

Japanese Society for Laboratory Animal Resources

LABIO 21



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

【連載特集】

NOG マウス(V)

実験動物としてのラットの有用性(II)

イギリスの一般市民への動物実験に関する情報発信の状況

訪問調査研究の報告(I)

【研究最前線】

エボラウイルス制圧にむけて

～ エボラワクチン開発研究とシエラレオネでの研究活動 ～



～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



絵 石井 朗

イラストレーター

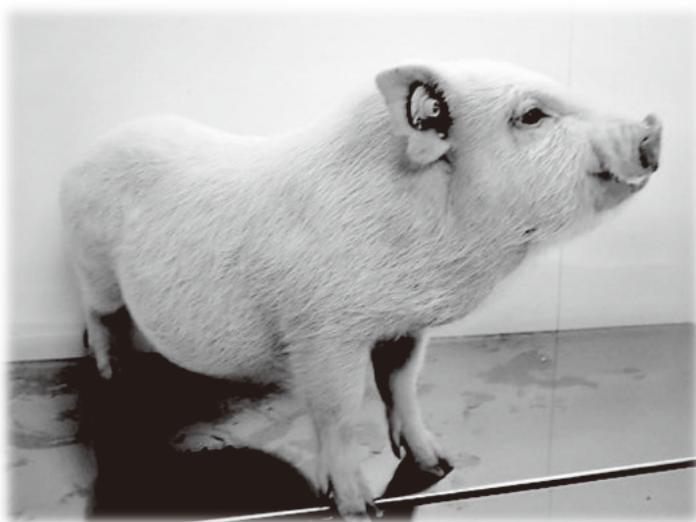
1984年よりイラストレーター及川正通氏のスタジオに所属し、エアブラシによるイラストの作成。2000～2012年まで及川スタジオの依頼でコンピューター作画での情報誌(びあ)表紙の制作に携わる。2012年以降は、これ迄に蓄積したコンピューター技術を用いて、イラスト以外にもアニメーション・音楽制作など範囲を拡げて活動している。

エーアイ・イラスト・コンプ社 代表

目 次

巻頭言 年頭の挨拶(福田勝洋)	4
猪 貴義先生を偲んで(関口富士男)	5
連載特集 NOGマウス(V)	
ヒト化肝臓TK-NOGマウスによる薬物動態研究 (上原正太郎、末水洋志)	6
連載特集 実験動物としてのラットの有用性(II)	
広がりをもせるゲノム改変ラットの開発(吉見一人)	11
食餌誘導性の高脂血症・心血管疾患発症モデルラット(朝比奈誠)	16
トピックス	
動物愛護管理法改正2019を巡る動きと今後の対応(浦野徹)	20
日本実験動物飼料協会の成り立ちと活動(金子哲也)	21
研究最前線	
エボラウイルス制圧にむけて(渡辺登喜子、河岡義裕)	25
連載特集 イギリスの一般市民への動物実験に関する情報発信の状況 訪問調査研究の報告(I)(加隈良枝、久原孝俊、笠井憲雪)	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2)(前理雄)	33
連載シリーズ 実験動物産業に貢献した人々(29)	37
活動紹介	
日本糖尿病・肥満動物学会の歴史と活動について(森豊)	38
ほんのひとりとごと	39
連載コラム「特例認定校出身の実験動物技術者紹介」(5) (小澤直幸)	40
日本実験動物学会の動き	41
日本実験動物技術者協会の動き	41
日動協:教育セミナーフォーラム2020のご案内	42
2019年度実験動物技術者資格認定試験結果	43
協会だより	44
KAZE	46

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



年頭の挨拶

公益社団法人日本実験動物協会

会長 福田 勝洋

あけましておめでとうございます

平成から令和へと年号が変わっての初めての新年を迎えることとなりました。皆様には健やかに新年をお迎えのこととお慶び申し上げます。

改元の際には、年号がどのような名称になるのかは話題になったものの、かつてのように年号の是非に関する意見もほとんどなく、祝賀ムードが主であったことは喜ばしいことで、象徴天皇としての役割が定着してきたことを示すものと思われまます。また西暦だけでは捉えきれない時代の雰囲気を表す年号の有効性が影響しているかも知れません。

平成時代を振り返ってみますと、戦乱と戦後の荒廃、その後の目覚ましい復興を成し遂げた昭和を引き継ぎましたが、平成となってほどなくバブル経済が崩壊し、‘失われた10年あるいは20年’と言われる経済低迷期がつづき、さらにリーマン・ショックという荒波にあって経済が混乱しました。令和となった昨年も米中貿易摩擦や日韓関係の悪化などが続き、昨年11月には日韓軍事情報包括保護協定(GSOMIA)は継続したものの日韓関係は依然として悪化した

ままで、友好回復が待たれます。すでに主要国と位置づけられる我が国が、世界から侮られることなく敬意をもって遇される国家となっていくことが令和の時代の課題となるでしょう。

日本実験動物協会は昭和60年に創設され、本年で35年となります。まさに平成とともに成長し、初期の目的であった高品質の実験動物の生産供給、関連技術者の養成と資質向上などを達成し、国際的に高く評価されるレベルに至っております。ライフサイエンス分野における実験動物の重要性は決して減ずることなく、初期の遺伝的、微生物学的に制御された動物から、遺伝子導入やノックアウト、ゲノム編集やヒト化マウスなどその重要性はむしろ高まっています。近年、山中伸弥教授や本庶佑教授がノーベル医学生理学賞を相次いで受賞されたのも、実験動物を用いた基礎研究の成果に基づくもので、我が国の高品質の実験動物と実験動物技術者のこうした研究成果への寄与も少なくないと思われまます。

今年は十二支のネズミ年(子年)にあたり、実験動物にたずさわる我々になじみ深い動物になります。古来、穀物を食い荒らす害獣とされ、天敵となるネ

コやヘビが崇められたこともありました。多産と世代交代の速さは害獣としては問題でも、実験動物としては長所となりライフサイエンス分野で重要な役割を担ってきました。

一方、動物の実験使用に対して動物愛護の社会風潮も高まり、昨年6月に改正された動物愛護管理法(動物の愛護及び管理に関する法律)では愛玩動物に対する新たな規制と罰則の強化に加え、実験動物に関しても付則として検討事項がもりこまれました。今も難病に苦しむ人たちへ一日もはやく治療法や治療薬を開発して届けるため、さらにはライフサイエンスの進歩のため、法令に従い動物倫理にのっとり必要な研究が萎縮することなく行われなければなりません。

本年は東京オリンピック開催年でもあり、我が国が国際的にさらに注目される年となります。実験動物分野として、科学の分野でも世界的に評価されるような研究を支える役割の一助となることを願っています。最後になりますが、皆様にとって本年がより良き年となることを祈って年頭の挨拶とさせていただきます。

猪 貴義先生を偲んで

ハムリー株式会社

副社長 関口 富士男

本協会二代目の副会長(平成6年6月～平成12年6月までの6年間)を務められた猪貴義先生が享年93歳で令和元年10月25日ご逝去されました。ご本人の生前の希望により家族葬がしめやかに執り行われました。

猪先生は、大正15年7月に新潟市で生まれ、お父様のお仕事の関係で福島に、さらに高校3年時には東京に転居されましたが岡山大学を定年退官後も東京国分寺で過ごされました。

猪先生をご存知でない方も多いと思いますので簡単な略歴と業績を紹介します。

昭和26年東北大学農学部で遺伝育種学を専攻し、卒業後は東北大学農学部助手を経て、昭和37年農林水産省家畜衛生試験場に実験動物研究室が創設されたのを機に試験場に移られ、主任研究官、実験動物研究室長を務められました。昭和48年岡山大学農学部育種学教室の教授として赴任され、教育および研究に専念され多数の人材を育成し、社会に送り出すとともに多くの優れた業績を挙げられました。中でも実験動物の分野では日本で初めて刊行された実験動物学(田嶋嘉雄編集:朝倉書店)実験動物の生態学の項に『生物学的要因: biotic factor, biotic components』の重要性について記載し、実験動物の環境因子の中の生物因子は生物反応に大きく関わっていることを解説した日本で初めての重要な著書と

なっています。退職後は『理科教育の危機、特に生物学教育の危機が叫ばれている近頃、本書が僅かでも役に立つことが出来ればと念じて』と記した『生物進化の謎を解く』丸善発行(2004年)は、猪先生の力作となっています。

研究面では十数年にわたる年月をかけてアロキサン誘発糖尿病高発症系および低発症系マウスを作出し、多くの糖尿病研究に貢献しました。また、目立たなかったがファイティングマウスの開発もされ、第一製薬(中井義昭氏)のOTC薬の開発に尽力されました。

先生は、日本実験動物学会、日本畜産学会の理事・評議員を長年にわたり務め、昭和58年に岡山実験動物研究会を創設され初代会長に、昭和62年には第34回日本実験動物学会総会を岡山において主宰され、わが国の実験動物科学の発展に多大な貢献をされ、平成11年に日本実験動物学会から功労賞を受賞されました。(社)日本実験動物協会においては副会長として生産対策専門委員会委員長ならびに教育・認定専門委員会委員長を歴任され、わが国の実験動物産業と実験動物技術者教育の発展にも貢献されました。

先生と小職との出会いは昭和50年頃実験動物研究者の研鑽の場として



LA研究会(鈴木潔先生を中心に山田淳三、本庄重男、中野健司、山内忠平、江崎孝三郎、早川純一郎先生たちの中に猪先生もおられた)が活発に活動しており、この会に小職は猪先生の紹介で入会し、その御縁で社会人に門戸を開いた岡山大学博士課程に入学し博士号を得ることが出来、感謝以外に言葉はありません。

LA研究会に入った当時、田嶋先生のパイプをくわえた姿、鈴木潔先生のダンディーなスタイル、猪先生の品のあるスーツ姿など実験動物界では憧れの存在であり、今でも目に浮かびます。

数年前、猪先生の門下生関東在住有志で「育種の会」を新宿で行い90歳の卒寿のお祝をしました(写真)。相変わらず実験動物の話題になるとスイッチが入り、情熱的に語る先生のお姿は、何時までも忘れられません。

先生のご冥福を心からお祈り申し上げます。



ヒト化肝臓TK-NOGマウスによる 薬物動態研究

公益財団法人実験動物中央研究所

上原 正太郎、末水 洋志

要約

体の中で薬がどのように動くか（これを薬物動態という）は、薬の有効性と安全性を見極める上で重要な指標となっている。薬物の多くは生体内で酵素によって化学的に構造が変換される（この過程を代謝という）ことによって体内から消失する。この酵素活性はヒトと実験動物の間に大きな相違が認められていることから、医薬品開発における薬物動態評価には薬物代謝の特性がヒトに近い動物を用いることが重要である。著者の所属する研究所では2011年に薬物代謝の主たる臓器である肝臓の70%以上がヒト肝細胞で置換されたTK-NOGマウス（ヒト化肝臓マウス）を開発した。これまでの研究から、ヒト化肝臓の主要な薬物代謝酵素シトクロムP450（P450）等の発現や薬物代謝酵素活性はヒト肝臓と類似しており、更に、ヒト代謝物の生成やヒトにおける血漿中薬物濃度推移もある程度予測できる知見を得ている。また、ヒト化肝臓マウスをヒト肝細胞（Hu-Liver cells）の供給源として活用することにより、品質管理されたHu-Liver cellsを大量、かつ安定的に供給することが可能になった。Hu-Liver cellsの形態はヒト肝細胞のものと類似しており、薬物曝露によるP450の酵素誘導能も維持している。ヒト肝臓に類似した薬物代謝特性を獲得したヒト化肝臓マウスは、*in vivo* およ

び *in vitro* の両面から創薬研究における活躍が期待される。

はじめに

有効性および安全性の高い医薬品を創出するためには、医薬候補品のヒトにおける体内動態や毒性を適確に予測することが重要である。近年の世界有数の大手製薬会社における臨床試験中止の主な要因は薬効および毒性の問題であることが報告されている^[1]。薬効および毒性の問題には薬物動態が原因となることも想定されることから、非臨床段階でヒト薬物動態を精度良く予測することが医薬品開発の成功確率向上に極めて重要であると考えられている。著者らは超免疫不全NOG（NOD/Shi-scid,IL-2R γ KO Jic）マウスの肝臓でherpes simplex virus thymidine kinase（HSV-tk）遺伝子を発現させ、抗ウイルス薬ガンシクロビル投与により肝傷害が誘導できるTK-NOGマウスを開発した^[2]。血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ活性が上昇した肝傷害マウスにヒト肝細胞を脾臓門脈経路で移植すると、約8週後には血漿中にヒトアルブミンが5 mg/mLに達し、肝臓の大部分がヒト肝細胞で置換されたことがヒト白血球抗原抗体染色により確認できる（図1）。本稿では、医薬候補品の薬物動態評価への応用が期待されているヒト化肝臓マウスについて、これまでに行ったヒトとの

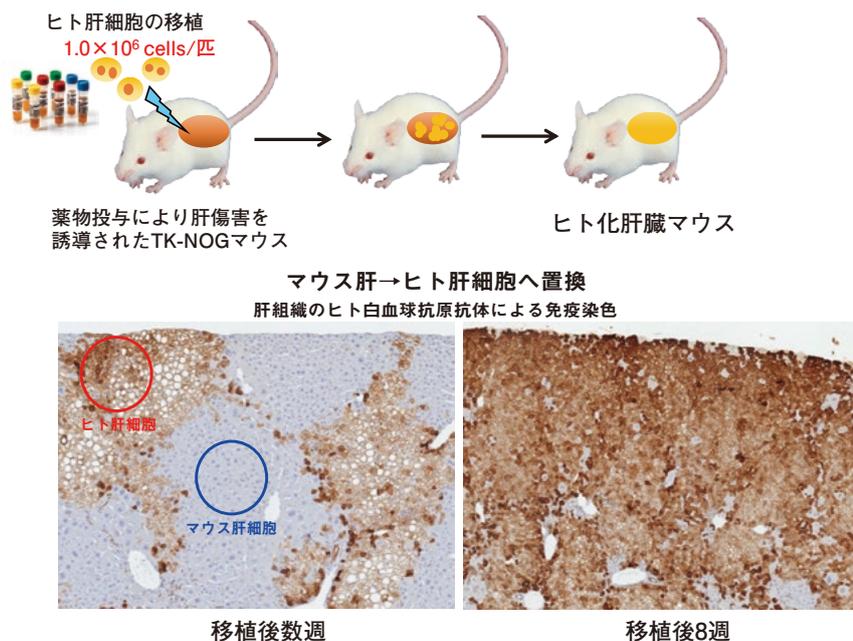


図1 ヒト化肝臓マウスの作製

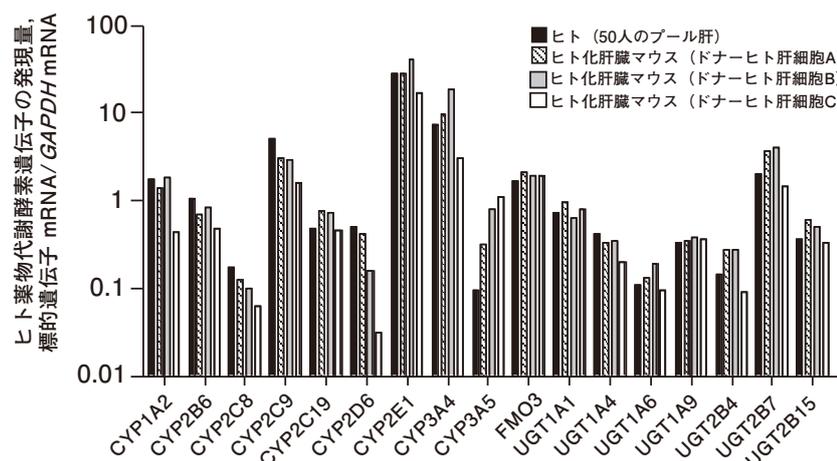


図2 ヒト化肝臓マウスおよびヒト肝臓の薬物代謝酵素遺伝子の発現量の比較

比較研究（薬物代謝酵素遺伝子の発現、血漿中薬物濃度推移、薬物代謝プロファイル、および、外来異物による薬物代謝酵素誘導）の成果を紹介する。

1. ヒト化肝臓マウスの特徴

ヒト薬物動態予測モデルには“ヒト化”の様式が異なる2種類が存在している。一方は、単一あるいは複数のヒト遺伝子を導入した遺伝子改変マウスであり、他方は、ヒト肝細胞で宿主マウスの肝臓を再構築したヒト化肝臓マウスである。薬物代謝の主

たる臓器である肝臓に限定されるが全ての薬物代謝酵素がヒト化され、複数の薬物代謝酵素が関わる多段階反応を再現し、ヒト薬物代謝の予測を可能にしている [3, 4]。肝臓以外の臓器はマウス由来であることを考慮する必要はあるが、肝臓により生体内運命が決定される薬物については、精度良く体内動態を予測できると考えられる。主要な薬物代謝酵素である第1相酵素であるシトクロム P450 (P450) およびフラビンモノオキシゲナーゼ (FMO)、第2相酵素グルク

ロン酸抱合酵素 (UGT) について定量的遺伝子発現解析を行ったところ、ヒト化肝臓とヒトプール肝臓の遺伝子発現量は類似していた (図2)。さらに複数のヒト P450 基質を用いて肝ミクロゾーム (肝臓をホモジナイズし、遠心分離により膜画分を精製した試料) による *in vitro* 代謝活性を測定し、ヒト化肝臓マウスとヒトの肝薬物代謝酵素活性は類似していることを確認している。

2. ヒト化肝臓マウスを用いた薬物代謝の予測

医薬品は代謝を受けて毒性の高い化合物へと変換される場合がある。臨床試験における予期せぬ副作用を回避するため、非臨床試験段階でヒト代謝物を予測することは重要である。一般に薬物代謝には種差があることが知られていることから、ヒトで特異的に生成される代謝物やヒト血漿中代謝物で定常状態の曝露が毒性試験で確保されない不均衡性代謝物を評価することが推奨されている。これまでヒト化肝臓マウスにおいて数種の薬物の代謝プロファイルが調べられ、ヒト代謝物予測性は定性的または定量的に良好であることが明らかにされてきた。

抗アレルギー薬デスロラタジン

デスロラタジンは主に P450 や UGT による代謝を受けて体内から消失する。デスロラタジンの代謝経路は明確な種差が認められている。ヒトでは主に 3-水酸化体を経て、そのグルクロン酸抱合体がほぼ尿中へと排泄されるが、マウスでは主に 5-および 6-水酸化体へと代謝され、多くが糞中へ排泄される。ヒト化肝臓マウスにデスロラタジンを経口投与後の血漿中の未変化体お

よび代謝物濃度を調べたところ、ヒトにおける主要代謝物である3-水酸化デスロラタジンのグルタチオン抱合体が血漿および尿中に高濃度で検出された(図3)^[5]。さらにP450やUGTにより生成される複数の代謝物の尿および糞中排泄率は、ヒトの場合と類似した。

非ステロイド性抗炎症薬ジクロフェナク

ヒトではジクロフェナク投与後の血漿中に3'-水酸化-4'-メトキシジクロフェナクが検出されるが、マウス、ラットおよびマーモセットでは検出されない。このヒト特異的ジクロフェナク代謝物は、ジクロフェナクを経口投与後のヒト化肝臓マウス血漿中で検出された^[6]。さらにヒト化肝臓マウス胆汁中にはコントロールマウスでは検出されないグルタチオン抱合体が検出された。このことから、毒性と関連するヒト反応性代謝物の生成および不活化の研究にヒト化肝臓マウスが有用である可能性が示唆された。

サリドマイド

サリドマイドは、げっ歯類では特に毒性を示さないが、ヒトやサルでは催奇形性を示すことが知られている。サリドマイド

代謝物 dihydroxy 体はDNA損傷を誘発することから毒性本体である可能性が示唆されている^[7]。ヒト化肝臓マウスへサリドマイドを経口投与後、一次代謝物である5-あるいは5'-水酸化体とその二次代謝物である dihydroxy 体およびグルタチオン抱合体の血漿中濃度が調べられた。ヒト化肝臓マウス血漿中の5-水酸化体とその dihydroxy 体の濃度はコントロールマウスの場合と比べて高値を示した^[8]。

