

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](mailto:jsla@nichidokyo.or.jp)

【特集】

教育セミナーフォーラム 2019(Ⅱ)

NOG マウス(Ⅳ)

実験動物としてのラットの有用性(Ⅰ)







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

## 目 次

巻頭言 実験動物関連産業の今後の課題について (中川真佐志)	4
特集 教育セミナーフォーラム2019 (II)	
動物実験規程に基づく教育訓練 — その現状と課題—	
大学における学生・研究者を対象とした教育訓練 (三好一郎)	5
研究機関における特殊動物取扱者を対象とした教育訓練 (中村克樹)	7
特集 NOGマウス (IV)	
NOGマウスとエイズウイルス研究 (小柳義夫)	8
特集 実験動物としてのラットの有用性 (I)	
連載にあたって (庫本高志)	12
ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」 (NBRP-Rat) の紹介 (浅野雅秀)	13
免疫不全ラットの開発と利用 (山内祐子、吉見一人、真下知士)	17
トピックス	
自治医科大学先端医療技術開発センターの先進的取り組み (國田智)	21
「愛玩動物看護師法」成立までの道のり (横田淳子)	26
WHHL ウサギの歴史と研究成果の臨床応用 (塩見雅志)	30
海外散歩	
憧れのモロッコ7つの世界遺産感動物語10日間 (その1) (前理雄)	35
読者との対話 LA-house	38
活動紹介	
新たな任意団体・実験動物福祉コミュニケーションの 活動について (笠井憲雪)	39
連載コラム「特例認定校出身の実験動物技術者紹介」(4)	
特例認定校卒業生として — 実験動物技術者としての 原点— (村田龍介)	40
2019年度認定実験動物技術指導員及び準指導員	41
ほんのひとりごと	41
日本実験動物技術者協会の動き	42
日本実験動物学会の動き	43
消費税率引き上げに伴う価格改定のお知らせ	44
協会だより	45
KAZE	46

# 洗練された技術 理想への貢献

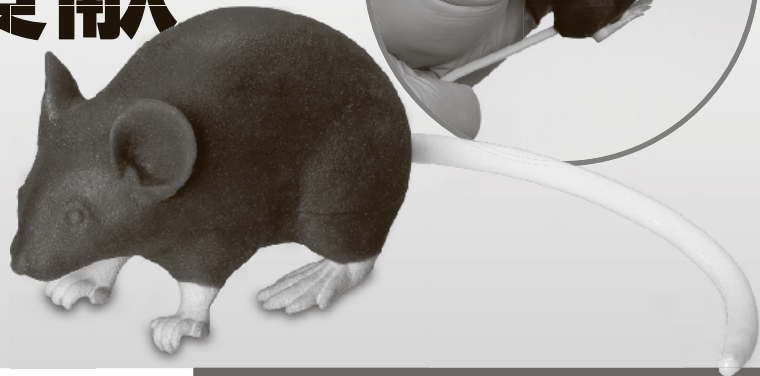
動物実験導入教育訓練用マウスシミュレータ

## 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



**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

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

最新、  
詳しい情報は  
こちらで

[www.sankyolabo.co.jp](http://www.sankyolabo.co.jp)

# 実験動物関連産業の 今後の課題について

オリエンタル酵母工業株式会社

代表取締役社長 中川 真佐志

日本の実験動物科学の歴史は、実験動物研究会が1951年に設立されことを機に始まったと言われています。初期の実験動物としては、愛玩動物、家畜や野生動物なども使用していましたが、次第に系統化を進めて、1962年には実験動物中央研究所がSPF動物の生産を開始するなど、20世紀後半になって広く医薬品や化学品の評価にも使用され、人類の健康や福祉の向上に貢献してきたものと思います。

当社としては、「良質な実験動物の供給」を実現するために、顧客からの品質が一定で信頼でき、かつ取り扱いやすい実験動物用飼料の要望に応えるべく、実験動物用固型飼料の研究に着手したのが、当社飼料事業の基盤となりました。1981年には我が国でもGLP基準が制定され、本基準に基づいて安全性試験の運用が行われることになり、実験動物用飼料もコンタミネーション保証飼料を製造・販売し、アカデミアでの基礎研究や加速する前臨床試験の需要に応じてまいりました。

1980 - 1990年代には遺伝子工学・生殖工学の発展によりトランスジェニックマウスやノックアウトマウスなどの遺伝子改変

マウスによる遺伝子機能解析が加速し、ヒトゲノム完全解読・遺伝子の機能解析や疾患遺伝子解析に大きく貢献してきました。

21世紀に入ると創薬研究の場でも合成化合物、微生物生産物からゲノム情報をもとにした医薬品のターゲット探索を行うゲノム創薬へ移行し、ゲノム・プロテオーム技術や結晶構造解析技術やAIなどを利用した病因遺伝子、蛋白質を精度高く短期間で同定することができるようになり、従来のような膨大な種類の候補化合物を合成したものをを用いたスクリーニング試験を実施することがなくなる等、動物の使用数は減少傾向になってまいりました。

動物福祉が浸透していく中、「3Rの原則」に基づき、代替法を用いたin vitroでの評価、コンピュータシミュレーションによる予測、必要最小限で最大の効果が得られる適正な動物実験が強く求められており、それに対応していかなければなりません。このような実験動物を取り巻く環境変化の中、ヒトへの外挿性を高めたヒト化モデルを用いた研究やゲノム編集技術によるマウス以外の実験動物への応用等、高い精度かつ効率的な動物実験

の実現が期待されています。

今や動物実験は広範な領域で利用されており、今日の基礎研究、医療や医療技術の発展にも貢献してきていることは明らかだと思います。一方、医薬品の研究テーマの絞り込み、3Rの浸透や代替法等の技術革新によって、実験動物の販売匹数は2016年度日本実験動物協会の調査によるとピーク時と比較しマウスでは34%、ラットでは24%、ウサギは14%、イヌは12%までに減少しております。一方で実験動物用飼料についても当社の販売数量では、2006年度をピークに2016年度では46%、2017年度では44%、2018年度においては41%までと大幅に減少しております。このような状況下、実験動物にかかわる研究者、関連団体、監督官庁と連携しながら高品質な実験動物と実験動物用飼料の安定供給を続けることの必要性、重要性を検討し、人類の健康に寄与するためにはどのような将来展望を持つべきかについて皆様方と一緒に考えてまいりたいと思います。今後とも皆様のご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

### 動物実験規程に基づく教育訓練 — その現状と課題 —

#### 4. 大学における学生・研究者を対象とした教育訓練

■三好 一郎  
東北大学

動物実験や実験動物の飼養保管に携わる者は、科学のおよび動物福祉の双方の観点から動物実験に関する教育訓練を受けなければならない。この教育訓練は、文部科学省(以下、文科省という。)の「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。)」の骨子となる、適正な動物実験を実施するための必須事項の一つであり、環境省の「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。)」にも、平成17年の改正時に「3Rの原則」等と併せて「教育訓練の確保」として取り入れられた。機関の長の責務の一つとして、動物実験実施者及び実験動物の飼養又は保管に従事する者に対し、動物実験等の実施並びに実験動物の飼養及び保管を適切に実施するために必要な基礎知識の修得を目的とした教育訓練の

実施その他動物実験実施者等の資質向上を図るために必要な措置が求められている。

#### 教育訓練の対象者および実施の時期

動物実験計画書の実験実施者等には教育訓練の受講の有無の確認欄が設けられており、教育訓練を受けた者でなければ、動物実験を開始できない。毎年～数年間隔で教育訓練の受講が義務づけられる機関もあるが、大規模な機関では、法令等が改正された際など必要に応じて再教育が想定されている。再教育は、外部講師による講演会等も含め、改正された法令や新しい技術等の話題性の高い最新情報を提供し従前の教育訓練を補強する。

毎年新入生を迎え、カリキュラムに従って実習を含む教育を実施し、さらに学部・大学院で卒業研究等を行う一連のサイクルを繰り返すことから、大学等では学期に合わせて定期的に教育訓練が開催される。一方では、転入する研究者のために、随時希望に応

じた柔軟な対応も行われており、教育効果を網羅的に高めるための配慮や努力が認められる。総ての実験実施者や飼養者が動物実験の開始前に必ず適切な教育訓練を受けられるような体制整備が不可欠である。

教育訓練の対象者が、学部学生から大学院生・研究生、教員・研究者、飼養者、実験補助者、さらに留学生・外国人研究者まで非常に多様なことが大学の特徴である。また、大規模機関では、複数のキャンパス・学部・研究科にまたがるうえに、生物学・実験動物学の知識の習熟度に著しい相違がある者も含まれるため、後述するように教育訓練の方法に工夫が必要である。

実験動物管理者は、我が国における動物実験の機関管理の組織体制で重要な役割を担っており、その教育訓練には高い水準が求められることから、日本実験動物学会や公私立大学実験動物施設協議会による実験動物管理者教育講習会や日本実験動物協会

「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。本号では前号に引き続き、そのうちの第二部で講演された2演題の内容を掲載します。

(以下、日動協という)等の関連学協会のセミナー・技術講習等がその選択肢となる。動物実験実施者等の資質の向上を目的とする取組の一つとして、この様な情報収集およびそれを基にした機関内での情報共有は、動物実験委員会の構成員や飼養保管担当者に対しても有用である。

### 教育訓練の方法

教育訓練は、動物実験委員会や動物実験施設関係者等に委嘱してもよいが、機関内規程等の定めに従い実施日、教育内容、講師および受講者の氏名等を記録し、保存しなければならない。

多くは講習会形式が利用されるが、生物学・実験動物学の知識の習熟度の相違に対応するために、学部・大学院学生教育としてカリキュラムに含めた丁寧な講義・実習等などの形態もある。留学生や外国人研究者に対応するために、機関内規程やマニュアルの翻訳と併せて外国語による教育訓練を実施し学習効果の向上を図っている。また、実験動物の取扱いなどの手技については技術講習も採用されている。(卒業)研究等で用いられる個別の手技については、原則として各々の所属分野等において、実際の実験中に指導されることが多い。卒業教育やセミナーなど、実技トレーニングに併せて、実験動物学の基礎や動物福祉について講義したり、視聴覚教材を用いることにより、随時、個別学習が可能な環境を整備し教育効果を期待している。使用する動物種によっては、受講内容と実験手技のレベルとを関連

づけ、試験による認定資格審査様の制度を取り入れる場合もある。

### 必要な基礎知識とは？

機関等の研究内容、施設および設備の状況、実験動物の種類等に相応しい適正な動物実験等の実施の観点から、実験動物学の基礎を含め以下の項目を教育訓練の対象に含めることが望ましいと考えている。

- ・ 関連法令、条例、指針および規程等に関する事項
- ・ 実験計画の立案、動物実験の3R、機関管理・動物実験委員会の機能に関する事項
- ・ 動物実験の方法および実験動物の取扱いに関する事項
- ・ 麻酔・苦痛の軽減法、人道的エンドポイント、安楽死法に関する事項
- ・ 実験動物の飼養保管、5つの自由等に関する事項
- ・ 安全確保、安全管理に関する事項
- ・ 緊急時の対応に関する事項
- ・ 人獣共通感染症に関する事項
- ・ 施設等の利用に関する事項
- ・ その他、適切な動物実験等の実施に関する事項

### 教材等

各機関は、独自の教材、例えば解説書、および標準作業手順書(SOP)、各種マニュアル、pptファイル、ビデオ等の動画、e-learningシステム等を作成、利用している。国立大学法人動物実験施設協議会では、教育訓練で説明すべき最低限必要な項目を設定して会員校に周知する目的で「共通資料」を作成しホームページで公開

している。また、環境省の「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の解説」をはじめ、日本実験動物学会のホームページに掲載されている「動物実験の実践倫理」、ならびに実験動物学等の教科書や、特に実験手技に関しては日動協のDVDなどの他、関連学協会による有用な教材が提供・市販されている。National Center for the 3Rs of Animal Researchのホームページ等英語教育で利用できるものもある。一方、動物実験計画および飼養保管施設・実験室の承認後の動物実験委員会等による視察や自己点検評価の結果は、教育訓練の教材として利用できる。

文科省ライフサイエンス課による「研究機関等における動物実験に係る体制整備の状況等に関する調査結果について(平成30年2月19日)」によると、平成29年4月現在、大学等を含む文科省所管の動物実験を実施している408の総ての研究機関等は、機関内規程の策定や教育訓練の実施等の基本指針遵守状況調査項目を満たしていることが明らかになっている。

適正な動物実験を推進するためには、教育訓練の実効性の向上は重要な要因である。大学では、絶え間なく背景(生物学・実験動物学の知識の習熟度のみならず、文化や母国語等)の多様な未経験者等を迎えることから、時間の制約の中で一定の水準を維持するためには、柔軟且つ丁寧な教育訓練の実施が望ましい。また、動物実験委員会構成員を含めて再教育は極めて有意義であるが、併せ

て、試験や何らかのサーベイランス等による教育訓練の効果の評価、並びにややもすれば陳腐化し退屈に陥ってしまう教材等の工夫が求められる。近年実施されるようになってきた高大連携事業

やオープンキャンパスは、将来の大学生や高校教師に対する導入基礎教育の機会の一つと考えてもよいかも知れない。最先端の研究を遂行すると同時に、将来の研究を支える研究者や技術者等を

輩出する人材育成の観点から、国際性も踏まえ、手法や教材の改良等の積極的な取組が必要と考える。

## 5. 研究機関における特殊動物取扱者を対象にした教育訓練

### ■中村 克樹

京都大学 霊長類研究所

京都大学の附置研究所である京都大学霊長類研究所(以下、霊長類研究所)は、実験用サル類13種およそ1200頭を飼養している。共同利用・共同研究拠点として全国の研究者を多数受け入れている。また、京都大学理学研究科生物科学専攻として大学院教育にも携わっている。霊長類研究所では、独自に策定した「サル類の飼育管理及び使用に関する指針」に基づき、所内の教職員だけではなく、所外・学外の研究者や大学院生を対象として、サル類の適切な取扱いについての教育訓練を実施し、サル類への接触や実施する手技の侵襲性に応じたライセンスの取得を義務付けている。ライセンス取得のためには、京都大学として実施している動物実験に関する教育訓練(これは、各研究機関の教育訓練で代用可能)を事前に受講し、さらにサル類に特化した教育訓練を受講してもらう。現在は所外の方の負担を軽減するために、実習以外はe-Learningが可能なシステムを立ち上げて運用している。

サル類の個体を扱わず血液や組織等の試料のみを扱う者に対しては、テキストに基づいた講義のみを受講してもらい、試料取扱者用ライセンスを取得してもらっている。サル類の個体を直接扱う場合には、さらに実習を受講してもらい、サル類取扱者用ライセンスを取得してもらっている。ライセンスの有効期間は3年間とし、3年後にはライセンス更新のために再び教育訓練を受講することが義務付けられている。

講義の内容は、1)法令等に関すること、2)個人防護具等のサル飼養・実験エリアへの入室に関すること、3)人獣共通感染症等に関すること、4)サルの日常ケアに関することなどからなる。サル類はヒトに近縁であるため、数多くの人獣共通感染症が存在する。また、高度な認知能力を有しているため、飼育環境やエンリッチメントなどにも配慮が必要である。さらに、中型や大型のサル類は、「動物の愛護及び管理に関する法律」でヒトに危害を与える恐れのある危険な動物(特定動物・特定外来生物)に指定されており、その飼養に関しても動物種・飼養施設ごとに自治体や環境省の許可が必

要である。これらの知識を持つことは、サル類の取扱者を守るだけでなく、サル類も守ることに繋がる。また、より適切な動物実験の普及にも役立つ。

霊長類研究所では、これらに加えて「バイオセーフティ講習会」を実施している。サルに関連する事項だけではなく、災害・環境保全・薬害・放射線等の事項全般に関して「安全の手引」をまとめ安全に関する教育も行っている。

また、京都大学は、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」を代表機関として実施しており、日本のさまざまな大学や研究機関に実験用ニホンザルを提供している。プロジェクトとしても、より安全で適切な実験の普及のため、ニホンザルを取扱う研究者の教育訓練を実施してきている。本事業でも、「ニホンザルの飼育管理及び使用に関する指針」や「ニホンザルの感染症について」などを作成し、教育を行っている。これらの資料は<https://nihonzaru.jp/siryoku.html>からダウンロードしていただけるので参考にさせていただきたい。

## NOGマウスとエイズウイルス研究

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

教授 小柳 義夫

### NOGマウスとの出会い

NOGマウスの樹立が実中研から報告されたのは2002年である<sup>(1)</sup>。それから、17年近くを経ても、わたしどもを含め多くの研究室ではこのマウスは有益なデータを教えてくれる。筆者は1997年に実中研の助けを得て、ヒト白血球細胞を移植し、エイズウイルス(HIV-1)の増殖解析が可能なマウスとして免疫不全マウスの選択に関わった。C.B-17 SCIDマウスをコントロールに、BALB/cAベースの*Dh*(脾臓欠損)、*bg*(リソソーム欠損)、*nu*(胸腺欠損)、そしてNOD-SCIDの5種の免疫不全マウスの中で、ヒトT細胞の高い定着率とその移植マウスへのエイズウイルス(HIV-1)の接種後に急性期の感染者と同レベルの高ウイルス血症を再現するマウスは、NOD-SCIDマウスであった<sup>(2)</sup>。実はこの実験では、マウスNK細胞がヒト移植細胞の定着には不利に働いているとの仮定から、その細胞を消失させる抗IL-2受容体β鎖の単クローン抗体を前投与していた。同じ頃、T細胞ならびにNK細胞の分化シグナルとして、IL-2受容体γ鎖(γ鎖はIL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21受容体に共通のシグナル分子であることよりcommon γ, (γc)と呼ばれる)の介在が必須とわかった<sup>(3)</sup>。γc分子の機能欠損変異により、ヒトの重症免疫不全症(SCID)が起きることもわかり、γcはリンパ球の発生ならびに維持にとってきわめて重要な役割を担うと判明した<sup>(3)</sup>。そして、γcの発見者である菅村

教授のグループはγcノックアウト(以下KOと呼ぶ)マウスを作製し、実中研が上述のNOD-SCIDマウスとこのKOマウスの交配により、NOGマウスを完成させた<sup>(1)</sup>。筆者にとっては、大量の抗体投与が必要なく、そしてHIV-1感染が可能なはずのマウスとして飛びついたのはもちろんである。

