

Japanese Society for Laboratory Animal Resources
LABIO 21



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

【特集】

「コモンマーモセットの感染症（I）」

「宇宙における動物実験（I）」





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



 **日本クレア株式会社**

<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

目 次

巻頭言

第65回日本実験動物学会総会の開催にあたって (久和 茂) ————— 4

後藤信男先生を偲んで (福田 勝洋) ————— 5

特集 コモンマーマウスsetの感染症 (I)

コモンマーマウスsetの感染症 - 総論 - (岡本 宗裕) ————— 6

特集 宇宙における動物実験 (I)

国際宇宙ステーション・日本実験棟「きぼう」での動物利用研究の現状 (白川 正輝) ————— 9

マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的解析 (工藤 崇、岡田 理沙ほか) ————— 13

私の研究

野生由来マウスを用いた行動遺伝学 (小出 剛) ————— 23

研究最前線

環境によるエピゲノム変化と疾患や寿命との関連 (石井 俊輔) ————— 28

海外文献情報 (久和 茂) ————— 32

ラボテック

ストレスホルモン定量キット (ARK Checker® CORT EIA) の開発 (川辺 敏晃) ————— 34

ほんのひとりとこと ————— 37

活動紹介

北海道実験動物研究会 (有川 二郎) ————— 38

北陸実験動物研究会 (橋本 憲佳) ————— 39

実験動物技術者試験を受験して ————— 40

日本実験動物学会の動き ————— 43

日本実験動物技術者協会の動き ————— 44

協会だより ————— 45

KAZE ————— 46

洗練された技術 理想への貢献

動物実験導入教育訓練用マウスシミュレータ

Mimicky Mouse

製品内容

ボディ: 1体/尾1本
付属品: 専用潤滑剤1本/ペーパーパウダー 1本



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_lab@sankeyolabo.co.jp

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



www.sankyolabo.co.jp

第65回日本実験動物学会総会の 開催にあたって

日本実験動物学会第65回総会

大会長 久和 茂

(東京大学大学院農学生命科学研究科)

このたび、公益社団法人日本実験動物学会(浦野 徹理事長)の定期学術集会である第65回日本実験動物学会総会(大会)を平成30年5月16日(水)~18(金)の3日間、富山県民会館におきまして開催することとなりました。

さて、本学会の定款第3条(目的)には、「この法人は、実験動物に関する基礎及び応用研究の発表、知識の交換、連絡、情報の提供を行うことにより、実験動物学及びその関連領域の進展、普及を図り、もって我が国における学術の発展および科学技術の振興に寄与することを目的とする。」と謳われており、当然ですが、本学会が学術団体であることが解ります。しかし他の学会とは少し異なり、本学会が扱っている内容は非常に多岐に渡ります。つまり、実験動物の特性に関する基礎研究からヒトの健康・福祉の向上を目的とした応用研究、さらに実験動物及び動物実験が関連する領域(環境衛生、労働安全衛生、実験動物福祉など)も含まれますので、その全体を把握することはなかなか難しい状況かと思えます。

このように広範な内容を含む学会であることから、本大会のテ-

マを「実験動物科学 その多様性と調和」といたしました。現在、関係者の皆様のご協力をいただき、このテーマに沿って特別講演、教育講演、シンポジウム、ワークショップ等の企画の準備を進めております。もちろん、会員の皆様の情報交換(一般口演、ポスター発表)の場を設けますし、教育研修委員会企画のLASセミナー、ランチョンセミナー、ホスピタリティールーム、日本実験動物器材協議会のご協力による器材展示も実施いたします。

私も科学者の端くれで、新しいことをやるのが好きです。近年、他の学会で大会長の所属機関と開催都市の不一致という現象を何度か目にするようになり、もし学会を開催させていただく機会を与えていただけたら、自分も挑戦してみたいと密かに思っていました。ただ、全く見ず知らずの土地では成功は覚束ないと思い、私の出身地である富山を選ばせていただきました。

せっかく富山に来ていただくので「富山らしい」話題も取り上げたいと思っています。富山は歴史的に「売薬」で有名ですが、「和漢医薬学と動物実験:新しい治療法開発に向けた“くすり”と“生体”の研究」

と題したシンポジウム(富山大学和漢医薬学総合研究所との共催)を1日目午後に予定しています。また、「富山の薬売りの歴史」に関する講演もお願いしております。その他にも、シンポジウム「健康長寿をめざした老化研究の推進」(学術集会委員会企画)、シンポジウム「がん研究から治療・予防へ」(金沢大学がん進展制御研究所との共催)など、多彩なプログラムとなるよう配慮しました。詳細は学会のホームページ(<http://www.pcojapan.jp/jalas65/index.html>)でご確認いただければ幸いです。

富山市はコンパクトな街で、会場の富山県民会館は富山市街のほぼ中央に位置し、北陸新幹線「富山駅」から徒歩10分です。また、会場は市内の主なホテルからも徒歩でアクセス可能です。気候的にも、5月の富山は新緑が映える素晴らしい季節です。是非、富山に来ていただき、「天然の生け簀」とよばれる富山湾の「きときと(新鮮な)」の魚介類と富山の地酒をご堪能戴きたいと思っております。

皆様方のご参加を心よりお待ちしております。

後藤信男先生を偲んで

(公社) 日本実験動物協会
会長 福田 勝洋



平成17年4月から平成20年5月にかけて社団法人日本実験動物協会会長を務められた後藤信男先生は、平成30年1月17日に逝去されました。22日の葬儀では、後藤先生が好きだった音楽が流れる中、ご家族、参列者にみまもられながら旅立たれました。88歳6カ月の生涯でした。

後藤先生は、昭和4年8月18日に6人兄弟の次男として東京の大森区入新井で生を受け、成長されましたが、小学6年生の12月に太平洋戦争が始まり、誰もが経験を余儀なくされた戦中、戦後の厳しい時代を少年から青年期にかけて生きてこられました。旧制芝中学在学中の昭和20年4月に海軍兵学校予科に入学されたものの8月に終戦となり、芝中学の4年生に復学されました。その後、旧制静岡高校、東北大学農学部へと進まれました。

大学卒業以降の経歴と実験動物学への功績について、「実験動物産業に貢献した人々」(LABIO21 No.57, 2014)に執筆する機会がありましたが、残念なことにこんなにも早く追悼文を書くことになりました。

東北大学では家畜育種学を担当する西田周作先生に師事され、卒論研究では助手をされていた猪貴義先生の指導を受けられました。大学卒業後、福島県立会津

短期大学の生物学助手として赴任されましたが、赴任後数年の間は、実験室や実験器具はもちろんのこと、専門書や専門雑誌もない状況下で、ダーウィン、トンブソン、ハモンドなど和洋の古典を熟読され、その後故清水三雄先生の相対成長に関する著書に触発され、物置小屋で飼育・繁殖したマウスを用いた骨の相対成長に関する研究により東北大学から農学博士の学位が授与されました。

昭和49年に猪貴義先生の後任として農林水産省家畜衛生試験場の実験動物研究室長に就任され、下顎骨計測による系統同定、ハタネズミの実験動物化、ヘアレス犬の育成など実験動物に関する多くの業績を残されました。昭和62年に神戸大学農学部教授として転出され、下顎骨解析からDNAフィンガープリント法へと系統同定法を発展させた他、多くの俊秀を育てられました。

神戸大学定年退職後に筑波へ戻られた後も、財団法人動物繁殖研究所監事、国立予防衛生研究所(当時)客員研究員として若い研究者を指導されました。さらに国際協力機構の専門家として中国、ウルグアイで実験動物施設の立上げや技術者養成など国際協力に貢献されました。

私が後藤先生と初めてお会いしたのは、家畜衛生試験場の主任

研究官として実験動物研究室に配属になった時でした。電子顕微鏡を用いた微細形態学の研究を行ってきた私にとって、全く異なる分野に移る不安一杯の転職でしたが、後藤先生の温かい人柄に救われました。身近に接していただいたのはわずか1年半でしたが、その後30年を越すご親交をいただき、多くのご指導を賜り、教育者、研究者の手本とし、後藤先生のような生き方をして行こう思ってきました。

後藤先生は胃潰瘍手術に始まり、肝炎、前立腺癌など様々な病気を経験され、晩年は関節リュウマチで苦しまれていました。葬儀で朗読された自分史を書かれるなど、最後まで何らかの創造的な仕事をされていて頭脳も明晰なままでしたが、1月初旬に体長不良のため入院され、急性骨髄性白血病との診断で、入院後1週間程で帰らぬ人となりました。

動物が好きで子供が好きな後藤先生は、奥様とともにお嬢さん二人を育て上げられ、今年誕生予定の曾孫を心待ちされていましたが、かないませんでした。

ここに後藤先生が生前になされた実験動物学への貢献、後輩へのご指導に心からの敬意と感謝を捧げ、ご冥福をお祈り致します。



(公益財団法人 実験動物中央研究所 提供)

コモンマーモセットの感染症 - 総論 -

京都大学 霊長類研究所
岡本 宗裕

はじめに

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*、以下、マーモセット) は広鼻猿類に属する小型のサルで、原産地はブラジル東部の熱帯雨林である。成熟個体の体重は200～500 g、体長は25～35 cmとラットとほぼ同じ大きさでありながら霊長類としてヒトと類似した特徴を持つことから、1960年代初頭より実験動物として神経科学、繁殖学、感染症学、行動学などの研究に使われてきた。マーモセットは、性成熟が早いこと、ケージ内での繁殖が比較的容易なこと、妊娠期間が約150日と短く年2回の繁殖が可能なこと、生涯産子数が40匹～80匹と非常に多いことなど、実験動物として不可欠な高い繁殖能力を備えている。また、これまで実験動物コロニー由来のマーモセットにおいて重篤な人獣共通感染症の報告はなく、マカカ属サル類で注意が必要なBウイルスについてもマーモセットの自然感染例は報告されていない。結核菌、赤痢菌、サルモネラ菌に対する感受性も低い。そして何より、サル類の中では小型で飼育や実験上の取り扱いが容易であることが、最大の利点とされている。熟練すれば無麻酔での保定も可能であり、高度な知能を持っているため比較

的簡単なトレーニングで実験が実施できる。また、自発運動量が多いため、行動観察が比較的容易である。このような利点から、近年その利用が急激に増えている。しかし、「飼育」という点からだけ見れば、マーモセットは一般に言われているほど飼育の容易なサル類ではない。

マーモセットは、好奇心が強い反面大変臆病で、ストレスに弱い。また、上述のように古くから感染症の研究に利用されてきたが、これはマーモセットが易感染性の動物であるからで、実際ウイルス、細菌、寄生虫等様々な病原体に対して強い感受性を示す。易感染性の理由は明らかになっていないが、主要組織適合抗原の多様性の低さが一因と考えられている。飼育下マーモセットの感染症の場合、マーモセット固有の病原体によるものは比較的少なく、その多くが他種の霊長類からの伝播によるものである。特に、ヒトに由来する病原体が非常に多く、飼育者・管理者は、一旦コロニーを清浄化しても再感染のリスクが常に存在していることを認識しておく必要がある。

ウイルス感染症

マーモセットには様々なウイル

スが感染することが知られている。GB virus Aのように一部のウイルスは野生のマーモセットにも感染しているが、重篤な症状を引き起こすウイルスのほとんどはヒトを含む他の霊長類のウイルスである。アルファヘルペスウイルスであるHuman herpesvirus-1 (HSV-1) は、ヒトの口唇ヘルペス等の原因ウイルスで、エンベロープを有する大型のDNAウイルスである。ヒトの場合、初感染後、不顕性感染のまま三叉神経に寄生し続け、体調の悪化やストレスなどのよって免疫力が低下したとき再活性化し、病巣が再発する。ヘルペス脳炎などの一部の症例をのぞき、通常は重症化はしないと考えられている。しかし、マーモセットに感染した場合、きわめて重篤な症状を引き起こす。ドイツのゲッティンゲンにある霊長類センターで起きたHSV-1のアウトブレイクでは、1家族8頭のマーモセットが3日間のうちにすべて死亡している。また、HSV-1の自然感染によるペットのマーモセットの死亡例もしばしば報告されている。近年、我が国においてもヒトからの伝播と思われるマーモセットの感染例が2例報告されている。一つ目の症例のマーモセットは、しばしば飼い主の唇をなめていたようで、明らかに飼い主からの伝播と考えられる。二つ目の症例は、ピグミーマーモセットの感染例で、同時に飼育していた3頭が発症している。両症例とも病状の進行は非常に早く、呼吸困難や流涎等の臨床症状が現れてから4日以内に死亡している。日本人の場合、60歳以上ではほとんどの人がHSV-1に感染しているとのデータもあり、マーモセット類を扱う際には細心の注意が必要である。

アルファヘルペスウイルスの *Herpesvirus tamarinus* とガンマヘルペスウイルスの *Herpesvirus saimiri* は、ともにリスザル (*Saimiri sciureus*) のウイルスである。こ

れらのウイルスは、本来の宿主であるリスザルには高度に適応しているためほとんど病原性を示さないが、マーモセットに感染することが実験的に証明されている。HSV-1と同様、マーモセットに感染した場合の病態の進行は非常に早く、極めて重篤な症状を引き起こす。同一の動物実験施設内に他の新世界ザルを飼育していない場合は過敏になる必要は無いが、リスザル等を飼育している一部の動物実験施設や動物園等では注意が必要である。

ヒトから感染するウイルスとしては、Parainfluenza virus (パラインフルエンザウイルス) 1, 2, 3と Measles virus (麻疹ウイルス) も重要である。パラインフルエンザウイルスは、パラミクソウイルス科のRNAウイルスで、主に1~3型がヒトの呼吸器感染症を引き起こす。3型は感染力が強く、ヒトでは1歳までに50%以上、3歳までにほとんどが感染する。成人では、症状は軽いか不顕性感染に終わることが多く、飼育者が感染に気がつかないこともある。マーモセットの症状は様々で、ほとんどの場合自然治癒するが、1歳以下の若齢個体では症状が重篤で、死亡することもある。

麻疹ウイルスは、HSV-1とならび最も注意を要するウイルスの一つである。麻疹ウイルスはヒトの麻疹の原因となるウイルスで、パラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属するRNAウイルスである。一旦マーモセットの飼育コロニーに侵入すると、エアロゾル等を介して個体間の伝播が容易に成立し、高い罹患率と致死率を示す。マーモセット、ワタボウシタマリン、セマダラタマリンの3種を飼育しているコロニーに麻疹ウイルスが蔓延し、6ヶ月の間に326匹が死亡したとの報告がある。我が国では、土着するウイルスによる感染が3年間確認されなかったことから、2015年3月、WHOは

日本を麻疹の「排除状態」にあると認定した。このような状況が維持されているなら、我が国の動物実験施設に飼育されているマーモセットへの麻疹ウイルス感染の可能性はきわめて低いと考えられる。しかし、2016年には、インドネシアで1型ウイルスに感染した男性が関西空港に帰国した際に、空港職員や医師に感染が広がった。また、同年、千葉県において別の型のウイルスの流行が起こっており、我が国は麻疹ウイルスフリーとは言えない状況である。これらのアウトブレイクを請け、京都大学霊長類研究所では、マーモセットの飼育室に入室する場合、飼育者・実験者・見学者を問わず、麻疹抗体価の確認を義務づけた。

細菌感染症

マーモセットの細菌感染も、ヒトを含む他種霊長類との直接または間接的な接触による場合がほとんどである。Enteropathogenic *Escherichia coli* および *Clostridium difficile* は、我が国のマーモセットコロニーにおいてきわめて重要な細菌であり、共に重篤な下痢を引き起こす。本特集において順次取り上げるので、詳細はそれらを参照いただきたい。

ヒトから感染する細菌としては、*Klasiella pneumonia* (肺炎桿菌) が重要である。*K. pneumonia* はグラム陰性桿菌で、ヒトの鼻腔、口腔、腸管の正常細菌叢に常在している。弱毒菌であるが、ヒトにおいてしばしば菌交代現象を起こし、呼吸器感染症、尿路感染症などの原因菌となる。院内感染の主要な原因菌の一つでもある。*K. pneumonia* がマーモセットに感染した場合、びまん性の腸炎・肺炎を引き起こし、感染率・死亡率ともにはかなり高いことが知られている。ブラジルの繁殖コロニーの事例では、感染動物には下痢と低体温症が認められ、全体の13%の動物が死亡している。病態の進行

はきわめてはやく、特別な臨床症状を示さずに急死する例も多い。このため、生前診断は極めて困難であり、死後の剖検による病変の確認と、病変部・血液からの*K. pneumonia*の分離が必要となる。*K. pneumonia*は、塵芥や飼育器具、作業者の手指等を介して伝播するため、感染を防止するためには、作業手順を遵守し、手指の消毒等を徹底することが重要である。

Bordetella bronchiseptica (気管支敗血症菌)は、グラム陰性の好気性の球桿菌で、感染性気管支炎の原因となる。マーモセットが感染した場合、はじめに両側性の膿性鼻汁の分泌が認められ、続いて発熱や呼吸困難の症状が認められる。その後は、なんの臨床症状も示さないまま、死亡することが多い。*K. pneumonia*同様、診断には、死後の剖検による病変の確認と、病変部からの原因菌の分離が必要となる。エアロゾルを介して伝播するので、一旦マーモセットに*B. bronchiseptica*の感染が起ると、急速にコロニー全体に感染が拡大する。*B. bronchiseptica*は、ネコ、イヌ、ウサギ、ブタなど哺乳類の気道に感染し、異種間でも相互に伝播する。ただし、ヒトには感染しないことから、他の哺乳類を飼育していない動物実験施設においては、感染のリスクは低いと考えられる。

寄生虫感染症

野生下のマーモセットでは、種々の寄生虫感染が知られており、野生から導入直後のコロニーでは時に死亡例を伴う重篤な症状を呈する寄生虫感染も認められている。*Trichospirura leptostoma*は、マーモセットの隣管に寄生する線虫で、過去には後述するMarmoset Wasting Syndromeの病因寄生虫と考えられていた。*Prosthenorchis elegans*はマーモセットの消化管に寄生する鉤頭虫の一種で、下痢や食欲不振の原

