

実験動物 ニュース

The Japanese Association for Laboratory Animal Science



目 次

総説

実験動物学・動物実験技術教育用 e ラーニングシステムの立ち上げ ならびに販売教材 (e-SEAs) の紹介	171
日動協の実験動物技術に関する教材	173
GAD アイソフォーム解析ツール (NBRP Mouse & Rat News vol. 1 2022 年 9 月より)	174
動物園におけるハズバンダリートレーニング	176

実験動物感染症の現状

センダイウイルスの最新知見	178
---------------------	-----

維持会員便り

～ライフサイエンスに貢献する。それが私たちの仕事です。～	184
------------------------------------	-----

会員便り

実験動物と歩む研究生活	188
NBRP ラットで得られた貴重な経験	191

他学会情報..... 195

日本実験動物学会からのお知らせ

令和 4 年度 維持会員懇談会の開催について	196
第 10 回実験動物科学シンポジウムのお知らせ	198
第 70 回日本実験動物学会総会の開催	199

Experimental Animals 71(4) 収載論文和文要約集..... 200

維持会員名簿..... i

編集後記 iii

総説：あつまれ実験動物技術教育アーカイブ

実験動物学・動物実験技術教育用eラーニングシステムの立ち上げ
ならびに販売教材 (e-SEAs) の紹介

天野真理子

株式会社 ケー・エー・シー

W.M.S.Russell氏ならびにR.L.Burch氏によって提唱された3Rs理念が1999年、ボロニア宣言に盛り込まれてから23年、その理念は、動物実験を人道的に実施する上での基本原則として広く浸透している。3Rsを追究し続ける活動の一環として我々は2019年、動物実験に携わる者の教育研修用教材、「実験動物学・動物実験技術教育用eラーニングシステム（以下、e-SEAs）」を立ち上げ、活用を開始した。今回は、e-SEAs立ち上げのプロセスと活用方法、ならびに販売教材を紹介させていただく。

e-SEAs立ち上げの目的には、研修の効率化（受講者や講師の移動負担軽減、視たい時に視たい動画が繰り返し視聴可能、最新情報をリアルタイムにアップデート可能、受講者の学習進捗管理が可能等）もあるが、最たる目的は先述のとおり3Rsの追求であり、教育研修、特に実技研修において使用される動物たちの苦痛ならびに使用数を削減することであった。

e-SEAs立ち上げにおいて我々がクリアしなければならない課題は大きく三つ、「如何にしてe-SEAsに適切なサーバーを選択するか」、「如何にしてe-SEAsのコンテンツを制作するか」、「如何にしてe-SEAsを活用するか」であった。

サーバー選択において我々がまず懸念したのは第一に、セキュリティ（アカウントを付与された者以外がログインできないこと、不正にログインした者の足跡を追えること）、第二にアップ可能な動画の容量制限、第三に操作上の使い易さであり、何社かを比較検討した結果、P社のサーバーを選択するに至った。

コンテンツの制作については、立ち上げ当初、専門業者に外注をしていた。動画の撮影編集スキルを持たない我々にはそれが唯一の手段と思い込んでいたのである。しかし、いざ外注に踏み切ってみると、我々と撮影・編集者、互いのイメージギャップを埋めることが予想以上に難しかった。絵コンテの共有や口頭説明等、あらゆる手段を駆使するも、修正依頼に時

間を要したのである（あくまでも私見であり、上記ギャップを効果的に埋める手段の可能性について否定するものではない）。結果、動画撮影用カメラ、動画編集用ソフト、ライト、幕、ピンマイク等を新規購入し、自社施設内の最も防音効果が高い部屋をスタジオ化、動画の撮影編集スキルについて専門会社の研修を受講し、コンテンツの内製化に至った。つまり、学習者視点に立って何を学びたいのか？見たい技術情報は何か？という原点に立った時、動物実験技術者である我々自身の手で有用有益なコンテンツを作成する必要性に至ったのである（写真1ならびに写真2）。

活用範囲についてはまず、社内教育研修での活用から始め、使用後アンケートによる意見回収、その意見を反映させたコンテンツのブラッシュアップを経て、コンテンツの商品化ならびに社外向け販売開始へと、その活用範囲を拡張させていった。

現時点で立ち上げから三年、当初の目的であった教育研修の効率化、3Rsの追求における一定の効果と併せ、社内外における想定以上のニーズを感じている。



写真1 自社施設内の収録スタジオでの収録中風景



写真2 自社施設内の収録スタジオでの専門業者からの撮影研修受講風景

現在、弊社ホームページ上に公開されているe-SEAs商品は、①実験動物学の基礎講座Ⅰ～Ⅹ（動物実験を適正に実施する上で必要な基礎知識）、②自己採点可能な実験動物学の通信教育、③マウス・ラットの基本的実験手技（各種投与・採血、主要臓器の採取、卵巣摘出手術、精管結紮手術、胚操作等）であるが、現場技術者の視点で、お客様のニーズに応じた教育研修用動画の制作・販売についても実績を重ねている。

動物実験関連の教育研修においてeラーニング教材の活用をご検討の際は、是非お気軽にご相談いただきたい。弊社ホームページは以下のとおりである。

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

総説：あつまれ実験動物技術教育アーカイブ

日動協の実験動物技術に関する教材

畔上二郎

公益社団法人 日本実験動物協会

はじめに

当協会の実験動物技術に関する教材の内容は、いずれも基礎的かつ基本的であり、わが国の実験動物技術を継承していくために先人達によって積み上げられた貴重なものである。

各教材の用途はおおよそ2つに大別される。その一つは、当協会のモニタリング技術委員会が担当する微生物モニタリング検査に関する教材であり、もう一つは、教育・認定委員会が担当する実験動物技術者資格認定試験に向けた教材である。これらのうち代表的な刊行物とDVDについて、その概要を紹介する。

微生物モニタリング検査関連教材

「実験動物の感染症と微生物モニタリング」(2015年4月発行)は、2005年に発行された「実験動物の微生物モニタリングマニュアル」の更新版である。本書は、実験動物の微生物学的統御に関する知識、技術を普及するための重要な教材の一つとして広く活用されている。また、より具体的な微生物モニタリング検査の解説書として、「マウス・ラット編」と「モルモット・ウサギおよびハムスター編」も、当協会の微生物モニタリング検査幹旋事業とあわせて制作し、時代にあわせて見直し改訂してきている。このほか、実験用イヌ・サルの検疫・順化マニュアルの冊子は、2018年に見直し改訂を行った。

「新刊DVDマウス・ラットの微生物モニタリング」は、前記の刊行物とあわせて微生物モニタリング検査を担当する技術者の必須教材である。その内容は、総論に加えて、微生物検査の手順、血清反応の手順、培養検査の手順、PCR検査の手順、各種寄生虫の形態及び細菌のコロニー形態を約60分にまとめた動画である。特に各種病原体の培地上におけるコロニー形成や各種寄生虫の形態が映像で確認できる非常に貴重な教材である。加えて、モニタリング技術委員会では、実験動物の感染症に対する業界全体のレベルの向上を目的として、「実験動物の感染症—その影響と対策—」(CD-ROM版)を2018年4月に完成させ、動物実験施設利用者の教育訓練用教材として広く活用されている。

実験動物技術者資格認定試験向け教材

実験動物技術者資格認定試験向けの教科書の基は、約50年前に日本実験動物学会の前身である日本実験動物研究会の教育部会により開始された技術者養成のための通信教育用に作成された教材にある。当協会としては、1985年に学会からこの認定試験事業を引き継いで、教科書もより充実した内容に編集され、今から30数年前になるが、「実験動物の基礎と技術」の「総論」、「各論」に続き、「技術編」が順次発行された。その後、2004年に「実験動物の技術と応用」の入門編(主に2級受験者向け)と実践編(主に1級受験者向け)の2冊にまとめられて発行し、これまで広く活用されてきた。そして、2021年4月に17年ぶりに、入門編、実践編とも増補改訂版として編集、発行し、今年(2022年)度の認定試験からこの新しい版をもとに実施する。本書は、今では実験動物管理者、動物実験を行う大学院生、実験動物学を学ぶ学生用のテキストとしても利用できるような編集されていることから、より広く活用されることを期待する。

技術者養成のためのDVD教材としては、1987年度以降に企画・制作された動物種ごとの一連の教育用ビデオをDVD化し、2級受験者向けの「実験動物の飼育管理」と「やさしい動物実験手技」をはじめ、動物種別に、マウス・ラット・その他の小動物編(全2巻)、モルモット・ウサギ編(全2巻)、イヌ・ネコ編(全3巻)、サル類編(全2巻)として今でも活用されている。

このほか、「基本的な動物の取り扱い」をはじめ、「実験動物高度技術者養成実習テキスト」として、マウス・ラット・その他のげっ歯類編、モルモット編、ウサギ編、イヌ編、サル類編、ブタ編が、動物種ごとに編集、発行している。この実習テキスト類は、当協会認定の実験動物技術指導員によって、基本的な手技を中心に、指導内容を随時見直しで更新されており、今回の教科書改訂を受けて、これらの実習テキスト類も「実験動物の技術と応用」の増補改訂版と齟齬がないよう見直しを行った。

今回紹介した教材の詳細については、以下のURLを参照願いたい。

<https://www.nichidokyo.or.jp/publication.html>

総 説

動物園におけるハズバンダリートレーニング

高木直子
元京都市動物園

はじめに

動物園や水族館では様々な種の生物を飼育管理している。水族館では古くからトレーニングの技術を取り入れられてきたが、日本国内の動物園でトレーニングが取り上げられ始めたのは2010年くらいのことである。今はほとんど見ることもない、エンターテインメントとして動物に芸を仕込むといったトレーニングはさておき、飼育管理としてのトレーニングは、ゾウに対して使われる言葉と言っても大げさではないくらい、他の動物種では実施されていなかった（正確には、その頃ゾウに行われていたトレーニングは現在のやり方と違い、調教的なものであり、ゾウのトレーニングも変化している）。本稿では、現在日本の動物園で実施されている正の強化を利用したハズバンダリートレーニングについて紹介する。

ハズバンダリートレーニングとは

ハズバンダリートレーニングの主な目的は健康管理に役立てるためのものである（ハズバンダリーという語源から、飼育管理に必要なトレーニング全てをハズバンダリートレーニングとすることもある）。それまで捕獲、保定、不動化しないとできなかった検査や処置を、動物が自らその行動をとるようになることで、管理者と動物の負担を軽減することができる上、正常な（落ち着いた）状態での検査結果が得られるというメリットがある。そのようなことから、トレーニングにかなりの時間を要するとしても将来的にメリットが大きいと、積極的に行われるようになってきている。普段から検査やケアができることにより、病気やケガを未然に防ぐことができることもあるし、万が一治療が必要になった時でも、動物が自ら治療に協力してくれたら治る確率もあがる。特に、人の力で容易に保定ができないような大型動物でのトレーニングは、やっているのといわないのとでは大きな差が出る。

ハズバンダリートレーニングの実践と具体例

メリットの多いハズバンダリートレーニングだが、実施するためにはある程度の知識が必要であり、活用できるようになるまでには多くの時間を要する。基礎知識として役に立つのは行動分析学である。と同時に、ハズバンダリートレーニングを取り入れるためには、対象個体の飼育環境への馴致が必要となる。飼育環境で落ち着いて生活できていない個体にトレーニングをしようとしても無理である。環境に慣れていない場合は、まずはその場所、人、音、光など、落ち着いていられる環境に整え、慣らすことが先決である。その中で、あえてハズバンダリートレーニングをしなくても日々の習慣でできるトレーニングもある（図1）。

動物園で実施しているハズバンダリートレーニングは小動物から大型動物まで様々である。いくつか例を挙げると、どの動物種よりも早くトレーニングを実施していたゾウは、例えば言葉での号令で前進、後退、右向き、左向きなどの移動ができ、伏せや横臥もできるようになる。また、鼻を上げることによって口腔内のチェックもできる。体重測定に関しては、体重計さえ設置できれば比較的簡単にトレーニングが



図1 日々の移動を自発的にするモルモット

できるため、ゾウ、キリン、シマウマ、カバ、サイなどの大型動物から、類人猿やサル類、ネコ科動物、キツネやタヌキ、レッサーパンダ、モルモットなどなど多くの動物種で実施している（図2、図3）。また、難易度の高い採血をしている動物種も増えてきており、ゾウをはじめ、キリン、トラ、ライオンなどの大型ネコ科動物、類人猿やサル類、クマ類、ジャイアントパンダ、レッサーパンダなどで実施例がある。採血の難易度が高いのは、針を刺すという痛みの伴う行為を自ら受けるというところにある。怖い、痛いなどに慣らす脱感作は必須であるが難しく、その際には強化子の強弱を利用したり、処置をする獣医師に慣らしたり、採血を妨げる行動を消去したりするなど、技術も時間も必要になるからである。

まずは何のためにトレーニングをするのが明確でなければならない。目的をしっかり定め、計画を立てることが大切である。体重測定、採血、血圧測定、体温測定、エコー検査、触診、口腔内チェックなど、具体的な目標を定め、そこに向かいシェイピング（行動を小さく分け、段階的に導いていく）していく。その際、罰になるようなことは決してしてはならない。トレーニング中は常に、行動の直前（きっかけ）と直後（結果）に注目する行動分析学に基づいて考えを進める。動物にその行動が正しいと理解させながら目標に向かって強化するのだが、まずは正しいことを知らせる合図（二次強化子）と、その後に良いこと（一

次強化子）があることを結びつけることから始め、二次強化子となる合図がどうした時に得られるかを動物に習得させていく。それにはまずその個体を知ることが大切で、その個体にあったやり方で強化していく。また、具体例を知ることで参考になったりヒントになったりするため、公開されているトレーニング動画などを多く見ることも非常に参考になる。

ハズバンダリートレーニングを進めるにあたり

まずは目的を明確にすることが大切だということとは先にも述べた。その上で実践するにあたり大切なのは「基礎知識」「技術」「経験」であり、種によって個体によって日によって場合によって動物の反応を見ながらその時に応じたやり方で進めていく。それと同時に、組織内で実施するには、関わる人々の意識をできるだけ統一することも大切な要因になる。

さいごに

ハズバンダリートレーニングはどの動物にも実践できるが、決して人の都合を優先してはならず、人とその個体双方の歩み寄りによって成り立たなければならない。人の命令を聞くために行う調教とは違うことを認識し、あくまでも動物たちの協力によって行うことを忘れてはならない。根底にあるのは「飼育動物の福祉向上」であり、それがゆくゆくは人の幸せにもつながると考えている。



