

Japanese Society for Laboratory Animal Resources

LABIO 21



公益社団法人
日本実験動物協会

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

【特集】

教育セミナーフォーラム 2019(I)

人獣共通感染症研究—ワンヘルスの取り組みと動物実験の役割—(IV)

NOG マウス(Ⅲ)

【トピックス】

動物実験に対する一般市民の認識と今後の情報発信



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)

目 次



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

- 理化学研究所 バイオリソース研究センター長に就任して(城石俊彦) — 4
- 日本実験動物技術者協会理事長に就任して(伊藤恒賢) — 5
- 第53回日本実験動物技術者協会総会の開催にあたって(矢田範夫) — 6

故 夏目克彦氏に永遠のお別れを(黒澤努) — 7

特集 教育セミナーフォーラム2019 (I)

動物実験規程に基づく教育訓練 — その現状と課題 —

- 飼育受託機関における飼育管理者を対象とした教育訓練(椎橋明広) — 8
- ブリーダーにおける動物生産従事者を対象とした教育訓練(山本英明) — 9
- 製薬企業における創薬研究者を対象とした教育訓練(渡邊利彦) — 11

特集 人獣共通感染症研究

— ワンヘルスの取り組みと動物実験の役割 — (IV)

- ダニ媒介性脳炎: 国内の現状と動物モデルを用いた病態発現に関する研究(好井健太郎) — 14
- エキノコックス研究と動物実験(安居院高志) — 18

特集 NOGマウス(Ⅲ)

- NOGマウスとヒト免疫疾患研究(伊藤亮治) — 22

トピックス 動物実験に対する一般市民の認識と今後の情報発信(打越綾子、笠井憲雪) — 26

海外文献情報(久和茂) — 32

ラボテック わたし流環境エンリッチメントの考え方(富田久志) — 34

連載シリーズ 実験動物産業に貢献した人々(28) — 37

活動紹介

- 老化促進モデルマウス(SAM)学会(細川昌則) — 38
- ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(守田昂太郎) — 39

連載コラム 特例認定校出身の実験動物技術者紹介(3)

- 特例認定校卒業生として(清水若葉) — 40
- 特例認定校出身の技術者として — サル類のプロフェッショナルを目指して — (中野望) — 41

ほんのひとりごと — 42

日本実験動物学会の動き/日本実験動物協同組合の動き — 43

日本実験動物技術者協会の動き — 44

協会だより — 45

KAZE — 46

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

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

株式会社 **ケー・イー・シー** 京都市中京区西ノ京西月光町40番地

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

理化学研究所バイオリソース 研究センター長に就任して

理化学研究所 バイオリソース研究センター
センター長 城石 俊彦

このたび、2019年4月1日付で理化学研究所バイオリソース研究センター（理研BRC）の第三代センター長に就任致しました。この機会に、基礎生命科学と科学イノベーションの重要な基盤を担う理研BRCの活動をご紹介し、今後の抱負を申し上げます。

2001年、理化学研究所は、つくば市にバイオリソースセンター（BRC）を設置し、特に利用者の多い実験動物マウス、実験植物シロイヌナズナ、ヒト及び動物由来の培養細胞株、微生物、遺伝子材料の収集・保存・提供を行うバイオリソース整備事業を開始しました。また、増加する一方の実験動物マウス系統や培養細胞株等のバイオリソースを安定的に保存・輸送するための基盤技術開発事業を展開してきました。さらに、バイオリソースの特性情報の整備や新規リソースの開発を行うバイオリソース関連研究開発プログラムにも力を入れてきました。基本的な事業方針としては、我が国で開発された独自のバイオリソースを中心に収集・保存し、国際的にも特色のあるセンターとなることを目指してきました。海外の主要なバイオリソースセンターが特定の生物種に限定したりリソースや遺伝子・細胞・個体という生命階層の1層のみのリ

ソースを扱っているのに対し、理研BRCでは生物種や生命階層を超えた多様なバイオリソースを対象に事業を推進しているところにも特色があります。国際規格のISO90001の認証を受けるなどの品質管理にも注力し、利用者が安心して利用できるバイオリソースの提供に心がけたことで、国内外の研究コミュニティの信頼を得ることが出来、今ではバイオリソース事業における世界三大拠点の一つに数えられるまでに成長しています。2018年4月1日からは、バイオリソース研究センター（略名はBRCと変わらず）と改称し、バイオリソースの利活用に関する研究開発も推進することになりました。このような理研BRCの発展は、森脇和郎初代センター長とそれを継いだ小幡裕一第二代センター長が、「信頼性」、「継続性」そして「先導性」をモットーに優れたリーダーシップを持ってバイオリソース事業を運営したこと、そして理研BRC全職員の弛まぬ努力の賜とっております。

これからのBRCの事業においては、まず先人が築いてきた「信頼性」や「継続性」に裏打ちされた安定的な運営に努めたいと思います。それと同時に、科学の進歩を敏感に捉えた「先導性」を一段と強化したいと考えてい

ます。そのためには、学術の動向や社会や研究コミュニティのニーズを反映したバイオリソースの品揃えの充実と品質管理にさらに努める必要があります。また、研究センターと改称されたことを踏まえ、研究コミュニティの言わば水先案内人として先進的なバイオリソースの開発を推し進め、さらにバイオリソースの利活用を促進する研究開発についても注力して行きたいと考えています。また、利用者の課題を解決するために、先端的な情報学を駆使したバイオリソース関連情報の統合にもなお一層取り組んで参ります。これにより、利用者にとって最適な研究材料を選択することが容易になるものと期待しています。

研究基盤整備は一見地味な仕事と思われがちですが、研究の支援であるとともに、それ自体が科学の重要な一部であり、実は研究の最前線に位置していると言っても過言ではないでしょう。バイオリソースは社会と研究コミュニティの共有財産であるという信念を持って、これからも理研BRC職員一丸となって生命科学と社会の発展のために貢献したいと考えております。引き続き皆様の理研BRCの活動への深いご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

日本実験動物技術者協会理事長に 就任して

山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所
動物実験センター 伊藤 恒賢

平成30年10月5日に日本実験動物技術者協会の理事長に就任いたしましたこと、本紙面をお借りして一言ご挨拶を申し上げます。

日本実験動物技術者協会（実技協）は、実験動物研究会（現日本実験動物学会）の有志の先生方の後ろ盾により昭和41年（1966年）7月に実験動物技術者懇談会として発足いたしました。昭和50年（1975年）4月に日本実験動物技術者協会として改称・改組し、平成29年（2017年）4月からは一般社団法人として、半世紀以上もの長きにわたって全国的に活動を展開して参りました。

一方、実験動物技術者としての資格については、設立当初から日本実験動物協会（日動協）が主催する各種講習会（座学・実技）等の教育により実験動物技術者1級・2級資格を取得し、我が国の生命科学研究等の実験研究を縁の下から支えて来ることができました。

実技協の特徴は、全国を地方ごとに7支部に分割し、それぞれの支部が講演会、講習会、学習会、実技講習会、その他支部独自の事業を展開しています。技術改良・開発はもとより、特に若い技術者への教育研修にも力を入れています。年1回開催される学術集会（全国大会）は、

全国各地持ち回りで開催され、一般演題を始め、特別講演、シンポジウム、セミナー、機器展示などのイベントには600名以上の参加者がいます。学術機関誌「実験動物技術」は年2回の発行、協会の情報誌「広報」は年1回発行され、その他に所属する支部からも種々の情報を得ることができます。

適正な動物実験による再現性の高い実験結果を得るために、実験動物の一番近くにいるのが私たち実験動物技術者であります。精度の高い、再現性の高い実験結果を得るための基礎学問が「実験動物学」であれば、その学問の応用が「実験動物技術」であると私は考えています。現場に即した知識・技術が得られることこそ、実技協の強みにもなっています。

「人間を対象とする医学研究の倫理的原則」いわゆる「ヘルシンキ宣言」全35項目の第12項には、「人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。」と動物実験の必要性が書かれています。

私は、「動物実験の必要性」と

は、ヒトを対象とした医科学分野の研究によって得られた結果がヒトだけに享受還元するだけでは無く、その対象は全ての生物や地球を取り巻く環境にもおよぶと考えています。

国際的基本理念である「3Rの原則」に基づき、適正な動物実験を実践して行かなければならないのは当然であります。それと同時に、まだまだ解明されていない未知の事象に対して「動物実験」を用いて解明しなければならない研究が山ほどあると私は認識しています。

実技協は、実験動物に対する豊富な知識や動物実験における適正な技術をもって、我が国の生命科学研究の発展に今後も貢献していきたいと考えています。若い技術者をはじめ、実験動物・動物実験に携わる全ての技術者が能動的に知識や技術を得たいと思って参加できるような魅力のある団体を目指して、関連学協会のご支援を仰ぎながら活動を展開して参りたいと考えております。

関連学協会の皆様におかれましては、今後ともご指導・ご協力の程を宜しくお願い申し上げます。

第53回日本実験動物技術者協会総会の開催にあたって

第53回日本実験動物技術者協会総会 in 松山

大会長 矢田 範夫

(岡山大学 自然生命科学研究支援センター)

公益社団法人日本実験動物協会ご関係者の皆様には、私ども関西支部を含めて日本実験動物技術者協会の事業に平素から格別のご高配をいただいておりますことに、厚く御礼を申し上げます。

弊協会の2019年度全国総会を、10月24日(木)～26日(土)の3日間、松山市総合コミュニティセンター(愛媛県松山市)にて開催する運びとなりました。現在大会実行委員一同、全国の皆様をお迎えする準備を進めております。

今大会のテーマを「伝えたい技術・伝えるための技術～世代を越え、稔りゆく未来につなぐ～」といたしました。

実験動物・動物実験に関わる現場の多くで「技術の標準化」が課題として挙げられております。術者によって手技の精度が異なることが実験結果に影響をもたらし、そのために3R'sのreductionやrefinementの実現にも支障が生じかねないとするれば、それは実験動物福祉の向上に貢献することを職責とする私ども実験動物技術者にとって決して無関心ではられません。

現場の技術者が創意工夫によって確立した技術を吟味し、広く普遍化していくことが、この課題に対する回答のひとつにな

り得るのではないかと私どもは考えます。失敗すらそこでは貴重な経験になります。うまくいったこと、いかなかったこと、それらすべてを個人的経験にとどめるのではなく、そこから普遍的な中身を取り出し、次の世代に伝えていく——こうして「実験動物福祉の向上」ということを軸足に「技術」というものをとらえるところに、技術者集団としての弊協会の果たすべき役割があるのではないのでしょうか。こうした思いをこめて、大会テーマを選定いたしました。

ただ、ひとことで「伝える」と申しましても、決して簡単なことではありません。何を伝えるのか、どのように伝えるのかを考えるきっかけとなる大会にしたいと考えております。

そうした立場から、実験病理の世界で長年ご活躍され現在は後進の指導にあたっておられる傍ら、伝統芸能である人形浄瑠璃の伝承にも力を注いでおられる実験病理組織技術研究会前理事長の福田種男先生に本大会の特別講演をお願いいたしました。また記念講演として、本大会の地元・愛媛大学の学長を務められ、現在は獣医師、実験動物技術者、動物看護師養成にご尽力されている岡山理科大学学長の柳澤康信先生にお話をいた

だきます。さらに教育講演として、『解剖男』(講談社現代新書)や『人体 失敗の進化史』(光文社新書)などのご著書や「どうぶつ奇想天外!」(TBS)などのテレビ番組でもおなじみの比較解剖学者・東京大学総合科学博物館教授の遠藤秀紀先生にご講演いただきます。またその他にも、技術者の目線に立った多彩なシンポジウムやセミナーを企画中です。

もうひとつ、今大会では子育て中の方、特に女性技術者・研究者の学術集会参加を応援する取り組みとして、会期中の託児室の設置を計画しております。また技術者の仕事と子育ての両立について考えるシンポジウム企画も進行中です。ご注目いただければ幸いです。

全国総会を四国の地で開催するのは弊協会にとって初めてのことになります。道後温泉や瀬戸内の味覚とも相まって、本大会が参加者の皆様にご満足いただける有意義な会となりますよう、実行委員一同、鋭意努力いたしますので、大会の成功のためにお力をお貸しいただきたく、お願い申し上げます。

大会ホームページ <http://www.convention-w.jp/jaeat2019/>

故 夏目克彦氏に永遠のお別れを

鹿児島大学客員教授

日本実験動物環境研究会会長

黒澤 努



夏目克彦氏は1945年6月20日に夏目製作所を創立した夏目住男氏のご長男として生を受けた。その後夏目製作所は我が国の実験動物業界の雄として発展を続けたことから、生まれながらにして実験動物業界の将来のリーダーとしての活躍を期待されていたものと思われる。しかし、1961年に初代社長が急逝し、お母さまである夏目こう氏が社長に就任したことから、後継ぎとしての重荷が若くしてその両肩に乗ったこととなる。実際氏は日本大学生産工学部を卒業した1969年には卒業と同時に夏目製作所に入社している。その後お母さまを助け社業を発展させ1994年には代表取締役役に就任した。

私は30代後半で大阪大学医学部附属動物実験施設に異動した。その役割は過大なもので旧帝大最後となる大規模な動物実験施設を新たに建設する責任者にさせられたのである。幸い着任してから設計まで数年の余裕があり、途中在外研究でミシガン大学のベンコーエン先生に師事することとなったり、多数の同年代の実験動物医学者と知己を得ることができた。その経験から実験動物用研究施設は利用者である学者が作るとろくなものがないことに気づいた。そこで、帰国後我が国の実験動物産業界の方々

とおつきあいを始めた。その一人が夏目克彦氏であった。

当時右も左もわからぬ若造に奥の手を使って接触してくる方々もいて老獪な奥の手にあわや籠絡か思えるような時もないではなかった。しかし、夏目克彦氏はそうした奥の手を使うことは全くなく、打ち合わせの食事などでもいつでも割り勘、その後研究会等の役員会などでもいつも割り勘で、私は信頼を深めた。米国実験動物学会と一緒に参加した時が数回あったが、折角だから私の友人の施設でも見学しようということとなり、米国東海岸を列車で移動しようとなり、多忙な中のかの間の旅行気分を分かち合ったことがあった。話の中心は米国における実験動物福祉の重要性などであったが、当然個人的な趣味の話、興味の対象などもじっくりと話し合ったことを昨日のように思い出す。一致した意見は米国と我が国の実験動物界には相当な乖離があるという点であった。

こうした間柄は日本実験動物環境研究会の設立でより身近なものとなっていった。山内忠平先生らが起こした研究会であるが、その創立時から氏は参加した。この研究会は実験動物の環境改善には施設の設計、建築とくに空調設備設計(マクロ環境)、さらには

所謂ケージ(ミクロ環境)など産業界の方々の参加がなければ実現できない問題を研究対象としている点がユニークである。アイデアマンであった氏も次々と設備、機器を思いつき、それを実際に提携企業の協力で実機として提供してくれたのである。

氏は私の先輩とはなるが、私の進言をいくつか受け入れてくれたこともあった。その一つにお子様たちの大学教育をニュージーランド(私の大学院留学国)で行わせた点である。氏は外国出張では通訳を同道していたが、飲み屋などで一緒のときに私が周辺の美しい女性とも気楽に英語で話すことを知って、お子様たちには外国で教育を受けさせることとしたようである。そのこともあり、氏のご長女である夏目知佳子氏がバトンを受け取り4代目の社長となることのきっかけを作ったのではないかと思っている。

まことにユニークなそして潔い実験動物業界の先輩に永遠のお別れを告げなければならないときがついに来た。体調を崩し始めた時から病状等について知らされていて、私にとっては突然のお別れではなかったが、親しい方を亡くした寂寥感が私の心にある。安らかにお休み下さい。

動物実験規程に基づく教育訓練 — その現状と課題 —

1. 飼育受託機関における飼育管理者を対象とした教育訓練

■椎橋 明広

三協ラボサービス株式会社

1. 飼育受託機関社員が受ける教育訓練

飼育受託機関(以下、受託業者という)が行う教育訓練の形としては、受託業者が主導するものは、導入教育的なもの・責任者教育・資格試験対策や法律・労働安全・コンプライアンス関連等があり、クライアント主導のものは、施設利用者訓練・オートクレーブ取扱・バイオセーフティ・遺伝子組み換え体取扱等当該施設特有の訓練があり、それらが受託業者社員に対して行われている。この内容に、受託業者ごと・契約先クライアントごとに独自の内容を加えて教育訓練が実施されている。

2. 教育研修資料の共有化

受託業者の業務は、契約対象が様々なクライアントであること、クライアントごとに求められることが微妙に、場合によっては大き

く異なる特徴がある。そのような状況でも教育訓練については「実験動物の仕事を行うにあたり最低限の内容は知っておくべき」という考えから、日動協請負派遣対策委員会で議論され、研修資料共有化の動きとなった。

研修資料編集のコンセプトは、新卒・中途採用ともに実験動物業界に入ってくる人・在籍する人が共通して知っておく内容とし、受託業者が行う導入・継続教育内容の差をなくし受託業者全体の質の向上を目指すとした。委員の所属企業で使用している研修資料を持ち寄り、2015年12月に「実験動物飼育管理等受託会社教育研修資料」として完成を見た。希望した日動協正会員・賛助会員にCDによる無償配布を行った。内容は、実験動物飼育管理(総論・各論)・社会人の心得・社員の心得・法令・実験動物福祉・コンプライアンス・労働安全衛生(総論・各論)・GLPの10パートで構成されている。講師用とし

て各スライドで必ず伝えることを付記し、内容をブレなく伝えられる形とした。

3. 教育訓練の課題と今後

教育訓練については各機関とも苦労しているが、特に弊社含む受託業者はその悩みが深い。受託業者の契約相手先は様々、委託される業務も様々である。型にはまった教育訓練では全クライアント共通に通用しないこと、業務する社員の知識・技術とクライアントからの要求に乖離があること(この乖離は、クライアントからの高い技術の要望に対する期待外れという形だけでなく、高い技術の要求がないため業務する社員の能力とのミスマッチの発生という形もあり得る)などを理由として、受託業者が行う教育訓練については必ずしもクライアントからの評価につながらないことがある。クライアントから評価がされないと、かけた費用は無駄な費用となりかねず、教育訓練を行うための「会社の

「教育セミナーフォーラム 2019」は、「動物実験規程に基づく教育訓練 — その現状と課題 —」をテーマとして、東京(2月23日)と京都(3月9日)で開催しました。本号ではそのうちの第一部で講演された3演題の内容を掲載します。

モチベーション」「社員のモチベーション」をいずれも下げることにもなりかねない。

現場で日々接する知識や技術は、現場で『使えて売れるもの』でないと意味がない。1回研修を受けただけでは単なる経験にすぎない。知識・技術を『使えて売れるもの』とするには、覚えたことを継続実践し定着させる場が必要である。その意味では受託業者が単発で行う技術研修は決して効果的であるとは言えない。新しい技術に触れた社員がその実践をできないとなるとモチベーション維持が難しくなる。このように考えると受託業者自らの教育訓練には限界も感じる。

自社で教育訓練が可能な施設を保有する受託業者を除き、技術の訓練場所の確保が難しくなっている。その一方で実験動物を扱う社員への教育訓練は必須であるという状況がある。教育訓練をすることが、精度の高いサービスの提供や社員の質の向上・モチベーションアップに繋がることは間違いない。この状況で最も現実的かつ効果的に教育訓練が可能な形は、受託業者が日々業務を行うクライ

アント施設でのOJTを中心とした教育訓練である。習得する技術がクライアントの要望する技術であれば、要望にマッチした人材を育成できる。

今後の教育訓練を、受託業者同士の協力やクライアントも含めた実験動物業界全体でサポートいただく形で実施できないか。要望に応えられる人材の派遣が可能となれば、受託業者から提供されるサービスの質・依頼業務に対する業務精度や評価・受託業者社員のモチベーションが向上する、すべてにWin-Winが期待できると考える。

4. 人として教育の重要性

クライアントからの「きちんと教育をした人間を出してほしい」という要望を聞く。最近のクライアントからのクレーム理由として、『知識・技術の要素ではなく社員の人間性』を問われる頻度が高くなっていると感じる。現在の教育訓練は、知識・技術面が優先され、日々の業務をスムーズに行いクライアントとの関係構築に必要な『社会人の基本ルール』の実践が欠けているのではと思う。個人が人生で経験し身につけた能力だ

けに依存せず、今は『社会人の基本ルール』の教育訓練が必要な時代になっていると考える。多くの知識や高い技術を持つだけでは不十分であり、『人間性の問題』が存在する場合はクライアントからのクレームが来ることは必然である。受託業者においては『人として問題があるメンバー』の存在が契約面や実務面に与える影響が大きく、教育訓練の最優先課題となってきたと感じている。

