



北海道大学大学院獣医学研究科 e-learning 講座

動物実験の実践倫理

Part 3. 課題と対応

著作： 北海道大学大学院獣医学研究科
鍵山 直子、伊藤茂男
協力： 動物実験関係者連絡協議会



学習の目標

- 1) 動物実験を必要とする背景について説明できる。
- 2) 動物実験に対する市民の批判を概説できる。
- 3) 科学者の対応について意見を述べることができる。



目 次

- ・動物実験に対する社会的ニーズ
- ・モデル動物の開発
- ・社会的批判と実務者の対応



FACT:医療の進展と動物実験

心臓外科(冠動脈バイパス術、弁修復)	イヌ、ブタ
機能的脳外科手術(パーキンソン病治療)	サル
高次脳機能(自閉症の脳病態解明)	サル
エイズやSARSの病因究明	サル
高脂血症の治療薬開発	ウサギ
臓器移植における拒絶反応の解明	ラット、ブタ
がんの化学療法開発	マウス、ラット



サルは実験のパートナーです。

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」パンフレットより
(M. Kumashiro et al., Int J Psychophysiol. 2003 50 提供)

動物実験は何のために行うのか。



科学者の視点

- ・ 生命現象を分子的に解明したい。
- ・ 病気の原因遺伝子を発見したい。
- ・ 再生医療のツールを開発したい。
- ・ 画期的な医薬品で特許をとりたい。

一般市民の視点

- ・ 遺伝病は治せないの？
- ・ 怪我した体を元に戻して。
- ・ 体が動くようにして。
- ・ よく効く薬を作って。
- ・ 副作用のない薬を作って。
- ・ 感染症の蔓延をとめて。



1. 疾患(病態)モデル動物の作製

- ・ ①外科手術による脊髄損傷モデル
- ・ ②薬物惹起によるパーキンソン病モデル

2. 自然淘汰されるべき突然変異形質の維持

- ・ ①筋ジストロフィー症モデル
- ・ ②ヒトがんを移植したヌードマウス

3. 遺伝子操作

- ・ ①健康人の臓器を移植したヒト化マウス
- ・ ②異種(臓器)移植用ドナーブタの開発

課題 1. 疾患(病態)モデル動物の作製

①外科手術による脊髄損傷モデル



社会的背景

交通事故、落下や転倒、スポーツなどで脊髄が傷ついたことにより、下肢の麻痺、排泄障害などが起こると、生活の質 (quality of life : QOL) が著しく低下する。

研究・開発

人為的に脊髄損傷(苦痛度D)させた実験動物の損傷部位に神経細胞を移植し、神経の再生を促す。
神経細胞は、幹細胞に処置を加えることにより神経細胞への分化を誘導し、これを増殖させることにより作製する。

苦痛度: 実験計画を構成する個々の実験処置が動物に与える苦痛の程度 (severity of pain and/or distress)

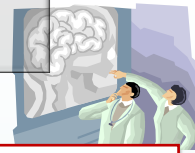
実務者による対応

脊髄損傷は動物がこうむる苦痛が大きいので、動物実験委員会は実験計画を厳しく審査する。特に、医師、獣医師、実験動物技術者のチームワークが重要である。



術中のバイタルサインのモニタリング、および摂餌、排尿補助を含む術後のケアをしっかりと行うことが、実験計画承認の要件である。

課題 1. 疾患(病態)モデル動物の作製 ②薬物惹起によるパーキンソン病モデル



社会的ニーズ

社会の高度高齢化とともに、パーキンソン病患者は増加する。脳の運動機能を司る神経が進行性に変性し、振戦、筋の固縮、無動などが発現する。さらには幻覚や認知障害などもみられるようになり、患者の生活の質(QOL)が著しく損なわれる。

研究・開発

実験動物に有害な薬物を投与し、脳の運動機能を司る神経を変性させることにより、パーキンソン病様の症候(苦痛度D)を起こさせる。開発した治療薬が症状を改善するか、神経変性が保護されるかどうかを観察する。神経の再生医療も検討する。