3. ヒト化肝臓マウスを用いた血中薬物濃度推移の予測

さらに薬効本体が未変化体である場合、代謝物だけでなく、未変化体の体内動態を予測することが医薬品開発で重要になる。ヒト化肝臓マウスを用いてヒトにおける血漿中薬物濃度推移や肝クリアランスの予測性が検証されてきた。

ヒトP450プローブ薬物5種

ヒトP450の5つのプローブ基質をヒト化肝臓マウスに経口投与したところ、オメプラゾール、メトプロロールおよびミダゾラムの急速な血中消失とカフェインおよびワルファリンの緩徐な消失が認められた。5種の各基質における薬物動態パラメータを基に、ヒ

ト化肝臓マウスの薬物血中濃度を再現する吸収、代謝および全身からなる簡便な生理学的薬物動態(PBPK)モデルを構築した。さらに肝代謝消失速度の種差を考慮して5種薬物についてヒトPBPKモデルを構築した。このヒトPBPKモデルより推定されたヒト血漿中薬物濃度推移は、欧米白人30名の血漿中薬物濃度の報告値と一致した^[9]。ヒト化肝臓マウスを用いて得たヒトP450プローブ薬5種の体内動態データは、PBPKモデルを活用することで、ヒトへ外挿可能であることが示された。

glucokinase activator PF-04937319

ヒト肝細胞置換率が異なる複数のヒト化肝臓マウスを用いて算出したPF-04937319の肝クリアランスから、ヒト肝細胞置換率が仮想100%の肝クリアランス値を算出した。この値を基に構築したPBPKモデルにより推定されたPF-04937319と代謝物M1の血漿中濃度推移は臨床試験における血漿中薬物濃度の報告値とほぼ一致した^[10]。またPF-04937319、またはM1を投与したヒト化肝臓マウスの血漿中に、臨床でヒト特異的代謝物として同定されたカルビノールアミド代謝物の存在も確認された。未変化体の血漿中濃度推移に加え、不均衡性およびヒト特異的代謝物生成の評価にヒト化肝臓マウスが有用であることが示唆された。

非ステロイド系抗炎症薬ベンジダミン

ヒト化肝臓マウスにベンジダミンを経口投与したところ、コントロールマウスと異なり、血漿中のN酸化体(FMO代謝産物)がN脱メチル体(P450代謝産

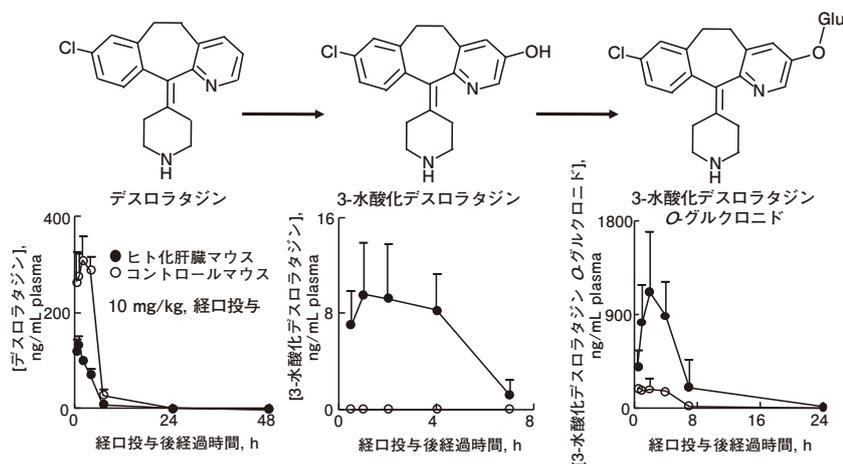


図3 デスロラタジンを経口投与したときのヒト化肝臓マウス血漿中薬物濃度推移
文献5 (Uehara et al., in press) より作図

物) と比べて高値を示した。ヒト化肝臓マウスにおける血漿中ベンジダミン濃度のデータを基にPBPKモデルを構築し、ベンジダミンのヒトクリアランス値を予測したところ、ヒト文献報告値よりも高値を示した^[11]。この一因としてマウス腎FMOによる高効率のベンジダミン代謝の関与が推察された。ヒト化肝臓マウスを用いて得た薬物動態データをヒトへ外挿する場合、肝外組織の薬物代謝酵素活性の種差を考慮する必要があると考えられた。

4. ヒト化肝臓マウスから調製したヒト肝細胞 (Hu-Liver cells) の特性

凍結ヒト肝細胞は医薬候補品の曝露による酵素誘導、またその代謝物を同定する目的で *in vitro* 薬物動態評価に広く使用されている。しかしながら、ドナー肝臓から単離できるヒト肝細胞数は限られているため、長期に渡り同じロットの肝細胞を用いて実験を行うことは困難である。移植されたヒト肝細胞は肝傷害TK-NOGマウスの体内で増殖し、8-12週でヒト化肝臓マウスとなる。我々はヒト化肝臓マウスから肝細胞 (Hu-Liver cells) を単離し、その特性を詳細に解析し、*in vitro* 薬物動態試験における有用性を評価した。平面培養時の Hu-Liver cells は、敷き石状の形態を示し、多核細胞が散在しており、ヒト肝細胞の形態と類似していた (図4)^[12]。典型的なヒトP450誘導剤曝露による肝薬物代謝酵素誘導能を Hu-Liver cells とヒト肝細胞で比較したところ、いずれの細胞においてもヒトCYP1A2、CYP2B6

およびCYP3A4 mRNAは、それぞれオメプラゾール、フェノバルビタールおよびリファンピシンの曝露により発現誘導が認められ (図5)、P450薬物応答性はHu-Liver cells とヒト肝細胞で概ね類似していた。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* P450誘導能評価は、薬物間相互作用 (2種類以上の薬物を併用した際、薬効が増強または減弱したり、有害作用が惹起されること) の観点から、欧米の医薬品規制当局が定めるガイドライン・ガイダンスで求められる。品質管理された細胞を長期間、安定的に供給することが可能なHu-Liver cellsは初代培養ヒト肝細胞の代替細胞としてヒト臨床の薬物間相互作用の予測モデルに有用なツールになることが期待される。

まとめ

ヒト化肝臓マウスは肝臓に発現するヒト薬物代謝酵素により、概ねヒトと類似した薬物代謝特性を有することが明らかになった。単位体重当たりで医薬候補品を投与して薬物動態を調べる際、少ない投与量で評価できるヒト化肝臓マウスはヒトの医薬品開発において好ましい特徴を備えた実験動物となる。ヒト化肝臓マウスの創薬研究での活用においては、肝臓における薬物代謝特性はヒトと類似性が高いものの、肝臓以外の組織がマウス由来であるため、特に小腸や腎臓、肺などにおけるヒトとマウスの薬物代謝酵素活性の種差を考慮することが重要であると推察される。しかしながら、他の実験動物にはないヒト肝細胞を有するユニークな特徴により、ヒト化肝臓マウスは創薬研究で

のヒト薬物動態予測において総じて極めて重要な位置にある。さらにHu-Liver cellsは同じヒト個人由来の肝細胞を長期で使用できることから安定した頑健性の高い *in vitro* 薬物動態評価系の構築に貢献できる。また移植するヒト肝細胞の制限された供給量の問題は、株化肝細胞HepaRG^[13] やHu-Liver cells^[12] の開発によって解決する可能性がある。ここに紹介したヒトとの類似性と特徴を示した薬物動態に関する知見が、医薬品開発の非臨床試験においてヒト化肝臓マウスを活用するための基盤情報となれば幸いである。

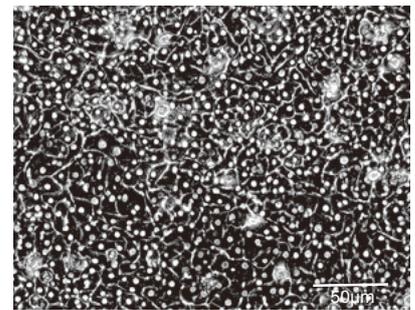


図4 Hu-Liver cellsの細胞形態

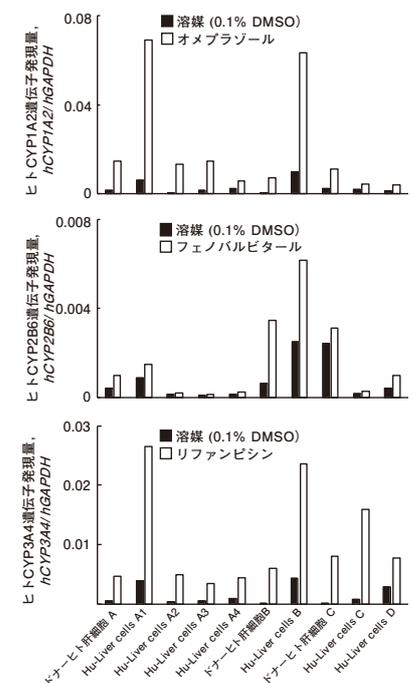


図5 Hu-Liver cellによるヒトP450酵素誘導
文献12 (Uehara et al., 2019) より作図

引用文献

- [1] R.K. Harrison, Phase II and phase III failures: 2013-2015, *Nat Rev Drug Discov* 15(12) (2016) 817-818.
- [2] M. Hasegawa, K. Kawai, T. Mitsui, K. Taniguchi, M. Monnai, M. Wakui, M. Ito, M. Suematsu, G. Peltz, M. Nakamura, H. Suemizu, The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 405(3) (2011) 405-10.
- [3] K.D. Bissig, W. Han, M. Barzi, N. Kovalchuk, L. Ding, X. Fan, F.P. Pankowicz, Q.Y. Zhang, X. Ding, P450-Humanized and Human Liver Chimeric Mouse Models for Studying Xenobiotic Metabolism and Toxicity, *Drug Metab. Dispos.* 46(11) (2018) 1734-1744.
- [4] N. Scheer, I.D. Wilson, A comparison between genetically humanized and chimeric liver humanized mouse models for studies in drug metabolism and toxicity, *Drug Discov Today* 21(2) (2016) 250-63.
- [5] S. Uehara, N. Yoneda, Y. Higuchi, H. Yamazaki, H. Suemizu, Metabolism of desloratadine by chimeric TK-NOG mice transplanted with human hepatocytes, *Xenobiotica* (2019) in press.
- [6] H. Kamimura, S. Ito, K. Nozawa, S. Nakamura, H. Chijiwa, S. Nagatsuka, M. Kuronuma, Y. Ohnishi, H. Suemizu, S. Ninomiya, Formation of the accumulative human metabolite and human-specific glutathione conjugate of diclofenac in TK-NOG chimeric mice with humanized livers, *Drug Metab. Dispos.* 43(3) (2015) 309-16.
- [7] T.H. Wani, A. Chakrabarty, N. Shibata, H. Yamazaki, F.P. Guengerich, G. Chowdhury, The Dihydroxy Metabolite of the Teratogen Thalidomide Causes Oxidative DNA Damage, *Chem. Res. Toxicol.* 30(8) (2017) 1622-1628.
- [8] H. Yamazaki, H. Suemizu, M. Shimizu, S. Igaya, N. Shibata, M. Nakamura, G. Chowdhury, F.P. Guengerich, In vivo formation of dihydroxylated and glutathione conjugate metabolites derived from thalidomide and 5-Hydroxythalidomide in humanized TK-NOG mice, *Chem. Res. Toxicol.* 25(2) (2012) 274-6.
- [9] M. Utoh, H. Suemizu, M. Mitsui, M. Kawano, A. Toda, S. Uehara, Y. Uno, M. Shimizu, E. Sasaki, H. Yamazaki, Human plasma concentrations of cytochrome P450 probe cocktails extrapolated from pharmacokinetics in mice transplanted with human hepatocytes and from pharmacokinetics in common marmosets using physiologically based pharmacokinetic modeling, *Xenobiotica* 46(12) (2016) 1049-1055.
- [10] H. Kamimura, S. Ito, H. Chijiwa, T. Okuzono, T. Ishiguro, Y. Yamamoto, S. Nishinoaki, S.I. Ninomiya, M. Mitsui, A.S. Kalgutkar, H. Yamazaki, H. Suemizu, Simulation of human plasma concentration-time profiles of the partial glucokinase activator PF-04937319 and its disproportionate N-demethylated metabolite using humanized chimeric mice and semi-physiological pharmacokinetic modeling, *Xenobiotica* 47(5) (2017) 382-393.
- [11] M. Yamazaki-Nishioka, M. Shimizu, H. Suemizu, M. Nishiwaki, M. Mitsui, H. Yamazaki, Human plasma metabolic profiles of benzydamine, a flavin-containing monooxygenase probe substrate, simulated with pharmacokinetic data from control and humanized-liver mice, *Xenobiotica* 48(2) (2018) 117-123.
- [12] S. Uehara, Y. Higuchi, N. Yoneda, H. Yamazaki, H. Suemizu, Expression and inducibility of cytochrome P450s in human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanised livers, *Xenobiotica* 49(6) (2019) 678-687.
- [13] Y. Higuchi, K. Kawai, H. Yamazaki, M. Nakamura, F. Bree, C. Guguen-Guillouzo, H. Suemizu, The human hepatic cell line HepaRG as a possible cell source for the generation of humanized liver TK-NOG mice, *Xenobiotica* 44(2) (2014) 146-53.

(日動協ホームページ、LABIO21
カラーの資料の欄を参照)



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
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応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。

Kazuo Vector Science Inc.
~Siccus 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

広がりをもせるゲノム改変ラットの開発

東京大学医科学研究所 先進動物ゲノム研究分野
吉見 一人

はじめに

ラットは優れたヒト疾患モデル動物として様々な医学・生物学研究に用いられているが、これまでその多くは近交系やアウトブリード、自然発症の疾患モデルラットが中心であった。ゲノム編集技術の発展に伴い、新しい遺伝子改変ラットを簡単に生み出せるようになったことから、最近ではラットを用いた遺伝子の機能解析が増えている。特に免疫系や神経系などではラットがマウスに比べてヒトにより近い病態特性を示す場合があることも明らかになりつつある。異なる生物種で同じ遺伝子の機能解析ができるようになったことでラットの重要性が再燃しており、病因・病態研究や医薬品の開発研究などにますます有用なモデル動物となることが期待されている。本稿では、ゲノム編集技術の概要とゲノム改変ラットの作成に向けた具体的な方法論や、様々な改良について紹介する。

ラットにおけるゲノム編集の利用

マウスに比べてラットはES細胞の樹立が難しく遺伝子改変の作出が長い間できなかった。そうした中、2009年にZFNを用いたGFP遺伝子ノックアウトラッ

トが世界で初めて発表され、その後ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変ラットの作製が次々と報告されるようになった⁽¹⁾。ES細胞を用いる必要がなく、コンポーネントを受精卵に注入するだけで、標的部に欠失や挿入変異を導入できる。相同配列を持つドナーDNAを同時に導入することで、標的部位をドナーDNA配列に改変するノックインもできる。ZFNやTALENといった人工ヌクレアーゼは発現プラスミドの作製自体が煩雑なため、研究室レベルでの導入は限定的であった。しかし、CRISPR-Cas9が真核細胞でも利用できることが発表されたことで、瞬く間に世界中の研究に利用されるようになった。CRISPR-Cas9は、ガイドRNAがゲノム上のPAM配列の上流20塩基を認識して、Cas9ヌクレアーゼが二本鎖切断を導入することで、ノックアウトやノックインを行うことができる。ZFNやTALENに比べて複雑なベクター構築が不要で、様々な企業から切断効率の良いNLS付きCas9が開発、販売されており、Ready-to-useの形で利用することができる。

受精卵にCRISPR-Cas9を導入する際、多くはCas9タンパク質とRNAの複合体を利用する。購入後すぐに使用でき、安定し

て高い切断効率を示すことがわかっている。標的配列を認識するガイドRNAは、一本のRNA (sgRNA) と二本に分かれたRNA (crRNAとtracrRNA) の2パターンがある。プラスミドでの導入が多かった頃はsgRNAの利用が多かったが、Cas9タンパク質が普及してからは、コストパフォーマンスの高いcrRNAとtracrRNAがよく利用されている。ゲノム上の標的配列の設計するためのツールも様々開発され、簡単に利用できる。我々は主にCRISPORを用いている⁽²⁾。このウェブツールでは、オフターゲット検出に加え、変異導入効率に影響を与えうる高GC配列やTTTT配列の有無、オンターゲット活性予測などを総合的に数値化してくれる。この他同様のツールとしてCHOPCHOP、Benchling、IDT社の無料gRNAデザインサービスなどが存在する。gRNAをデザインできれば、あとは購入して受精卵に利用するだけである。デザインを開始して約2~4ヶ月と短期間で変異個体を作製できる。

多様化するゲノム編集の導入法

ゲノム編集が登場した当初、CRISPR-Cas9コンポーネントの導入法は従来のトランスジェニ

ック動物作製と同様に、顕微鏡下でガラス針から雄性前核へ注入するマイクロインジェクション法が主流であった。我々はマイクロインジェクション法により、様々なノックアウト・ノックインラットを作製、報告してきた^(3,4)。マイクロインジェクション法は受精卵の核内へ確実に導入することができる。また比較的低濃度で導入できるため、試薬のロスも少ない。一方、インジェクションには熟練した生殖工学技術とマニピュレーター等の高価な設備が必要である。特にラットは受精卵を安定して得るための生殖技術や飼育スペースが必要なため、使用できる研究室は限られてきた。

現在は汎用性の高いエレクトロポレーションによる導入法がラット受精卵で確立され、主流になりつつある。受精卵に電気パルスを与えることで微細な穴をあけ、一度に50個以上の受精卵にDNAやRNA、タンパク質を導入できる。Cas9タンパク質

などのコンストラクトを購入して受精卵と混ぜるだけで煩雑な操作も必要ない。受精卵への物理的なダメージも少ないため、生存率、産子率も高い。ラット受精卵においてもエレクトロポレーション法によりノックアウトおよびノックインラットを高効率で作製できることが報告されている^(5,6)。本法は、特に単純なノックアウトやSNPなどの短い配列のノックインには極めて有効な手法である(図1)。一方で、数kb以上の比較的大きなDNAの導入が難しく、ノックイン個体がほとんどとれないという制限もある。このことは、ノックインの項で後述する。

エレクトロポレーション法の発展的な導入方法も開発されている。例えば、卵管で直接エレクトロポレーションを行うGONAD法が良い例である⁽⁷⁾。本法は、体外に受精卵を取り出すことなく、卵管内にある着床前胚にエレクトロポレーション法によってCRISPR-Cas9を導

入する。ラットの卵管から受精卵を回収して、CRISPR-Cas9を導入後、偽妊娠ラットの卵管に移植するという一連の工程をスキップできる。マニピュレーターなどの高価な設備も必要なく、エレクトロポレーターが1台あれば実施できる。そのため、受精卵をこれまで扱ったことがない、または扱いに慣れていない研究者や、受精卵の採取が難しい系統、胚操作自体が難しい生物種などで有効な方法である。

ノックインの効率化

CRISPR-Cas9を用いたノックアウトは簡単にできることから、現在の課題はノックイン個体の効率的な作製法に移っている。効率的にノックイン個体できれば、内在性遺伝子の詳細な機能解析、遺伝子発現部位や発現時期の操作、ライブイメージング等が容易にできるようになる。ノックイン個体を作成するためにはCRISPR-Cas9システムに加えてドナーDNAが必要である。