因となる。しかし、実験動物として確立された近年の繁殖コロニーでは、重篤な症状を呈するような寄生虫はほとんど認められない。一方で、人獣共通感染症の原因となる*Giardia lamblia*や*Cryptosporidium parvum*とされる寄生虫を保有している繁殖コロニーも未だに存在している。また、多くの繁殖コロニーにおいて、トリコモナス属原虫の感染が認められている。トリコモナス属原虫の病原性については、「無害である」とする説と「下痢の原因となる」という説があり、確定していない。これら原虫類については、正確な種同定を行うとともに、宿主特異性、実験動物コロニーにおける感染率等、今後明らかにしていく必要がある。

Marmoset Wasting Syndrome

マーモセットの疾病の中で最も飼育管理者・実験者を悩ませている疾病は、Marmoset Wasting Syndrome (MWS)であろう。MWSは、飼育下マーモセットにおいて高い罹患率を示す疾病で、慢性の下痢、貧血、低アルブミン血症を伴う持続的な体重減少により死に至る。有効な治療法はなく、発症した個体の50%~80%が死亡する。死亡した個体の病理学的所見は様々で、多くの症例で慢性の炎症性腸炎が見られるが、間質性腎炎、膵炎を伴うこともある。その病因については、感染症を含めた様々な面から検討されているが、未だに特定されていない。近年、MWSの診断法についての研究が進んでおり、いくつかの有効な方法が提案されている。

最近、京都大学霊長類研究所においてもMWSと思われる疾病が発生した。疾病は、同一飼育室から別の飼育室へと徐々に拡大していき、その拡散形態は感染症様であった。そこで、罹患動物の腸内細菌叢について、次世代シークエ

ンサーを用いて腸内細菌叢を調べたが、発症に結びつくような変化は確認できなかった。今後は、ウイルスや真菌等も視野に入れて、検討していきたいと考えている。

参考文献

- 1) 佐々木えりか(2009)コモンマーモセットのESの現状と課題LABIO21 35, 24-28
- 2) Bleyer M, Kunze M, Gruber-Dujardin Eva, Mätz-Rensing K. (2017) Spontaneous lung pathology in a captive common marmoset colony (*Callithrix jacchus*). Primate Biology 4, 17-25.
- 3) David JM, Dick Jr, ED, Hubbard GB. (2009) Spontaneous pathology of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) and tamarins (*Saguinus oedipus*, *Saguinus mystax*). Journal of Medical Primatology 38, 347-359.
- 4) Huemer HP, Larcher C, Czedik-Eysenberg T, Nowotny N, Reifinger M. (2002) Fatal Infection of a Pet Monkey with Human herpesvirus 1. Emerging Infectious Diseases 8, 639-641.
- 5) Imura K, Chambers JK, Uchida K, Momura S, Suzuki S, Nakayama H and Miwa Y. (2014) Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Two Pet Marmosets in Japan. Journal of Veterinary Medical Science 76,
- 6) Levy BM, Mirkovic RR. (1971) An epizootic of measles in a marmoset colony. Laboratory Animal Science 21, 33-39.
- 7) Ludlage E, Mansfield K. (2003) Clinical Care and Diseases of the Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). Comparative Medicine 53, 369-382.
- 8) Matz-Rensing K, Jentsch D, Rensing S, Langenhuyzen S, Verschoor E, Niphuts H, Kaup FJ. (2003) Fatal Herpes simplex Infection in a Group of Common Marmosets (*Callithrix jacchus*). Veterinary Pathology 40, 405-411.
- 9) Nakashima E, Okano Y, Mimi K, Takahashi R. (2013) Detection of Calprotectin and Apoptotic Activity in the Colon of Marmosets with Chronic Diarrhea. Journal of Veterinary Medical Science 75, 1633-1636.
- 10) Otovic P, Smith S, Hutchinson E. (2015) The use of glucocorticoids in marmoset wasting syndrome. Journal of Medical Primatology 44, 53-59.
- 11) Yoshimoto T, Niimi K, Takahashi E. (2016) Tranexamic Acid and Supportive Measures to Treat Wasting Marmoset Syndrome. Comparative Medicine 66, 468-473.



国際宇宙ステーション・ 日本実験棟「きぼう」での 動物利用研究の現状

宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・きぼう利用センター
白川 正輝

はじめに

生命が地球に誕生して以来、様々な進化の過程を経て、海から陸へ、陸から空へとその活動領域を拡大してきた。生命は、地球の表面に生存し、地球上での進化の過程で自ら精密で巧緻なシステムを作り上げた。生命の進化の延長線上にある我々人類は、発祥の昔から宇宙に興味を持ち、宇宙を調べ、宇宙を旅したいという思いを持ち続けてきた。

ロシアや米国は人類の活動領域を宇宙というフロンティアに拡大するため、宇宙開発の幕開け当初から実践的なアプローチを試みてきた。世界初の人工衛星「スプートニク1号」がソ連から打ち上げられたのは1957年10月であるが、11月には犬を搭載した「スプートニク2号」が、3年半後の1961年4月には、ユーリ・ガガーリンによる人類史上初めての有人宇宙飛行が行われた。ソ連に遅れをとったが、米国も1958年1月に米国初の人工衛星「エクスプローラ1号」を打ち上げ、3年4ヵ月後（1961年5月）にアラン・シェパードによ

る15分間の有人弾道飛行、1961年11月にチンパンジーの周回飛行（地球を1周以上周回する軌道）、1962年2月にジョン・グレンによる地球周回軌道での有人飛行を成功させている。

現在、既にロシアと米国の宇宙飛行士により、重力がない環境で1年程度連続滞在でき、適切な運動や管理を行えば地球上で再び生活できることが実証されているが、地球から離れた場合の放射線の影響や、哺乳類が繁殖できるかなど未知な部分は多い。生物が重力を既に進化の過程に取り込んでいる可能性もある（発生過程など）。人類の活躍の場を宇宙に広げることが科学的な根拠に基づき示すためには、宇宙環境が生命に対してどのような変化をもたらし、生命はどのように応えるのかという生物応答メカニズムを統合的に解明し、宇宙での有人活動や長期宇宙滞在における生体への影響を基礎的・生理学的に理解し、解明することが必要不可欠である。

このような視点から、我々は、宇宙での生命科学研究の方向性の

一つとして、重力というこれまでの進化の過程ではがすことができなかつたベールを取り去ることで、生命が本来備えている本質的な機能の解明につながる可能性に着目してきた。もう一つの方向性として、人類が宇宙に進出するという命題の下、ヒトの宇宙滞在はこれまで実証的に示されているが、より確実に、より長期に、地球から離れて滞在した場合のリスク低減等を目的とした研究を実施している。

現在、これらの知見に基づく3つ目の方向性として、宇宙で生じる生物の影響と地上の疾患や病態との類似性に着目し、宇宙のためだけではなく、地上の研究を加速・発展させることを目指した研究を重点的に推進している。

本稿では、これまでの各国の宇宙での動物を用いた研究を俯瞰し、国際宇宙ステーション (International Space Station : ISS) の日本の実験棟 (「きぼう」) における研究の現状を述べる。

宇宙飛行した動物たち

宇宙に動物や生物を打ち上げるには様々な制約を克服する必要がある。まず、宇宙に物資を打ち上げるには多くのコストがかかるため、打上げ質量を最小にする必要あり、限られた空間と資源の中で、生命維持を行う必要がある。また、ロケットでの打上げ時や地上への帰還時は、ロケットの振動、加速度、音響、搭載してから天候等により打上げが延期する場合の影響などを考慮する必要がある。例えば、現在のISSにおける動物実験の場合、最後 (打上げ直前) に宇宙船に搭載し、ISS到着後最初に取り出す計画としているが、動物が入った装置の引き渡しから軌道上での飼育 (実験開始) まで最長

で10日程度を要することを考慮した設計としている。

一方で、過酷な環境である宇宙空間で生物の生命を維持し、地上と変わらないレベルで状態を維持するためには、高度で信頼性の高い環境制御・生命維持機能が必要とされるため、有人宇宙船開発などに波及する技術としても重要と考えられる。そのため、宇宙開発の初期は、ヒトの代わりに犬やチンパンジーを用い、宇宙で動物が生命を維持できるか等が実証的に調べられてきた。有人の飛行が可能であることが確認された後は、宇宙放射線や重力影響評価のため、多様な生物 (昆虫、両生類、魚類、爬虫類、げっ歯類等) が打ち上げられてきた¹。現在では、科学的な成果とするためN数を確保することも必要であり、宇宙実験のリスクと制約を念頭に置き、適切なモデル生物が選ばれている。

表1はこれまでに日本の宇宙機関 (JAXA及びその前身のNASDA, ISAS) が開発した実験装置で打ち上げた生物を示す (文献2, 3等に基づく)。日本は初期から水棲生物等を用いた実験装置の開発を通じて、宇宙での生物実験システムに関する知見を習得し

表1. 日本の宇宙機関が開発した装置で打ち上げた個体生物 (文献2, 3等に基づく)

生物	フライト (ミッション等)	年	代表研究者	実験装置
コイ	STS-47 (FMPT)	1992	森 滋夫	前庭機能実験装置
ショウジョウバエ	STS-47 (FMPT)	1992	池永 満生	恒温恒湿保持装置
イモリ	STS-65 (IML-2) Space Flyer Unit	1994	山下 雅道	水棲生物飼育装置 SFU-BIO
		1995	山下 雅道	
メダカ	STS-65 (IML-2) Soyuz (ISS) Soyuz (ISS)	1994	井尻 憲一	水棲生物飼育装置 水棲生物実験装置 蛍光顕微鏡観察容器
		2012	工藤 明	
		2014	工藤 明	
キンギョ	STS-65 (IML-2)	1994	高林 彰	水棲生物飼育装置
ガマアンコウ	STS-90 (NeuroLab) STS-95	1998	S. ハイネシュタイン	海水型水棲生物実験装置
		1998	S. ハイネシュタイン	
ネムリユスリカ	Soyuz (ISS)	2014	V. シチョフ	顕微鏡観察容器
ゼブラフィッシュ	Soyuz (ISS) SpaceX-13 (ISS)	2014	瀬原 淳子	水棲生物実験装置
		2017	瀬原 淳子	
線虫	STS-129 (ISS) SpaceX-5 (ISS) SpaceX-6 (ISS) SpaceX-6 (ISS)	2009	東谷 篤志	細胞培養装置容器
		2015.1	東谷 篤志	
		2015.4	本田 陽子	
		2015.4	東谷 篤志	
マウス	SpaceX-9 (ISS) SpaceX-12 (ISS)	2016	高橋 智	小動物飼育装置
		2017	大野 博司・平野 久	

てきたが、哺乳類 (マウス) の打上げは2016年が最初となる。

宇宙でのげっ歯類を用いた実験環境の状況

図1は、これまでのげっ歯類の宇宙への打上げ実績 (匹数) を示す。NASAは、スペースシャトル (Space Transportation System : STS) を用いた最長2週間程度のフライトにおいて、初期はラットを重点的に打ち上げている。特に1998年のSTS-90では、米国NIHと共同で生命科学実験を重点的に実施したニューロラボミッションとして、新生ラットを含め170匹程のげっ歯類を打ち上げている。

米国科学アカデミーは、2011年に、スペースシャトル退役後のISSの利用を含む10年間の宇宙での科学研究に関するNASAの活動計画に対し、学術コミュニティからの提言をDecadal Surveyとしてとりまとめた。この中で、げっ歯類を用いた研究や人工重力による宇宙飛行リスク対策法確立の必要性が示された。

この提言を踏まえ、NASAはスペースシャトル時代のマウス・ラット飼育装置 (Animal Enclosure Module : AEM) を再利用する方針とした。スペースシャトルで

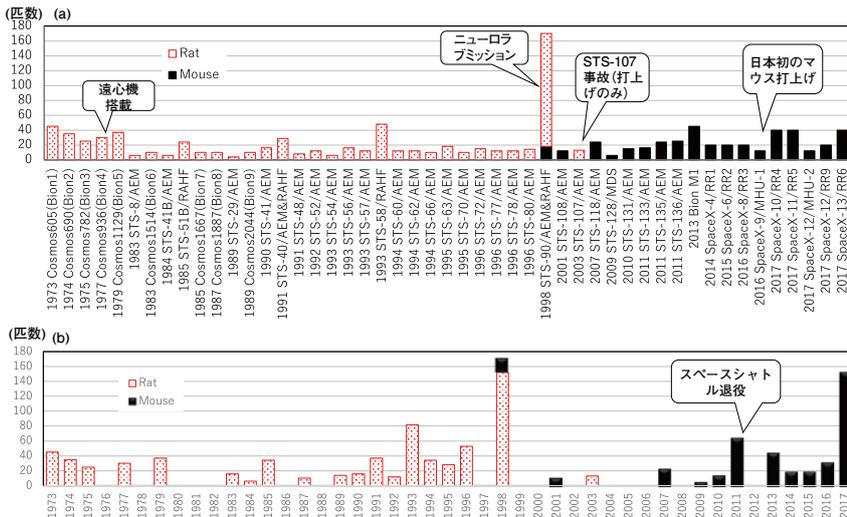


図1. ラットとマウスの宇宙への打上げ実績(2017年末まで)
(a) ミッション毎、(b) 年毎の匹数。(JAXA調べ)

は、打上げから軌道上実験、帰還まで同一の装置での飼育が可能であり、帰還後も数時間程度で取り出すことができたが、その退役後は、無人の宇宙船での打上げ・帰還となった。特に帰還便は頻度が少なく、フロリダ沖の海上に着水する。この場合、研究者の手に動物が渡るまで着水から2日程度要し、地上の重力への再適応など重力に着目した実験系としては課題が生じる。そのため、軌道上でマウスに対する実験操作ができるようにするなど、新たな整備が必要となった。これらにより、NASAは2014年以降マウスを用いたミッション (Rodent Research: RR) を精力的に実施している。

ロシアは、BIONという生物実験に特化した地球周回衛星を利用したミッションを継続的に実施している。2013年にはマウス (C57BL/6N オス) 45匹を打ち上げたが、機器トラブルや群飼いの影響で16匹 (36%) が生存帰還した⁴。また、1977年に遠心機を搭載し、18日間の人工重力実験を実施しているが、その後、2016年のJAXAのミッションまで、軌道上での哺乳類に対する遠心機 (人工重力) の利用は行われていない。

イタリアは、米国との協力により2009年に6匹のマウス (C57BJ10野生型オス3匹、PTN-Tgオス3匹) を打ち上げ、約90日の長期の飼育をISSの「きぼう」船内 (米国が利用権を有するエリア) で実施しており、半数を生存帰還させることができた⁵。

JAXAは、2011年に「きぼう」の2020年までの利用の方向性について外部諮問委員会を設置して検討した。その中で、「きぼう」の利用成果を高め地上社会に還元するためには、JAXAが主体的にマウス等を利用した研究を実施できる環境が必要との提言を頂き、小動物飼育装置の開発に着手した。2016年に日本として初めてマウスを利用したミッションを実施した (装置の詳細は文献6, 7参照)。その結果、これまでは上述のとおり長期 (30日以上) の宇宙での飼育後の生存帰還率は50%以下であったが、12匹のC57BL/6J (オス) の打上げ、長期間 (35日間) の軌道上人工重力環境と微小重力環境での同時飼育、及びその後の全数の生存帰還を達成した⁷。また、2017年には2回目のミッションも成功裏に完了し、実験目的に沿った解析が可能な見込みである

とともに⁸、実験系の安定性、再現性も確認できた。

これらのNASAやJAXAの重点的なマウス利用研究の推進により、2017年は、1998年に次ぐ匹数のげっ歯類が宇宙に打ち上げられた。今後も、NASAとJAXAは継続してマウスを利用した軌道上での研究を推進していく方針である。

JAXAの小型魚類・小動物利用研究

JAXAは、従来、スペースシャトル等の実験機会を活用し、実験装置の開発や運用、宇宙飛行士による実験操作等に関する技術を蓄積してきた (表1)。2008年に「きぼう」の船内実験室と実験装置が打ち上がった後は、独自に長期間利用できる研究環境として、様々な「きぼう」の利用を探索的に推進し成果創出を図ってきた。また、脊椎動物のモデル生物として、水棲生物を対象とした実験装置など、他国にないユニークな実験環境を整備し、メダカやゼブラフィッシュの長期 (30~60日) の実験や蛍光顕微鏡を用いた軌道上でのメダカのライブイメージング等の実験を行うことで、骨代謝や筋萎縮に関する研究を推進してきた。

これらの探索フェーズの利用成果を踏まえ、JAXAは2017年に今後の「きぼう」利用成果の最大化を図るための「きぼう利用戦略」を策定し⁹、きぼう利用を重点的に推進する分野について、幅広いユーザに開かれた研究環境を提供するプラットフォームとして位置づけた。小動物を利用した研究については、宇宙で生じる骨・筋量の急速な減少が地上の加齢に伴う現象の加速モデルとなり得る可能性、また、超高齢化社会に向け、健康寿命延長などの課題に貢献できる可能性を示すため、「加齢研

究支援プラットフォーム」として位置付け、重点的に推進している。

最後に

本稿では、これまでの宇宙での動物を用いた研究の歴史や現状を述べた。

日本政府は、2015年に、ISSの2024年までの運用への日本の参加継続を決定するとともに、国際協力による成果の最大化を目指し、ISS計画に係る日米協力を促進するための新たな枠組みを構築した。JAXAとNASAは、この日米協力を実行するために、両機関がそれぞれ特徴のあるマウスミッションをISSで実施していることを踏まえ、双方が取得したマウス組織の交換等の協力を行っている。また、JAXAのみが有する遠心機等を利用する研究環境と、NASAのみが有する研究環境の相互利用などを

検討している。

ISSは将来の月や火星への有人探査に向けた技術開発や研究の場として活用されているが、JAXAの遠心機は、哺乳類に対し長期の低重力環境の影響を実際に調べることができる唯一の研究環境であり、将来の有人探査に向けたリスク評価や重力変化に対する基礎データ取得等が期待されている。今後、これら研究環境が我が国の生命科学・医学研究を推進するプラットフォームとして活用されるとともに、国際的には、将来の有人探査に向け、JAXAユニークな研究環境が国際間での主導的な研究推進に活かされることを目指したい。

参考文献

1. 高沖. 「宇宙実験のモデル動物-過去の事例と今後の選択」, Biological Sciences in Space, Vol. 21, No.3, 76-83, 2007.

