

実験動物 ニュース

The Japanese Association for Laboratory Animal Science



目 次

日本実験動物学会からのお知らせ	
公益社団法人日本実験動物学会 令和2年度第1回理事会議事録	89
公益社団法人日本実験動物学会 令和2年度第67回総会議事録	90
公益社団法人日本実験動物学会 令和2年度第2回理事会	91
令和3年度日本実験動物学会賞（功労賞，安東・田嶋賞，奨励賞） 受賞候補者の推薦受付について	92
第70回日本実験動物学会総会大会長立候補者の受付について	92
第68回日本実験動物学会総会の開催	92
他学会情報	93
理事長退任にあたって	94
幻の第67回日本実験動物学会総会を振り返って	96
実験動物感染症の現状	
重度免疫不全動物などの易感染性動物の感染症	97
研究室・施設便り	
京都大学大学院 医学研究科 実験動物学分野（附属動物実験施設）	101
維持会員便り	
日本クレア株式会社	109
会員便り	
“想い”が紡ぐ動物実験と私の未来	113
私はこうして実験動物学の世界にたどり着きました	115
マウスの兄妹関係がもたらす影響とは？ 個体差に隠された謎を考える	117
Experimental Animals 69(3) 収載論文和文要約集	120
維持会員名簿	i
編集後記	iii

日本実験動物学会からのお知らせ

公益社団法人日本実験動物学会 令和2年度第1回理事会議事録

1. 理事会の決議があったものとみなされた事項の内容

- (1) 令和元年度事業報告書とする。
- (2) 令和元年度収支決算報告・監査報告とする。
- (3) 令和2-3年度役員候補者の選任とする。
- (4) 令和元年下半期新規入会会員の承認とする。

2. 理事会の決議があったものとみなされた事項の提案をした理事の氏名

理事長 浦野 徹

3. 理事会があったものとみなされた日

令和2年5月1日（金）

4. 議事録の作成に係る職務を行った理事及び監事の氏名

理事長 浦野 徹

監 事 務台 衛

監 事 米川博通

5. 理事総数の20名の同意書

別紙のとおり。

6. 監事総数2名の異議がないことを証する書類別紙のとおり。

新型コロナウイルス感染拡大により理事の理事会への出席が困難となったため、令和2年4月22日、理事長 浦野 徹が理事の全員に対して、理事会の決議の目的である事項について、上記内容の提案書を発送し、当該提案につき令和2年5月1日までに理事の全員から文書により同意する旨の意思表示を、また、監事から文書により異議がない旨の意思表示を得たので、定款第30条2項に基づき、当該提案を承認可決する旨の理事会の決議があったものとみなされた。

以上のとおり、理事会の決議があったとみなされたことを明確にするため、この議事録を作成し、議事録作成者が記名押印する。

令和2年5月1日

公益社団法人日本実験動物学会 令和2年度第67回総会議事録

日 時：令和2年5月26日（火）

13:00～13:40

場 所：公益社団法人日本実験動物学会事務局
総社員数：1,054名

本総会は新型コロナウイルス感染拡大により通常の開催形式が困難となったため、定款第18条により書面（議決権行使書）にて議決権を行使することを推奨し、会場へは最少人数での出席開催とした。

〔定足数の確認〕

杉山文博庶務担当理事によって、出席者数・議決権行使数・定足数が下記のとおり確認され、定足数を満たし総会が成立している旨の報告が行われた。

出席者：6名

議決権行使数：555名

定足数：352名

〔出席理事及び監事〕

理 事 長：浦野 徹

常務理事：角田 茂、國田 智、杉山文博、
林元展人

出席監事：0名

〔議長の選出〕

杉山庶務担当理事が議長の選出を出席者に諮り、國田 智会員が選出された。

以後、國田会員を議長として総会が開催された。

〔議事録署名人の選出〕

國田議長より角田 茂会員、林元展人会員が議事録署名人として選出された。

議 題

〔審議事項〕

第1号議案 令和元年度事業報告

國田議長から第1号議案が上程され、杉山庶務担当理事が令和元年度事業報告の要点を第67回通常総会資料の第1頁から第5頁にもとづき説明した。

これに対して、國田議長は第1号議案を出席者に諮り、承認数561名であり、本議案が承認された。

第2号議案 令和元年度収支決算ならびに監査報告

國田議長から第2号議案が上程され、杉山庶務担当理事が令和元年度収支決算の要点を第67回通常総会資料の第6頁から第15頁にもとづき説明した。さらに杉山庶務担当理事が第67回通常総会資料の第16頁の監査報告についても説明した。

これに対して、國田議長は第2号議案を出席者に諮り、承認数561名であり、本議案が承認された。

第3号議案 令和2—3年度役員の選任

國田議長から、本定時社員総会の終結をもって、理事及び監事の全員が任期満了により退任することとなるので、その後任者を選任する必要があるため、第3号議案が上程され、杉山庶務担当理事が令和2—3年度役員の選任を第67回通常総会資料の第17頁にもとづき選任したい旨説明した。

これに対して、國田議長は第3号議案を出席者に諮り、承認数560名であり、本議案が承認された。

〔閉会〕

以上により本日の議事はすべて終了し、國田議長は閉会を宣言した。

令和2年5月26日

公益社団法人日本実験動物学会 令和2年度第2回理事会

1. 開催日時

令和2年5月26日(火) 14:00～15:00

2. 会場

(公社)日本実験動物学会事務局

なお、角田 茂理事、杉山文博理事、林元展人理事を除き、他の理事及び監事はWeb会議システムを利用することにより本会議に出席し、質疑・議決を行った。

3. 理事現在数及び定足数並びに出席理事数及びその氏名

理事現在数 20名 定足数 11名

出席理事数 20名

出席した理事の氏名

浅野雅秀、伊川正人、池 郁生、岡村匡史、小倉淳郎、角田 茂、喜多正和、久和 茂、庫本高志、越本知大、佐加良英治、杉山文博、高木博隆、高橋英機、高橋利一、林元展人、真下知士、三浦竜一、三好一郎、山田久陽

4. 監事現在数及び出席監事氏名

監事現在数 2名

出席した監事の氏名

下田耕治、渡部一人

5. 議長の氏名

杉山文博(第1号議題以前)

三好一郎(第2号議題以降)

6. 議題

第1号議題 代表理事の選定

第2号議題 業務執行理事の選定

第3号議題 委員会の設置と委員長の選定

7. 理事会の議事の経過の要領及びその結果

(1) 定足数の確認等

冒頭で議長が定足数の充足及びWebシステムでの音声映像の伝達がスムーズであり、質疑応答に支障がないことを確認し、本会議の成立を宣した。

(2) 議案の審議状況及び議決結果等

第1号議題 代表理事の選定

議長より、定款5章第21条第3項に従い理事長の選定のための説明が行われ、代表理事(理事長)の自薦及び他薦が求められた。久和 茂理事より三好一郎理事を理事長に推薦する提案があった。

審議の結果、三好一郎理事を理事長とすることが、出席理事全員一致で承認された。

第2号議題 業務執行理事の選定

議長より、定款5章21条第3項に従い業務執行理事(常務理事)の選定のための説明が行われ、以下の理事が三好理事長より常務理事に指名された。

理事長代行：久和 茂 常務理事

庶務担当：杉山文博 常務理事

庶務担当：真下知士 常務理事

会計担当：角田 茂 常務理事

会計担当：高橋英機 常務理事

審議の結果、上記理事を常務理事とすることが、出席理事全員一致で承認された。

第3号議題 委員会の設置と委員長の選定

議長より、委員会・ワーキンググループ規程第1条及び2条に従い委員会の設置と委員長の選定のための説明が行われ、以下の委員会に以下の理事が三好理事長より指名がされた。

編集委員会：小倉淳郎 理事

学術集会委員会：浅野雅秀 理事

財務特別委員会：高木博隆 理事

国際交流委員会：林元展人 理事

広報・情報公開検討委員会：山田久陽 理事

動物福祉・倫理委員会：佐加良英治 理事

定款・細則・規程等検討委員会：庫本高志 理事

実験動物感染症対策委員会：池 郁生 理事

教育研修委員会：高橋利一 理事

実験動物管理者研修制度委員会：岡村匡史 理事

人材育成委員会：三浦竜一 理事

将来検討委員会：伊川正人 理事

動愛法等対策委員会：越本知大 理事

外部検証委員会：喜多正和 理事

審議の結果、上記委員会の設置と上記理事を委員長とすることが、出席理事全員一致で承認された。

(3) その他

議長よりその他の質疑等を理事に求めたところ、真下知士理事より、現在、大会長が独自に授与している若手優秀発表賞等の送り事項について報告があった。討議した結果、今後大会間の統一性や公益性のためにも規定を含め、まずは将来検討委員会を中心に検討することになった。また小倉淳郎理事より本学会に学術雑誌論文オンライン・データベースのEBSCOから契約願いが来ていることの報告があり、引き続き小倉編集委員長に検討をお願いすることになった。

以上をもって議案の審議等を終了したので、午後3時に議長が閉会を宣し、解散した。

この議事録が正確であることを証するため、出席した理事長及び監事は記名押印する。

令和2年5月26日

令和3年度日本実験動物学会賞（功労賞, 安東・田嶋賞, 奨励賞） 受賞候補者の推薦受付について

令和3年度日本実験動物学会賞の推薦を下記の要領で受け付けます。学会ホームページ＞学会案内＞賞（<https://www.jalas.jp/gakkai/prize.html>）に、「推薦受付について」、「推薦募集要項」、「表彰規程」を掲載しておりますので、推薦募集要項および表彰規定に従いご応募下さい。

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

【受付期間】 令和2年7月1日（水）～9月30日（水）必着

【書類の提出先】 応募書類は簡易書留としてお送りください。

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-12 東京RSビル3F
公益社団法人日本実験動物学会理事長 三好一郎 宛

第70回日本実験動物学会総会大会長立候補者の受付について

第70回日本実験動物学会総会大会長の立候補を下記の要領で受け付けます。第70回総会の開催予定日は令和5年度5月中旬ないし下旬です。

【受付期間】 令和2年7月1日（水）～10月30日（金）（必着）

【書類の提出先】 申請書類は簡易書留にてお送りください。

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-12 東京RSビル3F
公益社団法人日本実験動物学会理事長 三好一郎 宛

申請書類の様式及び定期大会開催に関する申し合わせについては本学会ホームページ＞お知らせ＞学会大会長の立候補受付（<https://www.jalas.jp/info/teiki-kaisai.html>）に掲載されております。

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

第68回日本実験動物学会総会の開催

テーマ：医薬に貢献しつづける実験動物

日時：2021年5月19日（水）～21日（金）

会場：タワーホール船堀

〒134-0091 東京都江戸川区船堀4-1-1

<https://www.towerhall.jp/4access/access.html>

Tel: 03-5676-2211（代） FAX: 03-5676-2501

大会長：今井良悦（武田薬品工業）

他学会情報

公益社団法人日本実験動物協会の動き

I. 第 36 回定時総会

本協会は令和 2 年 6 月 12 日に第 36 回定時総会を、東宝土地高橋ビルにおいて開催し、平成 31 年度決算を承認した。貸借対照表は当協会のホームページに掲載する。

また、任期満了に伴い次期役員（令和 2～3 年度）を選任した。次いで開催された理事会にて役職を次のとおり決定した。

◇役員

- 会長：福田勝洋（代表理事）
副会長：高木博義（代表理事） 吉川泰弘（業務執行理事）
小山公成（新任、業務執行理事）
専務理事：田口福志（業務執行理事）
常務理事：武石悟郎（業務執行理事兼事務局長）
理事：外尾亮治（業務執行理事）、三宅誠司（業務執行理事）
新井秀夫、北村典、齋藤敏樹（新任）、武石勝、伊藤恒賢、椎橋明広、
清水何一（新任）、関口富士男、三好一郎（新任）
監事：夏目知佳子（新任）、村松久美子（新任）

更に、総会において、永年にわたり理事として協会に貢献された清水英男氏及び務臺衛氏に協会会長功労賞及び記念品を贈呈した。また、永年にわたり委員として当協会事業に貢献された小山公成氏及び関田清司氏に委員功労賞と記念品を贈呈した。

II. 実験動物技術者資格認定試験

1. 2 級 学科試験 8 月 2 日（日） 実技試験 11 月 28 日（土）
2. 1 級 学科試験 9 月 19 日（土） 実技試験 11 月 29 日（日）

なお、今年度の実験動物技術者資格認定試験については、新型コロナウイルス感染症をめぐる状況により、日程、場所などの変更、また、試験中止の可能性がありますので、詳細については、日動協ホームページ <http://www.nichidokyo.or.jp/> でご確認ください。

III. 各種実技研修会について

1. 実験動物高度技術者養成研修会（白河研修会）

令和 2 年度の実験動物高度技術者養成研修会（白河研修会）については、新型コロナウイルス感染症の感染拡大を受け、受講者及び関係者の安全確保が難しいと判断し中止となりました。受講を予定していた皆様にはご迷惑をお掛けしますが、何卒ご理解いただきますようお願い申し上げます。

2. その他の研修会

例年開催している日常の管理研修会及び微生物モニタリング技術研修会については、新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため当面延期としています。また、実験動物基本実技研修会（1 級及び 2 級水準）及びブタ実技研修会については、現在調整中であります。いずれも詳細については、適宜、日動協ホームページ <http://www.nichidokyo.or.jp/> にてお知らせいたします。

理事長退任にあたって

公益社団法人 日本実験動物学会
理事長 浦野 徹

2014年5月16日に開催されました第61回日本実験動物学会総会において理事長を拝命し、その後3期6年間を務め、2020年に大阪で開催される第67回総会において退任することとなりました。平成から令和にかけて6年間、長かったようでもあり、瞬間に終わってしまったような気がします。ここで理事長退任にあたりご挨拶をさせて戴きます。

私が理事長に就任した6年前といえば、前任地の熊本大学を65歳で定年退職し、あらたに自然科学研究機構・生理学研究所に着任した年で、自宅は東京に構えて、生理研のある岡崎市に単身赴任した頃でした。生理研での職務は、本務が研究力強化戦略室で、動物実験センターを兼務することでした。前者の研究力強化戦略室は、文字通り我が国の研究力を強化するための戦略を練り実行するための組織で、我が国の幾つかの大学等に予算措置された時限付きのプロジェクトでした。そして、生理研としてはさらに後者の動物実験センターの面倒もみて欲しい、というものでした。生理研は共同利用共同研究のための組織であるため、そこにある動物実験センターをみるということは、必然的に我が国の動物実験に関係した研究力を強化することにつながるようになります。また、私が生理研以外の動物実験に関わる仕事をするということも、同時に我が国の動物実験に関係した研究力を強化することにつながるわけです。そうしたことで、日本実験動物学会の理事長職、さらには国内外の実験動物と動物実験に関することをを行うことは私の職務の一つとも言えます。

日本実験動物学会は、1951年に実験動物研究会として設立されて以来69年の長きにわたる歴史を有しています。あらためて日本実験動物学会の定款をみると、その第3条に「この法人は、実験動物に関する基礎及び応用研究の発表、知識の交換、連絡、情報の提供を行うことにより、実験動物学及びその関連領域の進展、普及を図り、もって我が国における学術の発展および科学技術の振興に寄与することを目的とする。」とあります。すなわち、日本実験動物学会は実験動物学に関する学術団体であると同時に、その関連領域の進展や普及にも寄与する役割を背負った組織であるといえます。そこで、私はこの目的を果たすために、これまでの経緯も踏まえて、編集委員会、学術集会委員会、財務特別委員会、国際交流委員会、広報・情報公開検討委員会、動物福祉・倫理委員会、定款・細則・規定等検討委員会、実験動物感染症対策委員会、教育研修委員会、実験動物管理者研修制度委員会、人材育成委員会、将来検討委員会、動愛法等対策委員会、外部検証委員会を設置し、活動を行ってきました。これらの委員会活動の幾つかは、本学会のこれまでの理事長であった安東洪次（1951～1966；昭和26～41）、田嶋嘉雄（1966～1978・昭和41～53）、川俣順一（1979～1988；昭和54～63）、興水馨（1988～1991；昭和63～平成3）、光岡知足（1991～1994；平成3～6）、森脇和郎（1994～1999；平成6～11）、菅野茂（2000～2006；平成12～18）、芹川忠夫（2006～2010；平成18～22）、八神健一（2010～2014；平成22～26）の先生方により粛々と進められてこられました。日本の実験動物学は、今日に至るまでの長い歴史の中でこれらの多くの理事長をはじめとして、さらに理事の先生方のリーダーシップのもとに、多くの会員のご協力によって確固たる基盤が構築され発展してきました。あらためて、これまでの理事長さらには理事のご努力と残されたご功績に対して大きな敬意を払う次第です。

私はこれまでの理事長や理事が中心となって進められてきた活動、そしてその結果として残された実績を踏まえて、学術団体としての学会活動をさらに推進するとともに、産業界や

社会に向けた活動も視野に入れ、わが国のライフサイエンス研究のさらなる発展に向けて活動してきました。2014年に私が理事長職を拝命して後、多くの理事の方々や委員会委員の先生方のご助力を得て、主には以下の事業を推進することができました。この場を借りて、これらの事業に関係した先生方に厚く御礼申し上げます。

- ① 定期学術集会さらには維持会員懇談会や実験動物科学シンポジウム及び実験動物管理者等研修会等の開催
- ② 会誌及び関係学術資料等の刊行
- ③ 研究の奨励、研究業績の表彰
- ④ 海外の国際実験動物科学会議（ICLAS）やアジア実験動物学会連合（AFLAS）及び米国実験動物学会（AALAS）などの海外関連学協会との学術・情報交流の推進
- ⑤ 実験動物の福祉・倫理に関する対応
- ⑥ ホームページの整備
- ⑦ 国内の実験動物関連団体や文部科学省・環境省・内閣府等との連携
- ⑧ 動物愛護管理法の改正や各種規制の見直しへの対応
- ⑨ 環境省による実験動物飼養保管基準の解説書作成への関与
- ⑩ AMED・ナショナルバイオリソースプロジェクト「外部検証促進のための人材育成」課題の立案、応募、採択後の推進
- ⑪ 外部検証専門員の資格付与事業及び外部検証事業の実施
- ⑫ その他

この中で唯一残念なことは、本年（2020年）5月23～25日に大阪国際会議場で開催予定であった塩谷恭子大会長による第67回日本実験動物学会総会が、新型コロナウイルス感染症蔓延により開催できなかったことです。新型コロナウイルス感染症が早く終息することを祈るばかりです。

⑦以後の事業は、これまでとは異なった新たな案件であり緒に就いたばかりのものもあれば、継続中のものもあります。そして上述の①から⑫の全ての事業は、三好一郎・新理事長を初めとする新執行部にバトンタッチします。どうぞよろしくお願い申し上げます。

最後になりましたが、私が理事長に就任してからの6年間、会員各位から戴いたご支援に厚く御礼申し上げます。有難うございました。そして、新しい執行部へのご支援を今後ともどうぞ宜しくお願いします。

（2020年5月18日 記す）

幻の第67回日本実験動物学会総会を振り返って

第67回日本実験動物学会総会
大会長 塩谷恭子

2020年5月の大阪に向けての約2年間、本当にたくさんの皆様のお力添えをいただきました。組織委員会の皆さまには立ち上げから大会全体のコーディネートや特別講演をはじめとした数多くのシンポジウムのオーガナイズをしていただきました。プログラム委員会の皆様には関西の底力をいただきました。財務委員会の皆様には現在実験動物業界の厳しい状況の中、とても多くのご協賛をいただきました。実行委員会の皆様には長年にわたる周到な準備のもと当日活躍していただく予定でした。陰で支えてくださった事務局の面々、数えきれないほどのご協力に心より感謝しております。

