

Japanese Society of Laboratory Animals

LABIO 21



社団法人 日本実験動物協会

Tel. 03-3864-9730 Fax. 03-3864-0619

<http://group.lin.go.jp/jsla/index.html> E-mail: jsla@group.lin.go.jp

【特集】

ゲノム創薬を目指して

(財)ヒューマンサイエンス振興財団 研究企画部 技術主幹 山本達郎

ゲノム時代における動物実験

藤沢薬品工業株式会社 橋本正晴



ゲノム時代の 医薬開発を考える

未来に繋げる技術と信頼



SLCの実験動物

◆SPF動物

- クローストコロニー
 - マウス S/c : ddY
 - S/c : ICR
 - ラット S/c : SD
 - S/c : Wistar
 - S/c : Wistar/ST
 - HOS⁺ : Donryu
 - モルモット S/c : Hartley
 - ウサギ S/c : NZW
 - S/c : JW/CSK
 - ハムスター S/c : Syrian

●近交系

- マウス
 - BALB/c Cr S/c
 - C57BL/6 Cr S/c
 - C57BL/6J
 - C3H/He S/c
 - DBA/2 Cr S/c
 - A/J
 - AKR/N S/c
 - C3H/He N S/c MTV⁺
 - B10 コンジュニック
 - F344/N S/c
 - ラット
 - WKAH/Hkm S/c
 - BN/SsN S/c
 - LEW/SsN S/c
 - スナネズミ
 - MON/Jms/Gbs S/c

●交雑種

- マウス S/c : BDF₁
- S/c : B6C3F₁

●ミュータント系

- ヌードマウス BALB/c S/c-nu
- KSN/S/c

◆Conventional動物

- ビーグル犬 ノーサンビーグル
- アカゲザル

◆Clean動物

- クローストコロニー
 - マウス S/c : ddY
 - ラット S/c : Wistar
 - S/c : Wistar/ST
 - HOS⁺ : Donryu
 - モルモット S/c : Hartley
 - ウサギ S/c : NZW
 - S/c : JW/CSK
 - ハムスター S/c : Syrian

◆疾患モデル動物

- マウス ● MRL/MpJ-lpr (自己免疫疾患) S/c : NZBWF₁ (自己免疫疾患) NC/Ngaマウス (皮膚炎) AKITAマウス (糖尿病)
- ★ HR-1 (ヘアレスマウス)
- ラット WBN/Kob S/c (高血糖糖尿病) DA/S/c (コラーゲン誘発糖尿病) HWY/S/c (ヘアレスラット) S/c : Zucker-fa/fa (肥満) ★ DIS/Eis・DIR/Eis (食塩感受性高血圧症) ★ SHR・SHRSP・WKY (高血圧)

◆その他

- 実験動物用床敷・ソフトチップ(本)
- ヘアークリーン(紙)

◎印は受託生産動物 ★印は仕入販売動物です。

LabDiet 実験動物用飼料

PMI Nutrition International はISO9002 を取得し、信頼性の高い実験動物用飼料を製造して100年以上の実績を誇る企業です。厳選された原料と厳しい品質検査によるGLP試験に適合したサーティファイド飼料をはじめ、常に高品質な製品を世界各国に提供しております。

<取扱項目>

- ◆マウス・ラット・ハムスター用 サーティファイド ローデント ダイエット 5002
- ◆旧世界ザル用 サーティファイド プライメイト ダイエット 5048
- ◆イス用 サーティファイド キャニン ダイエット 5007
- ◆モルモット用 サーティファイド ギニア ビッグ ダイエット 5028
- ◆ウサギ用 サーティファイド ハイ ファイバー ラビット ダイエット 5325
- ◆新世界ザル用 ニューワールド プライメイト ダイエット 5040
- ◆フェレット用 フェレット ダイエット 6L14

ホームページアドレス <http://www.labdiet.com>

SLCの受託業務内容

- 実験動物(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イス)を用いた安全性試験(非GLP)
- サル(カニクイザル、アカゲザル)、ブタを用いた試験・検査
- 実験動物(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イスおよびサル)を用いた経時的採血試験(血中濃度試験)
- 日本薬局方等に基づく生物学的試験
- 細胞毒性試験 ■ 特殊試験 ■ 薬効薬理試験
- 特殊動物の作製および各種試験 ■ ポリクローナル抗体の作製
- 病理組織標本作製および鏡検 ■ トランジュニック動物(マウス、ラット)の作製
- ノックアウトマウス(キメラマウス)の作製

上記 項目のお問い合わせは受託試験部まで **053-437-5348(代)**

- 外科的病態モデル動物および遺伝病マウス・ラットの販売
- 実験動物(マウス、ラット、ハムスター、スナネズミ)の子宮切開術によるSPF化および繁殖
- 実験動物(マウス、ラット)の委託生産

上記 項目のお問い合わせは各エリア営業専用電話までご連絡ください。



日本エス エル シー株式会社
〒431-1103 静岡県浜松市湖東区3371番地の8
TEL(053)486-3178(代)
FAX(053)486-3156

営業専用
TEL

関東エリア(053)486-3155(代)
関西エリア(053)486-3157(代)
九州エリア(0942)41-1856(代)



遺伝情報の利用と実験動物

慶應義塾大学医学部教授
小安重夫

ヒトゲノムの完全解読が目前ということで世間は騒々しい。個体を規定する遺伝情報を知る意味で、染色体上に保存されているDNAの配列のすべてを読み取ることは重要である。しかしながら、染色体DNAの配列の解読イコールすべての遺伝子産物の解明とはならない。通常、生命の営みとしての遺伝情報はタンパク質の発現として表現される。大腸菌などの原核生物では、染色体DNAの配列を読み取ることはほぼ同時にその遺伝子産物であるタンパク質の構造を知ることになる。ところが、人を含めた真核生物においては、染色体DNAを鋳型として作られるRNAはスプライシングによって切り貼りされ、その後でやっと意味のあるメッセンジャーRNA (mRNA) となる。したがって、個体がどのようなmRNAを作り出すかを知ることが、遺伝情報の真のレパートリーを知ることである。その意味で、mRNAのコピーであるcDNAのライブラリーを作製してその構造を解析するというプロジェクトは価値がある。

ヒトやマウスのタンパク質のレパートリーは約10万個といわれてきた。現在はこのレパートリーの解析(とそれを元にした特許の取得)を巡って熾烈な競争が官民で繰り広げられている。9月の始めの、理化学

研究所がマウスの全長cDNA 2万個分を公表するというニュースは多くの研究者や製薬企業にとって明るいニュースであった。ヒトのcDNAに関しても、かずさDNA研究所がやはり全長cDNA、それも通常よりも長いcDNAの構造を解析し、公表してきた。近い将来すべてのレパートリーが明らかにされ、染色体DNA上にすべての意味のある「遺伝子」が記載されることになる。

我々は一人一人異なる個性を持つ。遺伝学が教えることは、同一の遺伝子に多くの対立遺伝子、多形性が存在することである。ゲノムプロジェクトで得られたDNA配列は「遺伝子」の位置を教えるが、個人の配列は教えてくれない。たとえば、アルコール代謝にかかわる酵素の多形性によって酒に強い人と弱い人がいることはよく知られるが、自分がどちらの酵素を持つかは自分のDNAを解析しないと分からない。個人の遺伝情報を解析する方法論としてのSNP解析が注目を浴びるゆえんである。

ヒトの疾患の治療を目指す医学・薬学の分野において、実験動物の利用は欠かせない。特定の遺伝子の生体内での機能を知るうえで、トランスジェニック、ノックアウト、ノックイン動物の技術がいかに強力であるかは言うまでもない。加えて、前

述のようにヒトゲノム計画と並行して進められているマウスのゲノム計画、そしてcDNAレパートリーの解明が、ヒトという生物の理解にますます重要となることは明らかである。

将来の医学の現場では、遺伝情報は様々に利用されることが予想され、いわゆるカスタマイズの医療も色々と議論されている。これまで、漠然と「体質」といわれてきたものも遺伝情報のレベルから理解されるようになると予想される。近交系マウスにおいても、アレルギーを誘導しやすい系統と逆の系統があり、それが複数の遺伝子がかかわり遺伝的に決定されていることはよく知られる。マウスの研究から、ヒトにおける「アレルギー体質」が理解される可能性は高い。

このような状況下、ゲノム情報を見据えた医薬品開発における実験動物の位置付けを論じた今回の特集は注目される。まさに、協会の機関誌の衣替えに伴う企画としてはうってつけであり、21世紀へ向けた実験動物のあり方を皆で考えたい。筆者自身、自ら多数の遺伝子改変マウスの維持にかなりのエネルギーを費やしている立場から、両論文においても触れられている、遺伝子改変動物の維持・管理に関して幅広い協力体制をどのようにして築くかを考えるきっかけにしたい。