2. 井口 (監修). 「我が国の宇宙実験—成果と教訓—」, 日本マイクログラビティ応用学会誌, Vol. 22, Suppl., 2005.

3. JAXA ホームページ. 「生命科学分野利用テーマ一覧」 <http://iss.jaxa.jp/kiboexp/field/scientific/#life>

4. Andreev-Andrievskiy, A. et al. Mice in Bion-M 1 space mission: training and selection. PLoS ONE 9, e104830, doi: 10.1371/journal.pone.0104830, 2014.

5. Cancedda, R. et al. The Mice Drawer System (MDS) experiment and the space endurance record-breaking mice. PLoS ONE 7(5), e32243, doi: 10.1371/journal.pone.0032243, 2012.

6. 白川, 他. 「宇宙での小動物飼育について」, LABIO 21, 29-34, Apr. 2017.

7. Shiba et al. Development of new experimental platform 'MARS' — Multiple Artificial-gravity Research System—to elucidate the impacts of micro/partial gravity on mice. Scientific Reports, 7 : 10837, doi: 10.1038/s41598-017-10998-4, 2017.

8. JAXA ホームページ. 「第2回マウス長期飼育ミッションの終了後3か月速報」 http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/171228_mouse2.html

9. JAXA ホームページ. 「きぼう利用戦略」 <http://iss.jaxa.jp/kiboexp/strategy/>

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▶

〒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>



オリエンタル酵母工業株式会社
 バイオ事業本部

マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的解析

工藤 崇¹、岡田 理沙¹、篠原 正浩²、浅原 弘嗣²、芝 大³、白川 正輝³、高橋 智¹

1：筑波大学 医学医療系解剖学発生学

2：東京医科歯科大学 医学部システム発生・再生医学

3：宇宙航空研究開発機構 有人宇宙技術部門・きぼう利用センター

はじめに

地上から400km上空に建設された巨大有人宇宙実験施設である国際宇宙ステーション(International Space Station; ISS)に設置された日本の実験棟「きぼう」は、2008年から様々な研究に利用され、微小重力環境を利用した生命科学分野では培養細胞、線虫、水生生物および植物を用いて多数の実験が実施されてきた。2016年に初めての日本主導のマウス実験が実施され、打上げた12匹すべての生存回収に成功した。本稿では、今回の宇宙実験におけるマウス飼育の実情とマウス実験の初期データについて紹介する。

これまでのマウスを利用した宇宙実験

環境変化を感知して適応することが生物の生存にとって重要であり、一定の重力は、地球上のほとんどの生物の進化を通じて共有している要因のひとつである。生物が重力にどのように反応するか、また、生物が宇宙環境に適応できるかどうかを証明するた

めには、高等生物であるマウスを使用した宇宙実験は重要な研究手段になる。他国におけるマウスの宇宙実験は、アメリカ航空宇宙局(NASA)で開発されたマウス・ラットの飼育装置Animal Enclosure Moduleが1983年の開発以来、20回以上スペースシャトルにて実行されている。ただし、現在はスペースシャトルの運用廃止によりISSでのマウス実験が進行している。ロシア連邦宇宙局では無人宇宙船Bion-M1を利用したマウス実験が2013年に実施され、今後も継続的な実験実施を目指している。イタリア宇宙機関は、Mouse Drawer Systemというマウス飼育装置を開発して、2008年には、きぼうを利用したマウス実験を実施している。日本の研究者もサンプルシエアによりマウスの解析に参加しているが、ロシア・イタリアの宇宙実験もハードウェアのトラブルで生存回収率は低く、飼育環境の完全な制御が重要であることが示された。これまでの宇宙飼育マウスの実験では、神経、筋肉、骨の生理学などの生物

医学的適用に関して重要な知見を提供しているが、科学的証明をするための実験の質を維持することは難しく、実験結果としてケースレポートとしてしか評価できないことが多かった。さらにこれらの宇宙実験に対する対照実験は、宇宙ではなく地球で実施されていたために、重力以外でも、宇宙放射線、微生物環境、対流の不足など様々な条件が地上と宇宙環境では異なってしまう。さらに、宇宙船の発射および帰還フェーズ中の振動や衝撃を経験する。従って、地上で実施されるマウス実験を1gの対照群として設定することは微小重力の影響の明確な同定を妨げる可能性が考えられた。そこで、JAXAは、宇宙で人工重力をつくるための新しい実験プラットフォームを開発に取り組んだ。

ハードウェア開発および宇宙実験

動物実験を実施するためには、できるだけ同じ飼育環境、マウスの匹数、様々なコントロール、そして新鮮なサンプルの採取など様々な条件が必要である。宇宙実験を実施する上で、その条件をで

きるだけ克服するような実験デザイン、実験装置を作製する必要があった。マウス実験の場合は、マウスの輸送装置、飼育装置および長期飼育維持のメンテナンス方法の開発である。過去の諸外国の宇宙実験を参考に修正点を挙げ、改良した実験装置の開発をおこなった。また、JAXAは既に軌道上遠心機付恒温層 (Cell Biology Experiment Facility ; CBEF) を開発してきぼう内で運用しており、このCBEFに飼育装置を組み込むことにより、人工重力環境下によるマウス飼育が可能であると考へた。詳細な解説は、同誌のNo.68, 29-34に掲載しているのを見ていただきたい。平成24年度「きぼう」利用テーマ重点課題「マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的評価: Mouse Epigenetics」が筑波大学とJAXAを中心に開始された。これは、初めての日本発のマウス実験プロジェクトであり、宇宙環境におけるマウス各組織の遺伝子発現、エピジェネティック制御とそれらの次世代への影響を解析するのが目的であった。プロジェクト発足時に作製した、このプロジェクトの内容を集約したデカールを図1に示す。宇宙空間で浮遊するマウスは微小重力環境や宇宙放射線等の影響を受けて、そのマウス由来の精子のエピゲノム変化が次世代に引き継がれること、将来の月や火星での宇宙活動の可能性を意味する。

開発された小動物飼育装置(HCU: Habitat cage unit) は、今までの課題を克服するために以

下の装備に最先端の技術が採用され、実際のマウスを使用した地上予備実験を実施することによってブラッシュアップされていった。

1) 遠心分離機に設置することによる人工重力環境下での飼育: CBEFには上段に微小重力区画、中段に人工重力区画(遠心装置)の各区画に6台のHCUを設置することが可能で、合計12匹のマウスの飼育が可能である。

2) 個別飼育: これまでの他国の宇宙実験では、複数のマウスが同居する群飼育であったため個々のマウスの状態を観察することは困難で、雄の場合は特に喧嘩しやすく、その後の解析に支障を来す。HCUは、個別飼育用の装置であり個体識別に間違えを生じないものである。

3) ワイパ付きのカメラ: 今までカメラ付きの飼育装置で内部観察を試みられたが、長期飼育の場合はレンズの汚染により画像が不鮮明になり観察ができなかった。今回は、個別飼育であることとワイパ付きのカメラを搭載することで汚染時に清掃することが可能になった。(参考論文1のSupplemental Video #6を観察していただきたい。)これにより今まで観察できなかった宇宙空間でのマウスの行動を鮮明に観察することが可能になった。この画像データはダウンリンクで地上に送られ、獣医師によるマウスの健康確認にも利用された。

4) 給餌装置、給水装置: 宇宙空間では通常のペレット飼料は使用できないので固定餌の押出しによる



図1. 「きぼう」利用テーマ重点課題「マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的評価」プロジェクトの内容を示したデカール

自動給餌カートリッジが開発された。給水も自動装置であり、故障などの緊急時には水ゲルを導入するための容器も用意された。実際の宇宙実験において給水装置のエラーが生じ、水ゲル投入により給水の維持を実施した。

5) 換気および糞尿の処理: 飼育装置内空気換気は、個々のHCUに装備されている換気ファンでおこなわれ、温度、湿度、二酸化炭素およびアンモニア濃度も管理されている。一般的な飼育には床敷きが使用されるが微小重力空間では使用できない。尿などの液体は、装置の壁に吸水シートにより排除され、糞などの固体は、装置の底面に空いている円形の穴へ換気ファンからの風力により排泄物回収器へ移動する。(参考論文1のSupplemental Video #5を観察していただきたい。)宇宙飛行士の作業時間が限定されているために、ケージ内清掃、餌交換、補水等の作業はできるだけ少なくなるように工夫されている。その他にも様々な工夫に加えたHCUによって宇宙空間でのマ

ウス飼育が実施された。参考論文1のSupplemental Videoには、宇宙空間においてマウスの寝姿を初めて見ることが可能となり、当初危惧された、飼育スペースの狭さが、睡眠時や食事時に有利であるように見られた。この成功は、他国からの興味も大きく、国際的な宇宙探索目的地として、地球と重力が異なる月（地球のおよそ1/6）や火星（地球のおよそ1/3）が挙げられているが、その宇宙実験についても有用なハードウェアであり、この日本独自の技術や発明が活躍できることが期待される。

マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的評価：Mouse Epigenetics

宇宙実験と地上実験の成果を統合し、重力環境変化における遺伝子発現および遺伝子修飾に関して、生命が1g地球環境上で進化、適応してきたメカニズムを遺伝子発現およびエピゲノムの観点から明らかにすることを目的に、筑波大とJAXAを中心に複数の大学、研究機関が共同研究者として2013年度から6年間のプロジェクトが開始された。宇宙で飼育されたマウスは、地上に帰還してから解剖され、免疫系、生殖系、内分泌系、循環器系、神経系、骨系、前庭系、代謝系、骨格筋系に分け、それぞれの専門の共同研究者により現在解析中である。

宇宙環境におけるマウスの各臓器の遺伝子変化および生殖細胞に対する影響の評価が本プロジェクトの2大テーマである。

1) RNA シークエンスにより遺伝

子発現を網羅的に解析するとともにヒストン修飾等のエピジェネティクスを解析し、宇宙滞在による生体への影響の解明を目指している。

2) 回収した精子を使って、体外受精により次世代を作製し、そのマウスに受け継がれた宇宙飼育環境飼育の影響を遺伝子発現レベルで解析する。精子形成サイクルは約35日間のため、今回のマウスの精子の大半は宇宙環境に曝露されたものであり、次世代への影響を評価できると考えている。

いずれの解析も新鮮な材料が必要であるが、すべてのマウスが生体回収することによって実現可能となった。2016年実施の宇宙へのマウス打上げまでに、開発された飼育装置の生物適合性試験、短半径遠心機によるコリオリ効果の影響、打上げ回収装置と飼育装置とを本番と同じ時間で飼育しその影響を観察する組み合わせ試験、遠心装置を利用した過重力実験や尾部懸垂実験などの解剖フローチャート作成を兼ねた地上予備実験等を実施して本番に挑んだ。その際に得られた結果を元に論文発表しているのもを参考にさせていただきたい(2-6)。2016年8月にISSにおいて12匹のマウス（人工重力群（Artificial gravity；AG,1g）と微小重力群（Microgravity；MG）それぞれ6匹ずつ）の35日間の飼育を実施した。その期間におけるマウスのメンテナンスは、宇宙飛行士とJAXAの運用管制チーム、獣医師を含むマウス健康管理チーム、実験装置開発チームが

マウスの健康状態や装置の健全性を24時間体制で観察、管理支援することで、世界初の全個体生存帰還が実現した。帰還したマウスは、研究施設に運ばれてマウス解剖チームによって身体所見、簡単な行動実験の後にあらゆる臓器を採取した。検体は、日本の各臓器専門の共同研究者に送られ、遺伝子発現解析を軸に宇宙マウスの表現型解析が進行中である。

高齢化社会を迎えている我が国の問題のひとつである廃用性筋萎縮や加齢性筋肉減弱症、サルコペニアの筋萎縮メカニズムをこの宇宙マウスによって解明できるかもしれない。骨格筋の解析としては、まず抗重力筋であるヒラメ筋の解析が進んでいる。ヒラメ筋は、マウス尾部懸垂実験において筋萎縮を生じ、分子メカニズム解明のための材料として最も使用されている。まず、宇宙実験においてMG群とAG群の後肢骨格筋重量の変化を測定した。12匹のすべてのマウスのMG群とAG群のヒラメ筋および腓腹筋重量を比較しても有意な差が得られなかった。これらの重量は、マウスの体重によって標準化するが、数匹で明らかな体重の減少が見られた。そこでハードウェアの異常について検証したところ、体重の減少が見られたマウスでは、水供給装置のエラーが見つかった。そこで、それらのマウスを除外して再計算した結果、MG群ではAG群のマウスと比較して、有意な重量の低下が見られた(図2A)。また、これらの微小重力環境による変化は、AG群と

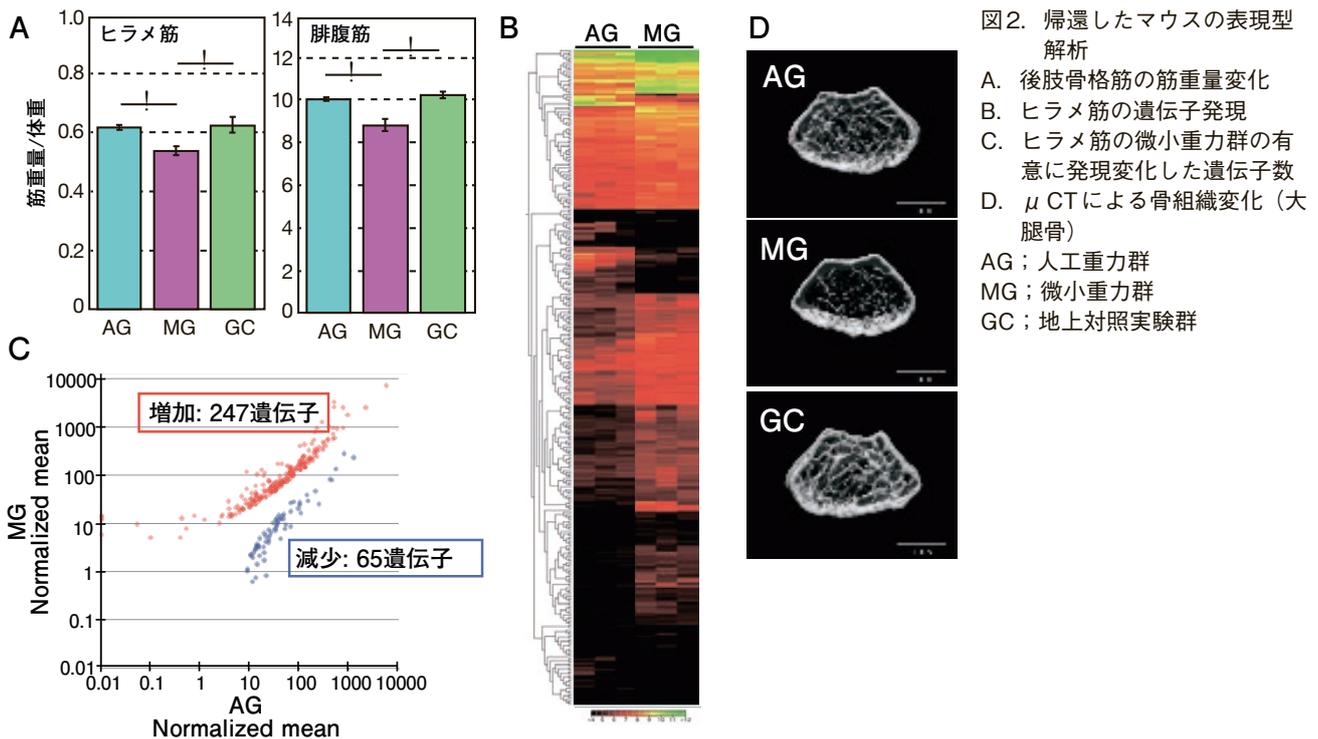


図2. 帰還したマウスの表現型解析

- A. 後肢骨格筋の筋重量変化
 - B. ヒラメ筋の遺伝子発現
 - C. ヒラメ筋の微小重力群の有意に発現変化した遺伝子数
 - D. μ CTによる骨組織変化(大腿骨)
- AG; 人工重力群
MG; 微小重力群
GC; 地上対照実験群

別時期に実施された地上対照群 (Ground control; GC) とほぼ同等であったことから、AG群の設定目標を満たしていることが証明された。つづいて、正常な飼育環境下のマウスのヒラメ筋のRNAシーケンスの結果から図2Bのようなそれぞれの飼育群に特異的な発現パターンの遺伝子の抽出に成功した。図2Cに示したMGで発現上昇した247遺伝子および減少した65遺伝子について、これらが筋萎縮に関連する遺伝子であるかどうかは、細胞株を用いた解析および遺伝子改変マウスの表現型解析より現在検証している。

骨格筋同様に重力の影響を受ける組織として骨組織があり、宇宙飛行中の骨量減少は深刻な問題である。 μ CTの解析により、顕著な骨量の低下および構造変化がMG群で観察された (図2D)。また、骨格筋と骨の両方でAG群とGC群の比較では、ほとんど違い

は見られなかった。

宇宙環境飼育による様々なストレスの改善のために環境適応反応が誘導され、それが次世代に引き継がれるかを検証するために、まずは採取した精子を直ちに体外受精により次世代の作製を試みた。精巣および精巣上体の重量は3群の比較で変化は見られなかった。また、体外受精により3群ともに無事に仔マウスは誕生し、成獣に成長した。これは、宇宙環境飼育下においてオスの生殖機能に影響を与えないことを示唆している。

以上の初期データからも今回のマウス宇宙実験の成功とデータの信用性のための検体数の確保の重要性が示された。2024年まで日本のISS運用延長への参加が決定した。今後も「生命科学」「宇宙医学」「物質・物理科学」などの様々な研究分野できぼうを利用した実験が実施予定で、日本の科学発展に大きく貢献することが期待される。

参考文献

- 1) Shiba D et al, Research System-to elucidate the impacts of micro/partial gravity on mice. *Sci Rep.* 2017 7(1): 10837. doi: 10.1038/s41598-017-10998-4.
- 2) Ishikawa C et al, Effects of gravity changes on gene expression of BDNF and serotonin receptors in the mouse brain. *PLoS One.* 2017 12(6): e0177833. doi: 10.1371/journal.pone.0177833.
- 3) Morita H et al, Impact of a simulated gravity load for atmospheric reentry, 10 g for 2 min, on conscious mice. *J Physiol Sci.* 2017 67(4): 531-537. doi: 10.1007/s12576-017-0526-z.
- 4) Shimbo M et al, Ground-based assessment of JAXA mouse habitat cage unit by mouse phenotypic studies. *Exp Anim.* 2016 May 20;65(2): 175-87. doi: 10.1538/expanim.15-0077.
- 5) Tateishi R et al, Hypergravity Provokes a Temporary Reduction in CD4+CD8+ Thymocyte Number and a Persistent Decrease in Medullary Thymic Epithelial Cell Frequency in Mice. *PLoS One.* 2015 Oct 29;10(10): e0141650. doi: 10.1371/journal.pone.0141650.
- 6) Morita H et al, Feasibility of a Short-Arm Centrifuge for Mouse Hypergravity Experiments. *PLoS One.* 2015 10(7): e0133981. doi: 10.1371/journal.pone.0133981.