実務者による対応

パーキンソン病様の運動障害を発症した動物は、獣医師と飼育技術者がしっかりケアする。
日常の行動観察を怠ってはならない。

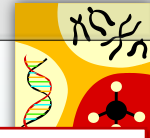
✓ 発症動物の飼育と行動観察の標準操作手順書(standard operating procedures: SOP)の作成

✓ 作業記録の保存



課題 2. 突然変異形質の維持

①筋ジストロフィー症モデル



社会的ニーズ

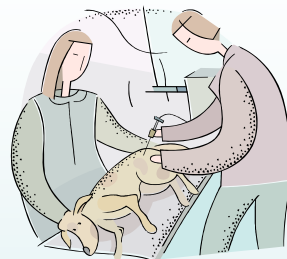
ジストロフィン遺伝子の変異により、ジストロフィンたんぱくが合成できない。手足の筋肉細胞が壊れて歩行困難になり、やがて呼吸筋、心筋も侵される。ジストロフィン遺伝子はX染色体上に存在し、劣性遺伝するので、発病するのは男子のみ。

研究・開発

マウス(*mdx*)とイヌ(ゴールデン・レトリバー)に、ジストロフィン遺伝子の変異した突然変異が見出された。筋ジストロフィー犬(苦痛度D)を用い、エクソンスキッピングという遺伝子治療法が開発された。患者さんへの治療の日も近いと期待されている。

実務者による対応

実験計画の審査・承認の条件は、発症したマウスやイヌに対する休日も含めた手厚い看護と介護が不可欠である。
重症に陥った動物には人道的エンドポイントを適用し、安楽死処置する。



人道的エンドポイントの適用に該当する症状や数値的变化を実験計画書に記述し、委員会の審査を受ける。

課題 2. 突然変異形質の維持

②ヒトがんを移植したヌードマウス

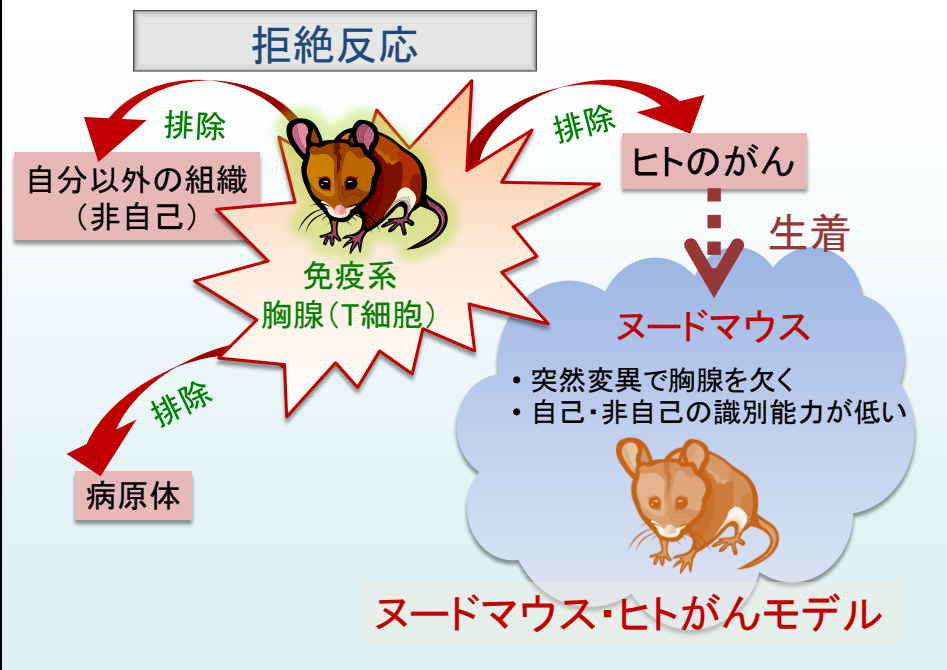


社会的ニーズ

がんが死因の第1位を占めるなか、マウスのがんを用いてスクリーニングした抗がん剤が必ずしも人体に有効でない事実が明らかにされた。

研究・開発

先天的に胸腺を欠くヌードマウス(1962)にヒトのがんを移植したモデル(苦痛度D)を用いることにより、人体用抗がん剤の有効性評価がよりの確に行えるようになった。



ヒトの食道がんを移植(移植後44日目)