本当にありがとうございました。

みなさまのご期待に添えるよう元気いっぱい第67回日本実験動物学会総会を開催したかったのですが、本当にごめんなさい。

また、COVID-19で大変な中イギリスからたくさんの資料をお送りいただいた Understanding Animal ResearchのWendy Jarrettさん。お目にかかってお話を伺いたかったです。ぜひ、次のチャンスがあると信じましょう。必ずお声をお掛けしますので！！

文部科学省・厚生労働省・農林水産省のご参加によるAll Japanの第1歩踏み出したかったです。豚熱のことも、大動物の感染症のことも、教育現場のことも、COVID-19最前線のことも伺いたかったです！！小さな小さな1歩だけど、きっと繋がるはず！！

患者様のご家族のお話も現役心臓外科医のかたのご講演もきっとこれから動物実験を進めていく上で心に響いて残ったはず！！

そんな数多くの無念が今抄録集となりお手元にお送り致しました。

若手優秀発表賞の選考も終了しました。頑張ってくださった若者たちにエールと拍手を！！きっと、これからの実験動物界を支えてくれる逸材です！！

ファミリーデーも本当に残念です。少し変わった自分だから計画できたことと思っていますが、きっと、同じように変わったこと考える方もおられるはず、期待しています！！

学会の総会を運営できるチャンスを下さった浦野前理事長に感謝しております。本当に楽しい日々でした。たくさんの仲間という財産をいただきました。ありがとうございました。

皆様に頂いたご恩は少しずつお返ししてまいります。老婆心ながら…

さてさて、会員の皆様がこれをご覧になるころ、きっと実験動物・動物実験界を駆使してCOVID-19に立ち向かってくださっているはず！！今が腕の見せ所！！

本当にたくさんのありがとう！！感謝しています！！

ありがとうございました。

実験動物感染症の現状

重度免疫不全動物などの易感染性動物の感染症

林元展人

公益財団法人実験動物中央研究所

ICLAS モニタリングセンター

はじめに

実験動物のマウス、ラットなどの小型齧歯類の感染症起因微生物のほとんどは既知であり、その病原性や伝播性、流行度を元にし、さらに動物側の要因（実験内容、免疫機能など）を加味して微生物モニタリング項目は設定される。これらの項目は地域により若干の違いがあるものの世界的に見て大きな違いはない。近年、従来の免疫不全動物よりもさらに免疫機能が低いNOGマウスのような重度免疫不全動物や、実験の目的に合わせて感染免疫に関連する遺伝子を操作した動物が作出され、様々な実験に利用されるようになってきた。これらの動物、特に前者の重度免疫不全動物は微生物に感染しやすい、いわゆる易感染性であり、厳重な微生物学的管理が必要である。

易感染性の動物では一般的に知られている感染症起因微生物に加え、ありとあらゆる飼育環境中の微生物が感染症を引き起こす可能性があり、またこれらの微生物が起因とならなくても感染症の増悪因子として関与する可能性がある。動物実験では易感染性の動物の利用は今後も増加していくと思われるが、これらの感染症の情報は非常に少ない。このような背景のもと今回著者の所属する公益財団法人実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンター（以下、実中研 ICLAS モニタリングセンターという）で経験した易感染性動物の感染症症例のいくつかを紹介する。尚、ユーザー情報の保護の観点から情報が明確化されていない部分があるがご容赦頂きたい。

症例 1. *Rag2* ノックアウトマウスに見られた*Pneumocystis murina* 感染症

動物：Rag2 ノックアウトマウス，雄，19 週齢

由来施設：A 大学

主訴：衰弱，突然死

剖検所見：肺の退縮不全，一部灰白色化ならびに肝変化

検査結果：*Pneumocystis murina* 陽性（追加検査），他の検査項目（実中研 ICLAS モニタリングセンター通常動物コアセット）は全て陰性

本マウスでは、まずうずくまりの状態が確認されるとともに、体全体で大きく呼吸をしている様子が観察された。剖検時には上述したように退縮不全を中心とした肺の病変が観察された（図 1）。肺をサンプルとした PCR では *Pneumocystis murina* (*P. murina*) が陽性となり、病理組織学的検査でも HE 染色像で特徴的な肺胞腔内に充満する泡沫状滲出物が見られ、滲出物中に Grocott & Giemsa 染色で黒染する本真菌のシストが確認された（図 2）。

このマウスでは *P. murina* の検査は実施されていなかった。また飼育環境中には本真菌を不顕性で保有する可能性がある野生型マウス等の健全な免疫機能を持つ系統は飼育されていなかった。Recombination-activating gene 2 (*Rag2* 遺伝子) は T 細胞ならびに B 細胞の受容体遺伝子の再構成に必要であり、*Rag2* が欠損することにより T 細胞ならびに B 細胞の分化が起こらず、免疫不全状態となる [1]。*Rag2* ノックアウトマウスにおける *P. murina* 感染症は著者の所属する実中研 ICLAS モニタリングセンターにおける検査でも年に数例程度検出される。

症例 2. *Myd88* ノックアウトマウスにおける*Staphylococcus aureus* 感染症

動物：Myd88 ノックアウトマウス，雄，7 週齢

由来施設：製薬企業 B

主訴：斜頸，突然死

検査結果：*Staphylococcus aureus* 陽性（追加検査），他の検査項目（実中研 ICLAS モニタリングセンター通常動物コアセット）は全て陰性

本マウスでは元気消失とともに右側斜頸（図 3），右側一方向に円を描くような歩行が確認された。剖検所見では胸腔，腹腔内の主要臓器に著変が認められなかったものの，右側耳腔を閉塞する集積物が確認された（図 3）。集積物からは *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) が単独で分離され，病理組織学的検査では化膿性中耳炎ならびに化膿性内耳炎が確認された（図 4）。

このマウスでは *S. aureus* の検査は実施されてい

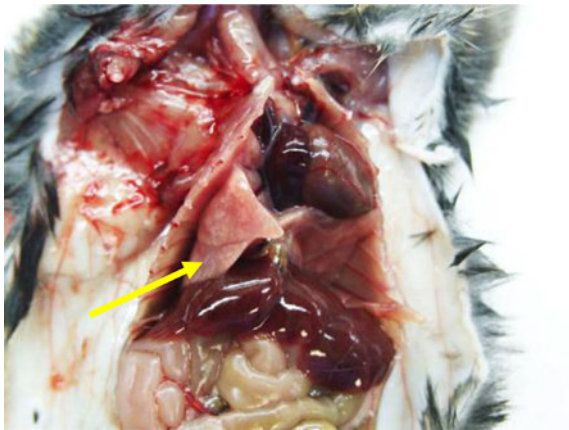


図1 *Rag2* ノックアウトマウスに見られた両肺の退縮不全と肝変化（黄色矢印）。PCR 検査により *Pneumocystis murina* の陽性が確認された。

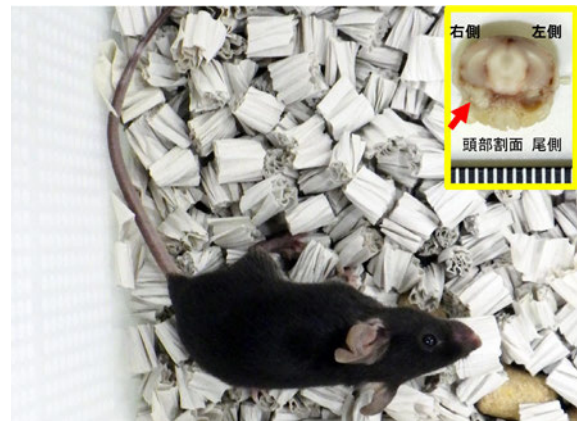


図3 *Myd88* ノックアウトマウスに見られた右側斜頸。Inset：頭部断面の肉眼所見で右側耳腔内を閉塞する集積物が充満しており（赤色矢印），*Staphylococcus aureus* が単独で分離された。

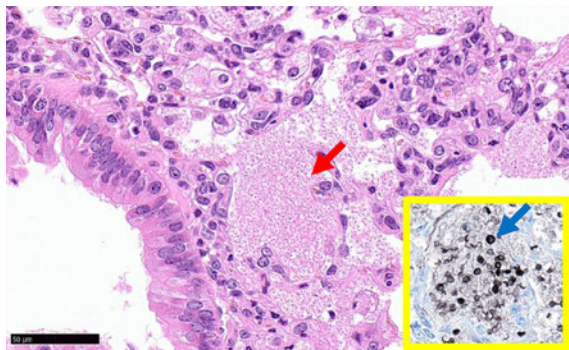


図2 *Rag2* ノックアウトマウスに見られた *Pneumocystis murina* 感染による肺病変，肺胞腔内に泡沫状渗出物の充満が見られる（赤色矢印），HE 染色（Bar=50 μ m）。Inset：渗出物内に Grocott 染色に黒染する *P. murina* のシストが見られる（青色矢印），Grocott & Giemsa 染色（HE 染色写真と等倍）。

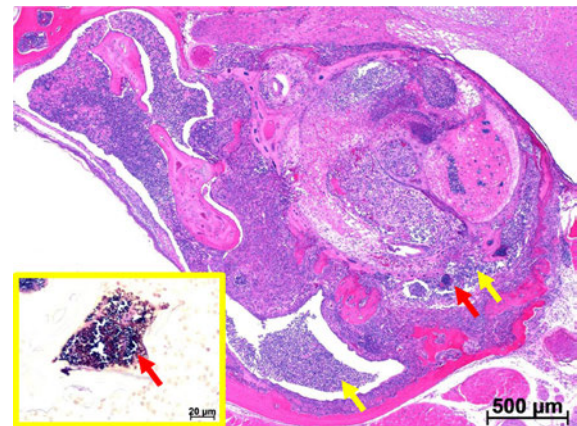


図4 *Myd88* ノックアウトマウスの右側耳腔に見られた *Staphylococcus aureus* 感染による化膿性中耳炎および化膿性内耳炎。中耳腔ならびに内耳への好中球を主体とした炎症性細胞浸潤（黄色矢印）が見られ，内耳にグラム陽性球菌塊を認める（赤色矢印）。HE 染色（Bar=500 μ m）。Inset：内耳に見られたグラム陽性を示す球菌塊（赤色矢印），Gram 染色（Bar=20 μ m）。

かった。また飼育環境中には本菌を不顕性で保有する可能性がある野生型マウス等の健全な免疫機能を持つ系統は飼育されていなかった。Myeloid differentiation primary response (MyD) 88 は全ての Toll-like receptor を介した病原微生物の構成成分による炎症性サイトカインの誘導に必須であり，*Myd88* ノックアウトマウスでは様々な細菌に対し易感染性となることが報告されている [2-4]。

症例 3. NOG マウスにおける *Staphylococcus sciuri* 感染症

動物：NOG マウス (NOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{tm1Sug}/ShiJic)，雌，32 週齢

由来施設：製薬企業 C

主訴：脱毛，衰弱，突然死

検査結果：*Staphylococcus sciuri* 陽性（追加検査），他の免疫不全動物用検査項目（実中研 ICLAS モニタリングセンター免疫不全動物コアセット）は全て陰性

本マウスでは元気消失とともに頸背部を中心とした被毛粗剛，鱗屑，脱毛が確認された（図 5）。剖検所見では胸腔，腹腔内の主要臓器に著変は認められな



図5 NOGマウスに見られた被毛粗剛・脱毛, 鱗屑(黄色矢印), 皮膚スワブからは *Staphylococcus sciuri* が単独で分離された。



図7 NOGマウスに見られた被毛粗剛ならびに眼瞼浮腫。皮膚スワブからは *Corynebacterium bovis* が単独で分離された。

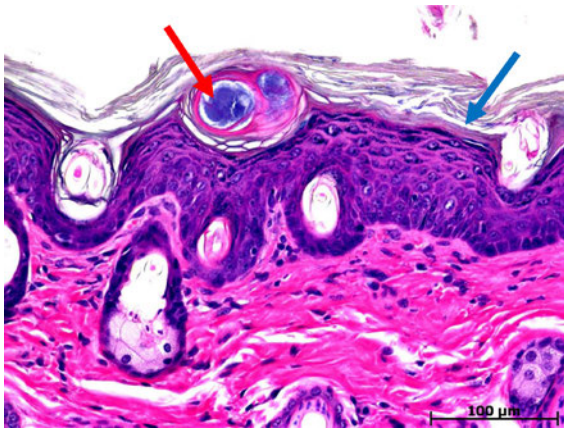


図6 NOGマウスの *Staphylococcus sciuri* 感染による皮膚の過角化を伴った表皮肥厚(青色矢印), 角質内には球菌塊が確認された(赤色矢印), HE染色(Bar=100 μm)。

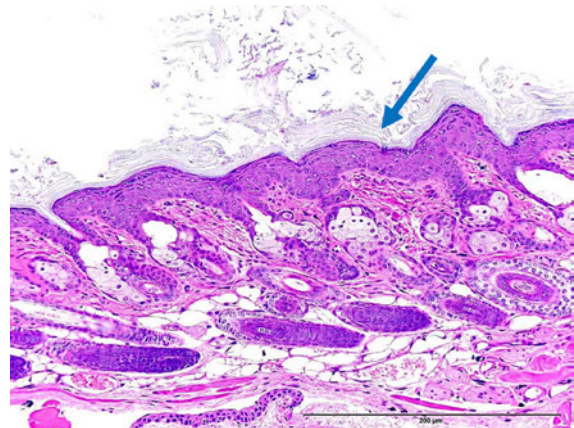


図8 NOGマウスの *Corynebacterium bovis* 感染で見られた皮膚の過角化を伴った表皮肥厚(青色矢印), HE染色(Bar=200 μm)。

かった。皮膚ならびに外耳道のスワブからは *Staphylococcus sciuri* (*S. sciuri*) が単独で分離された。病理組織学的検査では皮膚に過角化を伴った表皮肥厚症が見られ角質内には球菌の存在が確認された(図6)。また中耳にも滲出性中耳炎が見られ, 球菌の存在が確認された。NOGマウスはT細胞, B細胞とナチュラルキラー細胞を欠失する重度免疫不全動物である[5]。本マウスのコロニーにおいて, 通常の免疫不全項目は定期的に検査され, 全て陰性であることが確認されていた。本症例では起因菌として環境中の菌である *S. sciuri* の関与が強く疑われた。*S. sciuri* はコアグラゼ陰性のグラム陽性球菌で動物の皮膚や粘膜の常在菌の一種であり, ヒトの心内膜炎などからも分離された例がある。また土壌や水があるところなどの外部環境にも存在することが知られている[6-8]。

症例4. NOGマウスにおける *Corynebacterium bovis* 感染症

動物: NOGマウス(NOD.Cg-Prkdc^{scid1}12rg^{tm1Sug}/ShiJic), 雌, 20週齢

由来施設: 製薬企業D

主訴: 脱毛, 衰弱

検査結果: *Corynebacterium bovis* 陽性(追加検査), 他の免疫不全動物用検査項目(実中研ICLASモニタリングセンター免疫不全動物コアセット)は全て陰性

本マウスでは元気消失とともに被毛粗剛ならびに眼瞼浮腫が確認された(図7)。剖検所見では胸腔, 腹腔内の主要臓器に著変は認められなかった。皮膚スワブからは *Corynebacterium bovis* (*C. bovis*) が単独で分離された。病理組織学的検査では皮膚の過角

化を伴った表皮肥厚症が確認された（図8）。本マウスのコロニーでは一般的な免疫不全項目は定期的に検査され、全て陰性であることが確認されていた。*C. bovis* は主に免疫不全マウスに皮膚疾患を起こすことが知られている [9]。また動物施設内に入り込むと飼育環境中に残存し、排除が難しいことが報告されている [10]。

おわりに

易感染性動物における感染症の発生は比較的多く、実中研 ICLAS モニタリングセンターではその程度の大小を問わず年に数十例ほど見出される。これらの起因のほとんどが偶発的に感染した日和見病原体や飼育環境中の細菌である。異常所見としては被毛粗剛や脱毛、肺の肝変化、肝臓の白斑、腸管壁の肥厚などが多く見られる。本稿には記載をしなかったが *Helicobacter hepaticus* (*H. hepaticus*), *H. bilis* 以外の *Helicobacter* 属菌の感染例も散見される。易感染性動物に見られる異常は他の動物に見られる異常に比べ感染症に起因する可能性が高いことから、易感染動物に異常が見られた際には微生物モニタリング項目の検査に加え病変部の培養検査や病理組織学的検査など、原因追及のための検査を行うべきである。本稿では実中研 ICLAS モニタリングセンターの検査において易感染性動物に見られた4つの感染症例を紹介した。今後、易感染性動物を用いた実験はさらに増えていくと思われる。これらの動物を扱う飼育者、研究者は微生物学的管理に対し、より一層の高い意識を持って頂きたいと思う。

謝辞

本稿において病理組織学的検査を担当して頂いた（公財）実験動物中央研究所 病理解析センターの保田昌彦博士に感謝の意を表します。

文献

1. Shinkai, Y., Rathbun, G., Lam, KP., Oltz, EM., Stewart, V., Mendelsohn, M., Charron, J., Datta, M., Young, F., Stall, AM. and Alt, FW. (1992) RAG-2-Deficient Mice Lack Mature Lymphocytes Owing to Inability to Initiate V(D)J Rearrangement, *Cell*, 68: 855–867.
2. Takeda, K. (2005) Toll-like receptor, *Jpn. J. Clin. Immunol.*, 28: 309–317.
3. Takeuchi, O., Hoshino, K., Akira, S. (2000) Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J. Immunol.*, 165: 5392–5396.
4. Villano, J.S., Rong, F., Cooper, T.K. (2014) Bacterial infection in Myd88-deficient mice. *Comp. Med.*, 64: 110–114.
5. 公益財団法人実験動物中央研究所 NOG マウス https://www.ciea.or.jp/laboratory_animal/nog.html (2020年5月29日)
6. Hedin, G., and M. Widerstrom. (1998) Endocarditis due to *Staphylococcus sciuri*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 17: 673–675.
7. Hauschild, T., and S. Schwarz. (2003) Differentiation of *Staphylococcus sciuri* strains isolated from free-living rodents and insectivores. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health*, 50: 241–246.
8. Kloos, W. E. (1980) Natural populations of the genus *Staphylococcus*. *Annu. Rev. Microbiol.*, 34: 559–592.
9. Kim, TH., Kim, DS., Han, JH., Chang, SN., Kim, KS., Seok, SH., Kim, DJ., Park, JH., Park, JH. (2014) Detection of *Corynebacterium bovis* infection in athymic nude mice from a research animal facility in Korea. *J. Vet. Sci.*, 15: 583–586
10. Holly N Burr, Felix R Wolf, Neil S Lipman. (2012) *Corynebacterium bovis*: Epizootiologic Features and Environmental Contamination in an Enzootically Infected Rodent Room. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 51: 189–198.