(日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)

はじめに

行動遺伝学において、マウス・ラットなどの小型ほ乳類を用いた研究は精力的に進められてきた。特にマウスにおいては、行動の表現型から遺伝子を探す順遺伝学が発展し、さらにES細胞を使って遺伝子をノックアウトする逆遺伝学の技術も開発され多用されてきたことから、行動と遺伝子の関係を調べる研究は大きく進展した。後者では、神経系で発現している遺伝子をノックアウトし、その結果生じる表現型異常を詳細に調べることで、遺伝子機能を分子レベルで解析することに結び付いてきた。このように、様々な技術の進歩とともに、行動に関わる遺伝子の研究は目覚ましく進歩したと言える。一方で、マウス系統差をもとに、行動に関わる遺伝子を明らかにする試みは困難を伴ってきた。マウスの系統差はヒトの個人差に対応すると考えられ、こうした形質は多因子、つまり多数の遺伝子により影響を受ける量的形質である。そのため、個々の遺伝子の効果が小さいことにより遺伝子同定が難しくなっていると考えられるが、まだ全体像の解明には至っていない。しかし、こうした系統差に関わる遺伝学的研究も近年大

きく進展しつつある。その中で、系統差の解析には一般的に使用されている実験用系統のみならず、野生マウスに由来する野生系統も使用することで大きな発展に寄与してきた。そこで本稿では、個人差を研究する上で多様性のモデルとなる野生系統に関して紹介する。さらに、野生系統から遺伝的に多様な集団を作製し、従順性に関する選択交配を組み合わせることで、動物家畜化に関わる遺伝学的解析を進めた試みを紹介する。

実験動物としてのマウス

マウスの近交系統は、1909年にDBA系統が樹立されたのが最初であり、2018年2月時点で国際的な組織であるInternational Mouse Strain Resource (IMSR)に登録されている近交系統数は510種類に及ぶ⁽¹⁾。近交系統は、同じ兄妹の中での交配を20世代以上繰り返すことでゲノム上の98.7%がホモ化したものであり、近交系統内においては雌雄差を除き遺伝的に均一な集団となっており安定した表現型がみられる。近交系統内でみられるばらつきは環境要因により生じ、そのばらつきを越えて系統間でみられる違いは遺伝的要因により生じ

ていることを示している。近交系統は、これまでに遺伝学のみならず様々な研究で使用されており、生命科学において多くの知見をもたらしてきた。しかし、これらほとんどの実験用系統は、もともと西欧の国々で愛玩用に飼育されていた比較的小さなマウスコロニーをもとにしてつくられており、遺伝的には多様性が低いと考えられる。実際に、実験用マウス系統についてマイクロサテライトマーカーを用いて遺伝的な多様性を調べた結果から、それらは遺伝的に近い関係にあることが示されている^(2,3)。このような実験用系統間における遺伝的多様性の低さは、表現型レベルでの系統差を見いだす際に障害となる。更に行動に関しての問題点としては、実験用マウスは野生マウスに比較すると明らかに俊敏さに劣り、低い不安様の行動を示す。このように、実験用系統はヒトによる飼育下に長くおかれて繁殖を続けたことで、ヒトにとって扱いやすく繁殖の容易なマウスに変化してきたと言える。

野生マウスとそれに由来する近交系統

このような実験用系統が盛ん

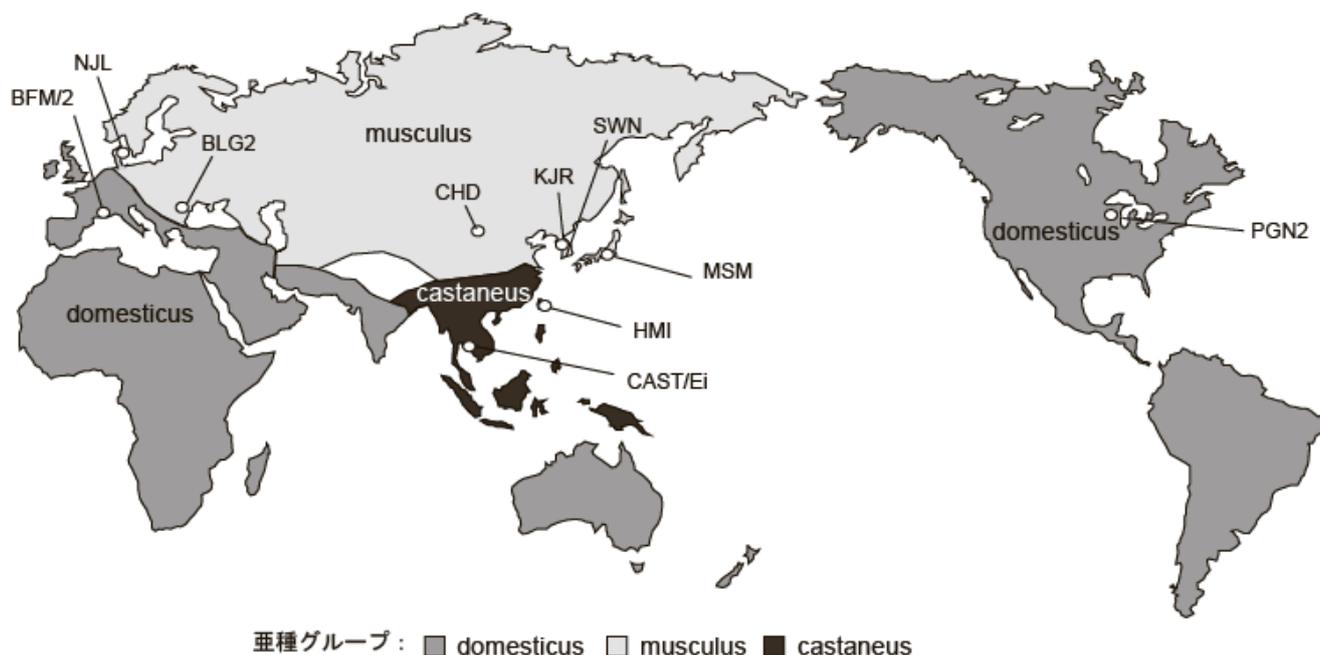


図1. 野生マウス亜種の地理的分布と野生由来マウス系統の捕獲地を示す。domesticus: domesticus subspecies group, castaneus: castaneus subspecies group, musculus: musculus subspecies group.

に研究に使用される一方で、野生マウスに由来する近交系統を研究に用いる試みも多数進められている。そもそも野生マウスとはどのようなものであろうか。まずマウスの分類について紹介する。野生のマウス (*Mus musculus*) は世界各地に生息している。種としての起源は数百万年前のインド・中東地域にさかのぼると考えられているが、その後は繁殖と移

動を行い、ヒトと共に現在のような世界中の隅々にまで生息域まで拡大したと考えられている。移動に伴い *Mus musculus* は遺伝的に異なった多様な亜種へと分化をとげていった。現在の野生マウスは、遺伝的な特徴から大きく3つの亜種グループに分けられると考えられている(図1)。西ヨーロッパを中心に生息し、現在ではアメリカ大陸、アフリカ、オー

ストラリアへと生息域を拡大した domesticus group, ユーラシア大陸を北欧と東欧から東アジアまで幅広く生息する musculus group、東南アジア地域に生息する castaneus group である⁽⁴⁾。これらの亜種グループは、更に生息する地域毎に多様な地理的分化をとげ、多くの分類学上の亜種へと細分類されている。国立遺伝学研究所にいた森脇和郎らは、こうした野生マウスをもとに新しく野生系統を樹立した。その後これら一連の系統は Mishima バッテリーと呼ばれている^(5,6)。Mishima バッテリーのリストとその地域的由来を表1と図1に示す。このような野生マウスをもとに樹立された近交系統は、系統間で進化レベルでの大きな遺伝的差異を有しているために、遺伝的多型に富み表現型としても新しい形質の発見につながると期待されている^(2,7)。更に、野生由来のマウス系統はヒトによる積極的

Strain name	Subspecies group	Place of collection	Origin
C57BL/6J	domesticus		Fancy mice
PGN2/Ms	domesticus	Pigeon, Ontario, Canada	Wild mice
BFM/2Ms	domesticus	Montpellier, France	Wild mice
HMI/Ms	castaneus	Heimei, Taiwan	Wild mice
CAST/Ei	castaneus	Thailand	Wild mice
NJL/Ms	musculus	Northern Jutland, Denmark	Wild mice
BLG2/Ms	musculus	General Toshevo, Bulgaria	Wild mice
CHD/Ms	musculus	Chendu, China	Wild mice
SWN/Ms	musculus	Suwon, Korea	Wild mice
KJR/Ms	musculus	Kojuri, Korea	Wild mice
MSM/Ms	musculus	Mishima, Japan	Wild mice
JF1/Ms	musculus	Japan *	Fancy mice

表1 Mishima バッテリーの野生系統と実験用系統

* JF1 はデンマークで Japanese mouse として飼育されているのが見つかり、それを遺伝研に導入し近交化した。その後の解析で遺伝的には日本産野生マウス MSM と近いことが分かっている⁽⁷⁾。

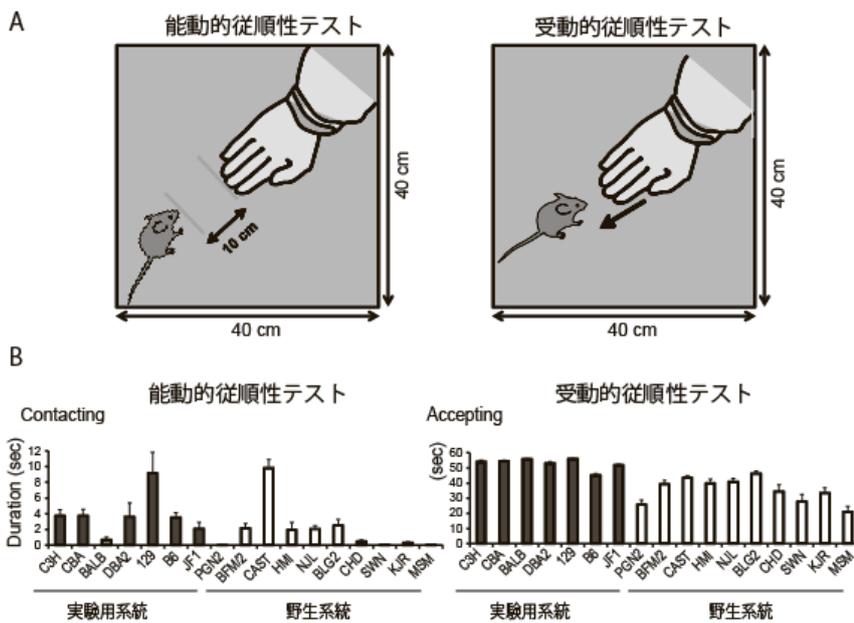


図2. 従順性を測定する行動テストとそれによる系統間比較。A: 能動的従順性テスト (左) と受動的従順性テスト (右)。B: 能動的従順性テスト (左) と受動的従順性テスト (右) における接触時間の系統間比較。グラフの黒い柱は実験用系統、白い柱は野生系統を示す。

な愛玩化の選択を受けていない点も行動研究という点からは重要である。

Mishimaバッテリーを用いた行動の系統比較

我々は、Mishimaバッテリーが保有する遺伝的多様性に着目し、これらの野生マウス系統といくつかの実験用系統を用いて行動形質の系統間比較を行ってきた^(2,5,6,8,9)。表現型としてはこれまでに、ホームケージ活動量テスト、明暗箱テスト、受動的回避反応テスト、能動的回避反応テスト、ホットプレートテスト、テールフリックテスト、カプサイシン感受性テスト、オープンフィールドテストなど各種の行動テストを用いて、各系統の行動を調べてきた。その結果、野生系統と実験用系統間での違いと共に系統間で大きな行動多様性がみられた。

このように、Mishimaバッテリーは行動形質の系統差を調べるうえで有効なリソースであることが分かった。

次に、我々は、野生系統が顕著な行動の系統差を示すとともに野生マウス本来の行動特性を示すという特徴をもつことを利用し、行動の遺伝学的解析を進めてきたので、その例を紹介する。

従順性の解析と系統間比較

ヒトはこれまでにさまざまな動物種を家畜化し、それらの動物を生活に役立ててきた。したがって、動物家畜化のメカニズム解明は、今後新たな家畜動物の開発や改良などを行う上で重要な課題である。動物家畜化において重要な要素の一つに従順性があり、それは「ヒトに触れられてもそれを避けなくなる性質」(受動的従順性)と「ヒトに自ら近づいていく

性質」(能動的従順性)に分けることが出来る⁽¹⁰⁾。しかし、受動的従順性と能動的従順性を区別して定量化する方法は、代表的な実験動物の一つであるマウスにおいてさえも確立されていなかった。そこで我々は、マウスを用いてこれら二種類の従順性を区別して定量化する行動テストを考案した。能動的従順性テストでは、マウスを入れたオープンフィールドにそっと手を入れ、底のところから少し指を動かしつつマウスから約10センチの距離で待ち、この手に対してマウスが自ら近づいてくるかどうかを調べる(図2)。受動的従順性テストでは、同様にオープンフィールドに手を入れ、今度はマウスの身体に触れるまで手を近づけ、この触れられる状態をマウスがどの程度許容できるのか調べる(図2)。さらに受動的従順性を調べるために、手のひらにマウスを載せて親指でマウスの背中を撫で、それをどの程度の時間許容するのか調べるステイオンハンドテストを確立した。これらのテストを用いて、ヒトが長い年月の間に遺伝的に作りあげた愛玩用マウスに由来する実験用系統と野生マウスに由来する野生系統のマウスで従順性に違いがみられるか解析した。その結果、実験用系統は野生系統と比較して高い受動的従順性を示すものの、能動的従順性に関しては実験用系統と野生系統で顕著な違いは見られなかった(図2)⁽¹¹⁾。この結果は、愛玩用マウスをつくる過程において、ヒトが触っても

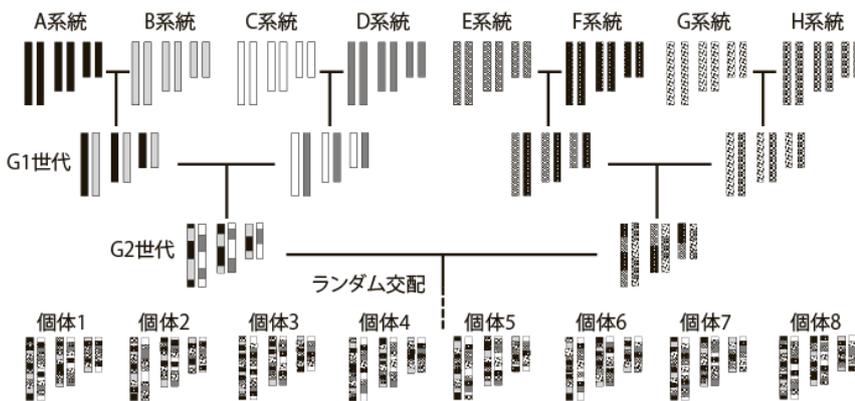


図3. ヘテロジニアスストック作製の概略。8種類の野生系統をローテーションにより2世代交配した後にランダム交配を毎世代行い、集団の多様性を維持する。各集団は16ペアの交配により維持した。

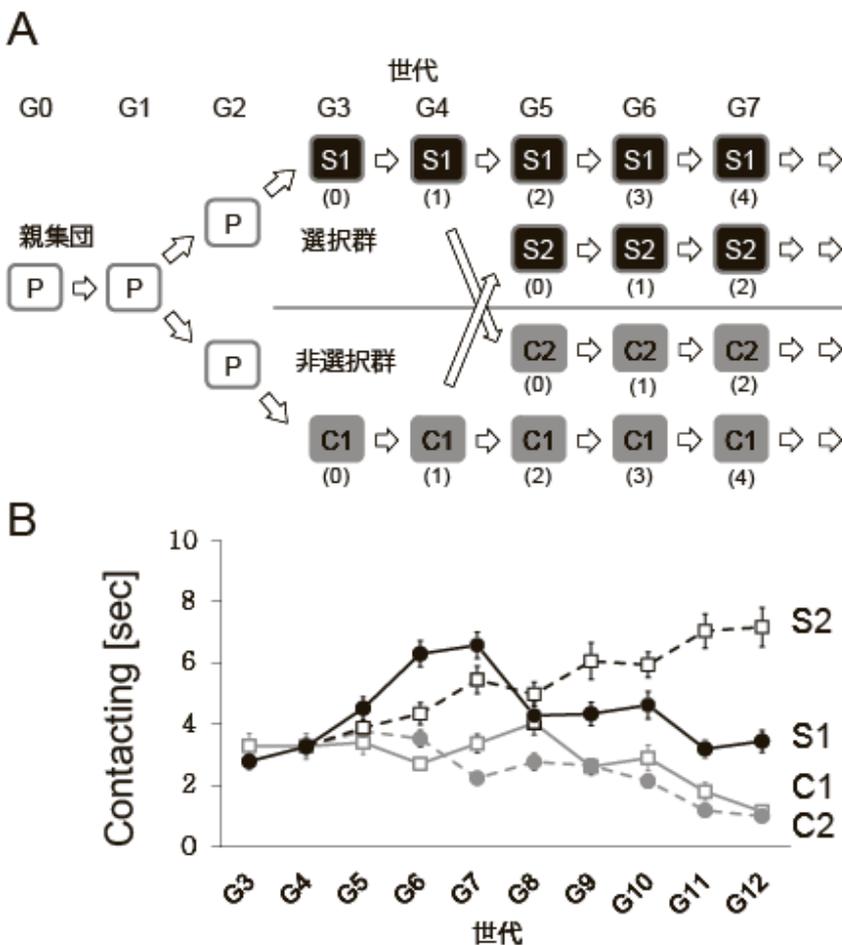


図4. 野生由来ヘテロジニアスストックを用いた能動的従順性の選択交配とその結果。A: ヘテロジニアスストックの選択交配による維持（選択群: S1とS2）とそのコントロール集団（非選択群: C1とC2）の作製と維持の流れ。B: 能動的従順性に対する選択群2集団と非選択群2集団の世代ごとの能動的従順性を示す。