昨今、SNSに上げられる問題動画のことがよくニュースになる。個人の責任発生に加え雇用している企業への影響は大きく損害は計りしれないが、同時に問題発生前後の経営者・経営幹部等の対応に問題があることもある。社員に『人として』を求めるのであれば、教育訓練の場を作ることに加えまずは経営者・経営幹部等も日頃からそのことを意識し、恥ずかしくない立ち居振る舞いが必要である。その姿を社内で見せることで少しずつ『人として教育』ができるはずであり、このことは経営者・経営幹部は肝に銘じる必要がある。

2. ブリーダーにおける動物生産従事者を対象とした教育訓練

■山本 英明

日本チャールス・リバー株式会社

実験動物のブリーダーとは研究用、医薬品開発の為のマウス・

ラット・モルモット・ハムスター類・スナネズミ・ウサギ・イヌ・ブタ・サル等を生産している企業を指す。その業態は畜産類似業で動物取扱業ではない。弊社を例と

すると、国内3箇所の飼育施設にて、動物生産従事者がマウスまたはラットの生産、飼育を担っている。実験動物の生産、飼育するにあたり我々は、動物の愛護及び管

理に関する法律、農林水産省の動物実験に関する指針および日本学術会議の適正な動物実験の実施に向けたガイドライン、あるいは機関内の実験動物福祉規程等を自社の動物生産従事者が遵守している。これらの法規、規程を理解した上で従事者が日々の生産活動を適切に運用可能とする為の実験動物管理者は動物生産従事者への教育訓練を実施する必要がある。一例として、弊社の動物生産従事者への教育訓練のマネジメントに関して、入社時から生産部門配属後に行われる教育内容を説明する。なお、教育訓練の問題点の解決策として、教育を受ける側のモチベーションを持続させ、成長を促進させる取り組みを後述する。

弊社の教育訓練の管理方法に関して、品質マネジメントシステムとして導入しているISO9001のPDCAサイクルを活用している。PDCAサイクルとは計画(Plan)、実行(Do)、評価(Check)、改善(Act)を順次実施する事で、管理業務を継続的に改善していく手法である。計画では、実験動物管理者は年初に教育の担当者、教育研修名、実施予定月を記載した実施表を作成している。実行としては、教育申請書を用いて、教育の内容と期間を明記している。終了時には教育記録により評価ランクを付け、個人の力量評価表へ結果を反映させ、次年度では更に他者を指導できるレベルを目指してスキルを高めている(図)。

入社時と配属後の教育の実際では、弊社の入社時の初期教育において、生産部門としてマウス・ラットの基礎、繁殖方法、遺伝管理、入室方法、施設概要だけではなく、げっ歯類の飼育担当者が厳守すべき施設間移動の規制や、動物の飼育の規制、動物福祉教育、微生物汚染防止、IT機器のソフト・セキュリティ管理、他部門の業務について一通りの座学の研修を行う。配属後も従業員の教育訓練として、OJT (On-the-Job Training)を行っており、さらに外部講師を招いた研修では一例として産業医の講習会や薬品の取り扱いの講習等を実施している。また、すべての飼育管理においては手順書を設けて業務のやり方を細かく具体的に記載しており、その手順に関して定期的に教育担当者が動物生産従事者のチェックを行っている。

教育の問題点として、このような体制に受身ではなく能動的に学ばせ、モチベーションを維持させる事が継続的なテーマとして挙げられる。これには公正な評価を行うことが重要と考える。弊社では正確な飼育管理の遂行および新たに獲得したスキルを評価しており、年間の個人目標にリンクさせて、それらを達成することで昇給、昇格の成果評価を行っている。また、知識や経験を広げるための業務の割り当ても精査して決定している。例えば、ベテランのマウスの生産従事者をラットの生産に配置転換する場合もある。そして希望の業務や教育を期待している動物生産従事者に対しては、社内資格(最終検査員認定試験等)の取得、実験動物1級技術者等の資格を取得できるように技術講習も行ない奨励している。

- (1) 計画 : Plan …… 教育申請書の作成
 - 教育担当者は対象者を決める。
 - 教育の開始日と終了日、内容を定める。
 - 教育担当者は実験動物管理者に教育計画を提出する
(必要書類 : 教育申請書)
- (2) 実行 : Do …… 教育の開始
 - 実験動物管理者による教育申請書の承認後に教育を開始する。
 - 教育の期間は約1ヶ月から約6ヶ月(内容により期間が変動する)。
- (3) 評価 : Check …… 教育の終了
 - 教育担当者は対象者の実施能力、知識が習得されているか判定する。
評価基準 : A「単独で実施可能」
 B「単独で実施できるが時間がかかる」
 C「単独での実施は難しい」
 - 教育担当者は教育記録に必要な事項を記録する。
 - 実験動物管理者及び教育担当者は教育記録の内容を確認する。
- (4) 改善 : Act …… 力量評価表への反映
 - 実験動物管理者は評価結果より力量評価表を更新する。
 - 評価の結果から不足している項目を翌年の教育計画作成時に盛り込む。
 - 動物生産従事者のスキルが継続的に改善される。

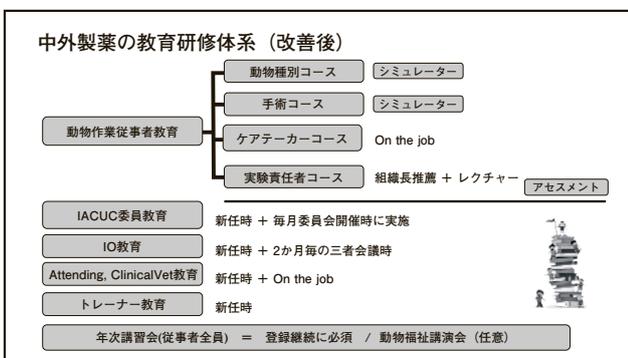
図 教育のPDCAサイクル

3. 製薬企業における創薬研究者を対象とした教育訓練

■渡邊 利彦

中外製薬株式会社 管理獣医師

動物実験の教育訓練は実験精度や信頼性を上げるだけでなく、動物の立場に立った実験を心掛けるうえでも大切である。中外製薬では、動物実験に従事する前に行う訓練と年次教育等の継続教育、それ以外にIACUC委員やIO教育といった動物実験に関連するメンバーも継続訓練を行っている。



教育訓練は時代の変遷とともに内容が常に変化しており内容を新しくしていく必要がある。時代に即して効果的に教育訓練を行うために演者は大きく5つのポイントがあると考えている。

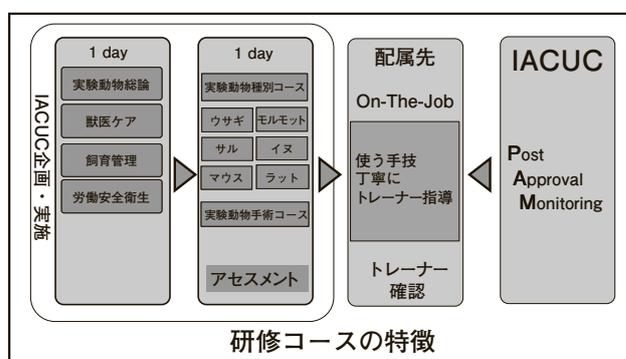
- ・実用的な教育訓練を計画する。
- ・教育訓練そのものの動物福祉配慮を考慮する。
- ・講義だけではなく参加型の訓練を工夫する。
- ・教育訓練が適切に行われているか評価する。
- ・効果的な教育資料を作成する。

<実用的な教育訓練の計画>

当社では動物実験委員会(IACUC)が教育訓練計画を立案し実行している。その中で従来、ウェットハンドを取り入れた集合訓練を行ってきたが、ウェットハンドを行わない訓練に切り替えた。

集合訓練にはウェットハンドが必要であるとの声があったが、十分な訓練時間が取れず、それとは別に各部署に配属後に手技訓練を行っていた。

そこで、集合研修は基本的なものにとどめ、実験動物学や獣医ケア等のレクチャーを半日行い、その後業務に応じて必要な動物種別コースあるいは実験動物手術コースを半日から1日で行う。この講習ではシミュレーターを使った手技訓練を行い、生きた動物は使用しない。その代わりに配属先での手技訓練を充実させることにした。手技訓練は配属先の現場任せにするのではなくIACUCが指名したトレーナーが訓練をサポートすることで、的確な手技を習熟していく形に切り替えた。

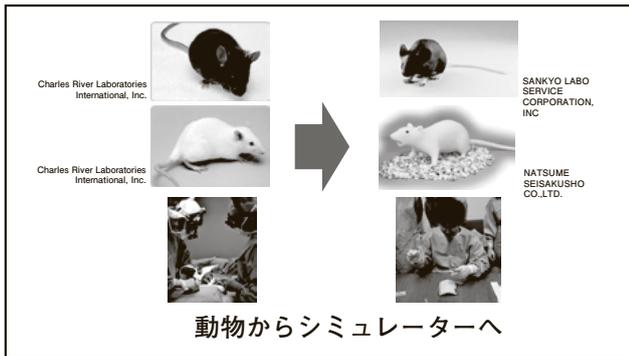


<教育訓練の動物福祉配慮>

今年、山口大学の獣医学部ではクラウドファンディングを利用して「動物の生体を使わない獣医師教育の実現」というタイトルで200万円の基金を募集したことがネットに紹介されていた。

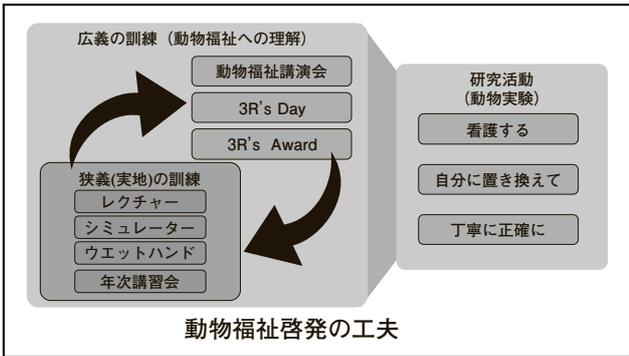
教育実習を生体からシミュレーターに置き換えるための器材の購入やモデルの開発に充てるためであったが、400万円以上の寄付が集まり、市民からの動物福祉への関心の高さをうかがわせた。

動物福祉の関心の高まりにつれて教育訓練そのものの動物福祉配慮も大きなテーマである。最近では動物を模倣した性能の良いシミュレーターが開発されてきたこともあり、当社でも生きた動物を使う手技訓練からシミュレーターや動画を使う基本的な訓練に切り替えた。



＜参加型訓練の工夫＞

動物福祉について日頃から関心を持ってもらうためには、知る機会を設けることである。しかし、実務的な講義を聴くといった受動的なものだけでは、関心を持続させることは難しい。自らが参加することで福祉への関心を刺激する工夫も重要である。



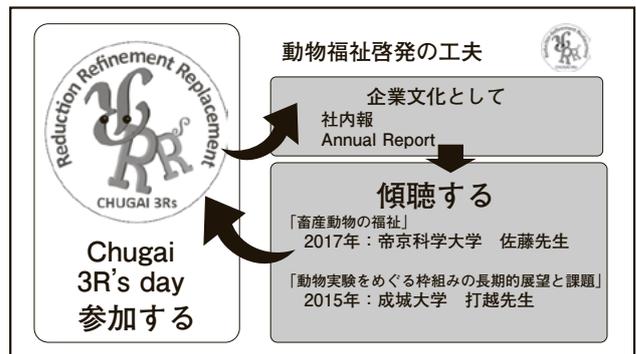
●ロシュ 3R's Awardへの応募

ロシュでは2年に一度3R's Awardを実施している。この取り組みにエントリーすることも一つの取組である。このAwardでは、自社だけではなく関係会社やCROからも3R'sに貢献した取り組みについて募集し、表彰している。下図に示すように3つの応募部門があり直近では全部門で67件の応募があり動物福祉への関心の高さを示している。

●中外3R's Dayの実施

昨年から新たに3R's dayという取組をスタートさせた。この日は1日3R'sを考える日として、社内外から動物福祉の取り組みについて研究所の職員全てに向けて紹介した。また、社内公募により集めた3R'sのロゴから1件を審査で選び、社内の動物福祉イベントに広く使うためのシンボルとした。

このようなイベントを皮切りに、動物福祉について広く社内全体へ啓発したいと考えており、今後も全社的な啓発活動を続けていきたいと考えている。



＜教育訓練の福祉的評価＞

動物実験や訓練が実際に適切に行われているかどうかは、IACUCのPost Approval Monitoring (PAM)により調査している。PAMとは承認した実験計画に基づき実験が実施されているかをIACUCが調査することであり教育訓練も調査対象としている。

動物手技訓練に使用する動物には、思わぬ苦痛を与える可能性もあり、各部署で行われる訓練がIACUCの承認した計画通りに動物福祉に配慮して行われているかどうか調査をしている。以下に教育訓練のPAMの例を紹介する。

＜効果的な教育資料の作成＞

教育訓練に使用する講義資料は、何年も同じものを

使いまわしていないだろうか？

筆者が研修資料作成時に心がけていることは以下の4つである。研修のSubjectを考え、そのSubjectを説明するためのわかり易いKey phraseを決める。そして研修は常に双方向のコミュニケーションを意識し、研修内容にメリハリをつけるようにする。しかし、発表内容は奇をてらいすぎるのではなくBasicな内容は押さえ、最新のデータや知見に基づいて構成することを忘れないようにする。

研修資料
-心がけていること-

• Subject

- 丁寧に愛情をもって
- 自分に置き換えて
- 獣医へ相談



• Interactive

- クイズ形式
- 問いかけ
- 自分の体験



• Key phrase

- ?????? (2019)
- Caring professionals (2018)
- Animal first (2017)

• Basic and trend

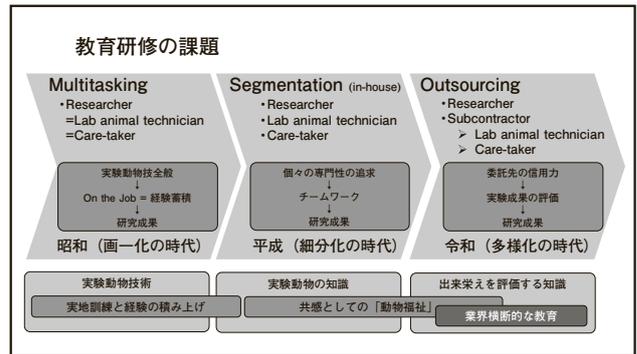
- Basic 観察と診断/獣医ケア
- Trend イヌのコミュニケーション
ラットの笑うツボ

また、お話をすか!!



筆者の先輩たちによる実験動物の黎明期には動物の飼育管理から実験までを multitasking 行うことから、長い実務経験に基づく多様な能力が要求された。時代が移り変わり、業務は細分化し社内で業務分担してきたが、令和にはその細分化された業務の多くを Outsourcing していく時代になってきた。

このような時代には各施設が独自の教育訓練を練り広げることは難しく実験動物に従事する技術者や研究者を教育する業界横断的なシステムが必要であると筆者は考えている。



<教育訓練の課題>

昭和から平成を経て今まさに令和の時代になった。

洗練された技術 理想への貢献

動物実験導入教育訓練用マウスシミュレータ

Mimicky Mouse



製品内容	ボディ：1体/尾1本 付属品：専用潤滑剤1本/ペーパーパウダー 1本
-------------	---------------------------------------



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・パリアシステム・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) ● 施設グリーンアップ

www.sankyolabo.co.jp

三協ラボサービス株式会社	SANKYO LABO SERVICE CORPORATION, INC.
本社	東京都江戸川区西一之江2-13-16
本社営業部	TEL. 03-3656-5559 FAX. 03-3656-5599 skl-tokyo@sankyolabo.co.jp
北陸営業所	TEL. 076-425-8021 FAX. 076-491-1107 skl-hokuriku@sankyolabo.co.jp
札幌営業所	TEL. 011-881-9131 FAX. 011-883-1176 skl-sapporo@sankyolabo.co.jp
つくばラボ	TEL. 029-829-3555 FAX. 029-862-5555 skl-tsukuba_lab@sankeyolabo.co.jp

最新、詳しい情報は
こちらで

LABIO 21 JUL. 2019 13

人獣共通感染症研究 —ワンヘルスの取り組みと 動物実験の役割— (IV)

ダニ媒介性脳炎：国内の現状と動物モデルを用いた病態発現に関する研究

北海道大学 大学院獣医学研究院 公衆衛生学教室
准教授 好井 健太郎

ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) は、フラビウイルス科フラビウイルス属に属する人獣共通感染症の原因ウイルスで、自然界ではマダニによって媒介される。TBEVはマダニの中で、経齢間伝達及び経卵巣伝達することが知られており、即ちマダニの中で世代を超えて長期間ウイルスが維持されることが可能である。小型野生げっ歯類を中心に様々な野生動物とマダニの間で感染環が維持されているが、感染マダニの吸血により伴侶動物、家畜動物や人を含めた幅広い動物種に感染し、時には脳炎といった重篤な臨床症状を示す。一般に家畜動物では感染しても無症状であるが、生乳を介した人への感染がヨーロッパで報告されている²⁾。

ダニ媒介性脳炎 (TBE) はユーラシア大陸の広域で発生しており、年間一万人前後の患者が発生している、患者報告地域も拡大している¹⁸⁾。主な媒介マダニは *Ixodes* 属のマダニで、その生息地域と患者発生地域には相関があるが、近年は韓国など、*Ixodes* 属のマダニが生息し

ない地域においても TBEV の分離の報告がある^{13, 14)}。TBEV は遺伝子性状から、中央ヨーロッパ型、シベリア型、極東型の3つのサブタイプに分類される。極東ロシア及び中国においては、極東型 TBEV の患者が発生しており、極東ロシアにおける患者の致死率は30%に上るとの報告もあり、重篤度は高いと考えられている。

人が TBEV を保有するダニに吸血された場合の発症率は5～30%と報告されており、通常7～14日間の潜伏期を経て発症する¹¹⁾。発症初期は頭痛、発熱、関節痛や筋肉痛等の症状が見られ、重症化した場合、髄膜脳炎により精神錯乱・昏睡・痙攣及び麻痺等の中枢神経症状が認められる。致死率は数%～数十%との報告がされている。脳炎から回復後も40～60%の患者で知覚障害、運動障害などの後遺症が残る。

TBE の予防のためのワクチンは海外で数社から製造されており、疫学的にも有効であることが示されているが⁷⁾、日本では未認可である。ウイルス特異的な治療

法はなく、TBE患者への対応は対症療法が中心となる。

日本におけるダニ媒介性脳炎

日本においては、1990年代前半まで TBEV は存在しないと考えられてきた。しかし、1948年の東京近郊で発生した日本脳炎疑いの小児患者2例から、当時未同定のウイルスが分離されていて、日本脳炎ウイルスではなく TBEV に近縁の抗原性を示していた¹⁾。その後40年以上経って、分離されたウイルスは、遺伝子解析により TBEV の一遺伝子型である跳躍病ウイルスに分類されることが明らかになり²²⁾、TBEV の感染者が戦後間もない時期に本州において発生していた事が示された。

1993年に北海道の道南地域において、国内初の TBE 確定診断症例が発生した。患者は発熱、髄膜刺激症状、全身痙攣、意識障害等の脳炎症状を呈した。抗体検査の結果、TBEV に対する高い中和抗体価が認められ、かつ急性期から回復期にかけて有意に上昇していたため、TBEV に感染していた

特集「人獣共通感染症研究 — ワンヘルスの取り組みと動物実験の役割 —」は、日本実験動物学会 第7回実験動物科学シンポジウム「人獣共通感染症研究 — ワンヘルスの取り組みと動物実験の役割 —」(企画：山田靖子先生 (東京大学)、有川二郎先生 (北海道大学)) で取り上げられた講演内容を、企画された先生方の了解を得て各演者の先生方にご執筆いただき4回に分けて掲載します。



図1. 北海道における抗TBEV抗体保有動物の調査
対象動物：犬、馬、野鼠、アライグマ

と診断された¹⁶⁾。

この患者は海外渡航歴も無いことから、国内における感染が疑われた。そのため、我々は患者発症地域近辺における哺乳動物やマダニを対象とした調査を行い、抗TBEV抗体保有動物を検出するとともにTBEVを分離することで、同地域に極東型TBEVの流行巣が存在することが示してきた^{12, 19, 21, 24)}。