図1 遺伝子改変ラット作製法の概要
目的に応じて最適な改変方法を選択している。

改変したいサイズが大きいほどその効率は下がる傾向があるが、標的によって効率は様々である。長鎖一本鎖：LssDNA

このドナー DNA には通常、一本鎖 DNA もしくは二本鎖 DNA が用いられており、それぞれ目的に応じて使い分ける必要がある。

ノックインは総じて一本鎖 DNA の方が二本鎖 DNA に比べて作製効率が高い。特に比較的短い一本鎖オリゴ DNA (ssODN) は、設計した配列を注文するだけで簡単に入手することができ、一塩基置換や短い配列の挿入・置換には極めて有用である。我々も ssODN を用いて F344 ラットを対象に毛色関連遺伝子の *Tyr* 遺伝子、*Asip* 遺伝子、*Kit* 遺伝子を含む、様々な遺伝子についてノックインラットの作製を報告してきた⁽⁵⁾。さらに大きなサイズのノックインにも利用できることを示すため、Nickase を用いた 1kb 以上の長鎖一本鎖 DNA の精製法を開発してラット受精卵へ利用した。その結果、*Thy1* 遺伝子下流に約 1kb の 2A-GFP 配

列を導入することに成功し、300 bp 程度の相同配列を付加することで長鎖一本鎖 DNA でも効率的にノックインラットを作成できることを明らかにした⁽⁶⁾。この手法を用いることで、Flox 配列の導入、Cre 遺伝子の導入、リピート配列の置換など、様々なパターンでの遺伝子改変ラットの作製に成功している。

長鎖一本鎖 DNA の利点はエレクトロポレーションでも利用できる点にある。一例としてラットの *Vapb* 遺伝子に対し、イントロンに 2 つの loxP 配列、エクソンに SNP 置換を導入した例を示す (図 2)。gRNA をエクソン前後のイントロン上に設計し、その部分に loxP を導入する長鎖一本鎖 DNA を設計した。ドナー DNA を精製後、2 つの gRNA、Cas9 タンパク質とともに、エレクトロポレーション法で導入した結果、16 % の効率でノック

イン個体の作出に成功した。マウスでも同様の手法として Easi-CRISPR が報告されており、長鎖一本鎖 DNA はノックイン個体の作出に有用な方法として期待されている⁽⁸⁾。

一方で、長鎖一本鎖 DNA のエレクトロポレーションでの導入法はサイズが 2kb、3kb と大きくなるにつれてノックイン効率は下がる傾向にある。実際に我々が実施してきた中でも 3kb 以上のノックインは長鎖一本鎖 DNA でもノックイン個体が取れない例がしばしば起こる。最近、この問題を解決する一つの方法として、ドナー DNA として特定のアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いることで数 kb のノックインラットを効率的に作製できることが示された⁽⁹⁾。しかし AAV の保持できるサイズも約 5kb 以下であり、数 kb 以上の配列を標的部位に導入したい場合は、や

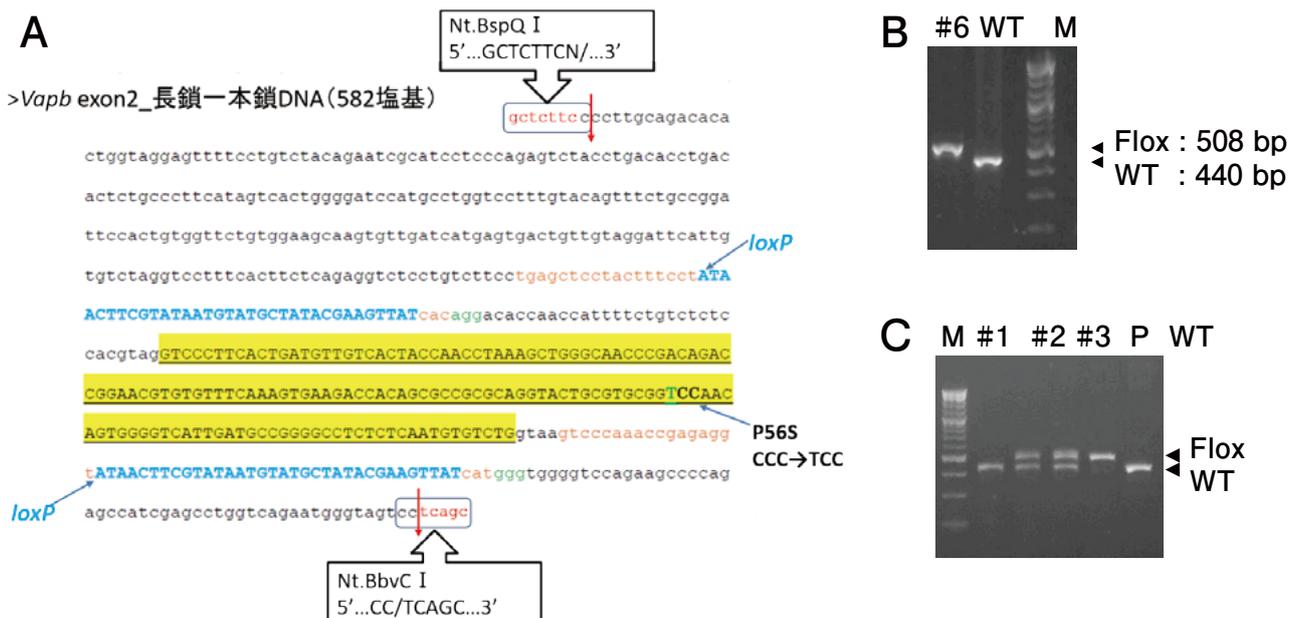


図2 長鎖一本鎖DNAを用いたFloxノックインラットの作製

(A) 2つのloxPサイト (青) とSNP置換 (緑) を導入したドナーDNAのデザイン。両末端には、調製時に利用するニックアーゼ配列を示している。オレンジはgRNAの標的配列。(B) ジェノタイプの結果。#6はノックインの予想位置にバンドが出ている。(C) #6と野生型と交配して生まれたF1個体のジェノタイプ結果。#2,#3はFloxアリルを持っていることがわかる。

はり一本鎖 DNA ではなくプラスミドや BAC などの二本鎖 DNA を使用する必要がある。

従来の一般的なプラスミドノックイン法としては、相同組み換え修復 (HR) を利用した方法があるが、ノックイン効率は低いとされている。そこで我々は、異なる修復過程を利用したプラスミドノックインラット作製法、2 ヒット 2 オリゴ法 (2H2OP 法) を開発した⁽⁶⁾。2H2OP 法では、2 種類の gRNA、2 種類の ssODN、プラスミド DNA をまとめて受精卵に導入する。その際、CRISPR/Cas9 が「はさみ」としてゲノム上とプラスミド上の標的配列を切断し、二本の ssODN が「のり」としてゲノムとプラスミドを上流と下流をそれぞれ結合修復することで、プラスミド DNA を特定のゲノム上に正確にノックインすることが可能となる。実際に 2H2OP 法を用いて、CAG-GFP プラスミドや、ヒトゲノム領域を含む BAC プラ

スミドのノックインにも成功した。

この他にも様々な方法が開発されている。Cas9 タンパクと二つの gRNA を利用したクローニングフリー法⁽¹⁰⁾、マイクロホモロジー依存性末端結合修復 (MMEJ) 機構を利用した PITCH 法⁽¹¹⁾、非相同末端結合修復 (NHEJ) 依存的にノックインする HITI 法⁽¹²⁾、ホモロジー配列依存的にノックインする方法として HMEJ 法⁽¹³⁾、Tild-CRISPR 法⁽¹⁴⁾ などが挙げられる。一方でこうした方法は、受精卵では効率が低かったり正確にノックインできない場合などがあり、高効率で安定してノックイン個体が取れる方法はいまだ開発が進められている。我々は最近、新たに HR と NHEJ を同時に利用することで、従来よりも高い効率と正確性で数 kb のプラスミドノックインできる手法を開発した。異なる DNA 修復

経路を同時に利用することから Combi-CRISPR と名付けている (論文投稿中)。

Combi-CRISPR では、ホモロジーアームを持つドナープラスミド DNA を利用する。gRNA をノックインしたいゲノム領域に設計することに加えて、プラスミドとゲノム両方を切断するためにホモロジーアーム上に gRNA をもう一つ設計する。例えば、ある遺伝子の C 末端に Cre 遺伝子を導入するため、2 種類の gRNA を設計して Cas9、ドナー DNA とともに受精卵へ導入したところ、約 33% と高効率なノックインに成功した (図 3)。本法では、比較的高効率に起こる NHEJ でノックインカセットの片側を結合し、ゲノムの標的部へノックインドナーを近づけた状態でもう片方に高正確な HR を起こすことで、効率性と精密性を両立したノックインを起こすことができると考えている。NHEJ で結合させる側には indel 変異が生じるが、イントロンなどに設計しておくことで変異の影響を避けることができる。実際にこれまで効率が低く、ノックイン個体が取れなかったものも Combi-CRISPR を用いることでノックイン個体の作出に次々と成功している。

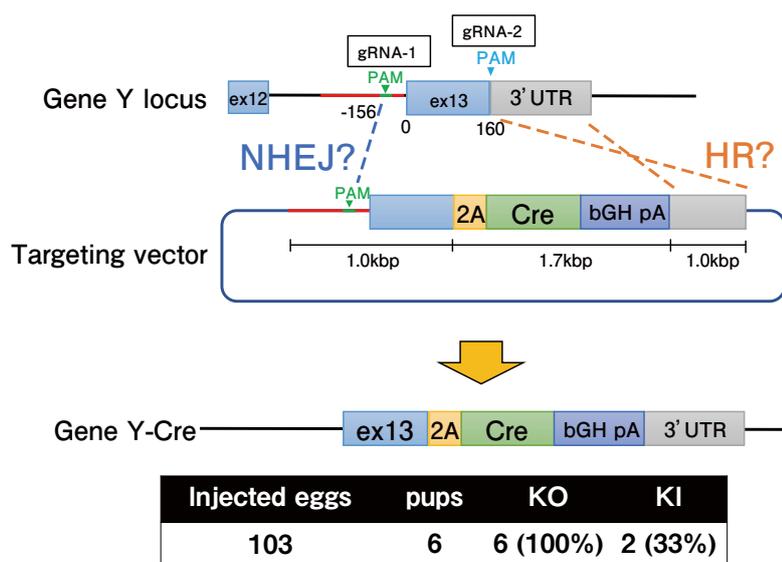


図3 Combi-CRISPR法を用いたノックインラットの作製
ノックイン部位を切断するgRNAに加え、プラスミドとゲノム両方を切断するgRNAをもう一つ導入することで、高効率にノックインすることに成功した。
HRとNHEJ修復が同時に生じることで効率化が起きたと考えている。

終わりに

ここではラットにおける遺伝子改変の現状について紹介した。基本的には、Cas9 タンパク質を用いてエレクトロポレーション法で導入、ドナー DNA は一本鎖 DNA を用いる、という方法が主

流になりつつある。本稿では特に開発が進められているノックイン技術について、我々の開発した lssDNA 法、2H2OP 法、Combi-CRISPR 法を紹介した。この他にも、改変できるゲノムサイズの拡大や、更なるノックインの効率化、生体内でゲノム編集などについて多くの研究がなされており、ゲノム編集を用いた遺伝子改変動物の作製技術は確実かつ急速に進行している。今後、ラットに限らず多くの新しいヒト疾患モデル動物、ゲノムヒト化動物が作出され、遺伝子の新たな生体機能の発見や、医学創薬研究、再生医療研究の発展に貢献することが期待される。

参考文献

- 1) Geurts AM *et al.*, Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases. *Science*. 325. 433 (2009).
- 2) Haeussler M *et al.*, Evaluation of off-target and on-target scoring algorithms and integration into the guide RNA selection tool CRISPOR. *Genome Biol.* 17. 148. (2016)
- 3) Yoshimi K *et al.*, Allele-specific genome editing and correction of disease-associated phenotypes in rats using the CRISPR-Cas platform. *Nat Commun.* 5. 4240 (2014).
- 4) Yoshimi K *et al.*, ssODN-mediated knock-in with CRISPR-Cas for large genomic regions in zygotes. *Nat Commun.* 7. 10431 (2016).
- 5) Kaneko T *et al.*, Simple knockout by electroporation of engineered endonucleases into intact rat embryos. *Sci Rep.* 4. 6382 (2014).
- 6) Miyasaka Y *et al.*, CLICK: one-step generation of conditional knockout mice. *BMC Genomics.* 19. 318. (2018)
- 7) Kobayashi T *et al.*, Successful production of genome-edited rats by the rGONAD method. *BMC Biotechnol.* 18. 19. (2018)
- 8) Miura H *et al.*, Easi-CRISPR for creating knock-in and conditional knockout mouse models using long ssDNA donors. *Nat Protoc.* 13. 195-215. (2018)
- 9) Mizuno N *et al.*, Intra-embryo Gene Cassette Knockin by CRISPR/Cas9-Mediated Genome Editing with Adeno-Associated Viral Vector. *iScience.* 9. 286-297. (2018)
- 10) Aida T *et al.*, Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knock-in in mice. *Genome Biol.* 16. 87. (2015)
- 11) Sakuma T *et al.*, MMEJ-assisted gene knock-in using TALENs and CRISPR-Cas9 with the PITCh systems. *Nat Protoc.* 11. 118-133. (2016)
- 12) Suzuki K *et al.*, In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature.* 540. 144-149. (2016)
- 13) Yao X *et al.*, Homology-mediated end joining-based targeted integration using CRISPR/Cas9. *Cell Res.* 27. 801-814. (2017)
- 14) Yao X *et al.*, Tild-CRISPR Allows for Efficient and Precise Gene Knockin in Mouse and Human Cells. *Dev Cell.* 145. 526-536. (2018).

(日動協ホームページ、LABIO21
カラーの資料の欄を参照)

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

●お気軽にお問い合わせください

 0120-011419

実験動物としてのラットの有用性(II)

食餌誘導性の高脂血症・ 心血管疾患発症モデルラット

武田薬品工業株式会社 研究部門

主任研究員 朝比奈 誠

はじめに

循環器系疾患の危険因子として肥満・糖尿病・高血圧・脂質異常症などが知られている。これらは、いわゆる「生活習慣病」として長期間にわたり心血管系へ影響を与え、最終的には心疾患や脳血管疾患などの心血管イベントにつながると考えられているが、生活習慣病の名前のおり生活習慣に大きな影響を受ける。食事そのひとつであり、例えば食塩の過剰摂取は高血圧の原因のひとつであるとよく知られているが、食塩への感受性には個人差があり食塩摂取により高血圧を示す感受性タイプと示さない非感受性タイプがある。食物由来コレステロールにも感受性が存在し、感受性の高い人は食後に血中コレステロール濃度が通常の何倍にも上昇する^[1]。循環器系疾患に関与するこれらの生活習慣病と食事成分への感受性との関係が解明されることは、生活習慣を改善し心血管疾患を予防することにつながる。

食事成分への感受性解明における実験動物の有用性

人間における食事成分への感受性の個人差を理解するためには人間を対象とした研究は重要であるが、人間集団の遺伝的、環境的（食事内容も含む）な多様性は、詳細な分子遺伝学的メ

カニズムを解明するには障害となる。生体内の食事成分への感受性機構は複数の段階（消化・吸収・代謝・分解・排出など）が関与し、それらは多数のタンパク（遺伝子）による複雑なシステムにより成り立っていると考えられている。そのため遺伝的・環境的要因が制御された実験動物を用いることが有用となる。遺伝子組み換え技術やゲノム編集技術がなかった時代においては、餌、薬剤、外科手術など外部刺激を用いて実験動物から疾患モデルを確立してきた。そのため、食餌誘導性のモデル動物を研究することは、病気の発症や進展に関与する食物成分とその感受性機構の理解につながると考えられる。

特に遺伝的に均一な近交系の動物を用いることは解析における複雑さを軽減し、順遺伝学解析による感受性遺伝子を同定する際に極めて有用である。例えば、ある食事成分に対して感受性・非感受性を示す2系統の近交系を用いることで、連鎖解析による量的形質遺伝子座同定、およびコンジュニクシステムによる感受性遺伝子の存在する領域の限局ができる。最終的な責任遺伝子同定には限局した領域における Positional candidate cloning が一般的に採用される。このように近交系動物を用いることで、遺伝的・環境的因子

を制御し、食物成分への感受性遺伝子を同定することが可能になる。

モデル動物としてラットの特徴

現在、近交系の実験動物として最も利用されているのはげっ歯類（特にマウスおよびラット）である。ラットは古くから生理学・薬理学・栄養学などの分野においてモデル動物として幅広く利用されてきた。動物種としてマウスと比較されることが多いが、マウスと比較した際のラットの最も大きな特徴は、「約10倍の大きさ」である点である。それゆえに血液・尿・臓器などの生体試料を十分量採取することができ、経時的な採血の実施もその影響をより少なくすることができる。また、その大きさゆえに冠動脈結紮による心筋梗塞モデルや、腎部分切除・腎動脈結紮による腎不全モデルなど循環器系疾患のモデル作製が容易であり再現性もよい傾向がある。加えてラットは循環器系疾患において多様なモデル系統が樹立されており、用途に応じた選択がしやすいなど特徴がある。以上より、ラットは循環器系疾患モデルとして非常に有用な動物種であるといえる。

また、ラットをモデル動物種として利用する際に、マウスとの比較において決定的な欠点とされたノックアウト動物作製の

困難さも、ラット ES 細胞の樹立に加えてゲノム編集技術の登場によりその欠点は完全に克服されたと考えられる。現在、ゲノム編集技術によるノックアウトおよびノックインラット動物作製も一般的になりつつあり、同技術を用いて作製されたラットに関する論文も数多く出版されてきている。今後はマウスあるいはラットと研究対象を初めから限定するのではなく、実験目的・実験環境に適合した動物種の選択や、同じ遺伝子に対してマウスおよびラットの各ノックアウト動物を比較することで、その遺伝子の生体機能の複合的な理解につながっていくと思われる。本稿では循環器系疾患の分野において、餌により高脂血症または心血管イベントを発症する 2 系統の近交系ラットモデルを紹介する。

Exogenously hypercholesterolemic (ExHC) rat : 食餌応答性高コレステロール血症ラット

脂質異常症の中でも特に高コレステロール血症は循環器系疾患の重要な危険因子であり、スタチン系薬剤による高コレステロール血症治療が冠動脈疾患イベントを予防することが明確に示されている。ExHC ラットは 1970 年代にコレステロールを含む餌を与えた際に、高コレステロール血症を示す系統として Sprague Dawley (SD) ラットより分離・近交系化された [2]。またこの際にコレステロールを除いた餌でも高脂血症を発症する Spontaneously hypercholesterolemic (SHC) ラットも分離されている [3]。

ExHC ラットはコレステロールを添加しない餌では標準的な血中脂質濃度を示すが、高コレステロール餌に反応し、高コレステロール血症を呈する (図 1)。一般的に、ラットに食餌性高コレステロール血症を誘導するためには、コレステロールに加え高濃度の胆汁酸を餌に添加する必要があるが、ExHC ラットは胆汁酸を添加しない場合でもコレステロール負荷のみで高コレステロール血症が誘導される。この点において、ExHC ラットは食餌性コレステロールに対する感受性をより直接的に反映したモデルであると考えられる。食餌性コレステロールに高応答を示すウサギ、サルなどではその吸収亢進が高コレステロール血症の原因となっているが、ExHC ラットではコレステロール吸収促進は観察されない [4]。食餌性コレステロールへの詳細な応答機序は不明であるが、肝臓での脂質代謝異常によるコレステロールに富んだりポ蛋白の分泌亢進や、肝臓でのリポ蛋白の異化抑制などの関与が示唆されている [4, 5]。また、遺伝的背景に関する連鎖解析により X 染色体を含む 3 遺伝子座 (第 5, 14 染色体) が同定され、1 個の候補遺伝子が同定されている [6, 7]。今後は逆遺伝学的手法により候補遺伝子の生理学的な役割が解明され、ExHC ラットの食餌性コレステロールへの感受性メカニズムが明らかになると考えられる。