ゲノム創薬を目指して

The Human Genome Program



TEXT | 山本 達郎
(財)ヒューマンサイエンス振興財団
研究企画部 技術主幹
東京大学薬学部 1982年卒

近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩に伴い、ヒトをはじめとする各種生物のゲノム解析や新規遺伝子の探索研究は急速に進展してきている。特にヒトゲノム情報・遺伝子情報に関しては、医療を質的に改善するために活用されることが期待されており、製薬企業各社はこれらの情報を医薬品の開発に利用するゲノム創薬に注目している。ここでは、このゲノム創薬への製薬企業の取り組みについて、産官学によるその周辺基盤研究の整備も含めて概観する。

ゲノム創薬に対する期待

ゲノム創薬には、医療はもちろん経済面からの要望にも対応しうる創薬の手法としての期待がかかる。患者一人ひとりの体質や薬剤の副作用の強さの違いに応じた医療の提供や医薬品の適正使用が可能になれば、患者は大きなメリットを受けることができる。また、製薬企業も被験者のタイプ分け等による大規模臨床試験の症例数減少が可能となればコストの削減と開発期間の短縮が期待できる。その過程には遺伝子と疾患の関係の解明、新しいドラッグターゲットの発見、ターゲットのバリデーションから化合物のスクリーニング、最適化、ファーマコゲノミクスを利用した臨床試験、診断、個別治療まで実に幅広い分野が関わってくる。これらすべての分野にゲノム科学を応用して新薬の開発を進めることは、巨額の費用とリスクへの対応が必要となるが、同時に大きなチャンスでもあり、欧米ではベンチャー企業がそれぞれ得意の分野に特化して活躍している。我が国でも政府が公的及び企業の研究機関におけるゲノム関連研究を積極的に推進し基盤を固めると共に、各製薬企業も独自に、あるいは国内外のベンチャー企業との提携等をもとにゲノム関連研究開発を進めつつある。

ゲノム創薬基盤研究

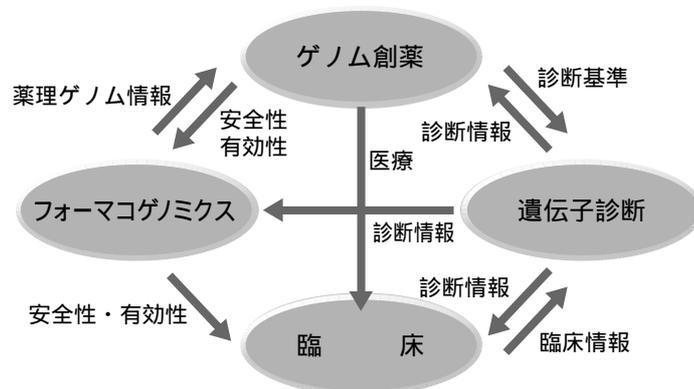
我が国では政府が打ち出した新しい千年紀のプロジェクト（ミレニアム・プロジェクト）の一つとして、厚生省

により疾患ゲノム・再生医療プロジェクトが平成12年度から5ヵ年計画で実施されている。疾患ゲノムプロジェクトでは、痴呆、がん、糖尿病、高血圧、アルツハイマー病、および免疫・アレルギー性疾患などに関連する遺伝子の解明とそれに基づく個人の特性に応じた医療の実現や画期的な新薬開発の推進を目標とし、再生医療プロジェクトでは、生物の発生等の機能解明に基づく自己修復能力等を利用した骨、血管等の再生医療の実現を目標としている。

なお、厚生省におけるミレニアム・プロジェクトの基本戦略を紹介すると、次の様である。

「真に活力のある医薬品産業の確立を通して健やかな高齢社会を実現」することを目標として、「病気に対する予防、診断、治療法の開発のため、遺伝子に遡った研究を推進し、主な疾患別のcDNA、SNP(一塩基多型)解析、発現・機能情報解析及び安全性確保のための研究、倫理問題等の検討など、民間による研究が期待できない課題、妥当でない課題を中心に研究を実施、さらにその知見を民間に適切に提

遺伝子診断からゲノム創薬への流れ¹⁾



【用語の説明】

ファーマコゲノミクス

ゲノム薬理学。遺伝子配列の変異を薬理的な現象に結びつける研究分野。

cDNA

complementary DNA；相補的DNA。RNA分子に相補するDNAのことで、ゲノム上における遺伝子領域に相当する。メッセンジャーRNA (mRNA) を鋳型にして逆転写酵素により作られる。

SNP

single nucleotide polymorphism；一塩基多型。DNA遺伝子情報中の1塩基の変異。数百から1千塩基対に1箇所の割合で存在すると言われる。人種・個人・疾患により異なるゲノムの多様性の目印になると同時に、それ自身が遺伝子発現産物の質・量的な変化をもたらす、診断や治療のターゲットとなりうる。

バイオインフォマティクス

遺伝子の解析によりもたらされる構造・機能・プロファイリングなど多量かつ多種類の情報について、保存するのみではなく、相互作用等をスムーズに解析してデータを探索研究や臨床の場へタイムリーに供給し活用するための情報生物学。

(参考資料)

- 1) ゲノム創薬 - 現状と展望 - 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 HSレポート No. 31 平成11年3月
- 2) 「疾患モデル動物の維持、分与等に関する調査」報告書 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 平成11年度 (1999)

供することにより民間による画期的な新薬や診断・治療装置の開発を促す。

一方、公的団体では製薬協(日本製薬工業協会)、JBA(財団法人バイオインダストリー協会)、JBIC(バイオ産業情報化コンソーシアム)等が独自プロジェクトの運営、国家プロジェクトへの参画、関係省庁へのゲノム創薬等に関する提言・要望の提出等による活動をしている。そこではこれまでの枠組みを超えて方針を決定していくこと、研究者を育成すること、また産官学連携やベンチャー企業育成を推進することなどの重要性が強調されている。製薬企業を主体とする動きでは、製薬協が呼びかけて加盟企業が官学と連携の上で実施される日本人の薬物動態関連遺伝子多型の解析と応用を目指すゲノムプロジェクトがある。ここでは遺伝子研究および創薬研究の共通基盤の構築を目的とする試料提供の標準的手法の確立も目指している。

製薬各企業のゲノム創薬への取り組み

遺伝子の塩基配列や機能の解析技術が進んでくると、疾患遺伝子の発見、疾患の再分類・細分化、創薬ターゲットの発見・評価、薬物反応性に関わる遺伝子の同定等も進展を見せる。ゲノム解析を基礎として新薬を創製するためには、まず遺伝子の機能を解明して創薬のターゲットを明確にすることが最大の課題となる。一つの細胞が持つ遺伝子から生み出される5千から6千種類と言われるたんぱく質のうち、新薬の標的としてどのたんぱく質に注目するか、また、たんぱく質と結び付く

分子の中でどれが新薬の標的となるかを絞り込むことが重要である。多いようでは実は限られた標的の絞り込みが画期的な新薬の創製に直結すると考えられ、各企業はここでしのぎを削り、ベンチャー企業との提携等も含めた戦略を進めている。一方で臨床の場では、遺伝子情報によって遺伝的な個人差の診断が可能となることから、副作用の予測や有効な治療薬の選定というオーダーメイド医療の道が開かれていく。ここでは有効性、代謝あるいは毒性の面からの遺伝子情報に対応した新薬の開発も可能となる。すでにアメリカでは遺伝子型のデータから臨床試験で肝臓障害が発生しやすい患者を識別することに成功し、アボット社が副作用の少ない患者だけを対象として治療薬を申請している。また、このような有効性や代謝あるいは毒性に関わるファーマコゲノミクスを基盤とする遺伝子情報の活用は新薬のみならず、既存の薬剤に対しても可能であり、これまで反応性の低い人が存在すると言われてきた薬剤の使用方法等に大きな影響をもたらすことが考えられる。開発過程や薬剤の使用法における遺伝子情報の活用も、各製薬企業が目をつける重要なポイントである。被験者のタイプ分けや不適当な患者の除外により薬剤有効性の増大や上市確率の向上などがみこまれ、これまでの開発や薬剤使用の形態に大きな変革をもたらされる。図にゲノム創薬に関わる遺伝子診断、ファーマコゲノミクスからの流れを示した。各企業ともこの次世代の競争に参画するために、遺伝子情報の効果的な活用を目指して必死である。

機能解析における実験動物の関わり

先にゲノム解析を基礎とする新薬創製のためには遺伝子の機能の解明が最大の課題であると述べた。バイオインフォマティクスの進展により遺伝子解析の結果からその生体において果たしている機能をコンピュータ上で知る試みが進みつつある。一方で、実験動物を用いる研究もこの疾患遺伝子の機能解析においては重要な方法となる。遺伝子機能解析では遺伝子改変動物を用いた研究が注目されている。具体的にはトランスジェニック動物、ノックアウト動物、ミュータント動物などの利用があり、さらには遺伝子欠損動物に遺伝子導入を行ったノックアウト・ノックイン動物による機能解析が考えられる。遺伝子改変動物については当ヒューマンサイエンス振興財団でも産官学の研究機関に対するアンケートにより、その維持、分与に関する調査をまとめている²⁾。これらの動物を用いた機能解析における今後の問題点としては、複数の遺伝子が連鎖、または相互に関連し合う多重遺伝子に関する対応などがまず存在する。さらに、動物の生態、行動、病態の観察が重要な要素となる機能解析において、*in vivo*で実験動物を取り扱える研究者が製薬各企業においても減少しているという人材面の問題も指摘されている。

