

Japanese Society for Laboratory Animal Resources 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/> E-mail: jsla@group.lin.go.jp

【特集】

「実験動物種と関連法規について」

【疾患モデル動物開発エピソード】

「認知症 (痴呆) モデルマウスSJLB開発のエピソード」



Introducing the Internationally Harmonized
Wistar Hannover GALAS Rat
for Toxicology and Pharmacology



Taconic EUROPE
Quality Laboratory Animals and Services for Research


CLEA JAPAN, INC.

Taconic
Quality Laboratory Animals
and Services for Research

Global Alliance for Laboratory Animal Standardization


REGISTERED ORGANIZATION
No.2827-ISO 9001


JAB
QMS Accreditation
R002

 **日本クレア株式会社**
TEL.03 (5704) 7011 <http://www.CLEA-Japan.com>



絵 山本容子

画家。

犬を中心とした作品づくりで40年近くなる。犬を擬人化した作品で国内、国外に多くのファンをもつ。

1981年より(社)ジャパンケンネルクラブ会報「家庭犬」の表紙画を担当。

1986年アメリカカンドッグアソシエーション特別賞を受賞。

1992年農林水産大臣賞を受賞。

1996年以後、東京、大阪を中心に個展・展示会を開催。

目次

「第40回日本実験動物技術者協会総会開催に向けて」	4
特集	
「実験動物種と関連法規について」	5
ホットコーナー	
「ICLASとは」	11
研究最前線	
「幹細胞生物学の循環器医学への治療応用」	14
海外散歩	
「オーストラリア」	23
疾患モデル動物開発エピソード ①	
「認知症（痴呆）モデルマウスSJLB開発のエピソード」	25
ラボテック	29
「医薬品開発分野におけるブタの将来性」	
「光を用いたin vivo imagingについて」	
海外技術情報	38
La-house	
「モニタリング研修の質問」	41
学会の動き	42
技術者協会の動き	42
ほんのひとりごと	43
個人情報について	44
協会だより	45
KAZE	46

Experimental Animals

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



取扱品目

各種実験動物の受託飼育
SPF・クリーン各種実験動物

輸入動物 (Covance・Harlan・Vanny) : ビーグル犬・モンゲレル犬・サル類・遺伝子操作マウス 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

非GLPの受託試験
動物用医薬品一般販売

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



第40回

日本実験動物技術者協会

総会開催に向けて



<http://www.jaeatkansai.org/40kinen/kyotoindex.html>

大会長 坂本 雄二
(千寿製薬株式会社)

表題の通り、今大会は日本実験動物技術者協会（以下、実技協）設立40周年の年に当たります。実験動物に接点のある多数の方々を、事実上の協会発祥の地、歴史と文化の街、古い街並と新しい技術が共存する秋の京都にお迎えできますことを大変光栄に存じます。今大会では、この実技協を創設された方々、育て上げた方々、今を支える方々、そして次の世代を担う方々、皆が一堂に会して協会活動の足跡を振り返り、今を、そして未来を語り合う場に出来ればと思っております。会期は2006年10月27日（金）28日（土）の2日間、会場は京都テルサにて開催する事となりました。一般演題として口頭発表41題、ポスター発表46題の合計87題を採用させて頂きました。特別講演は初日には東京大学名誉教授であり、解剖学者でもある養老孟司先生に「これからの実験動物技術者に求められる事！」と題して、2日目は直木賞作家である浅田次郎先生に「人生いかに学ぶか！～生と向き合う

技術者、そして人としての皆様に伝えたいこと～」と題して講演して頂きます。養老先生からは、相応に我々の世界を御存知である方としての視線から、浅田先生には、外の視線から技術者としてのこれからの我々に対してのメッセージを頂きます。また招待講演としまして、同志社大学研究開発推進機構・再生医療研究センターの小泉範子助教授に「再生医療研究と実験動物～サルを用いた角膜内皮再生医療の開発～」と題した講演をして頂きます。本講演は眼科領域における再生医療研究の最新の情報と、その研究過程において実験動物がどのように貢献してきたかをお話頂きます。

今大会では日本実験動物学会（以下、学会）との共催セミナーとして「PCR法を使った実験動物のジェノタイピングの話題」を、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」（以下、NBRP-Rat）との共催シンポジウムとして「ラット生殖技術の進歩」を開催します。今回は記念大会ゆえ単

独開催というスタイルを取らせて頂きましたが、学会前理事長菅野茂先生、常務理事の先生方、NBRP-Rat 代表者芹川忠夫先生および関係諸氏の先生方のご厚情により前述のような共催プログラムを企画する事が出来ました。深く感謝し、心よりお礼申し上げます。その他にも、教育セミナーとして「遺伝子組換え動物の微生物管理～スワ！感染症発生！こんなときあなたならどうする？～」、特別セミナーとして「動物実験等の評価検証システム」、話題提供として「Today's Situation of Laboratory Animal Housing in Europe」を予定しております。また、多くの業界関連各社様のご支援の下、実験動物関連器材展示、並びに各種セミナー等、例年以上の充実した内容にすべく準備を進めております。

秋の京都で皆様にお会いできる事を実行委員一同楽しみにお待ちしております。



NEW Regulations

独立行政法人理化学研究所
安全管理部研究倫理課

尾崎 明

財団法人実験動物中央研究所

鍵山直子

本誌上においても何度か取りあげられており、読者諸氏におかれては、既に周知されているように、平成18年6月1日に改正「動物の愛護と管理に関する法律」が施行された。これと同時に、同法に基づく「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」も見直しされ、施行された。これらにより、実験動物の飼養保管等について、より一層適切な実施が求められた。

また、日を同じくして、文部科学省、厚生労働省、農林水産省により、それぞれ動物実験等の実施に関する基本指針が策定され、各所管の研究機関等に対し通知さ

れ、より一層適切な動物実験の実施が求められた。

さらに、昨年施行された動物輸入届出制度、輸入サルの飼育施設の指定制度および外来生物法などにより、実験用動物の飼養保管などについて、多くの法令等が関係することとなり、実験動物関係者に、いささか戸惑いが生じているのではないかと思われる。そこで、今回、これら関連する法令等を整理してみた。

表1（別添）に、実験動物の飼養保管・入手に際し関係する法令等の名称、必要な手続き等および対象動物種を一覧した。スペースの関係で、多岐にわたる個々の動

物種すべてを記載することはできなかったもので、種別の具体的な要件については、必要に応じそれぞれ該当する法令等により確認してほしい。以下、表1に掲げた順に概要を説明する。

●「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和48年法律第105号)：

すべての動物に対して、動物愛護の精神をもって扱い、接するよう求める法律である。この法で実験動物に特化される条文としては、第41条に動物を科学上の利用に供する場合の3Rの原則の遵守が求められ、また、第26条に特定動物として、危険な動物の飼養保管施設の許可申請、飼養履歴の保存および個体識別の実施について規定されている(後出)。

●「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」：

前述の動物愛護管理法を踏まえ、実験動物について特化してその取扱いに際し配慮する事項を定めた基準である。実験動物とは、哺乳類、鳥類および爬虫類に属するものと規定され、それらの動物の選定、健康・安全の保持、周辺生活環境の保全、危害等の防止、人と動物の共通感染症に係る知識の修得、動物の記録管理、輸送時の取扱い、施設廃止時の取扱い、

施設の整備などについて適切に実施するよう努めることとされている。実験動物として規定した動物以外の動物を実験等に用いる場合も、本基準に準じて行なうこととされている。

●「動物の処分方法に関する指針」：

動物を殺処分するに際してその方法に関する配慮事項を定めた指針である。対象動物として、人が占有している動物で哺乳類、鳥類、爬虫類に属するものとされており、処分方法は、化学的または物理的方法により、できる限り処分動物に苦痛を与えない方法を用いて当該動物を意識の喪失状態にし、心機能または肺機能を非可逆的に停止させる方法によるほか、社会的に容認されている通常の方法によること、また対象動物以外の動物を処分する場合もこれに準ずることとされている。

●「動物の愛護及び管理に関する法律」第26条関係：

特定動物(危険な動物)の飼養保管、入手を規制する法律である。該当する動物種(環境省のホームページで動物種リストを確認されたい)を飼養保管するための施設は、都道府県知事の許可の取得、ならびに飼養履歴簿等の整備および定期的(1年毎)な報告を行な

わなければならない。許可は、特定動物の種類に応じ5年を超えない範囲で都道府県知事が定めるとされている。また、施設の整備等について都道府県などの条例で条件が付加される場合があるので、申請に際しては、それぞれ所管の保健所と事前に調整することが賢明である。

なお、外来生物法により規制されている動物種については、この法の規制から除外されている。これは、所管省庁がいずれも環境省であることから、同一の動物個体に対し、同様な規制を二重に行なう事はしないという判断による。

●「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成10年法律第114号)第54条第1号の輸入禁止地域等を定める省令」：

輸入サルの飼育施設指定に係る厚生労働省所管の法律である。特定の感染症の国内への持込を防止するため、サルを輸入することができる地域の限定(指定地域=国)および輸入したサルの飼養を規制するものであり、該当する動物を入手、飼養保管する場合は、厚生労働大臣および農林水産大臣(宛名連記で申請)から飼育施設の指定を受けなければならない。指定は3年間有効とされており、飼育施設の整備(感染症が発症した場合

の隔離施設の整備を含む)、管理簿の整備などが必要である。

●「特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律」:

特定の外来生物に対し、国内での飼養保管、入手を規制する法である。該当する動物種(環境省のホームページで生物種リストを確認されたい)を飼養保管するための飼養施設は、環境大臣および農林水産大臣*(*動物種により、宛名連記で申請)から許可を受け、飼養履歴簿等の整備、個体識別措置および定期的(1年毎)な報告などを行わなければならない。許可は、動物種により3年または5年間有効とされている。施設の整備など条件等は、前出の特定動物(危険な動物)と同様と考えてよい。

●「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」:

遺伝子組換え生物の使用等(実験・保管・運搬)に際し、遺伝子組換え生物の拡散防止措置を図るための法律である。動物実験に係るものとしては、逃亡防止措置(拡散防止)、遺伝子組換え動物飼育中の表示、譲渡に際しての遺伝子組換え情報の提供などの義務がある。また、第一種使用等(拡散

を防止しないで使用する)と第二種使用等(拡散を防止しつつ使用する)の区別がある。

第一種使用等を行う際は、新規の遺伝子組換え生物を使用する者は、事前に一種使用規程を策定し、生物多様性影響評価書等を添付して、主務大臣および環境大臣の承認を受けなければならない。

第二種使用等を行う際は、使用する遺伝子組換え生物の執るべき拡散防止措置が主務省令において定められている場合、その措置を執らなければならない。また、執るべき拡散防止措置が定められていない場合、執る拡散防止措置についてあらかじめ主務大臣の確認を受けなければならない。

(主務大臣の例): 研究開発に係る使用の場合→文部科学大臣
: 実験動物の生産または流通に係る使用の場合→農林水産大臣

●「化製場等に関する法律」:

本来、獣畜の肉や皮等を加工する施設(化製場・旧へい獣処理場)を規制する法律であるが、この法律の第9条第1項で、公衆衛生上必要な措置として、「都道府県の条例で定める基準に従い都道府県知事が指定する区域内において、政令で定める種類の動物を、その飼養又は収容のための施設で、当該動物の種類ごとに都道府県の条例で定める数以上に飼養し、又は収

容しようとする者は、当該動物の種類ごとに、その施設の所在地の都道府県知事の許可を受けなければならない。」とされている。政令で定める種類の動物とは、牛、馬、豚、めん羊、山羊、犬、鶏・あひる(この2種は生後30日未満のひなを除く)、その他都道府県条例で定める動物とされている。また、条例で定める区域や数は、各施設の設置されている地域の条例を確認する必要があるが、数については概ね、それぞれ牛1頭、馬1頭、豚1頭、めん羊4頭、山羊4頭、犬10頭、鶏100羽、あひる50羽以上とされている。

●「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成10年法律第114号)第52条の2」:

輸入届出制度である。これも輸入サルの規制と同様に、特定の感染症の国内への持込を防止するための法律である。生きた哺乳類(検疫対象動物を除く)、生きた鳥類、およびげっ歯目、ウサギ目の死体を輸入する際に、輸入届出書に輸出国政府の発行する衛生証明書(厚生労働省が提示しているすべての事項を満たしたもの)を添えて、動物が到着した検疫所に提出し許可を得なければならない。日本政府に対し、一定の条件を満たしているとして輸出国政府から予

め登録通知のあった施設からの動物、または高度に衛生管理のなされたげっ歯目の動物（厚生労働大臣が定める材質及び形状に適合する容器に入れられて輸送されてきたものに限る）であることが証明される必要がある。

ただし、動物個体ではなく、これらの胚（受精卵）で輸入されるものについては、この法律の規制対象からは除外されている。

輸入動物への公衆衛生対策上の規制については、「輸入禁止動物」、「輸入検疫動物」および「輸入届出動物」の3区分があり、それぞれ動物種や輸入地域の指定などについて定められている。

●「狂犬病予防法」：

狂犬病のまん延を防止するための法律である。対象となるのは、原則として犬であり、所在地の市町村長への登録、予防注射の接種、輸出入時の検疫が義務となっている。なお、犬以外の動物で、狂犬病を人に感染させるおそれが高いものとして政令で定められている猫、あらいぐま、きつね、スカンクについては、この法律の第7条（輸出入検疫）、第8条（届出義務）、第9条（隔離義務）、第11条（殺害禁止）、第12条（死体の引渡し）および第14条（病性鑑定のための措置）の規定、ならびに第四章（補足）および第五章（罰則）の規定に限りこれ

を適用するとされているが、これらは輸出入検疫を除き、いずれも罹患またはその疑いがある場合の措置を規定している。

●「家畜伝染病予防法」：

家畜の伝染性疾患の発生の予防、およびまん延を防止するための法律である。法第2条に掲げられた伝染性疾患（家畜伝染病）であつて、それぞれの疾患の対象家畜および当該伝染性疾患ごとに政令で定めるその他の家畜について、疾患の発生に際して届出などの義務がある。対象動物としては、牛、めん羊、山羊、豚、馬、鶏、あひる、うずら、みつばち、水牛、しか、いのしし、七面鳥があげられている。

また、表1には掲載していないが、伝染性疾患に関するものについては、「豚コレラに関する特定家畜伝染病防疫指針」、「高病原性鳥インフルエンザに関する特定家畜伝染病防疫指針」、「牛海綿状脳症に関する特定家畜伝染病防疫指針」、「口蹄疫に関する特定家畜伝染病防疫指針」などの関連法令がある。該当する動物種を飼養等している施設では、必要に応じ内容を確認されたい。

以下の3点は、実験動物化されていない“野性”の動物を使用する場合であり、主として繁殖用の種

親となる個体を捕獲・入手する必要がある場合、あるいは、捕獲個体を生態等の観察などに用いる場合に該当するものである。

●「絶滅のおそれのある野生動植物の種の保存に関する法律」：

日本国内で絶滅のおそれのある生物の保護を目的とした法律である。対象となる生物種は、法律施行令別表第1～3に規定する種、別表4～5に規定する種の器官および加工品、および別表6に規定する種の個体・器官・加工品の登録について、その捕獲、譲受、または輸出入に際し、許可あるいは登録を要する事項である。原則として禁止されているものであるが、学術研究目的のための場合、許可取得の道が開かれている。

●「絶滅のおそれのある野生動植物の種の国際取引に関する条約（ワシントン条約＝CITES（Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora））」：

前の法と類似・関連しているものであるが、これは、国際的に絶滅が危惧されている生物の国際取引を規制するものである。該当する生物を輸入する際に、学術研究目的である旨の誓約書、輸出国政府の発行する輸出許可書等を添えて、輸入承認を受けなければなら

ない。対象生物種については、膨大なリストとなるが、ワシントン条約付属書Ⅰ、Ⅱ、Ⅲを確認されたい。

●「鳥獣の保護及び狩猟の適正化に関する法律」：

野生の鳥獣を捕獲／飼養する場合、捕獲方法、猟期、狩猟区域および販売について規制する法律である。鳥獣保護区域内での鳥獣の捕獲について環境大臣または都道府県知事の許可、また、捕獲個体の飼養について都道府県知事に登録を必要とする。対象となるのは、環境省令で定める「希少鳥獣」、「狩猟鳥獣」、および都道府県知事が定める「特定鳥獣」である。

※動物の入手方法に関係するものは、上記の他「犬及びねこの引取りならびに負傷動物等の収容に関する措置（平成18年環境省告示第26号）」第4「処分」に、「保管動物の処分は、所有者への返還、飼養を希望する者又は動物を教育、試験研究用若しくは生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供する者への譲渡し及び殺処分とする。」と記されている。ここから、法令的には、保管動物を譲り受けて科学上の利用に供することが可能であるが、これを実際に行なうのは、昨今の社会通念上、かなり問題のある事項である。

次の3件については、それぞれ基準の名称にある用途で飼養される動物についての告示であり、実験動物については、別途「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」が設けられていることから、各基準にオーバーラップする動物を実験動物として飼養等する場合は、実験動物の飼養基準に沿って適切に管理等することとなる。

- 「家庭動物等の飼養及び保管に関する基準」
- 「展示動物の飼養及び保管に関する基準」
- 「産業動物の飼養及び保管に関する基準」

次の4件については、実験動物に対するものではなく、動物実験の適切な実施について定められたものである。動物実験実施体制などについて機関の長の責務が明確に示されている。これらの指針については、別途解説がなされているので、名称を紹介するに止める。

- 「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（文部科学省）
- 「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」
- 「農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」

●「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン（日本学術会議）」

表2に、関連法令等の検索の利便性を考え、インターネットによる検索が可能なホームページのURLを示した。これら以外にも検索に便利なホームページがあるが、法令等についてはその責任の所在が重要であるので、あえて例示は差し控え、省庁のものに限定した。

現在、動物実験を実施している多くの研究機関等において、改正動物愛護管理法、実験動物の飼養基準ならびに各省の動物実験基本指針に基づき機関内規程や動物実験委員会の見直し、あるいは整備の作業が進められていることと思う。本稿で取りあげた動物の管理等に係る法令等についても、遵守・尊重し適切に実行・実施することが、一般社会の動物実験に対する理解を得るためにも重要な事項であると考えられる。その意味で、本資料が実験動物に関わる方々の対応や整備対策の一助になれば幸いである。

表2 関係法令が検索できるホームページアドレス一覧

法令の検索	法令データ提供システム http://law.e-gov.go.jp/cgi-bin/idxsearch.cgi
環境省関係	「動物愛護法」に係る法規集 http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/law_series/law_index.html 外来生物法 http://www.env.go.jp/nature/intro/index.html 種の保存法の解説(絶滅のおそれのある野生動植物の種の保存に関する法律) http://www.env.go.jp/nature/yasei/hozonho/index.html 鳥獣の保護及び狩猟の適正化に関する法律関連 http://www.env.go.jp/nature/yasei/choju_ho/index.html
厚生労働省関係	輸入届出制度 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou12/index.html 輸入サル飼育施設指定 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou13/index.html 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/dobutsu/0606sisin.html
文部科学省関係	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律関連 http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/kumikae.htm 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針 http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/nc/06060904.htm
その他	絶滅のおそれのある野生動植物の種の保存に関する法律 http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H04/H04H0075.html ワシントン条約 (CITES) http://www.meti.go.jp/policy/boekikanri/pages/cites/cites_top_page.htm 農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針 http://www.s.affrc.go.jp/docs/press/2006/0601/press_060601.pdf 学会会議のガイドライン http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-k16-2.pdf