Osborne-Mendel (OM) rat : 食餌応答性高脂血症 心血管イベント発症ラット

ヒトにおいて、高コレステロール血症や高トリグリセライド血症などの高脂血症は動脈硬化の原因となり、血栓形成を伴う心不全や脳梗塞などの心血管イベントを起こす。しかしながら、通常の近交系ラットは高脂血症を呈しにくく、動脈硬化、心疾患や脳血管疾患などの心血管イベントへも抵抗性を示す。著者らは心血管イベントを発症するラット近交系を探索するため、ラット近交系 16 系統に高脂肪・高コレステロール (High fat, high cholesterol; HFHC) 餌を負荷し、その反応性を比較検討した。その結果、大動脈への脂質沈着を示し、早期に死亡する系統として OM ラットを見出した [8]。OM ラットは HFHC 餌に高い感受性を示し著しい高トリグリセライド (約 15000mg/dl)・高コレステロール血症 (約 6000mg/dl) を示す。そして HFHC 餌負荷 60 日前後より死亡個体が観察され、負荷 150 日以内には全個体が死亡する (図 2)。死亡原因として大動脈解離による胸腔内の大量出血や左心耳内の血栓

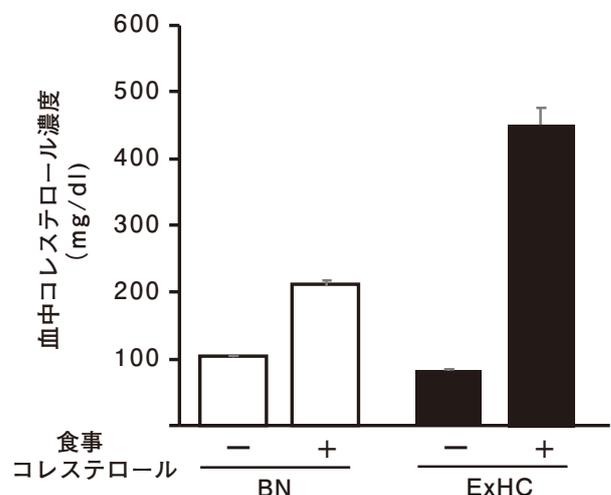


図1 ExHCラットの食事応答性高コレステロール血症
※Reference 6より作図

形成などが死亡個体において観察された (図3)。また死亡前にも大動脈瘤や末梢血管での血栓形成による後肢や尾部の壊死などの血栓形成に伴う現象が観察される (図3)。OMラットは通常食でも軽度の高脂血症を示すが、早期死亡は示さず大動脈瘤・大動脈解離・血栓形成などの心血管イベントも発症しない。

OMラットがHFHC餌にตอบสนองして大動脈解離や血栓を形成する原因として著しい高脂血症が考えられる。しかし、食餌変更によりOMラットの血中脂質濃度を、上記イベントを発症しない高脂血症ラット系統 (LDLR mutant ラット^[9]) と同程度まで低下させても、OMラットは心血管疾患を発症することより、高脂血症のみが決定的要因ではないことが示唆される。OMラットの詳細な表現型解析により、OMラットは通常食においても左心室の収縮・弛緩能がともに経時的に悪化し、血小板凝集能・凝固系の亢進、および血管内皮機能の低下が観察される^[8]。また、OMラットは通常食飼育でも経時的に尿中アルブミンの上昇を示し、糸球体および高度な尿細管・間質障害を伴う腎臓病変を示し慢性腎不全を呈することが報告されている^[10]。この腎疾患はHFHC餌により促進され、尿中アルブミン濃度・腎臓病変ともに増悪する。腎機能の低下は心臓病を悪化させ、逆に心臓病は腎臓病を悪化させるという心腎連関の概念が提唱されており、HFHC餌負荷時のOMラットの表現型にも寄与している可能性がある。このようにOMラットは心血管イベント発症に重要な複数の素因を有し

ていることに加え、HFHC餌への高感受性に伴う高脂血症が大動脈解離や血栓形成を伴う心血管系イベント発症に関与していると推察される。また、脳卒中易発性高血圧ラットSHRSPラットとOMラットを交配し、凝固能を指標とした系統選抜により作製されたSPOMラットは多発性の脳梗塞を発症することが既に報告されており、その脳梗塞病変はヒト脳卒中における病変と類似していることも報告されている^[11]。このように、OMラットは血小板凝集能・

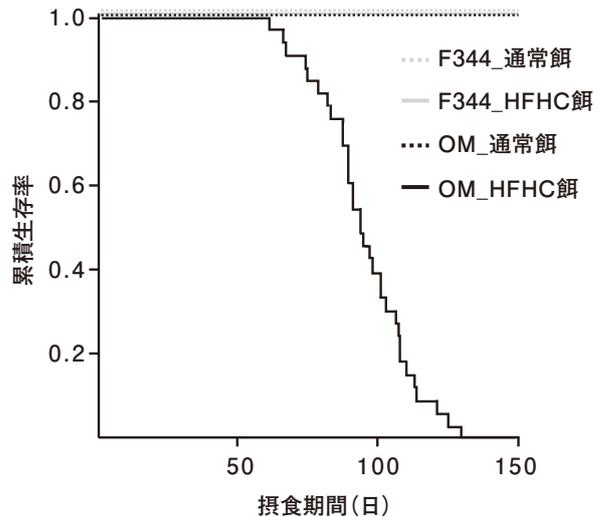


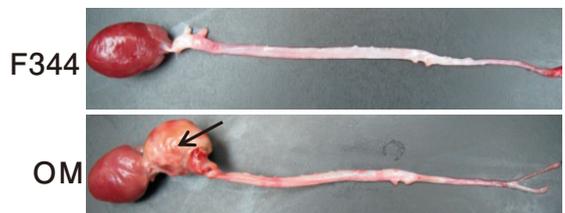
図2 OEMラットの生存曲線

凝固系促進、血管内皮機能低下、心機能低下、腎機能低下やそれに伴う動脈硬化易発症などの多様な循環器系疾患の病因的基盤を有するラット系統である。餌 (HCHF diet) による負荷に加え、遺伝的操作・他系統との交配に

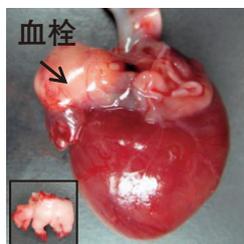
[大動脈解離]



[大動脈瘤]



[血栓形成—左心耳]



[血栓形成—末梢血管 (組織壊死)]

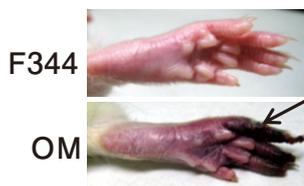
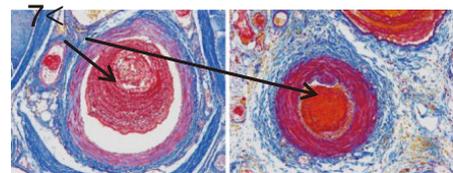


図3 OEMラットが発症する心血管イベント

より、OMラットから多様な循環器系疾患を呈するモデルを作製することも可能であることが示唆されている。現在OMラットの遺伝学的解析が行われており、それによって明らかにされるであろう原因遺伝子(群)はさまざまな循環器系疾患の治療薬のターゲット候補にもなりえると考えられる。

食餌感受性責任遺伝子の同定戦略

上述したようなモデル動物を用いて食餌に対する感受性遺伝子を同定するためには、まず連鎖解析により量的形質遺伝子座を同定することが重要である。複数遺伝子座が関与する場合、1遺伝子座あたりの表現型への寄与が小さくなるため、コンジュニク系統で表現型の検出が困難になり、遺伝子座(領域)を限局するのが難しくなる。また遺伝子座同士の相互作用により表現型が規定されている場合は、その解析はより複雑・困難になる。現在、種々の遺伝子座同定・限局手法(Haplotype-based mapping, in silico mappingなど)の開発や、バイオリソース(Combined cross, Collaborative crossなど)の開発、データベースの充実、次世代シーケンサーの活用がされているが、感受性遺伝子同定までには年数を要する研究であることに変わりはない。このような技術的進歩に加えて、従来の生化学的・生理学的手法によりそのモデル動物の表現型をより深く理解することも重要である。限局された遺伝子座内でその表現型と関連する候補遺伝子を選択することにつながる。最後はゲノム編集技術などを利用した逆遺伝学的手法

により候補遺伝子(群)の破壊や配列編集により、その表現型を確認することが望ましい。

食事・体質・疾患-今後の展望

本稿では食餌性コレステロールにより高脂血症および心血管イベントを発症するラットモデルを紹介した。この他にもラットおよびマウスにおいて食餌負荷により誘導される疾患モデル動物は、循環器系疾患分野に限らず数多く存在する。生理学的、遺伝学的解析の進展により、感受性遺伝子の同定やそれらの生体での役割が明確になるとことで、食事(成分)と疾患との関係がより詳細に解明されていくと思われる。将来的には生活習慣病に罹患しやすい体質(=遺伝的背景)が発症前に遺伝子検査で診断されることで、個人に適した食事・運動を含む早期のオーダーメイドな生活改善により、生活習慣病や心血管疾患の発症の遅延・予防が可能になるものと予想される。

最後に、研究課題としてラットの遺伝学的解析を取り組むきっかけを与えてくださった九州大学名誉教授今泉勝己先生、九州大学教授佐藤匡夫先生に、また連鎖解析についてご教授くださった京都大学名誉教授芹川忠夫先生に深甚の謝意を表します。また、九州大学農学部食糧化学工学科栄養化学教室と一緒に研究した皆様に心から感謝いたします。

[Reference]

1. Beynen A.C., Katan M.B., Van Zutphen L.F. Hypo- and hyperresponders: individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. *Adv Lipid Res.* 1987. 22:115-171.

2. Imai Y., Matsumura H. Genetic studies on induced and spontaneous hypercholesterolemia in rats. *Atherosclerosis.* 1973. 18:59-64.
3. Imai Y., Matsumura H., Miyajima H., Oka K. Serum and tissue lipids and glomerulonephritis in the spontaneously hypercholesterolemic (SHC) rat, with a note on the effects of gonadectomy. *Atherosclerosis.* 1977. 27:165-178.
4. 今泉勝己、各種栄養素の摂取とコレステロール代謝、日本栄養・食糧学会誌 1997. 50(6): 391-395.
5. Tanaka Y., Nagao K., Nakagiri H., Nagaso T., Iwasa Y., Mori H., Asahina M., Imaizumi K., Sato M. Unavailability of liver triacylglycerol increases serum cholesterol concentration induced by dietary cholesterol in exogenously hypercholesterolemic (ExHC) rats. *Lipids Health Dis.* 2014. 13:19.
6. Asahina M., Sato M., Imaizumi K. Genetic analysis of diet-induced hypercholesterolemia in exogenously hypercholesterolemic rats. *J Lipid Res.* 2005. 6:2289-2294.
7. Asahina M., Haruyama W., Ichida Y., Sakamoto M., Sato M., Imaizumi K. Identification of SMEK2 as a candidate gene for regulation of responsiveness to dietary cholesterol in rats. *J Lipid Res.* 2009. 50:41-46.
8. Asahina M., Matsumoto H., Yasuhara Y., Suzuki N., Takami R., Takeyama M., Tozawa R. Osborne-Mendel rats simultaneously develop cardiac and renal dysfunction, left atrial thrombosis, peripheral artery occlusion, and ascending aortic dissection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. 485:550-555.
9. Asahina M., Mashimo T., Takeyama M., Tozawa R., Hashimoto T., Takizawa A., Ueda M., Aoto T., Kuramoto T., Serikawa T. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor mutant rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012. 418:553-558.
10. Yasuno K., Ishihara S., Saito R., Ishikawa M., Kato T., Kobayashi R., Baba T., Kawano K., Ogihara K., Kamiie J., Shirota K. Early-onset podocyte injury and glomerular sclerosis in osborne-mendel rats. *J. Vet. Med. Sci.* 2010. 72:1319-1327.
11. Yamori, Y., Horie, R., Nara, Y., Tagami, M., Kihara, M., Mano, M., and Ishino, H. Pathogenesis and dietary prevention of cerebrovascular diseases in animal models and epidemiological evidence for the applicability in man, in: "Prevention of Cardiovascular Diseases, an Approach to Active Long Life", Yamori, Y. and Lenfant, C. eds., Elsevier, Amsterdam, 1987. 163177.

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

動物愛護管理法改正2019を 巡る動きと今後の対応

自然科学研究機構 研究力強化戦略室（動物資源共同利用研究センター併任）

特任教授 浦野 徹

我が国における実験動物を用いた動物実験については、動物愛護管理法、実験動物飼養保管等基準、文科省・厚生省・農水省の基本指針、日本学術会議のガイドライン及び動物の殺処分方法に関する指針を踏まえ、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」等の関連法令に従い、研究機関ごとに機関管理（機関内規程の策定及び動物実験委員会の設置）を実施している。まずは、現在我が国で推進している上述の機関管理体制をしっかりと位置付け理解する事が重要である。

2019年に行われた動物愛護管理法改正において、まずは超党派議員連盟から、動物の科学上の利用の減少に向けた取組の強化を目的として、第41条の3R原則の全てを「…しなければならぬ」とする「3Rの義務化」を謳った改正骨子案が提示された。また追加で検討を要する事項として、第24条の動物実験を取り扱う者の第二種動物取扱業への追加、すなわち届出制の導入が示された。

これらの改正骨子案に対して我々は、①これまでの歴史的経緯の中で構築した機関管理体制

に基づき動物実験を実施した実績を有する事、②前回（2012年）の改正時の宿題・課題である「動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進するための基本的な指針」及び「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案に対する附帯決議」はこれまでに全て実施した事、③2019年改正時の環境省・中央環境審議会動物愛護部会の審議で問題点は指摘されなかった事などから、実験動物領域は特に問題は無く動物愛護管理法の改正は不要と判断した。そこで、「動物実験の適正化と3R原則の推進には、動物愛護管理法の第41条は改正せず、現行の各種規制の下で機関管理制度をさらに発展・充実させる」とする要望書を、我々実験動物領域を初めとして国立大学協会、全国医学部長病院長会議、日本医学会等、合計121学協会の連名で取り纏め、各党の党首を初めとする関連議員に提出した（NPO法人動物実験関係者連絡協議会 HP 参照）。以上の動物愛護管理法の改正とは別に、「統合イノベーション戦略2019」が2019年6月21日に閣議決定された。ここには、動物実験等についての基本指針等に則り、適正な動物実験等の実施

を確保する事が謳われ、9省庁（食品、警、総、文、厚、農、経、国、環）の連名で提示された。

以上の結果、2019年の改正動物愛護管理法の本則では3R関係及び届出制度は改正されなかったが、附則にはこれらの二つが謳われた。その他に、本則の改正部分で実験動物が適用される条項があり、例えば犬・猫へのマイクロチップの装着に関しては注視すべきであろう。

今後の対応策については、究極的には「適正な実験動物と適切な動物実験」を目指し、そして今回の法改正で見てきた問題点等を踏まえて模索すべきである。具体策の一例としては、実験動物と動物実験に関する広報活動、統合イノベーション戦略のような動物実験の必要性を謳った国家戦略等の提言、研究者組織等のアカデミア・行政・議員との連携、新たな各種規制による仕組の検討、及び機関管理と外部検証の見直しと推進が考えられる。皆さんと共に検討し、そして実現に向けて実行すべきであろう。

日本実験動物飼料協会の 成り立ちと活動

日本実験動物飼料協会

金子 哲也

日本実験動物飼料協会（以下「本協会」）と言われても馴染みのない方もいらっしゃると思いますが、本協会は本年、設立50周年の節目を迎えます。今回折角の機会をいただきましたので、LABIO21をお借りして、本協会の成り立ちや活動内容をご紹介します。

まずは、本協会の成り立ちの前に、現在の日本の実験動物用飼料の開発経緯について、簡単にご説明したいと思います。筆者が生まれる前の話になるため、過去の資料や諸先生方のお話を参考にまとめました。当時をご存じの先生方におかれましては、ご指摘いただく部分が有りましたら本協会関係者にコメントやご助言をいただければ幸いです。

現在の実験動物用固型飼料が誕生する以前は、青菜、野菜の残り物、屑米、タニシ、エビ、小魚などを与えていました。戦後、日本の大学では実験動物用としてニワトリ用飼料（とうもろこし、大豆粕、小麦等）にさらに魚粉を加えたものをマウス、ラット用として、ウサギ、モルモット、ハムスター等には野菜なども一緒に供与していたそうです。

1951年10月に発行された「実

験動物研究会設立趣意書」の中で信頼し得る実験成績を得るための課題の一つとして「四季を通じて一定した飼料の供給」が挙げられ、動物実験にはより良い動物と飼料の使用が求められるようになりました。

1984年の実験動物33巻1号に掲載された田嶋嘉雄先生の「実験動物学者の歩んだ道 実験動物の過去と現在」という総説に書かれています。1951年に安東洸次先生、田嶋嘉雄先生、野村達次先生がオリエンタル酵母工業(株)東京工場を視察され固型飼料の開発製造を依頼されました。同時期に野村先生は独自に財団法人（現公益財団法人）実験動物中央研究所にて繁殖用固型飼料の開発を目指していたことから、この時期が我が国のマウス・ラット用飼料開発の幕開けであったと思われます。当時は安定した原料が手に入らず苦勞されたようです。

1952年頃より実験動物を用いた飼料に関する研究結果が報告され始め（「実験動物に於る固型飼料、ハムスターの予備飼育、実験動物彙報：1952年野村達次」、「固型飼料による大黒鼠の飼育試験、実験動物彙報：1952年星冬四郎」、「オリエンタル固型飼料

の成分結果、実験動物彙報：1955年仲川憲一」、「固型飼料保存中の変化に就て（1）水分含量に就て、実験動物彙報：1955年仲川憲一」など）、各飼料メーカーも品質改良に努めたことにより、1951年の趣意書に記載されている「四季を通じて一定した飼料の供給」は1961年頃には達成に至ったと言われています。

そのような経緯の中、「実験動物に使用される飼料の質的向上をはかり、実験動物用飼料に関する学会、実験動物業界の発展に寄与することを目的として、1971年にオリエンタル酵母工業株式会社、日本クレア株式会社、日本農産工業株式会社、日本配合飼料株式会社（現フィードワン株式会社）、株式会社船橋農場（現株式会社フナバシファーム）（50音順）にて本境界の母体が組織され、翌年1972年に日生研株式会社が加盟し、全6社からなる実験動物用飼料製造・販売の任意団体として本協会がスタートしました。

設立当初の目的は以下の通りです。

1. 実験動物に使用される飼料の品質向上を図る
2. 実験動物飼料に関する学会、

協会の発展に寄与する

3. 実験動物用飼料の品質向上のための GLP 等に関する技術情報の整理と応用
4. 原料情報の整理
5. 関連団体、業界団体との連携の強化をはかり、広報活動を行い、新技術の普及に努める

実験動物用飼料は、畜産用飼料やペット用飼料と大きく異なり、我が国で実験動物用飼料が開発された 1951 年当時より現在まで、その後発売された飼料も含めてほとんど配合内容を変えず提供し続けている特殊な飼料であります。畜産用飼料やペット用飼料の場合、原料供給事情や、ユーザートレンドに合わせて、その都度配合組成や内容を変更してきている事を考えると非常に特徴的な事が分かります。

実験動物用の飼料について明確な定義はありませんでしたが、公益社団法人日本実験動物協会（以下「日動協」）のテキストである「実験動物の技術と応用 実践編」には、①原料構成ならびに含有割合が一定であること、②必要栄養素を偏りなく摂取させるために栄養成分が均質に含まれること、③実験上好ましくない汚染物質や混雑物が可能な限り少ないことが大切であると書かれています。また日本製薬工業研究会の「実験動物技術者の為の教育資料」に①実験動物用飼料は均一でしかも組成が明らかであること、②飼料中には

実験に影響する物質が入っていないこと、③飼料には動物の生命維持と成長に必要な栄養素をもっていること、④飼料は衛生に保たれていること、⑤飼料は使用の目的によって調整される場合があること、⑥滅菌操作を受ける事があることなどが基準とされる記載があります。これらの実験動物用飼料の定義や基準は動物実験の精度を上げ、高い再現性を実現するために必要な条件と言えます。