### NOGマウス樹立前のヒト化マウス開発の軌跡

造血能を有するヒト化マウス確立への序章として、エイズ研究にとっては1988年にひとつの金字塔がある。それは、C.B-17 SCIDマウスの腎臓被膜下にヒト胎児由来の胸腺組織片と血液幹細胞の供給源としてのヒト肝臓組織片を同時移植するマウス(thy/liv SCID-huマウス)である<sup>(4)</sup>。このマウスでは、正常な胸腺組織が再現される。この画期的な手法は、実験動物学にかぎらず、HIV-1感染モデルとして利用されたことからエイズ研究に大きな転換点を与えた<sup>(4)</sup>。異種細胞移植動物がウイルス研究に開放されたのである。筆者は米国にいたので、このマウスのうわさ話が聞こえてきた会合で、「この感染マウスは、菌がないマウス系統にしないとね」というコメントが飛び出したことを覚えている。米国人はジョークが本当に好きである。もっとも、このマウスの作製には、ヒト胎児由来の胸腺ならびに肝臓の入手が必須なことより、thy/liv SCID-huマウスの利用は人工流産外来からの研究用試料の利用



が可能となった米国に限られた。なお、トランプ大統領の登場により、ヒトES細胞やエイズ研究へのヒト胎児組織の利用を認めない米国連邦政府の方針が発表され、後述するヒト胎児組織・細胞を移植するマウスの作製は困難になりつつある。なお、このマウスでのヒトT細胞の末梢血への移行は見られず、胸腺組織に限定した再構築モデルであった。さらに、HIV-1を接種するにはその胸腺への局注が必要であり、感染モデルとしてもウイルス血症などの全身性のウイルス複製はなかったために研究者は次の技術革新を期待した。一方、ヒト白血球をCB17 SCIDマウスの腹腔に移植するhu-PBL-SCIDマウスは、マウス血流にヒト細胞が広がること、また、抗原刺激に反応する免疫反応が見られるなど、免疫学的には魅力的なモデルであった<sup>(5)</sup>。しかしながら、移植後約1か月を越えるとヒトT細胞の全身組織への浸潤が起こり、マウスは死に至る。NOD-SCIDマウスはもちろん、NOGマウスでも同様である。これはマウス組織への反応性ヒトT細胞の異常活性化のためのgraft-versus-host disease (GVHD)の発症であり、正常な白血球組織の再構築モデルではなかった<sup>(6)</sup>。

### 造血ヒト化マウス完成とHIV-1感染実験へ

2002年にNOGマウスが完成し、ヒト血液幹細胞移植により、T細胞、B細胞、NK細胞、マクロファージ細胞 (Mac)、樹状細胞 (DC) が1年近く維持されるヒト化マウスが確立された。次に報告されたBALB/cAとB6ベースのRAG-KOマウスとIL-2 $\gamma$  KOの交配マウス (BRGマウス)<sup>(7)</sup>、そして、別の $\gamma$ c KOマウスとNOD-SCIDマウスの交配によ

りJackson研究所で作出されたNOD.Cg-PrkdcscidIl2rgtm1Wjl/SzJ (NSG)マウス<sup>(8)</sup>を含め $\gamma$ c KOマウスに由来するマウス系統では、マウス内に正常なヒト造血組織が再構築され、そこにHIV-1を接種するとウイルスが増殖するのでHIV-1感染モデルとしての利用価値はゆるぎないものとなった。そして、 $\gamma$ c KOマウスはヒト白血病ウイルス (HTLV) や Epstein-Barr virus (EBV) というヒトの血液細胞に感染するウイルス研究へと、その利用が広がった<sup>(8)</sup>。この技術革新により $\gamma$ c KOマウス由来の免疫不全マウスモデルの利用が本格化した。

その後、ヒト胎児由来の胸腺と肝臓を移植する前出のthy/liv SCID-huマウスに同一胎児由来の骨髓細胞移植によってヒト胸腺で造血されたTリンパ球が血液内に循環するBLT (Bone, Liver, Thymus)マウスが考案され、このBLTマウスではヒトの反応性T細胞機能 (特にCD8 + T細胞機能)の一部が再現できることより、米国では広く利用されている<sup>(8)</sup>。しかしながら、BLTマウスでは、ヒトの胸腺で教育されたTリンパ球がマウス細胞に反応するためにおこるGVHD反応が長期的には生じており、免疫学的寛容が起きているとは考えにくい。

さて、エイズウイルス (HIV-1)の祖先は中央アフリカのチンパンジーのウイルスである。1980年代の前半まではHIV-1や肝炎ウイルスのチンパンジーへの接種実験はあったが、現代では希少動物であるチンパンジーの実験動物としての利用はあり得ない。すなわち、動物モデルはなく、もっぱらヒト由来の培養細胞を使ってウイルス複製や細胞傷害活性 (cytopathic effect, CPE)の評価を行う実験がすべてであった。そ

れが、C.B17-SCIDマウス、NOD-SCIDマウス、NOGマウスへのヒト白血球移植法、そして、その後のNOGマウスなどへのヒト血液幹細胞移植法によるヒト化マウスの利用が可能となり、エイズ研究に革新がもたらされた。なお、HIV-1の近縁のウイルスであるHIV-2は西アフリカの小型サルに由来するウイルスで、西アフリカ諸国に多くの感染者が見つかる。HIV-2の病原性はHIV-1に比べ弱いといわれる。そして、HIV-2に近縁のサルウイルスがアメリカの実験施設で分離され、インド産のアカゲザルに接種するとエイズとほとんど同じ免疫不全症を惹起することがわかったことから、このサルウイルスの感染動物モデルは有用である。なお、HIV-2のヒト化マウスへの接種実験は行った限り、そのウイルス複製効率率は低く、実験動物としての利用は困難なようである。

### HIV-1感染ヒト化マウスの意義

ウイルス解析研究としての動物モデルの理想形は、ウイルス接種後の動物個体内で、①本来の感染宿主と同レベルのウイルス増殖、②本来の感染宿主と同様のウイルス病原性、③本来の感染宿主と同様の生体防御反応が、それぞれ再現されることである。NOGマウス、BRGマウス、NSGマウスへの血液幹細胞移植によるヒト化マウスのいずれにおいても、HIV-1接種後に動物個体内で本来の感染者と同レベルのウイルス血症が再現されること、そして、感染後数週から数ヶ月にわたるCD4 + T細胞の減少が、末梢血においてみられることより①と②の再現については広く認められている (図1にヒト化マウスにおいて再現される経過に相当すると推察される期間と表示した)。

すなわち、このウイルスは個体内で効率的に複製し、これによりウイルスに特徴的な病原性は再現される。一方、本来の感染宿主と同等の生体防御反応については、特に獲得免疫の多くは再現されるのは難しいというのが間違いない。それは、上述したように血液幹細胞移植によるヒト化マウスにおける胸腺T細胞の分化は、マウスの胸腺上皮細胞によるものと考えられるために、HIV-1特異的CD4+ T細胞ならびにCD8+ T細胞反応は検出されない。B細胞からの特異的IgG産生に至る獲得免疫反応についてもほとんど実証できていない。一方、上述したthy/liv SCID-huマウスに同一胎児からの骨髓細胞の移植によってヒト胸腺で造成されたTリンパ球が血液内を循環するBLTマウスでは、HIV-1抗原特異的なCD8+ T細胞としてヒトCTL細胞機能の誘導が証明されている<sup>(8)</sup>。しかしながら、その機能は、本来の感染者ではCTL誘導による感染細胞の排除が進むためにウイルス血症の低下が感染後1-3ヶ月後

にはみられるが、BLTマウスでも見つかっていない。図1の臨床的潜伏期である。これらのことより、③ウイルス感染個体と同様の生体防御反応の再現については、現状のヒト化マウスは到達していないと言える。

なお、筆者たちはこれまで、①ウイルス複製と②ウイルス病原性の評価モデルとして、HIV-1がコードする機能性タンパク質について、培養細胞による解析では説明が不可能な一連の解析研究をおこなってきた<sup>(9)</sup>。そのいくつかをあげると、*in vitro*の解析からHIV-1感染抑制タンパク質と知られているシチジン脱アミノ化酵素APOBEC3G (A3G), A3F, A3Hは生体内においてもウイルス感染に対してそれぞれ異なるDNA残基を脱アミノ化して抑制的に働くこと、一方この抑制機能からHIV-1は逃避するために自身のVifタンパク質の異なるアミノ酸部位を変化させてA3分子と結合しプロテアソーム依存的に破壊させること<sup>(9)</sup>やHIV-1感染を抑制

する膜タンパク質である tetherin の機能はHIV-1 Vpuタンパク質との結合により解除されること、HIV-1 Vprタンパク質のひとつの機能は制御性T細胞を細胞周期G2M停止によるアポトーシス誘導によって死滅させることとわかった<sup>(10)</sup>。

### エイズ研究におけるヒト化マウスの将来性

このようにHIV-1感染ヒト化マウスはウイルス感染個体内における増殖モード、感染細胞種の特異性、細胞内あるいは自然免疫反応などのウイルス抑制反応の発動モードの解析系として優れている。もちろん、抗ウイルス剤や中和抗体の抗ウイルス活性の評価系としても利用され、貴重なデータを教えてくれている<sup>(11)</sup>。一方、③の本来の宿主と同様の生体防御反応の再現には困難な点が多いことより、現状のヒト化マウスではワクチン開発への貢献は少ない。今のところ、B細胞からの特異的IgG産生反応、腸管組織からの免疫反応、正常なリンパ節構造、その他、中

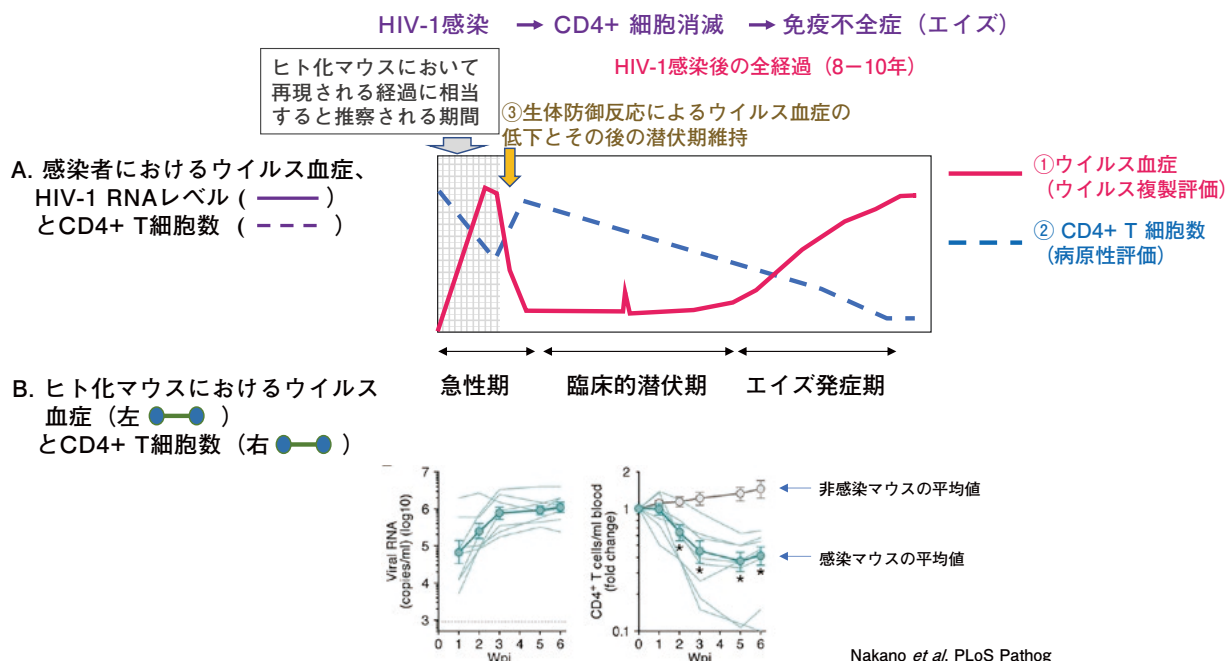


図1 HIV-1感染後の経過におけるウイルス増殖と病原性

中枢神経組織や呼吸器系の免疫組織構築などは不十分である。

上述したように、米国での胎児組織を利用したthy/liv SCID-huマウスならびにBLTマウスの作製は困難になりつつある。これまで米国での胎児組織を利用した研究は、再生医学研究にも利用されていたが、エイズ研究者の利用が特に多かったといわれている。近年、再生医学研究が急速に進み、ES/iPS細胞からCD8+ T細胞やマクロファージ細胞などはin vitroで作製されている。しかしながら、CD4+ T細胞を含め免疫細胞の多くがいまだin vitroで作製は可能でない。血液幹細胞も含め、ヒト化マウスでの血液幹細胞の維持が可能な技術革新があれば、ヒト化マウス作製に際してのドナー細胞供給の問題点が一挙に

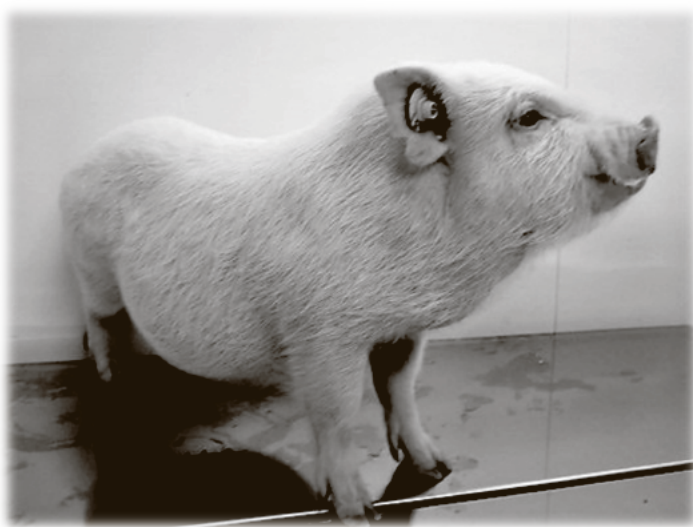
解決する。今後に期待する。

#### 参考文献

- 1) Ito M, *et al.* NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood* 100:3175-3182, 2002.
- 2) Koyanagi Y, *et al.* Primary human immunodeficiency virus type 1 viremia and central nervous system invasion in a novel hu-PBL-immunodeficient mouse strain. *J Virol* 71:2417-2424, 1997.
- 3) Sugamura K, *et al.* The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol* 14:179-205, 1996.
- 4) McCune JM, *et al.* Development and applications of the SCID-hu mouse model. *Semin Immunol* 8:187-196, 1996.
- 5) Torbett BE, *et al.* hu-PBL-SCID mice: a model for human immune function, AIDS, and lymphomagenesis. *Immunol Rev* 124:139-164, 1991.
- 6) Ito R, *et al.* Highly sensitive model for xenogenic GVHD using severe immunodeficient NOG mice. *Transplantation* 87:1654-1658, 2009.
- 7) Traggiai E, *et al.* Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice. *Science* 304:104-107, 2004.
- 8) Shultz LD, *et al.* Humanized mice for immune system investigation: progress, promise and challenges. *Nat Rev Immunol* 12:786-798, 2012.
- 9) Nakano Y, *et al.* HIV-1 competition experiments in humanized mice show that APOBEC3H imposes selective pressure and promotes virus adaptation. *PLoS Pathog* 13:e1006348, 2017.
- 10) Yamada E, *et al.* Impacts of humanized mouse models on the investigation of HIV-1 infection: illuminating the roles of viral accessory proteins in vivo. *Viruses* 7:1373-1390, 2015.
- 11) Allen TM, *et al.* Humanized immune system mouse models: progress, challenges and opportunities. *Nat Immunol* 20:770-774, 2019.

(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

### 連載にあたって

東京農業大学 農学部 動物科学科  
庫本 高志

#### ラットを用いた研究の現状は、本当のところ、どうなのか？

本連載にあたり、ラット研究の現状を発表論文数をもとに推定した。方法は、PubMedを対象に、「Rat」をキーワードに1945年から2018年までの年間論文数を調べた。

図1に示すように、ラットの年間論文数は、1995年を頂点にゆるやかに減少している。

図2は、年間論文数の前年に対する増減を示している。「ラット」論文の前年に対する増減は、1990年代前半から減少しており、2000年ごろからは、一時的な上昇があったものの、負の値となっている。つまり、毎年、論文数が減っているのである。

#### さて、図1と図2の値は本質的に何を表しているのでしょうか？

図1の年間論文数は、単位時間(年)あたりの論文数であり、論文が累積していく「速度」を表す。図2の値は、単位時間あたりの「速度」の変化であるから、「加速度」である。「加速度」は運動を起こすパワーに比例する。つまり、図2で示す数値は、論文を生み出すためのヒト、モノ、カネなどに比例している。

さて、このような観点からもう一度図2を見てみよう。ラット研究の「加速度」は、2000年ごろから負の値となっている。残念なことに、ラット論文を生み出すためのヒト、モノ、カネは、急速に失われている。一旦流失したパワーを取り戻すことは困難である。従って、今後、「ラット」の年間論

文数が増加する見込みは薄いと言わざるを得ない。

#### それでは、ラット研究はなくなってしまうのか？

答えは、否である。スマホ全盛の時代にもラジオがあるように、ラット研究がなくなることはない。

むしろ、これからは、よりラット特有の性質を活用した研究が展開されるであろう。

ラットの特長とは何か。第一に、体の大きさがある。大きさを利用して、生物材料作製のための「容器」として利用する方法がある。第二に、物覚えが良い点がある。ラットは、複雑なタスクを覚え、細かい行動やしぐさが観察しやすい。神経科学分野で引き続き利用されるであろう。第三に、雑食性で何でもよく食べる。機能性食品やサプリメントの評価など、栄養・代謝分野での需要は高い。実際、これらの利点に遺伝子改変技術を掛け算することで、より洗練された研究が行われている。

今回、ラット研究の現状を分析してみて、我ながら驚いた。30年にわたりラット論文を生み出すためのパワーは減少していたのだ。限られたパワーをどのように活用するのか？今ほど、ラット研究者の力量が問われている時代はないであろう。

本連載では、優れた力量を有する研究者の方々に寄稿いただいた。今後のラット研究の参考になれば幸いである。

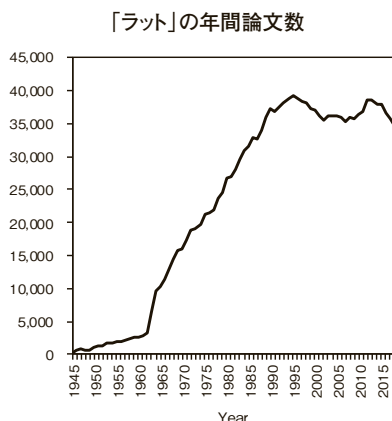


図1 「ラット」の年間論文数

PubMedを「Rat」をキーワードに検索した。1945年から2018年までの1年ごとに発表された論文数を示す。年間論文数は、単位時間(年)あたりの論文数であり、論文が累積していく「速度」を表している。「ラット」の年間論文数は、1995年に最大値をとり、その後、横ばいあるいはゆるやかに減少している。