新刊書籍のご案内

実験動物の微生物 モニタリング マニュアル





社団法人日本実験動物協会 編

- 造本・体裁 A4判 上製本 96頁
- 発行 2005年10月下旬
- 定価 **7,875円** (本体価格7,500円)
- 内容
 - 本書は、現代に即応した必要不可欠なモニタリング技術を網羅し、読者が一目で理解でき得るよう、左ページに解説、右ページにはカラー写真を挿入して編集してあります。また本書はすでに出版されている「実験動物の技術と応用入門編・実践編」副読本としてもご利用いただけます。

1章 微生物モニタリング

- I. 微生物モニタリングの意義
- II. モニタリング計画のたて方
- III. 検査手技
- IV. 微生物汚染確定後の対処

2章 モニタリング対象微生物のプロファイル

- I. ウィルス
- II. 細菌・真菌
- III. 寄生虫

株式会社 アドスリー
販売：丸善(株)

〒164-0003 東京都中野区東中野4-27-37
TEL:03-5925-2840 / FAX:03-5925-2913
E-mail:book@adthree.com / URL : <http://www.adthree.com>

ICLASとは

ICLAS理事
財団法人 実験動物中央研究所
伊藤 豊志雄

今般、社団法人日本実験動物協会は、国際的情報をいち早く得、かつ活動の場を広げてゆくため、国際実験動物科学会議 (ICLAS) に加盟することを機関決定いたしました。

そこで、ICLASとはどのような機関なのか、どのような活動をしているのか等について、ICLASの理事である財団法人実験動物中央研究所の伊藤豊志雄氏に解説して頂きました。

第二次世界大戦後の1950年代の始めに教育・健康に関する国際組織やバイオメディカルなど多くの分野から良質な実験動物の生産や供給が希求され、その結果として国際実験動物科学会議 (ICLAS: International Council for Laboratory Animal Science) の前身である国際実験動物委員会 (ICLA: International Committee on Laboratory Animals) が1956年設立された。その設立経緯ならびに設立後の活動内容を以下に説明する。

歴史

1955年の始め、国際生物科学連合 (IUBS: International Union of Biological Sciences) による科学の目的で実験に使用される

動物に係る問題点を研究するための国際委員会設置の提案に基づき、最初の正式な国際的活動が開始された。同年、国際連合教育科学文化機関 (UNESCO: United Nations Educational, Scientific and Culture Organization) や国際医学団体協議会 (CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences) は各国での実験動物の生産と使用の情報収集の必要性を取り上げた。UNESCOの呼びかけによって1956年11月にParisでIUBS、CIOMSその他の研究機関も加わり会議が開催され、国際的な視野にたった実験動物の使用の標準化を目指した非政府の協議会の設置が同意され、同年ICLAが設立された。当初ICLAはUNESCO

からの金銭的支援を受けながら、さらにCIOMS傘下の国際生理科学連合 (IUPS: International Union of Physiological Sciences)、国際生化学連合 (IUB: International Union of Biochemistry)、国際対がん連合 (IUCC: International Union against Cancer/Union International Contre Cancer) も当初は間接的な支援を、その後はICLAに直接的に関与するようになった。ICLAはCIOMS、IUBS、UNESCOの委員などからなる計7名のメンバーでスタートした。

その後、毎年1回、ヨーロッパの国々で会議が開催された。この間、ICLAの規約やポリシー作成がなされた。第6回ICLA会議で Union memberに National memberやAssociate member

が加わり、理事会（Governing Board）が作られるなど現組織の母体が形成された。当時、最初の Associate memberがUFAW（Universities Federation for Animal Welfare）であったことが記されている。

1965年の第3回総会から、第5回総会まで8年間、田嶋嘉雄先生は理事を務められた。1972年の第5回総会において Individual membershipが Scientific membershipに置き換えられ、この時に、野村達次先生が財務担当理事として常務理事会（Executive Committee）委員を務められ、当時国内の多くの製薬企業が Associate memberとしてICLAに参加された。1970年代はメンバーが大きく増加した時期であった。1979年の第7回総会において名称がICLAからICLASに変更し、それに伴い規約も一部変更された。1983年の第8回総会は初めてヨーロッパ以外のカナダのバンクーバーで、1988年の第9回総会は初めて欧米以外であるタイのバンコックで開催された。

当時の常置委員会として栄養、輸送、規約制定、Reference & Monitoring Center、教育・研修、組織・機能が見出された。実験動

物の国際間輸送、動物実験の法規制と倫理的取り扱い、動物実験のための飼料、品質管理のための ICLAS Reference & Monitoring Center の設置、実験動物を用いる研究者や技術者の教育・研修、ICLASの国際会議・地域集会・その他会議の開催や支援、ラット命名規約問題解決のためのラット遺伝委員会、動物実験代替法検討など、多方面さらに長期にわたる活動が展開された。その成果はICLA/ICLAS Bulletin、報告書や提言あるいはモノグラフの提出・発表によって、直接的あるいは間接的に科学研究分野や行政に働きかけ、実験動物科学の発展に寄与してきた。実中研の品質検査部門は、このReference & Monitoring Center構想の下、1979年にICLASからモニタリングセンターとして指定された。

このように、ICLASはUNESCOや医学を中心とした実験動物の利用者が中心となり、欧米主導で設立・運営され、その後アジアなどその加盟組織が広がり、現在の組織となっている。現在、日本からは日本学術会議が National memberを、日本実験動物学会や日本疾患モデル学会が Scientific memberを、製薬企業

や実験動物企業などが Associate memberとなっている。

現在の活動内容

現ICLAS理事は2003年から2007年の任期で、委員は日本を含む10カ国、13名で構成され、その中で4名からなる常務理事会が設置され、会の実務を担当している。今期の常務理事は、会長がカナダの Dr. Gilles Demers、副会長は日本の玉置憲一先生、事務局長はスペインの Dr. Patri Vergara、会計はアルゼンチンの Dr. Cecilia Carboneで、毎月の電話会議と年2回の打ち合わせ会議が行われている。理事会は年に1回の会議を行い、2006年度はAFLAS会議に先立ち、韓国の済州島で開催された。総会は4年に1回開催され、次期総会は2007年イタリアの Como湖において開催される予定である。

ICLASのメンバーは、National, Scientific/Union, Associateと Honorary メンバーから構成され、総会での議決権は National member と Scientific/ Union memberが有している。

2003年の米国、2004年のチュニジア、フランスやアルゼンチン、2005年のギリシャでの実験動物科

学に関する国際集会や地域集会への講師の派遣など人的ならびに会議開催の金銭支援を行ってきた。各国あるいは地域で作成されている動物実験倫理に関するガイドラインの国際的ハーモナイゼーション働きかけの成果として、Natureへの投稿も行った。世界の実験動物・動物実験に関する学術集会や技術講習会情報あるいは出版物の紹介手段として、メンバーへのICLAS FYI Bulletin発信の他、ホームページによる情報発信も行って

ている。ホームページのアドレスはwww.iclas.orgである。上記のICLAS活動はNatureへの投稿内容も含め、日本実験動物学会の実験動物ニュースにICLAS情報として紹介されている。

資料1. 現執行部の7つの目標 (Aim)

1. 世界、特に発展途上国の実験動物科学の調和と発展の促進
2. 実験動物科学の国際協力の促進
3. 実験動物の品質向上と検証システムの促進
4. 実験動物科学に関する情報の収集と配布
5. 実験動物の飼養と使用に関する国際的協調の促進
6. 倫理的原則と科学的責任の認識を通じた研究面における動物の人道的使用の促進
7. Russell & Burchの3R (replacement, reduction, refinement) の促進

ノーサンのバイオ技術

Nosan Corporation

ノーサンが永年培った動物栄養の技術は、実験動物用飼料、昆虫用飼料に活かされ、さらにトランスジェニック動物、薬物代謝、遺伝子発現と進化しています。

研究に携わる皆様のご要望を直接うかがい、満足して頂ける商品とサービスをご提供する事が、ノーサンのモットーです。

■ NOSANの実験動物飼料

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

■ 疾患モデル動物用飼料

■ 放射線照射滅菌飼料

■ 精製・添加飼料

■ 昆虫用飼料

■ NOSANの薬物代謝業務

プールド肝マイクロソーム・凍結肝細胞
ヒトP450分子種発現系・抗体
薬物代謝・酵素阻害・誘導試験受託

■ NOSANの遺伝子発現業務

昆虫細胞を用いたタンパク質生産
Tg動物を用いた医薬品開発業務

NOSAN

■ NOSANの実験動物

Cleanビーグル犬【Nosan:Beagle】販売
NIBS系ミニプタ 販売
SPFベビー豚 販売
ビーグル犬の血漿・血清 販売

■ NOSANの受託業務

実験動物のSPF化
実験動物の受託飼育(コンベンショナル・SPF)
動物飼育室の貸出
各種動物受託試験

■ 遺伝子改変マウス作製業務

トランスジェニックマウス作製
ノックアウトマウス作製
遺伝子解析

NOSAN

日本農産工業株式会社

〒220-8146 横浜市西区みなとみらい2-2-1 横浜ランドマークタワー46階 TEL 045(224)3713 FAX 045(224)3737
<http://bio.nosan.co.jp>

幹細胞生物学の 循環器医学への治療応用

理化学研究所 神戸研究所／先端医療センター
幹細胞医療応用研究チーム
伊井 正明

理化学研究所 神戸研究所／先端医療センター
幹細胞医療応用研究チーム
東海大学医学部 再生医療科学
浅原 孝之

はじめに

成体の血管形成メカニズムは、これまで既存血管の構成要素のうちの一つである内皮細胞が増殖・遊走して新たな血管作り出す血管新生 (angiogenesis) という概念が中心であった。しかし、1997年に成人抹消血中に血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell; EPC) が発見¹されて以来、胎生期にのみ認められるとされていた血管発生 (vasculogenesis) という現象が成体においても同様に認められ、局所でEPCが増殖・分化し血管新生に関わっていることが明らかになった。それ以来、循環器学の分野を中心に、血液学や発生学などの知見も含め成体での血管形成に関する研究が幅広く行われるようになった。近年、このEPCに関連する研究が幅広く行わ

れており、その治療応用の有用性が示唆される。実際、冠動脈疾患や下肢虚血疾患 (バージャー病や閉塞性動脈硬化症など) を含む重症虚血性疾患患者に対して、自己EPCを虚血部位に移植するという血管再生療法の臨床試験が既に開始され良好な成績が報告されつつある。その反面、老化や糖尿病に代表される基礎疾患により患者のEPC量及び質が低下し、移植後に十分な治療効果が期待できないという問題点も抱えている。

本稿では、成体での血管形成のメカニズムを概説した後、EPCの特性を生かした現行のEPC移植治療を含めた将来的展望について概説する。

1. EPCの発見

1997年に浅原らは、成人の抹消血単核球分画から単離された表面抗原のうちの一つであるCD34陽性 (CD34⁺) 細胞が、VEGFなどを含めたの内皮細胞成長因子などの培養により血管内皮細胞に分化することを発見した¹。FACSの解析により、CD34⁺細胞はCD31 (PECAM-1)、CD133 (AC133)、Flk-1 (VEGFR-2)、Tie-2、Vascular cadherinなどの血管内皮細胞マーカーも同時に発現し、分化がある程度進むとFlt-1 (VEGFR-1)、Tie-1、E-selectinも発現するようになることが明らかになった。また、このCD34⁺細胞を下肢虚血マウスに全身投与すると、虚血部位に取り込まれ、分化・増殖・遊走し新生血管の形成に関与することも明らかになった。これらの所見から、

略語

- ・ VEGF: vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)
- ・ SDF-1: stromal cell-derived factor-1 (間質細胞由来因子)
- ・ PDGF-CC: platelet-derived growth factor-CC (血小板由来増殖因子)
- ・ G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
- ・ BDNF: brain-derived neurotrophic factor (脳由来神経栄養因子)
- ・ PLGF: placental growth factor (胎盤増殖因子)
- ・ HMG-CoA: Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A
- ・ eNOS: endothelial nitric oxide synthase (内皮由来一酸化窒素合成酵素)
- ・ iNOS: inducible nitric oxide synthase (誘導型一酸化窒素合成酵素)
- ・ IGF-1: insulin-like growth factor-1 (インスリン様成長因子)
- ・ HGF: hepatocyte growth factor (肝細胞増殖因子)

成体抹消血中に血管内皮細胞の前駆体、すなわちEPCの存在が証明されたことになる。その後、EPCの体内動態を解明するために血管内皮細胞系に特異的に発現する遺伝子のFlk-1、Tie-2の制御下でβ-galactosidaseを発現するトランスジェニックマウスを用いた骨髄移植(BMT: bone marrow transplantation)

モデル (Tie-2/LacZ BMT mouse model) において虚血領域・腫瘍移植・創傷治癒・月経周期にともなう子宮内膜増殖を誘発すると、いずれの組織においても骨髄由来であるFlk-1またはTie-2を発現している細胞が、新生血管の中に取り込まれていることが確認された²。以上の所見から、EPCは骨髄由来

であり抹消血ではCD34+細胞として循環しながら存在し、生理的および病的に関わらず新生血管形成に関与することが確認された。このメカニズムは胎生期にのみ存在すると考えられていた血管発生の現象に一致し、それまでに考えられていた既存血管からの血管新生とは異なる概念を成体における

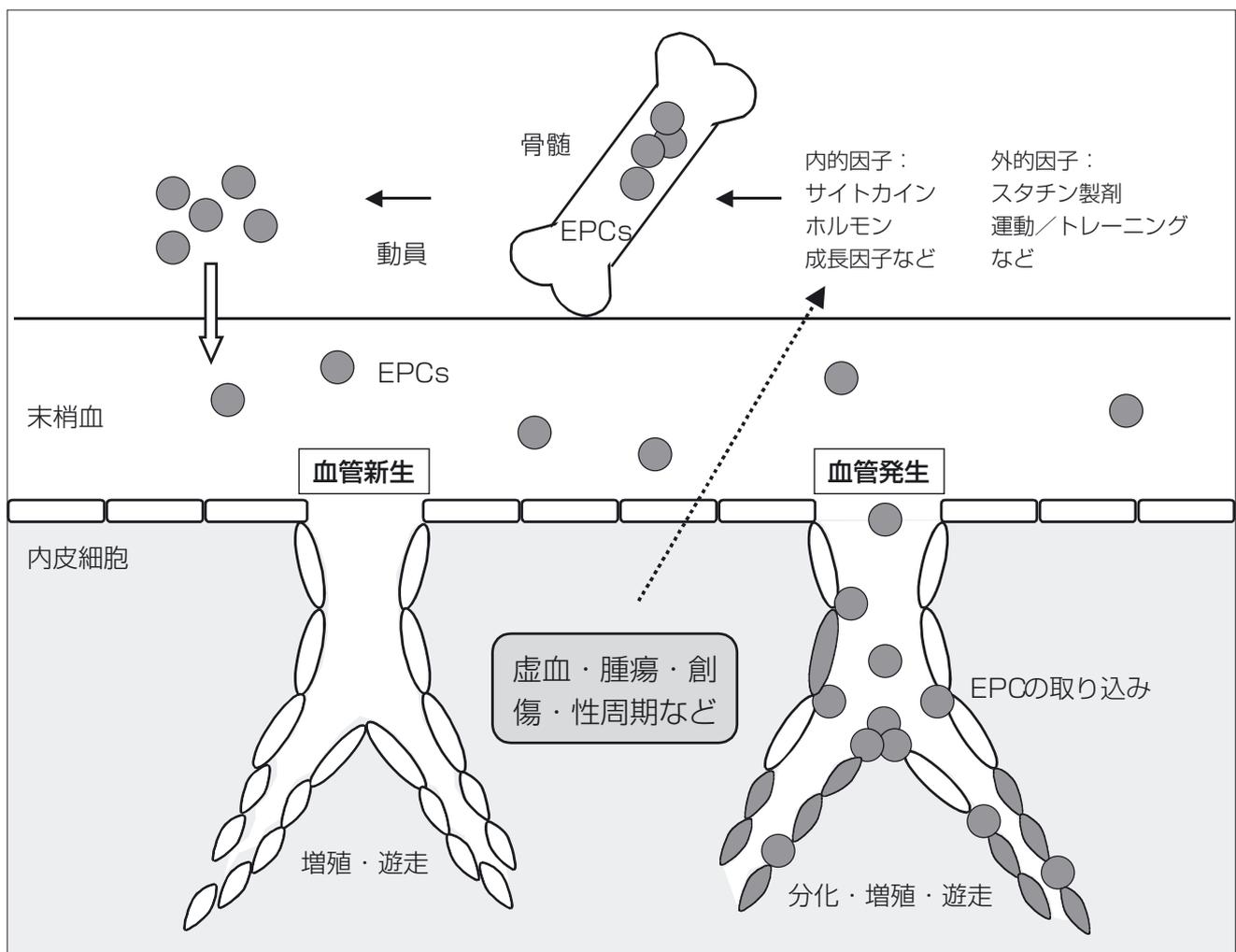


図1 血管新生及び血管発生の概念とEPCの関与

内的及び外的組織刺激により既存の血管内皮細胞が増殖・遊走して新生血管を形成するという「血管新生」の概念。(図左) それに対して、刺激により放出された種々の因子が遠隔的に働き骨髄からEPCを末梢血に動員し、EPC自体が分化・増殖・遊走して新生血管を形成するという「血管発生」の概念。(図右)

血管形成の中に植え付けることになった。この発見以来、成体での新生血管形成は従来の血管新生と血管発生の相互作用によって起こるものと考えられるようになった。

2. EPCの血管形成への関与

1) EPCの動員と動態：前項でも述べたように、末梢血中のEPCは単核球分画の一部として体内を循環していてその起源は骨髄に由来する。通常、末梢血EPCと骨髄EPCは生体

に何らかの刺激がない限りは数的には平衡状態を保っている。つまり、常に一定の割合でEPCは骨髄から末梢へ動員されていて、抹消血中のEPC数は一定レベルを保っている。そして、ひとたび組織が虚血に陥ると様々なサイトカイン／成長因子、例えばVEGF⁴、SDF-1⁵、PDGF-CC⁶、G-CSF⁷、BDNF⁸、PLGF⁹、Angiopoietin-1¹⁰など、やホルモン（estrogen¹¹、erythropoietin¹²）によりEPC

は骨髄から動員(mobilization)され、末梢血中のEPC数は上昇することが知られている。(図1)ただし、われわれは心臓での反復する短時間の虚血(ischemic preconditioning)などの特殊な状況下では、多数のEPCが急激に標的臓器(心臓)に集積するために、ごく早期には骨髄からの動員がかかるまでの間に循環しているEPC数が一過性に減少することを確認している¹³。その他EPCを骨髄から動員する