自らヒトに近づく性質に関して選択を受けてこなかったことから、能動的従順性に関わるメカニズムの解明には、新たに高い能動的従順性を示すマウスの樹立が必要である。そこで我々は、新たに野生由来の遺伝的に多様な集団をもとに選択交配を行い、高い能動的従順性を示すマウスの樹立に取り組んだ。まず、8つの野生系統を交配して、1集団が16ペアで構成される遺伝的に多様なアウトブリード集団である野生由来ヘテロジニアスストックを作製した(図3)。その上で、各ペアから生まれた雌雄各5個体の仔に対して、能動的従順性が最も高いマウスを選び交配に使用した。16ペアの間ではランダムで交配相手を選び近縁交配を避けるようにした。初期の世代では全体的に野生らしい俊敏で臆病な行動を示していたものの、選択群では非選択群と比較して世代が進むにつれてヒトの手に自ら近づく時間が長くなり、能動的従順性の選択交配に成功したのである(図4) (12)。

我々は、高い能動的従順性に関わる遺伝子座を明らかにする目的で、選択交配を受けた集団内において、8系統に由来するアレルの中で有意に頻度の上昇を示している遺伝子座があるか調べた。その結果、11番染色体上に特定の系統に由来するアレルが増えているゲノム領域が見つかった(図5)。このゲノム領域は、ヒトへの高度な従順性を示すコンパニオン動物であるイヌのゲノムで

許容する性質(受動的従順性)に関して選択を受けているものの、能動的従順性については選択されていなかったことを示唆して

いる。
行動遺伝学の新たなアプローチ
前述のように、マウスにおいて

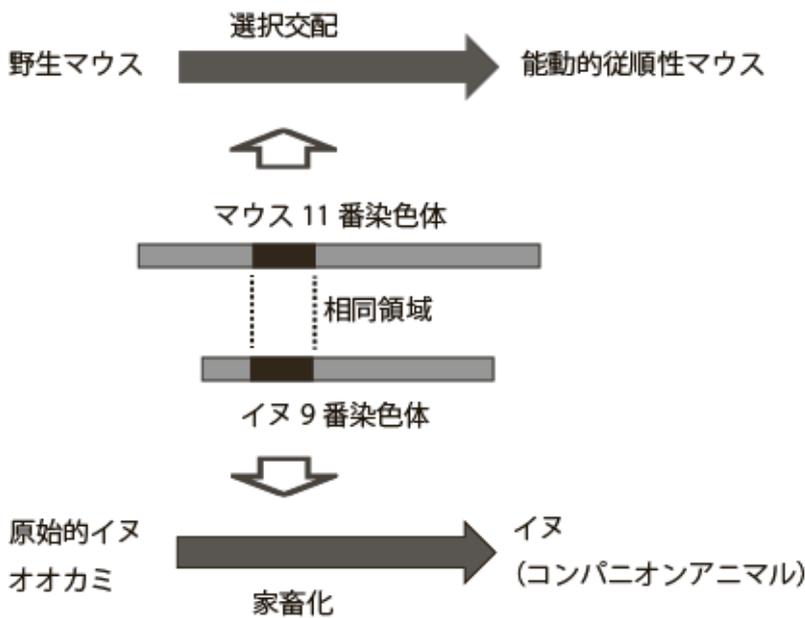


図5. 選択交配により集団内のアレル頻度の有意な上昇が11番染色体のゲノム領域で見つかった。このゲノム領域はイヌの進化過程でも強い選択圧を受けてきた領域であり、異なる動物種で共通した役割を果たしている可能性が示唆された。

も進化過程で強い選択を受けてきた領域であることが分かり、異なる動物種で共通してヒトに対する能動的従順性に関わる可能性が示唆されたのである⁽¹²⁾。

このように、遺伝的に多様な集団の選択交配とその集団におけるアレルの頻度を解析する手法を組み合わせることで、行動に関わる遺伝的基盤を解明する道が開けることが分かったのである。

おわりに

これまで述べてきたように、マウスの野生系統を使って行動の系統比較を行うことで、顕著な行動の系統差を容易に見出すことが出来るようになった。こうした行動の系統差は通常は多くの遺伝子が関与する量的形質であり、その遺伝的基盤の解明は困難を伴う。量的形質の場合、個々の遺伝子座の効果は小さくなり、遺伝子間相互作用によるエピスタ

ティック効果がさらに複雑なメカニズムを作り出している。我々は、野生系統8種類を交配してヘテロジニアスストックを作製して選択交配と組み合わせることで効果的に遺伝子座を解析することに成功した。今後、同様の方法を用いて、これまで同定の難しかった形質の遺伝的基盤を解明する道を開ける可能性が示された。今後、野生系統のゲノム情報の充実に伴い、さらなる遺伝学の進歩が期待される。

謝辞

本稿では後藤達彦氏および松本悠貴氏の研究成果を主に紹介した。ここで改めて謝意を表す。

引用文献

- 1) International Mouse Strain Resource (IMSR). <http://www.findmice.org/index>
- 2) Koide, T., Moriwaki, K., Ikeda, K., Niki, H. & Shiroishi, T. 2000 Multi-phenotype behavioral characterization of inbred

strains derived from wild stocks of *Mus musculus*. *Mammalian Genome* 11, 664-670.

- 3) Sakai T., Kikkawa Y., Miura I., Inoue T., Moriwaki K., et al. 2005 Origins of mouse inbred strains deduced from whole-genome scanning by polymorphic microsatellite loci. *Mammalian Genome* 16, 11-19.
- 4) Moriwaki, K., Shiroishi, T., Yonekawa, H. 1994 *Genetics in wild mice*. Japan Scientific Societies Press, Tokyo.
- 5) Furuse, T., Blizard, D. A., Moriwaki, K., Miura, Y., Yagasaki, K. et al. 2002a Genetic diversity underlying capsaicin intake in the Mishima battery of mouse strains. *Brain Research Bulletin*, 57, 49-55.
- 6) Furuse, T., Takano-Shimizu, T., Moriwaki, K., Shiroishi, T., & Koide, T. 2002b QTL analyses of spontaneous locomotor activity using mouse strains from Mishima battery. *Mammalian Genome* 13, 411-415.
- 7) Koide, T., Moriwaki, K., Uchida, K., Mita, A., Sagai, T. et al. 1998 A new inbred strain JF1 established from Japanese fancy mouse carrying the classic piebald allele. *Mammalian Genome* 9, 15-19.
- 8) Furuse, T., Miura, Y., Yagasaki, K., Shiroishi, T., & Koide, T. 2003 Identification of QTLs for differential capsaicin sensitivity between mouse strains KJR and C57BL/6. *Pain* 105, 169-175.
- 9) Takahashi, A., Kato, K., Makino, J., Shiroishi, T., Koide, T. 2006 Multivariate analysis of temporal descriptions of open-field behavior in wild derived mouse strains. *Behavior Genetics* 36, 763-774.
- 10) Price, E. O. Animal domestication and behavior. CABI Publishing, New York (2002).
- 11) Goto, T., Tanave, A., Moriwaki, K., Shiroishi T., & Koide, T. (2013) Selection for reluctance to avoid humans during the domestication of mice. *Genes, Brain, Behav* 12, 760-770.
- 12) Matsumoto, Y., Goto, T., Nishino, J., Nakaoka, H., Tanave, A., Takano-Shimizu, T., Mott, R.F., & Koide, T. (2017) Selective breeding and selection mapping using a novel wild-derived heterogeneous stock of mice revealed two closely-linked loci for tameness. *Scientific Reports* 7, 4607.

環境によるエピゲノム変化と疾患や寿命との関連

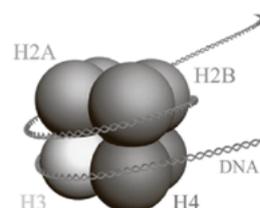
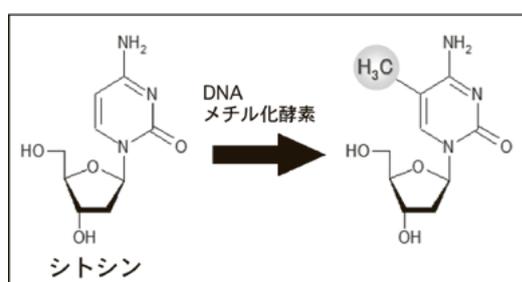
国立研究開発法人 理化学研究所
石井 俊輔

遺伝学の基本はDNA配列を基にしたメンデル遺伝学であり、多くの疾患の原因はDNA配列の違いに起因すると長らく考えられて来た。しかし全く同じDNA配列を持つ一卵性双生児の両方で同じ疾患が発症する頻度は、関節リウマチで15～30%、2型糖尿病で25～30%とさほど高くなく、疾患発症にはむしろ環境要因の影響が大きい。また環境によるDNA変異の頻度に比べ、エピゲノム状態の変化の頻度は極めて高いことから、最近では環境によるエピゲノム変化が疾患発症に大きな影響を持つと考えられている¹⁾。エピジェネティクスとは、追加、後を意味する接頭辞のエピと遺伝学を意味するジェネティクスとを繋いだ言葉で、直訳すると「後で追加された遺伝学」である(図1)。これはDNAのメチル化やヒストンのメチル化、アセチル化などの化学修飾による遺伝子発現制御のことで、DNA配列の変化を伴わない制御、すなわちメンデル遺伝学に従わない制御を意味している。

細胞核内でDNAにはヒスト

epi (接頭辞) : 追加、後 + genetics: 遺伝学

DNAやヒストンへの後天的な化学修飾による遺伝子発現制御



エピジェネティック制御 : DNA配列の変化を伴わない制御

図1. エピジェネティクスとは？

ンを始めとするタンパク質が結合し、いわゆるクロマチンを形成している。多様なヒストンの化学修飾の中でも、ヒストンH3の9番目のリジンのトリメチル化(H3K9me3)はクロマチン構造に重要な役割を果たしている。染色体中央部のセントロメアや末端部のテロメア近傍は、H3K9me3やメチル化DNAに富み、転写が不活発なヘテロクロマチンを形成している(図2)。一方それ以外の領域は転写が活発なユークロマチンを形成しているが、ユークロマチン領域内にもヘテロクロマチン様構造を持つ遺伝子が散在している。ヘテロクロマチンの形成にはRNA

干渉が関与するメカニズムと転写因子ATF2が関与するメカニズムの2つが存在する²⁾。ヘテロクロマチン領域には反復配列が多く、転写産物は二本鎖を形成し、RNA干渉メカニズムにより分解される。そして産生される小さな二本鎖RNAがヒストンH3K9トリメチル化酵素を運び、ヘテロクロマチンを形成する。一方、ATF2ファミリー転写因子も、ヒストンH3K9トリメチル化酵素を運び、ヘテロクロマチンを形成する(図2)。

ATF2は私達のグループが最初に同定した転写因子で、ATFF/CREBスーパーファミリーに属し、ストレス応答性リ

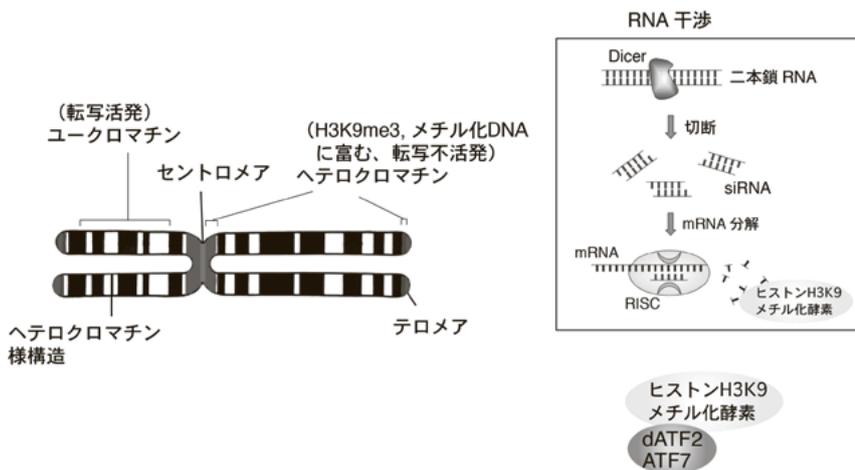


図2. クロマチン構造とエピゲノム

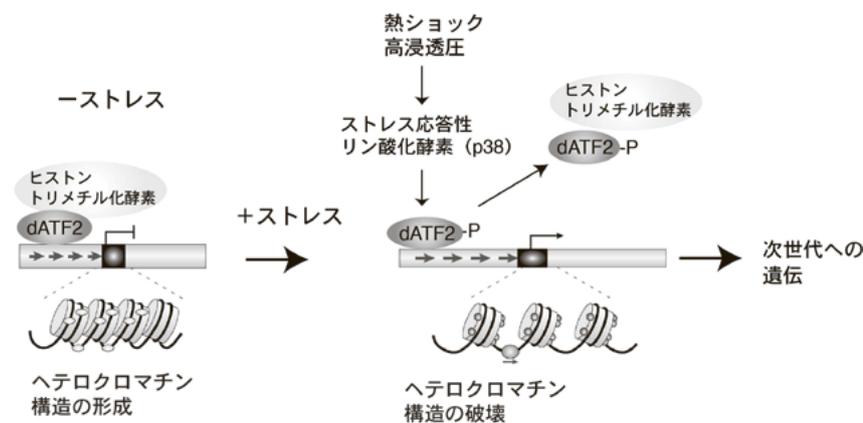


図3. 外部環境ストレスによるエピゲノム変化の世代を超えた遺伝

ン酸化酵素p38でリン酸化されるという特徴を持つ³⁾。私達はATF2がストレスでリン酸化されるとヘテロクロマチンがどうなるかに興味を持ち、一連の研究を行った。ショウジョウバエに熱ショックや高浸透圧ストレスなどの外部環境ストレスを与えると、ショウジョウバエATF2 (dATF2) がp38でリン酸化され、dATF2とヒストンH3K9トリメチル化酵素がクロマチンから遊離し、ヘテロクロマチンが壊れ、転写が誘導される (図3) ⁴⁾。壊れたヘテロクロマチンは完全には元に戻らず、そのため転写レベルの高い状態が長期間持続し、世代を超えて遺伝することが示

された。これは外部環境ストレスの影響が世代を超えて遺伝するメカニズムを初めて明らかにしたものである。このエピゲノム変化が長期間持続する現象はヒストンの修飾状態が細胞分裂を超えて維持されるという原理に基づいている。

また動物のATF2関連転写因子であるATF7もdATF2と同様にヘテロクロマチン構造形成に関与し多様な環境要因によるエピゲノム変化に関与することが明らかになって来た。ATF7ノックアウトマウスは少し神経質な性質を持ち、音響驚愕反応などで野生型マウスに比べより高い反応性を示す。そのメカニズム

を解析した結果、1) ATF7は脳内の背側縫線核でセロトニン受容体5b (Htr5b) 遺伝子に結合し、ヒストンH3K9トリメチル化酵素ESETを運びヘテロクロマチン構造を形成して転写を抑制していること、2) マウスを一匹だけ単独飼育し社会的分離ストレスを与えると、ATF7がp38でリン酸化され、ESETと共にHtr5b遺伝子から遊離し、ヘテロクロマチンが壊れ、転写が誘導されることが示された⁵⁾。社会的分離ストレスにより末梢組織でTNF- α が誘導されることが知られているので、TNF- α が脳内に移行し、p38を活性化すると推定している。このようなエピゲノム変化は長期間持続することから、この結果はストレスによるうつ病などが長期間持続するメカニズムの理解に繋がると期待される。

私達は、ATF7ノックアウトマウスではマクロファージが少し活性化していることに気づき、そのメカニズムを解析した結果、ATF7は自然免疫系の記憶に重要な役割を果たすことが示された。一度感染した病原体を記憶し、同じ病原体が感染した時に素早く対応して、それを除去することは免疫系の特徴であり、ワクチンの基礎にもなっている。T, B細胞による獲得免疫系には寿命の長い記憶細胞が存在し、獲得免疫系の記憶を担っている。一方マクロファージなどが関与する自然免疫系には記憶がないと教科書にも記載されて来た。しかし獲得免疫系を持たず、自然免疫系のみを有す