図2 トレーニングによるキリンの体重測定

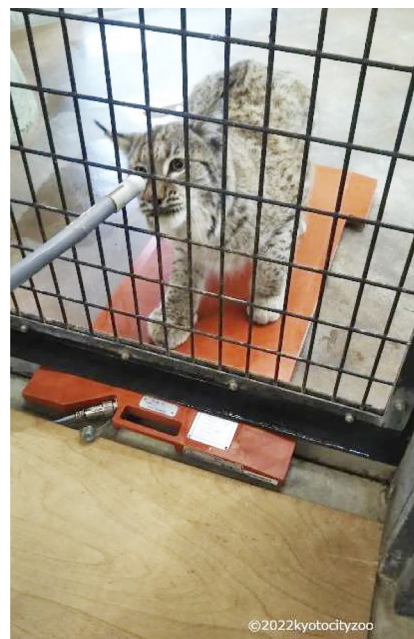


図3 トレーニングによるリンクスの体重測定

総説

GADアイソフォーム解析ツール (NBRP Mouse & Rat News vol. 1 2022年9月より)

水野沙織¹梶嶋克哉²¹理化学研究所バイオリソース研究センター実験動物開発室²京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設

γ -アミノ酪酸 (GABA) は、哺乳類の中樞神経系における主要な抑制性神経伝達物質です。GABAはグルタミン酸からグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) によって合成されます。GADにはGAD67とGAD65という分子量の異なる2種類のアイソフォームが存在し、それぞれ*Gad1*, *Gad2*遺伝子によって独立してコードされています。GAD65とGAD67はアミノ酸配列の同一性が65%と高い相同性を有していますが、分子量、補酵素の相互作用、細胞内分布により区別されています。GAD65とGAD67はGABA作動性ニューロンで共発現し、GAD65は活動依存的にGABAを合成して小胞放出するのに対し、GAD67は基底状態のGABA量を維持します。この2つのGADアイソフォームは、多くのヒト神経精神疾患と関連していることが報告されていることから、その機能解析に期待が集まっています。

Mouse resources

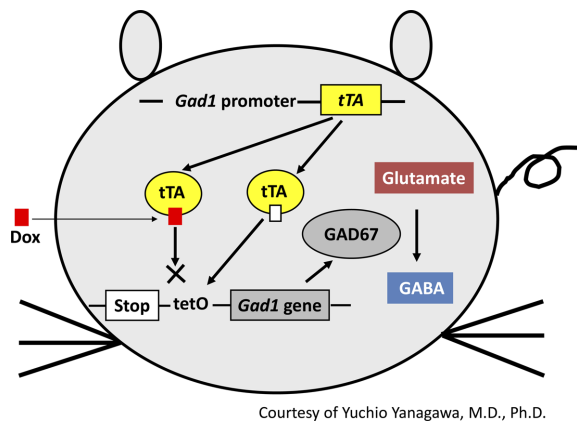
Gad1 KOマウスは新生児致死であることが知られており、成熟脳におけるGAD67の機能不全がもたらす神経生物学的影響に関しては十分な理解が進んでいません。そこで、GAD67の成体でのグローバルロスの影響を解析するツールとして、理研BRCからは、テトラサイクリン制御遺伝子発現抑制システム (Tet-offシステム) を利用したGAD67ノックダウンマウスを提供可能です (図1)。このGAD67ノックダウンマウスは*Gad1* 翻訳開始点上流にStop配列に続いてtetO配列を挿入したマウス (*Gad1*-Stop-tetO ノックインマウス; RBRC11364) と、内在性*Gad1* プロモーター制御下でtTAを発現するKI系統 (*Gad1*-tTA ノックインマウス; RBRC11365) との交配により作出します。産出したダブルノックインマウスは、成体まで生存

し、ドキシサイクリン投与によってGAD67タンパク質の発現を抑制することができます。実際に、このGAD67ノックダウンマウスは行動異常を示すことが報告されており、今後、更なる解析により、神経精神疾患関連研究に貢献することが期待されます。

Depositor: 柳川右千夫先生 (群馬大学)

Strain name:

- ・ B6-*Gad1*<tm1 (tetO) Ksak> (*Gad1*-Stop-tetO KIマウス) RBRC11364
- ・ B6; Cg-*Gad1*<tm1.1 (tTA2) Kftnk> (*Gad1*-tTA KIマウス) RBRC11365



Courtesy of Yuchio Yanagawa, M.D., Ph.D.

図1 Tet-offシステムを用いたGAD67ノックダウンマウス

ドキシサイクリン (Dox) 未投与では、tTAタンパク質がtetO配列に結合し、*Gad1*遺伝子発現促進とそれに伴うGAD67タンパク質の産生が促進する。一方、Doxを投与すると、*Gad1*遺伝子発現抑制とそれに伴うGAD67タンパク質の産生が抑制される。

References :

1. Global knockdown of glutamate decarboxylase 67 elicits emotional abnormality in mice. Miyata S, Kakizaki T, Fujihara K, Obinata H, Hirano T, Nakai J, Tanaka M, Itohara S, Watanabe M, Tanaka KF, Abe M, Sakimura K, Yanagawa Y. *Mol Brain*. 2021 Jan 7; 14(1): 5.
2. Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. Tanaka KF, Matsui K, Sasaki T, Sano H, Sugio S, Fan K, Hen R, Nakai J, Yanagawa Y, Hasuwa H, Okabe M, Deisseroth K, Ikenaka K, Yamanaka A. *Cell Rep*. 2012 Aug 30; 2(2): 397-406.

Rat resources

ラットでは、CRISPR/Cas9 或いはTALEN のゲノム編集技術を用い、*Gad1*、*Gad2* 遺伝子をそれぞれ KO した系統が樹立されています。それぞれのヘテロ KO ラット (ダブルヘテロ) を掛け合わせて作製した *Gad1/Gad2* ダブル KO ラットは、マウス同様に脳内の GABA がほとんど存在せず、出生日にすべて死亡します。一方、*Gad1*、*Gad2* 遺伝子単独の KO は、マウスの表現型と相違がみられます (表1)。*Gad1* KO マウス (周産期) の脳内 GABA 含量は野生型の 7% にまで減少しますが、*Gad1* KO ラットでは野生型の 18% が合成されており、GABA 合成における両アイソフォームの寄与度が異なる可能性が示唆されます (*Gad2* KO マウス、ラットの脳内 GABA 含量はそれぞれ 87%, 71%)。また、*Gad1* KO ラットは成体まで生存が可能であり、表現型の解析を行うことができます。ラットはマウスに比べ体が 10 倍程大きく、複

雑な行動解析にも対応できる利点があります。*Gad1* KO ラット、*Gad2* KO ラットは、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」に寄託されており、入手することが可能です。

Depositor : 柳川右千夫先生 (群馬大学)

Strain name :

- ・ LE-Gad1<em15Yyan> (*Gad1* KO ラット) NBRP rat No.: 0906
- ・ LE-Gad2<em24Yyan> (*Gad2* KO ラット) NBRP rat No.: 0907

References :

1. CRISPR/Cas9-engineered *Gad1* elimination in rats leads to complex behavioral changes: implications for schizophrenia. Fujihara K, Yamada K, Ichitani Y, Kakizaki T, Jiang W, Miyata S, Suto T, Kato D, Saito S, Watanabe M, Kajita Y, Ohshiro T, Mushiaki H, Miyasaka Y, Mashimo T, Yasuda H, Yanagawa Y. *Transl Psychiatry*. 2020 Dec 8; 10(1): 426.
2. Rats deficient in the GAD65 isoform exhibit epilepsy and premature lethality. Kakizaki T, Ohshiro T, Itakura M, Konno K, Watanabe M, Mushiaki H, Yanagawa Y. *FASEB J*. 2021 Feb; 35(2): e21224.
3. Impact of GAD65 and/or GAD67 deficiency on perinatal development in rats. Jiang W, Kakizaki T, Fujihara K, Miyata S, Zhang Y, Suto T, Kato D, Saito S, Shibasaki K, Ishizaki Y, Isoda K, Yokoo H, Obinata H, Hirano T, Miyasaka Y, Mashimo T, Yanagawa Y. *FASEB J*. 2022 Feb; 36(2): e22123.

表 1 GAD65 と GAD67 の特徴

	GAD65	GAD67
遺伝子	<i>Gad2</i>	<i>Gad1</i>
分子量	65,000 Da	67,000 Da
構成されるアミノ酸数	585 個	593 個
ノックアウトマウス (ホモ接合体) の表現型	痙攣発作, 痛覚感受性亢進 4週齢までは死亡なし 6月齢で約 25% が死亡	口蓋裂, 臍帯ヘルニア 出生日に 100% が死亡
ノックアウトラット (ホモ接合体) の表現型	痙攣発作 4週齢まで約 80% が死亡	幼若期の体重減 少記憶学習行動の障害 66% は離乳前に死亡 33% はアダルトまで生存

(注) 分子量, アミノ酸数はマウスとラットに共通

Courtesy of Yuchio Yanagawa, M.D., Ph.D.

センダイウイルスの最新知見

入江 崇

広島大学大学院医系科学研究科ウイルス学

要 約

センダイウイルス (SeV) は、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ニパウイルスなど、ヒトおよび動物に大きな被害をもたらす病原体を数多く含むパラミクソウイルス科に属する。パラミクソウイルス科のウイルスは、ゲノムとして一本鎖マイナス鎖 RNA を持ち、狂犬病ウイルスや水疱性口内炎ウイルス (VSV) などを含むラブドウイルス科や、エボラウイルスなどを含むフィロウイルス科などとともに、モノネガウイルススーパーファミリーを形成する。SeV は「センダイ」の名前が示すように、1953 年に東北大学で初めて分離された「日本発の」ウイルスで、実験動物として広く用いられている齧歯類を自然宿主とする呼吸器病ウイルスである。ヒトおよびその他の動物に病原性を持たないにもかかわらず、その生活環に共通点の多いモノネガウイルスのプロトタイプとしてウイルス複製メカニズムや、病原性の発現機構、自然免疫応答を含む宿主との相互作用の解明など、基礎ウイルス学の発展に大きな影響を与えてきた。その中で SeV は、1996 年に東京大学医科学研究所の永井・加藤らによってモノネガウイルスでは最初期に組換えウイルス作製技術が確立され、基礎研究の発展に決定的な勢いを与えただけでなく、蓄積された知見は様々な用途でのウイルスベクター開発につながっており、世界標準のベクターの一つとなっている。本総説では、第 69 回日本実験動物学会総会での発表内容を中心に、SeV に関する基礎研究から得られた最新の知見について紹介し、議論したい。

1. はじめに

去る 2022 年 5 月 18 日から 20 日にかけて仙台国際センターで開催された第 69 回日本実験動物学会総会において、表記のタイトルでの講演の機会を頂いた。名前の通りセンダイウイルス (SeV) 発見の地である仙台で、ウイルス発見 70 周年の節目に、ウイルス発見の当時を知る先生方に初めてお目にかかり、ご講演を拝聴し、ウイルス発見当時の空気を感じられたことは、多くの先輩方の培ってこられた歴史を受け継いでセンダイウイルス研究を進めている著者にとって、大変ありがたく、刺激になる体験であった。本編に入る前に、この度の講演の機会を下さった関係の先生方に心より感謝申し上げたい。

2. 序論

センダイウイルス (Sendai virus, SeV) は、1952 年に東北大学で新生児肺炎の原因ウイルスとして初めて分離された。その後ほどなくして、本ウイルスが新生児肺炎の原因ウイルスであることは否定され、マウスを用いてウイルス分離を試みたことによるコ

ンタミネーション、すなわち SeV はマウス由来のウイルスであることが明らかとなり、本来ならばそのまま忘れ去られるはずであった。しかし以下の 2 つの点から、ヒトの病原ウイルスではなかったにも関わらず注目をあびることとなった。

まず 1 つは、日本各地の大学、研究所のみならず、世界中の実験用マウスから次々とこのウイルスが分離され、多くの実験用マウスが SeV に汚染されている実態が明らかとなり、実験動物対策上の問題が浮き彫りにされたことである。

もう 1 つは、1958 年に大阪大学の岡田善雄博士らにより、ウイルスが細胞同士を融合させる能力をもつことがセンダイウイルスで初めて発見されたことである [1]。この性質を利用して異種細胞の融合を簡便に行うことが可能となり、ハイブリドーマの作製だけでなく、癌免疫・ワクチン研究や再生医療・細胞治療研究など、現在も様々な分野で幅広く活用されている。その後、SeV 粒子の表面に突出するスパイク蛋白質の 1 つである F 蛋白質を介した膜融合による感染メカニズムが明らかとなり、さらに名古屋大学の永井美之博士らによって、近縁のニューカッスル病ウイルス (Newcastle Disease Virus, NDV) を用いて、この融合活性と病原性の関連が解明され

た [2]。これは SeV や NDV にとどまらず、インフルエンザウイルスなど多くのウイルスに適用可能な主要な病原性規定原理の 1 つであった。

これらの大きな発見の後も SeV 研究は勢いを失わず、ウイルス学研究の中でも先頭を走る成果を上げてきた。1986 年には、塩田達雄博士（現大阪大学微生物病研究所）らにより SeV ゲノム全長の塩基配列が解読された [3]。1996 年には、これを基に永井美之・加藤篤博士ら（東京大学）によって、マイナス鎖 RNA ウイルスでは 1994 年ドイツの Conzelmann 博士らのグループの狂犬病ウイルスに続いて [4]、cDNA 化したウイルスゲノムからの感染性ウイルスのレスキューに成功した [5]。これにより組換えウイルスの作製が可能となり、任意の変異を導入したウイルスを用いた研究が可能となっただけでなく、これを応用したウイルスベクター開発への道が開けた。

SeV は、細胞宿主域が広く高増殖性で、安全性も高いことから扱いやすく、また実験動物として広く利用されているげっ歯類を自然宿主とするため、分子から個体レベルまでのシームレスな研究が可能である。これらの利点から、ヒトや家畜の病原ウイルスでは無いにも関わらず、ヒト及び動物の重要な病原ウイルスを数多く含むマイナス鎖 RNA ウイルスのプロトタイプとしてのウイルス学的研究だけでなく、自然免疫など宿主免疫との相互作用についても多くの研究がなされ、その発展に貢献してきた。また、蓄積されてきた成果は、遺伝毒性の無い様々な用途でのウイルスベクターの開発へと応用されている。

以下では、ウイルス学的研究の例として、多彩な機能を発揮する SeV アクセサリー蛋白質、SeV 感染と I 型インターフェロン系の関係、ウイルスベクターとしての応用などについて簡単に紹介したい。

3. アクセサリー蛋白質

マイナス鎖 RNA ウイルスでは共通して、ゲノム上にヌクレオカプシド蛋白質 (N)、リン酸化蛋白質 (P)、マトリクス蛋白質 (M)、スパイク糖蛋白質 (F, HN, G など)、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (L) がこの順に直列にコードされている (図 1)。パラミクソウイルス科のウイルスのうち、SeV、麻疹ウイルス、ニパウイルス、ムンプスウイルスなどを含むパラミクソウイルス亜科では、他のマイナス鎖 RNA ウイルスとは異なり、P 遺伝子の P 蛋白質とは異なるフレームから C 蛋白質が、また転写時に特定の部位に G 残基が挿入される RNA 編集により V や W 蛋白質が発現する (図 1)。