その後23年間、TBE患者の報告は無かったが、2016年8月に北海道で2例目となるTBE確定診断症例が発生した。患者は道内でダニに吸血され、1週間程の潜伏期間を経て、発熱、筋肉痛、麻痺、意識障害、痙攣等の脳炎症状を呈し、ダニによる吸血から約1ヶ月後に亡くなった。²⁵⁾ さらに2017年には北海道の函館市及び札幌市において3、4例目の症例が発生し、3例目の症例は治療の甲斐無く亡くなっている。また2018年には旭川市から5例目となる症例の報告がされた。

我々は国内初のTBE確定診断症例の発覚以来、継続的に動物を対象とした血清疫学調査を行ってきたが、北海道では広範な地域において、抗TBEV抗体を保有する動物が生息している事を明らかにしており、広範囲にTBEVの流行巣が存在していることを示してきている^{19, 21, 24)} (図1)。ま

た道外においても、西日本を中心にTBEVもしくはTBEV近縁のウイルスに対する抗体を保有している野生動物を検出しており、これらのウイルスの流行巣が存在している可能性が示唆されている。

TBEVの診断の問題点と新規診断法の開発

TBEVの感染した患者の体内で、発症後にウイルス血症が認められることは殆ど無く、また髄液中からウイルスが検出される時期も限られるため、TBEの診断は血清学的診断法による特異的抗体の検出が主である。血清学的診断では中和試験が最も信頼性が高く、確定診断として用いられる。しかし中和試験では生ウイルスを使わなければならない、TBEVは三種病原体に当たり取り扱いには厳しい基準があり、使用にはBSL-3の実験施設が必要となる。このような制約から、日本国内でTBEの診断が可能な施設は国立感染症研究所や北海道大学を含む数カ所に限られている。

そこで我々は、通常の実験室でも実施可能な中和試験の代替となる診断法の開発に関する研究を進めてきた。フラビウイルス属のウ

イルスの粒子は、エンベロップ膜を持つ小型球状であり、prM及びE蛋白がエンベロップ膜を構成している。このprM及びE蛋白を哺乳動物細胞で発現させると、エンベロップ膜のみで構成される、中空のウイルス様粒子(Subviral particles: SPs)が分泌される²³⁾。我々はこのSPsを用いて、幅広い哺乳動物種に適用可能なELISAによるTBEV特異抗体検出系を構築してきた(図2)¹⁰⁾。構築したELISAは中和試験の成績と比較して高い感度及び特異度を示し、中和試験の代替法として有効であることが明らかになっており、検査・研究機関への導入を勧めている。

日本国内のTBEVの病原性(TBEVの高病原性化に関わる因子)の解析

北海道の流行巣に存在しているTBEVは極東型であることが明らかになっている^{12, 19)}。1995年に北海道南部の一例目の患者発症地域の犬より分離されたOshima 5-10株は、ロシアのTBE患者の脳より分離され極東型TBEVの標準株として使われているSofjin-HO株と比較して、マウスモデルにおいて弱い病原性を示した³⁾。

ヒト：流行地域のTBE疑い患者

中和試験	SP-ELISA		total
	+	-	
+	78	4	82
-	1	24	25
感度=95.1% 特異度=96.0%			

野鼠：TBE流行地域で捕獲

中和試験	SP-ELISA		total
	+	-	
+	30	1	31
-	1	42	43
感度=96.8% 特異度=97.7%			

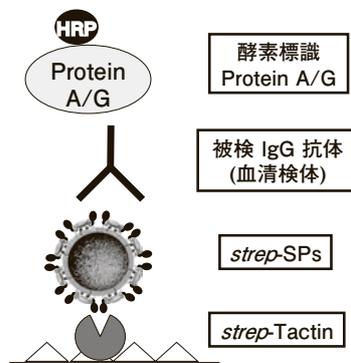


図2. ウイルス様粒子 (SPs) を用いた幅広い動物に適用可能な IgG-ELISA の確立
strep-tag を粒子の表面に発現するようにした SPs (strep-SPs) を strep-tactin により捕捉して、被検血清を反応させ、抗 TBEV IgG 抗体を酵素標識 Protein A/G により検出する。TBE 流行地域の疑い患者や捕獲野鼠中の抗体を ELISA 及び中和試験により検出し比較した。

両株の遺伝子配列の全長を比較した所、塩基配列にして95.8%、アミノ酸配列にして98.6%の高い相同性を示した⁶⁾。両株の病原性の相違を決定するウイルスの遺伝子配列を特定するために、リバーシジェネティクス法によりOshima株、Sofjin株間での組換えキメラウイルスを作製し解析を行った。その結果、Sofjin株の3'非翻訳領域(UTR)には約200塩基の欠損があり、同じ欠損をOshima株に導入した場合、マウスモデルにおいてSofjin株と同程度の強い病原性を示した(図3)。これらの結果により、3'UTRに生じる欠損が病原性に大きく影響を与えることが明らかになった¹⁷⁾。

通常、自然界でダニを中心とした感染環の中で維持されているTBEVには、このような3'UTRに欠損が生じるような事は殆ど認められず、脳炎を発症したTBE患者の脳から分離されたウイルスや、哺乳動物において実験的に継代したウイルスにおいて欠損が認められることがある^{5, 15)}。これらのことより、3'UTRに生じる欠損は、自然宿主から人への感染・適応する際に生じ、これにより人における病原性を上昇させているのではないかと考えられている。従って、北海道分離株であるOshima株においても、人に感染

した際に同様の欠損が生じ、高い病原性を示すようになる可能性が考えられるため、予断を持たずに継続的な調査を行い注視する必要がある。

神経細胞特異的なTBEV増殖機構

一般に神経向性フラビウイルスは、ダニや蚊等の媒介節足動物の吸血により哺乳動物に感染し、刺咬箇所近辺のリンパ節において増殖すると考えられる。この後、ウイルス血症や脾臓や肝臓などの末梢組織における増殖が起こり、ウイルスは中枢神経系(CNS)に侵入するとされている。CNSにおけるウイルスの主要標的細胞は、神経細胞であると考えられているが、神経細胞内でのウイルスの複製機序や、ウイルス複製が神経機能に与える影響などについては、不明な点が多い。

我々は、TBEVの神経細胞への感染による病原性への影響を解析するため、マウス初代培養神経細胞を用いてウイルス抗原の分布を解析した所、TBEV特異的に、神経細胞の樹状突起上に結節状のウイルス抗原の蓄積が認められることを明らかにした(図4)。さらにこのウイルス抗原の蓄積には、ウイルスの構造蛋白及び非構造蛋白のみならず、ウイルスゲノムRNAの複製時に形成される2本

鎖RNAも検出された。また電子顕微鏡による解析により、抗原集積部位では小胞体由来であると考えられる重度の膜構造の変性が認められ、さらに変性した膜構造の内部ではウイルス粒子が認められた。以上のことより、TBEVは神経細胞の樹状突起上で局所的なウイルスRNA複製が行われており、フラビウイルスの複製時に認められる膜構造の変性が起こっているものと考えられた⁸⁾。

次に樹状突起上で複製しているウイルスRNAがどのようなメカニズムで神経細胞体から樹状突起へと輸送されているかの解析を行った。TBEVに由来するRNAを発現し、輸送に関わるウイルス因子の同定を行った所、ウイルス蛋白は輸送には必要ではなく、ウイルスゲノムRNAの5'非翻訳領域(UTR)のstem-loop構造(SL)2が樹状突起上の輸送に重要であることが明らかになった。この5'-UTRのSL2に変異を導入したウイルスを作製し、マウスモデルにおける神経病原性発現への影響を解析した所、野生型と比較して死亡率や平均生存期間は影響を受けなかったが、神経症状を示した個体数や神経症状の重篤度等が減少していることが示された。

さらに我々はウイルスRNAの輸送機序の解析において、Neuronal granuleと呼ばれるRNA-蛋白複合体に着目した。神経細胞は、樹状突起上で局所的に蛋白翻訳を行う機能を持ち、これにより複雑な神経ネットワークの制御を行っている⁴⁾。この局所翻訳機構において細胞体から樹状突起への宿主RNAの輸送を担っているのがNeuronal granuleであり、我々はTBEVのウイルスゲノムRNAはNeuronal granule

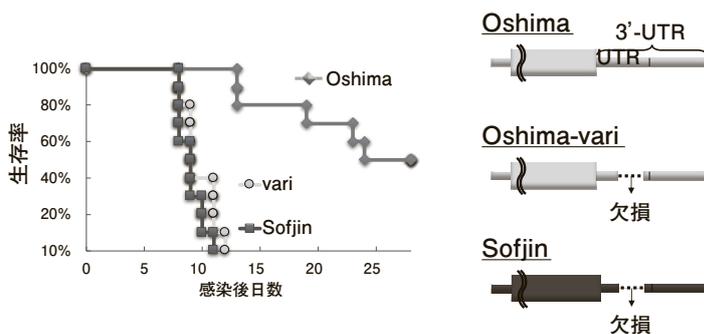


図3. 3'-UTR内の欠損はTBEVの病原性を高くする。TBEV Oshima株に高病原性株であるSofjin株に認められる3'-UTR内の欠損を導入し(Oshima-vari)、B6マウスに1,000 pfu皮下接種し、経過を観察した。

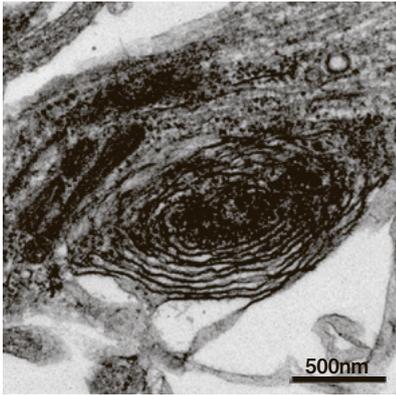


図4. TBEV感染マウス初代神経細胞の樹状突起におけるウイルス抗原の蓄積
TBEVを感染させたマウス初代神経細胞の樹状突起上では、ウイルス抗原蓄積部位と考えられる所に、異常な内膜由来構造が認められ、内部にウイルス粒子と思われる構造物が見られる。

を利用して樹状突起上へ運ばれているのではないかとの仮説のもと解析を行った。樹状突起上でのウイルスゲノムRNAとこれらのNeuronal granuleを構成するRNA結合蛋白質との局在について解析した所、両者の共局在が認められた。さらに、Neuronal granuleにより輸送される宿主mRNAへの影響を解析した所、TBEV感染により樹状突起上の宿主mRNAの分布量が減少しており、TBEVゲノムRNAと宿主mRNAの樹状突起上の輸送は競合する事が示された。

以上の結果を総合して、TBEVが感染した神経細胞において、ウイルスゲノムRNAはNeuronal granuleにより樹状突起内を輸送され、これにより本来運ばれてい

た宿主mRNA輸送を競合し局所蛋白翻訳の阻害を引き起こすとともに、神経突起上におけるTBEVゲノムRNAの複製・翻訳により誘導される宿主膜構造の変性に起因する樹状突起の障害によって、TBEV特異的な中枢神経系の病態発現へとつながっていると考察される(図5)⁹⁾。

最後に

上述のように、日本においてTBEは北海道を中心に常在している感染症であり、道外にもTBEVもしくは近縁のウイルスの流行巣が存在している可能性が示唆されており、人がTBEVに感染する可能性は依然としてあると考えられる。TBEの国内における流行を制御するためにも、TBEに関する十分な周知・啓蒙活動を行うとともに、診断体制を確立し、人における感染状況の詳細を明らかにする必要がある。また将来的な予防・治療法開発のためにも、国内に存在するTBEVの性状(病原性)解明のための研究を推進するのが重要であると考えられる。

引用文献

- 1) Ando, K., Kuratsuka, K., Arima, S., et al. (1952): *Kitasato Arch Exp Med* 24, 557-562; English transl 429-541
- 2) Bogovic, P. and Strle, F. (2015): *World J Clin Cases* 3, 430-441
- 3) Chiba, N., Iwasaki, T., Mizutani, T., et

- al. (1999): *Vaccine* 17, 779-787
- 4) Doyle, M. and Kiebler, M. A. (2011): *EMBO J* 30, 3540-3552
- 5) Formanova, P., Cerny, J., Bolfikova, B. C., et al. (2015): *Ticks and tick-borne diseases* 6, 38-46
- 6) Goto, A., Hayasaka, D., Yoshii, K., et al. (2002): *The Japanese journal of veterinary research* 49, 297-307
- 7) Heinz, F. X., Holzmann, H., Essl, A., et al. (2007): *Vaccine* 25, 7559-7567
- 8) Hirano, M., Yoshii, K., Sakai, M., et al. (2014): *J Gen Virol* 95, 849-861
- 9) Hirano, M., Muto, M., Sakai, M., et al. (2017): *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 9960-9965
- 10) Inagaki, E., Sakai, M., Hirano, M., et al. (2016): *Ticks and tick-borne diseases* 7, 723-729
- 11) Kaiser, R. (2008): *Infect Dis Clin North Am* 22, 561-575, x
- 12) Kentaro, Y., Yamazaki, S., Mottate, K., et al. (2013): *Vector borne and zoonotic diseases* 13, 406-414
- 13) Kim, S. Y., Jeong, Y. E., Yun, S. M., et al. (2009): *Medical and veterinary entomology* 23, 15-20
- 14) Ko, S., Kang, J. G., Kim, S. Y., et al. (2010): *Journal of veterinary science* 11, 197-203
- 15) Mandl, C. W., Holzmann, H., Meixner, T., et al. (1998): *J Virol* 72, 2132-2140
- 16) Morita, K., Igarashi, A., Sato, T., et al. (1994): *Infectious Agents Surveillance Report* 15,
- 17) Sakai, M., Muto, M., Hirano, M., et al. (2015): *Virus research* 203, 36-40
- 18) Suss, J. (2008): *Euro Surveill* 13,
- 19) Takashima, I., Morita, K., Chiba, M., et al. (1997): *Journal of clinical microbiology* 35, 1943-1947
- 20) Takeda, T., Ito, T., Chiba, M., et al. (1998): *Journal of medical entomology* 35, 227-231
- 21) Takeda, T., Ito, T., Osada, M., et al. (1999): *The American journal of tropical medicine and hygiene* 60, 287-291
- 22) Venugopal, K., Buckley, A., Reid, H. W., et al. (1992): *Virology* 190, 515-521
- 23) Yoshii, K., Hayasaka, D., Goto, A., et al. (2003): *Journal of virological methods* 108, 171-179
- 24) Yoshii, K., Mottate, K., Omori-Urabe, Y., et al. (2011): *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science* 73, 409-412
- 25) Yoshii, K., Tajima, Y., Bando, K., et al. (2016): *Infectious Agents Surveillance Report* 38, 126

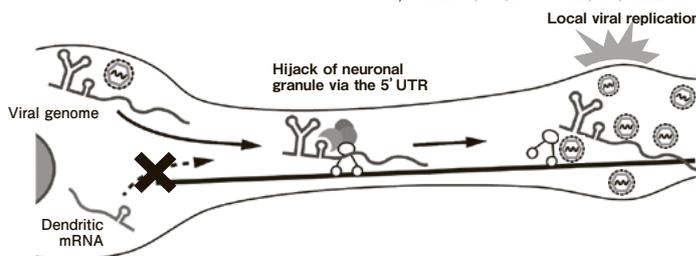


図5. 神経細胞におけるTBEVゲノムRNAの輸送と神経機能の障害の概要
神経細胞内で、TBEVのゲノムRNAはneuronal granuleにより樹状突起内を輸送され、これにより宿主mRNAの樹状突起内の輸送が競合阻害される。輸送されたTBEVのゲノムRNAは局所で翻訳され、ゲノムRNAが複製される。この時に構成される複製複合体により膜構造の変性が起こる。

人獣共通感染症研究 —ワンヘルスの取り組みと 動物実験の役割— (IV)

エキノコックス研究と動物実験

北海道大学 大学院獣医学研究院
応用獣医科学分野実験動物学教室
教授 安居院 高志

1. 感染症研究と動物実験

感染症の研究として実験動物を用いた感染実験が多く行われている。実験動物としてはマウスが最も多く使用されている。マウスを用いた感染実験により、病原体の病原性や症状を調べることができる。研究者は本来であればヒトあるいは家畜を用いた感染実験を行いたいが、それが叶わぬためにマウスをその代替として使用している。同じほ乳類であるので、マウスから得られた知見、即ち病原性や症状をヒトや家畜のものとして置き換えることができる。しかし実験動物をこのような方法で使用することは受動的であり、もっと積極的な利用法が存在する。それは病原体に対し感受性の系統と抵抗性の系統を見出し、それらを遺伝学的に解析することにより、宿主の病原体応答に関与する遺伝子を明らかにする方法である。この方法はフォワードジェネティクスと呼ばれている。著者らはフォワードジェネティクスを用いてエキノコックス感染に対する宿主の応答反応に関わる遺伝子の探索を行っており、それについて紹介したい。

2. 多包虫症（エキノコックス症）とは

多包虫症（エキノコックス症）は日本では主に北海道で発生をみる人獣共通感染症（寄生虫症）である。キツネ等の野生イヌ科動物の糞便中に含まれる虫卵をヒトや家畜が摂取することにより発症する。

北海道では当初礼文島や道東地域に限定されていたが、現在では感染キツネは全道に広がり、全道で毎年20人程度の新規患者が報告されるに至っている。近年では本州でも青森県、山形県、愛知県などでヒトや家畜の感染例が報告されている。本州においても本土キツネのようにエキノコックスの宿主が存在しているため、やがては本州全域に広がる可能性が懸念されている。手術切除が最も有効な治療法であるが、切除が困難な場合や放置した場合は有効な治療法はなく致命的（致死率約30%）である。治療薬としてアルベンダゾールが開発されている。この薬物の作用機序は虫体の微小管形成を阻害することによると考えられている。しかし、包虫増殖の遅延などが認められているものの、完全な治療薬としては機能していない。

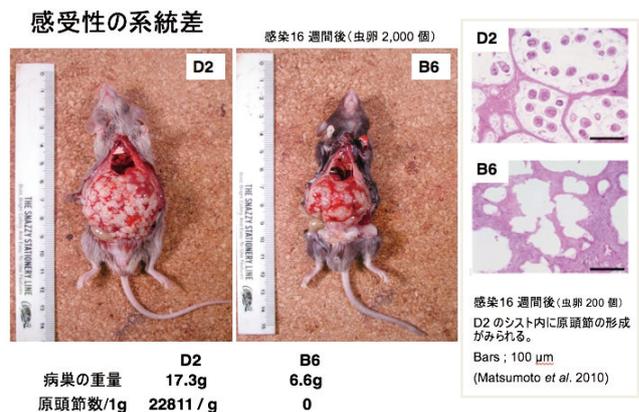


図1

3. マウスを用いたエキノコックス感染実験

Matsumotoらはエキノコックス虫卵を複数のマウス系統に経口感染させ、感受性の系統 (DBA/2 (D2)) と抵抗性の系統 (C57BL/6 (B6)) を見つけた¹⁾ (図1)。即ち、D2マウスではB6マウスに比べ多数のシスト (嚢胞) が観察された。更にD2マウスではシスト中の原頭節が正常に形成されていたのに対し、B6マウスでは全く形成されていなかった。そこで筆者らはD2マウスとB6マウスよりバッククロス個体を多数作製し (図2)、それらに同じ数のエキノコックス虫卵を経口感染させ、定着虫体数と原頭節の密度を測定し、それらを量的形質として quantitative trait locus (QTL) 解析を行った²⁾。定着虫体数については、F1マウスはB6と同じ値を示したことから、B6の形質が優性であることが示唆された。バッククロスにおいては定着数の多いものから少ないものまで幅広く分布したことにより、複数の遺伝子座に支配されていることが示唆された (図3左)。原頭節の密度については、F1マウスではD2マウスとB6マウスの中間値を取ったことより、D2マウスの形質が不完全優性であることが示唆された。バッククロスにおいては原頭節密度の高いものから低いものまで幅広く分布したことより、同じく複数の遺伝子座に支配されていることが示唆された (図3右)。

次に定着虫体数を量的形質 (QT) として QTL 解析を行ったところ、第6染色体に significant レベルを超える QTL、*Emcys1* を検出できた (図4)。一方、原頭節密度を QT として QTL 解析を行ったところ、第1染色体に highly significant を遥かに超える QTL、*Empsc1* を検出できた (図5)。

4. コンジェニックマウスを用いた QTL の証明

QTL 解析により検出された領域に虫体の定着及び原頭節の形成をコントロールする宿主因子の遺伝子が存在することが示唆されたが、これらはあくまで様々なゲノム領域を有するバッククロス群において統計学的に導き出された結果であり、本当にこの部分にこれらの形質をコントロールする遺伝子が存在することが証明されたわけではない。証明するためには B6 と D2 でこれらの部分を入れ替えたコンジ