動物実験を行う上で、飼料は重要なファクターの一つと考えられており、試薬同様の精度が求められることも多い反面、製造に使用される多くの天然原料（穀物や魚粉等）が輸入品であることから、品質管理は非常に難しいのが現状です。法律などの明確な基準もなく、製造会社の自主的基準に任されていることから、本協会に加盟する製造業者と販売業者は海外の動向や日本の気候、原料事情を踏まえて、出来る限り動物実験結果に影響の少ない飼料を供給すること、より良い飼料を提供できる環境を作ることを目標に活動（年表参照）しております。

近年ご案内させていただいた「災害への備えに関して」と「保存期間が実験動物用飼料の栄養成分値に及ぼす影響」についてこの場を借りて簡単に内容のご紹介をさせていただきます。

2011 年の東日本大震災や近年の自然災害を受け、停電や断水などへの備えを整備された施設

も多くあります。本協会においても、製造会社の工場に東日本大震災と同等の災害が起こり実験動物用飼料の供給がストップした場合を想定し、加盟会社における対応方法を作成するとともに、ユーザー様へも対応についてお願いいたしました。

加盟会社の対応及びユーザー様へのお願いは以下の通りです。

1. 本協会の製造会社として、飼料の備蓄を 1 ヶ月間分以上持つようする。
2. 製造元であるオリエンタル酵母の千葉工場（千葉県千葉市美浜区）とフィードワン株式会社の知多工場（愛知県知多市北浜町）は双方で情報共有（被災状況の確認、流通状況の確認、工場の被災状況の確認、原材料調達の確認等）を行い、どちらかが被災した場合、その回復に時間がかかる場合は、もう一方の会社で飼料の製造協力を行い、可能な限り供給欠品を防ぐように対応する。
3. 本協会加盟各社も出来るだけ欠品しないよう努めるがユーザー様においても、流通等の寸断の可能性もあるため、1 ヶ月程度の備蓄をお願いいたしました。

「保存期間が実験動物用飼料の栄養成分値に及ぼす影響」については、本協会としての推奨保存期間を提案させていただきました。

これまで日本での実験動物用

飼料の使用期限は、本協会が1996年1月に出した「実験動物用飼料取扱いに関するお願い」を指針とさせて頂きました。

「実験動物用飼料取扱いに関するお願い」記載内容は以下の通りです。

1. お届けいたしました飼料は、冷暗所にて保管してください。
2. 使用期限は製造より6ヶ月を目安といたしますが、保管条件によって異なりますので、開封後はすみやかにご使用下さい。
3. 表示されている動物種以外には、給与しないで下さい。

使用期限を製造後6ヶ月とする指針は、保存性に関する学術的知見、製造・販売業者におけ

る独自の保存試験の取り組みとデータ蓄積を元に設定させて頂きました。しかしながら昨今の実験動物用飼料業界を取り巻く環境の変化から、本協会に加盟する各社の実験動物用飼料合計14銘柄について、以下にお示しする12ヶ月間保存試験の結果に基づき製造後9ヶ月間を使用推奨期間とさせて頂きました。

今回データとしては、下記通りマウス・ラット、ハムスター用飼料、ウサギ、モルモット用飼料として、一般成分（粗タンパク、粗脂肪、粗灰分、粗繊維）、ビタミン類（ビタミンA、E、B1、B2）の保存時の変化を確認いたしました。（分析データ参照）

本協会では、前述のようなご提案を積極的に行い実験動物業界の発展に微力ながら寄与して

いきたいと考えております。

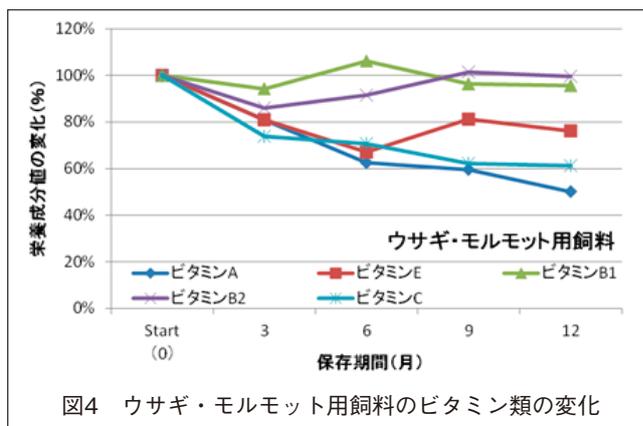
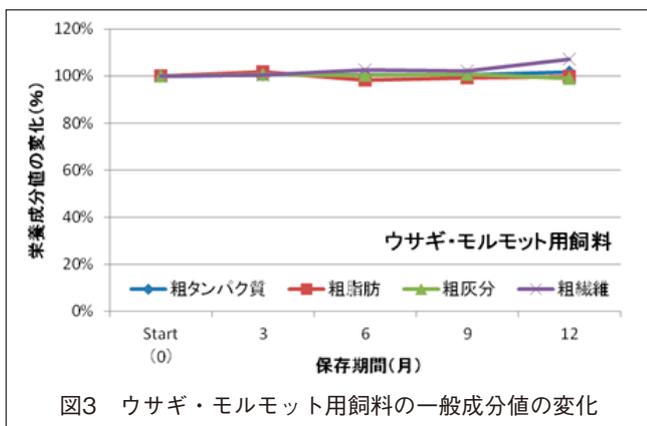
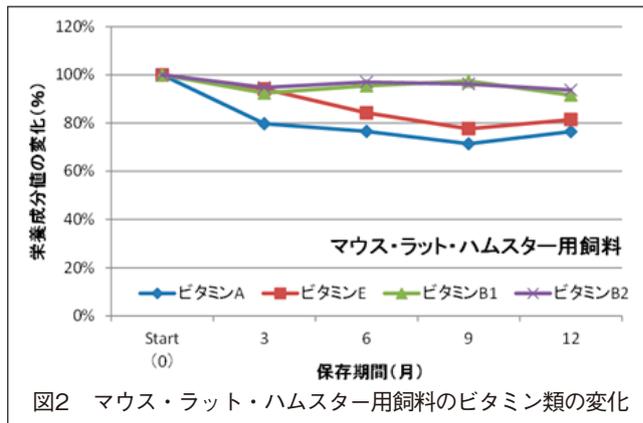
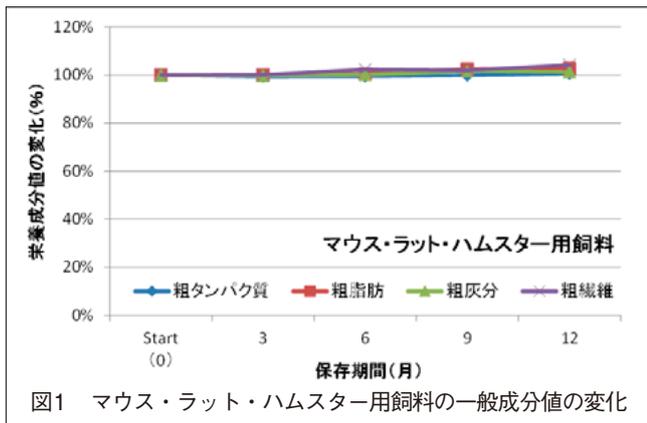
さらに飼料の使用量は、日動協の発表している実験動物の販売数推移からも明らかな通り激減しており、この状況下で現状の品質を維持し供給し続けることの難しさにも直面しております。今後、これらの課題の解決には時間を要するとは思いますが、避けては通れない問題と認識しております。

最後になりますが、本協会は引き続き実験動物飼料に関する学会、実験動物業界の発展に寄与していくために、設立当初の目的を忘れること無く皆様と一緒に考えながら活動していきたいと存じます。今後ともよろしくお願い申し上げます。

分析データ

年	実飼協が対外的に行った活動内容
1983年	「GLP対応に関する実験動物飼料協会案」 日本国内の飼料原料事情に合わせたコンタミネント（重金属・農薬等）の分析項目・管理値案のご提供
1997年	実験動物技術者協会にて業界アワード表彰を開始
2002年	「BSEに関連した動物性たん白質原料規制の一部解除と実験動物用飼料」 日本国内でのBSE発生に伴い
2003年	「長期飼育飼料の必要性」 LABIO21への投稿
2004年	「様々なモデル動物用飼料」 LABIO21への投稿
2005年	「放射線滅菌の原理と応用」 LABIO21への投稿
2006年	「飼料に対する放射線照射の影響」 LABIO21への投稿
2009年	「実験動物用飼料の現状と今後について」 LABIO21への投稿
2010年	「ネコ用飼料CF-6」を販売開始 実験動物飼料協会としてのネコ用飼料を販売開始
2016年	「災害への備えに関して」 第65回日本実験動物学会総会でのブース展示およびLABIO21への投稿
2018年	「保存期間が実験動物用飼料の栄養成分値に及ぼす影響」 第67回日本実験動物学会総会でのブース展示およびLABIO21への投稿

分析データ



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

研究用施設提供

受託試験

バイオサイエンストータルサポート
を通じて健康社会に貢献

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/>

エボラウイルス制圧にむけて ～エボラワクチン開発研究と シエラレオネでの研究活動～

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野
渡辺 登喜子、河岡 義裕

1. はじめに

エボラ出血熱は、1976年にスーダンとコンゴ民主共和国（旧ザイール）で初めて確認されて以来、アフリカ諸国で散発的に発生している。2014年から2016年にかけて西アフリカの3カ国（ギニア、リベリア、シエラレオネ）において、エボラ出血熱の大規模な流行が発生し、28,600以上の感染者と、11,300人以上の犠牲者を出した。また、その後も散発的な報告が続き、最近では2018年に、コンゴ民主共和国において、エボラ出血熱のアウトブレイク宣言が出され、2019年10月現在も流行は続いている。これまでに3,298名の感染者が報告され、そのうち2,196名が犠牲となっている（2019年11月22日時点）。

今のところ、エボラ出血熱に対する効果的な治療法や予防法は確立されていない。本稿では、我々の研究室が取り組んでいるエボラワクチンの開発研究、およびシエラレオネにおける研究活動について述べる。

2. エボラ出血熱を起こす病原体

エボラ出血熱は、エボラウイルスの感染によって引き起こさ

れる急性熱性疾患であり、突然の発熱とともに、疼痛、脱力感等の様々な症状が出現する。その後、嘔吐、下痢、発疹、肝機能および腎機能の異常などの症状を呈し、さらに病気が悪化すると出血傾向が認められる（ただし出血症状を伴わない感染例も多く報告されているため、最近ではエボラ出血熱を「エボラウイルス病」と呼ぶことも多い）。その病原性は極めて高く、致死率50～90%を示すウイルス種もある。エボラウイルスのヒトへの感染は、感染した動物やヒトの血液・体液・嘔吐物・排泄物などと直接接触することによって起こる。また犠牲者の葬儀・埋葬の際に、会葬者が遺体に直接接触するという地域の伝統的な風習も、エボラウイルスの感染伝播に寄与する。

エボラウイルスは、mRNAと相補的な一本鎖RNAをゲノムとして持つエンベロープウイルスである。ウイルスRNAには、少なくとも8種類のウイルス蛋白質（NP、VP35、VP40、GP、sGP、VP30、VP24およびL）がコードされている（図1）。ウイルスの表面糖蛋白質であるGP

は、ウイルスと宿主細胞表面上の受容体との結合、およびウイルスエンベロープと宿主細胞膜との融合を担うとともに、中和抗体の主要な標的抗原でもある。そのためエボラワクチンの開発では、ワクチン接種者において、GPに対する中和抗体を効率よく誘導させることが重要な目標となっている。

3. エボラワクチンの開発研究

1) 西アフリカにおけるベクターワクチンの臨床試験

エボラウイルス発見からこの

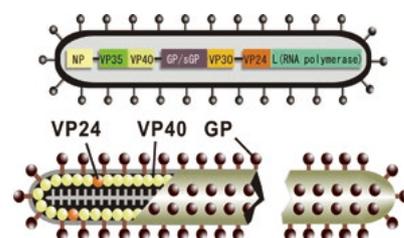


図1 エボラウイルスの構造
エボラウイルスのゲノムは、約19,000塩基からなるmRNAと相補的な一本鎖のRNAで、少なくとも8個のウイルス蛋白質（NP、VP35、VP40、GP、sGP、VP30、VP24およびL）をコードしている。ウイルスエンベロープには表面糖蛋白質GPが存在し、ウイルス粒子の内側はマトリックス蛋白質VP40が裏打ちしている。ウイルス粒子内部では、核蛋白質NP、VP30、VP35、およびポリメラーゼ蛋白質LがゲノムRNAと結合し、らせん状のヌクレオカプシドを形成する。

40年の間に様々なタイプのワクチンの開発研究が進められてきたが、その中でも、有望なエボラワクチン候補として期待されているのが、チンパンジー・アデノウイルス3型 (ChAd3) と水疱性口炎ウイルス (VSV) をベクターとして用いた2種類のベクターワクチン (それぞれ“ChAd3-ZEBOV”および“rVSV-ZEBOV”と呼ぶ) である [1-2]。2014～2016年の西アフリカにおけるアウトブレイク中に、これら2種類のベクターワクチンの臨床試験が実施された。

ChAd3-ZEBOVは、ウイルス蛋白質の合成を誘導する初期遺伝子であるE1領域を、エボラウイルスの表面糖蛋白質GPに置き換えており、E1蛋白質を発現する細胞株でのみ増えることができる。リベリアにおいて、ChAd3-ZEBOVワクチンを500名の成人に接種したところ、70.8%の接種者において抗体応答が認められた [3]。しかしながら、ChAd3-ZEBOVは免疫に大量のウイルスを必要とすることから、ワクチン製造の効率化が今後の課題となっている。

rVSV-ZEBOVは、VSVの表面糖蛋白質GをエボラウイルスGPに置き換えたリコンビナントウイルスである。このウイルスは、欠損させたVSV G蛋白質の働きを、エボラGPが補うことができるので、生体内で増殖することが可能である。ギニアでのエボラアウトブレイクの最中、1万人近くの被験者を用いて、

rVSV-ZEBOVワクチンの第Ⅲ相臨床試験が実施され、そのワクチン効果が確認された [4]。しかしながら、本ワクチンは生体内で増殖可能な生ウイルスであるため、関節炎や発熱などの副作用が80名で認められ、そのうち2名はワクチンが原因と判断された。本ワクチンは11月半ばに欧州連合で承認されたが、今後も安全性については注意深い検証が必要と思われる。

2) VP30欠損エボラウイルスワクチンの開発

我々の研究グループでは、効果的で安全なエボラワクチンを開発するため、エボラウイルスの増殖に必須の遺伝子VP30を欠損した変異エボラウイルス (以後、“エボラΔVP30ウイルス”と呼ぶ) を作出した [5]。このエボラΔVP30ウイルスは、通常の細胞では増えないが、VP30蛋白質を発現する人工細胞で効率良く増殖することができる (図2)。したがって、エボラΔVP30ウイルスは、特定の人工細胞でしか増えられないため安全である。また、上述のChAd3-ZEBOVとrVSV-ZEBOVがエボラウイルス由来の蛋白質をGPしか持っていないのに対して、エボラΔVP30ウイルスは、エボラウイルスを構成するほぼ全てのウイルス蛋白質を有するため、より高いワクチン効果が期待される。

エボラΔVP30ウイルスをワクチンとして使用し、ヒトに接種することを想定する場合、安全性に配慮して、生きているウイルスの毒性を弱めた生ワクチンではなく、その毒性を取り除い

た不活化ワクチンであることが望まれる。より安全なエボラウイルスワクチンを開発するため、我々は、過酸化水素水を用いて不活化したエボラΔVP30ウイルスのワクチン効果の評価試験を行った。不活化エボラΔVP30ウイルスワクチンを2回接種したサルに、致死量の野生型エボラウイルスを感染させたところ、ワクチン接種をしなかったグループのサルは全て死亡した。それに対して、過酸化水素水で不活化したエボラΔVP30ウイルスのワクチンを2回接種したグループのサルは全て生き残り、またエボラ出血熱の臨床症状も示さなかった (図3) [6]。

以上の結果から、過酸化水素水で不活化したエボラΔVP30ウイルスを免疫したサルは、エボラウイルス感染を防御することが分かった。さらに、通常ワクチン製造に用いられるβ-プロピオラクトンで不活化したウイルスにおいても、過酸化水素水で不活化したウイルスと同等のワクチン効果を確認した (未発表データ)。

3) エボラワクチン iEvac-Z のヒトにおける第Ⅰ相試験

本ウイルスワクチンの実用化を目指して、我々は、米国ウイスコンシン大学の Waisman Biomanufacturing において、製造品質管理基準 (GMP; Good Manufacturing Practice) に準拠して、不活化エボラΔVP30ウイルスワクチン (以降、“iEvac-Z”と呼ぶ) を製造した。サルモデルを用いた非臨床試験によって、iEvac-Z ワクチンの有効性と安全性を確認した (未発表データ)。

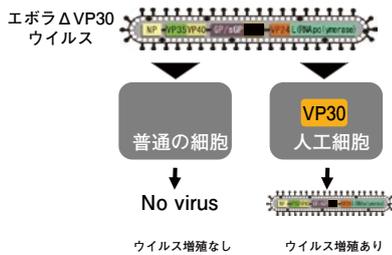


図2 増殖に必要な遺伝子VP30を欠損した変異ウイルス、エボラΔVP30ウイルス
安全性の高いエボラワクチンを開発するため、エボラウイルスの増殖に必要な遺伝子VP30を欠損した変異ウイルスを作製した。この変異ウイルスは、VP30蛋白質を発現する特定の細胞では増えるが、普通の細胞では増殖できない。

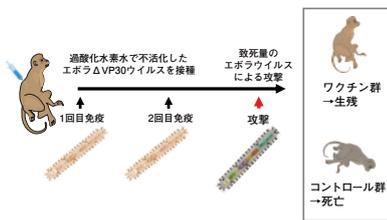


図3 サルにおけるエボラΔVP30ウイルスのワクチン効果試験
過酸化水素水で不活化したエボラΔVP30ウイルスを2回接種したサルを、致死量のエボラウイルスで攻撃したところ、エボラウイルスの感染を完全に防御した。

続いて我々は、ヒトにおけるワクチンの有効性と安全性を検証するために、令和1年度に東京大学医科学研究所附属病院において、本エボラワクチンの臨床研究を行うこととした。臨床研究実施に向けて、同附属病院のTR（トランスレーショナル・リサーチ）・治験センター（センター長：長村文孝教授）、および臨床研究責任医師である四柳宏教授らと調整を進め、臨床研究実施計画書等の臨床研究審査に必要な書類を作成した。本臨床研究の表題は「エボラワクチン iEvac-Z の安全性及び有効性評価のための第 I 相臨床試験」であり、本試験では、健康成人男性を対象として、iEvac-Z を 4 週間の間隔にて 2 回投与した際の

安全性と有効性（ワクチン効果）を評価する。2019年7月に東京大学認定臨床研究審査委員会へ書類を提出し、数回の審議を経て、9月末に本臨床研究の承認を得た。12月に本エボラワクチンのヒトへの初回投与を開始する予定である。これまで本ワクチン製剤のヒトへの投与例は国内外ともになく、本試験が First in Human の試験となる。

4. シエラレオネにおけるエボラウイルス研究

1) シエラレオネにおける共同研究の立ち上げ

シエラレオネ共和国は、西アフリカの西部、大西洋岸に位置しており、北にギニア、南東にリベリアと国境を接する。2013年12月にギニアで発生したエボラ出血熱は、2014年3月のギニアでの集団発生が引き金となり、住民の国境を越える移動により近隣諸国へと拡がり、都市部を巻き込んだ大規模な流行を引き起こした。2014年7月、エボラ出血熱は、人口100万人近くの首都フリータウンに侵入し、同年7月31日、シエラレオネ大統領は非常事態宣言を発し、それに続いて8月8日、WHOが「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言した。2016年1月に終息宣言が出されるまで、エボラ出血熱は猛威を振るい続け、シエラレオネにおけるエボラウイルス感染者の数は14,124人にもものぼり、最も感染者の多い国となった（2016年3月13日のWHOの報告による）。