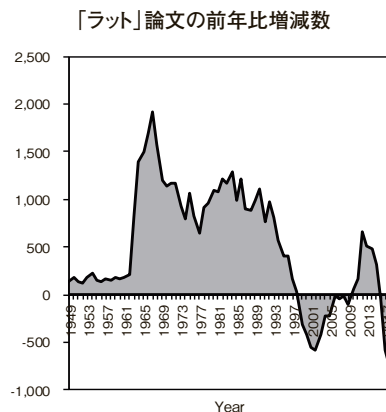


図2 「ラット」論文の前年比増減数

図1の値をもとに、年間論文数(速度)の前年比の変化量を求めた。この値は、「速度」の単位時間あたりの変化量であるので、「加速度」に相当する。この値が正であれば年間論文数は増加し、負の値であれば減少する。グラフを見やすくするために、過去5年間の平均値を当該年の値としている。例えば、1949年の値は、1945年から1949年の各年の前年比増減数の平均値である。

## ナショナルバイオリソース プロジェクト「ラット」(NBRP-Rat) の紹介

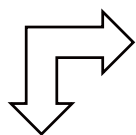
京都大学大学院 医学研究科附属動物実験施設 NBRP-Rat代表機関 課題管理者 浅野 雅秀

我が国において戦略的に整備することが重要な、ライフサイエンス研究の基礎・基盤となる生物資源（動物、植物、微生物など）について、体系的な「収集・保存・提供」などを行うナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）が、文部科学省のNBRP委託事業として2002年に開始されました。私たちのナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat)は、2002年の第1期から参画しています。その後、5年ごとに見直しが行われ、第1期と第2期は芹川忠

夫先生が、第3期は庫本高志先生が課題管理者を務められ、2017年度の第4期からは浅野が務めております。この間、NBRPの運営は2015年に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）に移管されました。NBRP-Ratは一貫して「ラットの収集・保存・提供」の課題で活動を続けており、2018年度末で約870のラット系統の寄託を受け、一部を生体で維持しつつ多くを凍結胚・精子として保存しています。提供可能な系統は米国のRat Resource & Research Center (RRRC) の

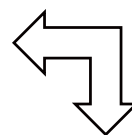
約2倍（約760系統）となり、質・量ともに世界最高水準のラットリソースセンターに成長しました。

代表機関は当初から京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設が務める一方で、分担機関として筑波の理化学研究所バイオリソース研究センター（吉木淳先生）が、凍結胚・精子のバックアップ保存を担当しています。第4期からは重症免疫不全ラットの保存と提供を行う大阪大学大学院医学系研究科附属動物実験施設（真下知士先生）が新たに分担機関に加わりました。



### 代表機関

京都大学医学研究科附属動物実験施設  
ラットリソースの収集・保存・提供  
課題管理者：浅野雅秀  
課題管理協力者：本多新、成瀬智恵



### 分担機関

### 分担機関

理化学研究所BRC  
凍結胚・精子バックアップ保存  
課題管理者：吉木 淳



大阪大学医学系研究科  
附属動物実験施設  
免疫不全ラットの保存・提供  
課題管理者：真下知士



代表機関で収集・情報は一括管理



運営委員会  
伯英, 委員：11名（外部7名, 内部4名）

図1 NBRP-Ratの組織図

現在は図1に示すトライアングル体制で運営をしています。また、外部委員7名（基礎研究者から臨床研究者を含む）、内部委員4名からなる運営委員会を組織し、年1回の委員会開催と適時メールを用いた議論を行い、NBRP-Ratの運営について多方面からの意見をいただいております。

ラットはマウスよりサイズが大きく、生体試料の採取や実験処置が容易であるという点や、行動や代謝がヒトに類似していることから、医学、薬学、生命科学、神経科学、栄養学、毒性学、遺伝学などの研究分野において、古くから活用されています。高血圧、糖尿病、てんかんなどのヒト疾患の優れたモデルが育種開発されてきた我が国において、ラットモデルという遺伝資源を有効に活用できる環境を整備するNBRP-Ratは、バイオメディカルサイエンスの基礎研究、創薬、先端医療の開発研究に大きく貢献してきました。最近では、ラットES/iPS細胞の開発やゲノム編集技術を用いた遺伝子ノックアウト・ノックインラットの作製が容易に行えるようになり、バイオリソースとしてのラットの価値が一段と高まりました。

NBRPの使命の一つにリソースの高度な品質管理があります。NBRP-Ratでは品質管理のために微生物検査と遺伝検査を定期的に行っています。微生物検査は動物実験施設のSPF基準に沿った病原微生物の検査を3ヶ月毎に行い、モニタリングを行っています。分担機関での重症免疫不全ラットは免疫不全コアセットの検査を年8回行って、日和見感染などにも細心の注意を払っ

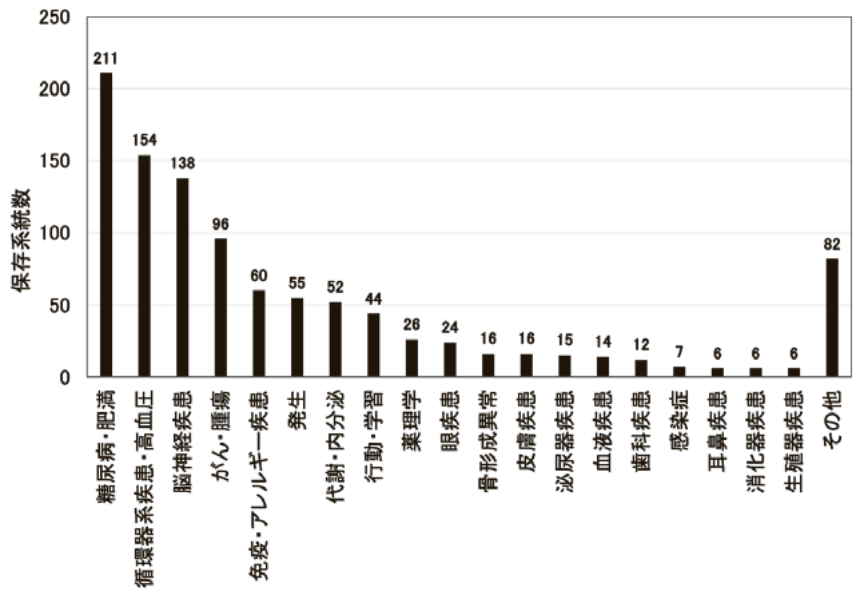


図2 疾患別保存系統の分類

ています。遺伝検査は各染色体に配置した20個のマイクロサテライトマーカー及び導入遺伝子などの検査を2年毎に行っています。このような検査を定期的に行うことにより、高品質のリソースを提供しています。

図2に示す提供可能な約760系統すべての詳細な系統情報はNBRP-Ratのウェブサイト ([http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/Default\\_jp.aspx](http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/Default_jp.aspx)) に公開されており、研究者は自身の研究に有用なラット系統を検索し、入手することができます。NBRP-Ratのウェブサイトには、1) 132系統の系統樹、2) F344系統のシーケンス情報、BAC情報、SNP情報、3) F344とLong Evans (LE) 系統のBACブラウザ、4) F344xLEとLExF344の34系統からなるRecombinant Inbred (RI) 系統、5) ミュータントラットの原因遺伝子をマップしたラットミュータントマップ、6) 109項目の検査値をランキングした約200系統の特性検査、7) 357個のSimple Sequence

Length Polymorphism (SSLP) マーカーによる多型率を示したゲノム検査、8) GFP、DsRed、Luciferase等のレポーター遺伝子導入ラット、9) 19種類の変異について155系統のジェノタイプングを行った機能多型、10) ENUミュータジェネシスにより作製されたG1ラット約5,000頭分のゲノムDNAと凍結精子のラットミュータントアーカイブなど、芹川先生の時代に構築されたラット研究に非常に有用な情報が掲載されており、多くの研究者に利用されています。

広報活動としては、上述のウェブサイトによる情報発信以外に、パンフレットの配布や実験動物学関連のメーリングリストを利用した新着情報の配信などを行っています。また、実験動物学関連やラットが利用される学会に参加して、ブース展示やポスター発表を行っています。海外の学会もアジアの実験動物学会AFLAS (Asian Federation of Laboratory Animal Science Associations) や

ラットゲノムの国際学会CTC-RG (Complex Trait Community in Collaboration with the Rat Genomics Community)に参加して発表を行っています。さらに、ラット研究者の情報交換の場として、毎年2月頃に京都大学で「ラットリソースリサーチ研究会」を開催して、活発な議論を行っています。

第4期の重点課題の一つとしてラットの生殖工学技術の確立があります。上述したようにラットにはマウスにはない優れた点がありますが、マウスに比べるとその利用が進んでいません。その大きな原因の一つに生殖工学技術の遅れがあります。マウスは、過排卵や体外受精、胚凍結、精子凍結などの生殖工学技術が早くから発達し、ES細胞を用いた遺伝子改変の技術と相まって、多くの疾患モデルマウスが開発され、医学・生命科学の研究に多大な貢献をしてきました。しかし、ラットは自然突然変異の疾患モデルは多く存在しましたが、ES細胞の樹立がマウスに比べ約30年も遅れたことから、遺伝子改変の疾患モデルの開発が大幅に遅れました。また、過排卵は一部の系統を除いて実用的レベルではなく、体外受精も汎用的な方法はなく、凍結精子は融解後に動かないので、顕微受精で個体復元をするしかありませんでした。

そこでNBRP-Ratでは第4期のスタート時にラットの生殖工学技術と効率的な遺伝子改変技術の確立を最重点課題に掲げ、本多特定准教授を中心に生殖工学チームを組織して、これらの課題に取り組んできました。2019年度からはNBRPの基盤技術整備プログラムに研究課題「ラット生殖工学基盤技術開発によるリソース保存の効率化と新規利

用者の拡大」として採択され、強力で推進しています。この2年間の成果として、基本的な5系統において、各系統平均33~54個/匹の未受精卵の過排卵に成功し、それらを用いて安定的な体外受精技術の開発（各系統平均受精率69~94%）に成功しました。さらに、この体外受精卵を用いて、CRISPR/Cas9法により高効率の遺伝子ノックアウトとノックインの作製に成功しました。受精卵へのgRNAやCas9などの導入は高価な機器と高度な技術を必要とするマイクロインジェクション法ではなく、前任者の金子武人先生らが開発した簡単なエレクトロポレーション法を用い、長鎖DNAのノックインにはAdeno associate viral vector (AAV)を用いて、効率的なノックインに成功しました。毛色のチロシナーゼ遺伝子は両アレルのノックアウトが100%の効率で起こり、ノックインも33~47%という高効率で作製できました。詳しいプロトコルは発表論文を参照してください (Honda et al., Scientific Reports 9: 11571, 2019)。私たちの目標である「誰でも」「簡単に」「効率よく」遺伝子改変ラットを作製できることを実証できました。今後はこれらの技術を広げるために、技術研修を積極的に行っていく予定です。また、凍結精子を用いた体外受精の技術がまだ確立していないので、精子凍結の方法や融解後の体外受精についても技術開発を進めていきます。

もう一つの重点課題は、新たに分担機関に加わった真下先生らによるX-SCIDなどの重症免疫不全ラットの開発と提供です (<http://www2.med.osaka-u.ac.jp/gerdc/srpo/index.html>)。重症免疫不全ラットはヒトの細胞を移植できることから、臨床

を視野に入れたがん研究、幹細胞研究、移植研究、創薬研究など医学・生命科学研究に広く利用され始めています。日和見感染に弱いために繁殖・維持が難しい点がありますが、真下先生らはそれを克服し、今後大きな需要が見込まれる系統として提供を始めています。

最後に寄託と提供の手続きについて説明します (図3)。寄託の場合は、ウェブサイトの情報を入力して送信することで寄託申込ができます。系統名と保存方法を決定した後、「ラットリソース寄託依頼書」と「生物遺伝資源寄託同意書 (MTA)」及び「遺伝子組換え生物の情報提供書」(遺伝子組換えラットの場合)を作成します。MTAが締結できれば、1~2ヶ月後にラット生体の搬入を行います。凍結胚や凍結精子での寄託も受け取ります。輸送費はNBRP-Ratが負担します。提供の依頼もウェブサイトに情報を入力して送信することで提供申込ができます。ラット系統の選択には「保存系統リスト」「ゲノム検査」「特性検査」などの情報を活用して下さい。保存状態を確認して、生体で維持されている系統ならば、書類の手続きが済めば1~2ヶ月後に搬出できます。凍結胚や凍結精子での保存の場合は個体復元をしてからの送付となるので、6~12ヶ月の時間が必要となります。提供先で個体復元の技術があれば、凍結胚や凍結精子での提供も行います。「ラットリソース提供依頼書」と「生物遺伝資源提供同意書 (MTA)」、「提供承諾書」(寄託者により利用条件が付加されている場合)及び「遺伝子組換え生物の情報提供書」(遺伝子組換えラットの場合)を作成します。提供には提供手数料と輸送費の負担が必要です。

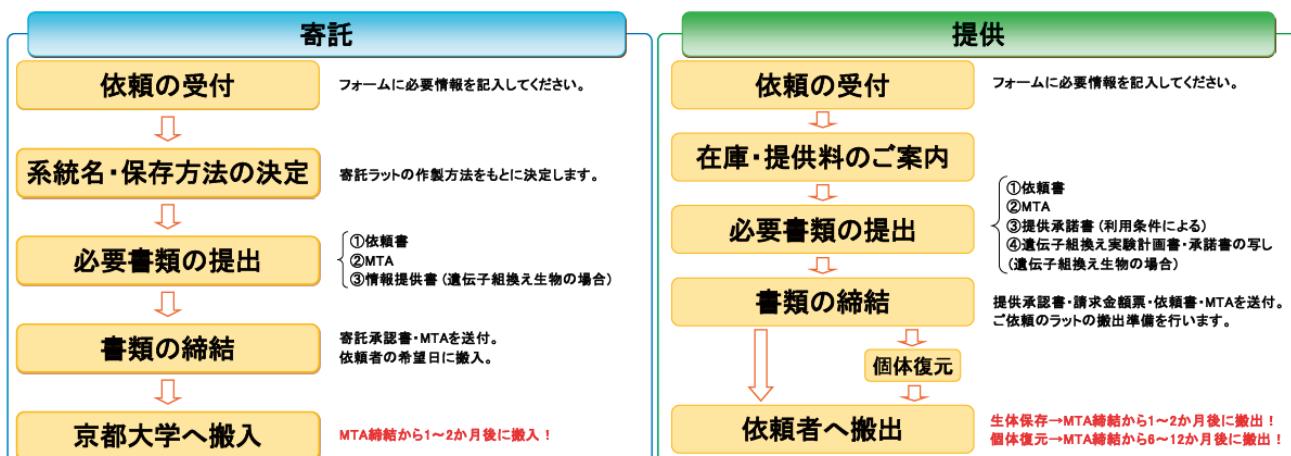


図3 寄託と提供手続きの流れ

以上のようにNBRP-Ratの活動について簡単に説明をさせていただきました。リソースは利用者に使ってもらってはじめてその意味があります。まずはNBRP-Ratのウェブサイト ([http://www.anim.med.kyoto-u.](http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/Default_jp.aspx)

[ac.jp/NBR/Default\\_jp.aspx](http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/Default_jp.aspx)) を訪ねていただき、ご自身の研究に利用できる系統がリストにあるのか、ラット研究に役に立つ情報が公開されていないかなど、ご覧いただきたいと思います。寄託や提供でなくてもラットの

ことであれば、どのようなことでも尋ねていただければと思います (問い合わせ先: [nbrprat@anim.med.kyoto-u.ac.jp](mailto:nbrprat@anim.med.kyoto-u.ac.jp))。

## 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](mailto:nikagaku@jla-net.com)



# 実験動物としてのラットの有用性

## 免疫不全ラットの開発と利用



山内 祐子<sup>1,2</sup>、吉見 一人<sup>1,2</sup>、真下 知士<sup>1,2,3,4</sup>

### ●実験動物としてのラット

ラットは実験動物として100年以上の歴史があり、医学、薬学、生物学、行動学、心理学などの幅広い分野で利用されてきた。そのため、遺伝的基盤と環境的基盤を厳格に制御して実験することができ、薬理薬効、毒性試験などのデータも豊富にそろっている。また、マウスに比べて体が約10倍大きいため、経時的かつ多量の採血が可能であり、生理学的解析が行いやすい。外科的処置も比較的容易に行えるため、脳・神経の研究や、移植実験にもよく利用される。

実験動物として多くのメリットがある反面、遺伝子改変の難しさからラットを用いた研究はそれほど増加していない(図1)。マウスは1981年にES細胞が樹立され、1989年にはES細胞を用いた遺伝子ノックアウトマウスの作製が可能になった。様々な疾患モデルマウスが登場し、マウスを用いた研究は一気に広がりを見せた。一方、ラットはES細胞の樹立が難しかった。マウスに遅れを取る約30年、ついにラットのES細胞が樹立され<sup>1</sup>、2010年にp53遺伝子ノックアウトラットの誕生が報告された<sup>2</sup>。時

を同じくして、1996年にジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、2010年にTALEヌクレアーゼ(TALEN)、2012年にCRISPR-Cas9といったゲノム編集技術が登場し、多様な生物の遺伝子改変が容易にできるようになった<sup>3</sup>。マイクロインジェクション法やエレクトロポレーション法を用いてラットの受精卵にゲノム編集ツールを導入することで、目的の遺伝子が破壊されたノックアウト個体を得ることができる。また、ゲノム編集ツールと同時に外来DNAを導入することで、コンディショナルノックアウト<sup>4</sup>や、ノックインラット<sup>5</sup>の作製が可能になった。マウス同様、疾患モデルラットの作製が可能になったことで、近年、ラットを利用した研究が再燃している。

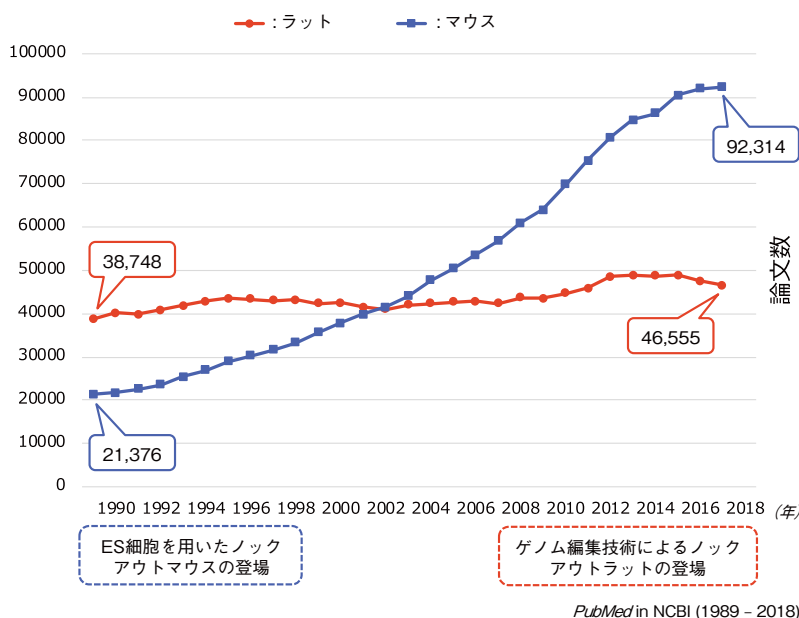


図1. マウスおよびラットを用いた研究の変遷  
1990年代までラットが実験動物として主流であったが、ES細胞の樹立以来マウスの利用が広がった。

### ●免疫不全動物の有用性

遺伝子改変技術の台頭で、ヒトの病態をマウスで再現できるようになり、病態と遺伝子の関係や発症メカニズムの解明、治療法や治療薬の開発が急速に進んだ。しかし、ヒトとげっ歯類では、遺伝子の発現や分泌、代謝などが異なるため、疾患モデル動物を用いた前臨床試験の結果が、必ずしもヒトに適用するとは限らない。この生物種間における問題を克服するために、

