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
令和 2 年度通常総会について 41
令和 2 ～ 3 年度在任理事候補者選挙結果報告 41
2019 年 Experimental Animals 最優秀論文賞 42
公益社団法人日本実験動物学会 令和元年度第 3 回理事会議事録 42

他学会情報 43

特別寄稿
環境省・第 53 回中央環境審議会動物愛護部会における
実験動物関係のヒアリングについて 44

総説
オートファジー研究のための遺伝子改変マウス 53

実験動物感染症の現状
医科学研究用サル類の検査とバイオリスクマネジメント 59

研究室・施設便り
筑波大学 医学医療系 実験動物学研究室・生命科学動物資源センター 65

維持会員便り
オリエンタル酵母工業株式会社 71

会員便り
東京農業大学への留学 73
心理学からみた動物の行動計測 75
太陽（実験動物学会）の役割 77

Experimental Animals 69(2) 収載論文和文要約集 80

維持会員名簿 i

編集後記 iii

Vol. 69 No. 2 / April 2020

日本実験動物学会からのお知らせ

令和 2 年度通常総会について

公益社団法人日本実験動物学会
理事長　　浦野　徹

公益社団法人日本実験動物学会の令和 2 年度通常総会は第 67 回日本実験動物学会総会期間中に開催を予定していましたが，新型コロナウイルス感染症の蔓延が続いておりますので，総会開催は困難となりました。そこで，定款 17 及び 18 条の方法により令和元年度事業報告，決算報告・監査報告の承認並びに令和 2–3 年度役員の選任について書面決議による総会とさせていただきますので，会員の皆様におかれましては議決権行使書の提出をお願いします。

5 月 1 日に学会 HP に以下の提出議案を掲載します

- 令和元年度事業報告
- 令和元年度決算報告・監査報告
- 令和 2–3 年度役員の選任

これらの議案を確認の上，4 月 22 日発送の議決権行使書に各議案の諾否をご記入いただき 5 月 24 日（必着）までに学会事務局までご返送くださいますようお願い申し上げます。

会員の皆様にはお手数をおかけしますが，諸般の事情をご理解いただきますようよろしくお願い申し上げます。

令和 2 ～ 3 年度在任理事候補者選挙結果報告

選挙管理委員会
委員長　　國田　智

理事候補者選挙細則に基づき令和 2 年 2 月 14 日学会事務局において，令和 2 ～ 3 年度在任理事候補者選挙の開票が行われました。その結果，以下の 15 名の会員が令和 2 ～ 3 年度在任理事候補者として選出されましたのでお知らせいたします。

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，杉山 文博，高木 博隆，高橋 利一，
林元 展人，真下 知士，三好 一郎

2019 年 Experimental Animals 最優秀論文賞

編集委員会（小倉委員長）にて 2019 年 Experimental Animals　最優秀論文賞候補論文の選考が行われ，下記の論文が選出された旨の報告があり，理事会にて異議なく承認されました。論文筆頭著者は第 67 回通常総会後の学会賞授与式において表彰されます。

題　名：Development of blastocyst complementation technology without contributions to gametes and the brain
「生殖細胞および大脳に寄与しない胚盤胞補完法技術の確立」

掲載号：Experimental Animals Vol. 67, No.2, pp. 201–218, 2018

著者名：橋本晴夫 [1)]，江藤智生 [1)]，山本真史 [1)]，位高美香 [1)]，後藤元人 [1)]，香川貴洋 [1)]，小島圭介 [1)] 川井健司 [1)]，秋元敏雄 [2)]，高橋利一 [1)]

所　属：[1)] 実験動物中央研究所，[2)] 日本医科大学動物管理室

公益社団法人日本実験動物学会
令和元年度第 3 回理事会議事録

Ⅰ．理事会の決議があったものとするとみなされた事項の内容

（1）別添 1 を令和 2 年度事業計画書とする。

（2）別添 2 を令和 2 年度収支予算書、資金調達及び設備投資の見込みを記載した書類とする。

（3）別添 3 を第 67 回通常総会の招集とする。

Ⅱ．理事会の決議があったものとみなされた事項の提案者

理事長　浦野　徹

Ⅲ．理事会の決議があったものとみなされた日

令和 2 年 3 月 13 日（金）

Ⅳ．議事録の作成に係る職務を行った理事

理事長　浦野　徹

監　事　務台　衛

監　事　米川　博通

Ⅴ．理事総数 20 名の同意書

別添のとおり

Ⅵ．監事総数 2 名の異議がないことを証する書類

別添のとおり

令和 2 年 3 月 6 日，理事長　浦野　徹が理事及び監事の全員に対して，理事会の決議の目的である事項について，上記の内容の提案書を発送し，当該提案につき令和 2 年 3 月 13 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 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。

他学会情報

公益社団法人日本実験動物協会の動き

1. 今後の行事予定

（1）「日常の管理研修会」

開催予定日：令和 2 年 6 月 20 日（土）
開 催 場 所 ：日本獣医生命科学大学
内　容　等　：実験動物関連業務に携わる方であれば，どなたでも参加いただける研修会です。研修内容は，特に初心者の方々を対象に企画しており，実際に小動物を用いて取扱い方法などの基礎的な実習も行います。毎年，新入職員の初期研修の一環として受講いただき，大変ご好評をいただいている研修会ですので，皆様の周りに対象者がいましたら是非受講を勧めていただきますようお願いいたします。

（2）「微生物モニタリング技術研修会」

開催予定日：令和 2 年 7 月 10 日（金）～ 11 日（土）
開 催 場 所 ：公益財団法人実験動物中央研究所
内　容　等　：最新の微生物モニタリング技術を 2 日間で実践的に学べます。研修内容は，微生物モニタリング検査の初心者の方だけでなく，すでにその業務に携わっている方のスキルアップあるいは情報収集にも役立つ内容となっています。毎年定員を超える参加希望がありますので，事前に日程を確保いただき，案内がありましたら早めにお申し込みいただきますようお願いいたします。

◆詳細については，他の行事予定も含めて日動協ホームページ http://www.nichidokyo.or.jp/ で随時お知らせいたしますのでご覧ください。

特別寄稿

環境省・第53回中央環境審議会動物愛護部会における実験動物関係のヒアリングについて

浦野　徹
日本実験動物学会・理事長
自然科学研究機構生理学研究所・特任教授

環境省における第53回中央環境審議会動物愛護部会が，2019年11月25日（月）13:30～16:30に，環境省第1会議室において以下の要領で開催された。

議題：
(1) 動物愛護管理基本指針の点検について
(2) 基本指針の見直しに係る関係者ヒアリング
(3) その他

議事経過：
中央環境審議会動物愛護部会からの出席者は，新美育文・部会長（明治大学　名誉教授）を初めとする15名であった。環境省・事務局の司会のもとで，白石大臣官房審議官の挨拶の後に，上述の議題にそって進められた。

議題1については，動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進するための基本的な指針（動物愛護管理基本指針）の点検結果について，事務局より説明が行われた。議題2については，以下の6団体の関係者に対して，動物愛護管理基本指針に関するヒアリングが行われ，このうち実験動物関係は私が招請された。

・全国動物管理関係事業所協議会
　会長　近藤寛伸
・公益社団法人
　日本獣医師会 副会長兼専務理事　境　政人
・動物との共生を考える連絡会
　代表　青木貢一，委員　山﨑恵子
・犬猫適正飼養推進協議会
　会長　石山　恒
・公益社団法人　日本実験動物学会
　理事長　浦野　徹
・ヒトと動物の関係学会
　事務局長　花園　誠

詳細は環境省のHP　http://www.env.go.jp/council/14animal/yoshi14.htmlの中の議事次第資料・議事録一覧「令和元年11月25日　動物愛護部会（第53回）議事要旨 / 議事録」をご覧戴きたい。

議事録の一部を紹介すると，議題1の中の実験動物関係については，環境省の長田動物愛護管理室室長から，「実験動物につきましては，研究機関等を多く所管する文部科学省，厚生労働省，農林水産省さん等では，統一的な基本指針を策定し，動物実験の適正な実施を図っているところでございます。環境省におきましては，平成29年10月，実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準の解説書を作成し，周知を図ってきたところでございます。引き続き，3Rの原則，飼養保管基準の周知・遵守等を徹底していくために，関係省庁等との連携を図ってまいりたいと考えているところでございます。」との報告があった。

つぎに，実験動物関係のヒアリングにおいては，後述する配布資料にもとづき，まずは論点1「動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進するための基本的な指針（6）実験動物の適正な取扱いの推進について」の取組状況，つぎに論点2「現在の機関管理体制」の取組状況，そして最後に「まとめと意見」について，約20分の制限時間の中で説明した。

私からの説明後に委員からのヒアリングがおこなわれたが，この中の代替法に関する質疑応答の中で，新美部会長の以下の発言が特に興味深かったので紹介する。

新美部会長発言…「代替法があるかどうかということを義務づけろと言われたら，法律家としてはかなり逡巡します。代替が可能かどうかの判断は非常に難しいと思うんですね。言わんとしますと，全部，代替可能だと言うし，こういうことを実験するのにはこういう代替可能性があるというふうに的を絞りますと，本当に代替可能かどうかというのはかなり判断が難しくなりますので，義務化というのは法律家で考えると，本当にできるかなというのがちょっと心配になります。いいか悪いかはではなくて，技術屋としてそういうためらいを感じます。」

以下に，ヒアリング当日に配布された私の資料の全文を示す。

第 53 回中央環境審議会動物愛護部会（令和元年 11 月 25 日）におけるヒアリング当日の配布資料

自然科学研究機構生理学研究所：特任教授
（公社）日本実験動物学会：理事長
浦野　徹

論点 1「動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進するための基本的な指針（6）実験動物の適正な取扱いの推進」についての取組状況

…講ずべき施策…
<（6）実験動物の適正な取扱いの推進 >
ア　関係省庁，団体等と連携しつつ，「3R の原則」や実験動物の飼養保管等基準の周知が，当該基準の解説書の作成等を通して効果的かつ効率的に行われるようにするとともに，実験動物に関する国際的な規制の動向や科学的知見に関する情報を収集
イ　国は，実験動物の飼養保管等基準の遵守状況について，緊急時に対応するための計画作成状況も含め，定期的に実態把握

〈取組状況 1.「3R の原則」や実験動物の飼養保管等基準の周知〉

⇒ 3R の原則や実験動物の飼養保管等基準の周知活動については，機関ごとに実施している主な周知活動，及び種々の組織で実施している主な周知活動の二つに大別できる。

【機関ごとに実施している主な周知活動】

1. ○○大学（研究所）・動物実験教育訓練講習会

各機関で定めている機関内規程の中の教育訓練の定めに従い，機関長より実施を委任された動物実験委員会が動物実験実施者及び飼養者に対して，関連法令や飼養保管基準等の内容について具体的に解説することにより周知している。日本語や英語で作成した資料あるいは CD を教材として使用する場合もある。

2. ○○大学（研究所）・実技講習会

一部の機関では，動物の保定，採血，注射，麻酔等の技術に関する講習を実施している。

【種々の組織が実施している主な周知活動】

日本実験動物学会を初めとする実験動物関連学協会は，それぞれ学会総会，シンポジウム，公開セミナー等を開催する中で，3R の原則や実験動物飼養保管等基準の周知活動を実施している。その他の活動として，主なものを以下に示す。

1. 日本実験動物学会が実施している主な周知活動

（1）実験動物管理者等研修会

主催：（公社）日本実験動物学会
後援：環境省・厚生労働省・農林水産省・文部科学省
対象：実験動物の管理，飼養，保管を担当する実験動物管理者，飼養者等
研修内容及びプログラム：（2 日間実施）
1）動物実験関連法案
（動物愛護管理法・実験動物飼養保管等基準など）
講師：環境省
2）飼育施設の環境と動物への影響
講師：実験動物領域の専門家（以下，同様）
3）施設･設備の衛生管理（清掃，消毒，廃棄物処理等）
4）実験動物の飼育管理

5）労働安全衛生，危機管理
6）各種実験動物の特性
7）人畜共通感染症とバイオセーフティ
8）麻酔，鎮痛，鎮静，安楽死
9）遺伝子組換え動物実験と感染動物実験の規制
10）その他

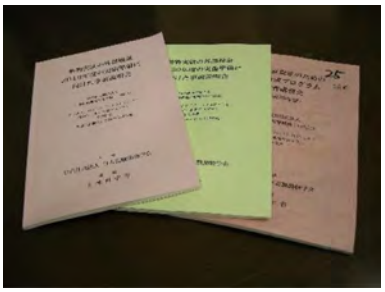
（2）外部検証促進のための人材育成プログラム教育講習会

講習会による教育では，座学として以下の講義 1 ～ 9 を，及び模擬調査として模擬調査の実施と検証結果報告書作成を行う。さらに，随行員として外部検証に参加して実地教育がなされ，最終的に行われる認定試験に合格した者に対して，日本実験動物学会から，動物実験の外部検証事業に関する専門員の資格が付与される。

主　催：日本実験動物学会
事業主：日本医療研究開発機構（AMED）
事業名：ナショナルバイオリソースプロジェクト・情報センター整備プログラム「外部検証促進のための人材育成」事業（2016 ～ 2020 年度）
後　援：文部科学省
対　象：外部検証を実際に行う実験動物と動物実験の専門家
講習会内容及びプログラム：（3 日間実施）

講義 1　動物愛護管理法における動物実験の愛護及び飼養保管基準への適合性に関する外部検証
講師：環境省
講義 2　機関管理による動物実験の適正化を保証する動物実験基本指針と外部検証の意義
講師：文部科学省
講義 3　外部検証に対する評価や期待～一般市民の立場から～
講師：東洋大学・日本愛玩動物協会
講義 4　評価概論，評価者倫理
講師：公共価値創造研究所
講義 5　外部検証プログラムの理念・目的・概要
講師：実験動物領域の専門家（以下，同様）
講義 6 ～ 9　申請書類の作成，訪問調査の実施手順，検証結果報告書の作成要領，国内外の検証 / 認証の現状
模擬調査 1：書面調査
模擬調査 2：訪問調査
模擬調査 3：報告書作成
報告書検討会

（3）動物実験の外部検証等適正な動物実験の実施に関する説明会，個別相談会



新たに外部検証を受けようとする機関に対する事前説明会及び外部検証を受けるにあたっての不明点に関する相談会（類似の説明会は厚生労働省所管の機関でも実施）

主催：　日本実験動物学会
後援：　文部科学省

① 動物実験と飼養保管の適正化を推し進めるための説明会
講演 1　機関管理による動物実験の適正な実施と外部検証の意義
講師：文部科学省
講演 2　なぜ大学等で動物実験に関する外部検証を受けなければならないのか？
講師：実験動物領域の専門家（以下，同様）
講演 3　外部検証に関する事務手続きと準備

講演 4　自己点検・評価報告書と現況調査票の作成と根拠資料の準備
講演 5　よくある質問
② 適正な動物実験実施と外部検証受審ための個別相談会

2. NPO 法人動物実験関係者連絡協議会が実施している主な周知活動

(1)「科学的・倫理的に適正な実験動物の飼養保管と動物実験」の CD の作成・提供

著作・NPO 法人動物実験関係者連絡協議会，協力・北海道大学大学院獣医学研究科で作成した CD。パート 1・改正法令の概要，パート 2・動物実験の機関管理，パート 3・枠組規制の実践と外部検証，国際協調に分けて，2013 年施行の改正法令に基づく動物実験等の機関管理について解説。各機関は，本 CD を参考にするなどして，3R の原則や実験動物の飼養保管等基準の周知活動を推進。

(2)「明日の幸せは健康から（改訂版）実験動物に感謝をこめて」の冊子の作成・提供

2017 年発刊。動物愛護管理法，実験動物飼養保管基準等の見直しや国際ガイドラインの改正を踏まえて，それらの変化を反映する内容を備えた誰にでも分かり易いガイドブック。各機関は，機関内で実施している実験動物教育のテキストとして活用するなどして，3R の原則や実験動物の飼養保管等基準の周知活動を推進。

(3) 環境省パンフレット「実験動物の適正な飼養保管等を推進するために～実験動物の飼養保管等基準が改正されました～」の原案作成

2014 年発行。発行：環境省自然環境局総務課動物愛護管理室　政策：NPO 法人動物実験関係者連絡協議会のパンフレット原案を作成。環境省が最終的に編集して提供。

3. その他の組織が実施している主な周知活動

(1) 日本実験動物協会

通信教育，スクーリング，教育セミナーフォーラム，基本実技研修会，実験動物高度技術者養成研修会

(2) 国立大学動物実験施設協議会（国動協），公私立大学実験動物施設協議会（公私動協）

実験動物関係教職員・高度技術研修

(3) 日本実験動物技術者協会

基本的動物実験手技や実験動物取扱い等の講習会

〈取組状況 2.　飼養保管基準の解説書の作成〉

⇒ 2015 年，「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」の解説書の作成を検討する実験動物実験動物飼養保管等基準解説書研究会が環境省に設置された。本研究会では，実験動物を管理する者，動物実験を実施する者，動物を飼育管理する者，これから動物実験を行う学生等，実験動物と動物実験に関わる全ての者が参考とできる，国際的な取組等も取り入れた解説書となるよう議論を重ね，2017 年に完成した。執筆者として実験動物領域の各方面からの専門家 10 名，実験動物と動物実験に関連した各方面からの有識者 7 名，さらには文部科学省・厚生労働省・農林水産省がオブザーバーとなって，環境省・自然環境局総務課動物愛護管理室の編集で出版され，同時に環境省の HP に本解説書の全文が掲載された。

実験動物の飼養及び保管等に関する基準解説書

編集
環境省（自然環境局総務課動物愛護管理室）

実験動物飼養保管等基準解説書研究会
≪委員長≫　浦野　徹（自然科学研究機構）
≪副委員長≫　八神健一（筑波大学）

≪執筆者≫
浦野　徹（自然科学研究機構）
大和田一雄（ふくしま医療機器産業推進機構）
喜多正和（京都府立医科大学）
久和　茂（東京大学）
國田　智（自治医科大学）
外尾亮治（動物繁殖研究所）
三好一郎（東北大学）
八神健一（筑波大学）
山田靖子（国立感染症研究所）
渡部一人（中外製薬）

≪有識者≫
伊佐　正（日本神経科学学会・京都大学）
打越綾子（環境省中央環境審議会動物愛護部会・成城大学）
小幡裕一（日本学術会議・理化学研究所）
鍵山直子（動物実験関係者連絡協議会・実験動物中央研究所）
坂本雄二（日本実験動物技術者協会・千寿製薬）
高橋雅英（全国医学部長病院長会議・名古屋大学）
福田勝洋（日本実験動物協会）

所属：2017年3月末現在

その他　文部科学省、厚生労働省、農林水産省

<u>＜取組状況 3.　国際的な規制の動向や科学的知見に関する情報収集＞</u>

⇒ 実験動物の取扱いに関する各国の制度については，NPO 法人動物実験関係者連絡協議会で原案を作成し，最終的には 2017 年 10 月に環境省が完成して公表した。下記の表にその詳細を示す。本資料作成にあたっては以下の機関，団体等から情報を収集した。

国際実験動物学会議（ICLAS）
国際医学団体協議会（CIOMS）
CIOMS-ICLAS：動物を用いたバイオメディカル研究に関する国際原則
国際獣疫事務局（OIE）：実験動物福祉綱領
米国獣医師会（AVMA）：安楽殺ガイドライン
米国農務省（USDA）：動物福祉法
米国保健福祉省（DHHS）：健康科学推進法
欧州評議会（CE）：欧州協定 ETS123
欧州連合（EU）：EU 指令 2010/63/EU
その他：各国の関連法令，指針等

実験動物の取り扱いに関する各国の制度

2017 年 10 月　環境省作成

制度	イギリス	フランス	ドイツ	アメリカ	カナダ	日本
法令等	動物（科学的処置）法 内務省 （ＥＵ指令）	法令2013－118 農務省、高度教育研究省 （ＥＵ指令）	動物保護法 内務省、自治体 （ＥＵ指令）	動物福祉法 農務省 健康科学拡大法 保健福祉省	動物実験州法 オンタリオ州	動物愛護管理法 環境省
行政基準・指針等	飼育管理実務規範 内務省	実験計画の倫理審査と承認令 農務省	実験動物の保護令 内務省、自治体	米国政府の原則 全関係省庁 実験動物の人道的管理と使用に関する規範（政策） 保健福祉省公衆衛生局		実験動物飼養保管等基準 環境省 動物実験基本指針 文科省、厚労省、農水省
科学者による指針	ユーロガイド（ＥＴＳ１２３）	ユーロガイド（ＥＴＳ１２３）	ユーロガイド（ＥＴＳ１２３）	１ＬＡＲ指針	ＣＣＡＣガイドライン	日本学術会議動物実験ガイドライン
施設	内務大臣認定	農務大臣認定	自治体獣医局認定	生産施設免許（除マウス、ラット、鳥類） 実験施設登録（除マウス、ラット、鳥類） 農務大臣所掌	ＣＣＡＣ認定	特定動物を飼育・保管する場合は許可必須（自治体の長）
実験者	内務大臣免許	農務大臣免許	自治体免許	教育訓練必須	ＣＣＡＣ認定	教育訓練
実験計画	内務省長官承認	機関承認（最終判断は教育研究省）	自治体承認	機関承認	機関承認	機関承認
検証	内務省査察	自治体査察	自治体査察	農務省査察（除マウス、ラット、鳥類） 委員会査察と外部検証	委員会査察と外部検証	点検結果の外部検証

〈取組状況 4. 飼養保管等基準の遵守状況について，緊急時に対応するための計画作成状況も含め，定期的に実態把握状況〉

1. 緊急時対応マニュアル策定のための手引き

緊急時に対応するための計画作成の一助とするために，地震等に対する緊急時対策マニュアルの一例「緊急時対応マニュアル策定のための手引き（指針）・2018」を作成し，国動協と公私動協の HP に示した。本マニュアルは，1995 年の阪神・淡路大震災，2011 年の東日本大震災，及び 2016 年の熊本地震から得た教訓に基づき作成した。各機関は本手引書を参考にして，既に作成されている各機関の防災マニュアルや安全衛生指針等との整合性を図り，機関毎に緊急時対応マニュアルを作成した。以下はその概要である。

Ⅰ．基本原則
Ⅱ．動物実験施設利用者用の対応マニュアル
Ⅲ．動物実験施設スタッフ用の対応マニュアル
Ⅳ．緊急連絡網
Ⅴ．学内及び学外への連絡体制（学内，自治体，文部科学省等）
Ⅵ．復旧マニュアル
Ⅶ．緊急時の準備
Ⅷ．その他，地震に伴う津波並びに火災や停電への対応

2. 外部検証

（1）外部検証の実施組織

定期的な実態把握の一助として，各機関は自己点検・評価を定期的に行い，それについて以下のように外部検証を実施し，その結果を可能な限り情報公開した。外部検証の方法及び受証機関名は日本実験動物学会・日本実験動物協会・ヒューマンサイエンス振興財団の HP，そして各機関の外部検証の結果は受証機関の HP に掲載されている。