研究室・施設便り

京都大学大学院 医学研究科 実験動物学分野（附属動物実験施設）

浅野雅秀（施設長，教授）

はじめに

私が担当しているところは，学内的には「動物実験施設」の側面が強いですが，医学研究科の基礎医学系の講座「実験動物学分野」として，教育と研究も担っています。また，先代の芹川教授から引き継ぎ「ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP) ラット」も担当しており，3つの顔を持っています。さすがに3つもあると凡人である私には荷が重く，日々奮闘しているというのが実情です。本原稿ではこの3つのミッションについてご紹介したいと思います。

動物実験施設所在地

京都大学は京都市左京区にメインの吉田キャンパスがあり，医学部・医学研究科は最も南の医学部・病院構内に位置します。近衛通りを挟んで北側は基礎系研究室，南側は病院と臨床系研究室があります。基礎系研究棟は赤レンガで統一されており，各研究棟の間には緑も豊かで，落ち着いた雰囲気を感じられます（図1）。動物実験施設は基礎系エリアのほぼ中央に位置し（図2），その手前には大きな桜の樹があり，春には満開の桜を楽しむことができます（図3）。医学研究科の一つの特徴（自慢）はノーベル生理学・医学賞を受賞された山中伸弥教授と本庶佑特別教授が現在もこのキャンパスで活躍されていることです。

動物実験施設・研究室の歴史と現在の構成員

動物実験施設は1972年に設置され，地下2階，地上4階の施設棟は1974年に開所されました。設立当初は医学部の教授が施設長を併任していましたが，1987年に故山田淳三先生が専任教授となられ，施設長に就任されました。その後，1994年には芹川忠夫先生が施設長・教授に就任されました。2002年には施設棟の全面改修と拡張工事が行われ，現在の延床面積約9,400平方メートルの施設棟（本館）が完成しました。両先生ともラットを研究対象とされていたので，当施設は日本のラット研究の中核を担うようになりました。2002年に文科省の支援のもと，我が国の重要な研究リソースを収集，保存して研究者に提供するNBRPが始まることになり，ラットは必

然的に当施設が担うことになりました。NBRPは5年毎のプロジェクトで第1期と第2期は芹川先生が課題管理者を務められ，第3期は庫本高志先生（現：東京農業大学 教授）が務められました。

2014年12月に金沢大学から浅野雅秀が3代目の



図1 レンガ造りの基礎系研究棟



図2 医学部基礎系構内（13：動物実験施設）



図3 満開の桜と動物実験施設

専任教授として赴任しました。浅野は金沢大学学際科学実験センターでも約14年間にわたり実験動物施設の施設長・教授を勤めており、その経験を期待されての就任となりました。金沢大学からの異動時には、成瀬智恵助教（現：准教授）と吉原亨特定助教（現：特定講師）、杉原一司技術職員（現：技術専門職員）と一緒に異動してきました。NBRP-Ratを担当する教員は本多新特定准教授と守田昂太郎特定助教がおり、定員内教員は教授と准教授の2名だけなのですが、みんなで分担して3つのミッションを何とかこなしております。

施設運営

施設棟（本館）は、地下2階と地上4階、屋上からなります。1階には受付と教職員の居室、研究室の実験室などの施設専用スペースおよび4つのP2A飼育・実験室と検疫・検査室などがあります。2階は22のSPFマウス飼育室と4つの実験室、 γ 線照射室などがあって、マウス利用者が使用しており、最も利用者の数が多い領域です。3階は13のSPFラット飼育室と5つの実験室があり、ラット利用者が使用しています。他大学と比べるとラットの飼育スペースはかなり大きく、NBRP-Ratのラットリソースもこのエリアで維持しています。また、3階には胚操作室や凍結胚・精子を保存しておく液体窒素タンク室があり、利用者のマウスの凍結胚・精子およびNBRP-Ratのラットの凍結胚・精子の作製と保存を行っています。4階は70%ぐらいの面積が空調機器の機械室となっており、それ以外は実習室、セミナー室、研究室の培養室と病理組織室があります。屋上にも空調関係の機器が並んでいます。地上階がSPFのマウスとラットを収容しているのに対して、地階は主に中・大動物を収容しています。地下1階はモルモット、ウサギ、イヌ、ブタ、マーモセットの飼育室があります。中・大動物用に4つの手術室とX線装置室、電気生理ができるサルやラットの脳機能

等検査室も設置されています。なお、近年のマウス・ラットの増加に伴い、SPFマウス飼育室やクリーンマウス飼育室、クリーンラット飼育室も増設されています。地下2階にはサルの飼育室と手術室、ウイルスベクターが接種可能なサルのP2A飼育室・実験室があります。現在は日本ザルが飼育されています。施設棟の心臓部である洗浄室・滅菌室も地下2階にあります。2台の回転式ケージワッシャーと4台の大型オートクレーブが稼働しており、本館のすべてのケージや飼育機材の洗浄・滅菌を行っています。残りの約半分のスペースは機械室と電気室となっています。

本館以外にも基礎系エリアにあるA研究棟地下1階SPFマウス飼育室および少し離れた薬学部構内にある医薬系総合研究棟地下2階SPFマウス飼育室と地下1階サル飼育室も動物実験施設の管理のもとに運営されています。A研究棟地下1階には5つのSPFマウス飼育室と4つの実験室、1台の回転式ケージワッシャー、3台の大型オートクレーブがあります。医薬系総合研究棟地下2階には6つのSPFマウス飼育室と3つの実験室、1台の回転式ケージワッシャー、2台の大型オートクレーブ、X線照射装置があります。医薬系総合研究棟地下1階は、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）に採択されたヒト生物学高等研究拠点（ASHBi、拠点長：斎藤通紀教授）が専用で使用するサルの飼育室と手術室・実験室およびCT撮影室があります。こちらは主に遺伝子組換えカニクイザルなどが収容される予定です。また、医薬系総合研究棟地下1階には、浅野が室長を務める医学研究支援センターのマウス行動解析室も移転してくる予定となっています。現在は、全部のエリアを合わせるとマウスの最大収容ケージ数が約2万個、ラットが約3千個となり、我が国の大学では最大規模となっています。

日常の飼育管理やケージ・飼育機材の洗浄・滅菌は、当施設の技術職員の指導の元に技術補佐員や業務委託職員（KAC）が行っています。我が国最大規模のケージ数ですので、ケージ交換は原則各研究室で行ってもらっています。当施設の利用者は医学研究科に限定されていますが、利用登録者数は1,000名を超え、動物実験計画書は年間435件になります。技術職員は各利用者からの様々な質問や要望に対応し、初心者への利用者講習会を対面で行っています。研究技術支援としては、マウスの受精卵移植によるSPF化、胚や精子の凍結保存、それらからの個体復元を技術職員2名と技術補佐員1名が行っています。

教育

学部教育は医学科2回生の生理学の講義の中で実験動物学（5コマ）を分担しており、医学科独自の制度であるマイコース（基礎配属）やMD研究者コースの学生を毎年1名程度受け入れています。基礎系



図4 基礎系の講義を行う基礎医学記念講堂

の講義は戦前の解剖室を改修した木造の趣のある基礎医学記念講堂（図4）で行っており、その入口には歴代のノーベル賞受賞者や文化勲章受章者、文化功労者など錚々たる先生の写真が飾られており（図5）、講義の時は背筋が伸びる思いがします。2019年度から人間健康科学科の総合医療科学コースも担当するようになり、3回生の実験動物学の講義（7コマ）と4回生の卒業研究も担当しています。大学院は医学研究科の医学専攻（博士4年）と医科学専攻（修士2年、博士後期3年）を担当しており、そこから大学院生が入学してきます。また、人間健康科学専攻（修士2年、博士後期3年）からも可能です。当研究室には医師はいないので、大学院に医学科の卒業生が来ることはなく、他大学の理系学部卒業生が修士課程から入学するか、留学生が博士課程から入学することがほとんどです。したがって、大学院生の数は少なく、2020年の春は博士2名（留学生）と修士1名、4回生1名です。大学院では病理形態・病態医学コースを担当しており、15名の博士課程の院生に4日間の動物実験法実習を実施しています。

現在の研究テーマ

浅野のこれまでの研究については、2019年の安東・田嶋賞の受賞講演の内容をまとめた *Experimental Animals* の総説¹⁾や生化学誌の総説²⁾を参照してください。ここでは現在の研究テーマについて簡単に紹介します。私たちの研究室ではタンパク質の翻訳後修飾の糖鎖修飾とヒストン修飾に注目して、遺伝子改変マウスを作成・解析することで研究を進めています。

全タンパク質の約半分が糖鎖修飾を受けると言われており、分泌されるタンパク質は小胞体とゴルジ体を輸送される間に、複雑な糖鎖修飾を受けて機能的な高次構造を形成します。タンパク質に糖鎖が付加する部位は Asn に結合する N 型糖鎖と Ser/Thr に結合する O 型糖鎖があります。前者は Ser-X-Asn のコンセンサス配列がありますが、後者は周辺の配列に共通点はありません。また、二単糖の繰り返し単位を持つグルコサミノグリカンがあります。さらに、脂質も糖鎖修飾を受けるものがあり、特にガングリオシドと呼ばれる一連のスフィンゴ糖脂質があります。哺乳類は 200 個ぐらいの糖鎖修飾関連遺伝子を持っており、タンパク質が小胞体とゴルジ体を輸送される間に、順次一つ一つの単糖がそれぞれ特異的な糖転移酵素によって付加されて、3次元的な複雑な構造が出来上がります。糖鎖はそのタンパク質や脂質の高次構造、輸送、安定性に関与するだけでなく、細胞と細胞の接着や分子と分子の結合、特に細胞遊走、がんの転移、炎症反応、細菌毒素や抗体の結合、ウイルス感染など様々な生物学的機能に重要な働きをしています。Asn や Ser/Thr にどのような糖鎖構造が付加するのかはそのアミノ酸配列、すなわち遺伝コードでは決まっておらず、細胞内に存在する糖転移酵素や糖分解酵素、ヌクレオチド糖供与体、基質となるタンパク質や脂質の組み合わせで決まります。



図5 歴代の著名な教授陣（基礎医学記念講堂）

複雑な糖鎖構造は暗号をコードしており、それをグライココードと呼びます。私たちの研究室ではこのグライココードを解読して、糖鎖が果たす様々な生物学的機能を解明することにあります。

一方、ヒストンはDNAをコンパクトに巻きつけて核内に収納するための芯の役目を担うものとして長年考えられてきました。しかし、近年ヒストンのN末端のテールに存在する Lys (K) や Ser (S), Thr (T), Arg (R) などが、メチル化やアセチル化、リン酸化などの修飾を受けて、近傍の遺伝子の発現を制御していることがわかりました。主要なヒストンは H2A, H2B, H3, H4 の4つからなり、これらが8量体となってひとつのヌクレオソーム構造を形成します。アセチル化 H3 や H3 の4番目の K がメチル化された H3K4me2/3 などは転写活性化マークとして知られ、H3K9me2/3 や H3K27me3 などは転写抑制マークとして知られています。それぞれのヒストンにどのようなマーク（修飾）が入っているのかで、近傍の遺伝子の発現を制御していることから、ヒストン修飾のことをヒストンコードと呼びます。私たちの研究室ではこのヒストンコードを解読して、ヒストン修飾により遺伝子発現制御、特に発生過程などにおける精緻な発現制御のメカニズムを解明することにあります。

糖鎖修飾の最近のトピックス

糖鎖修飾に関与する遺伝子は200個ぐらいあるのですが、私たちはガラクトース転移酵素に注目しました。ガラクトース転移酵素も結合様式により α 1-3, α 1-4, β 1-3, β 1-4 の4種類があり、それぞれにさら

に複数の遺伝子が存在します。特に β 1-3 と β 1-4 はそれぞれ7つの遺伝子が存在し、同じ結合様式のガラクトース転移酵素がなぜ7つも存在するのか、それぞれに役割分担があるのかは大きな疑問でした。私たちは7つの β 1-4 ガラクトース転移酵素 (β 4GalT) のうち、これまで4つについて遺伝子欠損マウスを作製し、解析を行ってきましたが、ここでは β 4GalT-1 欠損マウスを用いた造血幹細胞 (HSC) の移植後の骨髄へのホーミングの研究と β 4GalT-5/6 ダブル欠損マウスを用いた脳神経系の研究について紹介します。

β 4GalT-1 欠損マウスについてはこれまでに炎症時の白血球の遊走と炎症反応の減弱³⁾、皮膚創傷治癒の遅延⁴⁾、IgA 腎症の自然発症⁵⁾などの報告をしましたが、 β 4GalT-1 欠損マウス由来の骨髄細胞は、移植しても骨髄にホーミング・生着せず、致死量のガンマ線を照射したレシピエントマウスの生存が維持できないことがわかりました⁶⁾。GFP で標識した β 4GalT-1 欠損骨髄細胞を移植して24時間後に、レシピエントマウスの骨髄腔に生着した骨髄細胞はコントロールの約1/5に減少し、移植後24時間にレシピエントマウスの骨髄から細胞を回収して、コロニーを形成させたところ、コントロールの約1/10に激減していました。また、レシピエントに NOD/Scid マウスを用いた場合もこの現象は見られ、逆の移植（野生型の骨髄細胞を β 4GalT-1 欠損マウスに移植）の場合は正常にホーミング・生着が見られたことから、 β 4GalT-1 欠損の HSC は移植後の骨髄へのホーミング・生着能をほとんど失っていることがわかりました（図6）。

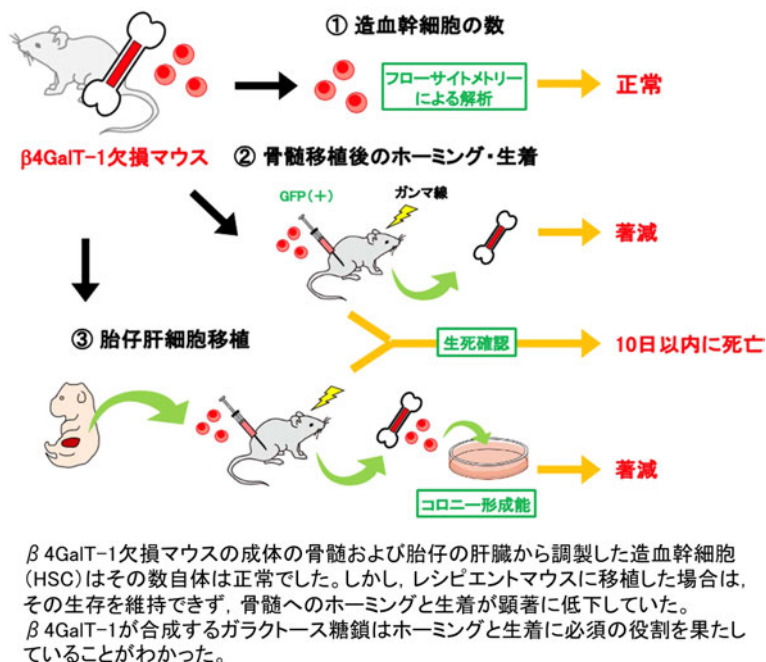


図6 HSCのホーミング研究のまとめ

$\beta 4\text{GalT-1}$ 欠損 HSC のコロニー形成能は正常でしたので、HSC 表面のガラクトース含有糖鎖が骨髓ニッチへの HSC のホーミングに必須であることがわかり、現在のその分子的な実態を追求しています。

$\beta 4\text{GalT-2}$ と $\beta 4\text{GalT-5}$ は脳での発現が強く、 $\beta 4\text{GalT-2}$ は HNK-1 糖鎖の形成に必須で、 $\beta 4\text{GalT-2}$ 欠損マウスは空間学習・記憶と協調運動に障害があることがわかりました⁷⁾。一方、 $\beta 4\text{GalT-5}$ 欠損マウスは胎生中期に致死となり、胚体外組織の異常が疑われました。 $\beta 4\text{GalT-5}$ はタンパク質糖鎖の合成ではなく、スフィンゴ糖脂質の合成起点となるラクツシルセラミド (LacCer) 合成酵素を担うことがわかりました⁸⁾。しかし、当初の目的である脳神経系の解析はできませんでした。そこで $\beta 4\text{GalT-5 flox}$ マウスと Nestin-Cre マウスを交配することにより、脳神経特異的 $\beta 4\text{GalT-5}$ 欠損マウスを作製しました。このマウスは発生過程には問題がありませんでしたが、脳神経系にも明らかな異常は見られませんでした。そこで $\beta 4\text{GalT-5}$ と最も相同性が高い $\beta 4\text{GalT-6}$ の欠損マウスを名古屋大の古川鋼一先生から分与いただき、脳神経特異的 $\beta 4\text{GalT-5}$ 欠損マウスと交配して、脳神経特異的 $\beta 4\text{GalT-5/6}$ ダブル欠損マウス (DKO) を作製しました。それぞれ単独の欠損マウスの脳における LacCer 合成酵素活性は約半分に減少しましたが、DKO マウスの脳では完全に活性が消失したことから、脳では $\beta 4\text{GalT-5}$ と 6 が LacCer 合成酵素活性を担うことがわかりました。LacCer より下流のガングリオシドがすべて欠損したガングリオシド欠損マウスができました (図 7)。

この DKO マウスは生後 2 週齢ぐらいから成長遅延と運動失調を示し、すべてが離乳前 (4 週齢) に死亡しました⁹⁾。脊髄の軸索は不定形で細いものが多く、ミエリン鞘の形成が不全でした。ミエリン鞘

タンパク質は軸索の周りに局在しておらず、DKO マウスはミエリン鞘形成が不全で、そのために運動失調、特に下肢の麻痺が発生したと考えられました (図 7)。DKO マウスの神経幹細胞から培養下で分化させた神経細胞は、神経突起の伸長や分岐が不全で、細胞外基質のうちラミニンとの結合が減弱していました。また、DKO マウスの大脳皮質の神経細胞は、未熟な状態にあってペリニューロナルネットが低形成であることもわかりました。神経増殖因子 (NGF) からのシグナルは受容体の TrkA を介して伝達されますが、強いシグナルが伝達されるためには、ガングリオシドの GM1a などを経した TrkA とラミニンの結合が重要との仮説があります。DKO マウスの神経細胞では TrkA やその下流の Lyn のリン酸化が減弱しており、DKO マウスは GM1a などのガングリオシドが欠損しているために、NGF からのシグナルが減弱して神経細胞の異常を生じたと考えられました⁹⁾。

ヒストン修飾の最近のトピックス

4 つのヒストンについて、それぞれに多くの修飾が知られていますが、私たちは転写抑制マークの H3K9me2/3 と H3K27me3 に注目して研究を進めてきました。H3K27 のメチル化酵素は Ezh2、脱メチル化酵素は Jmjd3 と Utx と言われていますが、生体内での機能についてはよくわかっていませんでした。Jmjd3 欠損マウスを作製したところ、出生直後に致死となりました。出生仔は背中が屈曲し、骨標本を詳しく見ると肋骨の特徴が一つ前方にずれる前方ホメオティック変異が起きていました。このような前後軸の位置情報はホメオボックス (Hox) 遺伝子によって制御されているので、胎生期の Hox 遺伝子群の発現を調べてみました。Jmjd3 欠損胚 (E9.5) での Hox 遺伝子、特に尾部側に発現する 10-13 番の Hox

