

Japanese Society for Laboratory Animal Resources

# LABIO 21



法人 日本実験動物協会

Tel. 03-3864-9730 Fax. 03-3864-0619  
<http://jsla.lin.go.jp/> E-mail: [jsla@group.lin.go.jp](mailto:jsla@group.lin.go.jp)

## 【特集】教育セミナーフォーラム 2008

「動物実験の自主管理—実践から見えてきた課題と対応—」

「機関内規程の効率的・効果的運用」



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



**Taconic**  
Smart Solutions To Improve Human Health

 **CLEA Japan, Inc.**

**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)ジャパンケネルクラブ会報「家庭犬」の表紙画を担当。

1986年アメリ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

「日本実験動物科学技術2008への招待」	4
「第42回実験動物技術者協会総会の開催に向けて」	6
<b>特集 教育セミナーフォーラム2008</b>	
「動物実験の自主管理 —実践から見えてきた課題と対応—」	7
「機関内規程の効率的・効果的運用」	9
<b>ホットコーナー</b>	
「日本のBSEの感染源について —代用乳の可能性—」	11
<b>シリーズ連載 ②</b>	
「動物塚考」 —動物実験と実験動物慰霊碑—	16
<b>海外散歩</b>	
「インドの実験動物事情」	20
<b>研究最前線</b>	
「薬物動態におけるトランスポーターの重要性」	23
<b>私の研究</b>	
「CYP2A6の遺伝子多型と喫煙による発がんリスク：疫学調査から実験動物を用いた検証まで」	30
<b>ラボテック</b>	
「マーモセットで始めよう —実験動物の吸入麻酔—」	35
<b>トピックス</b>	
「史上最大のネズミか? —南米ウルグアイで化石を発見—」	39
<b>海外技術情報</b>	41
<b>学会の動き</b>	43
<b>技術者協会の動き</b>	43
<b>ほんのひとりごと</b>	44
「平成19年度一級試験結果」	45
<b>協会だより</b>	45
<b>KAZE</b>	46



# Laboratory Animals 遺伝子改変マウス 作出における洗練および削減

好評発売中

Laboratory  
Animals

遺伝子改変マウス  
作出における  
洗練 (refinement)  
および  
削減 (reduction)

翻訳 久原孝俊  
久原美智子

The International Journal of  
Laboratory Animal Science  
and Welfare

Official Journal of  
FELASA, GOSOLAS, EAF,  
LAWA, IAPV, SECLA, SOV

Volume 37, Suppl. 1, July 2008

Also available online at:  
www.unipress.co.uk/lab21m



編集 日本実験動物環境研究会  
発行 株式会社アドスリー

遺伝子研究者 待望の日本語訳書

日本実験動物環境研究会編 編  
久原 孝俊 / 久原 美智子 訳

- B5変形判 / 並製 / 86頁
- ISBN 4-900659-72-X
- 発行日 2006年 11月28日
- 定 価 1,260円 (税込)
- 本書の内容

現在、世界的に注目を集めているヒトゲノム。  
遺伝子レベルでの研究は生命倫理の領域まで達する  
難問である。本書はこの難問に対して大きな指針とされる  
“Laboratory Animals37巻”補遺の待望の日本語版です。

発行：株式会社 アドスリー  
発売：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

# 日本実験動物科学技術2008への招待

日本実験動物科学技術 2008 大会会長 笠井 憲雪  
第 55 回日本実験動物学会大会会長  
東北大学

今年も、実験動物の大会の季節がやってきました。日本実験動物学会総会は第55回を迎え、日本実験動物技術者協会総会は第42回を迎えます。今回は4年ぶりに両総会の合同大会となります。合同大会は2001年に横浜で行われた日本実験動物科学技術大会2001から始められ、大宮大会、長崎大会と4回目です。合同大会といってもそれぞれ特徴があります。今回は準備の中心となっている東北動物実験研究会と実技協東北支部は人数的に小規模であり、大規模な大会を東北の地で成功裏に開催するために、両会が力を合わせ、両総会が完全に融合した大会を目指しています。

今回の大会は、一般公募演題は259題が応募され、8題の国際賞演題を加えて口演とポスターで発表していただきます。また、特別講演2題と特別セミナー1題、そして11テーマのシンポジウムを企画しました。

## 特別講演と特別セミナー

三人の先生に特別講演および特別セミナーをお願いしています。林崎良英先生はマウスを用いて膨大な数のRNAを解析し、多数のncRNAがタンパク質をつくらず独自に機能を果たしている可能性を発見しました。「トランスクリプトーム研究の新展開」というテーマでその成果を紹介していただきます。

河岡義裕先生には、いつ発生してもおかしくないといわれている人か

らへ感染する鳥インフルエンザの世界的流行の、過去とこれから予想される発生について、「パンデミック・インフルエンザ - 過去と未来 - 」という演題で話していただきます。

また、特別セミナーとして様々な臓器や組織の細胞に分化する万能細胞(iPS細胞)を開発された山中伸弥先生に「iPS細胞の展望と課題」というタイトルでこれらの細胞の開発から再生医療への応用までを平易にお話いただきます。

## シンポジウム

今回は11テーマによるシンポジウムを企画しました。まず、実験動物の福祉および動物実験倫理に関する4つの企画が注目されます。一昨年に制定された動物愛護法改正は3Rの原則を導入し、その理解と遵守を求めています。そこで実験動物福祉や動物実験倫理のより深い理解のために、シンポジウムⅧ「動物実験倫理と生命倫理」とシンポジウムⅩ「実験動物の福祉向上を目指して」を企画しました。前者は生命倫理や哲学、ヒトとのかかわりにおいて、「動物実験の倫理」とは何かを考えることを目的とし、生命倫理や哲学、畜産学、毒性学の広い分野の方々に動物実験の倫理や実験動物の福祉を論じてもらいます。後者は近年クローズアップされている実験動物の環境エンリッチメントや動物実験時の苦痛と人道的エンドポイントについて、その考え方と実践例を紹介して

もらいます。これらを基にして会員間の議論を通じて真の意味での3Rの理解と実施のための一助となることを期待します。一方、文科省、農水省および厚労省が制定した動物実験基本指針うけて現在、各大学や研究機関は機関内規程やその実施体制を整備し、学生、研究者に対する教育訓練を行い、実験計画書の審査等を開始したところです。しかし、必ずしもスムーズに進んでいるわけではなく、この時期には運用上のさまざまな問題が明らかになってきています。シンポジウムⅤ「適正な動物実験実施のための機関内規程の運用と課題」では、これまでに顕在化してきている機関内規程の運用上の課題について、種々の研究機関の担当者から出してもらい、これらの問題の克服のための方策を議論することとしました。そして、シンポジウムⅡ「飼養保管基準・基本指針告示後の実験動物技術者のあり方 - 教育訓練と資格評価について - 」では機関内規程実施上の特に実験動物技術者の役割について、議論します。これらのシンポジウムがきっかけとなり、この分野に活発な論議が沸き起こり、今後の動物実験の倫理や実験動物の福祉の向上の一助となることを期待します。

さて、今大会は日本実験動物学会と日本疾患モデル学会との合併後の最初の大会です。学会学術集會委員会は統合記念シンポジウムとしてシンポジウムⅦ「メタボリックシンドローム」を企画しました。この分野

は医学研究での拡大と呼応して従来の糖尿病や高血圧のモデルを基にして新しい自然発症と遺伝子組み換えのモデル動物の開発が活発です。一方、ウイルス病モデルLECラットは発見から24年たち、多くの研究が世界各国から生まれています。この時期にLECラット研究会と共催でシンポジウムⅠ「純国産疾患モデルラットとしてLECラットの果たした役割」を企画しました。今後の飛躍のためにこのモデルラットの役割を総括します。さらに、近年の脳科学や精神疾患研究の進展に寄与したモデルの現況を紹介し、新しいモデルの開発に貢献すべくシンポジウムⅢ「精神疾患とその病態モデル小動物の表現型解析」を企画しました。これら疾患モデルに関する3つの企画を通して、今後の疾患モデル動物研究の方向性が示されることを期待します。

今大会でも発生工学に関する多く

の演題が応募されました。この分野の新しい潮流を紹介し、今後の発展の方向を示すことを目指し、シンポジウムⅪ「生殖細胞工学の現在と展望」を企画しました。

感染症をテーマにしたシンポジウムは2題です。シンポジウムⅦ「センドイウイルス - 温故知新 -」は、大会開催地仙台で発見されたげっ歯類を宿主とする古くて新しいこのウイルスをこの機会に改めて見直し、近年の新しい研究に果たす役割を議論します。そしてシンポジウムⅣ「感染実験と適正な管理」は、遺伝子組み換え実験と関連して増加してきた感染実験の実情を理解し、事故のない適正な管理について議論します。

飼育管理技術の一つのテーマとして実験動物への給水がありますが、シンポジウムⅨ「マウス・ラットのより良い給水管理を目指して - 飼育現場からの提案 -」は給水管理について飼育管理現場からの経験を検

証し、給水法や水質の管理についてよりよい改善法を提案します。

## その他の企画

例年開催されている実験動物技術セミナーは、今回は七夕セミナーと称し、学会・教育学会研修ワーキンググループと実技協との共同主催で、5テーマを予定しています。また例年盛大に開催される実験動物器材展示会は、今回は新企画として、出品企業による口演発表の場を設定しました。

参加される皆様には、杜の都仙台のさわやかな雰囲気の中で合同大会として実験動物の研究者と技術者が一同に会して、おいしい山海の幸に舌鼓を打ちながら懇親を深めていただきたい。そして、この分野のあらゆる問題を大いに議論し、明日への活力を養い、楽しい思い出を作ってくださいことを念願しています。

# ワーキングプロセスを構築します



## Information Technology

- 研究支援システム
- 飼育・リソース管理システム
- 表現型解析システム
- 分析機器オンラインシステム
- 受託開発
- ホームページ作成
- ホスティングサービス
- ネットワーク構築
- セキュリティソリューション

## Bio Technology

- マウス受精卵販売
- 受託繁殖業務
- 遺伝子改変マウス受託生産
- 受精卵作成業務
- 飼育・生殖工学技術者派遣
- 飼育・生殖工学技術者教育

動物実験施設の管理者の皆様へ、日常業務のスケジュールリングから予実管理を円滑にするために開発したアプリケーションを、飼育・リソース保存などの技術サポートを含めご提供させていただきます。また、研究者の皆様には、表現型解析、遺伝子解析等に、弊社開発のアプリケーションをご利用いただくことにより、専門スタッフが扱うリソースとコンピュータシステム上の解析データのシームレスに連携する環境をご提供させていただきます。

私どもは、お客様にとって最も効率的な研究スタイルの構築をお手伝いさせていただくことを目指しております。

実験動物施設の立ち上げから、作業手順書の作成、現状の問題改善など、お気軽にお問い合わせください。

Standard Protocol Organized Company



**株式会社 スポック**

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

〒230-0046

神奈川県横浜市鶴見区小野町 75 番地 1

Tel. 045-500-1263 Fax. 045-505-5677

# 第42回日本実験動物技術者協会総会開催に向けて

総会長 井上 吉浩（東北大学・加齢研）

第42回日本実験動物技術者協会総会は、第55回日本実験動物学会総会との合同大会「日本実験動物科学技術2008」として開催します。本大会は、完全ジョイントを目標に、大会内容をできるだけ融合し、一本化して行うことをコンセプトとしております。笠井大会長の陣頭指揮の下、スタッフ一同一致団結して鋭意準備を進めているところであります。

東北支部（宮城、山形、福島の3県で構成）では2003年の大宮合同大会以来の主管となり、単独主管では1998年の第32回仙台総会以来であり、奇しくも東北支部結成40周年の記念すべき年に全国の会員の皆様をお迎えできることになり大きな喜びとすところでもあります。東北支部の設立は本部協会設立の2年後、1968年に発足しており、現在、会員数は50名余りと全国8支部の中でも3番目に小さな支部であります。言わば弱小支部ではありますが、伝統的に結束力が堅いところは他の支部にも劣らぬところと思っております。さて、これまで東北支部が主管した全国総会を挙げてみますと、初めて地方で開催された1976年の第10回総会（仙台：石垣総会長）を始めとして、野外の懇親会で好評であった1987年の第21回総会（山形：大和田総会長）、企業から寄付金の協賛を受けずに大会運営し、ポスター発表、教育セミナー、実動協との共催シンポジウムおよび業界アワードを新規に導入した1998年の第32回総会（仙台：井上総会長）、奥羽支部と共同主管し、学会総会と合同で開催した2003年の第37回総会（大宮：八木澤総会長）であります。いずれの大会においても斬新な企画

を盛り込み、先駆的な役割を果たしてきたものと自負しております。今回、学会と実技協の合同では4回目の大会を担当するわけですが、支部単位で主管する全国大会を経験することで当支部の成長も加速してきたように思っています。

本大会の概要や学術テーマの詳細等は笠井大会長の稿に譲ることとし、実験動物関連学会・協会、諸団体は20余あり、その中でも実験動物学会と実験動物技術者協会はとりわけ会員数も多く規模の大きい団体であります。これまで、それぞれに年1回の学術総会を開催してきましたが、合同で大会を開催することの意義として、これは同じ会期において総会等の合同開催を行うことで、両組織間の連携や協調、理解が深められる、企業側の展示出資等のメリットが生まれる、実験動物研究者と技術者との相互交流ができる等の、言わば業界を挙げての実験動物界の活性化を目指してのことであると思っております。本大会においては、ただ単に同じ会期でそれぞれ別々に企画事業を行うのではなく、大会は1つという一致した認識の基に、合同での事業企画、合同での運営を目指しています。その上で会員の皆様ができるだけ多くのメリットが得られるような実効のある大会にしたいものと考えています。とは言え、実際の大会準備段階では、両組織の法人・非法人の違いによる税理会計の問題や、大会運営方法における両組織のこれまでの慣例の違いなど、双方が歩み寄らなければならない点など多々ありましたが、両組織に偏りや不利益が生じないようにするにはどうしたらいいのかを原点に据え、互いに忌憚無く議論して参りました。

その結果、合同大会開催として、より良い方向性を見出し、無事、開催に漕ぎ着けるところまで来ております。

最後に、本稿をお借りし、実技協では実験動物技術者の資格に関して検討を続けております。現在、(社)日動協において資格認定の労を執って頂いておりますが、難題である公的資格化に向けましても、これまで以上のご理解とご支援をお願い申し上げます。ご理解とご支援をお願い申し上げます。「実験動物技術者」という職種が固定されるにはまだまだ時間がかかると思いますが、生命科学技術の発展には実験動物技術者が欠かせない時代になっていることは言うまでもなく、そしてその評価も格段に高まっております。このことは、私たち技術者が協会や支部における活動を通して、それを咀嚼しながら各人が努力してきた成果であろうと思っております。今後、益々、実験動物技術者としての専門性が問われることになるかと思っております、これからも目標を見失うことなく実験動物技術者としての「自立」に向けた実効のある活動が重要になってくるものと思われまます。「日本実験動物科学技術2008」大会は、実験動物技術者の未来の方向性が見出せるような大会になればと願っています。実技協の発展には「ヒザを交えて気楽に」という設立時からの精神がこれからも大切だと思っております。会員相互のコミュニケーションがあってこそその実技協と想うからであります。

初夏の香りが漂う杜の都「仙台」に、どうぞ皆様の多数のご参加をお願い申し上げます。



(社)日本実験動物協会 副会長  
東京大学大学院農学生命科学研究科

吉川 泰弘

日動協の教育セミナーフォーラムとはなんだろうと思われる方がいるかも知れません。社団法人日本実験動物協会すなわち日動協にはいくつかの専門委員会がありますが、私が担当しているのはその中核の一つである教育・認定専門委員会です。実際には、実験動物技術者と指導員の教育並びに試験での認定などを行う役割を担っています。これらの行事としては通信教育とスクーリング、新人教育のための「日常の管理」研修、実験動物二級学科試験（高校生）、一級技術者向け白河研修、二級学科・実地試験、一級学科・実地試験、実技を含めた各論講義、指導員研修などがあり、そして今回の教育セミナーフォーラムがあります。教育セミナーフォーラムは、以前は東京のみで開催していましたが、ここ3年は関東と関西で開催するようになりました。その目的は実験動物技術者、指導員の教育および実験動物施設関係者の情報交換を目的として毎年テーマを選定しています。

今回のセミナーは、新しい法律への対応から見えてきた問題とい

うことで、企画は主に鍵山、八神の両委員を中心にテーマを選定していただきました。

動愛法の見直しの中で、動物実験の新しい法対応と基準が決まりました。この問題にどう対応したらよいかについて、基本的な考え方をこれまでに日動協のみならず、いろいろなところから情報をいただきました。約1年が経過し、実際に法律に対応してきた中でさまざまな課題が見えてきたわけです。そこで種々の立場の人が情報や課題を共有し、対応の仕方について議論する場が必要であると考えました。本日のプログラムにあるように異なった現場での対応とその問題点、あるいはよい解決法があれば紹介して欲しいという主旨です。

動物実験についての法・基準というものは鍵山先生からもお話を伺ったのですが、まず大枠が決められ、そこに基本姿勢という重要なことがらが散りばめられているということです。

その一つは自主管理という方式で、多様なスタイルに合わせて自己でルールを作るというかわり

教育セミナー フォーラム2008

に、自己責任を負うシステムになっています。誰かが全部決めてくれて、それに従えばそれでよいという代物ではないということです。動物実験は正当でかつ適正に行わなければなりません。Justificationです。それを実際に審査するのが動物実験委員会となります。これで済むわけではなく自己評価という項目が付け加わります。東大では実験実施者が自己評価するという対応を基本とします。今までは実験計画を作成し、終わったものを報告し、変更のある場合は変更届けをすればよかったのですが、これからは毎年、進捗状況、計画の実行性に関する報告をしなければなりません。部局

の委員会、全学委員会は報告を集計して評価するというシステムです。今年もそろそろ1年分が集められることになります。

もう一つは情報公開であり、動物実験の集計・自己評価した結果を公表します。これは透明性の確保をしなければならないということです。これは何を意味するかというと動物実験の正当性・適正であることの説明責任は、実は研究者側にあるとっているものであると思います。従来は情報開示請求があればその時に応えればよいとされてきましたが、そうではなくて自主管理では国民に説明して同意を取るのは研究者側の役割であるとして位置付けされている

ということではないかという気がします。

それと、現状では努力目標といってよいと思いますが、第三者評価があります。自分たちが決めたルール（組織・運営等）の検証と自己評価以外に客観的評価を行わなければならないということであり、自分たちで決めたルールを第三者が検証してゆくことが大事と考えています。

事例紹介と討議ということで研究所、総合大学、複合型研究所、民間、評価者などからこれまでの経験を話していただき、情報の共有化と問題解決のためのディスカッションができればよいと思います。

## テラーメイドは医薬だけではありません。

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整します。



**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](mailto: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



#### はじめに

動物実験の適正化には機関の自主的規制と自助努力が不可欠である。動物実験を機関が管理するうえで、機関長は船頭でありエンジンであらねばならない。舵取りは動物実験委員会である（ブリーダーでは動物実験委員会を実験動物福祉委員会とよぶ場合もある）。機関内規程は動物実験の自主管理を効率的・効果的に行うための設計図といえよう。

#### 機関内規程の策定

機関内規程は関連法令や所管省の指針に基づいて機関ごとに策定しなければならない。わが国の法令は基本的に実験従事者の資格や施設・設備の規格（ケージサイズや温・湿度等）に踏み込まず、到達目標（パフォーマンス・ゴール）だけを示している。すなわち、自主管理とは機関の専門家が自ら考え、実践するという他にない。

規程をどのように構築するか、ここにも課題がある。機関の動物実験に関する理念や責任体制を親規程で定め、実施者の資格や教育訓練、飼育環境条件といった具体的事項は細則等で定める直列的階層構造を多くの機関が採用した。一方、総合大学や大規模な研究機関では責任の一元化と権限委譲のあり方など、またブリーダーでは機軸となる飼養保管に動物実験の受託業務をどう接続させるかな

