

Japanese Society for Laboratory Animal Resources

LABIO 21

ラビオ
No. 61
JUL. 2015

公益社団法人
日本実験動物協会

Tel. 03-5215-2231 Fax. 03-5215-2232
<http://www.nichidokyo.or.jp/> E-mail: jsla@nichidokyo.or.jp

「教育セミナーフォーラム2015(Ⅱ)」

「ヒト化マウス創出をめざした免疫不全マウスの開発研究」

「NIBS系体細胞クローンミニブタ及び遺伝子改変ミニブタの作出」



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



プロダクトおよびサービス

遺伝子組み換えサービス

細胞レベルでの*in-vitro*実験

エンドトキシンサービス

各種実験用動物

手術・血清血漿サービス

実験用動物の飼育サービス

受託試験サービス

実験動物のヘルスマニタリング

前臨床および臨床試験

日本チャールス・リバー株式会社

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



絵 石井 朗

イラストレーター

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

エーアイ・イラスト・コンプ社 代表

巻頭言

第49回日本実験動物技術者協会総会に向けて _____ 4

日本実験動物協会創立30周年を迎えて _____ 6

日本実験動物協会創立30周年記念式典開催される _____ 7

特集 教育セミナーフォーラム2015(Ⅱ)

 文部科学省基本指針に基づく自己点検と外部検証 _____ 8

 厚労省指針に基づく自己点検と外部評価 _____ 10

 実験動物技術者への期待 _____ 12

トピックス

ICLASの役員改選とMühlbock-Nomura賞の授賞 _____ 14

海外散歩

マレーシアとAFLAS大会 _____ 17

ヒト化マウス創出をめざした免疫不全マウスの開発研究 _____ 20

研究最前線

NIBS系体細胞クローンミニプタ及び遺伝子改変ミニプタの作出 _____ 24

ラボテック 遺伝子改変マウスの遺伝品質管理 _____ 29

連載 サル類を対象とした行動解析

 精神生物学的霊長類研究のための行動計量システム：
 環境～生体の多変量分析とリズム _____ 33

連載シリーズ 実験動物産業に貢献した人々(19) _____ 36

海外技術情報 _____ 38

LA-house _____ 40

実験動物生産施設等福祉認証事業の概要報告及び「実験動物福祉規程例」の策定並びに「情報公開に関する指針」の改定について _____ 41

ほんのひとりごと _____ 42

協同組合の動き、学会の動き、技術者協会の動き _____ 43

協会だより _____ 45

KAZE _____ 46

環境にやさしいオゾンのかで

殺菌

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

オゾンガスくん蒸装置
HZ-100



オゾン水生成機
OW-20Z



ビニールアイソレータ飼育で

無菌

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



取扱い実験動物

Tsl: C57BL/6Ncr (GF)

Tsl: BALB/cCr (GF)

Tsl: ICR (GF)

- 販売**
- 実験用動物 ● 関連商品 ● 実験動物輸送
- 飼育受託**
- 実験動物全般の飼育管理業務(オープンシステム・バリアシステム・アイソレータシステム等)
 - 飼育施設環境管理(洗浄業務から各種環境測定まで)
 - 実験支援・代行
 - 各第三者認証への対応
- 技術受託**
- 遺伝子組換え動物の維持・繁殖
 - 無菌動物の作出・維持
 - 実験受託(非GLP)
 - 施設クリーンアップ

三協ラボサービス株式会社
SANKYO LABO SERVICE CORPORATION, INC.

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

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

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

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

最新、詳しい情報はこちらで www.sankyolabo.co.jp

第49回

日本実験動物技術者協会総会に向けて

第49回 日本実験動物技術者協会総会静岡大会

大会長 前田 典彦
(京都大学霊長類研究所)

平成27年10月9日(金)～10日(土)、静岡県コンベンションアーツセンター“グランシップ”において、第49回日本実験動物技術者協会総会静岡大会を開催いたします。今大会は、静岡実験動物研究会に協賛としてご協力いただいています。

“集まろう、繋がろう、踏み出そう ふじのくに Shizuoka2015”をキャッチフレーズに、日本の中心である静岡県の魅力と、集まりやすさの特色を生かした大会を目指します。大会長は前田典彦(京都大学霊長類研究所)が務めさせていただきます。副大会長には、前田秀之(福井大学ライフサイエンス支援センター)と羽根田千江美(藤田保健衛生大学 疾患モデル教育研究センター)がそれぞれ就任することになりました。

日本実験動物技術者協会はそれぞれの地方に“支部”を持つ非常にユニークな組織です。全国総会は全国に7つある地方支部が主催します。今大会は東海北陸支部が担当します。東海北陸支部は昨年度まで、北陸支部(石川・福井・

富山)と東海支部(愛知・静岡・岐阜・三重)と分かれて活動していました。今年度から“東海北陸支部”として7県を所管することになりました。地理的な距離はありますが、一丸となって、滞りなく大会を運営する所存ですので、是非多くの方々のご参加をお待ちしております。

今年度は日本実験動物技術者協会としても節目の年になる予定です。昨年度“札幌大会”でもアナウンスしておりましたが、今年度から法人体制に移行することになりました。法人化前の最後の大会となり、道筋を作る上でも節目になりますので、重責を感じています。法人化後も“支部”という特色を生かして、地元に着した活動を続けて参ります。

法人化後の大会となりますが、大会の形態はこれまでと大きくは変わりません。各講演・シンポジウムやセミナー等、企業様における機材展示会・一般演題とポスター発表は通常通り行います。今大会は、“人と動物福祉”という大テーマを設けています。動物福祉

というテーマはこれまでに幾度となく取り上げられて参りましたが、今回は“人”との関わりに視点を当て、大会中の企画を考えてきました。

1日目は“動物の生命(いのち)”という共通テーマの下、特別講演として富沢壽勇先生(静岡県立大学)に「ヒトの動物観・動物利用の諸相:近親化と差別化の交錯史」をご講演いただき、シンポジウムIでは髙島次郎先生(自治医科大学)に「動物実験の倫理と動物保護の関係 ～3つのRの意味を再考する」を、佐藤芳先生(藤田保健衛生大学)に「動物を対象とする実験の倫理」をそれぞれご講演いただきます。演者の先生方はそれぞれ、文化人類学、社会学、倫理学の専門家でいらっしゃいます。今回の企画は動物福祉を技術的な面から考えるというよりも、私たちが生きるこの社会の中における“動物と人との関わり”から捉えなおしてみたいと考えての企画となっています。今までとは異なる視点から考える“動物福祉”をお楽しみいただき、人と動物の

関係について再認識を“体験”いただければと思います。

2日目からは各論に進み、シンポジウムⅡでは「代替え」を静岡動物実験研究会の協賛で開催し、シンポジウムⅢでは「医療機器開発におけるブタの役割(仮)」を企画しております。その他、教育講演Ⅰで「動物看護師とその認定資格について」、教育講演Ⅱで「サル飼育(仮)」を、教育セミナーには「実践で役立つブタへの麻酔の基礎知識」と「丸ごとのイメージング～免疫細胞の動く世界の解析～(仮)」を予定しております。また、静岡記念講演として、長きにわたり実験動物の分野でご活

躍されております浜松医科大学の加藤秀樹先生に「遺伝育種学からみた過去と将来の実験動物」をご講演いただきます。特に教育講演Ⅰは動物を取り扱う資格として注目を集めている「認定動物看護師」について、倉敷芸術科学大学の古川敏紀先生にご講演をお願いしています。「認定動物看護師」はペットだけではなく実験動物の扱いも謳っており、実験動物を取り扱う者にとっては気になる所です。また、初の試みとして、前日8日にサテライトアフタヌーンセミナー「3Rsの推進 実験動物の苦痛管理と麻酔」を開催します。自由参加のセミナーとなって

おりますので、奮ってのご参加をお待ちしております。

あと残すところ3ヶ月半となりましたが、実行委員や実技協全体でこれらの企画を推し進めています。参加者の皆様には実験動物を再認識する機会になるよう、実行委員一同努力いたしておりますので、引き続き一層のご協力をお願いし、そして積極的にご参加いただけるよう、心からお待ちしております。

Göttingen MinipigsTM

Global Standard



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



オリエンタル酵母グループは研究者様をTotalサポートいたします

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



オリエンタル酵母工業株式会社

バイオ事業本部

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



日本実験動物協会創立 30周年を迎えて

公益社団法人日本実験動物協会 会長 福田勝洋

公益社団法人日本実験動物協会は、本年をもって創立30周年を迎えました。去る6月16日には東京ガーデンパレスにおいて、農林水産省畜産振興課長、中央畜産会副会長、動物実験関係者連絡協議会理事長ならびに創立時に農林水産省の担当者としてご尽力頂いた島田英幸氏(現:日本養鶏協会)の臨席を賜り、120名を越す参加者を迎えて、創立30周年の記念式典が挙行されました。記念講演には大塚製薬の広瀬毅氏による「統合失調症治療薬の開発から上市まで」がもたれました。

協会創立時の1985年にはすでに実験動物学会、実験動物技術者協会、実験動物協同組合、実験動物器材協議会、実験動物飼料協会など、主要な実験動物関連団体の設立後でありましたが、実験動物産業の健全な振興を図るため、産業基盤の充実強化、高品質実験動物の安定的生産と供給、関係技術者の資質向上、動物福祉を目指し、実験動物関連業者を結集した全国組織として、農林水産省の所管となる斯界初の社団法人となりました。

協会創立時は、すべての産業が右肩上がりの好景気にあり、生命科学分野の研究においても良質な実験動物の安定供給や優秀な技術者の育成が求められていました。創立後のバブル景気の絶頂期とその後のバブル崩壊を経て、失われた20年と言われる長い経済低迷

期に入りましたが、この間にはクローン羊、iPS細胞の開発に代表される、発生工学を中心とする生命科学分野での飛躍的な発展がありました。こうした発展の基礎となる動物実験には良質の実験動物と高度な専門知識をもつ技術者の寄与があり、わが国の実験動物のレベルが国際的にも高いものとの評価を得られるようになりました。

日本実験動物協会は、公益法人制度改革により、2012年4月に社会的により信頼度の高い公益社団法人として認定されました。事業は公益事業と収益事業にわけられ、今まで専門委員会を担当していた大部分が公益事業に、出版とモニタリングが収益事業となりました。創立時に実験動物学会より引き継いだ教育認定事業では、実験動物に関する通信教育、技術研修会を行ない、累計10,000名弱の二級技術者、1,200名を越す一級技術者を認定するにいたっております。技術者の再教育を兼ねて、新たな情報や技術に関するセミナーやフォーラムを開催し、経験を積んだ技術者を実験動物指導員として認定しています。また、動物福祉に関わる事業では、福祉に関わるガイドラインを策定し、動物生産施設の管理運営において動物倫理に適合しうるかどうかを実地に検証し、認証あるいは指導しています。生産対策事業ではウサギ標準系統やミニブタの育成にも関わり、3年毎に実験動物

の年間総販売数調査を行うことで、わが国の実験動物全体の推移を公開してまいりました。

実験動物は、教育、製剤製造、研究に不可欠とは言え、生命を犠牲にせざるを得ない場合も少なくないことから、動物倫理のもとに動物実験に対して厳しい目がむけられるようになり、動物愛護に関わる法律が改訂され、これを基に指針が制定され、法令や指針を遵守した動物の飼育、実験使用がさらに厳密に求められる様になっています。

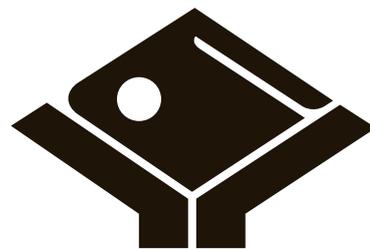
その一方において、難病に苦しむ人々からは、1日も早い疾病の治療法や医薬の開発を求める切実な願いがあります。このため動物実験の制限を求める愛護運動ほど突出しないものの、動物実験を擁護する運動も始まっています。

無用な生命の犠牲は避けるのは当然ですが、必要不可欠な動物実験に対する理解と支援を官民あげて得ていくために、実験動物関連諸団体との連携をとり、科学技術の発展に適切に利用される動物実験への啓発を広げていく所存です。

日本実験動物協会の今日までの30年間の歩みには、その時々の問題に対応すべく修正や新たな事業も立ち上げてまいりました。こうした中で、多方面からのご支援とご指導を賜りましたことに厚く御礼申し上げますとともに、今後も一層のご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。

日本実験動物協会創立 30周年記念式典開催される

公益社団法人日本実験動物協会 事務局



平成27年6月16日に公益社団法人日本実験動物協会創立30周年記念式典が、東京御茶ノ水の東京ガーデンパレスにおいて開催されました。農林水産省畜産振興課の小林博行課長、公益社団法人中央畜産会南波利昭副会長らの来賓のほか、会員、賛助会員、委員会委員、元役員・理事等関係者120名余りにご参加いただきました。

第一部の記念式典では、福田勝洋会長のご挨拶、ご来賓の方々のご祝辞に次いで、功労者表彰および功労団体表彰に移り、感謝状の贈呈が行われました。

農林水産省生産局長感謝状が小林畜産振興課長より、また日本実験動物協会会長感謝状(功労団体表彰)が福田会長より、下記の方々に贈られました。

1. 農林水産省感謝状

田口福志専務理事

橋本正晴理事

夏目克彦監事

2. 日本実験動物協会会長感謝状

公益社団法人日本実験動物学会
日本実験動物協同組合
日本実験動物技術者協会
公益財団法人実験動物中央研究所
続いて感謝状受賞者代表として、当協会田口福志専務理事および(公財)実験動物中央研究所理事長の野村龍太氏より謝辞をいただき、第一部を閉会いたしました。

第二部の記念講演は、大塚製薬株式会社Qs'研究所リーダー廣瀬毅先生より「統合失調症治療薬の開発から上市まで」という演題で講演いただきました。

講演では動物に対する観察力の重要性をはじめ、開発段階のいろいろなエピソードが紹介され、たいへん興味深い内容でした。なお、講演内容については、廣瀬先生にご執筆いただき、次号に掲載させていただきます。

第三部の祝賀会では、高木博義副会長のご挨拶からはじまり、次いで、農林水産省時代に本協会創立に際して奔走いただいた一般

社団法人日本養鶏協会の鳥田英幸専務理事よりご祝辞を賜りました。祝宴は、吉川泰弘副会長によるご挨拶と乾杯のご発声からはじまり、その後、ご参加いただきました皆様方により、協会の発足当時のお話し、久しぶりに顔をあわせてのお互いの近況報告、また、最近の協会活動あるいは関連業界に関する意見交換など、いろいろな話に花が咲き、予定した時間は瞬く間に過ぎ、務臺衛副会長による中締め、閉会の挨拶で18時30分に無事すべての行事を終えることができました。

このたび創立30周年記念式典を開催するにあたり、ご列席くださった皆様、また種々ご支援いただきました関係各位に心から御礼申し上げます。

当協会は、これからも公益法人として社会の利益に貢献する責務を果たすよう努めてまいります。何卒変わらぬご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



文部科学省基本指針に基づく自己点検と外部検証
 教育セミナーフォーラム2015(II)



京都府立医科大学大学院医学研究科
 教授 喜多 正和

動物実験は、「動物の愛護及び管理に関する法律(法律第105号 最終改正、平成17年6月22日)」、「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(環境省告示第88号 平成18年4月28日)」等の関係法令を遵守すると共に、文部科学省の所管する大学、研究機関等においては、「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(以下、基本指針という)(文部科学省告示第71号 平成18年6月1日)」に基づき、機関の長の責任において適正に実施されなければならない。

基本指針において、各研究機関の長である学長が新たに対応する主な事項として、(1)動物実験委員会の設置、(2)機関内規程の策定、(3)教育訓練等の実施、(4)自己点検・評価、(5)情報公開があげられている。また、研究機関等における動物実験の実施について、すなわち機関内規程の策定、動物実験計画の承認、動物実験計画の履行の結果の把握に関しては、学長が最終責任を有するとしている。自己点検・評価については、第6その他第2項「基本指針への適合性に関する自己点検・評価及び検証」に、「研究機関等の長は、動物実験等の実施に関する透明性を確保するた

め、定期的に、研究機関等における動物実験等の基本指針への適合性に関し、自ら点検及び評価を実施するとともに、当該点検及び評価の結果について、当該研究機関等以外の者による検証を実施することに努めること」と明記されている。すなわち、検証は各大学等の長の責任において実施するものであり、個別に外部委員を委嘱して検証を受ける方法、外部団体に依頼して専門家による検証を受ける方法、近隣の大学等が相互に検証を行う方法等、いろいろな方法が考えられる。

国立大学動物実験施設協議会(国動協)及び公私立大学実験動物施設協議会(公私動協)は、各機関が行う自己点検・評価、外部検証の円滑な実施を支援するとともに、検証プロセスの透明性と公正性を確保し、社会的な理解の下での動物実験の適正な実施とそれによる学術研究の発展に資するため、平成21年より「大学等における動物実験に関する相互検証プログラム」を実施している。

また、制度自体の問題点や課題を見出し第2期プログラムに反映させるため、平成26年1月11日に東京医科歯科大学において公開評価会を開催した。その結果、全体的には概

ね高い評価が得られたが、多くの課題や問題点などの指摘があった。以下に主な内容を要約する。

1) プログラムの目的と役割

本プログラムの目的や役割は日本学術会議の提言や日本実験動物学会が示した外部検証の原則に適合しており、特に文部科学省の動物実験基本指針に定められた外部者による検証の制度として基本指針の内容によく適合しており、妥当な制度であると評価された。しかし、基本指針自体が動物実験の基本的な部分にしか言及しておらず、より詳細な日本学術会議による動物実験ガイドラインへの適合性も考慮すべきであること、さらに実験動物飼養保管基準への適合性も含める必要性も指摘された。

2) プログラムの内容

本制度が日本学術会議の提言にある動物実験に関する第三者評価を目指す上で、動物実験関係者以外の者が何らかの方法で評価に関わる工夫が必要であるとの指摘が複数の評価者や一般の方からも寄せられた。評価の客観性や質を保ちつつ公正性を期するためには、検証委員会に国動協や公私動協に所属せず動物実験にも関わらない第三者を加えることは必須と思われる。

また、調査員への謝金に関して評価者および一般の方から指摘を受けた。これまで、調査員の選定結果を受検機関に通知し、受検機関がそれぞれの規則に従って訪問調査に要する旅費等と謝金を支給するよう依頼してきた。各大学には非常勤講師や外部委員等に対する謝金等の規則があり、当然、それら

の規則の妥当性は確認され、監査も受けている。そこに社会通念に反するような謝金の授受はないと考えるべきだが、一般論として評価(検証)を受ける側と評価する側に直接的な金銭の授受があるべきではないという指摘であった。今後、金額を定めるか検証事務局での一元管理を進める必要がある。

3) プログラムの効果

本制度は、各機関における動物実験の実施体制や制度面での改善には有効に機能しているが、個々の動物実験や実験動物の飼養保管の状況の改善についての効果は限定的であり、未だ十分とは言えないとの指摘があった。同様に関係者の意識向上の面でも、自己点検・評価や検証への準備を進めた当事者の意識向上には大いに役立っているが、動物実験実施者や飼養者など動物実験の遂行や実験動物の管理に携わる者の意識向上には必ずしも効果が表れていないように思われた。