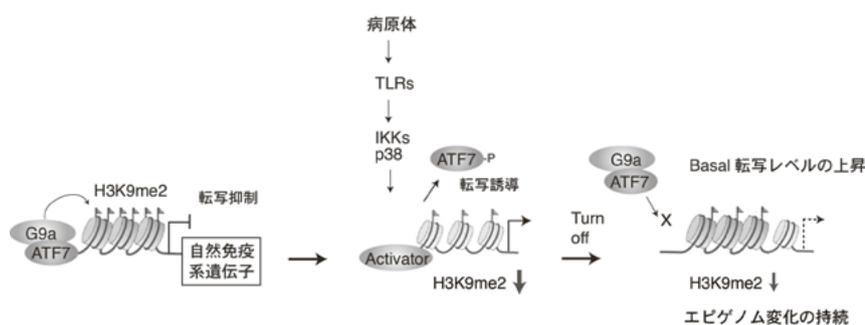


図4. エピゲノム変化の持続が自然免疫記憶のメカニズムである

る無脊椎動物や植物にも免疫記憶に似た現象が知られていることから、自然免疫系に記憶があるのではないかと議論されて来たが、メカニズムが不明なため受け入れられていなかった。一連の研究の結果、1) マウスマクロファージにおいてATF7は多くの自然免疫系の遺伝子に結合し、ヒストンH3K9ジメチル化酵素G9aをリクルートして固いクロマチン構造を形成して転写を抑制していること、2) 病原体が感染するとToll-like受容体の下流のp38が活性化され、ATF7がリン酸化され、その結果ATF7-G9aが標的遺伝子から外れ、転写が誘導されること、3) 一度遊離したATF7は完全には元に戻らず、その結果basalな転写レベルの高い状態が長期間持続し、それにより病原体に対する抵抗性が上昇することが示された(図4)⁶⁾。このように病原体感染による、ATF7を介したエピゲノム変化の持続が自然免疫系の記憶メカニズムであることが明らかとなった。きれいな環境で育つと成人後にアレルギーなどの発症頻度が高くなることは、衛生仮説

として知られているが、ATF7を介したエピゲノム変化の持続は、幼少期の病原体感染の影響が成人後まで長期間持続するメカニズムを説明するものである。

一方、ストレスを含む多様な環境要因は疾患だけでなく寿命の制御にも関与している。染色体末端に存在するテロメアはTTAGGGの反復配列構造を持ち、染色体末端を保護する役割を有する。テロメアの長さは細胞分裂毎に短くなることから、テロメアは老化の時計の役割を果たしている。疫学調査結果から、精神ストレスによりテロメアが短くなることが報告されていたが、メカニズムが不明なため広く受け入れられてはなかった。私達は、精神ストレスで誘導されるTNF- α をマウスに投与するとテロメアが短くなるこ

とを見出し、以下の事を明らかにした。1) ATF7はテロメア伸長のための酵素テロメラーゼと結合し、テロメア上のKu複合体とも結合することにより、テロメラーゼをテロメアに運び、テロメア伸長に寄与している、2) TNF- α により下流のp38が活性化され、ATF7がリン酸化されると、ATF7/テロメラーゼがテロメアから遊離し、この状態が持続することによりテロメア短縮が誘導される(図5)⁷⁾。このようにATF7がストレスによるテロメア短縮に重要な役割を果たすことが明らかにされた。テロメラーゼは、TPP1/TIN2によりテロメアに運ばれることが良く知られており、この経路がmajorで、ATF7を介した経路はむしろminorと考えられるが、ストレスによるテロメア短縮に関与し、生理学的には重要な経路と考えられる(図5)。この2つの経路の存在は、ヘテロクロマチン形成に、RNA干渉とATF2に依存する2つのメカニズムがある事と似ている。

また老化細胞の蓄積は、老化の重要なメカニズムであり、遺伝的な工夫により老化細胞を除くと寿命が27%伸びることも報

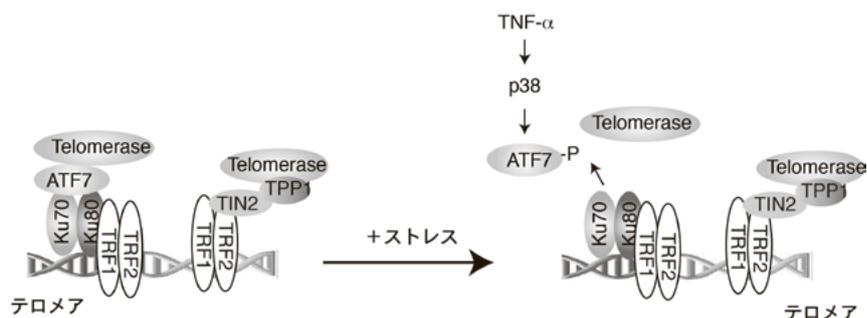


図5. ストレスによるテロメア短縮のメカニズム

告されている⁸⁾。細胞増殖には細胞周期の円滑な進行が必要であり、G1/S期の移行にはCDK4/6・サイクリンD複合体が必須である(図6左)。このCDKのインヒビター p16/INK4A は様々なストレスで誘導され、このCDKインヒビターが恒常的に発現すると細胞周期が停止し、不可逆的に細胞増殖が停止し、老化細胞となる。特筆すべきことは、p16/INK4A のレベルは老化と共に蓄積することであり、これは遺伝子の転写誘導が通常は一過性であることを考えると、何らかのエピジェネティック制御が関与することを示唆している(図6右)。老化過程において、ストレスによるエピゲノム変化が記憶され、p16/INK4A が蓄積される分子メカニズムの解明は、老化

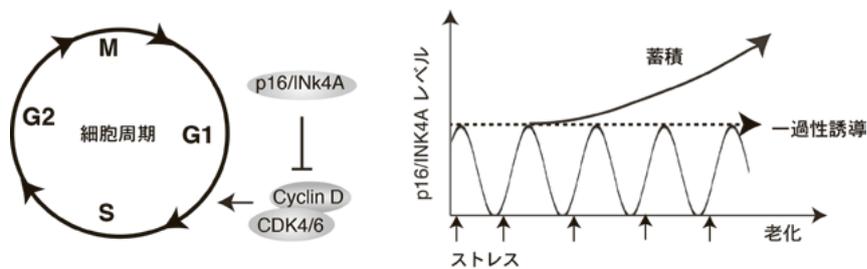


図6. 老化細胞の蓄積メカニズム

のメカニズムを理解する上で大変重要である。

文献

- 1) Feil R & Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet*, 13, 97-109, 2012.
- 2) Seong KH et al. Inheritance and memory of stress-induced epigenome change: roles played by the ATF-2 family of transcription factors. *Genes Cells*, 17, 249-63, 2012.
- 3) Maekawa T et al. Leucine zipper structure of the protein CRE-BP1 binding to the cyclic AMP response element in brain. *EMBO J*, 8, 2023-2028, 1989.
- 4) Seong KH et al. Inheritance of stress-induced, ATF-2-dependent epigenetic change. *Cell*, 145, 1049-1061, 2011.
- 5) Maekawa T et al. Social isolation stress induces ATF-7 phosphorylation and impairs silencing of the 5-HT 5B receptor gene. *EMBO J*, 29, 196-208, 2010.
- 6) Yoshida K et al. The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immune memory. *Nat Immunol*, 16, 1034-1043, 2015.
- 7) Maekawa T et al. ATF7 mediates TNF- α -induced telomere shortening. *Nucleic Acids Res*, <https://doi.org/10.1093/nar/gky155>, 2018.
- 8) Baker DJ et al. Naturally occurring p16 (Ink4a) -positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*, 530, 184-189, 2016.

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



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
久和 茂

今年は例年よりも雪が多いらしく、雪で立ち往生した列車や車に関する報道がニュースを賑わせている。東京も数回雪が降り積もったが、やはり雪が降っている日は寒い。たまに暖かな陽射しの日があると、なんとなくほっとする。春の到来が待ち遠しい今日この頃である。

今回紹介する論文は、実験動物の飼育環境の温度に関する論文である(“Mice Housed at Elevated Vivarium Temperatures Display Enhanced T-cell Response and Survival to *Francisella tularensis*” [Comparative Medicine, 67: 491-497])。ニューメキシコ大学ヘルスサイエンスセンターのルビン博士は実験動物(マウス)の飼育環境温度がマウスの温度中性域よりも低いために、マウスは寒冷ストレスを受け、免疫反応が抑制され、結果として微生物などに対する感染防御が十分に発揮されていないのではないかという仮説に基づき本実験計画を立案し、その実験成績を報告している。温度中性域はご存じの方も多いと思うが、最小のエネルギー消費で動物の深部体温を維持できる環境温度をいう。その上限を上限臨界温度、下限を下限臨界温度といい、動物は上限臨界温度よりも暑い環境では暑熱(高温)ストレス

を、下限臨界温度より寒い環境では寒冷(低温)ストレスを受ける。マウスの温度中性域は26~34℃と報告されている(本論文では30~32℃と記載されている)。一般的にマウスの飼育保管施設の温度(推奨値)は20~26℃であり、22~23℃に設定されていることが多い。したがって、22~23℃では寒冷ストレスを受けることになるだろう。本論文では、実験的野兎病モデルを用いて環境温度によるマウスの感染防御能の違いを検討している。なお、野兎病菌(*Francisella tularensis*)はマクロファージ等で増殖する偏性細胞内寄生細菌で、自然界ではノウサギやげっ歯類が保菌し、直接的あるいはマダニ類などの吸血性節足動物を介してヒトに感染する代表的な動物由来感染症の1つである。国内の感染症法では野兎病は4類感染症に分類され、野兎病菌は第2種病原体等に指定されている。野兎病菌はバイオセーフティーレベル(BSL) 3の取り扱いが必要であるが、米国では弱毒生ワクチン株(LVS株)があり、本実験ではこの弱毒ワクチン株であるLVS株を用い、BSL2施設でマウスの感染実験を行っている。

使用動物は4~5週齢、雌のBALB/cマウスである。12匹(6匹/ケージ)のマウスを6週間、22℃あるいは28℃の環境で馴化し、

200 colony-forming units (cfu)のLVS株をマウスに経鼻接種(ワクチン接種群)する。これらとは別に、4匹の非感染BALB/cマウスを22℃で飼育する(無処置コントロール)。3週間後に眼窩静脈叢より採血し、これを用いて血中コルチコステロン濃度を測定するとともに、野兎病菌に対する液性免疫(抗野兎病菌抗体の測定)および細胞性免疫(Elispotアッセイによる抗原特異的IFN- γ 産生T細胞の測定)を評価している。さらに4週間後(実験開始より13週間後)に、 2.6×10^7 cfuのLVS株を経鼻接種し攻撃した。非感染BALB/cマウスに対するLVS株のLD₅₀は300 cfuであるので、攻撃に用いられた菌量は十分な致死量である。LVS株の攻撃後、マウスは4週間飼育観察し、最終的に生残したマウスは二酸化炭素の暴露により安楽死処分された。

体重変化であるが、実験期間全体を通じてマウス体重は28℃群の方が22℃群よりも少なかった。一部のタイムポイント(実験開始4週後や12週後など)では、その差は統計学的に有意であった。実験開始6週後に、2群のマウスにワクチン接種したが、両群とも体重値は一時的に停滞し、その後両群とも徐々に増加した。実験開始12週後に、大量のLVS株で攻撃接種したが、直後に両群のマウス体重は

大きく減った。攻撃後2週間の間に、22℃群では約23gから約15gへ、28℃群では約21gから約15gへ減少した(本題から離れるが、攻撃後の体重減少は25%以上で、本論文では人道的エンドポイントは採用されていないようだ)。

ワクチン接種後のコルチコステロン値は無処置コントロールに比べ、同じ環境温度(22℃)では1.5倍に上昇し、28℃群では2.8倍になっていた。ワクチン接種によるストレスは28℃群の方が大きいことを示唆している。

本論文の主要なデータは野兎病菌に対する液性免疫および細胞性免疫が環境温度でどう変化するか、またそれらの変化が野兎病菌攻撃接種後のマウスの生死にどのように影響するのかわらう。結果は単純で、液性免疫である特異抗体価は環境温度にほとんど影響されず(つまり、環境温度の異なる2群の抗体価には差がない)、細胞性免疫の指標であるIFN- γ のElispotアッセイでは28℃群の方が22℃群よりも有意に高い値であった。攻撃接種後のマウスの生残率は細胞性免疫の結果と相関し、22℃群では10%であるのに対して、28℃群の生残率は70%であった。これらの結果から、環境温度が低い(22℃)と細胞性免疫が十分に獲得されず、感染防御能が低くなるのだろうと推論している。

本論文で提示されているデータは必ずしも完璧ではないが、最後の野兎病菌の攻撃実験における2群(環境温度28℃群と22℃群)のマウスの生死の差は説得力がある。つまり、22℃ではマウス

は寒冷ストレスを受け、免疫反応が抑制されている状態であり、マウスの飼育環境温度が低いことがマウスモデルの実験成績(例えば、感染症やワクチン研究)をヒトに外挿できない原因の1つとなっているのではないかと主張している。マウスを用いた腫瘍免疫モデルにおいても同様の現象(つまり、環境温度が22℃では抗腫瘍免疫が十分に働かない)が報告されている¹⁾。なお、現在の飼育環境温度の推奨値は適切であるという意見はもちろんある²⁾。

もう1つ、本論文には少なからず驚かされたところがある。それは本論文要旨の最初の1文である。“The inability to translate findings from studies performed in mouse models to the corresponding human condition is well known, especially those involving infectious, atherosclerotic, and other inflammatory diseases.” 訳す必要もないかもしれないが、大意は「マウスモデル(とくに感染症、動脈硬化、炎症性疾患など)から得られた知見のヒトへの外挿が困難であることはよく知られている。」である。一般的な医学生物系雑誌ならともかく、“Comparative Medicine”は米国実験動物学会の機関誌である。記載場所も要旨の、それも最初の1文に、これほど明確に動物実験の限界を記載してよいのか、これが米国の常識なのか?と、少々困惑した。文章だけを見ると、あたかも動物実験反対派が掲げるスローガンのようでもある。その昔、米国科学アカデミー紀要で米国の科学者グル

ープと日本の高雄・宮脇両氏などの議論がなされたことが思い出された³⁻⁶⁾。

実験動物科学者もすべての動物実験の結果がヒトに外挿できると考えてはいない(少なくとも、私はそうだ)。私も時々「動物モデルの結果をそこまで拡大解釈していいのか?」と心配になる論文に出くわす。とくに若い科学者は大胆に推論しがちで、昔の自分を思い出してみてもその傾向はあったように思う。このような大胆な推論が、時には「瓢箪から駒」に化けることも否定できない。その確率は限りなく低いのだが、予想外のことが起こるから科学は面白いのかもしれない。一方で、「大ぼら吹き論文」ばかりが増え、動物モデルの実験成績の外挿性に関する「ヒット率」が下がると、動物モデルの成果はやはりヒトに外挿できない(役に立たない)との評判になっていくことが予想される。なんとも悩ましい問題だ。

蛇足だが、本年5月に開催される第65回日本実験動物学会総会で「温度生物学」というシンポジウムを企画している。もう一度、「温度」について勉強してみるのはいかがでしょうか。

文献

- 1) Kokolus K M *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A. 110: 20176-20181, 2013.
- 2) Speakman J R & Keijer J. Mol Metab. 2: 5-9, 2012.
- 3) Seok J *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A. 110: 3507-3512, 2013.
- 4) Takao K & Miyakawa T. Proc Natl Acad Sci U S A. 112: 1167-1172, 2015.
- 5) Warren HS *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A. 112: E345, 2015.
- 6) Takao K *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A. 112: E347-348, 2015.

ストレスホルモン定量キット (ARK Checker[®] CORT EIA)の開発 ～ストレスの見える化による動物管理の 数値化～

アーク・リソース株式会社
川辺 敏晃

はじめに

当社は主要業務の一つとして、臨床診断薬の原料や研究用試薬として利用される抗体の受託製造及び抗体を用いた検出キットの製造開発を行なっています。その技術を利用して、マウス・ラットのストレスマーカーを非常に高い特異性で検出できる『ARK Checker[®] CORT EIA』(図1、以降本キット)を開発しましたので、ご紹介します。近年、ご承知のように実験動物を扱うにあたり、あらゆる面で動物福祉への十分な配慮が求められております。Guide for the Care and Use of Laboratory Animalsの8th edition (ILARガイド第8版)においては、各動物種に固有の行動や習性に応じた環境エンリッチメントを動物へ提供すること、さらに獣医学的管理として、輸送条件に応じた馴化期間の設定や痛み・苦痛の軽減などが要求されております。これらを踏まえ、各施設にて飼育管理を行う場合、飼育密度や温度・湿度等の飼育環境、適切な取扱、疾病・傷害の予防、環境エンリッチメントに対する試み並びに動物輸送後は一定期間の

馴化期間を設ける等、ILARガイドの要求に極力近づける様々なプログラムが実施されております。しかしながら、その効果の数値化については、行動学的解析と評価は色々に行われているものの、何らかの生化学的、または生理学的指標を用いた定量は殆どなされていないのが現状です。そこで、それら指標を利用して簡便に評価できないものか検討を開始しました。



図1 ARK Checker[®] CORT EIA

ARK Checker[®] CORT EIA の開発と特徴

前述の通り、弊社は抗体製造や検出キット開発に関する技術を有していることから、ストレスマーカーをELISA法にて検出するキットを開発することとしました。肝心のターゲットマーカーには、ステロイドホル

モンであり、ストレス応答の制御に関与することが知られているGlucocorticoidの一種で、マウスやラットの体内で最も主体的に働くことが報告されているCorticosterone (CORT)を選択しました。この理由としましては、CORTは行動や温度、刺激等の様々な急性及び慢性ストレス負荷によって血中濃度が増加することが報告されており、過去のエビデンスも多いことから、様々な状況の評価が可能と考えられるためです(Kaushik *et. al.*, 2017他)。このCORTは尿中へ排出される事が知られていることから、測定サンプルとして尿が利用できます(Thorpe *et. al.*, 2014他)。仮に血清を利用した場合、動物福祉推進のための評価を実施するにも関わらず、その評価のために動物に侵襲的な苦痛を与えてしまいます。しかしながら、尿であれば、非侵襲的な採取が可能であることから、より良いサンプルであると言えます。この、サンプルが尿であるということは、他にも強いメリットを持ちます。採尿作業等によりストレスを感じた場合、血清中にCORTが分泌されて

ステロイド	CORT	COR	ALD	PRG	17OHP	PREG	TST	E1	E2	E3
交差反応(%)	100	0.32	0.13	0.11	0.25	0.09	0.11	nd	nd	nd