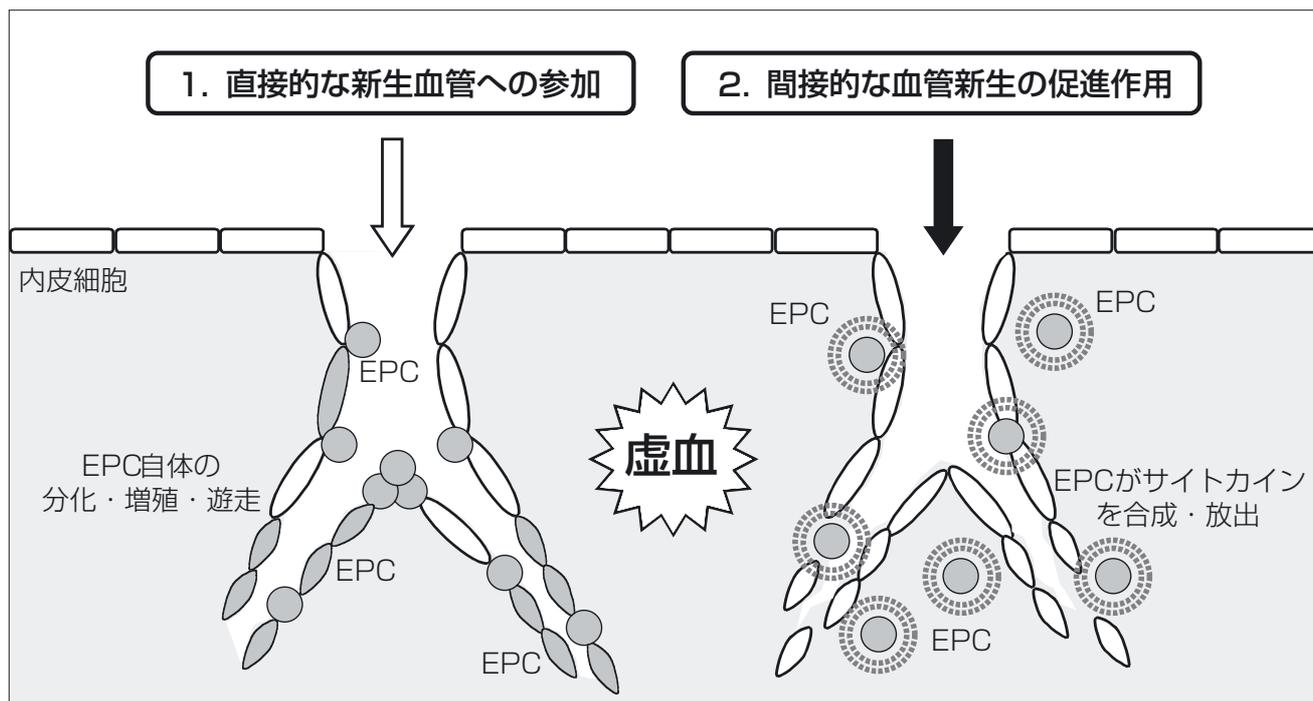


図2 EPCの血管新生促進作用

新生血管が形成される際、EPCが既存の内皮細胞によって起こる血管新生に直接参加し血管の構成成分になる場合(図左)と、虚血組織には取り込まれるものの、血管新生には参加せずにサイトカインを分泌・放出し、間接的に血管新生を促進する場合(図右)がある。

ものとしては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (Statin製剤)¹⁴ や運動/トレーニング^{15, 16} などといった外的因子も報告されている。このようにして、末梢循環に入ったEPCは上記サイトカインによる走化/遊走促進作用で、虚血巣に集積するようになる。

- 2) EPCの細胞学的特性：次に、集積したEPCが虚血巣でどのようにして血管新生または血管発生に関わるかについては、大きく分けて二つ

の機序が考えられている。第一に、EPCが新しく作られる血管に直接参加して血管壁の構成成分となる、いわゆる血管発生の部分に貢献する役割。これに関してはこれまでも多くの知見^{1, 2} が集積されており、確立されたEPCの役割であると言える。しかし、実際に前述にあるようなTie-2/LacZ BMT マウスを用いた解析によると、集積したEPCの中で直接新生血管に取り込ま

れている割合はむしろ少なく、血管外にとどまるEPCの方がはるかに多いという報告¹³もある。それでは、この血管外にとどまっているEPCはどのような役割を果たすのだろうか？そこで、第二の役割について述べる。間質にとどまるだけで血管形成には直接関与しないEPC、これらはただそこにとどまっているのではなく、EPC自体が種々のサイトカインを合成して既存の内皮

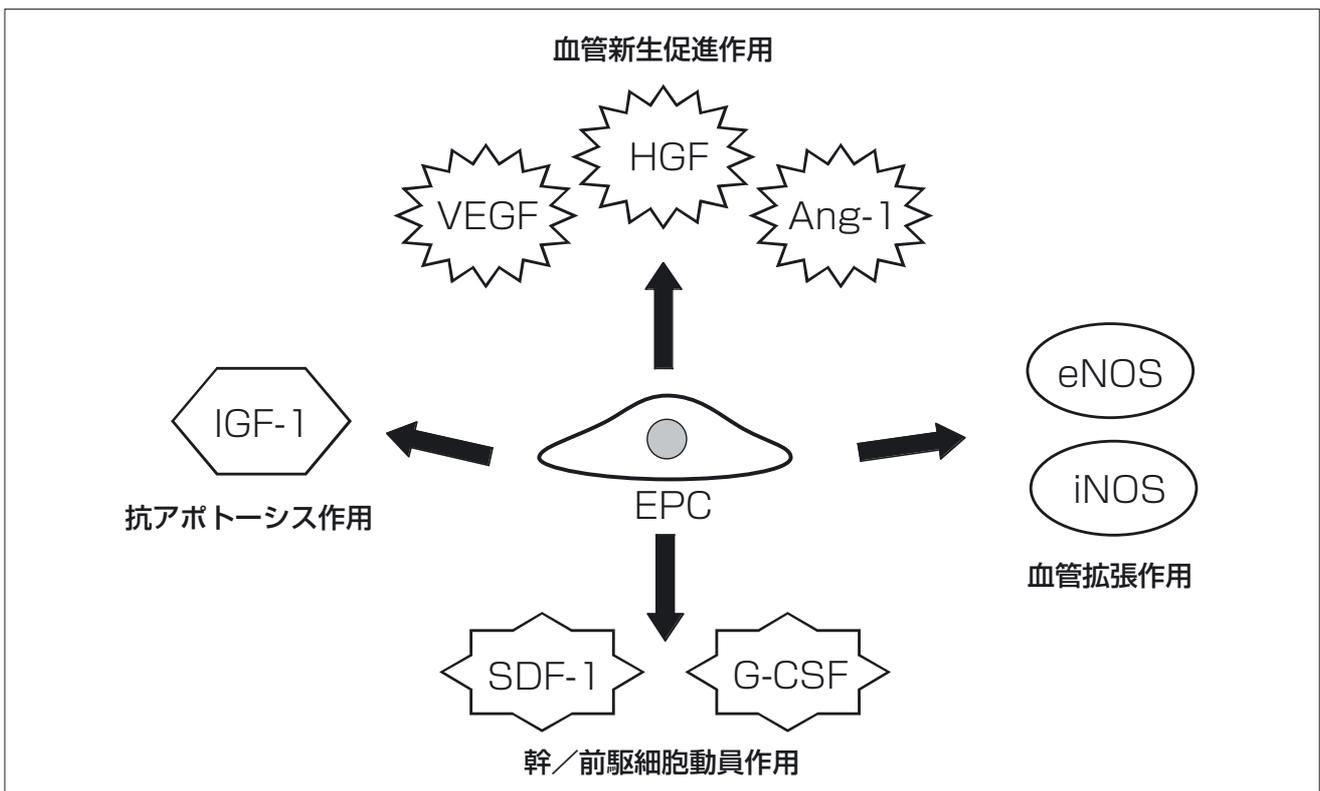


図3 サイトカインドナーとしてのEPC

多種多様なサイトカインを合成・分泌するEPC。特に血管新生促進的に働くサイトカインや成長因子を分泌し、直接的のみならず間接的にも新生血管形成に関与している。

細胞の増殖・遊走を促進する、つまり血管新生の部分に間接的に貢献しているのである。(図2) われわれおよび他のグループは、これまでにEPCが少なくともVEGF、eNOS、iNOS¹³、IGF-1、SDF-1¹⁷、HGF、G-CSF¹⁸などのサイトカインを分泌することを確認している。(図3) これらのサイト

カインは血管新生に促進的に働くものが多く、EPCはいわゆる既存血管に対するパラクライン効果として血管新生促進の役割を担っているとと言える。

3. EPC移植による血管再生療法

以上のようなEPCの細胞特性を利用して、現在日本国内を始めとして海外でもこのEPCを用いた移植

治療が行われている。まず、われわれの研究室で行われている臨床試験について紹介しよう。当施設では、2003年11月から慢性重症下肢虚血患者(閉塞性動脈硬化症やバージャー病など)に対する自家EPC移植による血管再生治療に関する第I/II相試験(Transplantation of Endothelial Progenitor Cells for Vascular Regeneration in No-Option Patients with Chronic

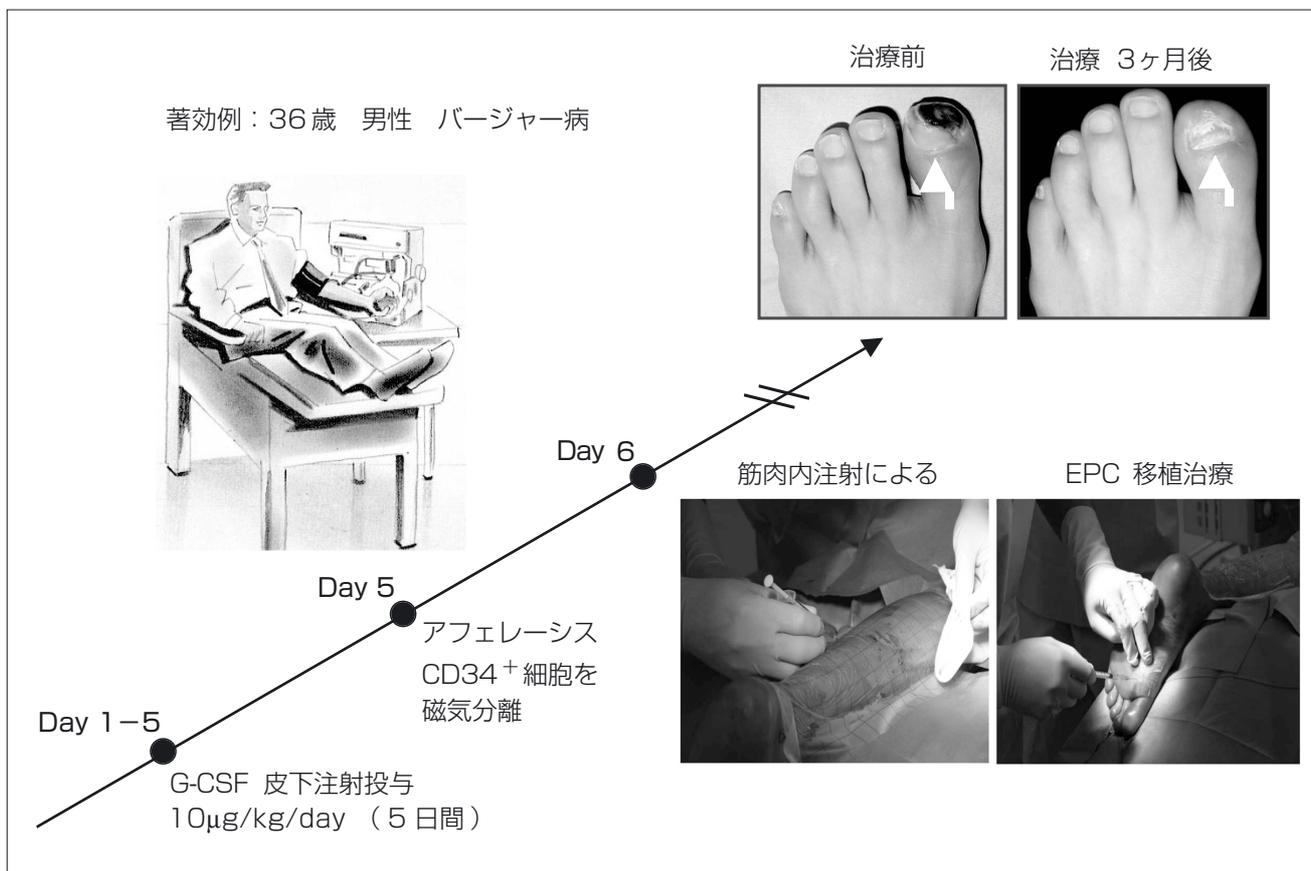


図4 慢性重症下肢虚血患者に対するEPC移植第I/II相臨床試験

バージャー病による末梢循環不全により右下肢第1指に発生した壊疽部分(白矢印)が、自己CD34⁺細胞(EPC)の移植治療により著明に改善した症例。下肢血管造影検査・脈波・サーモグラフィーなどいずれの検査においても、有意な検査値の改善を認めた。

Critical Limb Ischemia: EPOCH-CLI) を開始した。試験デザインは単盲検下での用量漸増試験であり、対象はFontaine分類III度・IV度の重症患者で、血管形成術やバイパス手術の適応にならない症例である。EPCはG-CSFの皮下投与により骨髓から動員された単核球をアフエレーシスで採取した後に、磁気細胞分離法により単核球中のCD34⁺細胞EPCを多く含む細胞分画として分離する。細胞の投与は、腰椎麻酔下で治療効率を高めるために虚血肢筋肉への局所投与を行っている。(図4) また、心筋虚血例での細胞移植は、NOGAマッピングガイド下に虚血部へ経カテーテル的に行う予定である。上記の臨床試験は、神戸医療産業都市構想の一環として設立された先端医療センター(開発・治療部門)・臨床研究情報センター(データ管理部門)・神戸市立中央市民病院(治療部門)の共同プロジェクトとして行われている。一方、日本国内では末梢血または骨髓の単核球を特定のマーカーで選別せずに下肢及び心筋虚血部位に移植する治療も多施設で行われているが、CD34⁺細胞と非選別単核球のどちらがより有効であるかについては未だ一定の見解は得られておらず、今後の臨床研究報告を待たなければならない。

では次に、海外で行われているEPC移植治療についていくつか簡単に紹介しよう。まず、筆者らの研究室とほぼ同じコンセプトで慢性虚血性心疾患患者に対して行われているのが、米国ボストンにあるCaritas St. Elizabeth's Medical Centerの心血管研究部門を中心とした多施設共同臨床研究(Injection of Autologous CD34-Positive Cells for Neovascularization and Symptom Relief in Patients with Myocardial Ischemia)であり、全米初のトライアルとして注目されている。また、ドイツのフランクフルト大学では、急性心筋梗塞患者の自己末梢血または骨髓から採取した単核球をEPC分化培地で3日間培養し、シャーレに接着した細胞をEPCの豊富な細胞分画(>90%)として、亜急性期(発症3~6日目)に経カテーテル的に冠動脈から細胞を注入して、すでに良好な成績をおさめている。(Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction: TOPCARE-AMI¹⁹) (図5) このように、EPCは今後血管再生治療の中心的存在となる可能性があり、さらなる適応拡大が期待される。

4. 今後のEPC移植治療の問題点

さて、前項ではEPCを用いた治療的血管新生の現状について述べたが、実際の治療を行う段階においては問題点もあり、ここではその問題点について述べたい。これまでのマウス下肢虚血モデルを用いたEPC投与実験報告にもあるように、虚血改善効果はEPC投与数に依存することが確認されている²⁰。したがって、より多くのEPCを確保・投与することが一定の治療効果を得るためには必要であると考えられる。このような証拠に基づき、臨床応用では前述のようにG-CSFを用いて強制的に骨髓のEPCを動員し、回収するという工夫を凝らしているが、実際に治療を受ける患者は高齢であったり種々の基礎疾患が存在したりする 경우가多い。老化現象²¹はもちろんのこと、喫煙などの嗜好²²・高血圧症^{23, 24}・糖尿病^{24, 25}・高脂血症²⁴といったいわゆる冠動脈疾患における危険因子とされているものでは、いずれの場合でも抹消血循環EPCの数が減少しているだけでなくその細胞機能も低下していることが知られている。当然のことながら、このような患者の自己血または骨髓液から得たEPCを移植しても十分な治療効果は期待できない。

このような問題点を克服するた

め、これまでの報告ではVEGF²⁶やTelomerase reverse transcriptase²⁷などの特定遺伝子をEPCに導入することで、EPCを遺伝子レベルで修飾し、細胞機能を改善させようとする試みもなされている。

おわりに

EPCの特性及びEPCを用いた血管再生療法とその展望について概説した。EPCが持つ様々な特徴・機

能を生かしたこれらの治療戦略は、これからも循環器学のみならず他の分野においても新しい治療展開を期待させるものになる可能性を秘めている。今後も緻密な基礎研究および前臨床研究を基に、臨床試験で安全性・有効性を確立していくとともに、問題点を克服した次世代のEPC移植治療を開発・確立していく必要がある。

用語説明

NOGA:

電極と注射針のついたカテーテルを大腿動脈から逆行性に左心室内に挿入し、心臓の筋肉の電位と収縮の程度を測定し、虚血に陥っている部位を決定（これを心内膜マッピングといい、NOGAという機械をもちいて行う）すると同時に移植する細胞を細い注射針を通して心筋内に注射できるシステム。

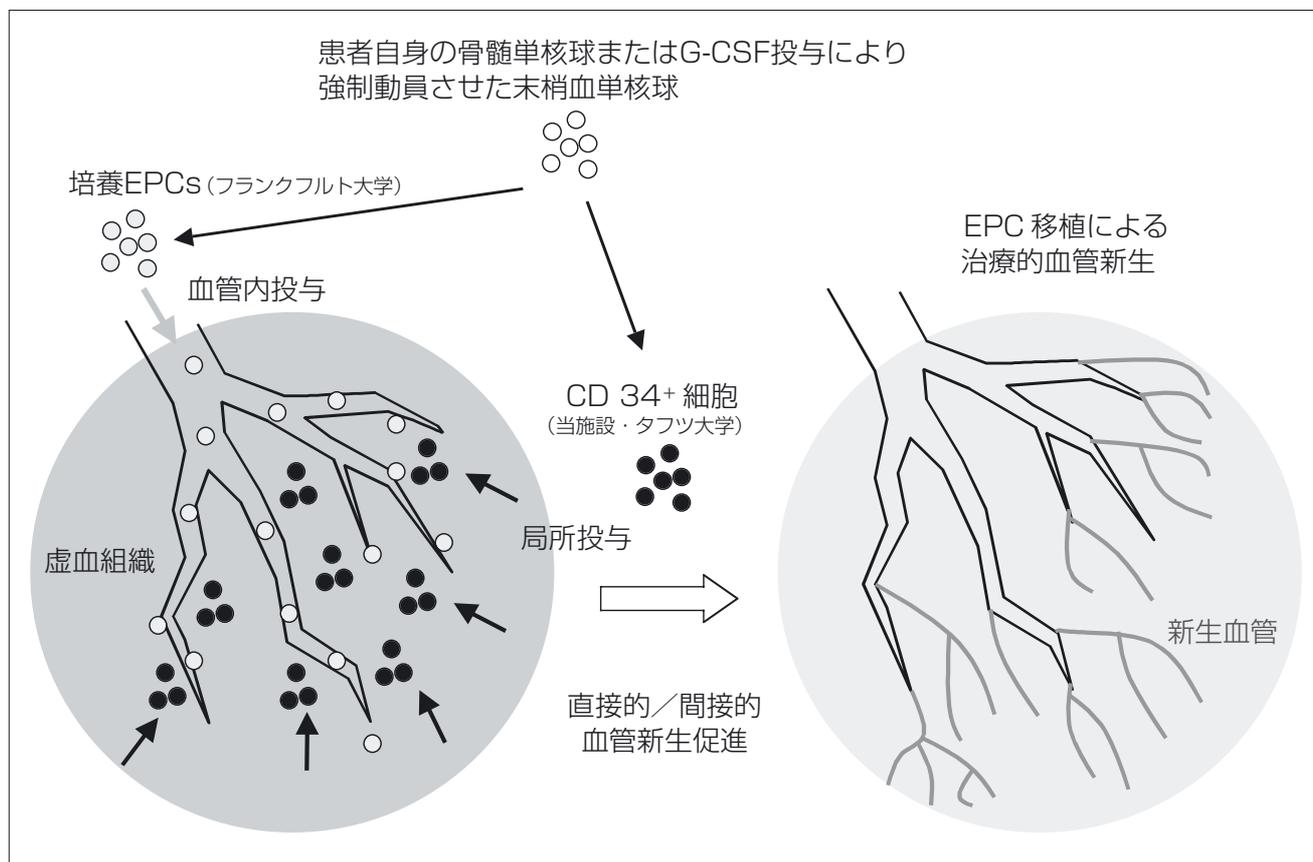


図5 虚血疾患に対するEPC移植治療の実際

臨床試験においては、実施施設の医療設備の違いなどで使用する細胞(EPC)や移植方法も違う場合が多い。各施設で行われているEPC移植の治療効果については単純に比較することは難しいが、程度の差はあるもののいずれの施設からも良好な成果が報告されている。