おわりに

ポストヒトゲノム時代に突入し、遺伝子解読がもたらす果実を得ようと

て創薬競争は世界的に激化している。画期的な新薬の創製には、今やゲノムに基礎を置いた創薬は必須なアプローチであり、これに適切な取り組みが出来るか否かが製薬企業の命運を決めると言っても差し支えないであろう。また、創薬ターゲットの絞り込みに続くスクリーニングから医薬品開発までの道のりでは、これまでに培ってきた各製薬企業の研究開発力も新たに問われる時代になるであろう。当ヒューマンサイエンス振興財団では研究開発の振興に寄与することを目的として細胞と遺伝子のバンクを実施しており、今年度からはこれに動物胚バンクとヒト組織のバンクを新たに加える計画で研究資源の供給体制の拡充を図ろうとしている。当財団の調査によれば、動物胚バンクに関しては、大学・公的機関や企業の研究所では約8割がその必要性を感じており、また遺伝子改変動物の寄託や疾患モデル動物の入手に対する希望が多かった。ヒト組織に関しては、医薬品関連企業の約9割が使用したいと回答している。これらはゲノム創薬時代における各企業の研究開発効率に対する意欲を示す数字とも受け取ることが出来る。過去何年分かの変化が短期間で起きようとしている現在、ライフサイエンスに関わる機関はもちろん社会全体で倫理面も含めた人類の健康と福祉に対する真の貢献を探っていく時代にますますなっている。ゲノム創薬を目指すためには各製薬企業にも技術面はもちろん、倫理面等も含めた幅の広い取り組みが要求されている。

ゲノム時代における動物実験



The Human Genome Program

TEXT
橋本 正晴
藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所副所長
金沢大学大学院理学修士(化学専攻)
歯学博士
趣味: バードウォッチング、剣道

「ヒトゲノムの全配列の解析終了」
「製薬企業はゲノム創薬に重点化」な
どの見出しが最近の新聞紙上を賑わし
ている。ゲノムという呪文を唱えれば、
すべてのヒトに関する問題事項があた
かも数年後には解決してしまうのでは
ないかとの錯覚に陥る。確かにゲノム
に関連する動きは急速に進展してい
ることは事実であり、製薬業界もその方
向に向かっている。しかし、ヒトゲノ
ムに関しては緒についたばかりであ
り、これからが本番である。ヒトゲノ
ム多型の情報をもとに、遺伝子をター
ゲットにした医療、すなわち、遺伝子
による診断、個々人に合ったテーラ
ード医療、予防医療へと進展してい
き、医療そのものが形を変えていく
ことになり、これに対応することが必要
となる。また、製薬企業の使命である
新薬開発の観点からは現在の遺伝子組

み替えにより生み出されたバイオ医薬
品に加え、ゲノム研究から見出された
機能に関わる新しい遺伝子を利用し、
ターゲット分子を選択して創薬につな
げる動きが加速されるであろう。現実
に製薬企業各社はバイオのベンチャー
ビジネスと合従連衡を繰り返し、如何
に他社よりも早く候補遺伝子を見つけ
て、その機能を解析し、これをもとに
医薬品の候補化合物を確保できるかに
しのぎを削っている。

欧米の企業はM&Aによる規模の拡大で、これに必要な経営資源を研究開発につぎ込む体制をとりつつある。これに対し、日本企業は得意分野にターゲットを絞り、欧米企業との開発競争に参戦している。一方、1991年から始まったICHにより開発研究におけるグローバル化・ボーダーレス化が進展している。とくに動物を使用する安全性

に係る部分はほとんどの試験の試験法が標準化され、その実施時期（タイミング）についても各相の臨床試験をフォローするために必要最低限なものに限定され、1つの試験で全世界に通用することになった。このICHの動きに合わせて、日本では医薬品の開発・審査体制が改革され、欧米と同様に各臨床試験の開始段階で臨床試験をサポートするのに必要な動物試験データについて審議する制度に変わっている。このような状況のなかで、新薬の開発に欠かせない動物実験はどのようになっていくのかを考えてみたい。

医薬品開発の初期（創薬研究）段階では、ヒトで効果があり、かつ既存のものに比べ独創性のある候補化合物を如何に早く見つけるかの時間の勝負になってきている。このために短時間で多くの化合物が合成できるコンビナトリアルケミストリーの導入、合成された多種の化合物について薬効・毒性・吸収・排泄などを短時間で評価できる *in vitro* のスクリーニング系としてハイスループットスクリーニングが実施され、そのデータをコンピュータにより一括管理し、有用な化合物をピックアップする体制がとられている。この有用な化合物について、遺伝子レベル、細胞あるいは動物を用いた薬効評価がおこなわれ、更なる毒性・PK (ADME) のパイロット試験（オプチマイゼーション）により候補化合物に仕立て上げられる（P11下表参照）。この段階では、ヒトの疾患と相関する動物を用いての薬効評価が最も重要であり、各種の疾患モデル動物が作製・利用されている。特に遺伝子改変動物（トランスジェニック、ノックアウト、ノックイン、ミュータント）は薬効評

価を限りなくヒトに近づけることができるものとしてその有用性が高く評価されており、遺伝子研究の進展とともに、その意義はますます大きくなることが予想される。もちろん、既存のあるいは新規の薬剤や手術による病態モデルも今まで以上に活用されることになる。このように千差万別の病態モデル動物が開発・利用されているが、これを維持・系統保存していくことが今後の課題である。特にこれらの動物はいわゆるコンベンショナルな環境で維持されていることが多く、製薬企業のSPF動物飼育施設への搬入が問題となっている。このため、微生物学的クリーニングが重要な課題であり、また、遺伝的なコンタミネーションを防御する方策も必要である。この問題の解決には各企業が独自に取り組むのではなく、公的あるいは第3セクター方式による「病態モデル動物」の維持機関を作り、共同利用を可能にしていくことが望まれる。

次に、オプチマイゼーションの段階では動物データからヒトでの薬効・毒性・薬物動態を予測するために各種動物を用いての短期毒性・吸収・排泄等での代謝比較・CYPの同定などが行われ、さらにヒトの臓器あるいは細胞を使用してより予測性を高めていくことになる。この段階で以後の開発研究につなげるためにヒトと類似する動物を選定することが重要になる。特に薬物動態あるいはバイオ医薬品での免疫系の関与がヒトと類似するとされているサル類の使用が増加していくと考えられる。開発研究の段階は候補化合物をいかに早くヒトに適用し、ヒトでの効果を見極めた後、新薬として上市できるかが要請されている。このためには、





ヒトでの臨床試験をサポートする試験を如何に効率的に進めると同時に、ヒトの安全性を確保するために必要な試験が求められている。すなわち、ヒトでの安全性を把握できる毒性・PK (ADME) 試験が必要であり、この時点でセーフティ/リスクアセスメントができる動物試験データが要求され、特に近年は無毒性量と暴露(血中濃度)の関係が重視されている。この段階での研究・試験では、ハーモナイゼーションにより必要とされる安全性試験が減少し、さらに1個体からできる限りの情報を収集することが求められており、動物福祉の観点からも使用動物数を減少させる方向にある。さらに癌原性試験ではトランスジェニック動物を用いた短期癌原性試験が導入される見通しであり、試験方法の改良等による試験種・動物数は限定されてくることは自明である。より少ない動物でより多くの情報を得ることが今後の医薬品開発における動物実験が目指す方向で

ある。そのためには系統維持のために種々の施策がなされ、品質が一定であること、豊富な背景データがあることが前提となる。各種動物の品質維持により一層の研鑽・配慮をお願いしたいと考えている。

動物福祉の観点から動物実験の代替法が求められ、その方面の研究も急速に進展しているものの、医薬品の有効性・安全性評価での個体 (Whole body) での評価は未だ避けられず、*in vitro* から *in vivo* へ、動物からヒトへの有効な掛け橋になる実験動物の使用は今後も継続されていくものと考えている。製薬企業に身を置くものとして、人類の福祉に貢献することは言うに及ばず、動物の福祉にも注意をはらい、真摯な気持ちで研究開発に携わることが必要である。今後とも日本実験動物協会に所属する方々と手を携えて「より有効で安全な新規医薬品」を世に送り出すための努力を続けていきたいと考えている。