本制度の実効性を高めるためには、外部者による検証を指針や基準の中で定めた文部科学省や環境省が本制度をバックアップし、検証機関としての公的な認知や公的資金の充当等で実施率を高めることも有効と思われる。

4) プログラムの今後

過去4年間の実績をもとにした今後への期待は大きく、是非、本制度を発展、継続させなければならないとの意見も多かった。そのためには、まず、検証の実施率を高め、併せて検証の客観性を高めるため、細部の見直しによる段階的な発展が必要と考えられる。その

際、実施率が高まるとともに、調査員の負担増や評価する側とされる側の重複も懸念されるため、事務局の強化や専門の調査員の確保、それに伴う検証手数料の増額も検討しなければならないと思われる。

本制度が動物実験に関する第三者評価を目指すとするれば、評価を受ける側の機関の団体である国動協や公私動協が事業主体であり続けることには問題があるとの意見もあった。そのためには、評価を公的な事業として行う団体の創設、法人格を有する既存の学会等の事業への移管も考えられる。また、これらの事業主体には行政からの予算措置や法令や指針に基づく第三者評価機関としての公的認知も検討されるべきである。本制度を取り巻く関係団体や行政省との連携を強化しつつ継続、発展させることが極めて重要であり、将来的には我が国における動物実験に関する評価認証制度の一元化や各省基本指針の一元化を検討することも必要と考えられる。

現在、以上の問題点や課題を段階的に改善できるよう、平成27年度より第2期検証プログラムを公表し、それに基づく検証を進める予定である。

参考資料

- 1) 動物実験に関する相互検証プログラム
http://www.kokudoukyou.org/index.php?page=kensyou_ikenbosyu
- 2) 「動物実験に関する相互検証プログラム」に関する公開評価の結果
http://www.kokudoukyou.org/pdf/kensyou/koukaihyouka/hyouka_kekka0_4.pdf

厚労省指針に 基づく自己点検と外部評価

—動物福祉及び動物実験の透明性の向上に向けて—

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
動物実験実施施設認証センター
センター長 佐々木 弥生

1. はじめに

平成24年の「動物の愛護及び管理に関する法律」(以下、「動愛法」という。)の一部改正(以下、「改正動愛法」という。)後、「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」(以下、「飼養保管基準」という。)の改正があり、自主管理の検証として外部評価を活用することについて言及され、外部評価の実施の必要性が広く理解されるようになったと考えられる。

また、改正動愛法の国会審議においては、衆議院、参議院ともに実験動物の自主管理に関して附帯決議がなされている。国会の動きとして、その後の両議院への質問主意書に関しては、動愛法関係のものとして、動物の譲渡支援について衆議院に1件が出されているが、実験動物福祉についての質問主意書は提出されていない。

本講では、実験動物福祉に係る自主管理の更なる取り組みと透明性の向上に向けて、自己点検の現

状、自己点検において留意すべき点、透明性の向上に向けた情報公開の取組みについて考察することとしたい。

2. 飼養保管基準等で規定する自己点検

改正動愛法は平成25年9月1日に施行され、動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進するための基本的な指針の改正、実験動物関係では、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改正された。動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進するための基本的な指針では、実験動物については法改正の衆参両院の審議の際の附帯決議の内容が盛り込まれている。

また、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においては、一般原則に定期的に当該基準等の遵守状況について点検を行い、適切な方法により公表すること、当該点検結果については

可能な限り、外部の機関等による検証を行うよう努めることが規定されるとともに、飼養保管の方法の項に必要な健康の管理並びにその動物の種類、修正等を考慮した飼養保管のための環境確保が追加されている。

「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」(以下、「厚労省指針」という。)においては、自主管理の向上に向けた自己点検を規定するとともに自主点検による運用の向上に向けて情報公開を求めている。

3. 厚労省指針に基づく自己点検の現状と留意点

認証にあたり、自己点検の状況を確認しているが、点検に係る様式は、①国動協書式(自己点検結果を公表している国・独立行政法人に多い)、②HS自己評価報告書書式、③独自書式 のいずれかとなっている。

自己点検結果に基づく、フォロー

アップはほとんどの施設で実施されているが、外部評価の視点からみると、機関内規程等の内容と実際の運用との乖離についての指摘はほとんどされていないように思われる。

また、動物実験委員会の審査に関して3Rsの観点からの的確な審査かといった動物福祉の向上に向けた指摘はまだ一部にしかみられない状況であり、この視点からの自己点検が実施され、充実されることが望まれる。

4. 情報公開の現状

厚労省指針では、情報公開の方法・時期については、特に規定していない。認証にあたり、実地調査では、求めに応じて公開するという対応を含めて情報公開に関して、厚労省指針への適合を確認している。

海外製薬企業の動物福祉に関する情報公開状況について、日本製薬工業協会(以下、「製薬協」という。)加盟会社の海外法人(20社)のホームページを animal welfare 又は animal research で検索し、ヒットした部分の内容を調査したところ、使用した動物数(各研究所の総合計)を公表しているのが5社、使用した動物数の推移(ある年を基準とした変化量)を公表しているのが1社、我が国の製薬協加盟企業と同様に動物福祉のポリシー

(3R、規制への対応)を公表しているのが13社、特に記載が見当たらないのが1社であった。

情報公開の方法等については、透明性の高い方法となるよう関係者の更なる検討を期待している。

5. 認定実績

前年平成17年の動愛法の改正に基づき、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(以下、「基本指針」という。)が策定され、平成18年6月1日に施行されるとともに、日本学術会議のガイドラインも示された。これらを受け、財団では、平成20年7月末に認証事業を開始した。

20年度4件、21年度5件、22年度4件と事業開始当初は認証数は低迷したものの、平成23年9月の学術会議分科会において、製薬協より外部評価の実施による自主管理の充実などの取組みの報告がなされたこともあり、23年度新規認定7件(2回目を合わせ11件)、24年度新規認定38件(2回目を合わせ43件、内1件施設廃止)、25年度新規認定25件(2回目を合わせ29件)であり、26年度(1月末現在)新規認定10件(2, 3回目を合わせ21件)と制度の定着が進んでいる。26年1月末現在の認定機関数は92件である。

26年度においては3回目の認証

継続施設が出ているが、安楽死法、麻酔法の変更、飼育環境の改善など動物福祉に関する国際動向への対応は各施設において十分認識され、対応が進んでいたことを強調したい。

おわりに

海外の規制をみても米国、欧州で異なり、地域に即した管理方法が選択され、実施されている。動物実験に関する2010年に公布された欧州指令は域内での各国での国内法の整備が進み、2017年度には各種動物の飼養の基準が適用されることとなっている。

動物実験を巡る環境の変化は年をおって大きくなっているように感じられる。我が国の動物実験に関する規制の枠組みの議論は、今回の動物愛護法の見直し時期に向けて既に始まっているといえよう。次回見直しにむけて、動物実験の自主管理状況について関係者間での十分な情報共有と議論の深まりが必要と考える。

財団としても、動物実験実施施設外部評価事業を通じて、適正な動物実験の実施に貢献するとともに、関係者の理解が深まるよう努力していく所存である。

実験動物技術者への期待

公益財団法人実験動物中央研究所
理事 鍵山 直子

実験動物福祉と動物実験の透明性向上には国の制度とともに現場での実践が重要である。機関長には自己点検・評価と情報開示そして外部検証という責務があり、動物実験責任者、実験動物管理者には実務上の責任がある。実験動物管理者の役割は実験動物技術者の職能と深く関係している。日動協による実験動物技術者の教育認定プログラムの開発と運用においては、このことに注目していただきたい。講演では目標を実験動物管理者に据え、実験動物技術者への期待について私見を述べる。

動物実験の適正化に関する日本の制度は機関管理とよばれ、実験動物の取扱いは法令に基づく実施機関の自主管理を基本とする。動物実験は動物実験基本指針に基づいて行政指導されるが、指針は動物実験の方法や手続を制限していない。機関が自主的に動物実験等に関する規程やSOPを策定し、自律的に運用する。動物実験計画は機関の委員会が審査し、機関長が承認する。このような国の制度を科学者コミュニティが詳細指針を策定することでサポートしている。例えば日本学術会議は「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を発出し、学会、協会、

研究会等はそれぞれの事業に合わせて指針や手引きを策定している。

実験動物福祉および動物実験の透明性向上にむけた機関のガバナンスと実務者の責務を図1に示した。まず、動物実験には根拠がある。科学者はヒトと動物の種差にチャレンジして実験方法の洗練に努力している。モデル動物の開発しかり、橋渡し研究しかりである。そして国の制度と機関の管理があり、その要素として機関長の責務と動物実験責任者や実験動物管理者による実践がある。機関長と動物実験責任者の責務については動物実験基本指針が、実験動物管理者の責務については実験動物飼養保管等基準が規定している。

動物実験に対してさまざまな意

見がある。そのバリエーションを図2にまとめた。上段に科学者コミュニティの見方・やり方、すなわち目標とそこに至るアプローチを示した。現行法令の遵守による自主的適正化を目指して教育訓練を徹底し、外部検証の指摘事項も勘案してPDCAサイクルを回しながらレベルアップを図る。一方、市民団体には大きく分けて3つのグループがある。動物福祉グループ、キャンペーングループ、そして過激派である。動物福祉グループは科学研究への動物福祉のさらなる浸透を求め、キャンペーングループは動物実験の廃止を目標に動物実験に対する法規制の強化を叫ぶ。そして過激派は反社会的なテロ行為も辞さず、研究者やその家族にも攻撃を仕掛けてくる。



図1. 機関のガバナンスと実務者の責務

動物実験を巡る課題を図3に整理した。課題1は動物の命を犠牲にするという紛れもない事実、課題2は科学研究の不透明さである。科学者はどう応え、将来に向けた道筋をどう展開すべきであろうか。動物の命を犠牲にする行為について、その拠り所は法令や指針であるが、遺伝子操作がもたらす負の影響に目を向けなければならないと日本学術会議は自戒した。昨今では科学者による生命倫理や行動規範からの逸脱に対して、社会から厳しい批判の目が注がれている。一方、科学研究の不透明さについては、改善の第一歩が法令や行政指針さらには機関内規程の遵守であることに異論はなかろう。

動物福祉と動物実験の透明性向上にむけた実験動物管理者の役割は大きい。実験動物管理者の役割は実験動物技術者の職能に近似している。実験動物飼養保管等基準によれば、実験動物管理者とは実験動物に関する知識と経験を有し、施設の日常管理と保守点検ができる者、実験動物の数・状態を確認できる者、そして実験動物の取扱方法について情報提供できる者である。これらのうち実験動物の状態の把握については、その道のスペシャリストである獣医師に負うところが大きい。

実験動物技術者の職能と実験動物管理者の関係は日米欧に共通である(図4)。日本の実験動物管理者は、米国/AALASの認定管理者(CMAR)、欧州/FELASAの認定実験動物技術者

(レベルA2)、そして施設管理責任者(レベルD)に相当すると考えられる。日本での実験動物技術者の目標はさしあたり1級の資格取得であるが、日動協は実験動物管理者養成のための高度教

育プログラムの開発に挑んでみてはどうか。実験動物管理者は法令が規定する職位であり、教育認定の結果によっては欧米の制度との互換性も夢ではない。

図2. 動物実験に対する見方・やり方

グループ	目標	方法
科学者 コミュニティ	現行法令の遵守による自主的適正化	教育・訓練の徹底 外部検証とPDCA*
動物福祉 グループ	科学研究における動物福祉の浸透	ポピュリズム(大衆迎合) 情緒的な動物愛護論
キャンペーン グループ	動物実験の廃止に向けた法規制強化	誤解とアジェンダ 情報開示請求
過激派	動物実験の即時撤廃	反社会的実力行使 研究者攻撃、テロ行為

図2. 動物実験に対する見方・やり方

1. 動物の命を犠牲

動物実験撤廃!
過激派

- ・法令・指針に根拠
- ・生命倫理を遵守
- ・行動規範を遵守

2. 不透明な科学研究

法規制強化!
立入検査!
キャンペーングループ

- ・実験責任者による動物実験計画の立案
- ・委員会による審査
- ・機関長による承認
- ・教育訓練
- ・自己点検・評価
- ・情報開示、外部検証

図3. 動物実験を巡る課題と科学者による展開

実験動物技術者への期待

- 実験動物管理者とは、
- ✓ 実験動物に関する知識と経験を有する者
 - ✓ 施設の日常管理と保守点検ができる者
 - ✓ 実験動物の数・状態を確認できる者
 - ✓ 実験動物の取扱方法について情報提供できる者

- 実験動物技術者の職能と一致する。
- ✓ 日動協:2級 ⇒ 1級 (→ 実験動物管理者)
 - ✓ AALAS:ALAT ⇒ LAT ⇒ LATG (→ CMAR)
 - ✓ FELASA:A0 ⇒ A1 ⇒ A2 (→ D)

Certified
Managers of
Animal
Resources
(実験動物管理者)

図4. 技術者の職能は実験動物管理者の要件に近似

ICLASの役員改選と Mühlbock-Nomura賞の授賞

公益財団法人実験動物中央研究所
理事 鍵山 直子

ICLASの会員は、国を代表して加盟するNational Member、学会・協会ないしは学会の国際連合として加盟するScientific / Union Member、研究所単位で加盟するInstitutional Member、ICLASの活動を理解し財政面から支援するAssociate Member（以上は法人）、それにICLASの活動に功績のあった名誉会員Honorary Member（個人）で構成されている。著者は、2006年にScientific Memberに加盟した日本実験動物協会（日動協）のICLASに対する代表窓口を務めてきた。2007年に理事に選出され、2011年から副会長を仰せつかったことで（LABIO 21 No 46, Oct. 2011）、会長、総務（事務局）、財務の3役に協力して執行役員に仲間入りした。会長、副会長、総務、財務による執行役員会は1～2か月に1回の頻度でテレカンファレンスを開いている。2015年の総会をもって2期8年間の役員を退いたので、これまでを振り返ってICLASの運営と業務内容を中心に報告する（写真1：最後の晩餐）。

役員改選

年次総会の開催地は持ち回りで、実験動物学の啓発・普及を目指すという趣旨から、その年・その時期に開催される地域の実験動物学術集會に注目し、それにできるだけ合わせるように調整している。このことは発展途上国への支援につながるとともに、集客による収入の確保にも貢献する。だが思い出すと、エストニアのタルトゥやウルグアイのモンテビデオでの理事会では、長旅と市街で英語が通じないもどかしさに悩まされた。今回の

総会は4年に一度の理事選挙が重なっていることからアクセスに重点が置かれ、カナダ実験動物学会の学術集會に合わせてモンリオールでの開催となった。5月31日（日）、日本実験動物学会総会の翌日である。

5月30日（土）の昼前に成田空港を出発し、同日の午後2時にモンリオールに到着した。飛行時間は14時間余、それに乗継ぎ時間が加算されるのだが、日付変更線のいたずらである。そのまま夕方の執行役員会に出席して総会の段取りを整えた後、翌5月



写真1. 最後の晩餐

左からGriffin (CCAC代表)、Pekow (総務、事務局)、筆者、Vergara (会長)、Perez (LAQNメンバー、Taconic)

31日（日）の朝8時からモンテリオールコンベンションセンターの会議室で総会に臨んだ。総会の出席者は会員の代表者を中心に30名余を数えた。議事録署名人の指名、代理出席の承認および前回議事録の承認に始まり、会長、総務、財務の活動報告に続いて内規の改正に関する審議ののち、後述する各委員会の報告を経て最後に理事と3役の改選が行われた。

定款の内規により、National、Scientific / Union、Institutionalの各Memberに選挙権が付与されている。会員数に基づく理事の割り当て数も内規で定められていて、Nationalは7団体につき1名、Scientific / Unionは7団体につき1名、Institutionalは15機関につき1名である。現在登録されている会員数をもとにNational Memberから5名、Scientific Memberから6名、Institutional Memberから1名の合計12名が理事に選出された。地域別にはヨーロッパ、南北アメリカ、アジアからそれぞれ4名であった。オーストラリア・ニュージーランドとアフリカは候補者を立てていなかった。3役は次期会長にPatri Vergara氏（Spain）、総務にCynthia Pekow氏（AALAS、USA）が再選され、財務にはMarion Berard氏（AFSTA、France）が新たに就任した。また、副会長は新理事のなかからわが

国でも馴染のある玄柄和（Bryan Hyun）氏（韓国）が指名された（写真2：会長と副会長）。こうして選ばれた3役と12名の理事からなる今期第1回の理事会は、11月1日に米国アリゾナ州フェニックス市にてAALASの会期に合わせて開催される。

わが国からは理事に、National Memberである日本学術会議の基礎医学委員会ICLAS分科会の入来篤史先生（理研脳科学）が選出された。入来先生はマカクザルやマーモセットを科学と動物福祉のバランスのもとで利用している神経科学研究者である。獣医学領域に軸足が偏りつつあるICLASの軌道修正をしていただけるものと期待している。間もなく入来先生を中心に、Scientific Memberである日本実験動物学会の国際交流委員会から吉木淳先生（理研バイオリソース）、日動協実験動物福祉調査・評価委員会の國田智先生（自治医大実験医学）、そしてInstitutional Memberである実中研の林元展人先生が参加して“新生ICLASカルテット”が組まれるであろう。財政面で長年にわたりご支援をいただいていたAssociate

Memberの中外製薬、武田薬品、日本クレアの各社に紙面をお借りして改めてお礼申し上げ、引き続きご厚誼を賜るようお願いする。

ICLASのミッション

ICLASの本部はベルギーのブラッセル市に置かれている。運営経費は会員の年会費と寄付金でまかなわれ、予算規模は年額およそ1,000万円である。それとは別勘定で、Laboratory Animal Quality Network（LAQN）という名の事業のもと、Performance Evaluation Program（PEP）、すなわち微生物モニタリングの信頼性担保につながる検査機関への支援プログラムが実行されている。ICLASはミッションを推進するために課題ごとに推進委員会を設け、これまで国際協調、教育、動物福祉、財務、メンバーシップ、コミュニケーション、それにLAQNの各委員会が設置された。LAQNを除き、原則として執行役員と理事のなかから2名



写真2. 玄副会長（新任）とVergara会長（再任）

が共同座長を務める。

ICLASの実践的活動は地区単位で推進されている。アジア・インド地区では Parntep Ratanakorn氏 (TALAS) と著者 (日動協) が共同座長を務めてきたが、今期は玄先生ともう一人、地区の理事に交代する。教育振興のために昨年度は2,000ユーロ、今年度は4,000ユーロの予算措置がなされた。共同座長が地区の会員に教育プログラムを公募して交付申請を受け付け、執行役員会の内容確認を経て理事会に諮る。それを原資に、場合によっては外部団体等からの補助金や寄付金等を加えて研修会等が開催される。ICLASは個人を対象とする教育訓練支援制度 (Financial support program) および奨学金制度 (Fellowship / scholarship) も設けている。

カナダ実験動物学会における ICLASの表彰講演

ICLASは2種類の表彰制度を有している。Mühlbock-Nomura賞は、ICLASの設立に貢献されたオランダの医学研究者で組織適合性に関する動物実験に大きな足跡を残されたMühlbock教授をたたえて、Mühlbock賞の名称で創設された。遺伝学的・微生物学的に高品質の実験動物を用いてすぐれた生命科学研究を成し遂げた科学者に授与され、野村