これらの P 遺伝子から発現する P 蛋白質以外の蛋白質の欠損は、増殖効率を低下させる場合があるものの、ウイルスの複製は維持されることから「お飾り」、すなわち「アクセサリー」蛋白質と呼ばれている。SeV の C 蛋白質欠損ウイルスを作製した場合、増殖効率は著しく低下する。しかし、数回の継代で、複数箇所導入した欠損変異が復帰し、増殖性が回復する [6]。このことから、C 蛋白質はただの「お飾り」ではなく、ウイルスの増殖に重要な機能を担っていることが示唆される。実際に、著者らを含む様々なグループにより、SeV の C 蛋白質が、ウイルス増殖の本質を担う、また免疫などの宿主応答をコントロールする様々な機能を発揮することが明らかとなった (表 1)。

4. I 型インターフェロン系との関係

近年様々な病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) と、これを認識して自然免疫応答を活性化するパターン認識受容体 (Pattern recognizing receptors, PRRs) が同定され

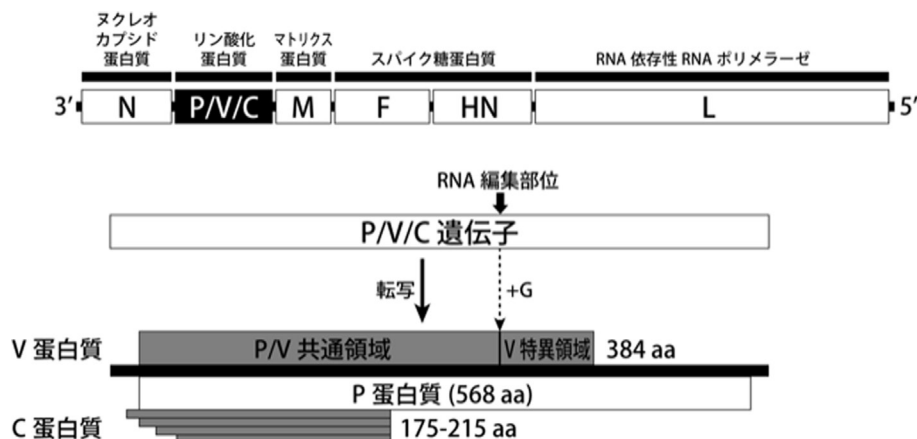


図 1 センダイウイルスゲノム構造の概要とアクセサリー蛋白質発現

てきた。例えば RNA ウイルス感染では、ウイルス由来 RNA 分子が宿主の RLRs (RIG-I-like receptors) と呼ばれる RIG-I (retinoic acid inducible gene-I) や MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) などの細胞質内レセプターによって認識される。この認識により、宿主に I 型 IFN 産生が誘導され、I 型 IFN 受容体を介して様々なエフェクター分子 (Interferon-stimulated genes; ISGs) の発現により抗ウイルス状態に至る (図 2)。宿主内での自身の感染、増殖を有利に進めるために、様々なウイルスがこの自然免疫経路を阻害し、回避する能力を有しており、病原性発現の重要な一因となっていることが明らかにされている。他のウイルスに先駆けて、SeV のアクセサリー蛋白質である C 及び V 蛋白質が、I 型 IFN 経路を阻害することが明らかにされた [7, 8]。

その後、I 型 IFN 経路の単一の段階だけでなく、複数の段階を抑制していること [9-13]、経路の抑制だけでなく、そもそもウイルス感染が宿主に認識されないように RLRs を刺激するような RNA 分子の産生を抑制していること [14-16] などが明らかとなり、ウイルスが確実に宿主への感染をスタートさせ、効率よく増殖して子孫を拡散させるために、様々な側面から自然免疫を回避する危機対応策を講じている様子が明らかとなった (図 2)。また、その詳細な意義は不明だが、アクセサリー蛋白質は細胞死にも関与しており、C 蛋白質がアポトーシスを抑制、C 蛋白質のヴァリエントである Y 蛋白質がネクローシスを亢進することが報告されている [17, 18]。

この様に SeV は、多種多様に、かつ強力に宿主の I 型 IFN 系を抑制、回避する仕組みを持つことが明

表 1 SeV C 蛋白質の多彩な機能

機能	文献
ウイルス粒子形成・出芽を促進する	Sugahara 2004; Sakaguchi 2005; Irie 2007, 2008a, 2010
ウイルス RNA 合成の極性を制御する	Curran 1991, 1992; Cadd 1996; Irie 2008b, 2014
I 型 IFN 誘導を促す異常な RNA 合成を抑制する	Irie 2010, 2015, 2018; Sánchez-Aparicio 2017
I 型 IFN 系を抑制して宿主の自然免疫を回避する	Garcin 1999; Gotoh 1999; Irie 2010, 2012, 2013, 2015; Oda 2015, 2018
アポトーシスの誘導を抑制する	Koyama 2003; Irie 2010, 2012
ネクローシスを促進する	Schock 2017

(本表の文献については、参考文献欄にすべてを挙げていない)

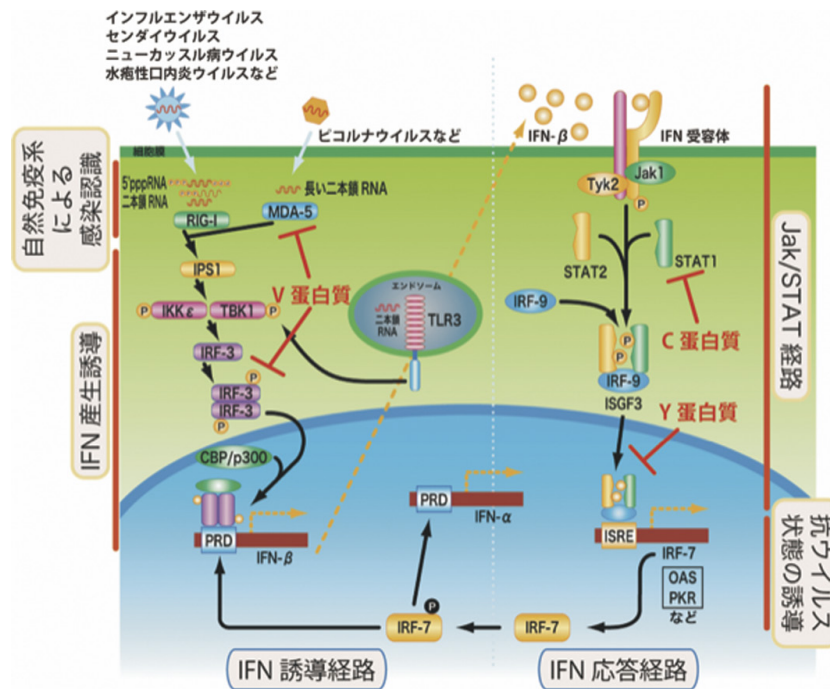


図 2 RNA ウイルス感染によって惹起される I 型 IFN 経路の概要図と SeV アクセサリー蛋白質による阻害

らかにされてきた。一方で、特に自然免疫研究の分野においては、I型IFN誘導時にSeVが用いられている。この相反する性質は何に起因するのであろうか？

2010年にBaumらによって、実際のSeV感染でRIG-Iが認識するPAMPとして、コピーバック型欠損干渉(copyback-type defective interfering, cbDI)ゲノムのRNAが同定された[19]。以前からマイナス鎖RNAウイルスを高力価で継代を繰り返すとcbDIゲノムが発生して、ウイルス様粒子(DI粒子)中に取り込まれ、ウイルスサンプル中に蓄積することが知られていた。著者らが自然免疫研究で広く用いられているSeVカンテル株(ATCC, VR-907)を入手したところ、その市販サンプル中に大量のDI粒子が含まれており、これが強力なIFN誘導因子となることが示された[20, 21]。DI粒子の存在はウイルスの増殖に抑制的に働くことから、著者の学生時代の恩師(河合明彦博士[京都大学])より、DIゲノム/DI粒子の発生を防ぐためにウイルスを増やす際には低いウイルス量からじわじわと増やさないといい、と教わったことを思い出し、詳細な解析を行ったところ、このDI粒子の由来は、ウイルス増殖中に、DI産生性を獲得したウイルスが偶発的に出現したことによることが明らかとなった[21]。

ここで得られたDI産生性ウイルスクローンは、cbDIゲノムを恒常的に産生し、I型IFN産生を強力に誘導する。自然免疫を賦活化するPAMPsがアジュバント効果を発揮することが知られており、実際にSeVのdbDIゲノムが高いアジュバント効果を発揮することが報告されている[22]。著者らは、上記のcbDIゲノム産生性クローンの高いアジュバント効果を確認しており、新しい高効率ワクチンベクターのバックボーンとしての応用が期待される。

5. その他の研究と応用

①自然界でのウイルスの長期維持メカニズムについて

センダイウイルスがげっ歯類に呼吸器病を起こすウイルスであることは間違いなく、世界中の研究用マウスが感染していたことは事実であるが、実は自然界での宿主は同定されておらず、自然界のげっ歯類で蔓延している事実も確認されていないだけでなく、野生のネズミからの分離例も知られていない。その一方で、最近、メタゲノム解析によりセンザンコウからコロナウイルスに加えてセンダイウイルスが検出されている[23]。

また、げっ歯類が自然宿主だとしても、SeVのような急性感染性のウイルスが自然界で長期に渡ってどの様に維持されているのか、そのメカニズムは全く明らかにされていない。

SeVを始めとする様々なマイナス鎖RNAウイルスでは、偶発的な変異により持続感染性が獲得される場合があることが知られており、著者らも生体温度での増殖性を保持した持続感染性ウイルスを得ることに成功している。このようなウイルスの出現が自然界でのウイルスの維持に関与しているのかもしれない。

②ウイルスゲノム遺伝子間配列により遺伝子発現調節機構

先に述べたように、一本鎖マイナス鎖RNAウイルスのゲノム上には、全てのウイルスで同じ順番に各ウイルス蛋白質をコードする遺伝子が直鎖状に並んでコードされている(図1)。これらの各遺伝子は、1から数十塩基の遺伝子間領域で隔てられており、上流遺伝子から順番に転写されるが、下流に行くに従って転写量が減少する。すなわち、各遺伝子のコードされた順番は、各蛋白質の必要量を反映している。著者らは最近、この並び順だけではなく、各遺伝子間に存在する塩基配列によっても遺伝子の転写量が制御されていることを見出した。

③ウイルスベクターとしての活用

SeVは、これまでも述べてきたように、げっ歯類以外に病原性が無いこと、染色体に傷をつけず遺伝毒性が無いこと、細胞宿主域が広いこと、増殖性が高いことなど、ウイルスベクターとして優れた性質を有している。さらに、基礎研究により蓄積した豊富な知識を利用した性能の改変が可能であり、例えば複数の外来遺伝子を発現させたり、持続感染性を付与したり(上記①など)、温度感受性変異体やウイルス干渉作用を利用することで任意の時点で感染ウイルスを除去したり、自立増殖性を欠損した半生ウイルス化を行ったり、スパイク蛋白質の改変により細胞種や組織に対する特異性を変更したり、導入遺伝子の発現量を調節したり(上記②)といった、様々な用途に応じた性能のチューニングが可能である。

実際、様々な遺伝子治療用ベクターとして臨床試験が進められており、株式会社IDファーマの発売する高効率iPS細胞作製用ベクター(CytoTune®シリーズ)は広く世界中で使用されている。これらに加え、基礎研究用途でも特定組織のトラッキングベクターやゲノム編集用ベクターなども開発されている。また著者らも、様々な真核細胞で適用可能な高効率蛋白質産生用ベクターの開発を進めている。

6. 終わりに

SeVは、ヒトや家畜に病原性を示さない「重要でない」ウイルスであるにも関わらず、この日本で発見されたウイルスは、主として日本の研究者による

緻密で粘り強い研究やセレンディピティにより発展し続けており、ウイルス学的貢献の蓄積のみならず、多様な分野への広がりを見せている。今後も、多くの先生方との共同研究、ディスカッションを通じて、この日本初のウイルスを広く役立つツールとしてさらに発展させる一翼を担うことができれば、これほど光栄なことはない。

最後に、本稿の趣旨とはすこし外れるが、現在著者は、東京大学医科学研究所の佐藤佳教授が主宰するウイルス学研究コンソーシアム「G2P-Japan」のコアメンバーとしても活動を行っている。このコンソーシアムでは、国内の複数の研究機関の若手、中堅研究者がそれぞれの得意分野を担当し、2019年から現在に至るコロナパンデミックの勃発という有事において、海外グループを凌駕する質の成果を、*Nature* 誌、*Cell* 誌などの所謂 TOP ジャーナルにいち早く発表し続けている。このような研究コンソーシアムの構築は、感染症分野のみならず様々な分野の研究を効率化し、発展させるものであると考える。現在、基礎研究者を志す若手の減少が問題となっているが、本コンソーシアムでは次代につながる若手研究者の育成を進めることも目標としている。少しでも興味を持たれた若手研究者（とその卵）の方は、主宰の佐藤教授または著者にご一報いただければ幸いである。

