

# 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	
平成 30 年度 維持会員懇談会の開催について .....	61
第 66 回日本実験動物学会総会のご案内 (その 1) .....	62
国際交流情報 .....	63
他学会情報 .....	66
実験動物感染症の現状	
感染症のモニタリングと発生時の対応について	
—中外製薬株式会社における手順の紹介— .....	67
Experimental Animals 67(4) 収載論文和文要約集 .....	72
日本実験動物学会正会員名簿の変更一覧 .....	i
維持会員名簿 .....	ii
編集後記 .....	iv

---

**Vol. 67 No. 4 / October 2018**

---

## 日本実験動物学会からのお知らせ

---

### 平成 30 年度 維持会員懇談会の開催について

財務特別委員会  
委員長 高木博隆

日頃、(公社)日本実験動物学会への維持会員の皆様からのご理解とご支援、誠にありがとうございます。例年の通り、動物実験に関する学術振興、技術発展による社会と産業への貢献などの話題を広く情報共有、周知する目的で、講演・展示会および意見交換会を下記要領で開催いたします。維持会員の皆様に限らず、実験動物や動物実験にかかわる多くの皆様をお迎えして、当学会活動に親しんでいただく機会になれば幸いです。

プログラム・参加申し込み等については、本学会のホームページ (<https://www.jalas.jp/>) に掲載いたしますので、そちらでご確認ください。多くの方のご参加をお待ちしております。

平成 30 年度 (公社)日本実験動物学会 維持会員懇談会

日 時：平成 30 年 11 月 16 日 (金) 11:00 ～ (展示会), 13:00 ～ (講演会)

場 所：中央大学 駿河台記念館

〒 101-8324 東京都千代田区神田駿河台 3-11-5

内 容：講演会「医薬品開発の成功確率を上げるために」  
話題提供「Zebrafish の品質管理」  
意見交換会

参加費：講演会・展示会 (無料), 意見交換会 (5,000 円/人)

主 催：(公社)日本実験動物学会

後 援 (予定)：

日本製薬工業協会, 安全性試験受託研究機関協議会,  
動物実験関係者連絡協議会, 日本実験動物協同組合,  
日本実験動物器材協議会, 日本実験動物協会

## 第66回日本実験動物学会総会のご案内（その1）

The 66th Annual Meeting of the Japanese Association for Laboratory Animal Science

テーマ：「Beyond Diversity ～多様性を超えて～」

大会長：小野悦郎（九州大学大学院医学研究院実験動物学分野）

会期：2019年5月15日（水）～17日（金）

会場：福岡国際会議場（〒812-0032 福岡県福岡市博多区石城町2-1）

### プログラム案

#### ●特別講演

「ウイルス感染のイメージング解析（仮題）」

河岡義裕（東京大学医科学研究所）

「新しい神経系と免疫系のクロストーク，ゲートウェイ反射～病は気からの分子機構解明に向けての一步へ～（仮題）」

村上正晃（北海道大学遺伝子病制御研究所）

「卵母細胞分化モデルからわかること

～Replacementの実現に向けて～（仮題）」

林 克彦（九州大学医学研究院）

#### ●学会本部企画シンポジウム

・ 学術集会委員会（「オートファジー」）

・ 実験動物感染症対策委員会（企画中）

・ 動物福祉・倫理委員会（「One Welfare」）

●LASセミナー（教育研修委員会，企画中）

●第66回総会企画シンポジウム（企画中）

●一般講演

・ ポスター発表

なお、「若手発表賞（仮称）」に応募された方には口演発表をしていただきます

●ランチョンセミナー

●ホスピタリティールーム

●器材展示

●情報交換会

### 大会事務局

第66回日本実験動物学会総会事務局

〒810-0072 福岡市中央区長浜1-1-35

新KBCビル4階

（株）JTBコミュニケーションデザイン

ミーティング&コンベンション事業部内

TEL: 092-751-3244 FAX: 092-751-3250

E-mail: [jalas66@jtbcom.co.jp](mailto:jalas66@jtbcom.co.jp)

<https://jalas66.org>

## 国際交流情報

### 第3回 KALAS-JALAS 円卓会議参加報告

吉木 淳, 國田 智

#### 経緯

日本実験動物学会 (JALAS) と韓国実験動物学会 (KALAS) は、相互の連携・協力を進めるため、2015年から隔年で円卓会議 (Round Table Discussion) を開催しています。始まりは KALAS の Dr. Yong-Soon Lee (李栄純 元理事長) の呼びかけにより、2015 KALAS International Symposium (2015年8月, 仁川) において第1回円卓会議が開催されました。JALAS 代表として浦野 徹 (理事長), 林 良博 (国立科学博物館館長), 土井邦男 (東京大学名誉教授), 三枝順三 (学会事務局) の4名が出席し, KALAS 幹部と今後の連携について意見交換がありました。

第2回円卓会議は, 第63回日本実験動物学会総会 (2016年5月, 川崎) において行われ, KFDA 主務官による「韓国の Laboratory Animal Act」についての紹介と JALAS の越本知大 (外部検証委員会委員, 第63回総会喜多正和会長の代理) による「日本の動物実験に関連する主な法律と外部検証について」の紹介が行われました。さらに, 今後の連携について, 隔年で相互に訪問し, 適時な議題を選定することが合意されました。

前回の合意に基づいて, 第3回 KALAS-JALAS 円卓会議が 2018 KALAS International Symposium (2018年7月, 釜山) 期間中の7月19日に開催されました。今回は, JALAS 代表として國田 智 (副理事長) と吉木 淳 (国際交流委員会委員長) の2名が参加しました。

#### 円卓会議における交流

円卓会議には下記リストの通り3ヵ国から14名が出席し, Haendae Centum Hotel の18階 Sapphire Hall にて開催されました (Fig. 1)。Dr. Yong-Soon Lee 元理事長および Dr. Beom-Jun Lee 理事長より開会の挨拶があり, Dr. Hang-Woong Lee 副理事長の座長のもと, Dr. Jeong-Seok Nam 国際協力委員会委員長より KALAS の基本情報の紹介がありました。KALAS は1985年5月1日に, Dr. Chang-Hyung Lim 初代理事長および Dr. Yong-Soon Lee 初代事務局長のもと設立されました。現在の Dr. Beom-Jun Lee 理事長は第17代目にあたります。会員数4,400名, 執行役員130名, 季刊誌 The Korean Journal of Laboratory Animal Science (1985～2004年) および Laboratory Animal Research (2005～現在) 等の説明を受けました。

続いて, 國田より「日本実験動物学会の3R促進に関する取り組み」と題して, 飼養保管基準の解説書発刊, 外部検証事業の移管および外部検証専門員の育成プログラム等の最近の話題をスライドにより説明し, 吉木からは JALAS の国際交流委員会の活動を紹介すると共に「日韓実験動物学会による若手育成のためのプログラムの提案」についてプレゼン資料を発表しました [1]。韓国では動物実験の実施に国の認証を必要とします。動物実験を機関管理として自己点検と第三者評価により適正化をはかる日本の仕組みに対しては, 韓国側から多くの質問がありました。今後の若手育成のプログラムについては基本合意が得られ, 双方の国際交流委員会の委員長が窓口となって計画することとなりました。

### その他の交流

今回の2018 KALAS International Symposium 開催にあたっては、KALAS から JALAS 事務局宛てに若手シンポジスト（1名）の推薦の依頼が届いていました。JALAS から東京大学大学院農学生命科学研究科・実験動物学研究室の Mark Joseph M. Desamero さん（University of the Philippines Los Baños からの留学生）が選考され、シンポジウム 11・Cancer セッションで研究成果を発表しました [2] (Fig. 2)。表彰と記念品の授与もあり (Fig. 3)、彼の母国フィリピンの実験動物学会代表の Dr. Maria Nilda M. Muñoz から祝福を受けました (Fig. 4)。日本とフィリピン双方に嬉しいニュースとなりました。

Norecopa の研究者 Dr. Adrian J Smith との交流では「PREPARE ガイドライン」[3] について紹介が



Fig. 1. 円卓会議の出席者の集合写真



Fig. 2. 講演前の Desamero さんと筆者ら



Fig. 3. シンポジウム 11 の海外招待講演者の記念写真  
左から Dr. Arvind Ingle (インド), Desamero さん (日本), Dr. Nor Linda Abdullah (マレーシア), 座長の Dr. Seung Hyun Oh