達次先生も受賞者の一人であったが、野村先生の逝去を悼んで2014年にMühlbock-Nomura賞と改名された。Bennett Cohen賞は、AALASとAAALACの創始者のひとりであり、ILAR指針初版の編集長を務められた米国の実験動物学者Bennett Cohen教授をたたえて、動物実験における3R原則の実践とウェルビーイング普及に功績を上げた科学者に授与される。

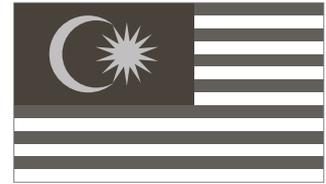
カナダ実験動物学会年次総会 (CALAS) は5月30日から6月2日までモントリオールコンベンションセンターで開催され、3日目と4日目のプログラムに共催するICLASの受賞講演が組み込まれた。今年度のBennett Cohen賞は、地元モントリオールのMcGill大学で疼痛科学教授を務めるJeffrey Mogil博士に授与された。先生はFacial Action Coding System (FACS)を開発して痛みの表情を数値化し、2010年のNature Methods誌に発表して反響をよんだ。また、FACSの応用による鎮痛薬の最適配合についても提案されている。1日の午前に行われた受賞講演の演題は“The development of new measures of pain in animals”であった。

Mühlbock-Nomura賞の第1回受賞者にICLASは実中研の伊藤守博士を指名した。受賞講演

の演題は“Humanized mouse models qualified by the ICLAS monitoring system”で、2日午後に授賞式と講演会が組まれた。実中研に入所して実験動物に出会い、品質管理とウェルビーイングがデータの信頼性・再現性を左右することを学んだのち、免疫不全と遺伝子導入をキーワードに疾患モデルの研究開発と実用化に取り組んだことがヒト化マウスの開発につながったと説明された。2000年には世界が注目するNOGマウスの作出に成功し、野村先生の亡き後、国際ヒト化マウスのワークショップをリードしている。実験動物学にヒト化マウスという新しいジャンルのドアを開け、BenchとBedsideをつなぐ橋渡し研究に道筋をつけた業績が高く評価された。

著者は野村先生の功績をたたえる追悼講演をFELASA (欧州実験動物学会連合) やAALASでしてきたが、今回のMühlbock-Nomura賞受賞者の推薦をもって心に秘めた先生への供養を完結した。ICLASへの献身についても野村先生のご命に従ったまでのことである。難行苦行の連続ではあったが、これでどうにかやり遂げることができた。今は心身ともに安堵している。

マレーシア 海外散歩



マレーシアとAFLAS大会

東北大学動物実験センター客員教授／AFLAS 副会長兼事務局長

笠井 憲雪

昨年（2014年）11月にマレーシアの首都クアラルンプールで第6回AFLAS大会（2014 AFLAS Congress）が開催され、筆者は主催者の一人として参加したので、AFLASと活気ある美しい町クアラルンプールを紹介したい。

AFLAS（アジア実験動物学会連合）について

2014 AFLAS Congressは、マレーシア実験動物学会（Laboratory animal science association of Malaysia :LASAM、会長Dr.Abdul Rahim Mutalib =

AFLAS会長を兼任）が主催し、アジアのみならず欧米からも多数参加した。日本からも多数の演題がだされ、盛会であった。

今大会の開催にあたってはJALAS（日本実験動物学会）も大きく貢献した。それはプログラム作成段階から、池田卓也先生や私が大会運営者と密接に連絡を取り、日本で広い分野から沢山のシンポジストを依頼し、講演をいただいたことにある。発表数で見ると、シンポジストは34題中9題、ポスター発表は43題中10題、あわせて77題中19題と25%が日本からのご発表でした。この場をお借りして、快く講演を引き受けていただいた方々ならびにポスター演題を出していただいた方々にお

礼を申し上げます。（写真ア）

ここで、簡単にAFLASの紹介をさせていただく。AFLASは、2003年にアジアの実験動物学の活性化と、適切な動物実験の実施のためにJALASを中心に6カ国地域（日本、中国、韓国、台湾、フィリピン、タイ）の実験動物学会が集まり東京で設立された。その後2008年に3学会（インド、マレーシア、シンガポール）、2012年にはインドネシアが加盟し、現在10カ国地域の学会からなる。さらに現在スリランカが加盟申請書を提出しており、またモンゴルやベトナムとも連絡を取り合っており、アジアの科学の発展とともにAFLASも益々発展している。（写真イ）

学術大会は、JALAS長崎大会と併催する形で第1回大会（2004 AFLAS Congress）が開催され、以後、韓国、中国、台湾、タイの順で2年毎に開催され、2014 AFLAS Congressは第6回大会になる。今後も、2016年にはシンガポール、2018年にはインドでの開催が決まっている。毎回AFLAS



写真ア 2014 AFLAS 大会会場で、AFLAS 会長 Dr.Rahim、Dr.Goh、黒沢先生、筆者



写真イ 2013年のAFLAS 理事会参加者

大会に参加することで、アジア一周ができてしまう楽しい大会です。皆様のご参加を心からお待ちしております。

マレーシアという国

さて、私がマレーシアを初めて訪問したのは2008年6月であり、LASAMの第2回大会にシンポジストとして招待された時である。その後2013年にはAFLAS大会準備会に池田卓也先生と訪れ、2014年大会は3回目の訪問になる。

2008年に初めて訪れたマレーシアはそれまで訪れていた欧米や中国とその雰囲気が大きく異なっていた。そもそもマレーシアはイスラム教のマレー系、インド系、そして中国系からなる多民族国家である。イスラム教が国教であることから、大きなイスラム寺院があちこちに見られ、女性はスカーフで髪を覆っている人が多く見られる。ただしイスラム教徒でLASAM会長のDr.Rahim夫妻と食事をした時に、奥様は覆っていませんでした。覆う覆わないはその人の考え次第で、自由とのこと。

首都はクアラルンプールであるが、重要な政府機関は首都から車で南に1時間程走った町プトラ



写真ウ 宮殿での衛兵交代式

ジャヤにあり、ここは広大な原野に計画的に作られた美しい町である。2008年の訪問時にはこの町のホテルに泊まったが、人工の湖を取り囲み、政府の大きな庁舎がゆったりと立ち並び、そしてその中心にモスクが建てられている。朝散歩を試みたが広大で到底回りきれぬものではなかった。

マレーシアの基本知識を少々。この国は人口3千万人の連邦立憲君主制国家であり、国家元首は国王であるが、実はこの国王は全13州の内9州にいるスルターン（首長）による互選で選ばれ、任期は5年である。世界でも珍しい、世襲ではなく選挙で選ばれかつ終身制ではない国王である。英国連邦の一員であり、宮殿の門を守る衛兵は、私がこれまでに見たロンドンのバッキンガム宮殿やカナダのオタワにある国会議事堂前と同じように、一日何回かの交代時に儀式を行っていた。(写真ウ、エ)。

マレーシアは親日の国であり、



写真エ クアラルンプールツインビルにて、左からCALAS代表 Song Jingさん、LASAMのDr.Goh、筆者

特に1981年から2003年まで首相を務めたマハテル氏の「ルックイースト（日本に見習え）」政策は有名である。先日来日した同氏は、現在の日本の政治や経済にいろいろと注文をつけていたのは印象的であるが、それだけマレーシアも発展し、国としての自信を持っている現れであろう。治安がよく、国民性もいたために、多くの年金暮らしの日本人定年退職者も第二の人生のすみかとして暮らしているとのことである。

一方、歴史的には太平洋戦争中に日本軍の侵攻を受け、占領されていた時期があったのも記憶にとどめておく必要がある。博物館を訪れると、当時の日本軍の行為が展示されている。

今大会では、日本からの参加者と盛り場に繰り出し、南国特有の道にせり出した屋台風の飲み屋で超辛いマレーシア料理とビールでおおいに親交を深めた。また、翌日には元大阪大の黒澤努先生と理研の若菜茂晴先生とで、2階建ての市内一周観光バスで市内を巡った。2階部分の前半分は屋根のないオープン席であり見晴らしがいいが、私は強い直射日光に閉口して、もっぱら後ろ席に座った。東南アジアの大都市と同様に激しい交通渋滞にあったが、かえってゆっくりと巡ることができて、よかった。

国立プトラマレーシア大学

LASAM会長（AFLAS会長兼任）のDr. Abdul Rahim Mutalibと大会運営に中心的な役割を果たしたDr. Goh Yong Mengはいずれもプトラマレーシア大学（Universiti Putra Malaysia）獣医学部所属の准教授である。この大学はプトラジャヤのすぐ北側にあり、広大な敷地をもち16学部からなる総合大学である。2008年の訪問の際は、獣医学部は古い建物であったが、今回の訪問時には当時とは少し離れたところに獣医学部の新キャンパスができ、校舎や設備も全て新しくなっていた。2013年には池田卓也先生と、そして2014年には小倉淳朗先生と



写真オ プトラマレーシア大学獣医学部前で、池田先生と筆者



写真カ プトラマレーシア大学獣医学部学生の実習風景

訪ねたが、Dr.Gohが誇らしげにつぶさに案内してくれた。何もかにも大きく新しく、特に動物病院は受付も診療室もゆったりとしていたのが、印象的であった。（写真オ、カ）

以前、Dr.Rahim会長は「マレーシアには三シーズンあります。Hot Season, Hotter Season, そし

てHottest Season！」。熱いが、カラッとして災害の少ない暮らしやすい国。是非、一度訪問してください。

バイオ研究のパートナー

株式会社ケー・エー・シー

実験動物の飼育管理

研究者・技術者派遣

各種実験受託

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

試薬提供

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



□ 本社

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

□ 東京支社

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

□ 生物科学センター

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

詳しくは弊社ホームページをご覧ください

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

ヒト化マウス創出をめざした免疫不全マウスの開発研究

公益財団法人実験動物中央研究所 副所長・研究部門長 伊藤 守

◆要旨

2000年前半に開発された一連の重度免疫不全マウスによって、ヒト化マウス研究が進展した。すなわち、NOG、BRGおよびNSGマウスであり、T、BおよびNK細胞の欠失をはじめとした多様な免疫不全を呈する。これらマウスにヒトの造血幹細胞、末梢血単核球や組織を移植することで、部分的ではあるが、ヒトの細胞や組織や臓器を持つヒト化マウスができる。このヒト化マウスを用いて様々なモデルが作製されてきた。しかし、これらヒト化マウスにも、ある種の細胞が出現しないとか、ヒト細胞性状がヒトの中とは異なるなどの問題点がある。この欠点を克服するために、これらマウスへのヒト遺伝子の導入やマウス免疫担当細胞の不活化などによる改良が進められている。また、今後のヒト化マウスの進展のためには、人工染色体の応用、人工臓器作製や全能幹細胞からの造血幹細胞分化法などを考える必要がある。

◆はじめに

「ヒト化マウス」や「ヒト化動物」という言葉が最近ごく普通に使われるようになった。「ヒト化マウス」とは、ヒトの細胞、組織や臓器を移植することによって、それらが生着または再構築され、マウスの中であたかもそれらがヒトの中でのように働くマウスを指す。この「ヒト化

マウス」は以前からヒトの遺伝子を導入したマウスという意味で使われてきたが、最近では免疫不全マウスにヒト細胞や組織を生着させるマウスの意味に使われるようになった。これは、私どもが2002年に報告したNOGマウスでヒト造血細胞が分化、増殖し、実際に「ヒト化マウス」として使えることが分かったことが大きい。「ヒト化マウス」という言葉は目新しく感じるが、決して新しいものではなく、古くから研究されてきた異種移植という研究の流れにある。古くは16世紀に遡り、ヨーロッパの研究者が新生子動物へ異種動物の臓器を移植するという試みがなされている¹⁾。この異種移植研究を大きく進展させたのは、1960年代のヌードマウスという免疫不全マウスの発見である²⁾。私どもの研究所はいち早くこのヌードマウスをデンマークから導入し、その後も免疫不全マウスの導入、改良を行ってきた。2002年にNOGマウスを樹立でき、その「ヒト化マウス」の可能性を報告した³⁾。これによって、世界的にこの「ヒト化マウス」の系が注目され、この系を用いて、様々なヒト化マウスモデルが作出されるようになった。しかし、これらマウスでのヒト化マウスにも限界があり、現在はその限界を打破しようとする第2世代の免疫不全マウスが作られている。本稿では、その第2世代の免疫不全マウスに触れるとともに、将来のヒト化マウスについて

言及したい。

◆免疫不全マウスの開発の歴史

免疫不全マウスの開発の歴史は、1960年代前半のヌードマウスの発見から始まっているとあって良い。筆者が所属する研究所では、故野村所長により1973年にデンマークのDr. Friisより導入してから免疫不全マウスの開発が始まった。実中研のその当時は、ICLASモニタリングセンターによる品質管理と無菌マウス飼育技術を確立していた。免疫不全マウスの開発はその基盤に乗って進められた研究であった。ヌードマウスは腫瘍や免疫学的研究に大きく貢献し、このヌードマウスをテーマとしたヌードマウス国際ワークショップが、1972年から1997年までの26年間に9回開催されている。1985年にはSCIDマウスを米国FCCC研究所のDr. Bosmaより導入した。その後、1995年にNOD/SCIDマウスの開発し、このNOD/SCIDマウスに当時東北大学医学部の菅村教授のグループが作製したIL-2Rg KOマウスを戻し交配して2000年に樹立したのが、NOG (NOD/Shi-scid, IL2R γ ^{null})マウスである。同時に、B6やBALB/cA-RAG2 KOマウスにIL-2Rg KOマウスを戻し交配したB6RGやBRGマウスも作製された。1995年に、Jackson研究所のDr. ShultzがNSGマウスというNOGマウスと類似のマウスを報告した⁴⁾。ここら辺の実中研での免疫不全マウスの開発の歴史は文

献5を参照頂きたい。現在ではこの免疫不全マウスを更に改良する競争が世界で行われている。2006年に東京で初めて開催され、以後継続的に開催されているヒト化マウス国際ワークショップで第2世代マウスに関する活発な論議がされている。このワークショップについてはLABIO21に紹介されているのでご興味のある方は参照下さい⁶⁾。

❖NOGマウスの性状

ここでは代表的なNOGマウスの性状について概説する。NOGマウスは3つの免疫不全マウスに由来する免疫不全形質を持つ。すなわち、SCID変異(*Prkdc^{scid}*)からのT、B細胞の欠失、IL-2R γ 不活化遺伝子からのNK細胞の欠失、およびICR由来近交系のNODマウスから由来する溶血補体活性の減退等である。胸腺やリンパ節は著しく萎縮し、ほとんど肉眼で認めることはできない⁷⁾。このような重度な免疫不全マウスであるが、*S. aureus*を含む病原体フリー (SPF) 下では生産係数は5~6程度と極めて良好な繁殖成績を得ることができる。このNOGマウスに臍帯血由来CD34⁺造血幹細胞を移植すると極めて多様な造血細胞が分化する。幹細胞移入後12週~16週で、NOGマウスの末梢血の単核球の約20~40%がヒトCD45⁺細胞で占められ、骨髄や脾臓では60~80%にも及ぶ。分化する細胞はT、B細胞が多くを占め、初期にB細胞が優位で、その後T細胞が優位となる。しかも、CD4⁺やCD8⁺細胞にも分化することが分かった。一方で、今まで幹細胞分化の研究使われてきたNOD/SCIDマウスではT細胞は出現してこなかった。この生

着性の高さや分化度が何に由来するのかは明らかではなかった。NOD/SCIDマウスとNOGマウスでは極めて生着性に差がある。このNOGマウスにNOD/SCIDマウスの脾細胞を移入すると、生着率が著しく減退することを我々は見出した。NOD/SCIDマウスの脾細胞ではT、B細胞は欠失している。それ以外の先天免疫の細胞群を考える必要があった。NOD/SCID細胞の脾細胞を分画し、NOGマウスへの移入実験を行うことで、最終的に、樹状細胞の亜群CD11c⁺B220⁺CD122⁺細胞であることを突き止めることができた⁸⁾。この細胞はIKDC (interferon-producing killer dendritic cells) と呼ばれる細胞種に近いが、または同一であると考えられるが、これらを活性化NK細胞と考える研究者が多く、IKDCの存在に関してはまだ完全に結論が出ていない。

❖第2世代のNOGマウス

NOGマウスを用いて多様なヒト化マウスモデルが作られるようになった。紙面上、それについては割愛させて頂く。ヒト化マウスという点から見ると、NOGマウスを用いても不十分なところが多い。NOGマウスを用いた造血系ヒト化マウスモデルの問題点としては、赤血球や顆粒球が出現してこない、T、B及び他免疫系細胞とのクロストークが不十分なために抗原特異的なIgG産生や細胞障害性T細胞の出現がないことなどである。これらを改善するために、ヒト遺伝子の導入やマウス免疫細胞を不活化することで、第2世代のNOGマウスを作製している。P.22の表に我々が現在までに作製し、我々

の研究所のホームページで公開している42系統を示す。これ以外にも、NOG ES細胞を用いたNOG KIマウスやヒト遺伝子を複合化したNOGマウスなど45系統を現在、検討中である。これらは、近い将来に皆さんに使って貰えるように、順次公表していきたい。これら改良型マウスはそれぞれ特徴があるが、その幾つかを紹介する。ヒトGM-CSF/IL-3を導入したマウスでは、従来分化し難かった好中球はじめ骨髄系細胞が分化してくる。このマウスを用いることで、ヒトアレルギーモデルができるうえ⁹⁾、ヒト好中球を標的とした薬剤の血液毒性試験に使うことができる。ヒトIL-2やIL-15を導入したマウスでは、造血幹細胞移植後にヒトNK細胞がヒト細胞のほとんどを占めるヒト化マウスが作製でき、それらNK細胞は抗腫瘍性やADCC活性を示す¹⁰⁾。造血系ヒト化マウス以外では、末末らが作製したNOG-TKマウスは、マウスの肝臓細胞を70%以上ヒト肝臓細胞に置換でき、B、C型肝炎感染や薬剤代謝を研究できるヒト化マウスである¹¹⁾。

❖将来のヒト化マウス

ヒト化マウスとして様々なモデルが考えられるが、我々が現在焦点を合わせているのはヒトの免疫系を再構築できるマウスである。このためにはヒト化マウス側の改良とそれに用いる細胞リソースの確立が必要だと考えている。ヒトの免疫系を再構築するためには、HLA遺伝子を導入することで可能であることが分かっている¹²⁾。しかし、HLAはクラス1、2他の大きな複合体分子であることであるから、

複合遺伝子を一括して導入する必要がある。この方法としては人工染色体技術の応用が一つの有効な手段と考えられる。またHLAは高度な多型性を示すことも分かっている。iPS細胞研究所ではこの多型をカバーするHLAが異なるiPS細胞が作製されている。ヒト化マウスでこの多型をカバーするには、それらiPS細胞からの人工胸腺作製が極めて魅力的な手段になると考えているが、今後の研究の進展を待ちたい。また、免疫系再構築の効率を上げるためのリンパ装置の改良も必要であろう。これらマウス側の改良であるが、その一方で、ヒト化マウス作製のための造血幹細胞ソースも大きな課題である。米国では造血幹細胞のソースとして胎児肝細胞が使