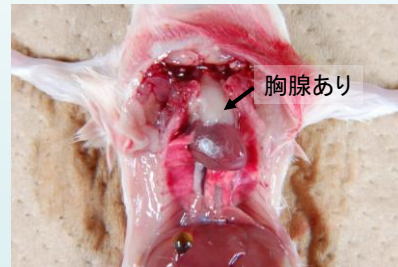


写真: 実験動物中央研究所

273種類

29種類
(10.6%)

マウスに自然発生したがん(マウスのがん)に有効な抗がん剤候補物質

ヌードマウスに移植した
ヒトがんにも有効

Cancer Treat Rep 67: 753-765, 1983

厚生省の研究班が開発した抗がん剤の評価パネルにより、がんの種類ごとに有効な抗がん剤を簡単に選べるようになった。

抗がん剤候補物質の合成・細胞培養系等でスクリーニング(基礎研究)

動物実験で有効性・安全性を検証し、臨床応用のためのパネルを作成(開発)

患者さんを治療(実用化)

実務者による対応

胸腺欠損ヌードマウスは感染症に著しく感受性が高く、本来なら自然淘汰されるマウスである。その遺伝形質を維持するために、高度の感染症統御が可能な施設・設備を整備しなければならない。



写真提供：日本クレア

課題 3. 遺伝子操作

①健康人の臓器を移植したヒト化マウス



社会的ニーズ

ヒトを対象とする創薬研究では、通常の実験動物を用いたのでは薬効や副作用などを判定できないことが多い。実際に、サルを用いた安全試験で問題がなかった抗体医薬で、ヒトに劇症の副作用が認められた例がある。

研究・開発

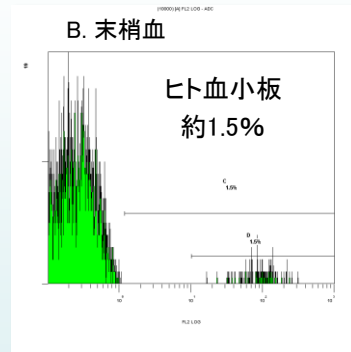
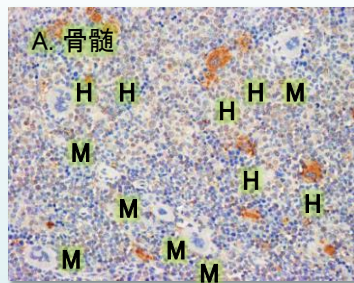
ヒトの細胞に拒絶反応を示さない超免疫不全の遺伝子組換えマウスに、ヒト細胞、組織または臓器を移植し、生着させる(苦痛度C)。このようなモデルを利用すれば、ヒトの免疫反応や、医薬品の薬効や副作用(苦痛度C～D)などヒトに起こる反応をマウスで予見できる。

重度免疫不全NOGマウス(2002)

NOD/Shi-*scid*, *IL2Rγ*^{null}

1. T、B細胞の欠損
2. NK細胞の欠損
3. 補体活性の減退
4. マクロファージの機能不全
5. 樹状細胞の機能不全

骨髄中のヒト巨核球と、
末梢血中のヒト血小板



ヒト臍帯血由来CD34陽性造血幹細胞移植8週後

A: NOG骨髄中のヒトCD42b抗原陽性巨核球(H)、同抗原陰性マウス巨核球(M)

B: NOG末梢血中のヒトCD41陽性血小板

データ提供: 慶応大医血液内科 宮川義隆先生

研究者への批判と対応

ヒトの細胞や組織を移植することから、実験計画段階で
実験の妥当性を十分に検討しなければならない。



研究倫理委員会、遺伝子組換え実験安全委員会および
動物実験委員会の審査に基づく機関長の承認を得て
実施する。

スイスの動物実験に関する国民投票

(憲法により10万人の署名があれば議案を国民投票で審議する。)