ありました。Norecopa は動物実験の 3R の推進のために設立されたノルウェー国立機関です。動物実験の質がその準備段階で決定されることから、動物実験の最終段階である報告の在り方の改善に関する ARRIVE [4] を補完する指針として PREPARE が位置付けられています。動物福祉に関連する新しい情報として紹介させていただきます [5]。

#### 出席者

KALAS 代表：

1. Beom-Jun Lee, Chungbuk National University (President)
2. Han-Woong Lee, Yonsei University (Vice President)
3. Jeong-Seok Nam, GIST (Chair of International Cooperation Committee)
4. Hyung-Sik Kim, Pusan National University (International Cooperation Committee)
5. Je-Kyung Song, Seoul National University (Chair of Editorial board)
6. Ki-Taek Nam, Yonsei University (Chair of Academic Committee)
7. Byeong-Cheol Kang, Seoul National University (Chair of General Affairs Committee)
8. Jae-Jin Cho, Seoul National University (Chair of Planning Committee)
9. Yang-Kyu Choi, Konkuk University (Chair of Liaison Committee)
10. Yong-Soon Lee, Korean Association for Laboratory Animals (Past President)
11. Byung-Hwa Hyun, Osong Medical Innovation Foundation (Past President)

JALAS 代表：

1. 國田 智 自治医大 (副理事長)
2. 吉木 淳 理研 BRC (国際交流委員会委員長)

オブザーバー：

1. Dr. Adrian J Smith, Norecopa (Invited speaker of the Symposium)

#### 参考文献

- [1] Satoshi Kunita and Atsushi Yoshiki. Promotion of 3Rs in Japan and international communication by the Japanese Association of Laboratory Animal Science (JALAS). Abstract Book p139, 2018 KALAS International Symposium. BEXCO, Busan, Korea July 18–20, 2018.
- [2] Mark Joseph Desamero. Orally administered brown seaweed-derived  $\beta$ -glucan effectively restrained development of gastric dysplasia in A4gnt KO mice that spontaneously develop gastric adenocarcinoma. Abstract Book p102, 2018 KALAS International Symposium. BEXCO, Busan, Korea July 18–20, 2018.
- [3] Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, Hansen KEA, Brattelid T. PREPARE: guidelines for planning animal research and testing. *Lab Anim* 52(2): 135–141, 2018.
- [4] Kilkeny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2010 Jun 29;8(6): e1000412.
- [5] Norecopa <https://norecopa.no/PREPARE>



Fig. 4. Desameroさんとフィリピン実験動物学会代表の Dr. Muñoz

---

## 他学会情報

---

### 公益社団法人日本実験動物協会の動き

#### I. ブタ実技研修会の開催について

この実技研修会は、主に実験動物技術者認定試験の実技試験を目指す方々からの要望を受けて開催しており、今回も実技試験を受験される方を優先したうえで、一般の受講希望者にも参加していただけるよう広く募集し、下記の内容で開催いたします。

#### 記

開催予定日：平成30年10月27日（土）～28日（日）

場 所：日本獣医生命科学大学

受講者数：12名

研修内容：ハンドリング、保定、性別判定、体重測定、体温測定、心拍測定、投与（経口、皮下、静脈内、筋肉内等）、採血（耳介静脈、前大静脈叢）、麻酔、切皮・縫合等

実習テキスト：公益社団法人日本実験動物協会教育・認定委員会発行、A4版、18頁

詳細については、日動協ホームページ（<http://www.nichidokyo.or.jp/>）をご確認願います。

#### II. ウサギ実技研修会及びサル類実技研修会について

##### 1. ウサギ実技研修会（1級・2級実技試験受験者対象）

開催予定日：平成30年10月27日（土）～28日（日）

場 所：日本獣医生命科学大学

##### 2. サル類実技研修会（1級・2級実技試験受験者対象）

開催予定日：平成30年10月27日（土）

場 所：日本獣医生命科学大学

## 感染症のモニタリングと発生時の対応について —中外製薬株式会社における手順の紹介—

渡邊利彦  
中外製薬株式会社

### 要 約

中外製薬株式会社では、ある時期に施設内で感染症が頻発した経験から感染症予防や感染症発生時の対応について、細部にわたって見直しを行った。特に発生後についての対応は病原体の影響度を人の健康被害、動物の健康被害、試験成績に与える影響の3点から再評価し、感染症が発生した場合は、その影響度によって段階的に対応が取れるようにした。このことにより、発生後に迅速に対応が可能となり、感染の拡大を予防するだけでなく、一部実験継続を認めることによって、出来るだけデータを収集することが可能となり、動物福祉と研究開発の両面に配慮することが可能となった。

幸い、その後統御対象病原体の感染発生を経験していないが、今後も感染症を発生させないためにも、国内外に係らず国際的な動向を見据えた対応が不可欠であると感じている。

### 1. はじめに

各実験動物施設では統御対象病原体（以下 SP）を選定し定期的にモニターを実施している。これにより、動物の微生物学的な品質を保証し、動物実験で感染による影響がないことを担保している。SPの項目は各実験動物施設によって様々であるが、SP選定根拠は過去から綿々と受け継がれたものが多く、設定根拠があいまいになっていないだろうか。

感染症の流行や病原体の重症度の見直しなどもあり、SPについて一定の根拠をもって決め、定期的な見直しをしていく必要がある。

西暦2000年の初頭に当社では感染症が頻発した。ほとんどの原因がブリーダーで既に汚染された動物が搬入されたことであったが、臨床症状は認められず、菌培養や抗体検査による摘発であった。

当時は、陰性を前提とした検査体制であり、ブリーダーから汚染された動物が搬入されることは想定外だった。また、実験の進捗や重要性に左右され、動物室のクリーンアップまでの期間が長期化する場合もあり、感染症発生後の対応が後手に回り、場当たり的になったことは否めなかった。

それらを教訓に、改めてSPの選定根拠を明確にし、

発生後の対応について詳細に決定した。SPは影響度を考慮してカテゴリーを定め、影響度が低い場合は実験継続を可能とした。

### 2. 統御対象病原体の選定

SPの選定は動物への病原性や実験成績に与える影響と併せて人の健康被害について考慮することが重要である。当社ではこれら3つの影響を、優先度の順に、第一に「人への影響」、第二に「動物への影響」そして第三に「実験への影響」としてSPを選定した。これらの根拠として、主に人への影響は国立感染症研究所病原体等安全管理規定の別表1、付表1-1、病原体等のリスク群による分類（BSL分類）[1]を参考に、動物や実験への影響は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（実中研）による微生物カテゴリー [2]を参考にした。また、免疫が正常な動物と免疫不全動物ではそれぞれ影響度が異なるため別々に基準を定めた。

BSL分類はレベル1「病原体等取扱者および関連者に対するリスクが無い、あるいは低リスク」、レベル2「病原体等取扱者に対する中等度リスク、関連者に対する低リスク」、レベル3「病原体等取扱者に



表1 中外製薬(株)のカテゴリー分類とその根拠

中外製薬 カテゴリー	免疫正常動物		免疫不全動物	
	実中研	BSL	実中研	BSL
I	A	3以上	A	3以上
II	A, B	2以下	A, B, C, D	2以下
III	C, D, E	2以下	E	2以下

対する高リスク、関連者に対する低リスク」、レベル4「病原体等取扱者及び関連者に対する高リスク」の4段階になっている。

また、実中研のカテゴリーはA. 人獣共通感染症, B. 伝染力が強く動物を致死させる恐れがある微生物, C. 致死させることはないが発病あるいは不顕性感染を起こす微生物, D. 日和見病原体, E. 通常病原性はないが、飼育環境の指標になる微生物となっている。

当社では上記を基準としてカテゴリーを3段階に分類した(表1)。以下にそれぞれのカテゴリーを紹介する。

#### 〈カテゴリーI〉

人獣共通感染症で、ヒトが感染した場合、重篤な状況に陥る可能性があると考えられる病原微生物(BSL3以上の病原微生物)による感染が発生した場合はカテゴリーIとした。

