の配布・事前講習会の開催から、申請書の審査、採否決定および出荷までの一連の流れを担っている。必要に応じて出荷後の個体の状態チェックも行う。「ニホンザルに関するデータの蓄積と広報活動」に関しては、NBRP「ニホンザル」のサル個体データ(家系・性別・

年齢・形態・性質・病歴)・関連文献の収集を行うとともに社会への周知・啓発活動、ニホンザルデータベースの構築、ニュースレターの作成と配布、関連学会でのポスター展示、実験動物使用者会議の開催、公開シンポジウムの開催、Webページの公開、パンフレットの作成と配布、新聞への投稿、ニホンザルゲノム情報・ブラウザ公開を行っている。

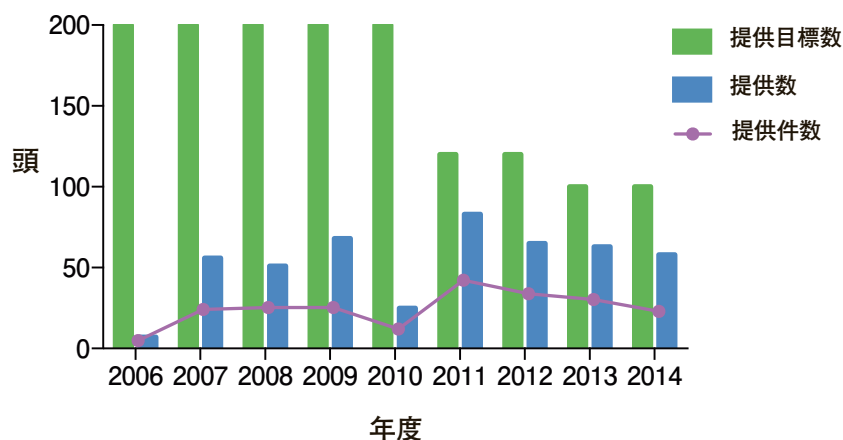
■これまでの実績

～ニホンザルの提供～

NBRP「ニホンザル」は、これまで2006年度から2014年度までに国内31研究機関に対して合計476頭を提供してきた。提供数の推移(図1)から、目標数と実際の提供数の調整がされていることがわかる。このようにNBRP「ニホンザル」は適正な見直しを行いつつ、運営が行われてきた。

2013年以降、NBRP「ニホンザル」では脳・神経科学以外の研究課題にも提供の範囲を拡大し、提供の回数を年1回から3回に増やした。また、リソース事業が広く周知されるに伴い、血液、組織などの研究用試料を要望する研究者からの問い合わせが増えたため、2014年度から試料の提供を試験的に開始した。試料の確保や輸送方法など解決すべき課題はあるが、9月末までに18件の申請を受けつけ、8

図1 ニホンザルの提供実績(2006年度から2014年度)



件の提供を実施した。ニホンザル組織・試料提供は、開始後間もないため、輸送方法など、まだまだ解決しなくてはならない問題が多く残っているのが現状である。

■研究成果 ～NBRP「ニホンザル」から提供された個体を用いて～

昨年度末までにNBRP「ニホンザル」から提供された個体を用いて160編以上の優れた学術論文が出版されている。もともとNBRP「ニホンザル」の提供対象が脳神経科学に限定されていたことや、ニホンザルが高次脳機能研究に欠かせない複雑なタスク習得に適性をもつため、やはり脳神経科学分野での業績が多い(<http://rrc.nbrp.jp/>で検索可能)。代表的な論文が Nature Neuroscience, Neuron, Current Biology, Cerebral Cortex, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. など、

トップジャーナルに出版されてきた。今年度に入ってから「文脈依存的な社会的認知機能をつかさどる脳領野間ネットワーク構造の可視化」(eLIFE)や、「やる気や頑張り」をつかさどる脳の神経核である「側坐核」と運動機能をつかさどる「大脳皮質運動野」との神経活動の因果関係の解明」(Science)など、世界に注目される成果が次々と公表されている。

一方で、脳科学以外の霊長類学コミュニティからも多くの協力を受けてプロジェクトが成り立ってきた経緯を考えれば、ライフサイエンス全体に利益を還元しなくてはならないと考えている。そこで上述したように、現在ではニホンザル組織・試料提供にて多くの研究者にサルサンプルの利用ができるようになっていくとともに、実験終了後の個体や脳以外の組織の有効活用が行われている。

■おわりに ～NBRP「ニホンザル」の展望～

NBRP「ニホンザル」を恒久的なシステムにするためには、提供個体数の適正化を通して安定したシステムにしていく必要がある。国内のニホンザルリソースの提供元はNBRP「ニホンザル」にほぼ限られている。今後も日本のライフサイエンス研究が独自性と優位性を保ちつつ、更なる発展を遂げるためにも、本邦固有種であるニホンザルの重要性はますます高まると考えられる。このような状況下でNBRP「ニホンザル」はその責務として実験用ニホンザルの安定した提供を果たさねばならないと考えている。

NBRP「ニホンザル」に集められる多数のサル情報の中で注目しているのは、ニホンザルにおいて興味深い多型が見出されてきていることである。特に自閉症様の症状を示すサルがいることは驚きである。将来、ニホンザルを用いて精神疾患モデル動物が確立されれば、NBRP「ニホンザル」が長年努力してきた甲斐があったといえる。しかしながら、中国の上海神経科学研究所ではマカクザルの遺伝子改変動物作成が急ピッチで進められており、精神・神経疾患モデルマカクザルの germline transmission にも成功したとの報告がある。今

後の当該分野の動向は注意して見守る必要がある。

一方で、サル類を取り扱う事業としては、感染症には常に気をつけなくてはならない。Simian Retro Virus (SRV) 感染は、2010年前後に大量発生したが、その後は一旦沈静化したと考えられていた。それにもかかわらず、昨年度ウイルス血症が再発生した。ユーザー各位に御心配をお掛けしたが、NBRP「ニホンザル」として慎重に対処することができ、封じ込めには成功したと考えている。SRV 感染における大きな問題は、全頭検査で検出限界以下と判断された個体群でも、その後ウイルス血症が発生する可能性が否定できないことである。SRV はレトロウイルスに分類されるウイルスであり、宿主ゲノムにインテグレートする性質を持つ。そのため、血球あるいは様々な臓器に潜伏していたウイルスが何らかの影響で活性化し、ウイルス血症を引き起こす可能性がある。SRV 検査系には検出限界があるため、やはり潜伏感染状態にあるウイルスは検出しにくく、検出限界以下は当然検出できない。しかしながら、感染拡大防止は可能なウイルスであると考えている。そのため今後の安全性の確保のために、SRV 感染対応マニュアルを整備し、消毒の徹底によって

防ぐことを基本方針としている。

NBRP「ニホンザル」ではSRVの制御・征圧に向けて、自然宿主とニホンザルにおけるSRVのライフサイクルの相違点や、ウイルス感染に関わる宿主因子の解析等を推進する必要があると考え、そのための設備や環境を整備しつつある。まずはSRV騒動を二度と起こすことの無いように、高感度SRV検出系の開発が喫緊の課題であり、今まさにその取り組みを始めている。NBRP「ニホンザル」は、これら基礎データの蓄積によって、将来的にSRVフリーコロニーの構築、治療薬あるいはワクチン開発に貢献していきたいと考えている。そして本邦固有の種である貴重なニホンザルの活用と保護の両立に尽力する次第である。

霊長類医科学研究センターのバイオリソースとしての現状

(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所
 医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター
 下澤 律浩、保富 康宏

はじめに

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター（霊長類センター）は、カニクイザルの繁殖から研究開発に至るまで終始一貫して行える我が国唯一の施設である。霊長類センターは、ワクチン国家検定および感染症研究用のカニクイザルの繁殖・維持・供給等を目的に、1978年に国立予防衛生研究所（現在の国立感染症研究所）の一支所として設立され¹⁾、2005年に独立行政法人医薬基盤研究所、さらに2015年に国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（医薬健康研）に改組された。

当センターは、カニクイザルを用いた創薬や治療に関わる研究開発を推進するとともにカニクイザル研究資源の新規開発、管理および供給を行う。新薬や医療技術などの効果や安全性を評価し、さらに臨床治験を迎える段階では、当センターで維持管理されている高品質なカニクイザルが大きく貢献する。またセンター内に併設されている霊長類共同利用施設は、外部研究者や民間企業との共同研究に開放されている。ここでは、サル類を用いた多様な医科学ならびに感染症に関する研究が、それぞれの専用研究棟にて行われている。

1. 霊長類センターのカニクイザル

ヒトと同じ霊長類に属するカニクイザルは狭鼻類マカカ属に分類され、ニホンザルやアカゲザルと同じ仲間である。マカカ属は長寿

であること、単胎妊娠であること、月経があることなど他の実験動物が持たないヒトに近い特徴を持つ。アカゲザルやニホンザルは季節繁殖性であるが、カニクイザルは通年繁殖性であるという面でもヒトに似た生理的特性を示す。当センターのカニクイザルは、設立時にマレーシア、インドネシアおよびフィリピンから導入された個体を元に、30年以上に亘り自家繁殖によってコロニーを維持している。また、当センターのカニクイザルに関しては成書により詳しく記載されている²⁾。

1-1. 繁殖および一般的な管理

霊長類センターにおける主な交配方式は、月経出血が確認された日を第1日目として、第11-14日目までの3日間の雌雄1対1交配である。この交配方式によってほぼ正確な胎齢が把握でき、妊娠途中や満期の胎児も研究に利用されて

いる。他に月経周期の出現間隔などを考慮して、7日間交配、隔日交配、長期交配なども行われている。

カニクイザルの妊娠期間は、およそ165日である。分娩までに定期的に超音波検査によって発育状況を観察し、骨盤位などの異常な胎位が確認された際には胎位変換を行う。基本的に自然分娩であるが、妊娠の延長や過去の分娩・哺育状況などによって帝王切開の対策が執られている。自然分娩または帝王切開によって生まれた新生仔は、母親による哺育が基本である（図2a）が、母親の過去の哺育状況などを考慮して人工保育（図2b）や里子哺育も行っている。そして、およそ6ヶ月の哺育期間の後に離乳する。

実験用のカニクイザルであることから、その健康管理は非常に重要である。そのため、毎朝全ての個体において、ケガの有無、体毛状態、糞便、月経血の有無などの

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

医薬品等の基盤的技術研究

難病・疾患資源研究

創薬支援スクリーニング

希少疾病用医薬品・希少疾病医療機器の開発支援等

国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

健康増進法に基づく業務

霊長類医科学研究センター

霊長類に係る研究及び創薬等支援

☆高品質サル類資源の開発・供給

☆医薬品・医療機器の開発研究

☆医薬品の評価

☆感染症の診断・治療・ワクチンの開発

☆ヒト疾患モデルサルの開発

☆共同利用施設の運営



図1 霊長類医科学研究センターの役割

チェックが行われている。また2年間に一度、全個体に対して健康診断として微生物モニタリング、血液検査、聴診など毎日の観察で行えない項目のチェックを行っている(図2c)。さらに、妊娠個体や哺育・離乳仔についても、健康チェックは適時行われている。これらの中で何かしらの問題が確認されると、獣医師の指導のもとで対策が執られる。

1-2. 微生物統御

研究に何らかの障害を与えるような特定病原体を持たない Specific-Pathogen Free (SPF) 動物の整備が各種研究には不可欠である。そのため、マウスと同様にカニクイザルにおいても微生物統御が重要となる³⁾。

カニクイザルはヒトと近縁であるため、両者間で同じ病気を引き起こす人獣共通感染症が存在する。一方で、ヒトとサルとの共通の祖先が持っていたウイルスが固有の適応を遂げてきた例もある。Bウイルスはサル類では重篤な症状

を引き起こさないが、ヒトに感染した場合は致死的症状を起こすことが報告されている。また、サル水痘ウイルス (SVV) およびサルレトロウイルス (SRV) は、ヒトに重篤な症状を引き起こすといった報告は無いが、カニクイザルに対しては致死的な症状や特定の研究にとって弊害をもたらすことがある。霊長類センターでは、1989年後半からSVV感染によって多くの個体が死亡したが、現在ではBウイルスとともにその排除に成功した。さらに、近年ではSRV感染が確認され、一部の実験では問題となっていた⁴⁾。そこで、2009年頃からSRV感染個体を隔離することで積極的にSRVを排除し、SPF化を推し進めている。

ヒトに危険である病原体、カニクイザルに対して重篤な障害を与える病原体、さらに様々な研究で問題となる病原体などを排除したSPFコロニーの構築は重要となる。現在、霊長類センターでは多くの微生物を排除したSPFコロニーが出来つつある(図2d)。2007年には、僅か14%ほどであったSPF個体の割合は、現在では6割超に至った。全頭がSPFカニクイザルによって構成されたコロニーの確立がまもなくといった状況となった。

1-3. 遺伝的統御

霊長類センターのカニクイザルはフィリピン、マレーシア、インドネシ

アに由来する。それら原産国間で、近親での交雑が無いような家系管理のもとで自家繁殖を行い、ある程度の遺伝的な幅(多様性)を維持するような多世代にわたる計画的な系統の維持管理を行っている。マウスにおいては、一般的に近交系あるいは異なる近交系に由来する交雑個体が研究に多く利用されているイメージがあるが、ある程度の遺伝子の多様性を維持したアウトブレッドも多くの研究に利用されている。当センターのカニクイザルにおいても、マウスのアウトブレッドのようにある程度の遺伝子多様性を維持している。もっとも、性成熟に3~5年かかるカニクイザルにおいて近交系を樹立することは、気の長い話であり、現実的ではない。

霊長類センターでは、近交係数が上がらないように考慮された家系管理のもとでコロニーを維持している。これは遺伝性疾患を引き起こすような原因遺伝子の検索に役立つ。例えば、ヒトの黄斑変性疾患のモデルとなる遺伝性家系が確認され⁵⁾、原因遺伝子の解析が行われている。また原産国の違いによって一部の病原体に対する感受性を示す遺伝子の保有率に違いがあることも見出され⁶⁾、家系維持が原因遺伝子の解析に貢献している。また、ヒト疾患において特定のMHC(主要組織適合遺伝子複合体)タイプを持つヒトが疾病になりやすいことが知られているが、カニクイザルにもMHCが存在しヒトと相同性がある。この

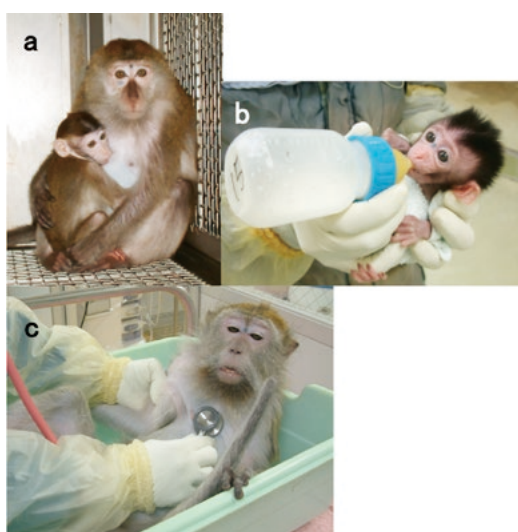


図2 カニクイザルの管理

- 母親哺育
- 人工保育
- 健康診断(聴診)
- SPF対象病原体、*印は一部の個体で排除されている項目。

d	細菌	赤痢菌、サルモネラ、結核菌
	ウイルス	麻疹ウイルス、サル水痘ウイルス、サルエイズウイルス サルT細胞白血病ウイルス、サルレトロウイルス、Bウイルス サルエプスタイン・バーウイルス*、サルサイトメガロウイルス* サルフォーミーウイルス*
	寄生虫	蠕虫類

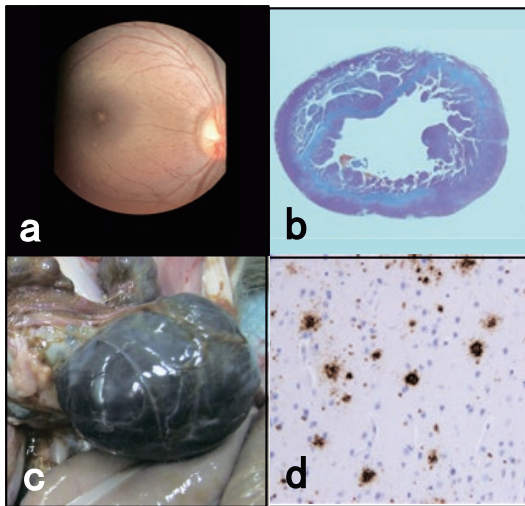


図3 霊長類センターのカニクイザルで確認された自然発症疾患
 a. 黄斑変性疾患
 b. 拡張型心筋症
 c. 子宮内膜症
 d. 老人斑
 (日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)

MHCタイプの同定が現在進められており、再生医療研究だけでなく、AIDS等の感染症研究に有用なサルの計画的な繁殖にも貢献することとなる。

2. 霊長類センターにて行われている研究

霊長類センター設立時のカニクイザル生産の主な目的は、ヒトと同じような感染症に罹患することから、主にそれらの治療法やワクチン開発等であった。しかし近年では、再生医療、脳神経、長寿、行動、感染症、生殖など様々な分野での研究に利用される例が多い。

2-1. 自然発症疾患ザル等を用いた研究

霊長類センターでは、全てのカニクイザルに対して二年に一度の健康診断が行われている。その中で自然発症疾患が確認され、それらの中には家族性に発症する例も存在している。そのような疾患の例として、黄斑変性疾患(図

3a)、拡張型心筋症(図3b)、子宮内膜症(図3c)、高脂血症、糖尿病などが挙げられ、それらの解析や治療などに関する研究が行われている^{5, 7)}。また、自家繁殖を行っている特徴を生かして、妊娠日齢が明確な妊娠個体あるいは胎児が研究に用いられている。さらに、カニクイザルは長寿な実験動物であるという特性から高齢個体も長寿科学研究に用いられ、ヒトと同様に高齢カニクイザル脳には老人斑形成が確認されている(図3d)⁸⁾。これらのように

自然発生的に確認される疾患の抽出や解析、さらに胎児あるいは高齢個体は、ヒト疾患研究に大いに貢献する。

2-2. 疾患誘発ザル等を用いた研究

自然に認められる疾患例を上にも挙げたが、特定の疾患について人為的な操作を施すことで積極的なモデル開発も行っている。ヒト疾患は希少なものも含め非常に多いため、感染症モデルや疾患モデルの作出は、新規ワクチンや治療法の開発に無くてはならない。結核、プリオン、インフルエンザ、エイズなどの感染症研究、あるいは再生医療、遺伝子治療、脳疾患治療などの医科学研究が広範囲に行われている。また、脳疾患や遺伝子治療あるいはプリオン病などの脳機能・運動機能の研究等に必要なる行動解析技術も霊長類センターでは確立

されている。さらに、発生工学研究を応用した多能性幹細胞の樹立や個体作出など人為的操作による新規リソースの開発研究も行われている^{9, 10)}。

3. 共同利用施設

霊長類センターではカニクイザルをバイオリソースとして国内の研究機関等にも開放し、実験用サル類に最適化した共同利用施設である霊長類医科学実験施設および霊長類感染症実験施設が設置されている。大学等の研究者は、共同利用施設利用研究計画書にて申請を行い、共同利用施設運営委員会の審査の上、採択された課題は当施設を利用できる。また、企業等に対しては、医薬健康研との共同研究契約の元で利用が図られている。