表：医薬品の開発段階と動物実験

研究段階	創 業 研 究		開 発 研 究	
	シードスクリーニング	オプチマイゼーション	ヒトへの最初の適用	申請に向けて
研究内容	ヒトの疾患と相関する試験系を用いて、薬効を評価	ヒトでの薬物動態・毒性を予測するための各種動物・細胞を用いた試験	ヒトでの安全性を担保するための毒性・ADME試験	臨床試験をサポートするための試験 ヒトでの副作用に対する発現機序・レスキュー検討試験
試験内容 使用動物	疾患モデル動物 ・遺伝子改変動物 トランスジェニック、 ノックアウト、ノックイン、 ミュータント ・薬剤・手術による病態モデル 既存の薬効評価モデル	各種動物での吸収・排泄短期毒性 肝細胞・マイクロゾームでの代謝比較、CYPの同定 (ヒトの臓器・細胞の使用) (最適使用動物の選定)	Safety/Risk assessment (無毒性量と暴露(血中濃度等)の関係) 臨床試験に必要な毒性・安全性薬理・ADME試験は最小限に限定 (ICH準拠)	臨床試験をサポートする動物試験 (試験方法の改良等による試験種・動物数の削減)
薬 理	薬効薬理試験			
安 全 性		単回・2週間予備毒性試験 変異原性、TK予備試験	変異原性、安全性薬理、単回・2-4週反復投与、TK (GLP)	長期投与毒性、生殖発生毒性・癌原性等
薬物動態		・PK予備試験	PK試験、ADME試験	

危機管理について

本年に入り乳製品の汚染・中毒事故、自動車のリコール隠蔽事件、少し古いところではコンピュータクレーム事件、茨城県での化学工場爆発事故等の企業の存続を脅かす危機、更には医療事故、警察不祥事等の公的機関での事故・事件が相次いで発生し、その対応のまずさがマスコミをにぎわしたことは読者の皆様にも記憶に新しいところでしょう。

さて、実験動物の生産、利用における最大の危機は感染事故にあるとして、各社・各機関にて防止策と万が一発生したときの対応策を事前に作成していると思いますが、最近の事故・事件を目の当たりに見るにつけ、今一度危機管理について整理・確認することが重要と考えます。ここでは現在産業界で話題になっている「企業を危機から守るクライシス・コミュニケーション」(東京商工会議所、平成12年7月発行)を参考にその概要を述べてみたい。

1) 危機の事前予知のために

不測の事態を招く要因は表に例示したとおり多種多岐に亘っていますが、天災を除けば何らかの予知が出来る場合が少なくないと言われています。そのためには、予知しようという意識や体制がしっかりしていること、危機に対するセンサー能力が鋭敏であることが不可欠です。その前提は、トップの危機意識が最も重要であり、常日頃からの全従業員への計画的な意識啓発、特に企業(組織)がさらされているリスク環境への認識の高揚が必須です。

昨今の事故・事件の教訓より、企業を取り巻く環境の変化を次の如く認識し、対応することが重要です。

クレーム対応如何で訴訟になる時代(クレーム対応がより重要に) 迅速な対応と面談の実行
内部告発が不可避の時代(隠してある情報はいつかは漏れる)

部下、同僚との良好なコミュニケーションの確立

軽傷が致命傷になる時代(「タイタコトハナイ」が「エライコトニナル」)
ビジネス行動には「社会の視点」を加味すること(「会社の常識」=「社会の非常識」のことも)

2) 万が一不測の事態に遭遇した場合の基本的認識と対応

起きてしまったことが事実である以上、ウソ、ごまかしをせず「どのように誠意ある対応をするか」という基本方針で取り組むことにより、結果的に企業(組織)の信用・イメージの失墜等の大きなダメージは避けられる。最悪なのは、「なんとか表沙汰にならない方法はないか」、「問題を矮小化する方法はない

か」等の考えを優先することである。

具体的な対処法としては、「情報開示」を基本に、内外の必要と考えられるさまざまな対象(顧客、取引先、官庁、マスコミ、地域住民、従業員・家族等)に、迅速、適切なコミュニケーション活動を実行することであり、伝えるべき内容としては、謝罪、原因究明状況、再発防止策、現状説明(回収中等)、責任表明(代替供給等)が最低限必要である。

既に言い古されたことであるが、危機管理は不測の事態が発生してからでは機能しない。平常時から特に幹部に対し重要性を徹底し、具体的な判断力、行動力を養成するために委員会等の組織を設置し、マニュアルの作成と訓練が不可欠である。

最後に、危機管理に当たって持つべき認識として、「人は起こしたことで非難されるのではなく、起こしたことにどう対応したかによって非難される。」を肝に銘じるべきであろう。

(日本チャールス・リバー(株): 柏木 利秀)

不測の事態を招く要因例

欠陥商品（設計ミス、破損、不当表示、健康障害、量目不足、異物混入）

欠陥サービス（金額ミス、不適切な説明、差別的対応）

人事上のトラブル（査定、左遷、差別、人権問題、従業員の犯罪・不祥事、セクハラ、役員の不祥事）

労務上のトラブル（過労死、自殺、職業病、解雇）

企業の過失（環境汚染、食中毒、人身事故、交通事故、製造物責任、火災・爆発、特許侵害、契約不履行、コンピュータ事故）

経営上の不祥事（反社会的行為、内紛、役員のスキャンダル）

企業犯罪（違法行為；独禁法、不正競争防止法、下請法、証券取引法、脱税）

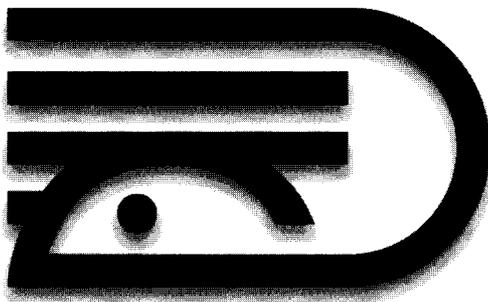
企業脅迫（企業への犯罪）（毒物混入、誘拐、強盗、ハイジャック、機密漏洩）

天災（地震、異常気象、風水害、落雷）

経営不安情報（マスコミの誤報、風説の流布）

（東京商工会議所「企業を危機から守るクライシス・コミュニケーション」より）

確立した技術力、新たな挑戦。



シンボルマークは私たちの誇りです

エキスパートの「手」で実験動物を優しく守りながら、高い信頼性と精度で飼育管理を行う—私たちは、このシンボルマークの意味する理念を1974年の創立時から実践し、スキル・ノウハウ・人材を培ってきました。来るべき21世紀を前に、私たちはこの技術力を原動力とし、新たに**研究支援事業**を計画しています。

今後の事業展開にご期待ください。



技術とコミュニケーションを大切にする

株式会社 **アニマルケア**

本社 〒164-0001 東京都中野区中野 3-47-11

TEL(03)3384-9013 FAX(03)3384-9150

西日本営業所 〒543-0055 大阪府大阪市天王寺区悲田院町 8-26 天王寺センターハイツ 805

TEL(06)6772-6070 FAX(06)6772-6074

九州営業所 〒814-0021 福岡県福岡市早良区荒江 3-11-31 シティーガーデン 荒江 701

TEL(092)831-8865 FAX(092)831-8867

韓国
濟州島

海外散歩

ドル・ハルバンに迎えられて

2nd ASIATOX

東京大学大学院農学生命科学研究科
獣医病理学教室 土井 邦雄

アジアトキシコロジー学会の第2回学術集会在韓国の濟州島で8月23日から25日にかけて開催された。濟州島は韓国では現在も新婚旅行のメッカの一つとなっている景勝の地で、とくに夏季には自国のみならず近隣諸国からの観光客で賑わう島である。この島の守護神がドングリ眼に団子鼻の愛嬌溢れるドル・ハルバンで、島のあちこちで見ることができる。私達一行は8月23日の夕刻にソウルから空路この島に入り、ドル・ハルバンの出迎えを受け、リムジンバスで約一時間、空港とは島の反対側にあるハイアット・ホテル(会場)に到着した。東南アジアでも珍しい植相を持つといわれる濟州島の山並みを越える途中で、前途に綺麗な虹がかかり、あたかもドル・ハルバンが我々を歓迎してくれているかのようであった。

アジアトキシコロジー学会は、従前の日韓トキシコロジー学会を母体に3年前に設立され、1997年に横浜で第1回学術集会在開催された。今回が第2回目、その期間中に開催された運営委員会で次期(2003年)開催国にタイが決定した。本学会は世界トキシコロジー連合(IUTOX)と緊密な連携を保ちつつ、アジア地域におけるトキシコロジーの発展を目指すことを目的としている。今回の学術集会上にも前回に劣らぬ参加者があり、開催国の韓国を除けば、特に日本とタイからの参加者が目立った。また、学術集会の内容も、特別講演2題、シンポジウム6課題、

ワークショップ7課題に加え、ポスター発表364題を数えた。大会長のDr. Kyu-Hwan Yang、組織委員長のDr. Yong-Soon Leeはじめ関係各位の努力に敬意を表したい。

学術集会の初日はオープニングセレモニーに続くDr. Trosko(IUTOX理事長、ミシガン州立大学)の特別講演“GAP junctional intercellular communication”で幕を開けた。その夕、霧雨の中、海に面したホテルの庭で歓迎パーティーが催され、アジア各国からの懐かしい顔に出くわすことができた。