図2 ARK Checker® CORT EIAに利用しているモノクローナル抗体の特異性。他のステロイドとの交差性は1%未満であり、非常に特異性が高い。

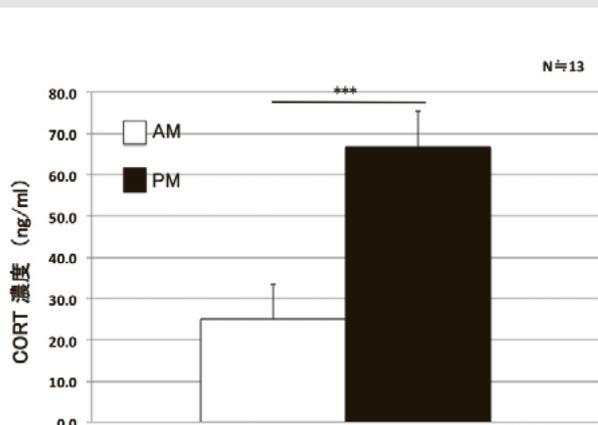


図3 ICRの尿中CORT濃度

数値が安定しない可能性があります。尿中に反映するにはタイムラグがあることから、あくまで膀胱内にその時点で蓄積していた尿によるストレス評価が可能です。従って、よりクリアなデータが得られる事が想定されます。次に、本キットに利用する抗体には、ロット間差等の不確定な要素を排除すべく、モノクローナル抗体を利用することとしました。CORTはステロイドホルモンのため、構造が似通ったホルモンが多数あることから、特異的なモノクローナル抗体作出に苦労しましたが、非常に特異性の高い抗

体を作成することに成功しました。(図2)

以上のことから、本キットの特徴としてサンプルに尿が利用できること、また非常に特異性の高いモノクローナル抗体を用いたキットであることが強みです。

ARK Checker® CORT EIA を利用した具体例

a) 日内変動の評価

それでは、具体的に尿をサンプルとして、弊社キットにより測定したデータについてご紹介致します。CORTは日内変動があり、明期直後は最も低く、暗期前が

最も高くなる事が報告されています(Chung *et. al.*, 2011他)。そこでまずは本キットで日内変動がモニター可能か検討しました。供試動物はマウス:ICR及びC57BL/6J、ラット:SDを利用しました。それぞれ、性周期等の影響など、不確定要素を排除すべく、性成熟した雄のみ利用しました。飼育環境は一般的なオープンラックとプラスチックケージの組合せ、床じきはウッドチップを用いました。飼育室の明暗周期は12時間間隔、明期が7時~19時とし、採尿はAMが9時~10時、PMが17時~18時としました。

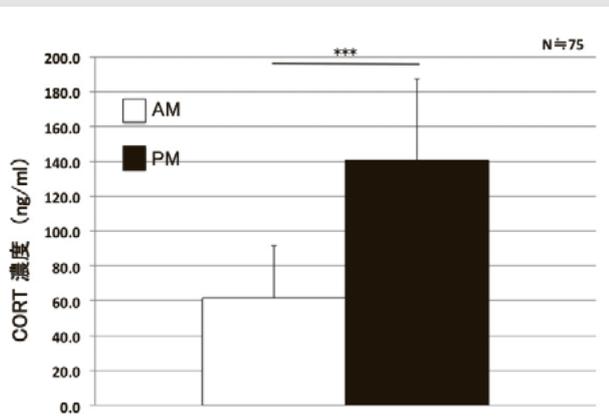


図4 C57BL/6Jの尿中CORT濃度

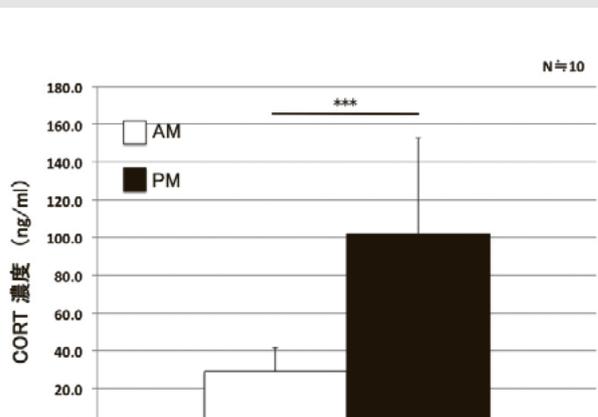


図5 SDの尿中CORT濃度

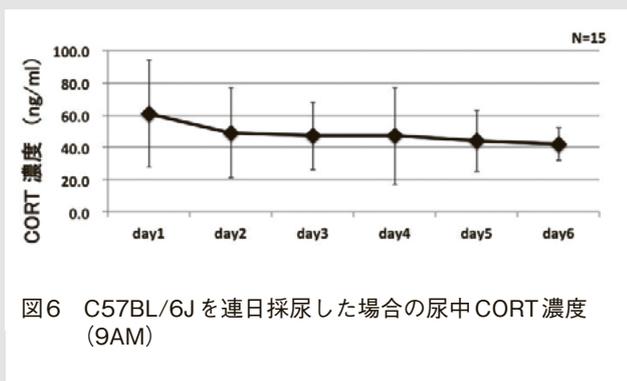


図6 C57BL/6Jを連日採尿した場合の尿中CORT濃度 (9AM)

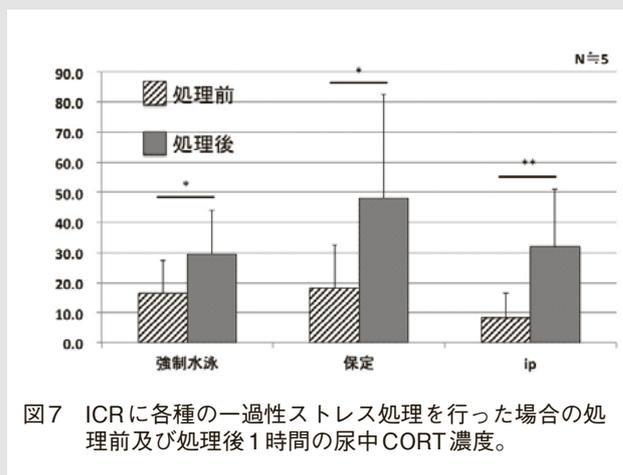


図7 ICRに各種の一過性ストレス処理を行った場合の処理前及び処理後1時間の尿中CORT濃度。

その結果を図3から5に示しますが、ICR、C57BL/6J及びSD全てにおいて、既報の通り日内変動が評価できることを確認致しました (**P<0.001)。各施設の飼育環境や個体差によって、ある程度数値が変動することが予想されますが、現在弊社ではこの日内変動の値に関して継続してデータを収集し、ビッグデータとした上でデータベース化し、ユーザーが利用する際の参考値としていただける様に検討を進めております。

b) 採尿による影響

エンリッチメントや馴化の評価など、動物管理の中で動物福祉に関する取組の評価、また何らかの動物にストレスがかかる処置の回復状況などをモニターする場合、連日の採尿作業によるサンプル収集と評価が必要な場合が考えられます。そこで、採尿作業がどの程度ストレスとして尿中CORT濃度に影響を及ぼすか検討しました。具体的には、毎日同じ個体から採尿を繰り返して、尿中CORT濃度を測定し、採取日ご

とに比較しました。その結果、連日採尿による影響は特に見られませんでしたので、採尿それ自体によるストレスは非常に少ないことが示唆されました。(図6)

c) 急性ストレス反応の評価

次に、ストレス反応をどの程度鋭敏にモニターすることが可能か検討しました。ICRを用いて、一過性の急性ストレス処理を行い、ストレス前後の尿中CORTを比較しました。ストレス処理には、日常管理や業務で起こり得るストレスとして、漏水事故を想定した強制水泳、また動物への様々な処置時に必要な拘束(保定)、及び薬品投与を想定した腹腔内投与(ip)の3種類としました。保定は保定器ではなく手で行い、1分間拘束しました。その結果、3試験区共にストレス処理後1時間で有意に尿中CORT濃度が上昇する事が確認出来ました(*P<0.05, **P<0.01)。(図7)

まとめと今後の展望

ARK Checker® CORT EIA

は、非侵襲的に得られる尿をサンプルとして、ストレスマーカーであるCORTを測定する事で、マウス/ラットのストレス状態を定量する事ができる大変画期的な検出キットです。ご承知の通り、近年は動物実験を行うにあたって、実験や飼育管理環境の妥当性を何らかの形で担保しなければならない状況にあります。そのような中、本キットは、様々なシーンで動物福祉向上のための便利なツールとなると考えております。当社としては、前述の通り収集したデータをデータベース化する事、また国際的な普及と利用を推進すべく、学術誌への論文投稿や実験動物に関する様々な情報が登録されている国際的データベース(NORINA by norecopa)への登録を進め、ユーザーの皆様にとってより利用価値の高い製品を目指して参ります。ご興味を持っていただいた皆様、是非お試しください。是非お試しいただき、より一層の動物福祉推進を行っていただけますと幸いです。



北海道実験動物研究会

北海道実験動物研究会
会長 有川 二郎

北海道実験動物研究会（Hokkaido Association for Laboratory Animal Science：HALAS）は、北海道における実験動物及び動物実験に関する研究の進展に寄与することを目的に、安居院高志先生（北海道大学）の呼びかけで、2003年6月28日に発足しました。安居院先生は、2003年に名古屋市立大学医学部附属動物実験施設の助教授から北海道大学獣医学研究科の実験動物学教室の教授として赴任されました。安居院先生は、赴任後、直ちに、北海道における実験動物や動物実験に関する研究会の必要性を認識され、その発足を強く訴えられました。その結果、北海道内の大学、研究所、企業に所属する16名が発起人となり、私が会長、安居院先生が事務局長となってスタートしました。

翌年、2004年7月に第1回の学術集会を開催し、以後、夏に定期の学術集会を行い、今年、第15回を迎えることになります。現在、正会員、学生会員を合わせ48名、賛助会員、6社のご支援をいただいています。

学術集会では、外部講師の先生の特別講演ならびに会員の研究発表を行い、動物実験を中心とした研究に関する情報交換ならびに、会員間での親睦を高めてきました。学術集会は、札幌市とその近郊で行うことが多いですが、これまでに、帯広市、ニセコ町また昨年は網走市で開催し、文字通り、北海道の実験動物研究会として活動しています。また、平成25年からは北海道実験動物研究会若手奨励賞を設け、学術集会で優れた研究発表を行った若手会員を表彰しています。

北海道実験動物研究会は、発足後15年たらずの新設研究会ですが、北海道では、日本実験動物技術者協会北海道支部が長年にわたって活発な活動を行

ってきました。そこで、お互いの情報交換と勉強を兼ね、これまでに、2008年と2011年の二回、それぞれの学術集会と研究会を合同で実施しました。また、2014年、安居院先生を大会長として第61回日本実験動物学会を、第48回日本実験動物技術者協会総会と合同開催（日本実験動物科学技術さっぽろ2014）し、北海道実験動物研究会と日本実験動物技術者協会北海道支部の会員が協力して、お手伝いしました。このように、両団体が連携し合い、お互いを高めていこうと活動しているところも、私たちの特徴と思っています。もう一つの特徴は、学術集会後の懇親会です。私は、会長となってから、懇親会の挨拶で必ず、「飲みゆにけーしょん（コミュニケーションにかけた、ちょっと寂しい私のギャグ）も本会の目的です」と言ってきましたが、これによって、会員間の距離も、ぐっと縮まり、共同研究、研究方法の情報交換や研究材料の提供など幅広い活動が始まっています。

本研究会発足後、私が会長、安居院先生が事務局長を担当してきましたが、2018年度からは、安居院先生が新会長（事務局長は本記事執筆時においては未定）として新たな体制で活動を始めます。また、2018年6月30日に、第7回実験動物科学シンポジウムを学術集会と合わせ、日本実験動物学会との共催で北海道大学において開催します。テーマは、「人獣共通感染症 - ワンヘルスの取り組みと動物実験の役割」です。これまで以上に、活発な活動を行いたいと思っています。どうぞよろしくお願ひします。

北陸実験動物研究会

北陸実験動物研究会
会長 橋本 憲佳

現在、地方名を冠した実験動物研究会という名称の研究会は、全国に11あります。その設立時期は、東海の1965年にはじまり、その後、静岡、関西と続き、北は北海道から南は沖縄まで、全国に広がっています。北陸実験動物研究会が設立されたのは10番目の1996年とほぼ終盤のことでした。発起人には21名が名を連ねていますが、その構成は、北陸三県と呼称される福井県、石川県、富山県の国立大学医学部に設置された動物実験施設の教員と技術職員、それと、北陸地域に事業所を構え、実験動物や関連器材等を納めている会社の関係者でした。実験動物に関する全国的な組織として日本実験動物学会や日本実験動物技術者協会があり、今でこそ年次大会をジョイント開催するなど、一定の交流はありますが、当時はほとんど両者の交流はありませんでした。より身近な地域の研究会を通して研究者、技術者が交流し、また、地域の事情や特殊性も考慮し、現場に即した技術・研究成果・情報などを共有して活用することは、より適正な動物実験を推進するために意義あることと考え、北陸三県の教育研究機関や企業等にお声がけし、普通会员50余名で発足したのが、平成8年3月のことでした。

当時の実験動物を取り巻く環境は、言うまでもなく、安東・田嶋先生らによりはじまる実験動物の近代化運動に端を発して実験動物学という学問分野が体系化され、実験成績に影響する要因を制御するための飼育管理技術も確立されたことで、かつてに比べれば飛躍的に精度の高い動物実験が可能となりました。しかし、遺伝子改変動物の普及が進み始めるなど、生命医科学技術の発展はめざましく、更には、動物福祉へ社会的関心が高まる中、動物実験は科学的であるだけでなく倫理的であることが強

く求められるようになり、地方においてもそのような風を直接感じるようになっていた時期でもありました。

研究会の活動としては、実験動物に関連する話題の講演会を、平日に休みの取れない職員も参加しやすいよう土曜日の午後と定め、三県ありますから年3回、できるだけ三県持ち回りで開催してきました。研究者と技術者の交流や情報交換を円滑にするため、会員以外の方も参加できるように講演会はすべて無料公開としています。研究会開催に合わせてニュースレターも発行しています。その他、動物関連施設のバックヤード見学も行っていますが、休日を利用して誰もが参加しやすい場所となると、なかなか難しいのが現状です。

研究会発足より22年が経過し、世代交代も進んでいます。初代会長の早川純一郎先生や、第2代会長でトランスポーター研究の第一人者であった故・辻彰先生をはじめ、会長経験者や熟練した実験動物技術者が第一線を退かれています。医学研究における動物実験がますます重要になる中、日本実験動物技術者協会北陸支部が、会員数減少により東海支部と合併するなど、北陸地域における動物実験を支援する側の体制は未だ盤石とはいえません。当会の会員数も減少傾向にあり、資金面でも研究会開催を年2回に減らさざるを得ない状況になっており、会員の新規開拓が急務となっています。一方では、富山で開催される第65回日本実験動物学会においては、会員の所属大学と協力して二つのシンポジウムに参画するなど、活躍の場もいただいております。研究会を次の世代につなげ、動物実験の適正化にますます貢献できるよう努めますので、皆様のご支援・ご協力を賜りますよう、お願い申し上げます。

実験動物技術者試験を受験して

資格取得までの道のり

長崎県立諫早農業高等学校 池田 百花

私が実験動物2級技術者試験をうけようと思ったのは、将来実験動物に携わる職に就きたいと考えているからです。

私が1次試験を合格するために集中して勉強したのは7月に入ってからです。勉強方法は過去の問題を教科書にマークし、マークしたところを中心に何度も確認することで簡単に覚えることができました。もちろんその1ヶ月の勉強だけで受かったわけではありません。およそ2年半の日頃の学習が身につけていたおかげでもあります。それに加え、私は動物科学部の小動物部門に所属していました。小動物部門

では実験動物であるマウス、ラット、モルモット、ハムスター、デグーを飼育しています。動物を管理するためには知識が必要なので日頃からわからないところは自分で調べたりしていました。毎日管理をするためある程度の知識があったからと、絶対に取得したいという気持ちがあり1次試験を合格することができたと思います。

2次試験は実技で、最初は保定がゆるく、コツをつかむまでに時間がかかりました。学科の先生に何回も教えてもらい、練習を重ねました。時間があるときは必ず練習をし、家でもイメー

ジトレーニングを行いました。長崎大学の先生にも来てもらい手技のコツや細かい部分まで指導していただきました。自信がつくまで何回も行ったので本番ではあまり緊張することなく、いつも通りに手技を行うことができました。

念願である実験動物2級技術者を取得することができたのはご指導いただいた学科の先生や長崎大学の先生、また、周りの支えがあったからだと思います。将来の夢をかなえるためにこれからも勉学に励もうと思います。

実験動物2級技術者試験を受験して

湘央生命科学技術専門学校 三木 颯人

私が実験動物2級技術者資格認定試験を受験しようと思ったきっかけは、学校の授業で、実験動物は実際にはどのようなことに役立っているのかを教わっているときの「実験動物は、私たち人間の健康の支えとなっている小さな勇者たちである」という先生の言葉が、とても印象に残っていたからです。今まで存在すらよく知らず、触れたこともなかった実験動物から、飼育管理や技術の習得を通して様々なことを教わり、考えさせられました。そんな経験をしていく中で、次第に試験を受験しようという思いが自然に生まれていきました。

学科試験の勉強では、過去の出題問題を何度も繰り返して解くことで、頭に入れていきました。実技試験対策としては同窓会主催の技術講習会で、実験動物業界で実際に働いている卒業生が講師として指導してください、基礎的なことから少し応用的なことまで丁寧に教えてくださいました。さらに実技の模擬試験をしていただき、どのようなことに気を付ければよかったかなど、本番へ向けていろいろなアドバイスをしていただきました。日々の練習でも、友人とペアをつくって、お互いにアドバイスをしあいながらスムーズな説明ができるように切磋琢磨

磨していきました。そのおかげで、実際の試験の時は過度な緊張はせず、程よい緊張感をもって臨み、自分が出せる力をしっかりと出し切ることができました。

合格発表があり、第一位となれたことを知ったときはとてもうれしかったですし、自分の自信にもつながりました。私はこれから社会人となりますが、自分一人の力ではなれなかったであろうこの結果を誇りに、お世話になった方々への感謝の気持ちを忘れることなく歩んでいきたいと思っています。