当施設では、霊長類センターのカニクイザルはもちろんのこと、外部からのサル類の導入も可能となっており、幅広いサル類バイオリソースを用いた研究が可能である。しかし、外部からのサル類の導入に当たっては、所定の検疫を合格したものだけが許可されている。宿泊施設も完備されており、研究者・技術者への実験サポート体制も執られている。



図4 霊長類医科学実験施設
 a. 霊長類医科学実験施設の外觀
 b. fMRI装置
 c. レントゲン室
 d. 手術室

3-1. 霊長類医科学実験施設 (図4a)

本施設は遺伝子治療、高次脳神経、長寿科学研究などのBSL2非感染実験に対応した施設である。動物実験が行われる動物飼育区域には、手術室 (図4b)、fMRI装置 (図4c)、レントゲン撮影装置 (図4d)、超音波診断装置、誘発電位検査装置、解剖用安全キャビネット、など広範な医科学研究に対応した設備が設置されている。また、サル類に投与する細胞、DNA、試薬などを準備するラボワーク用の実験室区域も付属している。

3-2. 霊長類感染症実験施設 (図5a)

インフルエンザ、結核、エイズ、プリオンなどのBSL2およびBSL3感染実験に対応した高度感染症実験施設である。実験用の陰圧アイソレーターケージや対面型解剖台 (図5b)、感染対策用のスーツタイプ防護服、薬液シャワー室や超高気密扉 (図5c) などの設備が設置されている。また、同じ管理区域内に実験室も併設されている。

本実験施設は研究者・技術者および外部への感染微生物の暴露および漏出といったバイオハザード対策が徹底的に執られた施設として運用されている。施設内の



図5 霊長類感染症実験施設

- 霊長類感染症実験施設の外觀
- 対面型解剖台
- 超高気密扉
- 排水滅菌処理装置

空気は高性能ヘパフィルターにより換気され、排泄物を含む排水等は136°Cで滅菌処理されている (図5d)。

おわりに

カニクイザルはヒトにもっとも近縁な実験動物であるが、それを用いた研究の実施は決して容易なものではない。カニクイザルを始めサル類を用いたすべての研究を行うに当たって、霊長類センターでは社会的倫理を尊重すると同時に研究者は一般社会に対する説明責任を持つことを心懸けている。一方、研究者の独創性を失うことなく、3R提言 (Reduction; 使用動物数の削減、Replacement; 代替法の利用、Refinement; 実験の洗練、苦痛の軽減)、さらにResponsibility (研究者の責任) を加えた「4R」を十分に考慮し、国民の健康に貢献する成果の創出を目指している。また、サル類を用いる研究の必要性と動物福祉への配慮に関する基本姿勢を明確にするために「サル類を用いる実験原則」を定めている (図6)。

ヒトと同じ霊長類であるサル類の取り扱いには、人獣共通感染症といったバイオハザードの観点からも細心の注意が必要である。また、他の動物種と比較して明らかな高次脳機能を有しており、厳しい動物倫理観を持つ必要がある。これらの理由により、カニクイザルの扱いには熟練した技術が必要となり、飼育管理および実験処置は慎重に行われなければならない。医科学・感染症研究には、他の動物や細胞等では代替できないカニクイザルが担うべき役割は存在する。

研究者はサル類が貴重な実験動物であることを十分に認識する。

実験に使用するサル類は原則として実験用に繁殖育成された個体に限定する。

サル類を用いる実験は、サル類を用いることによるのみその目的が達成されると判断される場合に限定する。

サル類を用いる実験計画作成にあたっては、使用動物数を必要最少数とし、実験中の生理的および心理的苦痛を軽減するための最大限の努力をする。

上記原則の遵守を確認するため、動物実験委員会はサル類を用いる動物実験計画書に対して、実験目的、目的達成のための方法、実験処置、飼育管理を含めた取扱いの妥当性などについて必要かつ十分な審査を行う。

図6 サル類を用いる実験原則

References

- Honjo S. The Japanese Tsukuba Primate Center for Medical Science (TPC): An outline. *J Med Primatol* 1985 14:75-89.
- 吉田高志, 藤本浩二. 医科学研究資源としてのカニクイザル. シュプリングー・ジャパン, 2006.
- Yasuhiro Y. Establishment of Specific Pathogen-Free Macaque Colonies in Tsukuba Primate Research Center of Japan for AIDS research. *Vaccine* 2010 B75-B77.
- Fujimoto K, Takano J, Narita T, Hanari K, Shimozawa N, Sankai T, Yoshida T, Terao K, Kurata T, Yasutomi Y. Simian betaretrovirus infection in a colony of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Comp Med* 2010, 60:51-53.
- Umeda S, Ayyagari R, Allikmets R, Suzuki MT, Karoukis AJ, Ambasudhan R, Zernant J, Okamoto H, Ono F, Terao K, Mizota A, Yoshikawa Y, Tanaka Y, Iwata T. Early-onset macular degeneration with drusen in a cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) pedigree: exclusion of 13 candidate genes and loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 46:683-691.
- Saito A, Kono K, Nomaguchi M, Yasutomi Y, Adachi A, Shioda T, Akari H, Nakayama EE. Geographical, genetic and functional diversity of antiretroviral host factor TRIMCyp in cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*). *J Gen Virol* 2012 93:594-602.
- 揚山直英. 心電図. 「霊長類における循環器疾患モデルの紹介」2013 S-2-87-S-2-94.
- Nakamura S, Nakayama H, Goto N, Ono F, Sakakibara I, Yoshikawa Y. Histopathological studies of senile plaques and cerebral amyloidosis in cynomolgus monkeys. *J Med Primatol* 1998 27:244-252.
- Shimozawa N, Ono R, Shimada M, Shibata H, Takahashi I, Inada H, Takada T, Nosaka T, Yasutomi Y. Cynomolgus monkey induced pluripotent stem cells established by using exogenous genes derived from the same monkey species. *Differentiation* 2013 85:131-139.
- Shimozawa N, Nakamura S, Takahashi I, Hatori M, Sankai T. Characterization of a novel embryonic stem cell line from an intracytoplasmic sperm injection-derived blastocyst in the African green monkey. *Reproduction* 2010 139:565-573.

輸入検疫期間中のサルにおける結核発生事例について

農林水産省 動物検疫所 成田支所

秋田 紗希

1 はじめに

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。)に基づくサルの輸入検疫制度が開始されてから、15年ほどが経過した。動物検疫所による「法定検疫」としては、エボラ出血熱及びマールブルグ病を検疫対象疾病とした検査を実施しているが、サルの品質管理のため、輸入検疫期間中に輸入者による「自主検査」として、エボラ出血熱及びマールブルグ病以外の疾病の検査や血液生化学的検査も行われている。

今回、2014年に自主検査において、輸入検疫制度開始後初めて結核摘発事例が確認されたので、その概要を紹介する。

2 検査結果

(1) ツベルクリン検査

法定検疫開始直後に実施された自主検査において、

初回のツベルクリン検査で、8頭が陽性又は疑陽性と判定された。輸出国での検疫期間中に実施されたツベルクリン検査では全頭陰性であったことから、輸入者が2週間後にツベルクリン検査を再度実施したところ、初回検査で陽性又は疑陽性であった4頭及び陰性であった1頭を含む5頭が、陽性又は疑陽性と判定された。初回検査及び再検査の結果から、合計9頭について陽性又は疑陽性と判定された。

(2) 臨床学的検査

結核を疑う臨床所見を呈する個体は認められなかった。

(3) 病理解剖学的検査

陽性又は疑陽性と判定された9頭の病理解剖学的検査の結果、7頭の肺、縦隔リンパ節、横隔膜、脾臓、肝臓又は腎臓において、結核を疑う白色結節が認められた(図1)。

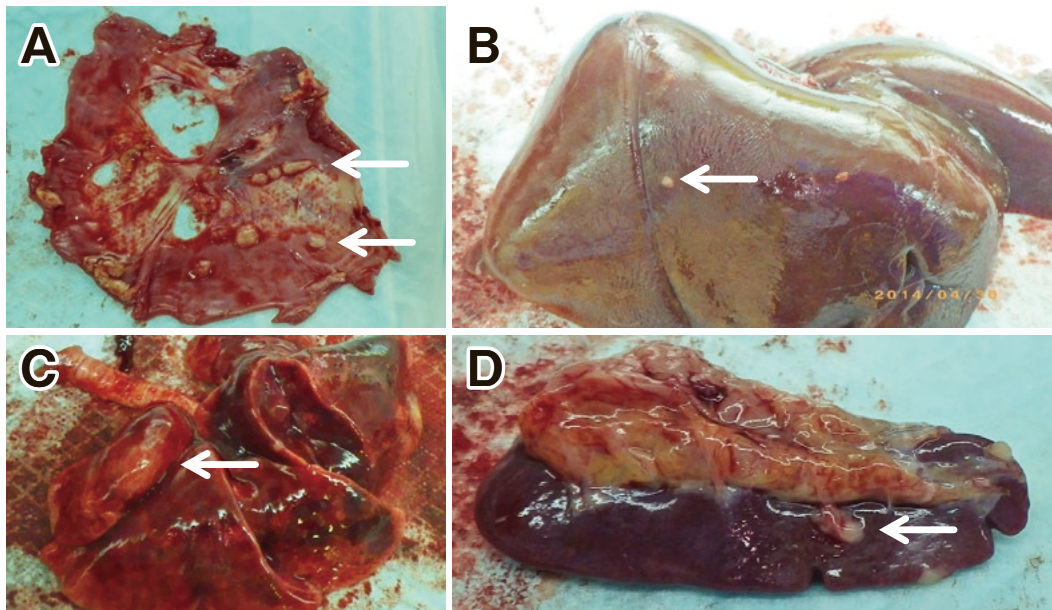


図1 病理解剖学的検査の結果、結核を疑う白色結節(矢印)が認められた。

[A] 横隔膜(胸腔側)、[B] 肝臓、[C] 肺、[D] 脾臓

(日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)

(4) 病理組織学的検査

陽性又は疑陽性と判定された9頭のうち、8頭の肺、縦隔リンパ節、横隔膜、脾臓又は腸間膜リンパ節において、結核結節が認められた(図2A、B)。結核結節が観察された標本のチール・ネルゼン染色では、陽性又は疑陽性と判定された9頭のうち1頭の縦隔リンパ節でのみ、マクロファージの細胞質内において、少数の陽性菌体が認められた(図2C)。

(5) 細菌学的検査

臓器乳剤及び気管スワブを用いて結核菌の分離培養を実施したところ、小川培地で白色～黄白色コロニーが認められ(図3A)、チール・ネルゼン染色により抗酸菌であることが確認された(図3B)。MGIT培地では、蛍光が観察された(図3C)。

(6) 遺伝子学的検査

小川培地上のコロニー及びMGIT培地から抽出

した遺伝子を用いて、*dnaJ*領域をターゲットとしたPCR^{1,2)}を実施した結果、236bp付近に特異的なバンドが認められたため、検体を*Mycobacterium*属菌と同定した(図4A)。

16SrRNA解析の結果、検体は*Mycobacterium africanum*(ATCC = 25420)、*M. bovis bovis*(ATCC = 19210)、*M. microti*(ATCC = 19422)、*M. tuberculosis tuberculosis*(ATCC = 27294)の全てに100%の相同性を示したため、結核菌群に属することは判明したが、菌種の同定には至らなかった。

結核菌の菌種を同定するため、Multiplex PCR^{3,4)}を実施した結果、*cfp32*領域(786bp)、RD9領域(600bp)及びRD12領域(404bp)全てに特異的なバンドが認められたため、検体を*M. tuberculosis*(結核菌)と同定した(図4B)。

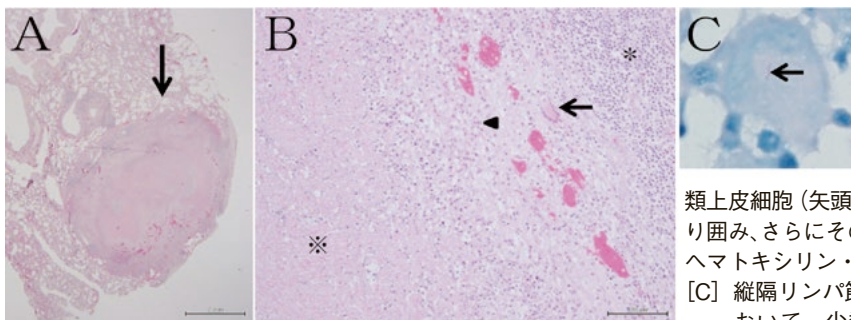


図2 [A] 肺の実質で、結核結節(矢印)が認められた。(肺、ヘマトキシリン・エオジン染色、12.5倍)
[B] 図2Aの強拡大像。結核結節は、中心部が乾酪壊死に陥っており(※)、壊死巣を類上皮細胞(矢頭)及び少数のラングハンス型巨細胞(矢印)が取り囲み、さらにその周囲をリンパ球(※)が取り囲んでいた。(肺、ヘマトキシリン・エオジン染色、200倍)
[C] 縦隔リンパ節に浸潤しているマクロファージの細胞質内において、少数のチール・ネルゼン染色陽性菌体が認められた。(縦隔リンパ節、チール・ネルゼン染色、1000倍)
(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

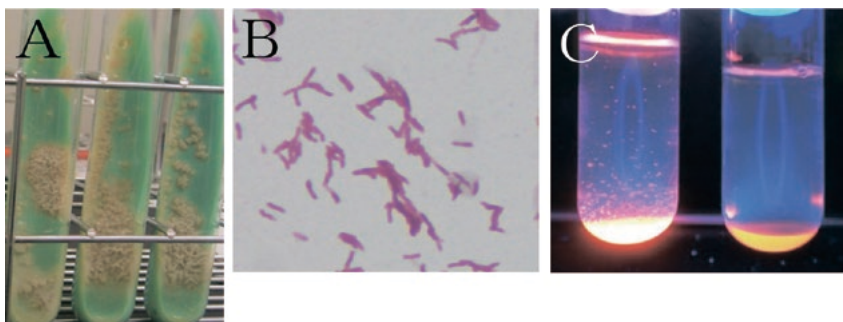


図3 [A] 小川培地で白色～黄白色コロニーが認められた。
[B] 小川培地で認められたコロニーのチール・ネルゼン染色により、陽性菌が認められた。
[C] MGIT培地で蛍光が認められた(左)。(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

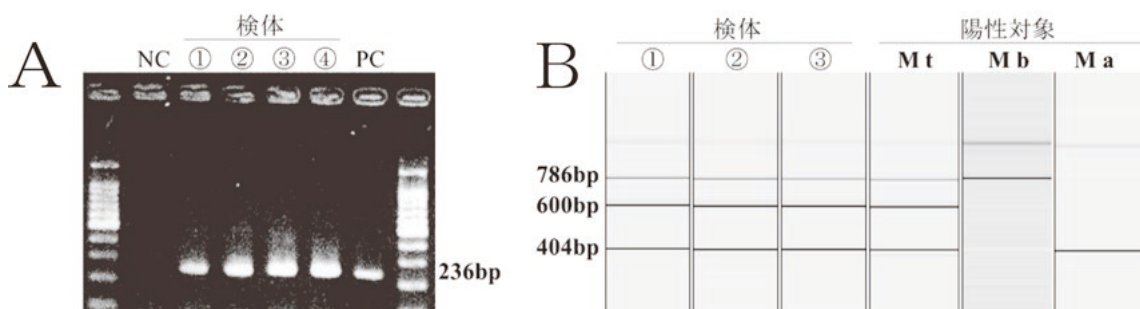


図4 [A] *dnaJ*領域をターゲットとしたPCRを実施した結果、236bp付近に特異的なバンドが認められた(検体①～④)。
[B] Multiplex PCRを実施した結果、*cfp32*領域(786bp)、RD9領域(600bp)及びRD12領域(404bp)全てに特異的なバンドが認められた(検体①～③)。(陽性対象；Mt = *Mycobacterium tuberculosis*、Mb = *Mycobacterium bovis*、Ma = *Mycobacterium africanum*)

3 診断

ツベルクリン検査で陽性又は疑陽性と判定されたこと、病理組織学的検査で抗酸菌を伴う結核結節が認められたこと、細菌学的検査で結核菌が分離されたことから、当該9頭を「サルの結核」と診断した。

4 衛生的処置

(1) サル接触者の感染防御対策

臨床観察及び飼養管理の際に、N95マスク、フェイスガード等の個人防護具の着用及び作業終了時における前室での外装消毒を徹底した。

(2) まん延防止対策

初回検査で陽性又は疑陽性と判定された8頭は、陰性個体への空気伝播の可能性を考慮して別室へ隔離し、臨床観察及び飼養管理の際は、最後に隔離室に入室することとした。また、検疫施設に入検していた他ロットへのまん延防止対策として、飼育担当者を明確に区別するよう指示した。再検査で新たに1頭が陽性になったことから検疫を受けている群全体に感染しているおそれがあったが、輸入者から全頭の安楽死処分の申出があったため、追加の隔離は実施しなかった。

(3) 感染症法に係る対応(感染症発生届の提出等)

初回検査の72時間判定後、感染症法第13条第1項に基づき、当該検査の診断を行った担当獣医師により、初回検査で陽性又は疑陽性と判定された8頭の感染症発生届を保健所経由で都道府県知事に提出した。提出後、保健所から感染症法第15条に基づく結核の動向や原因の調査を受け、サルの収容状況や臨床症状を報告したほか、公衆衛生の観点から飼養管理者等のサル接触者について情報提供を行った。調査の結果、保健所よりN95マスクを着用していなかった飼養管理者に対して、着用を徹底し、接触者検診(QFT検査)を受診するよう指導があった。その他の防疫措置については、問題がないことが確認された。また、再検査の72時間判定後、新たに陽性と判定された1頭についても感染症発生届を提出した。

(4) サルの処分

結核はサルの法定検疫の対象疾病ではないが、輸入者から全頭安楽死処分の申出がなされ、施設内で安楽死処分された。陽性又は疑陽性と判定された9頭については、エボラ出血熱及びマールブルグ病のRT-PCRを実施して陰性を確認し、個人防護具の着用を徹底した上でグローブボックス又は安全キャビネット内で解剖した後、結核の精密検査を実施した。サルの死体は、全て検疫施設に併設されている焼却炉で焼却した。

(5) 施設の清浄化

法定検疫では平時から汚水、汚物、防護服等の高圧蒸気滅菌、排気のHEPAフィルター濾過を行っているが、結核摘発を受け、施設の清浄化を行った。病院における結核発生時の対応を参考に、結核予防会の助言のもと、検疫室、解剖室、受入室、検収室、廊下及び輸送箱を、結核菌に有効とされているアルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩消毒薬0.5% (テゴー 51消毒薬、アルフレッサファーマ)を用いて5回噴霧消毒した。さらに、検疫室についてはホルマリンくん蒸も実施した。輸送箱は消毒後、焼却処分した。