FACS :

fluorescence activated cell sortingの略語。細胞の表面抗原に特異的に反応する蛍光抗体を結合させたのち細胞浮遊液を高速で流して測定し、一個一個の細胞を解析する手法のこと。この手法を用いて、特定の表面抗原をもつ細胞を分離することも可能。

第I/II相試験 :

健康な成人ボランティアに対して、新薬（この場合はEPC）を投与しその安全性（人体に副作用は無い）を中心に調べ（第I相試験）、次に比較的少数の患者に対してさらに安全性・用法・用量を中心に調べる試験（第II相試験）のこと。ちなみに、患者数を増やしさらに安全性と効果を調べる試験を第III相試験と呼ぶ。

アフエレーシス :

特殊な体外循環装置を使って、血液中のある成分（例えば単核球細胞）だけを採取する方法。通常の採血に比べて、全身から大量の細胞を採取できるという利点がある。不要な細胞や血漿成分は再び身体にもどすので、副作用はほとんどない。

磁気細胞分離 :

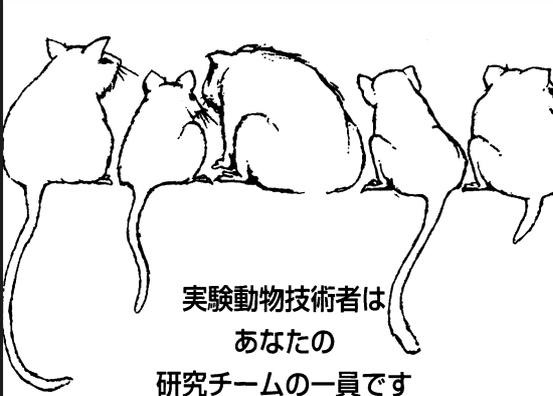
目的とする細胞を特殊な磁気を帯びたマイクロビーズで標識し、強力な永久磁石に設置されたカラム

に細胞溶液を通すことで標識されている細胞だけがカラムに吸着し分離されるというシステム。標識に用いるマイクロビーズは、微小であるため細胞生理学的機能に影響を及ぼさない。

参考文献

1. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. Feb 14 1997;275(5302):964-967.
2. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. Aug 6 1999;85(3):221-228.
3. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*. 1987;235:442-447.
4. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Embo J*. Jul 15 1999;18(14):3964-3972.
5. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation*. Mar 11 2003;107(9):1322-1328.
6. Li X, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PDGF-CC via effects on endothelial cells and their progenitors. *J Clin Invest*. Jan 2005;115(1):118-127.
7. Powell TM, Paul JD, Hill JM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Feb 2005;25(2):296-301.
8. Kermani P, Raffi D, Jin DK, et al. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J Clin Invest*. Mar 2005;115(3):653-663.
9. Hattori K, Heissig B, Wu Y, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med*. Aug 2002;8(8):841-849.
10. Hattori K, Dias S, Heissig B, et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. May 7 2001;193(9):1005-1014.
11. Iwakura A, Luedemann C, Shastry S, et al. Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. *Circulation*. Dec 23 2003;108(25):3115-3121.
12. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood*. Aug 15 2003;102(4):1340-1346.

13. Ii M, Nishimura H, Iwakura A, et al. Endothelial progenitor cells are rapidly recruited to myocardium and mediate protective effect of ischemic preconditioning via "imported" nitric oxide synthase activity. *Circulation*. Mar 8 2005;111(9):1114-1120.
14. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest*. 2001;108(3):399-405.
15. Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*. Jan 20 2004;109(2):220-226.
16. Rehman J, Li J, Parvathaneni L, et al. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol*. Jun 16 2004;43(12):2314-2318.
17. Urbich C, Aicher A, Heeschen C, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*. Nov 2005;39(5):733-742.
18. Rehman J, Li J, Orschell CM, et al. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation*. Mar 4 2003;107(8):1164-1169.
19. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. Dec 10 2002;106(24):3009-3017.
20. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(7):3422-3427.
21. Heiss C, Keymel S, Niesler U, et al. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. May 3 2005;45(9):1441-1448.
22. Michaud SE, Dussault S, Haddad P, et al. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis*. Nov 7 2005.
23. Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, et al. Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens*. Oct 2005;23(10):1831-1837.
24. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. Jul 6 2001;89(1):E1-7.
25. Ii M, Takenaka H, Asai J, et al. thrombospondin-1 mediates diabetes-induced delay in reendothelialization following arterial injury. *Circ Res*. Mar 17 2006;98(5):697-704.
26. Iwaguro H, Yamaguchi J, Kalka C, et al. Endothelial progenitor cell vascular endothelial growth factor gene transfer for vascular regeneration. *Circulation*. Feb 12 2002;105(6):732-738.
27. Murasawa S, Llevadot J, Silver M, et al. Constitutive human telomerase reverse transcriptase expression enhances regenerative properties of endothelial progenitor cells. *Circulation*. Aug 27 2002;106(9):1133-1139.



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

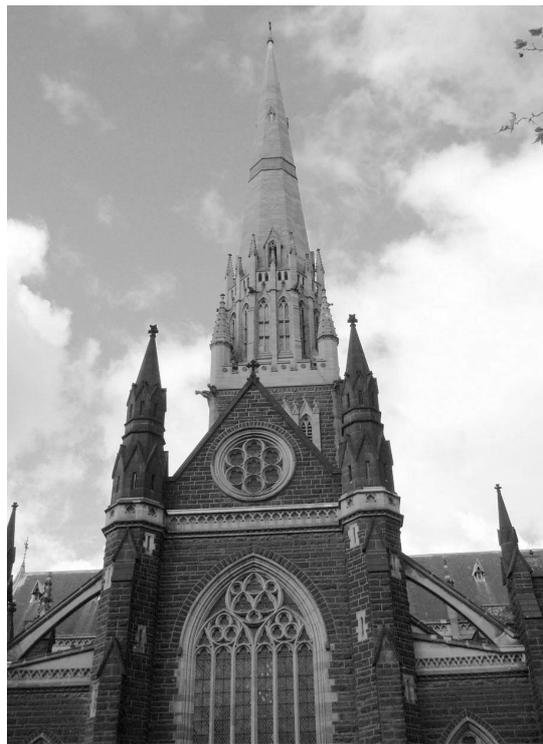
CHANNEL SCIENCE CO., LTD.
株式会社 チャンネルサイエンス
<http://www.channelscience.co.jp>
〒167-0052 東京都杉並区南荻窪 4-29-10
TEL03-3331-7252 FAX03-3331-7347

はじめまして。このたび御依頼を受けまして、日本実験動物協会および学会に所属する者ではありませんが、拙い文章を、海外散歩として寄稿させていただきます。

私は順天堂大学医学部免疫学講座に所属し、実験用動物の供給を受け、免疫による腫瘍拒絶の研究をしています。ご存じの様に最近では、遺伝子操作マウス、特にノックアウトマウスが広く使われ、その種類と数が論文の優劣を決めると言っても過言ではないと思われま。研究は日々進み、新しいノックアウトマウスが増え、またダブルやトリプルノックアウトが必要になったりしますから、それこそネズミ算式に必要なマウスが増えていきます。順天堂大学医学部のある本郷キャンパス（キャンパスというのは名ばかりの、公道沿いのビルの寄せ集め）は、東京の真ん中、御茶ノ水にありますから、私たちは世界で一番地価の高い地域でマウスを飼育している事になるのでしょうか。順天堂大学にも新たに実験動物施設が増設されましたが、地価が食費ではなく家賃や部屋の狭さに反映されるのと同様に、マウスにおいても施設の狭さという形で、地価が反映されている様です。

数年前から Dr. Mark J. Smyth と共同研究をしており、彼の使用しているノックアウトマウスの種類と数の多さに驚かされました。聞くと、自分のテーマに関係が有りそうなノックアウトマウスを可能な限り世界中から入手し、SPFで維持し、実験に使っていると言うのです。昨年からは、順天堂大学と奥村康教授のご高配により、Mark のいる Peter MacCallum Cancer Centre で研究する機会を頂き、現在オーストラリア、メルボルンにおります。期間が少し長い、時折日本の戻る不思議な海外散歩です。

オーストラリアは人口密度が非常に偏っている国なので、シドニーやメルボルン等の都市の地価や家賃は、日本で想像するよりも高いのが実情です。「土地が広く地価が安いのでマウスを飼い放題」というのは Mark のジョークの様でしたが、多くの人がそれを信用していると思われま。実際、私も「広い平原にある平屋の大きな施設」を想像していましたが、その様な羊や牛の放牧の光景を見るには車で1時間ほど郊外へ行く必要があります。実際の研究施設は、街の中にある日本にもありそうなビルの癌病院でし



いくつかある教会の中でも一番有名なセント・パトリックス大聖堂

た。その癌病院に付属する基礎研究部門で、2階（日本では3階）のワンフロアを占めています。動物施設は、同じビルの2階と3階の一部に有るのみでした。マウスのみが飼育されており、施設内の実験スペースが狭いので、マウスの飼育スペースは順天堂大学より若干広い程度でしょうか。体の大きさの割にオーストラリアの部屋やベッドは小さいのですが、この場合も当てはまる様です。Mark ラボの人間を中心とした15人から20人程度が主な利用者ですから、施設面積当たりの使用人数の少な



フリンダース・ストリート駅と、ヤラ川をはさんで対岸のサウス・ゲートの高層マンション

さが、マウスの数を維持できている理由の様です。一般の作業に携わる動物実験施設の係員の他に、マウスのgenotyping専門に1人、ノックアウトマウスのbreeding専門に1人、マウス全体の管理と実験補助に1人を、自分の研究費から雇っているのですから、維持資金の確保の方が世界共通の悩みの様です。

マウス飼育施設には、入り口にエアシャワーがありません。普通のドア2枚を通り、手を洗い、洗濯済みだが未滅菌のガウン（割烹着が正しい呼び名と思いますが）、紙製のディスポの靴カバーと帽子、手袋をして入室です。マウスの維持を主目的とする2階の施設には、ケージごとにエアフローの付いた飼育設備が入っており、ベンチ内でケージの交換をしています。この種のSPF設備を疑わしく思っていました私は、認識を新たにすることとなりました。驚きなのは、主に実験に使用

している3階の施設で、オープン環境で完全にコンベンショナルであるにもかかわらず、微生物検査の結果ではSPFに維持されていることです。この、「SPF施設での飼育」ではない「SPF環境での飼育」は、日本ではほとんど不可能で、奇跡としか言いようが無いと思っています。オーストラリアは入国時に、稀少動物種と環境の保護のために厳しい所持品検査があります。禁止されている品目でなければ、申告さえすれば罰則は適応されず、捨てるか、費用を払って燻蒸・消毒後に持ち込み可能になります。人間の方が、心身ともに燻蒸・消毒の対象でありうと思っていますのですが、この厳しい検査が乾燥した気候と共に、SPF環境の維持に関わっているのだらうと思いたくなります。また、他施設からの直接のSPFマウスの搬入を禁止しているSPF施設が日本で増えているのも納得です。

メルボルンは、動物たちにとって快適な都市であるようです。街としては小規模ですが、至る所に木々の茂る公園があり、多くの鳥を見かけます。犬連れで散歩をしている光景にも良く出会いますが、ほとんどの犬が繋がれていません。それでも、遠くへ行ってしまうわけでも、誰かにかみついたり吠えたりするわけでもなく、また、犬同士でケンカする様子もありません。しつけられ、

ストレスの少ない環境で生活しているからなのでしょう。少なくとも、ペットの犬達はマウスより快適な生活をしているようです。しかし、暖かい時期の公園で、犬よりも多く見かけるのが、芝生の上で寝入っているオージー達です。終電で寝ている人よりも完全に熟睡しており、驚かされます。しつけの程がどうかは分かりませんが、人間もストレスフリーの快適な生活をしている裏付けでしょうか。日本で最近増えている物騒な事件も少ない様ですから、生活しやすい国の上位にランクされるのも、うなずけます。

オージーは、あまりにのんびり過ぎる感があり、それがせっちな私にはストレスになってもいますが、せっかく、ポッサム（有袋類の動物）に公園を歩き来する変な動物とし認められ、道を譲ってもらえなくなったのだから、ちょっとユニークなこの国で、もう一度、真夏の年越しを楽しもうと思っています。



オーストラリアを発見したキャプテン・クックの家がイギリスから移設されてあるフィッツロイ・ガーデン

認知症(痴呆)モデルマウスSJLB開発のエピソード

神戸大学医学研究員
行動医学研究所取締役
アイビーテック 神戸ラボ所長

谷口 泰造

初めに

認知症(痴呆)には、何通りもの診断基準があります。多くの診断基準が重要とする点に「日常生活・社会生活が損なわれる。」ことがあります。マウスの日常生活・社会生活がどのようなものなのか。それが傷害されるとはどういうことなのか。私どもが開発したSJLBマウスは、普通に餌も食べるし、子孫も残します。見た目には普通の生活を送っているようです。その意味では、「SJLBが認知症ですか？」と聞かれた場合、「そうです。」と答えるには正直なところ躊躇します。かわりに「認知症モデルマウスです。」と答えるようにしています。その点を踏まえ、本稿では、いったいSJLBマウスとはどのようなマウスなのかを紹介したいと思います。

開発動機

1995年、阪神淡路大震災があった年、兵庫県立高齢者脳機能研究センターへ赴任することになりました。それまでは癌の診断、治療に関する研究を中心に行なっていましたが、急遽神経疾患、特に痴呆(認知症)の研究をしなければならなくなったわけです。途方にくれながら、何からどのように始

めて良いのかと研究テーマを探していたところ、同センターの先輩、保田稔先生(現神戸大学医学部精神科講師)によって家族性認知症の原因となるタウ遺伝子の変異が見いだされました。田中千賀子所長、川又敏男先生(現神戸大学医学部保健学科教授)のアドバイスもありタウ遺伝子の異常がどのようにして認知症を引き起こすのかを調べることになりました。見出されたタウ遺伝子の変異によって遺伝子産物であるタウ蛋白の279番目のアミノ酸がアスパラギンからリジンに変わっていました。ひとつのアミノ酸が変わるだけで蛋白の機能が変化すること、それは、それまでの癌研究の際にもしばしば経験していましたのでひとつのアミノ酸の変化によって認知症が発症するというのも理屈のうえでは理解できたのですが、生来疑い深い私は、保田先生には言えないながら、そのことを実感として納得することはできませんでした。変異タウ遺伝子を持った生物をつくり、それが認知症になるなら実感として納得できるだろうと考えたことが、変異タウ遺伝子発現トランスジェニックマウス作製に取り組むことになった動機です。

タウ遺伝子発現ベクターの構築

タウ研究のもととなるタウ遺伝子は森啓先生(現大阪市立大学医学部老年医学教授)から頂きました。トランスジーン(今回の場合は、タウ遺伝子)がどの組織のどの部位に発現するかは使用するプロモーターによって決められます。タウ蛋白は脳で機能している蛋白なので、脳に発現が期待できるプロモーターを使わなければなりません。調べてみるとこれまでは、NSE(neuron specific enolase)のプロモーター、チミジンキナーゼのプロモーターなどが良く使われていることがわかりました。また、ちょうどその頃、プリオン蛋白のプロモーター(MoPrP)を用いたAPP発現マウスがジョンホプキンス大学から発表されました。おりしも狂牛病が話題になっている頃であり、また、タウ蛋白とともにアルツハイマー病への関与が指摘されているAPP遺伝子を発現させたマウスも作られているのであれば、これから作るマウスもMoPrPを使わない手はないと考え、早々にプロモーターを分与していただけるよう同大学のBorchelt教授に「科学の進歩のためにはあなたの作られたプロモーターが是非必要である。分与いた

だけることを希望する。」と書いたメールを送りました。ただ一度の面識もない、日本の研究員からの依頼にもかかわらず、すぐに「OK.」の返事があり、3ヶ月後にはプロモーターも届きました。流石は科学先進国アメリカ、研究に対する懐が深いと感心したものでした。タウ遺伝子、プリオン蛋白のプロモーター (MoPrP) をもとに2種のタウ遺伝子発現ベクター (野生型タウおよび、N279K変異含むタウ) を構築しました (図1)。このベクターの構築にはセンターで私の研究助手をして頂いていました澄田美保様 (現行動医科学研究所研究員) を初め、中井真通先生 (現中井クリニック院長)、谷向知先生 (現筑波大学医学部臨床医学系精神医学講師) に多大なる協力を頂きました。

タウ遺伝子発現トランスジェニックマウス作製

トランスジェニックマウスを作製するには、タウ遺伝子発現ベクターを受精卵にインジェクションしなければなりません。当時の私どもにはその技術はなく、トランスジェニックマウスの作製を行っている業者をお願いするしかあり

ませんでした。日本の1-2の業者も行っていました。年間に作製するマウスの数ではアメリカの業者が実績的に上回っていました。そこで、アメリカの有名な企業に依頼することにしました。タウ遺伝子発現ベクター、ベクターの詳細な情報および、発現確認用のプライマーを送ったところ、3ヶ月もしないうちに、「PCRで発現が確認されたマウスが出来た。」との連絡があり、あまりにも順調に進むことにかえって不安を感じたほどです。さらに待つこと1ヶ月。そろそろマウスが届く頃ではないかと思っていた矢先、アメリカから「あなたのマウスを飼育していた施設がMHV (mouse hepatitis virus) に感染した可能性があり、あなたのマウスも出荷出来なくなった。施設を替えて初めからやり直す。」との連絡が入りました。今から思うと、たとえMHVに感染していたとしても日本に届けてもらいさえすれば、ウイルスのクリーン化が出来たであろうと残念でなりません。当時は、それまでが順調であったため、やり直したとしても2-3ヶ月の遅れにしかないだろうと軽く考え、言われるままにインジェク

ションからやり直すことにしました。待つこと暫し。アメリカからの連絡といえば、「インジェクションを繰り返している。インジェクション後、マウスは生まれてくるのだが、PCRで発現が確認されたマウスはない。」の繰り返し。契約で、PCRで発現が確認されたマウスが複数出来た時に、料金を支払うということになっていたので、先方もインジェクションを繰り返し行ってくれました。かれこれ2年近く待った時に、やっと「目的のマウスが出来た。今度はMHVにも感染していない。」との連絡があり、その後1ヶ月ほどして念願のマウス (野生型2系統、変異型2系統) が私どものもとに届きました。