（財）実験動物中央研究所

鍵山 直子

ど、並列的階層構造についての課題がまだ残されているようである。これについては、次の演者に動物実験計画書の作成と審査という切り口からそれぞれの対応策を紹介していただく。

#### 規程の効率的・効果的運用

##### —実験計画の審査に関する経験—

運用面での課題には教育、自己点検などがあり、本セミナーの後半で議論される。日本学術会議は「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を策定するなかで、動物実験責任者である研究者が自ら率先して取り組まない限り動物福祉の実効は得られないと考えた。では、研究者の教育はどのようにして行なえば効率的・効果的であろうか。演者は実験計画の審査の場を日常的に活用している。実中研では「動物実験等に関する規程」（親規程）の下に委員会が細則「動物実験計画審査要領」（以下「審査要領」）を策定し、苦痛度検索のための実験処置コード表（以下、コード表）を添付した。コード表の作成にあたり研究所で行われている実験処置を洗い出し、それぞれの苦痛度（severity of pain/distress in the animal）を検討した。SCAWの苦痛判定基準のテーラーメイド版である。リストされた129種類の実験処置は、個体識別、保定、制限、身体検査（無麻酔）、身体検査（麻酔下）、採血・採材（無麻酔）、採血・採材（麻酔下）、投与（無麻酔）、投

教育セミナーフォーラム2008

与（麻酔下）、最終処分（無麻酔）、最終処分（麻酔下）、手術・移植、疾患モデル作製、薬理・毒性、腫瘍および感染・寄生の16項目に大括りした。疾患モデルに関しては、作製のための処置（手術など）と完成したモデルに発現する障害に分けて苦痛度を設定した。かくして一覧表が完成し、将来のデータベース化に備えてコード化も行った。実験計画書の記述例とコード表（部分）を末尾に示す。

演者が勤務した多国籍製薬企業では、実験動物の苦痛に対する評価の違いが前臨床試験のプロトコル共有化の足かせになっていた。われわれは実験処置ごとに苦痛度を細かく設定し、まず、他国の実験動物管理者に理解してもらった。結果として、彼らはプロジェクト会議でわれわれの力になってくれた。実中研においてはコード表を仲立ちに研究者と動物実験委員会の対話が容易になり、動物実験責任者に対する個別具体的な助言もしやすくなった。動物実験委員会の委員に対する教育の機会としても役立っている。

おわりに

規程の並列的階層構造に課題が残されていると述べた。仮に規程ができて、そのスムーズな運用のためには何らかのインターフェイスが必要になるであろう。このようなインターフェイスを実験動物学者と *in vivo science* 研究者のコラボレーションによって創出する、こんな初夢を見た。

実験計画書の記述例

〇〇病モデルの作製

1. 耳パンチ法により個体識別（B:01-03）を施し、体重測定する（B:04-01）。
2. 感染材料を腹腔内（B:08-11）、またはイソフルラン麻酔下で脳内投与する（C:09-05）。
3. 腹腔内投与群は75日間、脳内投与群は最長720日間観察する。体重減少、歩行異常、沈うつなど、〇〇病特有の症状（D:13-〇）が見られた個体について人道的エンドポイントを適用し、麻酔下断頭による安楽死処置を施す（B:11-03）。
4. 中枢神経系、脾臓、腸間膜リンパ節、膵臓を採取し、病理検査を実施する。

本実験の苦痛度

B C **D** E

実験処置コード表（部分）

分類	処置	苦痛度	コード番号
手術・移植 12	気管内挿管	B	12-01
	カテーテル／ポンプ留置	C	12-02
	動脈内カニューレーション	C	12-03
	静脈内カニューレーション	C	12-04
	脳内カニューレーション	C	12-05
	バルーンカテーテル	C	12-06
	動脈結紮（深部）	C	12-07
	静脈結紮（深部）	C	12-08
	精管結紮	C	12-09
	卵管結紮	C	12-10
	採卵	C	12-11
	胚移植	C	12-12
	卵巣移植	C	12-13
	精巣内細胞移植	C	12-14
	皮下移植	B	12-15
	静脈内移植	B	12-16
	腹腔内移植	B	12-17
	臓器内移植	C	12-18
	臓器移植	D	12-19
	X線照射（骨髄の機能破壊）	D	12-20
	X線照射（免疫抑制）	C	12-21
	テレメトリー埋込み	C	12-22
	電極埋込み	C	12-23
	電気刺激	B	12-24
	帝王切開	C	12-25
	新生子蘇生	B	12-26
	人工哺育／里子	B	12-27
モデル作製 13	（最大限の病態が得られることを前提とする）		
	心筋梗塞・虚血	D	13-01
	脳梗塞・虚血	D	13-02
	脊髄損傷	D	13-03
	末梢神経損傷	D	13-04
	末梢神経変性	D	13-05
	パーキンソン病	D	13-06
	認知症	C	13-07
	自己免疫疾患	D	13-08
	肥満	C	13-09
	糖尿病	D	13-10
	高血圧症（脳卒中モデルを含む）	D	13-11
	筋ジストロフィー	D	13-12
	嘔吐	C	13-13
	担がん	D	13-14
プリオン病	D	13-15	

## 日本のBSEの感染源について

### —代用乳の可能性—

東京大学大学院  
農学生命科学研究科  
教授 吉川 泰弘

#### はじめに

牛海綿状脳症（BSE）は1986年に英国で発見され、1988年にBSEという名前で国際機関（国際獣疫事務局：OIE）に報告されている。この新しいプリオン病が認知されてから既に20年が経過したことになる。英国でのBSE牛の摘発は1992～93年がピークで、公式発表では18万頭を越える感染牛が出たとされている。早い段階で疫学的に原因が肉骨粉（獣脂かすを含む）であることが明らかにされ、その後の対策も適切であったため英国国内では収束する傾向が見られた。しかし、余った肉骨粉が欧州を中心に国外に輸出された結果、汚染はEUに広がった。EUの汚染ピークは1995～96年であり、飼料規制等により陽性牛の摘発は2002～03年をピークに欧州でも収束傾向にある。

1990年EUが英国から肉骨粉の輸入を禁止した後、英国の肉骨粉は東欧、アジア、米大陸などに輸出先が変更された。また欧州の汚染された肉骨粉も、その後東欧、アジア、米大陸などに輸出された。第三国グループでは2000年以後にBSE牛の摘発がはじまり、現在、世界25カ国で約19万頭の感染牛が発見されている。

#### BSEの侵入ルート

わが国へBSEが侵入した可能性は以下の3つのシナリオ（汚染牛、汚染肉骨粉、汚染獣脂）が考えられる。生体牛は英国からリスクの高かった時期に3回輸入され（5頭、9頭、19頭が関東、関東、九州に輸入、それぞれの地域でレンダリングされ、飼料に利用された）、またドイツからは16頭が北海道に輸入された。アメリカ、カナダからは毎年乳牛数百頭が、2003年BSE牛が両国で発見されるまで輸入され続けた。しかし、輸入牛の汚染の可能性、年齢と廃用までの期間を考慮すると、ドイツ、米国、カナダから輸入した牛がBSEに汚染していて、わが国の流行の原因となった可能性は極めて低い。

肉骨粉は1987年から、断続的に大量にイタリアから輸入されている（総量55,930 t）。イタリアの肉骨粉は1998年までは不十分な加圧と加熱しか施されていなかったが、1998年以降は肉骨粉の製法を変えて感染価を低減させるような措置（133℃、3気圧、20分）がとられている。デンマークからは1999年以後、2001年10月に肉骨粉の輸入を法律で禁止するまで30,500 t 輸入されたが、これらの肉骨粉は感染価を低減させる新製法によるものであった。また、ドイツ、ロシアからの少量の輸入がある。他に香港から英国の肉骨

粉が迂回して輸入された可能性も否定できない（1994年240 t）。しかし、いずれのケースも直接、北海道にこれらの肉骨粉が輸入されたという記録はない。

動物性油脂の輸入によるBSE病原体の国内導入の可能性は1994年から2000年の間に関東と九州へ輸入されたオランダ産の動物性油脂（粉末油脂）1,245tと、1989年に輸入されたスイス産（輸入港は不明）の動物性油脂22tである。

#### 国内暴露と増幅の可能性

2007年10月までに、BSE検査で33頭の陽性例が摘発された。その大半である26例が北海道生まれであり、北海道及びその他の地域で摘発されている。北海道での流行は1995年から1996年生まれの子牛と1999年から2001年の出生の子牛に大別される。1999年～2001年生まれの汚染群（30例目は2001年6月生まれ、32例目は2001年8月生まれ）での摘発は現在も続いており、その規模は1995、1996年生まれの汚染を上回る可能性も考えられる。

現在摘発されている北海道生まれのBSE牛群は、2001年8月生まれの個体が最新のものである。2001年10月以後にとられた、さまざまなリスク管理措置とその遵守によるBSEの増幅の低減、あるいは増幅の阻止の効果を科学的に評価することは、現時点ではBSEの潜伏期の

長さから考えるとまだ難しい。しかし、2002年以後の生まれ群は、全国ではすでに約410万頭（ホルスタイン雄、30万頭×4年＝120万頭、交雑牛雌雄、35万頭×4年＝140万頭、黒毛和牛50万頭×3年＝150万頭）が検査されたと思われるが、陽性例は摘発されていない。また乳牛（ホルスタイン種雌）では約41万頭（2002年生まれ17万頭、2003年生まれ14万頭、2004年生まれ10万頭、合計41万頭）が検査されたと思われるが、陰性である。このことから管理措置が有効に働いた可能性も推測される。

わが国のBSEの流行パターンは英国のような高度汚染国とは異なり、またアイルランド、フランス、スイスなどの中等度汚染国の汚染規模に比べて極めて低い。他方、ヨーロッパの低汚染国では、わが国のような規模の疫学調査は行われておらず、モデルとして不十分な情報しか得られていない。これまで得られたわが国のBSE検査データから推定される流行パターンから、日本におけるBSEの流行の特性は以下のように考えられる。

- ①ヨーロッパに比べて汚染規模が比較的小さい。
- ②地理的偏りがあること（北海道を中心に汚染が進んだ：国内増幅の可能性）。
- ③ヨーロッパと同様、乳牛を中心に汚染が進んだ。
- ④地域的、経時的にみて、不連続に散発的流行という形をとったことが示唆される。これまでのデータから、北海道以外では国内増幅は起こらなかった可能性が強い。
- ⑤1996年後半生まれから1998年生まれまで汚染がないことを考慮すると、この間、海外からのリ

スク因子の侵入はなかった可能性が考えられる。

- ⑥非定型例は今回のBSEの流行とは直接関連しないものと考え、排除する。

わが国のBSEの流行を、とられた管理措置の時期、侵入リスクの時期、流行の地域特性などの違いにより、群別にして考えることが適切と思われる（A～D群）。

わが国のBSE流行特性を考慮し、北海道のホルスタイン雌群に限定し、サーベイランス及びスクリーニングで陽性になった個体（あるいは2001年前に検査していれば陽性になった個体を補正して）を対象にブレA群からC群までのBSE陽性率を考えると以下ようになる。北海道では全国の半数の乳牛を繁殖・飼育している。

- ①1995年前半以前の生まれで2006年12月までに検査された群（2001年10月からの健康と畜牛、2004年からの死亡牛検査で検査された頭数）は生存曲線から予測すると（2001年当時6歳以上であり、2006年に12歳以上で生存してい

る頭数を引いたもの、すなわち6歳から11歳の健康と畜牛数（6万1千頭）と8歳から11歳の死亡牛（1万2千頭）の和と考えられる。約7万3千頭（当時の飼育数は2004年の1割増しとして8万頭）、北海道はその半分として4万頭検査し、陽性牛は摘発されなかった。

- ②1995年後半から1996年前半生まれ群（北海道A群）に関しては当時の出生数約33万頭であるが、生存曲線から2006年現在まだ11歳以上で約3万頭生存と考えられるので、30万頭が対象となった。しかし2歳までの死亡数4万頭は対象とならなかったはずだから、26万頭となり、北海道はその半分として約13万頭で13～16頭陽性と考えられる。実際には5歳から10歳までの個体をと畜場で検査し（9万4千頭）、死亡牛は7歳から10歳まで検査（1万9千頭）したので11万頭。北海道はこの半分で5万5千頭検査し10頭摘発。
- ③1997、1998年の出生群は2年間で66万頭であるが、現在9歳で生存

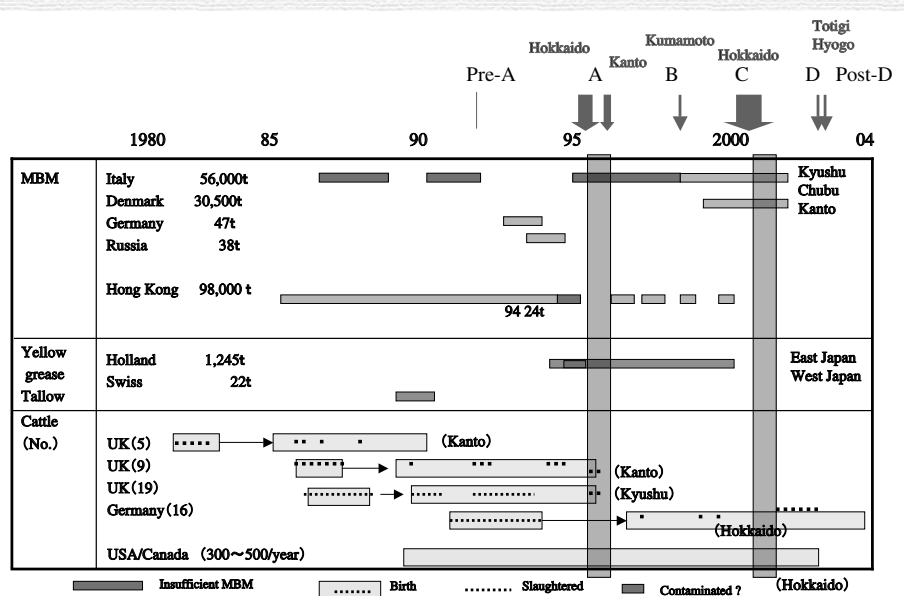


図1 わが国へのBSE侵入リスク

している数は約3万頭、8歳では4万3千頭、合計約7万3千頭生存している。検査頭数58万頭のうち2歳までの死亡は検査されない(2歳までの死亡数年間4万頭の2年分8万頭)50万頭となる。北海道はその半分として25万頭で陽性牛は摘発されていない。

④1999年後半から2001年前半までには、約60万頭が出生した。このうち生存数は(7歳での生存数6万8千頭、6歳以上10万5千頭)約18万頭、2歳以下の死亡数は8万頭として、34万頭が検査されたと考えられる。北海道はこの半分として17万頭で、すでに15頭が陽性牛として摘発されている。統計処理(この4群が同一群の偏りか、別の群と考えるべきか?)では、この4群は同一のものではない可能性が示唆された。このことから以下のことが推定される。

- ①ブレA群とA群が異なるとすれば、北海道のA群の汚染は1995年後半から96年前半にかけ、突発的に生じた可能性が示唆される(この時期に北海道に汚染源が導入された可能性が高い。原因としては代用乳、肉骨粉を含む人工乳、サプリメントが考えられる)。
- ②A群(1995年後半と1996年前半)とポストA群(1997年、1998年生まれ)が異なる群とすれば、A群の汚染のあと北海道には連続的に汚染は導入されなかったことを示唆している。これは国内、及び海外からの新たな汚染源が侵入しなかったことを示している。
- ③ポストA群とC群(1999年から2001年うまれ)が異なる群とす

れば、この時期に北海道に再び汚染が導入されたか、あるいはA群の国内増幅による可能性が考えられる。ポストA群で汚染がないこと、A群とC群で発生地域に一部重複が見られること、国内増幅と考えればBSEの潜伏期に比較的合致していること等を考えると、C群はA群の国内増幅の可能性が高いと考えられる。

## BSE汚染の原因は

C群がA群の国内増幅の結果とかがえれば、最大の問題はA群の汚染がどのようにして起こったかである。1995年12月から1996年8月に生まれたA群(北海道及び関東)はいずれも雌ホルスタイン種で、C群の生まれがばらついているのに対し、非常に限局した時期に生まれが集中している。A群の発生の原因については以下のように考えられる。

- ①ブレA群としての長崎の症例(24例目、非定型)は、異常プリオン蛋白の糖化パターンも異なり、高齢の雌黒毛和種であり、地域

的にも関連しないことから、孤発型の可能性が高く、北海道・関東のA群とは直接関係しない。

- ②この時期(1995、1996年)、北海道に直接汚染を引き起こした海外からのリスク因子(英国・欧州の成体牛、輸入肉骨粉など)の侵入は、代用乳(オランダ産動物性油脂)を除くと、ほかの可能性は極めて低い。
- ③関東、北海道のA群を同一原因と考えると代用乳汚染の可能性が考えやすい。特にケースコントロール研究によれば、当時の北海道でのオランダ製動物性油脂由来代用乳のシェアは30%であり、BSE陽性牛が全て当該代用乳を飲んでいただけという事実は、極めて高い統計学的有意性を示している。しかし、この可能性はオランダの疫学調査結果、EFSAのリスク評価のもととなった実験結果と相容れない側面を持つ。またオランダ動物性油脂の1ロット(可能性としては1ロットの汚染でも説明は可能)が汚

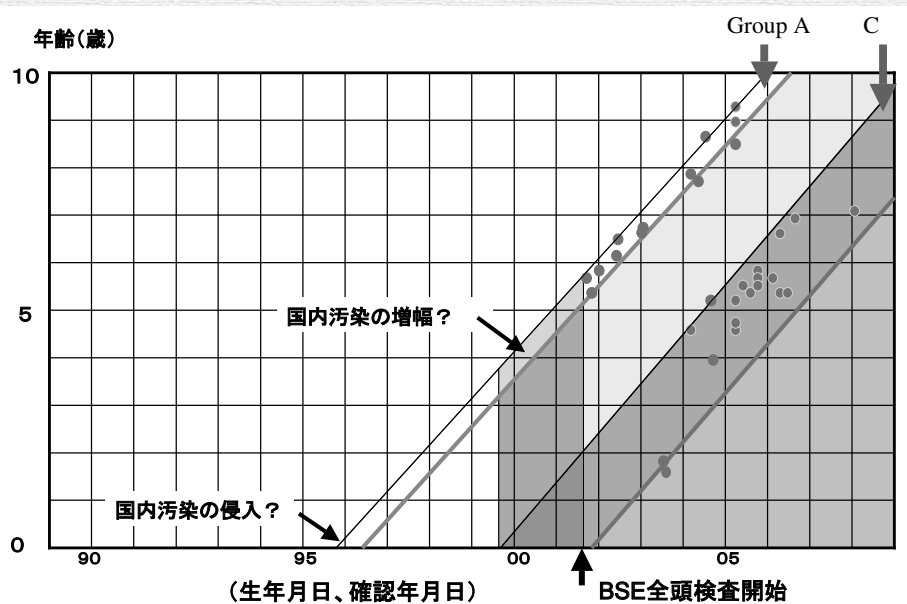


図2 BSE陽性牛の生年月日と年齢  
(データは2007年11月まで記載)