① 日本実験動物学会が大学や農林水産省所管の機関を対象に文部科学省等の基本指針及び実験動物飼養保管等基準について外部検証
② 日本実験動物協会が実験動物生産業者を対象に農林水産省の基本指針及び実験動物飼養保管等基準について外部検証・認証
③ ヒューマンサイエンス振興財団が製薬企業や薬機法（医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律）に関係する機関等を対象に厚生労働省の基本指針及び実験動物飼養保管等基準について外部検証・認証
④ AAALAC International 国際実験動物ケア評価認証協会が日本の一部の大学，製薬企業，受託試験機関等を認証

（2）外部検証の項目

日本実験動物学会で実施している動物実験に関する外部検証は，以下の①と②についての自己点検評価について，その妥当性，改善に向けた意見を検証している。

① 規程及び体制等の整備状況（機関内規程，動物実験委員会，動物実験の実施体制，安全管理を要する動物実験の実施体制，実験動物の飼養保管の体制，その他）
② 実施状況（動物実験委員会，動物実験の実施状況，安全管理を要する動物実験の実施状況，実験動物の飼養保管状況，施設等の維持管理の状況，教育訓練の実施状況，自己点検･評価，情報公開，その他）

（3）外部検証の仕組み

日本実験動物学会による動物実験の外部検証プロジェクトの仕組についての概要は以下のごとくである。すなわち，実験動物，動物実験及び外部検証等の研修を受けた専門員のピアレビューによる外部検証を行い，外部検証の報告書を親委員会が最終判断して，その結果を各機関が HP 等で公表する仕組みである。親委員会に当たる外部検証委員会の構成は，次のごとくである。

① 実験動物・動物実験に関する経験と識見を有する有識者
② 国動協・公私動協からの推薦者
③ 人文社会学分野・評価分野の専門家（外部委員：評価の有識者）
④ 動物福祉の専門家（外部委員：動物福祉有識者）
⑤ その他　学識経験者（外部委員：獣医）

（4）外部検証を行う専門員に対する人材育成事業

外部検証を行う専門員に対する人材育成事業については，前述の「取組状況 1」の「日本実験動物学会が実施している主な周知活動」に示した，外部検証促進のための人材育成プログラムである。

3. 情報公開

定期的な実態把握の一助として, 各機関は情報公開を行った。情報公開を推進する施策の一つとして，国動協と公私動協は情報公開のミニマム項目の設定を行い，文部科学省，国動協と公私動協，全国医学部長病院長会議（全ての国公私立大学の医学部長病院長で組織）により，各機関に周知・徹底した。情報公開のミニマム項目は以下のごとくである。

① 機関内規程
② 自己点検評価の結果
③ 外部検証の結果
④ 飼養及び保管の状況（動物種，動物数，施設の情報）
⑤ その他（前年度の実験計画書の年間の承認件数，前年度の教育訓練の実績，動物実験委員会委員の構成）

4. 定期的な実態把握

実験動物の飼養保管等の遵守状況については，各省庁からの問合せに対して適宜機関ごとに回答した。機関名，機関内規程の策定，動物実験委員会の設置等の主な調査結果は，以下の要領で各省庁の HP にて公表されている。このことにより，国は，我が国の実験動物に関して，機関名を含む飼養保管等の遵守状況を把握した。

（1）環境省

2012　http://www.env.go.jp/council/14animal/y140-37.html
2019　https://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/laws/nt_h310325.pdf

（2）文部科学省

2013　https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1362_05.pdf
2014　https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1453_05.pdf
2015　https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1694_12.pdf
2016　https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1816_04.pdf
2017　https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2011_08.pdf
2018　https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2151_03.pdf

（3）厚生労働省

2019　https://www.mhlw.go.jp/content/000559106.pdf

（4）農林水産省

2016　http://www.affrc.maff.go.jp/doubutsujikken/attach/pdf/doubutsujikken_kihonshishin-3.pdf

論点 2　現在の機関管理体制について

〈取組状況 1.　実験動物と動物実験に関連した規制制定の歴史的経緯の中での取組〉

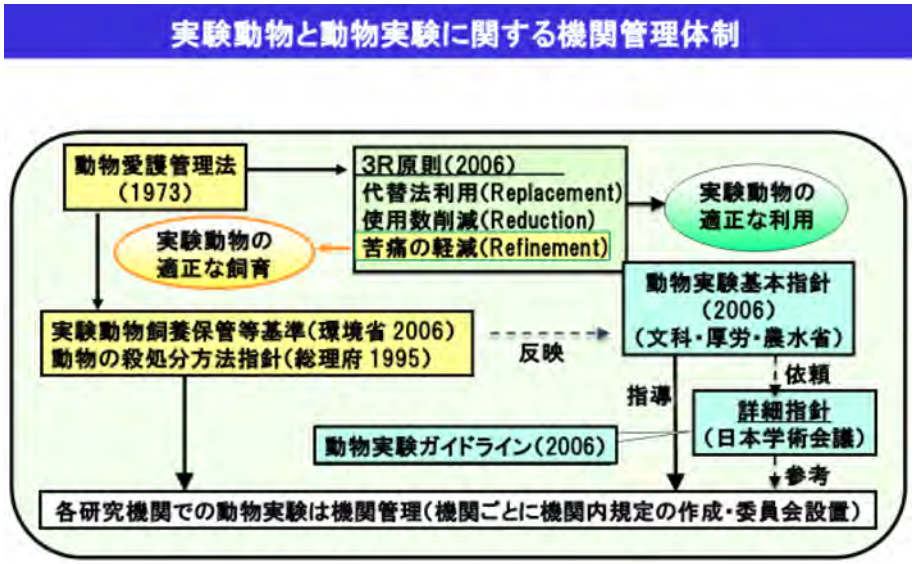
⇒ 1987 年に「大学等における動物実験について」が当時の文部省学術国際局長から通知, 1995 年に「動物の処分方法に関する指針」が総理府から告示された事を契機として，我が国の動物実験は，当時は自主管理，今でいう機関管理の道を歩み始めた。その後適宜，法律は見直され，2006 年には動物愛護管理法に 3R の原則が謳い込まれ，この時期に合わせて文部科学省・厚生労働省・農林水産省から動物実験に関する基本指針，日本学術会議からガイドライン，環境省から実験動物飼養保管等基準がそれぞれ示され，議員，行政，アカデミアの連携による本格的な機関管理体制が構築された。その後，動物愛護管理法を初めとする各種規制の見直しを踏まえて修正された機関管理体制により，動物実験の適正化と 3R の推進が現在も実施されている。

〈取組状況 2.　機関管理とその中での 3R 原則の推進の取組〉

⇒ 実験動物の適正な飼育については，動物実験の倫理原則である 3R の原則が動物愛護管理法で規定され，このうち，同法の主目的である「虐待防止」に直結する Refinement は，その方法について実験動物飼養保管等基準を定めた。それに対して，実験動物の適正な利用について，特に動物実験の実施の適否に関わる Replacement と Reduction を含めた 3R の原則は，文部科学省・厚生労働省・農林水産省が策定する基本指針に基づき推進されている。これらの基本指針は動物実験に関するさらに詳細な内容については，日本学術会議が動物実験ガイドライン，いわゆる詳細指針を示した。

機関管理体制：

動物実験の倫理原則である 3R を実践するために，動物愛護管理法，実験動物飼養保管等基準と各省による基本指針，動物実験ガイドラインによる規制の枠組みの下に，「動物の殺処分方法に関する指針」，「特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律」，「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」，「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」等の実験動物と動物実験に関連した法令に従い，研究機関ごとに機関管理を実施している。これらを踏まえて各研究機関は，機関毎に機関内規程を策定し，機関の長の下に動物実験委員会を設置して動物実験を推進している。以下の図は，機関管理体制の概略である。



〈取組状況 3.　機関内規程策定と動物実験委員会設置による 3R 遵守の取組〉

⇒ 我が国における実験動物を用いた動物実験については，前述のごとく，研究機関ごとに機関管理を実施している。これらを踏まえて各研究機関は，機関毎に機関内規程を策定し，機関の長の下に動物実験委員会を設置している。国動協では，各機関で定める機関内規程の参考となるよう，規程や関連書式の雛型を HP で提案している。各機関は，この雛形を参考にするなどして，機関内規程を策定している。その概略は以下のごとくである。

(1) 機関内規程

1) 機関の長は最終的な責任者として統括する事
2) 機関の長の下に動物実験に関して報告・助言を行う組織として動物実験委員会を設置する事
3) 動物実験委員会は①動物実験に関して優れた識見を有する者，②実験動物に関して優れた識見を有する者，③その他学識経験を有する者，の 3 つのグループによって組織される事
4) 動物実験計画の立案・審査・承認を行う事
5) 実験操作は 3R の厳守・適切な麻酔薬や鎮痛薬等の利用・人道的エンドポイント・安楽死等により行う事
6) 安全管理について逸走時対応等の危害防止・緊急時に対応するための計画作成・人と動物の共通感染症の対応を行う事
7) 教育訓練を行う事

8）文科省等告示の基本指針及び環境省告示の実験動物飼養保管基準への適合性に関する自己点検・評価と外部検証及びこれらの結果の情報公開を行う事
9）ホームページ等で動物実験に関する情報公開を行う事などが規定されている。

（2）動物実験計画書と動物実験等の施設及び設備等の申請書

上述の機関内規程に従って，各研究者は機関の長に動物実験計画書，動物実験等の施設及び設備等の申請書を提出するが，その手続きは次のごとくである。すなわち，機関の長に提出された動物実験計画書，動物実験等の施設及び設備等は，動物実験委員会において審査され，その審査結果を機関の長に報告，そして最終的には機関の長の承認がないと動物実験は実施できない仕組みとなっている。これが機関管理体制の特徴の一つである。

動物実験計画書に記載する内容：

1）動物実験責任者名，動物実験実施者名，教育訓練受講の有無
2）研究課題，研究目的，具体的な研究計画と方法
3）使用動物（種類，系統，匹数，入手先など）
4）動物の飼養保管場所と動物実験の実施場所（承認番号等）
5）3R の遵守
① 代替法：培養細胞・線虫やショウジョウバエ等の下等動物の検討，コンピューターシュミレーションの検討等
② 使用数削減：動物実験等の目的に適した実験動物種の選定，動物実験の精度と再現性を左右する実験動物の数・遺伝学的及び微生物学的品質並びに使用条件の検討，実験動物の飼養と保管について科学的観点及び動物愛護の観点から適切に実施する事
③ 苦痛の軽減：想定される苦痛の程度と具体的な内容，苦痛を軽減・排除するための方法，飼養環境への配慮，麻酔薬・鎮痛薬の使用，侵襲の低い手術法の選択等
6）手術後の動物の管理方法（頻回の観察，保温，鎮痛剤投与など）
7）安楽死の方法（麻酔薬，炭酸ガス，中枢破壊）
8）動物死体の処理方法
9）前年度の研究成果等である。

飼養保管施設設置承認申請書に記載する内容：

1）飼養保管施設の名称
2）飼養保管施設の管理体制
3）施設の概略（建物の構造，空調設備，飼養保管する実験動物種，飼養保管設備，逸走防止策，衛生設備，臭気・騒音・悪臭防止策）
4）特記事項（化学物資や病原体等を扱う場合等の設備構造の有無等）

（3）機関管理に関する自己点検・評価，外部検証，情報公開

以上の機関管理の状況について，各機関は自己点検・評価を定期的に行い，それについて外部検証を実施し，その結果を可能な限り情報公開している（前掲）。

まとめと意見

- これまでの歴史的な経緯の中で，動物愛護管理法，実験動物飼養保管等基準，各省の基本指針，動物実験ガイドラインによる規制の枠組みの下に，動物の殺処分方法に関する指針等の関連法令を踏まえて機関管理体制を構築・推進してきました。
- 機関管理体制の下に，3R の原則や飼養保管基準の周知，飼養保管基準の解説書の作成，国際的な規制の動向や科学的知見の情報収集，緊急時の対応策も含めた実態把握に取り組んできました。
- 科学的観点と動物愛護の観点からの適正な実験動物の取扱い及び適切な動物実験の実施は機関管理体制の下に行われ，その結果我が国のライフサイエンス研究の発展をもたらし，国際的な競争力の強化に貢献してきました。
- 今後も，現在の各種規制の下で機関管理体制をさらに発展・充実させていくべきと考えています。

総　説

オートファジー研究のための遺伝子改変マウス

石村亮輔，小松雅明
順天堂大学医学部生理学第二講座

要　約

オートファジーは液胞あるいはリソソームにおいて自己成分を分解する経路の総称である。複数あるオートファジー経路のうちオートファゴソーム形成を伴うマクロオートファジーの研究が最も進んでいる。大隅らによる出芽酵母におけるオートファゴソーム形成必須遺伝子群 AuTophaGy-related（*ATG*）遺伝子の発見は，オートファジー研究に遺伝学的手法の導入を可能にした。高等動物においても *ATG* 遺伝子群が同定され，逆遺伝学により多様なオートファジーの生理機能が明らかになってきた。現在，複数のオートファジー活性評価マウス，*Atg* 遺伝子ノックアウトマウス，条件付き Atg 遺伝子ノックアウトマウスが作製され，広くオートファジー研究に利用されている。

はじめに

マクロオートファジー（以降は単にオートファジーとする）は，隔離膜と呼ばれる扁平な膜構造体が伸長し細胞成分の一部を取り囲んだ脂質二重膜構造体オートファゴソームが形成される過程と，オートファゴソームがリソソームと融合することによりその内容物を分解する過程からなる（図 1）。この細胞内分解経路は栄養飢餓に応じて顕著に誘導され，飢餓に対応するためのアミノ酸，脂肪酸，単糖などを細胞に供給する [1]。一方，オートファジーはタンパク質や RNA が濃縮した液滴あるいはゲル，変性タンパク質からなる凝集体，細胞小器官，さらには細胞内に侵入した細菌をも標的にしており，その際には，分解標的に沿ってオートファゴソームが形成される [2]。

オートファゴソームは，コア ATG タンパク質からなる 6 つの機能単位が協調的，連続的に作用し形成される（図 2）。低インスリンや低アミノ酸状況下において mTORC1 が不活性化すると，1）ULK1 キナーゼ活性が上昇し，ULK キナーゼ複合体は小胞体近傍に移行する。その結果, 2）ホスファチジルイノシトール -3（PI3）キナーゼ複合体によるホスファチジルイノシトール -3- リン酸（PI3P）産生が増加する。産生された PI3P に，3）PI3P 結合タンパク質である WIPI が結合し，脂質転移活性を持つ ATG2 と共にオートファゴソーム形成の場へと集積する。4）膜タンパク質である ATG9L はゴルジ体から形成される小胞に局在し，一過的に隔離膜へと集積する。5）ATG12 共有結合システムでは，ユビキチン様結合反応を介して ATG12 と ATG5 が共有結合する。ATG12−ATG5 共有結合体は ATG16L1 と三者複合体を形成して隔離膜に局在し, LC3 とホスファチジルエタノールアミン（PE）とのアミド結合形成の場を決める。6）もう一つの共有結合システムである LC3 共有結合システムでは，LC3 はシステインプロテアーゼである ATG4B により C 末端グリシン残基を露出した成熟型になる（LC3-I）。LC3-I は ATG7 により ATP 依存的にアデニル化され，E2 酵素である ATG3 に転移される。その後, LC3-I は，ATG12−ATG5・ATG16L1 複合体を介して C 末端グリシン残基と PE がアミド結合された LC3-II となる。LC3-II は隔離膜の内膜，外膜に局在し，オートファゴソームのサイズ決定，隔離膜の閉鎖，基質認識など多岐にわたる機能を有すると考えられる [1]。

1. オートファジーモニター系

LC3-II は隔離膜およびオートファゴソームに局在し，細胞成分とともにリソソームに輸送されることからオートファジーの活性評価のために利用されてきた。2004 年水島らにより世界初のオートファジーモニターマウス, CAG-GFP-LC3#53 トランスジェニックマウスが開発された（理研 BRC No. RBRC00806）。LC3 と同様にオートファゴソームに局在する GABARAP のトランスジェニックマウス（CAG-GFP-GABARAP）も作製されている。両マウスともにランダムインテグレーションで作製されており，GFP-LC3，GFP-GABARAP ともに CAG プロモーター下で発現する。GFP-LC3 トランスジェニックマウスは全身性に発現が認められる一方，GFP-GABARAP トランスジェニックマウスは心筋，骨格筋に高い発現が認められる [3, 4]。GFP はリソソーム内の酸性条件下では蛍光が消失する一方，mCherry や RFP は酸性条

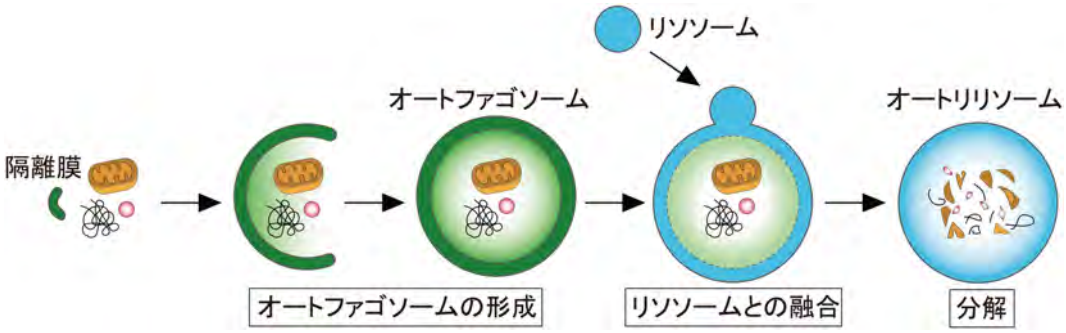


図１　オートファジーの膜動態。隔離膜が細胞成分を取り囲みながら伸長し，脂質二重膜構造体のオートファゴソームが形成される。オートファゴソームはリソソームと融合し内容物は加水分解酵素により分解される。

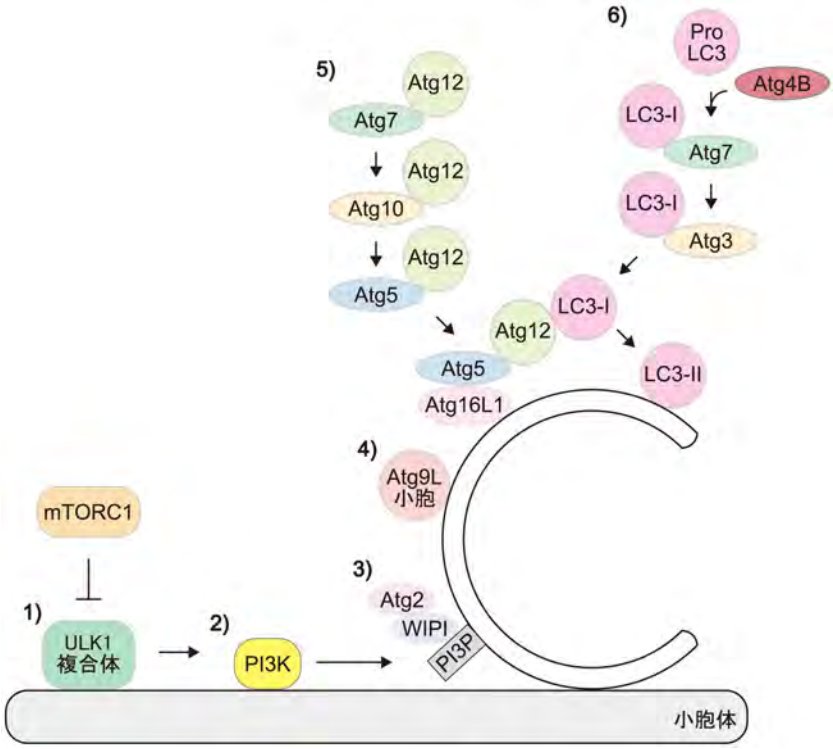


図２　オートファジー分子機構。飢餓状態になると mTORC1 が不活性化し，1）ULK キナーゼ複合体は小胞体近傍に移行する。2）PI3 キナーゼ複合体により PI3P 産生が増加する。3）WIPI が膜上の PI3P に結合し，脂質転移活性を持つ ATG2 と共にオートファゴソーム形成の場へ集積する。4）ATG9L 小胞が一過的に隔離膜へと集積する。5）ATG12−ATG5 共有結合体は ATG16L1 と三者複合体を形成して隔離膜に局在し，LC3 と PE とのアミド結合形成の場を決める。6）LC3 は，合成直後にシステインプロテアーゼである ATG4B により C 末端グリシン残基を露出した成熟型になる（LC3-I）。LC3-I は ATG7 により活性化，ATG3 に転移され，ATG12−ATG5・ATG16L1 複合体を介して PE にアミド結合される。

件下でも消光しない。この特性を利用し，オートファジーの動態をモニターできるマウス，CAG-RFP-GFP-LC3 トランスジェニックマウスが作製されている（Jackson Stock No. 027139）。GFP-LC3 と異なり，オートファジーが促進した結果を RFP シグナルの増加として検出できる。CAG-RFP-GFP-LC3 トランスジェニックマウスの各組織における RFP-GFP-LC3 の発現量は内因性の LC3 と同等のようである。オートファジーは定常条件にも低い状態で起こっていることから RFP の積算を観察することになるので注意が必要

である [5]。オートファジー活性を定量的に測定できるマウスとして CAG-GFP-LC3-RFP-LC3deltaG#2（理研 BRC No. RBRC09930）トランスジェニックマウスが開発された。GFP-LC3-RFP-LC3ΔG を CAG プロモーター下でほぼ全身の臓器で発現する。GFP-LC3-RFP-LC3ΔG は合成直後に ATG4 によって切断され，GFP-LC3 と RFP-LC3ΔG を一対一の量比で産生する。GFP-LC3 はオートファゴソームに局在し分解される。一方，RFP-LC3ΔG はオートファゴソーム膜への局在化に必要な LC3 の C 末端のグリシンを欠くため細胞質にとどまり，内部標準となる。GFP と RFP の蛍光強度の比がオートファジー活性の指標となる [6]。LC3 以外では，オートファジー選択的基質である p62/Sqstm1 が利用される。p62/Sqstm1 は代表的なオートファジー選択的基質であり，主に LC3 および GABARAP との相互作用を介してリソソームにおいて分解される。p62-GFP ノックインマウス（理研 BRC No. RBRC03941）が開発されており，オートファゴソームに局在し，オートファジー依存的に分解されることが示されている [7]。

損傷あるいは不要ミトコンドリアを選択的に分解するマイトファジーはミトコンドリアの品質管理の主要な経路である。マイトファジーをモニターできる Mito-Keima トランスジェニックマウスや Mito-QC ノックインマウスが開発されている。Keima は同一の励起光で pH 依存的に蛍光が変化し，pH が中性下では緑色，酸性下では赤色の蛍光を発する。Mito-Keima では Keima にミトコンドリア局在シグナルを導入しており，pH 変化を指標にミトコンドリアがリソソームに運ばれたか否かを調べることができる [8]。Mito-QC ではミトコンドリアタンパク質である FIS1 に mCherry-GFP が挿入されており，RFP-GFP-LC3 同様にミトコンドリアがリソソーム内に移行すると GFP が消光する [9]。これらのマウスはいずれも pH の変化を利用しマイトファジーの検出を行っており，生体におけるミトコンドリアの品質管理を解析するのに有用なマウスである。