24、25の両日は朝早くから夕刻遅くまで、シンポジウム、ワークショップ、ポスター発表が目白押しであった。なかでも、今話題の「トキシコロジー領域におけるトランスジェニックおよびノックアウト動物の利用」に関するワークショップには多くの聴衆が詰めかけていた。私自身の感想では、この手の仕事は研究の対象としては非常に面白いが、実用に漕ぎ着けるにはもっともっと多くのデータの蓄積と解析が必要であると思われる。また、特別企画のワークショップとしてInternational harmonization of accreditation of toxicologists”が採り上げられた。現在、米国と日本とで試験制度によるトキシコロジストの認定を相互承認する話し合いが進行しており、同時に、IUTOX内部で日米のこうした試験制度による認定制度と欧州での経験を重視した申請制による認定制度との摺り



愛嬌溢れる濟州島の守護神、ドル・ハルバン。



矢頭が
学会場の
ハイアット・ホテル。

濟州島の略図

合わせやアジア地域における認定制度の設立等が重要な課題となっている時期だけに、タイムリーな企画であった。勿論、このワークショップで一挙に結論が出た訳ではないが、こうした認定制度に“international harmonization”が是非とも必要だという共通の認識は形成されたものと思われる。

この他、シンポジウムとしては「加齢と変性性神経疾患の分子機構」およ

の学生である韓君と李君が出迎えてくれた。その夜は李教授の案内で素敵な焼き肉屋での夕食となったが、Dr. Maronpotも学生達も韓国は初めてとあって、無礼講の大騒ぎで、皆実に楽しそうであった。翌日はマイクロバスで南大門市場や南山公園を巡った後、金浦空港から濟州島に向かったことは前述した通りである。

学会前日に遊び過ぎた影響か、学会開始後も学生達の遊び癖は直らず、ポスター発表の拘束時間（12：00～14：00）の間こそ多くの質問者への対応に皆一生懸命奮闘していたが、それが済むとそそくさと遊びに出掛け、ホテルのプールや前の海で泳いだり、民族村へ出掛けたりと大忙しであった。夜は夜でうんと羽を伸ばし、毎夜毎夜宴会をやらかしていたようである。どうやら私の教育が間違っていたようで、反省しきりといったところである。もっとも、私だけは真面目に学会に参加していたのか、と問われると、何とも答えに窮するも事実で、あなたも同罪だ、というのが同行した女房の言い分であった。ともあれ、わずかな時間だけでも英語での質問責めに対応したことが、学生達（今回は学部学生と大学院低学年の学生を同行）にとって大きな経験になったであろうことを切に期待している。帰国後は早速、3年後のアジアトキシコロジー学会に向けての仕事を計画しているが、はてさてタイへはどのような道行になるものやら……

賑わいをみせるポスター会場



び「遺伝子治療および遺伝子改変生物の毒性学的側面」、また、ワークショップとしては「アジアにおける内分泌攪乱物質」に興味を抱いた。一方、ポスターの方はアジア各国の若手研究者の発表が目立ち、あちこちで熱心な討論が行われていた。とくに主催国である韓国の大学院学生とおぼしき人達の熱心さには感心した。

ところで、学生6名を含む私達一行には米国のNIEHSのDr. Maronpotも同行していた。学会前日のソウル金浦空港には私の旧友であるソウル大学校獣医科大学長・李 栄純教授の好意でマイクロバスが待機しており、私の昔

海外技術情報

Information on Overseas Technology

翻訳 2-1

Information ラットにおける舌下静脈からの採血法の改善

ラットの舌下静脈からの繰り返し採血法を改善し、その評価を行った。麻酔下のラットの舌を指で前方に引き、23ゲージ皮下針を舌下静脈に穿刺し採血した。薬物動態学的研究を考慮し、0.5 mlまたは1.0 mlの血液を0、0.5、1、2、4、8、24時間の計7回採取した。苦痛の程度は、体重と摂餌量、摂水

量を測定することにより評価した。すべての動物において、採血24時間後にはすでに体重の増加がみられたことから、繰り返し採血の方法として、舌下静脈からの採血が推奨される。動物を体重別の群に分け、血液学的評価を行ったところ、総採血量が総血液量の15%までであれば、ヘマトクリッ

ト値は約40%であることが示された。第1回目の採血後に白血球数は著しく低下し、その2時間後から白血球数は急激に上昇し、採血開始前よりも若干高値を示したが、これは採血量とは直接関係ないものと考えられた。(翻訳：堀内恵子)

Walter Zeller, Heinz Weber, Basile Panoussis, Thomas Burge and Reinhard Bergmann: *Laboratory Animals*. 32(4), 369-376(1998).



キーワード：ラット、採血、舌下静脈、実験技術、福祉

翻訳 2-2

Information ヘルペスウイルス *Herpesvirus papio 2* : サルBウイルスの血清診断における代替抗原としての利用

背景と目的：サルBウイルス (BV) とBV抗原がバイオハザード物質であるため、マカク属サル血清中の抗BV抗体価を血清学的に調べることはやっかいな問題である。バブーンのヘルペスウイルス *Herpesvirus papio 2* (HVP 2) は、遺伝学的にもそして抗原性においても、ヒト単純ヘルペスウイルス (HSV 1) よりもBVに近い関係にある。マカク属サル血清中の抗BV抗体を検出するために、HVP 2 と HSV 1 が代替テスト抗原として使えるか否か比較検討した。

方法：BV、HVP 2、HSV 1 そ

れぞれの感染細胞から抽出した抗原を用いて、標準的なELISAを開発した。HVP 2 およびHSV 1 抗原を用いたELISAの結果をBV抗原を用いたELISAの結果と比較して評価した。

結果：BV抗原ELISAにより、7種のマカク属サルから採取した349検体の血清を調べた結果、陽性が253、陰性が94、疑陽性が2であった。HVP 2 抗原ELISAでは、BV抗体陽性血清の98% (248/253) を検出できた。一方、HSV 1 抗原ELISAでは、96% (243/253) しか検出できなかった。3種類の抗原を用いたELISAすべてにおい

て、同じ2つの検体が疑陽性と判定された。またHSV 1 抗原ELISAでは、BV抗体陽性血清のうち3検体が疑陽性と判定された。

結論：HVP 2 抗原を用いたELISAの感度および特異性は、BV抗原を用いたELISAと同等であり、BV抗体陽性マカク属サル血清の検出においては、HSV 1 抗原ELISAよりも優れていた。さらに、ELISAにおいてBV抗原を用いるよりHVP 2 抗原を用いる方が実験室における安全性も高い。

(翻訳：八田友紀)

Kazutaka Ohsawa, Terry W. Lehenbauer and R. Eberle : *Laboratory Animal Science*. 49(6), 605-616 (1999).



キーワード：サル、Bウイルス、*Herpesvirus papio 2* (HVP 2)、ELISA、実験技術

翻訳2-3

Information

ラットにおける長期にわたる摂餌および飲水制限がオープンフィールド行動と血清コルチコステロン値に及ぼす影響

オペラント条件づけの実験においては、実験用ラットに指定された課題を実行させる動機づけのために、一般的に、2種類の方法が用いられる。第1の方法は、摂餌制限により1週間以内に体重を20%減量させ、それ以後の実験期間において基準体重の80%を維持する方法である。第2の方法は、飲水可能な時間を24時間あたり15分に制限する方法である。これらの方法は動物を動機づけさせるために効果的である。しかし、オペラント条件づけに関係しない行動実験への影響に関してはほとんど研究されていない。さらに、摂餌および飲水制限という一般的に用いられる方法が、血清コルチコステロン値の上昇のような生理学的ストレスをひきおこすのか否かについても明らかではない。

1つ目の実験においては、雄ラットは体重を基準体重の80%に減量、維持するための摂餌制限を受けるか、あるいは飲水可能な時間

を24時間あたり15分のみに制限された。オープンフィールドにおける活動性は、飲水制限群および対照群にくらべ摂餌制限群において有意に増加したが、音刺激に対する硬化反応(じっとして動かないこと)は、すべての実験群間で差がみられなかった。実験開始後37日目の血清コルチコステロン値は、飲水制限群および対照群にくらべ摂餌制限群において有意に高値を示した。これらの結果は、長期にわたる摂餌制限により体重を基準体重の80%に減量、維持すると、有意な行動学的変化および生理学的ストレスがひきおこされることを示唆する。一方、飲水制限は、行動あるいは血清コルチコステロン値の変化をひきおこさなかった。

2つ目の実験においては、上記のように基準体重の80%を維持する摂餌制限と、最初は基準体重の80%まで減量するが、その後は自由摂餌させた対照群ラットの80%

の体重に維持するという緩い摂餌制限の影響を比較した。摂餌制限開始から1週間後、そして制限体重を21日間維持させた後に、それぞれ血清コルチコステロン値と副腎重量を測定した。最初の1週間の20%強制減量により、血清コルチコステロン値と副腎重量が自由摂餌させた対照群にくらべ有意に増加した。基準体重の80%の体重を21日間維持されたラット群においては、血清コルチコステロン値と副腎重量が自由摂餌させたラットにくらべ高値を示した。しかし、自由摂餌させた対照群ラットの80%の体重に維持されたラットの血清コルチコステロン値および副腎重量に関しては、実験終了日である21日目においても、対照群ラットとの間に差はみられなかった。本実験のように摂餌制限法を調整することにより、生理学的慢性ストレスを取り除くことができる。(翻訳:根岸隆之)

K. M. Heiderstadt, R. M. McLaughlin, D. C. Wright, S. E. Walker and C. E. Gomez-Sanchez : Laboratory Animals. 34(1), 20-28 (2000).