マウスは出来たものの

足かけ4年近く、やっと目的のマウスを手にした時の喜びは忘れることが出来ません。まずは、マウスを増やすことにしました。この時点で、野生型の1系統は、子供は出来るが子供にトランスジェンが確認されるものが無く、以後の解析を断念しました。残った3系統については、F1ついでF2を作製し、F2をもとにホモ化を進

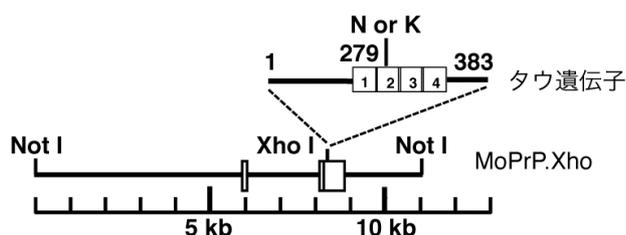


図1 タウ遺伝子発現ベクター

MoPrPは、非常に扱いにくいプロモーターですが、トランスジェンを効率よく神経細胞に発現させることが出来ます。SJLBマウスがうまくいったのも、このプロモーターを使ったからだと考えられます。

めることにしました。ホモ化に際しては、北村佳久氏（現行動医科学研究所社長）、森脇学氏（現行動医科学研究所研究員）の協力を得ました。ホモマウスが出来はじめた頃、タウ遺伝子変異P301Lを発現したトランスジェニックマウスの論文がNature Genetics誌にアメリカから発表されました。読んでみると、私どものマウスと全く同じ方法論で作られたマウスであること、即ち、使用したタウ遺伝子のアイソフォームも同じであれば、発現に用いたプロモーターも全く同じものであることがわかりました。違っているのは、変異の場所が論文のマウスではP301Lで有るのに対し私どものマウスはN279Kであることだけでした。論文では、P301Lマウスに関して、アルツハイマー病に特徴的な神経原線維変化（タンゲル）が脳内に多数出現し、多くの神経細胞の障害があること、また、マウスは早死にであることが記載されていました。目の前が真っ黒になるような思いでした。オリンピックでは、金メダルの他に銀メダルもあれば銅メダルもあります。しかし研究の世界には2番手はありません。今から同じようなマウスを作っても仕方がないのではないかと思うと、MHVの感染のために失った2年間で悔やまれてなりません。といってもそこでやめることは出来ません。既に多額の研究費を投入し、多くの人の協力を得ている以上、何らかの成果を出さ

なければなりません。そこで、P301Lマウスと私どものマウスの違いが有るかどうかが、有るとすればそれはどのような点かを検討することから始めました。P301Lマウスは、運動障害を持ち早死にであるとのことですが、私どものマウスはどう見ても元気で、運動障害もあまりなさそうでした。他には…

行動学との出会い

非常によく似たコンセプトの元に作られたマウスの論文発表が有ったりして、しばらく元気が無かったわけですが、そもそも、何のためにマウスを作り始めたのか？という問いをもう一度自分に投げかけることにしました。認知症（当時は痴呆と呼ばれていた）のマウスを作ろうとしたのではないのか。それに対しては、P301Lマウスは認知症になっているとは論文のどこにも書かれていません。P301Lの論文は、脳にタンゲルの形成、神経細胞の減少が認められるといった病理学的な検討が中心でした。悩んでいるうちに、マウスの認知症がどんなものか、そもそもマウスに認知症が有るのかどうかもわかっていないではないか。ということに思い当たり、その辺からもう一度考えなおすことにしました。

取り出された脳標本をみて、これは生前高次脳機能の低下を持っていたであろう患者の脳（例えばアルツハイマー病）であると予想することはできても、実際に生前

アルツハイマー病であったかどうかは言えないのではないかと。認知症とは、生きた状態での高次脳機能の低下を診断の根拠としている以上、マウスが認知症かどうかは生きた状態で評価しなければならぬ。という結論に達しました。

それより少し以前、阪上 享宏氏（千寿製薬株式会社）を通じて、磯博行先生（現兵庫医科大学行動学助教授）と知り合い、動物の行動試験のおもしろさを理解し始めた頃だったので、まさにこの手法こそがマウスが認知症かどうかを評価する手がかりになるだろうと磯先生の指導をうけ、当時磯先生のもとで研究をしていた中尾将大氏、赤木大策氏（株式会社アスク）と先述の森脇学氏の協力を仰ぎ、私どものマウスの高次脳機能に異常があるかどうかを行動学的に検討することにしました。医学部の学生時代に動物の行動学について多少なりとも授業を受けていたはずなのですが、覚えているのはパブロフの犬のことくらいでしたので、行動試験の手法にはどのようなものがあるのか、また、行動試験を通じどのようなことがわかるのかを知るにつれ、行動学のおもしろさに惹かれて行きました。と同時に、一見するだけでは何処にも問題がなさそうと思われた私どものマウスも種々の行動試験を行うことで実はこのマウスには色々と問題があることがわかってきました。

行動医科学研究所

私どものマウスの高次脳機能異常が少しずつわかり始め、これは認知症マウスと言えるのではないかとの感触をつかみかけた頃、兵庫県の構造改革の一貫として、高齢者脳機能研究センターが閉鎖されることになりました。私自身は神戸大学バイオシグナル研究センターに移ることになりましたが、何百匹にも増えたマウスには行き場所がありません。途方に暮れていてばかりもいられないので、「私どものマウス以外にも、これからはあちこちで沢山の遺伝子改変マウスが作られる。また、私たちにもトランスジェニックマウスを作る技術がある。つくられたマウスがどのような表現型、異常を持っているかを行動試験で解析し、結果を依頼者に返すということは充分ビジネスになるのではないか。」という企画を立て、先述の北村氏、磯先生と一緒に2002年に行動医科学研究所（行医研）を設立しました。以後の私どものマウスの維持、解析は行医研で行い、現在に至っています。

SJLBマウスが示す表現型

代表的な行動試験である水迷路学習（図2）とシャトル回避学習（図3）については概略を、他の試験についてはまとめ（表1）のみを示します（FEBS Let. 579 (2006) 5704-5712）。

野生型タウ遺伝子を発現する

UBJAPマウスが、水迷路試験で若干の学習能の低下を示すのみであるのに対し、N279K変異型タウ遺伝子を発現するSJLBマウスはPassive avoidance試験を除く多くの試験で異常を示していることがわかります。このことは、ヒトの認知症発症の原因となりうるタウ遺伝子の異常（construct validity）がマウスにおいても学習能の低下を引き起こす（face validity）ことを実証すると共にSJLBマウスの表現型を改善する治療法、予防法はヒトにおいてもその効果が期待される(predictive validity)ことを示しています。すなわち、SJLBマウスは抗認知症薬はもちろんのこと認知症予防食品などの評価マウスとしてもその有用性が期待されます。

SJLB命名の由来

野生型タウ遺伝子発現マウスは、UBJAP、N279K変異タウ遺伝子発現マウスは、SJLBと名づけることにしました。変わった名前なのでよく命名の由来を聞かれるのですが、答えは……映画「2001年宇宙の旅」に出てくる宇宙船に積まれているコンピュータ

ーの名前は、HALといます。それは、映画が作られた当時最高のコンピューターを作っていたIBMよりもさらに進んだコンピューターという意味（HはIよりも前にあり、AはBよりも前にあり、LはMよりも前にある）を込めて名づけられたとのことです。SJLBの場合も同様です。但し、進んでいるのではなく劣っているという意味ですが……。この名前は私の家内にはあまり好まれていないようです。）

終わりに

今回、SJLBマウスが示す表現型が人の認知症のどのような症状と関係があるのかといった説明は省略しました。疾患モデル動物開発のエピソードを綴ることが課題でしたので、SJLBマウス開発にはいくつかの偶然と多くの方々の尽力があったこと述べることを目的としました。本稿に記載させて頂きました方々以外にも多くの方々の協力が必要であったことを明記し、ここに感謝の意を表したいと思います。

表1 Human tau transgenic

	SJLB (N279K)	UBJAP (WILD)
Open-Field Locomotion	Hyperactive	Normal
Open-Field Rearing	Hyperactive	Normal
PPI	Deficit	Normal
Water maze	Severe deficit	Mild deficit
Passive Avoidance	Normal	Normal
Active Avoidance	Deficit	Normal

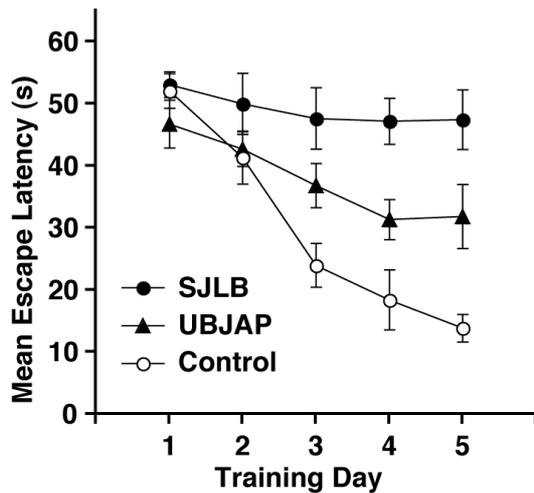


図2 水迷路学習

タウ遺伝子を発現していないControlマウスでは、良好な水迷路学習の獲得を示すのに対し、変異タウ遺伝子を発現しているSJLBマウスは水迷路学習が著しく障害されている。野生型タウ遺伝子を発現しているUBJAPマウスにおいても軽度の学習障害が認められる。

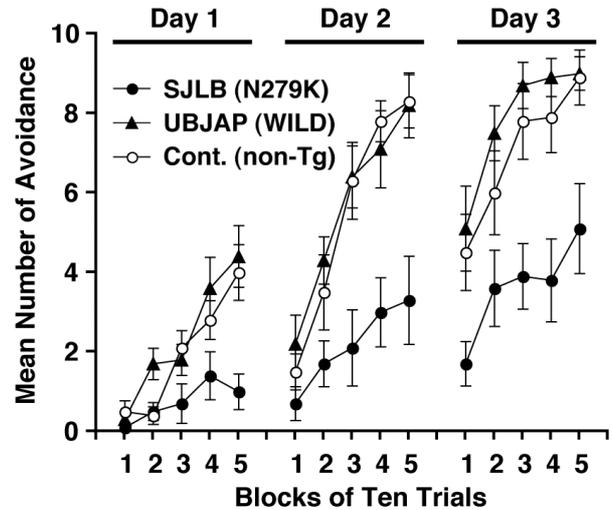


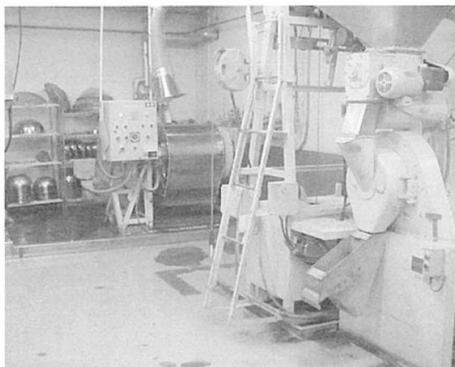
図3 シャトル回避学習

タウ遺伝子を発現していないControlマウス、野生型タウ遺伝子を発現しているUBJAPマウス共に良好なシャトル回避学習の獲得が見られるのに対し、変異タウ遺伝子を発現しているSJLBマウスでは両者に比べてシャトル回避学習有意に障害されている。このことは、変異タウ遺伝子を発現しているSJLBマウスの障害がタウ遺伝子の過剰発現によるものではなく、N279K変異に依存したものであることを示している。

テーラーメイドは医薬だけではありません。

オリエンタル酵母の特注飼料

お客様の試験目的にふさわしい飼料をご用意させていただきます。



各種モデル飼料

- 肥満
- 高脂血症
- インスリン抵抗性
- 脂肪肝
- 〔アルコール性〕
- 〔非アルコール性〕
- コリン無添加食
- アミノ酸混合飼料 (特定のアミノ酸過剰、無添加)
- 高脂肪食
- 高糖食
- 低タン白食
- 各種検体添加

各種ビタミン、ミネラルの過剰、不足、その他ご希望の配合で調製します。



オリエンタル酵母工業株式会社
ORIENTAL YEAST CO., LTD.

バイオ事業本部 ライフサイエンス部

〒174-8505 東京都板橋区小豆沢3-6-10 TEL:03-3968-1192 FAX:03-3968-4863

<http://www.oyc-bio.jp> E-mail: fbi@oyc.co.jp

営業所 ●東京バイオ営業所 ●大阪バイオ営業所 ●札幌営業所
関係会社 ●株式会社オリエンタルバイオサービス ●株式会社オリエンタルバイオサービス関東 ●株式会社ケービーティーオリエンタル

医薬品開発分野におけるブタの将来性

株式会社日本バイオリサーチセンター
主任研究員 狩野 真由美

はじめに

日本における実験動物としては、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ネコ、フェレット、イヌおよびサルなどが主に使用されており、実験目的および使用用途に応じて動物種が選択されてきた。一方、ブタは、心臓を始め、ヒトに似ている部分を多く有している事が知られており¹⁾、その外挿性の高さから、日本、海外問わず古くから様々な領域で実験動物として使用されてきた。1950年頃からは、小柄で扱いやすいミニブタも開発され²⁾、ますますその需要は増えていると思われる。しかし、日本では、非齧歯類としての実験動物はイヌやサルが多く選択され、ブタやミニブタの使用頻度はそれを上回ることはなく、特に医薬品開発の分野では、ブタやミニブタの使用は極めて低いのが現状である。

ここでは、ブタやミニブタの実験動物としての特徴を紹介し、使用、生産、入手状況などのブタやミニブタを取り巻く現在の状況を踏まえ、医薬品開発の上でのブタの将来性について、近年の動向などを交えて紹介する。

ブタの使用状況

実験動物としてブタはいったい

どの程度使用されているのであろうか。ここでは、医薬品開発の分野に焦点を絞らず、広く実験動物としてのブタについて少し述べたいと思う。ブタの使用状況を正確に調査することは我々単独では不可能であるため、まず、論文検索サイトよりキーワード検索を行うことで過去の論文数を比較してみた(図1、2)。

イヌとブタを用いた過去20年間の論文数を調べたところ、20年前ではイヌとブタの論文数の割合は約7:2でイヌの方が多かった。し

かし、近年ブタを使用した論文数は徐々に増え、現在では、僅かではあるがイヌのそれを超えている。論文数と使用頭数とは必ずしもリンクしていないであろうが、ブタの実験動物としての使用が着実に増えていると考えられる。また、ブタの使用分野を同様の手法で検索してみると、脂質・糖などの代謝関連分野で最も多く使用されており、次に循環器、消化器の順となっている。薬物動態も含めると圧倒的に代謝関連の論文が多いことがわかる。

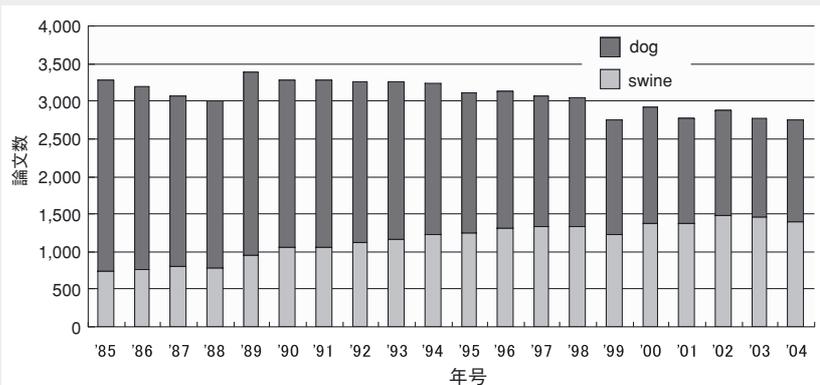


図1 イヌとブタの論文数 (PubMedにて検索、swine/dog&drug)

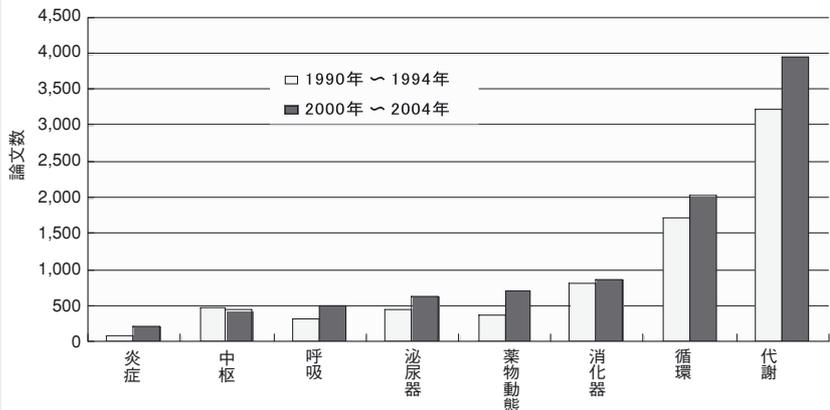


図2 分野別比較 (PubMedにて検索、swine/dog&各keyword)

一方、ブタの使用状況を海外と比較すると、1998年の実績として、ヨーロッパではミニブタが1年間に約4000頭使用されているが、日本でのミニブタ生産実績は同年で300~400頭である³⁾。ブタ（家畜豚）の使用量が正確にわからないこと、また、米国などの使用状況が把握できていないことから、一概に海外との差を論じることはできないが、ミニブタだけでも日本とヨーロッパでこれだけの差がある。なぜこれだけの開きがあるのでしょうか。単に市場の広さの違いだけであろうか。

ブタの種類・系統

ブタについて、使用したことのない、あるいは縁の薄い研究者も多いと思うので、ここでは、実験

動物としてのブタの種類・系統を紹介する。

実験動物として使用可能なブタは大きく分けて2種類ある。1つは家畜豚、つまり、我々が普段食用に供しているブタであり、日本では、肥育される前の離乳したての子豚から入手可能である。系統は、日本の食肉市場に最も多く出ている、LWDという系統が最も多く使用されている。つまり、実験動物として使用されている家畜豚は、実験動物用に生産されているのではないため、食肉になる予定の子豚を実験用として分けてもらうのである。少し前までは、屋外で家畜として飼育された子豚のみが実験動物用として出荷されていたため、輸送によるストレス性の日和見的な感染症が出たりする

ケースもあり、入手後の飼育管理に一定のリスクがあった。現在では食肉SPF豚という、比較的微生物学的に管理された子豚も入手可能であり、飼育環境もかなり改善されている。

もう1種類はミニブタである。ミニブタは、欧米でよく使われているものだけでも20系統近くある。知名度の高い系統としては、ユカタンマイクロピッグ系、ゲッチングン系、ピットマンムーア系といったところであるが、現在はこれらの系統の動物を国内に輸入するのは検疫上の理由で不可能である。日本国内で使用できるミニブタとしてはNIBS系とクラウン系の2系統（いずれもゲッチングン系が混ざった交雑種）のみとなっている。