実験材料

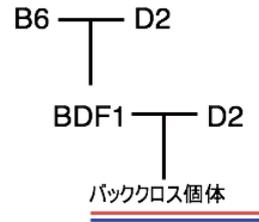


図2

バッククロスマウスを用いた宿主抵抗性の評価

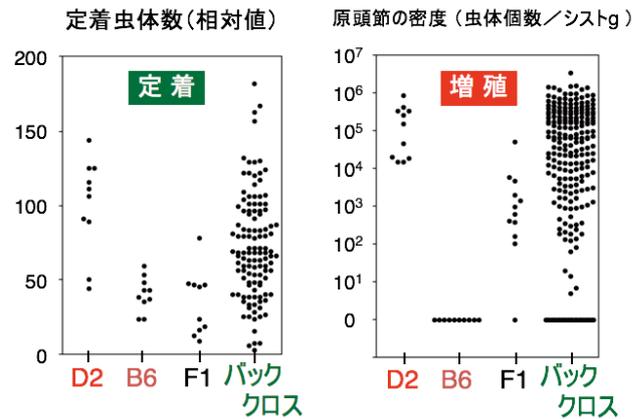


図3

(Nakao et al., 2011)

虫体定着に対する宿主抵抗性 (4週目)

定着

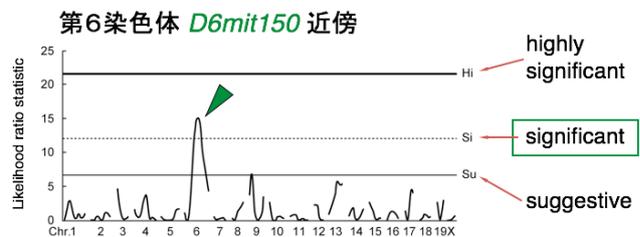


図4

原頭節形成に対する宿主抵抗性 (16週目)

増殖

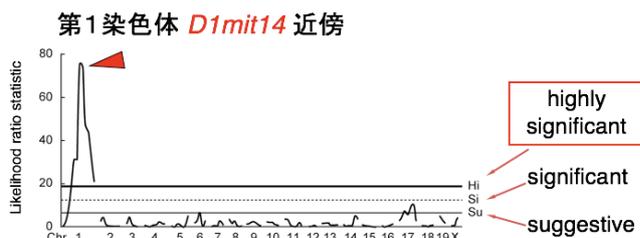


図5

(Nakao et al., 2011)

ェニックマウスを作製し証明しなければならない。そこで、著者らは図6に示す方法によってコンジェニックマウスを作製した³⁾。Emcys1領域を入れ替えたコンジェニックとしてB6.D2-Emcys1及びD2.B6-Emcys1が作製された(図7)。これらのコンジェニックマウスにエキノコックス虫卵を感染させ虫体の定着を測定したところ、入れ替えられたEmcys1領域の影響は見られなかった(図8)。このことはQTL解析の結果がFalse-positiveであったか、この領域のみで虫体の定着がコントロールされているわけではないことを示唆している。一方、Empsc1領域を入れ替えられたコンジェニックとして、B6.D2-Empsc1及びD2.B6-Empsc1が作製された(図9)。これらのコンジェニックマウスにエキノコックス虫卵を感染させ原頭節の密度を測定したところ、遺伝的背景ではなくEmpsc1領域のジェノタイプによって原頭節の密度(有無)がコントロールされていることが証明された(図10)。

5. サブコンジェニックマウスを用いたQTL領域の絞り込み

原頭節の密度(有無)をコントロールする宿主因子同定のため、サブコンジェニックマウスを作製しQTL領域の絞り込みを行なった。図11に示すように、B6.D2-Empsc1よりB6.D2-Empsc1.1及びB6.D2-Empsc1.2の2系統のサブコンジェニックが、D2.B6-Emcys1よりD2.B6-Empsc1.1の1系統のサブコンジェニックが作製された。これら3系統のサブコンジェニックにエキノコックス虫卵を感染させ、原頭節の密度(有無)を測定したところ図12に示す結果が得られた。この結果を図11に入れ込むと、責任遺伝子の存在する領域(Critical region)を30 cMにまで狭めることができた。マウスゲノムインフォーマティクス(<http://www.informatics.jax.org/>)によれば、この領域には331個のタンパク質をコードする遺伝子が存在しており、この中のどれかがシスト中に原頭節を生じさせる、あるいは生じさせない宿主側因子をコードしていることが示唆された。この責任因子の作用機序の一つの考え方として、B6マウスにおいて働く抗エキノコックス感染因子がD2マウスで

コンジェニックマウスの作製

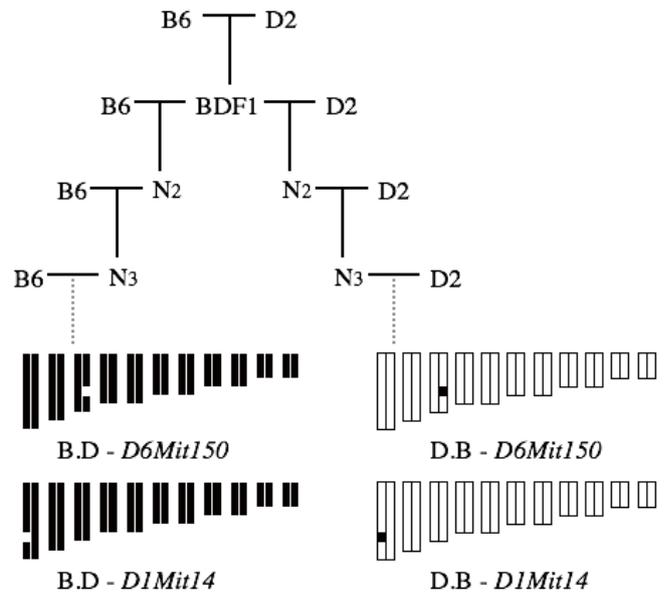


図6

Establishment of congenic lines for the cyst established phenotype and results

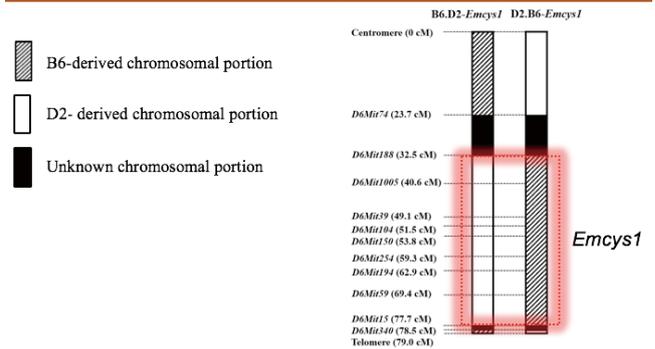


図7

Establishment of congenic lines for the cyst established phenotype and results

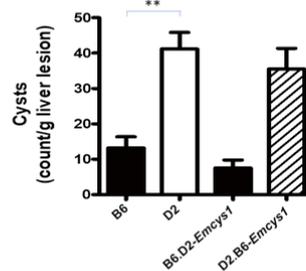


図8

欠損していることが推察される。しかしながらD2マウスの形質が優性であることを考慮すると、D2マウスに存在する原頭節形成に必要な因子がB6マウスで欠損しているという仮説の方が自然に思える。この因子が同定できれば中間宿主内でエキノコックスの増殖を抑制する薬物の開発につながることを期待される。

6. さいごに

ここでは実験動物（特にマウス）を単なるヒトや家畜の代わりとしての感染実験ではなく、種々のマウス系統が有しているゲノムの違いから病原体応答に関与する宿主側因子の同定を行う試みとしてエキノコックス感染を例に示した。虫体の定着をコントロールするQTLとして*Emcys1*が第6染色体に検出されたが、コンジェニックマウスではその存在が証明できなかった。一方、シスト内の原頭節形成をコントロールするQTLとして*Empsc1*が第1染色体に検出され、コンジェニックマウスによってその存在が証明された。更にサブコンジェニックマウスによりその存在領域が30 cMにまで絞り込まれ、その領域に存在する遺伝子は331個にまで限定された。このようにこの手法は確実に宿主因子の遺伝子を追い詰め、最終的には同定できる確実にパワフルな手法であることが示された。

最後に本研究を遂行してくれた当教室の室員各位と北海道立衛生研究所の八木欣平博士と共同研究者各位に深謝致します。

文献

- 1) Matsumoto, J., Kouguchi, H., Oku, Y., Yagi, K. Primary alveolar echinococcosis: course of larval development and antibody responses in intermediate host rodents with different genetic backgrounds after oral infection with eggs of *Echinococcus multilocularis*. *Parasitol. Int.* 59, 435-444 (2010)
- 2) Nakao, R., Kameda, Y., Kouguchi, H., Simon, A.Y., Matsumoto, J., Dang, Z., Torigoe, D., Sasaki, N., Oku, Y., Sugimoto, C., Agui, T., and Yagi, K. Identification of genetic loci affecting the establishment and development of *Echinococcus multilocularis* larvae in mice by quantitative trait loci analysis. *Int. J. Parasitol.* 41: 1121-1128 (2011)
- 3) Md Atiqul Islam, Daisuke Torigoe, Yayoi Kameda, Takao Irie, Hirokazu Kouguchi, Ryo Nakao, Md Abdul Masum, Osamu Ichii, Yasuhiro Kon, Hassan T. Tag-EL-Din-Hassan, Masami Morimatsu, Kinpei Yagi, and Takashi Agui. Analysis for genetic loci controlling protoscolex development in the *Echinococcus multilocularis* infection using congenic mice. *Infect. Genet. Evol.* 65: 65-71 (2018)

Establishment of congenic lines for protoscolex development phenotype and results

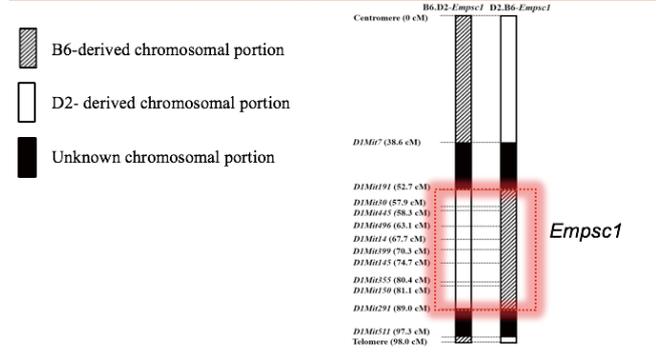


図9

Establishment of congenic lines for protoscolex development phenotype and results

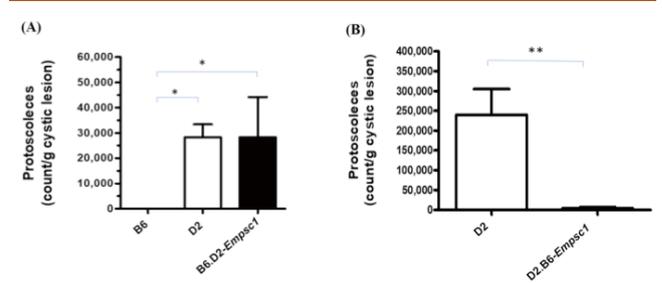


図10

Generation subcongenic lines for protoscolex development phenotype and results

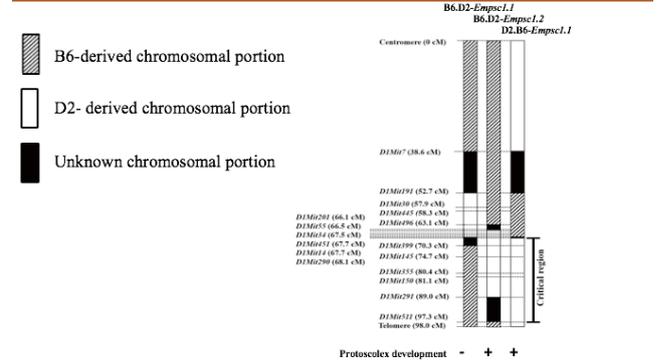


図11

Generation subcongenic lines for protoscolex development phenotype and results

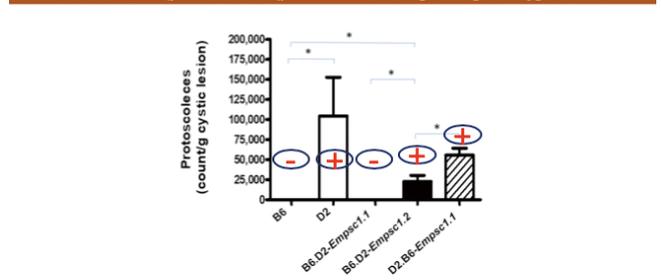


図12

(日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)

NOGマウスとヒト免疫疾患研究

公益財団法人実験動物中央研究所

伊藤 亮治

はじめに

ヒト免疫系がマウスの生体内で再構築された「ヒト化マウス(ヒト免疫系マウス)」は、ヒト免疫細胞の機能、動態をin vivoで解析でき、さらにヒト免疫疾患を再現できるモデル動物として30年以上前から開発が進められてきた。1988年、免疫不全SCIDマウスにヒトリンパ組織、あるいはヒトリンパ球が生着したSCID-huマウスが作製された¹⁾。その後ヒト造血幹細胞の同定、複合型免疫不全NOD-scidマウスの樹立により、様々なヒト免疫細胞が分化、生着するヒト化モデルが作製された。しかしながらNOD-scidマウスを始めた従来免疫不全マウスは、NK細胞などの自然免疫系細胞が残存しているため移入したヒト細胞の生着性が低く、in vivoモデルとしては安定性に欠けていた。2002年に実験動物中央研究所で開発されたNOG (NOD-scid IL2r γ ^{null}) マウスは、NK細胞欠失、マクロファージ、樹状細胞の機能低下など、より高度な免疫不全を呈し、NOD-scidマウスをはるかに上回るヒト細胞の可生着性を実現した。さらに造血幹細胞移植後に末梢でヒトT細胞とB細胞が同時に分化することから、ヒト免疫系を再現できる新たなヒト化マウスとして癌、再生医療、ウイルス感染症など幅広い分野のヒト疾患研究に応用されてきた²⁾。しかしながらNOGマウスを用いたヒト化マウスは、機能的なヒト免疫系の再現という観点からは十分なモデ

ルとは言えず、課題が多く残されていた。筆者らはこの問題に取り組むべく「次世代ヒト化マウス」と呼ばれる遺伝子改変NOGマウスを作製し、これまで困難であったアレルギーなどのヒト免疫疾患を再現するヒト化マウスモデルの開発を行った。本稿ではこれら次世代ヒト化マウスとヒト免疫疾患研究について概説する。

次世代ヒト化マウスの開発

ヒト造血幹細胞を移植したヒト免疫系NOGマウスは、T細胞やB細胞などリンパ球は高度に分化するが、単球/マクロファージ、顆粒球、マスト細胞、赤血球などのミエロイド系細胞は分化効率が著しく低いことが知られている。これは、ヒトリンパ球の分化に重要なサイトカインであるIL-7がヒト-マウス間で高度に保存されており、マウスIL-7がヒトリンパ球前駆細胞に作用して分化を促進させることが可能である一方で、ミエロイド系分化に重要なサイトカインであるIL-3やGM-CSFはヒト-マウス間の相性が低く、マウスサイトカインがヒトミエロイド系細胞に作用しないためと考えられた。健常人の血球は大部分がミエロイド系細胞で占められているため、これらの分化不全はヒト免疫系マウスの根本的な欠陥であり、ヒト免疫疾患モデル作製の大きな障害となっていた。そのため筆者らは、NOGマウスにヒトIL-3とGM-CSF遺伝子を導入した次世代ヒト化マウス(hIL-3/GM-CSF Tg)を作製し、造血幹

細胞からミエロイド系細胞の分化誘導を試みた³⁾。造血幹細胞移植後のhIL-3/GM-CSF Tgマウス血液中には、予想通りヒト白血球の生着性亢進、特に顆粒球、単球、マクロファージなどミエロイド系細胞の亢進を認め、またアレルギーのエフェクター細胞であるマスト細胞も顕著に分化していた。我々と同様に、ヒト化マウスの開発を行っている米国の研究者らもヒトミエロイド系細胞が分化する次世代ヒト化マウスを同時期に報告している。BillerbeckらはヒトIL-3, GM-CSF, SCFの3遺伝子を導入したNSG (NOD-scid IL2r γ null) マウス (SGM3) を開発し⁴⁾、さらにRongvauxらはBRG (BALB/c Rag2 γ null IL2r γ null) マウスをベースとしたヒトM-CSF, IL-3, SIRP α ・TPO, GM-CSF 遺伝子ノックインマウス (MISTRG) を開発した⁵⁾。表1にこれら3系統のヒトミエロイド系分化モデルの特徴、疾患モデルへの応用についてこれまでに報告されている知見をまとめたが、いずれの系統もヒトミエロイド系細胞が亢進する有用なモデルとして、世界的に利用が拡大している。

ヒト化マウスを用いたアレルギーモデル

花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどのアレルギー疾患罹患率は先進国で特に増加傾向にあり、国民の健康被害だけでなく、経済活動への影響も大きく社会問題となっている。そのためヒトアレルギー応答を模倣した実験動物の開発とそれらを利用した創薬モデルの確立が急務である。筆者らはヒト化マウスを用いてヒトアレルギーモデルマウスを作製すべく、hIL-3/GM-CSF Tgマウスを用い、局

所的な即時型アレルギー反応である受動皮膚アナフィラキシー (Passive cutaneous anaphylaxis; PCA) の誘導を試みた。ヒト化IL-3/GM-CSF Tgマウス皮内に抗4-hydroxy-3-nitrophenylacetyl (NP) -IgEを投与し、翌日にNP-bovine serum albumin (BSA) とEvans blueの混合液を静脈投与し、Evans blue色素の皮内漏出を指標にアレルギー応答を可視化できる系である。PCA誘導後に背面皮膚を採取して観察すると、IL-3/GM-CSF Tgマウスの皮膚では顕著な色素漏出が見られた。また、スギ花粉症患者由来血清を用いたPCA試験でも同様のアレルギー応答が再現されたことから、NOG hIL-3/GM-CSF Tgマウスで分化したヒトマスト細胞が生体内でアレルギー応答を惹起できることが示された³⁾。さらに同様の抗体と抗原を静脈内投与することで、直腸温の低下を伴う全身性アナフィラキシーの誘導にも成功

した (未発表) ことから、本ヒト化マウスがヒトアレルギーモデルとして有用であり、従来不可能であったヒト細胞を標的とした抗アレルギー薬のin vivo評価系に利用できる可能性がある。

ヒト化マウスを用いた気管支喘息モデル

気管支喘息は気道粘膜で起こるアレルギー性炎症反応で、ハウスダスト、カビ、動物の毛などアレルギーと呼ばれる物質を繰り返し吸入することで惹起される。症状としては、気管支へのリンパ球、好酸球浸潤、気道過敏性亢進、盃細胞の粘液産生などを呈し、通常は吸入ステロイドや β 2刺激薬により発症を抑えるが、これらで症状をコントロールできない重症喘息患者が10%程度存在し、当該患者は抗体療法などの対象となる。病態メカニズムとしては、Th2細胞や抗原特異的IgEを介した獲得免疫応答が主体とされてい

表1 次世代ヒト化マウス：ミエロイド系細胞分化モデル

系統名	NOG IL-3/GM-CSF Tg ³⁾ (transgenic)	NSG-SGM3 ⁴⁾ (transgenic)	MISTRG ⁵⁾ (knockin)
導入ヒト遺伝子	IL-3, GM-CSF	IL-3, GM-CSF, SCF	IL-3, GM-CSF, M-CSF, TPO, SIRP α
発現レベル	30-100 pg/ml	2,000-4,000 pg/ml	報告なし
ヒト疾患モデル	免疫疾患	アレルギー、喘息、免疫療法、抗がん剤の副作用	アレルギー、マクロファージ活性化症候群
	PDX	骨髄性白血病、骨髄異形成症候群	骨髄性白血病、骨髄異形成症候群
	感染症	HIV	エボラウイルス