参考文献

- Okada Y. The fusion of Ehrlich's tumor cells caused by HVJ virus in vitro. 1958. *Biken's J.* 1: 103–110.
- Nagai Y, Klenk HD, Rott R. Proteolytic cleavage of the viral glycoproteins and its significance for the virulence of Newcastle disease virus. 1976. *Virology*, 72: 494–508.
- Shioda T, Iwasaki K, Shibuta H. Determination of the complete nucleotide sequence of the Sendai virus genome RNA and the predicted amino acid sequenced of the F, HN, and L proteins. 1986. *Nucleic Acids Res.* 15: 2927–2944.
- Conzelmann KK, Schnell M. Rescue of synthetic genomic RNA analogs of rabies virus by plasmid-encoded proteins. 1994. *J Virol.* 68: 713–719.
- Kato A, Sakai Y, Shioda T, Kondo M, Nakanishi M, Nagai Y. Initiation of Sendai virus multiplication from transfected cDNA or RNA with negative or positive sense. 1996. *Genes Cells*, 1: 569–579.
- Yoshida A, Sakaguchi T, Irie T. Passage of a Sendai virus recombinant in embryonated chicken eggs leads to markedly rapid accumulation of U-to-C transitions in a limited region of the viral genome. 2012. *PLoS One*, 7: e49968.
- Gotoh B, Takeuchi K, Komatsu T, Yokoo J, Kimura Y, Kurotani A, Kato A, Nagai Y. Knockout of the Sendai virus C gene eliminates the viral ability to prevent the interferon-alpha/beta-mediated responses. 1999. *FEBS Lett.* 459: 205–210.
- Komatsu T, Takeuchi K, Yokoo J, Gotoh B. C and V proteins of Sendai virus target signaling pathways leading to IRF-3 activation for the negative regulation of interferon-beta production. 2004. *Virology*, 325: 137–148.
- Takeuchi K, Komatsu T, Yokoo J, Kato A, Shioda T, Nagai Y, Gotoh B. Sendai virus C protein physically associates with Stat1. 2001. *Genes Cells*, 6: 545–557.
- Kiyotani K, Sakaguchi T, Kato A, Nagai Y, Yoshida T. Paramyxovirus Sendai virus V protein counteracts innate virus clearance through IRF-3 activation, but not via interferon, in mice. 2007. *Virology*, 359: 82–91.
- Irie T, Nagata N, Igarashi T, Okamoto I, Sakaguchi T. Conserved charged amino acids within Sendai virus C protein plays multiple roles in the evasion of innate immune responses. 2010. *PLoS One*, 5: e10719.
- Irie T, Kiyotani K, Igarashi T, Yoshida A, Sakaguchi T. Inhibition of interferon regulatory factor 3 activation by paramyxovirus V protein. 2012. *J Virol.* 86: 7136–45.
- Irie T, Yoshida A, Sakaguchi T. Clustered basic amino acids of the small Sendai virus C protein Y1 are critical to its RAN GTPase-mediated nuclear localization. 2013. *PLoS One*. 8: e73740.
- Takeuchi K, Komatsu T, Kitagawa Y, Sada K, Gotoh B. Sendai virus C proteins plays a role in restricting PKR activation by limiting the generation of intracellular double-stranded RNA. 2008. *J Virol.* 82: 10102–10110.
- Yoshida A, Kawabata R, Honda T, Tomonaga K, Sakaguchi T, Irie T. IFN- β -inducing viral RNA species produced by paramyxovirus infection accumulated into distinct cytoplasmic structures in an RNA-type-dependent manner. 2015. *Front Microbiol.* 6: 804.
- Sánchez-Aparicio MT, Garcin D, Rice CM, Kolakofsky D, García-Sastre A, Baum A. Loss of Sendai virus C protein leads to accumulation of RIG-I immunostimulatory defective interfering RNA. 2017. *J Gen Virol.* 98: 1282–1293.
- Koyama AH, Irie H, Kato A, Nagai Y, Adachi A. Virus multiplication and induction of apoptosis by Sendai virus: role of the C proteins. 2003. *Microbes infect.* 5: 373–378.
- Schock SN, Chandra NV, Sun Y, Irie T, Kitagawa Y, Gotoh B, Coscoy L, Winoto A. Induction of necrotic cell death by viral activation of the RIG-I and STING pathway. 2017. *Cell Death Differ.* 24: 615–625.

19. Baum A, Sachidanandam R, García-Sastre A. Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing. 2010. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107: 16303–16308.
20. Mercado-López X, Cotter CR, Kim WK, Sun Y, Muñoz L, Tapia K, López CB. Highly immunostimulatory RNA derived from a Sendai virus defective viral genome. 2013. *Vaccine*, 31: 5713–5721.
21. Yoshida A, Kawabata R, Honda T, Sakai K, Ami Y, Sakaguchi T, Irie T. A Single Amino Acid Substitution within the Paramyxovirus Sendai Virus Nucleoprotein Is a Critical Determinant for Production of Interferon-Beta-Inducing Copyback-Type Defective Interfering Genomes. 2018. *J Virol*. 92: e02094-17.
22. Martínez-Gil L, Goff PH, Hai R, García-Sastre A, Shaw ML, Palese P. A Sendai virus-derived RNA agonist of RIG-I as a virus vaccine adjuvant. 2013. *J Virol*. 87: 1290–1300.
23. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). 2019, *Viruses*, 11: 979.

維持会員便り

～ライフサイエンスに貢献する。それが私たちの仕事です。～

三協ラボサービス株式会社
営業部 営業3課（札幌営業所） 小玉雄介

はじめに

私は三協ラボサービス株式会社営業部営業3課に所属している小玉雄介と申します。

この度は我々の事業についてご紹介させていただくとても貴重な機会をいただきまして誠にありがとうございます。私が所属している札幌営業所は北の大地北海道の札幌市清田区（札幌市の一番端っこ）にございます。我々の拠点として札幌営業所の他に3拠点ありまして、東京本社（営業1課、受託部、総務部、事業推進室／東京都江戸川区）、北陸営業所（営業2課／富山県富山市）、つくばラボ（技術部／茨城県土浦市）がございます。この4拠点を中心に動物実験に関わる業務を多岐にわたって行っております。少しでも多くの方々に「三協ラボサービス株式会社」を知っていただくと幸いです。

三協ラボサービス株式会社ってどんな会社？

1976年9月に東京都町田市に設立と同時に北陸エリアの拠点として北陸営業所も開設した所からスタート致しました。札幌営業所は1980年11月に開設されました。

「人類の福祉と繁栄に寄与し、社会に奉仕する」という経営理念のもと、動物福祉を理解・認識して業務にあたることはもちろん、関係者の皆様と協力しながら動物福祉に配慮した動物実験のサポートに努めております。



写真 マウス（左：毛色 アルビノ 右：毛色 黒色）

事業内容としては、弊社は実験動物ブリーダーである日本エスエルシー株式会社の代理店として、実験動物の販売（マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ等）を主軸に実験動物用飼料の販売、実験動物用床敷の販売、動物実験関連機器・器材の販売、実験動物施設・設備・機器の販売、実験動物飼育管理業務受託、動物実験の支援・代行、実験動物の維持・繁殖業務受託、実験動物施設クリーンアップ、実験動物の輸送と幅広く対応しております。次に事業内容の中でいくつかピックアップしてご紹介いたします。

実験動物の販売

～実験動物がおお客様の元に届くまで～

札幌営業所の主力業務の1つです。ご注文をいただいたマウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ等の動物は、生産所である日本エスエルシー株式会社（静岡県浜松市）より夜中の0:00頃に出荷され、我々の各拠点に届けられます。関東エリアは東京本社、北陸エリアは北陸営業所、北海道エリアは羽田空港から空輸で新千歳空港まで輸送されます。そこからはトラック、ハイエース、コンテナ型軽トラックなどの動物輸送用に空調設備を搭載した車両を用いて輸送されます。ドライバーは猛暑になる夏も極寒に



写真 札幌営業所の動物輸送用2tトラック

なる冬（特に北海道）も輸送中のコンテナ内が適温になる様に温度管理をしながら輸送ストレスを最小限に抑える輸送経路を選択し、出荷から凡そ8～16時間程度でお客様の元までお届けいたします。ドライバーの殆どが営業マンでもあるところが特徴です。

株式会社星野試験動物飼育所、一般財団法人動物繁殖研究所などが生産する実験動物も弊社でお取り扱いしており、げっ歯類以外にもブタなどの大動物まで幅広く対応が可能です。

実験動物飼育管理業務受託

1976年に国立衛生試験所からサービスを開始した長い歴史と実績を基に、飼育管理業務及び実験動物施設運営をトータルにサポートいたします。長年のノウハウと豊富な人材により、一般飼育管理から高度技術の提供に至る幅広い業務を展開しております。

各部署との連携により、新規施設の稼働時及び施設クリーンアップとSPF化、器具器材のご提案と調達、動物入荷と飼育管理及び環境管理など、全社を挙げてバックアップいたします。

無菌マウス [GF] 販売

Germ-free animalsと呼ばれ、検出できる微生物が一切存在しないマウスです。無菌状態に維持されたビニールアイソレータにおいて、与えられる床敷、飼料、飲水はすべて滅菌されたものを使用しており、アイソレータ内のエアは菌を通さないフィルターから強制的に送風された環境で飼育されております。無菌マウスはつくばラボにて維持・繁殖しております。2007年10月に無菌化されたTsl: BALB/cCr[GF]、2009年5月に無菌化されたTsl: C57BL/6NCr[GF]、2013年8月に無菌化されたTsl: ICR[GF]の3系統がございます。輸送には無菌マウス専用コンテナを使用して無菌状態が維持された状態でおお客様の元へお届け致します。

実験動物シミュレーター「Mimicky®Mouse」

Russell, Burchによって「3Rの原則」が提唱されたのは1959年です。しかし、その理念が日本の法律に盛り込まれたのは2006年に「動物の愛護及び管理に関する法律」が改正されてからです。更にその理念の実現に至る道程は決して簡単ではありません。特に「できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用する」ためには、研究の性質上多くの制約が伴います。「代わり得るもの」つまり代替物を「発見」することは容易ではありません。そこで、実験動物販売、実験動物飼育管理業務受託及び自社施設での動物実験受託試験業務を行っている我々にしかできない「何か」があるはずだ、と考え、模索を続けてまいりました。そして生まれたのが本シミュレーター「Mimicky®Mouse」です。

実験動物として汎用性のある動物は、一般の人にとって決して身近な動物ではありません。動物実験を必要とする研究にこれから携わろうとする人々、また初心者でも事情は同じです。

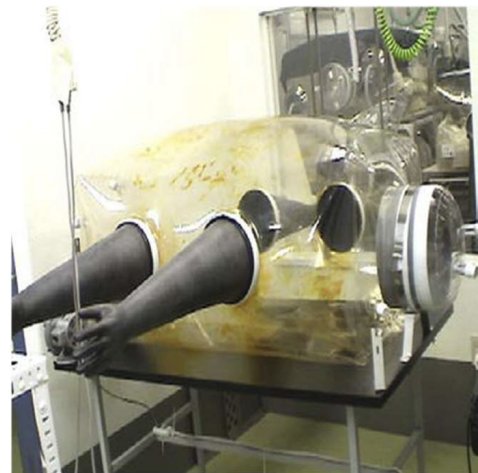


写真 ビニールアイソレータ



写真 Mimicky®Mouse 本体 右：Mimicky®Tail（交換用尻尾）

慣れない動物を扱おうとすれば恐怖心が先立つものです。この恐怖心を動物は敏感に感じます。そしてそれは動物にとって激しいストレスになります。たとえば保定という最もシンプルな動作ですら、習熟者であっても尻尾をつかまれて、宙に浮かされるだけで動物はストレスを感じます。初心者による保定であれば、動物の感じるストレスは一層大きくなります。

実験動物技術者は導入教育や手技練習の機会、例えば一般状態観察や経口投与などの実際の観察や投与をする前に、受講者の手つきや保定を見ただけで、その最終的な仕事（動作・作業）が「できる」か「できないか」がわかります。

それは、自らが繰り返し行ってきた手技がすべて頭の中で動線（流れ）として完成しているからです。

Mimicky[®]Mouseを使用することにより、実験動物取扱手技の一定の習熟が可能になります。実際の動物の「使用数の削減」のみならず、「できる限り苦痛を与えない」という3Rのすべての理念の実現に貢献できるシミュレーターがMimicky[®]Mouseです。

生体を使用する前に保定・投与等の反復トレーニングに用いることで、より動物福祉に則った、精度の高い動物実験を行っていただくこと、これがMimicky[®]Mouseのコンセプトです。

実験動物輸送サービス

東京・富山・札幌の営業拠点はもちろん、協力会社のネットワークにより北海道から沖縄まで全国の研究機関へ輸送実績がございます。

動物輸送用に空調設備を搭載した車両を用いて輸送中の温度環境を制御いたします。また、長年の経験を活かし、動物へのストレスを最小限に抑えた輸送経路の提案をいたします。

遺伝子改変の有無に関わらず、専用の輸送ボックスを使用し、輸送動物の逃亡防止については万全を期しております。

動物施設の移設・移転、改修工事などによる動物の一時預かりにも対応が可能です。

北の大地北海道での業務 ～広大な雪国～

ここまでいくつか事業内容をご紹介いたしました。私が勤める北海道事情をちょっとした苦労話を交えて少しご紹介いたします。

皆様もご存じの通り、北海道は島国です。実験動物がお客様のお手元に届くまでに必ず空輸が必要とな

ります。基本的には新千歳空港及び旭川空港まで輸送された動物を引き取り、配送業務がスタートいたします。雪の影響で航空便が新千歳空港に予定通り到着しないことがあります。羽田空港に引き返してしまうなんてこともあります。搭載便が欠航して変更になったり、滑走路の除雪が完了するまで着陸出来ないため空中で旋回しながら待機している航空便を眺めながら我々も何時間も空港貨物エリアで待機もします。ちなみに旭川空港は最高の除雪技術を有し滑走路が新千歳空港と比べてコンパクトなこともあるためか、天候を理由とした欠航がほぼなく、就航率99.7%！と言われております。遅延したとしても羽田空港に引き返したりはせずに到着します。企業努力、本当に尊敬します。

以前に、雪ではありませんが、初夏に台風の影響で新千歳空港に着陸出来ず、函館空港に到着空港が変更となり、札幌から函館空港まで動物を引き取りに行ったこともありました。ちなみに札幌から函館空港までは約300 kmです。高速道路を使用しても4～5時間程度要します。動物を載せて札幌に帰着した頃にはAM0:00をまわっておりました。その際は実験動物の到着をお待ちになられているお客様に事情をお伝えし、翌日納品で対応いたしました。

航空便だけではなく、高速道路も我々にはとても重要です。しかし、冬は雪の影響でかなりの頻度で通行止めになります。旭川市内に向かう道央自動車道は特に止まります。そうなると下道の国道は渋滞し、高速道路は「ここで出よ！」と電光掲示板に表示され、降りたくもないICで渋滞に巻き込まれながら降りる羽目になります。北海道はあまり渋滞することがないので渋滞に慣れておらず、その時点で体力が相当削られます。ちなみに札幌から旭川までは約150 kmです。

帯広に動物を届けることもあり、峠を越えます。基本的には道東自動車道を使用いたしますが、なんと1車線です。走行車線と追い越し車線が分かれていないため、いつも我々の後続車は渋滞しがちです。札幌から帯広は約200 kmです。

昨シーズンは札幌市内の何年振りかの大雪で雪害の年となりました。幹線道路は車線が半分になり大渋滞。ナビではどこの道路も真っ赤っかの渋滞表示をはじめて見ました。私は普段の通勤時間が車通勤で35分程ですが、4時間掛かる日もありました。中道は0.75車線くらいになり、除雪が追いつかず道路がガタガタで雪にハマってしまい、ロードサービス

の到着を待ちわびている人がそこら中にいます。もちろん、スタッドレスタイヤは皆装備しております。車高の低い車はバンパーが外れたり割れたりで車屋



写真 積雪の札幌営業所

さんは修理依頼が殺到し、大変だったと伺いました。住宅街ではほとんどの家の人が何時間もかけて雪掻きでクタクタになっていました。弊社は積雪10 cm以上で雪除をしていただける契約を結んでおり、通常は出勤する頃には駐車場が綺麗に除雪されていますが、除雪依頼が殺到しすぎて弊社まで除雪が間に合わず、私が出勤しても会社前の駐車場は雪で車も入れません。先ずは車を入れるための雪掻きから1日がスタートすることが続きました。今シーズンはそうならない事を願っております。