#### 〈カテゴリーII〉

対応Iの病原微生物以外で、ヒトに感染する危険性もしくは動物実験のデータに対する影響を払拭できない場合(以下の条件に該当)はカテゴリーIIとした。

- ・実中研のカテゴリー分類で「A:人獣共通伝染病」および「B:伝染力が強く動物を致死させる恐れがある微生物」に分類されている病原微生物
- ・実中研のカテゴリー分類に入っていない病原微生物の場合、動物からヒトに感染した症例がある疾病(人獣共通感染症)の原因微生物もしくは動物への病原性が強く、動物間で伝播が起りやすいと判断された病原微生物
- ・免疫不全動物においては、更に実中研のカテゴリー分類で「C:致死させることはないが発病あるいは不顕性感染を起こす微生物」、「D:日和見病原体」に分類されている病原微生物

#### 〈カテゴリーIII〉

対応Iおよび対応IIの対象病原微生物以外の病原微生物による感染が発生してもヒトあるいは動物実

験データに与える影響が少ないと考えられる場合はカテゴリーIIIとした。

### 3. カテゴリー分類と病原体

上記のカテゴリーごとにマウスおよびラットの病原体を2011年に選定した結果、従来項目に入れていなかった*Citrobacter rodentium*が新たにSPの項目として加えられ、*Pasteurella pneumotropica*が免疫不全動物の対応のみとなった(表2)。これらSPについては、3年に1回の見直しを行っているが、現在まで、取捨された項目は無い。

### 4. 統御対象病原体と発生時の対応

カテゴリーをIからIIIに分類し、それぞれの感染症が発生した時の対応を定めた。即ちカテゴリーIでの対応は当局への届け出とともに、動物施設全館を閉鎖する。また、カテゴリーIIは当該動物室で飼育している動物の安楽死処置を行い、速やかにクリーンアップする。そして、カテゴリーIIIでは当該動物室を隔離するが動物の実験継続を可能として、出来るだけ実験データを収集できるようにした。それぞれの詳細な対応について以下に記載する。

#### 〈カテゴリーIの対応〉

動物飼育区域および関連施設(洗浄室、飼育区域外の動物実験室等)の立ち入りを全て禁止して、全社的なリスク管理担当部署を通じて管轄する地方厚生局に連絡、相談する。

#### 〈カテゴリーIIの対応〉

病原微生物が確認された動物室は直ちに汚染動物室として隔離し、関係者以外の立ち入りを禁止する。当該動物室の全ての動物について実験を中止し、病原体の検査を進めるとともに、安楽死処置を行う。

#### 〈カテゴリーIIIの対応〉

病原微生物が確認された動物室は汚染動物室とし

表2 中外製薬(株)におけるマウスおよびラットの統御対象病原体一覧

病原微生物	対象微生物		カテゴリー	
	マウス	ラット	免疫正常	免疫不全
Hanta virus	—	●	I	I
Salmonella spp.	●	●	II	II
Pneumocystis carinii	■	■	—	II
Mouse hepatitis virus	●	—	II	II
Sendai virus	●	●	II	II
Mycoplasma pulmonis	●	●	II	II
Citrobacter rodentium	●	—	II	II
Sialodacryoadenitis virus (SDAV)	—	●	III	II
Bordetella bronchiseptica	—	●	III	II
Corynebacterium kutscheri	●	●	III	II
Clostridium piliforme	●	●	III	II
Streptococcus pneumoniae	—	●	III	II
Pasteurella pneumotropica	■	■	—	II
Helicobacter hepaticus	■	■	—	II
Helicobacter bilis	■	■	—	II
Staphylococcus aureus	■	■	—	II
Pseudomonas aeruginosa	■	■	—	II
Intestinal protozoa	●	●	III	III
Pinworms	●	●	III	III
Ectoparasites	●	●	III	III

●：全ての動物，■：免疫不全動物のみ対象，—：対象外。

て隔離して、関係者および当該動物室利用者以外の立ち入りを禁止する。感染症統御の観点から動物の安楽死処置を進め、動物室を消毒することが望ましいが、動物の飼育および実験は継続可能とする。物品搬出入については消毒などを十分にいき衛生管理に努めるものとする。

なお、当該動物室で飼育継続中は継続的に検査を実施し、感染の拡大が確認された場合は当該動物室以外の動物室について検査を行う。そして他動物室への感染の拡大が確認された場合にはカテゴリーⅡの対応に移行する。

### 5. カテゴリー分類と封じ込めの考え方

カテゴリーⅡでは飼育動物室の封じ込めを行い、速やかに安楽死処置を行うが、カテゴリーⅢの場合には封じ込めにより継続飼育を可能とした。いずれの場合も基本的には汚染動物室から感染を広げないことが前提である。しかし、カテゴリーⅡは、施設へ

の影響が大きいことから、全ての物品の持ち出しを禁止としているのに対して、カテゴリーⅢの場合はデータを最大限取得することを考えて、最低限の物品の搬出入を可能としている。以下のそれぞれのカテゴリーにおける封じ込めについて具体的に紹介する。

#### 〈カテゴリーⅡの対応〉

許可された者以外の入室を禁止し、入室する場合は衣服の上からティスポ紙つなぎ等を重着して、退室時にはそれらを全て当該動物室に留め置くこととした。そして、当該動物室に入室した際は、同日の他動物室への入室を禁止とした。このように、汚染の可能性のあるものは動物室外に持ち出さないように工夫した。

#### 〈カテゴリーⅢの対応〉

当該動物室の利用者のみの入室を可能とし、通常の手順での入退室で良いこととした。当該動物室か

らのデータや試料の持ち出しも可能とするが、指示のあった適切な消毒を施すこととした。また、当該動物室へ立ち入ったものは、他動物室への入室は推奨しないが、やむを得ず入室する場合は、更衣室で新たな着衣に交換することとした。

## 6. SP 項目の定期的な見直しの重要性

先述したように当社では3年に1回のSP項目の取捨と検査頻度の見直しを行っている。感染症に関する研究や技術開発は日進月歩である。微生物の病原性などの研究が進み、かつて言われていたほど重症化しないことが確認される一方、新たに病原性が見いだされる微生物も報告される。また、遺伝子改変動物や免疫不全動物などを扱うことが増えたため、思わぬ病原性を示す微生物が報告されている。

遺伝子改変動物や病態モデル動物について実験動物の授受を行う機会が増えており、大学や企業の間での授受は国内のみならず、国際的になってきていることから、国際的な動向についても把握しておく必要がある。

このように、感染症を取り巻く状況は常に変化していることから、自施設で設定しているSPについても、新たな知見や情報をもとに常に見直す必要があると考える。

### 〈施設により異なる SP 項目〉

定期的なSPの見直しに際しては、取引のある施設のガイドラインを十分に考えておく必要がある。一番基本となるものは、取引先のブリーダーのヘルスマモニタリングの状況である。例えば、マウスのウイルスについて国内のブリーダーの検査項目について各社のホームページを比較すると、SP項目と検査頻度は一律ではないことがわかる。また、大学と取引がある場合は国立大学法人動物実験施設協議会(国動協)による実験動物の授受に関するガイドライン[3]の検査項目を参考にすると良い。

また、海外と動物の授受が発生される場合は、American Association for Laboratory Animal Science (AALAS) と Federation for Laboratory Animal Science Associations (FELASA) のワーキンググループによるげっ歯類の輸送時の検査項目が参考になるかもしれない[4]。

Lactic dehydrogenase elevation virus (LDEV) を例にとると、国動協では免疫不全では陰性であることが望ましいとされているが、いくつかの国内ブリーダーでは検査対象としていない。

このような項目をSPとして選択する場合は、ブ

リーダーからの動物の受け入れ時に、どのように陰性を担保するのか、あらかじめ考えておかなければならない。また、AALAS/FELASA ワーキンググループの health monitoring report の項目にも LDEV は含まれていることから、海外輸出の場合は検査対象として取り扱うことを考慮する必要がある。

### 〈感染症流行と SP 項目〉

また、微生物の検査機関が充実することにより、各施設が簡単に検査を依頼して結果を得ることが出来るようになった。このことにより、検査機関によって全国的な感染症の流行が把握できるようになってきた。