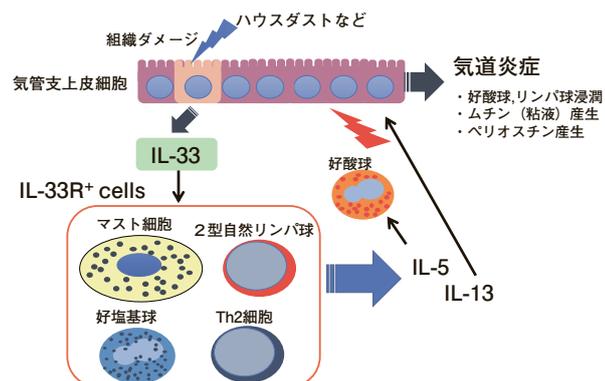


図1 2型自然免疫系を介した喘息メカニズム

るが、最近では2型自然リンパ球 (ILC2)、マスト細胞、好塩基球などの自然免疫系細胞の病態への寄与が注目されており、特に気道上皮細胞から産生されるIL-33やTSLPがトリガーとなってILC2やマスト細胞がIL-4, IL-5, IL-13などを放出し、炎症応答を亢進させることが明らかとなっている (図1)。現状の免疫系ヒト化マウスは、残念ながら抗原特異的なリンパ球が生成されないため、特異的IgE抗体を主体としたアレルギー反応を惹起することは困難である。そこで筆者らは、IgE非依存性気管支喘息を再現するヒト化マウスを作製することを目指し、ヒト化IL-3/GM-CSF TgマウスへヒトIL-33を気管内投与し、気道炎症を惹起できるか検討した。その結果、Tgマウス肺組織において多数のヒトリンパ球浸潤および盃細胞過形成が観察され、肺胞洗浄液 (BAL) 中にはヒトIL-13やIL-5が多量に検出された⁶⁾。さらに、メサコリン吸入による気道過敏性試験を行ったところ、喘息を誘導したIL-3/GM-CSF Tgマウスにおいて気道過敏性亢進を認めた。また、重症気管支喘息の治療用抗体である抗ヒトIL-13抗体を投与すると、ヒトリンパ球の浸潤や盃細胞からの粘液産生が顕著に抑制された。以上の結果から、我々が開発したヒト化気管支喘息モデルマウスは創薬の非臨床薬効評価系として利用できる可能性がある。一方で、当該モデルは喘息患者に特徴的な好酸球浸潤が顕著ではなかったため、我々は好酸球分化に重要なサイトカインであるIL-5を導入したIL-3/GM-CSF/IL-5トリプルTgマウスを作製し、ヒト好酸球の分化亢進を図った。トリプルTgマウスにヒト造血幹細胞を移入すると、末梢血ヒトCD45陽

性細胞中の20%程度がヒト好酸球で占められる。このマウスにIL-33を気管内投与すると、IL-3/GM-CSF Tgと同様の喘息様症状に加えて肺への顕著なヒト好酸球浸潤が認められた。また、トリプルTgのBAL中には好酸球由来顆粒物質のEosinophil-derived neurotoxin (EDN) が検出され、IL-33刺激に応じた炎症性顆粒も見られた。さらに好酸球誘引ケモカインであるエオタキシンの発現を解析したところ、マウス由来エオタキシンの顕著に認められ、ヒトエオタキシンは検出されなかったことから、ヒト好酸球がマウス上皮細胞由来エオタキシンによって誘引され、好酸球性炎症を引き起こす事が示唆された。このようにIL-3/GM-CSF Tgマウスを基盤としたヒト気管支喘息モデルは、ヒト重症喘息患者で観察される多くの病態を再現することが可能である。しかしながらこのモデルでは喘息病態の発症に重要なヒトILC2が極めてわずかししか検出されず、これらの病態への寄与は懐疑的である。今後さらに重度な喘息病態を再現するためには、ヒトILC2が高度に分化するヒト化マウスの開発が重要と筆者は考えている。

ヒト化マウスを用いた骨髄毒性モデル

近年、癌に対する薬物療法は著しく進歩し、次々と新薬や治療法が開発されている。しかしながら、抗癌剤を始めとする化学療法はほとんどが副作用を有しており、特に骨髄抑制を伴う顆粒球減少 (骨髄毒性) が、臨床における抗癌剤の適正使用を困難にしている。抗癌剤の研究開発段階では主にマウスへの薬剤投与、マウス末梢血を用いた解析により骨髄毒性の評価

を行っているが、毒性の程度がヒトとマウスで異なるため、臨床予見性に乏しい事がしばしば問題となっている。この種差の要因は、ヒトとマウスの細胞間の薬剤感受性、細胞増殖にかかる時間の違いなどが挙げられるが、これを解決する手段は存在しなかった。筆者らは、ヒト化マウスがヒト骨髄毒性を評価できる動物モデルの候補になりうることを考え、血中でヒト顆粒球の検出が可能であるhIL-3/GM-CSF Tgマウスへ抗癌剤を投与し、ヒト顆粒球に対する抗癌剤の毒性を調べた⁷⁾。なお抗癌剤としては、殺傷メカニズムと種感受性が異なる二種類の薬剤 (トポテカン、オキサリプラチン) を選択した。カンプトテシン誘導体であるトポテカンは、ヒト細胞への感受性が高く、マウスへの感受性は低いことが知られている。この知見の通り、トポテカン投与後にヒト顆粒球は著減し、その後回復傾向は見られなかったが、マウス顆粒球は投与直後に微減したもののその後は回復した。またプラチナ製剤のオキサリプラチンは、マウスへの感受性が高くヒトへの感受性が低いことが報告されており、やはりヒト化IL-3/GM-CSF Tgマウスでもその傾向は再現された。以上の結果から、本ヒト化マウスによりヒト、マウス由来顆粒球に対する薬剤応答性を同時にかつ経時的に解析することが可能となり、毒性の種感受性を生体内で評価することが可能となった。本評価系は、殺細胞性抗癌剤の骨髄毒性に対して臨床予見性の高いヒト化マウスモデルとして有用であると考えられる。

おわりに

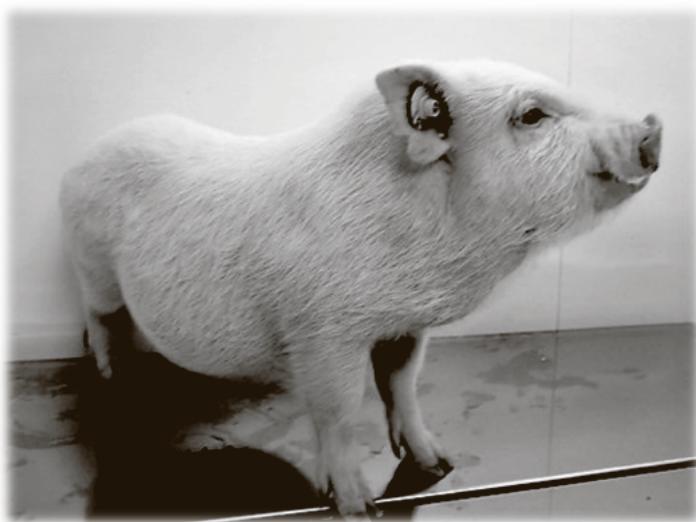
次世代ヒト化マウスの開発により、これまで生体で解析すること

が困難であったヒトミエロイド系細胞の解析が可能となり、またアレルギーなどのヒト免疫疾患モデルが確立されたことでヒト免疫系マウスの適用範囲が拡大している。しかしながら、上述のようにこれらマウスは特異的免疫応答が十分に惹起されないことから、自己免疫疾患を始めとする多くの免疫疾患は未だ再現することが困難である。また造血幹細胞由来でありながら、ILC2、赤血球、好中球、NKT細胞などの細胞種は末梢ではほとんど検出できず、不完全な造血系であることは否めない。製薬業界を筆頭にヒト化マウスの利用者は年々増加しているが、上記の問題解決も含めてさらに多様な分野の研究者が目を向けるようなヒト疾患モデルの開発が必要である。

1. McCune, J. M.; Namikawa, R.; Kaneshima, H.; Shultz, L. D.; Lieberman, M.; Weissman, I. L., The SCID-hu mouse: murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. *Science* 1988, 241, (4873), 1632-9.
2. Ito, M.; Kobayashi, K.; Nakahata, T., NOD/Shi-scid IL2rgamma (null)(NOG) mice more appropriate for humanized mouse models. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008, 324, 53-76.
3. Ito, R.; Takahashi, T.; Katano, I.; Kawai, K.; Kamisako, T.; Ogura, T.; Ida-Tanaka, M.; Suemizu, H.; Nunomura, S.; Ra, C.; Mori, A.; Aiso, S.; Ito, M., Establishment of a human allergy model using human IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice. *J Immunol* 2013, 191, (6), 2890-9.
4. Billerbeck, E.; Barry, W. T.; Mu, K.; Dorner, M.; Rice, C. M.; Ploss, A., Development of human CD4+FoxP3+ regulatory T cells in human stem cell factor-, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-, and interleukin-3-expressing NOD-SCID IL2Rgamma (null) humanized mice. *Blood* 2011, 117, (11), 3076-86.
5. Rongvaux, A.; Willinger, T.; Martinek, J.; Strowig, T.; Gearty, S. V.; Teichmann, L. L.; Saito, Y.; Marches, F.; Halene, S.; Palucka, A. K.; Manz, M. G.; Flavell, R. A., Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nat Biotechnol* 2014, 32, (4), 364-72.
6. Ito, R.; Maruoka, S.; Soda, K.; Katano, I.; Kawai, K.; Yagoto, M.; Hanazawa, A.; Takahashi, T.; Ogura, T.; Goto, M.; Takahashi, R.; Toyoshima, S.; Okayama, Y.; Izuhara, K.; Gon, Y.; Hashimoto, S.; Ito, M.; Nunomura, S., A humanized mouse model to study asthmatic airway inflammation via the human IL-33/IL-13 axis. *JCI Insight* 2018, 3, (21).
7. Ito, R.; Nagai, D.; Igo, N.; Okuda, Y.; Sekine, K.; Ichimura, E.; Katano, I.; Mizushima, T.; Goto, M.; Ohnishi, Y.; Ito, M.; Okamoto, K., A novel in vivo model for predicting myelotoxicity of chemotherapeutic agents using IL-3/GM-CSF transgenic humanized mice. *Toxicol Lett* 2017, 281, 152-157.

(日動協ホームページ、LABIO21
カラーの資料の欄を参照)

Göttingen Minipigs™



- ◆ Global Standard
- ◆ 大人しい、賢い、緩やかな体重曲線
- ◆ ヒトへの外挿性が高い
- ◆ 厳密な遺伝管理
- ◆ Technical & Scientific support



- ・飼育用器材、ハンドリング用器材
- ・実験動物用飼料
- ・生体試料
- ・受託飼育
- ・トレーニングサービス
- ・受託試験

お気軽にお問い合わせください



オリエンタル酵母工業株式会社

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三丁目6番10号
TEL : 03-3968-1192 FAX : 03-3968-4863

動物実験に対する一般市民の 認識と今後の情報発信

成城大学 法学部 教授 打越 綾子
東北大学 名誉教授 笠井 憲雪

はじめに

現代社会で暮らす我々の健康や安全は、様々な場面で動物実験に支えられている。この実情について、動物実験に従事する研究者と、逆に動物実験を批判する団体関係者が、強い関心を持っているのは周知のことである。

それでは、動物実験の恩恵を受けている当事者としての一般市民は、こうした実験についてどのような認識を持っているのだろうか。無関心なのか、それともSNSで時々見られるような批判の声が強いのか、実は誰も真正面から向き合っていない。

そこで、人文・社会・自然科学の多様な分野の研究者と実務家が連携し、平成28年度から30年度の3カ年にかけて「動物実験の社会的理解を得るための情報発信のあり方についての研究」と題した科学研究費助成研究プロジェクトが立ち上げることとなった（代表者は、共著者の笠井憲雪）。

本稿は、そのプロジェクトで実施したインターネットによる市民意識調査の概略を紹介するものである。

なお、調査は、株式会社マクロミルに調査を委託し、2017年5月に実施した。回答者は多数の登録モニターの中の3096人であり、10代から60代以上まで年代や性別を均等に集めた。また、動物一般や社会問題に対して回答者の価値観が特に偏っている状況ではないことを確認してから解析している。

アンケートの設問は、全体で10題に分かれており、それぞれに十数項目程度の内容について、必要性の認識や許容度を5段階評価で答える方式である。紙幅の都合上、その中の4題の表とグラフのみを提示し、また性別や各種の経験の有無による有意な回答の差があった場合も、数値等は割愛する。分析結果の詳細は、日本実験動物学会学会誌“Experimental Animals, 68巻3号(2019年7月発

行)”に掲載される予定であり、さらに詳細は、成城大学法学部の紀要『成城法学』86号(2019年)に掲載される予定である。

1. 目的ごとの動物実験の必要性の認識

(1) 全体的な傾向(図1)

グラフを見ると、必要性の認識が高い項目としては、2. 人間用の医薬品・医療技術の開発、3. 動物用の医薬品・医療技術の開発、11. 医学部での実技訓練、12. 獣医学部での実技訓練である。実験の対象が人間であれ、動物であれ、その命を救い、怪我や病気を治すための動物実験については、その必要性が認められやすいことが分かる。

次に必要性が認められている比率が高いのが、1. 食品の効用を確かめる動物実験、4. 生物の身体を調べる実験、5. 動物の行動や心理を調べる実験である。これらの実験は、動物が継続的・健康的に飼育されていることがイメージ

表1 動物及び動物実験に関連しうる経験の有無

質問	はい	いいえ
犬や猫、小動物や鳥類などのペットを飼っている（飼ったことがある）	66.5%	33.5%
動物の保護活動をしたり、寄付をしたことがある	18.4%	81.6%
自分や身近な家族や親友が、大きな病気をしたことがある	52.1%	47.9%
食品のアレルギーや薬の副作用を経験したことがある	21.0%	79.0%
動物実験に関係する職業に就いている（就いていたことがある）	1.5%	98.5%

以下のような実験・研究・教育活動について、必要であると思いますか？

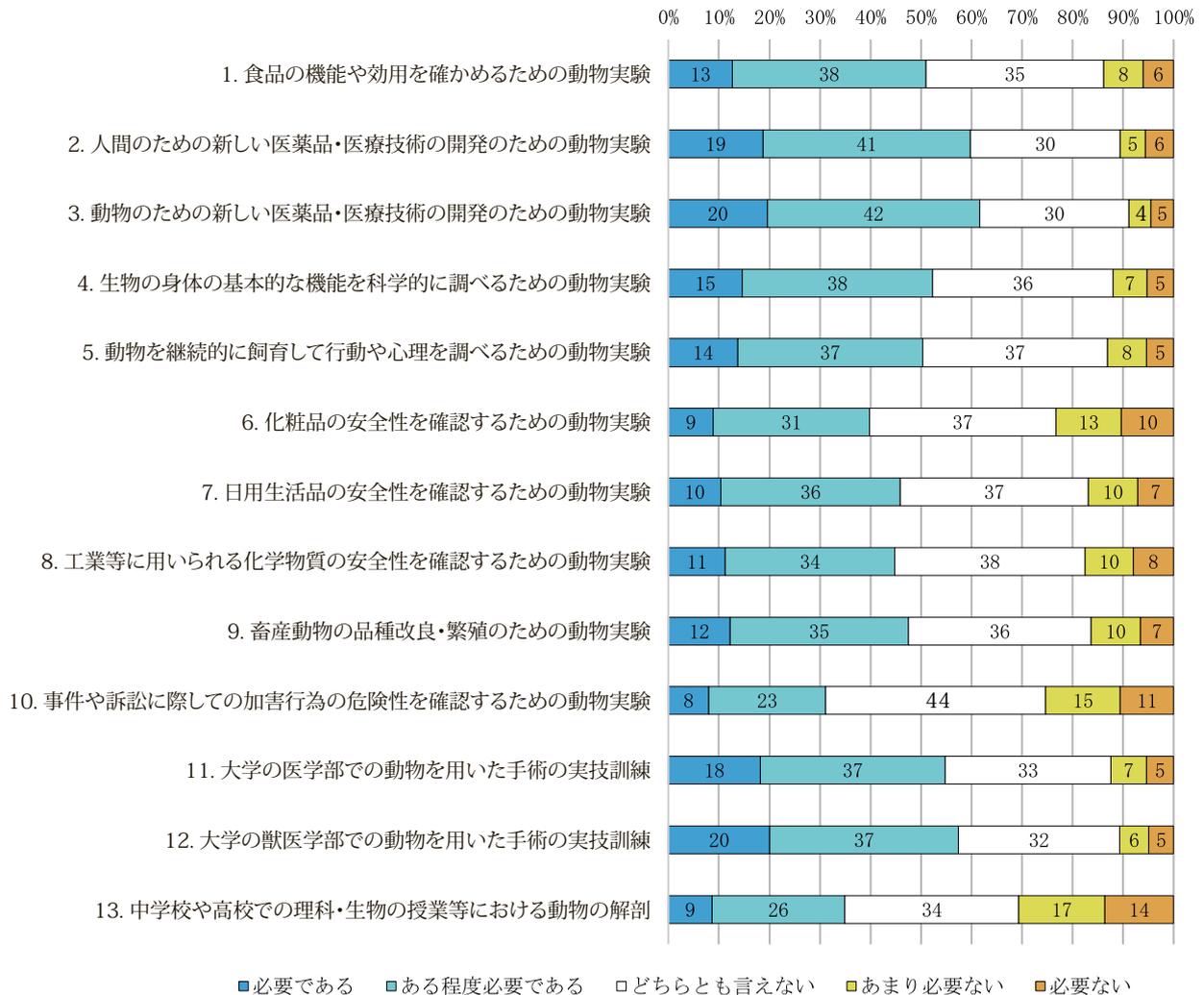


図1 目的ごとの動物実験の必要性への認識

され、また人間にも動物にも有用な科学的な研究として認められやすいのであろう。

そして、合計して半数の回答者が必要性を認めているとはいえ、懐疑的な回答が若干上昇するのが、7.日用品の安全性試験、8.化学物質の安全性試験、9.畜産動物の育種改良に関わる実験である。これらの実験については、具体的にどのような実験行為がなされているのか情報も少ないため、懐疑的な回答が増えるのかもしれない。

他方、「必要である」という明確な回答が1割未満となり、他方で、「必要ない」「あまり必要ない」を合計した比率が2割を超えるのが、6.化粧品の安全性試験、10.事件や訴訟に関する動物実験、13.中学や高校での生物の解剖である。それぞれ目的も、実施方法も、関係する組織も全く異なる動物実験であるが、これらに対する賛同が弱まり、批判の声が高まるのには、多様な要因が関わっていると思われる。

6.化粧品に関しては、動物実験

反対運動や化粧品メーカーの動物実験廃止の動きなどに影響を受けていると思われる。また、奢侈品のために動物を犠牲にすることへの後ろめたさがあるかもしれない。

10.事件や訴訟に関する動物実験に関しては、もともとイメージしたことがなかった上に(別の質問で、各実験についての知識を聞いたところ、この項目については知らなかったという回答が圧倒的に多かった)、明らかに残酷な事件や行為による因果関係を証

動物実験に、どんなイメージを持っていますか。それぞれお答えください。

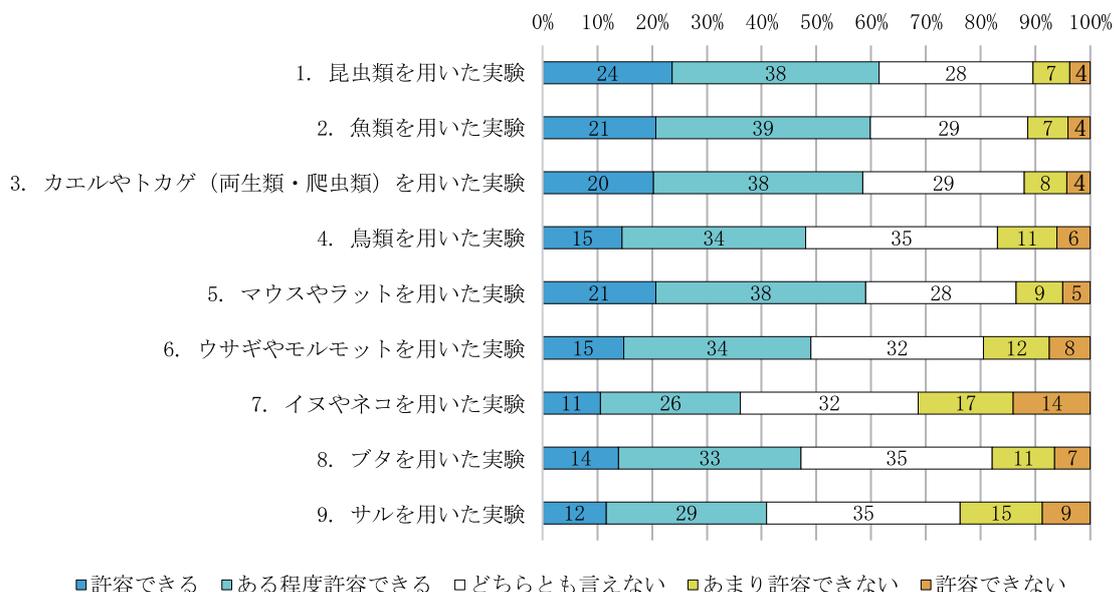


図2 動物種に対する意識

明するためにわざわざ動物を犠牲にする必要があるのかという気持ちになるのかもしれない。ただし、訴訟に関わる専門家によれば、こうした検証は必須であると反論されるであろう。