キーワード：ラット、摂餌および飲水制限、ストレス、行動、コルチコステロン、福祉

keyword

翻訳2-4

二酸化炭素を用いたラットの安楽死 動物福祉の観点から

ケージ内で二酸化炭素 (CO₂) を吸入させることにより動物を安楽死させる方法を記載する。行動あるいはホルモンの変化を観察することにより、CO₂を用いた安楽死法が動物に与える苦痛を調べた。動物の飼育されているケージ内に6ℓ/分の割合でCO₂を導入することによって安楽死法を実施した。動物の行動は、ケージ内へのCO₂導入後から継続的に観察し、

また血清中のグルコース、ACTHおよびコルチコステロン濃度はCO₂導入後30、75、120秒後に測定した。CO₂による安楽死法によって生じる苦痛の程度を調べるために、苦痛を軽減するアセプロマジン (経口投与) あるいはペントバルビタール (腹腔内投与) で前処置をした2群のラットと対照群のラットを比較した。行動あるいはホルモンの変化による苦痛の徴候は

観察されなかった。観察されたすべての変化は、実験処置 (経口投与、腹腔内投与) の影響であると考えられた。とくに、前処置群と対照群との間に差は認められなかったため、本論文に記載された安楽死の方法は、動物福祉の理念に適合し、激しい苦痛を伴わずにすみやかに動物を死に至らせることができるので、人道的であると考えられる。(翻訳:佐村英里子)

H. Hackbarth, N. Küppers and W. Bohnet: Laboratory Animals. 34(1), 91-96 (2000).



キーワード: ラット、安楽死、二酸化炭素、動物福祉

オリエンタル酵母の実験動物用飼料



40余年の実績から生まれた
信頼性の高い実験動物用飼料

■マウス・ラット用 ■ウサギ・モルモット用
■サル用 ■イヌ用 ■ネコ用 ■放射線照射飼料
■精製飼料 ■添加飼料

※動物実験に使用される「精製飼料」調製用の原材料を準備しております。
(カタログは下記にご請求ください。)



オリエンタル酵母工業株式会社

〒174-8505 東京都板橋区小豆沢3丁目6番10号 飼料事業部

問い合わせ先

〒261-0002 千葉県美浜区新港8番2号

飼料部 TEL 043-244-6111 FAX 043-243-0880

スナネズミのはなし

(Mongolian gerbil)

(第一話)

宮崎医科大学附属動物実験施設 土屋 公幸

スナネズミ *Meriones unguiculatus* は、世界中の哺乳類4,629種の中の一員で、齧歯目443属2,021種、ネズミ科281属、1,326種のおよそ8%、110種が所属するアレチネズミ亜科という仲間のネズミです。アレチネズミは文字通り荒地鼠で、アフリカからアジアの砂漠やステップなどの乾燥地帯に生息しており、地下にトンネルを掘って生活し、草の根や種子を主食

にしています。このアレチネズミ亜科14属のなかでスナネズミ属 *Meriones* の16種がアフリカのサハラ砂漠から、イラク、イラン、アフガニスタン、インド、中国、モンゴルまで広く分布しています。スナネズミは、中国新疆ウイグル自治区のタクラマカン砂漠から内モンゴル自治区、モンゴルのゴビ砂漠にかけて生息しています。



数年前の夏に、私は

野生のハツカネズミの遺伝学的な解析を行うことを目的としてモンゴルに行きました。そしてアルタイ村という所で初めて野生のスナネズミを2頭捕獲することが出来て、それを標本にして日本に持ち帰ることが出来ました。このアルタイ村はモンゴルの首都ウランバートルから西に700 kmのゴビ砂漠のまっただ中にあるへんぴな村でした。ボヤント・オホー国際空港からアントノフという50人くらい乗れる飛行機で広大な大地の上を1時間半ほど飛ばすと、滑走路とは名ばかりの平らな大地か広がっているだけのアルタイ空港に着きました。ここは海拔2,200mの要港で、ここからゴビ砂漠の地平線上に広がるモンゴリアン・ブルーといわれる紺碧の空の下を、車の轍をたどってさらに

西にジープで4時間程揺られて進み、やっと海拔1,200mのアルタイ村に着きました。村はゴビ砂漠の荒涼とした砂礫地であって、村唯一の「ホテル」という名前の、建物の中にトイレや洗面所などがどこにもない部屋とベッドだけの小さな宿で、ここに泊まる日本人は私が初めてだったのです。このホテルに泊まり込んでのハツカネズミの捕獲は、夕方、アルタイ山脈に日が落ちるのを見ながら村外れの家や倉庫の中にシャーマントラップという生け捕り罠を置かせて貰うというものでした。翌朝罠を回収すると何匹かハツカネズミが掛かっていましたが、その中にスナネズミがいたのです。家の中で捕獲できるとは思っていませんでしたので、朝、昼、晩と羊の肉だけの食事の生活にたまっていたストレスもいっぺんに吹き飛ばしてしまうほどでした。本当にここ

は、どこを見回してもその名の通りの荒涼とした砂礫地の乾燥地帯でした。

このスナネズミに私が初めて出逢ったのは今から30年以上も前のことです。当時、上野動物園の正門に入ってすぐ右側にあった子供動物園に飼育員のアルバイトで通っていたとき、ここの係員室の片隅に置いてある水槽の中でスナネズミが飼育されていました。マウスと違い尾にも毛が生えていて、目も大きくて、ちょっと見るとリスに似て可愛らしい動物です。毎朝、水を交換し餌(ハトの粒餌とサツマイモやリンゴの小片)を与え、時々水槽の中を掃除しました。巣材として藁縄を適当な長さに切って入れてやると翌朝にはそれをほくして見事な巣を作り上げていました。はじめの頃は、毎朝餌入れを覗き込むと空っぽなので、たっぷり粒餌を入れてやりました。

スナネズミのはなし

するとネズミはいつの間にか粒餌を餌入れから運び出し、巣の中にドンドン運び込むのです。しばらくこれを繰り返していると、巣の中が餌だらけになってしまい、自分の隠れるスペースが無くなってしまふのです。ケージを掃除するときになって、水槽の中が餌だらけになっている事に気が付いて、それ以降は餌入れが空っぽでもやたらに餌を与えないようにしました。野生のスナネズミでも貯食する習性があって、秋になると地下のトンネルの中に穀類を10 kgも貯め込む個体がいるそうです。

それから5年ほどして、私が勤めていた国立遺伝学研究所の第1ネズミ飼育舎に、アメリカから来た研究者がスナネズミの血清タンパク質の遺伝生化学的解析のため、日本やアメリカ合衆国で維持されているスナネズミを各地から集めて沢山飼育するようになりました。この研究から、元々は同じコロニーから世界中に広がったスナネズミに、遺伝的な変異が存在することが判ったのです。この時になって、スナネズミが満州で捕獲され日本の研究所に持ち込まれた後、アメリカに渡り実験動物として世界に広まっていったと言うことを知ったのです。

現在、スナネズミは、胃・十二指腸潰瘍の原因の一つと考えられているピロリ菌の感染実験や人為的な脳梗塞モデル、寄生虫の感染実験などの研究で役立っています。

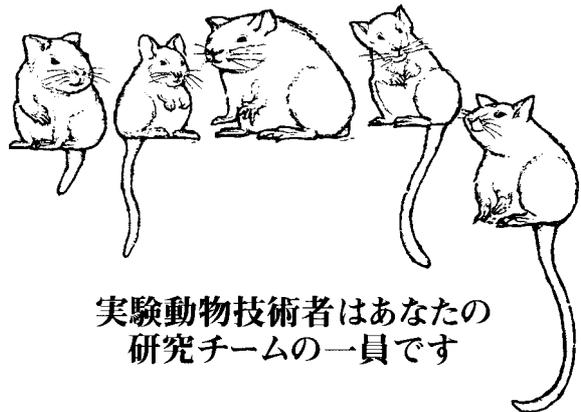
す。実験動物化されたスナネズミの成獣の身体の大きさは、鼻先から尾の付け根までの頭胴長は126~136 mm、毛に覆われた尾の長さは、尾の付け根から毛を除いた先端まで115~120 mmあります。黒くて強い爪のある後足の長さは、かかから爪を除いた指先まで28~30 mm、毛に覆われた耳は小さくて長さは14 mmくらい。体重は85~90gあり、乳頭は雌の胸部に2対と鼠頸部に2対の8個あります。



身体の大きさに雌雄の差は殆ど認められませんが、年をとった雌では雄より体重が重くなるようです。

私は実験動物としてのスナネズミをずっと飼育・維持し、共同研究者に無償で分与し続けています。

(つづく)