実中研の報告では、2017年5-12月の検査により、8施設由来のマウス18匹でCAR bacillus (*Filobacterium rodentium*) 陽性が確認され(陽性率0.1%)、その18匹のうち11匹で肺病変が確認されたことから、監視項目(\*)として設定したとの報告がもたらされた[5]。

このような流行の兆しを示すような病原体については自施設の検査頻度を上げていく必要があるかもしれない。それにより、自施設の感染症予防ばかりではなく、国内の大規模な感染症の流行を未然に防ぐことが出来るかもしれない。

(\*)監視項目:実中研のコアセットに含まれないが、散見される陽性項目のうち、特に病変との関連性が強い微生物に関して実中研が設定した[5]。

## 7. 最後に

感染症対策は予防措置のみならず、発生後の対応についても十分に考えておく必要がある。封じ込めの範囲やサーベイとクリーンアップの方法など、感染症が発生した色々なケースを想定して対策を講じることが必要である。

また、SP項目については一度決めてそのままにするのではなく、感染症の様々な情報を入手して、一定期間ごとに見直していくことをお勧めする。

動物の国際的な授受が活発になってきていることから、海外から感染症が持ち込まれるリスクも否めず、国際的な動きにも注目しておかなければならない。

AALAS/FELASA ワーキンググループが動物の授受時の health monitoring report のフォーマットを提示しているが、日本も国際的なハーモナイズを意識した取り組みを始める必要があると感じた。

今回、執筆にあたり様々な施設のSP検査項目を調査したが、その記載方法は様々であり、一様に比較するのに非常に不便であった。せめて、微生物モニタリングレポートの共通フォーマットを準備して、

それに基づいて各施設が成績を報告するようにはできないものだろうか。

最後に、当社では自家繁殖コロニーを有しているが、実験動物の区域とは異なる物品や入退館動線が設けられており、今回紹介したSPとは別の基準を設けて統御を行っており、自家繁殖動物においては過去に感染症が発生した経験はない。

#### 参考文献

1. 国立感染症研究所. 国立感染症研究所ホームページ, 安全管理規程. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-biosafe/8136-biosafe-kanrikitei.html> (Cited: August 22, 2018)
2. 公益社団法人実験動物中央研究所. ICLAS モニタリングセンターホームページ, 微生物カテゴリ. [https://www.iclasmonic.jp/microbiology/category/category\\_a.html](https://www.iclasmonic.jp/microbiology/category/category_a.html) (Cited: August 22, 2018)
3. 国立学校法人動物実験施設協議会. 国立学校法人動物実験施設協議会ホームページ, 実験動物の授受に関するガイドライン. [http://www.kokudoukyou.org/index.php?page=kankoku\\_juju](http://www.kokudoukyou.org/index.php?page=kankoku_juju) (Cited: August 22, 2018)
4. Pritchett-Corning, K.R., Prins, J.B., Feinstein, R., Goodwin, J., Nicklas, W., and Riley, L. 2014. AA-LAS/FELASA working group on health monitoring of rodents for animal transfer. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 53: 633–640.
5. 公益社団法人実験動物中央研究所. ICLAS モニタリングセンターホームページ, トピックス一覧, トピックス詳細. [https://www.iclasmonic.jp/topics/topics\\_180702.html](https://www.iclasmonic.jp/topics/topics_180702.html) (Cited: August 22, 2018)

---

# Experimental Animals

— 和 文 要 約 —

Vol. 67, No. 4 October 2018

---

## 原著

Effect of radioactive iodine-induced hypothyroidism on longitudinal bone growth during puberty in immature female rats ..... 395–401

Hyeonhae CHOI<sup>1)</sup>, Ki-Young RYU<sup>2)</sup>, Jaesook ROH<sup>1)</sup>, and Jaeman BAE<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Laboratory of Reproductive Endocrinology, Department of Anatomy and Cell Biology, College of Medicine, Hanyang University, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, South Korea,

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hanyang University, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, South Korea

Thyroid cancer in children, the most common endocrine malignancy, shows aggressive behavior and has a high recurrence rate after surgical ablation. Radioactive iodine (RAI) treatment is the most effective primary modality for medical ablation of juvenile thyroid cancer, and leads to intentional hypothyroidism. Although several negative impacts of hypothyroidism have been reported in children in response to other antithyroid agents, the combined effects of RAI exposure and hypothyroidism, on growing bones specifically, are unknown. In this study, we investigated the effect of RAI-induced hypothyroidism on the long bones during the pubertal growth spurt using immature female rats. Female Sprague-Dawley rats were randomly divided into a control group, and an RAI-treated group fed with RAI (0.37 MBq/g body weight) twice via gavage. After 4 weeks, we observed a significantly-reduced serum free thyroxine level in the RAI group. The latter group also displayed decreased body weight gain compared to the control. In addition, the lengths of long bones, such as the leg bones and vertebral column, as well as bone mineral content, were reduced in the RAI-treated animals. Our results confirm the negative impacts of RAI-induced thyroid deficiency during puberty on longitudinal bone growth and bone mineralization.

Sulfasalazine treatment can cause a positive effect on LPS-induced endotoxic rats ..... 403–412

Burak DIK<sup>1)</sup>, Gonca SONMEZ<sup>2)</sup>, Hatice Eser FAKI<sup>1)</sup>, and Emre BAHÇIVAN<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Veterinary Faculty, Selcuk University, New Istanbul Highway, 42130 Konya, Turkey, <sup>2)</sup>Department of Genetics, Veterinary Faculty, Selcuk University, New Istanbul Highway, 42130 Konya, Turkey, <sup>3)</sup>Department of Pharmacology and Toxicology,

Veterinary Faculty, Kafkas University, 36300 Kars, Turkey

The aim of this study, was to determine the effect of sulfasalazine for different periods of time reduces disseminated intravascular coagulation, inflammation and organ damages by inhibiting the nuclear factor kappa beta pathway. The study was performed with 30 Wistar albino rats and the groups

were established as Control group, LPS group; endotoxemia was induced with LPS, SL5 group: sulfasalazine (300 mg/kg, single dose daily) was administered for 5 days before the LPS-induced endotoxemia, and LS group: sulfasalazine (300 mg/kg, single dose) was administered simultaneously with LPS. Hemogram, biochemical, cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) and acute phase proteins (HPT, SAA, PGE<sub>2</sub>) analyzes and oxidative status values were measured from blood samples at 3 and 6 h after the last applications in the all groups. The rats were euthanized at 6 h and *mRNA* levels of *BCL2* and *BAX* genes were examined from liver and brain tissues. Sulfasalazine reduced the increased IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and PGE<sub>2</sub> levels and significantly increased anti-inflammatory cytokine IL-10 levels. In addition, decreasing of ATIII level was prevented in the SL5 group, and decreasing of fibrinogen levels were prevented in the LS and SL5 groups within first 3 h. In LPS group, leukocyte and thrombocyte levels were decreased, however sulfasalazine application inhibited decreases of leukocyte levels in LS and SL5 groups. In addition, sulfasalazine inhibited the decrease of total antioxidant capacity and unchanged apoptosis in brain and liver. In conclusion, the use of sulfasalazine in different durations reduce the excessive inflammation of endotoxemia cases.