染していたとすれば、当該代用乳が使用された東北、中部で陽性例がみられなかったという、地理的偏りなどを説明するのにやや困難な点が残る。

- ④ 関東のA群の汚染は英国から輸入した乳牛のレンダリング（1995年10月）後の飼料への利用による可能性も否定できない。イタリアからの肉骨粉の輸入は、関東では1996年11月となっており、A群流行の原因とは考えられない。また、代用乳以外には関東の3例に直接関連した飼料は見られない。農家での自家調整による添加肉骨粉（サプリメント）の使用に関しては、これらの農家では否定されている。
- ⑤ 1995年以前（プレA群）に北海道での汚染があった可能性は極めて低いので、A群の汚染に1995年4月から肉骨粉（供給源は北海道のレンダリング工場であることが明らかになった）を利用したK工場の製造した飼料が関連した可能性は低い。また、この時期に、直接北海道に汚染肉骨粉が海外から輸入された記録はない。
- ⑥ 動物性油脂に含まれる不溶性不純物中の蛋白は少量であるが、オランダでは当時、脳・脊髄等の組織もレンダリングの原料として用いられていたこと、レンダリングによる不活化効果が低いこと、動物性油脂の利用がほぼ牛に限られていたこと、などから代用乳の対象となる幼牛では腸管での蛋白透過性が高いことを考慮すると、当該代用乳のリスクは無視できない。
- ⑦ A群に共通する唯一の飼料として代用乳が利用されていること、A群陽性牛の生まれ月が限局してお

り、オランダの第2ロットで作成された代用乳の販売時期にほぼ一致していること、肉骨粉等の海外からの輸入が北海道にはないこと、英国からの輸入牛の汚染（九州、関東）では北海道の汚染は説明できないことなどを考慮すると、A群の流行はオランダ産の粉末油脂の汚染による可能性が示唆される。一方、当該時期に関東でと畜された英国産乳牛（1頭）の動物性油脂中の不溶性蛋白質が原因となった可能性は、A群の汚染規模から考えると、1頭の汚染でA群すべての汚染を説明することは困難であり、その可能性は低いと考えられる。

## 残る問題

オランダの動物性油脂由来の代用乳がA群汚染の原因であるという仮説を取り入れた場合でも、説明が困難な問題が残る。それはプリオンが蛋白質であり、動物性油脂に含まれる蛋白質は肉骨粉に含まれる蛋白質に比べ非常に少なく、オランダ

の1ロットで説明するには、当時オランダで非常に多数のBSE牛が出ていなければならないことになる。

実際ウシ1頭から得られる肉骨粉は約65kgであり、そのうち蛋白量は50.4%と報告されている。したがって、肉骨粉中の蛋白重量は32.8kgである。一方、動物性油脂は59kg製造される。そのうち45.5kgは、ファンシータローで、プリオンを含む可能性は極めて低い。他方、イエローグリースは13.5kg製造される。イエローグリースの精製後の最終製品では、当時のオランダの最悪シナリオを採用しても不溶性不純物は0.5%で67g、蛋白量は50%として33gと考えられる。プリオンは蛋白量に比例して感染価が分配されると考えられるので、動物性油脂の感染価は肉骨粉の約1000分の1である。レンダリングによる感染価の低下（10分の1）、動物性油脂の代用乳への利用効率等で補正しても、50～80頭の末期BSE牛が、当時輸出された粉末油脂の1ロットに含まれていなければならないこと

Amplification rate :  $R = \text{Infectivity} \times (X) \times (Y) \times (Z)$

Reduction index by SRM removal (X) : no SRM removal → 1  
 Reduction index by rendering (Y) : regular rendering → 0.1  
 Reduction index by feed ban (Z) : cross contamination → 0.005



500kg cattle → 4160 CoID<sub>50</sub>  
 Brain, spinal cord, ganglia 750g 3750 CoID<sub>50</sub>

Infectivity of prion is directly proportionate to protein quantity

65kg MBM	protein quantity: 50.4±3.3%=32.8kg	3750 × $\frac{32.8}{32.9}$ = 3739
59kg Fancy tallow (fat)	45.5kg	0
13.5kg YG	protein quantity	
	Coarse YG Impurity 1.5%=0.2kg	
	Protein 50% 0.1kg	
	Final YG Impurity 0.5%=67g	
	Protein 50% 33g	3750 × $\frac{0.033}{32.9}$ = 3.8

SRM(X) Rendering (Y) Feed ban (Z)  
 Amplification rate of MBM (MBM.R) = 3739 × 1 × 0.1 × 0.0055 = 2.01 2.01 head of cattle

SRM(x) Rendering (Y) Milk utility (Z)  
 Amplification rate of milk replacer (MR.R) = 3.8 × 1 × 0.1 × 0.97 = 0.37 0.3 head of cattle

図3 代用乳の感染価

になる。この仮説は、オランダの疫学結果とは大きく異なり、また残りの肉骨粉をオランダで利用したと考えると、その後のオランダのBSE陽性牛の発生規模を説明できない。

動物性油脂に含まれる不溶性不純物、及びロットの不均一性、あるいは新生牛の腸管からの蛋白の吸収特性など、これまで明らかにされていない因子の寄与が解明されないと、今回の原因究明の結果を単純に主張するわけには行かない。その意味では、今回の結論は必要条件を満たしたが、十分条件としては満たしていないといえる。

#### おわりに

疫学的に原因を究明するにはいくつかのアプローチがある。前回の調査では仮説・検証のほかケースコントロール研究、リスクシナリオモ

デルに基づく発生と予測などを試みた。しかし確認頭数が少なかったため（当時7頭が確認されていた）、原因を特定することは困難であった。リスクシナリオモデルは、我が国のウシの品種、地域特性その他の特性を捨象した一般化モデルであるため、当時から北海道の汚染を説明することが困難であった。しかし、その後のBSEの確認、国内での暴露・増幅を予測し、パニックを避けることが出来た点では有効であった。またケースコントロール研究ではケースの数が少なく原因を特定するにいたらなかった。仮説・検証も、十分な疫学データが不足していたため、一般論的な検証をすることにまとった。

今回、再度ケースコントロール研究と仮説・検証方式で原因究明を行った。トレーサビリティ制の導入、

個体識別の整備、データの一括管理システムなどにより、またBSE確認数が30頭を超え、ケースとコントロールに有意な差を確認することが出来た。仮説・検証では因果関係を含め記述疫学に近いアプローチと、牛群に時系列・地域別の差別化を行い、一般解でなく特殊解を解く方式で分析した。リスクシナリオはトップダウン方式であり予測には有効であるが直接の原因解明には結びつかない、またケースコントロール研究はデータに基づくボトムアップ方式で統計的検証が可能であるが、可能性の示唆に終わる。仮説検証に基づく原因究明は特殊解をとく方式であり、因果関係を明らかにできる可能性があるが、主観や虚偽の回答から受ける影響を排除できない。疫学調査を通じて、それぞれのツールの弱点を理解することができた。

より広く、より深く、  
皆様と共に進む  
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、当事業のバイオニアとして永年に亘って事業を展開して参りました。これからは弊社の基礎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。これからも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薬、生命科学、食品、実験動物関連などに独自の人脈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任せ致します。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。当社の人脈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(設)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

シリーズ連載 ②

# 動物塚考

## 動物実験と実験動物慰霊碑

東海大学医用生体工学科  
教授 依田賢太郎

前号において説明したように、動物塚は使役動物、食用動物および神格化動物のために建立されるが、本号では使役動物の一種である実験動物の慰霊碑を取り上げる。

西欧における動物実験の歴史は古く、アリストテレスやガレノスの時代にまで遡ることができるが、日本においては、十六世紀の南蛮医学や十七世紀の紅毛医学の導入により断片的に動物実験が行われるようになった。山脇東洋は人体解剖（1754年）に先立ち、カワウソの解剖を行ったとされる。麻田剛立によるタヌキ、カワウソ、キツネ、ネコ、イヌの解剖（1772-73年）、花岡清州による全身麻酔乳癌手術（1804年）に先立つネコを用いた実験、伏屋素狄によるサル、カワウソ、ネコ、ネズミ、ブタ、ウシ、カエル、イヌなどの解剖（1805年）、三谷公器によるウマ、シカ、ウシ、イノシシ、ネコ、ネズミ、スッポン、マムシなどの解剖（1813年）、医学所における解剖実習でのイヌ、ネコの使用（1863年）などが報告されている。この間に杉田玄白らによるオランダの解剖図譜「ターフル・アナトミア」が翻訳された（1774年）。しかし、動物実験が本格的に実施されるようになったのは、1869年の太政官布告によって西洋医学が主流になってからのことである。そして、長興によ

る牛痘苗製造の成功（1873年）、北里らによるニワトリへのコレラ菌の感染実験（1885年）、北里による抗毒素発見（1890）、秦によるペスト血清療法実用化のための動物実験（1898）、日本住血吸虫の病原体発見や感染経路解明のために行われた桂田によるネコの解剖実験（1904年）や藤波らによるウシを用いた感染実験（1909年）、山極らによるウサギを用いたタール発癌実験（1915年）などの研究が活発に行われた<sup>注1)</sup>。

### 実験動物慰霊碑

日本の動物実験を行う施設には実験動物慰霊（供養）碑が設置され、慰霊祭が行われている。現存する実験動物慰霊碑が建立されたのは大正になってからであり、旧東京帝大附置伝染病研究所に「家畜群霊塔」（東京都港区白金台、東大医科学研究所）が1914年に建立された。また、旧陸軍獣医学校（東京都世田谷区代沢）において教育研究の犠牲になった動物および戦場に倒れた軍用動物のために1928年に建立された「動物慰霊碑」（東京都墨田区両国、回向院に移設）がある。他に、医学実験のための動物慰霊碑としては慶應義塾大学医学部教授加藤元一らによって1937年に建立された「蝦蟇塚」（東京都新宿区四谷、笹寺）や旧満州医大細菌学教授北野政治により1941

年に建立された「群霊碑」（瀋陽市、中国医科大学）、畜産研究のための動物慰霊碑として1942年建立の「畜魂碑」（鹿児島市中山町、動物衛生研究所九州支所）や1948年建立の「畜霊碑」（北海道大学）などがある。しかし、医学所の流れを汲む東京大学にも桂田の所属していた京都大学にも明治時代に動物慰霊碑が建立された形跡は残されていない。人体の解剖に供された人々の供養碑（例えば、京都市中京区誓願寺墓地にある「解剖供養碑」）や墓（例えば、一関市にある「豊吉の墓」）は江戸時代から建立されているが、江戸から明治にかけて建立された実験動物の慰霊碑は確認されていない。犠牲になった動物の慰霊碑は江戸時代から多数建立されている（例えば、下呂市上上呂にある「鹿供養塚」など）し、軍用動物の慰霊碑も明治時代に建立されている（例えば、東京都渋谷区恵比寿、台雲寺にある「日清戦役軍馬碑」など）ので、確認されていないだけで、やがて発見されるかもしれない（ご存知の方はご教示下さい）。

昭和40年代になって動物実験の行われる施設のほとんど全てで実験動物慰霊祭や実験動物慰霊碑の建立が盛んになったのには、何かのきつ



図1 「家畜群霊塔」（東京都港区、旧東京帝大附置伝染病研究所）





かけがあったものと考えられる。その要因の一つは1973年に成立した「動物の保護及び管理に関する法律」とそれに伴った動物愛護週間における各種行事の活性化があると考えられる。また、時を同じくして各大学などに本格的な実験動物施設が開設されたことがもう一つの要因であろう。ちなみに各大学医学部などにおける動物慰霊碑の建立年は以下のようになっている：京都大1972年、京都薬科大1973年、大阪市大1974年、東北大1975年、岐阜大1976年、山梨大1977年、東海大1977年、滋賀医大1978年、鹿児島大1981年、高知医大1981年、香川医大1982年、弘前大1984年、東京農工大1984年、愛媛大1984年、長崎大1984年、三重大学1985年、名古屋市大1988年、秋田大1991年。

碑文などから推定される実験動物慰霊碑の建立の動機は、犠牲になった動物の慰霊・供養、犠牲になった生類への追悼、犠牲になった動物への感謝、動物の生命を無駄にしないという表明、いのちを絶ったことの贖罪などとなっている。参考までに具体例として二つの碑文を挙げる。

①吉田富三博士建立の「シロネズミの碑」：「アゾ色素肝癌、吉田肉腫、腹水肝癌などの研究に手をかけて

その命を絶ちたるシロネズミの数知れず、不有会員はみな心の奥にシロネズミのあの赤い目の色を抱く。モルモット、ウサギ、ハツカネズミのほか鳥の類まで手にかけてる命への思いは同じ、ふと現れてまた消えて行きたるこれら物言わぬ生類の幻の命も命に変わりあるべしとは思はず、あはれ生ある者の命よと念じて此碑を建つ  
昭和四十八年秋 不有会 代表  
古希 吉田富三 識す」

②三重大学医学部建立の「実験動物慰霊碑」：「生きる営みを援助する業にたずさわる私達は自らの手であえてあなたの生を断たざるを得ませんでした。『医学の進歩のため』のみでは許されない贖罪をこの地に求め、碑に印します。安らかに眠らんことを」とそれぞれ刻まれている。

各実験施設の碑前で行われる慰霊祭では、僧侶などを招いての供養や慰霊の儀礼が行われてきたが、近年、宗教色が排除される傾向があり、動物愛護意識の向上、動物実験の意義、動物実験のあり方、4つのR、実験指針、実験統計、実験の成果などの確認といったものに行事内容が変化している。実験動物慰霊碑の建立や慰霊祭の開催は犠牲になった動物のために必要なものではなく、実験に関与した人間のためのものであるのは明らかである。このことに関連して専門家に対して実施した動物実験に関するアンケート結果のなかに、注目すべきことがあった<sup>注1)</sup>。それは動物実験を行うに際して71%の人が何らかの罪悪感・抵抗感を持つと回答したことである。そして、その感情の処理として供養を選択する人が多かった（供養41%、気

分転換19%、懺悔8%、お清め2%、その他28%など）。長い日本の歴史のなかで、人と動物の関係や動物観には変遷があったが、すべての文化や宗教の原点において通底する価値観として、生命の尊さと動物との共生の肯定がある。二十一世紀に入り、ゲノムやITの時代となっても日本人の深層心理の中に日本人固有の伝統的観念や意識が存在しているものと考えられる。人も動物も自然の一部であって、人と連続的な生命体である動物に苦痛を与えたり、そのいのちを断ったりすることには、うしろめたさが伴う。うしろめたさの多少は動物の種類、実験内容、実験者の個人差によって異なるが、その罪責感を堅持することこそが人間の理性であり、感性であろう。慰霊碑の建立や慰霊祭の実施は罪責感を稀釈するものとしてではなく、確認するものでありたい。犠牲動物への感謝の表明はうしろめたさの稀釈に結びつき、贖罪の表明はうしろめたさの確認に結びつく傾向がある。また、それらに宗教性があるとなかろうと実験者個人の心の問題であり、部外者とは全く関わりのないことであることは銘記されなければならない。科学の進歩に伴って、供養、供養の儀礼は形骸化し、やがて人間社会から消滅したとしても、うしろめたさが人間の心から消失することはないであろう。

## 外国における動物塚

日本以外で実験動物慰霊祭が行われ、慰霊碑が建立されるのは韓国と中国である。欧米のキリスト教社会では、ペットの墓を除いて、動物塚は建立されない。

韓国では1929年頃より慰霊祭が



図2 「シロネズミの碑」(東京都文京区、吉祥寺)

行われてきたが、中国では2004年からである。日本による韓国併合が1910年に行われているので、韓国での慰霊碑の建立が独自の文化によるものか、日本の影響があったものかを検証する必要がある（韓国での実験動物慰霊碑の建立の経緯をご存知の方はご教示下さい）。韓国にはそのような風習を生み出したり、受容したりする土壤があったからである。李朝が儒教を国教とする以前には仏教が普及していたので殺生戒が意味を持っていた。さらに、李朝時代の律令による身分制度設定に伴い、「白丁」と呼ばれる被差別民が牛などの屠畜に携わるようになり、中世ヨーロッパの皮剥人、インドや日本の屠畜人にみられたような動物の屠畜解体作業を蔑視する土壤が醸成された。その結果、彼らには精神的救済処置が求められ、輪廻転生に基づく仏教的儀礼が用意された。また、日本ほど一般的ではないが、現代でも韓国の動物園で動物慰霊祭が行われるので、実験動物の慰霊は決して奇妙な現象ではない。

一神教のユダヤ教、キリスト教、イスラム教などの社会では、人間に動物を与えた神に対して感謝する供犠が行われてきたが、日本のように動物に対して行う供養、慰霊といった儀礼は行われない。

欧米のキリスト教社会では、絶対的な人格神を信仰していて、聖書創世記にあるように人間は神のかたち似せて造られ、神が創造した動物を神の委託を受けて管理し、人間の必要のために動物を利用することが神によって許されていると考えられている。すなわち、日本人のような人と動物との連続的動物観とは異なり、人と動物との断続的動物観を持

っている。したがって、生活の必要から動物を殺すことも倫理的問題を惹起しない。神の前に罪人である人間はキリストの十字架と復活によってのみ罪から解放され、復活の霊体を得て永遠の命に与ることができるとの信仰をもっている。聖書には動物の霊や全ての被造物の救いについての記載があるが、人間の霊しか認めないのがキリスト教の伝統であって、動物の慰霊という発想はない。むしろ、動物の慰霊碑の建立は偶像崇拜として厳しく戒められている。ただし、動物を愛護することは聖書の教えるところであり、聖フランチェスコ、シュバイツァーを含め、多くのクリスチャンが実践してきたことである。イギリスの動物虐待防止同盟の設立趣意書を起草したアーサー・ブルーム、日本の動物虐待防止会の設立者広井辰太郎、日本人道会の設立者新戸部稲造、バーネトはいずれもクリスチャンであった。カナダのグエフル大学に動物実験碑があるが、慰霊などの宗教的要素はない。キリスト教以前には動物を神聖視することがあった。ミネルバのフクロウやポセイドンのイルカはその例である。

中東のイスラム教社会では、アッラーの造られた動物は大切に扱う必要があると考えられていて、ペットを飼うことも問題である。イヌは清めた手を舐めて汚すので近づけない。キリスト教社会と同様に動物の慰霊碑を建立するという発想はない。イスラム以前のエジプトでは、さまざまな動物が神々の化身として神聖化され、おびただしい数のネコ、タカ、ワニなどのミイラが作られた。

多神教のアジア諸国では、仏教、ヒンズー教、儒教、道教などの相対

的な諸仏や神々が信仰の対象となっているが、日本の動物塚に相当するものは前述の韓国と中国の実験動物慰霊碑の他にはみられない。韓国には、実験動物慰霊塔（ソウル、食品薬品安全庁）など数箇所の実験の犠牲になった動物のための慰霊碑があり、中国には、2004年に建立された実験動物慰霊碑（北京市、中国医学科学院動物研究所）がある。また、アジア諸国には、日本の植民地政策との関連で第二次世界大戦後に日本人によって建立された戦没軍馬のための馬魂碑（ミャンマー、イエウエイ、日本人墓地）、動物慰霊碑（タイ、カンチャナブリ、平和祈念公園）、戦没軍馬の碑（フィリピン、ルソン島、バグサンハン）などがあり、元食肉工場の跡地に建立された獣魂碑（台湾、嘉義市、博愛公園）もある。

代表的なアジアの宗教と動物塚の関連を概略すると以下のようなになる。インドの仏教では、死により靈魂は肉体を離れ、中陰を経て、解脱した人の靈魂は成仏し、解脱していない人の靈魂は六道を輪廻転生する。転生した靈魂は畜生界で人間以外の動物に生まれ変わることもありえるので、五戒の一つである不殺生が意味を持つことになる。靈魂のない肉体は単なる物体であるから焼いて捨てられ、墓は造られない。靈魂は中陰の期間しか単独では存在しないので、慰霊碑を造ることはない。むしろ、一切衆生の救済のために説かれた法の実践としての四無量の慈・悲に関連して生きものを苦しめたり、殺生をしたりしないことが尊ばれる。殺生をしないことは八正道の一つとして位置付けられる。中国の儒教では、死により魂は魄と分離してそれぞれ天上と地下に行くこと