2. Atg 遺伝子ノックアウトマウス

Atg 遺伝子ノックアウトマウスは，個体におけるオートファジーの生理機能解明のために利用されてきた。ULK 複合体の構成因子である *Fip200* や *Atg13*，PI3 キナーゼの構成因子である *Becn1* の欠損マウスは胎生致死となる [10–13]。これらの因子は ATG 共有結合システムの上流で働き，隔離膜の形成に関わっている。一方 ATG 共有結合システムに関与する *Atg3*（理研 BRC No. RBRC02761），*Atg5*（理研 BRC No. RBRC02231），*Atg7*（理研 BRC No. RBRC02760），*Atg12*，*Atg16l1* 欠損マウスは出生後 1 日以内に死亡する [14–18]。この上流因子と下流因子の欠損マウスで致死時期が異なる理由は，上流因子がオートファジー以外の機能を持つ，ATG 共有結合システム系関連遺伝子欠損では僅かなオートファジー活性が残る，あるいはその両方であると考えられる。ATG 共有結合システムの構成因子である *Lc3b*，*Gabarap*，*Atg4a*，*Atg4b*，ULK 複合体の構成因子である *Ulk1*，*Ulk2* 単独欠損マウスでは表現型を示さないか，非常に弱い表現型である [19–23]。これらの遺伝子には重複した機能をもつホモログがあり，単独欠損ではホモログが補完していると思われる。全身性 *Atg* 欠損マウスは胚性あるいは新生児致死となることから 2005 年以降に条件的オートファジー欠損マウス，*Atg5*$^{f/f}$（理研 BRC No. RBRC02975），*Atg7*$^{f/f}$（理研 BRC No. RBRC02759）*Becn1*$^{f/f}$（Jackson Stock No. 028794），*Atg9A*$^{f/f}$，*Atg12*$^{f/f}$ マウスなどが作製され，臓器特異的なオートファジーの生理機能が明らかにされてきた [17, 24–27]。

3. 選択的オートファジーアダプター遺伝子ノックアウトマウス

通常のオートファジーと選択的オートファジーにおけるオートファゴソーム膜形成の分子機構は共通であると考えられるが，選択的オートファジーではストレスに応じた「各カーゴの標識」や「アダプタータンパク質」により選択性が担保される。「各カーゴの標識」とは，カーゴのユビキチン化やアダプタータンパク質のカーゴへの局在化を意味する。一方,「アダプタータンパク質」は, カーゴとオートファゴソーム局在タンパク質 LC3 ないしは GABARAP ファミリーに結合するタンパク質群を指す。アダプタータンパク質は，カーゴのユビキチン鎖を認識するユビキチン結合型アダプタータンパク質と分解カーゴ上に局在するカーゴ局在型アダプタータンパク質の二つに分けられる [28]（図 3）。いずれのタイプのアダプタータンパク質も LC3 相互作用領域（LC3-Interacting Region: LIR）あるいは GABARAP 相互作用領域（GABARAP-Interacting Motif：GIM）を有しており，オートファゴソーム膜に局在する LC3 ないしは GABARAP ファミリーに, あるいは両ファミリーに直接結合する。LIR の翻訳後修飾による制御も存在する。細胞内侵入細菌やミトコンドリアのアダプタータンパク質である Optineurin（OPTN）や Nix/Bnip3L は，LIR の直前に存在するセリン残基のリン酸化により LC3 との相互作用が増強する [29, 30]。また，LC3 ないしは GABARAP に特異的に結合するアダプタータンパク質も同定されており，LC3 のホモログに使い分けがあることもわかってきた。しかし，哺乳動物 Atg8 ホモログをすべて欠損した HeLa 細胞においても，脱分極したミトコンドリアをオートファゴソームが隔離する像が観察されている。このことは，少なくともマイトファジーにおいてはアダプタータンパク質群と LC3 ないしは GABARAP と

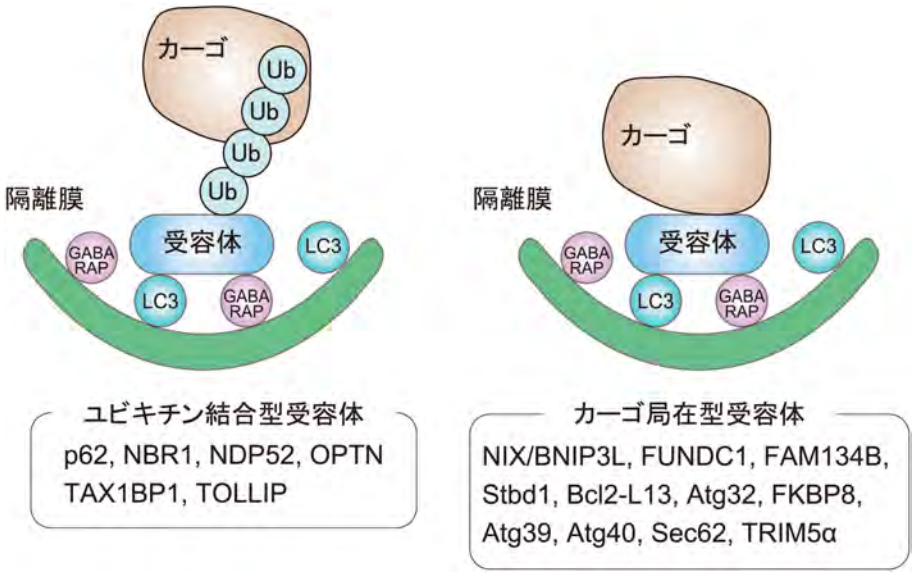


図 3　選択的オートファジーの分子機構。選択的オートファジーの受容体タンパク質は，分解基質上に局在するカーゴ局在型受容体と分解基質のユビキチン鎖を認識するユビキチン結合型受容体の二つに分けられる。両タイプの受容体ともにオートファゴソーム膜に局在する LC3 ないしは GABARAP ファミリーに，あるいは両ファミリーに直接結合する。

表 1　選択的オートファジーアダプター欠損マウスの表現型

アダプター	分解基質	表現型	文献
p62/Sqstm1	タンパク質液滴，ゲル，凝集体，ミトコンドリア，細菌	成熟時に肥満	[34, 35]
NBR1	タンパク質液滴，ゲル，凝集体，ペルオキシソーム	加齢により骨量と骨密度の増加	[36]
OPTN	ミトコンドリア，細菌	サルモネラやシトロバクター誘発大腸炎の感受性の増加	[37, 38]
CALCOCO2/NDP52	ミトコンドリア	-	-
BCL2L13	ミトコンドリア，細菌	-	-
BNIP/NIX	ミトコンドリア	赤血球前駆細胞の蓄積及び成熟赤血球の減少を伴った貧血	[39, 40]
BNIP3	ミトコンドリア	虚血誘発性心筋アポトーシスの減少	[41]
FUNDC1	ミトコンドリア	-	-
FAM134B	小胞体	末梢感覚神経の神経変性	[42]
NCOA4	フェリチン	鉄過剰負荷時の小球性低色素性貧血	[43, 44]
TAX1BP1	細菌	年齢依存的な炎症性心臓弁膜炎と皮膚炎，TNF と IL1B の低用量に対する過敏症	[45]

の相互作用は必須でないことを意味する [31]。アダプタータンパク質のいくつかはオートファゴソーム形成に必須な上流因子 FIP200 との相互作用も知られている [32, 33]。選択的オートファジーのアダプターの欠損マウスの表現型を（表 1）にまとめた。

おわりに

近年のオートファジー研究の爆発的発展を背景にオートファジーが遺伝情報の維持機構，分化や環境変化に伴う細胞制御，幹細胞の維持・分化，そして老化抑制に深く関与することが明らかになってきた。このような生命の根幹に関わる事象の制御は“細胞

内品質管理”や“細胞への栄養供給”といった基本的なオートファジーの生理作用だけでは説明できない。おそらく，オートファジーは相分離あるいはゲル化したタンパク質群や細胞小器官の選択的分解により，遺伝子発現や細胞内代謝，ひいては個体としての健康維持，老化抑制にまで働くと考えられる。選択的オートファジーのみを欠失できるマウスの開発や個別の選択的分解を阻害する遺伝子改変マウスの作製が今後の課題であろう。

参考文献

1. Mizushima, N., and Komatsu, M. 2011. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell* 147: 728–741.
2. Sánchez-Martín, P., and Komatsu, M. 2020. Physiological Stress Response by Selective Autophagy. *J. Mol. Biol.* 432: 53–62.
3. Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T. and Ohsumi, Y. 2004. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell* 15: 1101–1111.
4. Takagi-Akiba, M., Asanuma, K., Tanida, I., Tada, N., Oliva Trejo, J.A., Nonaka, K., *et al*. 2012. Doxorubicin-induced glomerulosclerosis with proteinuria in GFP-GABARAP transgenic mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 302: F380–F389.
5. Kimura, S., Noda, T. and Yoshimori, T. 2007. Dissection of the autophagosome maturation process by a novel reporter protein, tandem fluorescent-tagged LC3. *Autophagy* 3: 452–460.
6. Kaizuka, T., Morishita, H., Hama, Y., Tsukamoto, S., Matsui, T., Toyota, Y., *et al*. 2016. An Autophagic Flux Probe that Releases an Internal Control. *Mol. Cell* 64: 835–849.
7. Eino, A., Kageyama, S., Uemura, T., Annoh, H., Saito, T., Narita, I., *et al*. 2015. Sqstm1-GFP knock-in mice reveal dynamic actions of Sqstm1 during autophagy and under stress conditions in living cells. *J. Cell Sci.* 128: 4453–4461.
8. Sun, N., Yun, J., Liu, J., Malide, D., Liu, C., Rovira, I.I., *et al*. 2015. Measuring In Vivo Mitophagy. *Mol. Cell* 60: 685–696.
9. McWilliams, T.G., Prescott, A.R., Allen, G.F., Tamjar, J., Munson, M.J., Thomson, C., *et al*. 2016. mito-QC illuminates mitophagy and mitochondrial architecture in vivo. *J. Cell Biol.* 214: 333–345.
10. Qu, X., Yu, J., Bhagat, G., Furuya, N., Hibshoosh, H., Troxel, A., *et al*. 2003. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J. Clin. Invest.* 112: 1809–1820.
11. Yue, Z., Jin, S., Yang, C., Levine, A.J. and Heintz, N. 2003. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 15077–15082.
12. Kaizuka, T., and Mizushima, N. 2016. Atg13 Is Essential for Autophagy and Cardiac Development in Mice. *Mol. Cell. Biol.* 36: 585–595.
13. Gan, B., Peng, X., Nagy, T., Alcaraz, A., Gu, H. and Guan, J.L. 2006. Role of FIP200 in cardiac and liver development and its regulation of TNFalpha and TSC-mTOR signaling pathways. *J. Cell Biol.* 175: 121–133.
14. Sou, Y.S., Waguri, S., Iwata, J., Ueno, T., Fujimura, T., Hara, T., *et al*. 2008. The Atg8 conjugation system is indispensable for proper development of autophagic isolation membranes in mice. *Mol. Biol. Cell* 19: 4762–4775.
15. Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshimori, T., *et al*. 2004. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 432: 1032–1036.
16. Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Iwata, J., Murata, S., Tanida, I., *et al*. 2005. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J. Cell Biol.* 169: 425–434.
17. Malhotra, R., Warne, J.P., Salas, E., Xu, A.W. and Debnath, J. 2015. Loss of Atg12, but not Atg5, in pro-opiomelanocortin neurons exacerbates diet-induced obesity. *Autophagy* 11: 145–154.
18. Saitoh, T., Fujita, N., Jang, M.H., Uematsu, S., Yang, B.G., Satoh, T., *et al*. 2008. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. *Nature* 456: 264–268.
19. Cann, G.M., Guignabert, C., Ying, L., Deshpande, N., Bekker, J.M., Wang, L., *et al*. 2008. Developmental expression of LC3alpha and beta: absence of fibronectin or autophagy phenotype in LC3beta knockout mice. *Dev. Dyn.* 237: 187–195.
20. O’Sullivan, G.A., Kneussel, M., Elazar, Z. and Betz, H. 2005. GABARAP is not essential for GABA receptor targeting to the synapse. *Eur. J. Neurosci.* 22: 2644–2648.
21. Mariño, G., Salvador-Montoliu, N., Fueyo, A., Knecht, E., Mizushima, N. and López-Otín, C. 2007. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in Atg4C/autophagin-3. *J. Biol. Chem.* 282: 18573–18583.
22. Kundu, M., Lindsten, T., Yang, C.Y., Wu, J., Zhao, F., Zhang, J., *et al*. 2008. Ulk1 plays a critical role in the autophagic clearance of mitochondria and ribosomes during reticulocyte maturation. *Blood* 112: 1493–1502.
23. Cheong, H., Lindsten, T., Wu, J., Lu, C. and Thompson, C.B. 2011. Ammonia-induced autophagy is

independent of ULK1/ULK2 kinases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 11121–11126.

24. Hara, T., Nakamura, K., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakahara, Y., Suzuki-Migishima, R., *et al*. 2006. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 441: 885–889.
25. Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Tanida, I., *et al*. 2006. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 441: 880–884.
26. McKnight, N.C., Zhong, Y., Wold, M.S., Gong, S., Phillips, G.R., Dou, Z., *et al*. 2014. Beclin 1 is required for neuron viability and regulates endosome pathways via the UVRAG-VPS34 complex. *PLoS Genet.* 10: e1004626.
27. Yamaguchi, J., Suzuki, C., Nanao, T., Kakuta, S., Ozawa, K., Tanida, I., *et al*. 2018. Atg9a deficiency causes axon-specific lesions including neuronal circuit dysgenesis. *Autophagy* 14: 764–777.
28. Khaminets, A., Behl, C. and Dikic, I. 2016. Ubiquitin-Dependent And Independent Signals In Selective Autophagy. *Trends Cell Biol.* 26: 6–16.
29. Wild, P., Farhan, H., McEwan, D.G., Wagner, S., Rogov, V.V., Brady, N.R., *et al*. 2011. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science* 333: 228–233.
30. Rogov, V.V., Suzuki, H., Marinković, M., Lang, V., Kato, R., Kawasaki, M., *et al*. 2017. Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins. *Sci. Rep.* 7: 1131.
31. Nguyen, T.N., Padman, B.S., Usher, J., Oorschot, V., Ramm, G. and Lazarou, M. 2016. Atg8 family LC3/GABARAP proteins are crucial for autophagosome-lysosome fusion but not autophagosome formation during PINK1/Parkin mitophagy and starvation. *J. Cell Biol.* 215: 857–874.
32. Ravenhill, B.J., Boyle, K.B., von Muhlinen, N., Ellison, C.J., Masson, G.R., Otten, E.G., *et al*. 2019. The Cargo Receptor NDP52 Initiates Selective Autophagy by Recruiting the ULK Complex to Cytosol-Invading Bacteria. *Mol. Cell* 74: 320–329.e6.
33. Turco, E., Witt, M., Abert, C., Bock-Bierbaum, T., Su, M.Y., Trapannone, R., *et al*. 2019. FIP200 Claw Domain Binding to p62 Promotes Autophagosome Formation at Ubiquitin Condensates. *Mol. Cell* 74: 330–346.e11.
34. Rodriguez, A., Durán, A., Selloum, M., Champy, M.F., Diez-Guerra, F.J., Flores, J.M., *et al*. 2006. Mature-onset obesity and insulin resistance in mice deficient in the signaling adapter p62. *Cell Metab.* 3: 211–222.
35. Harada, H., Warabi, E., Matsuki, T., Yanagawa, T., Okada, K., Uwayama, J., *et al*. 2013. Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain. *J. Neurosci.* 33: 14767–14777.
36. Whitehouse, C.A., Waters, S., Marchbank, K., Horner, A., McGowan, N.W., Jovanovic, J.V., *et al*. 2010. Neighbor of Brca1 gene (Nbr1) functions as a negative regulator of postnatal osteoblastic bone formation and p38 MAPK activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 12913–12918.
37. Chew, T.S., O'Shea, N.R., Sewell, G.W., Oehlers, S.H., Mulvey, C.M., Crosier, P.S., *et al*. 2015. Optineurin deficiency in mice contributes to impaired cytokine secretion and neutrophil recruitment in bacteria-driven colitis. *Dis. Model. Mech.* 8: 817–829.
38. Slowicka, K., Vereecke, L., Mc Guire, C., Sze, M., Maelfait, J., Kolpe, A., *et al*. 2016. Optineurin deficiency in mice is associated with increased sensitivity to Salmonella but does not affect proinflammatory NF-κB signaling. *Eur. J. Immunol.* 46: 971–980.
39. Diwan, A., Koesters, A.G., Odley, A.M., Pushkaran, S., Baines, C.P., Spike, B.T., *et al*. 2007. Unrestrained erythroblast development in Nix-/- mice reveals a mechanism for apoptotic modulation of erythropoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 6794–6799.
40. Sandoval, H., Thiagarajan, P., Dasgupta, S.K., Schumacher, A., Prchal, J.T., Chen, M., *et al*. 2008. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature* 454: 232–235.
41. Diwan, A., Krenz, M., Syed, F.M., Wansapura, J., Ren, X., Koesters, A.G., *et al*. 2007. Inhibition of ischemic cardiomyocyte apoptosis through targeted ablation of Bnip3 restrains postinfarction remodeling in mice. *J. Clin. Invest.* 117: 2825–2833.
42. Khaminets, A., Heinrich, T., Mari, M., Grumati, P., Huebner, A.K., Akutsu, M., *et al*. 2015. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature* 522: 354–358.
43. Dowdle, W.E., Nyfeler, B., Nagel, J., Elling, R.A., Liu, S., Triantafellow, E., *et al*. 2014. Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis in vivo. *Nat. Cell Biol.* 16: 1069–1079.
44. Bellelli, R., Federico, G., Matte', A., Colecchia, D., Iolascon, A., Chiariello, M., *et al*. 2016. NCOA4 Deficiency Impairs Systemic Iron Homeostasis. *Cell Rep.* 14: 411–421.
45. Iha, H., Peloponese, J.M., Verstrepen, L., Zapart, G., Ikeda, F., Smith, C.D., *et al*. 2008. Inflammatory cardiac valvulitis in TAX1BP1-deficient mice through selective NF-kappaB activation. *EMBO J.* 27: 629–641.

実験動物感染症の現状

医科学研究用サル類の検査とバイオリスクマネジメント

濱野正敬
一般社団法人予防衛生協会　試験検査部

要　約

一般社団法人予防衛生協会は 1978 年に設立された。主な業務は，国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　霊長類医科学研究センターで医科学研究用サル類の飼育・繁殖育成を行うことであるが，近年では，サル類を対象とした動物技術者や獣医師を外部機関動物施設へ派遣する事業ならびに年に数回，各種講習会や教育セミナーを実施し，啓蒙活動事業も行っている。

もう一つの柱として，予防衛生協会　試験検査部では国内の医科学研究用サル類を飼育する施設より，血液，血清（血漿），糞便などの検査材料を受け付け，血液一般・血清生化学検査およびウイルス，細菌，寄生虫･原虫の定期的モニタリング検査を実施している。中でもウイルス検査では，日本国内で調整困難な抗原試薬類が必要になるため，我々は 1993 年にアメリカ Micro Biological Associates 社（現・VRL 社）と業務提携しウイルス検査系の開発を行い，それ以後，本格的にサル類の外部検査受託事業を開始した。

サル類の検査検体を扱う上でバイオリスクを常に意識し，行動することはとても重要である。本稿では，予防衛生協会におけるサル類の検体を取り扱う上での検査の実際とバイオリスク管理について述べる。

1. 一般社団法人予防衛生協会の活動紹介

一般社団法人予防衛生協会は，旧・国立予防衛生研究所（予研，現・国立感染症研究所）附属研究施設であった, 筑波霊長類医科学研究センター（Tsukuba Primate Research Center; TPRC）での動物管理委託業務を遂行するために 1978 年 4 月に設立された。その後，TPRC は国立感染症研究所，独立行政法人医薬基盤研究所，国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所と所属を変え，現在に至っている。

予防衛生協会は 1978 年に設立されたが，当時予研では，カニクイザルを用いて弱毒生ワクチンの国家検定を行っており，良質なサルの安定供給が必要とされていた。TPRC 設立に当たっては，海外から野生のサルを輸入しなくてはならず，ワクチン検定にはその中でも健康なサルを用いることが必須であった。そのため微生物学的に感染の危険がない安全なサルを選別するためにサルの健康状態を把握するための検査方法の確立が急務となり，予研と予防衛生協会で各種検査系の開発を行った。中でもウイルス検査を実施するためには抗原試薬類が必要となるが，当時 B ウイルスなど日本国内で調整不可能なものをアメリカ Micro Biological Associates 社（現・VRL 社）と業務提携し，ウイルス検査系の開発を進め，確立することができた。一方で，サル類の利用者にも広く検査サービスを還元する目的で外部検査受託事業を始めることとなった。その後動物愛護の観点からサル類を使用したワクチン検定の規模が縮小され，サル類の使用は医学研究実験用途が主となった [4]。現在，TPRC では約 2,000 頭のカニクイザルが飼育され，繁殖や研究に用いられており，毎年約 150 頭のカニクイザルが生産されている。予防衛生協会　検査部門は，TPRC をはじめとして外部機関からサル類の検査を請け負う委託事業と外部機関からの検査を随時受け付ける受託検査事業の二種類から成り立っている。

まとめると予防衛生協会の主な業務は，TPRC でのカニクイザル，アカゲザルなど医科学研究用サル類の飼育，繁殖，健康管理およびそれらを用いた研究支援事業の他，動物技術者，獣医師を全国のサル飼育施設へ派遣する，派遣事業である。また，2016 年からは新規事業として出張健康診断サービスを始め，サルの定期健康診断に慣れていない研究者等から好評を得ている。年に数回，つくば市内で予防衛生協会セミナー，予防衛生協会講習会，サルの人形モデルを用いた技術講習会を実施し，サル類に関する取扱いや感染症に関する情報などを提供し，啓蒙活動にも力を入れている。

2. 医科学研究用サル類の使用状況と検査受託

医科学研究用サル類は，感染症，生理学，脳科学，行動学などの分野で広く研究に利用されている。主なものとして，旧世界ザルでは，カニクイザル，アカゲザル，ニホンザルが，新世界ザルでは，マーモセット，リスザルが利用されている。

また，予防衛生協会　試験検査部では全国からサルの検査を受け付けているが，主な利用者は TPRC をはじめとした国公立研究機関の動物管理施設，国公立，私立大学の動物管理施設，製薬など民間企業の動物管理施設である。他に実験動物としてのサル類ではないが，動物園，動物公園，動物病院などからサル類の検査依頼を受けることもある。なお，試験検査部では，一般の個人オーナーから直接の検査依頼は受け付けていない。