上記のような状況の中、我々は、シエラレオネ大学の Alhaji

N'jai 博士と Foday Sahr 博士の多大なる協力を得ながら、シエラレオネにおいて、共同研究体制を構築していった。2014年12月25日、我々は Alhaji N'jai 博士とともに、シエラレオネの首都フリータウンに赴いた。流行の最中であったため、人々の外出は規制されており、例年のクリスマスシーズンならば多くの人々でごった返すダウンタウンも人出は少なく、ゴーストタウンのような様相を呈していた。シエラレオネでは、エボラウイルス感染対策として、空港やホテルなどにおける体調や体温のチェックが常時行われ、建物内に入る際には、消毒液による手指の消毒が徹底されていた（図4）。また市内各所にも簡易検査所が設けられ、通行人や通過する車を止めて、体温チェックや消毒薬による手指の消毒を行っていた（図4）。

本共同研究について、シエラレオネ大学、シエラレオネ政府、ならびに WHO 関係者と協議を行った結果、シエラレオネ大学および関連医療機関からの協力を得ることができ、エボラ患者用の病棟を有する病院の一画にある実験室を貸与してもらえ、こととなった。2015年2月には、エボラウイルスを扱うための設備や機器類を実験室内に設置し、また、エボラウイルス感染サンプルの取り扱いに際し、Standard Operating Procedure（標準操作手順書；SOP）を作成し、安全に実験を遂行するための実験システムを確立することができた（図5）。

2) エボラ感染者における宿主応答解析

上記のように、実験システムを確立したのち、我々は、シエラレオネ大学および関連医療機関と連携して、感染の様々なステージ（感染初期・中期、死亡前、あるいは回復後）のエボラ感染者から血液サンプルを採取した。サンプルを採取した患者の総数は20名であり、そのうち生存者は11名であり、死亡者は9名だった。またコントロール群として、10名の非感染者からも血液サンプルを採取した。11名の生存者からは、1) 発症時、2) 第1回目の採血から5～7日後、3) 第2回目の採血から5～11日後、というように合計3回の経時的サンプリングを行なった。採取した血液サンプルから分離した血漿と末梢血単核球を用いて、プロテオーム（蛋白質）・メタボローム（代謝物）・リピドーム（脂質）・トランスクリプトーム（遺伝子）を包括的に調べるマルチオミックス解析を行なった（図6）^[7]。

プロテオーム解析の結果から、死亡者において、血漿中の腓分泌に関わる蛋白質（腓トリプシン、腓リパーゼなどの腓酵素）の発現量が多いことが分かり、エボラウイルス感染が腓臓障害を引き起こし、大量の腓酵素が血中に放出されることによって、他臓器の障害や血液凝固不全などの全身症状につながる可能性が示唆された。またトランスクリプトーム解析から、エボラ重症患者の体内で起こる組織障

害には、好中球によって誘起された免疫系の異常反応が関与する可能性が示され、エボラ出血熱の重症化メカニズムの一端が明らかとなった^[7]。さらに、メタボローム・リピドーム・プロテオーム解析の結果から、エボラウイルス感染後の生死と相関がある因子群を同定した。これらの因子はエボラ出血熱が重症化するかどうかを予測するバイオマーカーとなることが期待される。本研究から得られた知見は、今後のエボラ出血熱の流行発生時における公衆衛生対策に大きく貢献することが期待される。

5. おわりに

2014～2016年の西アフリカにおける大規模なアウトブレイクでは、欧米諸国でも、流行地から帰国した医療関係者を中心に、十数名の感染者が出ており、また日本でも感染者こそでなかったが数名の疑似患者が出た。各国間での人と物の往来が頻繁になっている現代社会においては、日本を含む諸外国にもエボラ出血熱が侵入する可能性は大いにあるため、エボラ出血熱問題は、早急に解決すべき国際的課題として取り組む必要がある。

上述の通り、我々の研究グループは、2019年12月に、東京大学医科学研究所附属病院にて、GMPに準拠して製造したエボラワクチン iEvac-Z のヒトにおける第I相試験を開始する。本試験の成果は、エボラウイルス感染症の制圧に向けて大きな一歩となるだろう。



図4 エボラ流行当時のシエラレオネの様子
a) シエラレオネのルンギ国際空港。ブリュッセルからの直行便が到着したところ。
b, c) 空港では、エボラウイルス感染対策として、Health Reportによる体調のチェックや検温が行われていた。
d, e, f) 市中各所で、体調や体温のチェックおよび消毒液による手指の消毒が常時行われていた。またエボラ患者の遺体には触れないようにと、注意を促すポスターが至る所に貼られていた。



図5 シエラレオネ大学および関連医療機関との共同研究
a) 我々は、2014年12月より、シエラレオネ大学および関連医療機関と共同研究を開始した。写真右から、共同研究者であるシエラレオネ大学のAlhaji N'jai博士とFoday Sahr博士、および米国ウイスコンシン大学のPeter Halfmann博士。左端が筆者（河岡）。
b) エボラ患者を収容する隔離病棟で働く、エボラ感染から回復した生存者の方々。自分のコミュニティから拒絶され、戻れない境遇の生存者が、エボラ病棟で働くというケースも多かった。
c, d, e) エボラ患者用の病棟を有する病院の一面にある実験室を貸与してもらい、エボラ患者から採取した血液サンプルの処理・解析を行っている。c) 実験室のある建物。d) 実験室内の様子。グローブアイソレーター内でサンプルを取り扱う筆者（渡辺）。e) サンプル採取や情報収集などの研究協力を行ってくれたラボテクニシャンの方々と我々の研究室から派遣された研究者。右端から一人目が福山聡特任准教授（当時）。右端から二人目が山下誠特任准教授（当時）。後方列の左から三人目が前村忠特任研究員（当時、博士課程三年目の大学院生）。

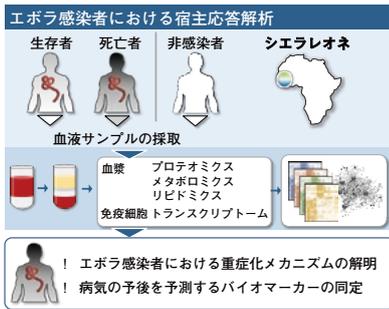


図6 エボラ感染者における宿主応答解析
シエラレオネにおいて、エボラ患者から採取した血液サンプルを用いて、トランスクリプトーム、メタボロミクス、リポミクス、プロテオミクスなどのマルチオミクス解析を行なった。その結果、エボラウイルス感染後に死亡した患者において、腩酵素分泌や、好中球によって誘起された免疫系の異常反応が組織障害に関与することが示された。さらに重症患者において特異的な発現パターンを示す宿主因子が同定され、これらの因子は病気の帰結を評価しうるバイオマーカーとして有望であることが分かった。

引用文献

1. Jones, S. M., H. Feldmann, U. Stroher, J. B. Geisbert, L. Fernando, A. Grolla, H. D. Klenk, N. J. Sullivan, V. E. Volchkov, E. A. Fritz, K. M. Daddario, L. E. Hensley, P. B. Jahrling, and T. W. Geisbert. 2005. Live attenuated

recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med* 11:786-90.
 2. Stanley, D. A., A. N. Honko, C. Asiedu, J. C. Trefry, A. W. Lau-Kilby, J. C. Johnson, L. Hensley, V. Ammendola, A. Abbate, F. Grazioli, K. E. Foulds, C. Cheng, L. Wang, M. M. Donaldson, S. Colloca, A. Folgori, M. Roederer, G. J. Nabel, J. Mascola, A. Nicosia, R. Cortese, R. A. Koup, and N. J. Sullivan. 2014. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med* 20:1126-9.
 3. Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, Grandits G, Badio M, Ballou R, Eckes R, Feinberg M, Follmann D, Grund B, Gupta S, Hensley L, Higgs E, Janosko K, Johnson M, Kateh F, Logue J, Marchand J, Monath T, Nason M, Nyenswah T, Roman F, Stavale E, Wolfson J, Neaton JD, Lane HC; PREVAAIL I Study Group. 2017. Phase 2 Placebo-Controlled Trial of Two Vaccines to Prevent Ebola in Liberia. *N Engl J Med* 377, 1438-1447.
 4. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, Carroll MW, Dean NE, Diatta I, Doumbia M, Drugeuz B, Duraffour S, Enwere G, Grais R, Gunther S, Gsell PS, Hossmann S, Watle SV, Konde MK, Keita S, Kone S, Kuisma E, Levine MM, Mandal S, Maugeat T, Norheim G, Riveros X, Soumah A, Trelle S, Vicari AS, Rottingen JA, Kieny MP. 2017.

Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ca Suffit). *Lancet* 389, 505-518.
 5. Halfmann, P., J. H. Kim, H. Ebihara, T. Noda, G. Neumann, H. Feldmann, and Y. Kawaoka. 2008. Generation of biologically contained Ebola viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1129-33.
 6. Marzi, A., P. Halfmann, L. Hill-Batorski, F. Feldmann, W. L. Shupert, G. Neumann, H. Feldmann, and Y. Kawaoka. 2015. Vaccines. An Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science* 348:439-42.
 7. Eisfeld AJ, Halfmann PJ, Wendler JP, Kyle JE, Burnum-Johnson KE, Peralta Z, Maemura T, Walters KB, Watanabe T, Fukuyama S, Yamashita M, Jacobs JM, Kim YM, Casey CP, Stratton KG, Webb-Robertson BM, Gritsenko MA, Monroe ME, Weitz KK, Shukla AK, Tian M, Neumann G, Reed JL, van Bakel H, Metz TO, Smith RD, Waters KM, N'jai A, Sahr F, Kawaoka Y. 2017. Multi-platform 'Omics Analysis of Human Ebola Virus Disease Pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 22:817-829.

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

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

イギリスの一般市民への動物実験に関する 情報発信の状況 訪問調査研究の報告 (I)

— 市民へ動物実験の理解を促す活動団体“UAR” —

加隈 良枝 (帝京科学大学)、久原 孝俊 (順天堂大学)、笠井 憲雪 (東北大学名誉教授)

1. はじめに

私たちは「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」というタイトルで、2016～2018年度日本学術振興会科学研究助成基盤研究(C)(代表笠井憲雪)の補助を受けた(JSPS科研費JP16K07080)。これは、日本では動物実験について実施者側から一般市民への情報発信が極めて少なく、一般市民の動物実験への理解が乏しいとの認識のもと、情報発信の現状を調査し、効果的な情報発信の方法を研究し、提言することを目的とした。6つのサブテーマの一つは、「海外の動物実験の情報発信法を調査研究し、我が国の情報発信法の改善を行う」ことであり、2018年8月29日から9月6日にかけて研究班員の加隈、久原、笠井の3名が英国の関係機関を訪問調査した。

訪問先は、UAR (Understanding Animal Research)、RSPCA (王立動物虐待防止協会)、オックスフォード大学、NC3Rs (英国3Rs研究センター)、FRAME (医学実験における動物代替のための基金)の5カ所である。このうち、UAR、RSPCAおよびNC3Rsはそれぞれ研究者に対する動物実験の適正な実施

のための情報の提供や一般市民への啓蒙活動を行っており、オックスフォード大学も、積極的な情報公開を行っている動物実験の実施機関として知られている。一方FRAMEの目的は、医学研究において“Replacement”を推進することであり、代替法を中心に研究を行なっている。

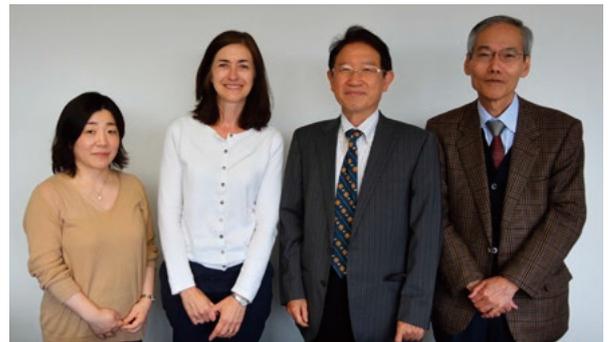
これから本誌に4回にわたって我々が見聞きしてきたイギリスにおける動物実験情報の一般市民への発信の状況を報告する。

なお、訪問した5つの機関は、全て私どもの訪問を前にしっかりと準備をさせていただき、当日は対応いただいた各担当者とも十分な時間を費やして説明していただいた。この場をお借りしてお礼を申し上げます。

2. UAR (Understanding Animal Research): 市民へ動物実験の理解を促す活動団体「動物実験の理解」¹⁾

(1) UARとは

2018年8月30日午後、英国ロンドンに拠点をおくUARを訪問し、英国の動物実験実施者側が



Wendy Jarrett氏(左から2番目)と筆者ら(ロンドンUARにて)

動物実験に関する一般市民の理解を促すために、この団体がやっている活動について情報収集を行い、わが国の現状についても紹介し、意見交換をおこなった。

UARの本部はロンドン市中心部のオフィス街にあり、地下鉄Farringdon駅に近い小規模なオフィスビルの1フロアを占めており、デスクや資料の並ぶスタッフルームと、10名程度が会議を行うことのできるミーティングルームから成っていた。今回は、代表(Chief Executive)であるWendy Jarrett氏に対応していただき、3時間ほどの会合をもった。

UARは動物実験に関する社会の理解を推進するための活動を行うのが目的の組織であるため、英国に多く存在する慈善団体(チャリティ)のように見えるが、非営利組織ではあるものの、そ

の活動目的を達成するためにチャリティではなく、互助団体のような組織形態をとっていることであった。そのため運営資金のほとんどは会員組織からの会費に依存しており、寄附は可能だがそれほど多くを占めていない。動物の使用規模や動物実験ライセンス所持者数に応じて、概ね3段階の会費を設けているが、会費の額は4万5千ポンド（約63万円）から3百ポンド（約4万2千円）まで幅広く、個々に相談の上決定するシステムとなっている。

そもそもUARが設立されたのは2008年末のことであり、100年以上の伝統があり研究を擁護する活動を行っていたResearch Defense Societyと、2003年頃から市民に向けて研究への理解を推進するための活動を行っていたCoalition for Medical Progressという2つの団体が合体したものである。これらの団体は元々動物実験に関する活動を行っていたが、名称からはわかりにくかったことから、新しい団体は目的がわかりやすい名称となった。設立時から100以上の会員組織が加わっており、多くは大学や製薬企業、その他に研究受託企業、患者団体、実験動物繁殖業者等が含まれている。

代表のJarrett氏の専門は科学ではなく、ずっとコミュニケーションを専門として働いてきた経験をもつ。その他のスタッフには、元研究者の2名、元生物教員の1名、オックスフォード大学の動物実験施設設立をサポートするキャンペーンを行っていた人、政策キャンペーンを専門とする人、博物館でアウトリ

ーチを専門としていた人等10人から成る。

動物実験の3Rを推進するといった活動をしている団体には英国内だけでもいくつもあるので、その違いを尋ねると、UARはRSPCAやNC3Rsとは協働しており交流があるが、FRAMEは動物実験に反対する立場の組織であり、動物実験代替法に焦点をあてているので、協働することはないということだった。また、実験動物学会LASA（The Laboratory Animal Science Association）や、動物飼育スタッフの職能団体であるIAT（The Institute of Animal Technology）、実験動物獣医師会LAVA（The Laboratory Animals Veterinary Association）等とは関わることは多いとのことだった。なお、我々はRSPCA、NC3RsおよびFRAMEも訪問しており、後に紹介する。

(2) UARの活動の方針と実態

UARは動物実験に対する理解を推進するという目的を達成するため、教育、政治、コミュニケーションの3つの分野についての活動を展開している。

① 教育

主にセカンダリースクール（日本の中学高校にあたる）の生徒を対象として、教育活動や施設見学の実施により動物実験への理解を深めようとしている。これは、若い子供ほど動物実験に反対するが、成人になるにつれてその実施意義を認め、動物実験を賛成するようになる傾向が一般的であるということが知られているので、若い子供たちが動物実験について正しい理解を

もってもらえるような活動を展開している。

具体的には、研究者や動物実験技術者による学校訪問を年間300件ほどアレンジして実施している。訪問活動は交通費支給のみのボランティアであるが、全国に500名ほどの登録者がおり、学校からの希望に応じて学校を訪問し、動物実験の実際や行う理由について話す機会を提供している。講師を希望する人には最初はUARが研修を行う。

この学校での講義は人気がある。というのも、理科や倫理の授業の一環で、議論の課題として遺伝子組み換え、中絶等のような社会的に論争となっている問題について学ぶというテーマのなかで、動物実験が取り上げられることも多いためである。活動開始直後は学校あてに案内状を郵送するなどしていたが、実施経験のある学校からは定期的に希望が届く。また、学校で教師や生徒自身が学べるような動物実験に関する教材や情報の提供をウェブサイト上で行っている。

さらに、希望者に向けて動物実験施設の見学ツアーも開催している。本人の希望と保護者の同意のうえで参加するが、生徒は当初はつらい経験をすることを想像しているが、いざ実際に訪問して実験動物の飼育状況を見たり、スタッフの話聞くことで、動物の世話が行き届いている様子や、スタッフの熱心さを知って、非常に良い印象をもつものである。労力がかかるため年間10～12件程度の実施である。

② 政治

UARは政府や政治家、および政党との情報交換を頻繁に行っている。たとえば選挙の際に、候補者や政党がマニフェストの中で安易に得票を狙って「動物実験の禁止」などと訴えることがありうる。そういう方針は人気を得られやすいが、それはどういうことなのか、たとえば医療や獣医療の立ち遅れなどにつながりうるといった動物実験を禁止することの影響について丁寧に説明して回るといった活動を行っている。このような活動は表立ってはわかりにくいものだが、舞台裏でUARが団体として熱心に取り組んできたものでもある。その効果で、過去2回の総選挙ではそのような文言をマニフェストに掲げる候補者は出なかったとのことである。

動物実験の適正な規制については、ほかにもヨーロッパレベルでの活動等も展開している。ただ、現在とこの先しばらく、議会はBREXIT(英国のEU離脱)問題に大いに時間をとられてしまうことが予想される。BREXITの影響は動物実験業界に波紋を与えることも予想されている。たとえば各動物実験実施機関には管理獣医師が必要であるが、英国内の獣医大学では実験動物分野に就職しようとする学生が少ないこともあり、現在動物実験管理獣医師として働いている獣医師の約半数は英国以外のEU出身者である。このため英国がEUを離脱することでこれら獣医師が確保できなくなるおそれも考えられている。

③ コミュニケーション

UAR設立当初は、テレビや

新聞などのマスメディアにおいて、動物実験を擁護する立場をきちんと主張する機会を増やすように活動していた。最近ではインターネットやソーシャルメディアでの発信も大きな影響をもたらすようになってきていると考えられる。動物実験に反対するアニマルライツ派が、動物実験を行っている大学や組織等を相手取り、時々事実ではないことを主張する事があったが、そういう場合に、公正な立場をとる報道機関であれば、通常は両側の意見をきき、事実にもとづく報道にするものである。そこで、UARはバランスをとり動物実験を支持しその意義を主張するという活動も積極的に行っている。

UARは、動物実験の情報開示のための共同声明(Concordat)²⁾(詳細は次回紹介)が策定されて以来、報道において動物実験に関する正しい情報を公開し、その意義を訴えるという姿勢を明確にしており、これにより各メンバー組織が自信をつけ、自らの主張をアナウンスする事も増加してきている。

開示に関連する活動として、UARはウェブサイト上で動物実験施設のバーチャルツアーも開設している³⁾。多くの組織に参加の可否を尋ねた結果、参加を決めた大学や研究所が画像を提供している。アクセス人数の把握はできているが、このサイトを見た人の認識がどのように変わったのか、といった調査を行うことは今後の課題である。