になる。そこで、呪術的な招魂再生の儀礼により魂を呼び戻して魄と一体化させるといふ教理が成立する。したがって、儒教では祖霊信仰が重要となり、孝が尊ばれる。そこで、葬儀、墓、供養という概念が発生した。しかし儒教では、人間だけに霊を認め、自然のままの動物的状态からの脱出、すなわち、人為的世界を尊ぶ人間中心的傾向から、動物は低い存在とみなされ、動物の慰霊とは結びつかない。日本の神道では、動物の死体や血は穢れたものとされ、浄が必要であり、また、霊は崇るとされてお祓いが行われた。

日本の社会には、古来のトーテミズム、アニミズム、神道、道教、仏教、儒教などが深く入り混じって存在している上、豊かな自然と気候に恵まれているので、インド、中国、韓国、中東、欧米などとは異なった特異な動物観が形成されているものと考えられる。動物慰霊祭や動物塚の建立は、縄文時代からの風習に、道教の自然主義思想や神仙思想、神道の鎮魂思想、仏教の殺生戒や慈悲思想、儒教の祖霊信仰などが習合し、さらに、自身が命を持つ人間として命あるものへの本能的畏怖の念などが複雑に絡み合った儀礼である。日本では、古代から食用や素材用として動物を利用してきたが、動物を殺すことに対する相克を解決する方策として、薬食い、放生会、施餓鬼会、神仏習合の畜生成仏思想、草木国土悉皆成仏という万物不二の天台本覚思想、念仏により成仏する反転思想、山達根本之巻などの特許状といった様々な宗教的救済処置が生まれた。

動物実験に携わる科学者が、実験動物の碑を建立したり、慰霊祭に参加したりするのは単に実験動物の科

学的価値、生命の尊厳、社会状況などの認識からだけではなく、前述の日本人の深層心理に存在する日本人固有の伝統的観念や意識にも由来するものと考えられる。

### 動物観の変化

動物塚の建立には日本人の動物観が深く関与しているが、欧米と日本の双方において動物観に変化が起こりつつある。欧米においては、科学的思考と科学的知識の蓄積がなされ、動物に対する自然科学的研究に著しい発展があった。それらは多くの啓蒙的な著作、ダーウインの『種の起源』、ユクスキュルの『生物から見た世界』、ローレンツの『ソロモンの指輪』、モノーの『偶然と必然』などにより一般社会に拡散し、文化の面でもフレイザーの『金枝篇』、レヴィ=ストロースの『野生の思考』、バレリーの『精神の危機』、バタイユの『呪われた部分』などによって西欧思想の相対化が促進された。さらには、動物愛護、動物の権利、環境倫理などの意識の高まりと

も相まって、アリストテレス、デカルト、ベーコンなどを代表とする人間中心主義の西洋哲学や聖書創世記事のスコラ的な解釈によるキリスト教の人間中心主義に依拠した人間と動物の間に一線を画して動物を人間のための低い存在とみなしてきた動物観の見直しが進められた。その結果、動物は人間のために存在するのではなく、それ自体に存在価値があり、大切に扱う必要があるとする生命中心主義の動物観が登場している。

一方、日本においても、科学の進歩によって、人と動物の連続性が感性面だけではなく論理面においても受容され、六道輪廻や浄土などの思想、全てのものに靈魂が宿るとするアニミズム的思考が廃れたこと、室内でペットを飼うことの普及によって動物愛護意識が向上したことなどの結果、普遍的な真理に基づく動物観が求められるようになってきている。

注1) 依田賢太郎、松尾しのぶ：動物実験の倫理に関する調査研究、東海大学紀要開発工学部、9、265 - 274 (1999)



図3 「底栗車之塔」(呉市青山町、旧呉海軍病院)



図4 「動物慰霊碑」(川崎市多摩区、旧陸軍登戸研究所)

インド

# 海外散歩

## インドの実験動物事情

財団法人実験動物中央研究所  
伊藤 豊志雄

### ACTRECワークショップ:

“Microbes in Rodent Colonies” というタイトルのワークショップが、2007年12月13日から15日にかけてインドのMumbai (旧ボンベイ) 旧市街とは湾をはさんだ対岸のNavi (新) MumbaiのTata Memorial Center内Advanced Center for Treatment, Research and Education in Cancer (ACTREC)で開催された。その中の”Recent Trends in Diagnosis of Rodent Pathogens”の演者として招待された。センターが所属するTata Memorial Centerはムンバイに大きな病院を持つがんの治療と研究を行う施設であり、ACTRECはICLAS Associate Memberである。モニタリングセンターが5年前、このセンターのAnimal Houseの職員であるMr. A. Shindeの3ヶ月研修を、その後National Institute of VirologyのDr. C. Rautの1ヶ月研修を受け入れた関係で、2年前は後藤君が、今回は私が講師として呼ばれたわけである。ワークショップの構成は、午前中は講義、午後は実習で、受講生は20名、それぞれ受託試験機関を含む製薬企業と国の研究機関から10名ずつで、大学からの受講生はいなかった。



Tata Memorial Center外観

### インドの実験動物事情:

インド国内にSPFマウス・ラットの生産・供給機関は無い。コンベンショナル動物の生産業者はあるようだが、全国展開業者は無い。一般に使われる近交系かミュータント動物は、国の研究機関のAnimal Houseで生産されたもので、それ以外は、それぞれの機関で自家生産したものを使用している。受託試験機関を含む製薬企業は繁殖施設を持ち、使用する動物を自前で準備していた。飼料は国の機関や訪問した製薬企業においても自家生産されていた。その品質に問題がないわけではないと研究者は言っていた。会場のACTREC

のAnimal Houseはヌードマウスとscidマウスの生産・供給と使用を主業務としており、ヒト癌の移植・継代にこれら免疫不全マウスをアイソレーションケージに收容し使っていた。人員は洗い物の人も含めると総勢30名ぐらいであった。このワークショップに複数の講師を派遣したNational Laboratory Animal CenterはハイデラバードのNational Institute of Nutrition (NIN)にあり、ここでは100人のスタッフを抱えて動物の生産と供給を行っており、ICLAS National Memberである。

これら国の研究機関に付置されたAnimal Houseの技術レベルであるが、汚染動物のクリーニングのための帝王切開や受精卵移植

は行われておらず、遺伝子操作動物を作り出している研究機関も皆無とのことであった。お会いしたACTRECの所長は受精卵の凍結保がうまくいかないと嘆いていた。本来主導的役割を果たさねばならないNINのNational Laboratory Animal CenterやACTRECのAnimal Houseでも実験動物の基盤技術は心もとないと感じた。今回のワークショップで私が聞いていた範囲で最もホットな質問や議論がなされていたのはダニや蟻虫など寄生虫コントロールであり、出席者の切実な問題点がここらあたりにあることが理解できた。また、この国ではカーズに見るように、職業の身分差があるようで、これも今後の障害要因となりそうである。

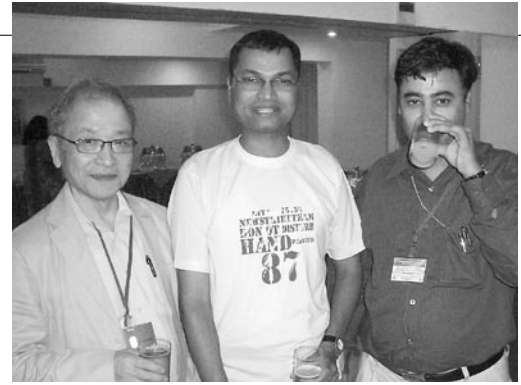
ACTREC以外にムンバイの製薬企業とNational Institute for Research in Reproductive Health (NIRRH)の動物施設を見学した。製薬企業は欧米並みの施設であったが、スラムに隣接していた。NIRRHでは数年後にインドで最初のPrimate Centerをムンバイに建設するということがあった。インドではアカゲザルは全て野生捕獲動物が実験に使われていたということで、これができると国内で最初の生産施設ということになる。ここではインドで唯一の総数250匹のコモンマーモセットコロニーを持っていた。サル類は、パン、野菜や果物にゆで卵などが与えられていた

インドの実験動物施設は1998年に

設立されたCPCSEA (Committee for the Purpose Control and Supervision of Experiment on Animals) Ministry of Environment & Forest, Government of Indiaの管理下にある。このCPCSEAは13人の委員の下にNomineesがおり、これらがガイドラインを出し、年に1回の視察を終えた施設にRegistration No.を出していた。Accreditationではないとのことであった。現在、1,200の研究機関の動物施設が登録番号を受けている。この施設の登録はBreedingとExperimentsの片方か両方かを選べるようになっており、登録の有効期間は1年、年報の提出が求められるとのことであった。

### ムンバイ事情：

シンガポール経由で降り立ったムンバイ国際空港は改装中ということと、数年後Navi Mumbaiに新しい空港が作られるということであまり手入れをされていないようだ。通関と手荷物カウンターを過ぎるとすぐに外。外という意味は、屋根の無い道路に出迎えの人が待っていたということです。タクシーでセンターまで2時間。空港はスラムに囲まれており、そこを通り過ぎるのに無茶苦茶な交通事情。荒れた道路に古いトラック、バス、幌付三輪車そして乗用車が入り乱れて走る中に人間もいた。新ムンバイの町中に入ると道路はいたるところで工事中。排気ガスと埃で周りがかすんでおり、マス



レセプションにて

クをしている現地の人を多く見かけた。

ワークショップ主催者のDr. Ingleの自宅アパートに招待された。最近のムンバイでは住宅事情もあり、子供の数が1人か2人、一戸建は夢のようである。アパート内では子供たちが夜8時くらいまで外で元気に遊んでいた。彼とレストランで食事をしたが、彼は私と一緒にビールを飲み、自分の車で私をホテルまで送り届け帰宅した。大丈夫か？後で当地の交通事情を知るにつけ背筋が寒くなった。電気事情が悪いのかセンター内でも節電が行われており、市内では街路灯は少ない。道路は牛や犬が徘徊しており、まさに暗闇に牛の世界が眼前に展開されていた。研究所の人から水には注意しろと、大きな飲水ボトルを渡された。

会期中の半日、ワークショップを抜け出し、2箇所の研究機関の動物施設見学のため、旧ムンバイに入った。ムンバイはインドで最大の人口を擁する商業都市で、インド門など観光地として有名は旧市街と、そこから湾を隔てた新たに開発中でアパートと道路の建設ラッシュの新市街から成ってい

る。通勤鉄道網が未発達なため、町中での市民の足はバスと幌付き三輪車とタクシーで、時代物の車も現役であった。これに積載量オーバーと思われる多数のトラックも加わっていた。最近のクレジットの普及によって、多くの人が車を持つようになった関係で、日本、韓国、国内産の新車も多数走っていた。道路網は発達しているようであるが、舗装状態は悪い。観光地である旧市街の喧騒はすごい。歩道は露天商が占拠、人が道路にはみ出しており、車道も自動車、三輪車、バイク、人、犬が入り乱れている。バスはドアを開けたまま走っており、スピードが落ちる交差点では飛び乗りが普通に行われていた。短距離の鉄道もド

アを開け放しにしながら走っていた。タクシー、乗用車、バイクは車線をかまわずどけどけというがごとく警笛をならしながら前と左右に1メートル開けずに高速で走り抜ける。交差点では物売りが車の間をすり抜けていた。日本人が失いかけている動物的な感を彼らはまだ保持しているようだ。その上に野良犬も多く、いずれも毛並みはよかったが、この国は狂犬病多発地帯である。持ち主が不明な牛が一匹で悠然と道路を闊歩している。この車、動物そして人がごちゃごちゃになっていながらそれなりにある秩序が保たれていることに驚きを覚えた。

12月は乾季で昼の温度は30℃以上で暑さを感じるものの、朝の

気温は30℃ぐらいで過ごし易かった。しかし、埃と排気ガスはひどかった。遠くの建物や丘陵は霞がかかったごとく、夜に月は見えても星は見えない。料理は揚げ物、煮物、蒸し物に、生野菜と果物が付く。スパイシーで味は良いが、刺激が強いものと油っこいものが多い気がした。三日間もインド料理が続くと、そば、ラーメンや寿司が食べたくなる。厳格なベジタリアンで禁酒者もいるが、研究者は外国に出る機会が多いこともあり、酒を飲む人は多いようだ。ちなみに私の友人は皆、酒をたしなむ。この国を訪れた人の中で、はまる人と拒絶する人にはっきり分かれることが解かる気がした。

## 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

# 薬物動態におけるトランスポーターの重要性

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室

宮島 真理、楠原 洋之

## はじめに

医薬品の薬理効果や有害作用発現には、薬理作用や有害作用に直接関わる分子との相互作用以外に、その分子への曝露を決定する体内動態も重要な要因となる。医薬品の体内動態は消化管吸収 (A)、組織分布 (D)、代謝 (M)、肝臓や腎臓からの排泄 (E) の頭文字をとって、ADMEと呼ばれている。従来からの研究により、ある種の医薬品の細胞膜透過には、トランスポーターと呼ばれる

多数回膜貫通領域を有する膜蛋白が関与することが明らかにされてきた。特に医薬品を輸送基質とするトランスポーターは多様な化合物を基質とし、その生体膜透過を促進する。トランスポーターによる生体膜透過はエネルギー要求性により、促進拡散と能動輸送の2つに大別される。促進拡散は、生体膜を介して形成されている基質の(電気)化学ポテンシャルにしたがって行われる一方、能動輸送はATPの加水分解と直接または間接的に共役することで、基質の

電気化学ポテンシャルに逆らった輸送を可能とする。基質選択性や輸送駆動力の異なるトランスポーターが、肝臓での胆汁中への排泄や腎臓での尿中への排泄、脳や精巣など血液と実質細胞との間に設けられている関門(血液-組織関門)での関門機構として重要な働きをしている(図1)。現在までに、トランスポーターの分子実体の解明も大きく進み、薬物の体内動態に関わる主要なトランスポーター遺伝子はほぼ同定されていると考えられている。トランスポー

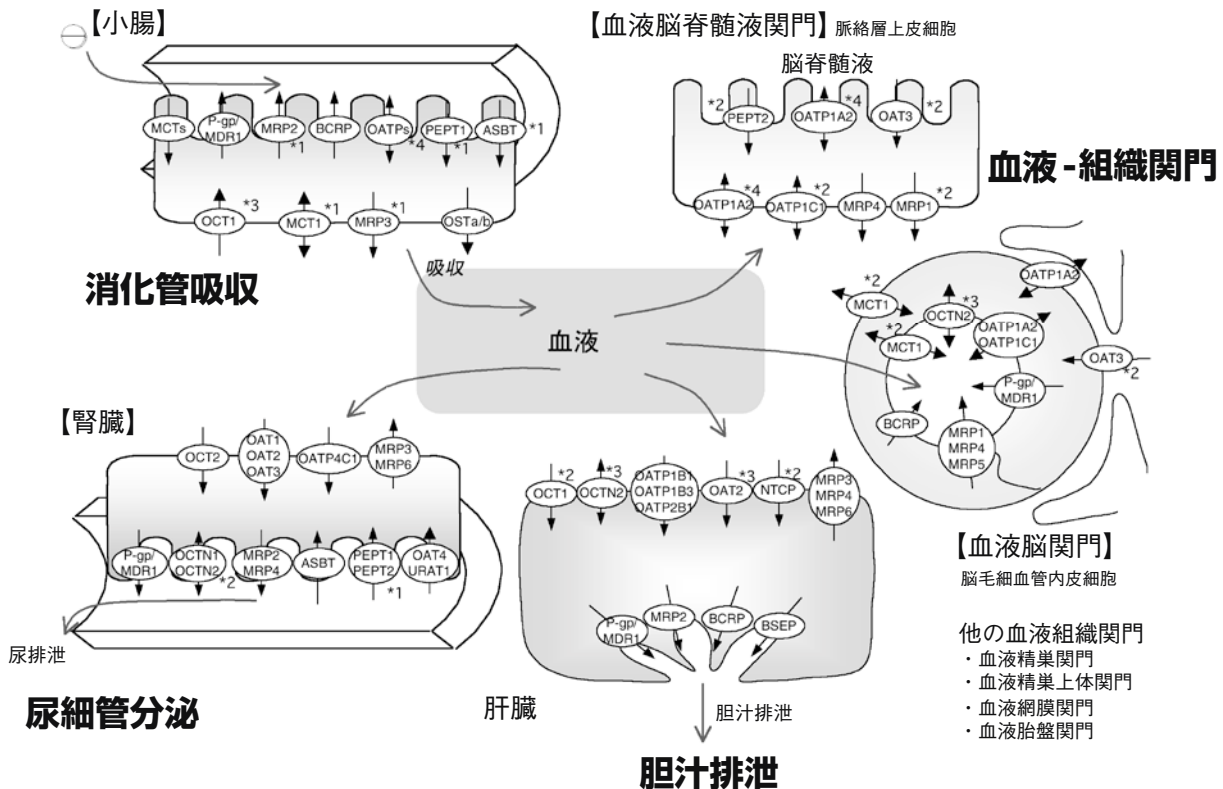


図1. 医薬品体内動態における薬物トランスポーターの役割

ターは分子内の構造的特徴によって、ATP binding cassette (ABC) transporterファミリーとSolute Carrier (SLC) ファミリーに分類されている。ABCファミリーは分子内に保存性の高いATP結合部位 (ATP binding cassette) を1つあるいは2つ有し、ATP加水分解と直接共役して、細胞外への排出輸送を行う。一方、SLCファミリーは促進拡散、二次性能動輸送 (ATP加水分解と共役した一次性能動輸送により形成されたNa<sup>+</sup>やH<sup>+</sup>などの濃度勾配を利用した能動輸送) を行い、輸送駆動

力や基質濃度の勾配にしたがって両方向性の輸送を行う。分子論の同定により、トランスポーターのノックアウトマウスが作製され、in vivoでトランスポーターが医薬品体内動態支配要因となることを実証するとともに、ひいては薬理効果・副作用発現への重要性を検証することが可能になった。これまでにノックアウトマウスが作製された各種トランスポーターについて表1にまとめた。本論ではノックアウトマウスを用いた薬物動態研究について、これまでの研究成果を紹介する。

## 1. 異物排泄におけるトランスポーターの役割

### 1.1 組織内への取り込みに働くトランスポーター群

#### 1.1.1 有機アニオンの腎取り込み過程

腎排泄は糸球体ろ過と近位尿管における尿細管分泌により行われる。有機アニオントランスポーター OAT1とOAT3は近位尿管上皮細胞の側底膜に局在し、細胞内への取り込みに働く。(図1) OAT1は*p*-アミノ馬尿酸 (PAH) など、さまざまな低分子