同じ北海道の主要都市でも都市間で結構距離があります。北海道の大きさと雪の脅威が伝われば幸いです。

最後に

我々は研究者の皆様の動物実験に少しでもお力になりたく日々業務を行っております。第一に実験動物を安定供給することはもちろんですが、動物実験でお困りの事であったり、実験に必要な物をお求めの際は弊社を思い出していただいてお声掛けいただけますと幸いです。研究者の皆様と近い距離感でこの業界に貢献する事を目指しております。今後とも愛顧いただけますようどうぞ宜しくお願い申し上げます。最後までお読みいただきまして誠にありがとうございました。

会員便り

実験動物と歩む研究生活

関西医科大学 附属生命医学研究所 モデル動物部門
村山正承

はじめに

この度、日本獣医生命科学大学 倉岡睦季先生からのご紹介で会員便りを執筆させて頂くことになりました。関西医科大学の村山正承（まさのり）と申します。『テーマはお任せ』とお話を頂いたのですが、さてどうしようかと悩み、改めて実験動物ニュースを読み返しています。どのテーマも興味深いですね。益々何を書こうか悩んでしまいました。。。悩んだ挙句、実験動物を用いた研究活動のきっかけは恩師である岩倉先生との出会いだったので、懐かしみつつ書き出してみます。

自己紹介

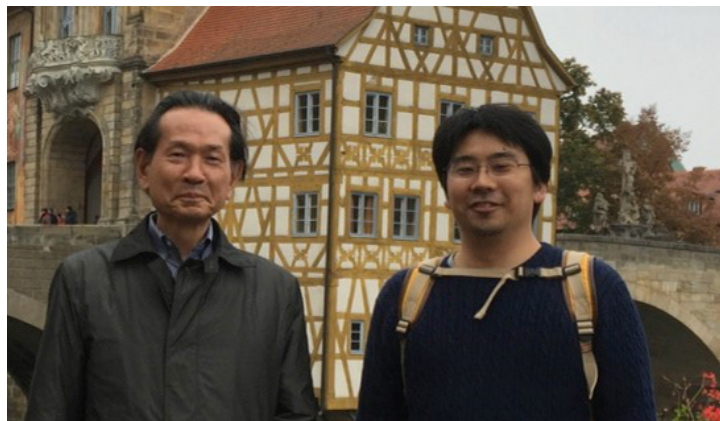
まず簡単に自己紹介です。現在、関西医科大学附属生命医学研究所モデル動物部門で働いています。基本的には一人で仕事をしているのでなかなか思うように仕事が進んでいませんが、学内外の共同研究者の先生方にサポートして頂いてどうにかやっています。好きなことはバドミントンです。中学から始めて大学でもほとんど毎日と言ってよいくらいバドミントンをしていました。大阪に引っ越してからは

新型コロナウイルスの流行もあって全然ラケットを握っていないので寂しいものです。コロナが落ち着いたら関西医大の部活にお邪魔して学生を研究医養成コースに勧誘したいと思っていますがどうなることやら。

さて、真面目に自己紹介をしますが、群馬大学工学部を卒業後に東京大学新領域創成科学研究科情報生命科学専攻に進みました（今はメディカルゲノム専攻と合併してメディカル情報生命専攻と改組したようです）。そこで配属を希望したのが、岩倉洋一郎教授の主宰する研究室でした。

恩師、岩倉教授との出会い

当時、岩倉先生は東京大学医科学研究所のヒト疾患モデル研究センターのセンター長としてご活躍されていました。大学院に進学することで初めて医科学研究に触れたので新鮮で刺激的な毎日だったのを思い出します。東京理科大学へ移られた現在もそうですが、岩倉先生の居室はいつでもドアが開放されていたので気軽に話を出来たのが良い思い出となっています。ミーティングでは学生としてというより、



岩倉先生とドイツ、Bambergにて

一人の研究者として対等に議論をして下さった経験が今の研究活動にも活かされています。生意気な学生だったとは思いますが辛抱強く指導して頂きました。時には大声を張り上げて激しい議論をしましたが、今は私も大人になりましたよ(笑)。

印象深い指導の1つが実験動物に対する姿勢でした。岩倉先生自身が2系統の関節リウマチモデルマウスを見出されたこともあり(Iwakura et al., Science. 1991, Horai et al., J Exp Med. 2000), 毎日マウスを観察することの重要性を指南して頂きました。その指導のおかげで、まだ未発表ながら疾患を自然発症する遺伝子改変マウスを見出すことが出来ました。

また、直属の上司として指導して下さったのが角田茂先生(現 東大農学部准教授)です。指導する側になって痛感していますが、素人の学生に指導するのは大変だったと思います。本当にお世話になりました。角田先生に伝授して頂いた焼肉の焼き方はちゃんと今も実践しています! 冗談はさておき、ご存知の先生方も多いと思いますが、角田先生は博識なので実験で行き詰まると未だに助けを求めてしまいます。背中を追いかけて頑張っていますが、まだまだ追いつけないので精進あるのみです。広い視野で研究をするには常に勉強をして知識を積み重ねることが大事であることを学びました。

もう一人、とても可愛がってくれた先生が西城忍先生(現 千葉大真菌センター准教授)です。愛情がなければ実験しても良いデータは出ないよ!と言われたことを今でも思い出します。たしかにその通りです。その教えを引き継ぎ、私は学生を勧誘するときやオープンキャンパスで受験生や保護者の方々に「自分の研究テーマを誰が一番知ってると思う?」と聞きます。学生は『教授じゃないですか?』と言いますが、「違うよ!手を動かして研究してる自分なんだよ、世界で誰も知らないことを今初めて自分が明らかにしてるんだよ!だから研究は面白いんだよ」と話します。そうすることで興味を持ってくれる学生もいるので研究者冥利に尽きます。

実験動物学への入門

さて前置きが長くなってしまいましたが、岩倉先生の門下生となった私は、角田先生の指導の下で遺伝子改変マウスの作製と解析を始めました。関節リウマチの治療薬として炎症性サイトカインであるIL-6とTNF- α を標的とした抗体製剤が知られています。これらは非常に有効ではありますが、残念ながら

治療が功を奏しない患者さんもいらっしゃいます。岩倉研の2系統の関節リウマチモデルはIL-6とTNF- α に対する依存性が異なることから、これらを比較解析することで関節リウマチを根本から治療する標的を見つけようとしていました。その中で私の研究標的となったものは補体C1qに類似した構造を持つタンパク質、CTRPファミリー分子でした。幸いなことに、遺伝子改変マウスを3系統樹立することに成功し、学位取得は少し遅れてしまいましたが学術論文として報告することが出来ました(Murayama et al., BBRC. 2014, Nat Commun. 2015, Front Immunol. 2021)。今はCRISPR-Cas9システムによる遺伝子改変マウス作製が主流となっていますが、当時はES細胞を使った凝集胚キメラ法で遺伝子欠損マウスを作製しました。このとき初めてキメラマウスを目にして感動した覚えがあります(図1)。「世界で初めて!」の研究に一歩足を踏み込んだ瞬間でした。作製したマウスを用いて関節リウマチ・多発性硬化症・乾癬など様々な疾患モデルを誘導した経験は、今の研究を支える基盤となっています。

5年間東大医科研で過ごした後、東大を定年退職された岩倉先生と共に東京理科大学へ移動し研究を継続しました。理科大では岩倉先生の尽力により新しい実験動物施設が建設され、新たに設置されたヒト疾患モデル研究センターでは発生工学支援に携わり、国内外の研究者と交流することが出来ました。学生の指導も大変でしたが楽しい思い出が残っています。

10年の長い時間を岩倉研で過ごした後は鈴木登先生が主宰する聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室へ移動し、新たな疾患モデルマウスの解析に携わりました。特に認知症モデルマウスを用いた



図1 はじめてのキメラマウス

行動解析は初めての経験でしたが、免疫学研究にも応用できる点が多々ありました。岩倉研・鈴木研での研究成果に関連して実験動物学会で奨励賞を頂けたことに感謝しています。

現在、そして将来

現在所属している関西医科大学では細々と実験を続けていますが、これまでの研究経験を活かしていくつか免疫疾患のモデルマウスを導入し共同研究を進めています。また、共同研究者として岩倉先生には引き続きご指導頂いています。先に所属していた聖マリアンナ医大は教授が代替わりし宮部斉重教授が新たに着任されました。宮部先生とは「世界で初めて！」の疾患モデルマウスの開発を進めているところです。再来年、もう少し遅くなるかもしれませんが、

実験動物学会でお披露目できるように精一杯頑張っていきたいと思います。

終わりに

徒然と思いついたことを書き殴ってしまいました。が、恩師である岩倉先生・角田先生の指導により研究者として自立することが出来ました。この場をお借りして感謝申し上げます。

昨日、京都の五山送り火を初めて鑑賞しました。まだまだコロナ禍ではありますが、一日も早く終息するよう我々研究者も頑張らねば！と身を引き締めました。ですが何より心身ともに健康であることが一番大切です。読者の先生方もくれぐれもご自愛ください。

会員便り

NBRP ラットで得られた貴重な経験

京都大学大学院 医学研究科 附属動物実験施設
守田昂太郎

有用な生物資源を「収集・保存・提供」する我が国の事業、ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)は2002年度から始まり、今日では国内外の研究者にはなくてはならない事業となっています。私は博士号取得後に2018年度からプロジェクトの一つであるNBRP「ラット」に参加させていただきました。ラットリソースを運営する仕事をする傍らで自由に研究もさせていただきましたが、一般的なポストドクと呼ばれる立場ではなかなか経験できない貴重な経験をたくさんさせていただきましたので、本会員便りで書かせていただきます。

NBRP ラットについて

NBRP ラットは京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設を中核的拠点として、2002年から現在まで近交系、自然発症ミュータントの近交系、コンジュニク、リコンビナント近交系、トランスジェニク、ゲノム編集等、様々な系統を国内外から収集し続け、凍結胚・凍結精子・生体で保存を行い、2022年10月現在で785系統のラットが提供可能となっております。全ての系統はNBRPラットのWebサイトで検索して系統情報を簡単に確認することができます(http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/strainsx/Strains_listJp.aspx)。また、系統情報はアメリカのラットゲノムデータベース(RGD)(<https://rgd.mcw.edu/>)にもリンクさせており、より多くの研究者に見ただけようになっています。また、アメリカにもRat Resource & Research Center (RRRC)(<https://www.rrrc.us/>)と呼ばれるラットリソースを収集して提供する機関がありますが、こちらは提供可能数が502系統であり、NBRPラットが世界最大のリソースセンターとなっています。近年では、CRISPR/Cas9の普及によって遺伝子改変が困難だったラットでもノックアウトやノックインができるようになり、ラットの利用価値がさらに高まってきました。実際に最近の寄託の多くはゲノム編集ラットになっています。寄託されたラットの情報はWeb上で公開されることにな

りますが、対象系統を用いた論文が採択されるまでは情報の公開を待つなど、ユーザーにとって利用しやすい対応もしております。また、飼育スペースの関係でご自身のラボや施設で飼育・繁殖・実験が困難な場合、実験群を用意したり、NBRPラットの系統を使う代わりに、こちらの施設でスタッフが飼育や繁殖をしたり、実験室の一部を使用できるレンタルラボも今年度から始めるなど、様々な要望に応えられるようにしております。

NBRP ラットで仕事をするようになった経緯

実は、私はNBRPで仕事を始めるまではラットを触ったこともなく、知識も全くありませんでした。大学院時代はマウスの着床前胚を対象にしたラボに在籍し、受精卵のリプログラミングについて研究していました。体外受精やマイクロインジェクションを主な実験手法として、受精前後に働くタンパク質やDNA・ヒストンのエピジェネティック修飾について調べていました。当時は論文がうまくまとまらず、投稿直前というところまで来ては指導教員と話し合っ書き直すということを何度も繰り返していました。学位取得後は、ポストドクになりたいと思っていましたので、就職活動もしておらず、D3の後半になった頃には精神的にかなり追い込まれた状態でつらかったです。今となっては、データを多面的に見られるようにするトレーニングだったのだと思いますが、生きた心地がしませんでした(笑)。学部生の時は高校の理科の教員を目指して教職の勉強をしていましたので、やはり研究者の道ではなく、教員の道へ方向を戻そうかと思っていた丁度そのタイミングで、京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設の浅野雅秀先生のラボで当時大学院生をしていた友達から、「NBRPラットで研究員を募集するけどどう？」という情報をいただき、浅野先生にコンタクトをとって応募し、採用していただきました。投稿論文は本当にギリギリでしたが何とかアクセプトいただき、博士論文を提出後、公聴会で発表して学位を取ることができました。

研究対象がマウスからラットに変わって感じた苦労

2018年4月から浅野先生のラボに移り、NBRPで広報活動や寄託・提供の事務手続きの一部を行う傍ら、浅野先生のテーマ+自由な研究をしてよいと言われ、新しい研究生生活が始まりました。ラットで研究を始めたときは、テーマを考えるのにとっても苦労しました。まずはラットの扱いに慣れるところからでしたが、ラットはマウスよりも約10倍もの大きさがあり、噛まれたらと思うと、恐怖でなかなか保定できませんでした。また、ラットの場合は体外受精させた受精卵を移植してもほとんど生まれず、非常に難しいということを初めて知りました。私はマウスの精子と卵子を体外受精させる技術を使って生命現象を明らかにする手法を学んできたため、胚発生に関するテーマを考えても、マウスより大きく、生殖工学の技術が遅れているラットをわざわざ扱うよりも、初期胚に関する研究は技術が確立してデータが蓄積されているマウスを使った方がよいという考えがあったので、なかなか進めることができませんでした。研究のバックグラウンドが元々ラットなら、そのまま抵抗がなくラットを使っていたかもしれません。

2018年の当時、NBRPラットで生殖工学部門を担当されていた特定准教授の本多新先生（現自治医科大学教授）が、個体復元・飼育管理等の業務を行いつつ、安定的にラットの体外受精をできるようにする技術を開発されました。この時期は私がテーマ選びについて悩んでいた頃ですが、本多先生のこの研究のお手伝いさせていただきながら、体外受精卵を使って効率よくゲノム編集ラットを作製する技術を開発した論文を共著で発表することができました（Honda et al., *Sci. Rep.*, 2018）。この研究を通して、ラットの生殖工学を学び、エレクトロポレーションによる簡便なゲノム編集も一人でできるようになりました。しかしながら、このノックアウト技術はインデル変異を導入する効率が高過ぎるために、両アリルで欠損すると致死となる遺伝子についてはヘテロ欠損の個体を作製することが困難となります。浅野先生のテーマで、マウスでホモ欠損になると致死となる遺伝子について、ラットでも調べるために、まずはヘテロ欠損の個体を作製しようとしたのですが、何度行ってもすべての個体が致死となり、生まれてきませんでした。それだけ両アリルにインデル変異を入れる効率が高いということになると思います。このときは、受精卵ではなく、翌日まで培養した2細胞期胚の