うことができるが、日本では生命倫理の観点から難しく、一般的に臍帯血由来のCD34⁺細胞がそのソースとして用いられている。しかし、そのソースも最近の価格の高騰で入手が難しくなっている。また、免疫系を再構築するためには、マウスに導入したHLAと合致するCD34⁺細胞を入手する必要がある。そのためには、やはりiPS細胞からのCD34⁺造血細胞をin vitroで分化増殖させる実験系が望まれる。上記の技術改良が可能になれば、ヒト免疫系再構築マウスを自在に用いることができるようになると筆者は考えている¹³⁾。

❖おわりに

本稿は、第62回日本実験動物学会での安東・田嶋賞の受賞講

演を基に作成した。著者は、安東・田嶋賞を特別の感慨を持って頂いた。残念ながら安東洪次先生には面識を得る機会はなかったが、田嶋嘉雄先生からは様々な薫陶を得た。田嶋先生を最後に病院に見舞った時に、先生から「これからは君たちの時代だ、頑張れ」と言われたことを思い出す。その時は漠然とそうなのかなと感じた程度であったが、まさか田嶋先生の名前が冠された賞を頂けるとは思ってもいなかった。著者にとって望外の喜びである。先生の形見分けに頂いたパイプは今も手元にある。

❖謝辞

本研究は、公益財団法人実験動物中央研究所の全ての皆様のお陰であり、故所長・野村達次

表. 実中研で作製された改良型を含む免疫不全マウス42系統

Group	Strain name	Category	Group	Strain name	Category
NOG					
	1 NOG	1	23	NOG-Wsh/Wsh	3
	2 NOG-hIL-2 Tg	2	24	NOG-hr	3
	3 NOG-hIL-4 Tg	3	25	NOG-mIFN γ Tg	2
	4 NOG-hIL-5 Tg	3	26	NOG B10 D2	3
	5 NOG-hIL-6 Tg	3	27	NOG-UPA Tg (by Dr. Suemizu)	2
	6 NOG-hIL-15 Tg	3	28	NOG-TK Tg (by Dr. Suemizu)	2
	7 NOG-hGM-CSF/hIL-3 Tg	2	29	NOG-GFP Tg (by Dr. Suemizu)	2
	8 NOG-Jagged1 Tg	2	30	PgkEGFP-NOG (by Dr. Suemizu)	2
	9 NOG-Delta like 1 Tg	2	RG		
	10 NOG-SDF1a Tg	3	31	BALB/c-RAG2, gc dKO	1
	11 NOG-SDF1b Tg	3	32	BALB/c-RAG2, gc dKO-Nude	2
	12 NOG-Ncad Tg	3	33	BALB/c-RAG2, gc dKO-hIL-4 Tg	3
	13 NOG-Ang1 Tg	3	34	B6-RAG2, gc dKO	2
	14 NOG-HLA-DRA/B Tg	2	35	NOD-RAG2, gc dKO	2
	15 NOG-HLA-A2 Tg	3	36	NOD-RAG2, gc dKO-hIL-2 Tg	3
	16 NOG-lab/b2m dKO	3	Others		
	17 NOG-lab KO	2	37	NOD-RAG2 KO	2
	18 NOG-b2m KO	2	38	NOD-gc KO	2
	19 NOG-bc KO	3	39	CB-17-scid-hIL-4 Tg	3
	20 NOG-mIL-5Ra KO	3	40	NOD-scid-b2m KO	2
	21 NOG-Wv/Wv,Wv/+	3	41	NOD-scid-mIFN γ KO	2
	22 NOG-W/+	3	42	NOD-scid-mIFN γ , b2m KO	2

Category 1 : 頒布制限なし 2 : 共同研究として頒布可 (公表済) 3 : 共同研究として頒布可 (未公表)

先生の薫陶のお陰である。また、様々な外部の共同研究者に協力頂いた。伏して、お礼を申し上げたい。特に、ヒト化マウス研究の立ち上げから協力頂いた実中研の免疫研究室の伊藤亮治、片野いくみ氏に深く感謝したい。また、本研究は学術振興会基盤研究S（平成18年度～26年度）、文部科学省特定奨励研究で主に行われたが、厚生労働省、新エネルギー・産業技術総合開発機構、神奈川科学技術アカデミー、成育医療センターなどの各研究補助金にも支えられたものである。

引用文献

1. Deschamps JY, Roux FA, Sai P, 2005. Gouin E. History of xenotransplantation. *Xenotransplantation*;12(2):91-109.
2. Issacson J, Cattenach B. *Mouse News Letter*. 1962; 27.
3. Ito, M., H. Hiramatsu, K. Kobayashi, K. Suzue, M. Kawahata, K. Hioki, Y.

Ueyama, Y. Koyanagi, K. Sugamura, K. Tsuji, T. Heike, and T. Nakahata. 2002. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood* 100:3175-3182.

4. Shultz, L.D., B.L. Lyons, L.M. Burzenski, B. Gott, X. Chen, S. Chaleff, M. Koth, S.D. Gillies, M. King, J. Mangada, D.L. Greiner, and R. Handgretinger. 2005. Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. *J Immunol* 174:6477-6489.
5. 伊藤守 実験動物の温故知新 第2回ヒト化マウスの開発に至るまで 実験医学 32: 1298 - 1301, 羊土社、東京 (2014)
6. 伊藤守 ヒト化マウス国際ワークショップについて Labio 21, 56: 28-29, 公益社団法人日本実験動物協会、東京 (2014)
7. Ito, M., K. Kobayashi, and T. Nakahata. 2008. NOD/Shi-scid IL2rgamma(null) (NOG) mice more appropriate for humanized mouse models. *Curr Top Microbiol Immunol* 324:53-76.
8. Ito, R., Katano, I., Ida-Tanaka, M., Kamisako, T., Kawai, K., Suemizu, H., Aiso, S., and Ito, M.: 2012. Efficient xenoengraftment in severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2rgamma null mice is attributed to a lack of CD11c+B220+CD122+ cells. *J Immunol* 189:4313-4320.
9. Ito, R., T. Takahashi, I. Katano, K. Kawai, T. Kamisako, T. Ogura, M. Ida-Tanaka, H. Suemizu, S. Nunomura, C. Ra, A. Mori, S. Aiso, and M. Ito. 2013. Establishment of a Human Allergy Model Using Human IL-3/GM-CSF-Transgenic NOG Mice. *J Immunol* 191:2890-2899.
10. Katano, I., T. Takahashi, R. Ito, T. Kamisako, T. Mizusawa, Y. Ka, T. Ogura, H. Suemizu, Y. Kawakami, and M. Ito. 2015. Predominant Development of Mature and Functional Human NK Cells in a Novel Human IL-2-Producing Transgenic NOG Mouse. *J Immunol* 194:3513-3525.
11. Hasegawa, M., K. Kawai, T. Mitsui, K. Taniguchi, M. Monnai, M. Wakui, M. Ito, M. Suematsu, G. Peltz, M. Nakamura, and H. Suemizu. 2011. The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional. *Biochem Biophys Res Commun* 405:405-410.
12. Suzuki, M., T. Takahashi, I. Katano, R. Ito, M. Ito, H. Harigae, N. Ishii, and K. Sugamura. 2012. Induction of human humoral immune responses in a novel HLA-DR-expressing transgenic NOD/Shi-scid/gamma null mouse. *Int Immunol* 24:243-252.
13. Ito, M. Mamoru Ito's Vision for the Future of Humanized Mouse Models. 1-14 pp. in "Humanized Mice for HIV Research" . Eds. Poluektova, L.Y., Garcia, J.V., Koyanagi, Y., Manz, M.G., Tager, A.M., Springer, New York. 538 pp. 2015.

私たちは「実験動物技術者集団」です。

We are Technologist of Laboratory Animals.

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

- 実験動物総合受託事業
- 技術者派遣事業
- 職業紹介事業



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

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

 **株式会社 アニマルケア**
www.animal-care.co.jp

●お気軽にお問い合わせください

 **0120-011419**

NIBS系体細胞クローンミニブタ及び 遺伝子改変ミニブタの作出

一般財団法人日本生物科学研究所
島津 美樹

はじめに

ブタの発情周期は21日間、妊娠期間に至っては114日間であり、ほかの動物種に比べ短く、魅力的な繁殖特性を有する。加えて、解剖学的・生理学的特徴がヒトに非常に類似していることから生物医学研究分野において重要な動物である⁽¹⁾。

2000年の体細胞クローンブタの作出成功以降^(2, 3)、核移植技術は遺伝子改変ブタ研究に用いられるようになり^(4,7)、その作出効率は1-2%である⁽⁸⁾。ミニブタは、その大きさと取り扱い易さからアドバンテージを有し、体細胞クローンミニブタ及び遺伝子改変ミニブタの作出に関する研究が行われてきた^(6, 7, 9-21)。

NIBS系体細胞クローンミニブタの作出

日本生物科学研究所では、1993年に新規系統であるNIBS系ミニブタのコロニーを確立し⁽²²⁾、以後、繁殖生産を行っている。年4回のブタ主要感染症22項目のモニタリングを実施し、微生物学的に統御されたミニブタを供給してきた。

私は、2006年から2007年の韓国ソウル大学校獣医科大学 李柄千

教授の研究室における短期留学の間、核移植技術を習得し、帰国後、NIBS系体細胞クローンミニブタ作出に関する研究をスタートさせた。なお、李教授は、クローン犬研究の第一人者である⁽²³⁾。

ブタの卵巣は食肉流通センターからの入手が容易であることから、通常、レシピエント卵子にはブタ(家畜ブタ)のものを用いる。体外成熟培養、更に、裸化処理を行い、実験に供した。ドナーとなる体細胞には30日齢のNIBS系ミニブタ胎子1頭由来の線維芽細胞を使用した。マイクロマニピュレーターにて核移植操作を行った後、再構築胚に直流パルスによる電気刺激、加えて、6-ジメチルアミノプリンによる化学物質刺激を施した。融合-活性化処理直後のクローン胚の移植は、開腹手術下の発情をコントロールした仮親(NIBS系ミニブタ)の卵管深部に挿入することで

実施した。

その結果、13頭(死産子5頭を含む)のNIBS系体細胞クローンミニブタの作出に成功し、その効率は1.0%を示した(表1. (A): 参考文献24より引用)。なお、得られた子ブタはすべて雌であった。マイクロサテライトマーカーによる解析から、すべてドナー細胞のゲノムDNAのクローンであることが証明された(図1: 参考文献24より引用)。写真1(参考文献24より引用)に、生後間もない同腹のクローンミニブタ3頭を示した。

α 1,3-ガラクトース転移酵素遺伝子ノックアウト (GalT-KO) ミニブタの作出

日本の臓器移植はドナーの「善意」に頼っているのが現状で、13,000人といわれる腎移植待機患者のうち、実際の移植は年間約

表1. (A) NIBS系体細胞クローンミニブタと (B) GalT-KO ミニブタの作出効率

No. of embryos	Average no. of embryos transferred	No. of surrogates	No. (%) of surrogates delivered	No. of offspring	No. (%) of offspring/ embryos
(A) 1312	119.3 ± 17.1 ^a	11 ^b	5 (45.5)	13 ^c	13/1312(1.0)
(B) 1953	162.8 ± 19.4 ^a	12 ^b	5 (41.7)	6 ^d	6/1953(0.3)

^a平均 ± 標準偏差

^b胚移植時の仮親の卵巣には発育卵胞または排卵点が認められた。

^c5頭の死産を含む子ブタの娩出時体重は351 ± 85.17 gであり、すべて雌であった。

^d4頭の死産を含む子ブタの娩出時体重は330 ± 108.6 gであり、すべて雄であった。

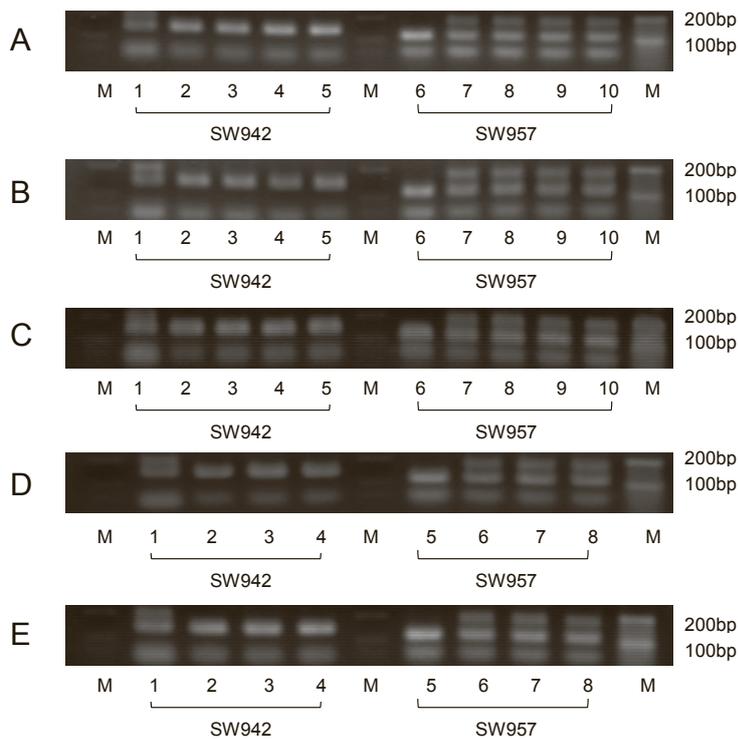


図1. NIBS系体細胞クローンミニブタに関するマイクロサテライトマーカーによるPCR解析

(A-C) 1, 6: 仮親ゲノムDNA, 2-4, 7-9: クローンゲノムDNA, 5, 10: ドナー細胞のゲノムDNA

(D, E) 1, 5: 仮親ゲノムDNA, 2, 3, 6, 7: クローンゲノムDNA, 4, 8: ドナー細胞のゲノムDNA

1,000例に過ぎない。そこで注目されているのが、臓器不足問題を解消する医用ブタからヒトへの移植である。しかし、ヒトを含む霊長類はブタが持つ抗原 α 1,3-ガラクトース転移酵素に対する抗体を有しており、移植した腎臓は超急性拒絶反応を呈し機能不全に陥る。

そこで、国立大学法人鹿児島大学医用ミニブタ・先端医療開発研究センター 山田和彦教授と共同で既に米国で確立されているGalT-KOマサチューセッツ総合病院ミニブタの作出を行った。なお、核移植時のドナー細胞には同ミニブタ新生子(雄1頭)から樹立した肺由来線維芽細胞を用いた。

6頭(死産子4頭を含む)のGalT-KOミニブタの作出に成功した(表1。(B):参考文献24より引用)。作出効率は0.3%を示し、す

べて雄であった。出生した2頭中1頭(#3)は長期飼育を継続している(写真2:参考文献24より引用)。残りの1頭(#4)については、4及び6ヶ月齢時に片腎を摘出し、それぞれ1頭ずつのカニクイザルに移植したところ、拒絶反応を示すことなく3週間以上にわたって生着した。なお、これらGalT-KOミニブタからサルへの異種臓器移植は、国内初の実験であった。

#3、#4及び死産子4頭中2頭(#1、#2)はPCRによる分析(図2.(A):参考文献24より引用)、更に、死産子残り2頭(#5、#6)は免疫組織化学法による診断(図2.(B)-(D):参考文献24より引用)によって、完全にGalTがノックアウトされていることを確認した。

更に、我々が作出したGalT-KOミニブタと株式会社日本動物工学

研究所、学校法人明治大学、国立大学法人大阪大学及び公立学校共済組合近畿中央病院の共同研究グループが報告したブタの腎臓をカニクイザルに移植し成績を比較したところ、前者が平均28.7日間の生存日数を示したのに対し、後者はおよそ3分の1の平均9.2日間であった。我々が作出したGalT-KOミニブタはサイトメガロウイルスに感染していなかったことから、異種臓器移植研究において、ドナーとなるミニブタがサイトメガロウイルス陰性であることの重要性を明確にした⁽²⁵⁾。



写真1. 生後間もない同腹のNIBS系体細胞クローンミニブタ3頭(頭部マーカー識別:380g、背部識別:380g、識別無:420g)



写真2. 10ヶ月齢時のGalT-KOミニブタ#3

動脈硬化症モデルNIBS系ミニブタの作出

昨年、世界保健機関(WHO)は2000年と2012年の世界10大死因について発表した⁽²⁶⁾。1位、2位は虚血性心疾患及び脳卒中が占めており、これら疾患の主要な病

因は動脈硬化症であることはいうまでもない。

ヒト、旧世界ザル及び非霊長類であるハリネズミが有するアポリポ蛋白 (a) (アポ (a)) は血中で低比重リポ蛋白を構成するアポリポ蛋白 (B) と結合し、リポ蛋白 (a) として存在しており (27, 28)、このリポ蛋白 (a) は動脈硬化の危険因子として注目されている。Fanらは、ヒトアポ (a) 遺伝子導入ウサギの作出に成功し、動脈硬化症モデルとしての有用性を報告した (29)。

我々は、国立大学法人鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 小澤政之教授と共同で、ヒトアポ (a) 遺伝子を導入したNIBS系ミニブタの作出を行った。NIBS系ミニブタ新生子 (雌雄1頭ずつ) から樹立した腎由来培養細胞にヒトアポ (a) 遺伝子を導入し、核移植時のドナー細胞とした。

その結果、雄3頭 (仮親のNIBS系ミニブタによる圧死2頭を含む)、雌8頭 (仮親による圧死1頭及び死産子5頭を含む) の動脈硬化症モデルNIBS系ミニブタの作出に成功し、その効率はおよそ1%であった (30)。

おわりに

一般に、クローンミニブタ作出のための仮親には、その子宮の大きさ及び産子数の多さからブタ (家畜ブタ) が用いられている (14)。NIBS系ミニブタの産子数は4.2頭であり (22)、ほかの系統ミニブタの5から7頭 (31-33) と比較して少ない。しかし、NIBS系体細胞クロー

ンミニブタ及び同系統遺伝子改変ミニブタの作出効率1%は、一般に報告されているブタの効率1-2% (7) と同様な数値であった。更に、GalT-KOミニブタの作出においても、ブタを仮親に用いた場合のマサチューセッツ総合病院ミニブタの効率0.2% (6) に比較してわずかながら高い0.3%を示した。これらのことから、NIBS系ミニブタは新規遺伝子改変ミニブタ作出時の仮親として利用可能であり、遺伝子改変個体をSPF施設、GLP施設等の限られたスペースへ導入することを考慮した場合有用であると考えられた。

近年、ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変ブタ作出に関する報告がなされるようになり、効率も高まっている (34, 35)。更なる応用展開が期待されるところである。

なお、動脈硬化症モデルNIBS系ミニブタに関しては、現在、学術専門誌に論文を投稿中であることから、詳細な記述を控えさせていただきます。

参考文献

1. Sachs DH. MHC Homozygous miniature swine. In: Swindle MM, Moody DC, Phillips LD, eds. Swine as Models in Biomedical Research. Ames, IA: Iowa State University Press, 3-15, 1992.
2. Onishi A et al. Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei. Science 289: 1188-1190, 2000.
3. Polejaeva IA et al. Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. Nature 407: 86-90, 2000.
4. Zaidi A et al. Life-supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. Transplantation 65: 1584-1590, 1998.
5. Dai Y et al. Targeted disruption of the alpha 1,3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. Nat Biotechnol 20: 251-255, 2002.
6. Kolber-Simonds D et al. Production of α -1,3-galactosyltransferase null pigs by means of nuclear transfer with fibroblasts bearing loss of heterozygosity mutations. Proc Natl Acad Sci USA 101: 7335-7340, 2004.