表1. 各種トランスポーターの特徴

名称	発現部位	細胞内局在	代表的基質	ノックアウトマウスで体内動態が変化する医薬品	関連疾患	
<b>ABC family</b>						
P-gp (MDR1)	ABCB1	小腸、脳、肝臓、腎臓、精巣	頂端膜	アントラサイクリン、βアドレナリン受容体ブロッカー、モルヒネ、ロペラミド、キニジン、サイクロスポリンA	ロペラミド、イベルメクチン、ドンペリドン、ピンプラスチン、ジゴキシム、デキサメタゾン、サイクロスポリンA、ベラパミル、キニジン	
MRP2	ABCC2	肝臓、腎臓、消化管	頂端膜	X-Glu、X-SG、GSH	メトトレキサート、DBSP、モルヒネ-Glu、アセトアミノフェン-Glu	Dubin-Johnson 症候群
MRP3	ABCC3	肝臓、腎臓、消化管、副腎、膵臓	側底膜	X-Glu、X-SG、胆汁酸	モルヒネ-Glu、アセトアミノフェン-Glu	
MRP4	ABCC4	Ubiquitous	頂端膜/側底膜	X-Glu、胆汁酸、GSH、ステロイド-S、PGE <sub>1</sub> 、PGE <sub>2</sub> 、cAMP、cGMP	フロセミド、ヒドロクロロチアジド、セフトゾキシム、セファゾリン、アデフォビル、テノフォビル、トボテカン	
BCRP	ABCG2	胎盤、肝臓、脳、小腸など	頂端膜	X-S、アントラサイクリン、ミトキサントロン、イリノテカン、トボテカン、SN-38	PhIP、トボテカン、pheophorbide a、サルファサラジン、アフラトキシンB1、IQ、Trp-P-1、ニトロフラントイン、植物性エストロゲン	光過敏症
<b>SLC22 family</b>						
OAT1	SLC22A6	腎臓	側底膜	PAH、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、メトトレキサート、ベンジルペニシリン、セファロスポリン、アセトゾラミド、クロロチアジド、フロセミド、アデフォビル	フロセミド、PAH	
OAT3	SLC22A8	腎臓	側底膜	シメチジン、エストロン-S、PAH、DHEAS、ベンジルペニシリン、メトトレキサート	ペニシリンG、メトトレキサート	
OCT1	SLC22A1	肝臓>>腎臓	側底膜	TEA、NMN、ドバミン、MPP、プロカインアミド	TEA、MPP、メトフォルミン、メタヨードベンジルグアニジン (MIBG)	乳酸アシドーシス
OCT2	SLC22A2	腎臓>>脳	側底膜	TEA、NMN、ドバミン、MPP、グアニジン、クレアチニン、シメチジン、メトホルミン、シスプラチンなど	TEA	
OCT3	SLC22A3	胎盤>>小腸>>脳、腎臓など	側底膜	TEA、MPP、グアニジン、ヒスタミン	MPP	
OCTN2	SLC22A5	腎臓、胎盤、骨格筋、心臓など	頂端膜	カルニチン、TEA	カルニチン、TEA、アセチルカルニチン	全身性カルニチン欠乏症
<b>Peptide Transporter</b>						
PEPT2	SLC15A2	腎臓>>脳、肺、乳腺、脾臓など	頂端膜	セファレキシン、グリシルサルコシン、ジペプチド、トリペプチド	D-Ala-Lys-AMCA、D-Phe-Ala、セフラドキシル、5-アミノレブリン酸 (5-ALA)、カルノシン、グリシルサルコシン	

PAH:*p*-アミノ馬尿酸、DHEAS:デヒドロエピアンドステロン硫酸抱合体、TEA:テトラエチルアンモニウム、NMN:N<sup>1</sup>-メチルニコチンアミド、MPP:1-メチル-4-フェニルピリジニウム



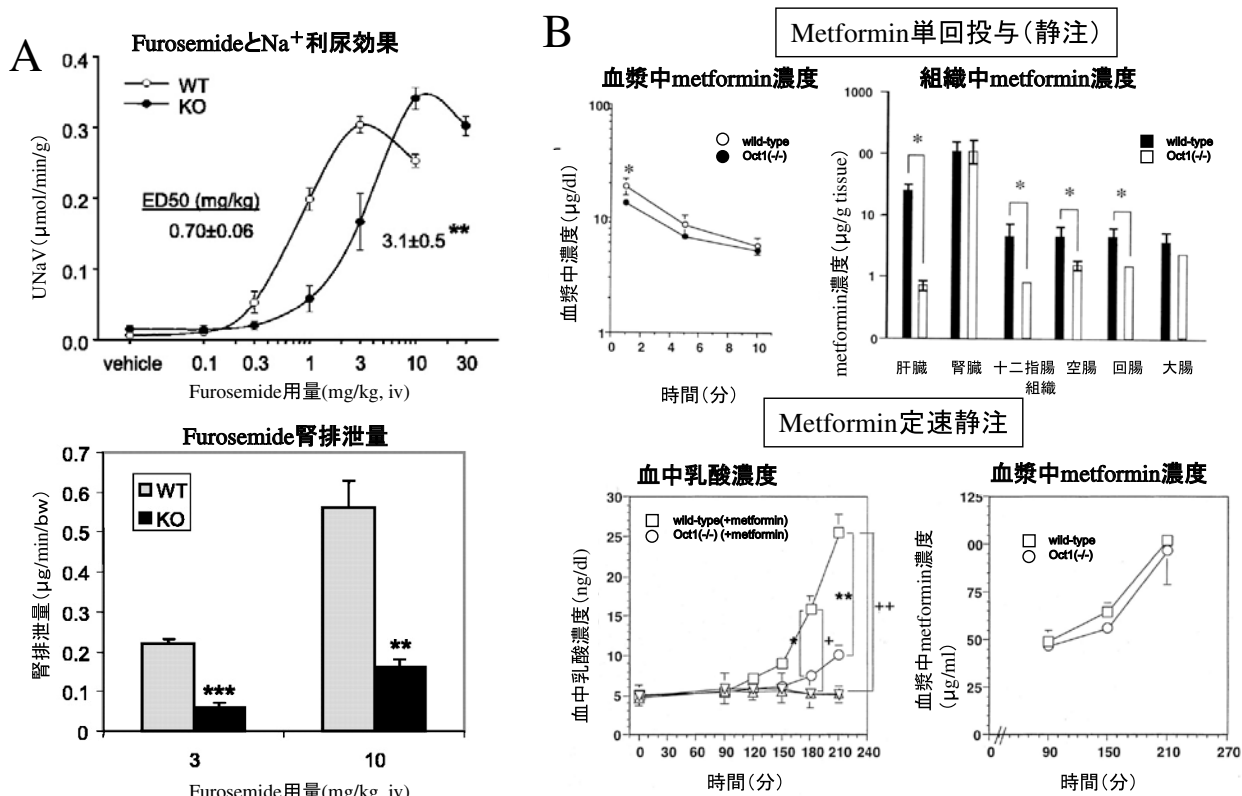


図2 組織内への取り込み過程におけるトランスポーターの重要性

(A) furosemideを静注時、野生型(WT)マウスとOct1<sup>-/-</sup>(KO)マウスにおけるNa<sup>+</sup>排泄量(UNaV)、furosemide腎排泄量を測定した。  
\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001

(B) metforminを静注し、野生型マウスとOct1<sup>-/-</sup>マウスにおける血漿中・組織中metformin濃度を測定した。  
また、metforminを定速静注時、野生型マウスとOct1<sup>-/-</sup>マウスにおける血中乳酸値とmetforminの血漿中濃度を測定した。  
(参考文献1、4、5から引用)

量の水溶性有機アニオンを基質とする一方、OAT3はそのような水溶性有機アニオン以外に、HMG-CoA還元酵素阻害剤のような両親媒性有機アニオンも基質とする。さらに、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬など一部の有機カチオンも基質とする。Oat1ノックアウトマウスでは、benzoateなどの内因性の有機アニオンの腎排泄が低下しており、血漿中への蓄積が見られるほか、PAHの腎排泄の消失も見られた。<sup>(1)</sup> 一方、Oat3ノックアウトマウスでは、1benzylpenicillinの半減期は延長し、分布容積が減少する。その結果として腎クリアランスの低下が見られた。<sup>(2)</sup> ループ利尿薬の薬効ターゲット

は管腔側であり、チアジド系利尿薬の薬効ターゲットは細胞内に存在することから、側底膜側での取り込みは尿細管分泌は薬効発現に重要であると言われてきた。実際、Oat1ノックアウトマウスでは、野生型マウスに比べてループ利尿薬furosemideの尿細管分泌は低下するとともに、利尿効果は減弱した(図2A)。<sup>(1)</sup> Oat3ノックアウトマウスにおいても、furosemideとチアジド系利尿薬bendroflumethiazideの用量反応曲線が高投与量側へシフトし、また、尿中へのフロセミドの分泌がOat1ノックアウトマウスと同程度に低下した。<sup>(3)</sup> このことから、OAT1と

OAT3の両方のトランスポーターが、furosemideの腎取り込みに、OAT3がbendroflumethiazideの腎取り込みに働き、その薬効発現に重要であることが示された。

### 1.1.2 metforminによる乳酸アシドーシス

OCT1はげっ歯類では肝臓と腎臓に、ヒトではOCT1は肝臓のみ発現している有機カチオントランスポーターである。metforminはピグアナイド系経口血糖降下薬で、糖新生を阻害し、血糖降下作用を示す。その重篤な副作用として血中乳酸濃度の上昇による乳酸アシドーシスが知られている。その薬理・副作用ターゲットはとも

に細胞内のミトコンドリアの電子伝達系であり、細胞内濃度が薬効・副作用発現に重要である。Metforminは生理的条件下ではカチオン性化合物であり、OCT1の基質である。Oct1ノックアウトマウスでは、metforminの血漿中濃度時間推移に変化は見られないものの、肝臓中濃度と消化管濃度は著明に減少したことからOCT1が肝臓のmetforminの取り込みに主要な役割を果たしていると考えていい。<sup>(4)</sup> (図2B) さらに、肝臓中濃度の低下に対応して、metformin投与時による血漿中乳酸濃度の増加は野生型マウスに比べて低く、OCT1による肝取り込みが副作用発現に重要であることが実証された。<sup>(5)</sup>

## 1.2 組織内からの排泄過程

### 1.2.1 細胞内から胆汁中への排泄過程

MRP2は肝実質細胞の胆管膜上に発現し、肝臓から胆汁中への排泄に関わるABCトランスポーターである。MRP2はグルクロン酸抱合体やグルタチオン抱合体の他、両親媒性の非抱合型有機アニオンも基質とする。MRP2の肝臓における役割は、MRP2を遺伝的に欠損した変異ラット (EHBRやTR-ラット) の発見により大きく進んだ。これらのラットでは、先天的に胆汁中へビリルビンのグルクロン酸抱合体を排出できないため、生後黄疸を呈することが特徴

である。さらに、この変異ラットでは、胆汁中へのグルタチオン抱合体、グルクロン酸抱合体の排泄が消失するとともに、その後の解析により分子内にカルボン酸を有する非抱合型の医薬品の胆汁排泄も低下することが見いだされた。このラットではMRP2遺伝子に変異が生じ、フレームシフトによりMRP2機能を欠損している<sup>(6)</sup>。胆汁排泄が低下する事例を挙げると、高脂血症治療薬であるpravastatin (HMG-CoA還元酵素阻害剤) は、EHBRでは①飽和性の胆汁排泄がほぼ消失している、②胆管側膜ベシクルへのATP依存的な取り込みが消失していることから、MRP2が胆汁排泄過程に働いていることが明らかにされた<sup>(7)</sup>。このほか、抗ガン剤DNAトポイソメラーゼI阻害剤irinotecanとその代謝物 (活性代謝物SN-38とそのグルクロン酸抱合体)<sup>(8)</sup>、降圧剤アンギオテンシン変換酵素阻害剤temocaprilat<sup>(9)</sup>、降圧剤アンギオテンシンII受容体アンタゴニストであるvalsartan<sup>(10)</sup>の胆汁排泄がEHBRで低下することから、MRP2が胆汁排泄に関与していることが明らかにされた。特に、irinotecanは、その副作用である重篤な下痢に、MRP2が関与していることが示唆されている。irinotecanとその代謝物 (SN-38及びSN-38-Glu) は胆汁排泄を受け、胆汁は十二指腸へと分泌され

る。小腸では微生物による脱グルクロン酸反応もあるため、抗ガン剤が小腸上皮細胞へと暴露される。すなわち、胆汁排泄の阻害が腸管上皮細胞の曝露を抑制し、副作用の軽減につながると思われる。実際、ラットに、MRP2阻害剤probenecidを併用し、irinotecanとその代謝物の胆汁排泄と消化管粘膜組織濃度を調べたところ、irinotecan、SN-38、SN38-Gluの胆汁排泄が低下し、遅発型消化管毒性の軽減が見られた。<sup>(11)</sup>

### 1.2.2 細胞内から血管側への排出 (sinusoidal efflux)

前述のEHBRでは、胆汁中への異物排泄が低下していることから、それを代償するトランスポーターの発現誘導を仮定して単離されたのが、MRP3である。MRP3は肝実質細胞の血管側膜 (シヌソイド膜) に発現していることから、MRP2とは異なり肝臓から血液への排泄を行うことで、胆汁うっ滞時に、正常時には胆汁中へと排出される化合物の蓄積を防いでいる。<sup>(12)</sup> ラットと異なり、マウスでは恒常的にMrp3が発現している。Mrp3ノックアウトマウスを用いて、未変化体morphine投与後のmorphineグルクロン酸抱合体の体内動態が調べられ、血漿中グルクロン酸抱合体濃度の低下、肝臓中への蓄積、胆汁排泄の増加が観察された。<sup>(13)</sup> これらの

結果は、Mrp3が血管側膜で肝細胞内で生成したグルクロン酸抱合体の排出（シヌソイド排出）に働いていることを示している。薬物動態学的には、Mrp3の欠損に伴うシヌソイド排出の低下は、血液中からの医薬品の肝消失を促進することが予想される。その例として、静脈内投与後、Mrp3ノックアウトマウスではmorphine-6-glucuronideの血液中からの消失速度は野生型マウスに比べて大きく、鎮痛効果持続時間の短縮が見られた。<sup>(13)</sup> またMrp3ノックアウトマウスでは、H1受容体アゴニストであるfexofenadineの血漿中濃度基準、肝臓中濃度基準の胆汁排泄クリアランスと肝臓中濃度／血漿中濃度比は増加している。<sup>(14)</sup> これらの結果はMrp3がfexofenadineのシヌソイド排出に重要であることを示しており、Mrp3がfexofenadineの血液中での滞留性を延長することになる。これまで固定されたトランスポーター群は血中からの医薬品の消失

に働いている。Mrp3はこれとは逆に、生体外異物である医薬品を滞留させる方向に働く薬物動態学的に興味深い例である。

### 1.2.3 細胞内から尿中への排泄過程

Mrp4は近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜に局在するABCトランスポーターで、上皮細胞内から尿管腔への排出に働くと考えられてきた。Mrp4は、抱合型化合物や胆汁酸、プロスタグランジン類、cAMP、cGMPを基質とする。腎上皮細胞への取り込み過程には、前述のOAT1とOAT3の役割が明らかにされているのに対して、管腔側への排出過程に働くトランスポーターの情報是非常に乏しい。その理由の一つには尿細管分泌を測定するための実験条件が限られている点である。排泄側阻害剤の多くは、取り込み仮定も阻害してしまうため、排泄側を特異的に阻害することは難しい。遺伝子を欠損させたノック

アウトマウスを用いたin vivoでの解析が非常に有効である。筆者のグループは、Mrp4の局在と広範な基質選択性に着目し、Mrp4ノックアウトマウスを用いたin vivo試験を行った。その結果、利尿薬（hydrochlorothiazide、furosemide）<sup>(15)</sup>、セファロsporin系抗生物質（ceftizoxime、cefazolin）<sup>(16)</sup>、核酸アナログ抗ウイルス薬（adefovir、tenofovir）<sup>(17)</sup>の腎臓中濃度の増加が観察されている。（図3にはadefovirの例を示した）Mrp4ノックアウトマウスでは、これらの医薬品の腎臓中への蓄積が見られるが、尿細管分泌は依然として観察される。このことは、これらの医薬品についても、その尿細管分泌にはMrp4だけではなく、他のトランスポーターの関与も考えざるを得ない。

## 2. 関門機構としてのトランスポーターの役割

脳には血液との間に関門（血液

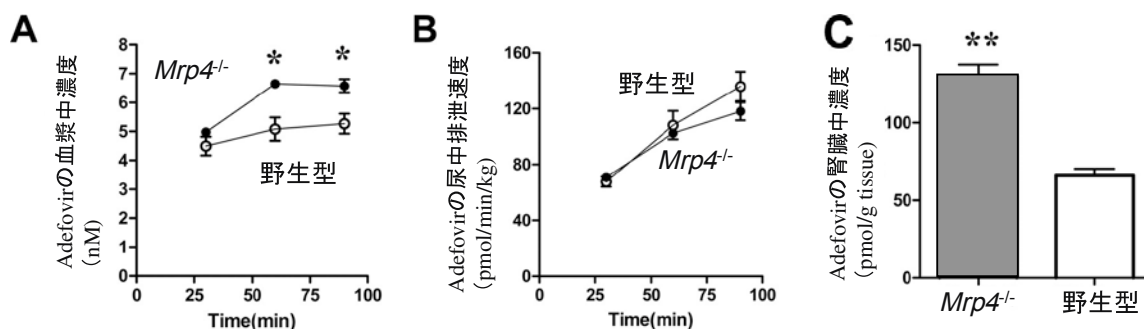


図3 Mrp4<sup>(-/-)</sup>マウスにおけるadefovirの体内動態変動

野生型マウスとMrp4<sup>-/-</sup>マウスに、adefovirを定速静注し、血漿中濃度(A)、尿中排泄速度(B)と腎臓中濃度(投与開始90分後)(C)を測定した。\*P<0.05, \*\*P<0.01 (参考文献17から引用)

脳関門)が存在し、異物の侵入を制御していることは古くから知られていた。血液脳関門の実体である脳毛細血管内皮細胞は、細胞間が密着結合で連結されており、細胞間を介した非特異的な物質透過が制限されている。そのため、血液脳関門には、糖やアミノ酸など栄養素を神経細胞へと供給するために種々のトランスポーターが発現している。さらに、脳毛細血管内皮細胞の管腔側細胞膜にはP-gpやBCRPなどのABCトランスポーターが発現し、細胞内から血液中へと積極的に基質化合物を汲み出すことで、その中枢移行を制限している。これらのトランスポーターの基質になる医薬品については、トランスポーター機能により脳内濃度が大きく影響を受け、中枢作用にも影響を与える。

### 2.1 P-gpと中枢作用

P-gpが血液脳関門に発現し、

薬物トランスポーターの汲み出しに働いていることは、初代培養細胞やin vivoでの阻害実験等により示唆されてきた。分子レベルでの実証は、P-gpノックアウトマウスによりなされた。P-gpノックアウトマウスでは、これまで非常に多くの基質化合物の脳内濃度が増加していることが明らかにされている。例えば、駆虫剤ivermectinでは、血液中濃度はほぼ同じであるにも関わらず、その脳内濃度ではP-gpノックアウトマウスで90倍に増加し、結果としてivermectinに対する感受性はP-gpノックアウトマウスでは野生型マウスの100倍も高い<sup>(18)</sup>。末梢性鎮痛薬asimadolineもP-gp欠損により脳内の蓄積が増加し、中枢性の鎮静作用も増強される<sup>(19)</sup>。末梢性オピオイドloperamideも中枢移行性は低いと言われているが、それはP-gp

による汲み出しのためであり、P-gpノックアウトマウスにおいて脳内濃度が上昇することが報告されている。<sup>(20)</sup>

### 2.2 BCRP：脳、精巣、精巣上体への植物性エストロゲンの分布を制限

BCRPが血液脳関門(管腔側)に発現していることは以前から知られていたが、BCRPの典型的な基質を投与しても、Bcrpノックアウトマウスでは脳内濃度は野生型マウスと変わらず、その生理的な意義については長らく疑問視されていた<sup>(21)</sup>。最近、筆者のグループはBcrpがP-gpと同じく関門における異物排泄トランスポーターとして重要であることを明らかにすることができた。<sup>(22)</sup>(図4)植物エストロゲンは更年期障害への有効性が期待され、健康食品による摂取が増えている一方で、過