5 まとめ

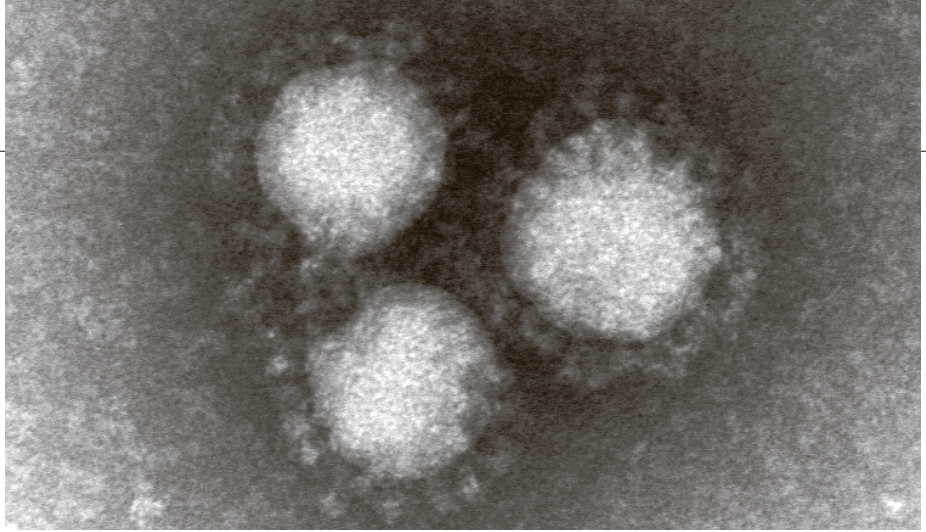
結核は、結核菌の空気感染により伝播する、非常に感染力の強い人獣共通感染症である。また、結核に感染したヒトから高感受性動物であるサルに感染し、その後サルがヒトの結核の感染源となるため、再帰感染症とも呼ばれている⁵⁾。本症例では、サルに接触する際にN95マスクの着用等の個人防護を徹底したこと、防疫対応について輸入者や飼育担当者との綿密に連絡を取り合ったこと、適切にサルの処分及び施設の清浄化を行ったことにより、結核をヒトへ拡大させることなく、安全かつ迅速に防疫措置を完了させることができた。

今回の結核発生事例を受け、動物検疫所が実施する法定検疫、輸入者自らが実施する自主検査といった、輸入時における検査体制の公衆衛生上の重要性を再認識したところである。

近年、中国やフィリピンにおける麻疹の流行、西アフリカでのエボラ出血熱の発生等、感染症の世界的流行が認められている。今回の事例が、サルを取り扱う関係者の日頃の感染症予防、まん延防止対策等の参考となれば幸いである。

引用文献

- 1) Takewaki S, Okuzumi K, Ishiko H, Nakahara K, Ohkubo A, Nagai R (1993): Genus-Specific Polymerase Chain Reaction for the Mycobacterial dnaJ Gene and Species-Specific Oligonucleotide Probes. *Journal of Clinical Microbiology*, 31 (2) 446-450
- 2) Takewaki S, Okuzumi K, Manabe I, Tanimura M, Miyamura K, Nakahara K, Yazaki Y, Ohkubo A, Nagai R (1994): Nucleotide Sequence Comparison of the Mycobacterial dnaJ Gene and PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis for Identification of Mycobacterial Species. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 44 (1) 159-166
- 3) Nakajima C, Rahim Z, Fukushima Y, Sugawara I, van der Zanden AG, Tamaru A, Suzuki Y (2010): Identification of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Bangladesh by a species distinguishable multiplex PCR. *BMC Infectious Diseases*, 10:118
- 4) Ueyama M, Chikamatsu K, Aono A, Murase Y, Kuse N, Morimoto K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Yoshimori K, Kudoh S, Azuma A, Gemma A, Mitarai S (2014): Sub-speciation of Mycobacterium tuberculosis complex from tuberculosis patients in Japan. *Tuberculosis* 94 (1) 15-19
- 5) 吉川 泰弘(2006): 人獣共通感染症としての結核. *結核* 81 (10) 613-621



写真：MERS コロナウイルス（国立感染症研究所提供）

13年前のSARS コロナウイルスのアウトブレイク

国立感染症研究所 ウイルス第三部 第四室

室長 松山 州徳

はじめに

中国で重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)が発生したのは13年前のことである。2002年に中国広東省で突如発生し、半年ほどの間に中国本土のみならず、アジア諸国及びアメリカやカナダやヨーロッパへも感染拡大し、8,000人以上に感染して775人が重症の肺炎で死亡した。ヒトからヒトへの伝播は市中において飛沫を介して起こり、感染者の中には一人から十数人に感染を広げてしまう「スーパースプレッダー」が見られた。また、医療従事者への感染も頻繁に見られた。ウイルスが便中に放出されるため、アパートの下水設備の欠陥が原因で、多くの人に感染した例も見られた。しかし、感染拡大(アウトブレイク)の規模としては、季節性インフルエンザのような数千万人に感染するようなエピソード(流行)には至っていないし、著しい死亡被害をもたらすパンデミック(汎発流行)にも当然あてはまらない。広東省でのエンデミック(地域流行)が各地に飛び火した程度の規模であったといえる。

SARSで死亡した人の多くは高齢者や、心臓病、糖尿病といった基礎疾患を持っていたことがわかっている。子どもには殆ど感染せず、感染した

例では軽症の呼吸器症状を示すのみであった。当初、この病気の感染源としてハクビシンが疑われていたが、今ではキクガシラコウモリが自然宿主であると考えられている。雲南省での調査から、SARS-CoVとよく似たウイルスが、今でもキクガシラコウモリ感染していることが報告されている。

SARSの感染拡大

広東省では2002年末から2003年2月頃にかけて謎の肺炎の感染拡大が起こっていたが、中国政府はこの事実を隠蔽し、WHO(世界保健機関)へも報告しなかった。2月中旬には、この疾患はクラミジア肺炎であり、既に流行は沈静化していると発表されていた。この間、広東省の医師が結婚式に出席する目的で、香港のメトロポールホテルに滞在し、SARSを発症したため、同時期に宿泊していたアメリカ人、カナダ人、アイルランド人、シンガポール人、ベトナム人に感染し、世界にウイルスを拡散させるきっかけとなった。3月初旬、ベトナムの病院で肺炎の拡大が起こっていることに気づいたカウロ・ウルバニ医師が、WHOに報告したことがきっかけとなって、事態が明るみになった。その後、ウルバニ医師はタイ旅行中に発症し、自ら

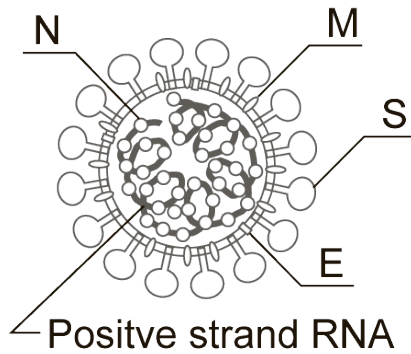
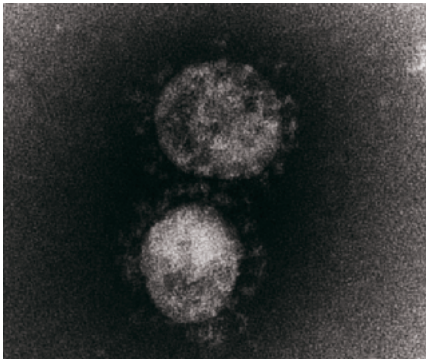


図1 SARSコロナウイルスの電子顕微鏡写真と構造

を隔離した後に死亡している。3月12日にWHOが世界的に警告を発し、続いて4月1日にコロナウイルスが原因病原体であることが発表され、4月10日にウイルスの遺伝子配列が報告された。最初の患者が発生して、5ヶ月後のことであった。

SARS騒動をきっかけに、中国のみならず世界中の感染症専門家、医療関係者、政府担当者の意識は大きく変わった。その後10年の感染症対策の進歩は著しい。例えば2012年に中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)が発生した時は、メーリングサービスProMedで情報は公表され、2人目の感染者が見つかった時点ですぐにウイルス全遺伝子が解析され、さらに次の週には検査法が公表された。2014年の中国でのトリインフルエンザ発生時には、中国政府

によって情報は即座に公表されたし、2014年西アフリカでのエボラウイルス流行においては、WHOを中心とした各国の素早い連携が見られた。

ウイルス学的特徴

電子顕微鏡で観察できるSARS-CoVは、典型的なコロナウイルスの形態をもつ(図1)。脂質二重膜のエンベロープに包まれた直径100nmの楕円形で、エンベロープ表面に王冠に似た突起を持つ。プラス鎖の1本鎖RNAをゲノムに持ち、その大きさは30kbとRNAウイルスの中では最大サイズである。コロナウイルスは遺伝学的特徴から α 、 β 、 γ 、 δ のグループに分けられるが、SARS-CoVとMERS-CoVは β グループに属している。

SARS-CoVが細胞に感染するときの受容体は、angiotensin converting enzyme 2(ACE2)である。ウイルスのspike (S) 蛋白がレセプター結合後、宿主細胞のプロテアーゼに解裂を受けて活性化し、ウイルス膜を細胞膜と融合させてウイルス遺伝子を細胞内に送り込む。その後、細胞内で脂質二重膜に包まれた構造、double membrane vesicles (DMV) を形成し、この中でウイルスの遺伝子を複製する。ウイルス遺伝子は全長のウイルスRNAに加え、複製起点の異なる様々な長さのサブゲノミックRNAを9本合成し、

それぞれのRNAから、ウイルス粒子を構成する蛋白、spike(S)、envelope(E)、membrane(M)、nucleocapsid(N)、及びウイルス複製に必要な複数の非構造蛋白を合成する。ウイルス粒子はゴルジ体で形成され、細胞外に放出される(図2)。

治療薬、ワクチン

SARS-CoVに対する治療薬やワクチンはない。治療薬を云々する前に病気が終息したので、開発の必要に迫られなかったというのが事実であろう。後の研究により候補となる薬は報告されており、現在のMERSの治療薬の研究に繋がっている。抗ウイルス薬を考える場合、ウイルスの複製過程を阻害する薬が候補となる。培養細胞において、cyclosporin、mycophenolic acid、chloroquine、chlorpromazine、loperamide、lopinavir、camostatは10 μ mol/L以下の濃度でMERSウイルスの増殖を抑えることができるが、これらをMERS治療のために患者に投与できるようにするためには、更なる研究や改良が必要である。また、HIVの治療薬として知られるペプチド薬 enfuvirtide と同様の仕組みで、SARS-CoV、MERS-CoVに特異的なペプチドがウイルスの細胞侵入を抑えることも確認されている。さらにウイルスを中和するヒト型モノクローナル抗体がウイルスを中和することが示されており、近い将来の利用が期待される。

I型インターフェロン(IFN- α とIFN- β)は培養細胞において、MERSの増殖を抑えることが報告されている。アカゲザルへの感染実験では、ウイルス感染8時間以内にリバビリンとIFN- α 2bを投与すれば、肺で炎症とウイルス増殖を減少させることが報告されている。しかし、実際の重症患者への投与では効果が確認されず、症状が進行した段階での投与に延命効果は無いと考えられる。また、2003年のSARS流行の時には、患者への

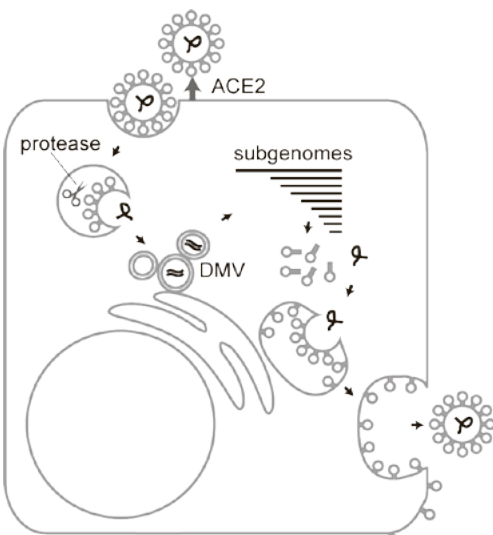


図2 SARSコロナウイルスの細胞内複製

ステロイドの投与が行われたが、骨壊死や鬱等の副作用が見られたため、MERS治療においてステロイドの使用は慎重におこなうべきと言われていた。一部のMERS重症患者にはコルチコステロイドが投与されたが、延命効果は見られなかった。

SARSとMERSの違い

SARSとMERSは重症の肺炎を引き起こす点において似ている。糖尿病や心臓病の基礎疾患をもつ人で重症化することや、子供では軽症であることも同じである。またそれぞれのウイルスによく似たウイルスがコウモリから検出される点においても同じである。一方、病気の発生頻度や伝播の様子は異なる。SARSはスーパースプレッダーを介して、持続的に人から人へ感染が広がったのに対し(図3)、MERSは時間をあけて別々の地域で散発的に感染者が見つかる。人から人への感染も見られるが、家族や病院での濃厚接触による感染のみである。院内感染の例では、1人から10人以上に感染したこともあるが、市中においては肺炎患者から肺炎患者を連続的に生じさせるような感染は起こっていない。また、SARSの流行した期間は2002年の11月から翌年の7月ごろであり、短期間で感染拡大して短期間で消えていったのに対し、MERSは1例目が確認されてから3年の間、毎日のように少数の感染者が見つかり続けている。

感染症法

現在、国立感染症研究所では、ヒトに感染するコロナウイルスを5種類所持している。SARS-CoV、MERS-CoV、及び風邪の原因ウイルス3種類(HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63)である。ヒトコロナウイルスにはもう一種類、風邪のコロナウイルスとしてHCoV-HKU1が知られているが、増殖に特殊な培養細胞を要するため、容易に所持することができない。SARS-CoVとMERS-CoVは重症肺炎を引き起こす危険なウイルスであり、感染症法(感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律)で国による病原体の管理が行われている。SARS-CoVは二種病原体、MERS-CoVは三種病原体に分類されており、「所持の許可」、「教育訓練」、「滅菌の管理」において、SARS-CoVの方がMERS-CoVよりも多くの書類による厳しい管理がおこなわれている。SARS-CoVとMERS-CoVは共にBSL3実験室内に保管して取り扱う必要があるが、一種病原体のエボラウイルス等と比べて規制は軽く、基礎研究の対象として実験に用いることができる。一方、風邪のウイルスHCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1は伝播力は極めて強く、5歳までに殆どのヒトに感染するが死に至ることは殆ど無い。特に危険なウイルスではないため感染症法での指定は無く、BSL2実験室で取り扱うことができる。

今のところSARSは終息している

ので、実験室感染のみが想定される。一方、MERSは終息する気配が全く見られないことに加え、中東地域のラクダにウイルスが蔓延していることから、日本人の旅行者が感染して帰国する

可能性は十分に考えられる。日本国内においてSARSやMERSの感染が疑われる人が見つかった場合、ウイルス感染の有無を調べるために、呼吸器から様々な検体(咽頭拭い液、気道吸引液、肺洗浄液、喀痰)が採取され、地方衛生研究所および国立感染症研究所において病原体遺伝子診断がおこなわれる。もし日本国内でSARSやMERSが発生した場合は、病気の蔓延を抑えるために政府と自治体による感染拡大防止策がとられることとなる。SARSとMERSは共に二類感染症として分類されており、感染の疑われる人が見つかった場合は感染症指定医療機関への入院措置がとられ、陰圧管理された病室で防護服を着た医師の治療を受けることになる。

おわりに

そもそもコロナウイルスは、我々の周りに棲息するあらゆる動物に蔓延しており、それぞれの動物に特有の種類が存在している。多くの場合、それぞれの動物では軽症である。ヒトの4種類のコロナウイルス(229E、NL63、OC43、HKU1)は、いずれも全世界的に蔓延している普通の風邪の病原体である。これまで動物コロナウイルスが種の壁を越えてヒトに感染することは殆ど無いと考えられてきたが、MERSコロナウイルスはラクダから、SARSコロナウイルスはコウモリからヒトに感染した。また1994年にはウシのコロナウイルスによく似たウイルスHECV-4408が、6歳の子どもに感染して急性の下痢を引き起こした例が、一例だけ報告されている。このように動物コロナウイルスがヒトに感染した例は報告されているだけで3例ある。世界中に蔓延している膨大な種類の動物コロナウイルスがヒトに感染する可能性は、自然界に少なからず潜在すると思われるし、今後も起こり得ることが想像できる。

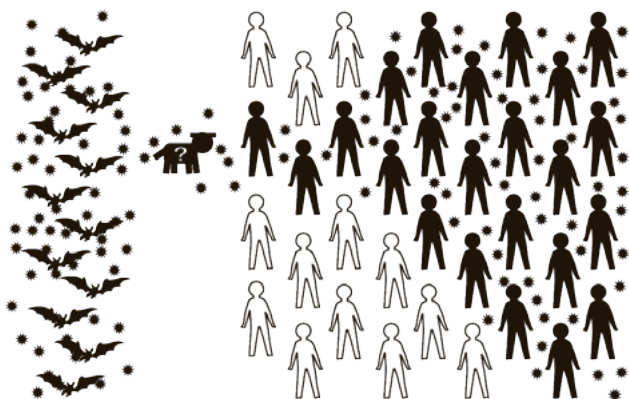


図3 SARS コロナウイルスの伝播様式

豚流行性下痢

～豚における新興・再興コロナウイルス感染症～

(国研) 農業・食品産業技術総合研究機構
動物衛生研究所 ウイルス・疫学研究領域

宮崎 綾子、鈴木 亨、芝原 友幸、大橋 誠一

はじめに

豚流行性下痢(Porcine epidemic diarrhea, PED)は豚におけるコロナウイルス感染症の一つで、下痢、嘔吐、そして食欲不振を主徴とする急性伝染病であり(図1)、家畜伝染病予防法により届出伝染病に指定されている。2013年から2014年にかけて北米、中南米、そして日本を含む東アジアの国々で同時多発的に流行し、米国では数百万頭、そして国内でも約42万頭の哺乳豚が死亡した。これを受け、PEDは豚肉生産に影響を与える国際的に極めて重要な新興再興感染症として認識されるようになった。なお、PEDの症状は同じくコロナウイルスの感染によって発生する伝染性胃腸炎(Transmissible gastroenteritis, TGE)や豚デルタコロナウイルス(Porcine deltacoronavirus, PDCoV)感染症と類似しており、診断には類症鑑別が不可欠である。そこで、本稿ではPEDについて概説するとともに、他の豚におけるコロナウイルス感染症についても簡単にご紹介したい。

PEDの発生状況

PEDは1971年に英国で初めて確認された。本病の流行地域は1970年代では欧州諸国であったが、1980年以降、中国や韓国などの東～東南アジア諸国が中心となっている。特に2010年以降、本病は中国各地にま

ん延し哺乳豚を中心に100万頭が死亡している。2013年から2014年にかけては、今までに本病の流行がなかった米国、カナダ、ペルー、メキシコなどの北米・中南米に急速にまん延するとともに、日本、韓国、台湾など過去にPEDが確認されていた国でも発生が急増した。なお、2014年末～2015年初頭にかけてドイツ、フランス、ポルトガル、そしてベルギーでも本病が発生したが、流行には至っていない。

国内ではPEDが疑われる疾病が1982年に岩手県で初めて確認されている。1982～1984年、1993～1994年、そして1996年には大規模な流行が報告されており、特に1996年の流行では約8万頭が発症し、そのうち約4万頭が死亡している。しかし、これらの流行を除くと、過去の発生は各県1戸～数戸と散発的である。2013年10月からの

流行において、当初の発生は散発的であったが同年12月より南九州を中心に増加、翌2014年3月半ばより全国的に発生拡大するとともに発生県内での報告数も急増、同年8月末までに、38道県817農場において約129万頭が発症し、そのうち約42万頭が死亡した。2014年9月から2015年8月の発生は28都道県で233農場と減少傾向となっているが、現在にいたるまで発生は継続している。発生農場の中には発生後沈静化にいたらず、ウイルス常在化と周期的な下痢の再発に苦慮する農場も少なくない。

PEDは欧州や日本では気温が低下する10月から5月にかけて発生する傾向がある。しかし、ウイルスは比較的高温においても感染価を保ちやすく、月毎の平均最高気温が30度を超えるタイ、フィリピン、ベトナムなどでも流行が確認されている。