Effects of seminal plasma and different cryoprotectants on rabbit sperm preservation at 16°C ..... 413–420

Paula DOMINGO<sup>1)</sup>, Maite OLACIREGUI<sup>1)</sup>, Noelia GONZÁLEZ<sup>1)</sup>,  
Ignacio DE BLAS<sup>2)</sup>, and Lydia GIL<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Animal Pathology, Obstetric and Reproduction Area, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zaragoza, Miguel Servet 177, 50013 Zaragoza, Spain, <sup>2)</sup>Department of Animal Pathology, Animal Health Area, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zaragoza, Miguel Servet 177, 50013 Zaragoza, Spain

The purpose of this research was to assess whether the presence of seminal plasma (SP) can improve sperm quality of rabbit spermatozoa stored at 16°C for 72 h and moreover evaluate the cryoprotectant effects of glycerol, N-N-Dimethylformamide (DMF), and N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Semen samples were pooled and divided in eight fractions. Four of them were diluted with INRA (extender A), INRA with 6% glycerol (extender B), INRA with 6% DMF (extender C), or INRA with 6% NMP (extender D), respectively. The other four fractions were centrifuged, and the supernatant was removed in order to eliminate SP. Each sample was then resuspended with extender A, B, C, or D, respectively. All samples were stored at 16°C and analysed at 4, 24, 48, and 72 h by ISAS<sup>®</sup>, vitality test, HOS test, and acrosome integrity test. After analyse of the results, SP samples showed a significantly higher percentage ( $P=0.020$ ) in the HOS test ( $71.9 \pm 1.6\%$ ) than non-SP samples ( $66.5 \pm 1.6\%$ ). Non-SP samples had better results for kinematic parameters. Extenders A and C showed great results for the percentage of motile spermatozoa ( $63.1 \pm 4.3\%$  and  $63.4 \pm 3.7\%$ , respectively), vitality ( $88.9 \pm 2.6\%$  and  $87.7 \pm 2.7\%$ , respectively), and HOS test ( $68.9 \pm 1.4\%$  and  $75.2 \pm 1.4\%$ , respectively). Extenders B and D showed worse data for sperm quality. These results suggest that SP has a protective effect on rabbit sperm membranes and maintains better sperm motility. The addition of glycerol and NMP to INRA does not improve rabbit sperm quality; nevertheless, the DMF cryoprotectant exerts a protective effect on the membrane of spermatozoa, improving seminal quality during rabbit sperm preservation at 16°C.

Phencyclidine dose optimisation for induction of spatial learning and memory deficits related to schizophrenia in C57BL/6 mice..... 421–429

Mohd Aizat ZAIN<sup>1)</sup>, Elham ROUHOLLAHI<sup>1)</sup>, Vijayapandi PANDY<sup>1)</sup>, Vasudevan MANI<sup>2,3)</sup>, Abu Bakar Abdul MAJEED<sup>2,4)</sup>, Won Fen WONG<sup>5)</sup>, and Zahurin MOHAMED<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia, <sup>2)</sup>Faculty of Pharmacy, Universiti Teknologi MARA (UiTM), 42300 Bandar Puncak Alam, Selangor, Malaysia, <sup>3)</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy, Qassim University, 51452, Buraidah, Kingdom of Saudi Arabia, <sup>4)</sup>Pharmaceutical and Life Sciences Core, Universiti Teknologi MARA (UiTM), 40450, Shah Alam, Selangor Darul Ehsan, Malaysia, <sup>5)</sup>Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603, Kuala Lumpur, Malaysia

Phencyclidine (PCP) has been used to model cognitive deficits related to schizophrenia in rats and mice. However, the model in mice is not consistent in terms of the PCP effective dose reported. Furthermore, most of the previous studies in mice excluded the presence of drug washout period in the regime. Thus, we aimed to optimize the dose of PCP in producing robust cognitive deficits by implementing it in a PCP regime which incorporates a drug washout period. The regimen used was 7 days' daily injection of PCP or saline for treatment and vehicle groups, respectively; followed by 24 h drug washout period. After the washout period, the test mice were tested in water maze (5 days of acquisition + 1 day of probe trial) for assessment of spatial learning and memory. Initially, we investigated the effect of PCP at 2mg/kg, however, no apparent impairment in spatial learning and memory was observed. Subsequently, we examined the effect of higher doses of PCP at 5, 10 and 20 mg/kg. We found that the PCP at 10 mg/kg produced a significant increase in "latency to reach the platform" during the acquisition days and a significant increase in "latency of first entry to previous platform" during the probe day. There was no significant change observed in "swim speed" during the test days. Thus, we concluded that PCP at 10 mg/kg produced robust deficits in spatial learning and memory without being confounded by motor disturbances.

The kinematic recovery process of rhesus monkeys after spinal cord injury ..... 431–440

Rui-Han WEI<sup>1)</sup>, Can ZHAO<sup>1,2,3)</sup>, Jia-Sheng RAO<sup>1,2,4)</sup>, Wen ZHAO<sup>5)</sup>, Xia ZHOU<sup>1)</sup>, Peng-Yu TIAN<sup>1)</sup>, Wei SONG<sup>6)</sup>, Run JI<sup>7)</sup>, Ai-Feng ZHANG<sup>8)</sup>, Zhao-Yang YANG<sup>1,5)</sup>, and Xiao-Guang LI<sup>1,2,5)</sup>

<sup>1)</sup>Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, No. 37 Xueyuan Road, Haidian District, Beijing 100083, P.R. China, <sup>2)</sup>Beijing International Cooperation Bases for Science and Technology on Biomaterials and Neural Regeneration, Beijing Advanced Innovation Center for Big Data-Based Precision Medicine, Beihang University, No. 37 Xueyuan Road, Haidian District, Beijing 100083, P.R. China, <sup>3)</sup>School of Instrument Science and Opto-Electronic Engineering, Beihang University, No. 37 Xueyuan Road, Haidian District, Beijing 100083, P.R. China, <sup>4)</sup>Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, Beihang University, No. 37 Xueyuan Road, Haidian District, Beijing 100083, P.R. China, <sup>5)</sup>Department of Neurobiology, Capital Medical University, No. 10 Xitoutiao Road, Youanmenwai, Xicheng District, Beijing 100191, P.R. China, <sup>6)</sup>Rehabilitation Engineering Research Institute, China Rehabilitation Research Center, No. 10 Jiaomenbei Road, Fengtai District, Beijing 100068, P.R. China, <sup>7)</sup>Human Biomechanics Laboratory, National Research Center for Rehabilitation Technical Aids, No. 1 Ronghuazhong Road, Daxing District, Beijing 100176, P.R. China, <sup>8)</sup>Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, No. 95 Yongan Road, Xicheng District, Beijing 100050, P.R. China

After incomplete spinal cord injury (SCI), neural circuits may be plastically reconstructed to some degree, resulting in extensive functional locomotor recovery. The present study aimed to observe

the post-SCI locomotor recovery of rhesus monkey hindlimbs and compare the recovery degrees of different hindlimb parts, thus revealing the recovery process of locomotor function. Four rhesus monkeys were chosen for thoracic hemisection injury. The hindlimb locomotor performance of these animals was recorded before surgery, as well as 6 and 12 weeks post-lesion. Via principal component analysis, the relevant parameters of the limb endpoint, pelvis, hindlimb segments, and joints were processed and analyzed. Twelve weeks after surgery, partial kinematic recovery was observed at the limb endpoint, shank, foot, and knee joints, and the locomotor performance of the ankle joint even recovered to the pre-lesion level; the elevation angle of the thigh and hip joints showed no obvious recovery. Generally, different parts of a monkey hindlimb had different spontaneous recovery processes; specifically, the closer the part was to the distal end, the more extensive was the locomotor function recovery. Therefore, we speculate that locomotor recovery may be attributed to plastic reconstruction of the motor circuits that are mainly composed of corticospinal tract. This would help to further understand the plasticity of motor circuits after spinal cord injury.

Acute effect of ivabradine on heart rate and myocardial oxygen consumption  
in dogs with asymptomatic mitral valve degeneration ..... 441–449

Prapawadee PIRINTR<sup>1</sup>, Vudhiporn LIMPRASUTR<sup>2</sup>, Nakkawee SAENGLUB<sup>3</sup>,  
Parnpradub PAVINADOL<sup>1</sup>, Napat YAPAO<sup>1</sup>, Natthakarn LIMVANICHARAT<sup>1</sup>,  
Hathaisiri KUECHAROEN<sup>1</sup>, and Anusak KIJTAWORNAT<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, 39 Henri Dunant Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand, <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, 254 Phayathai Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand, <sup>3</sup>Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, 447 Sri Ayudhya Road, Rajathevi, Bangkok 10400, Thailand, <sup>4</sup>Research clusters: research study and testing of drug's effect related to cardiovascular system in laboratory animal, Chulalongkorn University, 39 Henri Dunant Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand

Degenerative mitral valve disease (DMVD) is a common cardiac disease in geriatric dogs characterized by the degeneration of the mitral valve, leading to decreased cardiac output and activation of the sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system. This disease results in an increased resting heart rate (HR) and myocardial oxygen consumption (MVO<sub>2</sub>). A recent publication demonstrated that dogs with asymptomatic DMVD had a significantly higher HR and systemic blood pressure (BP) than age-matched control dogs. This higher HR will eventually contribute to increased MVO<sub>2</sub>. This study aimed to determine the effects of a single oral dose of ivabradine on the HR, MVO<sub>2</sub> as assessed by the rate-pressure product, and BP in dogs with asymptomatic DMVD. Seven beagles with naturally occurring DMVD were instrumented by the Holter recorder and an oscillometric device to measure electrocardiogram and BP for 24 and 12 h, respectively. Each dog was randomly subjected to receive either placebo or ivabradine (0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg). The results revealed that oral administration of ivabradine significantly decreased the HR and rate-pressure product in a dose-dependent manner without adverse effects. The highest dose of 2.0 mg/kg significantly reduced systolic and mean BP. Therefore, the findings imply that a single oral ivabradine administration at a dose of 1.0 mg/kg is suitable for dogs with asymptomatic DMVD to reduce the HR and MVO<sub>2</sub> without marked effects on BP. This may potentially make ivabradine promising for management of an elevated HR in DMVD dogs.