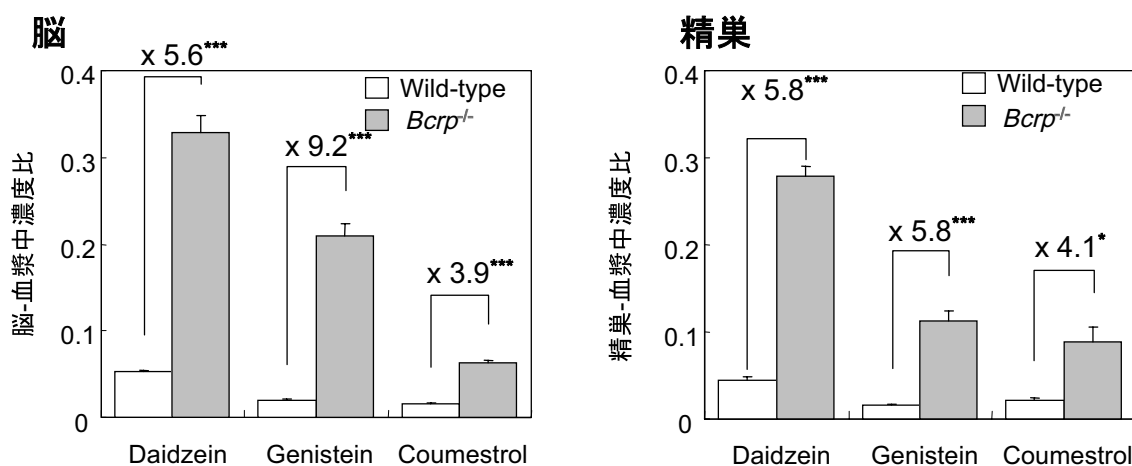


図4 Bcrp<sup>-/-</sup>マウスにおける植物性エストロゲンの体内動態変動

野生型マウスとBcrp<sup>-/-</sup>マウスに、植物エストロゲンを定速静注し、定常状態で脳内濃度と精巣中濃度を測定した。グラフは、植物エストロゲンの組織中濃度と血漿中濃度比を表す。

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001

(参考文献21から引用)

刺摂取による副作用も報告されている。BCRPはdaidzeinなどの植物性エストロゲンを基質とし、またBcrpノックアウトマウスでは脳内濃度も顕著に増加する事を見出した。BCRPは精巣や精巣上体、胎盤にも発現しており、Bcrpノックアウトマウスではこうした臓器や胎児への植物エストロゲンの蓄積も観察され、植物エストロゲンに対する感受性が野生型マウスに比べて高いことが予想されている。

## 終わりに

本稿では、各種トランスポーターのノックアウトマウスを用いた研究から、トランスポーターが医薬品の体内動態、その薬効や有害作用と関連している事例を紹介してきた。近年、トランスポーターの遺伝子多型が報告され、これが医薬品の体内動態の個体間変動の要因となることが考えられている。これらの遺伝子多型によりトランスポーターの機能の個人差が生まれ、医薬品の標的組織内濃度、そしてその持続性を決定する要因となる吸収、分布、排泄の個人差につながる。このような遺伝子多型は薬物間相互作用、医薬品の有害作用との関連も指摘されている。したがって、個人の遺伝情報に基づき、個人個人について最適な薬剤、投与量を設定するテーラーメイド医療が確立されることが期待される。今後、トラン

スポーターの遺伝子多型に関する研究がますます進み、研究より得られた知見が患者のQOL向上につながる治療の開発に貢献できることが望まれる。

## 参考文献

1. Eraly S A., et al: Decreased renal organic anion secretion and plasma accumulation of endogenous organic anions in OAT1 knock-out mice. *J Biol Chem* 281:5072-5083, 2006.
2. VanWert AL, et al: Organic anion transporter 3 (Oat3/Slc22a8) knockout mice exhibit altered clearance and distribution of penicillin G. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F1332-1341, 2007.
3. Vallon V, et al: overlapping in vitro and in vivo specificities of the organic anion transporters OAT1 and OAT3 for loop and thiazide diuretics. *Am J Physiol Renal Physiol* in press.
4. Wang DS, et al: Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther.* 302:510-5, 2002.
5. Wang DS, et al: Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Mol Pharmacol.* 63:844-8, 2003.
6. Ito K, et al: Molecular cloning of canalicular multispecific organic anion transporter defective in EHBR. *Am J Physiol*, 272: G16-22, 1997.
7. Yamazaki M, et al: Biliary excretion of pravastatin in rats: contribution of the excretion pathway mediated by canalicular multispecific organic anion transporter. *Drug Metab Dispos.* 25: 1123-9, 1997.
8. Chu XY, et al: Multispecific organic anion transporter is responsible for the biliary excretion of the camptothecin derivative irinotecan and its metabolites in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 281:304-14, 1997.
9. Ishizuka H, et al: Temocaprilat, a novel angiotensin-converting enzyme inhibitor, is excreted in bile via an ATP-dependent active transporter (cMOAT) that is deficient in Eisai hyperbilirubinemic mutant rats (EHBR). *J Pharmacol Exp Ther.* 280: 1304-11, 1997.
10. Yamashiro W, et al: Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 34:1247-54, 2006.
11. Horikawa M, et al: Reduced gastrointestinal toxicity following inhibition of the biliary excretion of irinotecan and its metabolites by probenecid in rats. *Pharm. Research* 19:1345-1353, 2002.
12. Hirohashi T, et al: Hepatic expression of multidrug resistance-associated protein-like proteins maintained in Eisai hyperbilirubinemic rats. *Mol Pharmacol*, 53: 1068-75, 1998.
13. Zelcer N, et al: Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6-glucuronide antinociception. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 7274-7279, 2005.
14. Matsushima S, et al: Involvement of multiple efflux transporters in hepatic disposition of fexofenadine. *Mol Pharmacol.* in press.
15. Hasegawa M, et al: Multidrug resistance-associated protein 4 is involved in the urinary excretion of hydrochlorothiazide and furosemide. *J Am Soc Nephrol.* 18:37-45, 2007.
16. Ci L, et al: Involvement of MRP4 (ABCC4) in the luminal efflux of ceftizoxime and cefazolin in the kidney. *Mol Pharmacol.* 71:1591-7, 2007.
17. Imaoka T, et al: Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol.* 71:619-27, 2007.
18. Schinkel AH, et al: Disruption of mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell.* 77:491-502, 1994.
19. Jonker JW, et al: Role of blood-brain barrier P-glycoprotein in limiting brain accumulation and sedative side-effects of asimadoline, a peripherally acting analgesic drug. *Br J Pharmacol.* 127:43-50, 1999.
20. Schinkel AH, et al: P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 97:2517-24, 1996.
21. Lee YJ, et al: Investigation of efflux transport of dehydroepiandrosterone sulfate and mitoxantrone at the mouse blood-brain barrier: a minor role of breast cancer resistance protein. *J Pharmacol Exp Ther* 312:44-52, 2005.
22. Enokizono J, et al: Effect of breast cancer resistance protein (BCRP/Abcg2) on the disposition of phytoestrogens. *Mol Pharmacol* 72: 967-975, 2007.

# CYP2A6の遺伝子多型と喫煙による発がんリスク： 疫学調査から実験動物を用いた検証まで



北海道大学名誉教授  
東京工業大学特任教授  
理化学研究所客員主管研究員  
埼玉医科大学客員教授

鎌滝 哲也

## はじめに

我々のがんの90～95%は、天然の物質を含む環境中の化学物質によって引き起こされると考えられている。また、たばこの煙の中には数千ものがん原性の化学物質が含まれていることが知られている。さらに、これらの化学物質は、体内で一旦チトクロームP450（以下、P450または個々の分子種を指すときにはCYP）を代表とする一群の薬物代謝酵素によって代謝され、生成した化学的に反応性の高い代謝産物（活性代謝物）がDNAに結合し、その結果、発がんを導くと考えられている。そこで、たばこの煙に含まれるがん原物質を活性化する薬物代謝酵素が存在しなければ、たばこによる発がんは起こらないと予想される。

一方、P450の遺伝子にさまざまな変異があることが知られてい

る。ある種のP450では遺伝子が完全に欠損していることさえある。P450はがん原物質の代謝的な活性化に関わるから、P450の遺伝子の変異によって発がんリスクが変動する可能性が高いが、明確な例は知られていない。

我々は、ヒトのP450の遺伝子を導入したサルモネラ菌を樹立することに成功した。このサルモネラ菌を使って調べたところ、P450の分子種の中でもCYP2A6は、たばこの煙に含まれるニトロソアミン、とりわけ代表的な発がん性ニトロソアミンである4(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)などのニトロソアミンを効率よく活性化することを見いだした<sup>1)</sup>。

この研究を開始した当時、住友製薬で抗血小板凝集因子薬として開発中だった(+)-cis-3,5-dimethyl-2-(pyridyl)-thiazolidin-4-one

hydrochloride (SM-12502) を代謝できないヒト poor metabolizer (PM) が、全被験者28名の中に3名いることが判明した。臨床試験で、薬物動態に大きな個体差が認められた場合には、その原因を探って原因を明らかにするのが一般的になってきている。我々の研究室と住友製薬との共同研究で、SM-12502が受けるS-酸化反応（ヒトにおけるSM-12502の主代謝反応）はCYP2A6によって触媒されることが明らかになった。そこで、上記の3名のPMの遺伝子を解析した結果、これら3名のPMのCYP2A6の遺伝子は完全に欠失していることが分かった<sup>2)</sup>。

## 単純な仮説

CYP2A6がたばこの煙に含まれているがん原性ニトロソアミンを活性化して変異原物質に変換

させることと、CYP2A6の遺伝子を欠損しているヒトが日本人に、それも可成りの頻度で(3/28名)、いることを併せてみると、CYP2A6の遺伝子を欠損しているヒトはたばこを吸っても、煙の中のNNKなどを活性化できないことになる。したがって、喫煙による発がんリスクが低いかも知れないという仮説が導かれる。同じようなアイデアで研究された例<sup>3-5)</sup>はあるものの、世界的に認知されている報告はいまだにない。

以上の単純な仮説が正しいとすれば、CYP2A6の遺伝子を欠損している喫煙者では発がんリスクが低く、非喫煙者では、そのような傾向は認められないはずである。また、喫煙本数が多いヒトでは、少ないヒトよりも傾向が明白なはずである。さらに、ニトロソアミンに焦点を合わせて考えると、紙巻きたばこだけでなく噛みたばこでも、口腔がんのリスクがCYP2A6遺伝子の欠損の影響を受けるはずである。また、CYP2A6の機能(ニトロソアミンの活性化)を人工的に阻害すればニトロソアミンによる発がんが予防できる可能性がある。以上のようなパズルは想像してみるだけでも楽しい。加えて、先人達が残してくれた研究成果、すなわち実験動物を用い

て明らかになってきた化学発がんのメカニズムが人間にも適用できることになる。

## 分子疫学研究の成果

大規模な疫学調査は、臨床のドクターの協力が得られなければ不可能である。幸いに国立がんセンターの国頭英夫博士など多数のドクターのご協力が得られ、肺癌患者や健常人数1,000名の血液検体を得ることができた。

疫学研究の結果、CYP2A6遺伝子をホモで欠損しているヒトでは、喫煙による発がんリスクが低いことが証明できた<sup>6)7)</sup>。しかも、この傾向は喫煙者でのみ明確に示され、非喫煙者では全く傾向すら認められず、むしろ、統計学的には有意ではないものの、CYP2A6遺伝子をホモで欠損している非喫煙者では、肺癌のリスクが高めであることが分かった。この原因は未だ不明であるが、後に行った大腸がんの患者でも同じ傾向が示されたので、多分間違いのない事実であろうと考えられる。さらに、喫煙本数が多いヒトではCYP2A6遺伝子欠損の影響が明確で、喫煙本数が少ないヒトでは明確ではなかった<sup>8)</sup>。

札幌がんセミナーの小林博北大名誉教授と北大(現北海道医療大

学)歯学部の千葉博士のご協力で、スリランカとの共同研究を行った。スリランカでは噛みたばこの常習者がおり、これらの常習者でも、口腔がんにかかるヒトと罹らないヒトがいると言う。噛みたばこ常習者の疫学研究の結果も明確であり、口腔がんにかかった患者集団には明らかにCYP2A6の全欠損型の遺伝子をホモで有するヒトが少なかった(オッズ比、0.14)<sup>9)</sup>。つまり、CYP2A6遺伝子をホモで欠損するヒトは噛みたばこによる口腔がんのリスクが少なかった。この研究によって、日本人だけではなく、スリランカ人でもCYP2A6の遺伝子多型がたばこ由来の発がんリスクに影響を及ぼすことが明らかになったし、さらに喫煙だけではなく、噛みたばこに含まれるがん原物質のリスクにもCYP2A6が鍵を握っていることが明らかになった。噛みたばこに含まれるがん原物質の候補としてはアレコリンなどが知られている。これらがCYP2A6によって代謝的に活性化されるかどうかを検証した。その結果、これらのニトロソアミンもまた、CYP2A6によって効率的に活性化されることが明らかになった。

## CYP2A6の遺伝子多型と喫煙による発がんリスクが関連するメカニズム

肺がんの中でも、扁平上皮がんや小細胞肺がんは、喫煙によって起こることが多いと報告されている。また、近年フィルターを装着したタバコの普及によって、扁平上皮がんや小細胞肺がんだけでなく、腺がんも増えてきたと報告されている。フィルタータバコは吸った時に軽く感じて深く煙を吸うためらしい。

表-1)において、肺がんを組織別にグループ分けするとともに、肺がん患者または健常人を、予想されるCYP2A6の酵素活性から、以下のように、遺伝子型別に分けて検証した。

1) 代謝の早い (extensive metabolizer, EM) グループ: 野性型の遺伝子をホモで持つグループ

2) 代謝がやや早い (intermediate extensive metabolizer, IEM) グループ: 野性型の遺伝子と変異型アレルのヘテロ接合体のグループ

3) 代謝が中間 (intermediate metabolizer, IM) のグループ: CYP2A6\*4Cを除く変異型アレルをホモまたはヘテロで有するグループ

4) 代謝が遅い (poor metabolizer, PM) グループ: CYP2A6\*4Cをホモで有するグループ

その結果は明確であり、予想されるCYP2A6の酵素活性が高いヒトから低いヒトの順に、肺がんのリスクが少なくなること、さらに、喫煙によって起こると言われている扁平上皮がんや小細胞肺がんでは、この傾向が一層顕著に認められた。腺がんでも傾向はみとめられたものの、扁平上皮がんや小細胞肺がんの場合ほど、明確ではなかった。

## A/Jマウスを用いた検討

このような分子疫学研究ではメカニズムを明らかにするのは不可能である。そこで、肺発がんの研究にしばしば用いられるA/Jマウスを用いて研究を進めることにした<sup>10)</sup>。本研究は香川大学医学部病理学教室の今井田教授との共同研究で行った。A/JマウスにNNKを投与すると肺にアデノーマが多発した。このマウスにNNKを投与する前に、臨床で尋常性白斑治療剤として古くから使用され、ヒトCYP2A6阻害薬としても知られている8-メトキシプソラレンを投与すると、アデノーマの発生は完全に抑制された(図1、図2)。この発がん抑制作用は極めて明確で、用量依存性もあった。したがって、CYP2A6の酵素活性が、喫煙による肺がんのリスクを左右することが一層明確になり、先人達の研究によって明らかにされてきた発がんのメカニ

表1. 肺がんリスクのCYP2A6の酵素活性との相対性: 肺がんの組織別リスク

グループ	Sq (%)	OR	95% CI	Sm (%)	OR	95% CI	Ad (%)	OR	95% CI	健常人 (%)
EM	80 (27)	1.00		45 (34)	1.00		143 (26)	1.00		110 (18)
IEM	152 (51)	0.62	0.41-0.93**	65 (49)	0.46	0.28-0.77**	256 (46)	0.59	0.42-0.81**	293 (48)
IM	62 (21)	0.52	0.32-0.84**	23 (17)	0.39	0.21-0.72**	138 (25)	0.54	0.37-0.78**	180 (30)
PM	2 (1)	0.07	0.01-0.33**	1 (1)	0.10	0.01-0.87**	20 (4)	0.39	0.20-0.77**	28 (5)

Sq: 扁平上皮がん, Sm: 小細胞肺がん, Ad: 腺がん, OR: オッズ比, \*\*: p < 0.05



ズムの一端がヒトにも適用できることも分かった。喫煙者なら「それなら、今から8-メトキシプソラレンのようなものを摂取したら、肺がんが予防できるか？」と期待するかも知れない。我々も同じアイデアで、NNKを投与する前、NNKを投与してから1日後、1週間後に8-メトキシプソラレンを投与するという風に投与のタイミングを変えてみた。残念ながら、8-メトキシプソラレンは、肺がんの予防効果はあっても、NNKの後に投与したのでは無効であることが分かった。

さらに付録として、マウスの発がん部位にはマウスのCYP2A6が発現していることが分かり、CYP2A6が発現がヒトのがんでも認めるか否かも検討した。いくつかのがん組織を用いて検討したところ、ヒトのがん組織にはCYP2A6が発現していた。発現しているCYP2A6はがんの診断に有用かも知れない。さらにCYP2A6をターゲットにした抗がん薬の開発の可能性も示唆すると思われる。

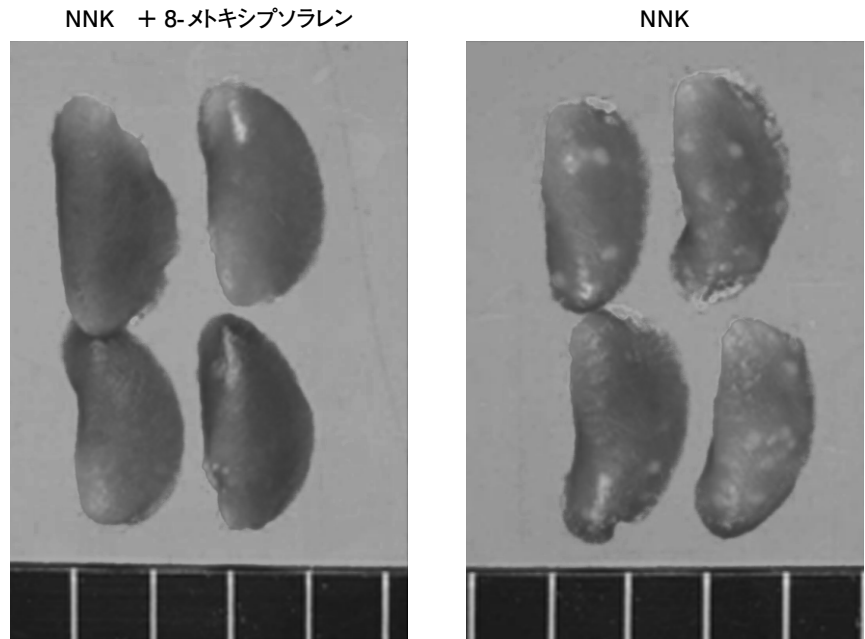
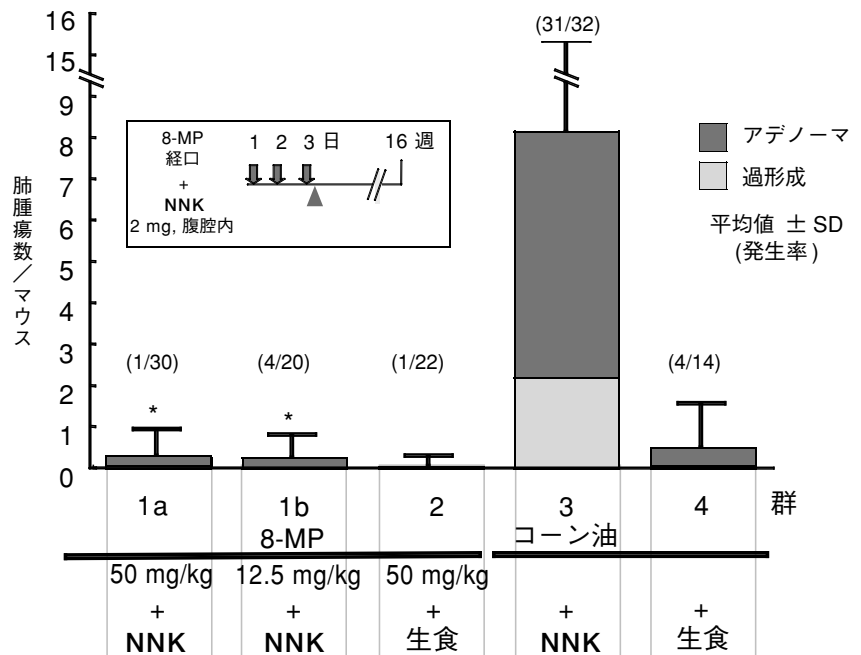


図1 NNKによる発がんの8-メトキシプソラレン (CYP2A6の阻害剤) による阻害



\*, Group 3 との間に有意差(NNK 単独,  $p < 0.001$ ).