図1 PEDウイルス実験感染豚における症状

左図：下痢と食欲廃絶により重度の脱水を呈する無菌豚、中央図：下痢により臀部が汚れやや削瘦した3週齢豚、食欲不振により餌が残っている、右図：下痢により臀部が汚れた4ヶ月齢豚

PEDウイルス

PEDウイルスはコロナウイルス科アルファコロナウイルス属に分類されるエンベロープをもつウイルスである。豚ではPEDウイルスのほか表1に示すとおり、3属4種のコロナウイルスが確認されているが、ウイルス中和試験や間接蛍光抗体法等による抗原学的交差反応は認められない。しかし、同じアルファコロナウイルスに分類されるTGEウイルスのヌクレオキャプシド(N)蛋白とはモノクローナル抗体を用いた免疫沈降法やウエスタンブロット法により交差反応性が確認されている。

PEDウイルスのゲノムは約2万8千塩基のプラス鎖の一本鎖RNAであり、スパイク(S)蛋白、メンブレン(M)蛋白、エンベロープ(E)蛋白、そしてN蛋白の4つの構造蛋白、そして1a, 1b, そして3a, 3bの4つの非構造蛋白をコードする。特に、S蛋白はエンベロープ表面に存在する糖蛋白であり、宿主受容体との結合と細胞侵入、そして、中和抗体産生誘導に重要な役割を果たしている。

PEDウイルスは全ゲノム配列に基づく分子系統樹解析により、大きく3つの系統に分類される(図2)。一つは古典型で主に1970年代から2000年代にベルギー、韓国、中国などで分離された株で形

成される。二つ目は主に2010年以降の中国流行株で形成される。そして三つ目が北米型であり、2013年以降の北米(米国、カナダ、メキシコ)、東アジア(韓国、台湾)、そして欧州(ドイツ、フランス、ベルギー、ポルトガル)における発生で検出された株で形成される。北米型株は2012年に中国で検出されたAH2012株に最も近縁であることから、この株と共通の祖先を起源とする株が2013年以降各国で流行したと推察されている。また、北米型株の中に、S蛋白遺伝子の5'側に特徴的な欠失と挿入が認められるS-INDELs (S-insertions and deletions)株が確認されている。S-INDELs株はS蛋白遺伝子の5'末端1170塩基が2010年以降中国流行株と高い相同性を示すものの、その他の遺伝子領域は北米型株と高い相同性を示すことから、これらの株の遺伝子組換えによって生じたと考えられている。

古典型に分類される最も古い1978年ベルギー分離株(CV777)と北米型の2013年米国分離株(USA/Colorado/2013)間でも全ゲノムの塩基配列一致率は96.8%であり、株間で遺伝子は比較的保存されている。現在までに北米型と古典型のウイルス株間で血清学的反応性に明確な差異は確認されておらず、北米型に分類される米国株の感染

実験や野外発生例においても、症状、肉眼的および組織学的所見、ならびにウイルス抗原陽性細胞の局在などで古典型株との違いは認められていない。

一方、S蛋白遺伝子における変異が豚での病原性に関与する可能性が示唆されている。すなわち、S-INDELs株が検出された野外症例では哺乳豚の致死率が低く、また、実験感染においても同様の傾向が認められている。さらに、国内発生の中でS蛋白遺伝子5'側に582塩基の欠失を持つ株が分離された症例でも哺乳豚の致死率が他の北米型発生例と比較して低かったことが報告されている。S蛋白遺伝子の欠失による病原性の変化はTGEウイルスでも確認されているが、同時に臓器指向性の変化も確認されている。同様のメカニズムでPEDウイルスでも病原性変化が生じているのか、感染実験等により今後詳細に検討する必要がある。

ウイルス伝播と発生形態

PEDウイルスは糞便を介した経口感染により豚から豚へと伝播する。ウイルスは感染豚の十二指腸から結腸の上皮細胞で増殖し、糞便中に大量にかつ長期間排泄される。農場へのウイルス伝播はウイルス保有豚、ウイルスに汚染された輸送車両、衣類、履物、器具機材

表1 豚に感染し疾病を引き起こすコロナウイルス

	主症状	主なウイルス増殖部位	伝播経路
アルファコロナウイルス属			
伝染性胃腸炎(TGE)ウイルス	下痢、食欲不振、嘔吐	小腸 呼吸器上皮細胞* 乳腺細胞*	糞便を介した経口感染
豚流行性下痢(PED)ウイルス	下痢、食欲不振、嘔吐	小腸~直腸	糞便を介した経口感染
ベータコロナウイルス属			
豚血球凝集性脳脊髄炎ウイルス	嘔吐・衰弱、脳脊髄炎症状	鼻粘膜~気管	鼻汁を介した経鼻感染
デルタコロナウイルス属			
豚デルタコロナウイルス(PDCoV)	下痢、食欲不振、嘔吐	小腸~盲結腸	糞便を介した経口感染

*実験例やウイルス株によって検出状況が異なる。

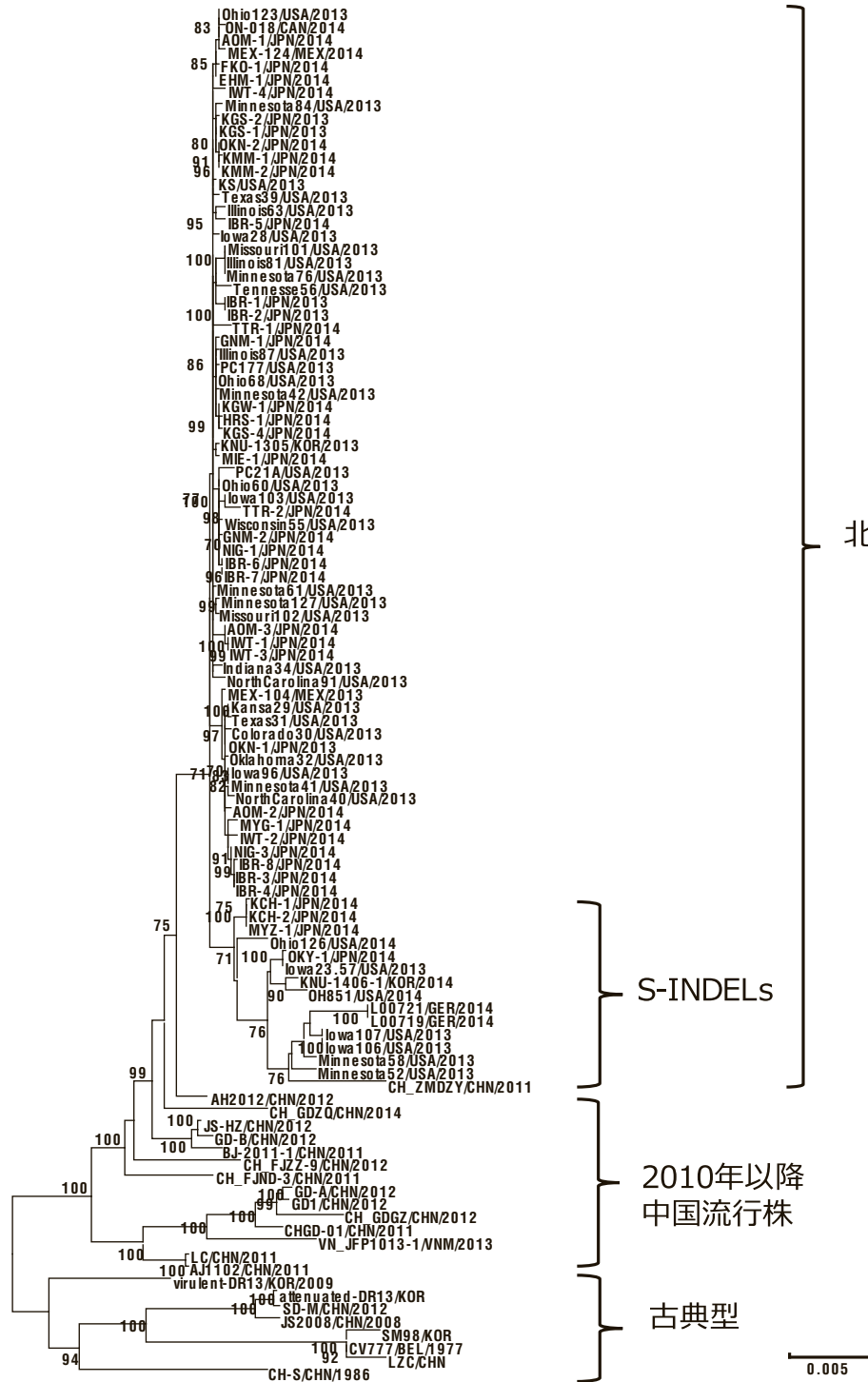


図2 PEDウイルス全ゲノム配列に基づく分子系統樹。2013-2014年国内検出38株を黒太字で示した。分子系統樹はMEGA 6.0のGeneral Time-Reversible (GTR) modelを用い最尤法にて作製した。各分枝の信頼性は1000回反復のブーティストラップ解析により実施し、70%以上の値を各分枝に示した。(詳細については、日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

る。2013年以降の米国での流行では、屠場での出荷トラックの交差汚染、そして汚染された飼料や飼料原料、それらの輸送にかかわる資材等がウイルス伝播に参与した可能性が報告されている。

ウイルス伝播後、抗体陰性農場では急速に農場内でウイルスが伝播し爆発的に流行する。その後、農場全体の豚が感染して免疫を獲得するためウイルスは農場から消失する。しかし、発生後ウイルスが消失する前に、種豚候補豚や乳汁免疫消失により感受性になる離乳豚などの感受性豚が継続的に供給される場合、そして農場内外から頻繁にウイルスが供給される場合にウイルスは農場に常在化し、常在型発生となる。

症状

PEDの主徴は水様性の下痢である(図1)。その他に食欲不振や食欲廃絶、元気消失、嘔吐などの症状が認められる。哺乳豚では食欲不振や嘔吐を呈した直後より激しい黄白色の水様性下痢が認められ、脱水を呈する。10日齢以下の豚では時に致死率が100%に達する。母

などによって起こると考えられている。特に、日齢の進んだ豚では感染しても発症しない豚も多いことに留意し、種豚の導入や出荷に関連したウイルス伝播を警戒する必

要がある。また、ウイルスは糞便に保護されているために、環境下で長期間感染性を保持しうることを心に留めて汚染物品を媒介したウイルス伝播に注意を払う必要があ

豚では上記の症状以外に泌乳の停止や低下が起こり、哺乳豚の病勢悪化の原因となる。日齢が進むに従って発症率と致死率は低下し、感染しても症状を示さない豚も多

い。また、発生状況、発症日齢、致死率は農場の抗体保有状況や飼養管理によって変化する。常在型では離乳前後の豚や豚舎移動後の育成豚で軽度の下痢として症状が認められる。

診断

下痢便からのウイルス分離またはウイルス遺伝子の検出、発症豚の剖検による小腸のひ薄化と絨毛萎縮の確認ならびに免疫組織化学染色による粘膜上皮細胞におけるウイルス抗原の検出(図3)、発症期と回復期のペア血清を用いた中和抗体価の有意上昇の確認などの検査を実施する。症状や発生状況と検査結果を総合的に判断し診断する。同様の症状を呈するTGEやPDCoV感染症、ロタウイルス感染症、大腸菌症、サルモネラ症などの類症鑑別も不可欠である。

予防と対策

ウイルスの伝播を断ち切るような衛生管理が最も有効な対策である。清浄農場では、ウイルスの農場への侵入防止、農場内の被害増大につながる繁殖分娩舎への侵入防止、そして農場内での蔓延防止を日頃から徹底して行う必要がある。また、日常的に健康状態の観察を行い、PEDの早期発見に努める

ことも、農場内のみならず地域での蔓延防止に不可欠である。

また、PEDの予防や被害低減のためワクチンを接種することも有効である。PEDのワクチンは分娩前の母豚へ接種し乳汁中の免疫を高め、その乳汁を継続して摂取することにより哺乳豚での発症を予防または軽減する。接種した個体に能動的に免疫を賦与する豚コレラや他のワクチンと異なり、PEDワクチンの効果は受動的である。そのため、抗体価を上回る量のウイルスに曝露される場合や、泌乳と哺乳を阻害する要因があり免疫を授受できない場合、哺乳豚はウイルスに感染し発症する。ワクチンの使用に当たっては、用法に基づいた確実な接種に加え、母豚と哺乳豚の泌乳・哺乳に関わる飼養管理とウイルスの侵入・蔓延防止対策を始めとする衛生管理対策を確実にを行うことが不可欠となる。

類症鑑別が必要なTGEウイルスとPDCoV

表1に紹介した豚におけるコロナウイルス感染症の中でも、PEDと同様の症状を呈するTGEウイルスとPDCoVについて簡単に紹介したい。TGEウイルスはPEDと同様に下痢、嘔吐、そして食欲不振を主徴とする疾病を引き起こすこ

とから、TGEはPEDと同様に家畜伝染病予防法により届出伝染病に指定されている。近年の発生はごく散発的であったが、PEDの流行とともに発生が増加しており、PEDとあわせて発生に警戒が必要である。また、PDCoVは2012年に香港の豚より検出された比較的新しいコロナウイルスであり、2013年の米国におけるPEDの流行の中で、下痢の原因となる新たなコロナウイルスとして注目された。野外発生例ではPEDやTGEと同様に繁殖豚から肥育豚まで様々な日齢の豚に下痢を引き起こすものの、TGEやPEDと比較して哺乳豚の致死率が低い傾向が認められている。国内でも下痢と関連して検出されている。PED、TGEそしてPDCoV感染症は発生状況や臨床症状により類症鑑別することが困難であるため、ウイルス学および病理学的検査を含む病性鑑定が不可欠である。また、これら3種のコロナウイルスは主に腸管で増殖し、糞便を介した経口感染により伝播するなど、疫学も類似していることから、発生後の対策はPEDと同様となっている。

最後に

PEDは届出伝染病であるために家畜の移動制限はなく、感染豚の移動がある中でウイルスの侵入やまん延防止対策を執らざるを得ない、非常に対策が困難な疾病である。現在では、農場防疫をベースに地域防疫、そして飼料会社やと畜場など畜産関連企業を巻き込んだ防疫が徐々に構築され発生が減少しつつある。実験動物と養豚とで状況は大きく異なると考えられるが、本稿を通じて少しでも実験動物界に役立つ知見を情報提供できたならば幸いである。

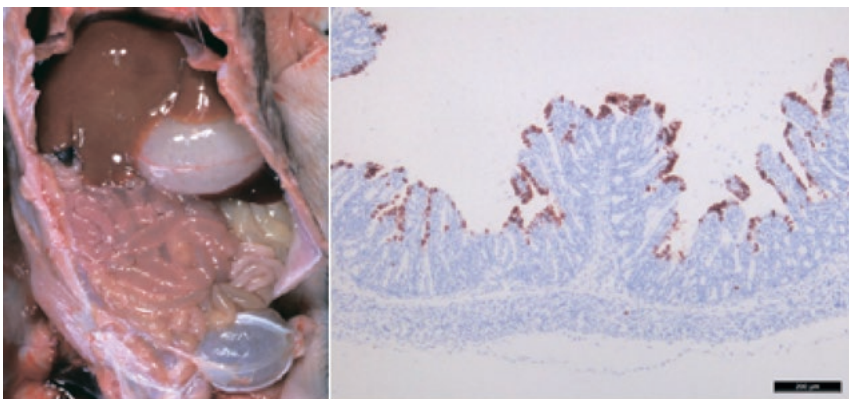


図3 PED発症哺乳豚の肉眼的所見(左)。腸管のひ薄化と弛緩が認められる。PED発症哺乳豚空腸の免疫組織化学染色所見(右)。萎縮した空腸絨毛の粘膜上皮細胞にPEDウイルス抗原(赤色)が観察される。(農研機構 動物衛生研究所HPより許可を得て転載)(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

ノーサンのバイオ技術

ノーサンは研究に携わる皆様のご要望を直接うかがい
満足していただける商品とサービスをご提供し、
研究のお手伝いを致します。

FEED

実験動物用飼料

マウス・ラット・ハムスター用
ウサギ用・モルモット用
イヌ用・ネコ用・サル用

疾患モデル動物用飼料

放射線照射滅菌飼料

昆虫用飼料

ADME

薬物動態関連業務

薬物代謝関連試薬販売
大腸菌発現系ヒトP450販売
ヒトP450抗体販売

日本農産工業株式会社 ライフテック部

〒220-8146 横浜市西区みなとみらい 2-2-1 ランドマークタワー 46F
TEL 045-224-3740 FAX 045-224-3737
e-mail : bio@nosan.co.jp

ヒト化肝臓マウスモデルの 開発とマラリア研究への応用

(公財) 実験動物中央研究所 研究副部門長兼実験動物研究部
部長 末水 洋志

はじめに

ヒトの病気に有効な治療薬・予防薬の開発や治療法の確立には、ヒト以外の様々な動物種が研究モデルとして用いられている。動物実験モデルに重要なのは“限定的だがヒトにおける応答を忠実に再現できること”であり、必ずしも全応答が再現できなくとも“有用性と限界”を見極め、それを理解して扱うことにより、実験動物がその限界点までにおいて“ヒトとidenticalな実験モデル”へと発展すると筆者は恩師野村達次先生の教えを受けた。

実験動物中央研究所（以下、実中研）では現在、小型霊長類コモンマーモセットと免疫不全マウスを用いて様々な“ヒトに外挿できる動物実験モデル”の開発を進めている。小型霊長類ではトランスジェニックマーモセットの作製を世界に先駆け成功させ¹、齧歯類では病態モデル作製が困難とされる神経疾患などの疾病について遺伝子組換え技術によりヒト疾患マーモセットモデルの作製を試みている。また、異種細胞・組織の移植宿主として免疫不全マウスの開発・改良を1970年代から継続し、

様々なヒトの細胞・組織が*in vivo*で研究可能な超免疫不全NOGマウスの開発に至っている²。

ヒト化肝臓マウスモデル

現在、種々のマウスを“ヒト化マウス”と呼ぶが、これらは2つのキーワードで分類することができる。一つ目はヒト由来の遺伝子を導入した遺伝子組換えマウスで、ヒト由来のタンパクが機能を果たすマウスである（遺伝子レベルのヒト化モデル）。小児麻痺の病因であるポリオウイルスはヒトとサルには感染するがマウスには感染しない。ウイルスの細胞内侵入には受容体が必要だがマウスはポリオウイルス受容体を発現していない。ポリオウイルスのように受容体が同定されている場合、その遺伝子をマウスに遺伝子導入することにより“遺伝子レベルのヒト化”モデルを作製することが可能である。すなわち、ヒトポリオウイルス受容体遺伝子を発現するトランスジェニックマウスである。野本らは、このマウスを用いて感染実験を行い、ポリオウイルスが中枢神経系の脊髄や脳幹部の神経細胞に侵入し、病変を起こす

ことを明らかにした³。臨床的にも病理学的にもヒトやサルに似た症状を示すことからポリオマウスと呼ばれている。二つ目はヒトの細胞や組織をマウスに保有させ、その細胞/組織、あるいは細胞から再構築された組織がマウス個体内で機能的にヒトの細胞/組織のように振る舞うマウスである（細胞/組織レベルのヒト化モデル）。齧歯類とヒトで種差が知られる薬物代謝酵素の場合、薬物代謝酵素シトクロムP450 (CYP) の他、抱合酵素、トランスポーターや核内受容体など多数の関連酵素群が関与するため、完全なヒト型薬物代謝の再現には膨大な数の遺伝子導入、あるいは置換が必要となる。当たり前だがヒト肝細胞が発現する薬物代謝関連酵素はすべてヒト遺伝子由来である。従って、マウスの肝細胞をうまくヒト肝細胞で置換できれば、ほぼヒトと同じ薬物代謝を示す“細胞/組織レベルのヒト化”モデルが期待できる。肝臓に関するこのようなモデルは、おそらく20年以上前には着想されていたに違いない。それは1991年、Heckelらが作製したアルブミン遺伝子プロモータ