片側割球の細胞質にだけgRNAとCas9タンパク質の複合体をマイクロインジェクションすることでキメララットを作製し、そのラットをWTと交配させてヘテロ欠損個体を得ることができました。

2020年、本多先生が自治医科大学へ移られることになり、特定助教として個体復元や生殖工学技術の開発業務を引き継ぐことになりました。先ほども書きましたが、ラットでは生殖工学の技術開発が遅れており、マウスのように液体窒素で凍結保存された精子を融解して体外受精することがとても困難と言われています。麻布大学ではラットの生殖工学の技術開発が進められており、卵黄を用いた保存液で凍結した精子を使い、体外受精で産仔を得られるようになってきていますが（Seita et al., *Biol. Reprod.*, 2009）、体外受精で産仔を得るのは難しいということもあり、これまでNBRPラットでは顕微授精で個体復元をしていました。ラットの精子はマウスとは異なり、先端が曲がった形状で、インジェクションの針では細くて複数の精子の頭部を充填することができないので、連続して卵子に精子の頭部を手早くインジェクションしていくことができません。毎回、精子の頭部を1つだけインジェクション針に充填してから卵子に注入し、また精子を1つ充填する作業を1日中繰り返すことになります。とても大変な作業になり、複数の系統の個体復元依頼があると同時に行うのは困難です。一方で、インジェクションの針を太く作製して、精子頭部を複数充填してマウスの方法で顕微授精しようとするとうるの死亡率が高くなります。そのため、やはり凍結精子を用いた安定的な体外受精の技術開発が必要になります。熊本大学もラットの生殖工学の研究を進められ、凍結精子を用いて高効率に体外受精ができる技術を2020年に確立されました（Nakagata et al., *Si. Rep.*, 2020）。私たちはこの方法を少し改変し、これまでにNBRPで凍結してきた精子をそのまま利用して新鮮精子と同程度（80～90%程度）の高い受精率で受精卵を得て、産仔取ることに成功しました。さらに、現在、理化学研究所バイオリソース研究センターとの共同研究で卵黄を用いず、化学的組成が明らかでロット差がほとんどない全く新しい保存液の開発も進めています。このように、ラットの生殖工学技術の発展によって、数年で個体復元の業務効率が大幅に上がり、提供体制もこれまで以上によくなってきました。

ラットを用いた研究の強みを発見

マウスと比べるとラットはまだ扱いが難しいですが、マウスで研究していたバックグラウンドを持っているとラットの強みを生かせる発見もいくつかありました。研究を始めた当時の私は初期胚発生の分子機構はマウスと同じと思っていましたが、調べてみるとラットはどちらかというとヒト、ブタやウサギ等に近い場合もあることが分かってきました。ラットの生殖工学技術の開発が遅れていた分、明らかにされていないことが多いのですが、調べるとマウスでは気がつかなかった現象もラットでは明らかにできる可能性が出てきました。研究を始める前は、ラットは大きなマウスのような生物という印象でしたが、全く異なる生物であることに気づかされました。

また、ラットはマウスよりも学習能力が高く、脳神経科学の分野で行動実験によく用いられている動物です。マウスももちろん行動実験に用いられる実験動物ですが、高度な実験にはやはりラットの方が適しています。そのため、ラットをより普及させるためにもマウスしか扱ったことがない研究者やラボにマウス用の設備しかない方にもラットを利用してもらえないかと考え、一般的に実験に用いられるCrj:WIのラットをバックグラウンドに、ゲノム編集で成長ホルモン受容体 (Ghr) 遺伝子を欠損させた小型ラットを作製しました (図1)。実際に、行動解析を依頼して調べていただくと、マウス用の行動解析装置で実験ができ、マウスと比較すると学習能力が高いことが分かりました。これが通常のラットと比較しても全く変わらない学習能力かどうかは今後解析が必要です。実はNBRPラットには、通称ミニラットと呼ばれるJcl:WistarをバックグラウンドとしたGh1のmRNA量が抑制されるトランスジェニック系統がす

でに寄託されています。WTを用いて繁殖を繰り返すことでトランスジーンのコピー数が減り、成長ホルモンの阻害効果が弱まりますが、Ghr遺伝子を欠損させる方法は様々な系統で簡単に小型ラットを作製できるというメリットがあります。実際に、私は標準系統のラットの中でも小型であるF344/Jclを用いてGhr遺伝子欠損ラットを作製したところ、性成熟後もマウスのICR系統のようなサイズで成長が抑制され、ホモ欠損どうしで交配も可能な小さいラットができました (図2)。まだまだ基礎データが必要ですが、将来的にこうした系統をマウスユーザーにも使っていただけるのではないかと期待しています。

生殖工学研修

NBRPラットでは基盤技術整備プログラムの支援を受けて、体外受精が安定的にできるようになり、この技術を普及させるために2019年～2021年度にラット生殖工学技術研修を行いました。主に、マウスの胚を扱われている方を対象に、ラットの保定やホルモン投与、採卵、体外受精、エレクトロポレーション、胚移植のトレーニングを行う内容となっています。2020年度は新型コロナウイルスが広まり、ほとんど研修を行うことができませんでしたが、2021年度は感染者数が減少を見せ研修を開催することができました。研修を修了された方々からは後日、体外受精で産仔が得られたと連絡をいただき、普及活動も進められていると思います。2022年度からはNBRPラットの第5期が始まり、更なる発展を目指していますが、第4期から始めた生殖工学研修も引き続き無料で行っていく予定です。参加を希望される方はぜひお問い合わせをお願いします (nbrp-rat@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp)。



図1 Crj:WIをバックグラウンド系統にした10週齢 (オス) のGhr遺伝子欠損ラット

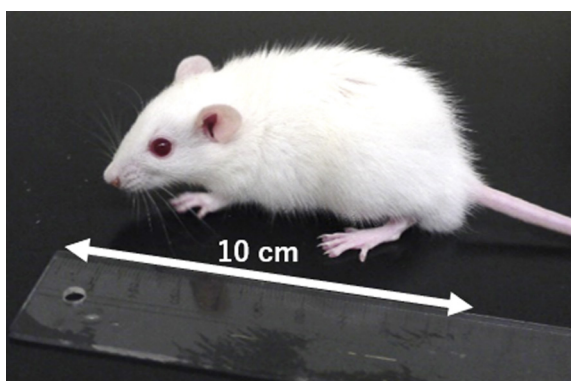


図2 F344/Jclをバックグラウンド系統にした9週齢（オス）のGhr遺伝子欠損ラット 体長は10 cm程度

謝辞

NBRPラットで多くの経験をさせていただいた浅野先生，本多先生や動物実験施設の皆様，基盤技術整備プログラムの研究でお世話になりました理化学研究所バイオリソース研究センターの小倉淳郎先生，持田慶司先生，並びに研究室の皆様に感謝申し上げます。また，本会員便りを執筆するにあたり，実験動物ニュースのご担当者様および私をご紹介いただいた理化学研究所バイオリソース研究センターの綾部信哉先生には，私自身の研究生活を振り返る大変よい機会をいただきまして心から感謝申し上げます。

他学会情報

公益社団法人日本実験動物協会の動き

I. 実験動物技術者資格認定試験

1. 2級 実技試験

開催日：令和4年11月26日（土）

会場：(1) 東京会場 日本獣医生命科学大学
(2) 名古屋会場 imy（アイ・エム・ワイ）会議室
(3) 大阪会場 新大阪丸ビル新館
(4) 熊本会場 TKP 熊本カンファレンスセンター

2. 1級 実技試験

開催日：令和4年11月27日（日）

会場：(1) 東京会場 日本獣医生命科学大学
(2) 京都会場 京都大学医学部（吉田キャンパス）

II. 研修会について

例年行っているウサギ実技研修会及びブタ実技研修会は、今年度の開催を見送らせていただきます。受講を予定していた皆様にはご迷惑をお掛けしますが、何卒ご理解いただきますようお願い申し上げます。

（その他、実験動物技術者資格認定試験及び研修会の詳細については、
日動協ホームページ <https://www.nichidokyo.or.jp/> をご覧ください。）

日本実験動物学会からのお知らせ

令和4年度 維持会員懇談会の開催について

維持会員懇談会は、コロナ禍でオンライン開催が続いておりましたが、今回は3年ぶりに現地開催＋ライブ配信で実施いたします。老化に関わる最新研究と題したテーマにて講演会を企画いたしました。維持会員の皆様に限らず、実験動物や動物実験にかかわる多くの方のご参加お待ちしております。

財務特別委員会一同

令和4年度（公社）日本実験動物学会 維持会員懇談会

テーマ：“老いと死” 老化に関わる最新研究

日時：令和4年11月11日（金）13:00～17:00

会場：川崎生命科学・環境研究センター（LiSE）
（現地開催＋ライブ配信）

参加費：無料

参加申込：JALAS HP 維持会員懇談会より申込書入手（10月27日締切）

I 講演会

1. 理事長挨拶 13:00～13:15

「動物実験の機関管理体制の推進」

公益社団法人日本実験動物学会 三好一郎 理事長

2. 特別講演 13:15～14:15

座長：今井良悦・桑原正貴

「生物はなぜ死ぬのか」

東京大学 定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野 小林武彦 先生

休憩 14:15～14:35

3. 話題提供 14:35～

座長：西田 淳・山田久陽

1) 14:35～15:05

「体内時計の加齢変容」

明治大学農学部 動物生理学研究室 中村孝博 先生

2) 15:05～15:35

「自然老化マウスの長期飼育による環境統御と表現型解析システムの構築について」

国立長寿医療研究センター研究所 研究推進基盤センター 実験動物管理室

小木曾昇 先生

休憩 15:35 ～ 15:55

3) 15:55 ～ 16:25

「老化と腸内細菌」

理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム

中西裕美子 先生

4) 16:25 ～ 16:55

「慢性腎臓病とサルコペニアの現状」

日本赤十字社医療センター 腎臓内科 山田将平 先生

4. 企業紹介 16:55 ～

II 意見交換会 17:30 ～ 19:00

場 所：TREX Kawasaki River Café

参加費：5,000 円（維持会員，非維持会員のいずれも）

定 員：40 名（先着）

第 10 回実験動物科学シンポジウムのお知らせ

(公社) 日本実験動物学会理事長 三好一郎
学術集会委員会委員長 伊川正人

(公社) 日本実験動物学会と鳥取大学染色体工学研究センター及び鳥取バイオサイエンス振興会は、令和 4 年 11 月 18 日(金)、鳥取大学医学部記念講堂(米子市)にて『第 10 回実験動物科学シンポジウム』を開催する運びとなりました。本シンポジウムのテーマは『創薬研究のためのヒト化動物最前線』であり、＜第一部 ヒト化動物作製基盤となるゲノム操作技術＞、＜第二部 異種胚キメラ作製技術＞、＜第三部 ヒト化動物＞の 3 部構成にて、11 名の演者の先生方にご講演頂く内容の濃い企画となっております。2 年越しの対面開催を予定しておりますので、是非、皆様には現地に足をお運び頂けましたら幸いです。

タイトル：「創薬研究のためのヒト化動物最前線」

日 時：令和 4 年 11 月 18 日(金) 12:00 受付開始, 13:00 開始

会 場：鳥取大学医学部記念講堂

(現地開催の予定、感染状況によりオンラインに変更の可能性もあり)

アクセス <https://www.med.tottori-u.ac.jp/introduction/access.html>

キャンパスマップ <https://www.tottori-u.ac.jp/1798.htm>

参 加 費：無料

事前登録：https://docs.google.com/forms/d/1snieleGzGttrHfBu7_aXP-8xpDX8v-pZFLZjAV40x10/edit?ts=62d0ba9c

事前登録締切 2022 年 10 月 28 日(金)

主 催：日本実験動物学会

共 済：鳥取大学大学院講義、鳥取大学染色体工学研究センター、
鳥取バイオサイエンス振興会

プログラム

- 13:00 ～ 13:10 開会挨拶：鳥取大学 医学部長 中村廣繁
鳥取大学 染色体工学研究センター長 久郷裕之
日本実験動物学会理事長 三好一郎
- 13:10 ～ 13:20 ヒト化動物オーバービュー：鳥取大学 香月康宏

第一部 ヒト化動物作製基盤となるゲノム操作技術 13:20 ～ 15:00

座長：鳥取大学 大林徹也

- 13:20 ～ 13:45 ゲノム編集マウスと精子研究への応用
(大阪大学 伊川正人)
- 13:45 ～ 14:10 ラットにおける遺伝子改変技術とヒト化動物の現状と展望
(東京大学 真下知士)
- 14:10 ～ 14:35 ゲノム編集による器官形成不全ブタの作出
(明治大学 渡邊将人)
- 14:35 ～ 15:00 マウス/ヒト人工染色体によるヒト化動物作製と創薬研究への応用
(鳥取大学 香月康宏)

第二部 異種胚キメラ作製技術 15:10 ～ 16:25

座長：大阪大学 伊川正人

- 15:10 ～ 15:35 逆胚盤胞補完法による臓器欠損モデルへのアプローチと
異種間キメラを用いた肺の作製
(奈良先端大学 磯谷綾子)
- 15:35 ～ 16:00 ラットにおける生殖細胞作製
—胚発生過程の利用とその試験管内再構築—
(東京大学医科学研究所 小林俊寛)
- 16:00 ～ 16:25 動物発生環境を利用した臓器創出における課題
(東京薬科大学 山口智之)

第三部 ヒト化動物 16:35 ～ 18:15

座長：実験動物中央研究所 末水洋志

鳥取大学 久郷裕之

- 16:35 ～ 17:00 ヒト化動物を用いた薬物代謝・動態研究への応用
(明治薬科大学 小林カオル)
- 17:00 ～ 17:25 完全ヒト抗体産生動物の解析と抗体医薬品開発への応用
(鳥取大学 里深博幸)
- 17:25 ～ 17:50 ヒト化肝臓マウスによる薬物代謝研究への応用
(実験動物中央研究所 末水洋志)
- 17:50 ～ 18:15 ヒト化マウス技術を用いた抗腫瘍免疫反応の誘導
(実験動物中央研究所 高橋武司)
- 18:15 ～ 18:20 閉会挨拶：日本実験動物学会 学術集会委員会委員長 伊川正人