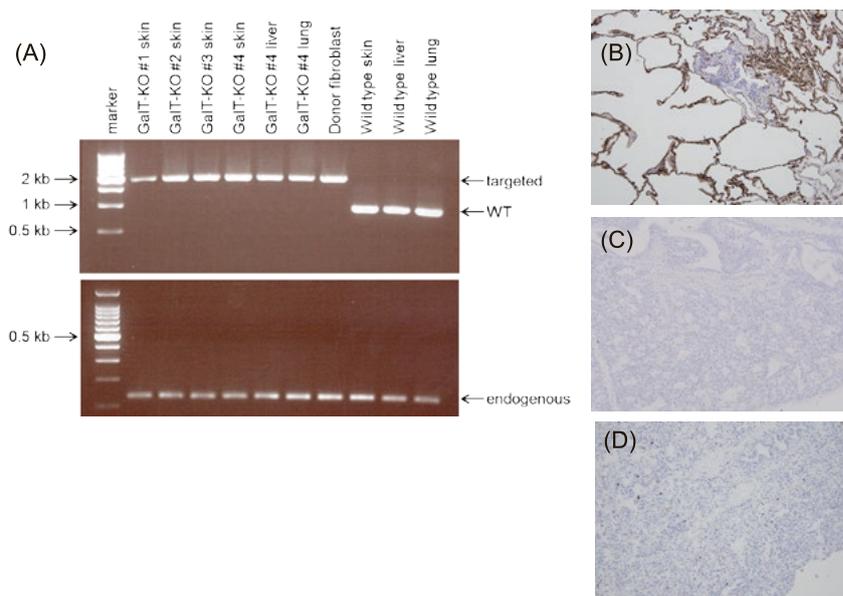


図2. (A) GalT-KO ミニブタに関するPCR解析
 図2. (B-D) GalT-KO ミニブタに関する免疫組織化学法による解析 (日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)
 肺組織切片をインレクチンB4にて染色したところ、ワイルドタイプのミニブタは陽性を示したのに対し(B)、GalT-KO ミニブタ #5 (C) 及び #6 (D) では陰性であった。

7. Lai L et al. Production of α -1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science* 295: 1089-1092, 2002.
8. Lai L, Prather RS. Creating genetically modified pigs by using nuclear transfer. *Reprod Biol Endocrinol* 1: 82, 2003.
9. Ahn KS et al. Resurrection of an alpha-1,3-galactosyltransferase gene-targeted miniature pig by recloning using postmortem ear skin fibroblasts. *Theriogenology* 75: 933-939, 2011.
10. Estrada JL et al. Successful cloning of the Yucatan minipig using commercial/occidental breeds as oocyte donors and embryo recipients. *Cloning Stem Cells* 10: 287-296, 2008.
11. Hoshino Y et al. Developmental competence of somatic cell nuclear transfer embryos reconstructed from oocytes matured in vitro with follicle shells in miniature pig. *Cloning Stem Cells* 7: 17-26, 2005.
12. Kawarasaki T et al. Profile of new green fluorescent protein transgenic Jinhua pigs as an imaging source. *J Biomed Opt* 14: 054017, 2009.
13. Koo OJ et al. Effect of recipient breed on delivery rate of cloned miniature pig. *Zygote* 17: 203-207, 2009.
14. Kurome M et al. Production of transgenic and non-transgenic clones in miniature pigs by somatic cell nuclear transfer. *J Reprod Dev* 54: 156-163, 2008.
15. Lee SL et al. Developmental ability of miniature pig embryos cloned with mesenchymal stem cells. *J Reprod Dev* 56: 256-262, 2010.
16. Liu HB et al. Cloned Guangxi Bama minipig (*Sus scrofa*) and its offspring have normal reproductive performance. *Cell Reprogram* 12: 543-550, 2010.
17. Li Y et al. Production of cloned miniature pigs by enucleation using the spindle view system. *Reprod Domest Anim* 45: 608-613, 2010.
18. Miyoshi K et al. Birth of cloned miniature pigs derived from somatic cell nuclear transferred embryos activated by ultrasound treatment. *Mol Reprod Dev* 74: 1568-1574, 2007.
19. Hao YH et al. Production of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) over-expressing piglets. *Transgenic Res* 15: 739-750, 2006.
20. Zhao J et al. Significant improvement in cloning efficiency of an inbred miniature pig by histone deacetylase inhibitor treatment after somatic cell nuclear transfer. *Biol Reprod* 81: 525-530, 2009.
21. Wakai T et al. Production of viable cloned miniature pig embryos using oocytes derived from commercial pig ovaries. *Cloning Stem Cells* 10: 249-262, 2008.
22. Nunoya T et al. Use of miniature pig for biomedical research, with reference to toxicologic studies. *J Toxicol Pathol* 20: 125-132, 2007.
23. Lee BC et al. Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature* 436: 641, 2005.
24. Shimatsu Y et al. Production of cloned NIBS (Nippon Institute for Biological Science) and α -1,3-galactosyltransferase knockout MGH miniature pigs by somatic cell nuclear transfer using the NIBS breed as surrogates. *Xenotransplantation* 20: 157-164, 2013.
25. Sekijima M et al. Results of life-supporting galactosyltransferase knockout kidneys in cynomolgus monkeys using two different sources of galactosyltransferase knockout Swine. *Transplantation* 98: 419-426, 2014.
26. World Health Organization. 2014: The top 10 causes of death. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
27. Fless GM et al. Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). Isolation and characterization of the lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J Biol Chem* 259, 11470-11478, 1984.
28. Gaubatz JW et al. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem* 258, 4582-4589, 1983.
29. Fan J et al. Assembly of lipoprotein (a) in transgenic rabbits expressing human apolipoprotein (a). *Biochem Biophys Res Commun* 255, 639-644, 1999.
30. 島津美樹ら. 動脈硬化症モデル NIBS 系ミニブタ作出に関する研究 日本畜産学会第117回大会講演要旨: 99頁, 2013年.
31. Bouchard G et al. Retrospective evaluation of production characteristics in Sinclair miniature swine-44 years later. *Lab Anim Sci* 45: 408-414, 1995.
32. Conley AJ et al. Influence of SLA haplotype on ovulation rate and litter size in miniature pigs. *J Reprod Fertil* 82: 595-601, 1988.
33. Panepinto LM et al. The Yucatan miniature pig as a laboratory animal. *Lab Anim Sci* 28: 308-313, 1978.
34. Whitworth KM et al. Use of the CRISPR/Cas9 system to produce genetically engineered pigs from in vitro-derived oocytes and embryos. *Biol Reprod* 91: 78, 2014.
35. Hai T et al. One-step generation of knockout pigs by zygote injection of CRISPR/Cas system. *Cell Res* 24: 372-375, 2014.

時代の先端を目指す研究者へのサポート



ベトナム・中国産 カニクイザル

中国・米国産 アカゲザル



Hannover Wistar Rat

RccHan™ : WIST



THE DEVELOPMENT SERVICES COMPANY

Covance Research Products Inc.
Cumberland, VA



CRP.VAビーグル

CRP交雑犬

CRPハウンド

◎預り飼育

◎非GLP受託試験

◎各種実験動物

◎実験動物器具器材

JLA 株式会社 日本医科学動物資材研究所

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

ノーサンのバイオ技術

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

FEED

実験動物用飼料

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

疾患モデル動物用飼料

放射線照射滅菌飼料

昆虫用飼料

ADME

薬物動態関連業務

薬物代謝関連試薬販売
大腸菌発現系ヒトP450販売
ヒトP450抗体販売

日本農産工業株式会社 ライフテック部

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

遺伝子改変マウスの遺伝品質管理

理化学研究所バイオリソースセンター 実験動物開発室
橋本 知美、中田 初美、吉木 淳

序文

マウスはヒトのモデル動物として、遺伝子機能の解明を目的とした基礎研究から病気の治療法の開発や創薬などの応用研究に至るまで、ライフサイエンス研究に幅広く利用されています。これはマウスがヒトと同じ哺乳動物であること、ゲノム情報が利用できること、トランスジェニックやターゲティング、さらにゲノム編集技術により個体レベルの遺伝子操作が可能であることによります^[1]。今では、民間ブリーダーからも多数の遺伝子改変マウスが販売され、広く普及しています。日動協が実施する「平成25年度 実験動物の年間販売数調査」報告書（平成26年9月）でも、クローズドコロニーや交雑群の販売数が減少する一方で、遺伝子改変マウスの販売数は顕著に伸びています^[2]。

近年、マウスでは、特定の細胞・組織・臓器において部位特異的な遺伝子改変を誘導する Cre-loxP や Flp-FRT 等のツールを組み込んだマウスの利用が盛んです。さらに、イメージング技術の進歩とともに、蛍光プローブを組み込んだ様々なレポーター

マウスも普及しています^[1]。こうした遺伝子組換えのツールや蛍光プローブを含む複数の遺伝子改変マウスが、目的毎に交配され様々な組み合わせで研究現場に供給されています。その結果、個々のマウスが保有する導入遺伝子の種類は増え、その組み合わせにより導入遺伝子の構造も複雑化しています^[3, 4]。

動物実験における再現性の確

保は実験科学の真髄であり、動物実験の3Rs (Replacement, Refinement および Reduction) にも直結することは言うまでもありませんが、動物実験の先にあるヒト疾患の治療や治療薬の開発にとっても動物実験の再現性は最も重要な課題です。我が国には「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」(通称、

検査項目 系統の分類*	トランスジーン 特異的検査	標的遺伝子 特異的遺伝子型 検査	○:実施 -:未実施 △:一部実施		
			KO- survey	loxP/FRT- survey	BAC-loxP 検査
TG	○	-	○	-	-
BAC-TG	○	-	○	-	○
cTG	○	-	○	○	-
KO, KI, CRISPR/Cas9	-	○	○	-	-
ckO	-	○	○	○	-

*系統の分類(略号):トランスジェニックマウス(TG)、BACクローンを用いて作製したトランスジェニックマウス(BAC-TG)、コンディショナルトランスジェニックマウス(cTG)、ノックアウトマウス(KO)、ノックインマウス(KI)、コンディショナルノックアウトマウス(ckO)、CRISPR/Cas9によるノックアウトマウス(CRISPR/Cas9)。

http://mus.brc.riken.jp/ja/quality_controlより一部抜粋・改変

表1 遺伝品質検査実施状況

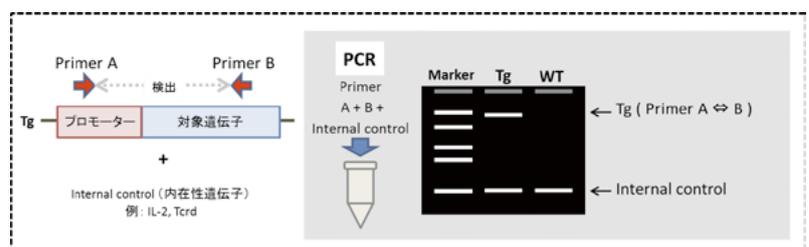


図1 トランスジーン特異的検査

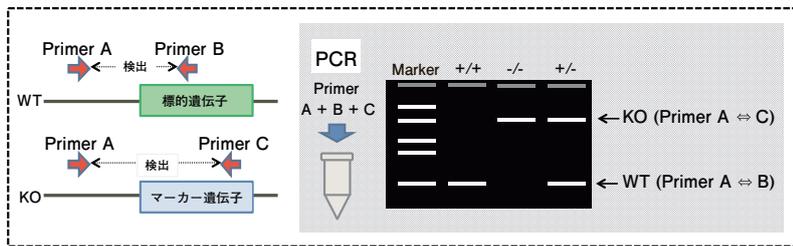


図2 標的遺伝子特異的遺伝子型検査

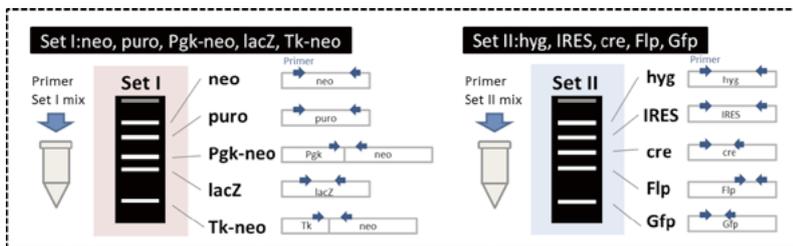


図3 KO-survey

図3 KO-survey

カルタヘナ法)があり、遺伝子組換えマウスの取扱いに関しては、授受にあたって正確な遺伝子情報の提供を行う等、法令遵守が必要です。科学的にも法令遵守の観点からも遺伝子組換えマウスの遺伝品質の管理が益々重要になっています [3]。

マウスリソースの遺伝品質検査法

理研バイオリソースセンター・実験動物開発室では、国内の大学・研究機関で開発されたマウス系統を収集・保存・品質管理・提供しています。当センターでは、遺伝子改変マウスの品質管理の一環として、PCRによる遺伝品質検査を行っています。系統開発者からの情報に基づいて系統固有の遺伝子構造に適した遺伝検査を実施し(表1)、マウスリソースの品質の維持に努め

ています。

トランスジーン特異的検査とは、図1の様に、プロモーターと対象遺伝子を跨ぐ領域を検出するプライマーセットにより、トランスジーンの構造を確認する検査です。一般的には、組み換え酵素 cre や蛍光タンパク質 Gfp などの機能させたい対象遺伝子のみを検出する PCR プロトコルが使用されていますが、cre や Gfp を有するトランスジェニック系統は多数存在するため、系統を識別するためにはプロモーターとその下流の対象遺伝子を組み合わせた構造の確認が必要です。

標的遺伝子特異的遺伝子型検査では、図2のようにプライマー A および B をゲノム上の位置に、プライマー C をマーカー遺伝子上の位置に3本のプライマーを設計し、野生型(プライマー A ⇔ B)

と KO 型(プライマー A ⇔ C)の検出サイズをゲル電気泳動で分離可能なサイズに設定することにより、1つの反応で野生型(+/+), ホモ型(-/-), ヘテロ型(+/-)の遺伝子型が判定可能となります。KOを検出する2本のプライマーを neo などのマーカー遺伝子内に設計すると、同じマーカーを使用した別の系統であっても、KOのバンドが検出されるため、系統間の区別ができません。当室では類似のターゲティングベクターを用いて作製した異なる遺伝子の KO 系統を識別するため、KOの検出は標的遺伝子領域のゲノムとマーカー遺伝子を跨ぐ領域を検出するプロトコルを推奨しています。

KO-survey の開発と導入

KO-survey とは、遺伝子組換えマウスの作製に使用される代表的マーカー遺伝子を同時に検出する、当室オリジナルのスクリーニング検査方法です(図3)。1個体のサンプルにつき、「Set I」と「Set II」の2回の PCR 反応で10種類のマーカー遺伝子(neo, Pgk-neo, Tk-neo, IRES, lacZ, Gfp, cre, Flp, puro, hyg)を検出します [4]。

寄託された全ての系統を検査対象として、当該マーカーの有無の確認と他の遺伝子組換えマウスとのコンタミネーションがないことを確認しています。トランスジーン特異的検査や標的

遺伝子特異的遺伝子型検査と組み合わせることにより、組換えマウスに含まれる導入遺伝子の詳細な情報の収集に活用しています。

コンディショナル系統の遺伝品質検査

遺伝子機能の解析研究に欠かせないコンディショナル系統の場合、Cre/loxP、Flp/FRTシステムが機能する、デザイン通りの構造をもつかどうかを確認することが重要です(図4)。Cre/loxPシステムの場合、Creマウスとの交配により組織特異的に遺伝子改変されるかどうかは、目的遺伝子がloxP-loxP間に挟まれている構造であることが必須です。そこで標的遺伝子特異的遺伝子型検査に加えて、loxP-surveyによりloxP-loxP間を検出し、検出バンドの有無と検出されるサイズによる構造の確認を行います(図4-A)。Flp/FRTシステムの場合も同様に、FRT-FRT間を検出するFRT-surveyを行っています(図4-B)。

コンディショナルノックアウト(cKO)の場合の標的遺伝子特異的遺伝子型検査は、Creマウス、Flpマウスとの交配による標的遺伝子の欠失前(flox)と欠失後(null)を想定し、野生型(+/+,WT)、flox型(flox/flox)、null型(-/-)が識別できるプライマーセットを使用します(図5)。標的遺伝子の長さおよびPCR産物の電気泳動による分離

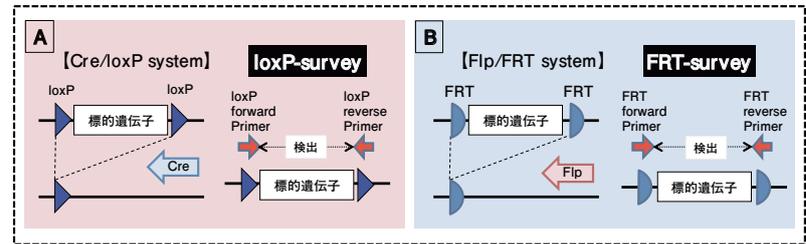


図4 loxP-survey, FRT-survey

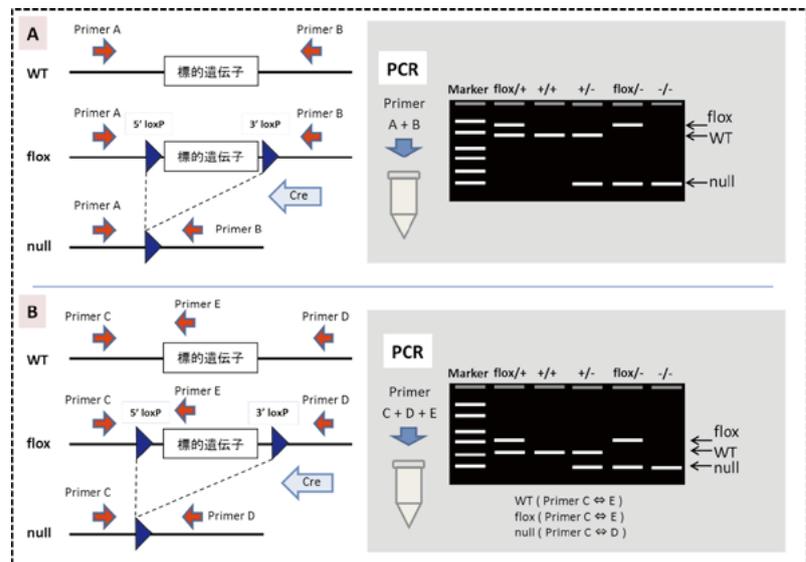


図5 標的遺伝子特異的遺伝子型検査 (cKO)

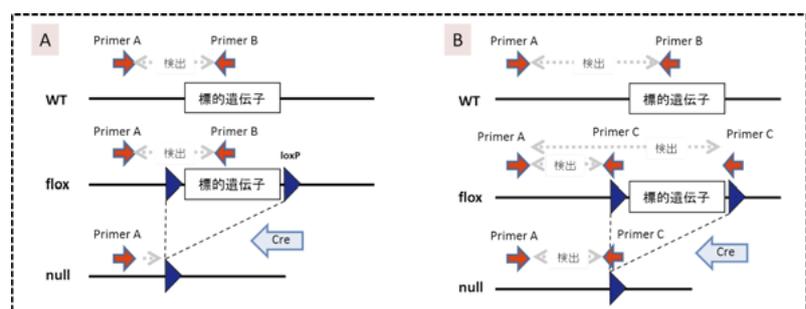


図6 遺伝子型の識別が困難な検出例 (cKO)