1 大阪大学大学院医学系研究科附属共同研ゲノム編集センター  
2 大阪大学大学院医学系研究科附属動物実験施設  
3 東京大学医科学研究所実験動物研究施設先進動物ゲノム研究分野  
4 東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センターゲノム編集研究分野

ヒトの細胞や組織を動物体内に移植し、生着させた‘ヒト化動物’の研究が行われている。移植したヒト細胞が生着するためには、拒絶応答を示さないレシピエントとして‘免疫不全動物’が必要になる。

1962年にGristによって発見されたヌードマウスは最も有名なマウス系統のひとつである<sup>6</sup>。その名の通り無毛のヌードマウスは自然発症の突然変異体で、胸腺が委縮していることから成熟T細胞が生産されず、免疫不全状態になる。後に、転写因子である*Foxn1*遺伝子の異常に起因することが明らかになった。1983年、さらに重度の免疫不全を呈するマウスがBosmaらによって発見された<sup>7</sup>。この重症複合免疫不全(SCID)マウスは、DNA依存性プロテインキナーゼ(*Prkdc*)遺伝子の突然変異により、DNA修復が正常に行われず、成熟T細胞およびB細胞を欠損する。McCuneらは、SCIDマウスにヒト胎児の肝臓と胸腺を移植し、マウス体内でヒト造血幹細胞を成熟T細胞およびB細胞へ分化させることに成功した<sup>8</sup>。この様なヒトの細胞や組織を持つキメラマウスはSCID-huマウスと呼ばれ、ヒト化動物のさきがけとなった。さらに、I型糖尿病を発症するNOD(Non Obese Diabetes)マウスにおいてNK細胞の活性が低下していることが明らかになり、NODマウスとSCIDマウスを交配したNOD-Scidマウスが開発された<sup>9</sup>。そして近年、NK細胞を完全に欠損させるため、NOD-Scidマウスにインターロイキン2受容体 $\gamma$ 鎖(*Il2rg*)ノックアウトマウスを交配したNOGマウス<sup>10</sup>やNSGマウス<sup>11</sup>が開発、利用されている。異

種細胞・組織の生着率が高くなったこれらの免疫不全マウスは、ヒト造血幹細胞やヒトがん細胞株・がん組織、ヒトiPS細胞などの移植レシピエントとして、様々な研究分野で活用されている。しかしながら、免疫不全マウスは体が小さいため、移植手術に高度な技術を要し、血液や組織など解析時に得られるサンプルの量も少ない。そこで、我々はゲノム編集技術の発展を背景に、ラットでも同様に重度免疫不全モデルの開発を試みた。

### ●X-SCIDラットの作製

まず、我々はZFNを用いて、X連鎖重症複合免疫不全(X-SCID)の原因遺伝子である*Il2rg*遺伝子をF344ラットにおいて破壊し、X-SCIDラットを作製した<sup>12</sup>。X-SCIDラットは野生型のF344ラットとほぼ同様に生育したが、胸腺が著しく委縮していた。また、血漿に含まれるIgGの濃度は半減しており、IgAはほとんど検出できないレベルであった。末梢血ではCD4+CD8-T細胞、CD4-CD8+T細胞が顕著に減少しており、成熟B細胞、NK細胞もほとんど存在しなかった。これらのことからX-SCIDラットが重度の免疫不全を起していることが分かった。次に、X-SCIDラットの皮下にヒト卵巣がん細胞株(A2780)を移植した。F344ラットではヒト卵巣腫瘍細胞の増殖が抑制されたのに対し、X-SCIDラットでは全ての個体で腫瘍細胞が増殖した。以上の結果から、免疫不全マウス同様、免疫不全ラットもヒトの細胞や組織を移植することが可能なヒト化動物として利用できることが分かった。

### ●SCIDラットおよびFSGラットの作製とヒト化研究

次に、我々はZFNを用いて、*Prkdc*遺伝子のノックアウトラット(SCIDラット)を作製した<sup>13</sup>。SCIDラットは前述のX-SCIDラット同様、胸腺が著しく委縮しており、血漿中のIgG、IgAはほとんど検出されなかった。SCIDマウスでは一部の個体、あるいは加齢とともに血中に免疫グロブリンが検出されることがあるが、SCIDラットでは生後6ヶ月経過しても、IgG、IgAの血中濃度は低いままであった。また、T細胞、B細胞の欠失も認められ、SCIDマウスと比較して重度の免疫不全を起こすことが分かった。さらに、我々は2つのZFNを同時に利用することで、*Prkdc*遺伝子と*Il2rg*遺伝子の両方を欠損したダブルノックアウトラット(FSGラット)の作製に成功した<sup>13</sup>。FSGラットは、SCIDラットの様々な免疫不全の特性に加えて、胸腺、脾臓などの一次リンパ組織のさらなる萎縮や、NK細胞の欠損が確認された。

これらの免疫不全ラットに多様なヒト細胞を異種間移植、生着させ、ヒト細胞として機能するかどうか検討した。SCIDラットとFSGラットにそれぞれヒト卵巣がん細胞株を皮下移植すると、どちらもX-SCIDラット同様、腫瘍細胞が増殖した。移植2~4週間後には皮下に大きな腫瘍が形成され、興味深いことにSCIDラットよりNK細胞を欠失したFSGラットの方が腫瘍のサイズが大きかった。また、ヒトiPS細胞(201B7)を精巣に移植したところ、6~8週間後に、SCIDラット、FSGラット共に、内胚葉、中胚葉、外胚葉由来の分化したテラトーマ(奇形腫)が形成さ

れた。さらに、免疫不全ラットの臓器をヒト化できるか確認するため、FSGラットにヒト肝細胞を移植した。肝細胞の増殖を阻害するレトロルシンでFSGラットを処置した後に、門脈経由でヒト肝細胞を移植した。すると、移植直後から経時的にラットの血中にヒトアルブミンが検出された。移植6週間後にFSGラットの肝臓を調べたところ、ヒト肝細胞が生着し、増殖していることが分かった<sup>13</sup>。以上のことから、免疫不全マウスより体の大きい免疫不全ラットにヒト細胞・組織を移植した‘ヒト化ラット’は、生理学的解析や移植実験に適していると考えられた(図2)。

●ユーザビリティの高い免疫不全ラットの開発

*Prkdc* 遺伝子を欠損したSCIDラットはF344ラットと比較して出産直後から体が小さく、性成熟期になると約3割程度の体重減少が見られた。SCIDラットの胎児(受精後14.5日目)を摘出し、胎児線維芽細胞(REF)を培養

すると、F344ラットのREFと比べて細胞増殖能力が低下していることが分かった。そこで、より体のサイズが大きく繁殖能力の高い免疫不全ラットの開発を目指し、CRISPR-Cas9を用いて *Il2rg* ノックアウトラットを新たに作製した。*Il2rg* ノックアウトラットはF344ラットより性成熟がやや遅く、10週齢から妊娠しやすくなるが、一度の出産で得られる産子の数は8匹前後で、繁殖能力に優れている。また、ヒトSCID患者の多くに突然変異が見られる *Rag2* 遺伝子に着目し、CRISPR-Cas9を用いて *Rag2* ノックアウトラットを作製した。*Rag2* ノックアウトラットはF344ラットとほとんど同じ体格をしており、*Prkdc* ノックアウトラットのような成長の遅延は見られなかった。さらに、*Il2rg* ノックアウトラットと *Rag2* ノックアウトラットを交配し、*Il2rg, Rag2* ダブルノックアウトラットを作製した。ダブルノックアウトラットもシングルノックアウトラット同様、発育不良を起こさず、性成熟はやや遅いが、一度の出

産で8匹前後の産子が安定して得られている。我々は重度の免疫不全を呈するが、利用者が飼育・繁殖しやすいユーザビリティの高い免疫不全ラットの開発に成功した。

また、免疫不全ラットは正常ラットに比べ微生物感染を起こしやすいため、厳格に管理されたSPF環境下で飼育・繁殖する必要がある。我々は免疫不全ラット専用の飼育室を用意し、個別換気ケージシステム(IVC)を用いて、開発した3系統のラットのコロニーを維持している。

●バイオリソースとしての免疫不全ラット

2002年から文部科学省が開始したナショナルバイオリソースプロジェクトは生命科学研究の基盤となるバイオリソースの収集・保存・提供を行うとともに、ゲノム情報などの解析や、保存技術などの開発を行っている。京都大学が中核機関として推進しているナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat)は、これまで糖尿

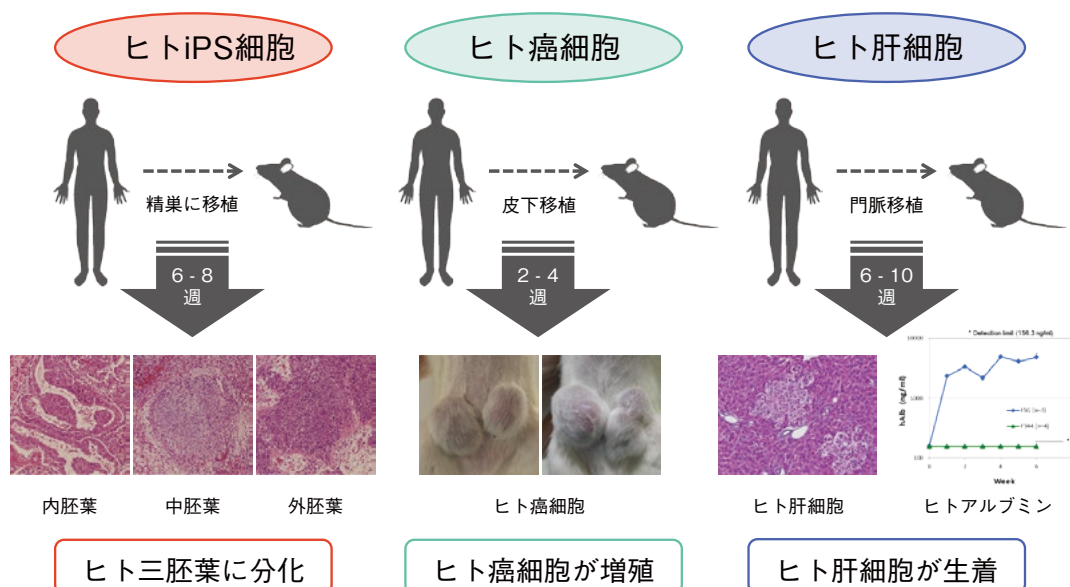


図2. 免疫不全ラットを用いたヒト化動物の開発  
ヒト細胞や組織を免疫不全ラットに移植して、動物体内でヒト生理機能を調べることが可能になった。

病、高血圧、がん、脳神経疾患、アレルギー疾患など、800系統以上の実験用ラットを収集し、生体および凍結胚・精子で保存している。また、各系統の由来、特性、ゲノム情報などを集めたプロファイルを作成し、データベース化してWEBサイト (www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR) で公開している。研究者はこのデータベースを元に自身の研究に適したラットを選び、MTAを締結することで分与を受けることができる。このようにして、NBRP-Ratは世界最高水準のラットリソースセンターとして、国内外の研究者に広くラットを提供している。

2017年度からの第4期NBRP-Ratでは、我々、大阪大学も分担機関として参画しており、CRISPR-Cas9で作製した3種類の免疫不全系統、*I12rg* ノックアウトラット (NBRP Rat No.0883)、*Rag2* ノックアウトラット (NBRP Rat No.0894)、*I12rg,Rag2* ダブルノックアウトラット (NBRP Rat No.0895) を寄託・保存・提供している (表1)。これらの免疫不全ラットは遺伝学的、微生物学的に統御された免疫不全動物として、国内外の学術研究機関のみならず企業へも提供しており、免疫不全ラットに対する期待が大きくなっている。

●おわりに

免疫不全動物をレシピエントとしたヒト化動物は、ヒト生理機能を正確に調べるためにかかせない存在である。ヒト造血幹細胞を移植した免疫系ヒト化動物は、免疫系に対する製剤の安全性試験に利用できるだけでなく、HIVやEBウイルスなどの免疫細胞に感染するウイルスや、白血病などの血液疾患に対する治療法の開発に有効である。また、ヒトがん細胞株を移植したCDX (Cell line Derived Xenograft) モデルは抗がん剤研究で広く利用されている。最近では、がん細胞株は元のがん組織の特性が失われていること、細胞の不均一性や細胞を取り巻く微小環境との相互作用が腫瘍形成において重要であることが明らかになっており、患者由来のがん組織を直接動物に移植したPDX (Patient Derived Xenograft) モデルの開発が盛んに行われている。今回、我々が開発した免疫不全ラットもこうした最先端の研究に貢献できるよう、研究者が利用しやすい環境基盤を整備するとともに、新たなヒト化ラットの開発に取り組んでいる。

参考文献

1. Li P et al. Germline competent embryonic stem cells derived from rat blastocysts. *Cell*. 135. 1299-1310 (2008).

2. Tong C et al, Production of p53 gene knockout rats by homologous recombination in embryonic stem cells. *Nature*. 467. 211-213 (2010).

3. 真下 知士, 山本 卓 (編), All About ゲノム編集—実験医学増刊号, 羊土社, Vol.34 No.20 (2016).

4. Miyasaka Y et al, CLICK: one-step generation of conditional knockout mice. *BMC Genomics*. 19. 318 (2018).

5. Yoshimi K et al, ssODN-mediated knock-in with CRISPR-Cas for large genomic regions in zygotes. *Nat Commun*. 7. 10431 (2016).

6. Flanagan SP, 'Nude', a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. *Genet Res*. 8. 295-309 (1966).

7. Bosma GC et al, A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature*. 301. 527-530 (1983).

8. McCune JM et al, The SCID-hu mouse: murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. *Science*. 241. 1632-1639 (1988).

9. Gerling IC et al, Intrathymic islet cell transplantation reduces beta-cell autoimmunity and prevents diabetes in NOD/Lt mice. *Diabetes*. 41. 1672-1676 (1992).

10. Ito M et al, NOD/SCID/  $\gamma_c^{null}$  mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood*. 100. 3175-3182 (2002).

11. Shultz LD et al, Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-*scidIL2R $\gamma^{null}$*  mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. *J Immunol*. 174. 6477-6489 (2005).

12. Mashimo T et al, Generation of knockout rats with X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) using zinc-finger nucleases. *PLoS One*. 5. 8870 (2010).

13. Mashimo T et al, Generation and characterization of severe combined immune deficient rats. *cell reports*. 2. 685-694 (2012).

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

NBRP Rat No.	系統名	由来	特性
0883	F344- <i>I12rg<sup>em1lexas</sup></i>	CRISPR-Cas9によりラット <i>I12rg</i> 遺伝子を標的として、F344/Jcl 系統から作製した。	X染色体の <i>I12rg</i> 遺伝子の5bp欠損により、X連鎖重度複合免疫不全 (X-SCID) を発症するラット。SPF環境下ではほぼ正常に発育する。性成熟はやや遅い。
0894	F344- <i>Rag2<sup>em1lexas</sup></i>	CRISPR-Cas9によりラット <i>Rag2</i> 遺伝子を標的として、F344/Jcl 系統から作製した。	第3染色体の <i>Rag2</i> 遺伝子の1bp挿入により、重度複合免疫不全 (SCID) を発症するラット。SPF環境下ではほぼ正常に発育する。性成熟はやや遅い。
0895	F344- <i>I12rg<sup>em1lexas</sup>Rag2<sup>em1lexas</sup></i>	F344- <i>I12rg<sup>em1lexas</sup></i> と F344- <i>Rag2<sup>em1lexas</sup></i> を交配して得られた系統。	<i>I12rg</i> 遺伝子の5bp欠損および <i>Rag2</i> 遺伝子の1bp挿入により、重度複合免疫不全症を発症するラット。SPF環境下ではほぼ正常に発育する。性成熟はやや遅い。

表1. 大阪大学から提供している免疫不全ラット系統  
大阪大学はNBRP-Ratの分担機関として、免疫不全ラットの提供を実施している。



# 自治医科大学先端医療技術開発センターの先進的取り組み — ピッグを用いた医学研究・医療技術トレーニング拠点としての歩みと将来構想 —

自治医科大学 先端医療技術開発センター

國田 智

## はじめに

自治医科大学先端医療技術開発センター (Center for Development of Advanced Medical Technology: CDAMTec)は、国内外でも最高レベルの医療機器を完備し、長期実験に対応したピッグ専用施設である。充実したハード面と共に、ソフト面でもユーザーにとって利用しやすい運用システムを提供しており、本センターの大きな特色となっている。経験豊富な教職員による外科的処置、術後ケア、画像診断装置を駆使した撮影データ提供等の幅広い支援体制はその一例である。我々は、これまで20年間にわたって蓄積した研究上のノウハウを広く学内外の利用者に提供し、ピッグを利用した研究や医療技術トレーニングに付加価値をもたらしてきた。この実績が認められ、2017年に文部科学省から共同利用・共同研究拠点「大型動物を用いた橋渡し研究拠点」として認定された。最先端の施設と実績を併せ持ち、ピッグ利用研究の多様なニーズに対応可能な知識・技術・ノウハウの

一大集積地として、更なる発展を目指している。我々の次なる目標は、種々の病態モデルピッグの作出を担い、病態の解明や新規治療法の開発から実用化研究までを一貫して遂行可能なOne-Stop研究拠点の形成である。本稿では、本センターの20年の歩みと共に、我々の将来構想を紹介したい。

## センター運営目的の変遷(1)：医学教育・医療技術トレーニング

自治医科大学は、「医の倫理に徹し、高度な臨床能力を有する医師を養成する」という理念の下、種々の先進的な取り組みを行ってきた。開学当時から始められていた、医学生や若い外科医を対象とする生きた動物を使った外科教育プログラムも、そのひとつである。生きている動物を使用する

外科教育プログラムは、現在も継続されており、今後もその重要性を増すものと思われる。それは、学生や若い外科医が、そもそも患者相手に練習することが出来ないという現実があるためである。ただし、生きている動物の犠牲に依存しない代替法の利用は常に検討する必要がある。このような観点より、本学では2001年から、栃木県重点分野研究開発促進事業の一環として、譲渡犬を用いた動物実験をすべて中止し、実習を含めてピッグの実験目的での使用に完全移行する方針を固めた(表1)。