Schisantherin A alleviated alcohol-induced liver injury by the regulation of alcohol metabolism and NF- $\kappa$ B pathway ..... 451–461

Bin LI, Dongnan LI, Yuehua WANG, Xianjun MENG, Xiyun SUN, Jinlong TIAN, Lin SHI, and Fengming MA

College of Food Science, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110866, People's Republic of China

Schisantherin A (SinA), one of the most abundant active ingredients of *Schisandra chinensis*, was reported to protect and benefit the liver, however, its effect on alcohol-induced liver injury (ALI) was still not clear. In the present study, an ALI mice model was induced by feeding mice an alcohol-containing liquid diet for four weeks. Then, 100 mg/kg or 200 mg/kg SinA was administered to mice every day by gavage for the last two weeks. Histopathological analysis showed that alcohol-induced liver lipid vacuoles were reduced by SinA. The activities of aspartate aminotransferase (AST,  $61.90 \pm 14.65$  vs.  $93.65 \pm 20.50$ ,  $50.46 \pm 13.21$  vs.  $93.65 \pm 20.50$ ) and alanine transaminase (ALT,  $41.29 \pm 9.20$  vs.  $64.04 \pm 18.13$ ,  $36.52 \pm 7.71$  vs.  $64.04 \pm 18.13$ ) in the serum of ALI mice were significantly reduced by 100 mg/kg or 200 mg/kg SinA when compared with control mice. Alcohol-induced oxidative stress and the inflammatory response in the liver were suppressed by SinA in a dose-dependent manner. Meanwhile, treatment with SinA decreased alcohol dehydrogenase (ADH) activity and increased acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in ALI mice. Alcohol-induced upregulation of CYP2E1 and CYP1A2 in the liver was inhibited by SinA. Further, SinA suppressed activation of the NF- $\kappa$ B pathway in ALI mice. In conclusion, our findings demonstrate that SinA is able to protect against ALI, and this may be, at least in part, caused by regulation of alcohol metabolism and the NF- $\kappa$ B pathway. Our data suggest a therapeutic potential of SinA in the treatment of ALI.

The characteristics of a porcine mitral regurgitation model ..... 463–477

Bo LI<sup>1)</sup>, Yongchun CUI<sup>1)</sup>, Dong ZHANG<sup>2)</sup>, Xiaokang LUO<sup>1)</sup>, Fuliang LUO<sup>1)</sup>, Bin LI<sup>1)</sup>, and Yue TANG<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Animal Experimental Centre, Beijing Key Laboratory of Preclinical Research and Evaluation for Cardiovascular Implant Materials, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Centre for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No.167 North lishi Road, Xicheng District, Beijing 100037, China,

<sup>2)</sup>Department of Cardiovascular surgery, Beijing Jishuitan Hospital, No. 31 Xijiekou east street, Xicheng district, Beijing 100035, China

The porcine mitral regurgitation (MR) model is a common cardiovascular animal model. Standardized manufacturing processes can improve the uniformity and success rate of the model, and systematic research can evaluate its potential use. In this study, 17 pigs were divided into an experimental group (n=11) and a control group (n=6). We used a homemade retractor to cut the mitral chordae via the left atrial appendage to establish a model of MR; the control group underwent a sham surgery. The model animals were followed for 30 months after the surgery. Enlargement and fibrosis of the left atrium were significant in the experimental group compared with those in the control group, and left atrial systolic function decreased significantly. In addition, model animals showed preserved left ventricular systolic function. There were no differences in left atrial potential or left ventricular myocardial fibrosis between the two groups. Atrial fibrillation susceptibility in the experimental group was higher than that in the control group. Our method enables the simple and effective production of a MR model with severe reflux that can be used for pathophysiological studies of MR, as well as for the development of preclinical surgical instruments and their evaluation. This model could also be used to study atrial fibrillation and myocardial fibrosis but is not suitable for studies of heart failure.

## 血管透過性の亢進は神経細胞死を誘導しないが虚血神経傷害を促進する .....479-486

大森智恵美<sup>1)</sup>・酒井祐輔<sup>1)</sup>・俣野泰毅<sup>1)</sup>・鈴木康裕<sup>2)</sup>・梅村和夫<sup>3)</sup>・永井信夫<sup>1)</sup><sup>1)</sup>長浜バイオ大学バイオサイエンス学部アニマルバイオサイエンス学科, <sup>2)</sup>奥羽大学薬学部,<sup>3)</sup>浜松医科大学医学部医学科薬理学講座

脳梗塞に伴い血管透過性が亢進することは広く知られている。この血管透過性亢進は脳梗塞の増悪要因であると考えられているが、これまでに実験的な証明は行われていない。本論文では、光化学血栓法による局所脳虚血傷害 (PIT-BD) モデルと両総頸動脈閉塞による全脳虚血 (CAO) モデルを組み合わせることにより、血管透過性亢進が脳傷害に及ぼす影響を、マウスを用いて検討した。PIT-BDモデルにおいては傷害誘導後2時間後から24時間まで傷害内部および周囲部において血管透過性の亢進が認められた。次に血管透過性が亢進した領域の神経細胞の生存を検討したところ、PIT-BD単独およびPIT-BDの1時間前の30分間のCAOを施した場合は傷害誘導4日後でも生存していたが、PIT-BDの3.5時間後に30分間のCAOを施した場合は細胞死領域が増加していた。また、この傷害の増加は、アポトーシス細胞死の増加を伴っていた。これらの結果より、血管透過性自体は神経細胞死を直接誘導しないものの、虚血による神経細胞傷害を促進すること、その傷害の促進の一部はアポトーシスに起因することが明らかとなった。

マウスにおける *H. pylori* 感染と血小板減少との関連性の検討 .....487-492福田晃子<sup>1)</sup>・麻生恵理<sup>2)</sup>・野木岐実子<sup>2)</sup>・保田昌彦<sup>3)</sup>・後藤一雄<sup>1)</sup><sup>1)</sup>帝京大学医療技術学部臨床検査学科, <sup>2)</sup>帝京大学附属病院,<sup>3)</sup>(公財) 実験動物中央研究所病理解析センター

*H. pylori* (HP) に感染している血小板減少症患者は除菌によって血小板数が改善することが知られている。本実験ではこの機序を解明するための動物実験モデル構築のための基礎的検討を行った。実験では4週齢♂のBALB/c (9匹), C57BL/6 (10匹) およびDBA/2 (7匹) にHP (SS1株)  $1 \sim 3.7 \times 10^7$ CFUを経口感染させ、感染2か月後に血液中の血小板数検査、HPに対する血清中のELISA抗体検査、胃内の菌のPCR検査および胃の組織学的検索を実施し、非感染群 (各10匹) と比較した。その結果3系統マウスのうちBALB/cマウスにおいてのみHP感染による血小板減少が観察された。本実験において、血小板数とOD値間には相関は見られなかった (相関係数 $r=0.188$ ,  $P=0.62$ )。また、BALB/cマウスと同一のH-2タイプを示すDBA/2マウス (H-2<sup>d</sup>) においてはHP感染による血小板減少が見られなかったこと、HPと血小板減少には抗体以外にも要因がかかわっていること、血小板減少にMHCのかかわりが弱いことが示された。本実験系はヒトにおけるHP感染による血小板減少のモデルとなりうることを示された。