3. サル類の検体の取り扱いと検査

サル類の検査を実施するに当たり，検査項目に対応して適切な検査材料の提供を受けなくてはならない。予防衛生協会　試験検査部では，ウイルス，細菌，寄生虫・原虫，血液一般，血清生化学検査を実施している（図 1，2）。主な検査材料として，血液や血清（血漿），糞便，直腸スワブ，膿，尿，臓器小片などが対象となる。また，試験検査部では，検査の概要をまとめた「検査のしおり」を発行しており，その中で検査項目や検査の依頼方法を記載しているので，利用に際しては熟読されたい [1]。

微生物学的モニタリングは，サルコロニーの微生物学的汚染状況を調べるために実施される。検査対象となる病原体は，実験の目的に合わせて選定されなくてはならない。そこで，TPRC ではサル類に関する病原体の検査対象カテゴリーを，(A) 人獣共通感染症に関わるもの，(B) サルに対して致死的であり，感染力の強いもの，(C) サルに対して致死的ではない

図 1　病原体と検査の種類

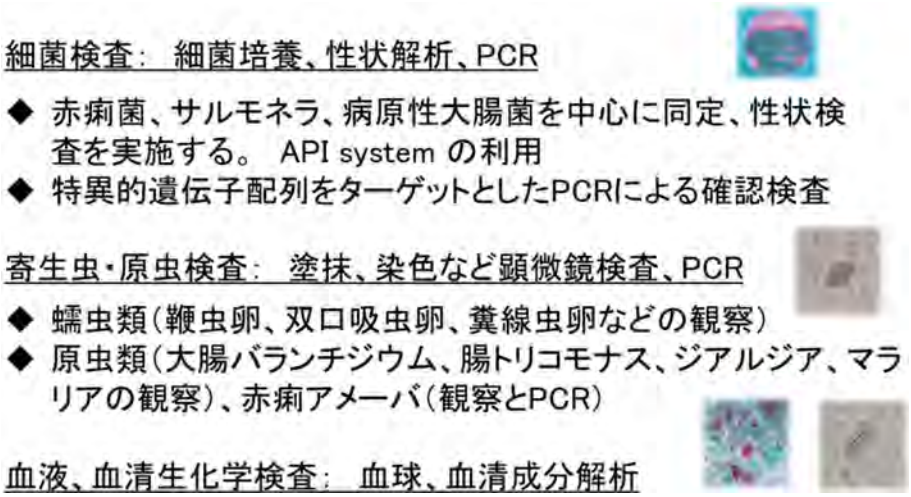


図 2　病原体と検査の種類

が，発病の可能性があり実験に影響を及ぼし得るもの，(D) 病原性はないが，実験の種類よっては日和見感染となるもの，に分類し管理している（表 1）[4]。

3-1. ウイルス検査

実験用サル類のウイルス検査は，カテゴリー (A) では B ウイルス（B virus），Filo virus，麻疹ウイルス（MV），(B) ではサル水痘ウイルス（SVV），ニホンザルが感染した場合のサルレトロウイルス（SRV），マカク属サルが感染した場合のサル免疫不全ウイルス（SIV），(C) ではサル T リンパ球好性ウイルス（STLV-1），ニホンザル感染以外のサルレトロウイルス（SRV），(D) ではサル EB ウイルス（S-EBV），サルフォーミーウイルス（SFV），サルサイトメガロウイルス（S-CMV）に分類される。また，新世界ザルではタマリン，マーモセット，リスザルなどで，ヘルペスウイルスタマリヌス・サイミリイ（Herpesvirus *tamarinus, saimili*）が検査対象に加わる。検査方法として，ELISA，間接蛍光抗体法（IFA），赤血球凝集抑制試験（HI）が主となる。さらに，二次鑑別法として PCR やウエスタンブロッティング（WB）を実施し，確定診断に利用している。S-EBV や STLV-1 は抗原性がヒトの当該ウイルスに類似しているため，ヒト用の診断キットを利用している（図 1）。さらに，時間を要し実用的ではないが，それぞれのウイルスに対応した感受性細胞を利用して細胞変性効果（cytopathic effect: CPE）を観察しウイルスの存在を直に確認する，ウイルス分離を行うことも鑑別に有効である。ウイルス遺伝子（DNA または RNA）を抽出することに成功すれば，適切なプライマーを用いることで PCR を実施することも可能であるが，迅速な鑑定法としては非実用的であると言える。

3-2. 細菌検査

医科学研究用サル類の細菌検査では，赤痢菌，サルモネラ，病原性大腸菌が主な対象となる。赤痢菌，サルモネラはカテゴリー（A）に属している。中でも細菌性赤痢は感染症法の三類感染症に指定されており，人獣共通感染症として特に重要である。検査により赤痢菌の感染が確認されたら，サルの所有者は獣医師を通して管轄の保健所に速やかに報告する義務がある [2]。細菌検査では，選択培地を利用した細菌培養が基本となり，更なる性状解析により菌株の同定を行う。また，二次鑑別法として PCR を実施し鑑定を行っている（図 2）。赤痢菌では，プラスミド中の *invE, ipaH* 遺伝子を，サルモネラでは，プラスミド中の *invA* およびエンテロトキシン遺伝子を特異的に検出する [5–8]。

なお，人獣共通感染症として重要な結核については，基本的にサル個体へのツベルクリン接種による反応の観察を行う [4]。試験検査部では P3 実験室を備えていないため，結核菌培養等の追加検査は行わない。疑陽性反応が出た場合は，サル個体へのツベルクリン再接種により再検査を実施する。二次鑑別法としてヒトの検査キットであるインターフェロン γ 測定法があるが，サルの分野では検証が必要なため，現時点で試験検査部では採用していない。

3-3. 寄生虫・原虫検査

医科学研究用サル類の寄生虫・原虫検査は，糞便中の集卵や糞便の直接塗抹染色後の顕微鏡観察が基本となる（図 2）。サル類の寄生虫検査でよく観察されるのは，鞭虫卵，糞線虫卵，双口吸虫卵である。寄生虫の寄生によりサル個体から栄養分が失われ，元気消失，下痢，削痩といった症状が現れるため，寄生虫管理は重要である。原虫では，赤痢アメーバ，大腸バランチジウム，腸トリコモナス，ジアルジア，マラリアなどが対象となる。感染症法の五類感染症である赤痢アメーバはカテゴリー（A）に，他原虫類はカテゴリー（D）に分類される。サル類では，非病原性とされる赤痢アメーバが自然感染しており，病原性種，非病原性種の鑑別が肉眼では難しい

表 1　サル類における微生物モニタリング対象となる病原体のカテゴリー分類

カテゴリー	ウイルス	細菌	寄生虫・原虫
A	B ウイルス フィロウイルス 麻疹ウイルス	赤痢菌 サルモネラ 結核	赤痢アメーバ　蠕虫類 マラリア
B	サル水痘ウイルス サルレトロウイルス（ニホンザル） サル免疫不全ウイルス（マカク）		
C	サル T リンパ球好性ウイルス サルレトロウイルス（ニホンザル以外）		
D	サル EB ウイルス サルフォーミーウイルス サルサイトメガロウイルス		大腸バランチジウム 腸トリコモナス ジアルジア

ため，PCR を利用した二次鑑別法を行っている。大腸バランチジウム，腸トリコモナス，ジアルジアは日和見感染をし，腸内で爆発的に増殖した場合に下痢を引き起こし，サル個体から栄養などを奪い弱らせるため，日頃のモニタリングが重要である。マラリアは血液塗抹を引き，アクリジンオレンジ染色やギムザ染色を行い，顕微鏡下で観察する。前者は蛍光顕微鏡下での観察となるが，簡便で有効な手技である。

3-4. 血液一般・血清生化学検査

実験用サル類の血液や血清の解析は，日常におけるサル個体の健康状態の把握に有効な手段である。血液一般性状や血清生化学検査には自動解析装置が使用され，試験検査部では専門の手技や知識を習得したオペレーターにより検査が実施されている。

4. サル類の検体輸送と取り扱い上のバイオリスク管理

サル類の検査検体はバイオセーフティ管理の元，慎重に取り扱われなくてはならない。予防衛生協会では，検体の輸送に専用輸送箱を用意している。採材された検査材料は，市販の適当な外ねじ式滅菌チューブ類（一次容器），耐圧，耐衝撃性の密閉性の高いプラスチック容器（二次容器），発泡スチロール製の箱（三次容器）に収納され輸送される。二次，三次容器に収納される時に吸収紙などを同梱して頂き，万一の材料の漏洩事故に備えている（図 3）。また，二次容器は密閉性が高いため，中にドライアイスを入れないように注意喚起している。ドライアイスは二酸化炭素で出来ているので，温度による溶解で気体になり内圧が上昇するため危険である。過去に，他機関での事例だが，検体の入った輸送容器が郵便局の倉庫で破裂し，検体が飛散したという事故も報告されている。

試験検査部の P2 実験室内には，安全キャビネット，オートクレーブなどバイオセーフティ管理上必須となる機器が設置されている。検査材料は実験室内で取り出され，室内の安全キャビネット内で取り扱われる。また，検体を取り扱う検査職員は個人防護具（personal protective equipment: PPE）を身に着け，病原体の暴露に備えている（図 4）。

図 3　サル類の検体輸送，取り扱い上のバイオリスク管理

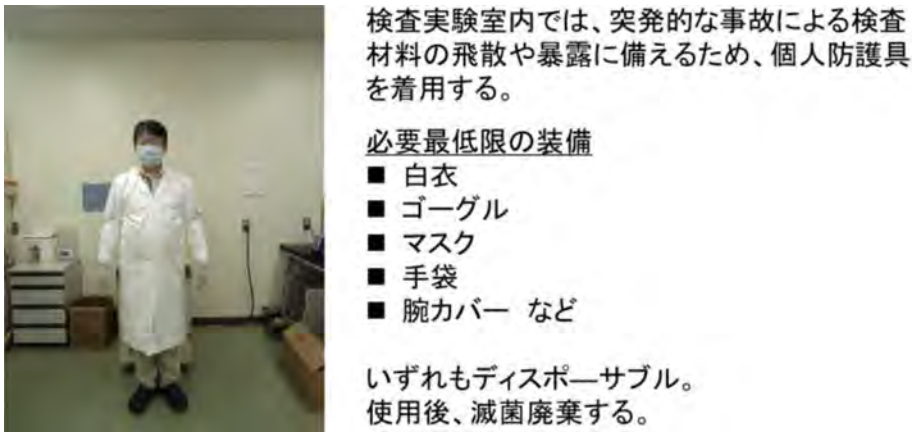


図 4　個人防護具（P.P.E.）の着用

実験室から出されるゴミや排水にも配慮しなくてはならない。ゴミであるが，実験室内のすべての物はオートクレーブによる滅菌後，専用ペール缶に密閉され室外に出される。ペール缶は鍵のかかる廃棄物倉庫に一旦置かれ，一定量溜まると医療廃棄物として専門業者に引き取られ，処理される。また，排水は屋外にある専用の貯水槽に一時貯められ，一定量に達するとpH処理消毒装置によって汲み上げられ，消毒後，pH調整処理されてから一般排水として流される仕組みになっている（図5）[3]。

検査検体を取り扱う上では，バイオセーフティ管理上のリスクを常に認識しておかなくてはならない。どのような時にどのような危険が考えられるか，検体を取り扱う際に注意が必要である（図6）。いくつか注意事項を挙げると，検体（血液，血清，血漿，糞便）の入っている容器を開ける際に，材料がふたに付着していることがあり，指に付着することがある。検体（血液，血清，血漿）を収容している一次容器に内ねじ式チューブが使用されている場合，フタの開閉時に検体が滲み出ることがある。糞便の入っている一次容器では，ガス産生菌により内圧が高まっていることがあり，フタを開ける際に材料が飛び出ることがある。実験室内では，PPEを身に着け，安全キャビネット内で検体の処理をする。また，操作時には操作に集中し，緊張感を維持することも重要である。検査終了後，確実に滅菌処理を行い廃棄すること，誤って材料を排水と共に流してしまうことも考えられるため，可能な限り屋外に排水処理装置を設置しておくことも重要である。

5. おわりに

医科学研究用サル類の検査の実際と検体を取り扱う上でのバイオリスク管理について述べた。一般社団法人予防衛生協会は40年以上にわたりサル類を専門に扱ってきた。ウイルス，細菌，寄生虫や原虫類について，サル特有の病原体が存在し，中にはヒトに感染した場合，重篤化するものも含まれている。最近，Bウイルス感染患者の発生が，厚生労働省より公表された。サルの飼育現場はもちろん，検体を取り扱う検査室でも取り扱いには十分注意しなくてはならない。今一度，現場の環境を見直し，バイオ

廃棄物回収用ペール缶

pH処理消毒装置

実験室から出るゴミはすべてオートクレーブ後、ペール缶に入れられ室外に出される。廃棄物倉庫に一時貯められ、業者に引き取られる。排水は、専用の貯水槽に一時貯められ、一定量を超すと装置によって消毒されると同時にpH調整を受け、一般排水として流される。

図5　実験室のゴミの廃棄と排水

危害を発生し得るタイミングや状況	考えられるバイオリスク	対策
検体輸送	箱や容器の破損（材料の飛散と暴露）	衝撃に耐えうる容器の利用、漏洩への配慮
検査実施時	容器のふたなどへの付着、容器内圧の上昇（材料の飛散と暴露）	安全キャビネット内での操作、P.P.E.の装着、集中力の維持
検査実施後	検査材料の紛失や容器の破損（材料の飛散と暴露）、排水への混入	P.P.E.の装着、集中力の維持、確実な滅菌処理、消毒槽の設置

図6　検査室におけるバイオリスクと管理

リスクについて考え，対策を講じて頂きたい。本稿が参考になれば，筆者としては幸いである。

参考文献

1. 一般社団法人予防衛生協会　試験検査部.「検査のしおり」https://www.primate.or.jp/shikenkensa/
2. 厚生労働省．細菌性赤痢対策ガイドライン．1–31. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000155024.pdf
3. 濱野正敬，藤本浩二，北林厚生．2019. 医学研究用サル類の健康管理と検査環境整備．実験動物と環境 27(1): 65–68.
4. 吉田高志，藤本浩二編．2006．医科学研究資源としてのカニクイザル―霊長類医科学研究センター 30 年の集積―．シュプリンガー・ジャパン．
5. Chopra, A.K., Peterson, J.W., Chary, P. and Prasad, R. 1994. Molecular characterization of an enterotoxin from Salmonella typhimurium. *Microb. Pathog.* 16(2): 85–98.
6. Galan, J.E., Ginocchio, C. and Costeas, P. 1992. Molecular and functional characterization of the *Salmonella* invasion gene *invA*: Homology of InvA to members of a new protein family. *J. Bacteriol.* 174(13): 4338–4349.
7. Hartman, A. B., Venkatesan, M., Oaks, E. V. and Buysse, J. M. 1990. Sequence and molecular characterization of a multicopy invasion plasmid antigen gene, *ipaH*, of *Shigella flexneri*. *J. Bacteriol.* 172 (4): 1905–1915.
8. Watanabe, H., Arakawa, E., Ito, K., Kato, J. and Nakamura, A. 1990. Genetic analysis of an invasion region by use of a Tn*3-lac* transposon and identification of a second positive regulator gene, *invE*, for cell invasion of *Shigella sonnei*: Significant homology of InvE with ParB of plasmid P1. *J. Bacteriol.* 172(2): 619–629.

研究室・施設便り

筑波大学 医学医療系
実験動物学研究室・生命科学動物資源センター

杉山文博（医学医療系・教授）
水野聖哉（医学医療系･准教授）
村田知弥（医学医療系・助教）
鈴木　颯（博士課程 2 年・
学振 DC1 研究員）

はじめに

「研究室・施設便り」は山田広報・情報公開委員長の肝いりで企画され，前号よりその掲載が開始されております。この企画の目的は，実験動物学領域にはどのような研究室や施設があるのか，そこにはどんな歴史があり，医学や生命科学のためにどのようなことが行われているのか，若い研究者や学生さん達に知っていただき，実験動物学をさらに活性化させて行くための企画だと勝手に考えています。本号では筑波大学 医学医療系 実験動物学研究室と生命科学動物資源センターの「筑波っぽさ」について紹介させていただきます。

生命科学動物資源センター

筑波大学は筑波山の南に位置し，南北に 5 キロ，東西に 1 キロの大学の敷地に 11 の研究組織と多彩な教育組織から構成されており，筑波大学の殆どの施設はこの学内に集約され，環状のループ道路で結ばれております。春の新緑，そして秋の紅葉はたいへん目を見張るものがあります。本実験動物学研究室は筑波大学の最も南に位置する医学地区の生命科学動物資源センター内に居を構えております。東京からのアクセスは，秋葉原からつくばエクスプレスを利用し，終点つくば駅まで 45 分（快速），その後大学行きのバスで病院入口まで 5–10 分程度です。一方，羽田空港からはバスを利用すると終点つくばセンターまで約 2 時間，乗り継ぎで更に 5–10 分を要します。東京に比べて，少し寒いかなと感じますが，空気もおいしいし，のんびりとした街です。

生命科学動物資源センターは昨年より医学医療系のトランスボーダー医学研究センターのセンター（Center in Center）となっております。この生命科学動物資源センターは筑波大学における全学の研究・教育のための動物実験施設として設置されています。2001 年の改組に伴い大規模な改修工事と新棟の建設が行われ，2 つの建物（A 棟と B 棟）からなり，総

生命科学動物資源センターのロケーション

生命科学動物資源センター A 棟と B 棟

平面積は 9,600 m^2 であり，実験動物は最大マウスを 16,000 ケージ, ラットを 240 ケージ, ウサギを 100 羽, マカクサルを 15 匹，ブタを 5 匹を飼養することが可能であり，施設の多くが遺伝子改変マウスの利用のために使用されています。施設の大改修から既に 15 年を過ぎていますが，訪問される皆さんからは「改修後とてもそんなに年月を経ているとは思えない。」とお褒めのお言葉をよくいただきます（自画自賛）。これも生命科学動物資源センターを維持してくださっている職員の皆様のおかげであることは間違いありません。職員は専門の技術職員 5 名（内 2 名の獣医師と 1 名の実験動物学会･奨励賞受賞者を含む），飼育職員 13 名，滅菌洗浄職員 9 名，遺伝子改変マウス受託事業職員 6 名（半数は本実験動物学研究室出身），事務職員 3 名，職員の人数は常に変動しますが，常時 30 名以上が動物の飼育管理のために働いており，実験動物学研究室は生命科学動物資源センター運営のため，全職員を統括する責任を担っています。本センターは 1990 年代より遺伝子改変マウス作製の学内支援を始めており，改組後は同センターの解剖学・発生学研究室（高橋　智教授）と協力し，全国の大学研究機関に対し遺伝子改変マウス作製・供給を行っており，国内最大級の支援体制が整えられています。このように本センターは遺伝子改変マウスを駆使し研究を行うのに，ハード面でもソフト面でも最適な環境と言えるでしょう。

実験動物学研究室

筑波大学は東京教育大学を母体に 1973 年に開学し，その後 1976 年に動物実験センターが設置され，新潟大学におられた福井正信助教授が着任され，プレハブ飼育室で実験動物の飼育を開始されました。1979 年に現在の実験動物研究室が居を構える動物実験センター（現・B 棟）が竣工しております。2006 年にこの建物の大改修が行われたのですが，福井先生の実験動物施設に対する情熱が深く感じ取れる設計と設備がいたるところに見られました。1985 年に福井先生が国立予防衛生研究所獣疫部（現・国立感染症研究所）に栄転され，1986 年に八神健一助教授が熊本大学から戻ってこられ，1998 年に教授に昇進し，本実験動物学研究室の初代教授になられました。動物の感染症，特にウイルスに関する研究を大学院時代から行ってこられ，実験動物における感染研究の流れは 2003 年に着任された國田　智講師（2011 年に自治医科大学教授で栄転）に引き継がれました。八神先生が戻られてから力を入れられたのが，ヒト疾患研究のための遺伝子改変マウスの開発の可能性です。筑波大学では当時誰も遺伝子改変マウスを利用し研究を行っておりませんでした。1989 年に当時まだ技官であった杉山文博職員（現・教授）が東京大学医科学研究所の豊田　豊教授のもとでマウス受精卵のマイクロインジェクションを習得し，その後

実験動物学研究室の令和元年度春の記念撮影
飲み会だとメンバーが揃うのですが…

家畜衛生研究所衛生研究所（現・動物衛生研究所）の福田勝洋室長（現・日動協理事長）の研究室において ES 細胞を用いた遺伝子改変マウス作製を習得し，筑波大学における遺伝子改変マウス作製支援を本実験動物学研究室が始めました。

何事も最初が肝腎（正しくは肝心）とは良くいうもので，本研究室は 1990 年より全く接点のなかった異分野の先生である筑波大学応用生物化学科の村上和雄教授と深水昭吉助手（現・教授）との共同研究を始めることになり（30 年を過ぎようとしていますが現在も続いている），実験動物中央研究所で作製されたヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子導入マウス（肝臓で発現）とヒトレニン遺伝子導入マウス（腎臓で発現）を預かることになり，それら F1 マウスにおける高血圧発症研究をきっかけに，様々な遺伝子改変マウスの開発へと繋がり，多様な研究へと発展して行くこととなりました。村上先生は常々

> “一般に研究の成果そのものより，その成果が生まれるプロセスのほうが興味深く，他の分野の研究者にとっても参考になる場合が多い。そのプロセスの中で, 暗中模索, 悪戦苦闘を繰り返し, 時には不思議な出会いに導かれ，研究が進展することがしばしばある。”

とよく話されておられました。2015 年から八神先生に代わり，杉山が本実験動物学研究室を主宰することになり，若い先生方には，多様な異分野の先生方とふれあい，多面的に研究を進めていただくこと，学生さんには研究における成果も大切ですが，如何にその成果を得るためのプロセスを大切にしているのかを遠くから見るように心がけています。

教員は現在 3 名（4 月から外国人助教 1 名追加で計 4 名），私以外は全員筑波大学大学院修了です。また全員医学医療系に所属し，医学類，医療科学類，

生物学類，人間総合科学学術院の学位プログラム（大学院）の教育に携わっています。

博士課程大学院生は人間総合科学研究科生命システム医学専攻 5 名（1 名はバーレーンからの留学生，1 名は日本学術振興会の DC1 を取得，2 名は社会人，1 名は修士からの進学），Human Biology 学位プログラム 1 名（ベトナムからの留学生），修士課程大学院生はフロンティア医科学専攻 1 名，学類の学生は医療科学類 3 名，生物学類 1 名であり，4 月からこの 11 名が本研究室の主力となります。みんな優秀な学生さんですので，自信をもって研究に取り組んでくれることを願っています。前述したように本研究室は生命科学動物資源センターの運営も本分としていますので，研究室の大学院生や学生さん達は実験動物 / 発生工学の専門技術者から支援を得られる環境にいることは間違いありません。甘え過ぎてしまうとだめですが…。

日常生活・Lab の雰囲気

ここは学生目線で博士課程 2 年の学生さんに記載してもらいます。

本研究室は自分たちで遺伝子改変マウスを設計，作製し，解析を行うため，*in vivo*，*in vitro* 問わず様々な実験をしております。分からないことは，先生と学生の間だけでなく，学生間でも活発に議論し，日ごろから学びの機会が多く刺激的です。さらに，留学生が本研究室に学びに来ることもあり，日本にいながら国際交流ができることも本研究室の良い特徴だと思います。また，大学付近には安くて美味しい居酒屋が多く，お祝い事の際には研究室の皆で楽しく飲みに行ったりと，研究も日常も充実した環境です。