実験用ピッグを医学教育や研究に取り入れる取り組みを有形化したものが、2009年に設立した先端医療技術開発センターである。開設当初は、外科系医療技術教育システムの向上に力を入れ、

表1 先端医療技術開発センターの歩み

2001年4月	ピッグ用実験室を整備し、ピッグを用いた外科手技トレーニング開始
2009年4月	先端医療技術開発センター設立 (総床面積543m <sup>2</sup> )
2012年5月	第1期増築：収容頭数を10頭から27頭に (総床面積764m <sup>2</sup> )
2013年10月	第2期増築：細胞調整室とda Vinciを整備 (総床面積900m <sup>2</sup> )
2017年4月	文部科学省の共同利用・共同研究拠点認定
2019年6月	第3期増築：繁殖に対応し、収容頭数を27頭から54頭に (総床面積1090m <sup>2</sup> )

外科系医師のみならず医学生・看護師などの多種の医療従事者が実習に参加し、その参加者数を急激に増やしていった。本センターの利用実績に占める実習の割合は、研究目的利用の増加に伴って近年徐々に減少しているが、実習回数の実数としては最近10年間に渡って年間60～70回で安定している。最近の実習の傾向としては、内科系を含む複数のグループが共同で行う診療科横断的なトレーニングが増えている。

### センター運営目的の変遷(2)：橋渡し研究

基礎医学研究の成果を臨床応用するには、動物を用いた有効性・安全性試験は欠かせない。臨床研究への移行に先立って必要となるProof-of-Conceptの取得に、マウス・ラットやウサギ等の小型実験動物を用いる例が従来から一般的であった。しかし、近年、研究対象の有効性や安全性の検証に、生理機能がヒトに近い非ヒト霊長類や体格がヒトに近い大型動物を用いた実験を求められることが多くなってきている。このようなニーズを踏まえ、本センターは橋渡し研究拠点としての活動にも早くから注力してきた。

先端医療技術開発センターは、2008年に文部科学省「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」として採択された「大型動物(ミニブタ)を用いた先進的医療技術実現化」(研究代表:小林英司・自治医科大学教授、現客員教授)の事業において、国内初の実験用ピッグ

専用施設として設立が実現した。本センターには、設立当初より臨床現場で患者用に使用されているCT、MRI、C-armといった画像診断装置を配備し、基礎研究と臨床を結ぶトランスレーショナルリサーチの実践を可能にした。また、有効性・安全性の長期的な生体評価を実施するための動物資源として、ミニピッグの利用を積極的に推進した。さらに、学内の研究者・医師のみならず、他大学あるいは企業の研究者や専門家も利用可能な運営システムとした。

後継事業として2013年に採択された「マウスからヒトへ:大型動物を利用する橋渡し研究」(研究代表:花園豊・自治医科大学教授)では、ピッグ利用研究の基盤づくり、新規デバイスの開発と検証、病態モデルでの新規治療法の評価に着手した。代表的な研究テーマとしては、免疫不全(SCID)ピッグの作出と無菌化による長期飼育の成功、腸内細菌ヒト化ピッグの作出、脳に届くAAVベクターの開発、大型動物の生体光分子イメージング、ピッグモデルでの脳血流測定技術、生体反応性の低いステントの開発などがあげられる。このような再生医療、遺伝子治療、医療機器開発など最先端の研究の場としての利用が増え、最近では本センター利用の7割近くを医学研究関連が占めるようになっている。

### センター運営目的の変遷(3)：共同利用・共同研究拠点化

本センターに集積した知識・技

術・ノウハウは、設立当初から学外の利用者にも広く開放してきた。この実績が評価され、2017年に文部科学省から共同利用・共同研究拠点「大型動物を用いた橋渡し研究拠点」として認定された。本拠点の愛称は「ポルコパーク」である。「ポルコ」はイタリア語でピッグを意味し、本拠点がピッグの実験利用に関する知識・技術・ノウハウの一大集積地でありたい、という願いが込められている。

ポルコパークの研究課題は全国の研究者から公募している。公募申請の資格は、国公立・独立行政法人試験研究機関、国公私立大学等の非営利組織に所属し、公益性の高い研究・教育を行う者とし、年1回、公募を受け付けている。申請された研究計画は、課題審査委員会で審査し、2018年度は東京大学、慶應義塾大学、早稲田大学、千葉大学、群馬大学等の計19グループが採択された。学外利用は毎年増えており、現在では利用グループの約半数近くを占めている。企業研究者は拠点課題への応募資格はないが、本センターの利用は企業にも広く開放しているので、利用を希望される方々は直接お問い合わせ頂きたい<sup>1)</sup>。

### 最高レベルの研究・飼育環境を完備したピッグ専用実験施設

実験用ピッグに特化した国内初の教育・研究施設である本センターは、2009年の開設当初から、最高スペックの研究環境とアニマルウェルフェアに配慮した高度な飼育環境のプラットフォーム



図1 自治医科大学 実験医学センター (CDAMTec) 既存施設  
A) 施設外観、B) トレーニング中の手術室、C) da Vinciでのwetトレーニング、D) X線透視下での投与実験、  
E) 128列CTでの画像撮影、F) 3D CT画像

ムを有していた(図1)。手術室は、4台の手術台と吸入麻酔装置に加え、臨床現場を再現したインフラ設備を完備している。点滴やテレモニターシステムを利用した術後ケアが可能な集中治療室(ICU)、P2Aレベルの遺伝子組換え実験(ウイルスベクター接種実験)が可能な封じ込め設備、各種画像診断装置(CT・MRI・C-arm)を備え、多彩な研究テーマや医療技術トレーニングに対応できる国内希有の施設である。2012年と2013年の増築を経て、収容可能動物数は10頭から27頭に増え、手術支援ロボット用のトレーニング室と細胞調整室(CPC)も併設された。手術支援ロボット「da Vinci」は、ピッグ専用に本センター内に常置しており、dryトレーニングからピッグを使用したwetトレーニングまでを本センター内で完遂できる。また、CPCを利用してiPS細胞移植など最新

の幹細胞治療研究が展開されている。

大きさがヒトに近いピッグの特性を活かし、画像診断装置、吸入麻酔器、モニター等の機器は動物用ではなく臨床で使用されているものを導入した。臨床利用に直結する評価データを取得し、実臨床に即した医療技術トレーニングを提供するため、このような実験環境の整備は重要である。非侵襲性の画像診断装置による経時的な計測は、長期実験における動物使用数の削減と質の高いデータ取得の両立に貢献している。特に128列マルチスライスCTは医療現場でもハイスペックな仕様であり、高精細な血管撮影や心冠動脈を撮影でき、全身臓器を全方向から3D画像構築して評価することも可能である。

手術室は最大4頭の同時手術に対応し、最大50名規模の医療技術トレーニングを開催することが

できる。その室内環境は本学附属病院の手術環境を再現することを意識した設計で、HEPAフィルターを通して換気を行い、クラス10,000の空気清浄度を保っている。天井に備えられたカメラ録画装置は、術野画像を記録し術後確認することが可能であり、効果的なトレーニングの実施や実験記録として多くの利用者に活用されている。

最大27頭まで収容できる飼育室は、長期飼育でも快適に過ごせる配慮がなされている。飼育室の環境は動物にとっての快適さを第一に考えた設定であり、室温は1年中 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ で維持され、高性能フィルター処理した給気を行っている。排気は各ケージ後方に設置された排気口から強制排気するオールフレッシュ方式を採用し、臭気が蓄積しないように工夫されている。音に敏感なピッグの特性に配慮して天井に防音

マットを設置し、音響に由来するストレスや過剰な興奮の発生を抑制している。飼育ケージは平床式で一部が床暖房になっており、動物が自ら快適な空間を選べる仕様である。飼育ケージの床面積は体重50kgまでのILAR指針推奨サイズに準拠しており、ミニピッグでの半年以上の長期実験や体重30～40kg程度の家畜ブタを使用する医療技術トレーニングに対応している。

存命手術においては、術後ケアとして長時間の輸液やドレーン留置、バイタルモニターなどの集中管理が必要になる場合がある。また、術後に頻繁な採血等のサンプリングが必要な実験も多い。このような術後ケアや覚醒下での実験処置の必要性に対応すべく、2部屋の集中治療室(ICU)を一般飼育室とは別に設置している。ICUの空調および明暗周期は部屋毎に調節することができ、医療ガス供給も完備している。さらに、ICU内にはクラス1,000の清浄度を保つクリーンブースや無菌アイソレータの設置が可能で、免疫不全あるいは免疫抑制状態の動物を隔離飼育するための環境としても利用できる。

### 本センターの支援体制

本センターのハイスペックな設備を十分に活用して研究成果に結びつけるには、センター教職員による研究支援が不可欠である。本センターは、2019年3月現在、33名のスタッフを擁しており、医師9名、獣医師4名、診療放

射線技師2名、実験動物1級技術者2名など多様な職種のスタッフが利用者の要望に応じた支援を行い、本センターの利便性を高めている。そのため、ピッグ実験の経験がない研究者であっても、本センターの外科医・獣医師・技師による手術手技や麻酔管理の支援を受けて実験を完遂可能である。術後ケアの場面でも、留置した中心静脈カテーテルの維持管理や薬剤投与、輸液などを綿密な事前打合せの上で実施している。また、画像診断装置の利用にあたっては、本学附属病院の診療放射線技師が撮影操作を行い、臨床と同等の画像データを提供している。これらの支援体制は本センターのセールスポイントのひとつになっている。

### 本センターのトレーニング・研究実績

本センターは、世界的にもユニークなピッグを用いるトレーニング・研究の一大拠点として成長を遂げてきた<sup>2)</sup>。医療技術トレーニングでは、アジア圏で初めてアメリカ外科学会からATOMコース(Advanced Trauma Operative Management)のサイトとして認定されるなど、ピッグを使った医療技術トレーニングの日本に於けるトップランナーとしての実績がある。当センターを会場に学内外の診療科や学会等が主催する多数のトレーニングが実施され、現在までにのべ7,000名を超える医療従事者が受講した。我々が企画するトレーニ

ングでは有効性の検証を行い、常に研修内容の改善を図っている<sup>3)</sup>。

医学研究に関する実績としては、過去5年間に利用者が発表した論文207報、学会発表253報、共同研究・受託研究契約数35件に上り、その成果の一部は既に上市されている。具体的には基礎医学研究として、無菌SCIDピッグの作出とその無菌的飼育の確立<sup>4)</sup>、ピッグiPS細胞の作製とそのピッグiPS細胞を用いたキメラピッグ胎仔の作出<sup>5)</sup>等、新しいモデルピッグや特殊飼育方法の開発等が挙げられる。更に、新規治療方法や検査方法の開発に繋がる橋渡し研究として、移植肝における肝細胞障害や虚血再灌流障害を予防する室温酸素化環流装置の開発<sup>6)</sup>、神経変性疾患に対する遺伝子治療の臨床応用に向けた血液脳関門を通過して脳の神経細胞に目的遺伝子を送達するAAVベクターの開発<sup>7)</sup>、脳皮質の血行を力学的に測定する機能的近赤外線皮質画像法による感覚のマッピング方法の開発<sup>8)</sup>等がある。この様に本センターは、基礎医学研究から橋渡し研究まで多様な研究ニーズに対応し、研究成果発信に貢献している。

### 今後の展望:疾患モデルピッグの作出・継代と長期試験が可能な繁殖施設へ

2018年、我々は第3期目の施設拡張工事を開始した。今回の拡張計画では、種々の病態モデルピッグの作出システム構築を主要命



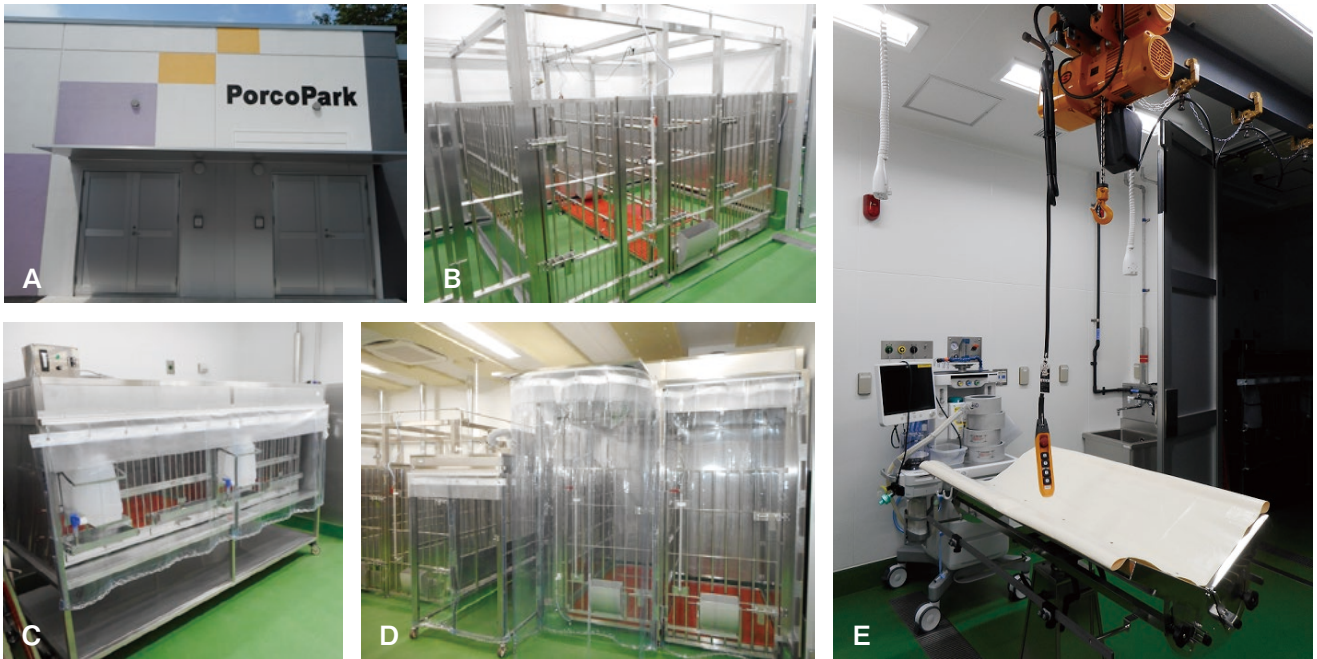


図2 拡張した繁殖用施設  
A) 拡張施設外観、B) 分娩ケージ、C) クリーンブース型人工哺育ケージ、D) クリーンブース型大型ケージ、  
E) 拡張施設の手術室（手術台とクレーン設備）

題に据え、病態解明や新規治療法開発のための橋渡し研究から実用化研究まで展開できるOne-Stop研究拠点を目指している。このような研究アプローチを推進する上で、ピッグの胚操作技術やゲノム編集技術が鍵になる。これらの新たな研究ニーズに応えた機能強化を図るべく、本センターは「揺り籠から墓場まで」の全ライフステージを対象にしたピッグ繁殖用施設を2019年6月に完成した。この拡張工事で本センターの総床面積は1090m<sup>2</sup>となった。

拡張施設は、(1)手術室、(2)分娩室、(3)長期飼育室、(4)検疫室で構成されている(図2)。拡張施設の手術室には、遺伝子改変やゲノム編集操作を行った初期胚を仮親の子宮内に移植する、あるいは帝王切開によって胎子を摘出するための手術台・吸入麻酔器一式を設置した。分娩室には、体重

200kgの妊娠ブタの飼育と自然分娩～新生子の哺育に対応した分娩ケージ、帝王切開で摘出した新生子を人工哺育するためのクリーンブース型哺育ケージを備えている。長期飼育室には、200kgまでの妊娠ブタや作出した疾患モデルピッグの長期飼育に対応した大型ケージを配備した。加えて、免疫不全ピッグや免疫抑制下での細胞・臓器移植ピッグの長期飼育に対応したクリーンブース型大型ケージを導入した。これらの整備により、長期観察が求められる疾患モデルピッグでの病態解析や遺伝子・細胞治療法の研究開発等への対応を強化すると共に、幅広い疾患モデルピッグの作出から世代を超えた維持・解析までを担うことが可能になった。実験用ピッグの収容数も、既存施設の27頭から54頭にまで倍増した。

既存施設と拡張施設を統合的に運用し、さらに学内の関連施設や附属病院と連動することで、基礎研究から社会実装までシームレスな研究開発(R&D)拠点を目指している。国際的にも極めてユニークな疾患モデルピッグの作出やピッグ利用研究の可能性を発信する拠点として、本センターの今後の展開に期待頂きたい。

#### 参考文献等

- 1) <http://www.jichi.ac.jp/cdamt/>
- 2) Kobayashi E et al. *Exp Anim.* 67: 7-13 (2018)
- 3) Izawa Y et al. *World J Emerg Surg.* 11:45 (2016)
- 4) Hara H et al. *Exp Anim.* 67:139-146 (2018)
- 5) Fujishiro SH et al. *Stem Cells Dev.* 22: 473-478 (2013).
- 6) Okada N et al. *Transplant Proc.* 47: 419-426 (2015)
- 7) Iwata N et al. *Sci Rep.* 3: 1472 (2013)
- 8) Uga M et al. *Neuroimage.* 91: 138 145 (2014)

(日動協ホームページLABIO21カラーの資料の欄を参照)

## 「愛玩動物看護師法」 成立までの道のり

一般社団法人 日本動物看護職協会

会長 横田 淳子

### はじめに

令和元年は動物看護師にとって大変重要な年となり、動物看護の新たな時代の幕開けとなることとなりました。令和元年6月の第198回通常国会で「愛玩動物看護師法」が制定され、動物看護界で永年の悲願であった国家資格化が実現の運びとなりました。これまでの長い年月と法成立への道のりを振り返ってみたいと思います。

### 経緯

平成17年には農林水産省「小動物獣医療に関する検討会」において「獣医療補助者について」検討がなされました。平成18年には日本獣医師会の小動物臨床部会の常設委員会である小動物委員会における検討課題として「動物診療補助者制度のあり方」が取り上げられ、「動物診療補助専門職検討委員会」が設置され、具体的な検討を進めることが合意されました。その後、会議を重ね、平成21年に一般社団法人日本動物看護職協会(森 裕司会長)が設立されました。

日本動物看護職協会設立当時は、動物看護師の呼称も多様で動物看護師・動物看護師士・動物衛生看護師・VT・AHTなど多くの呼

称があり、資格もさまざまな団体がそれぞれの基準で民間資格を出しておりました。動物看護教育も始まってすでに40年を過ぎておりましたが、教育内容や修業年数もそれぞれの養成機関に任せられていました。