でウロキナーゼ型プラスミノージェンを発現させたトランスジェニックマウス (Alb-uPA) が偶然にも肝傷害を自然発症し、それが再生治癒したという発見⁴がきっかけになったと思われる。彼らは直ちにこのマウスを免疫不全マウスと交配し Alb-uPA ノードマウスを作製し、異種動物 (ラット) の肝細胞移植を行い、Alb-uPA ノードマウスの肝臓をほぼ完全にラット肝細胞で置換することに成功している⁵。ヒト肝細胞による置換が成功するまでにはかなりの時間を要したが、2001年に最初の成功例が報告された^{6,7}。前述の通り、筆者の所属する実中研では古くから免疫不全マウスに様々なヒト細胞/組織を保有させたヒト化マウスモデルの作製を行っていた。これを基盤とし、筆者らは先述のように多様な場面で種差がはげしい肝臓に的を絞るモデルの作製を開始した。

筆者らが開発したヒト化肝臓マウス (Humanized-liver TK-NOG) は超免疫不全マウス NOG を元に作られている (NOG マウスについての詳細は本誌 61 号の記事「ヒト化マウス創出をめざした免疫不全マウスの開発研究・伊藤守著」を参照してほしい)。NOG マウスには腫瘍のように増殖性の高い細胞を生着させるだけでなく、造血幹細胞のような正常細胞も容易に生着させる能力が知られていたことから、当初はヒト肝細胞も容易に生着・増殖すると考えていた。ところが、NOG マウスはヒト肝

細胞の増殖を許してくれず、移植後、肝臓内に留まることができたのはごくわずかなヒト肝細胞だけであった。四塩化炭素などの薬剤性肝傷害モデルでも生着性は全く改善されず、やむなく持続的肝傷害発症のために NOG マウスの遺伝的改良を始めることになった。既に Alb-uPA/scid 系統のヒト化肝臓マウスが報告されていたことから、筆者らは異なる肝傷害様式として、自殺遺伝子である単純ヘルペスウイルス由来チミジンキナーゼ (HSVtk) 遺伝子を用いた。アルブミン遺伝子プロモータを用いることにより肝臓で HSVtk 遺伝子を特異的に発現する TK-NOG マウスを作製した。このマウスに抗ウイルス薬ガンシクロビルを投与すると用量依存的に肝障害を発症した。低用量ではアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が軽度上昇し、高用量では重度肝障害となり黄疸を呈した。比較的強い肝障害を示すマウスに市販のヒト肝細胞を移植すると、これまで NOG マウスで行っていた実験結果が一変し、移植 2 週間後でも切片上にたくさんのヒト肝細胞コロニーが認められるようになった。更に 5 週間ほど経過すると、切片上の細胞はほとんどがヒト肝細胞で置き換えられていた。ヒト化肝臓 TK-NOG マウスは通常のマウスと異なり、“ヒト”で見られる薬物代謝特性を示すことも明らかになった。例えばヒトで重篤な副作用を引き起こしたサリドマイドはヒトとマウスで水酸化される位置

が異なることが知られるが、ヒト化肝臓 TK-NOG マウスの一次代謝物を調べると確かにヒト型代謝物が優位となっていた^{8,9}。また、ヒト化肝臓 TK-NOG マウスは *in vitro* 試験では困難な二次代謝物予測や薬物間相互作用についてもヒト型特性を再現できることから、ヒト代謝予測に有用な動物実験モデルと位置づけられている。2015 年現在、肝傷害誘導方式と免疫不全背景の異なる 3 系統のヒト化肝臓マウスが利用されており、それぞれヒト型薬物代謝を示す報告がなされている¹⁰⁻¹²。

肝臓は薬物代謝の他にもタンパク合成、代謝 (異化・同化) など生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。肝臓の疾患には肝炎、肝線維症、肝硬変、肝がん、脂肪肝など様々あるが、なかには感染性因子 (ウイルスや寄生虫など) により引き起こされる疾患もある。ちなみに“肝臓・感染・病気”をキーワードとしてインターネットで検索すると予想通り「ウイルス性肝炎」が最初にヒットする。ウイルス性肝炎のうち B 型/C 型肝炎ウイルスに起因する肝炎は日本人に圧倒的に多い肝疾患であり、現在も精力的に発症機構の解明や治療法の開発などの研究が進められている。しかし、これらのウイルスはマウスには感染しない。そのため、ヒト以外の感染宿主としてチンパンジーが用いられることもあった。このような宿主域の違いを乗り越えることも“ヒト化肝臓マウス”に課せられた使

命であるが、既にB型/C型肝炎ウイルスの感染については3系統のモデルとも感染成立、薬効評価への応用が報告されている¹³⁻¹⁶。

熱帯熱マラリア感染マウスモデル

マラリアは三大感染症（HIV/エイズ・結核・マラリア）の一つであり、現在でも感染拡大を制御できず世界規模で長期にわたり流行している。かつては日本でも流行していたが、1950年頃には収束し、現在の国内発症例は海外で感染した渡航者が帰国後に発症する輸入感染症のみとなっている。非常に有名な病気であるが現代の日本では馴染みの薄い感染症である。ヒトには4種類のマラリアがあり、その中でも命にかかわる最も危険なものが熱帯熱マラリア（*Plasmodium falciparum*）である。ちなみに“マラリア”と聞いて連想する言葉を当研究所の職員に尋ねたところ、回答の多くは“蚊”であった。マラリア感染に“蚊”がかかわることは一般的なようである。マラリアの感染は原虫を持つ“蚊”（マラリア原虫はハマダラカによって媒介される）の吸血によりヒト体内に原虫が侵入することから始まるが、なぜ、今回の研究では“ヒト化肝臓マウス”が必要だったのだろうか。それはマラリア原虫の複雑な生活環から理解できる。マラリア原虫の生活環は蚊の体内で二段階、ヒトの体内で二段階に分けられ、ヒト体内で必要なのが“赤血球と肝臓”である。ヒトマラリアの宿主

域は狭くマウスには感染しないため、マウスでマラリア感染を再現するためには感染宿主である“赤血球と肝臓”を“ヒト化”する必要があった。これまで赤外期（肝内期）の生活環を再現した報告^{17, 18}はあったが、赤内/赤外期共に再現したマウスモデルは報告されていなかった。筆者らはヒト化肝臓マウスにヒト赤血球を持続的に輸血した“Erythrocyte/Liver dual humanized-mice”を用いることにより、熱帯熱マラリアのヒト体内での二段階生活環（赤内/赤外期）を再現することに成功した¹⁹。未だ理由は解明されていないが、通常120日と言われるヒト赤血球の寿命がマウス体内では極めて短い。ヒト赤血球を連日移入する必要はあったが、ヒト赤血球が高いレベルで維持された背景にはNOGマウスの超免疫不全形質が関与したと考えられる。

筆者らが行った実験をまとめると、1) 赤外期（肝内期）：吸血によりヒト体内に侵入した原虫スポロゾイト（静脈内に接種）は速やかにヒト化肝臓に移行し、分裂体シゾンとなる（接種5日後に *Plasmodium* HSP70抗体で検出）。ヒト肝細胞内で分裂を繰り返しメロゾイトに成熟する（接種7日後に Apical Merozoite Antigen-1抗体で検出）。ヒト肝細胞を壊して血中に放出され赤内期へ移行する（接種6～7日後に Merosome様構造を観察）。2) 赤内期：メロゾイトが赤血球に侵入し、成熟栄養体トロフォゾイトを経て分裂体シゾ

ントとなる（接種8～9日後にギムザ染色で検出）。新たに生まれたメロゾイトが成熟し、赤血球を壊して血中に放出され、新しい赤血球への侵入を繰り返す。その後、赤内期の一部の虫体が雌雄異株の生殖母体ガメトサイトとなる（接種26日後にギムザ染色で検出）。これをハマダラカが吸血し、蚊の生活環に移行する。

現在のモデル（赤血球/肝臓ヒト化マウス）でようやく、ヒト体内生活環を再現することができたが、ヒト赤血球をマウス体内で造血幹細胞から十分に作り出し、長期に維持させることができれば更に良い動物実験モデルに発展すると思われる。今後の熱帯熱マラリア研究に筆者らの動物実験モデルが役に立てば幸いである。

おわりに

異種細胞を拒絶せず高率に生着させるという超免疫不全マウスの長所は異物を排除できないという最大の短所と表裏一体である。本エッセイで述べてきた“赤血球/肝臓ヒト化マウス”はマラリア原虫にとって、紛うことなき“ヒト環境”であったと思われ、寄生虫学領域における有用性を格段に拡張したと考える。しかし、マラリア原虫が“いつもと違い免疫応答・炎症が起こらない”と認識したかどうかは別として、感染後の病態やワクチン研究には応用できないなど、まだまだ限界を指摘できる。このようなヒト化マウスに見られる様々な問題（限界）を越え

るため、現在、NOGマウスの開発者である伊藤守を中心に数多くの“改良型ヒト化マウス”が作製されている。少しずつだがヒト化肝臓マウスも進化している。ご協力くださった共同研究者の先生に心よりお礼を申し上げたい。また、本マウスを用いた研究が広く展開できるのは当研究所の皆様のお陰であり、特にバイオメディカル研究室員の努力の賜物と深く感謝している。

引用文献

1. Sasaki, E., et al.: Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature* 459, 523-527, 2009
2. Ito, M., et al.: NOD/SCID/gamma(c) (null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood* 100, 3175-3182, 2002
3. Koike, S., et al.: Transgenic mice susceptible to poliovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 951-955, 1991
4. Heckel, J. L., et al.: Neonatal bleeding in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator. *Cell* 62, 447-456, 1990
5. Rhim, J. A., et al.: Complete reconstitution of mouse liver with xenogeneic hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 4942-4946, 1995
6. Mercer, D. F., et al.: Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat Med* 7, 927-933, 2001
7. Dandri, M., et al.: Repopulation of mouse liver with human hepatocytes and in vivo infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 33, 981-988, 2001
8. Yamazaki, H., et al.: In vivo formation of dihydroxylated and glutathione conjugate metabolites derived from thalidomide and 5-Hydroxythalidomide in humanized TK-NOG mice. *Chem Res Toxicol* 25, 274-276, 2012
9. Nishiyama, S., et al.: Simulation of Human Plasma Concentrations of Thalidomide and Primary 5-Hydroxylated Metabolites Explored with Pharmacokinetic Data in Humanized TK-NOG mice. *Chem Res Toxicol* 2015
10. Tateno, C., et al.: Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol* 165, 901-912, 2004
11. Azuma, H., et al.: Robust expansion of human hepatocytes in *Fah^{-/-}Rag2^{-/-}Il2rg^{-/-}* mice. *Nat Biotechnol* 25, 903-910, 2007
12. Hasegawa, M., et al.: The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional. *Biochem Biophys Res Commun* 405, 405-410, 2011
13. Kneteman, N. M., et al.: Anti-HCV therapies in chimeric scid-Alb/uPA mice parallel outcomes in human clinical application. *Hepatology* 43, 1346-1353, 2006
14. Kosaka, K., et al.: A novel TK-NOG based humanized mouse model for the study of HBV and HCV infections. *Biochem Biophys Res Commun* 441, 230-235, 2013
15. Kai, Y., et al.: Emergence of hepatitis C virus NS5A L31V plus Y93H variant upon treatment failure of daclatasvir and asunaprevir is relatively resistant to ledipasvir and NS5B polymerase nucleotide inhibitor GS-558093 in human hepatocyte chimeric mice. *J Gastroenterol* 2015
16. Bissig, K. D., et al.: Human liver chimeric mice provide a model for hepatitis B and C virus infection and treatment. *J Clin Invest* 120, 924-930, 2010
17. Sacchi, J. B., Jr., et al.: *Plasmodium falciparum* infection and exoerythrocytic development in mice with chimeric human livers. *Int J Parasitol* 36, 353-360, 2006
18. Vaughan, A. M., et al.: Complete *Plasmodium falciparum* liver-stage development in liver-chimeric mice. *J Clin Invest* 122, 3618-3628, 2012
19. Souldard, V., et al.: *Plasmodium falciparum* full life cycle and *Plasmodium ovale* liver stages in humanized mice. *Nat Commun* 6, 7690, 2015

私たちは「実験動物技術者集団」です。

We are Technologist of Laboratory Animals.

みなさまの開発・研究のためのパートナーとして、
医療や科学の明るい未来のお手伝いを致します。

- 実験動物総合受託事業
- 技術者派遣事業
- 職業紹介事業




本社 〒160-0022 東京都新宿区新宿5丁目18番14号 新宿北西ビル7階 TEL 03-6457-3751 FAX 03-6457-3752
 西日本事業部 〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田1丁目11番 4-1100号 大阪駅前第四ビル 11階 10号室 TEL 06-4799-9820 FAX 06-4799-9011
 九州事業部 〒814-0021 福岡県福岡市早良区荒江3丁目11番 31号 シティーガーデン荒江 701号 TEL 092-831-8865 FAX 092-831-8867

【一般労働者派遣事業 (総) 13-080297】
【有料職業紹介事業 13-ユ-080309】

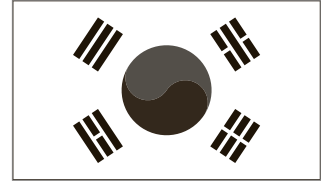
 株式会社 アニマルケア
www.animal-care.co.jp

●お気軽にお問い合わせください

 0120-011419

韓国

海外散歩



ソウルで墓参り —ある家族との交遊録—

新聞 治男

今回の訪韓の目的は唯一つ。本誌第13号（2003年7月1日刊）の本欄で紹介した韓国の友人 Dr. Choi Yung Chul（外科医、以下「崔先生」または「故人」と略）が他界して2年になる。延び延びになっていた崔先生の墓参りを果たす事。

皐月晴れの昨年5月28日（木）午後1時、金浦空港で待ち合わせた故人の娘の亭主 Dr. Park Jong-Il（漢陽大学大学院電子工学研究科教授、以下「朴さん」と略）と一

路、慶尚北道の古都「安東」に向かう。午後4時半、工学関係の小さな国際学会が開かれる安東市の会場に到着。午後6時にウエルカムパーティ会場で、重要文化財「河回別神グツ仮面劇」を上演すると言う。仮面劇は村の安寧と五穀豊穡を祈願するためのグツ（シャーマニズムの儀式）で12世紀中頃から安東で始まり農民の滑稽な知恵と比喩が演じられる。劇は通常、野外で演じられるが学会に來られたインド、トルコ、ベトナム、台湾、中国やマレーシア等（日本からの参加者は無い）の学者夫婦のためにパーティ会場で2つの劇が演じられた。演壇の右端に英語で会話や説明が投影され、劇は進行する。他愛の無い滑稽な仮面劇が1時間半で終了（写真1-1、1-2）。会場から程近い安東ポリ（麦）飯

横町の料理屋で名物の「安東焼酎」を飲み、韓屋（ハノク）で薄い布団に包まり眠りについた。翌朝の5月29日（金）早々、学会で忙しいであろう朴さんを宿に置き一人首都ソウル行き的高速バスで帰京。午後、崔先生の長男 Dr. Jung（惇）が院長を務める洵古医院（故人が残した外科医院）に行き、一緒にソウル郊外の墓地で崔先生の墓参りをする約束である。（この時点でまだMERSコロナウイルスの報道は無い）。

韓国のお墓事情

首都ソウルの人口は韓国の総人口の25%（1,040万人）が集中する超過密都市である。その狭い丘陵地にお椀を伏せたような丸い盛り土が幾つも眼に飛び込んでくる。それがこの国の土葬の墓で、近年、これ以上土葬を続けて行く土地は無く、2000年に「葬事に関する法律」の全面改正が行われた。土葬から火葬へ、そして納骨堂の普及、更には散骨や葬礼文化等の大改革で、2014年現在、火葬の普及率は約83%であると言う。



写真 1-1



写真 1-2



写真2

墓地はソウル郊外の小高い丘陵地に車道が整備され、幾段も重ねた棚田のような壁面に墓石が整然と並び、墓石の前には故人に礼拝する儀式のための広い芝生のスペースがあり、所有の墓地は記号と番号で管理されていた(写真2)。日陰をつくる樹木が一本も無い墓地に午後の陽射しが眩しい中、悼の礼拝の儀式を見よう見まねで崔先生の念願の墓参を終えた。

1981年、アフリカのトーゴ共和国やブラジルで家族と一緒に外科医として海外協力医師団の長い生活から帰国。「万民への寛容」を実践し、その証として帰国後開院した「淘古医院」は、現在もソウルに定住する外国人の相談所として賑わっている。(まだ、MERSコロナウイルスの報道は無い)。

韓国の住居表示

5月30日(土)久しぶりに地下鉄2号線に乗り、ホテルのある三成駅から乙支路3街駅で3号線に乗り換え、安国駅まで。目指すは骨董街で有名な仁寺洞(インサドン) 界限、街にはあらゆる生活骨董品が溢れていた以前の豊かな雰囲気は消え、中国人の団体客が陶器



写真3

や軸物(掛け軸)を買いあさる奇声に居たたまれず、インサドンキルを離れ(キルは路「ro」より細い通り)、鍾路(路)から世宗大路(大路は「路」より広い通り)まで散歩することにした。

韓国ではこれまでの住居表示を2014年元日から新住居表示に切り替え、日本植民地時代からの住居表示脱却を実行した。××道、××市、××区、までは新旧とも同じで、旧表示では次いで××洞(または里)、××番地、××建物、××階、××号だったが、新表示では〇〇大路の名前(大路=「daero」8車線以上)、次に〇〇路の名前(路=「ro」2~7車線の道)、そして〇〇キルの名前(キル=gil「ro」より細い道)、〇〇建物、〇〇階、〇〇号と表示される。歩きながら通りの新標識(これまでの薄汚れたハングル標識は撤去され)は明るい紺地に白抜きで表示された文字が目にとやさしい。また、建物番号を付ける基準は、各道路の始点から終点の方向に、東西南北基準では西から東に、南から北につけられ、道路の左側には奇数、右側には偶数の番号がつけられる。歩きながら以前、パリで地下鉄パス

ツール駅からDr.Roux通りの研究所を捜して歩いた時も、ボストンやニューヨークでの同じ経験を思い出していた。午後には朴さんが安東から帰宅するので「夕食を崔先生の家と一緒に」の電話があり、通い慣れた先生宅への細道が「プラチナーキル」という名前であることを始めて知った。(夕食前に朴さんからソウルにMERSコロナウイルス感染患者がいることを知らされた)。

5月31日(日)昨夜の約束で、朴さんの長男Hee-je(希濟)と面会する日である。希濟は早稲田大学国際学部の2年生で兵役のため現在休学中。私は彼の日本での親として、また保証人でもある。午前10時、面会手続で賑わう首都防衛司令部(Capital Defense Command)の頑丈な鉄扉の前で、改めて休戦中の有事国家である事を自覚した。パスポートと簡単な本人との関係を聞かれ、面会エリアの説明を受け本人が現れるまで面会所で待機した。朴一家は、奥さん(崔先生の長女)と希濟、長女の4人で父親(朴さん)が東京大学大学院に留学中、彼が生まれ既に21歳である。25分後、迷彩服に緑のベレー帽をかぶり、笑顔での再会(写真3)。約18ヶ月会わない間に大分大人になったようだ。司令部の食堂に行き、軍務で支給された給与で我々に昼食を準備する動作もテキパキとして頼もしい。兵役中の若者に面会する家族や恋人が大きな天井の高い食堂