実験動物技術者はあなたの
研究チームの一員です

実験動物受託総合管理

実験動物飼育管理
動物実験補助全般



株式会社 チャンネルサイエンス

〒167-0052 東京都杉並区南荻窪4-29-10
TEL03-3331-7252 FAX03-3331-7347



① ラットにおけるくり返し採血法と注意点を教えてください。

A 同一個体からのくり返し採血は、ウサギ以上の体重をもつ実験動物ではしばしば行われていますが、ラットサイズになると血管の視認性の難しさあるいは全血液量の少なさから、採血部位、採血量に限りがあります。0.3mlを1日に数回採血できる条件として幾つかの方法をご紹介します。実践されている読者もおられると思いますが、未だ試みたことがない方はぜひチャレンジしてみてください。技術精度高めれば、職場内でも貴重な存在となること請合いです。

薬物代謝実験あるいは免疫抗体価の推移等、経時変化を観察するためにくり返し採血が必須の試験は数多くあります。動物の全血液量は体重の約1/13といわれていますから、200gのラットでも全血液量は15mlしかありません。このため、採血をくり返すと、短期間内には赤血球数、ヘマトクリット値は採血量に反比例して確実に減少し、白血球数には増加が認められます。そのことが実験目的に沿わないのであればこの方法は利用できません。総採血量と回復期間については、総血液量の15%までであればヘマトクリット値が40%を下回らず、体重も24時間後には回復が見られる¹⁾。また、300g台のコモン・マーモセットにおいて、72時間後までに11回(0.3ml/回)の頻回採血を行っても6週間以上の回復期間を設ければ、その動物の再利用は可能であると報告されています²⁾。何れにしても実験小動物からのくり返し採血には、動物の総血液量を考慮した採血量、採取間隔および技術の練度を高め(3Rの1つ)ストレスを如何に排除できるかにかかっています。

一般的な方法を表に示しましたのでご参照下さい。また、こんな方法もありますとご紹介できる方は是非、このコ・ナ・宛てにご一報下さい。

1. 背側中足静脈(支脈)採血法(写真1)

カラー写真 P27に別掲

後肢を自由にできる保定器に入れ(熟練保定者が居れば不要)、採血部位の指間を消毒用アルコールで清浄にし、さらに血管の視認性を高めるためサリチル酸メチルを浸したガゼで採血部位を良く擦る。20ゲージより細い注射針で指間(背側中足静脈の支脈)を静かに

刺し、流血をヘパリン毛細管で受けるか包装用ラップに玉状に受ける。穿刺部位を軽く圧迫して止血します。

血管怒張のためキシレンも用いられるが、くり返すと皮膚に亀裂を生じるため使用は不可です。

2. 外頸静脈採血法(写真2、写真3)

カラー写真 P27に別掲

麻酔下あるいは保定(熟練すれば可能)にて25~27ゲージ針を用いて行う。刺入は仰臥位にて鎖骨乳突筋から行い、頭部方向(若週齢ならば脈動が確認できる方向)の外頸静脈基部を狙う。刺入を筋肉から行うため、頸部中間部の頸静脈採血法よりも止血が容易です。

別の機会に解剖学的な位置確認をしておけば上達が早くなるでしょう。前述した指間法に比べて試験精度は高まります。

3. 舌下静脈採血法(写真4)

カラー写真 P27に別掲

麻酔下、仰臥位にて保定した後、舌を指で前方に軽く引き、舌の両側に走行する静脈を確認する。25ゲージ針以下の細い注射針を用いて採血する。多少の経験が必要とするが、舌端をつまんでいるため血管が怒張し、視認が容易。

詳細は本号海外技術情報「ラットにおける舌下静脈からの採血法の改善」をご参照下さい。

(株)田辺R&Dサ-ビス 仁田 修治)

一般的な採血部位と採血量(ml)

(日動協編「実験動物の基礎と技術」より抜粋)

採血部位	マウス	ラット
一部採血法		
尾静脈	0.03~0.05	0.3~0.5
背側中足静脈		0.1~0.3
眼窩静脈叢	下記1/2以下 注1	下記1/2以下 注1
全採血法		
眼窩静脈叢	0.5~0.8 注1	3~5 注1
頸静脈	0.5~1	3~5
心臓	0.5~0.8	3~5
後大静脈	0.5~1	2~4
腹大動脈	0.5~1	5~8

注1 損傷部の組織学的完治には4週間を要するとの報告があります³⁾、参考文献)

1) W. Zellerら : Laboratory Animals. 32(4), 369-376(1998)

2) 細田ら : 第33回日本実験動物技術者協会・総会(1999)講演要旨集

3) H. Van Herckら : Laboratory Animals. 26(1), 53-58(1992)

Q2 コンジェニック系統はどのような目的で作製されるのですか？

A 任意の *Aaa* 遺伝子が表現型として個体レベルで発現し、観察されるまでには *Aaa* 遺伝子そのものに加えていくつかの要因が関与します。遺伝子にもよりますが、例えば *Aaa* 遺伝子をBALB/cの正常遺伝子と入れ換えた場合 (BALB/c-*Aaa*) と C57BL/6に入れ換えた場合 (C57BL/6 *Aaa*) とでは程度の差こそあれ表現が異なることは容易に理解できます。前述の「要因」は、遺伝学的には *Aaa* 遺伝子が置かれた「遺伝的背景」であり、多くの場合は近交系そのものを指し、これとは逆に同一遺伝子座の対立遺伝子の発現を個体レベルで量的あるいは質的に比較したい場合、C57BL/6-*Aaa*1、C57BL/6-*Aaa*2といったように一つの系統にだけおきかえた方がより正確に比較できます。この例で最も有名なコンジェニック系統が *H2* 遺伝子 (マウスの主要組織適合抗原遺伝子) についてのB10

(C57BL/10) シリーズです。*H2* の様々な変異遺伝子をB10系統に戻し交配によって置き換えることによりそれぞれの遺伝子の微妙な発現の違いを調べることができ、免疫反応に関する多くの貴重な発見がなされました。

遺伝子操作動物としてのトランスジェニックやノックアウト系統の場合、研究に使用する段階でB6 (C57BL/6) に当該遺伝子を戻し交配によって導入したり、置き換えるケースが多くなっています。この理由はC57BL/6系統が歴史的にマウスの中でも実験動物として良く使われてきているために自然発がんの頻度などの基礎的データがそろっていることや比較的長生きで、繁殖も安定していること、そして、遺伝学研究に長い間使われてきているためにコンジェニック系統を作製する場合のパートナーとして最適な系統とみなされているから、と考えてよいでしょう。
(加藤秀樹)

Experimental Animals

Hazleton, R.P, Inc. 代理店 Japan Laboratory Animals, Inc.



取扱品目

SPF動物

マウス・ラット

ウサギ

クリーン動物

マウス・ラット

ウサギ・モルモット

輸入動物(ヘーゼルトン): ビーグル犬・モングレル犬・ハウント犬・霊長類・ウサギ・モルモット etc.

その他実験動物 獣血液・血清・臓器 床敷 飼料 飼育器具・器材

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



読者からのご質問です。ご意見、お答えお待ちしております。

私は実験動物に携わって約20年の技術者です。(社)日本実験動物協会の教育認定委員会で開催している実験動物技術師(1級、2級)資格認定についてお伺いしたいと存じます。

実験動物技術師(1級、2級)の資格取得を考えた場合、第一に試験費用が高い事、第二に試験内容の情報が皆無である事などから、資格を取得したいとは思いつつ、なかなか実行できないのが実情です。ある方からの情報によると、試験費用、白河研修費用、交通費、宿泊費などを含めると資格取得に約60万円ほど費やしたと聞きました。社費や自費で試験に臨む場合は、その多額さから一発合格が必須となり、資格取得のための情報は非常に重要です。

そこで5点の質問をさせていただきます。

1. 認定試験(1級)の費用は約7万円と聞いておりますが、なぜ試験するだけなのにその位の費用が必要なのでしょう? 白河研修で多くの講師の先生方の費用がかかることは予想されますが、試験そのものの費用が高

いという気がします。試験には実験動物を用いた実習があって、それに費用がかかるのであれば、今は動物の代替の方法もあるはずですか? また、同じ動物を使用した試験なのに1級と2級の試験費用が違いすぎます。

2. 試験についての情報がありません。過去の試験問題及びその模範解答、合格ラインの点数などの情報は開示されていないと思いますが、その理由をお聞かせください。

3. 実験動物技術師(1級、2級)の資格は国家資格や国際的ライセンスにはならないのでしょうか。実験動物を取り扱う技術者の唯一のライセンスと認識しております。

4. 実験動物インストラクター(A,B,S)の資格認定があると聞きました。1級や2級と同様、試験により認定を受けることができるのでしょうか。

認定方法や認定基準を教えてください。

5. 実験動物技術師の認定基準をどのような基準で実施しているのでしょうか、受験者(技術師)の職場での評価や資格の取り扱い、啓蒙について、どのようなメッセージを所轄省庁にしておられるのか、教育認定委員会は何名の委員で構成されているのでしょうか、また、委員の任期やどのような専門の先生が携わっておられるのか、お話できるだけの範囲で結構ですので教えてください。

以上、上記問題をクリアにしないかぎり、より多くの実験動物技術者が資格を取得しようなどとは考えないと思います。日本の実験動物技術者のレベルを底上げするためにも、この資格認定は非常に重要であります。主催されている先生方のご意見をお願いいたします。(K.T)