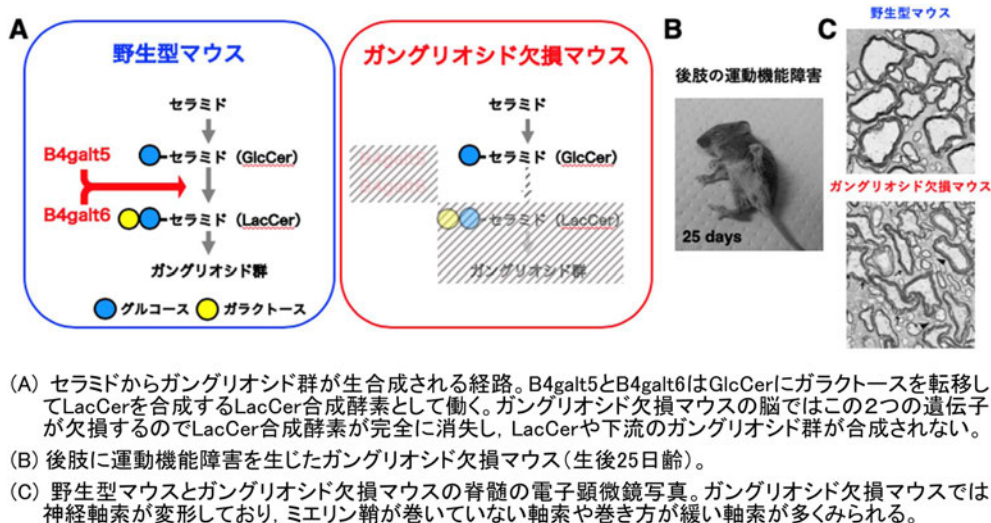


図 7 ガングリオシド欠損マウスのまとめ

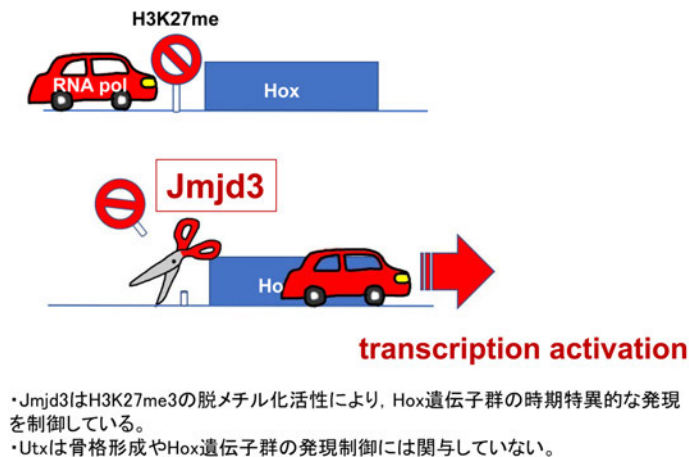
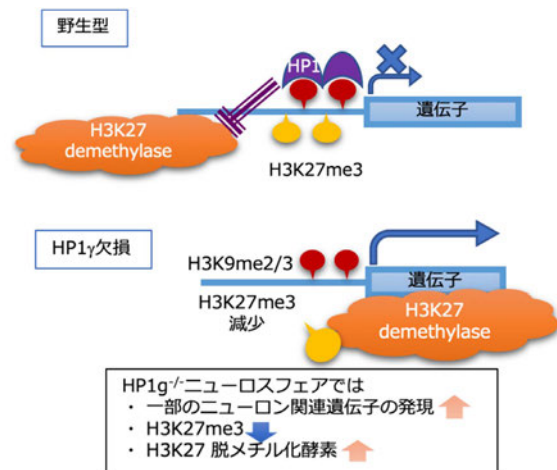


図8 Jmjd3研究のまとめ

遺伝子の発現が抑制されていました。そこで発現が抑制されていた Hox 遺伝子の転写開始点 (TSS) におけるヒストン修飾を調べました。H3 全体や転写活性化の H3K4me3 に違いはありませんでしたが、H3K27me3 は顕著に増加していました。Jmjd3 の欠損により H3K27me3 が除去されず、そのために Hox 遺伝子群の発現が抑制されたことがわかりました (図 8)¹⁰⁾。しかし、この発現抑制は一過性のもので、E14.5 になると Hox 遺伝子の発現は正常になり、尾部の椎骨が消失するような大きな影響はありませんでした。したがって、ヒストン修飾による転写制御は、発生過程の時期特異的に標的遺伝子の発現を精緻にコントロールするような時に機能すると思われました。なお、もう一つの脱メチル化酵素である Utx 欠損マウスは心臓形成不全を起こすものの、椎骨の異常や Hox 遺伝子の発現遅延は観察されず、2つの脱メチル化酵素は、発生時に機能を分担していることがわかりました。

もう一つの転写抑制マークの H3K9me2/3 については、このマークに結合して H3K9 のメチル化酵素 (Suv39h, G9a) をリクルートすることで、その領域をヘテロクロマチン化するヘテロクロマチン・プロテイン (HP) -1 について解析を行いました。HP1 は α , β , γ の3つがあります。遺伝子トラップ法で HP1 γ の欠損マウスを作製したことを出発点として、最初はこのマウスが不妊であることの解析を行いました。始原生殖細胞の増殖に問題があり生殖細胞の数が減少すること¹¹⁾、さらに減数分裂時の相同染色体の対合に障害があること¹²⁾、を明らかにしました。また、別のグループから HP1 γ 欠損マウスは出生後の呼吸に問題があり、多くが出生直後に致死となることも報告されています。H3K9me2/3 や H3K27me3 は神経系の発生にも関与しているので、HP1 γ 欠損胚から神経幹細胞 (Neurosphere) を採取して培養下での解析を行いました。Neurosphere はマリモ状の形態で浮遊して増殖し



マウス神経幹細胞において、HP1 γ はH3K9me2/3に結合してその周辺のH3K27me3を脱メチル化酵素から保護することで、神経細胞特異的な遺伝子の発現を抑制して、神経細胞への分化を抑えていると考えられた。

図9 HP1 γ 研究のまとめ

ますが、HP1 γ 欠損細胞は継代を続けるとプレートに接着するようになり、神経細胞特異的な遺伝子の発現が増加して神経細胞に分化する傾向を示しました。神経幹細胞を分化誘導すると、野生型細胞はアストロサイトによく分化するのに対して、HP1 γ 欠損細胞は神経細胞によく分化しました。その時に発現が増加した神経細胞特異的な遺伝子の TSS におけるヒストン修飾を解析すると、H3K9me2/3 や H3K4me3 には違いがありませんでしたが、予想外に H3K27me3 が減少していました。そこで、これらの遺伝子における H3K27 のメチル化酵素や脱メチル化酵素の集積を調べたところ、脱メチル化酵素 Jmjd3 と Utx が増加していました。さらに、HP1 γ 欠損細胞に Jmjd3/Utx の阻害剤や Jmjd3/Utx の siRNA を作用させると、これらの神経細胞特異的な遺伝子の発現が抑制されました。以上より、

HP1 γ は H3K27me3 の脱メチル化酵素の結合を抑制することで、遺伝子の転写抑制をするという新たな機能が示唆されました (図 9)¹³⁾。

NBRP-Rat の活動

ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) は、文部科学省の NBRP 委託事業として 2002 年にスタートし、NBRP-Rat は第 1 期から参画しています。5 年ごとに見直しがなされ、第 1 期と第 2 期は芹川先生が、第 3 期は庫本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います。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」の課題で活動が続けており、2019 年度末で約 890 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 770 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東京大学医科学研究所附属実験動物研究施設 (真下知士先生) が新たに分担機関に加わりました。

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。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すが、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、過排卵や体外受精も実用的で汎用的な方法はなく、凍結精子は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、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。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¹⁴⁾。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。



図 10 研究室・NBRP-Rat のメンバー (2019 年春)

おわりに

私たちが担っている 3 つのミッション、動物実験施設の管理運営 (<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/>)、基礎系講座としての研究と教育、NBRP-rat の運営と技術開発について簡単に紹介しました。それぞれが密接に関連しており、互いに向上させて行くことができるので、うまく回せば効率的な運営が可能です。研究室としては大学院生の獲得が大きな課題ですが、そのためには十分な研究費を獲得して、魅力ある研究を常に展開することが何よりも重要と考えています。今回紹介した研究に興味のある方は是非研究室の HP (<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/research/index.html>) を見て、見学に来てくれればと思っています (図 10)。また、貴重なラット系統の寄託や有用なラット系統の提供も行っていますので、NBRP-rat の HP (http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/default_jp.aspx) も訪ねてください。

参考文献

- 1) Asano, M. Various biological functions of carbohydrate chains learned from glycosyltransferase-deficient mice. *Exp. Anim.* 2020. in press.
- 2) 浅野雅秀. ガラクトース糖鎖と炎症, 発生, 神経. *生化学* 86: 382-390, 2014.
- 3) Asano, M., Nakae, S., Kotani, N., Shirafuji, N., Nambu, A., Hashimoto, N., Kawashima, H., Hirose, M., Miyasaka, M., Takasaki S., and Iwakura, Y. Impaired selectin ligand biosynthesis and reduced inflammatory responses in β -1,4-galactosyltransferase-I-deficient mice. *Blood* 102: 1678-1685, 2003.
- 4) Mori, R., Kondo, T., Nishie, T., Oshima, T., and Asano, M. Impairment of skin wound healing in β -1,4-

- galactosyltransferase-deficient mice with reduced leukocyte recruitment. *Am. J. Pathol.* 164: 1303–1314, 2004.
- 5) Nishie, T., Miyaishi, O., Azuma, H., Kameyama, A., Naruse, C., Hashimoto, N., Yokoyama, H., Narimatsu, H., Wada, T., and Asano, M. Development of immunoglobulin A nephropathy-like disease in β -1,4-galactosyltransferase-I deficient mice. *Am. J. Pathol.* 170: 447–459, 2007.
 - 6) Takagaki, S., Yamashita, R., Hashimoto, N., Sugihara, K., Kanari, K., Tabata, K., Nishie, T., Oka, S., Miyaniishi, M., Naruse, C., and Asano, M. “Galactosyl carbohydrate residues on hematopoietic stem/progenitor cells are essential for homing and engraftment to the bone marrow.” *Scientific Reports* 9: 7133, 2019.
 - 7) Yoshihara, T., Sugihara, K., Kizuka, Y., Oka, S., and Asano, M. Learning/memory impairment and reduced expression of the HNK-1 carbohydrate in β 4-galactosyltransferase-II-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 284: 12550–12561, 2009.
 - 8) Nishie, T., Hikimochi, Y., Zama, K., Fukusumi, Y., Ito, M., Yokoyama, H., Naruse, C., Ito, M. and Asano, M. β 4-Galactosyltransferase-5 is a lactosylceramide synthase essential for mouse extra-embryonic development. *Glycobiology* 20: 1311–1322, 2010.
 - 9) Yoshihara, T., Satake, H., Nishie, T., Okino, N., Hatta, T., Otani, H., Naruse, C., Suzuki, H., Sugihara, K., Kamimura, E., Tokuda, N., Furukawa, K., Furukawa, K., Ito, M., and Asano, M. Lactosylceramide synthases encoded by B4galt5 and 6 genes are pivotal for neuronal generation and myelin formation in mice. *PLOS Genetics* 14: e1007545, 2018.
 - 10) Naruse, C., Shibata, S., Tamura, M., Kawaguchi, T., Abe, K., Sugihara, K., Kato, T., Nishiuchi, T., Wakana, S., Ikawa, M., and Asano, M. New insights on the role of Jmjd3 and Utx in axial skeletal formation in mice. *FASEB Journal* 31: 2252–2266, 2017.
 - 11) Abe, K., Naruse, C., Kato, T., Nishiuchi, T., Saitou, M., and Asano, M. Loss of heterochromatin protein 1 γ reduces the number of primordial germ cells via impaired cell-cycle progression. *Biol. Reprod.* 85: 1013–1024, 2011.
 - 12) Takada, Y., Naruse, C., Costa, Y., Shirakawa, T., Tachibana, M., Sharif, J., Kezuka-Shiotani, F., Kakiuchi, D., Masumoto, H., Shinkai, Y., Ohbo, K., Peters, A.H., Turner, J.M., Asano, M. and Koseki, H. HP1 γ links histone methylation marks to meiotic synapsis in mice. *Development* 138: 4207–4217, 2011.
 - 13) Naruse, C., Abe, K., Yoshihara, T., Kato, T., Nishiuchi, T., and Asano, M. Heterochromatin protein 1 γ deficiency decreases histone H3K27 methylation in mouse neurosphere neuronal genes. *FASEB Journal* 34: 2956–3968, 2020.
 - 14) Honda, A., Tachibana, R., Hamada, K., Morita, K., Mizuno, N., Morita, K., and Asano, M. Efficient derivation of knock-out and knock-in rats using embryos obtained by in vitro fertilization. *Scientific Reports* 9: 11571, 2019.

維持会員便り

日本クレア株式会社

東京 AD 部 営業課 池田大志
中動物事業部 西井里衣（獣医師）

日本実験動物学会会員の皆様、並びに動物実験に携わる皆様、この度「維持会員便り」への寄稿を担当します日本クレア（株）東京 AD 部 営業課の池田と申します。本稿では弊社のコモンマーモセット（以下「マーモセット」とします）の生産を担当する中動物事業部の西井獣医師にマーモセットについて担当獣医師の目線から、またマーモセット関連の事業について池田より紹介させていただきます。マーモセットの取り扱いがある皆様には物足りない内容かもしれませんが、これからマーモセットを使った試験・研究を行いたい、マーモセットに触れた事がない方々にはマーモセットを用いた試験・研究への第一歩となれば幸いです。

それでは西井獣医師よりマーモセットについて紹介させていただきます。

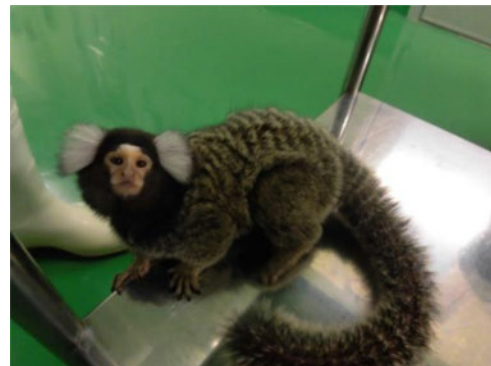
日本クレア（株）中動物事業部 獣医師の西井です。よろしくお願いします。近年実験動物として注目されているマーモセットですが、弊社のマーモセット繁殖・飼育施設は岐阜県南部にあり、周りはニホンカモシカやイノシシ（ウリ坊）がひょっこり現れる様な里山、森林に囲まれています。マーモセットは広鼻類、オマキザル科のサルです。ブラジル北東部大西洋海岸地域が原産で、森林や灌木林、人間の生活環境に近い林縁部などにも生息しています。

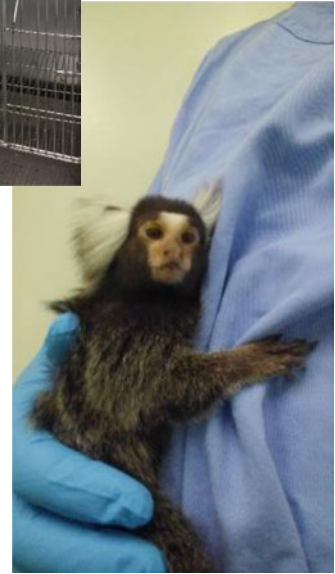
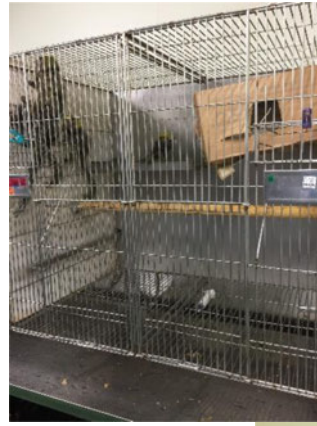
成獣の体重はだいたいラットと同じくらいの250~500 g、頭胴長が22.5 cmと小型です。見た目の特徴としては白い耳毛、縞模様の被毛、体長より長い尾が挙げられます。彼らの生活は昼行性で、群れを作らず、親子で構成されるファミリーグループで過ごします。マーモセットを用いた研究論文の数が年々増加しており、実験動物として様々な分野での有用性を発揮しています。その理由としてまず、アカゲザルやカニクイザルに比べて温厚な性格にあります。好奇心旺盛で、ヒトに慣れると腕や肩に乗ってきます。飼育者にくっついて離れないような人懐っこい性格のマーモセットもいます。また、小型で扱いやすいので、初心者でも難しくありません。数日で捕獲から保定までできるようになります。また、非臨床試験においては試薬が高価な場合が多いですが、体重が軽いことで使用量が少なく済むので費用の削減にもなります。マーモセットを用いる事でげっ

歯類や他の動物種では困難であった実験が可能となります。

実験動物として使用される霊長類の中では比較的繁殖効率が良いことも利点の一つです。生後1~1.5年で性成熟を迎え、一回の出産で1~4仔出産します。妊娠期間は145~148日、分娩間隔は154~157日で、一頭当たりの年間産仔数は4~6頭です。

マーモセット繁殖・飼育施設では1,000頭以上のマーモセットを飼育管理しています。飼育室ごとに専任の飼育担当者がおり、日々の観察・給餌や体調管理をしています。マーモセットはマウス、ラットと異なり飼育環境のストレス等により体調を崩しやすく、群管理に加え個体ごとの体調管理も重要です。そのため、獣医師によるバックアップの体制も整え





ており、何時でもどんな些細な事でも相談できるようになっています。

マーモセットは消化器疾患が多く、下痢や嘔吐への注意が必要です。下痢・嘔吐の激しい個体は脱水症状、体重減少、元気消失などの症状を示します。これらの症状は進行するとマーモセットウェスティング症候群の原因ともなり得ます。そのため、早い段階で正しい治療ができるよう獣医師が日々対応にあたっています。また、マーモセットの消化器疾患では糞便の直接鏡検や簡易検査キットなどを用いて原因を早期発見し、適切な抗菌薬・抗生物質等の投薬、生菌剤や補液の投与を行えば多くの症状は回復します。

マーモセットはマウスやラットに比べて表情、鳴き方などから彼らの気分を知ることが出来ます。そして飼育環境によって性格も変わってきます。ヒトとの関係性をよくすることは社会的エンリッチメントの一つでありますので、日々彼らとコミュニケーションをとることは大切であると感じています。彼らがヒトに慣れることで体調も安定してきます。こちらが驚くほど飼育担当者の見分けがついているようで、よく見る人へとそうでない人への反応も顕著に異なります。私にしか見せない姿、というものがあるのも飼育担当者にとってはかわいいと感じる部分です。

環境エンリッチメントへの配慮も霊長類であるという点からとても重要です。彼らの生活が淡白にならないよう、空き箱や布などを使って隠れ家やおもちゃをケージの中に設置しています。同じマーモセットでもよくおもちゃで遊ぶ個体、箱でじっとしているのが好きな個体など様々ですので、彼らの様子を見てより気に入るようなものを試行錯誤しながら設置してあげています。

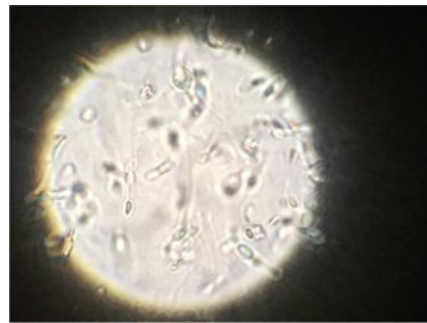
オス、メスのペアで飼育し、繁殖を行っている場合は夫婦の相性や子育ての能力にも気を配る必要があります。親となる動物は妊娠～分娩～離乳の間に疲弊してしまう場合があります。子どもの体調は親の体調を反映している場合が多く、親が疲弊していくと子どもの成長が遅れてしまうことがあります。しかし多くの親はうまく子育てをしてくれます。母

親、父親で交互に子どもを抱いたり、夫婦がいつも寄り添って過ごしていたり、子育ての仕方ペアによって異なります。子供の顔は親によく似ている場合が多く、顔を見ただけで誰の仔か分かる場合もあります。