を埋め尽くしている。まるで戦争映画の一場面の様相である。この10月(昨年)には兵役を終え早稲田に復学する予定。別れに「いい人はまだ居ないの?」には、ただ笑うだけだった。

(5月4日に中近東で農機具を販売していた韓国人が帰国し、11日に発熱、発症以来、保険福祉部が隠蔽し続けたことにより、医師や国民に情報の共有化が図れず、感染を拡大させたMERSコロナウイルスの報道が31日になってようやくTVやラジオが騒がしくなった)。

「万民への寛容」を信条として生きた外科医、崔先生の墓参だけが目的の今回の訪韓だったが、彼

の家族と一緒に歩きまわり短い休暇を楽しみ幾つかの韓国文化の変化を知る事ができた。1981年の暮れに海外から帰国したばかりの崔先生と、東京本駒込の「東洋文庫」で偶然の出会いから34年。まだ小かった子供たちも家族を持ち、崔先生の孫が兵役義務に就く年齢になり、3代にわたる家族との交流を楽しめる今、彼、崔先生の墓参りは余りに早すぎたようだ(享年79)合掌。

6月1日(月)帰路の満席の飛行機は、ハングルや中国語の若者達の声で溢れていた。羽田空港の入国時「韓国から入国される方は…」のアナウンスと体温監視が始まっ

ていたが、まだ本当の様相は不明のままでの帰国だった。

(本稿を執筆中の昨年7月28日、韓国の首相がMERSコロナウイルス感染問題で、最後の一人となった隔離患者に対する隔離措置は27日午前0時に解除されたと発表。事実上の「終息」宣言。WHOは最後の陽性患者の体内からウイルスがなくなったと判断してから28日後を終息宣言の基準としており、理由は兎も角「早まった結果」がまた大きな失態を招く原因にならないければ、と思いながら稿を終える)。

バイオ研究のパートナー

株式会社ケー・エー・シー

実験動物の飼育管理

研究者・技術者派遣

各種実験受託

- ◇ 遺伝子改変動物維持繁殖
- ◇ 薬理試験
- ◇ 病理標本作製
- ◇ 細胞培養
- ◇ 抗体作製

試薬提供

- ◇ 肝細胞
- ◇ ヒト肝セルラインHepaRG®
- ◇ ヒト組織・血液・皮膚
- ◇ 薬物トランスポーター
- 製品・受託試験
- NEW ヒト膵臓β細胞セルライン
“EndoC-BH1 cells”



□ 本社

〒604-8423
京都市中京区西ノ京西月光町40番地
TEL: 075-801-9311
FAX: 075-801-7688
E-mail: ac@kacnet.co.jp

□ 東京支社

〒110-0005
東京都台東区上野1丁目4-4
藤井ビル3F
TEL: 03-5807-7161
FAX: 03-5807-7163
E-mail: tokyo@kacnet.co.jp

□ 生物科学センター

〒520-3001
滋賀県栗東市東坂531-1
TEL: 077-558-3971
FAX: 077-558-3972
《各種実験受託》
E-mail: bseigy@kacnet.co.jp
《試薬提供》
E-mail: shiyaku@kacnet.co.jp

詳しくは弊社ホームページをご覧ください

<http://www.kacnet.co.jp>

実験動物産業に貢献した人々(21)

中川博司

NAKAGAWA Hiroshi (1943～)

ウサギのSPF化および生産体制の確立

1960年代後半、研究用で使われるウサギ（日本白色種）のほとんどがコクシジウムやパストレルラの感染があり、いわゆるコンベンショナルであったため、品質が安定せず繁殖においても実験上においても苦勞が多かった。当時、ウサギのSPF化への挑戦は、他社が先行していたが、北山ラベス株式会社に勤務していた中川氏は、場長として長野県伊那市（現北山ラベス本社）にウサギの生産場を開設し、繁殖と品質向上に取り組んでいた。その経験から、ウサギのSPF化の重要性を再認識し、業務のかたわら、SPF化に必要な基本的知識・技術を東大医科学研究所等で学び、アイソレータなど必要な備品を整えSPF化研究をスタートさせた。この研究に賛同し協力者になったのが、友人でもあった田辺製薬生物研に勤務していた原邦男氏である。最大の難題は帝王切開によって取り出した新生仔に対するミルクをどうするかであった。中川氏は母乳確保に、原氏は代替できる人工乳にターゲットを当てた。母乳採取、ミルクの滅菌、人工ミルクの作成、その給与方法など参考文献はなく、すべて手探りであった。アイソレータ内の

新生児はいずれも順調に育つかに思われたが、生後10日経過後に人工乳給与群でアナフィラキシーが発生し、一部が生き残ったものの多頭数が死亡した。しかし幸い、母乳給与の新生仔が順調に成長し、新設したSPF舎への移動が可能となった。離乳食を経てウサギはその後も順調に成長していったが、生後3～4か月後に思わぬ障害があり、わずか9頭を残して大半が突然の下痢発生で死亡してしまった。原因調査として微生物検査等を入念に行ったが、考えられる病原微生物は検出できなかった。推察される原因としてノトバイオートのプロセスを省いていたために腸内細菌のバランスが偏ったものと推察された。生き残った9頭が、その後、乳母となって規模拡大の礎となった。中川氏は北山ラベスを退職したが、次の場長になったのが中川氏の義弟になる私、平澤和男（北山ラベス元社長・会長）で、前述原邦男氏の技術協力と北山ラベスの親会社であるオリエンタル酵母工業の資金支援を得て、今日のSPFウサギ大量繁殖・供給を完成させた。

日本における安全性受託機関の幕開け

北山ラベス退職後、中川氏は、1973年に医薬品・農薬の安全性受託試験会社（現、株式会社イナリサーチ）を立ち上げた。当時は、新医薬品等開発研究は、製薬企業自社で行うか、もしくは大学研究機関に委託して行うかで、民間試験受託会社は多くはなかった。当時、マウスとラットはすでにSPF動物として販売されており、ビーグル犬、ウサギ（コンベンショナル）も業者から入手できたので、これらの動物を使用して行う急性毒性試験、亜急性毒性試験、繁殖試験を主に受けるべく事業を開始した。投資資金も知己も乏しい中でどのように営業シラボを作り上げたかはイナリサーチ株式会社の創立20年誌に詳しく述べられている。「無いは無いなりに工夫して現状を打開する」彼の技術者魂はその後の会社の成長の原動力となった。現在20社ほどが参加する安全性試験受託研究機関協議会（安研協）で1990～92年に会長を務めた。現在は72歳になるが会社の会長として活躍している。

（平澤 和男 記）

日本チャールス・リバー（株）は、米国チャールスリバー社（CRL）と味の素株式会社（A社）との合弁事業契約により1972年に設立され、同時にCRLから技術供与を受けた。1975年に鉄筋コンクリート2階建ての厚木飼育センターを竣工させ、1976年からの営業開始を顧客にPRしたが、大型投資にかかわらず、その後1年間の営業成績は思わしくなく経過した。やがて日本側役員の交代が計られ、1978年に伊藤社長が就任した。

伊藤民生氏は、1955年大阪大学理学部化学科を卒業後、A社に入社、研究所を経て本社事業部でアミノ酸事業の推進を行った人であるが、直ちに実験動物の先達、故野村達次先生はじめ、業界の先輩の方々から日本の実験動物の現状につき種々の話を聞き回ったのち、渡米して米国のチャールスリバー社創始者の故H.L.フォスター社長に面会した。帰国後、伊藤氏は、気分一新、新しい仕事に取り組み始めた。

当時の米国フォスター社長の信念は、「科学の研究に用いられる実験動物は、科学によって生産されるべきである」と、「実験動物の生産販売には、“Quality”（品質），“Facility”（施設），“Availability”（即出荷体制）の3-TYへの配慮が極めて重要である」の2つであった。一方伊藤氏は、「実験動物」との接点はなかったものの、顧客である医薬

品業界にはこれまでの仕事の関係からも知識が豊富であった。当時の日本の医薬品業界は、他の輸出花形産業と異なり輸出入とも極めて少なかったが、国内市場は3兆円もあった。1社の規模は欧米に比べて小さいが、抗生物質等の新薬開発競争が激化し始めていた。加えてサリドマイドなどの薬害問題のほか、化学工業では、カドミウム、PCB、有機水銀などの環境・安全性問題が持ち上がっていた。

伊藤社長は、まず飼育面積あたりの出荷可能量を増やすため、施設等の手直しを行ない、次いで品質管理のための駄目押しを徹底させたのち、生産と販売を軸とする綿密な経営3か年計画を両部門に作成させた。3か年計画の中心は、意欲的な拡販とそのため生産体制の確立であり、そのための資金計画と両株主へのアピールは、社長自身の仕事であった。実験動物の市場規模の算定には伊藤社長が自ら身を乗り出し、叱咤激励した。出荷実績が予定を上回る100%以上であった場合などには、販売計画が悪いといって営業の責任者は痛く叱られるほどであった。日本チャールス・リバー（株）からの出荷は、比較的保守的な安全性研究部門への出荷よりも制癌剤開発部門への出荷が少し先んじて始まり、増産に時間のかかる近交系マウスとそのF1は、不足分を米国から輸

入販売することさえあった。鉄筋コンクリートの飼育室の増設には1年、その後の出荷開始までにはさらに1年を見積もらねばならなかった。3か年計画は、毎年行うローリングプランであるが、2回目の3か年計画では増設計画を盛り込まねばならなかった。

こうして2003年までに合計8回、国内3か所での“Facility”（施設）の増設を行い、“Availability”（即出荷体制）に過不足のない状態を保つことが出来たのは、この間永きにわたって“Quality”（品質）の維持を果たしたからでもあった。

1975年ごろ、チャールスリバー社が日本に進出することが実験動物業界と顧客である研究者に知れたとき、複雑なショックが走ったことと思われる。しかしこれを契機に実験動物の業界に競争が激しくなり、各社が知らず知らずのうちに上記3-TYの向上に励み、体質強化を図り始めたことは否定できない。製薬業界も大学も品質の良い動物がほしいときに入手できることになって、生物医学研究のレベル向上ができるようになった。過去の一定期間、海外の実験動物関連情報の普及も含めて、質量ともに実験動物市場全体の伸長に寄与したものと思う。（現在の日本チャールスリバー社は、米国CRL社の100%出資）

（赤松 暁 記）

次世代の顕微操作を目指す

(公財) 実験動物中央研究所 生殖工学研究室
室長 江藤 智生

1. はじめに

「マイクロマニピュレーター」や「マイクロマニピュレーション」と問われて、はてな?と感じる方も少なくないと思います。それでは、遺伝子改変、遺伝子資源の保存などは如何でしょう。実験動物に関わる者として、少し身近に感じられるのではないのでしょうか。遺伝子改変は、1980年にGordonらが報告したDNAインジェクションによるトランスジェニックマウス作製から始まり、1990年代よりES細胞を使用したノックアウトマウスと共に、多くの系統が作られ続けています。そして系統の多くは、凍結精子による遺伝子資源の保存が行われ、個体復元の際に一部は顕微授精法(ICSI)で受精卵の作製が行われます。

さて、これら遺伝子改変動物の作製やICSIの際には、マイクロマニピュレーターを使用したマイクロマニピュレーション(顕微操作)が行われます。しかし、顕微操

作には高度な手技が必要となり、誰もが簡単に行える訳ではありません。その要因の一つとして、手動式のマイクロマニピュレーターの取り扱いの困難さが挙げられます。そのため現在でも、多くの場合は操作の熟練者、つまり「限られた者」のみが顕微操作を行っています。そこで私たちは、簡易なトレーニングで誰もが再現性のある顕微操作が出来る事を目指して、顕微操作の自動化・電動化の研究を行い、「**総合自動胚操作システム**」(Integrated Automatic Embryonic Manipulation System, **IAEMS**)を作り上げました。

2. 総合自動胚操作システムとは

IAEMSは、自動・電動で微小な操作を行うマイクロマニピュレーターと、操作を制御するコンピューターソフトを組み合わせたシステムです。このシステムは、実験動物やバイオテクノロジーが専

門の公益財団法人実験動物中央研究所とメカトロニクスが専門の日本精工株式会社(NSK)の、異分野の機関の共同研究により実用可能になりました。

3. 機器の構成

IAEMSは、NSKの軸受、ボールねじ、およびリニアガイドという機械部品を組み合わせることで機械システムを構成します。基本動作はモーターによる電動駆動で、更にソフトウェア技術を融合することによる、操作の自動化・電動化を目的としたメカトロ製品です(図1)。IAEMSを構成する【電動XYZマニピュレーター】は(図2-A)、顕微鏡視野下のホールディングピペットとインジェクションピペットのXYZ軸(縦・横・高さ)の3次元移動に使用します。【電動XYZ試料ステージ】は(図2-B)、受精卵・未受精卵などの試料のXY軸移動および顕微鏡焦点Z軸移動の3次元移動に使用します。【電動インジェクター】は(図1-A)、ピペット内溶液の液流調整を行い、ホールディングピペットでの卵子の保持や、インジェクションピペット内へのES細胞・精子の吸い吐き、またDNA溶液の

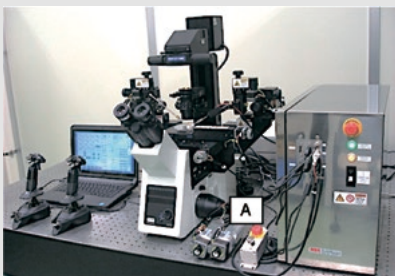


図1. 総合胚操作システム全体像

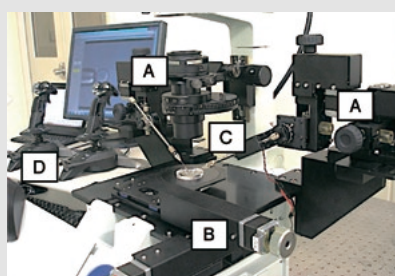


図2. システムの機器パーツ

注入量のコントロール等が可能です。【圧電アクチュエーター】は(図2-C)、軸受と圧電素子(電圧を印加すると微小な変位をする素子)を組み合わせた構成となっており、透明帯や細胞膜を低ダメージで穿孔できます。そしてIAEMSは、複数のメーカーの倒立顕微鏡に装着することが可能です。

4. 基本操作

IAEMSの基本操作は、一對のジョイスティックで行います(図2-D)。ピペットの2次元平面(X軸・Y軸)の粗動は、進行方向にジョイスティックを傾けて行います(図3-A)。さらにインジェクションピペットの微動は、ジョイスティック上の十字ボタンの操作で正確に直線移動します(図3-B)。そして縦方向(Z軸)の粗動・微動は、ジョイスティック上のボ

タン操作で行います(図3-C)。また、電動インジェクターの吸吐はジョイスティックを捻ることで行い(図3-D)、圧電アクチュエーターはボタンを押すと穿孔操作ができ(図3-E)、電動XY試料ステージは付属PCで操作します。更に、一斉に一カ所にピペットと試料を纏めると同時に視野の焦点を合わせる等の自動運転が、ボタンを1回倒すだけで(図3-F)正確に行われます。IAEMSの操作性は、マニピュレーター等を装着した顕微鏡とヒトが操作する部分が分離しているため、今までの様に顕微鏡を覗く固定した姿勢で振動を気にしながら操作する必要はありません。顕微鏡から離れた場所で、自由な姿勢でモニターを見ながらジョイスティック操作を行うことが可能です(図4)。

5. 顕微操作の例

ここで、顕微操作の自動化を応用したマウスのICSIを紹介致しましょう(図5)。ICSIはKimuraらが1995年に報告していますが(Biol Reprod. 1995, 52:709-20)、現在でも高度な手技を必要とします。まず、未受精卵とピペットを顕微鏡視野に自動移動させます(図5-1)。次に未受精卵を電動インジェクターで保持し、圧電アク

チュエーターで透明帯を穿孔します(図5-2)。自動でインジェクションピペットをシャーレ底面の精子の位置まで移動後に、電動インジェクターで精子を吸引します(図5-3)。そして、自動で透明帯穿孔位置まで戻し、細胞膜を穿孔後に精子を注入します(図5-4、図6)。ちなみに本システムを使用したBDF1マウスのICSIでは、85%以上の生存率と受精率、体外受精卵と比較して有意差無い胎子発生率が得られました。

6. おわりに

現在までにIAEMSは、マウスのDNAインジェクション、マウス胚盤胞へのES細胞インジェクションおよび、マウス・ラットのICSIの顕微操作が可能なが分かっていきます。またIAEMSは、既に米国で使用が始まっています。今まで、顕微操作は高度な手技を要してきました。しかし今後は、より多くの技術者が汎用する技術に変わってゆくでしょう。そして将来的には、IAEMSの利用を通じて、顕微操作が技術者にとってより身近な技術となり、次世代の顕微操作法が開発されることを切に望んでおります。

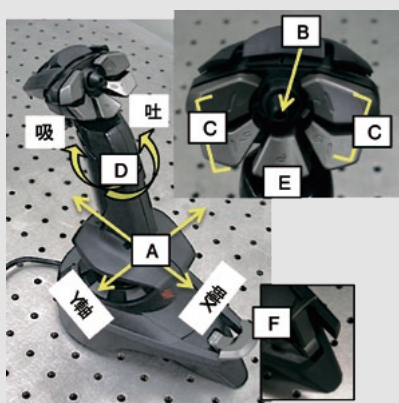


図3. ジョイスティックハンドルの機能

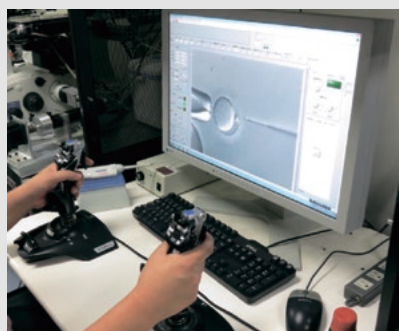


図4. 顕微操作の様子

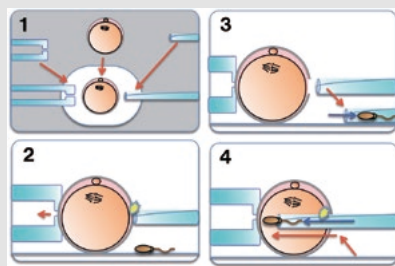


図5. 自動化・電動化したICSIの手順

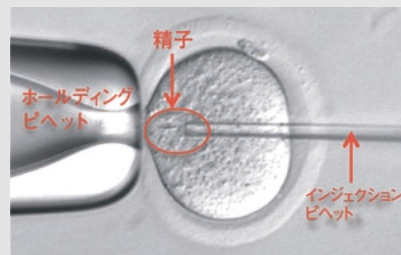


図6. ICSI法による精子注入

Internet Colony Management (ICM™) システムの開発と導入

日本チャールス・リバー株式会社
加藤 克彦、國枝 孝典

1. 受託繁殖サービス (GEMS) について

① 遺伝子改変マウスの普及

近年、バイオリソースの基盤整備やゲノム編集技術などのイノベーションが、遺伝子改変動物を使用した研究の利便性を更に高めています。これらのイノベーションによって、短期間でより精細な研究成果を提供することが可能であり、研究機関は内外のリソースを活用して、最大限の成果を得ることに着目しています。それらリソースの一つとして、遺伝子改変動物の受託繁殖供給サービスがあり、この環境の変化に対応で出来るような新しいソリューションとして求められています。