研究活動

本研究室では「遺伝子改変技術を通した高品質な実験動物の開発」を主題に，新規の研究展開を切り開くための遺伝子改変マウスツールの開発研究や遺伝子改変マウスを使わなくては解明できない研究を行っています。大学院生と学生さんはそれぞれ独立したテーマを持ち，試行錯誤を繰り返しながら若い先生方の指導下で頑張っています。

特に 2013 年に水野聖哉助教（現・准教授）が大阪大学微生物病研究所の伊川正人教授のもとで CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を教授いただいてからは，個体レベルでの遺伝子の機能解析，つまり分子の目で個体に起こる現象を紐解くことに拍車がかかりました。この個体レベルでの遺伝子改変ワールドは，ひとつのゴールを目指し到着すると，そこには更に新しい研究の出発点が広がっており，エキサイティングで夢を描ける研究の場となっています。

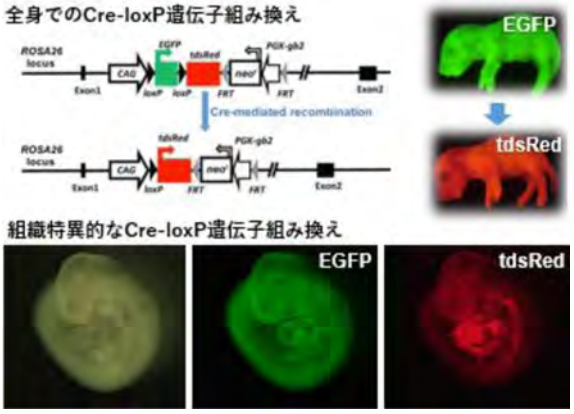
本研究室では毎週木曜日の 3 時から研究室全体のセミナーが行われており，大学院生・学類生問わず順番に，研究の進捗状況（Progress Report）と研究の背景を深めるため関連論文の紹介（Journal Club）が行われており，大学院生の授業の一環ともなっているため，そんなに多くはありませんが，他の研究室の大学院生も聞きに来ます。興味があるようであれば連絡をいただければ，他の機関の方でも Welcome です。また，大学院生･学類生は研究室全体のセミナー以外に複数のグループに分かれ，担当の先生との研究ミーティングが毎週行われています。

研究のトピックス

Exp Anim 誌に掲載された論文と実験動物学会総会にて発表した内容を紹介させていただきます。

Cre レポーターマウスの開発
（長谷川賀一君）

Cre/loxP システムは時間・空間的な遺伝子制御のための戦略のひとつです。Cre ドライバーマウスによる遺伝子組換えの成功のためには，Cre レポーターマウスを用いた Cre 発現評価が必要不可欠です。Cre レポーターマウスにおけるレポーター産物の存在は Cre 酵素発現を示すことを意味します。しかしながら，レポーター産物の不在は Cre 酵素の不足もしくはレポーター遺伝子プロモーター活性の不十分性によるものかを同時に判断することができませんでした。私達は Cre 遺伝子組換え前は緑色蛍光，組換え後は赤色蛍光する ROSA26 ノックイン C57BL/6N（R26GRR）マウスを作製しました。R26GRR マウスは遍在性に緑色蛍光を発現させ，赤色蛍光は示しませんでした。一方，Cre 酵素により EGFP が除去された R26RR マウスでは遍在性に赤色蛍光を発現し，レポーター遺伝子プロモーターが Cre 遺伝子組換え前後で変わりなく遍在性にレポーター遺伝子発現を機能させることが明らかとなりました。さらに R26GRR/Ins1-Cre F1 マウスにおいて膵島特異的な赤



Cre レポーター遺伝子の構造と R26GRR/Cre ドライバー F1 マウスにおける蛍光像

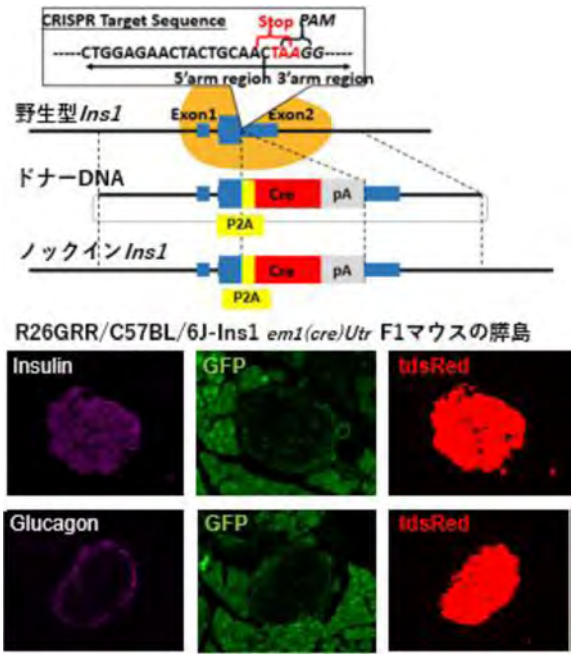
色蛍光が観察，R26GRR/Tie2-Cre F1 マウスでは血管内皮系列特異的赤色蛍光が観察され，組織特異的な Cre 遺伝子組換えが検出されました。本研究より，R26GRR マウスは Cre/loxP 遺伝子組換え前後を緑色から赤色蛍光で報告する有用な Cre レポーターマウスであることが明らかにされました。（Exp Anim. 63(2): 183–191. 2014 に掲載）

バイシストリック KI Cre ドライバーマウスの開発（長谷川賀一君）

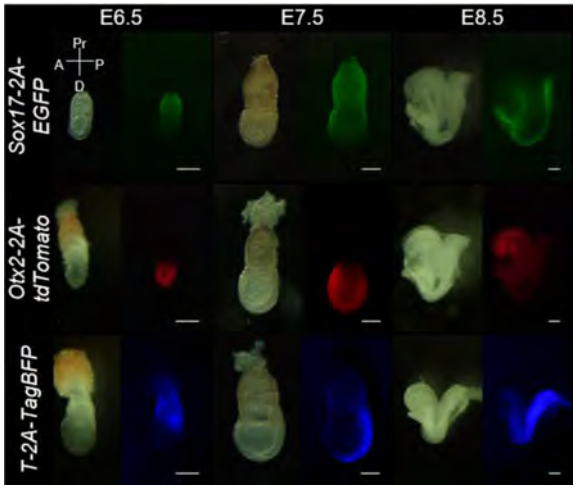
この研究では受精卵でバイシストリックな Cre 遺伝子発現 DNA ドナーを CRISPR/Cas9 によるゲノム編集で標的の遺伝子部位にノックイン（KI）させ，膵島 β 細胞特異的な遺伝子組換えのための新規 Cre ドライバーマウス開発を目的としました。そのために CRISPR/Cas9 システムで *Ins1* 遺伝子のストップ配列直上流部位を P2A 配列融合 Cre 遺伝子挿入の標的としました。C57BL/6J-Ins1$^{em1(cre)Utr}$ マウスは gRNA と Cas9 をコードする pX330 と DNA ドナープラスミドの受精卵前核導入により作製されました。（R26GRR x C57BL/6J-Ins1$^{em1(cre)Utr}$）F1 マウスは胎仔及び成体で Cre-loxP 遺伝子組換えが組織学的に解析され，膵島のインスリン陽性細胞の殆どが赤色蛍光を示し，β 細胞特異的な遺伝子組換えが示唆されました。さらにホモ及びヘテロ C57BL/6J-Ins1$^{em1(cre)Utr}$ の耐糖能は野生型マウスと同じであることが観察されました。これらの結果より，C57BL/6J-Ins1$^{em1(cre)Utr}$ はグルコース代謝研究に有用であり，CRISPR/Cas9 システムを用いたバイシストロニック Cre ノックインマウスの作製戦略は Cre ドライバーマウス作製において有用な方法であることを明らかにしました。（Exp Anim. 29; 65(3): 319–327. 2016 に掲載）

バイシストリック KI レポーターマウスの開発（鈴木　颯君）

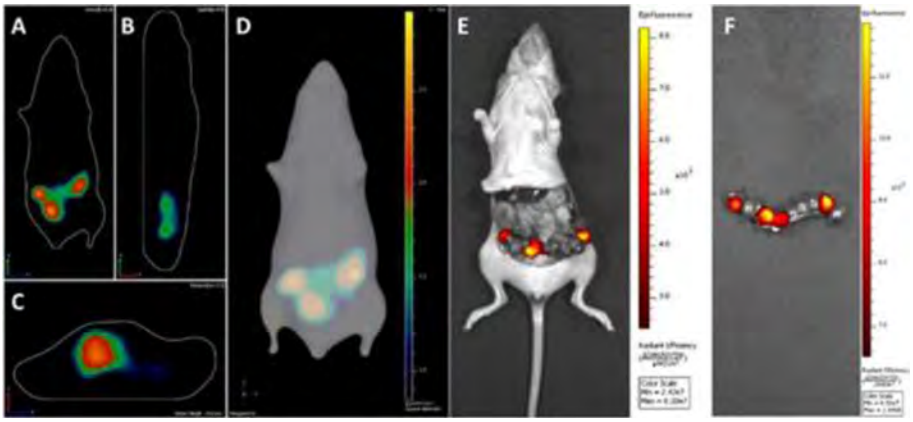
原腸胚は胚発生の中で最も動的な時期であり，三胚葉への細胞分化が生じます。しかし，原腸胚で発現する遺伝子の機能は完全には理解されていません。その原因として，原腸胚における三胚葉形成の評価は技術的に容易ではないことが挙げられます。この問題を解決するため，我々は各胚葉を可視化する三種類の新規バイシストロニック・レポーター・ノックインマウスの作製を試みました。まず，CRISPR/Cas9 を用いて，P2A ペプチド配列と融合された蛍光タンパク質遺伝子 EGFP，tdTomato，TagBFP をマウス受精卵の *Sox17* 遺伝子（内胚葉マーカー），*Otx2* 遺伝子（外胚葉マーカー），*T* 遺伝子（中胚葉マーカー）の終止コドン直前にそれぞれ挿入させ，Sox17-2A-EGFP，Otx2-2A-tdTomato，T-2A-TagBFP 系統のファウンダーマウスを作製しました。次に，全系統においてホモ接合型ノックインマウスを作製し，形態学的な異常がないこと，稔性があることを確認しました。胎齢 6.5 日～ E8.5 日のノックインマウス原腸胚を用いてレポータータンパク質を蛍光実体顕微鏡観察したところ，それらシグナルは胚葉特異的な発現様式で検出されました。さらに，胎齢 7.5 日胚においてレポーターと標的マーカータンパク質の胚内局在を蛍光免疫染色にて解析したところ，発現部位は重複していることが示されました。以上の結果から，本研究で作製された Sox17-2A-EGFP 系統，Otx2-2A-tdTomato 系統，T-2A-TagBFP 系統は各胚葉を可視化



CRISPR/Cas9 による Cre 遺伝子ノックインと R26GRR/C57BL/6J-Ins1$^{em1(cre)Utr}$F1 マウス膵島の蛍光像



Sox17-2A-EGFP，Otx2-2A-tdTomato，T-2A-TagBFP マウス原腸胚における各種蛍光の発現パターン



Hr$^{em1/em1}$ 子宮内の iRFP 発現胎児 *in vivo* imaging

するマウスとして原腸胚の遺伝子機能解析に有用であることが明らかとなりました。（Exp Anim. 68(4): 499–509. 2019 に掲載）

in vivo imaging のためのゲノム編集ヘアレスマウスの作製方法の開発

（星野貴一君（現・星野試験動物飼育所・代表取締役））

in vivo imaging で使用されるマウスは無毛化によりその解析精度が向上します。*Hr* 遺伝子座において劣性自然突然変異 *hr* を保有する *Hr*$^{hr/hr}$ マウスは無毛形質を示すために *in vivo* imaging に有用ですが，戻し交配が必要などの問題がありました。そこで CRISPR/Cas9 システムを用いて，遺伝背景の変更なく迅速に無毛化する方法を確立しました。*Hr* 遺伝子の第 3 エクソンを標的とした CRISPR/Cas9 発現 DNA ベクターを C57BL/6J マウス由来の受精卵にマイクロインジェクションし，ヘアレスマウスを作製しました。なお本系統は C57BL/6J-*Hr*^{em1Utr} マウスと名付けました。予想通り *Hr*$^{em1/+}$ 同士の交配より得た *Hr*$^{em1/em1}$ は無毛形質を示しました。*Hr*$^{em1/em1}$ が *in vivo* imaging に利用可能かを確かめるために，インドシアニングリーン充填チューブを腹腔に挿入して，*in vivo* imaging を実施しました。X 線 CT 像と IVIS 3D 蛍光像を重ね合わせたところ，CT 像内のチューブの位置と IVIS 3D 蛍光像の位置が一致しました。さらに近赤外蛍光タンパク iRFP 発現胎仔の子宮内 *in vivo* imaging を実施したところ，胎仔を検出することができました。以上の様に，CRISPR/Cas9 により *in vivo* imaging に利用可能な無毛マウスが作出できることを証明しました。（Exp Anim. 66(4): 437–445. 2017 に掲載）

生殖隔離制御遺伝子座 *Hstx2* 内に存在する隣接関連遺伝子群の機能同定

（森本健斗君）

生殖隔離とは種の保存に必要な現象であると考えられ，亜種同士の交配で産まれる中間雑種で雑種不稔や雑種致死を示し，種間を明確に分ける障壁であります。雑種不稔は性染色体が異型接合体である XY や ZW のみ表れる。この現象はホールデンの規則と呼ばれています。*Mus muculus domesticus* の遺伝背景を持つ C57BL/6 マウスと *Mus muculus muculus* の遺伝背景を持つ PWD/PhJ マウスの二亜種を用いた順遺伝学的解析により，生殖隔離を制御する遺伝子はマウスで第 17 番染色体上の生殖隔離制御遺伝子座 *Hst1* と X 染色体の遺伝子座 *Hstx2* に存在することが報告されています。*Hst1* は減数分裂時に二重鎖切断箇所を指定する Prdm9 であることが明らかになっていますが，*Hstx2* については不明です。*Hstx2* には 10 のタンパク質コーディング遺伝子と 22 の microRNA 遺伝子が存在し，どの遺伝子が生殖隔離を制御しているのかは不明であるため，その遺伝子を特定するため遺伝子改変マウスを駆使し，研究を行っており，その成果の一部は現在投稿中です（詳細は第 67 回実験動物学会総会で発表予定）。

学生の卒業後の進路

学類の卒業生は医療科学類が多いため病院の検査技師となるケースが多くみられる他，地方公務員となるケースもありますが，半数程度は修士課程に進学します。修士課程修了者はバラバラで，製薬会社の研究員や医薬情報担当者，国家公務員，本生命科学動物資源センター職員など色々です。博士課程修了者となると大学の教員が多く，研究所の研究員，実験動物生産業者やかわったところだと中国・上海で体外受精専門の医師もいます。

最後に

若い学生さん達に：研究は楽観的に，しかし困難な課題の連続です。やっても・やってもなかなか正解にたどり着くことができません。それは当然です。その答えを誰も見たことがないから，あなたが答えを導こうとしているのです。ですから，それぞれの

プロセスを大切にし，試行錯誤を繰り返し，論理的思考力を養って下さい。それでもだめなら直感とひらめきのエッセンスを加え，一度ゴールに辿り着いてください。その味は忘れることができません。きっとあなたも実験動物科学の魅力に浸ってしまと思います。

少しは「筑波っぽさ」が感じられたでしょうか？

詳細は筑波大学医学医療系実験動物学研究室のホームページをご覧ください。

http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/lab-animal/

不明な点は bunbun@md.tsukuba.ac.jp までお気軽にご連絡ください。

謝辞

本研究・施設便りを執筆するにあたりその機会を下さった山田広報・情報公開検討委員長及び角田常務理事にお礼申し上げます。また，令和元年度実験動物学研究室に在籍し，研究に励んだ Dinh Thi Huong Tra さん，星野貴一君，Ammar Shaker 君，Hoai Thu Le さん，玉里友宏君，池田祥久君，大澤優生さん，森本健斗君，久場ゆめのさん，三村明日香さん，碓井実歩さん，三上夏輝さん，さらに多大な支援を下さった生命科学動物資源センターの職員の皆様に感謝の意を表します。

研究室・施設便り（赤く点がいっぱいになりますように！）

維持会員便り

オリエンタル酵母工業株式会社

山崎章弘（バイオ事業本部リサーチソリューション部）

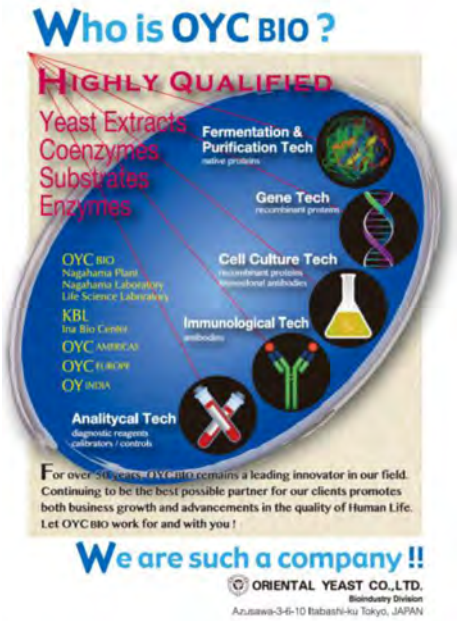
私たちオリエンタル酵母工業株式会社は，世界恐慌の年の 1929 年（昭和 4 年) にわが国最初の製パン用イーストメーカーとして発足し，昨年 6 月に創立 90 周年を迎えました。激動の昭和と平成という時代を経て，各種食品素材の提供から，飼料，さらにバイオ分野へと事業を展開しており，創立 100 年に向けてさらに社会に貢献できるオリエンタル酵母工業グループとして輝けるよう，発展を続けていきたいと考えています。

バイオ事業では，創立以来蓄積した酵母の研究を基礎として，細胞レベルから生体レベルまでの幅広い分野でバイオテクノロジーを駆使し，先駆的な事業を展開しています。

遺伝子組換え技術，抗体作製，細胞培養などを中心とした当社独自の技術を用い，遺伝子組換え酵素，ヒトタンパク質などをはじめとする診断薬原料や研究用試薬を生産しています。1968 年に補酵素の製造・販売を開始して以来，長年培ってきた発酵・組換えタンパク質製造技術を生かし，私たちの見えないところで人類の健康に寄与しています。加えて，1953 年に国産酵母エキスを開発・生産してから今日まで，微生物培養用の酵母エキスやペプトン，iPS 細胞に用いられる素材などを提供しています。1987 年には長浜生物科学研究所を設立して遺伝子工学分野に参入しました。同研究所で蓄積された技術は組換えタンパク質生産を可能にし，診断薬原料の他に創薬市場や基礎研究試薬に必要な製品の拡充をしています。

また，実験動物用飼料，実験動物，培養用基材などの各種実験用資材，安全性・薬効薬理試験などの前臨床試験や実験動物の受託飼育サービスなどを提供し，近年は，遺伝子改変動物の作出や遺伝子発現解析などにも幅を広げ，創薬研究の上流から下流までをサポートすることでライフサイエンス分野の研究・創薬支援のニーズに応えています。安全性・薬効薬理試験等の前臨床研究や再生医療研究などノーベル賞受賞につながる研究のお手伝いも行っています。

実験動物事業の経緯を振り返ると，当社は日本の実験動物科学の発展に応じて「良質な動物の供給」を目的として，品質が一定で信頼でき，かつ取り扱いやすい実験動物用固形飼料の要請に応えるべく，実験動物用固形飼料の研究に着手したのが，飼料事業の基盤となりました。1979 年には国内でも GLP が



施行され，本基準に基づいて各動物実験の運用が行われることになって，実験動物用飼料もコンタミンナント保証飼料を製造・販売し，加速する前臨床試験の需要に追従してきました。1980–1990 年代に入ると遺伝子工学の発展によりトランスジェニックマウスやノックアウトマウスなどの遺伝子改変マウスによる遺伝子機能解析が加速し，ヒトゲノム完全解読・疾患遺伝子の解析に大きく貢献してきました。

2000 年代に入ると創薬研究の場でも合成化合物，微生物生産物からゲノム情報を元にした医薬品のターゲット探索のゲノム創薬へ移行し，ゲノム・プロテオーム技術や結晶構造解析技術，AI などを利用した病因遺伝子，蛋白質を精度高く短期間で同定することができるようになり，従来のような膨大な種類の候補化合物を合成し用いたスクリーニング試験をすることがなくなる等，動物の使用数は減少傾向にありますが，当社関連企業と共に創薬支援を続けています。

創薬支援における当社関連企業としては，1982 年に（株）日本バイオリサーチセンターを設立し，医薬品，食品等の安全性試験及び薬効薬理試験の受託業務を開始しました。

1990 年に設立した北山ラベス（株）では，実験動物の生産販売並びに，抗体作製や細胞培養等の各種受託業務を行っています。また，1988 年に（株）オリエンタルバイオサービス, 1997 年に（株）ケービーティ―オリエンタルを設立して，各地域でのお客様に向けて当社製品や商材の販売を行うと共に創薬支援サービスを提供しています。オリエンタルバイオサービスにおいては西日本を中心とした受託飼育業務等の提供も行っています。

これまで当社では真のグローバル化を達成するために，海外企業との提携や技術導入，海外現地法人の設立，海外市場の調査分析など，常に海外との関係を深めてまいりました。単に海外とのビジネスを

行うだけでなく，海外の文化や習慣も積極的に取り入れ，それらを理解することにも努めております。2011 年からは，デンマークのエレガード社とのライセンス契約のもとゲッチンゲンミニブタの国内生産を開始し，実験動物国内生産者として初めて AAALAC International による完全認証を取得しました。

人々の志向が物から心へと確実にシフトしはじめた今，健康なライフスタイルの構築に向けた欲求は，従来にも増して高まりつつあります。こうした時代の要請に応えることこそ，私たちオリエンタル酵母工業グループに課せられた使命であります。今後とも無限の可能性を秘めた「酵母」を事業の原点として，“技術立社”を目指し，人々の生命と健康を支える新たな製品開発と技術革新に挑戦し，より一層社会に貢献する企業を追求してまいります。

会員便り

東京農業大学への留学

東京農業大学農学部　動物科学科
動物栄養学研究室
ホアン・ヒエウ

自己紹介

私は，ホアン・ヒエウと申します。2019 年 4 月から東京農業大学の特別留学生として，農学部動物科学科動物栄養学研究室に所属しています。出身は，ベトナムのハノイ市です。2017 年にベトナム国立農業大学の獣医学部を卒業しました。ベトナム国立農業大学では，イヌの胃における線虫捕食菌数と線虫数の相関を研究していました。学生時代から日本への留学を考えていたので，日本語を勉強していました。ベトナム国立農業大学と東京農業大学は，学生受け入れの協定を結んでいます。そこで，東京農業大学に留学することになりました。