そして、13. 中学・高校の生物の解剖については、生物の特徴や体内の構造を学ぶという点で自然科学系の専門知識に接する機会であるとはいえ、専門家になるとは限らない段階でわざわざ動物を犠牲にすることへの疑問や、あるいは自分が多感な思春期であったときに残酷な作業をやらされた・見たことへの強い拒否感・嫌悪感が記憶に刻まれているのかもしれない。中学校や高校における生物学教育のあり方については、様々な配慮が必要なことを示していると言えよう。

(2) 属性や立場による相違

回答の平均値をとったところ、

男性と女性では、全ての項目において、動物実験の必要性について有意な差があった。結論としては、男性の方が動物実験の必要性を認め、女性の方が必要性を認めにくい傾向がある。女性の方が動物に対して情緒的な優しい気持ちを持つということであろう。

また別の質問で「自分自身や、家族や親友など身近な人が大きな病気を経験したことがある」と答えている回答者は、様々な目的の動物実験の必要性を認める傾向にあった。ただし、6. 化粧品の安全性確認、7. 日用生活品の安全性確認、10. 事件の訴訟時の検証や確認、13. 中学高校の生物授業における解剖については、病気経験の有無で回答に有意な差は出なかった。病気の治療に直接的に関わらない動物実験については、病気の経験の有無による影響は出ないのであろう。

2. 実験対象となる動物種に対する意識

(1) 全体的な傾向(図2)

「許容できる」と「ある程度許容できる」の合計比率の高い順に対象となる動物種を並べると、昆虫類 → 魚類 → マウスやラット → 両生類・爬虫類 → ウサギやモルモット → 鳥類 → ブタ → サル → イヌやネコとなる。基本的に、生物の進化の度合いが高い(=苦痛を感じる度合いが高い)ほど動物実験として利用することに拒否感が生まれている。これは専門家であっても同じ傾向にあろう。

ただし、鳥類・ほ乳類のうちでの許容度の序列を見ると、専門家から見た動物の知能の高さの順ではなく、日本人にとっての身近さ・親近感が根拠になっているように思われる。

例えば、マウスやラットはほ乳類であるが、その利用に対しては鳥類よりも許容度が高い。美しい

動物実験に、どんなイメージを持っていますか。それぞれお答えください。

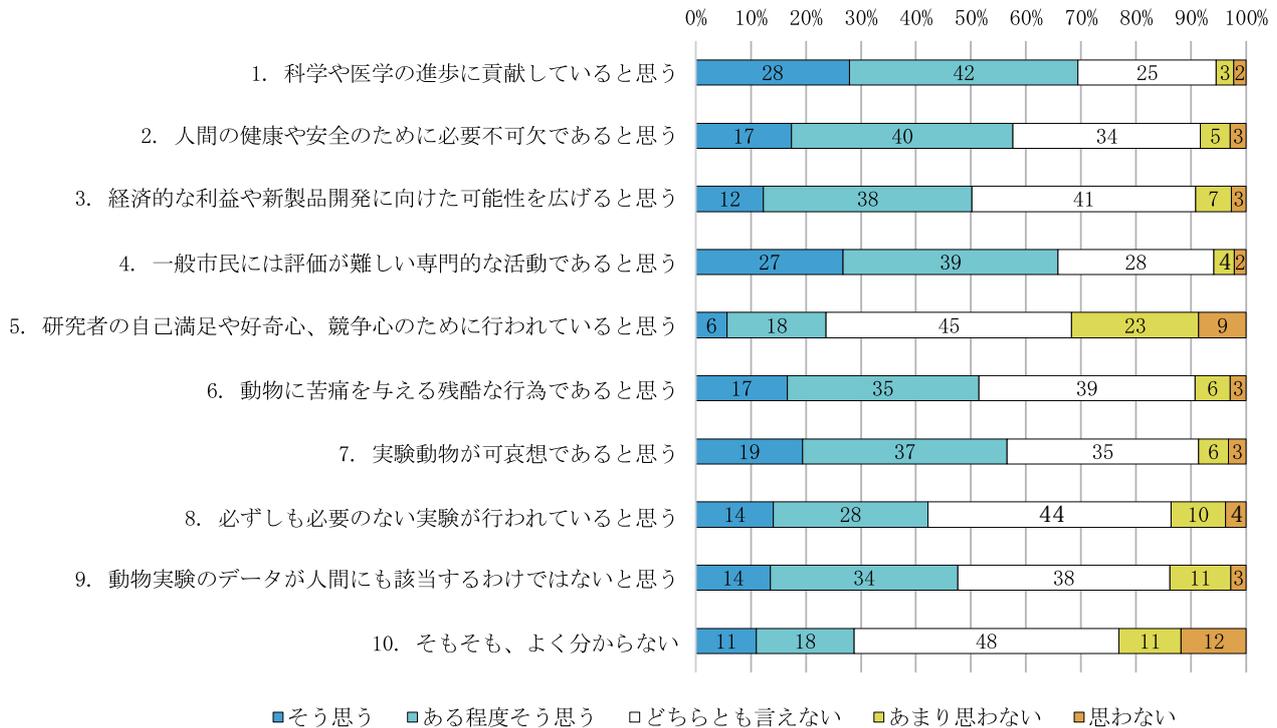


図3 動物実験に対するイメージ

野鳥や可愛らしい愛鳥に比べて、ネズミという存在が縁遠いということなのかもしれない。また、日々のニュースで、新しい医薬品や医療技術が開発されるたびに「マウスを用いた実験に成功した」といった報道がなされるため、人々の意識の中では、マウスを動物実験に用いることは当たり前であり、つまり「そういうものだから仕方ない」として、利用や苦痛に配慮する対象の範囲外と位置づけられているのかもしれない。

そして、専門家から見れば、知能が高いサル類は、実験に用いる上で最も審査が厳しくハードルが高いのであるが、しかし、イヌやネコを用いた実験の方が、一般市民から見れば許容しがたいという結果になっている。この犬や猫への一般市民による情緒的な愛着は、科学的見解に基づく判断

を説明しても一般市民が納得しにくいという難しい問題をはらんでいる。

(2)属性や立場による相違

こうした動物種による意識の相違を考察すると、ペット飼育経験の有無という要素が、やはり大きな影響力を持っていることが見えてきた。

まず、ペット飼育経験のある回答者の方が、犬や猫を動物実験に利用することへの許容度が低かった。これは、誰もが予想できるところであろう。

しかし、一層興味深いのは、ペット飼育経験のある回答者の方が、昆虫、魚類、カエルやトカゲ等の両生類・は虫類を実験に用いることについては許容する傾向があった。つまり、ペット飼育経験がある回答者は、全ての動物の

命を利用・犠牲にすることに厳しい目線を持っているのではなく、ほ乳類、特に犬や猫などの自分が飼育したことがある動物を実験に用いることに拒否感を持っており、逆にそれ以外の動物については寛容、あるいは無関心の傾向が高まるということになる。

現在の日本において、動物実験全体の必要性について全面否定する人は少ない。つまり動物実験を実施せざるを得ないことは多くの一般市民が認めている状況下で、同じ実験をするならば、自分にとって愛着のある犬や猫ではなく、他の動物でやってほしいという意識の表れと言えるかもしれない。これが一般市民の「情」である限りは、この傾向にどう対処するのか、専門家の側の戦略や説明能力が問われている。

3. 動物実験に対するイメージ

(1) 全体的な傾向(図3)

この設問は、動物実験に関する一般市民のイメージや価値観を質問しており、動物実験に対する社会的理解を考える上で、調査の中心となる設問である。

10個の項目のうち動物実験に肯定的な、つまりポジティブなイメージについて問うたのが1. から3. である。これについては、半数の一般市民が賛同している。その中の順序を見ると、1. 科学や医学の進歩と、次に2. 人間の健康や安全の確保、が高く、3. 経済的な利益追求や新商品の開発については、肯定的な意見が幾分か減り、「どちらともいえない」という回答が増加した。

動物実験や研究、そして専門家への評価に関わるイメージとして、4. 一般市民には難しいという項目を入れた。これは7割の回答者が「そう思う」「ある程度そう思う」と回答している。実際に何をやっているのか現場で観察できるものではないし、また研究目的や手法そのものも、生物学や医学・薬学の一定の知識がなければ、それが有用なのか判断できるものではない。動物実験を市民に評価してもらうには、やはり基本的なところからの情報発信が必要であろう。

逆にネガティブなイメージについては、どうであろうか。

5. 研究者の自己満足や好奇心・競争心の為に行われているという項目に関しては、評価が二分した。「そう思う」「ある程度そう思う」も2割を超え、他方で、「あまり

思わない」「思わない」も3割を超える。この回答が、どのような背景によるのか、改めて専門家側の自省が必要であろう。例えば、研究者による情報発信が不足している、一般市民が科学者に関する十分な知識や情報を持っていないことが原因なのか、それとも過去のスキャンダル事例などが強く想起されるのか、あるいは専門家やエリートへの厳しい眼差し・反発があるのか、多様な背景が考えられる。

8. 必ずしも必要のない実験が行われている、9. 人間に外挿するとは限らないという項目に関しては、「そう思う」「ある程度そう思う」が合計すると4割を超えており、また「どちらとも言えない」も4割程度である。動物実験の専門家から見ても、(実施する研究者本人にとっては必須の確認作業であるとしても)結果的に有用性の低い実験は行われうるし、全ての動物実験のデータが人間に当てはまるわけではないことは客観的事実である。こうした動物実験への厳しい眼差しがあるということをお忘れではないと思われる。

そして改めて直視すべきなのは、使用される動物に対する一般市民の感情を確認した項目である。6. 動物に苦痛を与える残酷な行為であると思う、7. 実験動物が可哀想であると思う、の二つの項目に対しては、半数以上の回答者が、実験動物の苦痛や犠牲を意識しているという結果であった。これまで分析してきたとおり、一般市民は、各種の動物実験の必要性を理解してくれたとしても、動物

に対する感情的な感覚を消すことはできないのである。

こうした感情にどのように向き合うか今後とも真剣に考えるべきである。というのは、この感覚は、動物実験に関わっている専門家ですらも実は内面に抱えており、また将来動物実験に従事する若い人材を確保するときには大きな課題となりうるからである。ペットブーム、動物愛護の時代に情操教育を受けてきた若い世代に、ただ動物実験の科学的意義を押しつけるのでは、「必要性は理解しても自分は従事したくない」と思われてしまう。今後とも優れた動物実験を実施していく必要があるならば、時間やコストを掛けてでも実験動物の福祉やエンリッチメントという具体的な対策の充実を図るべきである。

なお、最後に、10. そもそも、よく分からないという項目については、回答が分かれた。改めて専門家の側からの情報発信や理解を求めていく姿勢を持ち続けていくべきであろう。

(2) 属性や立場による相違

回答者のうちの男女の差を比較すると、男性の方が、動物実験のポジティブなイメージに共感しがちで、女性の方が、動物実験のネガティブなイメージに共感する傾向が強かった。

また、ペットを飼育した経験がある人の方が、ネガティブなイメージを問うた項目に関する共感が高かった。

最も興味深いのは、病気経験の有無による比較である。自分や家

族、身近な友人が大きな病気を経験をしたという回答者は、動物実験に対するポジティブなイメージにも、ネガティブなイメージにも、経験のない人より共感している傾向があった。つまり、大病及び治療経験を通じて、動物実験に対する一定の知識や情報を持つことにつながるのかもしれない。ならば、病気に関わる患者やその家族と、動物実験のあり方について率直に意見交換することは、研究の方向性を考える上で貴重な情報を得る場になることであろう。

おわりに

本稿では、アンケート調査のごく一部を紹介しただけであるが、筆者から見た全体の印象としては、一般市民の判断や意見の総体は、科学への期待と動物への配慮

の両面から良識的であり、また妥当であると感じられた。

今後、こうした意見や価値観を専門家が活かすのであれば、重要なジレンマを克服しなければならない。それは「時に批判的であっても動物実験に関心を持つ一般市民と、動物実験に寛容だが実は関心を持たない一般市民と、専門家にとって、どちらが重要な存在か」という問いである。

これまでの医学・バイオテクノロジーの分野では、その専門性の高さ故に、制度改革や制度運用の方向性を定める際には専門家同士だけで議論を完結できた。しかし現代社会においては、情報の流通量も速度も上昇し、内輪で議論を完結できる場面はなくなりつつある。そもそも、かつてよりも、動物を愛し、その知能や感情に配

慮する人々が増加しているのである。

専門家は、動物実験抜きには現在の暮らしが成り立たない現実を伝えるだけでなく、一般市民が納得するように、動物福祉のレベルを向上させる優れた仕組みを構築していく責務がある。そうした努力は、動物実験に従事する専門家や飼養者が悩みや迷いを乗り越え、自らの職業への誇りを持ち続けるためにも必要なことであろう。このアンケートが、その一助になることを、研究メンバー一同、心から願っている。

謝辞: 本研究はJSPS科研費JP16K07080の助成を受けたものであり、同科研費研究班員(20名)の協力の下で実施されました。

時代の先端を目指す研究者へのサポート

NAFO
VANNY



ベトナム・中国産 カニクイザル
中国・米国産 アカゲザル

harlan™



Hannover Wistar Rat
RccHan™ : WIST

COVANCE.
THE DEVELOPMENT SERVICES COMPANY
Covance Research Products Inc.
Cumberland, VA



CRP.VAビーグル
CRP交雑犬
CRPハウンド

◎預り飼育 ◎非GLP受託試験 ◎各種実験動物 ◎実験動物器具器材

JLA 株式会社 日本医科学動物資材研究所

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



海外文献情報

東京大学大学院 農学生命科学研究科 実験動物学研究室
教授 久和 茂

2019年5月1日に改元が行われ、「令和」となった。元号が初めて和書から引用されたと話題になっているが、日本流行色協会は「令和 慶祝カラー」として梅、菫（すみれ）、桜の3色を選定したと発表した。令和が万葉集の梅花の歌32首の序文をもとに選ばれたことより、春の訪れを知らせる日本の代表的な花にちなんでこれら3色が選定され、「自然の美しさを愛でる穏やかな日々が未来永劫続くように」という願いが込められているらしい。

6~7年前だったろうか、学生の卒業研究として高脂肪食投与によるマウス糖尿病モデルの研究をしていたことがある。その時用いていた高脂肪食用の餌の色がいつも見慣れた黄土色ではなく、薄緑色だったので印象に残っている。私は「こんな色の餌もあるのか」とボーっと生きてきたのだが、ドイツ・ポツダム大学のNitezkiらは実験動物学の観点から餌の色の問題に真剣に取り組んでくれた。つまり、マウスには餌の色に対する嗜好があるのか。もし嗜好性があるならば、餌の色が動物実験結果に影響する可能性があり、問題である (Color matters: They would choose if they could (see) [Laboratory Animals 52 (6): 611-

620, 2018])。

実験はそれほど複雑ではない。C57BL/6J、DBA/2J、C3H/HeJ及びBALB/cJの4系統のマウス(12週齢、雄)が用いられた。マウスの通常飼料(これを「緑」とする)、及びこれに食品添加物である赤、青及び黄の着色料を添加した「赤」、「青」及び「黄」の餌を準備し、それぞれの系統のマウスがどの色の餌を好んで食べるか調べた。マウスはIVCで単飼され、各ケージには2つの飼料が置かれ、それぞれの摂餌量が記録された。餌の組合せは、緑/青、緑/赤、緑/黄、黄/赤、黄/青、赤/青及び黄/黄、赤/赤、青/青、緑/緑であった。

まず、視覚性起き直り反応で各マウス系統の視覚について調べられた。マウスは「薄明で活動する生物」であり、網膜では明暗を識別する桿体細胞が優勢で、色を識別する錐体細胞は退化したと考えられている。事実、ヒトには赤錐体、緑錐体、青錐体の3種類の錐体細胞があるが、マウスには2種類の錐体細胞しかない。また、系統による視覚の違いもある。C57BL/6Jマウスは正常な視覚をもつが、他の3系統は異なる視覚異常系統である。まず、DBA/2Jマウスは進行性眼疾患遺伝子をもつ系統であり、

3~4か月齢から視覚異常の徴候がみられるようになるといわれている。本実験では視覚性起き直り反応がみられ、供された12週齢のDBA/2Jマウスはほぼ正常な視覚をもつと判定された。C3H/HeJマウスは*rd1*変異をもつ系統で離乳期には視覚を失い、BALB/cJマウスはアルビノ系統で視覚に異常がある。実際、C3H/HeJマウス及びBALB/cJマウスには視覚性起き直り反応がみられず、これらの2系統は視覚に異常があると考えられた。

4系統のマウスの摂餌は常識的な結果に至った。視覚が正常だと考えられたC57BL/6Jマウス及びDBA/2Jマウスは「緑」と「黄」の餌を「赤」や「青」より好んで食べた。その理由として、「緑」や「黄」はマウスが自然界で食べている餌の色に近いことが挙げられている。一方、視覚が異常だと判定されたC3H/HeJマウス及びBALB/cJマウスでは色による差がみられなかった。これらのマウス系統では餌の色の違いを識別することができないので、餌の色による差がなかったのだろうと推測されている。

正常な視覚をもつマウスでは「赤」や「青」の餌は「緑」や「黄」の餌より好まれなかったということは、「赤」や「青」の餌は「餌

として不適切である」ことを意味するのだろうか。ご安心あれ。マウスはケージ内に「赤」あるいは「青」の餌しかなければ、それらの色の餌を「緑」あるいは「黄」の餌しかない場合とほぼ同量、食べた。つまり、選択肢がない状態では、マウス摂餌量は色に依存しないということである。

続いて、老齢マウスを用いた実験のエンドポイントに関する概説を紹介する (Identifying and Implementing Endpoints for Geriatric Mice [Comparative Medicine 68 (6): 439-451, 2018])。

医学が進歩し衛生状態も向上したため、人間の寿命は延びつつある。それ自体はよいことだろう。しかし、いろいろな歪みも生じつつある。社会を支えるべき生産年齢人口に対する老齢人口の割合が増え、従来の制度やシステムでは立ち行かないケースも出始めている。早急な対応が必要であろう。医学研究においても加齢に伴う疾患、あるいは疾患といえないまでも青年期や壮年期ではみられないような加齢性変化に対する研究が増加している。そのような加齢に伴うテーマを実験的に検証する際に、老齢動物を用いるというのは自然な発想だろう。

動物実験では科学上の目的が達成されることと同時に、動物の苦痛を最小化することが求められる。しかし、この2つを実行することは必ずしも容易ではない。動物実験そのものが動物に苦痛を強いる行為である側面を

もち、一方で疼痛は動物の生理学的反応に影響し実験成績の精度や再現性に影響するので、動物の苦痛を軽減することは動物の福祉の観点からだけでなく、科学上の目的を達成する上でも重要である。

一般的な動物実験では通常、若い成熟動物 (マウスでは6~12週齢) が利用され、苦痛度の高い実験では人道的エンドポイントを設定し、動物の苦痛の程度を一定範囲以下に抑える措置が定着しつつある。老齢動物には加齢に伴う特徴的なフレイル (原文では“frailty”という英語が使用されている。2014年に日本老年医学会は高齢者にみられる“frailty”を「虚弱」や「脆弱」ではなく、「フレイル」とよぶことを提唱している。) がみられる。しかし、動物実験ではフレイルに配慮したエンドポイントの設定はまだ一般的ではない。例えば、レスベラトロールのような物質の動物寿命に対する効果を検討する実験として投与群と対照群の動物寿命の比較が想定される。そのような実験において老齢動物の急死は、研究者の立場からは貴重なサンプルを失す、また動物にとっては臨死期の苦痛を被るリスクとなる。もし、個々の老齢動物の死を事前に把握し安楽死処置を行うことができれば、貴重なサンプルを失わずに済むし、臨死期の苦痛に遭わせることも無くなり、研究者にも実験動物にもメリットとなる。