表1 主なミニブタの系統・供給元、特徴および供給状況

系統	ブリーダー（地域）	動物の特徴	供給状況
ゲッチングン	エレガード（デンマーク）、マーシャル（アメリカ）	皮膚が肌色。比較的小型。実験動物としてよく使用されている。	日本国内入手不可
ユカタンマイクロピッグ	シンクレア（USA）	皮膚が赤茶色で堅い。成豚で60kg程。実験動物としてよく使用されている。皮膚のみをin vitro用として入手可能（販売はチャールズリバー）	日本国内入手不可
NIBS（ピットマンムーア、ゲッチングン、台湾小耳種の交雑種）	日生研株式会社（日本）	皮膚は肌色。比較的小型。風貌はゲッチングンに似ている。	状況次第（数ヶ月前から要予約）
クラウン（オーミニ、ゲッチングン、大ヨークシャー、ランドレースの交雑種）	株式会社ジャパンファーム（日本）	NIBSより少し大型。耳が大きい。全体的に皮膚は肌色だが、色素斑がある動物がいる。	状況次第（数ヶ月前から要予約）

表2 家畜豚とミニブタの特徴および主な使用用途

	特徴	主な使用用途
家畜豚	<ul style="list-style-type: none"> 安価 供給体制が良い（入手しやすい） 早い成長（短期間で急激な成長、成豚120kg前後） 雄は去勢済み 	急性試験、手術手技確認実験、若齢動物に対する試験など
ミニブタ	<ul style="list-style-type: none"> 価格が家畜豚の4~5倍（イヌより少し高い程度） 供給量が少ない（数ヶ月前から要）予約 遅い成長（長期試験に対応可能、成豚30kg前後） 系統が多い 	長期飼育を必要とする試験、医薬品、医療機器などの有効性、安全性試験など

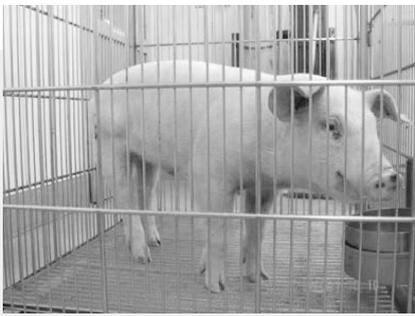


写真1 家畜豚 (50日齢、27kg前後)



写真2 ミニブタ(5カ月齢、15kg前後)

ミニブタの主な系統を表1にまとめた。また、家畜豚とミニブタは、それぞれ特徴を有しており、目的にあった選択が必要となる。家畜豚とミニブタの特徴を表2に示した。

家畜豚は成長が早く、成豚(7~8カ月齢)になると120kgを越えるため、多くの試験は子豚のうちに使用することになる。一般的な飼育施設で実際に使用できる月齢は2~3カ月齢位(体重にして20~50kg)である。また、入手できるメ雄は全て去勢されているため(もちろん雌も入手可能)、生殖器および生殖能に関する試験あるいは性の影響を加味しなければならない試験には不向きである。一方、ミニブタは成長がゆっくりで、1年齢でも25~40kgぐらいと家畜豚に比べて非常に小振りで、実験に使用しやすいと言った特徴がある。また、去勢されていないため、“雄”の入手が可能である。

入手状況も異なり、家畜豚は、安価でいつでも入手可能であるため、試験コストの軽減ができ、試験日程も組みやすい。一方、ミニブタは、国内で現在入手可能なブリーダーが2社(日生研株式会社と株式会社ジャパンファーム)しかなく、両者の年間生産頭数を合計しても600~700頭程度(2005年度実績)である。従って、確実な頭数を確保するためには数ヶ月前

から予約が必要となる。

試験種によっても選択基準が異なる。ヒトの体格を外挿して実験をするような場合(たとえばドクターの手術手技確立など)であれば、多少大きくても、入手後すぐに使用すれば飼育管理などで扱いづらさを心配する必要はかなり軽減される。この場合は、安価で、ヒトの体格により近い家畜豚を選択するのが妥当である。一方、長期に飼育するような試験(たとえば反復毒性試験など)であれば、使用開始と使用終了の体重値が急激に変化しないことも条件の1つになることから、ミニブタのように成長がゆっくりで扱いやすい動物が望ましい。また、比較的短期間での評価をする試験であっても、家畜豚は実験者が扱える月齢が非常に若齢であるため、そこから得られた結果は子豚での生体反応となる。従って、成豚での生体反応を正確に評価するのであれば、ミニブタを選択せざるを得ないのである。

このように、ブタはその使用目

的により使用系統が様々選択できるといえる。

ブタを用いた試験の動向

これら様々な特徴を持ったブタであるが、医薬品評価のための試験となると、日本国内では殆ど使用されていないといっても過言ではない。この原因は様々であるが、日本におけるイヌ、サルの使用状況および背景データの多さ、ブタにおける背景データの少なさなどが大きな要因としてあろう。

そんな中、我々がかねてよりブタのヒトへの外挿性に着目し、12年ほど前からブタを用いた医薬品開発のための試験を製薬会社あるいは大学などの研究機関より受託してきた。試験を始めた当初は、医薬品の薬効試験が殆どであったが、その実施例は少なく、国内での使用実績を如実に反映していた。しかし、その状況は年を経ると共に変わりつつある。我々が実施した試験数あるいは試験の問い合わせ数も少しずつではあるが着実に増えており、医薬品開発のための試験として、ブタ、なかでもミニブタの使用が増えている。また、近年では、医薬品の安全性試験を受注する機会も増え、我々は、そうしたニーズに応えるべく医薬品 GLP (=Good Laboratory



飼育室



実験室

写真3 ミニブタ専用施設 (GLP施設)

Practice) 適合調査を受け、ミニブタで医薬品の安全性試験が実施できる環境を整えている。

さらに、最近の傾向として、医療機器における効力試験あるいは安全性試験の問い合わせが増えてきている。その背景には、医療機器GLPが2005年4月1日より施行され、ステント、ペースメーカーなどの医療機器に安全性試験が義務づけられたことが大きな要因であろう。ヒトの体格を外挿した試験を実施する必要がある医療機器では、ブタを用いた効力あるいは安全性試験は必要不可欠のようである。

また、施設を整えることも重要であるが、医薬品・医療機器開発のための試験においてブタを使用する根拠も増して重要である。我々は、薬理試験あるいは安全性試験の背景データを徐々に蓄積し、学会発表や論文投稿をすることでミニブタの活用法の紹介あるいは有用性の検証を行っている⁴⁾¹⁰⁾。

おわりに

ここまで、医薬品開発に関わる試験のブタ使用状況について簡単に紹介してきた。日本におけるブタ使用状況を正確に調査できないため断言はできないが、少しずつでも需要が増えてきていることは、昨今のブリーダーの供給事情をみても容易に推察できる。医薬品の評価、特に安全性試験などに使用するとすると、飼育管理面、試験の種類などを考えても家畜豚に比べミニブタを選択する機会が多いが、ミニブタは先に述べたように、ブリーダーが少なく、生産頭数も限られる中から、大学

や他の研究機関、製薬会社関連施設が分け合って使用することになるとどう見ても頭数が足りない。また、ミニブタを使用しようとしても動物がいなければ医薬の開発スピードが遅れるわけで、その時点で実験動物としての選択枝から外れる可能性も少なからずある。ブタでなければならない理由がない限り、その使用数はいつまでたっても増えないように思われる。また、当然のことであるが、ブリーダーは過去の実績、市場を調査しながら生産態勢を決めるわけで、必要性がなければ、生産規模も拡大せず、ここに悪循環が発生する。しかし、ブリーダーは需要に応えられない現在の状況を踏まえ、徐々に生産規模を拡大しつつあり、ミニブタの今後の供給状況には期待できそうである。

以上、医薬品開発分野において、日本における実験動物としてのブタあるいはミニブタの使用は海外に比べ決して充分とはいえない状況であることはここまで述べてきた。しかし、非臨床試験の主たる目的の一つはヒトへの外挿性である。その意味で欧米同様にミニブタが実験動物の一種類として、イヌ、サルと同じ土俵で検討していくことで、イヌ、サルよりも有用性の高い試験系が見出され、また、反対にイヌあるいはサルが優れている試験系も判明していくことであろう。非臨床試験において、マウス、ラットを含め、多種類の動物を選択肢としている所以はここにある。今後、各研究分野において、ミニブタの積極的な選択によ

り、その有用性がより確認されることを期待すると共に我々もその一助の役割を果たしていきたい。

参考資料および文献

- 1) Hsu C. Uses of pigs in biomedical research: strengths and limitations. In: Roberts HR, Dodds WJ, editors. Pig model for biomedical research, Taiwan: Pig Research Institute, 1982, pp. 3-10.
- 2) 世界の代表的なミニブタ(ホームページ、<http://www.page.sannet.ne.jp/ohmini/indexJ9.htm>)
- 3) ミニブタ実験マニュアル:株式会社エス・エル・エー研究所
- 4) 山田恭史他:ミニブタを用いた各種外用剤の皮膚刺激性試験_ウサギ、モルモットとの比較, 第30回(2003)トキシコロジー学会総会
- 5) 山田恭史他:ミニブタを用いた各種外用剤の皮膚刺激性試験_ウサギ、モルモットならびにヒトとの比較_, 第31回(2004)トキシコロジー学会総会
- 6) 平澤康史他:イヌカラマツエキスの抗アレルギー作用ならびにアトピー性皮膚炎に対する作用、日薬理誌124, 271~283(2004)
- 7) 狩野真由美他:Haloperidol, dl-sotalolおよびpropranololの無麻酔無拘束ミニブタにおける心電図に及ぼす影響, 第31回(2004)トキシコロジー学会総会
- 8) 吉田益美他:高コレステロール飼料飼育ミニブタの動脈硬化モデルとしての可能性、第77回(2004)日本薬理学会年会
- 9) Mayumi Kano et al., QT PRODACT: usability of miniature pigs in safety pharmacology studies: assessment for drug-induced QT interval prolongation., J Pharmacol Sci. 2005; 99(5):501-11.
- 10) 山田 恭史他:ミニブタを用いた各種外用剤の皮膚刺激性試験—ウサギおよびモルモットとの比較—, 第33回(2006)トキシコロジー学会総会

光を用いた *in vivo* imaging について

—Xenogen社 IVIS® Imaging Systemの紹介—

住商ファーマインターナショナル(株)
バイオサイエンス事業部 グループ長 渡邊 重明

1. はじめに

動物個体を用いて非侵襲的に薬物の分布、臓器・組織の形態やがん転移を観察する手法にPET、MRI、CTなどの*in vivo* imagingがある¹⁾。これらの中で発光や蛍光を用いた“光” *in vivo* imaging²⁾は設置場所を選ばずスループットや汎用性が高く、動物実験においては非常に優れた方法として世界で認められつつある。とくにルシフェラーゼや蛍光タンパク質遺伝子をレポーターとして目的遺伝子の発現の増減を生きたまま観察しようとするアプローチは汎用性が高いと考えられる。本稿では、光を用いた*in vivo* imagingの方法およびアプリケーションについて述べるとともに、代表的な装置であるXenogen社IVIS® Imaging Systemを紹介する。

2. 原理および方法

光を用いた*in vivo* imagingにおいて、光(源)の波長が重要である。一般に組織透過性に富む光は600nm以上の光であるため(図1)、*in vivo* imagingに使われる“光のマーカ―”には600nm以上

の光(源)を用いることが望ましい。また光を用いた*in vivo* imagingには、(1)発光によるもの(光細菌、ホタル(Firefly)やコメツキムシ(Click beetle)、さらにウミシイタケ(Renilla)などの発光酵素ルシフェラーゼをレポーター遺伝子として用いる)、(2)蛍光によるもの(蛍光タンパク質をレポーターとして用いる、あるいは抗体や薬物を蛍光物質で標識して用いる)があり、目的に応じて使い分けたり、組み合わせたりする必要がある(図2)。発光・蛍光ともに動物体内から体表面に出てきた光をCCDカメラにより捕らえ、捕らえた光をコンピュータプログラムによりイメージに変換し、光の量に対応した疑似カラー(pseudo color)で表示する。さらにROI(region of interest)ツール使うことにより光の強さの数値化が可能である。たとえばルシフェラーゼや蛍光タンパク質をトランスフェクトしたがん細胞や細菌では、光の強さと細胞数との間に直線性が認められている³⁾。なお、光の性質上C57BL/6などの毛色が黒色系のマウスでは光が体表で吸収されてし

まうため、体毛を除毛または剃毛する必要がある。

3. 有用性と利点

光を用いた*in vivo* imagingでは、“光マーカ―”を付けた遺伝子や細胞を使って以下のことが可能である。

- がん細胞や感染菌の増減および移動(転移など)の視覚化と数値化
- 疾病などに関連する遺伝子発現の増減のリアルタイム観察
- 免疫細胞やES細胞などの移動や集積の観察
- 蛍光物質などでラベルした薬剤、抗体などの分布、集積およびその効果の観察

また以下のような利点を有している。

- 測定操作が簡単で、短時間での測定が可能
- 設置場所の制限が少ない
- リアルタイムで遺伝子の発現状況を可視化でき、経時的な観察が容易である
- 非侵襲的な観察であるため、動物数の低減化および時間の短縮化によるコスト削減が可能である

4. 装置—Xenogen社IVIS® Imaging System—

現在上市されている光を用いた*in vivo* imaging装置の中で、ワールドワイドな販売数と文献数か

ら、米国Xenogen社のIVIS® Imaging Systemは標準機と位置付けることができる。IVIS® Imaging Systemには基本モデル (IVIS® Lumina) から3D解析までできる上位モデル (IVIS®R200 およびIVIS®3D) まで4種類のラインアップがあり、目的と用途に合わせて選択することができる (図3)。

これらの装置の特長として、

- 高感度冷却CCDカメラを搭載
- 保温可能で可動式サンプルステージを装備
- ガス麻酔システム
- 使いやすい操作性およびソフトウェア
- 発光と蛍光の同時観察が可能
- 物理量 (photon/sec) による数値化が可能
- スループット性 (3~5匹同時測定、ただし3D専用機は除く)

観察は動物を麻酔下で行うため、同一個体で経時変化を追うことができる。また動物を屠殺したり拘束したりしないため、動物愛護の観点からも優れた装置と考えられる。なお、ルシフェラーゼ発光や蛍光タンパク質をレポーターとする光を捉える方法に関して特許が成立しており (特許第3786704号)、使用にあたってはXenogen社とのライセンス契約が必要である。

5. アプリケーション

光を用いたin vivo imagingのアプリケーションの中でよく知られたものは感染症やがんの治療薬の薬効評価であるが、アイデアによって応用性は非常に広く、アポトーシス⁴⁾、細胞内におけるタンパク質-タンパク質間の相互作用⁵⁾、臓器移植や再生、あるいは遺伝子治療などの研究領域にも利用され研究論文も発表されている。さらに、近年BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) を利用した観察も報告されており⁶⁾、今後は発光と蛍光の組み合わせや異なる波長の物質を組み合わせたin vivo imagingが盛んになってくるものと考えられる。

図4および5に代表的な実験例を示す。これらのようにがんの転移部位や抗体の集積部位を視覚化でき、さらに薬物の効果をイメージとともに数値化することができる。また図6には、ルシフェラーゼを組み込んだ細菌とルシフェラーゼトランスジェニック動物とを組み合わせた細菌性髄膜炎モデルを示した。

6. まとめと今後の展望

ルシフェラーゼ発光や蛍光マーカーを利用したin vivo imaging

は、簡便な操作で多くの情報を得られるテクニックであり、感染症や腫瘍などの疾患プロセスおよび治療処置に対する反応が容易に可視化され、さらに薬物の分布・集積・代謝も可視化でき、とくに創薬研究において強力なツールになると考えられる。また幹細胞やリンパ球などの分化・移動・集積が可視化され、今後再生医療研究においても有効な手法になると考えられる。さらに、今後アイデア次第によってユニークなアプリケーションが生まれる可能性があると思われる。

参考文献

- (1) SK., Lyon: Advance in imaging mouse tumour models in vivo. J. Pathol. 205, 194-205(2005)
- (2) T.J. Sweeney, et al.: Visualizing the kinetics of tumor-cell clearance in living animals. PNAS, 96(21), 12044-12049(1999)
- (3) B.W. Rice, et al.: In vivo imaging of light-emitting probes. J. Biomed. Optics, 6(4), 432-440(2001)
- (4) B. Laxman, et al.: Noninvasive real-time imaging of apoptosis. PNAS, 99(26), 16551-16555 (2002)
- (5) S.B. Kim, et al.: High-throughput sensing and noninvasive imaging of protein nuclear transport by using reconstitution of split Renilla luciferase. PNAS, 101(32), 11542-11547(2004)
- (6) M.K. So, et al.: Self-illuminating quantum dot conjugates for in vivo imaging. Nature Biotechnology, 24(3), 339-343(2006)

光を用いた *in vivo* imaging について 参照図

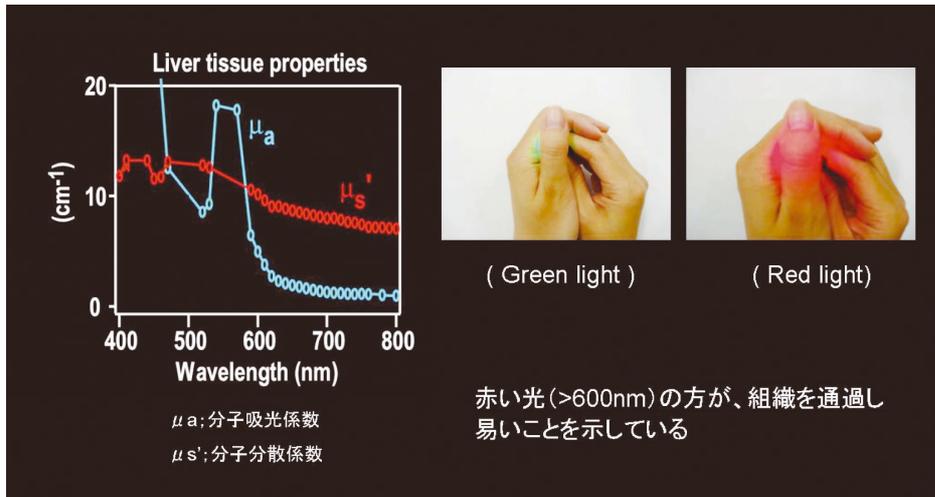


図1 左側のプロットは肝臓における光の透過性を分子吸光係数 (μ_a) で示している。600nmを超えると急激に数値が小さくなる、すなわち光が透過していることを意味する。実際に緑色の光と赤色の光を手の中に入れると透過性の違いが良くわかる。

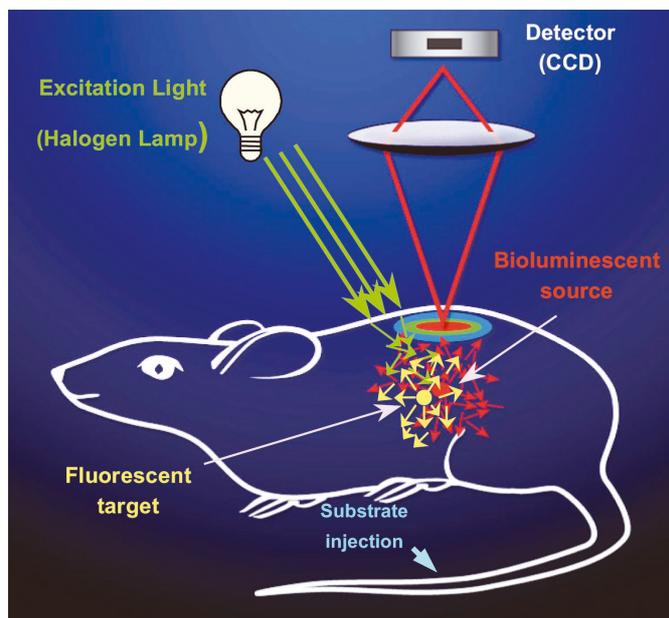
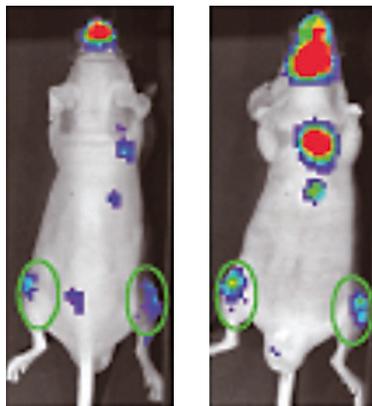