他の霊長類同様にマーモセットは乳頭が2つしかありません。にもかかわらず、3仔以上産むことがあります。飼育下の環境では3仔出産はよくあることです。そのため、3仔生まれた場合には親に2仔育ててもらい、1仔は人工哺育をしています。こちら獣医師と連携した体制をとっており、1匹ずつ丁寧に体調管理を行っています。生存率は親哺育とほとんど変わりません。名前をつけたり、手で餌を与えたり、皆で我が子のように育てています。ミルクを飲んでいる姿、寝ている姿、楽しそうに遊んでいる姿、どれをとってもすごくかわいいです。

西井さんありがとうございます。ここからはマーモセット担当営業の池田に代わります。

弊社のマーモセット繁殖・飼育施設では1年365日、土日祝祭日も飼育担当者が交代で出勤し、日常観察、治療や給餌等の作業にあたっており、貴重な実験動物の資源として大切に飼育管理を行っております。繁殖効率はもとより、3仔目以降やネグレクト、親の体調不良から人工哺育になった仔たちの生存率も徐々に上がってきており、また2名体制の獣医師が徹底的に治療にあたり、些細なことでも各飼育部屋



担当者と連絡を密に取り、「1頭でも無駄死にさせない!!!」そんな意気込みで日々業務にあたってくれています。

皆様ご存知のように、弊社は公益財団法人 実験動物中央研究所の事業部門を継承して設立した会社です。

(公財)実験動物中央研究所で蓄積された治療技術、発生工学的な技術移管を受け、現在では未受精卵採取の業務受託も行っており、日々技術研鑽に暇がありません。

思い起こせば販売不振で泣く泣く繁殖・飼育頭数を減少させた時期があり、そんな状況に納得できなく辞めて行った大切な仲間もいました。その後、国のプロジェクトが立ち上がり一気にマーモセットフィーバーが始まり、その為需要と供給バランスが崩れてしまい皆様には大変なご迷惑をおかけしております。前述の通り(公財)実験動物中央研究所の技術移管を受け、繁殖ペアで中々妊娠に至らないペアには人工授精を試みたり、大型ケージを導入してファミリー繁殖にも着手しております。また、グルテンフリーの発泡飼料にも現在進行形で開発を続けており、繁殖・育成個体の体重増加を図っております。

私自身もお客様担当の営業からマーモセット中心の営業にシフトし、5年になります。多くの時間を動物事業部と費やし、新しいビジネスモデルも形になりつつあります。それらのいくつかを紹介させていただきます。

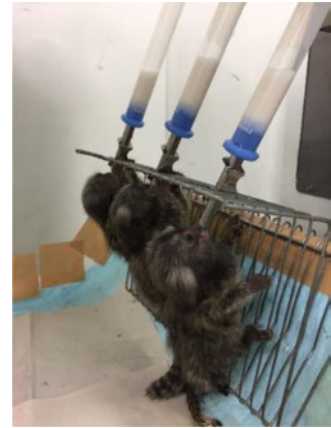
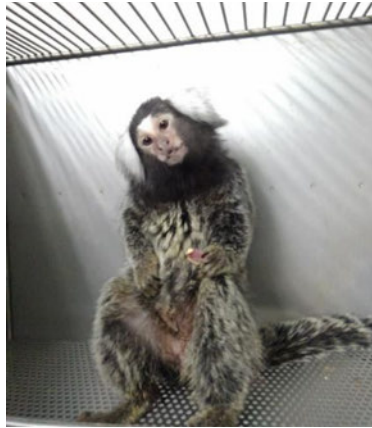
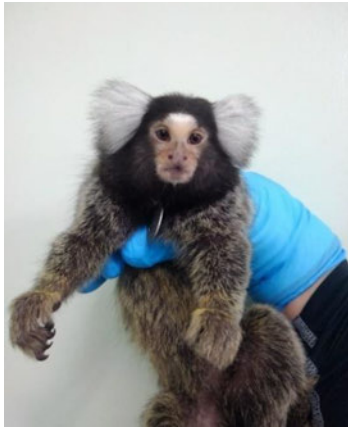
「ハンドリング講習会」

弊社はマーモセットの繁殖・販売だけでなく、マーモセットを新規導入したいお客様に飼育施設の新改築、日常観察からハンドリング、静脈内投与と採血、麻酔管理や体調不良個体への治療方法などを提供する「ハンドリング講習会」を有償で行っております。1名～3名様まで、実際に弊社の繁殖・飼育施設内で実施いたします。動物に負担のかかる採血や麻酔管理には元気のいい種オスや老齢個体を用いて行いますので、何時でも実施が可能です。講習日数や複数回講習などアレンジは多彩ですのでお問い合わせください。

「レンタルラボ」

弊社のマーモセット繁殖・飼育施設には、レンタルラボもご用意しております。レンタルラボには大型ケージ8台収容部屋が3部屋、個別ケージ48台収容部屋が5部屋、人工哺育等が可能な小部屋、処置室や手術室を備えております。

このレンタルラボでは、マーモセットの飼育・実験室をお持ちでない研究者の方々や、施設改修等での一時預かり飼育にご利用頂いております。またWi-Fi設備を常設しておりますので、Webカメラを設置して24時間のリモート観察や遠隔実験指示等にもご活用頂いております。マーモセットのお預かりには一定の基準をクリアしていただく事になりますが、日常観察、洗浄・給餌作業をすべて弊社の従業員が



お世話させていただきます。実験・測定機器持ち込みも可能ですので、かなり自由度が高い設定となっております。

「マーモセットを使って試験をしたいんだけど飼育場所も無いし飼育スタッフも居ない…」

お困りの際は一度ご相談ください。

「相互繁殖協力プロジェクト」

繁殖コロニーの近交系化を防ぐ目的で、一定の基準をクリアした個体であれば弊社の施設に受入れ、血縁の遠い個体との施設内繁殖も可能です。例として「各種検査費用、輸送に掛る費用はお客様負担として頂き、繁殖から生後1年までの飼育費用は弊社が負担し、仔を折半する。」と言った方法もございます。

種となる販売個体の中々取りにくい状況ですので、施設内繁殖を行っているお客様からのお問い合わせをお待ちしております。Win=Winとなる着地点を見つけましょう。

「薬物動態試験」

薬物動態試験をマーモセットで試してみませんか？

1群 n=3 (予備1頭付き) で薬物動態試験をお受けします。弊社の2歳以上 300 g 以上の種オス・種オス候補を用いて行います。プランク用の採血を試験実施1週間前に行い、経口投与や伏在静脈または尾静脈から投与いたします。採血は左右の大腿静脈または大腿動脈からの採血を行い、採血量は1ポイント 0.2 ~ 0.3 ml とし、1日最大 1.5 ~ 2.0 ml の採血とし、遠心分離後の血漿を凍結にてお届けいたします。休薬・回復期間は最低2週間頂きますが、同一個体で複数の被験薬を投与することが出来ます。体重が 300 ~ 400 g の個体を使えば被験薬の量が他の霊長類や犬に比べて少量で済みますし、動物の購入・飼育施設・飼育管理者も不要です。

「国内最大の繁殖コロニーを持つ日本クレアだから出来る事」

その強みを最大限活かした受託試験です。現在、

多種多様な被験薬の投与試験を共同研究で行っており、本成果は近日中に論文投稿を予定しております。

「抗体事業」

現在、マーモセットの早期妊娠判定を目的とした妊娠判定抗体の開発を行っております。

早期妊娠判定用抗体は既に抗原作製は終わっており、着々と次の段階に着手しております。

また、この抗体開発を行って行く段階で様々な抗原、抗体を作製することが可能となるので、他の抗体も作製することになっております。これらの抗体の開発が進めば、マーモセットを使用した実験の幅が広がってくるものと考えております。

以上となりますが、まだまだお話ししたい事が沢山あります。施設見学は随時受け付けておりますので、国内最大級のマーモセット繁殖・飼育施設の見学にいらして下さい。1,000 頭を超えるマーモセットが皆様のお越しをお待ちしております。



会員便り

“想い”が紡ぐ動物実験と私の未来

中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部
金丸千沙子

本号でリレーエッセイ企画も3回目となりました。皆さんはこれまで6名の先生方のエッセイはもうお読みになりましたか？寄稿にあたり、私はもちろん隅々まで読んだ訳ですが、いずれも本当に面白く示唆に富んで、文才の乏しい私の中のハードルはどんどんと上がっております。まだ読まれていない方、ぜひ本稿をサラッとお読みになってからバックナンバーをお楽しみいただければ幸いです。

さて、私が実験動物と深く関わるようになったのは、今から約12年前のこと。大学・大学院で生物学と医科学を学び、研究室ではもっぱら神経細胞の培養に専念していた私は、中外製薬に入社したものの当時製薬企業の研究職の業務や使命を理解していたかと問われると甚だ疑問です。ただただ薬学部や獣医学部出身の同期の熱気に圧倒されながら、着慣れないスーツに身を包んで新入社員研修を懸命に受ける日々でした。研修も終盤にさしかかったある日、各部署の先輩社員が研修会場を訪れて開催された懇談会で、衝撃の事実を知ることになります。

私：「(意気揚々と)私の配属は*in vitro*実験のグループですね？」

先輩：「いやいや、がつつり*in vivo*だよ」

私：「え？*in vivo*？... ああ... そうなんですか... なるほど... (動揺を悟られまいと必死)」

あれから12年。このような実験動物に関する寄稿の機会をいただくことになるとは、何がどう転ぶのか本当に分からないものだとしみじみ感じております。

そんな経緯を踏んで非臨床安全性研究の部署に配属され、現在に至るまで主に一般毒性領域に従事してまいりました。低分子化合物・抗体医薬を問わず対象疾患としては抗がん剤から慢性疾患治療薬まで、時には慣れない新規モダリティへの挑戦までも、そして動物種はマウス・ラットからイヌ・サルまで、幅広い安全性試験に試験責任者や実験担当者として携わっています。一般毒性試験では多くの検査を実施しますが、得られる何十何百ものデータは単独ではどのような生物学的な意味を持つのか分からないことがほとんどで、一つ一つを丁寧に繋ぎ合わせ、あらゆる可能性を考えながら複雑な生体内で一体何が起こっているのか考察し、最終的にヒトでの安全性を予測していきます。私の好きなテレビ番組に、

以前NHKで放送されていた『総合診療医 ドクターG (ジェネラル)』があります。総合診療医が経験した実際の症例の再現ドラマを研修医たちが供覧して、カンファレンスを行い病名を推理していくという番組です。推理というくらいですから、どの症例も教科書に載っているような典型的な症状ではなく、持病、感染症、腫瘍、服用中の薬剤の影響など様々な可能性を考えながら診察と治療にあたる総合診療医の姿は、再現ドラマとはいえとても印象的でした。この番組を観て常々思っていたのが、私たちの仕事(動物実験)に通じるものがあるということでした。そう、一般毒性試験の評価はまさに総合診療医だと思うのです。余談ですが、番組を観ているうちに総合診療医そのものに興味を湧いた私は、インターネットであれこれ調べ始めました。すると総合診療科をもつ病院のホームページの他にも、総合診療医のキャリアパスやこれから目指す人へのアドバイスが書かれたサイトが数多く目に留まりました。「今ひとつ専門性が見えにくい」、「キャリアパスに捉えどころがなく分かりにくい」... ん？どこかで聞いたことがあるような話です。こんなところまで似ているとは。ただ、そこで見つけたある言葉に私は勇気づけられます。「専門性が見えにくいのはスペシャリストであり、かつジェネラリストでもあるから。守備範囲の広さ、対応できるレベルの高さ、コーディネート能力の高さなどが強み」まるで迷っている自分へのエールのように感じました。非臨床安全性研究の総合評価のドクターGになるにはまだまだ知識も経験も足りませんが、将来胸を張って「専門は一般毒性研究です」と言えるよう、そして周りからも認められるよう、ジェネラリストのスペシャリストを目指して研鑽を積んでいきたいと思っています。

入社以来一般毒性領域にどっぷりと浸かっている私ですが、日本実験動物学会に参加することになったきっかけは、「*in vivo* 実験に携わる者、実験動物を知らずしてどうする」という当時の上司からの鶴の一声だったと記憶しています。ここで少し、製薬企業の一研究員として学会に約10年間参加して感じたことについて、僣越ながら書いてみたいと思います。初めて年会へ参加した際、意外だったのは、製薬企業から獣医学的管理部門や動物実験委員会の担当者

は多く見かけるものの、私のような研究部門からの参加者は比較的少ないということでした。もちろんそれはプログラムの内容や、各社の経費節減に伴う基幹学会の選定が厳しい状況から致し方ないことと理解しています。私が参加し始めた頃、動物実験の福祉向上に関する議論がちょうど活発化してきた頃ではなかったかと思います。当時、動物福祉はまだどこか“特別なもの”として取り上げられていた印象がありましたが、回を重ねるにつれて徐々に裾広がりにより共有されて当たり前なものになってきたように思われます。さらに、動物福祉に関する議論の変化として感じているのが、法・指針の遵守や規制強化への対策の話だけでなく、倫理観やアウトリーチ活動といった“想い”の話が増えたということです。動物実験に携わるにあたり、私自身何の迷いもないと言ったら嘘になります。だからこそ、学会という場を借りて、外の世界を見て様々な立場の人の想いを知り、時にお酒を飲みながら語り合うことができたのは、私にとって大きな収穫であり、また多様な格差の存在を感じ取る貴重な経験であったと考えています。もっと多くの動物実験に携わる人たちに、

そのような機会があっても良いのではないかと感じています。そのためにも、実験動物学会は実験動物と関わるあらゆる人たちに“コミュニケーションの輪＝想いを共有する場”を提供できる存在を目指して、これまで以上に施策・戦略を練ることが望まれるのではないのでしょうか。10年前、上司から言われた「実験動物を知らずしてどうする」という言葉。当時は単に動物の特徴や最新のエンリッチメントのことくらいにしか捉えていませんでしたが、もっと深い意味だったのかもしれない（本人には確認しておりませんが、そういうことにしておきます）。

拙文に最後までお付き合いいただき、ありがとうございます。新型コロナウイルス感染拡大防止のために在宅勤務をするようになってから数週間が経ちました。これから治療薬やワクチンの開発においても、世界の人々の健康と安寧に実験動物が大きな役割を果たしていくことになるでしょう。動物たちに感謝しつつ、一日も早い事態の収束を願って、もうしばらく自宅のリビングでパソコンと自分の頭の中でできる仕事に精一杯取り組みたいと思います。

会員便り

私はこうして実験動物学の世界にたどり着きました

東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設 助教
原田伸彦

東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設の原田伸彦と申します。現在は、新型コロナウイルス対策のため、日本全体に緊急事態宣言が出され、私のいる仙台でもそれなりの感染者が発生したため、東北大学でも行動制限が課せられている中、この原稿を書いています。私は日本獣医畜産大学（現日本獣医生命科学大）の獣医学科を卒業しました。学生時代は病理学教室に所属し、生検の病理診断などをしていました。病理学教室の入る建物の地下に実験動物学の研究室が入っていて近い存在でしたが、私自身はいわゆる動物実験は行っていませんでした。実験動物学の授業はもちろん受けていましたが、ネズミの感染症なんてずいぶんマニアックだな位にしか思っておらず、当時はその大事さが分かっていませんでした。卒業後は医学系の基礎研究に興味があったので、筑波大学医学部の分子生物学系研究室の博士課程に進学しました。ここで遺伝子組換えマウスを用いた動物実験を始めました。医学部附属の大きな共同の動物実験施設があったのですが、研究室から遠い事（筑波大のキャンパスは広大で3 km くらい離れていました）もあり、もっぱら研究室自前のマウス飼養保管施設を利用していました。その管理も研究室員自身で行っていたので、私もケージ交換を行ったり、ボイラーのメンテナンス係になったり、SPF 検査用のモニターマウスを検査機関に搬出したりなどをしていました。時には海外とのマウスの授受の際に獣医師として書類作成することもありましたが、それが初めて獣医師として仕事をした時でした。当時はよく分からずにやっていましたが、それが今の仕事に役に立っているとは分からないものです。研究の一つとして遺伝子の発現制御領域の解析をマウス個体で行っていたので、トランスジェニック（Tg）マウスをひたすら作製していた時期もありました。研究室でマウス実験を行っている学生の多くがマイクロインジェクションによる Tg マウス作製実験を行っていました。インジェクションやトランスファーで皆さん結構苦労していて、真夜中までかかっていた人が多かったのですが、私は意外にスムーズに出来ました。ただ作業がうまくいったからと言って結果が必ずしも伴わないのが研究で、良い結果は得られずにその研究自体は日の目をみさせ

んでした。しかし、受精卵への顕微鏡を用いたインジェクション手技ならびに一連のマウスの発生工学手技を会得する事ができましたので良しとしています。大学院修了後は弘前大学医学部の生化学系教室に赴任しました。ちょうど研究室で独立する先生がいたのもそれについて行った形だったので研究内容は大学院の時の延長のような感じでした。ただの研究者のポジションだったので動物施設では一利用者でしたが、後に獣医師であったこともあり医学部附属動物実験施設の兼任教員となり実験動物学が仕事の一部になりました。そこで実験動物学における獣医師の重要性に気がつきました。それをきっかけとして、獣医師である事も仕事で生かせるようにと現在のポジションに移りました。それまでの一利用者から動物実験施設の専任教員となりました。獣医師として目覚めましたので、これまでは生化学会や分子生物学会などの所属でしたが、獣医学会と実験動物学会にも入会しました。さらに実験動物医学専門医の資格まで取得しました。そうです、実はネズミの感染症はとても大事だったのです。今ではネズミの感染症と日々闘っている事など、大学生の時には想像もしていませんでした。

私の行ってきた研究について簡単に紹介します。大学院の時から転写因子の遺伝子改変マウスを利用して、様々な病態モデルマウスの解析をしてきました。例を挙げると化学発がん Ahr（ダイオキシン受容体）および Nrf2（生体防御遺伝子群を誘導する転写因子）との関係性の解析、動脈硬化症における Nrf2 の役割の解析、単球増多症と GATA2（血球分化に関わる転写因子）との関係性の解析などについての研究を主に個体レベルで行って来ました。最近では、国際宇宙ステーション（ISS）に遺伝子改変マウスを長期滞在させて、生きたまま地上に帰還させてその変化を解析するプロジェクトに参加し、米国まで行って宙から降ってくるマウスを待ち受けるという貴重な体験もしました。現在はゲノム編集技術を取り入れて病態モデルマウスを作製し、新たな研究を進めようとしています。東北大に来てからはマウスだけではなくブタの外科処置実験に麻酔師としてお手伝いするなど獣医師っぽいこともやるようになりました。マウスではあまりやらないラインを取っ

たり、気管挿管して人工呼吸器をつないで全身麻酔などもやれるようになりました。今後は動物の具合が悪い時に簡単な診察ができるようになると良いと思っています。私の個人的な目標としてはMDの研究者にも頼られるような施設獣医師を目指したいと思っています。

施設獣医になってから感じる事があります。特に欧米の大学系の実験動物施設で多いのですが、マウス授受の際には先方から施設獣医と連絡を取りたいと要求が来て、獣医師を介在した許諾や情報提供が必要な事があり、獣医師の専門性と地位の高さが窺えました。欧米と同じようにすれば良いというものではありませんが、日本の大学でも施設獣医という専門性と地位が確立されるように、我々獣医師も日々精進しますので、実験動物学会の協力もお願いしたいと思っています。