では、実験動物のフレイルは

どのように評価すればよいのだろうか。やはり、ヒトのフレイルの評価が引き合いに出され、“Frail phenotype”、“Frailty index”、“Clinical frailty index”及び“Physiologic frailty index”の4つの方法が紹介されている。フレイルを評価するには運動能力を調べることも1つの方法だが、運動負荷によるストレスも同時に発生するので結果に少なからず影響する。多くのパラメーターを用いれば、より正確にフレイルを評価できるかもしれないが、実験動物に当てはめるにはやはり簡便であることも必要である。それで、著者は体重と体温、またこれら両者を乗じた数値に注目した。これらの数値をy軸に、動物の死までの期間 (週) をx軸にして、AKRマウスの寿命に関するデータをグラフ化すると、死の直前の3週間の体重と体温の数値は急激に低下し、この両者を乗じた数値はより明白に減少した。C57BL/6JマウスやBALB/cByJマウスの場合、これらの指標の臨死期の減少幅はAKRマウスよりも小さいものの、同様に死の3週間前から急に減少した。実際に老齢ICRマウスにこの基準を適用し、安楽死処置を実施するフィージビリティスタディを行ってみると、自然死とほぼ同等の生存曲線が得られたと報告されている。

体重を減らすようにと保健指導されているわが身だが、肉体を構成している細胞 (脂肪も含めて) に今日ほど愛おしさを感じたことはない。

わたし流 環境エンリッチメントの考え方

(株) アニメック 富田 久志

はじめに

2014年LABIO21 NO.59に掲載させて頂いて早5年になります。縁あって再び執筆する機会をあたえて頂くことになりました。内容は決して濃いものではございませんが、お読み頂ければ幸いです。

弊社が輸入販売しているエンリッチメント商品は米国Bio-Serv社のものです。Bio-Serv社とは約20年のお付き合いで担当者もすでに3人目となります。エンリッチメントデバイス、エンリッチメントトリーツなどのDiet飼料も取扱いしております。飼料につきましては不慣れたため輸入通関手続きに時間を要し、お客様にご迷惑をおかけする事も多々ございましたが、今では手際よくすすめることが出来ております。今回は新商品のご案内とエンリッチメント環境の考え方を私流にご紹介致します。

ハズバンドリートレーニング (受診動作訓練) とエンリッチメント

動物園などではよく知られているハズバンドリートレーニングですが、このトレーニングを研究用動物で行うことによりエンリッチメント効果が期待できると思っております。特にイヌ、サル、ブタの飼育に効果的ではない

でしょうか。投与、体重測定、検査などをおこなう際、暴れる、噛みつくなどが懸念されます。ゆえに保定、固定、挾体を確実にして手技を行います。そのような対応は動物も人もストレスを感じることとなり、場合によっては双方がケガをしたりすることも考えられます。研究用動物はストレスの少ない状態でなければ正確なデータを得ることは出来ません。ハズバンドリートレーニングを試してみたいかでしょうか？飼育室に入るときドアをノックしてから入室する話を聞いたことがあります。いきなりドアを開けると動物は一時的にパニック状態に陥り、ウサギなどは腰を抜かすこともあるそうです。ドアをノックすることにより、今からドアが開くよ、人が入るよ、のサインにもなります。毎日繰り返すことにより動物も学習しドアが開いても大騒ぎしなくなります。これもハズバンドリートレーニング効果ではないでしょうか？ハズバンドリートレーニングにはおやつなどのご褒美は欠かせません。サルのご褒美はグミやピーナツバター、フルーツ味のお菓子、ブタは好物のトリュフ、トウモロコシ、サツマイモなどを与えることにより少しずつ覚えるでしょう。採血や投与などを動物たちに知

らせ、終わったらご褒美がもらえることを覚えてもらい狭体装置などは極力使用しないようにする。これが人fine&動物fineではないでしょうか？

下記はBio-Serv社製サル用トリーツです。ご褒美に良いかも知れません。



Fruity Bites



Veggie-Bites



Supreme Mini-Treats

環境エンリッチメントには グループ飼育が欠かせない

動物の単独飼育はストレスの原因になるようです。したがって複数飼育が望ましいのですが、どうしても単独飼育でなければ目的の試験が出来ない場合などはグループ飼育を一部プログラムに加える。単独飼育をする場合

はケージ内にエンリッチメントデバイスを用意するなどの工夫が必要です。マウスには齧る、のぼる、隠れるが可能なアイテムを、サルにはモンキーシャインミラー、コングや毛繕いが出来るグルーミングボードがあれば少しは気がまぎれるかも知れません。ご存じの通りグループ飼育は不仲な相手は避けるべきです。また、途中で不仲になってしまうケースもあり観察は欠かせません。下記はグループハウジングが出来ないときなどに使用するサル用 Fleece Grooming Board です。



Fleece Grooming Board

エンリッチメント度をはかるモノサシ

実験動物へ環境エンリッチメントプログラムを進めるとき、必ずエビデンスを求められます。しかしそれらは多く公開されておりません。お客様からそのような資料を求められますが、なかなか満足のゆく対応はできておりません。今後は多方面から知恵をお借りして環境エンリッチメントが実験動物に有効な結果をもたらすことをより鮮明に出来たらと考えております。エンリッチメントプログラムのなかでアニマルケアは重要であり、試験の精度に影響します。精度の高いアニマルケアは精度の高い試験結果を生み出すと考えております。その実態を表面化し共有することで、より良い環境をより広く構築

してゆけるのではないのでしょうか？

「飼育環境のエンリッチメントとは、動物福祉の観点から、動物の“行動や生態”を尊重し、“心”を豊かにすることである」と説明されております。

具体的には、

- 1) 食事に時間をかける(野性のペースで食事をする)
- 2) 自然な環境(自然な行動がとれる)
- 3) 本来の生態を大事にする(群(むれ)で飼育すると繁殖率が向上する、など)

さて、1)～3)の状態を構築したとして、何でエンリッチメント度をはかればよいのでしょうか？血液検査、摂餌摂水量、体重変化などの報告はよく知られておりますが、生態観察レポートなどはあまり聞いたことがありません。動物の顔を見る、目を見る、生き生きしている、元気がない、楽しそうなど、様々な様子を観察ボードに書き込み日々の様子をデータ化することも有りではないかと思えます。

問い「ブタがキーキーなくのは何で？」 答、「怒っているから」???お互いのコミュニケーションをとるためだそうです。動物の行動について誤った理解や知らないことがいっぱいです。専門分野の方のご意見を衆知し正しい理解を深めたいものです。

新商品のご案内

36ページの写真は最近発売された商品です。欧州ではエンリッチメントデバイスのデザインコンテストがあるようです。詳細はわかりませんが、米国器材メーカーさんからの情報でした。日本

国内でも研究者、ケア担当者や器材業者からのアイデアで世界に通用する日本製エンリッチメントデバイスが発売されることを期待しております。

アニメックの商品デリバリー

お客様から注文を頂いた商品をメーカーに発注します。商品が入荷したら開梱し中身を検査します。動物が直接接触れるものですから、入念にチェックし不良品は手を加えます。Certificate of analysisが付いているものは出荷時荷物に添付致します。貴重な研究用動物に使うものですから、右から左への商売は避けなければならないと考え、日々取り組んでおります。

おわりに

実験動物の環境エンリッチメントは飼育環境全体を豊かにし、アメニティー空間を創造するものでなければなりません。飼育室、ハウジング、アニマルケアなどトータルで構築することが望まれます。また、エンリッチメントデバイスは転がす、探す、噛む、齧る、登る、ぶら下がる、隠れる、寝る、巣作り、退避出来る、運動が出来るなどです。まだ存在しないアイテムで、こんな物があつたら良いのではとお思いでしたら是非お知らせ下さい。今後もエンリッチメントに全力で取り組んで参ります。

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)



Bio-Serv Nylon Bone



Mouse Swing, Single



Mouse Swing, Double



Dental Star, Purple



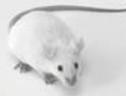
BusyBuddy Footballs



Lucky Clover Chew



Ultimate Turf Swine Scratcher



貴重なデータを保持した実験動物を
安全・確実・清潔に全国へお届けします。

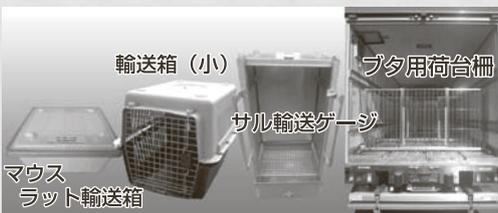
▶ お客様の多彩なニーズにお応えできる車両をご用意

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 1 t 保冷車 (空調車) 9 台 | 4 t 保冷車エアサス (空調車) 1 台 |
| 2 t 保冷車 (うち空調車 3 台) 4 台 | 4 t 保冷車エアサス PG (空調車) 2 台 |
| 3 t 保冷車 PG (空調車) 3 台 | 4 t 保冷車 (温調車) 1 台 |
| | 4 t 保冷車 (空調車) 2 台 |



カーテン・フィルタ・ネズミ返し

積載室の温度管理や虫を防ぐためのカーテン、大気中の砂・ほこり・カビ・菌等の不純物を防ぐためのフィルタ、積載室の動物（遺伝子改変動物）の逃亡防止のためにネズミ返しの設置をしています。



マウス
ラット輸送箱

輸送箱 (小)

サル輸送ケージ

ブタ用荷台柵

マウス・ラット輸送箱
滅菌した輸送箱を事前にお届け致します。

サル輸送ケージ
特定外来生物の飼養等の許可を受けているケージをご用意しております。

ブタ用荷台柵
ケージに入らないブタ・遺伝子改変ブタにご対応致します。



最大 1 億円の車両保険

保冷装置、温度調節機などの破損、故障の際に運送中のものが壊れたり、死んでしまった場合は補償になります。
万が一動物輸送中に冷蔵機が故障した場合の対処は菱重コールドチェーンの全国のロードサービスで 24 時間 365 日対応します。

Kuzuu Vector Science Inc.
~Sicuis imperium transportation of ago bestia pro medical~
有限会社葛生運送 メディカルバイオ・アニマル輸送部

千葉県成田市新田 280-1
TEL 0476-73-2403
FAX 0476-73-2419

葛生運送

<http://www.kuzuu.transport.com>
info@kuzuu.transport.com

実験動物産業に貢献した人々(28)

平澤 和男

HIRASAWA Kazuo (1948 ~)

1948年長野県伊那市に生まれる。1976年北山ラベス株式会社へ入社し伊那研究所に勤務する。

当時の実験動物用ウサギは農家の副業で繁殖飼育されたコンベンショナルウサギを集荷し固型飼料への順化を行い販売していた。実際に取り組んでみると飼料代がかさむ割には順化の効果が上がらず、また死亡する動物もあり実験動物としての限界を感じ自社生産を開始した。

コンベンショナルウサギの生産場としてスタートした長野県伊那市にある伊那研究所であったが、まもなくして種親など全てのウサギがパスツレラ症に感染し繁殖成績が低下するなどの障害が起き生産施設は全動物が汚染された。

この汚染をきっかけに、コンベンショナル動物の生産にみきりをつけ、また実験動物の将来を見据えてSPF化に着手した。

SPFウサギの作出は当時の田辺製薬株式会社の協力を得ることができ共同開発の形で進められた。開発に参加した主要なメンバーは平澤和男氏と当時の伊

那研究所所長の中川博司氏（現株式会社イナリサーチ会長）、田辺製薬株式会社（故）原邦男氏の3名であった。

SPF化の手順は、まずコンベンショナルの種母ウサギを交配し妊娠29日に帝王切開して得られた仔ウサギをアイソレーター内にて、前もって出産したウサギより搾乳したウサギ乳を低温殺菌して人工哺育により育てた。

このようにして育てられたSPFウサギは順調に育成し、バリアシステム室内での種親となりKbl:JWのクローズド・コロニーを形成することが出来た。

その後、伊那研究所所長に就任し繁殖生産されたSPFウサギを使用して受託試験（生殖毒性試験）を行った。SPFウサギの販売は当時の顧客先がまだコンベンショナルウサギを飼育する施設がほとんどであり、なかなか販売に直結しなかったが、自社で作成したノーマルデータ及びコンベンショナル施設の消毒方法のマニュアルなどを作成し、自ら販売活動を通じて顧客様に使用して頂く努力を積み重ね販

売数の増加を促進した。

1983年GLPが施行されるとSPFウサギの要求が高まり、新しいSPFウサギ生産施設を建設して増産体制を整えた。その後1985年箕輪生産場を1991年に伊那生産場を建設してSPFウサギ供給の拠点作りに尽力した。また将来を見据えて抗体作成や受託免疫、細胞培養等の受託業務にも取り組み伊那バイオセンターを開設した。

1991年北山ラベス株式会社の取締役就任、2005年取締役社長に2012年取締役会長就任した後、2013年退職されて現在は伊那市でお元気に生活されています。

（伊藤 邦次 記）



老化促進モデルマウス (SAM) 学会の活動

老化促進モデルマウス (SAM) 学会 会長
京都光華女子大学 健康科学部長
細川 昌則

老化促進モデルマウス (SAM) 学会は、老化促進モデルマウス (Senescence-accelerated Mouse ; SAM系統マウス) を利用した研究を通して、基礎老化学研究ならびに老年医学研究の進歩発展に寄与することを目的として活動しています。SAM系統マウスは、老化過程が促進し、学習・記憶障害や難聴などヒトの老年性疾患と同様の形質を、比較的若い時から重度に発現するSAMP系統群と、それらの老化形質の発現が遅く、軽度であるSAMR系統群からなる関連近交系マウスです。SAMP系統群が比較的系統特異的に全身諸臓器に自然発症する老化形質は、ヒトの老化依存性病態 (Age-dependent disorders ; 加齢に伴う退行変性) と同じと考えられています。

本学会の前身は、京都大学胸部疾患研究所竹田俊男教授らにより、1984年に設立された老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会で、2017年に学会組織に移行しました。本学会の活動は、①SAM系統マウスの系統管理と研究者への分与、②SAM系統マウスを利用して行われる基礎老化研究ならびにヒトの老年性疾患の基礎研究を推進することに大別されます。①に関する活動として、日本エスエルシー株式会社の協力を得て、2002年よりSPF条件下で飼育されたSAMP群4系統 (SAMP1/KaSlc, SAMP6/TaSlc, SAMP8/TaSlc, SAMP10/TaSlc) とSAMR群1系統 (SAMR1TA/Slc) の生産と研究者への分与を行っています。加齢とともに変動が大きくなる形質を研究対象とする老化研究においては、マウスの系統管理をしっかり続け、遺伝的背景の変化が無く、安定して老化形質を発現する均一なマウスを、安定して研究者に供給することが必須であると考えられるためです。このため、日本エスエルシ

一株式会社において、各系統の遺伝的背景の定期的確認のみならず、各系統に特徴的な老化形質の発現について、維持及び生産集団で定期的に確認しています。

上記②に関係した活動として、毎年1回の学術大会の開催、プロシーディングの発行、ホームページの運営、SAM系統マウスを用いた研究をまとめた書籍の発刊などを行っています。学術大会は、1984年以降33回に及びます。この他、2回の国際会議ならびに国際シンポジウムや国際研修を行ってきました。本学会には、SAM系統マウスを用いて老化、老年性疾患に関わる研究を進めている研究者や企業が会員として参加しており、その分野は基礎医学・臨床医学・薬学・栄養学・神経科学・老化学など幅広い分野に及びます。お互いの研究成果を持ちより情報交換を行う学術大会では、SAMP10、SAMP8系マウスが示す学習・記憶障害の分子病態の解明や、薬学・栄養学的な病態への介入をはじめとして、幅広い分野から研究成果が公表されています。本学会は非常に学際的ですが、SAM系統マウスを実験材料に用いる共通点があるため、お互いの研究が理解しやすく、活発な討論が行われています。一般演題に加え、各研究者の研究に資する特別講演、教育講演、シンポジウムが行われています。また、SAM系統マウスの寿命などの基本形質や、飼育、研究遂行上の課題や解決策を会員が共有できる「はじめてのSAM」セッションも設けられています。

このような学会活動の中から生み出される情報はホームページ (<http://www.samrc.jp/>) で発信しています。現在内容を充実させるためにリニューアル作業を進めています。是非御覧いただけましたら幸いです。

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」の活動について

京都大学大学院 医学研究科附属動物実験施設
守田 昂太郎

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat)は、我が国において戦略的に整備することが重要な生物資源について、体系的な「収集・保存・提供」などを行うため、2002年に発足されたプロジェクトのひとつです。京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設はNBRP-Ratの代表機関として、ライフサイエンス分野の研究に広く用いられるラットリソースをSPF区域で厳密に管理し、今日までに量・質ともに世界最大・最高水準のラットリソースセンターに成長しました。2018年度末時では、870を超える様々な系統が国内外から寄託され、生体または凍結精子・胚で保存をしております。また、バックアップとして凍結精子・胚を分担機関の理研BRCでも保存し、不測の事態に備えております。現在、寄託された系統のうち、提供可能な約760系統のラットの特性情報は全てNBRP-Ratのウェブサイトで公開されており、研究目的に合ったラットを検索して入手することが可能です。現在までに、約1350件の依頼を頂き、生体、凍結精子・胚、臓器、DNAなどで提供を行ってきました。

提供した系統の中でも、様々な研究で利用可能なGFPやDsRedなどの蛍光レポーター遺伝子を発現するトランスジェニックラットは人気系統として例年よく提供をしております。近年では、ゲノム編集技術が進歩し、ラットでも遺伝子のノックアウト・ノックインが可能になってからは、ゲノム編集ラットの寄託が増加し、需要も高まってきています。現在、提供依頼が急増しているのが*Il2rg*遺伝子を欠損させた重症免疫不全(SCID)ラットです。ラットはマウスよりも大きく、外科的な処置が比較的容易にできる利点があるため、ヒトの細胞や組織を移植するのにSCIDラットは非常に適した実験動物であり、今後のトランスレーショナルリサーチや再生



医療の研究を加速させることが大いに期待されます。SCIDラットに関しては、感染症を防ぐため、分担機関の大阪大学で維持・提供をしております。また、神経の興奮性を光刺激で制御できるチャンネルロドプシン発現ラットもよく提供しております。ラットは神経科学の研究に古くから汎用されてきましたが、光遺伝学の新しい技術を用いることで、従来の神経科学研究をより発展させることが期待されます。

NBRP-Ratでは、ラットリソースの収集・保存・提供の事業に加え、日本のラットコミュニティーを活性化するために、2008年から「ラットリソースリサーチ研究会」を毎年1～3月頃に京都大学で開催しております。この研究会は情報交換の場として、様々なラット研究者に最新のラット研究についての発表を行っていただいております。また、NBRP-Ratのウェブサイトでは、SSLPマーカーを用いた179系統の近交系における遺伝子多型率を比較解析できる遺伝子型チャートツールや、病態に関与する19の変異を対象とした155系統の近交系における遺伝子多型のデータの公開など、有益な情報発信を行い、ラット研究の活性化を促しています。今後も更なるラット研究の活性化を通して、ライフサイエンスの発展に貢献したいと考えております。NBRP-Ratに興味を持たれましたら、是非お問い合わせをお願いします。

NBRP-Ratのウェブサイト：

<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/Default.jp.aspx>

SCIDラットのウェブサイト：

<http://www2.med.osaka-u.ac.jp/gerdc/srpo/index.html>

お問い合わせ：nbrprat@anim.med.kyoto-u.ac.jp

特例認定校出身の実験動物技術者紹介 (3)

特例認定校卒業生として

清水 若葉

私の母校である群馬県立勢多農林高等学校は明治41年4月15日に開校し、『明るく 真面目に考え 雄雄しく働け』を校訓に、累計20,000人の卒業生を輩出している今年で開校111年目を迎える歴史ある農業高校です。6科12コースに分かれており、私は動物科学科 応用動物コースに所属していました。

3年を通して農業とそれぞれの学科に割り振られている科目を重点的に学び、実習や実技で実際に体験することで、卒業後直ぐに就農でき現場で動ける即戦力を育成しています。地域に向けての活動としては、定期的な開催される農作物や卵、花の苗販売会の他

アニマルセラピーを目的としたふれあい会の開催、施設への訪問があります。学校内では、農業クラブと呼ばれるクラブに所属しそこで研究や動物の飼育、作品制作等様々な活動ができます。私の所属していた学科にある実験動物班では、地元で作られている桑茶による糖の吸収抑制の研究が行われていました。

平成26年には社会の変化や産業の動向等に対応した高度な知識・技能を身に付け、社会の第一線で活躍できる専門的職業人

を育成することを目的とし、先進的な卓越した取組を行う専門高校を指定して研究開発を行うSPH（スペシャル・プロフェッショナル・ハイスクール）事業を取り入れ始めました。農業の将来を担う人材育成を目標に、学習指導法や地域連携、キャリア教育の3点を中心として関係機関等とも一層連携を図りながら、全校一丸となって推進しています。