図2 光を用いた *in vivo* imaging

発光 (bioluminescence) イメージングでは基質 (substrate) の投与が、蛍光 (fluorescence) イメージングでは蛍光物質を励起するための励起光 (excitation light) の照射が必要となる。いずれの場合でも、生体内部の光源から放射され体表面に到達した光をCCDカメラにより検出する。



図3 Xenogen社のIVIS® Imaging Systemのラインアップ



← 脛骨
(Tibia)

← 大腿骨
(Femur)

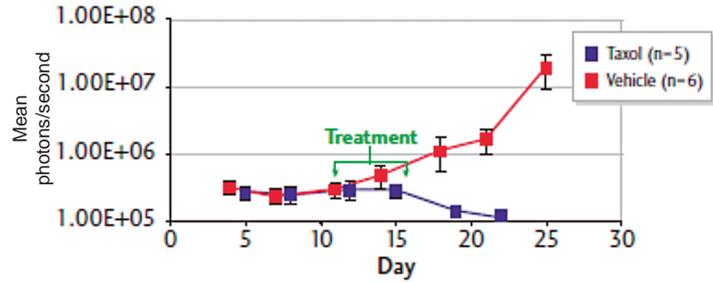


図4 骨転移腫瘍モデル実験例

Luciferase遺伝子をトランスフェクトしたヒト前立腺癌由来PC-3M細胞をヌードマウスの左心室内に投与し骨転移モデルを作製した。がんの転移部位が視覚化されている。さらに、ROIツール(緑色の楕円)によりがんの大きさを光の強さとして数値化ができる。

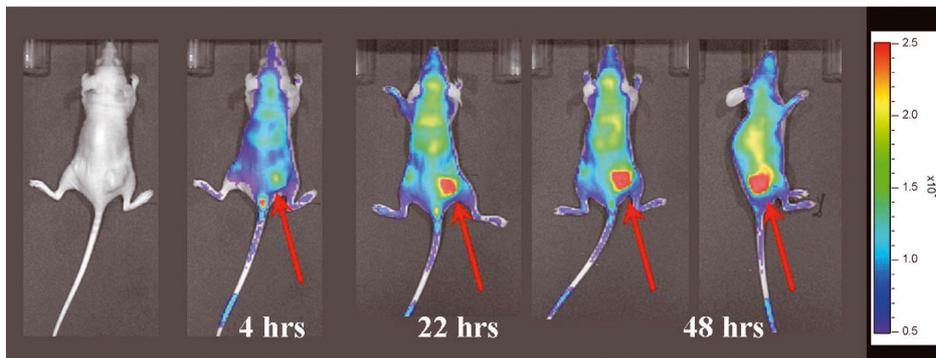


図5 Cy5.5でラベルした抗体の腫瘍への集積性の観察

あらかじめがん細胞を皮下に移植したヌードマウスに、Cy5.5でラベルしたがん細胞に特異的な抗体を尾静脈から投与し、抗体の腫瘍組織への集積を観察した。

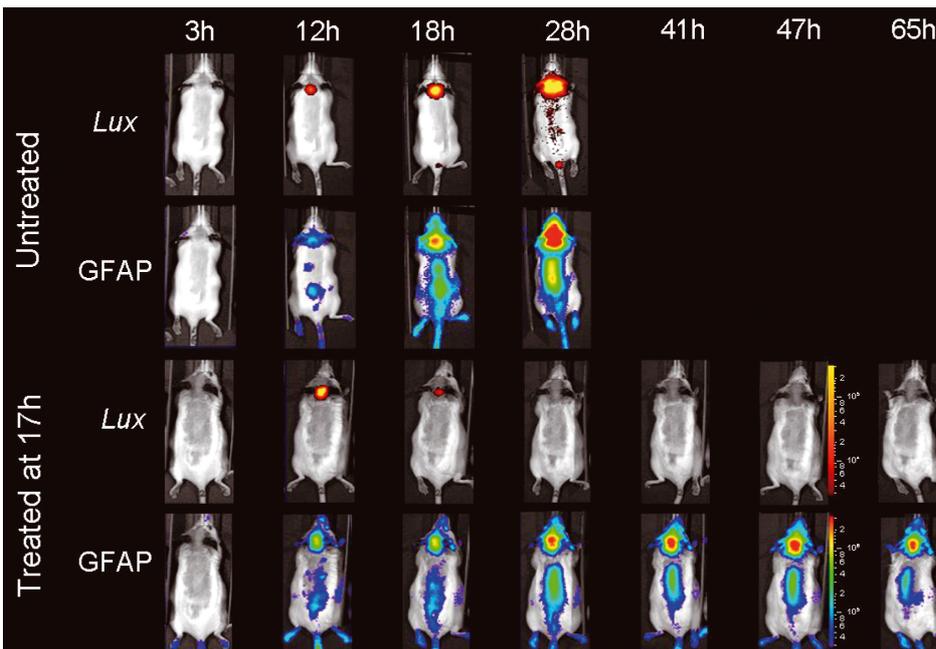


図6 細菌性髄膜炎モデル

Glial fibrillary acidic protein(GFAP)-luc トランスジェニックマウスにルシフェラーゼ(Lux)を組み込んだ肺炎球菌を感染させ、抗生物質投与による影響を観察した。薬物処理により肺炎球菌由来のLuxのシグナルは弱くなった。一方ニューロン再生のマーカであるGFAPのシグナルは、菌の増殖に伴い上昇し、薬物処理後はニューロン再生に伴った変化が観察された。

翻訳26-1

Information

14系統のマウスにおける視覚の検出、パターン認識および視力

我々は、Pruskyらの方法(Vision Research 40:2201-2209, 2000)にもとづいて、コンピュータを使用した二者択一型の水泳タスクを用いて、ジャクソン研究所のフェノーム(phenome)プロジェクト優先グループAおよびBに属している14系統のマウス(129S1/SvImJ、A/J、AKR/J、BALB/cByJ、BALB/cJ、C3H/HeJ、C57BL/6J、CAST/Ei、DBA/2J、FVB/NJ、MOLF/Ei、SjL/J、SM/JおよびSPRET/Ei)の視覚の検出、パターン認識および視力を評価した。

各マウスは8日間、3つのテストについてそれぞれ毎日8回試行に供された。3つのテストすべてにおいて、視覚能力に関する有意な系統差がみられた。正常な視力をもつと報告されているマウス系統(129S1/SvImJ、C57BL/6JおよびDBA/2J)と1つのアルビノ系統(AKR/J)は、これらのタスクにおいてきわめてよい成績を示した。その他のアルビノ系統(A/J、BALB/cByJおよびBALB/cJ)は、タスクを学習するために、正常な視力をもつ系統よりも長時間を要し、また正

答率70%の基準に達しなかった。網膜変性をともなう系統(C3H/HeJ、FVB/NJ、MOLF/EiおよびSjL/J)は、視覚能力に関する情報がない3系統(CAST/Ei、SM/JおよびSPRET/Ei)と同様に、偶然にしかタスクを遂行できなかった。齧歯類を用いた多くの行動試験は、視覚的な手がかりに依存しているため、一般的に行われている視覚・空間的な学習および記憶に関する試験を実施する前に、マウスの視覚能力に関する評価を実施するべきである。(翻訳:久和 茂)

A. A. Wong and R. E. Brown: Genes, Brain and Behavior. 5(5), 389-403(2006).



keyword

キーワード: マウス、近交系、視覚、行動試験

翻訳26-2

Information

疾患モデルとしてよく用いられる14系統の近交系マウスにみられる行動学的相違

我々は、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスの作製によく用いられている近交系マウス14系統とF1交雑種1種について、行動を比較した。今回用いた系統は、近交系マウスである129P3/J、129S1/SvImJ、129S6/SvEvTac、129T2/SvEmsJ、129X1/SvJ(旧名称は、それぞれ129/J、129/Sv-p⁺Tyr⁺Kitl⁺/J、129/SvEvTac、129SvEmsJ、129/SvJ)、A/JCrTac、BALB/cAnNTac、C3H/HeNTac、C57BL/6J、C57BL/6NTac、DBA/2NTac、FVB/NTac、NOD/MrkTac、SjL/JCrNTac、およびF1交雑種であるB6129S6F1Tacである。3種類の行動試験(ロータールード試験、オープン

フィールドでの活動と馴化試験、状況および手がかり依存性恐怖条件づけ試験)により判定を行った。ロータールード試験の結果、SjL/JCrNTacマウスは、試験初日において、落下までの時間が最も短く、DBA/2NTacマウスは、運動学習能力が劣っていた。オープンフィールド試験においては、総移動距離、中心からの移動距離、速度、垂直方向の活動などのパラメータを用いて解析を行った。129T2/EvEmsJマウスとA/JCrTacマウスは、最も活動量が少なく、逆にNOD/MrkTacマウスは最も活動的であった。以前の報告と異なり、すべての系統において、少なくとも1つのパラメータにおいて、オープンフィー

ルドに対する馴化がみられた。状況および手がかり依存性恐怖条件づけ試験では、すべての系統において、活動の抑制がみられた。しかし、FVB/NTacマウスは、状況や手がかりに対する反応が他の大部分の系統ほど強くはなかった。C57BL/6JマウスとC57BL/6NTacマウスでは、雌C57BL/6Jマウスのオープンフィールドでの活動量が高いこと以外は、行動学的な有意差は認められなかった。これらの知見は、遺伝子導入およびジーンターゲットングならびに薬物研究において、マウスの遺伝的背景を適切に選択することの重要性を示している。(翻訳:上田直也)

G. W. M. Bothe, V. J. Bolivar, M. J. Vedder and J. G. Geistfeld: Comparative Medicine. 55(4), 326-334(2005).



keyword

キーワード: マウス、近交系、行動学、ロータールード試験、オープンフィールド試験、状況および手がかり依存性恐怖条件づけ試験

空気汚染源としての実験動物の床敷

実験動物を扱う労働環境下においては、実験動物の排泄物だけでなく、実験動物や飼育環境に由来する他の化合物も床敷に付着している。これらの化合物は、飼育管理者が様々な作業において床敷きを処理する際に、周囲の空気を汚染する可能性がある。本研究では、6種類の清浄な床敷と、ラットまたはマウスのケージで使用し汚染した4種類の床敷を対象として、これらの床敷から発生する塵埃を比較した。清浄な床敷からの塵埃の発生は、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 以下から $25\text{mg}/\text{m}^3$ までばらつきがあった。ラットまた

はマウスのケージで4日間使用した床敷においては、床敷の種類や動物種によって、塵埃濃度が減少したり、増加したり、あるいは変化がみられなかったりした。ただし、塵埃濃度が減少する場合の方が多かった。使用済み床敷における塵埃濃度は、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 以下から $8.6\text{mg}/\text{m}^3$ までばらついた。マウス、ラットまたはウサギケージで使用したポプラのチップの床敷については、床敷に含まれている中温菌、真菌、抗酸菌、エンドトキシンについて分析した。これらすべての汚染物が床敷サンプルから様々な濃度で検

出され、その最大濃度は、細菌では $6500000\text{cfu}/\text{g}$ 以上、真菌では $212000\text{cfu}/\text{g}$ 、エンドトキシンでは $6500\text{ng}/\text{g}$ ($81000\text{EU}/\text{g}$)であった。今回の結果から、実験動物の床敷は生物学的効果をもつ化合物を含んでおり、床敷素材の特性によって、これらの化合物が周囲の空気に放出される可能性が示された。異なる種類の床敷から発生する塵埃は、飼育管理者が職業上暴露される空気汚染物質の量と質に影響を及ぼす重要な要素である。(翻訳:黒川正樹)

E. Kaliste, M. Linnainmaa, T. Meklin, E. Torvinen and A. Nevalainen: *Laboratory Animals*. **38**(1), 25-37 (2004).



キーワード: マウス、ラット、床敷、空気汚染、塵埃

3系統の若齢近交系マウスにおける飼育密度とケージ床面積の影響

「実験動物の管理および使用に関する指針」(以下、「指針」)に示されている推奨基準のいくつかは、専門家による最善の判断にもとづいている。現在、我々はデータにもとづいた新たな基準値を設定することを目的としている。我々は、以前に、若齢のC57BL/6Jマウスが指針に示されている推奨値の半分の床面積で、明らかな悪影響もなく飼育可能であることを示した。本報告では、以前の成果に加えて、若齢の雌雄BALB/cJ、NOD/LtJおよびFVB/NJマウスにおける最善の飼育密度の検討を行った。3週齢のBALB/cJおよび

NOD/LtJマウスならびに3~5週齢のFVB/NJマウスを用いて、それぞれ3つの型のケージで8週間の飼育実験を実施した。我々は、ケージ当たりのマウスの匹数を指針に記載されている床面積の推奨値(1個体当たり約 12in [約 77cm^2])から 5.6in^2 [約 36cm^2]になるように調節した。 51.7in^2 (約 333cm^2)または 112.9in^2 (約 728cm^2)のすべてのケージにおいて、FVB/NJ雄マウスは早期の攻撃行動を起こした。シューボックス型(67.6in^2 [約 436cm^2])のケージにおいて飼育されたFVB/NJ雄マウスは、5週目まで攻撃行動を示さなかった。尿中のテストステロン

量とマウスの飼育密度との間に相関がみられたのは、シューボックス型ケージにおいて飼育されたBALB/cJ雄マウス(テストステロン量は飼育密度が上昇すると減少した)とFVB/NJ雄マウスのみであった。我々の結論は、FVB/NJ雄マウス以外のすべてのマウスは、指針に記載されている推奨値の半分の床面積で飼育可能であるということである。雄のFVB/NJマウスでみられた攻撃行動は、使用したマウスの週齢に幅があることによるのかもしれないが、このことは同系統の雌マウスには悪影響を与えることはなかった。(翻訳:門田勇介)

A. L. Smith, S. L. Mabus, C. Muir and Y. Woo: *Comparative Medicine*. **55**(4), 368-376 (2005).



キーワード: マウス、ケージ床面積、推奨値、攻撃行動、テストステロン

翻訳26-5

Information

蛍光ヌクレアーゼPCR法による *Mycoplasma pulmonis* の検出

Mycoplasma pulmonis は実験用マウスおよびラットに持続感染し、生物材料を汚染するおそれがある。我々は、*M. pulmonis* を特異的に検出できる蛍光ヌクレアーゼPCR (fnPCR) 法を開発した。本法で用いるプライマーおよびプローブは、*M. pulmonis* に特異的な16S rRNA配列をもとに設計した。本法は、10コピー以下の鋳型DNAを安定して検出した。24種類の細菌を用いて評価したとこ

ろ、*M. pulmonis* 特異的fnPCR法は、*M. pulmonis* 分離株のみを検出した。培養 *M. pulmonis* の10倍段階希釈液を用いて検査したところ、*M. pulmonis* 特異的fnPCR法とオランダ寒天培地培養法は、生菌 *M. pulmonis* の検出において同程度の感度を示した。一方、マウス抗体産生試験は、これらの方法による生菌検出限界よりも高倍率の希釈でも陽性の血清反応を示した。最後に、*M. pulmonis* 特異的

fnPCR法は、*M. pulmonis* 自然感染マウスから採取した鼻咽頭洗浄液ならびに気管、肺および子宮組織の *M. pulmonis* DNAを検出したが、陰性対照の非感染マウスから採取した同様の検体では *M. pulmonis* を検出しなかった。*M. pulmonis* 特異的fnPCR法は、感染齧歯類や汚染生物材料における、PCR法の原理にもとづいた高速大量処理 *M. pulmonis* 検出法である。(翻訳：小柳沙綾歌)

J. K. Loganbill, A. M. Wagner and D. G. Besselsen: *Comparative Medicine*. 55(5), 419-424 (2005).



キーワード：マウス、ラット、*Mycoplasma pulmonis*、蛍光ヌクレアーゼPCR法

翻訳26-6

Information

雄ユカタンミニブタにおける非侵襲的な体脂肪率の測定

本研究の目的は、胴体周囲長、超音波検査、血清レプチン量を用いて、生物医学研究モデルとして広く使われている成体雄ユカタンミニブタの体脂肪率を非侵襲的に算出することである。実験に使用したブタ（8～15か月齢）は以下のように20週間維持された：対象群（n=7）；高脂肪・高コレステロール食給餌群（高脂血症群；n=8）；アロキサン誘発糖尿病および高脂肪・高コレステロール食給餌群（糖尿病性異常脂質血

症；n=7）；糖尿病性異常脂質血症および運動負荷群（n=6）。麻酔下において動物を仰臥位にし、以下の測定を行った：1）首、中央腹部、最大胴囲長の計測；2）首と中央腹部の超音波検査。血清中のレプチン量を定量するために、血液を採取した。安楽死後、胴体部と内臓部は、化学成分分析のため分けられた。分析の結果、糖尿病性異常脂質血症群のブタでは、胴体部と内臓部の脂肪が対象群に比較し、有意に増加して

いることが示された。血清中のレプチン量も、高脂血症群と糖尿病性異常脂質血症群のブタでともに増加がみられた。また回帰分析によって、胴体部および内臓部の脂肪量、すべての胴囲長、超音波検査、血清レプチン量の間に関連があることが示された。結論として、最大胴囲長は、成体雄ユカタンミニブタの胴体部と内臓部の脂肪量を推定するための最も有効かつ非侵襲的な測定値であった。(翻訳：伊波興一郎)

C. A. Witczak, E. A. Mokolke, R. Boullion, J. Wenzel, D. H. Keisler and M. Sturek: *Comparative Medicine*. 55(5), 445-451 (2005).