私の所属する動物実験施設についてですが、昭和57年に竣工された建物でさすがに老朽化が目立ってきました。東日本大震災にも耐えた堅牢な建物ですが、空調や水回り関係の機器および各種配管が限界

を超えているようで、毎週のように何処かしら不具合を起こしています。そこでようやく今年度から改修工事が着工予定になりました。現在の姿の写真を載せておきますがこの姿はこれが見納めです。国立大学施設の改修のキーワードは省エネ、効率化、集約化で予算がかなり限られています。国からもう少しこういった基礎研究のための予算がつけられると日本の将来のためなと思うのですが、未来への投資というのは難しくなっているのでしょうか。それはさておき、改修されれば、施設の日々の不具合に対処しなくて良くなるので、実験動物技術者の職員たちが動物を扱う業務に専念できるようになり、より質の高いケアが出来ればよい実験が出来るようになると思います。

最後に、実験動物学会もコロナの影響で中止になり、国動協総会も獣医学会も中止になってしまいました。いつになるか分かりませんが、実験動物学会の皆さんとお目にかかれるようになる日が来るのを心待ちにしております。



附属動物実験施設 38 歳

会員便り

マウスの兄妹関係がもたらす影響とは？ 個体差に隠された謎を考える

宮崎大学フロンティア科学総合研究センター実験支援部門生物資源分野 助教
名倉（加藤） 悟郎

皆さま、初めましてご挨拶を申し上げます。宮崎大学フロンティア科学総合研究センターの名倉悟郎と申します。実は学生時代から日本実験動物学会に参加させていただき、多くの先生にお世話になっておりました。現在は姓も変わり、今や仕事と子育ての両立という現代社会の抱える問題を実感しながら研究活動が続けているところです。ただ私に関して言えば、平成30年4月に着任して以来、学生時代からお世話になっている教職員の皆さまに助けていただき快適に仕事を続けられております。本当に恵まれているなあ、とこの原稿を書きながら改めて実感しているところであります。

さて本稿では何を書いても良いとのお達しがありましたので、堅実な内容と少しの遊び心を織り交ぜられるよう色々と思案しておりました。前稿で柝内先生が仰っていた経験談、苦労話という点に共感し、折角なので墓場まで持っていくことになっていたと思われる私の研究の舞台裏について簡単に書かせていただくことにいたしました。従いまして本稿では、まず私の所属する動物実験施設の特色を紹介し、次に私の研究内容、そして最後に苦労話(?)について、恐れながら書かせていただきました。ご一読いただけますと嬉しく思います。

私の所属する宮崎大学フロンティア科学総合研究センターは、宮崎大学における複合領域研究の拠点として、令和2年1月に改組されました。当センターが統括する動物実験施設は宮崎大学病院に隣接する宮崎大学清武キャンパスにあります。当施設では、施設長の越本先生をはじめ、篠原先生、技術職員2名、非常勤の技能補佐員9名、そして私というメンバーで、より良い研究環境を利用者へ提供するために日々尽力しております。私は施設の運營業務のほかに実験動物技術指導員（日本実験動物協会認定）という立場を活かし、動物実験技術の相談や実験動物技術者をめざす学生の指導を中心的におこなっております。また当施設（生物資源分野）には現在14名の学生（博士課程1名、修士過程7名、学士課程6名）が配属されており、我々3名の各教員の専門分野に関連した研究課題に取り組んでくれています。当施設が有する最大の特徴は、何と言っても系統維持されている多種多様な野生由来齧歯類にあります（写

真1）。現在ではアカネズミ属2種、ハムスター類6種、ウスイロアレチネズミ、コットンラット、ミラルディア、マストミスなど約20種が生体として繁殖維持されており、他の国内施設にはない貴重なバイオリソースとして系統保存及び他機関へと分与されております。

さて私は、と言いますと、「兄妹関係が哺乳類の休眠現象に及ぼす影響」という研究課題について、マウスを使ったアプローチを試みております。休眠というのは、低温や飢餓などに対して動物が代謝活動や体温、心拍数、呼吸数などを大幅に減少させる適応戦略で、体温維持に要する膨大なエネルギー消費を最小限に留める役割をもつといわれています[6]。特定の誘発条件さえ揃っていれば、実験動物であるマウス[2]やハムスター類、スナネズミ、スunksなども休眠することが分かっています[6]。近年では、休眠中にみられる生命活動の抑制が薬剤反応性や細胞の代謝回転を変化させることから、研究目的によっては動物実験の交絡因子となる可能性が指摘されています[5]。マウスの場合、実験などの過程で絶食や制限給餌をさせると、その数時間後から日内休眠を開始することが知られています[2]。しかしながら同じ誘発条件に曝露したからといって、必ずしも全ての個体が休眠するわけではありません[1]。飢餓という命の懸かった状況で、（おそらく）生存に有利な適応戦略である休眠の応答にどうして差が生じるのだろうか、と普段であれば「個体差」で片付けられる程度のことに、ふと疑問を感じたのが研究の始まりでした。色々となりましたが、結果としてマウスの休眠応答が同腹兄妹のなかで異なること、更にはその違いが胎仔期または乳仔期に生じる「兄妹内の競争」に起因する可能性を提示することができました[4]。つまり同種集団内で生じる休眠応答の個体差は「兄妹」という関係に紐付けられた、ある種の規則性をもった現象なのだと推測できます。これまで漠然とした疑問でしかなかった「個体差」という現象が、何か意味をもっているのかもしれないという可能性に行き着き、このとき非常に興奮したことを今でも覚えています。近年、こうした哺乳類特有の母仔・兄妹関係が成熟後の動物に長期的な影響を及ぼす例は、体サイズや血液性状、行動心理をはじめ様々な



写真 1. 宮崎大学動物実験施設で系統維持している動物の例

表現型で明らかにされつつあります [3]。今後もこうした表現型との相互関係を整理しながら、より発展的な研究に取り組んでいきたいと考えております。

我ながら本当に面白い研究ができたなあ、と自画自賛しておりますが、実はデータの獲得に至るまでの過程には様々な失敗や試行錯誤がありました。この研究では各個体の成育履歴を追跡するために、出産直後から1頭1頭を確実に個体識別していかなければなりません。皆さんも良くご存知とは思いますが、生後間もないマウスは弱々しく、毛も生えていなければ皆同じ顔。さてどうやって個体識別したものかと思案しながらも、とりあえずペン型のアニマルマーカーで2,3日くらいは大丈夫だろうと鷹を括っていました。しかし予想は見事に外れ、翌日には母親がそれはもう綺麗に舐めとってしまいました。よく目を凝らせば何とか見分けられたのですが、塗り直しても塗り直しても結局は母親とのイタチごっこが続くだけで、識別不能も続き、全くもってスマートではない。と、序盤も序盤に大敗北を喫してしまいました。しかしある日、居室で動画を観ていた先輩に「これ、良いんじゃない?」と近くに呼ばれ、またアイドルの話かよ、と内心思っていました(先輩、ごめんなさい)。ただ先輩は私が思っていたよりも少しだけ真面目で、実際にはアイドルのほっぺに貼られたタトゥーシールが使えるのではないかというアドバイスだったようです。これがまた大成功で、どういうわけか母親も無理に剥がすことはありませんでした。やはり困った時に先輩は頼りになるなあ、と現在もタトゥーシールを使うたびに

感謝しております。このマウス新生仔の個体識別法の確立が研究における最大の壁だったように思います。とはいえ、その後も産仔が原因不明の死を遂げる、神経質な母親が食殺をするなどの事態に実験を中断せざるを得ないこともありました。「実験は自分が思ったようには進まない」、そして「課題解決のきっかけは意外と身近にあるのかもしれない(灯台下暗し)」という教訓を実感した非常に良い経験だったと思います。あの時は、もうこんな大変な研究は二度としない!と心に誓ったはずなのですが、人間少し上手くいくと現金なもので、後から後から止め処なく疑問が湧いてきて、結局のところ現在も兄妹間の競争をメインに研究を続けております。これが研究というものの持つ魅力(魔力)なのかもしれません。

実はこの試行錯誤の過程で少し面白い発見をしました。マウス新生仔を個体識別する際に雌雄判別もおこなっていたのですが、C57BL/6系統など代表的な有色系統の新生仔では「オスの肛門周囲が黒い」のです(写真2, ▲)。教科書などには記載がなかったのですが、メラニン色素の沈着ではないかと話しているところでした。新生仔の個体識別に役立ちそうなので時間があるときに調べてみようと思っているのですが、もう知っているよ、という方がもしいらっしゃいましたら、今度の学会期間中にこっそり教えてください。

さて、いかがだったでしょうか? 他人の苦労話ほど面倒なものはない、とは世の理なのかもしれませんが、こと研究に関しては、これが当てはまらないようにしております。我々研究者にとって、論文

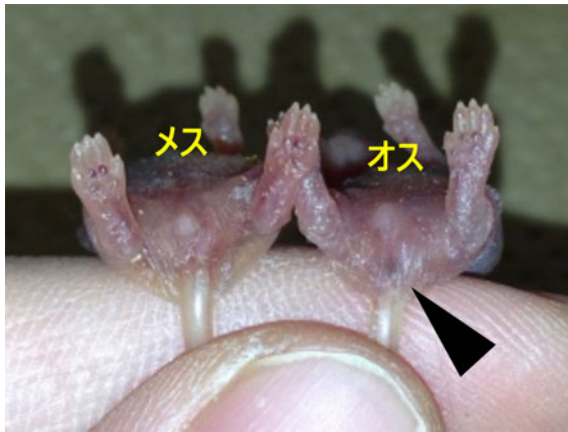


写真 2. 雄マウス新生仔の肛門部にみられる黒い模様
(▲, C57BL/6J 系統)

の紙面だけでは推し量ることのできない失敗や苦勞、試行錯誤の足跡こそが、研究に懸ける熱い想い、そして情熱の証なのではないかと思います。とはいえ、私などはまだまだ苦勞も経験も浅い若輩者ですので、是非とも皆様様の経験談を拝聴し、研究の、そして人生の糧にさせていただける機会があればと思っております。最後になりましたが、このような貴重な機会をいただきました広報・情報公開検討委員会の山田久陽委員長ならびに学会関係者の皆様に感謝を申し上げます。

参考文献

1. Dikic, D., Heldmaier, G. and Meyer, C.W. (2008). Induced torpor in different strains of laboratory mice. In *Hypometabolism in Animals: Hibernation, Torpor, and Cryobiology* (ed. B.G. Lovegrove and A.E. McKechnie), pp. 223–230. Pietermaritzburg, KwaZulu-Natal, South Africa: University of KwaZulu-Natal.
2. Hudson, J.W. and Scott, I.M. (1979) Daily torpor in the laboratory mouse, *Mus musculus* var. albino. *Physiol. Zool.*, 52, 205–218.
3. Hudson, R. and Trillmich, F. (2008). Sibling competition and cooperation in mammals: challenges, developments and prospects. *Behav. Ecol. Sociobiol.*, 62, 299–307.
4. Kato, G.A., Sakamoto, S.H., Eto, T., Okubo, Y., Shinohara, A., Morita, T. and Koshimoto, C. (2018) Individual differences in torpor expression in adult mice are related to relative birth weight. *J. Exp. Biol.*, jeb-171983.
5. Lo Martire, V., Valli, A., Bingaman, M.J., Zoccoli, G., Silvani, A. and Swoap, S.J. (2018) Changes in blood glucose as a function of body temperature in laboratory mice: implications for daily torpor. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 315, E662–E670.
6. Ruf, T. and Geiser, F. (2015) Daily torpor and hibernation in birds and mammals. *Biol. Rev.*, 90, 891–926.

Experimental Animals

— 和 文 要 約 —

Vol. 69, No. 3 July 2020

総説

糖転移酵素欠損マウスから学んだ糖鎖の多様な生物学的機能について 261–268

浅野雅秀

京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設

糖鎖は様々なタンパク質や脂質に結合してそれらの機能を修飾している。複雑な構造を持つ糖鎖は多様な生物学的機能を持っており、タンパク質の立体構造や輸送、安定性を制御しているだけでなく、細胞と細胞や細胞と基質の相互作用にも関与している。このような機能的な糖鎖構造は「グライココード」と呼ばれている。糖鎖は一つの細胞の中で、糖転移酵素、糖分解酵素、糖ヌクレオチド、そしてタンパク質や脂質の基質が関与した複雑な反応を介して形成される。糖鎖の機能を解明するために、私は同僚とともにガラクトース転移酵素遺伝子ファミリーのノックアウトマウスを作製し、それらの解析を行った。本総説では、他の研究者らによる関連した研究を紹介しながら、私たちが行ったガラクトース転移酵素遺伝子ファミリーについての研究を紹介する。2019年に日本実験動物学会より私に授与された安東・田嶋賞の受賞講演の内容に基づいた総説である。

原著

Effect of combined extracts of aged garlic, ginger, and chili peppers on cognitive performance and brain antioxidant markers in A β -induced rats 269–278

Wanassanun PANNANGRONG^{1,2)}, Jariya Umka WELBAT^{1–3)},
Amnard CHAICHUN¹⁾ and Bungorn SRIPANIDKULCHAI²⁾

¹⁾Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, 123 Moo 16 Mittraphap Road, Nai-Muang, Muang District, Khon Kaen 40002, Thailand, ²⁾Center for Research and Development of Herbal Health Products, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, 123 Moo 16 Mittraphap Road, Nai-Muang, Muang District, Khon Kaen 40002, Thailand, ³⁾Neuroscience Research and Development Group, Khon Kaen University, 123 Moo 16 Mittraphap Road, Nai-Muang, Muang District, Khon Kaen 40002, Thailand

A combination of aged garlic, ginger, and chili peppers extracts (AGC) was studied by high-performance liquid chromatography, 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, and ferric-reducing antioxidant assays, and oxidative stress markers were analyzed in A β 1-42-induced rats. The AGC was orally administered to Wistar rats at doses of 125, 250, and 500 mg/kg body weight (AGC125, AGC250, AGC500, respectively) for 64 days. At day 56, A β 1-42 was injected via both sides of the lateral ventricles. The effects of the AGC on spatial and recognition memory were examined using a Morris water maze and novel object recognition tasks. Rats induced with A β 1-42 exhibited obvious cognitive deficits, as demonstrated by their increased escape latency time (ET) and decreased retention time (RT) and percentage of discriminative index (DI). When compared with the control group, all AGC-

treated rats showed significantly shorter ETs and higher DIs during the 5-min delay testing phase. Rats treated with AGC250 also had significantly longer RTs. Administration of A β 1-42 significantly increased malondialdehyde (MDA) levels and decreased superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) levels in the rat brain homogenate. Pretreatment with the AGC caused significant increases in SOD, GPx, and CAT activities, as well as a significant decrease in MDA in the rat brain homogenates after A β -induced neurotoxicity. Our results suggested that an AGC may ameliorate cognitive dysfunction in A β -treated rats due to its role in the upregulation of SOD, GPx, and CAT.

ロングリードシーケンス法を用いた遺伝子導入マウスの 外来遺伝子挿入形式の解析279-286

鈴木 治・小浦美奈子・山田-内尾こずえ・佐々木光穂

医薬基盤・健康・栄養研究所疾患モデル小動物研究室

導入遺伝子の発現は挿入形式やゲノム内挿入位置に影響されるため、導入遺伝子の挿入形式の特定は遺伝子導入動物の解析に重要である。以前、ゲノムウォーキング法による導入遺伝子のゲノム内位置の特定や挿入形式の分析例を報告した。しかし、この方法では読み取り長の制限により、導入遺伝子のコピー数や導入遺伝子の挿入で生じるゲノムの大きな構造変化を決定できなかった。本研究では、この長さ制限を克服するため、ロングリードシーケンサー (MinION, Oxford Nanopore Technologies) による解析を試みた。MinIONを用いて遺伝子導入マウス (4C30系) のゲノムDNA由来フラグメント922,210個の配列を決定した。その中からローカルBLAST検索により、導入遺伝子を含む21,457 bpのフラグメントを検出した。ヌクレオチドドットプロット解析により、導入遺伝子はほぼ全長 (3,508 bpのうち15 ~ 3,508番目) と一部分 (4 ~ 660番目) がタンデムに連結してゲノムに挿入されたことが明らかとなった。C57BL/6NゲノムデータベースでのBLAST検索により、挿入位置である*Sgcd*遺伝子のイントロンに9,388 bpのゲノム欠失が見られたことから、導入遺伝子の挿入時に大きなゲノム変異が発生しうることが確認できた。ロングリードシーケンサーは、導入遺伝子挿入形式の分析に役立つツールである。

Dre-rox組換え系を利用した、*Rosa26*遺伝子座位における *Thy1* プロモーター活性の検証287-294

田村沙亜希¹⁾・安岡有紀子²⁾・三浦浩美^{1,3)}・高橋 剛^{1,4)}・佐藤正宏⁵⁾・大塚正人^{1,3,6)}

¹⁾東海大学医学部基礎医学系, ²⁾北里大学医学部生理学, ³⁾東海大学マトリックス医学生物学センター, ⁴⁾東京農業大学大学院生物産業学研究科生物生産学専攻, ⁵⁾鹿児島大学医用ミニブタ先端医療開発研究センター遺伝子発現制御分野, ⁶⁾東海大学総合医学研究所

独自のトランスジェニック (Tg) マウス作製法 (PITT法) は、顕微注入法を介して*Rosa26*座位に1コピーの目的遺伝子を挿入可能な手法である。これまでPITT法は、全身性の遺伝子発現を目的としたTgマウス作製に応用する場合が多く、組織特異的発現への応用例は殆どなかった。また、*Rosa26*領域上での組織特異的プロモーター活性についてもあまり知られていない。今回、脳神経系での遺伝子発現を目的として使用される*Thy1*プロモーターに着目し、*Rosa26*座位におけるその活性と、得られた各Tg系統間における目的遺伝子発現の再現性を調べた。PITT法を応用して得られた3系統の*Thy1-Dre* Tgファウンダーマウスのそれぞれを、*Dre*レポーターマウスと交配してダブルTgマウスを作製し、そのレポーター遺伝子発現を解析した。その結果、3系統全てにおいて小脳の全てのプルキンエ細胞でレポーター遺伝子の発現が確認された。さらに、他の各種臓器においてもレポーター遺伝子の発現が認められたが、それらは全てモザイク状であった。これらの発現パターンは、過去に報告された*Thy1*プロモーターTgマウ

スの遺伝子発現と極めて類似していた。以上の結果から、*Rosa26*座位は組織特異的プロモーターにも利用可能であること、また、PITT法で作製されたTgマウスにおける遺伝子発現の再現性は極めて高いことが示唆された。

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) の右心房と心房中隔の 形態学的特徴としての環状の稜の存在と冠状静脈洞口の位置 295-305