② GEMSサービスの概要

チャールス・リバーでは遺伝子改変動物の受託繁殖サービスをグローバルに「GEMS」(Genetically Engineered Models and Services)と呼び事業展開しています。製薬企業を中心としたアウトソーシング需要の拡大およびAAALAC International認証取得を見据えて、茨城県石岡市に新設した筑波事業所に国内の受託事業(受託繁殖、試験および微生物検査)を統合致しました(2015年1月)。GEMSでは、お客様からお預かりした動物、ジャクソン研究所リソースおよびCRISPR-Cas9で作製した動物等を元に、お客様の研究計画に沿った動物供給ができるようコロニーの維持・管理を行っております。

ビニールアイソレータを用い、様々な研究施設から微生物グレードの異なる動物を同一施設に受け入れる事が可能であり、短期間で研究成果が求められる中、施設導入時に必ずしも動物のクリーン化を必要としない、この管理手法は極めて有効です。一方で、アイソレータ内で実施される作業や、コロニー管理の過程で発生する大量のデータをどのように効率よく管理していくかは我々の長年の課題でした。

2. ICM™について

① 開発の経緯

モデル動物のコロニー管理時(特に繁殖、観察、ハンドリング等)に発生する大量のデータは手作業で管理され、高い人件費と効率の悪さを生んでおり、お客様が望むデータに迅速にアクセスすることも出来ていませんでした。これらの課題を踏まえ、更なる付加価値を提供するため、ウェブ・モバイルアプリケーションとしてICM™(Internet Colony Management)の開発に着手しました。

② システムの詳細

ICM™は繁殖プロジェクト管理や動物のハンドリングからデータの蓄積まで、GEMSプロセスのほぼ全てをカバーするシステムです。プロジェクト管理者と飼育現場の技術者は専用のポータルを使用し、お客様へリアルタイムに情報を提供します。お客様に提供さ

れる情報は在庫状況だけでなく、より詳細なデータ(プロジェクト進捗状況、作業実施記録、交配履歴や微生物モニタリングレポート等)にまでアクセスすることが出来、インターネットがつながる環境であれば世界中どこからでもPC、タブレット、スマートフォンでアクセスが可能です。もちろん、ID、パスワードによるセキュリティへの配慮も行われています。

このシステムでは、お客様やプロジェクト管理者から出された作業指示は、飼育技術者に直接伝えられます。飼育技術者はタブレット、音声によるコマンド・プロンプト、キーパッドによるインターアクションにより作業が行われます。コロニー管理の過程で発生するデータの入力作業は必要となりますが、データの入力方法は簡素化されており飼育技術初心者でも簡単に操作が出来る仕様に完成しました。

使用される特別仕様のRFID(Radio Frequency Identifier)は、プロジェクトの致命的な遅延となりうるケージの取り間違い時には警告を発生し、次の作業には進む事が出来ない仕組みになっており、飼育技術者のヒューマンエラーを軽減することが期待されています。

また、システムに蓄積された各種データはエクセルに抽出する事が出来るため、容易にデータの解析が可能となります。

ICM™は、チャールス・リバー

のグローバルで統一されたシステムです。法規制・言語・文化のハードルを越えて、全ての作業を一元管理することが可能です（6カ国、8施設）。これだけの機能を備えたコロニー管理システムは、これまで開発されておりません。今後もグローバルから集められた情報を元に、お客様が必要とするデータ採取の為の機能追加は継続される予定です。

3. 日本チャールス・リバーへの導入

① プロジェクトチームと役割

ICM™はグローバルチームで開発され、その後、日本チャールス・リバーへ導入されました。グローバルチームは、ソフトウェア開発会社から打合せの窓口として数名、GEMS部門から2名およびIT部門から9名、これらのメンバーに加え、イベント開催時のみ召集されるメンバーとして米国以外から計5名程度で構成されました。

ICM™の開発にはAgile方式が採用されました。Agile方式では、ソフトウェアの開発をいくつかの細かいPhaseに分割し、1つ目のPhaseでベースシステムが完成したら、次のPhaseでそれに機能を追加し、必要に応じて修正するというプロセスで開発を進めます。

Agile方式は、ソフトウェアを迅速に開発することを目的としており、開発担当者と依頼者間の親密な協力が必要とされています。GEMS部門の担当者と開発会社の担当者がプログラムを組み立て、IT部門のサポートを受けながら少しずつ開発が進められました。

日本への導入に際しては、GEMS部門から3名、営業サポート部門から1名およびIT部門から1名のチームで作業を進めました。米国が開催するシステムのデモンストレーションにGEMS部

門の責任者が参加して、各国で作業手順が異なる部分について意見交換し、日本向けにシステムの修正を行いました。また、同時進行でGEMS担当者がデモンストレーション・トレーニングに参加し、システム操作への習熟を進める中で、日本の手順との相違点を明らかにし、解決策を検討していただきました。営業サポート部門では、ERP（Enterprise Resource Planning）とリンクさせるために、請求や伝票発行などの業務プロセスの見直しを行いました。IT部門では、システム導入に向けてのインフラ整備として、無線LAN、タブレット端末の調達に加え、既存ソフトウェアとのインターフェイス開発を米国チームと共同で行いました。

キックオフミーティングから始まったICM™の開発は、Phase毎にデモンストレーションと機能チェック、トレーニングとフィードバックを重ね、サービスに関連する全ての担当者への共有を行いました。これらは主にWebinarを通じたVirtual teamとして進められましたが、必要に応じて米国へ訪問、また逆に米国担当者が来日することで、現場の声を出来る限り反映したシステムを目指しました。

② 日本のシステムへの最適化

ICM™を日本のシステムへ最適化するために、主に「システムの翻訳」と「日本の作業手順の反映」に多くの労力を費やしました。

システムの翻訳では単純な和訳ではなく、使用者の視点に立って適切な表現を試みました。システム上のルール（文字制限、更新など）で制約される部分も多く、英語表現からの大幅な変更が必要なものもあり、また更新前後での変更を反映しながら翻訳を進めていくことは非常に困難な作業でした。

日米では、技術者のレベル、設備や組織体制の違いから、ベースは同じでも細部は異なる手順で運用しています。具体的な例としては、産仔離乳時のマーキング・サンプリング（遺伝子型解析用）の手順の違いです。日本ではこれらの作業を別々に実施していますが、米国ではまとめて実施しています。それぞれのリソースや体制から効率的な手順を考案しているため、このような違いが生まれます。日本が採用する手順の必要性を説明し、ICM™の機能変更の承認を得ました。その後は、米国担当者と打合せ・機能確認を繰り返し、日本向けに変更したシステムの構築に成功しました。

4. 今後の展望

① カスタマーポータルの実現

日本チャールス・リバーのオペレーションへのICM™システム導入は間もなく完了し、いよいよお客様に使用して頂ける段階になりました。これから順次お客様施設へお伺いし、使用方法に関するご案内をして参ります。

② ベネフィット&ソリューション

チャールス・リバーでは、ICM™に引き続き様々なソフトウェアの開発を進めています。LTM™（Laboratory Testing Management）は微生物モニタリングサービス（RADS：Research Animal Diagnostic Services）や遺伝子型検査サービス（GTS：Genetic Testing Services）において、ご注文から結果報告と保管までを兼ね備えたシステムとして間もなくご紹介できます。AIM（Animal Inventory Management）やBRAIN（Barrier Room Animal Inventory Network）は動物生産の情報をERPと連動させるシステムとして開発を進めています。

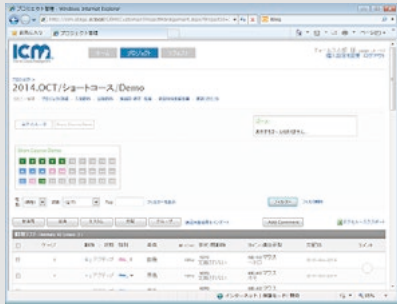
ICM™は遺伝子改変動物を取り巻く環境変化へのソフトウェアソリューションです。ICM™を通

じて技術者とお客様はリアルタイムでのコミュニケーションが可能になり、両者のコラボレーション

はますます促進すると考えています。今後も様々な角度からソリューションを提案していきます。

最後にいくつかの写真と関連Webサイトをご紹介します。

お客様ポータル



プロジェクト管理者ポータル



飼育技術者ポータル



タブレットと周辺機器、現場作業風景



<https://www.youtube.com/watch?v=Mof8nfM4c8g>

<http://www.criver.com/promo/internet-colony-management>

[http://www.criver.com/about-us/news-events/featured-stories/2012/introducing-internet-colony-management-\(icm\)](http://www.criver.com/about-us/news-events/featured-stories/2012/introducing-internet-colony-management-(icm))

http://www.criver.com/promo/icm_how-to

Göttingen Minipigs™

Global Standard



利点

- ・豊富なBackground dataが検索可能
- ・遺伝管理 ①小型 ②大人しい性格 ③白色皮膚
- ・Technical & Scientific support



オリエンタル酵母グループは研究者様をTotalサポートいたします

- 《器材》 飼育ケージ・経口投与器具・保定器具
- 《実験動物用飼料》 ミニブタ用飼料、特別注文飼料、ドライフルーツ
- 《生体材料》 血液・皮膚・臓器
- 《ミニブタ受託試験》 《ミニブタ受託飼育》 《トレーニングサービス》



オリエンタル酵母工業株式会社

バイオ事業本部

〒174-8505 東京都板橋区小豆沢3-6-10
TEL : 03-3968-1192 / FAX : 03-3968-4863
URL : <http://www.oyc-bio.jp>



海外文献情報

東京大学大学院 農学生命科学研究科
実験動物学研究室
教授 久和 茂

大村智先生、ノーベル生理学医学賞の受賞、おめでとうございます。

イベルメクチンは実験動物学領域でも利用されている薬剤だが、その開発に日本人研究者が関わっていたとは全く知らず、汗顔の至りである。そういう訳で、1報目はイベルメクチンに関連する論文を選んでみた [Efficacy and security of ivermectin given orally to rats naturally infected with *Syphacia* spp., *Giardia* spp. and *Hymenolepis nana*. Lab Anim. 49, 196-200, 2015]。ブラジルのFolettoらはコンベンショナルラットにイベルメクチン (48 mg/L) を72時間、飲水投与することにより、自然感染していたラット蟯虫、ジアルジアおよび小形条虫を有意に抑制することに成功したと報告している。彼らはHoffman-Pons-Janer (HPJ) 法、Willis法あるいは直接鏡検することにより糞便中の虫卵数を算定し、上記の結果を得ている。また、イベルメクチンは神経毒性を示すことが知られているが、文脈的恐怖条件付け試験によりイベルメクチン投与群と対照群を比較したところ、イベルメクチンはラットのすくみ行動に影響しなかったと報告している。なお、飲水量から算定したラットへのイベルメクチンの投与量は約5 mg/kgであると記載されている。

2番目の文献はヘリコバクター

属菌の病原性等に関する報告である [Pathogenicity of *Helicobacter ganmani* in mice susceptible and resistant to infection with *H. hepaticus*. Comp. Med. 65, 15-22, 2015]。1982年に*H. pylori* (ピロリ菌) とヒトの慢性胃炎との関連が発見されて以来、多くのヘリコバクター属菌がヒトや動物から分離され、現在ではヘリコバクター属菌は実験用マウス・ラットを汚染している主要な細菌の1つである。中でも*H. hepaticus*は代表的な菌であり、マウスに盲腸炎、結腸炎、肝炎などを引き起こす。*H. ganmani*はマウスからよく分離されるヘリコバクター属菌であるが、これまで自然感染例に関する報告はあるものの、本菌の病原性等を実験的に調べた報告はなかった。ミズーリ大学のAlvaradoらはC57BL/6マウス (*H. hepaticus* 抵抗性)、およびA/J、IL-10欠損マウス (*H. hepaticus* 感受性) を用いて、*H. ganmani*の病原性等について検討した。いずれのマウス系統も4週齢、雌を用い、 10^8 個の*H. ganmani*、*H. hepaticus*、あるいはブルセラ培地 (対照群) を経口接種し、4日後および90日後に10匹ずつ剖検・採材し、試験に供した。盲腸内のヘリコバクター属菌の16S rRNAコピー数を比較したところ、90日後のIL-10欠損マウス以外では*H. ganmani*は*H. hepaticus*と同等かあるいは

それ以上に盲腸に定着していた。しかし、病理組織学的検索では既報の通り、*H. hepaticus*接種90日後のA/JおよびIL-10欠損マウスでは盲腸炎が認められ、C57BL/6マウスでは認められなかったが、*H. ganmani*接種マウスではどのマウス系統においても盲腸炎は認められなかった。盲腸炎の発症にはIFN- γ やIL12/23などの炎症性サイトカインの関与が示唆されているが、盲腸組織におけるこれらのサイトカイン量は盲腸炎の重篤度とよく相関していた。ただし、*H. ganmani*接種90日後のIL-10欠損マウスには盲腸炎は観察されていないが、盲腸組織のIFN- γ およびIL12/23p40遺伝子の有意な上昇が観察された。ヘリコバクター属菌の病原性には腸内フローラの影響など様々な要因が関与すると考えられ、他研究グループによる本研究の再現性の確認が待たれるが、今回の結果より、著者らは免疫不全マウスの飼育や消化管や免疫の研究を実施する施設では、*H. ganmani*を微生物コントロールの対象とすることを推奨している。

「動物実験計画を立案する場合、研究者は当該動物実験に適した実験動物を選択しなければならない。」これはよく耳にするフレーズだが、具体的にはどのような考え方で選択したらよいのだろうか。LAB ANIMAL誌に

M. D. Mannの意見記事が掲載されていたので紹介する [Choosing the right species in research. Lab Anim (NY) 44, 274-278, 2015].

Mannはまず種の系統分化に関する考察を行っている。GipsonらはRussellとBurchの3Rに関する解説の中で、実験に関する情報が得られる最も下等な動物を用いることを推奨している。同様の記述はILARの「実験動物の管理と使用に関する指針」(第8版)にも見られ、相対的代替としてより下等な動物の使用について検討すべきであると記されている。しかし、Mannはこの考え方に対して疑問を表明している。なぜなら、種は下等な種から高等な種へと直線的に並んでいるわけではない。系統発生は樹木の幹と枝の関係としてよく図示されるが、同じ枝の幹に近い種と先端に近い種を比較することは可能かもしれないが、異なる枝にある種について比較することはできないのではないか。実際、現存する多くの種は各分枝の先端に位置していると考えられると主張している。

次に、Mannはsentience(感覚)について考察している。sentienceの定義はいろいろあるが、内的あるいは外的な刺激に対して苦痛、恐怖、悲しみ、幸福、感動などを感ずることと定義するのが適当だろうと論じている。しかし、どの動物がsentienceをもつ存在かという具体的な問題に関しては様々な意見があり、統一的な見解はたぶん得られないだろうとし、動物のsentienceを客観的に測定する手段がないことをその理由として挙げている。さらに、同じ動物であっても、感

覚の程度は時間軸に左右される。つまり、どの動物種であっても発生初期は神経系が未熟であり、sentienceをもっていない。

動物ごとの特性を十分に理解することの重要性が指摘されている。例えば、ヒトやイヌやネコは痛い時にはすぐ声を発するが、そのような行動を取らない動物もいる。痛みに対する反応は動物ごとに異なる。加えて、人間は動物の行動をヒトに擬えて理解する傾向があることも指摘されている。例えば、母ラットから離れてしまった新生子は超音波を発して(いわゆるアイソレーション・コーリング)、母ラットのリトリーピングを誘導すると考えられていた。しかし、Blumbergらは、アイソレーション・コーリングは下がった血圧を上昇させるための自発的適応行動であることを実験的に検証している。Deweyらはアイソレーション・コーリングには両方の作用があるだろうと考えている。われわれはsentienceに関する統一の見解には至っていないが、少なくとも研究者は実験動物がsentienceをもつ存在であることを理解し、苦痛等をできるだけ与えないように工夫すべきであると記されている。

Mannは科学的に適切な実験動物を選択するためのいくつかの方法論を示している。1) 対象疾患に対する感受性: 例えば、ハムスターはすい臓がんに高い感受性を持つので、すい臓がんモデルに適している。また、メクラネズミ類はがんになりやすいので、がん研究に利用される。2) 特徴的な行動を研究対象とする場合は、その行動

をとる動物を用いる必要がある。ミナミオオセグロカモメの嘴には特徴的な赤い斑点があるが、ひな鳥は母鳥から餌をもらうために母鳥のその赤い斑点を突き、吐き戻させる。3) サイズ: 骨折治癒の実験にはマウス・ラットではなく、ウサギが多用される。大きい方が処置や観察が容易である。4) 動物実験成績の蓄積: 先行研究によって確立された方法やその成績を利用することにより、使用動物数を減らすことができる。5) 特定の動物種を使わざるえないケースもある。例えば、ネコの海馬を研究したい場合にはネコを用いることになる。6) 妊娠期間や世代間隔の短い動物(げっ歯類、ハエ)は何世代にも渡る遺伝研究に適している。7) ヒトとの類似性: ヒトとブタの心臓血管系は似ており、ブタはヒトの心臓血管系の研究に適している。8) 契約上の問題: 委託により動物実験を実施する場合は契約により使用動物種が決められている場合がある。9) ガイドライン等: FDA(米国食品医薬品局)の前臨床試験ガイドラインにはいくつかの要件が提示されており、それに適合する動物種を選択しなければならない。例えば、薬物の安全性評価においては通常、2種類の動物種を含むようにしなければならない。

これら以外にも適切な動物種の選択基準はある。動物種の選択に関して重要な点として、動物実験計画を立案する研究者が当該動物種の選択の正当性を説明する責任を有していることが挙げられている。動物実験委員会はそれが適切であるかどうかを判断することになると結ばれている。

感染症診断・予防実技研修会（モニタリング研修会）では、総合討論の場において受講生から様々な質問を頂きます。今回は、平成27年度の研修会において頂いた幾つかの質問とそれに対する回答を紹介します。

Q1：研修会では、呼吸器感染病原菌の採材を気管と結膜から行っていましたが、どちらの方が検出率が高いですか？また鼻腔からの採材はどう考えますか？

A1：ICLASモニタリングセンターで、気管と結膜からの採材を取り入れた理由は、*P.pneumotoropica* (Pp) の検出率向上を目指すためでした。下記の表は、各採材部位からの検出率を比較した結果です（第44回日本実験動物学会総会発表、野津ら）。陽性86個体内、結膜からのみ検出されたのは、26個体、気管のみは53個体そして両方からは7個体でした。この結果から、両部位からの採材により、Ppの検出率を向上させることが出来ることになりました。この検討はPpのみでしか行っていませんが、他の呼吸器病原菌の検出率向上にも寄与すると考えられます。また鼻腔からの採材も可能ですが、鼻腔には気管や結膜に比べ多くの雑菌が存在します。そのため血液寒天培地上に多くの菌が発育することから、それらから目的の病原菌を見つける出すことがかなり難しくなります。ウサギなどでは、*B.bronchiseptica*を検出するために鼻腔からの採材も併用していますが、その際は、DHL寒天培地などの分離選択培地を併用しています。