のし易さ等を考慮して、系統毎に図5-Aまたは図5-Bのような2通りのパターンから適した方を選択しています。

図6には、遺伝子型が判別困難なPCRの例を示しました。図

6-Aの様に、片側のloxPを挟むプライマーセットのみでloxPの有無を検出した場合、Creマウスとの交配によりPrimer Bの領域が失われ、null型(-/-)のマウスではバンドが検出されません。

flox/- のヘテロ型の場合は、flox バンドのみが検出され、誤って、flox/flox のホモ型と判断される可能性があります。

図 6-B の様に、片側の Primer C が loxP 上に設定されている場合は、flox 型のゲノムからは 2 種類のパンドが検出されますが、反応条件によっては、より長いパンドは検出されにくく、短いパンドのみが検出されます。この場合、標的領域を欠失した null 型のゲノムから得られるパンドと区別がつかえません。flox 型のゲノムから 2 種類のパンドが検出できる条件を設定した場合でも、flox/flox のホモ型と flox/- のヘテロ型の識別は困難です。

loxP が 3 つ以上挿入されている構造や、Cre/loxP、Flp/FRT の両方のシステムが使われている場合、組換えにより複数のパターン (+/+, flox/+, flox/flox, -/-, flox/- など) が得られることとなります。野生型、flox 型、null 型が識別できているかどうか、特に注意が必要です。

ベクター由来の遺伝子

BAC-Tg 系統の場合、BAC ベクターを含んだトランスジーンがタンデムに繋がりゲノムに組み込まれます。BAC ベクターに loxP 配列が含まれていた場合、Cre マウスとの交配により予期せぬ組換えが起こる可能性があります。当室では、BAC Tg 系統について、BAC ベクター由来の loxP を含む領域を検出する

BAC-loxP 検査を実施し、検査で陽性の場合は供与核酸情報に loxP 配列の追記を行っています (図 7)。

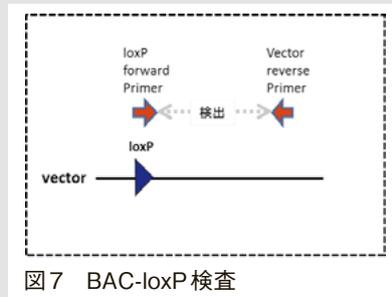


図 7 BAC-loxP 検査

検査方法の公開

これまでに述べてきた遺伝検査法による検査方法は順次 HP (<http://mus.brc.riken.jp/ja/manual/pcr>) に公開していますのでぜひご覧ください。

マウスリソースの品質管理のために

今日、広く普及した遺伝子改変マウスの品質管理には、厳格な遺伝検査が不可欠です。CRISPR/Cas9 などの新しい遺伝子改変技術の登場により、シーケンス解析などの新しい品質検査項目が求められています。技術の進歩や利用者のニーズと共に品質検査の方法も拡充していく必要があります。実験の再現性を確保するため、KO-survey や loxP/FRT-survey を活用し、利用者により正確な遺伝子改変情報を提供していく所存ですが、開発・寄託して下さった研究者からの情報が不可欠です。開発者・寄託者とのコミュニケー

ションが何よりも重要だと考えています。

開発研究者の皆様には遺伝検査に必要なプライマー情報や関連論文、マウスの作製方法について知りうる限りの情報提供をお願いしています。当室での遺伝検査の結果が提供いただいた情報と異なっていた場合には、その検査結果をお知らせするとともに、マウスの再送や情報の修正、追加情報の提供をお願いしています。

本稿でご紹介した遺伝子改変マウスの遺伝品質検査法につきましては、ご希望に応じて技術研修を実施しています。興味のある方は animal@brc.riken.jp まで是非お問い合わせください。

文献

1. 吉木 淳 2014 理研バイオリソースセンターにおけるマウスリソースの遺伝品質管理 実験動物技術 48(2), 101-106
2. 公益社団法人日本実験動物協会 「平成 25 年度 実験動物の年間総販売数調査」報告書 平成 26 年 9 月
3. Nakata, H., et al. Simultaneous detection of multiple transgenes for genetically-modified mouse strains. Exp Anim 58:437-442, 2009
4. 中田 初美 2014 遺伝的モニタリングの技法：(2) 遺伝子組換えマウスを対象とした網羅的な遺伝品質検査法 実験動物技術 48(2), 95-100.

サル類を対象とした行動解析

精神生物学的霊長類研究のための行動計量システム:環境~生体の多変量分析とリズム

埼玉医科大学 医学部 生化学/小児科
客員准教授 小柴 満美子

はじめに

ヒトでよく進化し、主要な特徴となった、と考えられる、精神心理機能。両親から受け継いだ遺伝子と多様に変動する環境との相互作用が積み重なりながら、生涯、複雑に変化を続けるため、精神心理機能の基盤解明へのアプローチは困難を極める。いっぽう、前世紀から今世紀まで、生物学、情報工学などの各学問領域で、個々に単離され深化を遂げた基盤理論が飛躍的に蓄積された。これらの知見を繋げることで、社会的ニーズが高まる一方の精神機能のメカニズムを定量再現的に理解しようとする試みは、今世紀の挑戦的課題の一つである。

そこで、精神機能を構成する各機能(図1、例)を想定しモデルの仮説を立て、物理量として得ることができる環境と生体の運動、生理、発達などの信号を手がかりに、予測した内外ネットワークモデルを検証するプロ

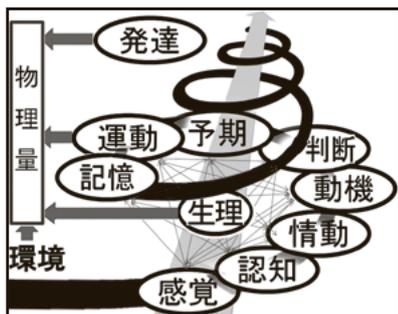


図1: 生体・環境の物理量から推定する高次機能と形成基盤

セスが重要である。複雑性モデルの考察には、十分な種類、質、量の大量信号が決め手になり、日進月歩の生体ウェアラブルやデータネットワーク技術等がこれに大きく寄与する。

もう一つ、重要な課題として、社会科学で文字、図等の主観情報により定義化されて来た精神心理機能の複雑性を捉える概念に橋渡しできるような、多種多様の信号を処理し包括可視化する方法論が決め手になるだろう。

本稿では、精神疾患の主徴に広く関わる社会機能について、発達期の環境を制御し実験的な統制を仮説的に図った霊長類コモン・マーモセット・モデル開発の取り組みを紹介する。行動・生理・心理・環境の情報化技術と信号分析法、特に大量情報に

基づく時系列動態を直感的に可視化する多変量分析などの試行を例示する。実用化を鑑み、ストレスフリー、廉価に留意した。

単・行動指標の履歴や場面依存性が示す情動性

社会性生物間で交わすコミュニケーションにおいて、社会環境と相互作用し出現する行動は、神経系ネットワーク内に存する非言語の情動心理機能情報を含むことが推し量られる。ヒトと同様に、動物の発声行動は、情動コミュニケーション媒体であることを示唆する比較研究知見があり^[1]、音周波数[kHz]分布の時系列動態を示すスペクトログラム(図2左部)で14種の鳴き声を識別後、視・聴・嗅覚的社会会合場面における出現

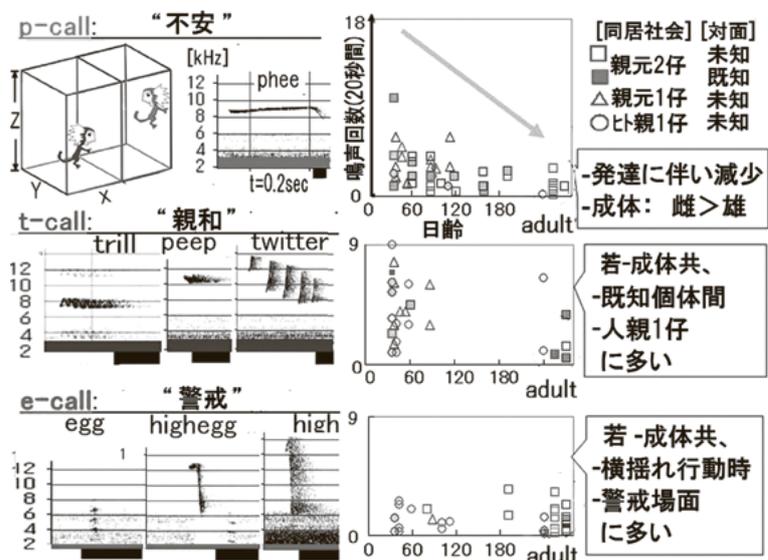


図2: 社会場面で出現した行動の単指標抽出と発達・記憶背景(養育社会環境(親、兄弟)、生後日齢)を考慮した情動性推定

頻度について、親および同齡仔との同居社会経験依存性を調べた [2]。図2右列に示す結果要旨から、“不安・親和・警戒”の三種情動性が推定され分類を試みた。音声以外の、横揺れや社会的接近、等のパターン運動との相関も情動性推定に寄与した [2-4]。

主成分分析

次に、前述の社会会合試験で表出された、頭を中心の環境相対位置や移動速度、音声などの単指標データから、指標間の相互作用を構造的に考察し発達推移を捉えるために、多変量解析のひとつである主成分分析による代表的な情報の縮約処理を行ない、時系列軸に展開する解析空間内で線形回帰を試みた (図3)。主成分分析は、独立な各信号を直行座標とおく多次元解析空間内で、データの最大の分散方向 (固有ベクトル) と分散程度 (固有値) を第1、その直交かつ次に最大の分散を第2主成分・・・と算出し、各因子の負荷量に基づき任意に新たな軸となる主成分を選ぶことで、多変量情報を低次元に縮約できる行列基盤の投影法である。質や単位の異なる指標を共に扱う各標準化を導く相関行列、および、同質・単位指標間では元の情報を維持し扱える分散共分散行列に基づく二法がある。

図3は、前述の親 (自親、またはヒト) および同齡兄弟 (1または2仔) が異なる3群 (左中右列) 各5-8頭間で、30-120日齡の発達 (I~III期) 期に對面会合した時に表現された7行動因子情報を投影する同一3次元座

標空間を示している。全データを相関行列に基づく主成分分析で得られた第1-2主成分軸座標に投影し、その分散を、発達齡 I~III毎に分散共分散行列に基づく主成分分析で楕円長短軸として近似的に描出した。3次元座標で日齡を説明変数とする二次線形回帰と前述の楕円回帰について、2次元ごとの投影面を上中下段にした。

本社会会合環境では、親・同齡仔間の社会経験が豊かな親元2仔群が、他群に比べ、少なくとも30~120日齡では大きな特徴の変動を示さなかった。いっぽう、自親に養育されていても同齡仔同士の社会相互作用を欠損する (親元1仔) 群は、発達I期 (乳仔期) (*1) に、顕著な変化が認められた。社会経験依存的な発達の特徴をより明瞭に示した主成分2は、親和的な発声や接近行動の因子負荷量が高く示され、二群の各変化を向社会性の亢進、と示唆した。発達回帰曲線と分散近似楕円の表現は共に、3次元縮約空間において直感的な情動性変化を可視化した。定型発達と推測される親元2仔群に対し、社会

経験欠損の二群の不定型発達は、高感受性期の考察を促した [2]。

主成分二次元の投影空間の固有ベクトルや因子負荷量ベクトルを、平均中心から放射状に描写すると、互いに情動性の近い因子がクラス化され、結果として動・不動・快・不快と翻訳できる極座標様の分布が認められた (図4)。しかも、相同な構造が、異なる発達齡やヒト、鳥等に、同様に認められることがわかった [2-8, 13]。行動因子を種を越え同一解析空間で比較したり [2]、行動と脳・末梢の分子、環境値との相関動態構造を包括視する可視化を試みている [2-13]。

運動・生理・心理・環境リズム

高次機能の複雑性は、短~長期の形成プロセスが想定される。地球の自転や公転による概日・年リズムは種を越え遺伝子に影響を与えると共に、衣食住

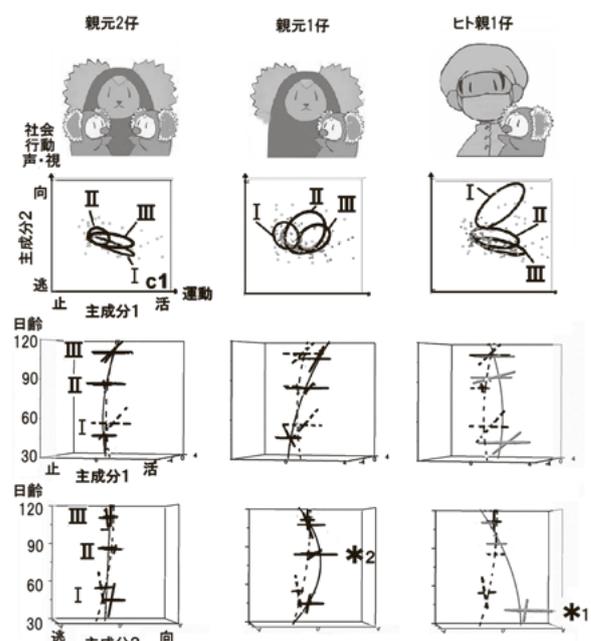


図3：親、同齡社会環境依存的な社会性情動機能の発達曲線
実線：各群 (親元2仔は対・既知)、点線：親元2仔群 (対照)

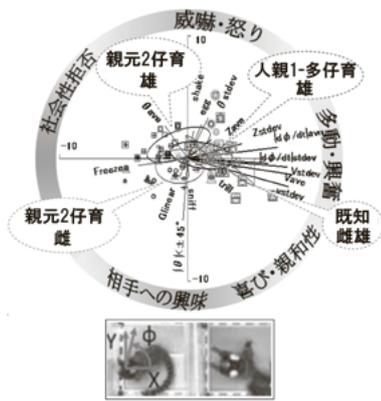


図4：種を越え相同性を示した行動・生理の「運動と快・不快の主成分情動翻訳空間」(マーモセット社会経験の特徴象限の例 [3])

の生活リズムと季節性など多様な環境刺激との相互作用が心身の機能をかたちづくる。私達は、ウェアラブルセンサー例としてスマートフォン内蔵の加速度センサーの周波数解析と多変量解析により、動物飼育業務中の季節依存的な数十秒周期の運動リズムへの影響を示唆した [12]。また、発達期のコモン・マーモセットの住環境を恒常的に明るく設定した影響を、成体時の警戒・威嚇様行動の増進に見出し [4, 5]、生活リズムの乱れが情動機能形成に与えるメカニズムと介入法を探っている。そこで、住空間に埋込み可能な赤外画像モニターシステム (CorLab) により、運動や、室内位置嗜好性、体表温と環境の継続計測・可視化法を探索した。図5は一頭の幼若マーモセットをHOMEから間欠的にSCHOOLに外出させた30～90日齢間を計測し各データ強度を濃淡として、時刻48時間と日齢のダブルプロットグラフを示した例である。室温変動の依存性は運動リズムで認められたが、外嗜好や体表温のリズム変動は別齢で表れ、心理性の影響

を示唆したかもしれない。

おわりに

現実世界では、あらゆる存在が互いに影響し合い、その包括的バランスの中にある。個々の因子の基盤を知るために、相互作用バランスから一旦単離するアプローチが必要だ。これらの個々の情報を現実世界に適用するためには、再び包括的相互バランスの中の作用を調べる必要がある。高次機能は包括的相互作用バランスを構成するサブ・モジュールで、異なる高次機能モジュール間の相互作用は、単離因子とは異なる挙動を示すであろう。巨視的挙動と微視的理論を計算論的に繋ぎ、再構築モデルを試みるアプローチにおいて、多変量情報を扱うさらなる開発が寄与するであろう。

参考文献

1. Koshihara M, et al. Social behavior modulates songbird interpeduncular nucleus function. *Neuroreport*. 2005, 4;16(5):445-9.
2. Koshihara M, et al. A cross-species affective structure revealed by a model-free data-driven approach. *Sci Rep*. 2013;3:2630
3. Koshihara M, et al. Reading marmoset behavior 'semantics' under particular social context by multi-parameters correlation analysis. 2011 1;35(6):1499-504.
4. Senoo A, et al. Effects of constant daylight exposure during early development on marmoset psychosocial behavior. *PNPBP* 2011 1;35(6):1493-8.
5. Koshihara M, et al. Susceptible period of socio-emotional development affected by constant exposure to daylight.

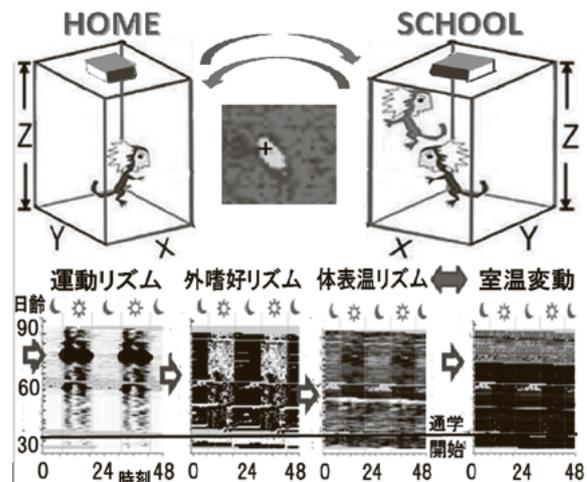


図5：ストレスフリーの赤外線画像センサー「運動・心理・生理・環境リズム」

*右向き矢印は、ダブルプロット図内で各リズム性に変化を認める日齢を示す。

Neurosci Res. 2015; 93:91-98.