鈴木源晟^{1,2)}・尾形雅君³⁾・村田祐造^{2,4)}・鈴木さつき⁵⁾

¹⁾筑波大学大学院生命環境科学研究科, ²⁾佐賀大学医学部生体構造機能学講座,

³⁾東北医科薬科大学医学部解剖学, ⁴⁾国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科,

⁵⁾日本歯科大学生命歯学部共同利用研究センター

実験動物としてコモンマーモセットを有効に利用するためには、この動物の臓器の正常な特性と形態学的なデータを確立することが重要である。コモンマーモセットの心臓の肉眼的形態はヒトの心臓と類似していると報告されている。しかし、右心房と心房中隔に関する詳細な情報は殆どない。本研究はこの領域の形態学的特徴を解明することを目的とした。9～65ヵ月齢の、雄3匹と雌10匹のコモンマーモセットから得た心臓標本を用い評価を行った。心臓標本のうち10個を様々な方向から切開し、実体顕微鏡下で右心房内部の形態を観察した。また、残りの3個の標本から薄層切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン、エラスチカ・ワンギーソンおよびPAS染色を施して組織像を観察した。結果として、コモンマーモセットの右心房と心房中隔に、これまでに報告のない、ヒトには存在しない環状の稜の存在を認めた。また、冠状静脈洞口の位置がヒトとコモンマーモセットでは異なることを認めた。それを踏まえ、コモンマーモセットの心臓における環状の稜の存在位置を模式図に示した。コモンマーモセットの右心房では、この環状の稜が、上大静脈口、下大静脈口および冠状静脈洞口の弁として機能している可能性がある。ヒトのモデル動物として実験にコモンマーモセットを利用する場合には、ヒトとの形態学的な相違を考慮する必要がある。

Cre/loxPによる遺伝子組換えの前後で弱い赤色蛍光から強い緑色蛍光を 発するようになるトランスジェニックモデルマウス 306-318

赤井良子¹⁾・斉藤美知子²⁾・河野憲二³⁾・岩脇隆夫¹⁾

¹⁾金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域細胞医学研究分野,

²⁾京都薬科大学バイオサイエンス研究センター, ³⁾奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構

Cre/loxPシステムはマウスを用いて分子の生体機能を研究するのに欠かせない遺伝子組換え技術となっている。それゆえにCre/loxPシステムに依存した遺伝子組換えを検出するためのレポーターマウスは高い需要があり、今日までに幾つかのモデルが開発されている。本研究において私たちは新たなレポーターマウス(CREIマウス)を取得することができたので是非とも報告したい。CREIマウスはloxP-DsRed1-loxP-VenusをCAGプロモーターの制御下に置いたトランスジーンが導入されているトランスジェニックマウスであり、同じ遺伝子が導入されたNIH3T3細胞ではCreによる遺伝子組換えの前後で強い赤色蛍光から強い緑色蛍光を発するようになる。しかしCREIマウスはその前後で「弱い」赤色蛍光から強い緑色蛍光を発するようになる特性を示した。一般にVenusやDsRed1から発せられる蛍光シグナルにはそれぞれ赤色や緑色の蛍光成分も含まれるため、強い赤色蛍光を発するマウスモデルの場合だと偽のシグナルとCre依存的シグナルを混同しやすくなるかもしれない。しかし私たちが偶然に得たCREIマウスを用いれば、そのようなシグナルの判断ミスに関する心配は軽減され、Cre活性の検出に関する信頼性は向上すると思われる。

雄マウス超音波発声の音響特性が雌マウス超音波発声選好に与える影響は
C57BL/6系統とBALB/c系統で異なる 319–325

野元謙作¹⁾・橋口明子¹⁾・浅場明莉¹⁾・小坂田拓哉^{2, 3)}・加藤雅裕⁴⁾・
越田信義⁵⁾・茂木一孝¹⁾・菊水健史¹⁾

¹⁾麻布大学獣医学部伴侶動物学研究室, ²⁾東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻,
³⁾ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト, ⁴⁾加藤建築環境研究所, ⁵⁾東京農工大学大学院

雄マウスは雌マウスおよびその尿に対して超音波発声を呈する。雄マウスの超音波発声は雌マウスを近くに惹きつけ、その生殖機能を上げることが示されており、求愛歌と考えられてきた。先行研究により、雌マウスは自分とは違う系統の雄マウスの超音波発声を好むという異型交配をすることが分かっていたが、雌マウスがどのような音響特性を手がかりとしているのかは分かっていた。これを検証するため、我々はC57BL/6系統とBALB/c系統の雌マウスを対象に、録音された超音波発声を用いたスリーチャンバーテストを施行した。ピーク周波数とシラブル構造の影響を分離するため、デジタル処理によりピーク周波数を操作した超音波発声とオリジナルの超音波発声を使用した。雌マウスは自分の系統の雄マウスの超音波発声と異なる超音波発声を選好した。さらにC57BL/6系統はシラブル構造とピーク周波数、BALB/c系統はシラブル構造の変化の影響を受けやすかった。これらの結果から、ピーク周波数とシラブル構造という音響特性がメスマウスの超音波発声選好に与える影響には系統差があることが示された。

High fat diet induced obesity model using four strains of mice:
Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR 326–335

Jinglei LI, Haishan WU, Yuting LIU and Liu YANG

School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei, Anhui 230009,
PR China

High fat diet (HFD) treated mouse is widely used as experimental animal model for hyperlipidemia and hyperglycemia study. Many factors contribute to establish animal model that meant to simulate high fat and glucose diet induced phenotypes. In the present study, four strains of experiment mouse treated by HFD were used to explore the impact of mouse strain on lipid profile, glucose level, and major inflammation cytokines. HFD fed Kunming and ICR mouse gained significantly higher body weight than control which was not shown by C57BL/6 and BALB/c mouse. All four strains fed by HFD has heavier liver and adipose tissue than control ones. Obvious fat droplets and enlarged adipose cells were observed in obese mouse of four strains. Additionally, obese mouse showed typical response to glucose and insulin load in OGTT and ITT. Serum TC, LDL-c, and TC/HDL-c ratio, but not TG, increased in all four strains. Major inflammatory cytokines and insulin level showed little changes in obese mouse as well ($P<0.05$) The present study could provide basic information for diet induced obesity developed by four commonly used experimental mouse strains.

広範囲年齢層のカニクイザルにおける心エコー図評価 336–344

中山駿矢^{1, 2)}・鯉江 洋¹⁾・白 仲玉^{1, 2)}・伊藤一藤城康世^{1, 2)}・
金山喜一¹⁾・山海 直²⁾・保富康宏^{2, 3)}・揚山直英²⁾

¹⁾日本大学生物資源科学部獣医学科獣医生理学研究室,

²⁾国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医学研究センター,

³⁾三重大学大学院 医学系研究科病態解明医学講座免疫制御分野

心エコー図検査は様々な心疾患の診断に有用な検査法である。非ヒト霊長類を用いた循環器病態研究は近年その重要性を増しているが、一方で非ヒト霊長類における心エコー図検査の基準的報告は少ない。本研究は大規模集団における幅広い年齢層の健康なカニクイザル 247

頭（メス135頭、オス112頭）をもとに心エコー図評価のための基準を検討した初の報告である。すべての動物は塩酸ケタミン不動下にて心エコー図検査、血圧検査、心電図検査、胸部レントゲン撮影を実施した。心エコー図評価は心臓の構造、機能および弁部の流速を測定した。心臓ペプチドホルモンの測定も行った。その結果、心臓の構造は体重に正の相関を示して増大が認められ、年齢の増加とも相関が認められたが、性成熟後には一定となった。心拍出量も同様に成長に伴った増加が認められたが、左室駆出率や左室内径短縮率は成長および体重の増加に相関しなかった。また、弁部流速の多くは体重および成長に相関を認めず、左室の拡張に由来する左室拡張早期流入血流速（E波）は年齢に負の相関を示した。これらの結果はヒトの小児および成人で報告されている結果と近似しており、カニクイザルがヒトの循環器系の評価モデルとして有用である可能性を示唆した。本研究で得られた結果は実験用サル類における心機能評価および疾患ザルの早期診断に有用と考えられる。

マウスを用いたオキシトシン誘発性射乳反応の生理学的、薬理学的評価 345–453

上川昭博・瀬子純平

帯広畜産大学獣医学研究部門基礎獣医学分野機能学系

下垂体後葉ホルモンのオキシトシン（OT）は乳腺腺房周囲の筋上皮細胞を収縮させ、腺房内に蓄積された乳汁を乳頭直下の導管へ集積させることで射乳を引き起こす。乳腺における射乳メカニズムの解明を進めるために、射乳反応を定量的に計測できるマウスを用いた *in vivo* 実験系を確立した。麻酔下の泌乳期メスマウスの乳頭直下導管にカニユーレを挿入し、OT投与後にカニユーレから吸引されてくる乳量を経時的に計測した。腹腔内にOT（150 mU）を投与すると射乳速度の増減を繰り返しながら、約10分間射乳が持続した。一方、静脈内へOT（1.5 mU）を繰り返し投与すると、投与に合わせて一過性の射乳反応を繰り返した。各刺激前の蓄積乳量に対する射乳量の比（射乳比率）は、蓄積乳量による影響を受けないため、射乳反応の強度を示す指標として有用であった。そこで、泌乳18日目のマウスを用いてOT投与量と射乳比率の関係性を解析したところ、シグモイド型の用量反応曲線となりOT感受性を示すED₅₀値はおおよそ2.69 mUと算出された。さらにこの用量反応曲線を利用して、既存のOT受容体アゴニストである（Thr⁴, Gly⁷）Oxytocin, WAY267464の比活性をおおよそ976, 6.87 U/mgと算出した。以上のように、本実験系はオキシトシン誘発性射乳反応の生理学的、薬理学的研究に利用できる。

Therapeutic effects of Co-Venenum Bufonis Oral Liquid on radiation-induced esophagitis in rats..... 354–362

Yang LI¹⁾, Jiamao LIN²⁾, Jun XIAO²⁾, Zhenxiang LI²⁾, Jin-song CHEN³⁾,
Ling WEI¹⁾ and Xingwu WANG¹⁾

¹⁾Shandong Provincial Key Laboratory of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, No. 440 Jiyan Road, Jinan, Shandong 250017, P.R.China, ²⁾Department of internal Medicine-Oncology, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, No. 440 Jiyan Road, Jinan 250017, Shandong 250017, P.R.China, ³⁾Shanxi C&Y Pharmaceutical Group Co., Ltd, No. 53 Hubin Street, Economic and Technological Development Zone, Datong, Shanxi 037010, P.R.China

To investigate the effects of Co-Venenum Bufonis Oral Liquid (cVBOL) on radiation-induced esophagitis in rats. Irradiation (30 Gy) with X-RAD 225 x-ray was applied to induce esophagitis in 64 Wistar rats and treated by different methods. The body weight of rats either in RT group, cVBOL+RT, or EM+RT group was significantly decreased when compared with that in normal group ($P<0.0001$). After irradiation, histopathological studies, immunohistochemistry, and MRI scanning on esophagus

were performed. Serum TNF- α , IL-6 and IL-10 were also determined by ELISA at 7, 14, 21 and 28 days after radiation treatment. The results demonstrated that radiation caused esophageal injury and thickening of esophageal tissue layers. The esophageal tissues after radiation treatment showed typical pathological changes of esophagitis. Radiation also caused esophagus edema. Treatment of cVBOL reduced the severity of histological esophageal lesion, decreased the expression of bFGF and TGF- β 1, and lowered serum levels of inflammatory cytokines including TNF- α , IL-6 and IL-10 over 28 days after radiation treatment. In conclusion, cVBOL treatment is effective to prevent radiation induced esophagitis and reduces radiation induced esophagitis may be mediated through its anti-inflammatory effects.

Schisandrin ameliorates cognitive deficits, endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in streptozotocin (STZ)-induced Alzheimer's disease rats 363–373

Lin SONG¹⁾, Zhongyuan PIAO²⁾, Lifen YAO³⁾, Limei ZHANG⁴⁾ and Yichan LU⁵⁾

¹⁾School of Life Sciences, Huizhou University, 46 Yanda Avenue, Huizhou, Guangdong 516007, P.R. China, ²⁾Department of Neurology, Huizhou Third People's Hospital, Huizhou Hospital of Guangzhou Medical University, 1 Xuebei Street, Huizhou, Guangdong 516002, P.R. China, ³⁾Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Harbin, Heilongjiang 150001, P.R. China

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Huizhou Third People's Hospital, Huizhou Hospital of Guangzhou Medical University, 1 Xuebei Street, Huizhou, Guangdong 516002, P.R. China

⁵⁾Department of Chinese Medicine, Dalian Maternity and Child Health Care Hospital, 321 Jiefang Road, Dalian, Liaoning 116033, People's Republic of China

Schisandrin, an active component extracted from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill has been reported to alleviate the cognitive impairment in neurodegenerative disorder like Alzheimer's disease (AD). However, the mechanism by which schisandrin regulates the cognitive decline is still unclear. In our study, intracerebroventricular injection of streptozotocin (STZ) was employed to establish AD model in male Wistar rats, and indicated dose of schisandrin was further administered. The Morris water maze test was performed to evaluate the ability of learning and memory in rats with schisandrin treatment. The results indicated that schisandrin improved the capacity of cognition in STZ-induced rats. The contents of pro-inflammatory cytokines in brain tissue were determined by ELISA, and the expressions of these cytokines were assessed by western-blot and immunohistochemistry. The results showed that treatment of schisandrin significantly reduced the production of inflammation mediators including tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6. Further study suggested a remarkable decrease in the expressions of ER stress maker proteins like C/EBP-homologous protein, glucose-regulated protein 78 and cleaved caspase-12 in the presence of schisandrin, meanwhile the up-regulation of sirtuin 1 (SIRT1) was also observed in the same group. Additionally, the results of western-blot and EMSA demonstrated that schisandrin inhibited NF- κ B signaling in the brain of STZ-induced rats. In conclusion, schisandrin ameliorated STZ-induced cognitive dysfunction, ER stress and neuroinflammation which may be associated with up-regulation of SIRT1. Our study provides novel mechanisms for the neuroprotective effect of schisandrin in AD treatment.

維持会員（五十音順）（91社）

（令和2年7月6日現在）

会 員 名	〒	住 所
(株) IHI	135-8710	東京都江東区豊洲3-1-1
(株) アイセイ	594-1151	大阪府和泉市唐国町1-6-1
(株) アイテクノ	391-0004	長野県茅野市城山10-10
旭化成ファーマ(株)	410-2321	静岡県伊豆の国市三福632-1
味の素(株)	210-8681	神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1
あすか製薬(株)	213-8522	神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1
アステラス製薬(株)	305-8585	茨城県つくば市御幸が丘21
(株) アドスリー	164-0003	東京都中野区東中野4-27-37
(株) アニマルケア	160-0022	東京都新宿区新宿5-18-14 新宿北西ビル7F
(株) アニメック	183-0031	東京都府中市西府町3-17-4
EPトレーディング(株)	162-0825	東京都新宿区神楽坂4-8
(株) イナリサーチ	399-4501	長野県伊那市西箕輪2148-188
エーザイ(株)	300-2635	茨城県つくば市東光台5-1-3
(株) LSIメディエンス	314-0255	茨城県神栖市砂山14-1
(株) 大塚製薬工場	772-8601	徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
小野薬品工業(株)	618-8585	大阪府三島郡島本町桜井3-1-1
小原医科産業(株)	165-0022	東京都中野区江古田4-28-16
オリエンタル酵母工業(株)	174-8505	東京都板橋区小豆沢3-6-10
花王(株)	321-3497	栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606
科研製薬(株)	426-8646	静岡県藤枝市源助301
鹿島建設(株)	107-8348	東京都港区赤坂6-5-11
北山ラベス(株)	396-0025	長野県伊那市荒井3052-1
キッセイ薬品工業(株)	399-8304	長野県安曇野市穂高柏原4365-1
九動(株)	841-0075	佐賀県鳥栖市立石町惣楽883-1
共立製薬(株)	300-1252	茨城県つくば市高見原2-9-22
協和キリン(株) 富士リサーチパーク	411-0943	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
(有) 葛生運送	287-0224	千葉県成田市新田280-1
クミアイ化学工業(株)	439-0031	静岡県菊川市加茂3360
(株) クレハ	169-8503	東京都新宿区百人町3-26-2
(株) ケー・エー・シー	604-8423	京都府京都市中京区西ノ京西月光町40
KMバイオロジクス(株)	869-1298	熊本県菊池市旭志川辺1314-1
興和(株)	189-0022	東京都東村山市野口町2-17-43
三協ラボサービス(株)	132-0023	東京都江戸川区西一之江2-13-16
参天製薬(株)	630-0101	奈良県生駒市高山町8916-16
(株) 三和化学研究所	511-0406	三重県いなべ市北勢町塩崎363
(株) ジュー・エー・シー	153-0043	東京都目黒区東山1-2-7 第44興和ビル3階
シオノゲテクノアドバンスリサーチ(株)	520-3423	滋賀県甲賀市甲賀町五反田1405
(公財) 実験動物中央研究所	210-0821	神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-12
清水建設(株)	104-0031	東京都中央区京橋2-16-1 8階
昭和セラミックス(株)	486-0934	愛知県春日井市長塚町1-1-9
(有) 新東洋製作所	334-0073	埼玉県川口市赤井2-13-22

会 員 名	〒	住 所
(株) 新日本科学安全性研究所	891-1394	鹿児島県鹿児島市宮之浦町 2438 番地
住友化学 (株)	554-8558	大阪府大阪市此花区春日出中 3-1-98
(株) 精研	542-0081	大阪府大阪市中央区南船場 2-1-3
清和産業 (株)	132-0033	東京都江戸川区東小松川 4-57-7
ゼリア新薬工業 (株)	360-0111	埼玉県熊谷市押切字沼上 2512-1
全国農業協同組合連合会飼料畜産中央研究所	300-4204	茨城県つくば市作谷 1708-2
第一三共 (株)	134-8630	東京都江戸川区北葛西 1-16-13
大正製薬 (株)	331-9530	埼玉県さいたま市北区吉野町 1-403
ダイダシ (株)	102-8175	東京都千代田区富士見 2-15-10
武田薬品工業 (株)	251-0012	神奈川県藤沢市村岡東二丁目 26 番地 1
田辺三菱製薬 (株)	227-0033	神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1000 番地
(株) 中外医科学研究所	247-8530	神奈川県鎌倉市梶原 200
中外製薬 (株)	412-8513	静岡県御殿場市駒門 1-135
千代田テクノエース (株)	221-0022	神奈川県横浜市神奈川区守屋町 3-13
(株) ツムラ	300-1192	茨城県稲敷郡阿見町吉原 3586
帝人ファーマ (株)	191-8512	東京都日野市旭が丘 4-3-2
(一財) 動物繁殖研究所	300-0134	茨城県茨城県かすみがうら市深谷 1103
東洋熱工業 (株)	104-0031	東京都中央区京橋 2-5-12 東熱ビル
トーアエイヨー (株)	960-0280	福島県福島市飯坂町湯野字田中 1
トキワ科学器械 (株)	110-0005	東京都台東区上野 5-11-1
(株) 夏目製作所	113-8551	東京都文京区湯島 2-18-6
(株) 日本医科学動物資材研究所	179-0074	東京都練馬区春日町 4-32-25
(合) 日本医学広告社	102-0071	東京都千代田区富士見 2-12-8
日本エスエルシー (株)	431-1103	静岡県浜松市湖東町 3371-8
日本化薬 (株)	115-8588	東京都北区志茂 3-31-12
日本クレア (株)	153-8533	東京都目黒区東山 1-2-7
日本実験動物器材協議会	153-8533	東京都目黒区東山 1-2-7 日本クレア (株) 内
(公社) 日本実験動物協会	101-0051	東京都千代田区神田神保町 3-2-5 九段ロイヤルビル 502 号室
日本実験動物協同組合	101-0032	東京都千代田区岩本町 2-8-10 神田永谷マンション 602
日本新薬 (株)	601-8550	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
(一財) 日本生物科学研究所	198-0024	東京都青梅市新町 9-2221-1
日本たばこ産業 (株)	569-1125	大阪府高槻市紫町 1-1
日本たばこ産業 (株) たばこ中央研究所	227-8512	神奈川県横浜市青葉区梅が丘 6-2
日本チャールスリバー (株)	222-0033	神奈川県横浜市港北区新横浜 3-17-6
日本農産工業 (株)	300-2615	茨城県つくば市田倉 5246
日本農薬 (株) 総合研究所	586-0094	大阪府河内長野市小山田町 345 番地
(株) ハクバテック・ライフサイエンス・ソリューションズ	180-0002	武蔵野市吉祥寺東町 2-38-2
バニーグループ 日本事務所	370-0074	群馬県高崎市下小島町 290-1
ハムリー (株)	306-0101	茨城県古河市尾崎 2638-2
(一財) 阪大微生物病研究会	565-0871	大阪府吹田市山田丘 3-1 大阪大学内
フィード・ワン (株)	314-0103	茨城県神栖市東深芝 4-2
(株) ボゾリサーチセンター	412-0039	静岡県御殿場市竈 1284
三浦工業 (株)	108-0074	東京都港区高輪 2-15-35 三浦高輪ビル 2F
Meiji Seika ファルマ (株) 横浜研究所	222-8567	神奈川県横浜市港北区師岡町 760
持田製薬 (株)	412-8524	静岡県御殿場市神場字上ノ原 722