平成22年には農林水産省における平成32年度を目標年度とする「獣医療を提供する体制の整備を図るための基本方針」に「小動物分野、産業動物分野等の獣医療現場において獣医師と動物看護師などの獣医療に携わる他分野専門職との連携の必要性と、動物看護師の地位や身分の確立、動物看護師に必要な知識・技能の高位平準化の必要性が明記されました。

動物看護師の高位平準化対策として、動物看護教育カリキュラムの統一化、民間資格の統一化のため平成23年に日本動物看護職協会をはじめ、民間認定団体、動物看護師養成機関に加えて日本獣医師会、日本獣医学会の10団体から構成される「動物看護師統一認定機構」(平成28年一般財団法人化)を設立しました。

動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律(平成24年公布)の附帯決議において「動物看護師については、本法の改正に

伴い業務量が増大することが予想される獣医師の補助者として果たすべき重大な役割及び責任に鑑み、将来的な国家資格又は免許制度の創設に向けた検討を行うことが盛り込まれました。

表 動物看護師統一認定機構構成団体

公益社団法人	日本獣医師会
公益社団法人	日本獣医学会
	日本動物看護学会
一般社団法人	日本小動物獣医師会
NPO 法人	日本動物衛生看護師協会
公益社団法人	日本動物病院協会
	全日本獣医師協同組合
	全国動物保健看護系大学協会
一般社団法人	全国動物教育協会
一般社団法人	日本動物看護職協会

### 現状

現在、国内の犬や猫の飼育頭数は、15歳未満の人口より多く、約2,000万頭と言われています。しかも近年では、家庭で飼育される動物の役割も変化し、家族の一員として国民の生活に深く関わっています。

家庭で暮らす動物を主に診療する動物診療施設は、全国に10,000施設以上あり、その多くで獣医療補助の専門職として動物看護師が従事し、獣医師とともに

チーム獣医療の一翼を担っています。社会に潤いと活力を与え、共生社会を構成する動物の適正飼養の普及・推進は、動物の保健衛生のみならず、動物の飼育者をはじめ国民の社会生活の向上に深く関わっています。

動物看護師の課題とされておりました動物看護教育のカリキュラムの統一化と民間資格の統一化は、動物看護師統一認定機構が動物看護教育のコアカリキュラムを定め、そのカリキュラムを大学・専門学校で修了した者が「認定動物看護師」を取得できる認定制度を開始し、認定開始から3年間はそれ以前の民間資格からの移行期間として現職の動物看護師も一定の基準のもと受験、認定資格取得しており民間資格の統一は着実に整備が進んできました。令和元年となり「認定動物看護師」数は23,000人を超えています。

このように、獣医療並びに動物の愛護及び適正飼養において高度かつ専門的な知識・技術を有し、動物の健康及び安全を確保する専門職として重要な役割を担っている動物看護師について、早急な法整備による国家資格化を実現するため、日本動物看護職協会ではその道筋を関係団体と共同のもと推進することを目的として「認定動物看護師地位向上推進協議会」を平成29年2月に立ち上げ、4回の会議を重ねました。

その結果、獣医療における診療業務は獣医師法17条に規定されており、その補助業務を担うためにも法整備が必要であり、飼育者や社会に対して動物の専門職として認知の向上のためにも早期

表 認定動物看護師地位向上推進協議会

【構成団体】	【検討内容】
一般社団法人 日本動物看護職協会	①認定動物看護師の業務範囲
一般財団法人 動物看護師統一認定機構	②認定動物看護師の生涯教育と高位平準化
全国動物保健看護系大学協会	③認定動物看護師の処遇改善
一般社団法人 全国動物教育協会	④認定動物看護師の社会的認知、役割の普及啓発
公益社団法人 日本獣医師会	⑤認定動物看護師の国家資格化
<b>【オブザーバー】</b>	
農林水産省	
環境省	

の国家資格化を議員立法にて目指すこととなりました。

これまで日本動物看護職協会では、政治的な働きかけとして、平成26年11月「人とペットが共生し、幸せに暮らせる社会」を実現するため、ペット関連産業に関わる者（動物看護師含む）の処遇改善及び社会的認知向上を図るとともに、ペット関連業界のヨコの連携・地方創世との結びつき等を通じて、その振興を図るとして、鈴木俊一会長、片山さつき事務総長のもと「ペット関連産業・人材育成議員連盟」（以下、ペット議連とする）を設立していただいております。平成28年12月第2回ペット議連会合が農林水産省・環境省が関係省庁として出席のもとで開催されました。日本で痛ましい震災が続いた後ということもあり、被災ペットについての議題が挙がり、災害時の動物看護師の活用について、環境省とペット議連からも大きな期待が寄せられているのを実感しました。また、『公明党獣医師問題議員懇話会』へ日本獣医師連盟と共に出席し、日本動物看護職協会として認定動物看護師の活用による社会貢献度を災害時などの具体例を示し

ながら説明し、動物看護師の処遇改善や早期国家資格化への推進協力や理解を求めてきました。このような地道な活動が実り、平成29年の参議院選挙の際には、自民党2017政策パンフレット、公明党Manifesto2017に「小動物の動物看護師の将来的な国家資格化、または免許制度の創設に向けた検討を行います」と明記されました。

### 成立までの一年

動物看護の教育が始まり50年が過ぎ、日本動物看護職協会が職能団体として設立されてから10年、日本動物看護職協会は動物看護師の質の向上、教育の整備と国家資格化、法整備に向けて歩んで参りました。その中でも特に平成30年からのこの一年は、動物看護師の国家資格化の活動に終始した年でした。

日本動物看護職協会内に平成30年5月「動物看護師国家資格化推進委員会」を立ち上げ、委員長を山崎薫氏、副委員長を下藺恵子氏にお引き受けいただき、動物看護師の国家資格化の実現に向けて積極的かつ精力的な活動を展開してきました。

平成30年5月31日、自由民主党

「ペット関連産業・人材育成議員連盟」(片山さつき事務総長)にて「動物看護師の法整備・国家資格創設に関する要請」をしました。公明党におきましても、5月29日に動物看護師「公的資格化」検討プロジェクトチームが設置され、6月14日にはヒアリングがあり同じく「動物看護師の法整備・国家資格創設に関する要請」を行いました。

多くの国会議員に動物看護師という職業の現状をお話し理解を深めていただきました。個人的にもペットをご家族として、また、一(いち)飼い主として可愛がっている方が多く、動物看護師という職業に対して興味や理解を示してくださる先生が多かったのが印象的で、誰ひとりとして、動物看護師の資格整備に対し疑問を投げかける方はおられませんでした。

これまで議員立法に向けて、主に与党に向けて活動をしてきましたが、国会での審議を見据えて野党を含む超党派での活動に広げることとなり、年が明けて平成31年2月20日に鈴木俊一会長、高木美智代幹事長、山際大志郎副幹事長、鬼木誠事務局長のもと超党派「愛がん動物を対象とした動物看護師の国家資格化を目指す議員連盟」が設立され、3月26日開催の第2回総会では、「愛がん動物看護師法(仮称)」の骨子案の説明、議論がなされました。法整備に向けて関係省庁であります環境省、農林水産省、法制局と協議を重ねて、4月26日に第3回総会が開催され要綱案の説明、議論がなされ、要綱案と法案の名称について

了承され、農林水産省及び環境省が総会の意見を参考に運用面の詰めを行い、衆議院法制局で要綱内容の条文化作業を進めることとなりました。改めて議員連盟総会は開催せず、5月中旬頃を目安に条文を作成し各党へ配布、各党においては条文案展開後、可及的速やかに党内での手続きに入るよう鬼木誠事務局長より申し出があり、閉会となりました。

日本動物看護職協会としては、6月26日までの第198回通常国会で成立を目指しており、条文案を早期に完成させていただき、6月に参議院の審議時間をしっかりと取るためにも5月末までには衆議院を通過させて参議院へと予定していました。が、なかなか実際には難しく6月に越えることとなり6月7日に衆議院環境委員会、6月13日に衆議院本会議にて可決となりました。

参議院に移ってから、本来なら6月18日に予定されていた参議院環境委員会の開催はかなわず、6月20日に開催となり翌日21日に参議院本会議で可決されました。本国会での最後の可決法案となりましたが、全会一致での可決は大きな成果であり、喜びであり、関係者の方々のご支援の賜物と感謝しております。

## 「愛玩動物看護師法」

愛玩動物看護師法の内容について目的(第一条)、定義(第二条)を一部抜粋にて記載させていただきます。

第一条 この法律は、愛玩動物看護師の資格を定めるとともに、その業務が適正に運用されるように起立し、もって愛玩動物に関する獣医療の普及及び向上並びに愛玩動物の適正な飼養に寄与することを目的とする。

第二条 この法律において「愛玩動物」とは、獣医師法第十七条に規定する飼育動物のうち、犬、猫その他政令で定める動物をいう。

2 この法律において「愛玩動物看護師」とは、農林水産大臣及び環境大臣の免許を受けて、愛玩動物看護師の名称を用いて、診療の補助(愛玩動物に対する診療(獣医師法第十七条に規定する診療をいう。))の一環として行われる衛生上の危害を生ずるおそれが少ない認められる行為であって、獣医師の指示の下に行われるものをいう。以下同じ。)及び疾病にかかり、又は負傷した愛玩動物の世話その他の愛玩動物の看護並びに愛玩動物を飼養する者その他の者に対するその愛護及び適正な飼養に係る助言その他の支援を業とする者をいう。

表 愛玩動物看護師法の成立までの流れ

令和元年6月7日	衆議院環境委員会 全党一致で可決
令和元年6月13日	衆議院本会議 全会一致で可決
令和元年6月20日	参議院環境委員会 全党一致で可決
令和元年6月21日	参議院本会議 全会一致で可決
令和元年6月28日	官報 号外第51号にて公布

今回の法律の柱は、名称独占と業務独占が規定された点にあります。愛玩動物看護師の免許は、農林水産大臣と環境大臣の両大臣名にて発行されることとなり、愛玩動物看護師の免許を持たない人は、「愛玩動物看護師」として名乗れなくなります(名称独占)。これまで獣医師以外の者は行うことができなかった診療行為のうち一部が診療の補助として愛玩動物看護師には可能となります(業務独占)。

医療の分野では、医師以外に看護師、臨床検査技師、診療放射線技師、理学療法士、薬剤師など多くの医療行為を行う国家資格が定められておりますが、これまで獣医療の分野での国家資格は獣医師のみでした。今後は、法律に基づき診療補助の業務内容が定められ、よりチーム獣医療体制の充実整備が進んでいきます。

さらに動物看護教育の面では、これまで専門学校は二年制の学校も多くありましたが、国家試験の受験には、「農林水産省令・環境省令で定める基準に適合するものとして都道府県知事が指定した養成所において三年以上愛玩動物看護師として必要な知識及び技能を修得した者」(第三十一条2)と定められ三年以上の教育が義務付けとなりました。これからはより質の高い人材が輩出されることとなります。

今回の法案の要請にあたり日本動物看護職協会では「愛がん動物」という表記を使用しており、超党派の議員連盟の名称も「愛がん動物を対象とした・・・議員連盟」として参りましたが、法文作成にあたりましては、法文は常用漢字を

使用ということから、玩の字が数年前に常用漢字となっていたことから「愛玩動物」という表記となりました。また、要請の段階では動物看護師の法整備・国家資格化としており対象となる動物を限定しておりませんでした。今回の法律では対象動物が愛玩動物に限定されており、産業動物や実験動物などは対象となりませんでした。このことは立法にあたり衆議院・参議院両環境委員会でも審議されましたが、愛玩動物と産業動物の獣医療の違いや現場の要望がないということでした。詳細につきましては、衆議院・参議院インターネット審議中継をぜひ、ご覧ください。

### これから

愛玩動物看護師法は成立し、法律ができ枠組みとしては出来ておりますが、施行までにはまだまだ詳細に定められなくてはならないことが多くあります。

すでに2万人以上の動物看護師に取得していただいております動物看護師統一認定機構による「認定動物看護師」資格が民間資格でありますため、国家資格取得に対しては「認定動物看護師」資格を取得している方を含めすべての方に、国家試験を受験いただくこととなります。「認定動物看護師」の

よりスムーズな国家資格取得に向けて働きかけをして参りましたが、民間資格から国家資格へのハードルは高く叶いませんでした。現職者の国家資格の取得につきましては、実務経験5年を有している者は動物看護教育を未就学であっても国家試験の受験資格を獲得できる道を経過措置として規定していただいております。働きながら国家試験の受験は容易ではありませんが、多くの動物看護師の愛玩動物看護師としての活躍を期待しています。

愛玩動物看護師は小さな命を持つ動物の最も身近な存在であり代弁者として、飼育者との生活を支え、社会の中での動物を守れる存在になっていきます。

また、この法整備で動物看護師に関するすべての課題が解決するものでもありません。動物看護師の職場環境・給与等含む処遇の向上に関しましても法の成立に直結してすぐに改善されるのでもありません。引き続き獣医療関係者、動物愛護関係者等含め業界全体で取り組み、未来ある、魅力的な職業にしていきたいと思っております。

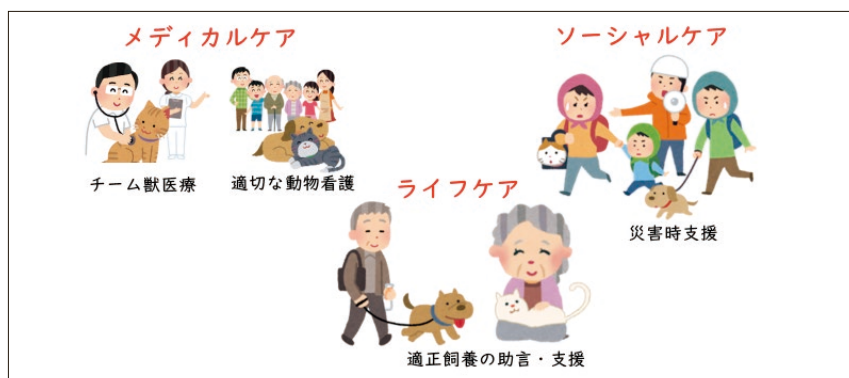
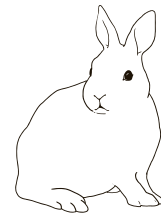


図 愛玩動物看護師の役割



# WHHL ウサギの歴史と 研究成果の臨床応用



## — 動物実験の結果のヒトへの外挿を考える —

神戸大学大学院 医学研究科 客員准教授 佐賀大学 客員研究員

塩見 雅志

### はじめに

ヒト疾患のモデル動物は、病態・病因の解明および治療法や診断法の開発などの研究に大きく貢献してきた。米国で前臨床研究の結果の臨床試験での再現性の低下が指摘されているが、神戸大学で開発された高コレステロール血症、粥状動脈硬化、心血管疾患のモデル動物であるWHHLウサギ<sup>1</sup>とWHHLMIウサギ<sup>2</sup>は、ヒトのリポタンパク代謝や粥状動脈硬化の発生机序、脂質低下剤の開発や各種薬剤の動脈硬化抑制作用の研究などに大きく貢献した<sup>3,4</sup>。系統維持継続の要望がKarolinska InstitutetのGoran K. Hansson教授（ノーベル賞選考委員会事務局長経験者）をはじめ国内外から多数寄せられたが、2018年6月に系統維持を終了した。系統維持が終了したことを機に、WHHLおよびWHHLMIウサギがバイオメディカルサイエンスの発展に果たした役割を振り返り、実験動物の役割、前臨床試験の臨床試験における再現性の問題について再考した。なお、動脈硬化には粥状動脈硬化、細動脈硬化、メンケベルグ型動脈硬化があり、高脂血症が原因で冠動脈（心臓の動脈）や大動脈などの中大動脈に発生する病変は粥状動脈硬化である。本総説では中大動脈に発生する病変を動脈硬化病変と

した。また、「WHHLウサギ」および「WHHLMIウサギ」はホモ接合体を示す。さらに、WHHLおよびWHHLMIウサギに関する文献が多数あるため、詳細は英文総説2報<sup>3,4</sup>を参照願いたい。

### 実験動物の役割

我が国の実験動物学は、医学研究に資する実験動物の開発と動物実験の質の向上を目的に1951年に発足した実験動物研究会（実験動物学会の前身）から始まり、実験に用いる動物の微生物統御、遺伝統御、環境統御、安定した飼料の開発、疾患モデル動物の開発、実験動物の比較生物学的検討、胚操作技術や遺伝子改変技術の開発、苦痛管理や動物福祉などを主要なテーマとしてきた。医学研究に資する実験動物を開発するために、近交系を開発し、遺伝子組換え動物を開発してきたが、ヒトには個人差があり、疾患の発症あるいは重症化に標的外の遺伝子が関与しているケースが多くある。医学研究では、実験動物をとおしてヒトの病態を理解し、治療効果を類推できることが重要と指摘されている。そのためには、実験に用いる動物の比較生物学的検討が必須である。しかし、ヒト疾患に関する動物種ごとの比較生物学的な研究は十分とは言えない。医学研究における実験動物は

ヒトの病態・病因の解明および治療薬や診断技術の開発等に貢献できることが重要である。

### 前臨床試験の結果の臨床試験での再現性の低下

米国では医薬品開発経費の大幅な増加にもかかわらず承認された医薬品の数が顕著に減少し、2012年の報告では動物実験の結果の臨床試験での再現性は21%以下であった<sup>5</sup>。その原因として次の5点が指摘されている<sup>5-8</sup>。

- 1) 実験に使用されたマウスがヒト疾患に対応していない。
- 2) 研究のターゲットがヒト疾患に対応していない。
- 3) ヒトの治療と動物実験の条件が大きく異なる。
- 4) 実験計画が不十分。
- 5) 実験に使用された動物数が少なすぎる。

動物実験の臨床試験での再現性を高めるため、英国のNC3Rsが論文に記載すべき項目のチェックリストとしてARRIVEガイドライン<sup>9</sup>を提案し、多くの著名な学術雑誌がARRIVEガイドラインの使用を推奨している。また、動物実験の計画段階で配慮すべき事項がPREPAREガイドラインとして提案されている<sup>10</sup>。これらの実験計画の立案に加えて、実験に使用する動物種あるいは疾患モデル動物の選択が重要で



ンデリズムに従って遺伝することが確認され、HLRとして1977年に*Exp Anim*に報告された。近親交配を3世代以上継続すると繁殖能力が顕著に低下したため、渡邊は繁殖ライン間で交配を行い、系統として確立し、1979年に動脈硬化の専門誌である*Atherosclerosis*にWHHLウサギとして投稿した。*Atherosclerosis*に論文が掲載されると、国内外の著名な研究者から分与の依頼があり、系統維持が終了するまでに国内39都道府県80機関に4,154匹、海外18か国46機関に485匹を提供した。発表された英文論文は2019年7月現在で700報を越える。WHHLMIウサギの系統維持が終了した後も100匹以上の提供依頼があり、系統維持継続の要望が国内外から多数寄せられた。