キーワード：ブタ、ユカタンミニブタ、体脂肪率、非侵襲的方法、胴体周囲長、超音波検査、血清レプチン量

感染症診断・予防実技研修会（モニタリング研修会）においては、受講生から様々な質問が出されます。今回は消毒薬に全般に関する質問に対する回答をまとめましたが、今回は消毒薬のみではなく、実験動物に感染する代表的な病原体ごとの消毒法の効果を示します。

有効な消毒方と 代表的な病原

Q：有効な消毒方法を病原体ごとに教えてください。

A：消毒法には、熱、薬剤、ガス、照射などがあります。その効果は、細菌、ウイルス、寄生虫など対象微生物により異なりますが、共通に熱に対しては弱いと言えます。また紫外線照射は、直接紫外線が照射されれば、芽胞菌を除く細菌、多くのウイルスに消毒効果があります。薬剤は対象微生物ごとに選択が必要です。

「細菌」

1. パスツレラ属 (*P.pneumotropica*, *P.multocida*)
加 熱：60℃、1～5分で死滅
消毒薬：ほとんどが有効、第四級アンモニウム塩系やや劣る。
2. 緑膿菌 (*P.aeruginosa*)
加 熱：60℃、1～5分で死滅
消毒薬：ほとんどが有効、第四級アンモニウム塩系やや劣る。
3. ネズミコリネ菌 (*C.kutscheri*)
加 熱：80℃、10分以上で死滅
消毒薬：ほとんどが有効
4. 黄色ブドウ球菌 (*S.aureus*)
熱、消毒薬に対する抵抗性強い
加 熱：60℃、30分以上で死滅
消毒薬：塩素系、アルコール系等有効
5. ティザー菌 (*C.piliforme*)：芽胞形成菌
加 熱：芽胞形成時100℃、10分加熱でも死滅せず。効果低い。
消毒薬：塩素系、ヨード系が有効
6. 連鎖球菌属 (*S.pneumoniae*, *S.zooepidemicus*)
加 熱：60℃、5分以上で死滅。
消毒薬：塩素系、ヨード系、アルコール系が有効
7. 肺マイコプラズマ (*M.pulmonis*)
加 熱：60℃、1分以上で死滅。
消毒薬：アルコール系が最も有効。
8. サルモネラ (*Salmonella spp.*)
加 熱：60℃、20分以上で死滅。
消毒薬：アルコール系、塩素系が有効。

「ウイルス」

1. Sendai virus
加 熱：60℃、1分で不活化
消毒薬：70%エタノール、50ppmヨードホルム、1000ppm次亜塩素酸ソーダなど。
2. MHV、SDAV
加 熱：60℃、15分、80℃、1分で不活化
消毒薬：70%エタノール、50ppmヨードホルム、100ppm次亜塩素酸ソーダなど。
3. Hantavirus
加 熱：60℃、1分以上で不活化
消毒薬：70%エタノール、52ppmヨードホルム、50ppm次亜塩素酸ソーダなど。
4. LCMV
加 熱：60℃、15分、80℃、1分で不活化
消毒薬：70%エタノール、50ppmヨードホルム、100ppm次亜塩素酸ソーダなど。

「寄生虫」

実験動物に感染する寄生虫には、ダニ、消化管内原虫や蟯虫など多様であり、全てに効果がある消毒薬はない。また多くの場合感染原は、シストや虫卵であることから、100℃以上の加熱が最も効果がある。

参考文献：実験動物感染症の対応マニュアル（前島一淑監修、丸善）
実験動物の微生物モニタリングマニュアル（日動協編、アドスリー）

モニタリング技術小委員会 委員長 高倉 彰

NEXT 今年度のモニタリング研修会が開催されますので、そこで出された質問から、選んでみたいと思います。

日本実験動物学会の動き

1. 平成18年維持会員懇談会の開催

本年度の維持会員懇談会の日程が以下の通り決定しました。

日時：平成18年11月27日（月）14：00～20：00（懇親会を含む）

場所：東京ガーデンパレス（私学共済会館、<http://www.hotelgp-tokyo.com/>）

内容：動物実験に関わる最近の動向について

2. 第54回日本実験動物学会総会

標記の総会が平成19年5月23日（水）～25日（金）の期間、タワーホール船堀で開催される予定です。奮ってご参加下さい。詳細につきましては日本実験動物学会ホームページ（<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jalas/>）を参照して下さい。

日本実験動物技術者協会の動き

1. 関東支部

講習会等	期日	場所	テーマ
実技講習会	H18.10.21～22	慶應義塾大学医学部	イヌの取り扱いと実験手技
実技講習会	H18.11.9～11	慶應義塾大学医学部	実験動物の取り扱い、実験手技および比較解剖
REG部会	H18.11.18	順天堂大学医学部 10号館 1F	

講習会等の詳しい情報は、<http://jaeat-kanto.adthree.com/> 参照

2. 東北支部

講習会等	期日	場所	テーマ
研究会等	H18.12.8～9	弘前大学	東北動物実験研究会および奥羽・東北合同勉強会

より広く、より深く、
皆様と共に歩む
アニマルケアが
総力を結集!!

研究支援事業

21世紀を迎え、アニマルケアは、永年に亘って培った実績とノウハウを「財産」に新規部門を推進しております。各部門のスペシャリストが皆様のお問い合わせをお待ちしております。お電話、もしくは弊社ホームページよりご連絡下さい。



●受託事業本部

実験動物総合受託事業

弊社は、当事業の**パイオニア**として永年亘って事業を展開して参りました。これからは弊社の基盤事業としてコミュニケーションを大切に、適切な実験動物の飼育管理業務を遂行して、皆様の研究開発に貢献致します。



●国際プロジェクト

アジア関連事業

弊社では、これまで中国、韓国、台湾などのアジア諸国、地域と情報交換、技術指導、人材交流、教育研修、**実験動物及び実験動物関連器材**の輸出入販売などの活動を行って参りました。21世紀はアジアの時代。これからは**近隣諸国との友好事業を推進**致します。



●NT-5プロジェクト派遣センター

技術者派遣事業

弊社では、**研究分野における技術者派遣事業**を行っております。人材確保には、永年の業務の中で培った医療、生命科学、食品、実験動物関連などに独自の**人材ネットワーク**が強力にバックアップ。求めるスキルを持った**最適な人材**を派遣致します。



●環境検査プロジェクト

環境検査関連事業

弊社では、感染症予防、及び衛生管理の観点から実施される、病院、食品工場、医薬品工場などの**環境検査**をお請け致します。**施設環境の現状把握**にお役立て下さい。



●NT-5プロジェクト紹介センター

人材紹介事業

弊社の人材紹介事業は、お客様が社員として採用をお考えになる人材を紹介致します。専門分野における**人材確保**は非常に困難であり、多くの時間と費用を費やします。当社の**人材ネットワーク**を活用した**人材紹介**をご利用下さい。



●クロマトプレートプロジェクト

分析装置開発事業

弊社では、株式会社バイオメイトのHPLCによる血清中薬剤測定の除タンパクシステムの開発に協力し、販売されている**カラムの製造**に技術提供しております。

 **株式会社 アニマルケア**
<http://www.animal-care.co.jp/>

本 社 〒164-0001 東京都中野区中野3-47-11 TEL. (03) 3384-9013 FAX. (03) 3384-9150 〔一般労働者派遣事業(資)13-08-0297〕
〔有料職業紹介事業13-08-1-0309〕

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

『御社の営業がダメな理由』

藤本 篤志 著 2006.5刊
新潮新書 680円(税別)

社長のみならず営業担当管理職、取締役にはドキッとすると題名の本である。目次を見れば、『スーパー営業マン』誕生という幻想、営業センスは伸ばせない、営業日報が元凶だった等等更にはドキッとするとする言葉が並んでいる。本書はこれまで営業はこうすれば強くな



ほんのひとりごと

るというようなアプローチではなく、営業所長の役目の重要性、その再確認など切り口を変えたアプローチになっている。何故、報・連・相はなされないのか等営業のみならず誰もが興味ある課題ではないでしょうか？

営業に問題を抱えている経営者の皆さん、報・連・相がなくて困っている研究所長さん、一読してみたら如何でしょうか？

〔選・評：中川真佐志〕

『殿様の通信簿』

磯田道史著 2006.6刊
朝日新聞社 1300円

著者は、高校時代の友人の息子さんである。

本書は、元禄期に書かれた「土芥寇讎記」(どかいこうしゅうき)という、幕府隠密の秘密諜報書から

著者一流の読解力と表現を駆使して(評論家野口武彦氏によれば、「文字列を視覚化して、歴史の動向を立ち上げて見せる特技がある」)、江戸初中期の時代背景や生活文化が読み取れる読みやすい歴史小説風な書籍である。

徳川光圀、浅野内匠頭と大石内

蔵助、池田綱政、前田利家など我らがよく知っている7人の大名たちの興味深い「実話」が次から次に出てきて飽きさせない書きっぷりは、とりもおさずテレビ番組のトリビアの泉でいう「へえ」の連続である。中身は読んでの「お楽しみ」。

〔選・評：前 理雄〕

『不実な美女か貞淑な醜女か』

米原万里著 平成10年刊
新潮文庫 520円

ロシア語同時通訳、エッセイスト、ノンフィクション作家、小説家の著者は去る平成18年5月25日亡くなった。

このエッセイのタイトルは、翻訳または通訳の程度が原文に忠実であるかどうか、また訳文が整って

いるか、響きが良いかを女性の容貌にたとえたものである。

内容は通訳にまつわるエピソード満載の失敗談、苦労話などであるが、それが比較文化論にもなっている。駄洒落、慣用句の通訳はどうするか。例えば「味噌とクソ」「他人のふんどしで相撲をとる」なんぞは何と通訳するのか？

ほんの中からエピソードをひと

つ。日本語しかできない社長さんが海外で日本語の挨拶をしたが、最後の一言くらいは英語でと発した言葉は「ワン・プリーズ」と。何の意味かと尋ねたら「ひとつよろしく」。こんな失敗は身につまされる。

このエッセイで読売文学賞を受賞。著者にはもっとたくさん書いて欲しかった。

〔選・評：関 武浩〕

『陰日向に咲く』

劇団ひとり著 2006.1刊
幻冬舎 1,400円

映画・テレビ・舞台とマルチに活躍するお笑い芸人「劇団ひとり」の処女作。

ホームレスを切望するサラリーマン、アイドルオタク、老婆を騙そ

うとする借金まみれの小心ギャンブラー、全然面白くない芸人等々、実に100人を演じ分けるという著者のネタにも登場しそうな人生の日陰に佇む不器用な面々を切なくも暖かく描いている。

本書は5編の連作短編小説で構成されており、それぞれの物語が

微妙にシンクロするので読み進むほどに読者に軽い衝撃と次の短編への期待感を与える。本書を単なるタレント本と思うなかれ、その構想力には彼の芸人魂が垣間見える。まさに活字による「一人芝居」を演じきったと言えよう。

〔選・評：工藤慈晃〕

個人情報について

社団法人日本実験動物協会 個人情報保護方針

平成18年4月1日制定

1. コンプライアンス・プログラムの策定 及び継続的改善

社団法人日本実験動物協会（以下「当会」という。）は、個人情報保護の重要性を認識し、個人情報を適切に保護するため、役員及び従業員のすべてが、個人情報保護法その他の関連法規等（以下「個人情報保護法等」という。）を遵守するため、個人情報保護コンプライアンス・プログラムを策定し、維持し及び継続的に改善する。

2. 個人情報の収集・利用・提供

当会は、それぞれの業務実態に応じた個人情報保護のための管理体制を確立すると共に、個人情報の収集、利用、提供において個人情報保護法等に従い適切に取扱う。

3. 安全対策の実施

当会は、個人情報の機密性、完全性及び可用性を確保するため、情報セキュリティ対策をはじめとする安全対策を実施し、個人情報への不正アクセス、または個人情報の紛失、破壊、改ざん、漏えい等の予防に努める。

4. 情報主体の権利尊重

当会は、個人情報に関する情報主体の権利を尊重し、情報主体から自己情報の開示、訂正もしくは削除、または利用もしくは提供の停止を求められたときは、個人情報保護法に則り、合理的な範囲でこれに応じる。

社団法人日本実験動物協会 セキュリティ方針

平成18年4月1日制定

1. 情報セキュリティへの取組み

社団法人日本実験動物協会（以下「当会」という。）は「情報セキュリティ（情報資産の機密性、完全性、可用性を確保すること）は、当会の経営上及び事業上の最重要課題のひとつである。」との認識のもとに組織をあげてこれに取り組む。

2. コンプライアンス・プログラム

当会は、役員及び従業員に情報資産保護の重要性を認識させ、情報セキュリティマネジメントシステムを確立・徹底するためのコンプライアンス・プログラムを策定し、これを実施し、維持し及び継続的に改善する。

3. 法令等の遵守

当会は、コンプライアンス・プログラムを情報セキュリティに関する法令、規格その他の規範に準拠・適合させるとともに、これらの法令、規格その他の規範を遵守する。

4. 教育・訓練

当会は、役員及び従業員の情報セキュリティへの意識向上を図るとともに、情報セキュリティ、コンプライアンス・プログラムについて教育・訓練を行う。

5. 事故発生予防と対応

当会は、情報セキュリティ事故の発生予防に努めるとともに、万一、事故が発生した場合には、再発防止策を含む適切な対策を速やかに講じる。

1. 平成18年度の「実験動物技術指導員」の認定

昨年度から発足した「実験動物技術指導員制度」について、7月18日に実験動物指導員認定小委員会が行われ、応募者21名のうち13名の指導員と3名の準指導員が新たに認定されました。

また、この公募とは別に、当協会から依頼した3名についても同様に認定されました。

このほか、昨年準指導員として認定された方のうち、6名は一級を取得後5年経過したことから、指導員としての活動状況を添えた申請があり、6名とも実験動物技術指導員として認定されました。

その結果、本年度の実験動物指導員認定者は指導員125名、準指導員7名の総勢132名となりました。

2. 専門委員会等活動状況

委員会名等	開催月日	協議内容及び決定事項
第2回情報専門委員会	18.7.5	LABIO21 No.26の企画
モニタリング研修会	18.7.7~8	実中研にて
第1回動物福祉専門委員会	18.7.11	動物福祉憲章、安楽死規程等の見直し
平成18年度実験動物技術指導員面接	18.7.14	指導員の面接審査
指導員認定小委員会	18.7.18	指導員の認定について
第2回教育・認定専門委員会	18.7.18	教育・認定に関する課題の検討
第3回モニタリング技術小委員会	18.7.20	イヌ、サルの検疫と馴化マニュアルの作成
運営会議	18.7.25	I C L A S について他
第1回試験問題策定委員会	18.8.4	高校試験問題の策定
第12回実験動物二級（高校）学科試験	18.8.20	全国7箇所にて
第2回試験問題策定委員会	18.8.25	白河試験問題の策定
第1回合否判定委員会等	18.8.25	高校試験結果の判定等
平成18年度通信教育スクーリング	18.9.2~3	日本獣医生命科学大学、京都府立医科大学にて
平成18年度高度技術者養成研修会	18.9.11~15	白河の家畜改良センターにて
第2回動物福祉専門委員会	18.9.20	動物福祉憲章、安楽死規程等の見直し

3. 行事予定

(1) 協会関係

行事	開催日	場所
各論講義	18.10.19~20	馬事畜産会館
実験動物一級学科、二級学科・実地試験	18.11.26	日獣大、京都府立医科大
実験動物一級実地試験	19.3.4	日獣大

(2) 関係協会団体行事

◆ 第36回環境研/第40回実技協総会関連集会

日 時：2006年10月28日(土)
会 場：京都テルサ

◆ 第37日本実験動物環境研究会平成18年度総会

日 時：2006年12月2日(土)
会 場：順天堂大学医学部
詳 細：kuhara@med.juntendo.ac.jp

◆ 第23回日本疾患モデル学会

日 時：2006年11月30日(木)～12月1日(金)
会 場：群馬県伊香保温泉 福一
内 容：総会及び学術集会

◆ 第92回関西実験動物研究会

日 時：2006年12月8日(金)
会 場：京都市勧業会館みやこめっせ
内 容：特別講演、会員の口頭発表および懇親会

(3) 海外行事

◆ National AALAS Meeting

日 時：2006年10月15～19日
会 場：Salt Lake City, UT
詳 細：http://www.aalas.org

◆ The FELASA and ICLAS Joint Meeting

日 時：2007年6月11日～14日
会 場：the shores of Lake Como, Italy
詳 細：http://www.felasa-iclas2007.com/

◆ Am College of Lab Animal Medicine Forum

日 時：2007年5月6日～9日
会 場：Tucson, AZ
詳 細：http://www.aclam.org/aclam_calendar.html

◆ Am. Veterinary Medical Assoc. Annual Meeting

日 時：2007年7月14日～18日
会 場：Washington DC
詳 細：http://www.avma.org

※ 関連団体の行事については出来るだけ多くの関係者に周知したいので、行事計画が決定した場合には事務局まで御連絡下さい。

訂正

「LABIO21」No.25号の39ページ「ほんのひとりごと」の「国家の品格」において大佛次郎を新田次郎に訂正。



早いもので製薬会社での実験動物に携わって30数年が経過した。実験動物のイロハも知らなかった自分が、よくも今日まで仕事を続けてこれたと諸先輩に感謝である。

勿論首尾一貫して動物実験のみを続けてきたわけではなく、途中でハイスループットスクリーニング(HTS)システムの構築なんて仕事にもタッチし、ロボットシステムの動く様は面白くもあり、いずれ人の手も実験動物も要らなくなるかも？と錯覚した時期もあったが、やはり医薬品の開発では動物実験が最後の砦と再認識している。

日本実験動物協会との係わりも長いものの、そのくせ協会誌LABIOなど全く読んで見ることも無かったが、前任者の社内移動もあり、新編集長の山田先生と時を同じくして、編集委員として参画することに相成った。実験動物の世界も日進月歩で新しい情報が生まれてきている。LABIOでは広く動物実験に関連した情報を皆様にお伝えできるように活動しており、微力でもその一端を担えればと考えている。

河野公雄

STAFF

情報専門委員会

担当理事	新開 治男	HARUO NIIZEKI
委員長	山田 章雄	AKIO YAMADA
委員	三枝 順三	JUNZO SAEGUSA
〃	荒巻 正樹	MASAKI ARAMAKI
〃	櫻井 康博	YASUHIRO SAKURAI
〃	日柳 政彦	MASAHIKO KUSANAGI
〃	久原 孝俊	TAKATOSHI KUHARA
〃	椎橋 明広	AKIHIRO SHIIHASHI
〃	河野 公雄	KIMIO KAWANO
〃	中川真佐志	MASASHI NAKAGAWA
〃	川本 英一	EIICHI KAWAMOTO
〃	大島誠之助	SEINOSUKE OHSHIMA
事務局	前 理雄	MICHIO MAE
〃	関 武浩	TAKEHIRO SEKI
〃	工藤 慈晃	NARIAKI KUDO

制作 株式会社 ティ・ティ・アイ TTI

未来に繋げる技術と信頼



SLCの実験動物

◆SPF動物

- クローズドコロニー
 - 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 コンジェニック
- ラット F344/N S/c
WKAH/Hkm S/c
BN/SsN S/c
LEW/SsN S/c
- スナネズミ MON/Jms/Gbs S/c

●交雑郡

- 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
- カニクイザル 繁殖生産ザル(奄美)
- アカゲザル

◆Clean動物

- クローズドコロニー
 - マウス Std : ddY
 - ラット Std : Wistar
Std : Wistar/ST
HOS[®] : Donryu
 - モルモット Std : Hartley
 - ウサギ Std : NZW
Std : JW/CSK
 - ハムスター Std : 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
(高血糖好発)
DA/S/c
(コラーゲン誘導関節炎)
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(木)・
ペパークリーン(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
- ◆イヌ用 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 5026
- ◆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 5L14

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、イヌ)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、イヌおよびサル)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 ■ トランジェニック動物(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偽妊娠マウス・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)の子宮切断術による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。



SLC

日本エス エル シー株式会社
〒431-1103 静岡県浜松市湖東町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)41-1656(代)

わたしたちにできること

ライフサイエンスの発展に貢献する実験動物を・・・

日本チャールス・リバー株式会社は、創業時の基本理念
「科学の知識に基づいた実験動物の生産・供給」に基づき、
世界のスタンダードとなる高品質SPF/VAF実験動物を安定供給し、
ライフサイエンスの発展を応援しています(VAF: Virus Antibody Free)。

※1995年、ISO9002シリーズ認証取得。

日本チャールス・リバー株式会社

TEL.045(474)9340 FAX.045(474)9341

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