会 員 名	〒	住 所
(株) ヤクルト本社	186-8650	東京都国立市泉 5-11
八洲環境エンジニアリング (株)	116-0014	東京都荒川区東日暮里 3-11-17
ライオン (株)	256-0811	神奈川県小田原市田島 100
レッテンマイヤー・ジャパン (株)	101-0052	東京都千代田区神田小川町 3-26-8 野村不動産小川町ビル 3F
(株) レナテック	259-1114	神奈川県伊勢原市高森 4-19-15

(公社) 日本実験動物学会 会員の入会・退会・変更の申込みについて

会員の入会・退会・変更の申込みは下記の方法で受け付けております。

<https://www.jalas.jp/>

(公社) 日本実験動物学会ホームページより受け付け

[ご不明な点はこちらまで]

株式会社 アイベック

〒170-0002 東京都豊島区巣鴨1-24-12 アーバンポイント巣鴨4F

TEL 03-6822-9767 FAX 03-5978-4068

Email jalas@ipec-pub.co.jp

● 編集後記 ●

世界中が、新型コロナウイルス感染症の脅威に曝されており、国内におきましても規制緩和はされているものの治まる気配がありません。また、7月の初旬には、九州地方をはじめとして豪雨による甚大な被害が発生いたしました。九州にお住いの会員の皆様におかれましては、ご無事でしたでしょうか。研究施設の被害等はありませんでしたか。近年、想定外のリスクが発生するようです。既存の概念を捨てリスク管理のレベルを一段上げることも、今後、考えないといけないかもしれません。自然災害につきましては、これから台風のシーズンも到来することから、心配の種は尽きません。さて、本号では前理事長の浦野先生より「理事長退任にあたって」と言うご挨拶があり、次号に掲載予定の新理事長、三好先生にリレーされる予定です。本年度、残念ながら学会総会は開催できませんでしたが、大会長の塩谷先生より「幻の第67回日本実験動物学会総会を振り返って」と題しまして、関係各者へのたいへんご丁寧な感謝のお気持ちが述べられました。感染症のシリーズでは、「重度免疫不全動物などの易感染性動物の感染症」(実中研・林元先生)を寄稿いただきました。”研究室・施設便り”では、「京都大学大学院医学研究科実験動物学分野(附属動物実験施設)(浅野先生)、“維持会員便り”では、「日本クレア株式会社」(池田、西井先生)に原稿をお願いし、“会員便り”には3名の先生(東北大・原田先生、宮崎大・名倉(加藤)先生、中外製薬・金丸先生)に寄稿いただきました。後半の〇〇便りシリーズは、会員の皆様の積極的ご参加があって成り立つものです。どうか今後とも積極参加をお願い申し上げます。また、総説も受け付けておりますので、是非、会員の皆様に情報を提供いただき、実りある「実験動物ニュース」にしたいと思っておりますので、どうか引き続きよろしくお願いいたします。

【広報・情報公開検討委員会】

広告掲載一覧

日本クレア株式会社	実験動物等企業広告
北山ラベス株式会社	実験動物等企業広告
日本エスエルシー株式会社	飼料
日本エスエルシー株式会社	実験動物
株式会社 ケー・エー・シー	実験動物総合受託事業
わかもと製薬株式会社	感染症診断キット
清和産業株式会社	ウォッシングシステムズ
株式会社 夏目製作所	気管内噴霧スプレー
株式会社 アニメック	げっ歯類のエンリッチメント
ダイダン株式会社	実験動物飼育ラック
九動株式会社	マウス生殖工学試薬
ハムリー株式会社	実験動物等企業広告



私たち日本クレアは、生命のあらゆる可能性を追求し発展させる基盤として、動物実験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。

新しい発見を変わらない品質で

マウス・ラット

● Closed Colony

- マウス** Jcl:ICR
ラット Jcl:SD, Jcl:Wistar
BrlHan:WIST@Jcl(GALAS)

● MCH (Multi Cross Hybrid)

- マウス** MCH(ICR)/Jcl

● Inbred

- マウス** C3H/HeNjcl, C3H/HeJcl^{※1}
C57BL/6Njcl, C57BL/6Jcl^{※1}
BALB/cAjcl, BALB/cByJcl^{※1}
FVB/Njcl, DBA/2Jcl^{※1}, 129^{+/ter}/SvJcl
ラット F344/Jcl

● 疾患モデル

免疫不全モデル

- マウス** BALB/cAjcl-nu
C.B-17/Icr-scld Jcl
NOD/Shijic-scld Jcl
ALY^{tg}/NscJcl-aly^{tg2}
ラット F344/Njcl-rnu

1型糖尿病モデル

- マウス** NOD/Shijcl

2型糖尿病モデル

- マウス** KK/Tajcl, KK-A^{tg}/Tajcl
BKS.Cg-m+/+Lepr^{db}/Jcl^{※1}
ラット GK/Jcl, SDT/Jcl, SDT fatty/Jcl

アスコルビン酸合成能欠如モデル

- ラット** ODS/Shijcl-od

● 疾患モデル

網膜変性疾患モデル

- ラット** RCS/Jcl-rdy

関節リウマチモデル

- マウス** SKG/Jcl

外用保湿剤・外用殺菌消毒薬効果検証モデル

- マウス** NOA/Jcl^{※2}

● 遺伝子改変動物

短期発ガン性試験モデル

- マウス** CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic

乳腺がん高感受性モデルラット

- ラット** Hras128/Jcl^{※3}

脾がん高感受性短期発がんモデルラット

- ラット** Kras301/Jcl^{※3}

生体恒常性維持機構解析モデル

- マウス** α-Klotho KO/Jcl^{※2}

マウス klotho/Jcl^{※3}

アレルギーモデル

- マウス** OVA-IgE/Jcl (卵アレルギー)^{※2}
TNF-IgE/Jcl (化学物質アレルギー)^{※2}

● Hybrid

- マウス** B6C3F1/Jcl, B6D2F1/Jcl

● Germfree

- マウス** MCH(ICR)/Jcl[Gf], C57BL/6Njcl[Gf]
BALB/cAjcl[Gf]

その他の取り扱い動物

● (公財) 実験動物中央研究所維持系統

● サル類

マーモセット Jcl:C.Marmoset(Jic) (国内生産)

実験動物用飼料

一般動物用飼料 / 家畜・家禽試験用飼料 / 放射線滅菌飼料 / 特殊実験用配合飼料 / 成分分析

器具・器材

飼育ケージ / 飼育機・ラック / 自動飼育システム / クリーンエアシステム / バイオハザード対策システム / 空調設備・排水処理システム / 管理・実験機器 / 施設計画コンサルティング

受託業務

微生物学的クリーン／遺伝子改変マウスの作製 / モノクローナル抗体作製 / 受精卵採取・凍結処理 / 凍結受精卵の供給 / 系統維持及び生産 / 各種処置動物作出 / マイクロバイオーム研究のサポート / 各種受託試験 他

関連業務

動物輸出入 / 微生物モニタリング / 遺伝子モニタリング / 各種データ・情報サービス

業務提携

Physiogenex社 (仏): 代謝性疾患領域に特化した薬効薬理試験受託サービス
(株) ジーピーシー研究所: イメージングマウスの作製サービス

※1 This substrain is at least (a number > 20 by definition) generations removed from the originating IAX[®] Mice strain and has NOT been re-infused with pedigree stock from The Jackson Laboratory.
※2 凍結受精卵による維持
※3 維持系統につき、原則、余剰動物からの出荷



日本クレア株式会社

www.CLEA-Japan.com

東京 A D 部 〒153-8533 東京都目黒区東山1-2-7 TEL.03-5704-7050(代)
大阪 A D 部 〒564-0053 大阪府吹田市江の木町6-5 TEL.06-4861-7101(代)
【動物・飼料のご注文先: AD受注センター TEL.03-5704-7123】
東京 器材部 〒153-8533 東京都目黒区東山1-2-7 TEL.03-5704-7600(代)
大阪 器材部 〒564-0053 大阪府吹田市江の木町6-5 TEL.06-4861-7105(代)
札幌出張所 〒063-0849 札幌市西区八軒九条西10-4-28 TEL.011-631-2725(代)
仙台出張所 〒983-0014 宮城県仙台市宮城野区高砂1丁目30-24 TEL.022-352-4417(代)

私たちは、生命科学発展のサポートを通じて
人々の幸せと社会に貢献してまいります

科学性と動物福祉の両立を目指した
品質管理と実験管理
日本実験動物協会福祉認証取得施設

実験動物生産・供給

- SPFウサギ (SPF項目 8項目)
Kbl:JW (日本白色種)
Kbl:NZW (ニュージーランドホワイト種)
Kbl:Dutch (ダッチ種)
- Healthyウサギ (SPF項目 6項目)
Kbs:JW (日本白色種)
Kbs:NZW (ニュージーランドホワイト種)
- 実験用イヌ TOYO Beagle
- 実験用ネコ Narc:Catus

バイオ関連支援サービス

- 広範囲な動物実験関連業務を代行します
 - 非GLP試験
 - 実験動物長短期飼育
 - 変異型ロドプシンTgウサギ (有色・白色)
 - 各種Tgウサギ作製
 - 担癌マウス作製
- ポリクローナル抗体作製 ● 抗体精製
- モノクローナル抗体作製
- 細胞培養・凍結保存
- GMP対応試験
 - 発熱性物質試験
 - 細胞毒性試験
 - 急性毒性試験
 - 抗原性試験
 - 溶血性試験
- 微生物検査代行 (動物・検査セット)

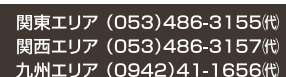
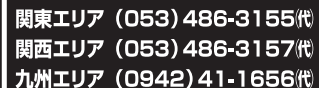


北山ラベス 株式会社

Laboratory Animals Breeding & Equipment Supply

〒396-0025 長野県伊那市荒井3052番地 1

TEL.0265-78-8115 FAX.0265-78-8885



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



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

確かな実験データは 確実なチェックから・・・

スピーディ

スムーズ

高感度



特徴

- 抗体検出感度に優れ、特異性、再現性が高く、どのような場所でも簡便に検査ができ、in-house モニタリングに最適です。
- 酵素標識物として、プロテインAを使用していますので、同一試薬で、マウス・モルモット・ウサギ・ハムスターの抗体検査ができます。

ELISAによる実験動物の感染症診断キット

モニライザ[®] MONILISA[®]

- モニライザ[®] IV_A**(96ウェル)
HVJ,MHV/SDAV, *M.pulmonis*, Tyzzer菌抗体検査用
- モニライザ[®] HVJ**(96ウェル)
HVJ抗体検査用
- モニライザ[®] MHV**(96ウェル)
MHV/SDAV抗体検査用
- モニライザ[®] Myco**(96ウェル)
M.pulmonis 抗体検査用
- モニライザ[®] Tyzzer**(96ウェル)
Tyzzer菌抗体検査用
- モニライザ[®] HANTA**(48ウェル)
Hantavirus抗体検査用

公益財団法人 実験動物中央研究所
頒布元 ICLAS モニタリングセンター

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番12号
TEL.044-201-8525 FAX.044-201-8526

製造
販売元

わかもと製薬株式会社

〒103-8330 東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号
TEL.03-3279-0381 FAX.03-3279-1271

2019.3

Seiwa の Washing Systems

<http://www.seiwa-sangyo.co.jp>



マウスからウサギまで。ケージの
最大サイズに合わせて4種類

ロータリーワッシャー

RTS-150型 RTS-2200型
RTS-180型 RTS-2400型

精密回転ノズルで完璧洗浄

ボトルワッシャー



ケージの大型化に対応。ご要望に
応じた豊富な種類、オプション

ケージワッシャー

ロボット導入により洗浄作業を省力化!

ケージ自動洗浄システム

汚れのはげしい容器の洗浄に

ブラシクリーナー

SB-4RF型

その他の製品／ラックワッシャー・バブリング水槽・床敷定量供給装置



洗浄システム並びに周辺機器メーカー

清和産業株式会社

本社・江戸川工場

〒132-0033 東京都江戸川区東小松川 4-57-7

電話：03-3654-4151 (代表) FAX：03-3654-4155

KN-34700 気管内噴霧スプレー

気管内にウイルスや薬液を噴霧するときに、
使用するスプレーです。

6タイプのスプレー管をご用意

マウス

ラット

モルモット

マーモセット

ウサギ

カニクイサル



ライフサイエンスの未来と共に

株式会社 夏目製作所

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

東京本社

〒113-8551 東京都文京区湯島 2-18-6

Tel: 03-3813-3251

Fax: 03-3815-2002

大阪支社

〒567-0085 大阪府茨木市彩都 7-7-18

彩都バイオヒルズセンター 3F

Tel: 072-646-9311 Fax: 072-646-9300



CERTIFIED

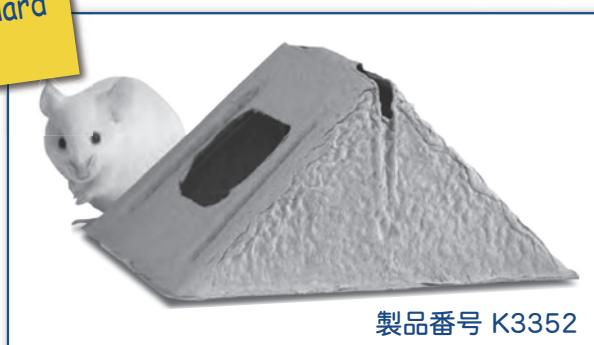
Bio-Huts™

初めてのマウス用検定済みペーパーハット



The Industry Standard
Just Got Better!

- オートクレーブにかけられます。
- アクリルアミドを含みません。
- 汚染物質検査済。
- GLP適合原料
- 2 方が開いているので観察がしやすい。
- 簡単に割れてHalf Hutが2 個になる。



製品番号 K3352

お問い合わせとご用命は

●製造元：_____

●輸入元：_____

Bio Serv
Delivering Solutions...
◆ Nutritional ◆ Enrichment ◆ Medicated ◆ Special Needs
www.bio-serv.com

Animec 株式会社 アニメック
〒183-0031 東京都府中市西府町3-17-4 Tel: 042-333-7531 Fax: 042-333-0602
アニメックの製品 **検索** URL: <http://animec-tokyo.sakura.ne.jp>
E-mail: animec@theia.ocn.ne.jp

「ダイダン」の一方向気流ラックがさらに進化!

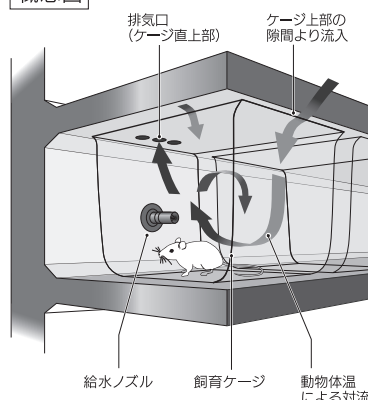
特許 第4961404号、第5749901号

実験動物飼育ラック アイラックシステム

Novel One Way Air Flow Rearing Equipment < iRack System >

「アイラックシステム」とは、オープンラックの「易操作性」と、IVCのような「安全性」を同時に兼ね備えた実験動物飼育ラックです。

概念図



オープンラック

IVC Individual Ventilation Cage



アイラックシステム

操作しやすい! 安全! 省エネ!
よごれにくい! 感染リスクが少ない!

●環境面の向上

安定した一方向気流により、アレルギー・感染リスク・臭気の低減・実験精度の向上、動物福祉の向上が可能。

●操作性の向上

ラック前面に扉などがなく、ケージの操作性や清掃性が向上。

●ランニングコスト削減

さらに小排気風量(当社比30~60%)で、外気負荷・搬送動力エネルギーを削減。

構造と特長

ケージ個別換気方式の採用

高度な一方向気流の形成

遮蔽物がなくケージの出し入れが容易に

良好な気流による均一な温度分布

床敷交換の削減が可能に

メンテナンスも容易に



再生医療のための環境づくりに信頼と実績を

セラボヘルスケアサービス株式会社

<https://www.cellabhs.co.jp/>

セラボヘルスケアサービスは **ダイダン株式会社** のグループ会社です。

新商品のご案内

凍結乾燥粉末のCARD HyperOva®F.D.新発売！



高効率に排卵を誘発する超過剰排卵誘起剤です。凍結乾燥品の為、4℃冷蔵保存が可能になり、従来品と比べ、保存性が格段に向上しました。

マウス生殖工学試薬一覧

CARD FERTIUP®マウス精子凍結保存液 (0.13 / 0.5 / 1.0 mL)	CARD HyperOva®過剰排卵誘起剤 (0.6 / 1.0 mL、F.D.)	CARD 0.25M Sucrose (2.0 / 5.0 mL)
CARD FERTIUP®マウス精子前培養培地 (0.5 / 1.0 mL)	CARD mHTF (2.0 / 5.0 mL)	CARD 1M DMSO (1.0 mL)
CARD MEDIUM®マウス体外受精用培地 (Kit / Set)	CARD KSOM (2.0 / 5.0 mL)	CARD DAP213 (0.5 / 1.0 mL)



KYUDO CO., LTD.
九動 株式会社

〒841-0075 佐賀県鳥栖市立石町惣楽883-1
TEL : 0942(82)6519 FAX : 0942(85)3175
E-mail: web_req@kyudo.co.jp URL : http://www.kyudo.co.jp/

骨の試験 ご相談ください！



リガク社
Cosmo Scan GX II

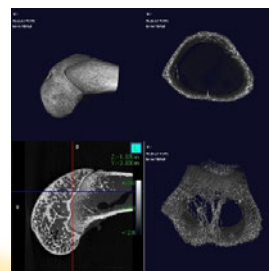
骨代謝試験

高回転型骨粗しょう症モデル薬効評価試験
骨折モデル薬効評価試験

骨内埋植試験

大腿骨・脛骨・橈骨・顎骨への埋植

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル類、ブタ、ヒツジ、多数の動物種での経験がございます



CT撮影(FOV25,14 min)



ハムリー株式会社



ハムリー

検索

お問い合わせ

本社営業所	TEL 0280-76-4477	E-Mail hb@hamri.co.jp
東京営業所	TEL 048-650-4477	E-Mail tb@hamri.co.jp
大阪営業所	TEL 06-6306-4477	E-Mail ob@hamri.co.jp
国際事業部	TEL 0280-75-2416	E-Mail ib@hamri.co.jp