図2 雌性A/JマウスにおけるNNKによる発がんに対する8-メトキシプソラレン (8-MP) の予防効果



## マーモセットを始めよう

### —実験動物の吸入麻酔—

国立精神・神経センター 神経研究所 石井 一

#### はじめに

実験動物の麻酔は、意識レベル（覚醒度）を下げ、処置によって生じる痛みを抑えるだけでなく、動物を不動化させ、刺激に対する反応性を抑えることにより、苦痛の軽減などの動物福祉的な配慮とともに、術者が安全、確実に処置を遂行できるような状態を作り出すことを目的としています。それらの配慮を適切に行うことで、実験精度の向上、エラーの軽減にもつながりますので、たかが麻酔とおろそかにできないものがあります。

これらはマーモセットにおいても同様で、再生医療など臨床と密接に関連する研究分野で用いられることが多くなってきている現在、麻酔技術についても今まで以上に高度なものが求められています。

従来、マーモセットの麻酔は、塩酸ケタミン、ペントバルビタールナトリウムなどの注射麻酔薬、またはエーテルやハロタンなどの揮発性吸入麻酔薬の併用で実施されてきました。しかしながら、現在では麻酔前投薬の導入、気管挿

管、人工呼吸管理下での吸入麻酔の実施、さまざまな生体モニター機器による麻酔中のバイタルサインの監視など、臨床獣医領域の麻酔と遜色の無いレベルにまで発展してきています。これらの麻酔方法を必ずしも実施しなければいけないわけではありませんが、このような手段があり、マーモセットにおいてもこれだけの麻酔処置が実施できることを覚えておいていただければと思います。

#### マーモセットでの吸入麻酔について

さて、我々がマーモセットで実施している麻酔には、塩酸ケタミンと塩酸メデトミジンなどの鎮痛・鎮静薬を併用した注射麻酔薬を主体とする方法と、イソフルランなどの揮発性吸入麻酔薬を吸入させ、動物を麻酔下におく吸入麻酔方法があります。吸入麻酔は麻酔深度の調節性に優れ、安全性・確実性が注射麻酔に比べると高いと言われていますが、適切な吸入麻酔器材、麻酔中の生体の変化を捉える機器だけでなく、麻酔前の動物の評価や緊急時の対応、補液などの麻酔を支える技術がそろっていることが前提となります。注



マーモセット

射麻酔薬での麻酔方法は多数の報告がありますので、ここでは、マーモセットでの吸入麻酔の実状について説明します。

#### 吸入麻酔を実施する前に

まず、吸入麻酔を実施するために必要な機材についてですが、マーモセットだからといって特別なものはなく、一般的に用いられているものでも十分対応可能です（表1）。ただ、小型動物用として販売されているもの、または小型動物用の吸入麻酔で実績のあるもので、気化器の精度が低流量でも保障されているもの、キャリアガスの流量、人工呼吸器の1回換気量（従量式）などの設定値が細かく設定できるもの、麻酔回路などの構造がシンプルで、機器本体が

コンパクトであるものが良いかと思えます。また、挿管して人工呼吸下での麻酔を実施したい場合には、人工呼吸器とその設定や効果を監視するために、パルスオキシメータや気道内圧計、カプノメータなどの呼吸モニター（生体監視モニター）も必要となります。人工呼吸器には従量式、従圧式などのいくつかの動作方式がありますが、体格の小さいマーマセットには、従量式人工呼吸器と通常より細かい麻酔回路の組み合わせが、麻

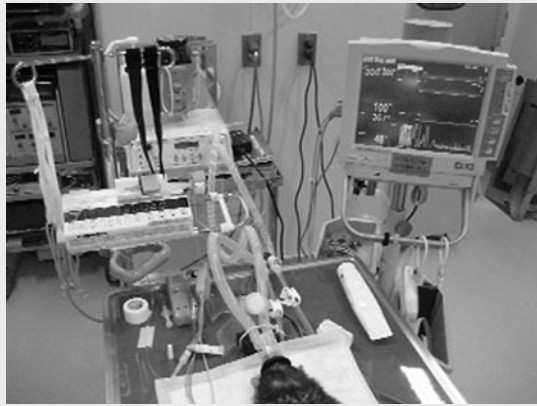
酔深度などの調整がし易かったように経験しています。また、生体監視モニターについては、異常を早期に発見し対応するための時間的余裕を得るために必須のものとなりますので、吸入麻酔を実施する際には導入しておくことをお勧めします。この生体モニターは、獣医用、ヒト臨床用として販売されているもののどちらでもかまいませんが、測定用センサーがマーマセットに装着でき、信頼性のある値を得られるように、ヒトの乳

児もしくは小型動物が適用範囲になっているものを選びます。測定項目としては、動脈血酸素飽和度、血圧、心電図、体温などが確実にモニターできると安心感があります。

次に、吸入麻酔に用いる薬剤について、我々が用いている薬剤をまとめました（表1）。いずれも国内で入手可能なものではありますが、塩酸ケタミンのように麻薬指定となり、入手や施用、管理が容易ではないものもあります。麻酔

表1 吸入麻酔に用いる機材および薬剤一覧

吸入麻酔関連機材	商品名	メーカー名
吸入麻酔器	実験動物麻酔装置 SN-487	株式会社シナノ製作所
	全身麻酔器 Compact-22	木村医科器械株式会社
人工呼吸器	ラット・マウス用コンスタント型 SN-480-7(10)：従量式	株式会社シナノ製作所
	ハンディーベンチレータ KV-1+1：従量式	木村医科器械株式会社
麻酔呼吸装置	実験小動物用吸入麻酔器 NARCOBIT KN-472：タイムサイクル式	株式会社夏目製作所
	動物用麻酔呼吸装置 A.D.S.1000：従圧式	新鋭工業株式会社
生体監視モニター	生体情報モニタ BP-608Evolution II	オムロンコーリン株式会社
	ベッドサイドモニター BSM-5132	日本光電工業株式会社
適応（麻酔薬）	薬剤名（商品名）	用量・用法
全身麻酔	イソフルラン（フォーレン®）	導入濃度：3～4% 維持濃度：0.5～2%
	セボフルラン（セボフレ®）	
適応（麻酔前投与薬）	薬剤名（商品名）	用量・用法
唾液分泌抑制、徐脈防止	硫酸アトロピン （硫酸アトロピン注射液）	0.05mg/kg・筋注
鎮静・睡眠導入	ミダゾラム（ドルミカム®注 10mg）	0.2～0.3mg/kg・筋注
鎮痛	酒石酸ブトルファノール （スタドール®注 1mg）	0.2～0.4mg/kg・筋注
不動化・鎮静・鎮痛	塩酸ケタミン （動物用ケタラル® 50®）	30mg/kg・筋注



マスクを用いた吸入麻酔

前投与薬が必要か否かは麻酔担当者が判断することですが、挿管などの術前処置を安全に行い、全体の麻酔使用量を減少させ、術中、術後の疼痛を抑制する効果がありますので、実施した方がよいかと思えます。

### 吸入麻酔を実施してみましょう

それでは、実際にマーモセットの吸入麻酔を実施してみましょう。吸入麻酔の手順(表2)などは他の動物となんら変わるところはなく、麻酔前の動物評価とそれに応じた麻酔内容の選択、術中は、麻酔深度と呼吸循環機能および体温の管理を適時実施することが重

要であるのは、マーモセットにおいても同様のこととなります。また、維持麻酔中は生体モニターの数値のみではなく、見える範囲での動物の状態(瞳孔、可視粘膜の色、胸郭の動き、出血の量といった状況)を常に確認し、微妙な変化をとらえて動物の現在の麻酔深度、処置の侵襲度を加味した適切な麻酔濃度を判断する必要があります。あとは、術中の補液管理などを行いつつ、無事に処置、手術などが終わることを待ちます。処置が終わったら、酸素のみの供給に切り替え、挿管している場合は自発呼吸を確認した後、動物用ICUや保育器など適温に保温でき、安静に保てるような環境下で静かに覚醒させます。

いかに注意を払っていても避けられないトラブルはあるものです。麻酔中の呼吸・心停止状態などから速やかに蘇生できるように、知識と心の準備もお忘れな

く。緊急時蘇生の成功率は、初動態勢の適切さ、素早さに依存します。異常を発見したら、速やかに次の手順で蘇生措置を行います。

1) 気道確保(舌を引っ張り出すだけでも効果あり)、2) 人工呼吸(アンビュバッグが無くても50mLのシリンジで代用可)、3) 心マッサージ(胸郭を親指と人差し指でもむように)、4) 蘇生薬の投与(薬剤ごとの希釈倍率と投与量を壁に貼っておく)。

無事に手術が終了、動物が麻酔から覚醒しても、それで全てが終わったわけではありません。その後の経過観察、栄養、疼痛管理までもが麻酔担当者の責任範囲となります。麻酔の影響を感じさせない、残さないような処置を心がけましょう。

### おわりに

麻酔は実験、手術を成功に導くための手段であります。今回紹介した内容は、当施設で実際に用いている方法を簡単にまとめたものです。マーモセットの麻酔環境もここ数年で劇的な進歩をとげてきましたが、臨床獣医や中型実験動物と比べるとまだまだ出遅れている感は否めません。マーモセットでそこまでの麻酔が必要かと問われることもあります。何れ必須のものとなる時代を待ちつつ、日々、麻酔技術の改良改善に取り組んでおります。

表2 吸入麻酔の流れ

手順	注意すべき点
動物の麻酔前評価	←既往歴・処置内容・絶食などの確認
↓	
麻酔前投与薬の選択・投与	
↓	
気管挿管、補液の準備など	←補液は静脈内もしくは皮下が利用可能
↓	
各種生体モニターの装着	←麻酔中の推奨保温温度は(40～42℃)
↓	
麻酔導入	←生体モニターの値に注意
↓	
維持麻酔への切り替え	
↓	
麻酔終了、覚醒処置	←抜管、生体モニターの取り外しは、安全が確認出来てから 覚醒時、ケージ内での転倒、嘔吐などに注意

# ノーサンのバイオ技術

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

## FEED

### 実験動物用飼料

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

### 疾患モデル動物用飼料

### 放射線照射滅菌飼料

### 精製・添加飼料

### 昆虫用飼料

## ADME/TOX

### 薬物動態・毒性関連業務

薬物代謝関連試薬(マイクロソーム・肝細胞)販売及び受託試験  
大腸菌発現系ヒトP450販売及び発現系を用いた受託試験  
ヒトP450抗体販売  
トランスポーター関連試薬販売及び受託試験  
血液脳関門関連商品販売及び受託試験  
小腸での医薬品吸収性受託試験  
3次元培養皮膚モデルを用いた腐食性・刺激性受託試験  
肝障害、腎障害マーカー販売  
細胞毒性受託試験

## ANIMAL

### 実験動物

ビーグル[Nosan:Beagle]生産販売  
ネコ[Narc:Catus]生産販売  
ミニブタ・ベビー豚 販売  
各種動物の血漿・血清販売

### 動物実験受託

マウス・ラットの系統維持・繁殖・供給  
動物飼育室・実験室の貸し出し  
受託試験【マウス・ラット・ハムスター・  
ウサギ・モルモット・イヌ・ネコ・ミニブタ・  
ニワトリ・ヒツジ・ヤギ・ブタ など】

### 遺伝子改変マウス作製

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

## PROTEOME

### タンパク質発現受託

昆虫細胞・哺乳細胞・大腸菌・カイコを  
用いたタンパク質発現

### 抗体の受託生産

DNA免疫法による機能性抗体の作製

日本農産工業株式会社 バイオ部

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

# 史上最大のネズミか？

## —南米ウルグアイで化石を発見—



後藤 信男<sup>1)</sup>、井上 忠恕<sup>2)</sup>

1) (社)日本実験動物協会会長

2) 農林水産技術情報協会情報交流部長

今年の干支がネズミとあって最近ネズミに関する新聞記事が多いようである(朝日1月13日、同夕刊1月19日、同1月23日、同夕刊3月4日、同3月6日)。なかでも1月19日の記事「ネズミの仲間、1トンの体重」に筆者らは強い興味を抱いた。なぜならば、筆者らはこの化石の出土国である南米のウルグアイにJICAのプロジェクトで1~3年滞在し、出土地近辺を通る国道1号を数回通ったことがあつて親近感を覚えた上に、前日の18日既に原著の英国王立協会紀要 Proc. R. Soc. B. 電子版を入手していたからである。因みに、この論文のタイトルは「The largest fossil rodent」といい、著者は2人ともウルグアイ人でAndres Rinderknecht(国立自然歴史・人類学博物館)とR.Ernesto Blanco(物理学研究所工学部)である。

もともと、南米はパナマ海峡によって中・北米と長い間分離していたので地域独特の動植物種が存在し進化論的に注目されている大陸である。ラ・プラタ河対岸アルゼンチンのラ・プラタ大学には南米で発掘された沢山の恐竜化石を

展示している立派な自然博物館がある。かのダーウィンも、古く1833年ウルグアイ、ソリアーノ州の寒村サカティスパスというところに巨大な頭骨が発見されたと聞き、化石調査のためにこの地を訪れトクソドンというカバのような動物の頭骨を入手している。その後1975年11月8日、この村は正式にダーウィン村と名づけられその記念碑も建っている。

この体長3mにも及ぶという巨大ネズミの化石はアルゼンチンのアマチュア古生物研究者 Sergio Viera氏によって1987年発見され、その後ウルグアイの首都モンテビデオ市にある国立自然歴史・人類学博物館に保存されていたものである。発掘された場所はウルグアイ国サンホセ州のラ・プラタ河沿岸のキジュ・ビーチである(図1)。この地は上記ダーウィン村の南方、直線距離にして約150kmの所にあり、その辺一帯は沈泥、砂質、礫岩性のサンホセ岩石層からなっている。問題の化石はその層の割れた大きな石の中から発見されたという。

著者らは、この頭蓋骨化石について前後臼歯の頭蓋における位置

や咬合面、筋肉付着部の形態的特徴などを近縁と思われるカピバラ、ヌトリア、ビスカーチャ、アグーチー、パカラナ等のげっ歯類のそれらと比較検討するとともに全長、前額骨幅、頬骨弓長、鼻骨幅などの7部位を計測した。その結果、この動物の頭蓋骨は細長く臼歯は極端にその前方に位置していて他のげっ歯類のものに比して特徴的であること、臼歯の咬合面は50cmにも達する頭蓋骨の大きさに比べて小さいことがわかった。頬骨幅はテンジクネズミ類に比べて相対的に小さく翼突窩も同様であった。以上から、この動物は食物を噛み砕く咀嚼力がテンジクネズミ類より弱く、柔らかい植物性の食物たとえば果物あるいは水生植物を常食としていたのではないかと推察している。

一方、げっ歯類という名の由来である門歯はこの動物では10cmもあり柔らかい植物を噛み切るには巨大過ぎる。この化石は今から200~400万年前の地層から発掘されたものだが、当時のラ・プラタ河デルタ地帯は森林でおおわれ sabre-toothed cat(サーベルのような鋭い歯を持ったネコ科の動

物)や terro bird (テロ鳥) 等大型の肉食性動物が生息しており、それらから身を守るための武器であった可能性がある。また、現生のビーバーのように営巣のための木を切るために必要であったかもしれない。

著者らは、この動物を南米のげっ歯類を研究していたウルグアイの著名な古生物学者 Alvaro Mones 氏に敬意を表して *Josephoartigasia monesi* と名づけた。

化石の計測値からその動物の体重を推定するには2,3の方法があるが、著者らは次の方法をとっている。すなわち、国立自然歴史・人類学博物館保存の近縁と思われる現生の8種13例(カピバラ3例、ヌトリア1、ツコツコ科3、バカ1、オオテンジクネズミ1、パンパステンジクネズミ1、ビスカーチャ1、オマキヤマアラシ1、パカラナ1)の頭蓋骨データ  $x$  と体重  $y$  からアロメトリー式を求めそれらから *J.monesi* の体重を推定した。

一般に、成長系の二つの部分  $x$  と  $y$  との間には  $y = bx^a$  という関係がみられる (Huxley, 1932; Teisier, 1934)。ここで、本式をアロメトリー(相対成長)式、 $a$ 、 $b$  は定数で前者を相対成長係数、 $b$  を始原成長指数という。このような  $x$  と  $y$  との関係は同一種内の多くの個体間でみられるが、近縁種間でも器官の大きさはある範囲内では体の絶対的な大きさに伴って変化するという関係がみられ

る。アロメトリー式において、両辺の対数をとれば  $\log y = \log b + a \log x$  となり、両対数図上では勾配  $a$  の一次直線となって定数  $a$  と  $\log b$  は最小二乗法により容易に推定することが出来る。


著者らは、8種のネズミ類頭蓋骨の7部位の計測値をそれぞれ  $x$ 、体重を  $y$  として  $a$  と  $b$  を求めたところ、 $a$  は前額骨の  $3.118 \sim$  頭蓋基底長の  $3.902$ 、 $\log b$  は頭蓋長の  $2.297 \times 10^{-7} \sim 1.919 \times 10^{-4}$  という値を得た。ここで、頭蓋骨計測部位  $x$  は一次元、体重  $y$  は三次元的形質であるから、もし両者の成長のテンポが同じ程度であれば  $a$  値は当然3前後になるはずであるが、いずれも3をやや超えているのは体重の成長が頭蓋骨のそれより勝っているからである。ついで、得られた7つのアロメトリー式に *J.monesi* の頭蓋骨7部位の計測値  $x$  をそれぞれ代入し7つの体重  $y$  を推定したところ、最小468kg(頬骨幅)、最大2586kg(門歯幅)となり、平均1211kg、標準偏差753kgという結果を得た。

これは現生している最大のげっ歯類であるカピバラ(60kg)よりはるかに大きいのは勿論であるが、南米ベネズエラで発見された化



図1. ウルグアイの地図

石から推定されたフォベロミス・パッテルソニの700kg (Sanchez-Villagra, 2003) より大きく、現在の雄牛並みの巨大な体格に匹敵する。まさに、*J.monesi* は史上最大のネズミであったと言えるであろう。

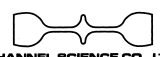


**実験動物技術者は  
あなたの  
研究チームの一員です**

**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**

<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



翻訳32-1

Information

### SARS コロナウイルス感染モデルとしての ヒトアンギオテンシン変換酵素2 トランスジェニックマウス

我々は、重症急性呼吸器症候群 (SARS) の小動物モデルを確立する目的で、マウスアンギオテンシン変換酵素2 (ACE2) プロモーター下流に挿入したヒトACE2 遺伝子 (SARS コロナウイルスの細胞受容体) をマウスゲノム中に導入することにより、ヒトACE2 遺伝子トランスジェニックマウスを作成した。ヒトACE2 遺伝子は、肺、心臓、腎臓および小腸において発現が認められた。また我々は、SARS コロナウイルス接種に対する野生型およびトラン

スジェニックマウスの反応を検討した。接種後3日目、7日目において、SARS コロナウイルスは、トランスジェニックマウスの肺において、野生型マウスの肺よりも効率よく複製された。さらに、トランスジェニックマウスの肺では、間質における充出血、単球およびリンパ球の浸潤、タンパク質の滲出、および肺胞上皮細胞の増殖と剥離など、より重篤な病変が認められた。トランスジェニックマウスの肺以外の臓器では、血管炎、退行性変化、あるいは壊死な