### リポタンパク代謝、高コレステロール血症、動脈硬化に関する研究への貢献<sup>3</sup>

WHHLウサギ系統確立後、リポタンパク代謝や高コレステロール血症発症メカニズムに関する研究が開始された。I<sup>125</sup>でラベルしたLDLの血中からの消失速度はWHHLウサギで正常ウサギより低下しており、皮膚の線維芽細胞や肝細胞等を用いたLDLR結合活性はほとんど認められず、肝臓でのコレステロール合成や肝臓からのVLDLの分泌速度は亢進していなかった。これらの結果から、LDLR機能異常が高コレステロール血症の原因と考えられた。また、LDLRの異常によってVLDLからLDLへの移行も遅延していた。1986年にはLDLR遺伝子のクローニングが行われ、LDL結合ドメインで12塩基対の欠失が

報告された。さらに、WHHLウサギではLDLRタンパクは細胞内で合成されるが、成熟型への移行が遅延し、多くが細胞内で分解されることが報告された。

動脈硬化の発生・進展に関する有名な作業仮説はRoss Rの“Response to Injury Hypothesis”である。この作業仮説はWHHLウサギを用いた研究によって大きく改訂され、“Inflammation Theory”に引き継がれた。WHHLウサギ大動脈では泡沫細胞が内皮下に軽度浸潤している脂肪斑、泡沫細胞や泡沫細胞の崩壊物からなる粥腫を形成する粥状動脈硬化、カルシウム沈着やコレステロールの針状結晶などを伴う複雑病変などの進行に伴う各種病変が認められ、ヒトの動脈硬化に極めて類似している。泡沫細胞の起源の一つがマクロファージであり、マクロファージは酸化変性したLDLを貪食する。抗酸化剤であるプロブコールをWHHLウサギに投与すると動脈硬化が抑制され、酸化LDLが動脈硬化の原因物質であることが示された。さらに動脈内皮細胞に単球接着分子が発現し、血流中の単球が動脈内皮細胞に接着してマクロファージになり、内皮下に侵入して酸化LDLを貪食して動脈硬化を形成することがWHHLウサギを用いた研究で明らかになった。このように、WHHLウサギはリポタンパク代謝や動脈硬化に関する研究に大きく貢献した。

### 心筋梗塞を自然発症するWHHLMIウサギの開発<sup>3</sup>

WHHLウサギでは大動脈、頸動脈等に動脈硬化が発生したが、

冠動脈病変はきわめて稀であった。FHのモデル動物であるためには冠動脈に動脈硬化が発生し、心筋梗塞を発症することが重要である。渡邊は選抜交配を5年間実施して冠動脈病変の発生率を上昇させたが、冠動脈の狭窄率は軽度であった。当時、心筋梗塞は冠動脈病変が進行して発症すると考えられていたが、ヒトでは冠動脈病変が破綻して閉塞性血栓が形成されることが原因で、破綻しやすい冠動脈病変はマクロファージに富み、粥腫を薄い線維性皮膜が覆っている不安定病変と考えられるようになっていた。動脈病変構成成分の定量解析では、WHHLウサギでは大動脈病変に比較して冠動脈病変はマクロファージが乏しく、コラーゲン線維に富む病変であった。そこで、選抜交配の指標に「マクロファージに富む冠動脈病変」を加えて14年間選抜交配を実施した。その結果、冠動脈病変が進行し、致死性心筋梗塞の累積発症率が30月齢で90%を越え、標準飼料の制限給餌で心筋梗塞を自然発症するWHHLMIウサギを確立した。これらの結果は冠動脈病変の発生・進行と致死性心筋梗塞の発症にLDLR以外の遺伝的な因子が関与していることを示唆している。WHHLMIウサギの心筋病変は線維化や癒痕化（陳旧性心筋梗塞）した部位の周囲に心筋細胞の凝固壊死、炎症細胞の浸潤、出血などの急性心筋虚血病変が観察され、心筋梗塞発症数日前に記録した心電図でST上昇や深いQ波が認められた。これらの観察結果は、虚血イベントが繰返し発生していたことを示唆している。WHHLMIウサギの冠動脈には、



不安定病変をはじめとする様々なタイプの病変が発生し、ヒトの冠動脈病変に類似している。

### 急性冠症候群の発症<sup>3</sup>

ヒトでは、冠動脈狭窄率が中等度以下の不安定病変が破綻して閉塞性血栓が形成され、急性心筋梗塞や不安定狭心症を発生するケースが多いと報告されている。WHHLMIウサギ冠動脈にもこのような不安定病変が観察されたが、破綻して閉塞性血栓を形成した例はなかった。これらの結果から、不安定冠動脈病変が破綻するためには二次的な刺激が必要と考えられた。二次的な刺激として冠動脈病変に生理的かつ物理的な力を加えることを目的に、冠動脈スパズムの誘発を試みた。その結果、心電図と冠動脈造影で確認した冠スパズム誘発の4時間後に心筋虚血の血清マーカーが顕著に上昇し、心エコーで心筋収縮率の低下が認められ、病理組織検査で冠動脈の破裂が観察され、冠スパズムによって心筋虚血イベントを誘発できることを確認した。その後、アンギオテンシンIIの持続注入によっても冠動脈病変の破綻と急性心筋梗塞を誘発できることが報告された。

### ゲノム解析と血清マーカー<sup>3</sup>

2016年、WHHLMIウサギ（論文にはWHHLウサギと記載）の全ゲノム配列が報告された（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>, <http://www.picb.ac.cn/RabGTD/>）。解析に使用した10匹のWHHLMIウサギで共通して25の遺伝子に異常が認められたが、これらのウサギでは冠動脈病変の程度に大きな差があり、冠

動脈病変の進行や心筋梗塞の発症にかかわる遺伝子は同定できなかった。また、WHHLMIウサギにはきわめて多くの一塩基多系や挿入・欠失が認められたことから、冠動脈病変の進行や心筋梗塞発症にかかわる遺伝子の特定は困難であった。そこで、リピドーム解析やメタボローム解析を実施して関連する血清マーカーの同定を試みた。血清脂質値をはじめとする従来のマーカーや大動脈病変が同程度のメスのWHHLMIウサギを用いた解析の結果、血清中の特定の脂質分子 (lysophosphatidylcholine (LPC) 22:4, diacylglycerol 18:0 18:0, LPC 20:4 (sn-2), ceramide d18:118:2) と代謝物 (citric acid plus isocitric acid, and pyroglutamic acid) が成熟期までの冠動脈病変の進行に有意に関連していた。同定した脂質分子や代謝物はヒト心血管疾患のマーカーとして期待される。

### 遺伝子改変WHHLウサギ<sup>3</sup>

WHHLMIウサギでは受精卵の回収数、胚操作後の生体への復元率、離乳率がきわめて低いことから、遺伝子導入した正常ウサギとWHHLMIウサギの交配によって遺伝子組換えWHHLMIウサギが開発され、脂質代謝や動脈硬化における特定分子の働きが検討されている。近年、ゲノム編集によってLDLR-KOウサギが開発されたが、まだその特性は報告されていない。WHHLウサギでは、LDLRの欠損で高コレステロール血症と大動脈病変が発生するが冠動脈病変の発生率は低く、WHHLMIウサギでは選抜交配を厳格に継続しなければ冠動脈病変

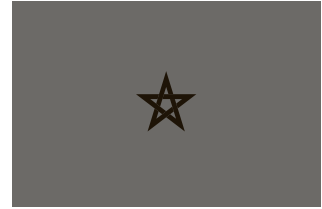
が軽度となり、心筋梗塞を発症しなくなる。これらの結果から、冠動脈病変や心筋梗塞の発症にはLDLR以外の因子が関与していると考えられる。LDLR-KOウサギの特性に関する報告が待たれる。

### 脂質低下剤の開発、薬剤の動脈硬化抑制作用に関する研究への貢献<sup>4</sup>

WHOの発表によると、2016年の死因の一位は心血管疾患であり、心血管疾患の克服は喫緊の課題である。心血管疾患の発症に高コレステロール血症が強く関係しており、高コレステロール血症治療の第一選択薬はスタチン（コレステロール合成阻害剤）である。最初のスタチン（コンパクチン）は1973年に日本で開発された。スタチンはマウスやラットでは血清脂質低下効果を示さないが、スタチンの開発にWHHLウサギが大きく貢献した。WHHLウサギを用いた研究でスタチンが大動脈病変と冠動脈病変の発生・進展を抑制し、心血管疾患につながる冠動脈病変の不安定化を抑制できることが証明された。WHHLあるいはWHHLMIウサギを用いて、スタチン以外の脂質低下剤、降圧剤、抗酸化作用を持つ分子、colony stimulating factor、アポタンパクなどのさまざまな薬剤や化合物等の脂質低下作用や動脈硬化抑制作用が研究された。さらに、LDLRや内皮細胞由来増殖因子（血管新生による末梢筋組織の再生）などの遺伝子治療や動脈硬化のイメージング技術の開発にも貢献している。このようにWHHLおよびWHHLMIウサギは治療法の開発にも大きく貢献している。



# 海外散歩



## 憧れのモロッコ

### 7つの世界遺産感動物語10日間 (その1)

前 理雄

#### 1. はじめに

去年はクルーズ船で上海に行ったものの、一泊してすぐに帰宅したため、本格的な海外旅行は2年ぶりでした。

当初、妻と娘が「モロッコに行きたい」と言い出したが、私はあまり興味を示さなかった。しかし、10日間も独りぼっちで留守宅にいるのもつまらないし、アフリカには旅行したことがないので、一度経験してもいいかな?と思うように気持が変化して、3人で旅行することになった。

主催は、クラブツーリズム株式会社で日程は、平成31年2月6日(水)～15(金)の10日間である。

行先は、モロッコ王国一国のみである。

※ Wikipedia

【モロッコ王国】：通称モロッコは、北アフリカ北西部のマグリブに位置する立憲君主制国家。東にアルジェリアと、南に西サハラ（サハラ・アラブ民主共和国）と、北にスペインの飛地（セウタとメリリャ）に接し、西は大西洋に、北は地中海に面している。首都はラバト。南に接する西サハラはスペインが放棄後、モロッコと現地住民による（亡命）政府であるサハラ・アラブ民主共和国が領有権を

主張している。モロッコは西サハラの約7割を実効支配しているが、国際的には認められていない。実効支配下を含めた面積は約599,500km<sup>2</sup>（うち、西サハラ部分が189,500km<sup>2</sup>）、人口は33,848,242人（2014年国勢調査<sup>[4]</sup>）。

地中海世界とアラブ世界の一員であり、地中海連合とアラブ連盟とアラブ・マグリブ連合に加盟している。モロッコはサハラ・アラブ民主共和国を自国の一部であるとの立場から独立国家として承認しておらず、1984年にサハラ・アラブ民主共和国のアフリカ統一機構（2002年にアフリカ連合へ発展）加盟に反対して同機構を脱退、アフリカ大陸唯一のアフリカ連合（AU）非加盟国になっていたが、2017年1月31日に再加入した。

添説（添乗員（望月千花）さんの説明

「国土は、日本の12倍、人口は、3800万人(3,300万人?)」のようだ。

#### 2. 旅程

2月6日(水) 22:00にアラブ首長国連邦のEMIRATES航空 319便（エコノミークラス426人乗り）のエアバスに搭乗した。途中アラブ首長国連邦のドバイ空港（乗り

継）まで約12時間。ドバイ（2時間半滞在）から目的地までの8時間50分の長旅である。

しかし、気流も安定し、比較的新しい飛行機のために音も気にならない程度に静かであったことと、出発が通常の睡眠時間と重なっていたために適当に眠ることができたこと。しかも、全座席に専用のTVがあったので、映画でもニュースでも飛行状況なども自在に見ることができた。ちなみに私は、日本の映画（英語字幕）のものを沢山見たので、英語の勉強をしながらか長時間の飛行にも飽きることはなかった。

途中、ドバイ空港で2時間30分のトランジットタイムの後、アフリカ大陸横断飛行についた。

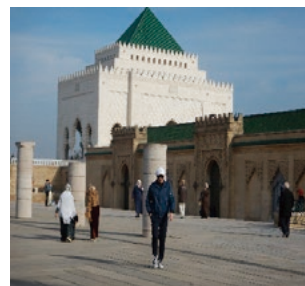
約8時間50分の飛行後に目的地であるモロッコ王国で一番大きな都市のカサブランカ空港に着いた。合計時間は22時間半ほど経過しているが8時間の時差があるので、翌日（7日）の13時15分に無事到着した。

#### ●2月7日(木)

・カサブランカ



カサブランカ空港周辺



ムハンマド5世廟



廟の衛兵



ハッサンの塔



シャウエンの旧市街の一角



エル・マンスール門



ムーレイドリッス廟



メディナ（旧市街）の全貌



テイトウアンの新市街



メディナで荷物を運搬するロバ

カサブランカ空港周辺は、東京と違って強い日差しが印象的であった。

市内を観光することなく、いきなりバスでモロッコの首都「ラバト」(1時間半 東に走行) に向かった。

沿線の風景をよく見ると、家畜の放牧場や一般の住宅が見える。住宅は、ほぼ、2階建ての鉄筋土壁の住宅で、土色のものや壁を白色に塗ったものだったが、大きな工場や商店、公共施設は、少ないようにも見えた。

沿道に生えている樹は、松に似た樹、ユウカリやゆずりはのように葉っぱの幅の狭い灌木が中心のように見えた。

・ラバト

15:30頃 首都ラバトに到着して市内観光した。

観光スポットは、現国王の祖父であるムハンマド5世のお墓とハッサンの塔だった。(世界遺産)

ムハンマド5世廟の真中に石棺が置かれていて、廟の入り口と廟の4隅に立つ 深紅の衣装をまとう衛兵はとても目を引く存在だ。

ハッサンの塔は、ムハンマド5世廟と同じ敷地にあるミナレット(モスクのシンボル塔)で、12世紀に建設途中で放棄されたものだ。

完成すれば 4~5万人が収容できるモスクの予定であった、現在は、360本の大理石の柱が残されている。

両遺跡を観光の後、5時間かけて青の街「シャウエン」にバスで移動した。

沿線は、きれいに整備された広大な牧草地や畑が広がり、それ自体は北海道の富良野をはるかに上回るスケールでニュージーランド南島の牧場風景にも似ていて爽快な気分だった。

結構、豊かな国かな?と感じさせた。

## ●2月8日(金)

・シャウエン

朝食後、メディナ(旧市街)の見学をした。街中にいろいろな青があって素敵な光景だ。

青い色は、かつてユダヤ人の住む家として、ペンキを塗らされていたが、その後、それが大変きれいなことが分かって、今では、みんなが自発的に青い塗料を塗っているという。

・テイトウアン

シャウエンを発って、北上して約1時間進んでスペイン風の白壁の街テイトウアン(世界遺産)に行った。

山の中腹には、新市街の住宅や役所・軍事施設等がある見事な景観である。

かつてスペイン領だったため、町の中心部には、スペインの領事館やキリスト教会なども残されていた。

当日は、金曜日(イスラム教では休日)だったため、閑静なメディナ(旧市街)を見学後は、南下してオリーブの樹の緑が美しいリフ山脈を5時間かけてドライブしてフェズに向かう。

途中でメクネス市内観光(世界遺産)

・フェズ

エル・マンスール門やムーレイ・イスマイル廟などを見学して、フェズに到着した。

迷路の街フェズ旧市街(世界遺産)や、14世紀の神学校「ブーイナニア」(世界一古い大学校)、ムーレイドリッス廟、ブージュルド門、カラウイン・モスク(などを見学したが、建物の構造や色彩が似通っているため次第に区別がつかなくなってきた。

この日からスーペリアクラスのホテルに2連泊した。

## ●2月9日(土)

午前中は、ヴォルピリスの世界



陶器のモザイクの一例



陳列された民族衣装



礫砂漠は続く



皮なめし工場



フェズ市街



陳列された皮製品

遺産(古代ローマ遺跡)を見学した。

モロッコは、かつて古代ローマ帝国によって支配されたが、3世紀には撤退した。

その当時の遺跡が世界遺産に登録されたものだ。

この後、旧市街を見学した。

古代ローマ帝国(紀元前後)にこれだけの勢力圏を持ったローマ帝国。遺跡の各所に近代的な文明と言える遺跡(浴槽や洗濯場、居間、石臼等)が残されているのも不思議だし、その古さにも驚く。

旧市街では、路地が狭いために背中に荷物を載せているロバやラクダがいた。

地域で穫れた果物や野菜を売っている店がたくさんあった。ちなみに、オレンジやミカンは日本産に比べると改良は進んでいないが、味はおいしかった。

イチジクや杏などのドライフルーツも目に付いたが、モロッコ

パン(アラブパン)の売り場も目立った。

野菜の中には、「オバケカボチャ? :直径50cm以上)もあるかというカボチャの切り売り、(路上で客が要望する大きさに切って販売)する光景が見られた。

また、シシトウガラシやタマネギ、ジャガイモ等もオバケサイズのものがあり、遺伝学的には、二倍体・四倍体の野菜だと見受けられた。

さすがに温暖な土地柄だという印象を受けた。

次いで、陶芸品工場に行った。

いろいろなタイルを小さく割って1枚の板にモザイク状に張り付けたものは、硬くて丈夫できれいであった。

モスクや廟の壁や床は、全てこのモザイクでできている。

一般家庭でも、テーブルや壺などの家具調度品として古くから使われているが、その技は素晴らしいものであった。

次いで皮なめし職人の街タンネリを訪ねた。

沢山の水槽に染料(赤・茶・緑・黒など)を入れて漬けて乾燥させる工程を経て、革製品に加工される。

その規模は、世界一だそうで、12世紀には職人が780人に上ったという。皮の種類は、ヤギ、ヒツジ、牛、ラクダ等である。店には、かばんや椅子、皮の家具調度品がものすごい数で陳列されていた。

特にヤギとラクダの皮で作ったパプーシュ(スリッパ)が有名である。

続いて、銅と錫の合金(青銅・ブロンズ)や銅と亜鉛の合金(真鍮)で作った茶器や装飾品を作って販売する店に立ち寄った。比較的若い夫婦の方は「真鍮の壁掛」を買って、ネームを刻んでもらっていた。

次いでサボテンの糸で作る民族衣装の店にも立ち寄った。

店内には、日本の機織り機に似た織機が陳列しており、現代的な衣装が多数陳列されていた。

さらに民家によって「ミントテイ」をごちそうになった。アラビアンナイトに出てくるような大きな鶴首の茶器にミントを入れて、2~3回出し入れした後、高いところからミントテイを茶碗に注ぎ込む技術も見世物(ショー)としても楽しく、おいしくもあった。