第 70 回日本実験動物学会総会の開催

大会長：杉山文博（筑波大学生命科学動物資源センター）

テーマ：語ろう実験動物～より広く・より深く～

日 時：令和 5 年 5 月 24 日（水）～ 26 日（金）

会 場：つくば国際会議場（〒 305-0032 茨城県つくば市竹園 2-20-3）

参加費：無料

開催案内は大会 URL（<https://cfmeeting.com/jalas70/>）をご覧ください。

Experimental Animals

— 和 文 要 約 —

Vol. 71, No. 4 October 2022

原著

Suppression of lysosomal-associated protein transmembrane 5 ameliorates cardiac function and inflammatory response by inhibiting the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway after myocardial infarction in mice..... 415–425

Zhanchun SONG¹⁾, Xiaozeng WANG²⁾, Lianqi HE¹⁾, Liang CHEN³⁾, Zhichao REN¹⁾ and Siyu SONG¹⁾

¹⁾Department of Cardiology, Fushun Central Hospital, No. 5, Middle Section of Xincheng Road, Shuncheng District, Fushun, Liaoning, 113006, P.R. China, ²⁾Department of Cardiology, The General Hospital of Northern Theater Command, No. 17, Middle Section of Hunnan Road, Hunnan District, Shenyang, Liaoning, 110000, P.R. China, ³⁾Department of General Surgery, Fushun Central Hospital, No. 5, Middle Section of Xincheng Road, Shuncheng District, Fushun, Liaoning, 113006, P.R. China

Myocardial infarction (MI) as the remarkable presentation of coronary artery disease is still a reason for morbidity and mortality in worldwide. Lysosomal-associated protein transmembrane 5 (LAPTM5) is a lysosomal-related protein found in hematopoietic tissues and has been confirmed as a positive regulator of pro-inflammatory pathways in macrophages. However, the role of LAPTM5 in MI remains unknown. In this study, we found that both mRNA and protein expression levels of LAPTM5 were significantly elevated in MI mice. Suppression of LAPTM5 in myocardial tissues decreased cardiac fibrosis and improved cardiac function after MI. At the molecular level, downregulated LAPTM5 dramatically suppressed the macrophage activation and inflammatory response via inhibiting the activation of the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway. Collectively, suppression of LAPTM5 in myocardial tissues inhibits the pro-inflammatory response and the cardiac dysfunction caused by MI. This study indicated that LAPTM5 as a pro-inflammatory factor plays a crucial role in MI disease.

カニクイザルに適した卵胞発育刺激法の検討..... 426–432

下澤律浩¹⁾・岩田 岳²⁾・保富康宏^{1,3)}

¹⁾医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医科学研究センター,

²⁾東京医療センター・臨床研究センター(感覚器センター)分子細胞生物学研究部,

³⁾三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座免疫制御分野

本研究はカニクイザルにおいて、より適した卵胞発育刺激法を開発するために行った。カニクイザルは投与前の一年間の月経回数(7回以下あるいは8回以上)およびGnRHアゴニスト(GnRH-a)あるいはGnRHアンタゴニスト(GnRH-ant)の投与によって4つの群(7AG, 8AG, 7ANおよび8AN)に分けられた。両投与方法ともに卵の成長および成熟はFSHおよびhCGの投与によって誘導された。7AG, 8AG, 7ANおよび8AN群から採取されたM II期卵およびM I期卵はそれぞれ12.1および10.4個, 12.0および13.8個, 9.1および8.3個, そして15.5および8.8個であった($P>0.05$)。7ANおよび8AN群における受精率(85.3%および74.7%)は7AGお

よび8AG群のそれら(59.1%および47.3%)よりも有意差はなかったけれども高い傾向にあった($P>0.05$)。カニクイザル1頭から得られた受精卵数は7AN群における19.9個が最多であった。さらに、投与開始時と卵の回収時の体重減少を調べた時、7ANおよび8AN群は7AGおよび8AG群の減少よりも有意に小さく、GnRH-antを用いた卵胞発育刺激法はカニクイザルの負担を軽減することを示唆した。以上から、カニクイザルにGnRH-antを使用した卵胞発育刺激方法は、GnRH-aを使用した場合よりもいくつかの利点を有する。

新規ENU誘発性 *Cpox* 変異はマウスの小球性低色素性貧血を引き起こす433–441

宮坂勇輝¹⁾・奥田健斗¹⁾・三浦郁生²⁾・茂木浩未³⁾・若菜茂晴^{2,4)}・大野民生¹⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育研究支援センター・実験動物部門,

²⁾理化学研究所バイオリソースセンターマウス表現型解析開発チーム,

³⁾理化学研究所バイオリソースセンター疾患モデル評価研究開発チーム,

⁴⁾公益財団法人神戸医療産業都市推進機構動物実験飼育施設

理研ENUミュータジェネシスによって作出されたマウスDBA.B6-*Mha*コンジュニック系統は血中フェリチンの上昇を伴う優性の小球性低色素性貧血を発症する。本研究ではDBA.B6-*Mha*系統の小球性低色素性貧血の原因遺伝子を特定する為、コンジュニック化の過程で得られた戻し交配個体を用いた連鎖解析を実施した。その結果、原因遺伝子の存在領域を第16番染色体の約1.95Mb内に限局した。当該領域にはヘム合成系酵素であるコプロボルフィリノーゲンオキシダーゼ(*Cpox*)遺伝子が存在していた。そこで、*Cpox*遺伝子の変異スクリーニングを実施した結果、第4イントロンのアクセプターサイトにDBA.B6-*Mha*系統特異的な塩基置換(A>G)が検出された。更に、DBA.B6-*Mha*系統の*Cpox*遺伝子の発現をRT-PCRにより調査した結果、異常なスプライシング産物が検出された。マウスでは既に小球性低色素性貧血を発症する*Cpox*変異体が報告されている。以上より、DBA.B6-*Mha*系統の小球性低色素性貧血は*Cpox*遺伝子のスプライシング変異によるヘムの合成異常に起因する事が示唆された。DBA.B6-*Mha*系統は*Cpox*遺伝子の突然変異に起因する小球性低色素性貧血の分子機構を解明する為のモデルになる可能性がある。なお、赤血球異常症は宿主にマラリア抵抗性効果を付与する事が報告されているが、DBA.B6-*Mha*系統のマラリア感受性に有意な変化は認められなかった。

The establishment and application of CD3E humanized mice in immunotherapy442–450

Rufeng ZHANG¹⁾, Jing ZHANG²⁾, Xiaofei ZHOU²⁾, Ang ZHAO²⁾ and Changyuan YU¹⁾

¹⁾College of life science and technology, Beijing University of Chemical Technology, 15 Beisanhuan East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, P.R. China

²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., 12 Baoshen South Street, Daxing District, 102609, Beijing, P.R. China

In the field of cancer immunotherapy, monoclonal antibody drugs, bispecific antibodies, and antibody-conjugated drugs have become the focus of current research, and gene-edited animal models play an essential role in the entire drug development process. In this study, CD3E humanized mice were established by replacing the second to the seventh exon of the *Cd3e* mouse gene with the same exon of the human gene. The expression of human CD3E in CD3E humanized mice was detected by RT-PCR as well as flow cytometry, also a tumor model was established based on CD3E humanized mice, and the pharmacodynamic effects of CD3E monoclonal antibodies were evaluated. The results showed that CD3E humanized mice expressed only human CD3E, and the proportion of each lymphocyte in the thymus and spleen was not significantly changed compared with wild-type mice. CD3E monoclonal antibody could promote tumor growth after treatment, which may be related to the activation-induced cell death effect caused by this CD3E antibody. In contrast, Bispecific antibody blinatumomab inhibited tumor growth significantly. Thus, the CD3E humanized mice provided an adequate animal model for evaluating the efficacy and safety of CD3E antibody drugs.

マウス外生殖器雄性化におけるテストステロンの機能的補償作用の可能性.....451-459

上田祐子^{1,2)}・鈴木堅太郎^{2,3)}・梶本みずき^{2,4)}・藤本幸太²⁾・Mala Mahendroo⁵⁾・
依馬正次⁶⁾・山田 源²⁾・原 勲¹⁾

¹⁾和歌山県立医科大学泌尿器科学講座, ²⁾和歌山県立医科大学先端医療研究所遺伝子制御学研究部,

³⁾山梨大学生命環境学部生命工学科, ⁴⁾株式会社新日本科学薬物代謝分析センター,

⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Green Center for Reproductive Biological Sciences, University of Texas Southwestern Medical Center, ⁶⁾滋賀医科大学動物生命科学研究センター

雄の外生殖器原基は、5 α ジヒドロテストステロン (DHT) に依存して陰茎勃起組織などの男性特有の構造物に発達する。陰茎海綿体 (CC) は成人の勃起機能に必須であることはよく知られているが、その発生過程における DHT の役割は不明であった。本研究は、CC の主要な構成成分である血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、コラーゲンのマーカーである FLK1, ACTA2, COL1A1 の発現を解析し、胎生期からそれらの発現に性差が出現することを明らかにした。SRD5A2 遺伝子にコードされる 5- α 還元酵素 II 型は、雄の外生殖器局所でテストステロン (T) を DHT に変換することにより、外生殖器を雄型に誘導する重要な酵素である。我々は、マウス CC 形成過程における SRD5A2 の発現解析を行ない、SRD5A2 が CC の血管平滑筋細胞に発現していることを見出した。CC 形成における SRD5A2 の役割を明らかにするため、雄 *Srd5a2* KO マウスの外生殖器を解析したところ、雄 *Srd5a2* KO マウスの CC には明らかな異常はみられなかった。液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) による組織中 T および DHT 濃度の測定結果から、雄 *Srd5a2* KO マウス外生殖器の正常な形成は、組織中 T 濃度の増加によるものであると推察された。本研究は、外生殖器形成における T の機能的補償作用を初めて示唆するものである。

Effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative and inflammatory bladder injury in rats.....460-467

Nergis AKBAŞ¹⁾, Bahadır SULEYMAN²⁾, Renad MAMMADOV²⁾,
Gülce Naz YAZICI³⁾, Seval BULUT²⁾ and Halis SÜLEYMAN²⁾

¹⁾Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, 24030, #Erzincan, Turkey, ²⁾Department of Pharmacology, School of Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, 24030, #Erzincan, Turkey, ³⁾Department of Histology and Embryology, School of Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, 24030, #Erzincan, Turkey

The role of oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of cyclophosphamide-related side effects has been demonstrated in previous studies. This study aimed to investigate the effect of taxifolin, due to its antioxidant and anti-inflammatory properties, on cyclophosphamide-induced oxidative and inflammatory bladder injury in albino Wistar rats. The taxifolin+cyclophosphamide (TCYC) group was given 50 mg/kg of taxifolin orally by gavage. Normal saline was used as a solvent for the cyclophosphamide (CYC) group and the healthy control (HC) group. One hour after taxifolin administration, 75 mg/kg of cyclophosphamide was intraperitoneally injected in the TCYC and CYC groups. This procedure was repeated once a day for 30 days. At the end of this period, biochemical markers were studied in the excised bladder tissues and histopathological evaluations were conducted. In the histopathological evaluation of the CYC group, severe epithelial irregularity, dilatation, congestion, and polymorphonuclear leukocyte accumulation in the vascular structures were observed. Additionally, the malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6) levels, the total oxidant status (TOS), and the oxidative stress index (OSI) values were significantly higher, and the total glutathione (tGSH) levels and total antioxidant status (TAS) were significantly lower in the CYC group in comparison to the HC group ($P<0.001$). Taxifolin reduced the cyclophosphamide-induced increases in the MDA, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 levels and the TOS and OSI values; it decreased the tGSH and TAS levels and reduced histopathological damage ($P<0.001$). Taxifolin may be useful in the treatment of cyclophosphamide-induced bladder damage.

Influence of high-fat diet on host animal health via bile acid metabolism and benefits of oral-fed *Streptococcus thermophilus* MN-ZLW-002 468–480

Yating LUO¹⁾, Ruyue CHENG¹⁾, Huijing LIANG¹⁾, Zhonghua MIAO¹⁾, Jiani WANG¹⁾, Qingqing ZHOU¹⁾, Jianguo CHEN²⁾, Fang HE¹⁾ and Xi SHEN¹⁾

¹⁾Department of Nutrition and Food Hygiene, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, No.16, 3rd Section, South Renmin Road, 610041, Chengdu, Sichuan, China, ²⁾R&D Center, Inner Mongolia Meng Niu Dairy Industry (Group) Co.,Ltd, 011500, Hohhot, Inner Mongolia, China

In this study, C57BL/6J male mice were fed normal chow (NC; control) or a high-fat diet (HFD) for 12 weeks, and HFD mice were supplemented with oral administration of *Streptococcus thermophilus* MN-ZLW-002 (HFD + MN002; n=20/group. Body weight, visceral fat, blood glucose, blood lipids and liver lipid deposition increased in the HFD group, and the composition of gut microbiota, cecum short-chain fatty acids and fecal bile acids (BAs) also changed. Oral-fed MN-002 increased the relative abundances of *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* and *Streptococcaceae* and improved blood glucose, liver cholesterol deposition, and serum IL-10, CCL-3 and the fecal BAs composition. In conclusion, the high-fat diet changed the composition of bile acids by shaping the gut microbiota into an obese type, leading to metabolic disturbances. *Streptococcus thermophilus* MN-ZLW-002 regulated gut microbiota by adjusting the composition of bile acids and improved the perturbation caused by high-fat diets. However, the effect of MN002 observed in animal experiments needs to be verified by long-term clinical trials.

Abietic acid attenuates sepsis-induced lung injury by inhibiting nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) pathway to inhibit M1 macrophage polarization..... 481–490

Honglong FANG¹⁾, Juan CHEN²⁾, Jian LUO¹⁾, Jianhua HU¹⁾, Danqiong WANG¹⁾, Liang LV¹⁾ and Weiwen ZHANG¹⁾

¹⁾Department of Critical Care Medicine, The Quzhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Quzhou People's Hospital, Quzhou Zhejiang, 324000, P.R. China, ²⁾Department of Laboratory Medicine, The Quzhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Quzhou People's Hospital, Quzhou Zhejiang, 324000, P.R. China

Lung injury is one of the leading causes of death in sepsis. Abietic acid (AA) has demonstrated anti-inflammatory and bacteriostatic properties. Herein, we established a mouse model of sepsis by cecal ligation and puncture, and intraperitoneally injected AA to treat. Lung injury was assessed by H&E staining and the inflammation in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were assessed by counting the number of inflammatory cells and detecting the content of inflammatory factors. Meanwhile, we also designed to study the effect of AA on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response and macrophage marker gene expression in RAW264.7 cells *in vitro*. In this study, we found that AA inhibited LPS-induced secretion of inflammatory mediators (IL-1β, TNF-α, IL-6 and MIP-2), and decreased the expression of M1 macrophage markers (*CD16* and *iNOS*) and p-p65 protein, while increased the expression of M2 macrophage markers (*CD206* and *Arg-1*) in RAW264.7 cells *in vitro*. *In vivo*, the therapy of AA not only rescued septic animals, but also attenuated lung injury in sepsis mice. Moreover, AA decreased the number of total cells, neutrophils and macrophages, the concentration of total protein, and the levels of inflammatory mediators in BALF of sepsis mice. Further, we found that AA inhibited M1 macrophage polarization and blocked nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) pathway in BALF of sepsis mice. In conclusion, Abietic acid attenuates sepsis-induced lung injury, and its mechanism may be related to reducing inflammation by inhibiting NF-κB signaling to inhibit M1 macrophage polarization.