どの病理学的変化が観察され、脳においては、ウイルス抗原が検出された。したがって、ヒトACE2 遺伝子トランスジェニックマウスは、野生型マウスよりSARS コロナウイルスに対する感受性が高く、その感受性は重篤な病変と関連しており、しかもそれらの病変はヒトのSARSに類似していた。このトランスジェニックマウスは、可能性のあるワクチンや抗ウイルス薬療法の評価やSARSの発症機序の解明に有用であろう。(翻訳: 谷口 怜)

X.-H. Yang, W. Deng, Z. Tong, Y.-X. Liu, L.-F. Zhang, H. Zhu, H. Gao, L. Huang, Y.-L. Liu, C.-M. Ma, Y.-F. Xu, M.-X. Ding, H.-K. Deng and C. Qin: Comparative Medicine. 57(5): 450-459 (2007).



keyword

キーワード: マウス、トランスジェニックマウス、アンギオテンシン変換酵素2、マウスモデル、SARSコロナウイルス

翻訳32-2

Information

### 疼痛に関する分子学的・細胞学的バイオマーカーの探索

人間や動物における疼痛の評価は、おもに生理学的および行動学的な反応の観察によって行われている。実験用齧歯類においては、これらの反応を用いて疼痛を客観的に評価することはむずかしい。またこれらの反応からは、生体における疼痛と関連する分子学的・細胞学的変化を見出すことができない。疼痛に関する中枢神経系マーカーを同定するために、我々は足蹠にアジュバント注射を行ったマウスおよび坐骨神経部分結紮 (PSL) を行ったマウス (それぞれ、炎症性疼痛モデルおよび神経因性疼痛モデルとして認められている) の中脳における遺伝子発現プロファイルに関する解析を行った。また、

血中における疼痛関連因子の存在の可能性、およびそれらの因子が他の組織に与える影響の解析を行うため、数種類の細胞株に、上記の実験を行ったマウスの血清および手術による疼痛を与えたラットの血漿を加え、それぞれの対照群の血清や血漿を加えた細胞株の増殖率との比較を行った。アジュバント注射を行った群では、12の遺伝子の転写が2倍以上増加し、38の遺伝子の転写が半分以下に減少した。一方、PSLを行った群では、2つの遺伝子の転写が増加し、23の遺伝子の転写が減少した。アジュバント注射群とPSL群で変化した遺伝子に重複するものはみられなかった。PSLを行ったマウス

から採取した血清は、ラット乳腺腫瘍細胞株であるRMT50の増殖を刺激した。同様に、疼痛をともなう手術後のラットから採取された血漿は、RMT50細胞株とヒト乳腺腫瘍細胞株であるMDA-MB-235の増殖を促進させた。これらの結果から、疼痛刺激を与えたマウスの脳における遺伝子発現プロファイルは、疼痛の性質によって異なること、そして、いくつかの乳腺腫瘍細胞株では、これらの疼痛刺激を与えた齧歯類から採取された血液の影響によって、細胞の増殖が促進されることが示された。(翻訳: 伊波興一郎)

N. C. Peterson and M. D. Servinsky: Comparative Medicine. 57(6): 554-562 (2007).



keyword

キーワード: マウス、ラット、疼痛バイオマーカー

翻訳32-3

### マウスにおける断頭、頸椎脱臼、塩化カリウム注射および二酸化炭素吸入後における大脳皮質機能の消失

様々な安楽死処置法の後 30 秒間における大脳皮質機能の消失を評価する目的で、マウスの脳波 (EEG) および視覚誘発電位 (VEP) を記録した。ハロタン吸入麻酔下のマウスに、陽圧換気 (PPV) のための気管カニューレおよび大脳皮質表面電極を取り付けた。サクシニルコリンを用いてマウスの自発呼吸を遮断し、EEG を継続的に記録した。また光刺激 (1Hz) により、EEG に重ね合わされて出現する VEP を検出した。麻酔は、安楽死処置直前に中止した。安楽死処置前と比べて、安

楽死処置直後 30 秒間の EEG 活性は、頸椎脱臼後 5 ~ 10 秒、100%PPV-CO<sub>2</sub> 後 10 ~ 15 秒、断頭後 15 ~ 20 秒、および塩化カリウム注射による心停止後 20 ~ 25 秒で有意に減少していた。一方、70%PPV-CO<sub>2</sub> 後では有意な変化がみられなかった。同様に、VEP 振幅も上記の安楽死処置法で減少したが、100%PPV-CO<sub>2</sub> は EEG 活性よりも強く VEP に作用した。つまり、VEP 振幅は、100%PPV-CO<sub>2</sub> 後 5 ~ 10 秒で著しく減少し、30 秒後までにほとんど消失した。VEP 振幅は、

頸椎脱臼後 5 ~ 10 秒および断頭後 10 ~ 15 秒で有意に減少したが、塩化カリウム注射および 70%PPV-CO<sub>2</sub> 後では有意な変化はみられなかった。2 種類の方法で得られた実験結果は、100%PPV-CO<sub>2</sub>、断頭および頸椎脱臼は、急速に大脳皮質機能を消失させることを示している。これに対して、70%PPV-CO<sub>2</sub> および塩化カリウムの心臓内注射による心停止は、大脳皮質機能をそれほど急速には消失させなかった。(翻訳:北川洋大)

S. C. Cartner, S. C. Barlow and T. J. Ness: Comparative Medicine. 57(6): 570-573 (2007).



keyword

キーワード: マウス、安楽死処置法、脳波、視覚誘発電位

翻訳32-4

### ハロタンまたはイソフルラン麻酔後のウサギにおける下垂体 - 副腎皮質系、血清セロトニンおよび生化学的パラメーターの反応

吸入麻酔に対する血清セロトニン、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルチコステロン濃度、および選択した生化学的パラメーターの反応を明らかにする目的で、計 20 匹のニュージーランドホワイト (NZW) ウサギが本実験に供され、ハロタンおよびイソフルラン処置群の 2 群に分けられた。導入麻酔は、マスクを用いて、酸素中に 3.5% のハロタン濃度および 4.5% のイソフルラン濃度で行われた。続いて気管内挿管し、酸素中 1.5% のハロタン濃度あるいは 2.5% のイソフルラン濃度で 30 分間の維持麻酔を行った。血液サンプルは、麻酔導入前、気管内挿管の 1、10、30、60、120 分後、および 24、48、72 時間後に採取した。

血清セロトニンおよびコルチコステロン濃度は、競合酵素免疫測定法で測定し、ACTH は放射免疫測定法で測定した。血清グルコース、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、血中尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン濃度は、自動分析装置で測定した。ハロタン麻酔群では、血清 ACTH およびコルチコステロン濃度は有意に増加したが、血清セロトニン濃度に有意な変化はみられなかった。イソフルラン麻酔群では、血清コルチコステロンおよび血清セロトニン濃度の有意な増加が認められたが、ACTH 濃度に有意な変化はみられなかった。ハロタン麻酔群では血清

グルコース、ALT、AST、BUN およびクレアチニン濃度が有意に増加していた。イソフルラン麻酔群では、血清グルコース、AST、BUN およびクレアチニン濃度が有意に増加していた。以上の結果に基づくと、ハロタンはイソフルランよりも視床下部 - 下垂体 - 副腎系をより強く刺激するが、イソフルランは血清セロトニン濃度を上昇させる。また 2 つの麻酔薬ともに、選択した生化学的パラメーターを変化させる。イソフルランあるいはハロタンで麻酔したウサギの血液サンプルを評価する際には、これらの実験結果を考慮する必要がある。(翻訳:豊島祐次郎)

A.G. Gil, G. Silván and J.C. Illera: Laboratory Animals. 41(4): 411-419(2007).



keyword

キーワード: ウサギ、麻酔、ハロタン、イソフルラン、視床下部 - 下垂体 - 副腎系、生化学的パラメーター、血清セロトニン

## 日本実験動物学会の動き

### 1. 第55回日本実験動物学会総会（笠井憲雪大会長）

標記の総会が日本実験動物技術者協会との合同開催により、平成20年5月15日（木）～17日（土）、仙台国際センターで開催されます。奮ってご参加下さい。詳細につきましてはホームページ（<http://jlast2008.adthree.com/>）をご参照下さい。

### 2. 平成20～21年度在任理事候補者選挙結果報告

理事候補者選挙細則に基づき、平成20年2月18日学会事務所において開票の結果、下記の15名が次期理事候補者となりました。

安居院高志、伊藤豊志雄、岩倉洋一郎、浦野徹、小倉淳郎、落合敏秋、笠井憲雪、阪川隆司、関口富士男、関田清司、芹川忠夫、高木博義、中瀧直己、八神健一、山村研一（15名：アイウエオ順）

### 3. インターネットでの住所変更・入金照会のご案内

（社）日本実験動物学会では、会員各位の利便性・業務効率化を図り、インターネットでの住所変更・入金照会が可能なシステムを稼働いたしました。ホームページの「会員情報・変更」（<http://www.ipec2.com/member/jalas/login.php>）から、ID・パスワードを使ってご利用下さい。

### 4. 日本実験動物学会メーリングリスト（ML）開設のご案内

（社）日本実験動物学会では、下記の二つのメーリングリストを開設いたしました。本学会にE-mailアドレスの登録をされていない方は、ホームページの「会員情報・変更」（上記URL）からE-mailアドレスのご登録をお願いいたします。

#### 1) 日本実験動物学会 事務局連絡用メーリングリスト（連絡ML）

本学会員全員が登録される「連絡用メール」システムです。発信者は、理事長またはその意を受けた代理人（事務局）で、受信者は全会員となります。本学会における重要事項の周知、およびメールによる郵送経費削減を目的としています。

#### 2) 日本実験動物学会 会員討議用メーリングリスト（討議ML）

本学会員の希望者からなる「討議用メール」システムです。発信者および受信者は、討議MLに登録された会員となります。実験動物・動物実験に関する様々な疑問や問題点を解決するため、および実験動物学に関連する話題や有用な情報等を相互交換するために開設されています。

## 日本実験動物技術者協会の動き

### 北海道支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
第33回通常総会	20年4月中旬	未定	第55回特別講演会（未定）
北海道実験動物研究会・技術者協会北海道支部・合同研究会	20年7月初旬	北海道酪農学園大学	第56回特別講演会（未定） 特別講演会（未定）

### 九州 支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
第2回実験動物ジョイントセミナー・イン九州	4月19日（土）	久留米大学旭町キャンパス	「自己点検・評価・検証をめぐって」

### 関東 支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
サル部会	6月28日（土）	（独）医薬基盤研究所 霊長類医学科学研究センター	施設見学など <a href="http://jaeat-kanto.adthree.com/">http://jaeat-kanto.adthree.com/</a> 参照
ブタの取り扱いと実験手技基礎	6月21日（土）から 6月22日（日）	順天堂大学医学部 （御茶ノ水）	内容:保定、吸入麻酔、臓器観察、臓器摘出など <a href="http://jaeat-kanto.adthree.com/">http://jaeat-kanto.adthree.com/</a> 参照

### 関西 支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
第63回実験動物学習会（座学）	20年7月	キャンパスプラザ京都	実験動物二級技術者レベルの座学講習

詳しくは日本実験動物技術者協会ホームページでご確認下さい。

日本実験動物技術者協会 <http://jaeat.org/>



# 平成19年度 実験動物一級技術者資格認定実地試験結果

平成20年3月2日（日）に実施された一級技術者の実地試験結果は次の通りである。

- ① 一級実地（必須科目） 受験者 20名 合格者 15名 （合格率75%）
- ② 一級実地（選択科目） 受験者 63名 合格者 42名 （合格率67%）

備考：本年度の学科受験者は91名、最終合格率は34名で合格率は37%であった。  
尚、本年度は実地受験者63名中、学科および必須実地試験免除者11名が受験し、8名が合格した。

## 協会だより

### 1. 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4回情報専門委員会	20.1.11（金）	「LABIO21」No.32の企画
第2回実験動物福祉専門委員会	20.2.1（金）	動物実験関係者の連絡協議会の件
第4回モニタリング技術専門委員会	20.2.6（水）	日動協メニューの件
第1回実験動物高度技術者(実技)研修会	20.2.9（土）	モルモット・ウサギ実技、日本獣医生命科学大学36名
教育セミナー フォーラム2008（京都）	20.2.23（土）	京都府立医科大学図書館ホール146名参加「動物実験の自主管理」
生産対策専門委員会	20.2.29（金）	実験用小型ブタの開発について
実験動物一級技術者実地試験	20.3.2（日）	日本獣医生命科学大学63名受験
試験問題採点委員会、合否判定委員会	20.3.4（火）	一級技術者実地試験について
第4回教育・認定専門委員会	20.3.4（火）	平成20年度の事業計画と日程について
教育セミナー フォーラム2008（東京）	20.3.8（土）	東京大学弥生講堂220名参加「動物実験の自主管理」
第1回運営会議	20.3.11（火）	平成20年度の事業計画と日程について
実験動物技術指導員研修会	20.2.22（水）	日本獣医生命科学大学
第3回実験動物福祉評価・調査委員会	20.3.25（火）	平成19年度のまとめ他

### 2. 行事予定

#### (1) 協会関係

行事	開催月日	場所
第1回モニタリング技術専門委員会	20.4.2	日動協メニューについて
第1回情報専門委員会	20.4.9	「LABIO21」No.33号の企画について
監事会	20.4.24	協会会議室
第50回理事会	20.4.25	ニッケイビル会議室
第24回総会	20.5.20	森川ビル
「日常の管理」研修会	20.6.21	京都府立医科大学
技術指導員の面接審査	20.7.8（予定）	協会会議室
感染症の診断・予防実技研修	20.7.中旬予定	モニタリング研修会（実験動物中央研究所）
実験動物二級技術者学科試験	20.8.17（日）	全国12カ所の予定
通信教育スクーリング（京都）	20.9.6～7	京都府立医科大学
白河研修	20.9.15～19	（独）家畜改良センター
実験動物一級技術者学科試験	20.9.20（土）	白河、東京、大阪の予定
通信教育スクーリング（東京）	20.10.24～25	日本獣医生命科学大学
モルモット・ウサギ実技研修会（一級向）	20.10.24～25	日本獣医生命科学大学
実験動物二級技術者学科試験	20.11.23（日）	日本獣医生命科学大学、京都府立医科大学
実験動物一級技術者学科試験	20.11.24（月）	日本獣医生命科学大学

## (2) 関係協会団体行事

### ◆ 日本実験動物科学技術 2008

第55回日本実験動物学会総会

第42回日本実験動物技術者協会総会

日 時：2008年5月15～17日

会 場：仙台国際センター（仙台市青葉区）

大会会長：笠井憲雪 大会副会長 井上吉浩

### ◆ 第3回ウサギフォーラム

日 時：2008年7月26日

会 場：神戸大学医学部「新緑会館」

詳 細：<http://www.med.kobe-u.ac.jp/iea/usagi-forum%202008.html>

### ◆ 第34回国立大学法人動物実験施設協議会総会

日 時：2008年5月30日

会 場：琉球大学医学部

### ◆ 第21回日本動物実験代替法学会総会

日 時：2008年11月13～14日

会 場：埼玉会館

詳 細：<http://www.soc.nii.ac.jp/jsaae/taikaiannai.html>

.....

## (3) 海外行事

米国実験動物学会の日程表は <http://www.azaalas.org/calendar.html> で検索できます。

### ◆ 米国獣医学会総会 (AVMA)

日 時：2008年7月19～23日

会 場：New Orleans, LA

詳 細：<http://www.avma.org>

### ◆ 第29回世界獣医学会議 (WVA)

日 時：2008年7月27～31日

会 場：Vancouver, Canada

詳 細：<http://www.meet-ics.com/wvac2008/index.html>

### ◆ 第3回 AFLAS 会議

日 時：2008年9月27～29日

会 場：北京

詳 細：<http://www.aflas2008.org/html/en/third>

### ◆ National AALAS Meeting

日 時：2008年10月2～6日

会 場：Indianapolis

詳 細：[http://www.nationalmeeting.aalas.org/future\\_site.asp](http://www.nationalmeeting.aalas.org/future_site.asp)

※ 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。



LABIOの編集委員を前任者より引継ぎ、早くも約6ヶ月が過ぎた。その間、情報専門委員会に3回出席させて頂き、同じ実験動物に関わる世界に居ながら如何に狭い視野にいたか、井の中の蛙であったと痛感した。そういった観点で改めてLABIOを見直してみると、「実験動物に関わる法令や指針」、「微生物汚染の現状」、「最新の研究や技術トピックス」、「業界の動向」、そして日頃、実験動物と直接関わっている方々の疑問に対する「Q&A」と多岐に渡っているのに驚かされるとともに、如何に諸先輩方が現在のLABIOに仕上げるのに苦労されたかが伺える。

実験動物業界を取り巻く環境は、実験動物関連法規の整備や製薬企業の整備統合などが進み動物実験に対し、より精度が高く、かつ適正な実施が求められ大きく変化してきている。また、精度の高い実験を短期間で実施する為、遺伝子改変マウス使用の加速度的な増加やウイルスベクターを用いた遺伝子導入など次世代の技術を用いた実験も増加している。このような変化を踏まえた上で、広い視野で皆様方へ情報を発信すべく努めて参りたい。今後とも宜しくお願い申し上げます。  
(木藤 実)

## STAFF

### 情報専門委員会

担当理事	新関 治男	HARUO NIIZEKI
委員長	山田 章雄	AKIO YAMADA
委員	荒巻 正樹	MASAKI ARAMAKI
〃	大島誠之助	SEINOSUKE OHSHIMA
〃	河野 公雄	KIMIO KAWANO
〃	川本 英一	EIICHI KAWAMOTO
〃	木藤 実	MINORU KITOH
〃	日柳 政彦	MASAHIKO KUSANAGI
〃	久原 孝俊	TAKATOSHI KUHARA
〃	櫻井 康博	YASUHIRO SAKURAI
〃	椎橋 明広	AKIHIRO SHIIHASHI
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

● LABIO 21 No.32 平成20年4月1日発行 / ● 発行所 社団法人日本実験動物協会 / ● 編集 情報専門委員会  
 ● 住所 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2-8-10 神田永谷マンション602号室 / ● TEL 03-3864-9730 FAX 03-3864-0619  
 ● URL <http://jsla.lin.go.jp/> ● E-mail [jsla@group.lin.go.jp](mailto:jsla@group.lin.go.jp)

# 未来に繋げる技術と信頼



## SLCの業務内容

- 生物検定・安全性試験・薬理試験を含む様々な試験に最適な動物の生産・供給。
  - SPF動物 ● 疾患モデル動物 ● Tg動物 ● Conventional動物
- ◆ 安全性試験(非GLP)および薬効薬理試験などの受託サービス。
- ◆ トランスジェニックマウス・ラットおよびノックアウトマウスの作製。
- ◆ マウス・ラットのSPF化(子宮切断術・受精卵移植)、受託飼育、体外受精および顕微授精技術を用いた希少動物の飼育のお手伝い。
- 臓器摘出モデル動物・痛覚過敏モデル動物・薬物病態モデル動物・カテーテル挿入モデル動物・特殊処置モデル動物などの外科的病態モデル動物の供給。
- PMI社製マウス・ラット・モルモット・ウサギ・新世界ザル・イヌ・フェレット等の飼育飼料の供給。
  - 一般飼育用飼料/LabDiet ● 特殊飼料/TestDiet

PMI社HPアドレス <http://www.labdiet.com> | LabDietの日本語資料は日本エスエルシー(株)へご請求ください。

上記の ■ 項目のお問い合わせは本社各エリア営業専用電話までお問い合わせください。  
上記の ◆ 項目のお問い合わせはBTセンターまでお問い合わせください。



# SLC

日本エス エル シー株式会社  
〒431-1103 静岡県浜松市西区湖東町3371番地の8  
TEL (053) 486-3178(代) FAX (053) 486-3156  
— <http://www.jslc.co.jp/> —

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)

BTセンター (053)437-5348(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>