## インビボモデルにおいてmTOR阻害薬はシスプラチン誘発性卵巣毒性に対する保護作用を持つ .....493-500

田中佑治・木村文則・Luyi Zheng・郭 翔志・竹林明枝・辻俊一郎・村上 節

滋賀医科大学医学部産科学婦人科学講座

シスプラチンは挙児希望の女性も含め臨床的に頻用されているが強い卵巣毒性も有する抗癌剤であり、この毒性から卵巣を保護する薬剤の探索が望まれている。近年抗癌剤の卵巣毒性の機序がPI3K/PTEN/AKT/mTOR経路の活性化であることが示され、我々はこの経路の下流のmTORに着目し、抗癌剤として臨床使用されているmTOR阻害薬のエベロリムスがシスプラチンによる卵巣毒性に対し保護作用を有するか検討した。雌マウスをコントロール群、シスプラチン投与群、mTOR阻害薬投与群、mTOR阻害薬及びシスプラチン併用投与群の4群に割り付

けた。シスプラチンを投与する群では2 mg/kgのシスプラチンを腹腔内投与法にて15日間連続投与した。mTOR阻害薬を投与する群ではエベロリムスをシスプラチン投与前から投与後1週間まで、計29日間胃管投与した。エベロリムスの最終投与の翌日に卵巣を切除し組織学的に卵巣の各種卵胞数を計測し比較した。その結果シスプラチン群はコントロール群より有意に複数種の卵胞数が少なく、mTOR阻害薬及びシスプラチン併用投与群はシスプラチン群より有意に複数種の卵胞数が多く、コントロール群とmTOR阻害薬及びシスプラチン投与群の卵胞数はおおむね同等であった。以上よりインビボモデルにおいてmTOR阻害薬はシスプラチン誘発性卵巣毒性に対する保護作用を持つことが示唆された。

#### ステント内狭窄の経時的評価を可能とするミニブタ動物モデル ..... 501-508

石川 治<sup>1)</sup>・田中 実<sup>2)</sup>・今野兼次郎<sup>3)</sup>・長谷部光泉<sup>4)</sup>・堀川あゆみ<sup>2)</sup>・  
飯島 明<sup>1)</sup>・斉藤延人<sup>1)</sup>・高橋孝喜<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学医学部附属病院脳神経外科, <sup>2)</sup>東京大学医学部附属病院輸血部,  
<sup>3)</sup>京都大学IPS細胞研究所, <sup>4)</sup>東海大学医学部付属八王子病院放射線科

本研究の目的は同一の動物の頸動脈に繰り返しカテーテル操作を行うことによりステント内狭窄を経時的に評価する動物モデルの提案である。ミニブタ8頭の外腸骨動脈および内腸骨動脈に合計16本のステントを留置し、1頭に対し2週間間隔で12週目まで頸動脈からのカテーテル操作による繰り返しの測定を行った。血管内超音波検査によりステント内に増生する新生内膜量の経過およびピーク値を評価し、ミニブタの健康状態の臨床的評価や血液検査を行った。結果として、1頭に対して合計7回の手技を行ったが、健康状態の悪化や血液検査の異常値を認めなかった。ステント内の新生内膜が増生するstageから部分退縮するstageまでの時間経過を観察することが可能であった。同じタイプのステントを留置したにも関わらず、新生内膜増生のピークは6週目から12週目まで異なるタイミングであった。繰り返しの頸動脈カテーテル手技はミニブタの健康状態を悪化させることなく可能であり、本動物モデルは前臨床試験におけるステント留置後の新生内膜増生を経時的に比較評価するのに有用であろう。

#### ミトマウスΔとミトコンドリアDNA ミューテーターマウスは老化ではなく

#### 副甲状腺機能亢進症が原因の骨粗鬆症を発症する ..... 509-516

三藤崇行<sup>1,2)</sup>・谷 春菜<sup>3)</sup>・鈴木美智子<sup>3)</sup>・石川 香<sup>1,3)</sup>・中田和人<sup>1,3)</sup>・林 純一<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学生命環境系, <sup>2)</sup>日本学術振興会, <sup>3)</sup>筑波大学大学院生命環境科学研究科, <sup>4)</sup>筑波大学

ミトコンドリアDNA (mtDNA) ミューテーターマウスは核に存在するmtDNA複製酵素遺伝子の校正機能が破壊されている。このため加齢に伴いmtDNAに体細胞突然変異が急速に蓄積して呼吸欠損を誘発することからヒトの老化モデルに相当するとされている。一方ミトマウスΔはmtDNA集団の一部に大欠失型突然変異を持つmtDNA (ΔmtDNA)が存在する。このためサイズの小さいΔmtDNAが加齢に伴い急速に蓄積し呼吸欠損を誘発することからヒトのミトコンドリア病モデルに相当するとされている。ここでの問題はなぜ両者ともに加齢に伴い共通に呼吸欠損が誘発されるにも関わらず、前者は老化モデルであるのに対し後者はミトコンドリア病モデルなのかという点である。この問題を解決するために筆者らの先行研究ではmtDNA ミューテーターマウスの核ゲノムをミトマウスΔと同じC57BL/6J背景にした。その結果両者ともに皮質骨の厚さの減少による骨粗鬆症だけが早期老化表現型として発現することが明らかになった。この表現型は老化マウスや高齢者では発現しておらず、むしろ副甲状腺ホルモンの過剰産生が原因で発症する副甲状腺機能亢進症というヒトの疾患と共通であった。そこで本

研究ではこれらのマウスの血液中の副甲状腺ホルモン濃度を測定したところ、ミトマウス $\Delta$ とmtDNA ミューテーターマウスはともに老化マウスに比べ極めて高い副甲状腺ホルモン濃度を示した。さらに著しい呼吸欠損がミトマウス $\Delta$ では腎臓の尿細管で、mtDNA ミューテーターマウスでは十二指腸でそれぞれ発現することから、これらの組織の呼吸欠損が原因で両マウスともに低カルシウム症が誘発され、これに対応するため副甲状腺ホルモンが過剰分泌され、最終的に骨粗鬆症を発症すると推察された。したがってmtDNA ミューテーターマウスはヒトの老化モデルというより、むしろ呼吸欠損が原因で発症する副甲状腺機能亢進症という骨粗鬆症のモデルと捉えた方が適切である。

#### Effect of *Catha edulis* (khat) on pancreatic functions in streptozotocin-induced diabetes in male Sprague-Dawley rats..... 517-526

Abdulsamad ALSALAH, Mohammed A. ALSHAWSH, Zamri CHIK, and Zahurin MOHAMED  
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia

People consume *Catha edulis* (khat) for its euphoric effect, and type 1 diabetics have claimed that khat could reduce elevated levels of blood sugar. However, khat has been suggested to provoke diabetes mellitus through destruction of pancreatic  $\beta$ -cells. This study investigated the effect of an ethanolic khat extract on pancreatic functions in type 1 diabetes (T1DM)-induced male Sprague-Dawley rats and to assess its *in vitro* cytotoxicity in rat pancreatic  $\beta$ -cells (RIN-14B). T1DM was induced in a total of 20 rats with a single intraperitoneal injection of 75 mg/kg of streptozotocin. The rats were distributed into four groups (n=5): the diabetic control, 8 IU insulin-treated, 200 mg/kg khat-treated, and 400 mg/kg khat-treated groups. Another 5 rats were included as a nondiabetic control. Body weight, fasting blood sugar, and caloric intake were recorded weekly. Four weeks after treatment, the rats were sacrificed, and blood was collected for insulin, lipid profile, total protein, amylase, and lipase analysis, while pancreases were harvested for histopathology. *In vitro*, khat exerted moderate cytotoxicity against RIN-14B cells after 24 and 48 h but demonstrated greater inhibition against RIN-14B cells after 72 h. Neither 200 mg/kg nor 400 mg/kg of khat produced any significant reduction in blood sugar; however, 200 mg/kg khat extract provoked more destruction of pancreatic  $\beta$ -cells as compared with the diabetic control. Ultimately, neither 200 mg/kg nor 400 mg/kg of khat extract could produce a hypoglycemic effect in T1DM-induced rats. However, 200 mg/kg of khat caused greater destruction of pancreatic  $\beta$ -cells, implying that khat may cause a direct cytotoxic effect on pancreatic  $\beta$ -cells *in vitro*.