◆動物実験に関する法令

- 1978 動物保護法(Federal Act on Animal Protection) 制定
- 1981 施行。動物保護条例に基づいて実施。
- 1991 法改正

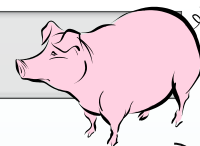


◆国民投票

- 1992 議案「痛みを伴う実験の禁止」を否決(56%)
- 1998 議案「遺伝子操作技術から生命と環境を守る」を否決(67%)

課題 3. 遺伝子操作

②異種(臓器)移植用ドナーブタの開発



臓器移植とは、疾病や外傷により臓器が機能しなくなった場合、自己または他人の臓器を移植すること。心臓、肝臓、腎臓、骨髄、皮膚、角膜、血管、神経などが対象。

社会的ニーズ

心不全、劇症肝炎などの患者さんで、臓器移植によるしか救命できないと診断された場合の、臓器提供者(ドナー)が現れるまでの応急措置として検討されている。

研究・開発

拒絶反応を制御するたんぱく質をコードするヒトの遺伝子を導入したブタを作製する(苦痛度C)。

科学上の問題をまず解決しなければならない。

拒絶反応の回避

ヒトのたんぱく質を発現したトランスジェニック・ブタを開発し、レシピエントの攻撃をかわす。
免疫抑制剤を開発し、異種たんぱくを認識する機能を抑える。

感染回避

- ・人獣共通感染症の病原ウイルスは排除できる。
- ・未知のブタウイルスはブタを徹底調査し排除する。
- ・レトロウイルスの存在は移植されたヒトを追跡調査するしかない。
- ・トランスジェニック・ブタがヒトウイルスに対する感受性を獲得するかもしれない。

臨床試験は一時停止(moratorium)

動物実験の実践倫理 1. 科学者のモラル

動物実験倫理＝行動規範＝人に対するのと同じ
道徳観をもって実験動物に接し、実験に臨むこと。

動物実践倫理指針は研究者の科学的研究行動を
規制するルールとしてではなく、素晴らしい研究成
果をもたらすプロンプトとして機能することが期待
される。



(森山哲美: 科学研究における動物と倫理、2003;
アメリカ心理学会の倫理指針より)

動物実験の実践倫理 2. 社会的合意形成

動物実験は科学的に適正でなければならない。

⇒ 信頼性・再現性の高い実験成績を得るためには実験動物を遺伝学的・微生物学的に管理するとともに、統御された飼育環境で、洗練された技術を用いて動物実験を行う。

動物実験は社会的に適正でなければならない。

⇒ 動物愛護に配慮した倫理的に妥当な動物実験を行い、社会的認知のなかで研究成果をあげる。



科学者集団、ジャーナリスト、国に求められるもの

日本学術会議 生命科学の全体像と生命倫理特別委員会報告、2003

(1) 市民の不信感払拭に向けての努力

- 好奇心や功名心に偏った研究
- 利潤追求のための企業の奔走
- 俯瞰的長期的でない科学行政



環境問題
エネルギー問題
資源問題
データ捏造
医療過誤

(2) 俯瞰的研究の推進

- 専門分化と自由主義の弊害を払拭する。
- 倫理面の意見にも耳を傾け、負の効果を回避する。
- 社会的責務に無頓着な科学者に対し警告を発信する。

‘いのち’や人類の存在理由をきちんと論じ、自然界における多様な人間の存在、あるいは人間と生命体との係わり合いを正しく認識することを社会は科学者に求めている。

科学者への助言

- ① 動物実験に係る法律を熟知する(動物愛護管理法のほか、研究分野に応じカルタヘナ法、薬事法、感染症法、家畜伝染病予防法など)。
- ② 実験動物の飼養保管基準に従う。
- ③ 動物実験基本指針とガイドラインに従う。
- ④ 実験計画の審査・承認の仕組みを踏まえる。
- ⑤ 3Rの原則を科学し、実験計画書に落とし込む。
- ⑥ 率先垂範して動物実験を適正化する。
- ⑦ 公開シンポジウムなどを通じアウトリーチする。