各地の工芸品を沢山見て、モロッコ文化の一端をみた思いがする1日だった。

### ●2月10日(日)

フェズを発ってさらに南下してエルフードに向かった。

途中モロッコのスイスと言われる「イフラン」を観光後、アトラス山脈を見ながら中アトラス山脈のザード峠(標高2178m)を越えてエルフードまで9時間のバス移動だ。

沿道の景色は一変して、右も左も礫砂漠のようであったり、山肌はゴツゴツした岩山であったりほとんど緑は視界から消えた。

その光景は、アメリカのモニュメントバレーのように砂に飛び出した奇形の山があちこちにあり、山脈は地層がウネッていて、いかにも歴史を感じる光景である。地質学者、生物学者には興味があるだろう地形が何時間も続いた。

エルフードのホテルに到着した。(次号に続く)

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

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。今回は、平成30年度の研修会において頂いた質問とそれに対する回答を紹介します。今回は、前回に引き続きモニタリングのためのおとり動物に関する質問にまとめてお答えします。

**Q1**：モニタリングに適した検体は、8週齢以上の動物と言われているが、上限はありますか？また高週齢では偽陽性が見られやすいそうですが、何故ですか？

**A1**：モニタリングに適した検体が8週齢以上という理由は、8週齢以上の個体は免疫機能が確立（正常に機能）され、抗体産生能力があることと、離乳後4週間以上調べたい飼育室の環境において飼育されていたからです。特に上限はありませんが、4週齢で飼動物として導入し、3か月飼育した20週齢前後が適していると思います。さて高週齢における偽陽性反応ですが、ラットで多く見られます。40週前後の週齢になると非特異的な血中IgGが増加し、ELISAでは、それが非特異的に抗原プレートに吸着し、偽陽性を起こすことがあります。

**Q2**：免疫不全ラットで*Pneumocystis carinii* (Pc) 感染事例が多くあります。免疫正常ラットを用いたおとり動物では中々検出出来ず困っています。早期に発見できるモニタリング検査法はありますか？

**A2**：まず、免疫不全ラットの飼動物として、免疫正常ラットを用いることはお勧めできません。その理由は、正常ラットはPcが不顕性感染している恐れがあり、それが感染源になることがあります。また黄色ブドウ球菌など日和見病原菌を保有している場合もあるからです。ですので、飼動物としては免疫不全ラットと同一環境で飼育されていたヘテロ動物（例えばrnu/+）が適しています。ただヘテロ動物は免疫正常であるため、Pc感染が起きてても不顕性感染にて推移します。Pc検出の感度を上げるためには、同時にホモ動物も飼として飼育することが良いと思います。

**Q3**：モニタリングに使用する動物の系統は何が適していますか？

**A3**：かつて、モニタリングの抗体検査法として補体結合反応（CF）が用いられた頃は、マウスの系統により検出感度に差が認められました。特にMHVでは、C57BL/6が高感受性を示すため、おとり動物として推奨されていました。この理由は、CFの抗体検出感度が低いため、低感受性マウスの抗体を検出できなかったことが原因です。しかしELISAの様な高い抗体検出感度を持つ方法が用いられている現在、系統差を考慮する必要はありません。

「参考資料」

1. 実験動物としてのマウス・ラットの感染症対策と予防（(株)アドスリー）
2. 実験動物の感染症と微生物モニタリング（(株)アドスリー）
3. 「DVD」マウス・ラットの微生物モニタリング（(公社)日本実験動物協会）



## 新たな任意団体・実験動物福祉 コミュニケーションの活動について

実験動物福祉コミュニケーション  
代表 笠井 憲雪

実験動物福祉コミュニケーションは実験動物・動物実験に関するコンプライアンス支援非営利組織として2018年4月に発足したの組織です。まだ十分な活動が行われていませんが、今後の発展を期して紹介させていただきます。

2015年2月に、厚労省は「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）」を改正しましたが、2016年に厚労科研費研究「厚生労働省の動物実験の基本指針に基づく外部検証等の実施方法に関する特別研究」（研究代表者：山海直氏、医薬基盤・健康・栄養研究所）が実施したアンケート調査により動物実験を取扱う一部の企業等において、基本指針の定める機関内規程の整備や動物実験委員会の設置等がなされていないことが明らかになりました。そのため厚労省は厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会のメンバーと共に2017年10月に基本指針の遵守徹底のための研修会を開催し、2018年12月にも同様の研修会を開催し、延べ約300名が参加しました。

ここでさらに明らかになったことは、薬機法に基づく事業を行うもの、及び基本指針に準ずることが望ましい地方公共団体の設置する衛生に関する試験検査研究施設及び病院等が設置する小規模な施設において、基本指針に基づく体制が整っていないところが多いことでした。そこで関係者の要請を受けて、特に小規模施設の動物実験の体制整備を計画している会社や団体等へのコンプライアンス支援を行うために実験動物福祉コミュニケーションを立ち上げました。

活動の対象は厚労省関係団体に限定せず支援を必要とする会社・団体とし、厚労省はもとより文科省や農水省を含めた各動物実験基本指針が求めている動物実験体制整備や外部検証の受検と適正な動物実験のさらなるレベルアップを支えることを目的とし

ています。

事業内容は次の通りです。

- ① 動物実験の適正な実施に関わる運用を支援するコンサルタント事業。
- ② 動物実験計画書の記載内容の評価を支援する事業。
- ③ 動物実験に関わる自己点検評価を支援する事業。
- ④ 動物実験委員会の外部委員を紹介する事業。
- ⑤ 実験動物の福祉を推進し、適正な動物実験の実施に関わる情報を発信する事業。

一方、実験動物福祉コミュニケーションは、現在筆者が代表として実施している日本学術振興会科学研究費基盤研究（C）研究の成果公開の場でもあります。この研究は第1期が平成28年度～平成30年度「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」と第2期が平成31年度～令和3年度「動物実験の社会的理解を得るための情報発信基盤構築に関する研究」であり、動物実験関係情報をもっと一般の人々へ発信する方法および発信基盤構築を目的としています。現在は第2期の研究中ですが、すでに終了した第1期の研究成果について、当組織のwebsiteで公開を始めています。研究班は実験動物・動物実験分野のみならず、法学、倫理学、応用行動学などの分野からの約30名の研究者からなり、動物実験情報発信について多様な側面からの研究がなされているのが特徴です。

これらの活動を通して適正な動物実験の実施と、一般の人々の理解の促進に貢献したいと思っています。出来たの組織ですが、皆様からのご支援とご鞭撻、またご連絡をお待ちしています。

事務局メールアドレス：lawcom@kumashige6336.com

Website：https://www.lab-awcom.org/

# 特例認定校出身の実験動物技術者紹介（4）

## 特例認定校卒業生として — 実験動物技術者として原点 —

一般財団法人 食品薬品安全センター  
安全性事業部 品質管理検査グループ 村田 龍介

私は、特例認定校である神奈川県立中央農業高等学校に在学中に実験動物技術者2級の資格を取得し、現在勤めている食品薬品安全センターに入所しました。入所から現在まで実験動物を用いる医薬品および医療機器の非臨床試験（GLPおよびGMP試験）の業務に携わっています。

神奈川県立中央農業高等学校は、明治39年からある農業高等学校であり、私が在籍していた約23年前は、全日制専門学科の高校として園芸科、生産流通科、畜産科学科の3学科がありました。また、平成6年から日本実験動物協会の実験動物技術者2級受験資格特例認定校でもありました。当時の畜産科学科は、酪農業、養豚業、養鶏業等の自宅が自営業の生徒が多く、自営業を継ぐ目的があり入学する生徒と動物が好きで動物関係の仕事に勤めたいと思う生徒が多くを占めました。在学中は、実験動物のみの授業ではなく、3年間を通して家畜・実験動物の生理、生態、家畜の飼養管理、繁殖の技術、畜産物の加工と利用の技術、実験動物を中心とする医科的利用分野等を学び、その中で実験動物の授業は日本実験動物協会が発刊しておりますテキストを用

いて基礎を学びました。それまで実験動物のことは何も知らず、授業を通して実験動物に興味を持ち、在学中に実験動物技術者2級を受けました。受験にあたって、学科は授業の他に先生の個別のご指導もあり理解を深めましたが、技術面については素人同然でした。夏休みに当校で行われた日本実験動物協会主催の講習会に参加し、現在の技術指導員に当たる先生方に動物の取り扱い、動物の習性等を丁寧に教えていただき、先生方が扱う動物が非常に大人しくなることに感動したことを今でも覚えております。

実験動物に興味をもったことを機に、もっと実験動物に関わりたいと考え、卒業後、食品薬品安全センターに就職しました。入所後も業務を通して実験動物の飼育管理、観察、微生物モニタリング等、実験動物に必要な不可欠な基礎を学びました。また、幸いにも入所当時の職場ではマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコと多くの動物種が飼育されており、各動物種の動物の取り扱い、各投与・採血および薬理学的実験手技などを先輩方から学ばせていただき、多くの経験を



することができました。学ぶ中で投与・採血は、ただ投与できれば良い、ただ採血できれば良いではなく、そこには確かな基礎技術と実験目的を満たすための技術が含まれており、それらの技術を兼ね備えることが必要であることを実感しました。

自分の実験動物技術者としての23年間を振り返ってみると、やはりこの原点は神奈川県立中央農業高等学校であり、自分にとって最適な学び舎であったと思います。

最後に入所当時、尊敬する上司の方から「動物に与える苦痛を最小限にするにはどうしたら良いと思う」と問われ、当時はその問いの意図の深さを理解していませんでしたが、その言葉の意図を今は理解し常に心がけております。私も教える側の立場に立つことが多くなり、他の方の見本となれるよう日々精進します。





# 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](mailto:jaeat2019@med.kawasaki-m.ac.jp)

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。

## 北海道支部

講習会等	期日	場所	テーマ
勉強会	2019年11月上旬	札幌医科大学(札幌市中央区)	動物実験の信頼性評価について、講師を招いて勉強会を行う。

詳細は、北海道支部事務局([longevans@sapmed.ac.jp](mailto:longevans@sapmed.ac.jp))までご連絡下さい。

## 関東支部

講習会等	期日	場所	テーマ
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座学と実技講習
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と採血、投与などの手技、手術体験
REG部会講演会20周年記念	2019年11月16日(土)	慶應義塾大学(新宿区)	生殖工学・発生工学に関するシンポジウム(ラット)、教育講演、全国からの話題提供等、1日企画
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)	中動物部会および実験動物福祉部会の共催講演会等を企画

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
実験動物実技講習会	2019年11月2日(土)	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
第16回技術交流会	2020年2月2日(土)	藤田医科大学(愛知県豊明市)	特殊手技やそれに伴う機器のデモンストレーション

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

## 関西支部

講習会等	期日	場所	テーマ
令和元年度関西支部春季大会および支部総会	2020年3月予定	神戸、大阪、京都のいずれかで計画。	未定

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39回日本実験動物技術者協会九州支部研究発表会	2019/11/16(土)～11/17(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。

## 日本実験動物学会の動き

### 令和元年度日本実験動物学会維持会員懇談会の開催

日 時：令和元年11月15日（金）11：00～（展示会）、13：00～（講演会）  
場 所：中央大学 駿河台記念館6F  
〒101-8324 東京都千代田区神田駿河台3-11-5  
内 容：講演会「血液腫瘍治療の最前線」  
話題提供「ナショナルバイオリソースプログラム・ラットの紹介とラットの生殖工学技術」  
意見交換会  
参加費：講演会・展示会（無料）、意見交換会（5,000円/人）  
プログラムや参加方法等は本学会ホームページ（<https://www.jalas.jp/>）に掲載します。

### 動物実験の外部検証 2020年度の実施準備に向けた事前説明会の開催

日 時：令和2年1月24日（金）13：00～16：00  
場 所：東京大学弥生講堂一条ホール  
〒113-8657 東京都文京区弥生1・1・1 東京大学農学部内  
内 容：日本実験動物学会が大学等を対象に実施する外部検証の意義と受審準備の説明  
参加費：無料  
定 員：300名  
主 催：日本実験動物学会  
後 援：文部科学省（予定）  
開催案内や参加方法等は本学会ホームページ（<https://www.jalas.jp/>）に掲載します。

### 第13回実験動物管理者等研修会の開催

日 時：令和2年2月26日（水）、27日（木）  
場 所：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  
参加費：4000円（会員）、5000円（非会員である維持会員団体職員）、6000円（非会員）  
定 員：120名  
その他：受講者には資料を配布、受講証修了証を発行  
主 催：日本実験動物学会  
後 援：環境省、厚生労働省、農林水産省、文部科学省  
プログラムや参加方法等は本学会ホームページ（<https://www.jalas.jp/>）に掲載します。

### 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  
〒530-0005 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）  
内 容：特別講演、シンポジウム、一般公演、LASセミナー、  
器材展示、懇親会等  
事務局：国立循環器病研究センター研究所動物実験管理室  
〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6番1  
TEL：06-6170-1070（内線31023）  
E-mail：jalas67@ncvc.go.jp  
開催案内は大会URL（<https://jalas67.org/>）をご参照ください

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 〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神5丁目5番8号 福桜ビル5階 TEL 092-753-6697 FAX 092-753-6698

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

 株式会社 アニマルケア  
[www.animal-care.co.jp](http://www.animal-care.co.jp)

●お気軽にお問い合わせください

 0120-011419

## 消費税率引き上げに伴う価格改定のお知らせ

ご承知のとおり、令和元年10月1日から消費税率（地方消費税率を含む。）が8%から10%に引き上げられました。これに伴い、当協会で行っている各種事業の料金等も下記のとおり改定いたしますので、ご案内申し上げます。

関係者におかれましては、何卒ご理解賜りますようお願い申し上げます。

### 記

#### 1. 受験料、受講料

お申込みされる各種認定試験、各種研修会、セミナーの開催日に適用される消費税率での料金になります。

\*10月1日以降年度内開催分

- ①ウサギ実技研修会（11月9（土）～10日（日）開催）  
1、2級試験受験者：22,000円
- ②サル類実技研修会（11月9日（土））  
1、2級試験受験者：16,500円
- ③ブタ実技研修会（11月9（土）～10日（日））  
正会員：22,000円、賛助会員：27,500円、1・2級試験受験者：22,000円、その他の方：33,000円
- ④実験動物2級技術者資格認定試験（実技）（11月23日（土））  
特例認定高校生11,000円、特例認定専門学校生22,000円  
その他の方につきましては、払込期日が終了しております。

⑤実験動物1級技術者資格認定試験（実技）（11月24日（日））55,000円

⑥教育セミナーフォーラム2019（東京、3月7日（土））（京都、3月14日（土））

正会員：2,100円、賛助会員：3,100円、指導員等：2,100円、その他：4,100円

\*来年度開催分につきましては、消費税率引き上げ分を適正に反映させていただきますが、その詳細はその都度ご案内いたします。

#### 2. 登録料、更新料

お申込み日に適用される消費税率での料金になります。

- ①実験動物2級技術者資格：登録料5,500円、更新料5,500円
- ②実験動物1級技術者資格：登録料16,500円、更新料16,500円
- ③実験動物技術指導員、準指導員：登録料2,200円、更新料2,200円

#### 3. 刊行物の価格

お申込み日に適用される消費税率での価格になります。

- ①実験動物の技術と応用 入門編 6,050円
- ②実験動物の技術と応用 実践編 10,780円
- ③その他の刊行物の価格は当協会のHPをご覧ください。

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・エー・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・エー・シー** 京都市中京区西ノ京西月光町40番地

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

# 協会だより

## 1. 委員会等活動状況

行事	開催日	備考
第1回教育・認定委員会	7.2	研修会の計画等について他
試験問題作成小委員会	7.6	1級、2級技術者学科試験問題の作成
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
第2回モニタリング技術委員会	7.25	消毒薬に関する情報収集と今後のまとめ方他
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
第1回試験採点・合否判定委員会	9.3	実験動物2級技術者学科試験及びスクーリング修了試験の判定
実験動物高度技術者養成研修会(白河研修会)	9.9～13	(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	9.14	白河、東京、大阪 他
第2回情報委員会	9.20	LABIO21 No.79の企画

## 2. 行事予定

行事	開催日	備考
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(東京都江戸川区)
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

(行事によっては開催日等が変更になる場合もありますのでご注意ください。)

## 3. 関連団体行事

- ◆ 第8回実験動物科学シンポジウム(公益社団法人日本実験動物学会)
 

日時: 2019年10月11日(金) 13:00～17:00  
 場所: 東京大学農学部 弥生講堂・一条ホール(文京区)  
 オルガナイザー: 角田茂、山田靖子(東京大学大学院農学生命科学研究科)  
 詳細: <https://www.jalas.jp/meeting/jalassympo.html>
- ◆ 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>
- ◆ 日本動物実験代替法学会第32回大会
 

日時: 2019年11月20日(水)～22日(金)  
 場所: 国立研究開発法人 産業技術総合研究所(つくば市)  
 大会長: 金森敏幸(国立研究開発法人 産業技術総合研究所)  
 詳細: <http://jsaae32.jp/>
- ◆ 第67回日本実験動物学会総会
 

日時: 2020年5月23日(金)～25日(月)  
 場所: 大阪府立国際会議場(大阪市)  
 大会長: 塩谷恭子(国立研究開発法人 国立循環器病研究センター研究所)  
 詳細: <https://jalas67.org/>

## 4. 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>

## KAZE

戦後から今日に至るまでの実験動物の変遷をたどってみると、終戦から今日までの日本の産業構造によく似ている。

戦後、国立予防衛生研究所(現国立感染症研究所)によるワクチン検定が始まり、大量のマウス、モルモットまたウサギが必要となった。当時の実験動物は農家の委託生産に頼るところがほとんどであった。とにかく質より量の戦後の復興時代に似ている。

その後、医薬品による薬害が社会問題に発展し、医薬品の安全性の重要性が増すと共に、試験データに影響する感染症のないより高品質な実験動物が必要となった。いよいよSPF動物の時代となる。我が国のSPFとしての品質は欧米のそれより数段上位の品質となった。戦後の粗悪な品質で欧米諸国から愁眉の目で見られていた日本製品が、メイドインジャパンとして、全世界が認知する高品質な製品と進展した。良質であれば高くても良い時代と変化した。

時代が下り、動物愛護運動が高まると共に実験手法も変わり、「少量多品種」の時代に突入し、動物の使用数が激減する今日の時代に変遷した。「大量消費」時代からより付加価値を求め商品を選ぶ「個性的消費」の今日である。実験動物産業界に於いては、正に右肩下がり際限なく続く憂い多き少量多品種の時代の到来となった。

後期高齢者の仲間入りをした今、ふとこんなことを考え感傷に浸っている。

〔日柳 政彦〕

### 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

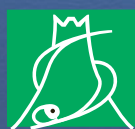
## 日本チャールス・リバー株式会社

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

**Supporting Your Dream Of Innovation For Life Science**

「生命科学の発展」へのベストパートナー  
**Japan SLC, Inc.**

日本エスエルシーは動物愛護の精神を尊び  
大切な研究テーマにあった実験動物を提供してまいります。



**SLC**

日本エス エル シー株式会社

—<http://www.jslc.co.jp>—