表 *P.pneumotoropica* の採材部位別陽性数

陽性数 / 検体数	分離部位		
	結膜のみ	気管のみ	両方
86/235	26	53	7

Q2：緑膿菌の感染経路について、動物が飲む飲水、糞便以外で考えられる経路を教えてください？

A2：緑膿菌の感染経路には、感染動物の糞便との接触、感染動物が飲んだ飲水（給水瓶、自動給水装置のノズル）の摂取、床の水たまりそしてヒトとの接触などが挙げられます。まず水ですが、本菌は菌体の表面にバイオフィルムを自ら作り出すことにより、適正な残留塩素濃度を保持した水中でも生存することが出来ます。そのため本菌汚染水との接触により、広範囲に汚染を広げてしまいます。つぎに本菌は、健康なヒトも約15%が腸内や口腔内に保有していると言われており、ヒトからの感染にも注意が必要です。またIVIS等の共有機器を介して本菌の汚染が広がることもありますので、共有機器使用前後の動物を置くトレイなどは十分消毒する必要があります。

『創薬が危ないー早く・安く・安全な薬を届けるドラッグ・リポジショニングのすすめー』

水島 徹 著
ブルーバックス

定価 本体 900 円+消費税

極めてインパクトのあるタイトルであり、新薬開発の難しさを読者に予見させる本である。

著者は元製薬企業の研究員として新薬開発に従事した後、アカデミアに転身し 36 歳の若さで国立大学の教授に就任。その後、私立大学の主任教授として教育・研究の傍ら、我が国初の創薬研究センターを主宰するほか、バイオベンチャーの経営者として産官学連携で画期的な新薬開発研究を行っている。

長年創薬の実践を積み重ねてきた専門家として著者は、新薬開発の難しさ、医薬品の上市プロセス、最近の新薬開発の停滞、更にこれからの

創薬のあり方・方向性を素人でも理解できるよう解説している。

これからの創薬開発手法は、数百億単位の巨額投資型の従来型手法ではなく、ドラッグ・リポジションであるとして紙面を大きく割いている。新薬開発の過程で最も重要な臨床試験において、動物で見られなかった副作用がヒトで起こってしまい、多くの新薬のタネがドロップアウトされてしまう。ならば、ヒトで安全であることが分かっている物質を医薬品として開発すればいいという逆転の発想が欧米で先行しているドラッグ・リポジションであるという。すなわち、既承認薬の適応拡大のことである。しかしながら、これは、これまでの適用拡大手法によるものではなく、科学的、論理的、網羅的、組織的に適応拡大を行う。そして、具体的な手法と成功例を挙げて説明している。

一方、スマート・ヘルスケアーなくして 21 世紀の医療はないと著者は明言する。これから益々高齢化が進み、医療費が国家予算を圧迫し続ける構造を解決するためには、食品や運動などこれまで医療に利用してこなかったリソースを用いて、また IT などの他分野の最新の技術を使ってスマートに予防を中心とした、患者の精神的・肉体的・経済的負担を減らすスマート・ヘルスケアーが 21 世紀型のもう一つの医療であるという。そして、スマート・ヘルスケアーが国の医療費を抑制し、国民の健康寿命を延ばす近道となろうと結んでいる。

本書は、医薬品開発に貢献している実験動物に関わる者にとって必読すべき逸物である。

[選・評：日柳 政彦]

環境にやさしいオゾンのおかげで

殺菌

オゾン発生装置を用いた飼育室や実験室などのクリーンアップ(物理洗浄、殺菌、脱臭)からオゾン機材の販売まで承ります。

オゾンガスくん蒸装置
HZ-100

オゾン水生成機
OW-20Z



販売

- 実験用動物 ● 関連商品 ● 実験動物輸送

飼育受託

- 実験動物全般の飼育管理業務(オープンシステム・バリアシステム・アイソレータシステム等)
- 飼育施設環境管理(洗浄業務から各種環境測定まで)
- 実験支援・代行
- 各第三者認証への対応

技術受託

- 遺伝子組換え動物の維持・繁殖
- 無菌動物の作出・維持
- 実験受託(非GLP)
- 施設クリーンアップ

ビニールアイソレータ飼育で

無菌

無菌マウスの作出と維持・繁殖・供給をお受けします。飼育環境は月1回の無菌検査を実施し、安心です。また、ノトバイオト実験受託や無菌マウスの受託試験・器官採取も承ります。



取扱い実験動物
Tsl: C57BL/6Ncr (GF)
Tsl: BALB/cCr (GF)
Tsl: ICR (GF)

三協ラボサービス株式会社

SANKYO LABO SERVICE CORPORATION, INC.

本社 東京都江戸川区西一之江2-13-16
本社営業部 TEL.03-3656-5559 FAX.03-3656-5599
skl-tokyo@sankyolabo.co.jp

北陸営業所 TEL.076-425-8021 FAX.076-491-1107
skl-hokuriku@sankyolabo.co.jp

札幌営業所 TEL.011-881-9131 FAX.011-883-1176
skl-sapporo@sankyolabo.co.jp

つくばラボ TEL.029-829-3555 FAX.029-862-5555
skl-tsukuba_labo@sankyolabo.co.jp

最新、詳しい情報はこちらで

www.sankyolabo.co.jp

平成27年度認定 実験動物技術指導員及び準指導員

指導員認定(準指導員から指導員に認定) 2名

村田信次	第一三共(株)
小林良輔	(株)鎌倉テクノサイエンス

準指導員認定 11名

谷上宏樹	(株)アニマルケア
木下真里	(株)中外医科学研究所
坂本孝子	(株)中外医科学研究所
谷口輝政	住友化学(株)
森田優香	住友化学(株)
菊池 勇	第一三共(株)
三澤英徳	北山ラベス(株)
清水悠創	オリエンタル酵母工業(株)
高木優一	大塚製薬(株)
川内大助	日本チャールス・リバー(株)
石原すみれ	岡山大学自然生命科学研究支援センター

指導員認定 11名

岩田憲明	第一三共(株)
高村佳寿美	日本エスエルシー(株)
中原哲也	(株)ケー・エー・シー
一志誠	(株)ケー・エー・シー
稲葉信博	(株)JTクリエイティブサービス
前野孝之	(株)JTクリエイティブサービス
永井真一	ハムリー(株)
森田紘一	三協ラボサービス(株)
川村三香	(株)アニマルケア
石井宏幸	(株)LSIメディエンス 鹿島研究所
田島真之介	(株)ヤクルト本社中央研究所

平成27年度(第31回)実験動物技術者資格認定試験結果

平成27年度(第31回)実験動物技術者資格認定試験は、2級学科試験を8月23日(日)、1級学科試験を9月12日(土)に実施、また、実技試験は2級を11月28日(土)、1級を11月29日(日)に実施しました。その結果を報告します。

1. 2級技術者試験(欠席者を除く)

区分	高校	専門学校	大学(一般扱)	一般	合計
学科受験者	88	61	39	311	499
学科合格者	42	44	35	281	402
学科合格率(%)	47.7	72.1	89.7	90.4	80.6

実技受験者	42	44	39	210	335
実技合格者	40	43	39	200	322
実技合格率(%)	95.2	97.7	100	95.2	96.1

備考：その他、過年度学科又は実技合格者25名、通信教育スクーリング修了試験合格者57名を含め、総合合格者数は404名である。

2. 1級技術者試験(欠席者を除く)

区分	白河研修生	一般	大学・専門	学科免除者	合計
学科受験者	47	82	87	—	216
学科合格者	33	52	52	—	137
学科合格率(%)	70.2	63.4	59.8	—	63.4

実技受験者	33	50	38	76	197
実技合格者	25	25	21	49	120
実技合格率(%)	75.8	50	55.2	64.5	60.9

備考：① 1級学科試験に合格した者のみが実技試験受験者となる。

② 学科免除者とは過年度(過去2年)に学科試験に合格した者である。

平成27年度（第31回）実験動物技術者資格認定試験結果

1級・2級実験動物技術者資格認定試験の優秀者の発表について

平成27年度の実験動物技術者資格認定試験で優秀な成績を収めた方を表彰いたします。成績優秀者は次のとおりです(学科試験および実技試験の総合評価に基づく)。

1. 実験動物2級技術者試験優秀者（高校）

名前	高等学校名
1 小見山 大夢	田方農業高校
2 古屋 碧衣	田方農業高校
3 井村 ほのか	田方農業高校
4 小林 優里	佐久平総合技術高校
5 新名 京	諫早農業高校

2. 実験動物2級技術者試験優秀者（専門学校）

名前	専門学校名
1 金井 涼	北海道ハイテクノロジー専門学校
2 佐々木 美樹	湘央生命科学技術専門学校
3 外山 大貴	北海道ハイテクノロジー専門学校
4 岩崎 由希	北海道ハイテクノロジー専門学校
5 佐久間 かな枝	湘央生命科学技術専門学校
5 佐藤 一樹	湘央生命科学技術専門学校

3. 実験動物2級技術者試験優秀者（一般）

名前	所属
1 森本 佳世子	鳥取大学
2 野村 いづみ	テンプスタッフ・ピープル(株)
3 菅谷 友美	長浜バイオ大学
4 炭田 由美子	(株)アニマルケア
5 吉永 亮	千寿製薬(株)

名前	所属
6 小林 良太	三協ラボサービス(株)
7 川井 眞実	ロート製薬(株)
8 円丁 直樹	科研製薬(株)
9 松尾 浩希	三協ラボサービス(株)
10 針谷 円	(一財)阪大微生物病研究会

4. 実験動物1級技術者試験優秀者（大学）

名前	大学名
1 中瀧 和佳子	京都産業大学
2 奥野 貴哉	京都産業大学
3 大崎 薫	京都産業大学

5. 実験動物1級技術者試験優秀者（一般）

名前	所属
1 前中 統	(株)ケー・エー・シー
2 関口 路子	(一財)ふくしま医療機器産業推進機構
3 藤村 理沙	WDB(株)

日本実験動物学会の動き

第6回実験動物管理者研修会

日 時: 2016年2月29日(月)、3月1日(火)
場 所: 東京大学山手上会館大会議室
参加費: 4,000円(会員)、5,000円(非会員である維持会員団体職員)、6,000円(非会員)
定 員: 100名
その他: 受講者には資料を配布, 受講修了証を発行
主 催: (公社)日本実験動物学会
後 援: 環境省, 厚生労働省, 農林水産省, 文部科学省
プログラム、参加申し込み等は日本実験動物学会のホームページ(<http://jalas.jp/meeting/seminar.html>)をご覧ください

第63回日本実験動物学会総会

テーマ: インビボ実験医学 —Bench to Bedside—
大会長: 伊藤 守(公益財団法人実験動物中央研究所副所長)
日 時: 2016年5月18日(水)~20日(金)
会 場: ミューザ川崎シンフォニーホール
〒212-8557 川崎市幸区大宮町1310
プログラム、参加申し込み等は第63回日本実験動物学会総会ホームページ(<http://www.ipec-pub.co.jp/63jalas/>)をご覧ください

平成28年度日本実験動物学会賞

平成28年度日本実験動物学会賞が以下の様に決定されました。第63回日本実験動物学会総会において表彰されます。

安東・田嶋賞:

小倉 淳郎(理化学研究所バイオリソースセンター)
「バイオリソースに資する発生工学技術の開発とその応用研究」

奨励賞:

水野 聖哉(筑波大学生命科学動物資源センター)
「順・逆遺伝学的手法を駆使した変異マウスの異常形質原因遺伝子の解析」

功労賞:

須藤 カツ子(東京医科大学)
吉川 泰弘(千葉科学大学)

日本実験動物技術者協会の動き

第50回日本実験動物技術者協会総会のご案内

会期：2016年9月30日(金)～10月1日(土)

メインテーマ：コミュニケーション

会場：ウェスタ川越 埼玉県川越市新宿町1-17-17

大会長：鶴飼 学(慶應義塾大学医学部動物実験センター)

東北支部

講習会等	期日	場所	テーマ
第1回実験動物技術実践セミナー	2016年2月20日(土)	東北薬科大学(予定)	マウス・ラット用の新規採血具の紹介と各種実験動物への投与と採血(仮題) 講師：村上 誠(日本全薬工業株式会社)
平成27年度東北支部総会	2016年4月2日(土)	福島県立医科大学(予定)	特別講演を予定

詳細は東北支部HP(<https://sites.google.com/site/jaeatohoku2/zhi-bu-zhang-ai-za>)を参照ください。

関東支部

講習会等	期日	場所	テーマ
第32回サル部会講演会	2016年2月20日(土)	慶應義塾大学医学部(信濃町/東京)	実験用マーモセットの飼育管理(仮)
平成27年度総会・第41回懇話会	2016年3月19日(土)	麻布大学(相模原市/神奈川)	「実験動物技術者の心得」、特別講演(齧歯類の麻酔法)、シンポジウム(日常管理)

詳細は関東支部ホームページ(<http://www.jaeat-kanto.jp/>)を参照ください。

関西支部

講習会等	期日	場所	テーマ
平成27年度実験用ブタの取り扱い及び実験手技講習会(仮題)	2016年1月30日(土)～31日(日)	岡山大学自然生命科学研究所支援センター動物資源部門	近年注目を集めている実験用ブタの取り扱い、実験手技について、実験動物技術者として実践で役立つ技術を学ぶ。(関西支部としては初の開催となります)
平成27年度春季大会・関西支部総会	2016年3月5日(土)	大阪大学銀杏会館(予定)	動物福祉につながるエンリッチメントとは(予定)

詳細は関西支部ホームページ(<http://www.jaeat-kansai.org/>)を参照ください。

詳細は、日本実験動物技術者協会ホームページ(<http://jaeat.org/>)を参照下さい。

協会だより

1. 委員会等活動状況

委員会名等	開催日	協議内容・場所
第1回請負・派遣委員会	27.10.14	請負・派遣業従事実験動物技術者教育研修資料(CD)の検討他
第3回総務会	27.10.22	平成28年度予算作成方針他
第2回実験動物福祉調査・評価委員会	27.10.27	福祉調査報告と調査概要書内容の検討他
サル類の実技研修会	27.11.7	日本獣医生命科学大学
ウサギ及びブタの実技研修会	27.11.7～8	日本獣医生命科学大学
第1回業務執行会議	27.11.11	平成27年度の中間期事業、決算報告他
実験動物2級技術者実技試験	27.11.28	日本獣医生命科学大学、京都府立医科大学
実験動物1級技術者実技試験	27.11.29	日本獣医生命科学大学、京都府立医科大学
第4回モニタリング技術委員会	27.12.2	ブタの感染症及び微生物学的検査に関する情報収集について他
通信教育小委員会	27.12.10	平成28年の通信教育の取り組みについて
第3回試験採点・合否判定小委員会	27.12.15	実験動物1級、2級技術者実技試験の採点、合否判定
第3回教育・認定委員会	27.12.15	実験動物1級、2級技術者試験の結果他
第3回情報委員会	27.12.18	「LABIO21」No.64の企画

2. 行事予定

行事	開催日	場所
教育セミナーフォーラム 2016	28.2.27	東京大学弥生講堂
技術指導員研修会	28.2.28	日本獣医生命科学大学
教育セミナーフォーラム 2016	28.3.12	京都府立医科大学

3. 関係団体行事

- ◆ **第6回実験動物管理者研修会**
 日時：2016年2月29日(月)～3月1日(火)
 場所：東京大学山上会館大会議室
 主催：(公社)日本実験動物学会
 詳細：<http://jalas.jp/meeting/seminar.html>
- ◆ **第159回日本獣医学会学術集会**
 日時：2016年9月6日(火)～8日(木)
 場所：日本大学生物資源科学部(藤沢)
 会長：丸山 総一(日本大学生物資源科学部)
- ◆ **第63回日本実験動物学会総会**
 日時：2016年5月18日(水)～20日(金)
 場所：ミューザ川崎シンフォニーホール
 大会長：伊藤 守(公益財団法人 実験動物中央研究所)
 詳細：<http://www.ipec-pub.co.jp/63jalas/>
- ◆ **第50回日本実験動物技術者協会総会**
 日時：2016年9月29日(木)～10月1日(土)
 場所：ウエスタ川越
 大会長：鶴飼 学(慶應義塾大学医学部動物実験センター)
 詳細：<http://www.adthree.com/jaeat2016/>
- ◆ **第43回日本毒性学会学術年会**
 日時：2016年6月29日(水)～7月1日(金)
 場所：ウィンクあいち(愛知県産業労働センター)
 年会長：佐藤 雅彦(愛知学院大学薬学部)
 詳細：<http://jsot2016.jp/>

4. 海外行事

- ◆ **第67回 AALAS National Meeting**
 日時：2016年10月30日～11月3日
 場所：Charlotte, NC



昨年のノーベル生理学・医学賞は北里大学の**大村智**特別荣誉教授が受賞された。大村氏の受賞理由は「寄生虫による感染症に対する新しい治療法の発見」である。大村氏は、1979年に静岡県のごolf場の土壌中で見つけた放線菌の一種が作る抗生物質(のちに治療薬として実用化したイベルメクチン)が、動物の寄生虫に対して麻痺させる効果を持つことを発見した。アフリカで発生しているオンコセルカ症(糸状虫に感染したブユに刺されると発症し、視覚障害、最悪の場合失明する病気である)の対策としてイベルメクチンが無償供与され、世界で年間3億人を失明の恐怖から救っている。感染症治療への功績についてノーベル財団は、「人類への計り知れない貢献」とコメントをしている。世界保健機関(WHO)は将来、オンコセルカ症が撲滅されるとみている。イベルメクチンは日本では、イヌのフィラリア症予防薬として最も多く使用されている。大村氏は、日本はうまく微生物を使いこなしてきた歴史があり、今回の受賞にも、「私は微生物を研究してきたので、微生物にあげたらいいのではと思います」とコメントされている。また科学者というのはとにかく人のために働かなければならない。世の中に役立つ仕事の一つでも二つでも余計にやりたいと思って研究を重ねてきたとも語られている。世界に誇れる素晴らしい成果を上げてノーベル賞を受賞されたことは我々にとって非常に嬉しいことである。

[林 直木]

STAFF

情報委員会

担当理事	日柳 政彦	MASAHIKO KUSANAGI
委員長	山田 章雄	AKIO YAMADA
委員	大島誠之助	SEINOSUKE OHSHIMA
〃	大和田一雄	KAZUO OHWADA
〃	川本 英一	EIICHI KAWAMOTO
〃	久原 孝俊	TAKATOSHI KUCHARA
〃	三枝 順三	JUNZO SAEGUSA
〃	新関 治男	HARUO NIIZEKI
〃	林 直木	NAOKI HAYASHI
〃	山縣 永督	EISUKE YAMAGATA
事務局	武石 悟郎	GORO TAKEISHI
〃	工藤 慈晃	NARIAKI KUDO
〃	畔上 二郎	JIRO AZEGAMI

制作 株式会社 ティ・ティ・アイ TTI

私たちチャールス・リバー・グループは
トータルソリューションを提供し、
人類の健康と動物福祉を考えるグローバル企業として、
医薬品などの研究開発分野に貢献してまいります。



プロダクトおよびサービス

遺伝子組み換えサービス

細胞レベルでの*in-vitro*実験

エンドトキシンサービス

各種実験用動物

手術・血清血漿サービス

実験用動物の飼育サービス

受託試験サービス

実験動物のヘルスマニタリング

前臨床および臨床試験

日本チャールス・リバー株式会社

本社 〒222-0033 横浜市港北区新横浜 3-17-6 イノテックビル11F TEL.045(474)9340 FAX.045(474)9341
カスタマーサポートセンター 厚木飼育センター 日野飼育センター 筑波飼育センター 横浜飼育センター
モニタリングセンター 横浜SASセンター 大阪SASセンター
横浜試験サービスセンター 大阪試験サービスセンター

Supporting Your Dream Of Innovation For Life Science

「生命科学の発展」へのベストパートナー
Japan SLC, Inc.

日本エスエルシーは動物愛護の精神を尊び
大切な研究テーマにあった実験動物を提供してまいります。



日本エス エル シー株式会社
—<http://www.jslc.co.jp>—