日本の印象

日本の印象は，綺麗な国。日本人はいつでも忙しそうです。ベトナムでは，朝，通勤前に 1 時間ぐらいゆっくりと朝食を食べ，コーヒーを飲みます。しかし，日本人は朝起きるとすぐに会社に行くようです。時間と仕事は日本人にとって非常に貴重だと思います。私も，日本に来て，朝ご飯をゆっくり食べることがなくなりました。

東京農業大学の印象

東京農大の厚木キャンパスは豊かな自然に囲まれている場所にあり，雰囲気が良いです。また，施設，教員，スタッフが素晴らしいです。来日初日から色々なことを支援してくださいました。例えば，家庭用具，寝道具などを準備してくださいました。また，研究室の学生たちが色々な日本の文化，習慣を教えてくださいました。以上のことから，東京農大は新しい学識と経験などを勉強することが出来る大学であると思います。

研究室の紹介

東京農業大学農学部動物科学科動物栄養学研究室は，2018 年 4 月に畜産学科家畜飼養学研究室から名称変更した研究室です。名称変更に伴い，研究対象を家畜から動物一般に広げ，畜産業だけでなく，医療，生命科学分野への応用を視野に入れた研究室へ生まれ変わりました。現在，3 年生 32 名，4 年生 35 名，

ベトナム国立農業大学

卒業式

日本への出発
ベトナム国立農業大学のスタッフと家族が見送ってくれました

来日初日の歓迎会

動物栄養学研究室のメンバー

入学式

第 144 回関西実験動物研究会（京都市左京区）

修士 1 名の計 68 名の学生が在籍しています。研究内容は，実験動物学，動物栄養学，家畜飼養学，野生動物管理と多岐にわたり，ラット，ウズラ，ダチョウ，ニワトリなどを研究対象にしています。

東京農業大学での研究

修士課程の研究テーマはラットを用いた疾患の原因解明です。現在，庫本高志先生のもとで，振戦を示す突然変異ラット，アトピー性皮膚炎モデルラットの原因遺伝子の同定研究を行っています。振戦については，プロテインキナーゼ A の調節サブユニットをコードする Prkar1b 遺伝子が原因であることが分かりました。この成果を 2019 年 11 月に京都で開催された第 144 回関西実験動物学会で発表しました。また，5 月に大阪市で開催される第 67 回日本実験動物学会でも発表する予定です。アトピー性皮膚炎については，原因遺伝子のマッピングを行い，候補遺伝子中の変異を探しています。また，動物生殖学研究室との共同研究で，高脂肪食誘発肥満ラットの産子における卵子の質について研究を行っています。

抱負

現在，東京農業大学の修士課程で勉強しています。卒業後，博士課程に進学し，ラットを用いて疾患の原因を解明するつもりです。ベトナム国立農業大学の獣医学部では，ラットを用いた研究や，遺伝子解析の研究は行われていません。そのため，私の希望は，東京農大での経験と学術を蓄積し，勉強したことをベトナム農大に貢献したいです。

会員便り

心理学からみた動物の行動計測

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
霊長類医科学研究センター
早稲田大学理工学術院
小林麻衣子

リレーエッセイのお話をいただきました，小林麻衣子です。まず，なんで私がという驚きでいっぱいですが，恩師からの頼みを断るわけにはいきません。私はみなさまの様に農学や獣医学出身ではございません。心理学者です。2012 年に日本女子大学大学院に入学し，博士の学位取得まで霊長類医科学研究センターにてカニクイザルの性行動の研究をしておりました。心理学者が動物の研究をするのか？と疑問を持つ方もおられるかも知れません。少しだけ，心理学と動物実験の関わりをお話させてください。心理学は長らく内観や主観を測定するもので，動物の心を検討するときは，系統発生に基づく類推を基本としていました。ここでいう内観や主観は，個体の意見と捉えてください。動物は言語を持たないので（訓練により手話を使う動物もおりますが），動物に彼等の意見を聞くことは困難です。そのため，動物の研究を行う時にヒトの主観を持ち込むと，擬人化という落とし穴が待っています。しかし，1900 年代初頭，ジョン・ブローダス・ワトソンにより行動主義の時代が幕を開けます。ワトソンは客観的観察可能な行動を研究対象とし，行動の予測と制御をすることで初めて心理学が自然科学足り得ると主張しました。このときはじめて，心理学はヒトと動物を同じ土俵で研究をするようになりました。行動主義は主に動物実験をしておりましたので，心理学と動物の科学的なつながりは 100 年以上も前から始まったと言えます。そして，バラス･フレデリック･スキナーがオペラント条件づけを提唱します。オペラント条件づけとは，自発的，または道具を使った行動に対して，強化刺激（エサなど）を与えてその行動の生起頻度を増加させることです。実験動物を扱う読者の方も，対象動物の学習にオペラント条件づけを使ったことがあるのではないでしょうか。図 1 は霊長類医科学研究センターのカニクイザルを対象に，オペラント条件づけを行い，実験者がサルの手を握ることができるようにした例です。

さて，行動主義の心理学は行動を予測と制御をすると説明しました。以下では，私が実験動物の行動をどのように予測したのかを述べようと思います。私が所属する霊長類医科学研究センターは，実験動物用のサルを供給するため，年間約 200 頭の新生サルを得ることを目標としています。そのため，サルに効率よく子どもを産んでもらう必要があります。しかしながら，無作為に交配を設定してもなかなか妊娠しません。これまで，アニマルテクニシャンによる熟練の知識をもとにした交配の設定が行われておりました。私の研究は，経験や知識をもとにした交配技術から交尾の成立に影響を与える変数を取り出すことでした。実験では，客観的，再現可能なデータとして交尾の成立（膣内に精子が確認できたときに交尾成立と判定）を収集し，雌雄同居中の行動観察としてグルーミング（毛繕い行動）やチェイシング（追いかけ行動）のデータを集めました。その他の妊娠に影響を与える変数として，メスの年齢や経産回数といったメスの個体特性の影響を検討しました。その結果，オスのサルはメスの経産や未経産を見分けて，未経産メスよりも経産メスと交尾の成立が多く見られること，ある一定年齢を超えた未経産のメスは，雌雄同居中にグルーミングはしても，交尾の成立が認められないことが明らかになりました。要するに，メスの条件を制御すれば，交尾の成立を増加させることができます。私の実験では，雌雄同居中の動画を目でみて行動の分類をしていましたが，

図 1　実験者がサルの手を握る行動をオペラント条件づけ．サルがケージ内から手を出し，実験者がサルの手を握っている．サルに詳しい読者であれば，サルの訓練なくして彼等の手を握ることができないことを知っていると思う．

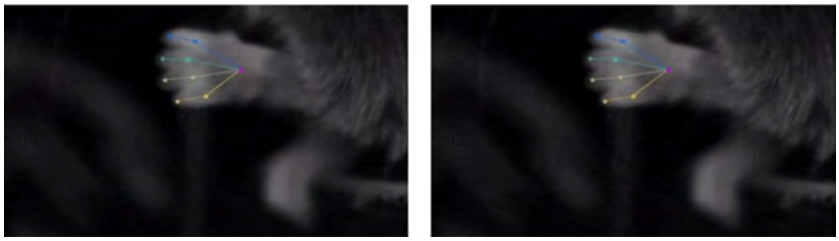


図２　DeepLabCut を用いた手のラベリングと，動作の取得．動画をフレームに分け，動物がレバーを引く動作を取得している．２つの画像はほとんど同じように見えるが，動画における一連の手の動作を追跡している．

次の段落では客観的かつ再現可能な最新の行動の解析手法の１つを提案しようと思います。

行動観察は，実験動物を扱う方ならば毎日行っているかもしれません。日々の飼育管理時の健康観察，薬剤投与時の観察など，実験動物の業界では基本中の基本と思われます。この行動観察ですが，古くは紙とペンを使ってリアルタイムで観察をされていました。技術の進歩とともに，ビデオを使い，より詳細な行動を見逃さず観察できる様になりました。近年，Python の DeepLabCut というモジュール（ソフトウェア）により，市販されている PC で撮影された動画から自動的に動物の姿勢の追跡ができるようになりました。この姿勢の自動追跡はディープラーニングを用いており，まず動画の 50 ～ 200 フレーム程度を手作業で身体部位のラベリングする必要があります（図 2）。姿勢の取得ができるということは，姿勢の連続である「動き」を計算により導き出すことができます。具体的には，動画をフレームに分解し，ラベリングされた身体部位が次のフレームでどの位置に移動したのかを，二次元上の点の移動として計算することで行動の自動取得が可能です（詳しくは DeepLabCut で検索ください）。このように，行動の解析を自動で行うことで，動物の行動を検討する上での擬人化を極力排除し，客観的かつ再現可能なデータを提供できるのではないかと考えています。

最後に学会に求めることとして，僭越ながら一言述べさせていただきたく思います。行動の分析は，動物から情報を得るための一つの手段であり，実験動物分野においてもきわめて重要と考えます。ただし，動物の行動解析を行う上での課題として，観察者が科学的訓練を受けていない場合があり観察者ごとにデータのずれがでてくる，少数事例ではその動物種に一般化することができないためデータの扱いが困難，動物に愛着があると拡大解釈しがちである，特別な事例を報告する傾向にあるといったことがあげられます。行動の分析方法や観察者の訓練方法などについて，学会で議論が盛り上がればと願っています。そのことで実験動物学会の中での行動学や心理学の立ち位置がより明確になると思っています。先にも述べたように，近年は動画解析を用いて，再現可能な行動分析手法が確立しつつあります。観察者側の技術も向上していけたらより一層，科学の発展に寄与できると確信しています。

会員便り

太陽（実験動物学会）の役割

大正製薬株式会社　研究資源管理部
山名　怜

「れいちゃん，実験動物ニュースに若手のエッセイ書いてよ」その日の仕事がクライマックスを迎える17時過ぎ，広報・情報公開検討委員会の山田久陽委員長からの突然の電話は，いつもの尾籠（びろう）な話ではなく，至って真面目なものであった…。そんな訳で今回，リレーエッセイを担当させて頂くことになりました，大正製薬の山名　怜と申します。よく，名前だけを見て女性と勘違いされやすいのですが，男性です（しかも結構濃いめ）。今回のエッセイでは，私の簡単な自己紹介と，実験動物業界に10年間ほど身を置いて感じていることなど，製薬企業の動物管理業務に従事する立場から，徒然なるままに書いてみようかと思います。

それではまず簡単に自己紹介から。私は2008年，麻布大学を卒業後，動物応用科学科にて生命科学系分野を専攻し，修士課程を修了しました。幸運にも，在学中に実験動物1級技術者試験への挑戦が可能となり，受験者第1期生として受験をすることが出来ました。当時は朝から実験動物関係の本を読み漁り，日中は実験の合間を縫ってマウス・ラット・モルモットやスナネズミの投与・採血や手術を黙々と練習するような日々でした。今になって思えば実験動物のことを一番勉強し，見聞を広めた時期かもしれません。その後，晴れて試験に合格し，縁あって現在の大正製薬に勤めることになりました。大正製薬では安全性研究室に配属され，候補化合物の安全性評価を行うために，マウス・ラット・モルモットだけでなく，大学では扱ったことがなかったウサギ・イヌ・サルなどの少し大型の動物も扱うようになり，気づけば色々な実験動物と接するようになっていました。動物管理部門に異動してからは，安全性評価だけでなく薬効薬理，薬物動態及び製剤設計に関わる *in vivo* 実験の相談とその遂行を担当するようになりました。これらの業務に身を置くうちに自然と，種差（ヒトを含む），系統差，モデル動物やその動物種固有の特性など（長いので以後，比較実験動物学的な基礎情報と記載します）を考えるようになりました。今現在は上記の視点から，動物管理業務や施設管理業務に加えて，社内の各領域に分散していた動物の比較実験動物学的な基礎情報を分野横断的に動物管理部門に集約・蓄積し，発信していくような体制を構築すべく奮闘しています。

さてさて，ここからは若輩者ではありますが，生意気にも実験動物業界の展望について書いてみようかと思います。…と，その前に皆さん，動物種で異なった構造・機能があることについて考えてみましょう。下記の問題にチャレンジしてみてください。

問題1　下記のうち，胆のうがない動物種はどれか？
①マウス　②ラット　③モルモット　④イヌ

問題2　イヌの特徴として，当てはまっているものはどれか？
①食道全域が平滑筋で構成されている
②食道全域が横紋筋で構成されている
③胃に近い側の半分から1/3が平滑筋で構成されている

問題1はマウス・ラットの違いとして良く取り上げられる内容で，胆のうが無い動物はラットです。その生物学的意義まで科学的に明らかになっている訳ではありませんが，このように動物種毎に構造から大きく違うケースがあります。この事例は良く教科書にも書かれているので，ご存じの方も多いかと思います。では，胆のうの有無に合わせて化合物（医薬品，農薬，食品など）を評価する時に考えなければならないことは何でしょうか？

問題2もイヌの特徴として良く紹介されており，答えは②です。イヌの食道は横紋筋で構成されているために嘔吐し易く，経口投与直後には注意が必要です。この食道の特徴は良く取り上げられますが，イヌには他にも注意が必要な消化器系の臓器があります。それはどこでしょうか？

下線部に示した辺りになると教科書には詳しく載っておらず，何か実験をする中で壁に当たった際に総説や論文，専門情報誌等の情報パズルから原因を導き出す必要があります。胆のうの有無は，持続的な胆汁の分泌（胆のうが無い場合），あるいは食餌刺激による分泌（胆のうがある場合）との関連性が高いです。当然マウスとラットの間では胆汁の濃度や組成が異なる上に，胆汁自体は薬物の吸収・代謝に関与していることから，これらの違いが実験デー

タに影響を及ぼす可能性を意識しなければなりません。また，イヌでは食道以外に注意が必要な臓器として胃が挙げられます。絶食時のイヌの胃内 pH は，ヒト（通常 pH 2 付近）と異なり pH 6 付近を示すこともあり[1]，弱塩基性化合物は胃内で溶けず，吸収が悪くなる事があります。よりヒトに近い環境にするために，ペンタガストリン（胃酸分泌亢進薬）などを前処置して胃内 pH を下げる事が一般的に行われています。

上記の事例は，薬物動態や製剤の分野では良く認識されていますが，そもそも特定の実験動物を使っている限り変わらない話なので，本来動物実験を行う人が基礎知識として持つべきことと思います。では，このような実験と密接に関係する比較実験動物学的な基礎知識はどのように学べばいいでしょうか？残念なことに実験動物の教科書ではその動物の「起源」や「基礎疾患」，「解剖学的特徴」，「取扱が容易」とか「繁殖が容易」までは記載されていますが，実験と密接に関係する部分の注意点を記載したものは多くありません。私の経験では，業務の中で動物実験の相談を受け，実験系の確立や結果の解釈に必要な実験動物の基礎的な情報を，時には上司に急かされながら，調査・統合していくことで少しずつ会得したように思います。このプロセスを重ねるうちに，社内で起きている課題にも気づくことができました。その課題とは，過去に安全性で求められて調査した実験動物の基礎情報が，時を超えて別の担当者，テーマ，領域でも調べられており，結果的に二度手間が生じている，ということです。創薬では，実験の計画立案から実施，結果の解釈までのプロセスを如何に早く正確に行うか？が鍵になってきます。その中で，動物管理部門が飼育管理や獣医学的管理に加えて，実験と密接に関係する実験動物の比較実験動物学的な基礎情報を集約・蓄積・発信することにより，上記のようなケースを未然に防ぎ，創薬に貢献できると私は思います。

業界を見渡してみると，例えば日本薬剤学会では「生物の種差検討会」が 2016 年頃より立ち上がり，製剤評価における実験動物の種差やヒトとの違いに焦点を当てた議論が行われています。また，日本毒性学会，日本薬理学会及び日本薬物動態学会などの演題でもしばしば，種差や性差，ヒトへの外挿性の話は取り上げられています。しかしながら，これらの話題はそれぞれの学会で収束しており，分野を超えた情報の共有や集約・蓄積といった視点では整備されていないように感じています。この状況はある意味，社内で私が経験してきた状況と非常に類似しており，ここで，大きな役割を担うことができるのが実験動物学会や実験動物技術者協会だと私は思います。実験動物の学会は「沢山ある専門学会の中の一つ」という役割に収まらず，「実験動物を利用する各専門分野から実験動物の基礎情報を取りまとめる」ような機能を持っていても良いのではないでしょうか？そして，先に述べた比較実験動物学的な基礎情報を集約・蓄積そして発信していくことができれば，動物実験を行う研究者にとっては大きな財産であり，より一層の価値を持つと思います（図 1 参照）。なお，言葉だけでは伝わりにくいかもしれませんので，私

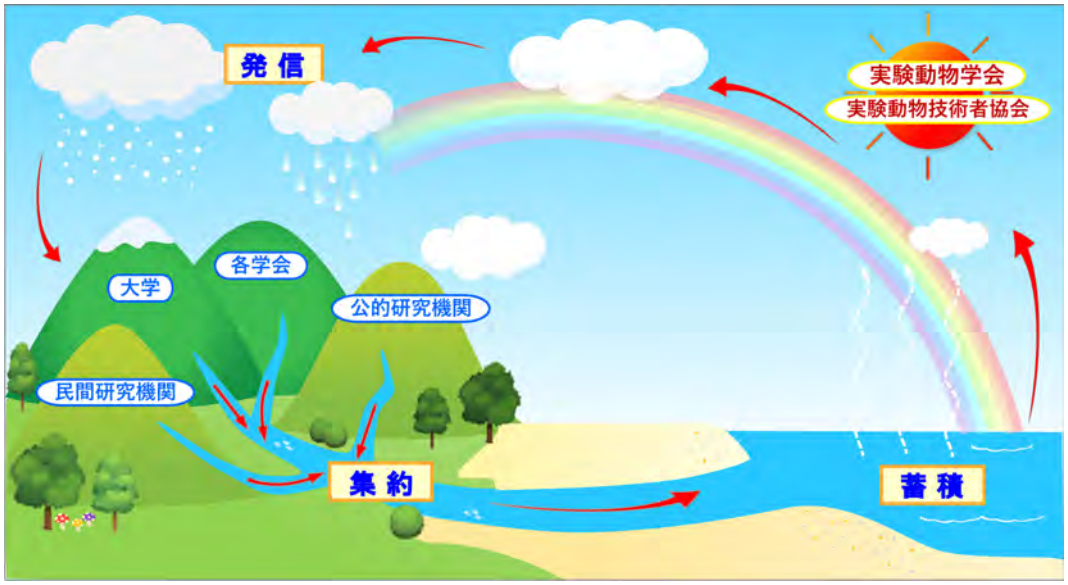


図 1　実験動物の情報循環．各研究機関から得られる実験動物に関する情報を集約蓄積し（川から海へ），発信（蒸発させ，雨となる）していく．実験動物学会や技術者協会はこの流れをコントロールする太陽の役割を担う．

がイメージしていることに近い形でまとめられている文献[2]があるので一つの例としてここに引用させて頂きます。

この10年を振り返ると，実験動物業界のメインテーマは動物福祉であったように思います。動物実験委員会や第三者認証の役割，認知度も向上し，俗にいうPDCAサイクルが主体的に回る体制が確立されてきたと思われます。この動物福祉の更なる発展には，上記述べたような比較実験動物学的な基礎情報（種差や系統差，モデル動物，個体差やヒトとの違い）を集約・蓄積，そして発信していく体制が必要不可欠だと私は考えています。このような体制ができることにより，動物実験の信頼性や科学レベルの向上に加えて，RefinementやReduction等，更なる動物福祉の向上にも繋がっていくものと信じています。現在，業務の中で動物実験に関する新人研修も行っていますが，彼らの実験動物への科学的な理解は未熟であり，これから動物実験畑を歩むには，上記のような視点を盛り込んだ社内教育体制も非常に重要だと身をもって感じています。また，近年世の中には情報が溢れており，本当に欲しい情報を見つけ出すには時間と労力が必要になっています。大げさかもしれませんが，*in vivo*実験に対する理解を深め，業界の底上げにつなげるためには，実験動物学会及び技術者協会として完結するだけではなく，生物系の学会との連携も強め，各施設で集約・蓄積された比較実験動物学的な基礎情報を随時書籍やデータベース化し，活用できるようにしなければならないと思います。

気づいてみれば，導入の部分で書いたテイストとは真逆に大分と真面目なことを書いてしまいました…。及ばずながら，私自身もこれからの実験動物業界の発展に寄与できればと思っています。そしてここに書かせて頂いた内容が，どこかで誰かに少しでも良い影響を与え，バタフライ効果を生み，良い方向に業界が盛り上がっていくことに繋がれば幸いです。長々と書かせて頂きましたが，ここまでお読み頂きありがとうございました。

参考

1. Fancher, R.M., Zhang, H., Sleczka, B., Derbin, G., Rockar, R. and Marathe, P. 2011. Development of a canine model to enable the preclinical assessment of pH-dependent absorption of test compounds. *J. Pharm. Sci.* 100: 2979–2988.
2. Hatton, G.B., Yadav, V., Basit, A.W. and Merchant, H.A. 2015. Animal farm: considerations in animal gastrointestinal physiology and relevance to drug delivery in humans. *J. Pharm. Sci.* 104: 2747–2776.