#### CT撮影装置を用いたウサギ(ニュージーランドホワイト種)の体表面積及び体積の計測..... 527-534

伊藤 格<sup>1)</sup>・川部美史<sup>2)</sup>・長瀬孝彦<sup>1)</sup>・小池恒雄<sup>1)</sup>・三好雅史<sup>3)</sup>・宮原和郎<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>株式会社日本バイオリサーチセンター, <sup>2)</sup>岐阜大学応用生物科学部附属動物病院,

<sup>3)</sup>帯広畜産大学動物医療センター

体表面積は、生理機能を評価する上で重要なパラメータの一つである。医薬品開発においては、動物種間の投与量の違いを体表面積で補正している。一般的に、動物の体表面積は体重の2/3乗に $k$ 値を掛けて算出される(Meechの式)。数学的に、動物の密度及び体形が一定であれば、体表面積は体重の2/3乗に比例する。我々は、CT撮影装置を用いて72例(雄48例, 雌24例)のウサギ(ニュージーランドホワイト種)の体表面積及び体積を計測した。計測後、 $k$ 値、密度及び球形度を算出し、その変化を解析した。 $k$ 値の平均値が11.0となったことから、ウサギ(ニュージーランドホワイト種)の体表面積の推定式をMeechの式に従い、 $100 \times \text{体表面積}(\text{m}^2) = 11.0 \times \text{体重}(\text{kg})^{2/3}$ と提唱する。

エレクトロポレーション法によるゲノム編集個体の作製  
 —超過剰排卵誘起法を用いた凍結体外受精卵の利用— ..... 535–543

中川佳子<sup>1)</sup>・佐久間哲史<sup>2)</sup>・竹尾 透<sup>1)</sup>・中潟直己<sup>1)</sup>・山本 卓<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>熊本大学生命資源研究・支援センター (CARD) 資源開発分野,

<sup>2)</sup>広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻分子遺伝学研究室

私たちはこれまで、超過剰排卵誘起法、体外受精、受精卵の凍結保存などの生殖工学技術と、ゲノム編集技術とを組み合わせることにより、マイクロインジェクション法による効率的な遺伝子改変マウスの作製が可能であることを報告してきた。しかしながら、より簡便なデリバリーシステムであるエレクトロポレーション法を用いたゲノム編集マウスの作製において、さまざまな生殖工学技術が利用可能かどうかについての検討は、未だ十分に行われていない。そこで本研究では、超過剰排卵誘起法を用いた凍結体外受精卵を融解し、合成gRNAとCas9タンパク質の複合体 (ribonucleoprotein ; RNP) をエレクトロポレーション法によって導入した場合の産子への発生率および変異導入効率を検討した。その結果、いずれも良好な数値を示す個体作製条件が明らかとなり、同様の条件でRNPおよび一本鎖オリゴヌクレオチドを使用した一アミノ酸置換個体についても高効率に作製可能であることを確認した。以上より、当研究室で培われた生殖工学技術とCRISPR-Cas9 RNPおよびエレクトロポレーション法を組み合わせたゲノム編集個体作製法として、CREATRE (CARD-based Reproductive Engineering-Assisted Technology for RNP Electroporation)法と名付けた手法が確立された。CREATRE法は、動物愛護、作業効率の点からみて極めて有効な個体作製法であり、今後、ゲノム編集個体の作製を行う研究者・技術者に広く利用されることが期待される。

Carnosol protects against renal ischemia-reperfusion injury in rats ..... 545–553

Yi ZHENG, Yong ZHANG, Yichun ZHENG, and Nan ZHANG

Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 88 Jiefang Road, Hangzhou 310009, People's Republic of China

Acute kidney injury, which is caused by renal ischemia-reperfusion injury (IRI), occurs in several clinical situations and causes severe renal damage. There is no effective therapeutic agent available for renal IRI at present. In this study, we performed an experiment based on an *in vivo* murine model of renal IRI to examine the effect of carnosol. Thirty Sprague-Dawley rats were randomized into three groups (10 rats in each group): the sham, IRI, and carnosol groups. Rats in the carnosol group were injected intravenously with 3 mg/kg of carnosol, and those in the sham and IRI groups were injected intravenously with 10% dimethyl sulfoxide 1 h before ischemia. Rats were sacrificed after 24 h of reperfusion. The blood and kidneys were harvested, renal function was assessed, and histologic evaluation was performed to analyze renal injury. A renal myeloperoxidase activity assay, *in-situ* apoptosis examination, enzyme-linked immunosorbent assay, immunohistochemical assay, and western blot were also performed. Carnosol pretreatment significantly reduced renal dysfunction and histologic damage induced by renal IRI. Carnosol pretreatment suppressed renal inflammatory cell infiltration and pro-inflammatory cytokine expression. In addition, carnosol markedly inhibited apoptotic tubular cell death, caspase-3 activation, and activation of the p38 pathway. Carnosol pretreatment protects rats against renal IRI by inhibiting inflammation and apoptosis. Although future investigation is needed, carnosol may be a potential therapeutic agent for preventing renal IRI.

## 維持会員（五十音順）（88社）

（平成30年8月31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
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
アステラスリサーチテクノロジー(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
EPS益新(株) LSG事業部	162-0821	東京都新宿区津久戸町1-8 神楽坂AKビル8F
(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)	913-0032	福井県坂井市三国町山岸50-10
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)	107-0052	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
協和発酵キリン(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
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) ジェー・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
シオノギ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	群馬県高崎市下小鳥町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

会 員 名	〒	住 所
三浦工業(株)	108-0074	東京都港区高輪2-15-35 三浦高輪ビル2F
(株) 明治	250-0862	神奈川県小田原市成田540
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
(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

● 編集後記 ●

北海道胆振東部地震、そして幾度にわたる大型台風で被害を受けた地域の皆様には、心よりお見舞いを申し上げます。また、この夏は猛暑で多くの方が熱中症で倒れました。まさに天災列島の様相を呈している今日この頃です。今年の残り、そして来年がどうか無事でありますように祈らざるをえません。

Experimental Animalsの新編集体制を立ち上げて3ヵ月を経過しましたが、新しいCo-Edito-in-ChiefとEditorのみなさまのおかげで順調に編集作業も進んでいます。また、実験動物ニュースも、事務局と執筆者のおかげで、毎号、充実した記事をお届けしています。あと残る大きな作業は、出版の完全電子化です。この第一の目的は、出版費支出の圧縮にあります。カラー印刷代や広告費などさまざまな要素がからんで、それほど単純ではありません。現在、完全電子化に伴う収支予測などを進めているところです。また、この機会に、実験動物ニュースの編集体制および学会ホームページの改訂についても検討が進められています。今後、会員の皆様にも逐一これらの情報をお伝えしたいと存じます。引き続き、Experimental Animalsをよろしく御願い申し上げます。

【EIC】



## 広告掲載一覧

---

日本クレア株式会社  
オリエンタル酵母工業株式会社  
株式会社 フナバシファーム  
日本エスエルシー株式会社  
株式会社 ケー・イー・シー  
日本エスエルシー株式会社  
室町機械株式会社  
北山ラベス株式会社  
わかもと製薬株式会社  
エデストロムジャパン株式会社  
株式会社 高島商店  
清和産業株式会社  
株式会社 夏目製作所  
株式会社 ソフトロン  
株式会社 アニメック  
ダイダン株式会社  
株式会社 アイセイ  
株式会社 アニマルケア  
九動株式会社  
日本老化制御研究所  
株式会社 フィジオテック  
株式会社 東京メニックス  
ハムリー株式会社  
株式会社 ビオスタ

実験動物等企業広告  
実験動物等企業広告  
動物と飼料  
飼料  
実験動物総合受託事業  
実験動物  
新型麻酔器  
実験動物等企業広告  
感染症診断キット  
実験動物等企業広告  
噴水式自動飼育架台  
ワッシングシステムズ  
動物実験用麻酔装置他  
ECG プロセッサ  
げっ歯類のエンリッチメント  
実験動物飼育ラック  
医療洗浄剤  
実験動物等企業広告  
マウス精子凍結・体外受精システム  
動物対応 受託検査サービス  
動物飼育施設関連製品  
動物用手術台  
実験動物等企業広告  
試薬と受託業務

---