また、UARは会員

組織が自らコミュニケーションや情報開示を推進するために役立つセミナーの開催も行っている。たとえばテレビやソーシャルメディアでの発信に際しての注意事項や、難しいテーマに関するディベートの方法、携帯電話での動画撮影の方法などについての内容が含まれている。さらに、動物実験の実際や必要性について説明するリーフレットも作成し、配布している。

現在はこのような問題は世界規模で伝わりやすくなっていることもあり、対策は世界各地で共有できると良い事から、今後日本の実験動物界との情報交換をしていくことを話し合った。

なお、UARが中心となって2012年10月に英国のバイオサイエンスに関わる40以上の組織が動物実験の公開に関する宣言に署名したが、これは現在“the Concordat on Openness”として知られている²⁾。これについては次回に紹介する。またWendy Jarrett氏は2020年5月に大阪で開催される第67回日本実験動物学会総会のシンポジストとして来日される予定である。

参考情報

- 1) UARのWebsite: <http://www.understandinganimalresearch.org.uk/>
- 2) Concordat on Openness: <http://concordatopenness.org.uk/>
- 3) 360° 実験動物ツアー: <http://www.labanimaltour.org/>



Wendy Jarrett氏(右端)の説明を聞く(UARのオフィスにて)

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2)

前 理雄

(前号からの続き)

●エルフード着

●2月11日 (月)

いよいよ本当に楽しみにしていたサハラ砂漠を見て、感触を楽しむ日だ。

午前6時20分に4WDに分乗してサハラ砂漠に出かけた。

●メルズーガ

約30分で現場に到着して、ラクダに乗る組と徒歩で日の出の見える場所に移動する組に分かれた。私たち夫婦は徒歩組で、娘はラクダ組(約5000円)である。

日本の夜明けと違って、午前8時08分頃の日の出だという。

深い砂のためにサポーターが左手に私、右手に妻を抱えて、一歩一歩かみしめて30分後に目的地に着いた。まだ薄暗い。遠方に娘たちのラクダの列がようやく見える。

旅行案内には、砂漠は冷え込むと書いていたので、思いっきり防寒対策をしたが、以外に暖かく、手袋もいらぬ。耳当てもいらぬ。

砂が靴に入らないように妻と娘はオーバーシューズを準備してきた。(それは役立ったらしい。)私

は、ツッカケの後ろをナイロンのひもでくくった簡素な備えだ。でもこれは必要なかった。砂が入っても短靴で良いと現地に着いて思ったので帰りは短靴にした。確かに大量の砂が靴の中に入るが、本当にきめ細かいサラッとした砂なので、何の問題もなかった。(ただし、天候が温暖で晴れていたから良かっただけなのかもしれない。天候不順ならこうもいかなかったかもしれない。)

みんなが一斉にカメラを向けてサハラの夜明けに酔いしれた(感動した)。

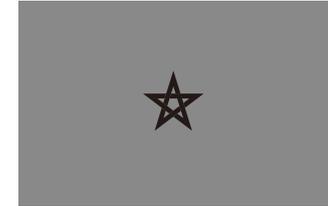
めったに体験できないサハラ砂漠は、一生忘れることはないでしょう。スケールの大きさを写真で表すことは難しいが、見渡す限り、砂の山だ。

砂のきめが小さく、ところによっては、20cmくらい足が砂にめり込んだ。予想外だったのは、赤い砂ということだった。

砂漠見学の後、エルフードに戻り、カスバ街道を西に進んだ。

山脈のすそ野を西に5時間ほど進んだ途中でトドラ溪谷に立ち寄った。

ティネリールの北西に位置する峡谷である。断崖絶壁は、アメリ



カのグランドキャニオンのモロッコ版のような溪谷だ。川の両側にそそり立つ岩壁は、300～400mくらいあって、見るものを圧倒する。ヨーロッパのロッククライマーがたくさん来るそうだ。

ティネリールでは、お土産品店が沢山出ていて、その多くは黒曜石・アンモナイトや三葉虫の化石、中にはサソリの化石などもあった。

しかし、あまりの整った美しさと数の多さに「偽造品?」を疑いたくなった。

外には、革製品や工芸品や果物などを売っていた。

沿道を進むと、川の水が豊富な場所にオアシス(ナツメヤシの林)がある。谷底にパノラマのように広がっている。

ガイドさんが試食したのに触発されてお土産にナツメヤシの箱詰を12個買ったが、珍しいものでもあり、結構おいしいので、いい土産になった。

※ナツメヤシ(棗椰子、学名: Phoenix dactylifera)はヤシ科の常緑高木。果実(デーツ、Date)は北アフリカや中東では主要な食品の1つである。

デーツはイラクやアラブ諸国、



サハラの日の出



娘は、民族衣装を着せてもらって、ラクダ引きのおじさんと記念写真



西は北アフリカのモロッコまでの広い地域で、古くから重要な食物となっている。イスラム諸国では、デーツと牛乳は伝統的にラマダーン期間中の日没後に最初に食べるそうだ。

さらに進むと、地下水道跡があった。

この地域のご先祖様の努力に偉大さを感じた。高アトラス山脈から砂漠の下の粘土層にトンネルを掘って500kmにも及ぶ大水道が作られていました。中に入ると縦横各5mはある大きなものでした。

バスは、山脈と山脈の間をひたすら西に走って、ワルザザードに19時頃到着した。いくつかの途中下車はあるものの、朝9時に出発して夜7時までの長旅であった。

●2月12日 (火)

朝食後 ワルザザードのホテルを出発して、17世紀の豪族が所有していた有名な「タウリルトカスバ」を道路を挟んで見学した。

やや遠方のためスケールの大きさを実感できなかったが、日本というところの「土壁(土レンガ?)でできたお城」でした。



マラケシュの司令官やフランス軍が重用した部族の首長などが住んでいたという。

ワルザザード

次の観光スポットは、映画の街、ハリウッド映画のスタジオがあり、世界遺産の「アイト・ベン・ハッドゥ」でした。

ワルザザードの街から西方にあって、クラウイ家が居住していたカスバで現在は、映画のロケやホテル・レストランとして利用されているカスバだそうだ。

このカスバは、日干しレンガ造りの要塞だ。丘の斜面を利用して立体的に建てられた要塞で、重厚な門などが壮観でモロッコで一番美しい?村と讃えられるという。

アメリカのクリントン女史の妹がこの近くに住み、寡婦支援事業をしている現場も見学した。

次にアルガンオイルのお店に寄った。

※ Wikipedia

※アルガンオイルとは、モロッコにのみ生育するアルガンの樹の実から採油された希少なオイルです。アルガンオイルは「モロッコの黄金」と呼ばれ美や健康に役立てられており、その効果について



17世紀の「タウリルトカスバ」



トドラ渓谷

の研究も進められているそうだ。

ここでは、女性たちが、カヤの実のように固い皮で覆われた実を石で皮を砕いて、実を取り出し、それを石臼で引いてオイルを絞り出していた。

添説によると、100kgの実から1リットルのオイルしか採れないという貴重なものだそうだ。

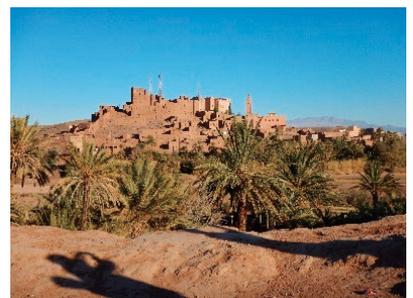
ベルベル人(先住民族)の民間治療薬として昔から使われていたものようだ。

妻や娘は少し買ったようだが、帰国して使ってみると大層良いらしい。外に「バラのハンドクリーム」をお土産に買って来たという。

ここには、サボテンオイル(アンチエイジングオイル)もあった。(※モロッコ原産の幻のサボテンオイルは、豊富なビタミンEを含有しています。)

旅は、高アトラス山脈の標高2,260mのティシュカ峠を超えて、マラケシュに向かっている。

エルフードを出てからは、ブー



アイト・ベン・ハッドゥ



寡婦たちの刺繍現場

ゲンビリアやキョウチクトウの花が咲き、アーモンドの花（梅・桃・桜に似た花）が満開だった。

アーモンドは1～2月に花が咲き、8～10月に収穫する。木の下にシートを敷き、機械で枝をゆすって収穫するので「アーモンドシャワー」というそうだ。

沿道も次第に肥沃そうな地質に代わり、いろいろな野菜や果物が取れそうな風景に変わりつつありますが、北の方とはまだ違って、礫の多い土質に変わらない。

※添説：果樹園では、アーモンド、ピスタチオ、イチゴ、リンゴ、オレンジ、くるみ、ブドウ、アンズ（プラム）、ナッツなどを栽培する、日本由来のイチジク、柿も栽培する（果樹ではないがアジサイ、櫻も同様である。）国土が広く、気候は、温暖なために何でもできるのだそうだ。

マラケシュに到着して夕刻のジャマ・エル・フナ広場に行った。

今までとは全く違う賑わいで、アラブ系の人、ヨーロッパ系の人、観光客などで大変な賑わいだった。

広場では、コブラやアオダイショウ似の大きな蛇を数匹見せていた。蛇使いも何組かいたし、大道



クトゥビアの塔



アルガンの実を砕き石臼で引いている女性達

芸人が大勢の人を集めて芸を披露したり、笛や太鼓で歌を歌う人たちもいる。

この人たちは、カメラを向けるとすぐに飛んできてチップを要求するので、カメラ映像はありません。

広場の半分以上は、テントを張った店が朝市のようにたくさん並び、土産品や果物・果物ジュースを売っている。

広場には馬車も入ってくるので、うっかりすると馬車事故にも遭いそうで、気が抜けない。夕刻でもあり、事件に巻き込まれないようにカフェ・レストランの屋上から広場の様子を見た。

●2月13日（水）

・マラケシュ

午前中にマラケシュのメディナ（旧市街：世界遺産、）を見学して、クトゥビアの塔の見学に行った。

※モロッコ第2の都市マラケシュにある、高さ69m、幅12.8mのミナレット（塔）。12世紀に建造された。マラケシュのシンボルと



いわれている。4面それぞれに異なる装飾をもつムーア様式建築は究極の美とか。

この広場から大西洋が見渡すことができ、海岸線は一見オーストラリアのゴールドコーストにも似た雰囲気があった。

翌日、再びジャマ・エル・フナ広場に行ったが、昼間は人出が少なく穏やかな広場になっていた。

旅行日程の調整？のようなひと時でした。

次は、マジョレル庭園の見学だ。

この庭園はフランス人マジョレルが、1922年に作ったものだが、没後デザイナーのイヴ・サン＝ローランの奥さんが気に入って住んだところとして有名になったらしい。

庭園内には、熱帯植物（ヤシや大きなサボテン、ブーゲンビリア等）が所狭しと植えられて見事な景観を作っている。

なお、竹も植わっていたが、タケノコの皮が日本の倍はありそうな大きなものなので驚いた。

※ Wikipedia：イヴ・サン＝ローランは、フランス領アルジェリア出身のファッションデザイナー。



バヒヤ宮殿の中庭



そして、イヴの名を冠したファッションブランドで有名。ココ・シャネル、クリスチャン・ディオール、ポール・ポワレらとともに20世紀のフランスのファッション業界をリードした。

その後、バヒヤ宮殿を訪ねた。
※バヒヤ宮殿は、モロッコのアルハンブラ宮殿とも言われ、広大な庭園に4人の妃と24人の側室の部屋を配した豪華な建物です。

彩り鮮やかなタイルの床や壁は見事です。

この宮殿を出て馬車の乗車体験をした。

馬はよく訓練されており、急に走ったり、暴れるようなことはなく、人や車を上手にかき分けて進んでくれた。乗り心地は、結構、快適だ。

帰路、スーパーマーケット・カルフル）に立ち寄り、土産品をゲットした。

ホテルに帰った後も個人的な買い物（孫への土産や土産用のワイン・と最後の晩餐としてのワインを調達するために再度カルフルに出かけた。

●2月14日（木）

・カサブランカ

朝食後、3時間30分かけてカサブランカ市内に戻ってきた。

到着後、市内見学としてハッサン2世モスクを見学した。

※モロッコ北部の都市カサブランカにあるイスラム寺院。市街北西部に位置し、大西洋に臨む。国王ハッサン2世の発案により1993年に建造。尖塔（ミナレット）の高さは200メートル。

最後に現地案内人（ガイドと運



転手・助手）にお別れをして、モロッコ全土を大急ぎで見て回る快適な旅行を終了した。

帰国の途

カサブランカ空港発 15時05分の飛行機にて乗り継ぎ空港であるドバイに飛び立った。

約7時間25分間飛行してドバイに到着した。

●2月15日（金）

ドバイに午前1時30分に到着して2時55分にはドバイを発って成田へ向かった。

成田へは、17時25分に到着して、検疫、入国審査、スーツケースの受取後解散になった。

以上、全行程をおおよそ記述したが、ホテル事情・食事情・トイレ事情については、あえて記述しなかった。

しかし、折角なので、少し説明するとホテルは、ドアノブが壊れていたり、浴槽の栓がなかったり、お湯が出なかったり、電話が通じなかったりするところもあった。

食事は、モロッコパンと野菜中心で肉や卵・乳製品はあるが、それらを煮たり・焼いたり・蒸したりして香辛料とオリーブオイルが入った独特の味がする健康料理だ。

トイレは、一般的には、金隠しのない和式トイレにバケツがあって汚物を流すやり方である。利用料は、10～20ディラハム（120円～240円）が必要だ。

なお、枕銭は、義務ではないが10～20ディラハム（120～240円）が一般的だそうだ。

いずれにしても、文化の違いや

国民性の違いがあることを知ることが大事だ。

日本人の社会生活とはややかけ離れているものの、それなりに一生懸命生きているモロッコの人達にいろいろと珍しいものを見せていただいて感動することが多かった。

しかも安全に10日間を過ごすことができたことを感謝したい。

3. まとめ

（モロッコ王国の感想）

- ①侵略され、敗れ続けた国だった（ヨーロッパからもアラブからも侵略された）
- ②気候は温暖で（夏は相当に暑いらしい：2月は案外旅行シーズンかもしれない。）植物は砂漠以外ではよく育つ。
- ③男女とも背が高い（男子トイレの便器が高いこと！）女性は美人でした。サッカーが、熱心に行われているらしい。
- ④自然や気候風土は、地球の縮図のようだった。（アメリカの砂漠・豪州の海岸・ニュージーランドの放牧地・ネパールの民家や生活・スイスの高山・ヨーロッパの文化そしてイスラムの文化と宗教。）
- ⑤素晴らしい伝統工芸品（技術）がある。今後は、科学を駆使して悪条件を克服してほしい。
- ⑥健康的な食生活（パンのほかは野菜・果物と肉・乳製品が中心、酒は飲まない）
- ⑦生活は豊かではないが、国民は人懐っこい。
- ⑧国民の識字率も上がっているそうなので、今後の発展が期待できる。
- ⑨王宮が複数の主要都市の一等地にあって広大な面積があるらしい。民衆との格差が多少気になった。
- ⑩モロッコの体験は、今後いろいろな面で役立つと思う。

（日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照）

実験動物産業に貢献した人々(29)

川村 吉宏

KAWAMURA Yoshihiro (1941 ~ 2011)

故川村吉宏氏は、昭和16年10月10日青森県三戸郡南部町剣吉に生まれ、地元の高校を卒業後、昭和35年財団法人実験動物中央研究所（以下実中研と略）に入所し、西多摩研究所の固形飼料製造に配属された。固形飼料は当時一般繁殖場で使われず市販マウスの食付きが悪い飼料であった。これらの問題を解決するため実中研では米国からペレットミルを輸入し、自ら固形飼料製造し生産動物に与えると共に一般にも供給していた。折しもマウスの生産はサルモネラ症発生で中断しており、実中研の収入源は固形飼料の供給のみで飼料増産は喫緊の課題であった。川村氏らは試験用ペレットミルを24時間稼働し月産10トン进行達成し、皆で祝杯を挙げたことを覚えている。その後固形飼料製造は日配（日本配合飼料株式会社、現フィード・ワン株式会社）に移管され、川村氏らは実中研の営業を担当することになった。営業と言ってもビル最上階の動物施設に飼料を配達するなど体力を要した。大型ペレットミルを設置した日配からの売上増の要求は強く、試験用飼料を売上増のため受託してしまった川村氏が事務室で大型ボールを用い

て配合作業していた姿が思い出される。この試験用飼料は特殊飼料として現在業界の一翼を担う商品となっている。このような川村氏らの営業努力により、昭和39年12月固形飼料の売上増は、製造継続できる60トン/月を達成することができた。この業績は新会社設立の大きな原動力となった。

昭和36年実中研の目黒本所、翌年野川生育場が開設し、SPF動物の生産供給体制は確立した。サリドマイド事件により新薬開発における安全性試験が必要となり、SPF動物、固形飼料及び機具器材等の需要が飛躍的に拡大した。昭和40年、実中研はこれら事業を行っていた収益部門を日本クレア株式会社として分離独立させた。社名をクレアとしたのは、収益部門のブランド名が当時の実中研の英語名 Central Laboratory for Experimental Animal の頭文字 CLEA を日本語読みした「クレア」としていたからである。実中研所内誌「くれあ新聞」第6号に故佐藤善一氏の新会社の抱負の中に主要メンバーとして川村氏が語られている。クレアのネズミのマークは皆で話合ったものであるが素案は川村氏の発案であったこと

をその場に居た者として紹介しておく。その後日本クレアは順調に発展したが、川村氏は新体制に伴い昭和45年退社した。

実験動物業界は更に発展し、昭和49年実験動物技術者の需要拡大に伴い株式会社アニマルケアが設立され、川村氏はその代表取締役役に就任した。日本で初めての飼育管理委託会社として体制作りを務めた。アニマルケアは実験動物に直接接する業務としてバイオサイエンス分野から認められ、幾つかの同業会社が設立され、実験動物業界の大きな分野となっている。川村氏は晩年利益優先となってしまった飼育管理委託業界を何らかの形でまとめたいと語っていたが、平成23年4月8日70歳で他界した。やや早いお別れであった。

このように川村氏は、実験動物固形飼料並びに実験動物の営業活動の実務的パイニアとして、また日本クレアの創設並びにアニマルケアの創設に大きく貢献した。バイオサイエンス研究を支える実験動物の基本的コンセプト、その裏方的業務を全うしたと言えるのではないだろうか。

(齊藤 宗雄 記)



日本糖尿病・肥満動物学会の歴史と活動について

日本糖尿病・肥満動物学会
常務理事 森 豊*

糖尿病の病態と治療は動物を用いる実験的研究により進められてきました。1889年の瘰癧糖尿病の発見によって、成因と病態・治療に関して多くの知見が得られました。その後、1943年にアロキサン、また1963年にはストレプトゾトシンによる化学的瘰癧糖尿病が発見されて、糖尿病の病態に関する研究は一挙に進みました。しかしながら、これらは、いわゆる2次性糖尿病であって、糖尿病の成因やnatural historyの解明には自然発症糖尿病動物が求められていました。このような中、1950年代になり肥満高血糖マウスが発見され、その特異な代謝状態が注目されました。やがて、チャイニーズハムスター、そしてわが国ではKKマウス、yellow KKマウス、そして鯉の糖尿病も発見されました。1970年代になるとBBラット、NODマウス、GKラット、NYSマウスなどが、次々に発見、開発されました。わが国では、多くの糖尿病モデル動物が発見されたこともあり、研究が一層活発になりました。特に、NODマウスについては重要な知見が得られ、垂井清一郎大阪大学名誉教授、羽野義博士のお世話で1982年より1985年まで、4回にわたりシンポジウムが大阪市で開催され、その成果はLessons from the NOD Mouseとして出版されました。しかし、NODマウス研究会終了後も糖尿病動物の研究会の継続を望む声が高く、後藤由夫東北大学名誉教授が当時班長であった文部省科学研究費総合研究(A)(昭和60～61年度)「モデル動物による糖尿病の成因と合併症に関する研究」の研究組織を母体として発足したのが、現在の日本糖尿病・肥満動物学会の前身である糖尿病動物研究会です。第1回糖尿病動物研究会は'87年(昭和62年)1月に、そして第3回までは、仙台(会長:後藤由夫)で開催されました。それ以降は、毎年1月か2月に図に示すように全国で開催されています。'96年には池田義雄先生のご尽力により組織が近代化され、日本糖尿病動物研究会(JAADR)と名称を改め、'97年(11回)から新しい名前の研究会になりました。こ