Experimental Animals
―和 文 要 約―
Vol. 69, No. 2 April 2020

原著

インスリン分泌における1,5-アンヒドログルシトールの評価に向けたオルガンバス実験系の至適化.....127–134

森田亜州華[1)]・大内基司[1)]・佐藤慶太郎[2)]・寺田　節[3)]・今　弘枝[3)]・若新英史[4)]・林啓太朗[1)]・安西尚彦[1, 5)]・大庭建三[6)]・清水　章[7)]・藤田朋恵[1)]

[1)]獨協医科大学医学部薬理学，[2)]朝日大学歯学部歯科薬理学，[3)]獨協医科大学実験動物センター，[4)]獨協医科大学医学部生理学（生体制御），[5)]千葉大学医学部薬理学，[6)]川口さくらクリニック，[7)]日本医科大学解析人体病理学

インスリン分泌関連物質を簡便に検索するため，我々はラット膵のインスリン分泌を評価するオルガンバス実験系を構築し，その有用性を報告した。この実験系において，インスリン分泌量は経時的に減少することから，実験条件に改善の余地があると考えられた。一方，血糖コントロール不良の患者では血中1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）値は低下することが知られている。1,5-AGのインスリン分泌誘導能に関する報告は非常に少ないため，検証が必要である。今回，オルガンバス実験系を用いて長時間のインスリン分泌能の維持される条件と1,5-AGのインスリン分泌誘導能のパイロットスタディを行った。継時的に減少するインスリン分泌に対して，トリプシンによる組織障害の影響を検討するため，摘出膵にトリプシンインヒビター（TI）を処理した。TI処理群のインスリン分泌量は非処理群に比し有意に増加し，組織傷害マーカーは減少した。よって，TI処理による組織障害保護作用がインスリン分泌能の維持に寄与することが示唆された。また1mM 1,5-AGによるインスリン分泌の誘発は見られなかった。このことから，1,5-AGの作用については，濃度依存性などを踏まえ検討を重ねる必要性が考えられた。本研究によりオルガンバス実験系におけるTI処理の有用性が示され，実験条件の改善が認められた。

マウス腎糸球体ポドサイトの恒常性にはTensin2のSH2-PTBドメインが関与しており，同PTPase活性は関与していない.....135–143

佐々木隼人[1)]・高橋悠記[1)]・日裏剛基[1)]・小川　翼[1)]・中野堅太[2)]・杉山真言[3)]・岡村匡史[2)]・佐々木宣哉[1)]

[1)]北里大学獣医学部実験動物学研究室，[2)]国立国際医療研究センター，[3)]北里大学獣医学部獣医解剖学研究室

Tensin2（Tns2）は接着斑に局在するタンパクで，N末端側にPTENに類似した構造のprotein tyrosine phosphatase（PTPase）ドメインを有し，C末端側にSrc homology 2（SH2）ドメインとphosphotyrosine binding（PTB）ドメインがタンデムに配列されたSH2-PTBドメインを有しているのが特徴的である。Tns2を遺伝的に欠損したマウスは生後から徐々に腎糸球体上皮細胞（ポドサイト）に変性を生じる。ただし，これには遺伝的背景が強く影響する。本研究では，ポドサイトの恒常性に対するTns2の各機能ドメインの寄与を明らかにするため，感受性系統のFVB/

NJを遺伝背景にして，以下の変異型Tns2を有するマウスを作出した。Tns2$^{\Delta C}$はSH2-PTBドメインを欠損するC末端切断型，Tns2^{CS}はPTPaseドメインの酵素活性部位にアミノ酸置換を導入してPTPase活性を失活させたミスセンス変異型である。その結果，Tns2$^{\Delta C}$マウスではTns2欠損マウスと同様に重度のアルブミン尿と糸球体傷害，ポドサイト変性が生じた一方，Tns2^{CS}マウスは明らかな異常を示さなかった。このことから，ポドサイトの恒常性にはTns2のSH2-PTBドメインが関与しており，Tns2のPTPase活性は関与していないことが示唆された。さらに，ポドサイト細胞株を用いた細胞実験において，Tns2のSH2-PTBドメインを欠損させると，Tns2の接着斑への局在性が失われた。以上のことから，ポドサイトの生後の形態維持には接着斑へのTns2の動員が必要であることが示唆された。

Effects of anakinra on the small intestine mucositis induced by methotrexate in rats 144–152

Fatih OZCICEK[1)], Ali Veysel KARA[1)], Emin Murat AKBAS[1)], Nezahat KURT[2)], Gulce Naz YAZICI[3)], Murat CANKAYA[4)], Renad MAMMADOV[5)], Adalet OZCICEK[1)] and Halis SULEYMAN[5)]

[1)]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yildirim University, Basbaglar Street, 24030, Erzincan, Turkey, [2)]Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Ataturk University, Ataturk University Campus, 25240, Erzurum, Turkey, [3)]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yildirim University, Basbaglar Street, 24030, Erzincan, Turkey, [4)]Department of Biology, Faculty of Science and Art, Erzincan Binali Yildirim University, 6 Mimar Sinan Street, 24030, Erzincan, Turkey, [5)]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yildirim University, Basbaglar Street, 24030, Erzincan, Turkey

Intestinal mucositis is an important problem in the patients receiving cancer treatment. We aimed to investigate the effect of anakinra, which is a well known anti-oxidant and anti-inflammatory agent, on methotrexate-induced small intestine mucositis in rats. Forty rats were divided into 4 groups with 10 in each group. The healthy group (HG) and the methotrexate group (MTXG) were given distilled water, while the methotrexate + anakinra 50 (MTX+ANA50) and the methotrexate + anakinra 100 (MTX+ANA100) groups were intraperitoneally administered 50 and 100 mg/kg of anakinra. After one hour, the MTXG, MTX+ANA50 and MTX+ANA100 groups were given oral methotrexate at a dose of 5 mg/kg. This procedure was repeated once a day for 7 days. After the rats had been sacrificed, the small intestine tissue of rats were removed for the assesment of biochemical markers, histopathological evaluation and gene expression analyze. Statistical analyses of the data were performed using one-way ANOVA. Malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO) and interleukin-6 (IL-6) levels were significantly higher, whereas total glutathione (tGSH) levels were significantly lower in MTXG (P<0.001) compared to other groups. MTX also increased *IL-1β* and *TNF-α* gene expression levels in MTXG (P<0.001). Inflammatory cell infiltration and damage to the villus were observed histopathologically in the MTXG group, whereas only mild inflammation was seen in the MTX+ANA100 group. A dose of 100 mg/kg of anakinra prevented the increase of the biochemical markers and gene expression levels better than a dose of 50 mg/kg. Intestinal mucositis caused by MTX may be preventible by co-administered anakinra.

Cacna1a遺伝子変異ラットは希薄な母子関係を示す 153–160

川上望美[1)]・小林聖佳[1)]・西村晏夕眸[2)]・大守伊織[1, 3, 4)]

[1)]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生理学，[2)]岡山大学医学部，
[3)]岡山大学大学院教育学研究科，[4)]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児神経科

電位依存性カルシウムチャネルCav2.1をコードする*Cacna1a*遺伝子にホモ接合型ミスセンス変異を持つGroggy ratの母獣は，しばしば育児放棄し，仔が死亡する。本研究の目的は*Cacna1a*遺伝子変異が母子間の愛着行動の異常に関与しているかどうかを明らかにすることである。オープンフィールドテストでは，ホモ接合型変異の雌ラットは運動障害を示したが，ヘテロ接合型変異の雌ラットでは野生型との間に運動量の有意差を認めなかった。そこで，一連の行動テストは，野生型とヘテロ接合型変異ラットを用いて，母子間の行動を比較した。母獣による仔の取れ戻し行動は，野生型に比しヘテロ接合型変異ラットで有意に少なかった。この行動実験中の母獣が仔ラットを舐める行動や覆い被さる行動の時間もヘテロ接合型変異ラットで有意に少なかった。母獣から離されたときに，仔ラットは母獣を求めて発声する習性があり，野生型母獣に対する仔ラットの発声を解析した。発声の頻度と発生時間は野生型に比べ，ヘテロ接合型変異仔ラットで有意に少なかった。更に，仔ラットの匂いの嗜好を検討した。隠されたチョコレートを探し出す時間において，野生型とヘテロ接合型変異ラットに有意差はなかったが，ヘテロ接合型変異仔ラットは，野生型母獣の床敷きにたどり着くまでの時間が野生型よりも有意に遅かった。これらの行動実験結果を総合的に考えると，*Cacna1a*遺伝子変異によって，母子間双方の愛着形成に異常をきたすことが示唆された。

NSYマウスの自律神経系機能における環境エンリッチメントの効果.....161–167

金子健太郎[1–3)]・近本明俊[1)]・許　筑甯[1)]・栃内亮太[1)]・関澤信一[1)]・
山本真千子[2, 3)]・桑原正貴[1)]

[1)]東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻獣医衛生学教室，
[2)]茨城キリスト教大学看護学部看護学科，
[3)]茨城キリスト教大学大学院看護学研究科看護学専攻基礎看護科学分野

環境エンリッチメントがげっ歯類の自律神経系機能に及ぼす影響を明らかにするために，2型糖尿病モデルマウスを用いて実験を行った。被験動物としてNSY/Hos自然発症2型糖尿病モデルマウス（16週齢）を使用し，自由摂食・飲水下で個別飼育した。環境エンリッチメントとしてマウス用巣箱を設置する群（EE群）と設置しない群（C群）とに分け，テレメトリー法により心電図を継続的に記録した。心拍変動周波数解析によりLF（低周波数成分）およびHF（高周波数成分）のパワー値を求め，HF値を副交感神経系機能の指標として，LF/HF比を自律神経系機能のバランスを表す指標として自律神経系機能を評価した。巣箱設置4週間後（20週齢），EE群において明期のHFが有意に増加したが，巣箱がないC群では自律神経系機能に変化は認められなかった。48週齢では，EE群はC群と比較してHFの高値及び心拍数の低値が明期に認められた。両群とも48週齢では耐糖能異常を示したが，C群の1/3例では極めて高い血糖値を示した。以上より，環境エンリッチメントとしての巣箱の設置は，明期における副交感神経活動の亢進を引き起こすことが明らかとなり，実験動物の飼育環境に良い影響を及ぼす可能性を示唆した。また，副交感神経活動の亢進はNSYマウスの過剰な病態進行を抑制する可能性を示唆したことから，糖尿病の病態改善に応用できる可能性がある。

mRNA and P-element-induced wimpy testis-interacting RNA profile in chemical-induced oral squamous cell carcinoma mice model 168–177

Lihong WU[1)], Yingtong JIANG[1)], Zhichao ZHENG[1)], Hongtao LI[2)], Meijuan CAI[1)], Janak L. PATHAK[1)], Zhicong LI[1)], Lihuan HUANG[1)], Mingtao ZENG[1,3)], Huade ZHENG[4–6)], Kexiong OUYANG[1)] and Jie GAO[1)]

[1)]Key Laboratory of Oral Medicine, Guangzhou Institute of Oral Disease, Stomatology Hospital of Guangzhou Medical University, 31 Huangsha Road, Guangzhou, Guangdong 510140, China, [2)]State Key Laboratory of Respiratory Diseases, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Guangzhou Institute of Respiratory Health, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 195 Dongfengxi Road, Guangzhou, Guangdong 510230, China, [3)]Center of Emphasis in Infectious Diseases, Department of Biomedical Sciences, Paul L. Foster School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center El Paso, El Paso, Texas 79905, USA, [4)]School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, 381 Wushan Road, Guangzhou, Guangdong 510006, China, [5)]National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, South China University of Technology, 381 Wushan Road, Guangzhou, Guangdong 510006, China, [6)]Key Laboratory of Biomedical Engineering of Guangdong Province, and Innovation Center for Tissue Restoration and Reconstruction, South China University of Technology, 381 Wushan Road, Guangzhou, Guangdong 510006, China

P-element-induced wimpy testis (PIWI)-interacting RNAs (piRNAs), a novel class of noncoding RNAs, are involved in the carcinogenesis. However, the functional significance of piRNAs in oral squamous cell carcinoma (OSCC) remains unknown. In the present study, we used chemical carcinogen 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) induced OSCC mouse model. piRNAs and mRNAs were profiled using next-generation sequencing in the tongue tumor tissues from 4NQO induction and healthy tongue tissues from control mice. Furthermore, we analyzed the differential gene expression of human OSCC in Gene Expression Omnibus (GEO) database. According to the common differentially expressed genes in the 4NQO model and human OSCC tissues, piRNAs and mRNAs network were established based on informatics method. A total of 14 known piRNAs and 435 novel predicted piRNAs were differently expressed in tumor tissue compared to healthy tissue. Among differently expressed piRNAs 260 were downregulated, and 189 were upregulated. The mRNA targets for the differentially expressed piRNAs were identified using RNAhybrid software. Primary immunodeficiency and herpes simplex infection were the most enriched pathways. A total of 22 mRNAs overlapped in human and mice OSCC. Moreover, we established the regulatory network of 11 mRNAs, including *Tmc5*, *Galnt6*, *Spedf*, *Mybl2*, *Muc5b*, *Six31*, *Pigr*, *Lamc2*, *Mmp13*, *Mal*, and *Mamdc2*, and 11 novel piRNAs. Our data showed the interaction between piRNAs and mRNAs in OSCC, which might provide new insights in the development of diagnostic biomarkers and therapeutic targets of OSCC.

新規の膵アルファ細胞特異的*Mafb*条件付きノックアウトマウスを用いてグルカゴンの産生と分泌におけるMaFBの役割を明らかにする 178–188

張　育欣[1, 2)]・加藤恵美[1)]・Ahmed M. ABDELLATIF[3)]・Guli XIAFUKAITI[1, 4)]・Abdelaziz ELZEFTAWY[5)]・小島正美[5)]・水野聖哉[5)]・久野朗広[1)]・高橋　智[1, 5–8)]

[1)]日本筑波大学医学医療系解剖学発生学研究室，[2)]日本筑波大学グローバル教育院ヒューマンバイオロジー学位プログラム，[3)]エジプトMansoura大学獣医学系解剖学発生学学科，[4)]日本筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻，[5)]日本筑波大学生命科学動物資源センター，[6)]日本筑波大学生存ダイナミクス研究センター，[7)]日本筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構，[8)]日本筑波大学医学医療系トランスボーダー医学研究センター

膵臓は種々の異なる機能を持つ細胞集団から構成される分泌臓器であり，その発生過程，機能，病理を解明するため，様々な膵細胞特異的遺伝子ノックマウスが樹立されている。しかし，グルカゴン産生細胞である膵アルファ細胞を標的とするノックアウトマウスは他の細胞

種のものに比べわずかしかなく，さらにアルファ細胞に特異的に発現している転写因子MaFBの機能についての研究結果は報告により異なる点が多く，現状用いられているノックアウトマウスの細胞特異性が低いことがその原因の一つとして考えられている。そこで本研究では，アルファ細胞特異的に標的遺伝子をノックアウトする新規のアルファ細胞特異的Creマウス（*Gcg-Cre*マウス）を作出した。また，*Gcg-Cre*マウスを用いてアルファ細胞のみでMaFBを欠損させたマウス（$Mafb^{\Delta Gcg}$マウス）を用いて，アルファ細胞におけるMaFBの役割を確かめた。$Mafb^{\Delta Gcg}$マウスはアルファ細胞の数が抑制され，インスリンを産生するベータ細胞の数は正常なマウスと同等であった。さらに$Mafb^{\Delta Gcg}$マウスにおいてグルカゴン分泌の有意な低下が見られ，MaFBがアルファ細胞におけるグルカゴンの産生および分泌を調節しているいることが示された。これらの結果から，我々の開発した新規膵アルファ細胞特異的ドライバーマウスはアルファ細胞の機能解析ツールとしての活用が期待される。

CRISPR/Cas9による新規*Il2rg*ノックアウトマウスの作出 189–198

ビャンバー スブド[1)]・魚崎英毅[1, 2)]・原　弘真[1, 2)]・長尾恭光[2, 3)]・阿部朋行[1, 2)]・
柴田宏昭[1, 2)]・濡木　理[4)]・大森　司[5)]・花園　豊[1, 2)]

[1)] 自治医科大学分子病態治療研究センター再生医学研究部,
[2)] 自治医科大学先端医療技術開発センター，[3)] 自治医科大学実験医学センター,
[4)] 東京大学大学院理学系研究科，[5)] 自治医科大学生化学講座病態生化学部門

X連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）は，インターロイキン2受容体γ鎖（*IL2RG*）の変異が原因となる。ほとんどのX-SCID患者では*IL2RG*の点変異であるが，これまでの*Il2rg*ノックアウトマウスは大規模欠損である。本研究では，CRISPR/Cas9を用いて小規模な挿入または欠損（InDel）変異を持つ，新規*Il2rg*変異マウス系統を作出した。Cas9 mRNAと*Il2rg*のエクソン(Ex) 2，3または4を標的とする一本鎖ガイドRNAをマウス前核期胚にインジェクションした。産仔の71%で，Surveyor解析により変異が検出され，その大部分では，末梢血TおよびB細胞が大幅に減少していた。続いて，アンプリコンシーケンスにより標的配列を解析した。31個体中，15個体は単一アレルの変異であり，10個体はモザイクであった。次に，戻し交配を行い，Ex2，3または4に，それぞれ7塩基欠損，1塩基挿入，1塩基挿入の変異を持つマウス系統を樹立した。Ex3,4の変異では，T細胞にIl2rgタンパクが検出されなかった。一方，Ex2の変異では，T細胞にIl2rgタンパクが検出された。以上より，CRISPR/Cas9により，効率的にInDel変異マウスを作出できることが示された。また，フレームシフトであっても，ノックアウトではない可能性が示され，新規系統樹立後の表現型解析が重要であると示唆された。

Effects of triclosan on antioxidant- and apoptosis-related genes expression in the gill and ovary of zebrafish 199–206

Fan WANG, Fangfang ZHENG and Fei LIU

School of Life Sciences, Luoyang Normal University, No. 6 Jinqing Road, Yinbin District, Luoyang 471934, P.R. China

Triclosan (TCS) is a broad-spectrum antibacterial and anti-fungal agent used in a broad variety of personal care products (PCPs) throughout the world. However, the molecular mechanism of TCS's effects on the gill and ovary of fish is not clear. In this study, the effects of TCS exposure on expression of antioxidant- and apoptosis-related genes were investigated in the gill and ovary of zebrafish (*Danio rerio*). Zebrafish were exposed to 0, 17, 34, or 68 μg/l TCS for 42 days. Antioxidant-related genes (*SOD*, *GPx1a*, *CAT*, *sMT-B*, and *MT-2*) in the gill were significantly downregulated in the 34 (except *GPx1a*) and 68 μg/l TCS groups, and these genes (except *MT-2*) in the ovary were significantly downregulated in the 68 μg/l TCS group. Apoptosis-related gene (*Bax* and *p53*)

expression level in the gill were significantly downregulated in the 68 μg/l TCS group, while the ratios of *BCL-2* to *Bax* and *MDM2* gene were significantly upregulated. The *Bax* gene in the ovary was significantly upregulated in the 34 and 68 μg/l TCS groups, while the ratio of *BCL*-2 to *Bax* was significantly downregulated. Moreover, the *p53* gene in the ovary in the 34 μg/l TCS group was significantly upregulated. In addition, the MDA contents in the gill in the 34 and 68 μg/l TCS treated groups and in the ovary in 68 μg/l group were significantly increased. The results showed that the higher dose of TCS might cause oxidative damage in the gills and ovaries and accelerate ROS-dependent ovary apoptosis in zebrafish.

簡易型環境エンリッチメント飼育マウスにおけるがん増殖抑制効果.....207–218

渡邊　潤[1, 2)]・加賀美信幸[2)]・河副麻美子[2)]・荒田　悟[1–3)]

[1)]昭和大学共同研究施設遺伝子組換え実験室，[2)]昭和大学共同研究施設動物実験施設，
[3)]昭和大学富士吉田教育部生化学

実験動物の飼育に環境エンリッチメント（Environment enrichment；EE）を導入することにより，運動能力や記憶・学習能力が向上することが知られている。また，EE導入により移植がん細胞の増殖が抑制されることが報告されている。しかし多くの報告において，EEは広いスペースに大掛かりな遊具を設置しており，再現性やメカニズムの解析を困難にしている。そこで我々はドームと回転盤のみを入れた簡易EEを用いて，移植癌細胞の増殖抑制効果を検討した。簡易EE導入により，従来型EEと同様に運動能力の向上と不安行動の減少が観察された。ただし認知機能については向上が見られなかった。担癌モデル，肺転移モデルを作成したところ，簡易EE飼育マウスで有意ながん増殖の抑制が認められた。この時，体温が対照に比べ約0.5°C高くなり，特に暗期移行時に急激な上昇が見られた。さらに簡易型EEマウスでは癌移植後も対象群に比べ体温が上昇していた。簡易型EEマウスの褐色脂肪は，暗期移行時に急激に消費され，暗期移行時にはUCP1，β-3アドレナリン受容体のmRNA発現が上昇していた。さらに免疫チェックポイント阻害剤であるPD1抗体をがん細胞を移植した簡易型EEマウスに作用させたところ，生存率の改善が観察された。以上の結果より簡易型環境エンリッチメントは，環境による抗腫瘍活性の変化のメカニズムを解析するうえで良いモデルとなることが示された。

Comparison of two modified methods of intrathecal catheterization in rats 219–223

Ganggang KONG[1,2)], Zhiping HUANG[2)], Qingan ZHU[2)] and Yong WAN[1)]

[1)]Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, No. 58, Zhong Shan Er Lu, Guangzhou 510080, Guangdong, China, [2)]Department of Spinal Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 1838 N. Guangzhou Ave., Guangzhou, 510515, China

The study designed to compare two different methods of intrathecal catheterization in rats and to develop a simple and safe drug administration in cervical spinal canal of rats. The subarachnoid catheterization was performed via either atlanto-occipital membrane or laminectomy at L3–4 in rats. Body weight, Basso, Beattie, and Bresnahan (BBB) locomotion rating scores and forelimb locomotor rating scale (FLS) were measured on pre-operative day 1 and postoperative day 1, 7, 14, respectively. FLS score of 37.5% rats and BBB score of 50% rats in the atlanto-occipital approach (AOA) group decreased, but no rats showed locomotor impairment in the lumber approach (LA) group. The mean body weight of rats in AOA group reduced significantly compared with LA group. In LA group, 62.5% of catheter tips were located at T1, and in AOA group, the tips of catheter located at C2 in 62.5% cases. The PE10 catheter can be successfully inserted into the spinal intrathecal space for chronic delivery of drugs either via L3–L4 interlaminar space or via atlanto-occipital membrane. And the subarachnoid catheterization via L3–L4 interlaminar space could be easily placed at T1 with little complication.

Development of an effective microsatellite marker system to determine the genetic structure of *Meriones meridianus* populations

Xin LIU[1)], Xiuyi YU[1)], Yimei XU[2)], Xiaoyan DU[1)], Xueyun HUO[1)], Changlong LI[1)], Jianyi LV[1)], Meng GUO[1)], Jing LU[1)] and Zhenwen CHEN[1)]

[1)]Department of Medical Genetics and Developmental Biology, Capital Medical University, No. 10 Xitoutiao, Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, P.R. China, [2)]Center for Laboratory Animal Research of Xinjiang, Center for Disease Control of Xinjiang, No. 138, Jianquan Yi Jie, Tianshan District, Urumqi City, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 830011, P.R. China

Understanding the genetic quality of the gerbil, *Meriones meridianus,* plays an important role in the study of medical biology. However, no effective system has been established for evaluating a population's genetic diversity to date. In the present study, we established a set of reasonable evaluative systems based on microsatellite markers of the Mongolian gerbil by using the method of cross-amplification of species. Following electrophoresis analysis, short tandem repeat (STR) scanning, and sequencing, 11 microsatellite loci were identified by matching the criteria characteristics and were used to evaluate the genetic diversity of two stocks of *Meriones meridianus: Meriones meridianus jei* Wang, 1964 (*M. m. jei*) and *Meriones meridianus cryptorhinus* Blanford, 1875 (*M. m. cryptorhinus*) from Xinjiang, China. The microsatellite loci screened were highly polymorphic and were suitable for genetic quality control of *Meriones meridianus*. In addition, the quality of the non-bred *M. m. jei* and *M. m. cryptorhinus* strains in our study is sufficient for them to be promising stocks in the future for the farmed animal industry.