動物科学科 応用動物コースではマウスやラットなどの実験動物の飼育、繁殖に関する基礎知識や技術を学べる他、動物の身体の構造、各臓器の働きやイヌのトリミング、愛玩動物の取り扱い等、実習を交えて学ぶことができました。実験動物に関する授業では、実際に実験動物の飼育管理に従事していた方の指導の下3年を通して実験動物の歴史、飼育形態、系統、解剖学的な生態に加え、飼育実習を受講することができます。

1年目は実験動物の歴史や保護活動、法律、実験動物の内臓の構造と働き、習性、遺伝について総論的に学び、2年目はマウスやラット、モルモット等それぞれの動物の特徴と系統、飼育管理や必要な器材、雌雄判別、繁

殖とどのように保定して実験の処置をするのかを学んできました。座学だけでなく、学校が所有している農場にある実験動物を飼育する棟でマウスのケージ交換や給餌、飼育準備等の日常的な作業を、実習を交えながら学ぶことができます。3年目には資格取得のため講師の方の指導の下、マウスの保定や皮下投与、腹腔内投与の実技講習を受講し実験動物2級技術者の資格を目指してきました。

現在ではラットやマウスの観察、器材の交換、補充を始め飼育室や飼育区域、器材の消毒、飼育区域の点検や運営等、日々の業務をGLP基準に沿って行っております。動物の飼育管理だけでなく、投与研修終了後、実際の試験で試薬を投与し、試験に供試中の動物の詳細観察を行うこともありました。

勢多農林高校は群馬県唯一の特例認定校です。実験動物技術者取得を目指したい方、実験動物に関する基礎的な知識を得たい方は勿論のこと、3年を通して農業や畜産、動物愛護についても学べるので将来の可能性を広げられる農業高校だと私は思っています。

特例認定校出身の技術者として

— サル類のプロフェッショナルを目指して —

一般社団法人予防衛生協会 研究支援開発部 研究支援1課

中野 望



私は日動協の特例認定校である群馬県立勢多農林高等学校出身です。在学中に実験動物2級技術者を取得し、現在はサル一筋の1級技術者として従事しています。

動物科学科には応用動物と資源動物の2コースがあり、所属していた応用動物コースではマウスやラットなどの小動物の飼育・管理や繁殖に関する知識・技術、犬のトリミング技術や生活・健康への活用について学習します。高校へ進学する際、「動物科学科って面白そう」という興味だけで進学を決めたため、当時はやりたい事が決まっていませんでした。

獣医師である先生からマウスの技術を学ぶうちに実験動物に興味を持つようになり、色々な実験動物の中にサルが含まれる事を知りました。自分の中でやってみたいという思いが大きくなり、予防衛生協会の門を叩き実験用サルの世界に飛び込みました。予防衛生協会では、実験用サル類の繁殖育成とこれらのサル類の健康管理や諸検査、各種医科学研究に対する研究支援業務を実施しています。

入社後まずカニクイザルの繁殖施設に配属され、そこで健康観察を始めとした飼育管理から、体重測定、採血、エコーによる妊娠診断、分娩処理、人工保育や、時には体調不良のサルの治療等の作業を研修し、サルの基礎を2年間学んだ後に医科学実験施設への配属になり、そこで

は扱うサル種も増え、様々な採材や投与、レントゲン、MRI撮像、手術・解剖補助、行動実験等の研究支援業務を経験しました。繁殖施設のルーチン化した作業とは違い、研究支援業務では研究者の研究課題によって様々な実験を行います。その事が魅力であり、研究支援をやりたいと強く認識しました。

そこから現在に至るまで8年ほど感染症実験施設（ABSL2、3）での飼育管理、研究支援を担当しています。サル類は人獣共通感染症の観点から一般エリアでも个人防护具の着用が重要であるのはもちろんの事、感染症エリアではウイルスや細菌等の病原体を取扱うためさらに重装備になり、作業一つをとっても細心の注意を払わなければいけません。汚染された場所の区別の意識も重要です。一般的な消毒では不活化できない病原体もありますので、汚染された場所を安易に触らない事や、触った場合でも、その手でクリーンな場所を触って汚染を広げない事。これは手術の際の無菌操作とも通じていると思います。また感染動物の実験支援は必ず2名以上で行いますが、相手も自分も危険に晒さないために、しっかりとコミュニケーションをとりながら作業する事が大切です。

ABSL3での行動実験も担当しています。感染実験では発症を確認した時点で投薬開始となる実験もありますので、発症の時期を見

極めることは非常に重要です。そのサインは普段の飼育管理よりも行動実験中に観察されやすいので、小さな違和感も見逃せません。特にサル類は表情もあり個性が豊かですので、普段からのその個体毎の癖や特徴をしっかりと把握しておかなければなりません。

昨年、行動実験データ解析のため某大学の獣医学部に伺う機会がありました。講義にも参加させて頂き、そこで「VPP（Veterinary Para-Professional：獣医関連専門家。獣医事に精通し獣医師と連携できる実践的な能力を有する人材）」として紹介されました。私自身がそれに当たるかどうかはわかりませんが、信頼して下さる先生方のために全力で業務にあたり、高い意識、技術力を持って対応できるVPPであるように精進しようと思います。確たる信念があったわけではなく持ち前の好奇心だけでこの世界に入りましたが、現在では非常にやりがいを感じています。

最後に、予防衛生協会ではサル類の取扱い技術講習会を開催しており、実験用サルのバイオセーフティの講義とともに、一緒に写真に写っているリアル君を使い安全かつ実践的な技術を習得頂けます。興味のある方はぜひご参加下さい。

日本実験動物学会の動き

2020年度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

令和2年度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。学会ホームページに推薦受付 (<https://www.jalas.jp/prize/suisen.html>)、推薦募集要領及び応募様式 (<https://www.jalas.jp/prize/suisenboshu.html>)、表彰規程 (<https://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程に従いご応募下さい。

ご不明な点は事務局 (Tel: 03-3814-8276、FAX: 03-3814-3990、E-mail: JDK06323@nifty.com) までお問い合わせ下さい。

【受付期間】2019年7月1日(月)～2019年9月30日(月) 必着

【書類の提出先】応募書類は簡易書留として下記へご送付ください。
〒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

第12回実験動物管理者等研修会の開催

日時：2019年9月4日(水) 13:00～18:00
9月5日(木) 9:00～16:20

会場：東京大学農学部3号館4階会議室
〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1 東京大学農学部内
後援：環境省、厚生労働省、農林水産省、文部科学省(予定)
プログラムや参加方法等は本学会のホームページ (<https://www.jalas.jp/index.html>) をご参照ください。

第8回実験動物科学シンポジウムの開催

テーマ：動物モデルを用いた感染症研究
日時：2019年10月11日(金) 13:00～
会場：東京大学農学部弥生講堂

〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1 東京大学農学部内
プログラムや参加方法等は本学会のホームページ (<https://www.jalas.jp/index.html>) をご参照ください。

第13回実験動物管理者等研修会の開催

日時：2020年2月26日(水) 13:00～18:00
2月27日(木) 9:00～16:20

会場：東京大学農学部3号館4階会議室
〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1 東京大学農学部内
後援：環境省、厚生労働省、農林水産省、文部科学省(予定)
プログラムや参加方法等は本学会のホームページ (<https://www.jalas.jp/index.html>) をご参照ください。

第67回日本実験動物学会総会の開催

テーマ：健康長寿を支える実験動物
日時：2020年5月23日(土)～25日(月)
会場：大阪府立国際会議場(グランキューブ大阪)
〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島5丁目3-51
大会長：塩谷恭子(国立循環器病研究センター研究所)

日本実験動物協同組合の動き

2019年5月25日開催の第47期通常総会にて、第48期・第49期の役員(理事・監事)が選出され、下記の通り三役が決定されました。8年間にわたって理事長を務めた外尾理事長が退任し新理事長には高木理事が、常務理事には斎藤理事が就任しました。

理事長	高木 博隆	留任	日本エスエルシー(株)
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	斎藤 敏樹	留任	日生研(株)
理事	安部 寿幸	新任	(一財)動物繁殖研究所
	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
	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)

理事	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	留任	(株)フナバシファーム
	中島 太	留任	日本クリア(株)
	星野 雅行	留任	(株)星野試験動物飼育所
監事	山崎 章弘	留任	オリエンタル酵母工業(株)
	日柳 聖美	留任	(株)日本医科学動物資材研究所
	中川 博之	新任	九動(株)
	林 健三	留任	(株)シントー工業

総会では役員改選以外に、第47期事業報告書・決算書の承認、第48期事業計画・収支予算案の承認等が滞りなく行われました。

47期の動きとして、年3回の組合員向け研修会の実施、「続実験動物のトラブルQ&A - 飼育管理の現場で困ったときはこの一冊」の(一社)日本実験動物技術者協会との共同出版、実験動物福祉委員会による希望する組合員に対しての適切な管理・運営が実施されているかの検証調査、出資金の取り扱いの検討等を行いました。

48期は研修会の開催や前期でできなかった青表紙電子版更新に加え、昨今の実験動物販売量の減少を踏まえた新たな業務展開のヒントとなるような情報提供についても積極的に進めていくことも検討しています。

今後も日本実験動物協同組合の活動に対して変わらぬご支援をよろしくお願い申し上げます。

日本実験動物技術者協会の動き

第53回一般社団法人日本実験動物技術者協会総会のご案内

第53回日本実験動物技術者協会総会 in 松山

会 期：2019年10月24日(木)～26日(土)
 会 場：松山市総合コミュニティセンター(愛媛県松山市湊町7-5)
 大会テーマ：「伝えたい技術・伝えるための技術～世代を超え、稔(み)のりゆく未来につなぐ～」
 大会長：矢田 範夫(岡山大学自然生命科学研究支援センター)
 実行委員長：柳原 裕太(愛媛大学学術支援センター)
 事務局長：三上 崇徳(川崎医科大学中央研究部中央研究センター)

大会事務局：川崎医科大学・中央研究部 中央研究センター
 〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
 TEL：086-462-1111(内線)29622、
 FAX：086-462-1199(担当：三上宛)

大会HP：<http://www.convention-w.jp/jaeat2019/>
 e-mail：jaeat2019@med.kawasaki-m.ac.jp
 参加登録：2019年4月12日(金)～8月9日(金)(予定)
 演題登録：2019年4月12日(金)～5月31日(金)(予定)
 詳細は、第53回大会ホームページ(<http://www.convention-w.jp/jaeat2019/>)を参照下さい。

関東支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
動物実験基本手技実技講習会	2019年8月8日(木)～10日(土)	慶應義塾大学(新宿区)	マウス、ラットの基本的な取扱いと基本手技
微生物統御実技講習会	2019年11月1日(金)～2日(土)	実験動物中央研究所(川崎市)	微生物検査、微生物クリーニング等の学座と実技講習
中動物部会実技講習会:イヌの取り扱いと実験手技基礎	2019年11月8日(金)～9日(土)	慶應義塾大学(新宿区)	イヌを用いた基本的な取扱いと採血、投与などの手技、手術体験
REG部会講演会	2019年11月16日(土)	慶應義塾大学(新宿区)	生殖工学・発生工学の話題を企画中
動物実験福祉部会講演会	2020年2月開催予定	関東近辺	動物実験福祉の話題を企画中
H31年度関東支部総会第45回懇話会	2020年2月29日(土)	川崎市産業振興会館(川崎市)	中動物部会共催の講演会と、動物福祉に関する話題を企画中

詳細は関東支部ホームページ(<http://www.jaeat-kanto.jp/>)を参照ください。

東海北陸支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
基本的動物実験手技(第12回)	2019年7月20日(土)～21日(日)	藤田医科大学(愛知県豊明市)	基本的な技術の習得・向上を中心とし、動物実験における技術者の倫理観、心構えなど、日常の業務にすぐに応用できる内容
実験動物実技講習会	2019年11月初旬頃	藤田医科大学(愛知県豊明市)	2級試験対策を中心とした講習会

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

関西支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
2019年度マウス・ラット上級技術講習会	2019年7月27日(土)～28日(日)	岡山大学(岡山市)	実験動物一級技術者レベルのマウス、ラット実技講習
関西実験動物研究会との合同研究会	2019年9月上旬開催予定	大阪大学(大阪府吹田市・予定)	4回目となる合同研究会を、今年も計画しています
2019年度ウサギ・モルモット上級技術講習会	2019年9月下旬開催予定	大阪府立大学りんくうキャンパス(大阪府泉佐野市・予定)	実験動物一級技術者レベルのウサギ、モルモット実技講習
関西支部・東海北陸支部合同大会	2019年度中に開催予定	未定	関西支部が主幹支部として、企画を鋭意検討中

詳細は関西支部ホームページ(<http://www.jaeat-kansai.org/>)を参照ください。

九州支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
第24回九州地区実験動物技術研修会	2019年8月31日(土)～9月1日(日)	熊本保健科学大学(熊本県熊本市)	実験動物に関する講義およびマウス・ラット等を用いた基礎技術研修を行う。
第39回日本実験動物技術者協会九州支部研究発表会	2019年11月16日(土)～17日(日)	久留米大学医学部(福岡県久留米市)	特別講演(本部共催)および一般講演(日常業務の最前線を含む)等の講演会を行う。第37回九州実験動物研究会との合同開催の予定。

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35回定時総会

本協会は令和元年6月20日に第35回定時総会を、東宝土地高橋ビルにおいて開催し、平成30年度決算承認及び役員補欠選任が行われた。貸借対照表及び役員名簿はホームページに掲載する。

また、総会において、永年にわたり理事及び監事として協会に貢献された橋本正晴氏及び柴田美佐男氏に協会会長功労賞を贈呈した。



2. 委員会等活動状況

行事	開催日	備考
第1回モニタリング技術委員会	4.11	微生物モニタリング技術研修会について他
監事会	5.27	平成30年度事業、収支決算の監査
第72回理事会	6.5	平成30年度事業報告他
第1回実験動物福祉調査・評価委員会	6.19	平成31年度福祉認証事業他
第1回実験動物利用計画審査委員会	6.19	「日常の管理」研修会の計画他
第35回定時総会	6.20	平成30年度収支決算、事業報告他
「日常の管理」研修会	6.22	日本獣医生命科学大学
実験動物技術指導員の面接審査及び実験動物技術指導員認定小委員会	6.25	協会会議室
第1回情報委員会	6.26	LABIO21 No.78の企画

3. 行事予定

行事	開催日	備考
微生物モニタリング技術研修会	7.12～13	(公社) 実験動物中央研究所
実験動物2級技術者学科試験	8.4	全国の各所
通信教育スクーリング(東京、京都)	8.24～25	日本獣医生命科学大学、京都大学
実験動物基本実技研修会(2級及び1級水準)*	8.24～25	日本獣医生命科学大学
実験動物高度技術者研修会(白河研修会)	9.9～13	(独) 家畜改良センター研修所
実験動物1級技術者学科試験	9.14	白河、東京、大阪 他
サル類実技研修会	11.9	日本獣医生命科学大学
ウサギ及びブタ実技研修会	11.9～10	日本獣医生命科学大学
実験動物2級技術者実技試験	11.23	日本獣医生命科学大学、京都大学
実験動物1級技術者実技試験	11.24	日本獣医生命科学大学、京都大学
教育セミナーフォーラム2020(東京)	3.7	タワーホール船堀小ホール
第15回実験動物技術指導員研修会	3.8	日本獣医生命科学大学
教育セミナーフォーラム2020(京都)	3.14	京都府立医科大学図書館ホール

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

4. 平成30年度実験動物生産施設等福祉認証事業の概要報告

平成30年度の実験動物生産施設等福祉認証事業に係る福祉認証調査は、8機関、12施設について行った。そのうち更新のための調査が10施設、新規調査が2施設であった。その結果、平成31年3月末の時点でいずれも認証「可」となった。よって、当協会において現時点での認証施設数は計40施設（平成28年度認証施設15施設、平成29年度認証13施設、平成30年度認証12施設）となった。平成30年度の認証施設のうち、公表を希望された施設を下表に示す。

なお、平成31年度については、事業内容としてはほぼ前年度と同様の予定で計画し、7月から調査を開始している。

平成30年度実験動物生産施設等福祉認証 施設一覧

機関名	施設名	機関名	施設名
北山ラベス (株)	本郷ファーム	九動 (株)	鳥栖技術センター
日本エスエルシー (株)	湖東本社	九動 (株)	L2
日本エスエルシー (株)	バイオテクニカルセンター	日本チャールス・リバー (株)	筑波飼育センター
北山ラベス (株)	成田バイオセンター	日生研 (株)	実験動物部
日本クレア (株)	技術部富士宮技術サービスセンター	(株) 明治	研究本部内動物施設
日本クレア (株)	富士山生育場		

5. 関連団体行事

◆ 第7回日本先進医工学ブタ研究会

日 時：2019年10月18日 (金) 午後～19日 (土) 正午 (予定)
場 所：岡山理科大学今治キャンパス大講義棟 (今治市)
世話人：大和田一雄 (岡山理科大学獣医学部)
詳 細：http://ikougakubuta.sakura.ne.jp/index.html

◆ 第53回日本実験動物技術者協会総会 in 松山

日 時：2019年10月24日 (木)～26日 (土)
場 所：松山市総合コミュニティセンター (松山市)
大会長：矢田範夫 (岡山大学自然生命科学研究支援センター)
詳 細：http://www.convention-w.jp/jaeat2019/gree.html

6. 海外行事

◆ AALAS National Meeting

日 時：2019年10月13日～17日
場 所：Denver, CO
詳細：https://www.aalas.org/national-meeting



本年4月1日、新しい元号が発表された。号外がまかれ、テレビのワイドショーは朝から晩まで、新元号にまつわる話題を流し続けている。1300年前の万葉集に依拠しているとのことだ。1300年前の梅の花がほころぶ早春は、気持ちのよい時期だったらいい。では梅の花が開花し、皆が清々しく感じられる早春を今から1300年後も期待できるのだろうか。3月30日付のAFPBB Newsによれば3月のアラスカの気温は例年の5月並みで、ベーリング海の海氷が、記録を開始した1850年以降で最少となっているようだ。去年は日本でも台風が東から西に進むといった前代未聞の現象が観察され話題になった。世界中で異常気象が進行している。この背景に地球の温暖化があることは疑いない。先にA氏が本誌で紹介した「小さな地球の大きな世界」によれば、プラネタリーバウンダリーの範囲内での人類活動であれば、破滅へのシナリオは覆すことができるそうだ。9の重要なプラネタリーバウンダリーのうち、気候変動は待ったなしの対応が求められている。地球のCO₂は森林と土壌の吸収によって調整されてきたが、近年の気候変動のもたらす干ばつや、熱帯林の伐採により、森林や土壌のCO₂貯蔵庫としての働きが棄損されているという。それどころか、巨大な地球の貯蔵庫が保持しきれなくなったCO₂を逆に放出する恐れが差し迫っているという。新しい元号に浮かれてお祭り騒ぎをしている間にも、温暖化は進行している。1300年後はもとより、地球人口が100億人に達するといわれる2050年でさえ、これまでのような生物に優しい地球環境が持続しているとは限らない。世界中の叡智を集結して人類史上最大の危機に立ち向かう必要がある。

(山田 章雄)

STAFF

情報委員会

担当理事	日柳 政彦	MASAHIKO KUSANAGI
委員長	山田 章雄	AKIO YAMADA
委員	大和田一雄	KAZUO OHWADA
〃	岡村 匡史	TADASHI OKAMURA
〃	木藤 実	MINORU KITO
〃	久原 孝俊	TAKATOSHI KUHARA
〃	三枝 順三	JUNZO SAEGUSA
〃	新関 治男	HARUO NIIZEKI
〃	森村 栄一	EIICHI MORIMURA
事務局	武石 悟郎	GORO TAKEISHI
〃	工藤 慈晃	NARIAKI KUDO
〃	畔上 二郎	JIRO AZEGAMI
〃	瀧澤 芳夫	YOSHIO TAKIZAWA

制作 株式会社 ティ・ティ・アイ TTI

～Every Step of the Way.～

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



プロダクトおよびサービス

遺伝子改変動物の作製

実験用動物

手術・処置動物の作製

受託飼育・繁殖サービス

受託微生物モニタリング

受託試験サービス (国内外)

バイオ医薬品サービス

生体試料

動物実験関連器材

日本チャールス・リバー株式会社

本社 〒222-0033 横浜市港北区新横浜 3-17-6イノテックビル11F
TEL.045-474-9340 FAX.045-474-9341