の間に、NONマウス研究会、LETLラット研究会、1995年からはOLETFラット研究会が1999年まで5回開催され、最近ではSDTラット研究会、TSODマウス研究会なども設立されています。また、この分野は国際的にも、Eleazar Shafir教授(イスラエル)や故Alberto E Renold教授(スイス)らにより“Lessons from Animal Diabetes (LAD)”という国際ワークショップが開催され、日本でも後藤由夫先生、金澤康徳先生を会長に東京、大宮で開催されました。さらに、'07年には、門脇孝東京大学特任教授のご尽力により研究会から学会組織に生まれ変わり、'08年(22回)より日本糖尿病・肥満動物学会(JSEDO)と名称を改め、現在に至っています。

さて、この33年間にモデル動物を用いた糖尿病研究は、大きく様変わりしました。NODマウス研究会から糖尿病動物研究会の初期の頃は、自然発症糖尿病モデルを用いた病因の解明、病態の解析、新しい治療法の開発に関する研究が主体でしたが、最近では、遺伝子改変動物が主流となり、研究手法もまさに遺伝子や分子生物学的解析が増えてきました。そして、これらによって、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性の機序、内臓脂肪蓄積や食欲調節機構の機序、アディポサイトカインの研究、糖尿病性細小血管障害や大血管障害の発生機序などの研究分野に大きな進歩がもたらされました。今後この分野の研究はさらに日進月歩進んでいくものと期待されます。ただ、臨床医の立場から、whole bodyとして糖尿病を捉えるいわゆる古典的な糖尿病動物の研究も、時代遅れの感はいなめないものの、決して欠くことのできない研究と思われます。糖尿病研究において果たしてきたモデル動物の役割や貢献度には多大なものがあり、これからも重要性が小さくなるとは考えられません。ヒトでは不可能な、モデル動物ならではの研究によって糖尿病研究が飛躍、発展し、ヒト糖尿病の成因が完全に解明され、治療方法が確立されることを願ってやみません。

なお、本学会のホームページは、<http://jsedo.jp/>

特例認定校出身の実験動物技術者紹介(5)

ラビックス株式会社 健康管理部 小澤 直幸

私は日動協の特例認定校である東京医薬専門学校生命工学技術科（現：くすり総合学科）出身です。在学中に実験動物2級技術者を取得し、約5年前には実験動物1級技術者を取得しました。また、2019年には実験動物技術準指導員の認定を取得しました。

私が学んでいた生命工学技術科は3年制で、2年次より5つあるコースのうち一つを選択しなければならず、私は医薬品開発コースを選択しました。このコースは実験動物学や動物細胞工学などの座学だけではなく、動物細胞実習や実験動物実習などがありました。動物細胞実習では動物細胞の培養法や、浮遊細胞や付着性細胞の取り扱い、実験動物実習ではマウスの保定方法に始まり、マウスの解剖・手術手技（卵巣摘出・精管結紮）、臓器の切片の作成などを学びました。その他にはELISA測定や分析機器の取り扱い方など、就職後に現場にて即戦力になれるような実習も数多くありました。また特例認定校のため、2年次の後半からは希望者を対象とした実験動物2級技術者試験の学科及び実技の講習もあり、自身のスキルアップのために受講し、在学中に実験動物2級技術者の認定を取得しました。現在は私の通っていた学科は無くなり、2年制のくすり総合学科として新たにスタートし、その当時実験動物を

取り扱っていた講座なども系列校の東京バイオテクノロジーへその大部分の機能を移しているようです。こちらでは実験動物2級の認定資格取得だけではなく1級も目指せるようで、より現場での即戦力となる人材が増えてくるのではと期待しています。

卒業後はCRO（前臨床試験）へ就職し、非臨床試験（GLP）の技術者としてげっ歯類（ラット・マウス）の飼育管理や薬物の投与・採血、動物施設の環境管理などの実務に当たり、その他責任者業務なども経験しました。現場で実践から学ぶことも多かったですが、その基礎になっているものはやはり学生時代に培った知識や技術であり、また在学中に取得した実験動物2級技術者の知識等が役に立っていたなと感じています。

現在ではラビックス株式会社へ移り、AAALAC認証継続のための獣医学的ケア業務及び飼育業務管理の仕事をしています。大小様々な実験動物に対応する獣医学的ケアプログラムに従い、動物の健康チェック・治療等を獣医師のサポート役として実務に当たっています。また、飼育されている全動物の健康状態を日々観察し、その情報を速やかに獣医師に報告したり自身の判断で動物をケアし実験動物の健康管理の質の向上に貢献しています。また協力してくれる飼育



スタッフの業務の遂行状況やプログラム通り実施されているかを定期的にモニターし、適切に飼育管理がされていることを確認しています。更には、実験者と飼育者の橋渡し役として日々の業務をこなしています。現在の業務では技術的なことはもちろん必要ですが、動物福祉に関連する知識や施設運用上の知識なども必要とされています。専門学校で学んだ基礎的な知識や、実験動物1級技術者で学んだ知識が日々の業務に役立っています。

また最近では、社内で実験動物技術者1級の認定試験を受験するメンバーに技術指導をする機会がありました。技術的にあまり慣れていない方がどのような点に苦労するのがわかり、逆にこちらが非常に良い勉強となりました。今後は2019年に取得した準指導員としての活動を通じて、技術だけではなくあらゆる場面で活躍できる人材を育てていける技術者になれるよう、日々努力していきたいと思えます。

日本実験動物学会の動き

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）13：00～17：00
 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
 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3月12日（木）13:00～18:00、13日（金）9:00～16:20
 場 所：国立感染症研究所戸山庁舎共用第一会議室
 〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
 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：令和2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、情報交換会等
 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（代表）：06-6170-1069（内線31023・60015）
 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

日本実験動物技術者協会の動き

第54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54回日本実験動物技術者協会総会 in 旭川

会 期：2020年10月22日（木）～24日（土）
 会 場：旭川市民文化会館（北海道旭川市7条通9丁目）
 大会テーマ：実験動物技術の開拓者たちよ、大志を抱け！
 大会長：清水 範彦（旭川医科大学教育研究推進センター）
 大会組織委員長：日野 千紘（旭川医科大学教育研究推進センター）

事務局長：一戸 一晃（公益財団法人環境科学技術研究所）
 大会事務局：旭川医科大学教育研究推進センター動物実験技術支
 援部門
 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号
 TEL：0166-68-2651 FAX：0166-68-2898（担当：日野宛）
 大会HP：準備中
 e-mail：asahikawa2020@jaeat.org

関東支部

講習会等	期 日	場 所	テーマ
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）	技術者のRefinement～獣医学的ケアの実践を通して ～をテーマに、第一部で麻酔・鎮痛、第二部で動物看護 学と獣医学的ケアの話題を予定

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
第16回技術交流会	2020年2月1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
第6回支部総会および春期大会	2020年4月中旬	名古屋近郊で調整中	支部総会および研究会

詳細は東海北陸支部ホームページ(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 かで計画中。	未定
第76回実験動物学習会	2020年6月6日（土）～ 6月7日（日）	神戸大学 （農学研究科）	実験動物二級技術者レベルの実技講習

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25回九州地区実験動物 技術研修会	2020年9月5日（土）～ 9月6日（日）予定	熊本保健科学 （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40回日本実験動物技術者 協会九州支部研究発表会	2020年11月28日（土）～ 11月29日（日）予定	鹿児島大学郡元キャンパ ス（鹿児島市）予定	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38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。

日動協：教育セミナーフォーラム2020のご案内

(公社)日本実験動物協会では、今年度の教育セミナーフォーラムを、下記の内容で開催いたします。

今回のテーマは「先端医療におけるコモンマーマセットの役割」とし、生物学的にヒトとの類似点を持つコモンマーマセットの実験動物としての有用性について、最先端の話題に視点を当てて企画いたしました。つきましては、多数の方の受講をお待ち申し上げます。

なお、お申込みの際は、日動協ホームページ (<http://www.nichidokyo.or.jp>) をご確認のうえ、掲載されている申込用紙を用いて手続き願います。また、今回は東京会場と京都会場で開催時間が異なりますのでご注意願います。

記

テーマ：「先端医療におけるコモンマーマセットの役割」

開催日時、場所

東京会場：2020年3月7日(土)12時～16時、タワーホール船堀小ホール

京都会場：2020年3月14日(土)13時～17時、京都府立医科大学図書館ホール

プログラム(予定)

・開会の挨拶

(公社)日動協 副会長、教育・認定委員会担当理事 吉川泰弘(岡山理科大学)

・座長

(東京)小山公成(アステラス製薬)

(京都)喜多正和(京都府立医科大学)

1. 「わが国における供給体制の過去・現在・未来」

井上貴史(実験動物中央研究所)

2. 「飼育繁殖技術、動物実験技術の実際と3Rs」

片貝祐子(予防衛生協会)/齋藤亮一(国立精神・神経医療研究センター)

3. 「遺伝子操作技術の現状」

佐々木えりか(実験動物中央研究所)

4. 「神経・精神疾患治療薬の研究開発における非ヒト霊長類の有用性」

池田和仁(大日本住友製薬)

・総合討論

(東京)大和田一雄(日動協 教育・認定委員会委員長、岡山理科大学)、
小山公成(アステラス製薬)

(京都)大和田一雄(日動協 教育・認定委員会委員長、岡山理科大学)、
喜多正和(京都府立医科大学)

・講評・閉会の挨拶

(公社)日動協 副会長、教育・認定委員会担当理事 吉川泰弘(岡山理科大学)

2019年度（第35回）実験動物技術者資格認定試験結果

2019年度（第35回）実験動物技術者資格認定試験は、2級学科試験を8月4日（日）、1級学科試験を9月14日（土）に実施し、また、実技試験は2級を11月23日（土）、1級を11月24日（日）に実施しました。その結果が判明したので報告します。

1. 2級技術者試験（欠席者を除く）

区分	高校	専門学校	大学（一般扱）	一般	合計
学科受験者	78	34	38	282	432
学科合格者	34	29	37	249	349
学科合格率（%）	43.6	85.3	97.4	88.3	80.8

実技受験者	32	29	38	217	316
実技合格者	29	29	38	207	303
実技合格率（%）	90.6	100	100	95.4	95.9

備考：その他、過年度学科又は実技合格者、通信教育スクーリング修了試験合格者を含め、総合合格者数は339名である。

2. 1級技術者試験（欠席者を除く）

区分	白河研修生	一般	大学・専門	学科免除者	合計
学科受験者	44	51	90	—	185
学科合格者	42	32	50	—	124
学科合格率（%）	95.5	62.7	55.6	—	67.0

実技受験者	42	31	46	57	176
実技合格者	32	17	31	29	109
実技合格率（%）	76.2	54.8	67.4	50.9	61.9

備考：①一級学科試験に合格した者のみが実技試験受験者となる。

②学科免除者とは過年度（過去2年）に学科試験に合格した者である。

1級・2級実験動物技術者試験の優秀者について

2019年度の実験動物技術者試験で優秀な成績を取めた方を表彰いたします。

成績優秀者は次のとおりです（学科試験および実技試験の総合評価に基づく）。

1. 実験動物2級技術者試験優秀者（高校）

名前	高等学校名
1 高坂 純寧	埼玉県立熊谷農業高校
2 根本 朋実	茨城県立水戸農業高等学校
3 剣持 爽汰	愛知県立安城農林高等学校
4 深沢 美緒	埼玉県立熊谷農業高校
4 中村 友香	静岡県立田方農業高校

2. 実験動物2級技術者試験優秀者（専門学校）

名前	専門学校名
1 大河原 直	湘央生命科学技術専門学校
2 國安 美裕	北海道ハイテクノロジー専門学校
3 桑野 雄二	北海道ハイテクノロジー専門学校
4 及川 大輔	湘央生命科学技術専門学校
5 福富 紬	東京バイオテクノロジー専門学校
5 寺尾 流星	東京バイオテクノロジー専門学校

3. 実験動物2級技術者試験優秀者（一般）

名前	所属
1 北本 隼也	クミアイ化学工業(株)
2 原田 彩佳	(株)ラボテック
3 村瀬 千夏	(株)ケー・エー・シー
4 山口 斐香	シミックファーマサイエンス(株)
5 伊藤 杏	(株)ホクドー

名前	所属
5 荒上 夏奈	(株)微生物化学研究所
7 野村 朋正	(株)エーテック
7 千秋 政徳	科研製薬(株)
7 藤田 結衣	(一財)生産開発科学研究所
10 佐々 温子	(株)ケー・エー・シー

4. 実験動物1級技術者試験優秀者（大学）

名前	大学名
1 森下 理奈子	神戸大学
2 成田 大翔	神戸大学
3 村田 碧	神戸大学

5. 実験動物1級技術者試験優秀者（一般）

名前	所属
1 石井 和樹	(株)ケー・エー・シー
2 西谷 春香	(株)サンブラネット
3 横山 尚子	京都大学メディカルイノベーションセンター

令和2年度 研修会予定一覧

名称	目的	内容	受講対象者	特典	開催期日 (予定)	申込締切	開催場所	定員 (名)	受講料 (消費税 込み)
日常の管理 研修会	初心者の 入門	マウス、ラットの 取扱い実技の 実習	制限なし		6月20日(土)	未定	日本獣医 生命科学 大学	50	22,000円 (正会員)～ 33,000円 (一般)
実験動物 基本実技 研修会 (2級水準)	2級実技 試験準備	マウス、ラット 等の動物実験 基本実技の実習 (2級水準)	制限なし		8月29日(土)～ 30日(日)	未定	日本獣医 生命科学 大学	20	22,000円 (正会員)～ 33,000円 (一般)
実験動物 基本実技 研修会 (1級水準)	1級実技試験 (必須科目) 準備 白河研修の 修了実技 試験準備	マウスの動物 実験基本実技の 実習(1級水準)	制限なし (白河研修 受講者優先)		8月29日(土)～ 30日(日)	未定	日本獣医 生命科学 大学	20	22,000円 (正会員)～ 33,000円 (一般)
微生物 モニタリング 技術研修会	モニタリング 検査技術の 向上	材料採取～検査、 判定までの実技 実習	制限なし		7月10(金)～ 11(土)	未定	実験動物 中央研究所	30	33,000円 (正会員)～ 44,000円 (一般)
実験動物 高度技術者 養成研修会 (白河研修)	1級試験 (学科、実技) 準備	学科試験用の 講義 実技試験 (必須科目)の実 習修了実技試験 (必須科目)	1級試験 受験者 (認定大学等 学生も可)	1級実技試験 (必須科目)の 免除 *修了実技試 験合格が条件	9月14(月)～ 18(金)	未定	家畜改良 センター 中央畜産 研修施設	50	77,000円 (正会員)～ 88,000円 (一般)
通信教育	2級学科試験 準備	学科試験に即し た問題の添削	制限なし		2月～7月	未定		100	30,800円
スクーリング	2級実技試験 準備	マウス、ラット等 の動物実験基本 実技の実習 (2級水準)、 実技修了試験	通信教育 受講者	2級実技試験 免除 *実技修了試 験合格が条件	8月29日(土)～ 30日(日)	対象者に 直接連絡	日本獣医 生命科学 大学 京都大学	100	16,500円
ウサギ実技 研修会	2級、1級 実技試験 (選択科目) 準備	ウサギの動物 実験基本実技の 実習 (2級、1級水準)	2級、1級 実技試験 受験者		11月7日(土)～ 8日(日)	対象者に 直接連絡	日本獣医 生命科学 大学	30	22,000円
サル類実技 研修会	2級、1級 実技試験 (選択科目) 準備	サル類の動物 実験基本実技の 実習 (2級、1級水準)	2級、1級 実技試験 受験者		検討中	対象者に 直接連絡	日本獣医 生命科学 大学	30	16,500円
ブタ実技 研修会	2級、1級 実技試験 (選択科目) 準備	ブタの動物実験 基本実技の実習 (2級、1級水準)	制限なし		11月7日(土)～ 8日(日)	未定	日本獣医 生命科学 大学	12	22,000円 (2級、1級 受験者、正 会員)～ 33,000円 (一般)

5. 関連団体行事

- ◆ 第67回日本実験動物学会総会
日 時：2020年5月23日（土）～25日（月）
場 所：大阪府立国際会議場（大阪市）
大会長：塩谷恭子（国立循環器病研究センター研究所）
詳 細：<https://jalas67.org/>

- ◆ 第47回日本毒性学会学術年会
日 時：2020年6月29日（月）～7月1日（水）
場 所：仙台国際センター（仙台市）
年会長：広瀬明彦（国立医薬品食品研究所）
詳 細：<http://jsot2020.jp/>

- ◆ 第54回日本実験動物技術者協会総会 in 旭川
日 時：2020年10月23日（金）～24日（土）
場 所：旭川市民文化会館（旭川市）
大会長：清水範彦（旭川医科大学教育研究推進センター）

6. 海外行事

- ◆ AALAS National Meeting
日 時：2020年10月25日～29日
場 所：Charlotte, NC



古希の風向き

この数年、わが身边は向かい風に晒されている。どうにも歩きにくい世相ではある。ウインドサーフィンやヨットの達人は逆さ風をも上手に利用し、風向きと反対方向に進んで行けるといふが、わが身の技量ではおよそおぼつかない。齢(よわい)70を過ぎてはなおさらである。

ところで、諸兄は「種山ヶ原」をご存じだろうか。わが故郷、岩手県の北上高地の南西部(奥州市、気仙郡住田町、遠野市)にまたがる東西11km、南北20kmに及ぶ標高600～870mに位置した高原地帯を総称して「種山ヶ原」と呼ぶ。緩やかな稜線の準平原地形と冷涼な気候ゆえ、藩政時代から馬の放牧地としても有名である。宮沢賢治がこよなく愛した高原としても知られ、種山ヶ原の風景や気象を題材にして、童話「風の又三郎」の挿話の舞台としても取り上げられている。

今は廃屋と化したわが生家はこの種山ヶ原から南におよそ20km離れた地にあった。昨今、幼き頃の心象風景が時として望郷の思いとともによみがえるが、曾(ひい)爺さんに手綱を引かれた馬の背中で聞いた種山の歌(と当時は思っていたが、宮沢賢治が「新世界より」と題した交響曲に付けた歌詞と知ったのは、歳を重ねてなお最近のことであった)を思い出す。

春はまだきの朱(あけ)雲を
アルペン農の汗に燃し
縄と菩提樹皮(マダカ)にうちよそひ
風とひかりにちかひせり。
四月は風のかぐはしく
雲かげ原を超えくれば
雪融けの草をわたる。

古希を迎えた今、せめて、残りの人生は種山ヶ原の天空に舞うものがたりの様な穏やかな風の中で過ごしたいものではある。

「種山ヶ原」(<https://www.town.sumitaiwate.jp/kanko/taneyama.html>)、心洗われる澄んだ空気と星のきれいないい所である。是非一度、ご訪問あれ。

[大和田 一雄]

STAFF

情報委員会

担当理事	武石 悟郎	GORO TAKEISHI
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	EIICHI MORIMURA
事務局	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

Supporting Your Dream Of Innovation For Life Science Japan SLC, Inc.

「優しい暮らし」のために

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。



日本エス エル シー株式会社
— <http://www.jslc.co.jp> —

新しい発見を 変わらない品質で



私たち日本クレアは、生命のあらゆる可能性を探求し発展させる基盤として、
動物愛護のグローバルな視点に立った世界最高品質の実験動物を提供して参ります。



CLEA Japan, Inc.