6. Koshihara M, et al. Peer attachment formation by systemic redox regulation with social training after a sensitive period. *Sci Rep*. 2013;3:2503.
7. Koshihara M, et al. Socio-emotional development evaluated by Behaviour Output analysis for Quantitative Emotional State Translation (BOUQUET): Towards early diagnosis of individuals with developmental disorders. *OA Autism*, 2013, 1 (2), 18.
8. Koshihara M, et al. Familiarity perception call elicited under restricted sensory cues in peer-social interactions of the domestic chick. *PLoS One*. 2013; 8(3):e58847.
9. Koshihara M, et al. Early-infant diagnostic predictors of the neuro-behavioral development after neonatal care. *Behav Brain Res*. 2015, 276(1),143-50.
10. Karino G, et al. Common marmosets' developing generation specific peer social experiences might affect their adult bodyweight adaptation to climate. *Stress, Brain & Behavior*, in press, 2015
11. Karino G, et al. Timing of changes from a primitive reflex to a voluntary behavior in infancy as a potential predictor of socio-psychological and physical development during juvenile stages among common marmosets. *JKSUS* in press, 2015
12. Mimura K et al. Potential of a smartphone as a stress-free sensor of daily human behaviour. *Behav Brain Res*. 2015, 276(1), 181-189, 2015
13. Shirakawa Y et al. Peer-social network development revealed by brain multivariate correlation map with 10 monoamines and 11 behavior-iors. *J. Clin Toxicol*, 3(161), 2013

実験動物産業に貢献した人々(19)

岡本耕造

OKAMOTO Kozo (1908 ~ 1993)

「ヒトの高血圧症のモデル、SHRの贈り主、岡本耕造博士」

今や人類の6割以上は非感染性疾患で死亡するが、その最も多い原因は、成人の4人に1人以上が発症する高血圧症で、世界の高齢社会のトップを行く日本人の健康寿命を短くする脳卒中の最大の原因でもある。

この高血圧症を遺伝的に確実に発症するラットのモデル、SHR (Spontaneously Hypertensive Rats、高血圧自然発症ラット)を開発されたのが、岡本耕造博士(1908-1993年)である。1956年より京都大学医学部病理学教授であった先生は、当時、大学院生の青木久三博士と共に、血圧の高めのWistar-Kyoto (WKY)系ラットから選択的兄妹支配を繰り返して、ついに6代目で100%高血圧を自然発症する系統を確立された(1963)。このモデルをSHR研究会(1964、現在は高血圧関連疾患モデル学会)などを通して多くの研究者に分与し、世界の代表的な研究所、大学(米国NIH、ドイツハイデルベルグ大学等)に贈り、高血圧のモデルとしては世界中の研究者に最も賞用されて来た。

SHRからSHRSPへの発展と貢献

SHRは高血圧を確実に発症したが、ヒトの高血圧患者に多発

する脳卒中は発症しなかったもので、更なる系統分離の努力が続けられた。重症の高血圧家系の選択交配で脳出血を発症した家系もまれにあったが、継代が困難であった。そこで、環境因子として慢性のストレス負荷や、1%の食塩水負荷実験を繰り返して、脳卒中の発症しやすい家系があることを見出し、脳卒中遺伝子の存在を確信し得た。

以来、脳卒中易発症家系の子孫を増やし、孫、ひ孫と継代しておき、親が自然死した際脳卒中病変を確認した家系のみを保存、継代するという発想の転換をし、常時4,000匹を超えるSHRを飼育し、ついに、全例、例外なく脳卒中を発症する系統、脳卒中易発症SHRSP (Stroke-prone SHR、1974)を確立した。

この脳卒中を必発する系統の確立によって脳卒中発症前からの脳血管障害の成因の研究と脳卒中予防の研究が初めて可能となった。脳出血、脳梗塞を生じ易い穿通枝動脈は、SHRSPもヒトと同じく逆行性分岐の先で、中膜平滑筋の栄養障害が先行し、貧食細胞など炎症反応が関与し、また、蛋白質栄養などで脳卒中の予防も可能である事が実証された(1989)。ヒトでも脳梗塞の



左：家森幸男(筆者) 右：岡本耕造博士

予測に炎症のマーカー、高感度CRPが有用であり(2002)、25万人の疫学データから蛋白摂取で脳卒中が減少する事(2014)が証明されたのは、岡本先生の没後であった。

高血圧成因解明から遺伝子分析へ

SHR成立直後から自律神経系の昇圧機序が注目され(1969)、腎神経亢進も検出(1972)されたが、ヒトの治療抵抗性高血圧で腎の除神経が注目されたのは21世紀になってからであった。SHR、SHRSPの血管平滑筋の増殖能亢進(1981)など血管性因子の関与も遺伝的成因の今後の究明が待たれる。

高血圧の遺伝子分析では、まず交配実験による連鎖解析で遺伝子座位が推定され(1991)、SHRSPとWKY、またSHRSPとSHRの交配による並河らの長年をかけたコンジェニック系統の分析でSHRSPに特徴的なストレス感受性や、食塩感受性遺伝子座位も明らかになりつつある(2014)。さらに、SHR等

疾患モデル共同研究会が維持する出雲 (Izm) 系統のSHRSP、SHR、WKYなどの全ゲノム分析 (GWAS) も進み、今後の高血圧、脳卒中遺伝子の同定と高血圧性疾患の予知、予防への貢献が期待される。

悪性高血圧、肥満高血圧、NASHモデル

岡本先生が最後に確立されたのは、降圧剤を用いて重症のSHRSPを継代し、交配可能な月齢前に脳卒中を発症する悪性高血圧MSHRSPの系統である。さらに米国のKoletzkyがSHRから分離した肥満高血圧ラットSHR-CP、さらにSHRSPにZuckerラットの肥満遺伝子を導入したSHRSP-ZFは生活習慣病のモデルである。又、SHRSPに高脂肪食負荷で、反応性高脂血症と腸間膜動脈などに短期間

で脂肪沈着を生じやすいALR (Arteriolipidosis-prone Rats、SHRSP5) は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) のモデルとして注目される。これらのSHR、SHRSPに由来する有用なモデルは、現在、SHR等疾患モデル共同研究会で遺伝子と表現型を厳格に監視して維持繁殖され、会員に分与されて活用されている。

治療医学から未来医学へのモデルの貢献

SHR、SHRSPは、高血圧成因の研究からさらに広く新しい降圧剤の開発に活用された。その数は「地球上の高血圧患者の数よりも多い」と言われる程で、20世紀の後半に続々と誕生した新しいCa拮抗剤、転換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤などの開発に大きく寄与した。その結果、高血圧研究分野

の最高の賞とされる米国心臓学会のCIBA賞 (岡本、青木、家森、1982) の他、岡本先生は学士院賞はじめ、国内外の数々の荣誉をうけられたが、中でも1985年の喜寿に際して米国の当時のReagan大統領は、直接先生に親書を送り、脳卒中や心臓病に対する貢献を讃えた。

遺伝的な脳卒中モデルSHRSPでさえ蛋白質や食塩の害を防ぐカリウム、マグネシウム、カルシウムなど栄養で脳卒中が予防出来るという事実がWHOの循環器疾患専門委員会で報告され、世界的規模の循環器疾患の栄養疫学研究、WHO-CARDIAC Studyが世界で実施されて栄養の予防効果が確認され、モデル動物の研究は、診断・治療に代わる予知・予防の未来医学、「先制医学」への道を開いたといえる。

(家森 幸男 記)

渡邊勲

WATANABE Isao (1938 ~ 2011)

昭和13年 (1938年) 5月10日、佐賀県鳥栖市生まれ。高校卒業後は久光製薬株式会社に入社し、研究所で新薬の開発に携わりましたが、「その当時は設備や専任のスタッフも少なく、新薬候補の合成から薬効、安全性評価まで何でも自分たちでやらなければいけなかった」ですとか、「働きながら大学へも進学し、色々勉強した」など、当時の苦労話 (自慢話?) は良く聞かされたものです。

今でこそ実験動物としてのRodentsはSPFが当たり前の時

代となりましたが、昭和40年代、50年代といえば、まだまだ九州では高品質のウサギを安定的に購入するのが難しい頃で、試験の際には随分苦労したという経験と、その後社長として九動株式会社へ出向した際に実験動物生産のノウハウを学んだこともあり、一念発起して昭和60年に独立し、株式会社バイオテックを設立いたしました。翌61年からSPFウサギの供給を開始いたしました。その当時の大学では価格が倍以上もする動物をなかなか受け入れてもらえず、最

初の1~2年は大変だったようで、やっと購入いただいた先生から、「SPFウサギは真っ白だと思っていたのに、脚の裏が尿で黄色くなっているとクレームを受けた」と苦笑いしながら話していたことを懐かしく思います。

本業以外では、日本実験動物協同組合や実験動物技術者協会での活動も含め、九州における実験動物業界の発展に尽くしておりましたが、平成23年 (2011年) 3月、病のため急逝いたしました。享年72歳。

(渡邊 一貴 記)

翻訳61-1

多層性ケージシステムが単独飼育のSprague Dawley ラットの安寧に与える効果

最近の規制においては、動物種に応じた適切な姿勢調節を囲いの壁に触れることなくできることが良好な飼育方法であるとして重要視されている。この研究では市販されている多層性ケージシステムにおいて、上の階に上がれるようにした場合と上がれないようにした場合のラットの安寧を評価した。方法としては、ホームケージにおいて観察される行動評価、代謝や免疫機能の生理学的評価、そして空間認識バイアス法による感情状態の決定

を行った。最初に下の階層のみに移動を制限されていたラットを試験期間中上の階層にも移動できるようにしたところ、良好な感情状態に関連する行動学的変化を示した。一方で、飼育条件を変更しなかったラットでは感情状態の有意な変化はみられなかった。下の階層のみに移動を制限されたラットは全階層を移動できるラットに比べて好中球・リンパ球比が上昇する傾向にあった。どちらのグループも体重に差異はみられなかった。ホームケ

ジにおける行動観察を通して記録された明期・暗期サイクル内でケージ内での好みの位置に関し、全体的なケージ空間の利用において有意な差はみられなかったが、両方の階層に移動できるラットは明期の活動性が有意に大きかった。この研究の結果により、実験用ラットの安寧は階層性ケージシステムにより改善される可能性が示唆される。

(翻訳：小池 明人)

Wheeler RR, Swan MP, Hickman DL.
Lab Anim. Jan;49(1):10-19, 2015



キーワード：ラット、感情状態、動物福祉、環境エンリッチメント、洗練

翻訳61-2

実験用マウスへのブプレノルフィン自己投与のためのゲル伝達システムの適用可能性

実験用マウスへの周術期の鎮痛は、注射に比べて経口投与が有益である。嗜好性の高い餌に混ぜて任意に薬物を摂取できるようにするとマウスへのストレスが少なくなり、薬物の血中濃度は高く、長時間維持されるようになる。我々は以前、粘り気のあるナッツとチョコレートのペーストはマウスの嗜好性が高く、ほとんどの場合において進んで摂取されることを示した。しかし、ナッツとチョコレートのペーストの問題点は、脂肪と砂糖を多く含んでおり、それらが実験モデルによっ

ては悪影響を及ぼす可能性があるということである。その代替に、術後の水分補給の補助かつ鎮痛剤を投与する方法として、水を含んだゲルを用いた薬物伝達システムが供されることがある。本研究では、ゲルが与えられてから初めて摂食するまでの時間と、摂食された量を計測することによりマウスの摂食意欲を調べた。更に、異なる濃度のブプレノルフィン(5 µg/mLと15 µg/mL)をゲルに混ぜ、その後のブプレノルフィンの血中濃度を調べた。ゲルはマウスにより摂食されたものの、摂食

意欲は低く、経時的に増加することもなかった。ブプレノルフィンの血中濃度は皮下注射(体重あたり0.1mg/kg)した個体と比べ、同程度かより高い値であったが、ばらつきがかなりあった。結論として、ゲルはマウスの自発的なブプレノルフィンの摂取の適切な経路として用いてもよいが、ゲル摂食に対するマウスの嗜好性に関して改良する必要があると言える。

(翻訳：杉浦 由季)

Hovard AMB, Teilmann AC, Hau J, Abelson KSP.
Lab Anim. Jan;49(1):40-45, 2015



キーワード：マウス、鎮痛、洗練

翻訳61-3

アスペン材の削りかす対チップ床敷：繁殖および行動に与える影響

実験動物の床敷の素材はしばしば実用性と経費節約の両方の問題に基づいて選択される一方、行動学的成績はほとんど考慮されてこなかった。我々の施設では、繁殖成績の違いが、アスペン材チップとアスペン材削りかすの使用法の違いに関連していることが知られていた。そこで、我々は20か月以上にわたって維持した繁殖記録の解析を試みた。実際、解析した4種類すべてのマウス系統において、

削りかすの床敷はチップの床敷の場合に比べ、一腹あたりの平均離乳個体数が有意に増加した。これらの床敷の違いが安寧に関連する行動の違いにつながるのかどうか調べるために、巣作り、不安様、鬱様(もしくは無気力様)、そして社会的行動の違いをチップおよび削りかすの床敷で飼育したマウスで比較した。巣作り行動には差異がみられたが、調べた他の行動には床敷による効果は全般的にはみら

れなかった。これらから、特に繁殖困難なマウス系統において、削りかすの床敷による飼育により繁殖成績を改善できる可能性がある我々は考える。また、繁殖成績の向上は巣作り行動を可能にすることによると考えられる。しかしながら、通常の研究活動においては、これらの床敷のタイプは同等のように思われる。

(翻訳：小池 明人)

Jackson E, Demarest K, Eckert WJ, Cates-Gatto C, Nadav T, Cates LN, Howard H, Roberts AJ.
Lab Anim. Jan;49(1):46-56, 2015



キーワード：マウス、床敷、繁殖、行動、動物福祉

コンピューター断層診断による若い成熟マイクロミニプタの全身および主要臓器サイズの測定

本研究では、大型モデル動物として、最も小さいミニプタの一つであるマイクロミニプタの解剖学的特徴を明らかにするため、4、5、6、7か月齢のマイクロミニプタ (n = 4, 雌) の全体及びその臓器についてコンピューター断層診断による測定を行った。加えて、大型モデル動物として広く使われている若い成熟ビーグル犬 (10か月齢、雄2頭雌3頭) の測定結果との比較を行った。4～6か月齢のマイクロミニプタはビーグル犬よりも小さかった。しかし、マイクロミニプタが7か月齢まで到達すると、体格は

ビーグル犬と同じくらいであった。7か月齢のマイクロミニプタの胸腔容量はビーグルの半分にも満たず、胸腔は心臓により多くを占められていた。7か月齢のマイクロミニプタの肝臓はビーグル犬の約半分の大きさだった。さらに、7か月齢のマイクロミニプタの脾臓では大きさに違いはなかったものの形態学的な差異が認められた。加えて、腎臓についても、容積は同程度であるが形状はビーグル犬と異なっており、7か月齢のマイクロミニプタの方がより扁平であった。総じて、7か月齢のマイクロミニプタ

の腹部の主要臓器はビーグル犬の臓器のそれと同じか同程度以下の大きさであったが、7か月齢のマイクロミニプタの腹腔容積はビーグル犬よりも大きかった。すなわち、マイクロミニプタの腹腔内には広く消化器官系が占めているということがわかった。今回の研究で明らかとなった若い成熟マイクロミニプタの解剖学的特徴から、生物医学研究のための大型モデル動物としてマイクロミニプタは幅広い可能性を持つことが期待される。

(翻訳: 坂西 俊太)

Takasu M, Tsuji E, Imaeda N, Matsubara T, Maeda M, Ito Y, Shibata S, Ando A, Nishii N, Yamazoe K, Kitagawa H.
Lab Anim. Jan;49(1):65-70, 2015



keyword

キーワード: マイクロミニプタ、コンピューター断層診断、大きさ

クラス A スカベンジャーレセプター欠損マウスにおける *Mycoplasma pulmonis* 感染は飼育条件により症状が軽減する

マイコプラズマ症は市中肺炎でよくみられる病原微生物であり、慢性閉塞性肺疾患の悪化に関連すると考えられている。マクロファージ・クラス A スカベンジャーレセプター (SRA) は肺胞内マクロファージによる有害な粒子、オキシダント、感染性微生物の排除に関与するとされている。我々は *Mycoplasma pulmonis* による感染に対する遺伝的・環境的相互作用のモデルとして個別換気または静置型フィルタートップのケージで14日間ごとに床敷を変えて野生型と SRA^{-/-}マウスを飼育し研究した。ケージ内の NH₃ ガス濃度は感染前に毎日測定・記録した。

マウスに 1 × 10⁷ cfu の *M. pulmonis* UAB CT を経鼻感染させ、接種から3、7、14日後に評価を行った。野生型マウスでは、3日後には肺から *M. pulmonis* は99.5%排除されたものの、実験期間を通じ慢性的に感染が持続した。SRA^{-/-}マウスでは、野生型と比較して40倍もの数のマイコプラズマに慢性的に感染し続けた。*M. pulmonis* は野生型マウスにおいて IL1β の上昇を伴う単球性の肺炎をおこす一方で、SRA^{-/-}マウスにおいては IL1β、KC、MCPI、TNFα の上昇を伴う慢性複合型炎症反応を引き起こした。飼育環境は SRA^{-/-}マウスにおけるマイコ

プラズマ症の症状および持続性に顕著な影響を与えた。静置型フィルタートップケージで飼育された SRA^{-/-}マウスは回復が早まり、界面活性タンパク質である SPA や SPD の濃度がベースラインレベルに対して大きく変化した。これらの結果は、SRA がマイコプラズマの肺への慢性感染を防ぐのに必要であるということを示唆している。さらに、環境条件が *M. pulmonis* に感染した SRA^{-/-}マウスの慢性炎症を悪化させる可能性がある。

(翻訳: 小池 明人)

Booth JL, Umstead TM, Hu S, Dybvig KF, Cooper TK, Wilson RP, Chronos ZC.
Comp Med. Dec;64(6):424-439, 2014



keyword

キーワード: マウス、マイコプラズマ症、飼育環境、クラス A スカベンジャーレセプター

マウスを用いたガラガラヘビ毒の半数致死量推定試験における人道的エンドポイントの設定の補助としての深部体温

マウスを用いた半数致死量 (LD₅₀) 推定試験は、ヘビ毒の致死性と治療介入の有効性を評価するための「ゴールドスタンダード」である。3種のガラガラヘビ毒のマウスでの半数致死量を求める試験の一部として、体温のデータをより正確な人道的エンドポイントの設定のために集めた。我々は LD₅₀ を推定するために予め決められた濃度のヘビ毒を連続的に腹腔内投与することを含めた「アップ・アンド・ダウン」法を用いた。直腸用のサーミスタ温度プローブを使用して、体温をヘビ毒投与前に一度、投与後

の様々な時点で測定した。一匹を除いたすべてのマウスで顕著かつ迅速、投与量依存性に、投与後15分から45分までに2℃から6℃の体温の低下がみられた。生存したマウスの中で最も体温が低かったものは33.2℃で持続していた。生存マウスは投与後2時間以内に基準の体温近くまで回復したのに対し、生存しなかったマウスは、死ぬか安楽死までの間体温は緩やかに低下し続けた。基準の深部体温とヘビ毒の種類の影響を制御したロジスティック回帰分析の結果、深部体温は生存の有意な予測因子であることが

示された。死に至ることを予測できる体温を最も早い段階で推定するために、時間と生存の関係についての線形回帰を用いたところ、ヘビ毒の種類が体温の値に有意に影響していると示された。以上これらのデータから、深部体温は LD₅₀ 試験の際の人道的エンドポイントのモニタリングの補助として有用であり、毒物研究において貴重な生存の予測因子であることが示唆される。

(翻訳: 杉浦 由季)

Cates CC, McCabe JG, Lawson GW, Couto MA.
Comp Med. Dec;64(6):440-447, 2014



keyword

キーワード: マウス、LD₅₀ 試験、ヘビ毒、人道的エンドポイント、深部体温

感染症診断・予防実技研修会（モニタリング研修会）では、総合討論の場において受講生から様々な質問を頂きます。今回も、平成26年度の研修会において頂いた幾つかの質問とそれに対する回答を紹介します。

Q：バリアー施設にて飼育されているおとりマウスの、黄色ブドウ球菌検査を依頼されています。通常おとりマウスはICRを使用しているのですが、黄色ブドウ球菌フリーでは無いと聞いています。この場合おとりマウスとしては、どの系統が適当なのでしょう？

A：通常市販されているICRでは、黄色ブドウ球菌は検査対象微生物から除外されているので、保有している可能性が大きいと思われます。施設のモニタリング検査項目に本菌を加えるのであれば、ICRはおとりとしては不適かと思えます。この場合のおとり動物ですが、本菌フリーであればどんな系統でも良い事になりますが、通常はnu/+など免疫不全マウスのヘテロが用いられています。