Lactobacillus casei cell wall extractにより誘導した川崎病冠動脈狭窄の新規モデルマウス.....233–241

菅沼栄介[1)]・佐藤　智[1)]・本田聡子[2)]・中澤温子[2)]

[1)]埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科，[2)]埼玉県立小児医療センター臨床研究部

川崎病は乳幼児期に好発する原因不明の有熱性全身性血管炎であり，冠動脈瘤を合併すると急性心筋梗塞や突然死を引き起こすことがある。これらのイベントは，冠動脈の血管内膜の増殖や血栓による冠動脈狭窄が主たる要因とされるが，数少ない川崎病剖検症例による情報に限られるため不明な点が多い。我々は*Lactobacillus casei* cell wall extract（LCWE）をマウスの腹腔内投与を行うことで誘導した冠動脈狭窄の病理学的特徴について検討した。LCWE投与後から冠動脈炎は時間経過と共に進行し，投与28日後には冠動脈全層の強い炎症を認めた。また弾性線維の断裂に加えて，血管平滑筋細胞の内膜への高度な浸潤により内腔は狭窄を来していた。さらに内膜に浸潤した血管平滑筋細胞の多くはPCNA染色陽性であり，血管平滑筋細胞が増殖型であることが示唆された。このように血管平滑筋細胞の増殖が，冠動脈狭窄の形成に重要な役割を果たすことが明らかとなった。今回我々は顕著な冠動脈炎と弾性線維の断裂とともに内腔狭窄を来たす新たなマウス冠動脈狭窄モデルを確立したため報告する。

c-MAF欠損C57BL/6J成体マウスにおける白内障形成と
レンズ線維細胞への分化異常 242–249

藤野三法[1, 2)]・田上あすか[1)]・小島正美[1)]・水野聖哉[3)]・アーメッド エム アブデァティフ[7)]・
久野朗広[1, 2)]・高橋　智[1, 3–6)]

[1)]筑波大学解剖学発生学研究室，[2)]博士課程教育リーディングプログラムヒューマンバイオロジー学位プログラム，[3)]筑波大学生命科学動物資源センター，[4)]筑波大学生存ダイナミクス研究センター，[5)]筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構，[6)]筑波大学トランスボーダー医学研究センター，[7)]マンスーラ大学獣医学部解剖学発生学研究室

転写因子c-MAFは，大Maf群の1つであり，転写活性化ドメインとbZIPドメインを有する。c-MAFは胎生期における眼のレンズ形成，Tリンパ球の分化，肥大軟骨細胞の分化，そして腎臓の発生に重要である。しかし，C57BL/6Jを背景にもつc-MAFホモ欠損マウスは胎生致死であるため，c-MAFの成体における機能は未だにほとんど解明されていない。そこで我々は，全身のc-MAFを時期特異的に欠損誘導可能な*c-Maf*$^{fl/fl}$*; CAG-Cre-ER*^{TM}マウスを作製した。タモキシフェン誘導後，*c-Maf*$^{fl/fl}$*; CAG-Cre-ER*^{TM}マウスのc-MAF欠損を確認し，加えて重度の白内障の発症を認めた。この白内障は，ヒトの*c-Maf*のDNA結合領域に変異を有する患者の病態に酷似していた。組織学的な解析を行ったところ，*c-Maf*$^{fl/fl}$*; CAG-Cre-ER*^{TM}マウスは，水晶体の構造異常および上皮細胞から線維細胞への分化異常を呈した。以上のことから，我々の作製したタモキシフェン誘導型*c-Maf*$^{fl/fl}$*; CAG-Cre-ER*^{TM}マウスは，様々な成体臓器におけるc-MAFの機能解析に有用なモデル動物であるとともに，白内障疾患モデルマウスとしても利用できることを示した。

マウス母体の細菌感染によるインターロイキン17A経路が仔の
自閉症様行動を引き起こす 250–260

安松香奈江[1, 2)]・永尾潤一[1, 3)]・有田（森岡）健一[1, 3)]・成田由香[1, 3)]・田﨑園子[1)]・
豊田馨大[1, 2)]・伊藤祥子[1)]・城戸寛史[2)]・田中　芳彦[1, 3)]

[1)]福岡歯科大学機能生物化学講座感染生物学分野，[2)]福岡歯科大学咬合修復学講座口腔インプラント学分野，[3)]福岡歯科大学口腔医学研究センター

母体の感染によって引き起こされる母体免疫活性化（MIA）は，胎児脳システム発達の環境要因と考えられている。近年，ウイルス感染を模倣したモデルにおいて，MIAによる母体のTh17細胞が産生するサイトカインIL-17Aシグナルが胎児脳システム発達に影響を与えることが報告されたが，細菌感染ではよく分かっていない。本研究では，細菌感染を模倣したモデルとして，細菌由来リポ多糖（LPS）を用いたMIAモデルを構築し，胎児脳システム発達に与える影響を解明することを目的とする。LPS投与によるMIAは，仔マウスの自閉症様行動を誘導することが示された。我々は，LPS投与による母体血中のIL-17Aの上昇，子宮におけるIL-17A mRNAの発現上昇およびIL-17A産生γδT細胞の増加，胎児脳におけるIL-17受容体の発現上昇を見出した。さらにIL-17A中和抗体の投与により，MIAによる仔マウスの自閉症様行動の改善が認められた。以上のことから，細菌感染により応答する母体のIL-17AがMIAモデルの分子実体であり，仔マウスの自閉症様行動を誘導することが示された。

維持会員（五十音順）（92社）

（令和２年３月27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
（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
ダイダン (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
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

会　員　名	〒	住　　所
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
（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　アイペック
〒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，COVID-19の脅威に曝されています。いつ治まってくれるのでしょうか。4月7日には，東京都など7都府県を対象に緊急事態宣言が発令されました。我々の5月の総会も抄録集での誌上開催の形をとることになりました。多くの会員をはじめとする関係者が大阪の地で一堂に会することはできませんが，本年の総会の誌上開催は，最善の策であったものと考えております。さて，本号では総説として，前総会のシンポジウムで発表頂きました内容から，「オートファジー研究のための遺伝子改変マウス」（順天堂大 ・ 石村，小松先生），感染症のシリーズでは，「医科学研究用サル類の検査とバイオリスクマネジメント」（予防衛生協会・濱野先生），に寄稿いただきました。また，理事長の浦野先生より，昨年の11月25日に開催された環境省のヒアリングに招聘された際に作成されました資料を広く学会会員に周知していただこうとのご提案があり，「環境省 ・ 第53回中央環境審議会動物愛護部会における実験動物関係のヒアリングについて」（浦野理事長）を掲載頂きました。“研究室・施設便り”では，「筑波大学医学医療系　実験動物学研究室・生命科学動物資源センター」（杉山，水野，村田，鈴木先生），“維持会員便り”では，「オリエンタル酵母工業株式会社」（山崎先生）に原稿をお願いし，“会員便り”には3名の先生（基盤研･小林先生，東京農大･ヒエウ先生，大正製薬･山名先生）に寄稿いただきました。後半の○○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。次号では大会長の塩谷先生に総会の誌上開催への急転にあたり，ご心境，ご苦労などを記事にしたいと思っております。皆様，健康にお気を付けてこの危機を乗り切りましょう。

【広報・情報公開検討委員会】

広告掲載一覧

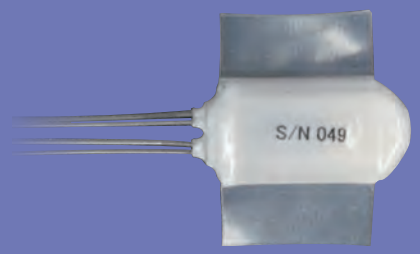
スターメディカル株式会社	脳波・筋電・心電テレメトリー
日本クレア株式会社	実験動物等企業広告
北山ラベス株式会社	実験動物等企業広告
日本エスエルシー株式会社	飼料
日本エスエルシー株式会社	実験動物
株式会社　ケー・エー・シー	実験動物総合受託事業
わかもと製薬株式会社	感染症診断キット
清和産業株式会社	ウォッシングシステムズ
株式会社　夏目製作所	気管内噴霧スプレー
株式会社　アニメック	げっ歯類のエンリッチメント
ダイダン株式会社	実験動物飼育ラック
九動株式会社	マウス生殖工学試薬
ハムリー株式会社	セボフルラン気化器

小動物用/ラット、マウス

1ch 2ch 脳波・筋電・心電テレメトリー

送信器〔1ch / 2ch〕

■ 2ch 送信器 IMT-20ME



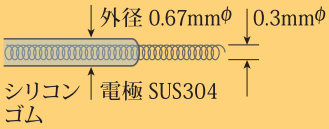
リード線 外径 0.25mmφ×4 本

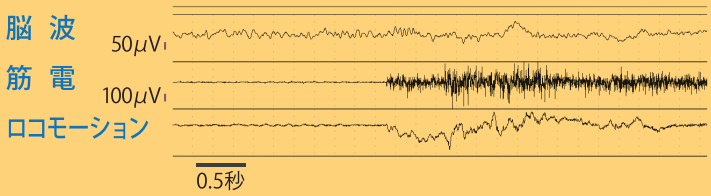
■ 1ch 送信器 IMT-10E-C

7φ×L19mm

M…EMG（筋電） K…EKG（心電） E…EEG（脳波） C…カプセルタイプ

リードワイヤー





■ 2ch 受信器 IMT-20RA

出力：脳波・筋電・ロコモーション

W250×D335×H43mm 1.5kg

仕　様	2ch 送信器	1ch 送信器	
	カマボコ型	カマボコ型	カプセル型
寸　法	W25×D13×H6.7 (mm)		7φ×L19mm
重　さ	4g（リード線含む）		1.5g（リード線含む）
送信距離	15cm	40cm	14cm
連続使用時間	3Week / A バンド、2Week / B バンド	4Week / A バンド	2Week / A バンド
電源スイッチ	赤外方式		
防　水	ガラスパッケージにシリコンコーティング		

（A, B バンド共通）

スターメディカル 株式会社

〒116-0013 東京都荒川区西日暮里5-14-12 太陽ビル 5F Tel:(03)5604-1641 Fax:(03)5604-1645

E-mail:starmedical@starmedical.co.jp http://www.starmedical.co.jp

新しい発見を変わらない品質で

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

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/HeJJcl※1
C57BL/6NJcl, C57BL/6JJcl※1
BALB/cAJcl, BALB/cByJJcl※1
FVB/NJcl, DBA/2JJcl※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-*scid* Jcl
NOD/ShiJic-*scid* Jcl
ALY®/NscJcl-*aly*※2
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^y/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

膵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
TNP-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／クリーンエアーシステム／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
微生物学的クリーニング／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 JAX® Mice strain and has NOT been re-infused with pedigreed 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
CLEA
www.CLEA-Japan.com

東京ＡＤ部　〒153-8533 東京都目黒区東山1-2-7　TEL.03-5704-7050(代)
大阪ＡＤ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

実験動物用飼料

PMI Nutrition International
http://www.labdiet.com

PMI Nutrition Internationalは
ISO9002を取得し、より信頼性の高い実験動物用飼料を製造して100年以上の実績を誇る企業です。
製品は厳選された原料と厳しい品質検査によるGLP試験に適したサーティファイド飼料をはじめ、常に高品質な製品を世界各国に提供しております。

LabDiet™
実験動物用飼料

取扱品目
●マウス用　●ラット用　●モルモット用　●ウサギ用　●イヌ用
●マウス・ラット・ハムスター用（Rodent）　●旧・新世界ザル用
●ネコ用　●ブタ・ミニブタ用　●フェレット用　●ヒヨコ・ニワトリ用
その他、各種特別調製飼料のご注文も承ります。

Test Diet®
食餌誘導性病態モデル飼料

●肥満用カロリー60%脂肪由来高脂肪食固形飼料など
●代謝症候群〈メタボリックシンドローム〉用飼料
●糖尿病とインシュリン抵抗用高糖飼料
●げっ歯類での嘔吐試験用カオリンペレット
●行動／心理学用リワードタブレット
●薬物作用駆虫用フェンベンダゾール添加飼料
●アテローム性動脈硬化症用コレステロール添加飼料

日本総代理店 SLC

お問い合わせ、資料請求、ご注文は…
日本エス エル シー株式会社
〒431-1103　静岡県浜松市西区湖東町3371-8
TEL(053)486-3178㈹　FAX(053)486-3156
http://www.jslc.co.jp/

営業専用 TEL
関東エリア（053）486-3155㈹
関西エリア（053）486-3157㈹
九州エリア（0942）41-1656㈹

SLCの実験動物

マウス

●アウトブレッド
Slc：ddY
☆ IVCS
Slc：ICR

●インブレッド
DBA/1JJmsSlc(コラーゲン薬物誘導関節炎)
BALB/cCrSlc
C57BL/6NCrSlc・C57BL/6JJmsSlc
C3H/HeSlc
C3H/HeNSlc
C3H/HeJYokSlc
DBA/2CrSlc
NZW/NSlc
A/JJmsSlc
AKR/NSlc
NC/NgaSlc(薬物・アレルギー誘導アトピー性皮膚炎)
CBA/NSlc
129×1/SvJJmsSlc

●B10コンジェニック
C57BL/10SnSlc
B10.A/SgSnSlc・B10.BR/SgSnSlc
B10.D2/nSgSnSlc・B10.S/SgSlc

●ハイブリッド
B6D2F1/Slc(Slc:BDF1)
CB6F1/Slc(Slc:CBF1)
CD2F1/Slc(Slc:CDF1)
B6C3F1/Slc(Slc:B6C3F1)
※上記以外の系統については御相談ください。

●ヌードマウス(ミュータント系)
BALB/cSlc- *nu*(*Foxn1*^{nu})
KSN/Slc(*Foxn1*^{nu})

●疾患モデル
BXSB/MpJJmsSlc-*Yaa*（自己免疫疾患）
C3H/HeJJmsSlc-*lpr*（自己免疫疾患・*Fas*^{lpr}）
C57BL/6JSlc-*gld*（自己免疫疾患・*Fasl*^{gld}）
C57BL/6JJmsSlc-*lpr*（自己免疫疾患・*Fas*^{lpr}）
MRL/MpJJmsSlc-*lpr*（自己免疫疾患・*Fas*^{lpr}）
NZB/NSlc（自己免疫疾患）
NZBWF1/Slc（自己免疫疾患）
WBB6F1/Kit-*Kit*^{W}/*Kit*$^{W-v}$/Slc(肥満細胞欠損貧血・*Kit*^{W}/*Kit*$^{W-v}$)
WBB6F1/Kit-*Kit*^{Sl}/*Kit*$^{Sl-d}$/Slc(肥満細胞欠損貧血・*Kit*^{Sl}/*Kit*$^{Sl-d}$)
NC/Nga(皮膚炎)
☆ Hos：HR-1（ヘアレスマウス）
☆ Hos：HRM-2(メラニン保有ヘアレスマウス)
★ SAMR1/TaSlc（非胸腺リンパ腫・SAM系対照動物）
★ SAMP1/SkuSlc（老化アミロイド症）
★ SAMP6/TaSlc（老年性骨粗鬆症）
★ SAMP8/TaSlc（学習・記憶障害）
★ SAMP10/TaSlc（脳委縮を伴う学習・記憶障害）
AKITA/Slc（糖尿病）
☆ TSOD（2型糖尿病）
C57BL/6JHamSlc-*ob/ob*(肥満・2型糖尿病・*Lep*^{ob})
C57LKS/Jlar−+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}(肥満・2型糖尿病・*Lepr*^{db})
☆ NSY/Hos（2型糖尿病）
C57BL/6JHamSlc-*A*^{y}/＋(肥満)
HIGA/NscSlc（IgA腎症）
C.K0R/StmSlc-*Apoe*^{shl}(アポE欠損高脂血症・*Apoe*^{shl})
C.K0R/StmSlc-*Traf3ip2*^{sdm}(アトピー性皮膚炎マウス・*Traf3ip2*^{sdm})

ラット

●アウトブレッド
Slc：SD
Slc：Wistar
Slc：Wistar/ST
Hos：Donryu
☆ Iar：Wistar(Wistar-Imamichi)
☆ Iar：Long-Evans
☆ Iar:Copenhagen（前立腺腫瘍継代）

●インブレッド
F344/NSlc
WKAH/HkmSlc
BN/SsNSlc
DA/Slc(薬物誘導性関節炎)
LEW/SsNSlc(薬物誘導性関節炎)

●疾患モデル
★ SHR/Izm(高血圧)
★ SHRSP/Izm(脳卒中)
★ WKY/Izm(SHR/Izmのコントロール)
★ SHRSP5/Dmcr(NASHモデル【HFC飼料給餌】)
★ SHR/NDmcr-*cp/cp*(肥満・糖尿・高血圧・*Lepr*^{cp})
★ SHRSP/Ezo(AD/HD)
★ SHRSP/IDmcr-*fa/fa*(肥満・高血圧・脳血管障害・*Lepr*^{fa})
DIS/EisSlc(食塩感受性高血圧症)
DIR/EisSlc(食塩抵抗性)
Slc：Zucker-*fa/fa*（肥満・*Lepr*^{fa}）
☆ Hos：ZFDM-*Lepr*^{fa}(糖尿・肥満)
HWY/Slc（ヘアレスラット）
☆ Hos：OLETF(2型糖尿病)
☆ Hos：LETO(OLETFのコントロール)

モルモット

●アウトブレッド
Slc：Hartley

ウサギ

●アウトブレッド
Slc：JW/CSK
Slc：NZW

ハムスター

●アウトブレッド
Slc：Syrian

●疾患モデル
J2N-k（心筋症モデル）
J2N-n（J2N-kのコントロール）

スナネズミ

●インブレッド
MON/Jms/GbsSlc

無菌動物(ラット)

●ラット

●インブレッド
F344/NSlc(GF)

エンヴィーゴ(旧ハーランOEM生物動物)※維持

●アウトブレッドラット
RccHan® : WIST
※Hsd:Sprague Dawley® : SD®

●インブレッドマウス
CBA/CaOlaHsd

●免疫不全モデルマウス
C.B-17/IcrHsd-*Prkdc*^{scid}

遺伝子改変動物

●マウス
C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)（グリーンマウス）
C57BL/6JJmsSlc-Tg(*gpt* delta)

●ヌードマウス
C57BL/6-BALB/c-*nu/nu* -EGFP(EGFP全身発現ヌードマウス)

●ラット
SD-Tg(CAG-EGFP)（グリーンラット）
F344/NSlc-Tg(*gpt* delta)
Slc:WistarHanover/Rcc-Tg(*gpt* delta)

その他(conventional動物)

●ビーグル犬
☆ 国内繁殖生産((一財)動物繁殖研究所)

●カニクイザル
☆ カニクイザル(輸入)

●ミニブタ
☆ 国内繁殖生産
((一財)日生研・NPO法人医用ミニブタ研究所)

●マイクロミニピッグ
☆国内繁殖生産(富士マイクラ(株))

●フェレット
自家繁殖生産(中伊豆支所)

★印は受託生産動物、☆印は仕入販売動物です。

受注生産動物

マウス

●疾患モデル
C3H/HeJJmsSlc-*gld*(自己免疫疾患動物・*Fasl*^{gld})
C57BL/6 JHamSlc-*bg/bg*(NK細胞活性低下)
CTS/Shi(免疫不全・白内障)
(NZW×BXSB)F1/Slc(斑点症)

ラット

●インブレッド
ACI/NSlc

●疾患モデル
DahlS.Z-*Lepr*^{fa}/Slc
GK/Slc(2型糖尿病)
EHBR/EisSlc(高ビリルビン尿症)
PVG/SeaSlc
KDP(1型糖尿病・*Cblb*)
WBN/KobSlc(高血糖好発)
WBN/KobSlc-*fa/fa*(高血糖好発*Lepr*^{fa})
NAR/Slc(無アルブミン症)
NER(自発性強直・間代性けいれん発作発症)
DA/Slc-*bg/bg*(NK細胞機能低下)
SDR(矮小体駆症ラット)
OM/NSlc(栄養関係・腎障害)
FH/HamSlc(脳内セロトニン系の機能不全)
F344/NSlc-*Apc*^{m1Byo}(大腸癌易誘発)
Gunn/Slc-*j/j*(高ビリルビン血症)
Slc：WsRC-*Ws/Ws*(肥満細胞欠損貧血-*c-kit*異常-*kit*$^{W/s}$)

モルモット

●アウトブレッド
Hos：Weiser-Meples(メラニン保有)

●インブレッド
Strain2/Slc
Strain13/Slc

ウサギ

●アウトブレッド
Slc：JWF-NIBS(ヘアレス)

日本エス エル シー株式会社
〒431-1103　静岡県浜松市西区湖東町3371-8
TEL(053)486-3178㈹　FAX(053)486-3156
http://www.jslc.co.jp/

営業専用 TEL
関東エリア（053）486-3155㈹
関西エリア（053）486-3157㈹
九州エリア（0942）41-1656㈹

KAC

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

動物実験総合支援事業・
受託試験事業・研究用
試薬提供事業の
3つの 柱で製薬会社や
大学等研究機関の
ニーズにお応えしています。

株式会社 ケー・エー・シー 京都市中京区西ノ京西月光町40番地

URL：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

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® IVA(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

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。

頒布元
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
〒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

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

精密回転ノズルで完ペキ洗浄

ボトルワッシャー

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

Seiwa **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ー57ー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

NATUME Since 1946

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

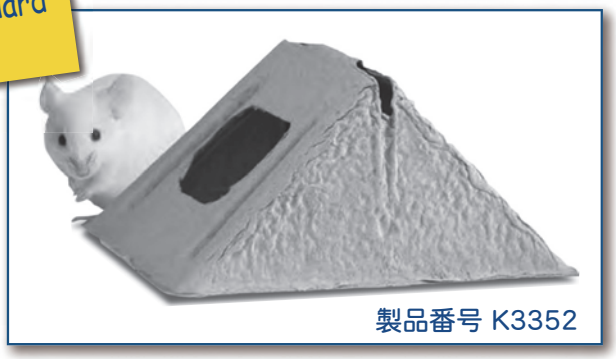
大阪支社
〒567-0085 大阪府茨木市彩都 7-7-18
彩都バイオヒルズセンター 3F
Tel : 072-646-9311 Fax : 072-646-9300

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!



製品番号 K3352

- 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。

お問い合わせとご用命は

●製造元：

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

●輸入元：

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！

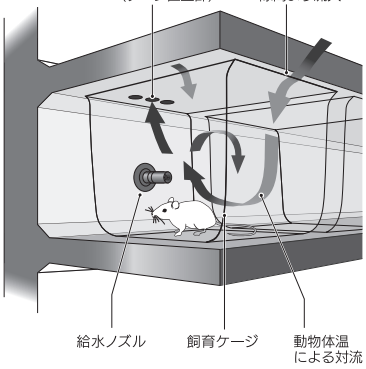
特許 第4961404号、第5749901号

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、アレルゲン・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

ダイダン株式会社

［エンジニアリング本部］
東京都新宿区西新宿1-26-2 新宿野村ビル15階 TEL:03-5326-7133
URL: https://www.daidan.co.jp E-mail: tech-info@daidan.co.jp

新商品のご案内

凍結乾燥粉体の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/

ハムリー株式会社

aadac INTERNATIONAL http://www.hamri.co.jp 検索

セボフルラン麻酔の使用準備は万全ですか？

イソフルラン吸入麻酔器をご使用の皆様へ！

麻酔の気化率は、キャリアガスの圧力と気温により変動するものです。使用する麻酔薬により気化器の内部構造は異なりますのでご注意ください。弊社では現在、切り替えや併用を考えている方へ適切なアドバイスと提案をおこなっております。

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