私は実験動物の周辺で飼育、実験の補助をしてまいりました。その都度必要な知識を経験の中で学んではいたのですが、知らない事が多過ぎると感じておりました。しっかりと基礎知識から体系的に動物に関することを学んでみたいと考えていたところ、職場で実験動物2級技術者認定試験受験用の勉強会をしていただけたという話を聞きまして、とても素敵なチャンスだと思い、週3回の昼休みを利用した勉強会に参加致しました。学科試験のための勉強会は今までの中途半端だった知識が繋がっていき、とても楽しい時間でした。また、実験動物と社会

のつながりや役割を、改めて認識させられました。実験動物への気持ちにも変化がありました。職場への往復の電車の中での勉強は、短い時間だったのですが、逆にそれが集中できて知識の定着に良かったと思います。

楽しく学べた学科試験が終わり9月から11月の実技試験へ向けての練習が始まりました。飼育の補助ですから、保定はしたことがありませんでした。いざ練習してみるとスムーズにいきません。ラットは落ち着いていてくれません。まごつくばかりの私に、周囲の方々はそれぞれにお持ちのコツを優しく教えてくれました。どうなる事かと目まいが

した時期もありましたが、実技試験の前までに本番に向けて経験を積む場を用意して頂きました。その中で注意するところを確認できて何とか落ち着いて試験に臨むことができました。

今回の機会を作っていただいた職場の皆様はこの場を借りて、お礼を申し上げます。

実験動物について基礎から勉強したいと思って始めた受験ですが、たくさんの事を学ぶことができました。これからは、実験動物技術者としてしっかりと職務に取り組んでいきたいと思っています。

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 〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神5丁目5番8号 福桜ビル5階 TEL 092-753-6697 FAX 092-753-6698

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

実験動物技術者試験を受験して

実験動物1級技術者試験に合格して

宮崎大学 農学部 畜産草地科学科 伊海 結貴

実験動物1級技術者資格を知ったのは、私が大学に入学した頃の頃でした。牛や豚といった産業動物ではなく、マウスやラットのような実験動物に関わる資格は、私が所属している畜産草地科学では目を引き、実験動物を使った研究に興味があった私は、その頃から実験動物1級技術者の資格を取得したいという漠然とした思いを持つようになりました。

受験することを決めたのは、大学3年生になり、私が小型げっ歯類を用いた病態モデルの開発に向けた研究を行うことが決まった時です。自分の研究に必要

な動物を扱う技術を、資格勉強を通じて学ぼうと考えたからです。また、実験動物を扱う仕事にも興味があり、将来的に、マウスやウサギに代表される実験動物を用いた、前臨床試験の安全性試験や毒性試験を行う技術者として社会に貢献したいと考えました。

実際に、実技試験の練習や勉強をしたことで、動物の世話の際に役立つことが多々ありました。例えば、動物が暴れたり警戒したりしている場合に飼育者がどうすればよいのかを1級実技試験に向けて学んでいたため、普段の飼育の際に動物が興奮し

ている場合でもスムーズに対処することが出来るようになりました。

試験に合格できたのは、最後まで自信のなかった私に、講師の方、先生、先輩方が発破をかけてくれたおかげです。試験前の追い込みの時も、遅い時間まで手厚いご指導をして頂きました。資格を取得できた今も、先輩方の手技を見て学ぶことが多く、今後とも技術者としての知識や技術の向上のために日々の研鑽を積み重ね、将来的には、実験動物を扱った研究や仕事を行い、社会貢献ができるような人になりたいと思っています。

実験動物1級技術者試験の受験と実験動物への想い

(株) JT クリエイティブサービス 山中 沙織

私が思う実験動物の『幸せ』は以下の2つです。①実験動物としての役目を果たし、一生を終えること。②誰かに想ってもらうこと。

動物実験は「動物に何らかの実験処置を加えて、動物の反応を観察すること」と定義されており、「動物の反応」に気づかなければ動物実験は成り立ちません。実験動物に役目を果たさせるためには、この「動物の反応」すなわち変化に観察者が気づかなければいけないのです。それに加えて、3Rの一つであるRefinement（実験技術の洗練や精度の向上）を理解することも重要です。私は動物看護師でもあるため、動物の変化をみる（見る・見る・診る）スキル、そ

して動物の立場になって物事を考えるとといった動物を思いやる気持ちは持っています。しかしRefinementにおいて、動物看護師のスキルだけでは不十分であり、実験動物の『幸せ』により貢献するためには、動物実験の専門知識・技術を習得する必要があると感じました。

そう思い受験した実験動物1級技術者試験ですが、苦労は多かったです。幼い子供2人の育児をしながらフルタイムで勤務しており、勉強や実技練習の時間を確保するのが難しい状況にあったため、毎日、家事・育児・仕事・試験対策をこなすのに目が回るような日々でした。それでも、私が少しずつ前進できたの

は、周りの多くの方々の支えのお陰です。

今回、実験動物1級技術者試験に合格し、さらに成績優秀者として表彰していただけたことは、今までの苦労を忘れてしまうほどうれしかったです。しかし、実験動物技術者としてはまだまだ未熟で、実験動物の『幸せ』に貢献するためにも、より高度なRefinementの達成を目指し、学び続けなくてはなりません。そして、自分の技術や知識を確立したものにするため、また実験動物の『幸せ』を想う実験動物技術者が増えていくことを願って、今度は指導する立場になることを目標に精進していこうと思っています。

日本実験動物学会の動き

第65回日本実験動物学会総会

テーマ：実験動物科学-その多様性と調和-

大会長：久和 茂（東京大学大学院 農学生命科学研究科 教授）

日時：2018年5月16日（水）～18日（金）

会場：富山県民会館、〒930-0006 富山市新総曲輪4番18号

プログラム、参加申し込み等は第65回日本実験動物学会総会ホームページ（<http://www.pcojapan.jp/jalas65/index.html>）をご覧ください

第7回実験動物科学シンポジウム

テーマ：人獣共通感染症 ワンヘルスの取組みと動物実験の役割—

日時：2018年6月30日（土）13：00～17：00

場所：北海道大学 学術交流会館（北海道大学 正門左）

主催：（公社）日本実験動物学会、北海道実験動物研究会

プログラム（予定）：

[第一部] ワンヘルスの理念と人獣共通感染症制圧への取組み

1. ワンヘルスの概要：山田章雄（東京大学 名誉教授）
2. フィリピンでの狂犬病撲滅への取組み：西園 晃（大分大学 医学部）
3. ザンビアでの活動：鈴木定彦（北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター）

[第二部] 人獣共通感染症研究と動物実験

1. 炭疽菌研究と動物実験：東 秀明（北海道大学 人獣感染症リサーチセンター）
2. SFTS研究と動物実験：下島 昌幸（国立感染症研究所 ウイルス第1部）
3. ダニ媒介性脳炎ウイルス研究と動物実験：好井 健太郎（北海道大学 獣医学研究院）
4. エキノコックス研究と動物実験：安居院 高志（北海道大学 獣医学研究院）

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/>）に掲載します。

バイオサイエンス
トータルサポート企業として
生命科学の発展に
大きく貢献する
株式会社ケー・エー・シー



実験動物飼育管理事業・
受託試験事業・研究用
試薬提供事業の
3つの柱で製薬会社や
大学等研究機関の
ニーズにお応えしています。

株式会社 **ケー・エー・シー** 京都市中京区西ノ京西月光町40番地

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

日本実験動物技術者協会の動き

第52回一般社団法人日本実験動物技術者協会総会のご案内

第52回日本実験動物技術者協会総会 熊本大会2018
 会期：平成30年10月4日(木)～6日(土)
 会場：「市民会館 シアーズホーム 夢ホール」熊本市中央区桜町1番3号
 「熊本市国際交流会館」熊本市中央区花畑町4番18号
 大会テーマ：「3Rのさらなる実践 技術者の視点から」
 大会長：野口和浩(熊本大学大学院生命科学研究部生体微細構築学分野)
 運営事務局：〒812-0016 福岡県福岡市博多区博多駅南1-3-6 第3 博多倍成ビル
 株式会社コンベンションリンケージ内

TEL：092-437-4188 FAX：092-437-4182
 e-mail：jaeat2018@c-linkage.co.jp
 大会ホームページ：http://www.c-linkage.co.jp/jaeat2018/
 演題登録期間：平成30年4月4日(水)～5月31日(木) [予定]
 事前参加登録期間：平成30年4月4日(水)～7月31日(火) [予定]

関東支部

講習会等	期日	場所	テーマ
本部共催実験動物実技講習会：動物実験基本手技	8月9～11日(木～土)	慶應義塾大学(信濃町)	マウス、ラットの基本的な取扱いと基本手技
本部共催実験動物実技講習会：微生物統御	9月21、22日(金、土)	(公財)実験動物中央研究所(川崎市)	実験動物の微生物統御をテーマに微生物クリーニング、微生物検査、帝王切開など、座学ならびに実技講習を企画
イヌの取り扱いと実験手技基礎	10～11月開催予定	慶應義塾大学(信濃町)	イヌを用いた基本的な取扱いと採血、投与などの手技、手術体験
第44回懇話会	平成31年3月16日(土)	日本科学未来館(江東区)	懇話会テーマ：技術者の意識向上を推進する内容を企画 懇話会会長：野田義博(東京都健康長寿医療センター)

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。

東海北陸支部

講習会等	期日	場所	テーマ
第2回春季大会(第4回東海北陸支部総会および研究会)	4月14日(土)	名古屋市立大学(愛知県名古屋市)	支部総会および研究会 東海実験動物研究会共催で開催します。
基本的動物実験手技(第11回)	7月28日(土)～29日(日)	藤田保健衛生大学(愛知県豊明市)	基本的な技術の習得・向上を中心とし、動物実験における技術者の倫理観、心構えなど、日常の業務にすぐに応用できる内容
実験動物実技講習会	11月10日(土)	中部大学(愛知県春日井市)	2級試験対策を中心とした講習会

詳細は東海北陸支部ホームページ(<http://www.jaeat-tokaihorikuru.org/>)を参照ください。

関西支部

講習会等	期日	場所	テーマ
第74回実験動物学習会	6月16日(土)～17日(日)	大阪大学	実験動物二級技術者レベルの実技講習
平成30年度マウス・ラット上級技術講習会	7月28日(土)～29日(日)	岡山大学	実験動物一級技術者レベルのマウス、ラット実技講習
関西実験動物研究会との合同研究会	9月上旬	大阪大学(予定)	一昨年・昨年に続き、今年も合同研究会を計画しています。
平成30年度ウサギ・モルモット上級技術講習会	10月下旬開催予定	大阪・神戸近郊(予定)	実験動物一級技術者レベルのウサギ、モルモット実技講習
平成30年度実験用ブタの取り扱い手技(入門)講習会	平成31年1月下旬開催予定	岡山大学(予定)	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現場での実践で役立つ技術を学ぶ。

詳細は、(一般)日本実験動物技術者協会ホームページ(<http://jaeat.org/>)を参照ください。

協会だより

1. 委員会等活動状況

委員会名等	開催日	協議内容及び決定事項・場所
第3回実験動物福祉調査・評価委員会	30.1.18	福祉調査報告と調査概要書内容の検討他
第3回モニタリング技術委員会	30.1.19	実験動物の感染症対策に関する教材作成他
第1回請負・派遣対策委員会	30.1.26	実験動物技術者関係業務の請負・派遣、受・委託の展望他
第4回実験動物福祉調査・評価委員会	30.3.1	福祉調査・評価、認証のまとめ他
第2回実験動物利用計画審査委員会	30.3.1	自己点検・評価他
教育セミナーフォーラム2018(東京)	30.3.3	東京大学弥生講堂
第13回実験動物技術指導員研修会	30.3.4	日本獣医生命科学大学
第3回総務会	30.3.7	第69回理事会の議題他
教育セミナーフォーラム2018(京都)	30.3.10	京都府立医科大学
第69回理事会	30.3.14	平成30年度事業計画及び予算他
第4回情報委員会	30.3.23	「LABIO21」No.73の企画他

2. 行事予定

行事	開催日	備考
監事会	30.5.15	平成29年度事業、収支決算の監査
第70回理事会	30.5.25	平成29年度事業報告他
第34回定時総会	30.6.13	平成29年度収支決算、事業報告他
「日常の管理」研修会	30.6.23	日本獣医生命科学大学
技術指導員の面接審査	30.6.26	5月に募集開始
微生物モニタリング技術研修会	30.7.13～14	(公社)実験動物中央研究所
実験動物2級技術者学科試験	30.8.5	全国の各所
通信教育スクーリング(東京、京都)	30.8.25～26	日本獣医生命科学大学、京都大学
実験動物基本実技研修会(2級及び1級水準)*	30.8.25～26	日本獣医生命科学大学
実験動物高度技術者研修会(白河研修会)	30.9.10～14	(独)家畜改良センター研修所
実験動物1級技術者学科試験	30.9.15	白河、東京、大阪 他
サル類実技研修会	30.10.27	日本獣医生命科学大学
ウサギ及びブタ実技研修会	30.10.27～28	日本獣医生命科学大学
実験動物2級技術者実技試験	30.11.24	日本獣医生命科学大学、京都大学
実験動物1級技術者実技試験	30.11.25	日本獣医生命科学大学、京都大学
教育セミナーフォーラム2019(東京)	31.2.23	東京大学弥生講堂
第14回実験動物技術指導員研修会	31.2.24	日本獣医生命科学大学
教育セミナーフォーラム2019(京都)	31.3.9	京都府立医科大学

*:2級水準の実験動物基本実技研修会を、東京会場のスクーリングとあわせて開催する予定です。(行事によっては開催日等が変更になる場合もありますのでご注意ください。)

3. 実験動物技術指導員の表彰

平成30年3月4日に開催された第13回実験動物技術指導員研修会において、日動協の実験動物技術指導員表彰規程に基づき以下の方々表彰されましたのでご報告いたします。

協会会長功労賞受賞者

前田 敏宏、井本 淳一 以上2名

協会会長感謝状受賞者

田島 優、紺屋 好美、高木 辰巳、中里 清一、松浦 豊和 以上5名



吉川副会長(教育・認定委員会担当理事)、大和田教育・認定委員長を囲む受賞者の方々

4. 関連団体行事

◆ 第65回日本実験動物学会総会

日 時：2018年5月16日（水）～18日（金）
場 所：富山県民会館（富山市）
大会長：久和 茂（東京大学大学院農学生命科学研究科実験動物学研究室）
詳 細：<http://www.pcojapan.jp/jalas65>

◆ 第52回日本実験動物技術者協会総会

日 時：2018年10月4日（木）～6日（土）
場 所：熊本市市民会館、熊本市国際交流会館
大会長：野口和浩
詳 細：<http://www.c-linkage.co.jp/jaeat2018/index.html>

◆ 第45回日本毒性学会学術年会

日 時：2018年7月18日（水）～20日（金）
場 所：大阪国際会議場（大阪市）
年会長：務台 衛（田辺三菱製薬株式会社）
詳 細：<http://jsot2018.jp/>

5. 海外行事

◆ 第69回 AALAS National Meeting

日 時：2018年10月28日～11月1日
場 所：Baltimore, MD



平昌冬季オリンピックでは、日本人アスリートの活躍は素晴らしく、冬季オリンピック史上最優秀の成績で日本国民を熱狂させてくれた。彼らのインタビューの受け答えにも驚かされた。異口同音に①参加競技が大好きで実力を十分に発揮できたこと、②自分を支えてくれた周囲の人々への感謝の気持ち、③金メダリストは自己研鑽の方法が間違っていなかったと、④望んだメダルを逃した選手は現在の実力が勝者に及ばないことを自覚し、より一層の努力を続け不足分を補う決意を、また、⑤相手のミスで得られた結果には相手を思いやる気持ちを、そして⑥自分の専門とする競技に対しより多くの人が関心を持ってくれることを望んでいること、を爽やかな言葉で話していた。こんな若者達は競技の上でも言葉でも新鮮に薫る風を巻き起こしてくれた。一方、レジェンドといわれるベテランが10～20数年も年齢の違う若者と同じ舞台上で張り合っている様子を見るだけで、中高年層は勇気をもらえる。結果いかにかわらずベテランたちは経験と実績に裏付けされた、味わい深い言葉でインタビューに答えており、こちらは異なった香りの微風を感じさせてくれた。新鮮に薫る風と異なった香りの微風が相まって新しい風になって、オリンピックを目指すアスリート達の追い風になることは間違いない。他方、冬季オリンピック競技全般に感じることは、各競技種目で披露される、とても真似のできない妙技、時にアクロバティックな演技は別次元の出来事のようにも思える。オリンピックに参加できるようなアスリートの多くは幼年期から恵まれた環境にあり、海外でトレーニングを積んで、あるいは当該競技の先進国からコーチを招いて、その技量を養っている。競技を続けるには多額の費用を要することは容易に想像できる。しかし、トップアスリートを今後も輩出するためには、競技に興味を抱くすべての子供たちが、十分にその才能を発揮できる環境を整備し、彼らの成長を促進する育む風とすることをそろそろ考えてよいのではないか。

〔三枝 順三〕

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	大和田一雄	KAZUO OHWADA
〃	岡村 匡史	TADASHI OKAMURA
〃	木藤 実	MINORU KITO
〃	久原 孝俊	TAKATOSHI KUHARA
〃	三枝 順三	JUNZO SAEGUSA
〃	新関 治男	HARUO NIIZEKI
〃	森村 栄一	EIICHI MORIMURA
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

～Every Step of the Way.～

皆様の医薬品研究開発のあらゆる場面で
われわれCharles Riverは貢献してまいります



プロダクトおよびサービス

遺伝子改変動物の作製

実験用動物

手術・処置動物の作製

受託飼育・繁殖サービス

受託微生物モニタリング

受託試験サービス (国内外)

バイオ医薬品サービス

生体試料

動物実験関連器材

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

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。



SLC

日本エス エル シー株式会社

—<http://www.jslc.co.jp>—