Q：最近施設のマウスにおいて、度々ネズミ盲腸蟻虫が観察され、その都度毎に、運用を厳しくし、再発防止を試みているが理想とする結果が得られていない。施設の利便性が大きく損なわれていく状況下、何処に妥協点を置くべきでしょうか？

A：ご質問にあるように、発生の度に施設の運用を厳しくすると、動物実験施設本来の目的である各種研究の実施にも支障をきたす事になりかねません。そこでまず、

再発する原因をしっかりと調査され、再発防止の対策を進められては如何でしょうか？基本的にネズミ盲腸蟻虫感染は、感染動物を持ち込まない限り起こらないと思います。ですので、まずは外部から導入する動物の微生物学的な情報収集の精度を上げるとともに検疫体制の強化を検討した方が良いかと思えます。また施設内に感染動物が残っている可能性があるので、再度調査を行う事をお勧めします。

Q：異常動物発見後、当社では最初に隔離飼育を行うが、外見的な異常や異常発見前の対象動物の様子を把握した後、すぐに安楽死等の処置を行った方が良いでしょう？

A：まずご質問にある異常動物発見時の対応ですが、隔離飼育および外見異常の観察、当該動物の情報収集は是非行うべきと考えます。その後、すぐ安楽死させるべきか？に関しては、まずその異常が感染に起因するものか否かを確認すべきであると思えます。具体的には、まず臨床症状を観察し、採血後解剖し所見を取る。つぎに病変部あるいは肉眼病変が無くても主要臓器をサンプリングしそれらを凍結保存や、ホルマリン標本作製等を行う。その後各種検査を実施し、その結果を元に、その後の対策を決めるべきであると思えます。また専門家の意見を聞く事も有用です。

「実験動物の感染症と微生物モニタリング」発刊のご案内

当協会のモニタリング技術委員会(担当理事日柳政彦、委員長高倉彰)は、モニタリング実技(感染症診断・予防実技)研修会を毎年開催し、「微生物モニタリングの実施要領とその解説 マウス・ラット編」および「モルモット、ウサギおよびハムスター編」、「実験動物の微生物モニタリングマニュアル」並びに「DVD マウス・ラットの微生物モニタリング」を刊行し、微生物モニタリングに関する知識の啓発を図るとともにモニタリング技術を充実させ、実験動物の安定的な品質維持を図ってきました。

今回、「実験動物の微生物モニタリングマニュアル」の改訂版として、「実験動物の感染症と微生物モニタリング」を発刊する運びとなりましたのでご案内いたします。

販売価格:7,344円(消費税込み)です。

申込み方法及びお支払い方法:先払いとなっております。

郵便振替で、通信欄に注文内容を明記して、下記の口座に代金をお振込みください。

ご入金確認次第発送致します。払込票をもって領収書に代えさせていただきます。

【郵便振替口座番号】

00180-5-35672

【加入者名】

公益社団法人 日本実験動物協会

実験動物生産施設等福祉認証事業の概要報告及び「実験動物福祉規程例」の策定並びに「情報公開に関する指針」の改定について

(公社) 日本実験動物協会 事務局

実験動物生産施設等福祉認証事業の概要報告

日動協の実験動物生産施設等福祉認証事業は平成25年度から開始され、平成26年度もほぼ計画通り実施いたしました(LABIO21 No.57, p.37-39)。平成26年度調査による認証施設を以下の表に示しますが、認証施設としては、平成25年度と26年度とあわせて、29施設となります。

平成26年度としては、13企業、18施設から申請があり、これを13企業、16施設に調整し、平成25年度と同様に、9月から12月にかけて福祉調査が実施されました。調査に際しては、事前に関係規程類を含めた書類の審査を行った後、2名の調査委員と1名の事務局員が現地施設を訪問し、福祉調査項目に沿って確認、評価を行いました。その後、実験動物福祉調査・評価委員会の委員及び調査委員による評価会議を計

4回開催し、認証基準を満たした施設から順次認証しています。

なお、平成27年度については、事業内容としては前年度と同様ですが、調査時期はこれを前倒しし、7月から11月にかけて実施する予定で進めています。

実験動物福祉規程例の策定

日動協の実験動物生産施設等福祉認証事業において、調査員より規程類の整備状況について指摘されることは少なくありません。一方、日動協の規程例としては、「実験動物福祉委員会規程例」と「実験動物福祉教育委員会規程例」を策定していましたが、最上位(親)規程については策定しておらず、関係者からは「実験動物福祉規程例」の策定を望まれていました。そこで、今回、実験動物福祉委員会において、これを策定いたしました(日動協ホームページ

参照)。関係施設においては、これまでの「実験動物福祉推進の手引き」とあわせて、当該規程例を参考に必要に応じて規程類を見直し、それぞれの施設に応じた実験動物福祉体制の構築を図っていただければと思います。

日本実験動物協会の実験動物の福祉に係る情報公開に関する指針の改定

同指針については、先にお知らせしたように(LABIO21 No.60, p.11)2月に制定いたしました。当協会の実験動物福祉委員会において、情報公開の項目、1. 機関内規程のうち、「実験動物福祉規程」と「実験動物福祉委員会規程」は同列の規程ではなく、「実験動物福祉委員会規程」は子規程にあたることから、同項に記載した「実験動物福祉委員会規程」を削除することとし、これを4月に改定いたしました。

平成26年度実験動物生産施設等福祉認証 施設一覧

会社名	施設名
(株)ケー・エー・シー	生物科学センター
(株)食環境衛生研究所	食品医薬品分析センターアニマルヘルスサポートセンター
北山ラベス(株)	伊那バイオセンター
北山ラベス(株)	吉城ファーム
(一財)動物繁殖研究所	第一研究所
(一財)動物繁殖研究所	第二研究所
九動(株)	今藤生育所
日本エスエルシー(株)	中伊豆支所
日本エスエルシー(株)	大原支所
日本チャールス・リバー(株)	日野飼育センター
アーク・リソース(株)	中央事業所
(株)紀和実験動物研究所	本社
清水実験材料(株)	本社及びアネックス
三協ラボサービス(株)	つくばラボ
(株)N A S 研究所	成田試験場
(株)明治	研究本部食機能科学研究所 栄養研究部 動物センター

日本実験動物協同組合の動き

5月16日の第43期通常総会にて、第44期・第45期の役員(理事・監事)が下記の通り選出され承認されました。

理事長	外尾 亮治	留任	(一財)動物繁殖研究所
専務理事	田畑 一樹	留任	日本チャールス・リバー(株)
常務理事	高木 博隆	留任	日本エスエルシー(株)
理 事	伊藤 邦次	留任	北山ラベス(株)
	井上 聖也	留任	アーク・リソース(株)
	熊谷 隆	留任	(有)熊谷重安商店
	齋藤 敏樹	新任	(一財)日本生物科学研究所
	椎橋 明広	留任	三協ラボサービス(株)
	清水 何一	留任	清水実験材料(株)
	高杉 義和	留任	(株)高杉実験動物
	團迫 勉	留任	中部科学資材(株)
	土倉 大輔	新任	(株)フナバシファーム
	中島 太	新任	日本クレア(株)
監 事	星野 雅行	留任	(株)星野試験動物飼育所
	山崎 章弘	新任	オリエンタル酵母工業(株)
	上田 正次	留任	(株)特殊免疫研究所
	日柳 聖美	新任	(株)日本医科学動物資材研究所
	鶴田 光利	新任	九動(株)
	林 健三	留任	(株)シントー工業

日本実験動物学会の動き

第28回日本実験動物学会賞(功労賞、安東・田嶋賞、奨励賞)受賞候補者の推薦受付について

第28回日本実験動物学会賞の推薦を下記の要領で受け付けます。

【受付期間】平成27年7月1日(水)～平成27年9月30日(水)必着

【書類の提出先】応募書類は簡易書留としてお送りください。

〒113-0033 東京都文京区本郷6丁目26-12 東京RSビル3F
公益社団法人日本実験動物学会理事長 浦野 徹 宛

日本実験動物学会ホームページに推薦募集要領(<http://www.jalas.jp/prize/suisen.html>)および表彰規程(<http://www.jalas.jp/prize/prize-kitei.html>)を掲載しておりますので、推薦募集要領および表彰規定に従いご応募ください。

第65回日本実験動物学会総会大会長立候補者の受付について

第65回日本実験動物学会総会大会長の立候補を下記の要領で受け付けます。

第65回総会の開催予定日は平成30年5月中旬ないし下旬です。

【受付期間】平成27年7月1日(水)～平成27年10月31日(土)(必着)

【書類の提出先】申請書類は簡易書留にてお送りください。

〒113-0033 東京都文京区本郷6丁目26-12 東京RSビル3F
公益社団法人日本実験動物学会理事長 浦野 徹 宛

日本実験動物学会ホームページに申請書類の様式及び定期大会開催に関する申し合わせ(<http://www.jalas.jp/gakkai/teiki-kaisai.html>)を掲載しておりますので、所定の様式に従いご応募ください。

第5回実験動物管理者研修会の開催

第5回実験動物管理者研修会を下記の要領で開催します。

【日 時】2015年8月27日(木)、28日(金)

【場 所】京都府立医科大学図書館ホール

【参加費】4,000円(会員)、5,000円(非会員である維持会員団体職員)、6,000円(非会員)

【定 員】150名

【資料等】受講者には資料を配布し、受講修了証を発行します。

【後 援】環境省、厚生労働省、農林水産省、文部科学省(予定)

日本実験動物学会ホームページにプログラムおよび申し込み方法(<http://www.jalas.jp/meeting/seminar.html>)を掲載しておりますので、ご参照ください。

日本実験動物技術者協会の動き

「第49回日本実験動物技術者協会総会 Shizuoka 2015」のご案内(詳細は4頁参照)

「人と動物福祉」をテーマに、実験動物とのつきあい方を見つめ直す機会を提供する企画を予定しています。技術だけじゃない新しい動物福祉を体験してください。(大会長：前田典彦)

会期：2015年10月9日(金)～10日(土) (8日(木)にサテライトセミナー予定)

会場：グランシップ(静岡県コンベンションアーツセンター) 静岡県静岡市駿河区池田79-4

大会HP：<http://www.jaeat-tokai.org/shizuoka2015/>

関東支部

講習会等	期日	場所	テーマ
実験動物の取り扱い、 実験手技および比較解剖	8月20～22日 (木～土)	慶應義塾大学医学部 (新宿区信濃町)	マウス、ラットの基本的な取り扱い、投与、解剖など http://www.jaeat-kanto.jp/ 参照
実験動物の感染症と 検査および微生物 クリーニング	10月予定 (金～土)	(公財)実験動物 中央研究所 (川崎市川崎区)	微生物クリーニング、微生物検査、帝王切開など http://www.jaeat-kanto.jp/ 参照

東海北陸支部

講習会等	期日	場所	テーマ
基本的動物実験手技 (第8回)	8月1～2日 (土～日)	藤田保健衛生大学 基礎科学実験 センター他 (愛知県豊明市)	動物実験を始めて間もない方、動物実験の基礎を勉強したい方を対象とした講習会(講義および実技実習) http://www.jaeat-tokai.org/ 参照

関西支部

講習会等	期日	場所	テーマ
平成27年度マウス・ ラット上級技術講習会	8月8～9日 (土～日) (予定)	岡山大学医学部 (岡山市北区)	実験動物一級技術者レベルのマウス、ラット実技講習 http://www.jaeat-kansai.org/ 参照
平成27年度ウサギ・ モルモット 上級技術講習会	10月24～25日 (土～日)(予定)	神戸学院大学 薬学部 (神戸市中央区)	実験動物一級技術者レベルのウサギ、モルモット実技講習 http://www.jaeat-kansai.org/ 参照

九州支部

講習会等	期日	場所	テーマ
第20回九州地区 実験動物技術研修会	9月5～6日 (土～日)	熊本保健科学大学 (熊本市北区 和泉町)	通信教育スクーリングの内容を基本とし、講義、実習、 機材展示等の実施

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

協会だより

1. 第31回定時総会

本協会は平成27年6月16日に第31回定時総会を、東京ガーデンパレスにおいて、30周年記念式典に先立ち開催し、平成26年度決算を承認した。貸借対照表はホームページに掲載する。

また、池田卓也、岩田晃、井上吉浩、桑原古史、各理事及び齋田勝監事の辞任に伴う役員の補欠選任を行い、次のとおり決定した。

理事：森村栄一氏、齋藤敏樹氏、坂本雄二氏、新井秀夫氏

監事：鶴田光利氏

更に、永年にわたり監事として協会に貢献された齋田勝氏に協会会長功労賞及び記念品を贈呈するとともに、委員として当協会事業に貢献された川本英一氏、佐野順一氏、職員として当協会の運営に尽くされた山本律子氏に会長感謝状と記念品を贈呈した。

2. 委員会等活動状況

委員会名等	開催日	協議内容及び決定事項・場所
第1回モニタリング技術委員会	27.4.16	モニタリング研修会について他
選挙管理委員会	27.4.24	役員の補欠選挙について
監事会	27.5.12	平成26年度事業報告他
第1回総務会	27.5.15	平成26年度事業報告他
第64回理事会	27.5.22	平成26年度事業報告他
第1回情報委員会	27.6.11	「LABIO21」No.62の企画他
第31回定時総会	27.6.16	平成26年度事業報告他
30周年記念式典・祝賀会	27.6.16	記念式典・祝賀会
第2回モニタリング技術委員会	27.6.17	今年度の検討事項について他
第1回実験動物利用計画審査委員会	27.6.19	利用計画審査手続きについて他
第1回実験動物福祉調査・評価委員会	27.6.19	平成27年度福祉認証事業他
実験動物技術研修会「日常の管理」	27.6.20	日本獣医生命科学大学
技術指導員の面接審査及び技術指導員認定小委員会	27.6.23	協会会議室

3. 行事予定

行事	開催日	備考
モニタリング実技研修会	27.7.10～11	実験動物中央研究所
実験動物2級技術者学科試験	27.8.23	全国13カ所の予定
通信教育スクーリング(東京、京都)	27.8.29～30	日本獣医生命科学大学、京都府立医科大学
実験動物高度技術者研修会(白河研修会)	27.9.7～11	(独)家畜改良センター中央畜産研修施設
実験動物1級技術者学科試験	27.9.12	白河、東京、大阪 他
サル類の実技研修会	27.11.7	日本獣医生命科学大学
モルモット・ウサギ、ブタの実技研修会	27.11.7～8	日本獣医生命科学大学
実験動物2級技術者実技試験	27.11.28	日本獣医生命科学大学、京都府立医科大学
実験動物1級技術者実技試験	27.11.29	日本獣医生命科学大学、京都府立医科大学
教育セミナーフォーラム2016	28.2.27	東京大学弥生講堂
技術指導員研修会	28.2.28	日本獣医生命科学大学
教育セミナーフォーラム2016	28.3.12	京都府立医科大学

4. 関係団体行事

◆ 第158回日本獣医学会学術集会

日時：2015年9月7日～9日

会場：北里大学獣医学部十和田キャンパス

大会長：高井伸二（北里大学）

◆ 第49回日本実験動物技術者協会総会

日時：2015年10月9日～10日

会場：グランシップ（静岡県コンベンションアーツセンター）

大会長：前田典彦（京都大学霊長類研究所）

5. 海外行事

◆ 2015年米国獣医学会総会（AVMA）

日時：2015年7月10日～14日

会場：Boston

詳細：http://www.avma.org

◆ 第66回AALAS National Meeting

日時：2015年11月1日～5日

会場：Phoenix, AZ

詳細：http://www.aalas.org/national-meeting

お詫び

「LABIO21」No.60の37～39頁、平成26年度（第30回）実験動物技術者認定試験結果概要報告のうち、38頁、最下段の表に誤りがありましたのでお詫びし、訂正させていただきます。正しい表を以下に示します。

実験動物 1 級技術者実技受験の状況

	H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26
マウス（ラット）	44	78	97	92	104	139	152
ラット	—	—	—	—	60	101	126
モルモット	19	46	38	41	16	11	3
ウサギ	11	30	55	52	37	34	25
イヌ	6	16	23	35	37	26	26
ネコ	0	0	0	0	0	0	0
サル類	6	18	15	19	12	13	24
ブタ	2	0	2	2	3	7	8
トリ	0	0	0	1	0	0	1
魚類	0	0	0	2	0	0	0



山中教授のiPS細胞発見を例示するまでもなく、自然科学では、一般的に実験を行う前に仮説を立てる。駆け出しの頃、効率的な研究には、仮説証明のための要因設定が必要と考え、実験計画法を勉強した。この方法のミソは、要因設定により、実験結果の分散分析から、要因ごとや複数の要因の相乗性についての寄与率を算出（要因分析）できることにある。

一方、社会科学的分野というか、マネジメント分野などでは、収益改善や人間くさい問題などでたびたび判断に悩まされた。この種の難題、難問との遭遇では、どう対処したらベスト or ベターな“解”が得られるのかに随分悩んだものだ。

つくばの研究所時代だったか、何か大事な仕事上の決断に悩まされていた時に、突然ビビッと閃いた。そうだ！この思考方法として実験計画法の分散分析的な発想は使えないだろうか、と。暫くして、これを自分なりに「難問は、自由度1の要因に分解せよ。寄与率の軽重が解り、自ずと着手の手順が掴めるはず」と表現、以後時折思い出しては利用してきた。

4月28日の日経朝刊「春秋」欄を読んで魂げた。かのデカルトは、難問に際して「よりよく解くために必要なだけの小部分に分割すること」と説き、さらに「もっとも単純でもっとも認識しやすいものから始めて、少しずつ、階段を昇るように」と助言する、（方法序説；岩波文庫版）とあるではないか。春秋子は、この言葉を「胸にすんと落ちた」と表現していたが、当方の胸には、“ドスン”だ。

デカルト的発想に独自に至ったことより、自らの発想がデカルトによって、図らずも裏打ちされた気分になったことは、密かな喜びであった。当方としては、今後は残された人生を如何に生くべきか、という大命題に、この手法を使って、こっそり立ち向かってみたい気分だが、こればかりは並大抵ではなさそうだ。 [大島誠之助]

お知らせ

本号より、表紙絵を担当いただくイラストレーター、石井朗氏（エーアイ・イラスト・コンプ社 代表）をご紹介します。石井朗氏は、1970年代中期よりアクリル画ポスターの作成を開始し、1984年よりイラストレーター及川正通氏のスタジオに所属し、エアブラシによるイラスト作成に携わりました。1990年にスタジオから独立し、アクリル作画でのイラスト・デザイン等を仕事としています。また、1990年代中期よりコンピューターによるイラストの研究・作画を始め2000～2012年まで及川スタジオの依頼でコンピューター作画での情報誌（びあ）表紙の制作に携わりました。2012年に情報誌廃刊の為、その後個人でのイラスト制作に戻り、現在は、これ迄に蓄積したコンピューター技術を用いて、イラスト以外にも写真の合成、絵本挿絵、CDジャケット、アニメーション、音楽制作など範囲を拡げて活動しています。特に人物画、動物画では、写真利用して克明に描写するリアルさと、独自のデフォルメによって、独特な面白さを感じられる作風で人気を得ています。

STAFF

情報委員会

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

制作 株式会社 ティ・ティ・アイ TTI

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
T E L 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)



小さな生命から 大きな未来へ

Small players in a better future.

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



For the future.

New possibilities

新たな可能性

New discoveries

新たな発見

New development

新たな開発



 **日本クレア株式会社**

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



登録商標を持つマウス・ラットの生産