日本実験動物学会の動き

(社)日本実験動物学会50周年記念事業の概要

(社)日本実験動物学会は、2001年の秋にその前身である実験動物研究会の発足から数えて丁度半世紀を経過することになります。そこで、本学会ではこれを機に、本学会が果たしてきた社会的役割と長年にわたって培ってきた科学・技術分野でのかけがえのない知的財産を確認し、整理す

るとともに、来世紀へ向けてのダイナミックな展開を考究すべきとの観点から、設立50周年を記念する学術事業を行なうことになりました。まずは、将来計画検討委員会と学術集会委員会が中心になって、下記の事業を行なう方針です。

(社)日本実験動物学会50周年記念出版物

第1部 実験動物学会50年の歩み—実験動物分野の発展史と未来への提言(語り部達の記録) 1951年に本学会の前身である実験動物研究会が産声を上げました。本学会の発展に尽くされた各分野の方々を中心にして懇談会あるいは個別インタビュー方式で創立当初からの歴史と将来展望を縦横に語って頂きます。

ポジウムを開催します。

第3部 「21世紀の知的交流フォーラム」 2ヶ月に1回の割合で将来計画検討委員会が多方面からの話題提供者を招聘して討論会を行います。最初はグローバルな観点から始めて、次第に身近な問題へとテーマ設定を考えています。

第2部 記念シンポジウム「知のヒント」 開催予定2001年10月「21世紀の環境」、「ゲノムサイエンスの次に来るもの」、「新医療・創薬の展開」、「生命倫理と福祉」などをテーマにした公開シン

第1回: テーマ「地球はどこへ - 宇宙物理学の世界から」 話題提供: 松井孝典(東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻教授) 第1部から3部までの内容はすべて印刷物として2002年5月までに公表する予定です。

協会だより

1. 専門委員会等活動状況

委員会名	開催月日	協議内容及び決定事項
動物実験ガイドライン作成作業部会	12. 7. 4	ガイドライン及びハンドブックの検討
研修事業小委員会	12. 7. 6	白河研修の日程、カリキュラム等実施要領決定
感染症診断・予防実技研修	12. 7. 7~8	参加者18名
第2回モニタリング技術小委員会	12. 7. 12	陰圧ラックにおけるモニタリング動物の配置、モニタリング項目の見直し、中動物の感染症検査に関する情報提供について検討
教育・認定専門委員会小委員会	12. 7. 17	技術師認定規定改正原案及び認定試験方法の改訂の検討（別記「技術師認定規程の改正方向」参照）
第4回情報専門委員会	12. 8. 3	第2号の編集及び第3、4号の企画
第6回2級技術師試験（高校生対象筆記試験）	12. 8. 20	受験者13校140名
第16回高度技術者養成研修会（白河研修）	12. 8. 28~9. 1	参加者40名

実験動物技術師認定規程の改正方向

教育・認定専門委員会小委員会では、「実験動物技術師認定規程」の改正について検討し原案を作成した。今後、教育・認定専門委員会、理事会で審議し早い機会に改正する予定である。審議未了事項を含めて主な改正点は、現在二級技術師について農業高校生だけとなっている在学中の受験資格を、特例規程を設けて生物系の専門学校、大学まで拡大した

ことである。希望校については教育カリキュラム、実習内容等を審査して認定する。

また、一級技術師、二級技術師の試験における実験動物種の選択を現行の動物種の組み合わせを廃止して、各動物種ごとにばらして、それらの幾つかを任意選択とする方向で検討しており、平成14年度からの実施をめどに改正作業を進めることとした。

2. 行事予定

(1) 協会関係

開催月日	行事名
12. 11. 19	1級技術師学科試験
12. 12. 3	2級技術師認定試験

開催月日	行事名
13. 3. 4	1級技術師実地試験
13. 3. 16	教育セミナーフォーラム'01

(2) 関連協会団体行事

第48回日本ウィルス学会学術集会・総会

日 時：平成12年10月12日(木)~14(土)

会 場：三重県総合文化センター

第22回実験動物環境研究会開催案内

実技協東北支部、奥羽支部および東北動物実験研究会共催

日 時：平成12年10月21日(土)

会 場：山形大学医学部大講堂

第18回九州実験動物研究会総会、第20回日本実験動物技術者協会九州支部研究発表会

共同開催

日 時：平成12年11月11日(土)~12日(日)

会 場：グリーンピア指宿

連絡先：宮嶋宏彰（新日本科学）

テーマ：実験動物としてのサル類

第2回医用ミニプタ研究会

期 日：平成12年11月24日(金)

会 場：鹿児島大学医学部

連絡先：辻隆之 tsuji@mikl.pe.u-tokyo.ac.jp

第68回関西実験動物研究会

期 日：平成12年12月1日(金)

会 場：京都市勧業館「みやこめっせ」

第40回岡山実験動物研究会

期 日：平成12年12月8日(金)

場 所：メルパルク岡山（又は岡山国際交流会館）

日本実験動物科学技術大会2001

期 日：平成13年 5月 8日～12日

会 場：横浜

第23回実験動物環境研究会

日 時：平成13年 5月10日

会 場：横浜

テーマ：21世紀の実験動物施設を考える

- 省エネと実験動物のwell-beingを求めて

(3) 海外行事

第3回国際トランスジェニック動物会議

日 時：2000年10月16～18日

会 場：中国

詳細："Dr. C.A. Pinkert" <Pinkert@uab.edu> for scientific program.

"Ms. Jenny Zuo" <info@bilong.com> for conference admistration.

"Mr. Zhong-Lian Zhang"

<cicacast@public.bta.net.cn> for registration.

ブタにおける実験外科技術

日 時：2000年10月 9～12日

会 場：Denmark

詳細：www.au.dk/uk/aarhus.htm

2000年国際シグナル伝達シンポジウム：

蛋白分子とシグナル伝達ネットワーク

日 時：2000年10月22～27日

会 場：Beijun China

詳細：<http://www.ciccst.org.cn/isst>

米国実験動物学会

期 日：2000年11月 5～ 9日

会 場：サンディエゴ、米国

詳細：<http://www.aalas.org/calendar/calendar.htm>

オーストラリア、ニュージーランド実験動物学会

日 時：2000年11月13～17日

会 場：Kowloon, Hong Kong

詳細：tonyjames@cuhk.edu.hk

第18回 国際霊長類学会

日 時：2001年 1月 7～12日

会 場：Adelaide Australia

詳細：www.primates.on.net
cww@camtech.net.au

米国獣医学会

日 時：2001年 7月14～18日

会 場：Boston USA

米国実験動物学会

日 時：2001年10月21～25日

会 場：Baltimore USA



「ヒトゲノム解析計画」のもとで1991年から進められてきたヒトゲノム解読の(ドラフト)完了が、6月26日、米国のクリントン大統領により発表されました。クリントン大統領は、この成果を「今世紀最高の科学的発見」と讃えています。遺伝子機能解析により、今後、さまざまな分野において大きな発展が期待されます。ポストゲノム時代においては、実験動物の使用も大きく変化していくことでしょう(本誌創刊号「海外技術情報」参照)。

本協会の「実験動物海外技術情報」誌は本年5月をもって休刊となりましたが、その内容はそのまま本誌「海外技術情報」欄に引き継がれることとなりました。「海外技術情報」欄作成にあたっては、情報専門委員会スタッフ以外の方々のご協力をいただいています。読者の方々からのご意見、ご要望もお待ちしております。〔久原孝俊〕

STAFF

情報専門委員会

担当理事	日柳 政彦	MASAHIKO KUSANAGI
委員長	市川 哲男	TETSUO ICHIKAWA
委員	荒巻 正樹	MASAKI ARAMAKI
"	大島誠之助	SEINOSUKE OHSHIMA
"	柏木 利秀	TOSHIHIDE KASHIWAGI
"	久原 孝俊	TAKATOSHI KUHARA
"	局 博一	HIROKAZU TUBONE
"	仁田 修治	SHUJI NITTA
"	新関 治男	HARUO NIIZEKI
"	野澤 卓爾	TAKUJI NOZAWA
事務局	酒井 栞	ITARU SAKAI
"	神林 行雄	YUKIO KANBAYASHI

制作 株式会社 ティ・ティ・アイ

TTI CORPORATION
K. NAMIMOTO



P 21 ラボテック Q & A の

Q : ラットにおけるくり返し採血法と注意点を教えてくださいに
対する説明写真



写真1 背側中足静脈（支脈）採血法



写真2 外頸静脈採血法：麻酔下



写真3 外頸静脈採血法：無麻酔



写真4 舌下静脈採血法

バイオサイエンスの目覚ましい発展にともない、動物実験の重要性がますます高まっています。「健康で明るい社会づくり」という21世紀のテーマを私たちは常に見つめながら、より精度の高い実験動物の開発に積極的に取り組んでいます。

ひとつの生命から未来を見つける

 **日本クレア**
CLEA 東京 大阪 仙台 札幌



Future-Being