Effect of tocilizumab on ischemia-reperfusion-induced oxido-inflammatory renal damage and dysfunction in rats 491–499

Kezban Tuna Ozkaloglu ERDEM¹⁾, Zehra BEDİR²⁾, Ufuk KUYRUKLUYILDIZ³⁾, Hakan Gokalp TAS⁴⁾, Zeynep SULEYMAN⁵⁾, Seval BULUT⁵⁾, Ali Sefa MENDİL⁶⁾, Cengiz SARIGUL⁷⁾, Edhem UNVER⁸⁾ and Halis SULEYMAN⁵⁾

¹⁾Department of Anesthesiology and Reanimation, Antalya Provincial Health Directorate, Antalya Training and Research Hospital, Kazım Karabekir Cd., 07100 Muratpasa/Antalya- Turkey, ²⁾Department of Anesthesiology and Reanimation, Erzurum Provincial Health Directorate, Erzurum Regional Education and Research Hospital, Atatürk District Çat Road Street Number: 36 25240 Yakutiye/Erzurum-Turkey, ³⁾Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, Associate Professor, Başbağlar Mahallesi 1429. Street No:2/1 24100 Erzincan-Turkey, ⁴⁾Department of Anesthesiology and Reanimation, Siran State Hospital, Karaca Mahallesi Hoca Ahmet Yesevi Street 29100 Şiran/Gumushane-Turkey, ⁵⁾Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, Başbağlar Mahallesi 1429. Street No:2/1 24100 Erzincan-Turkey, ⁶⁾Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Yenidoğan Mahallesi Turhan Baytop Sokak No:1 38280 Talas/Kayseri-Turkey, ⁷⁾Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, Başbağlar Mahallesi 1429. Street No:2/1 24100 Erzincan-Turkey, ⁸⁾Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, Başbağlar Mahallesi 1429. Street No:2/1 24100 Erzincan-Turkey

Ischemia-reperfusion-induced (I/R) renal damage is a pathogenic process that starts with ischemia, then progresses through oxidative stress and inflammation. Tocilizumab (TCZ), a recombinant human monoclonal antibody produced against the IL-6 receptor, will be tested against renal I/R injury. TCZ is known to lower the levels of proinflammatory cytokines and oxidant mediators while raising the amounts of antioxidant molecules. Our purpose is to evaluate the biochemical and histological effects of TCZ against I/R-induced oxido-inflammatory kidney damage and dysfunction in rats. Animals were divided into 3 groups as renal I/R (RIR), I/R+ TCZ (IRT), and healthy group (HG). TCZ was administered at a dose of 8 mg/kg to the IRT group (n=6) of the animals, and distilled water as a solvent was administered intraperitoneally (ip) to the RIR (n=6) and HG (n=6) groups. Then, two hours of ischemia and six hours of reperfusion were applied to the left kidneys of IRT and RIR animals. TCZ significantly inhibited the increase in the levels of malondialdehyde (MDA), nuclear kappa B (NF-κB), tumour necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin 1-β (IL-1β), IL-6, creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) and decrease in total glutathione (tGSH) with I/R in renal tissue. TCZ also attenuated severe histopathological damage due to I/R in renal tissue. TCZ protected renal tissue from I/R-induced oxidative and inflammatory damage. These results indicate that TCZ may be useful in the treatment of renal I/R injury.

Establishment and application of a lethal model of an HRSV-long variant strain in BALB/c mice 500–509

Hai LI¹⁾, Hu REN¹⁾, Lei CAO¹⁾, Jinyuan GUO¹⁾, Jingjing SONG¹⁾, Yan ZHANG^{1,2)} and Wenbo XU^{1, 2)}

¹⁾NHC Key Laboratory of Medical Virology and Viral Diseases, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 155 Changbai Road, Changping District, Beijing, P.R. China, ²⁾Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, 44 Xiaohongshan Zhong District, Wuchang District, Wuhan City, Hubei Province, P.R. China

Human respiratory syncytial virus (HRSV) is a major cause of lower respiratory tract infection in infants. The lack of ideal animal models is one of the major obstacles in evaluating the efficacy of HRSV vaccines. In this study, HRSV-50 was obtained from Hep-2 cells at the 50th passage of the original Long strain (ATCC VR-26). BALB/c mice (6 weeks) were challenged with different titers of HRSV-50. Shockingly, all mice died after 4 days of challenge (6×10^6 PFU/mouse). Whole-genome

sequencing revealed 7 amino acid mutations compared with the original Long strain. To verify whether the lethal model can be used to effectively evaluate the efficacy of HRSV candidate vaccines, we studied the protective effect of FRBD protein (Pre-F of HRSV and S receptor binding domain of SARS-CoV-2) with Adju-phos or MA103 adjuvant. All mice in the PBS group died after the HRSV-50 challenge, whereas Adju-phos provided partial protection. These results suggest that we have successfully established a lethal model of HRSV in BALB/c mice.

早期発症し持続的高血糖を示す新たな2型糖尿病モデルマウス510-518

大野民生¹⁾・宮坂勇輝¹⁾・吉田勘太¹⁾・小林美里²⁾・堀尾文彦³⁾・横井伯英⁴⁾・
水野正司⁵⁾・池上博司⁶⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科実験動物部門, ²⁾名古屋学芸大学管理栄養学部,

³⁾名古屋女子大学家政学部, ⁴⁾京都大学大学院農学研究科動物遺伝育種学分野,

⁵⁾名古屋大学大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座・腎臓内科,

⁶⁾近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科

様々な2型糖尿病モデルマウスが樹立されているが、持続的な高血糖を示すモデルは少ない。我々は加齢に伴い耐糖能異常を示すマウスNSY系統に過食肥満を起こす自然発症突然変異遺伝子 *agouti yellow* (*A^y*) を導入したコンジェニック系統 (NSY.B6-*Tyr⁺,A^y*) を樹立した。この系統は過食肥満を示す黄色 (*A^y/a*) 雄個体と正常黒色 (*a/a*) 雌個体の交配による分離型近交系として維持されている。黄色雄個体は生後10週齢から24週齢まで全ての個体が顕著な肥満と高血糖 (平均血糖値は400 mg/dl以上) を示した。黄色雄個体は耐糖能異常, インスリン抵抗性を示し, 典型的な2型糖尿病モデルとして有用であるだけでなく, 高脂血症や脂肪肝に加え腎糸球体に合併症が認められた。黄色雌個体も顕著な肥満を示したが, 糖尿病の発症率や各種病態の程度は雄と比較して軽度であった。一方, 黒色個体は雌雄とも一切高血糖を示さなかった。NSY.B6-*Tyr⁺,A^y* 系統は良好な繁殖性に加え雄同士の群飼も可能であることから, 早期発症し持続的高血糖を示す新たな2型糖尿病モデルとして有用な研究材料になると考えられた。

Angiotensin 1-7 and its analogue decrease blood pressure but aggravate renal damage in preeclamptic mice519-528

Yuan LIU¹⁾, Ruonan ZHAI¹⁾, Jiahao TONG¹⁾, Ying YU¹⁾, Lin YANG¹⁾,
Yong GU^{1,2)} and Jianying NIU¹⁾

¹⁾Department of Nephrology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, 801 Heqing Road, Shanghai 200240, P.R. China, ²⁾Department of Nephrology, Huashan Hospital, Fudan University, 12 Wulumuqi Zhong Road, Shanghai 200040, P.R. China

Preeclampsia (PE) is a multisystem disease that affects the health of both the pregnant women and the fetus during pregnancy. Agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) play a significant role in the pathogenesis of PE. This study aimed to determine the effects of Angiotensin 1-7 (Ang 1-7) and its analogue AVE0991 on AT1-AA-induced PE model. Pregnant mice were divided into five groups: the normal pregnant group, AT1-AA-induced preeclampsia group, and AT1-AA-induced preeclampsia group treated with Losartan, Ang 1-7, and AVE0991, respectively. AT1-AA-induced PE model was established on gestational day 13 by tail intravenous injection of purified AT1-AA polyclonal antibody from serum of guinea pigs. Blood urea nitrogen (BUN), urine albumin and urinary creatinine were measured on day 18 of pregnancy. The systolic blood pressure (SBP) was measured from gestational day 13 to day 18. Renal structure changes were observed via light and electron microscopy. Compared with the normal pregnant group (NP group), AT1-AA-induced preeclampsia group (PE group) exhibited elevated blood pressure and proteinuria, consistent with the characteristics of PE. Ang 1-7 or AVE0991 treatment decreased blood pressure without showing renoprotective effects. The findings indicated that Ang 1-7 and its analogue reduced blood pressure but aggravated renal damage in AT1-AA-induced PE mice.

維持会員（五十音順）（97社）

（令和4年10月18日現在）

会 員 名	〒	住 所
（株）IHI物流産業システム	135-0061	東京都江東区豊洲3-1-1
（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
インビボサイエンス（株）	210-0821	神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-12
エーザイ（株）	300-2635	茨城県つくば市東光台5-1-3
（株）LSIM安全科学研究所	101-0047	東京都千代田区内神田1-13-4
（株）大塚製薬工場	772-8601	徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
小野薬品工業（株）	618-8585	大阪府三島郡島本町桜井3-1-1
小原医科産業（株）	165-0022	東京都中野区江古田4-28-16
オリエンタル酵母工業（株）	174-8505	東京都板橋区小豆沢3-6-10
花王（株）	321-3497	栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606
科研製薬（株）	426-8646	静岡県藤枝市源助301
鹿島建設（株）	107-8348	東京都港区赤坂6-5-11
北山ラベス（株）	396-0025	長野県伊那市荒井3052-1
キッセイ薬品工業（株）	399-8304	長野県安曇野市穂高柏原4365-1
九動（株）	841-0075	佐賀県鳥栖市立石町惣楽883-1
共立製薬（株）	300-1252	茨城県つくば市高見原2-9-22
協和キリン（株）富士リサーチパーク	411-0943	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
（有）葛生運送	287-0224	千葉県成田市新田280-1
クミアイ化学工業（株）	439-0031	静岡県菊川市加茂3360
（株）クレハ	974-8686	福島県いわき市錦町落合16
グローバル・リンクス・テクノロジー（株）	433-8116	静岡県浜松市中区西丘町943-1
（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
サイヤジェン（株）	170-0002	東京都豊島区巣鴨1-20-10 宝生第一ビル4階
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
サンワテクノス（株）	104-0031	東京都中央区京橋3-1-1 東京スクエアガーデン18F
（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

会 員 名	〒	住 所
ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン(株)	222-0033	神奈川県横浜市港北区新横浜3-17-6
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
(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
(株) シーエーシー	103-0015	東京都中央区日本橋箱崎町24番1号
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
ゾエティス・ジャパン(株)	151-0053	東京都渋谷区代々木3-22-7 新宿文化クイントビル14階
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
ダイダニ(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
Transnetyx	8110 Cordova Rd, Suite 119, Cordova TN, 38016 USA	
(株) 夏目製作所	113-8551	東京都文京区湯島2-18-6
(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
日本農産工業(株)	220-8146	神奈川県横浜市西区みなとみらい2-2-1 ランドマークタワー46F
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
バイオサイトジェン	101-111	中国北京市大興区宝参南街12豪院
(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
パニーグループ 日本事務所	370-0074	群馬県高崎市下小島町290-1
ハムリー(株)	306-0101	茨城県古河市尾崎2638-2
(一財) 阪大微生物病研究会	565-0871	大阪府吹田市山田丘3-1 大阪大学内
フィード・ワン(株)	221-0835	神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町2-23-2

会 員 名	〒	住 所
(株) ボゾリサーチセンター	412-0039	静岡県御殿場市竈1284
三浦工業(株)	108-0074	東京都港区高輪2-15-35 三浦高輪ビル2F
Meiji Seika ファルマ(株) 横浜研究所	222-8567	神奈川県横浜市港北区師岡町760
持田製薬(株)	412-8524	静岡県御殿場市神場字上ノ原722
(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 アイパック

〒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 ●

少し前までは大変な暑さでしたが、急に秋を感じるようになりました。特に寒暖差が激しい日々が続き、私を含め体調を崩された方もいらっしゃるのではないかと思います。コロナウイルス感染症は、感染者数が一時期よりも低下を示し、やや落ち着いてきたように思えますが、引き続き各個人が十分な感染防御に努めないといけません。その一方で、国内の観光等での移動が活発となり、さらに外国人観光客の入国制限が緩和され、また円安が追い打ちとなり、多くの方が日本を訪問されるようになります。観光産業にとっては喜ばしいことかもしれませんが、サル痘などの次の感染症の脅威に対しても備える必要があるように感じております。私たち日本実験動物学会も感染対策を十分に考慮し、11月には実験動物科学シンポジウムや維持会員懇談会の開催が予定されております。現在のところ、現地での対面開催ができるのではないかと期待しております。本ニュースでもこの2つの集会の開催のお知らせを掲載しておりますので、多くの方々のご参加をお願いいたします。さて本号では、実験動物学会の総会の話から総説として、「実験動物学・動物実験技術教育用eラーニングシステムの立ち上げならびに販売教材(e-SEAs)の紹介」(株式会社ケー・エー・シー・天野先生)、「日動協の実験動物技術に関する教材」(日本実験動物協会・畔上先生)、「動物園におけるハズバンダリートレーニング」(元京都市動物園・高木先生)を寄稿いただきました。3名の先生方にはこの場をお借りして御礼申し上げます。また、NBRP Mouse & Rat Newsより、本学会会員に有用な情報となると考えまして、「GADアイソフォーム解析ツール(NBRP Mouse & Rat News vol. 1 2022年9月より)」(理化学研究所・水野先生、京都大学・桃嶋先生)を寄稿いただきました。「実験動物感染症の現状」のシリーズでは、「センダイウイルスの最新知見」(広島大学・入江先生)、「維持会員便り」では、「～ライフサイエンスに貢献する。それが私たちの仕事です。～」(三協ラボサービス株式会社・小玉先生)、「会員便り」には2名の先生(京都大学・守田先生、関西医科大学・村山先生)に寄稿いただきました。引き続き、総説等読み物を充実させてゆきたいと考えておりますので、皆様のご協力をお願い申し上げます。

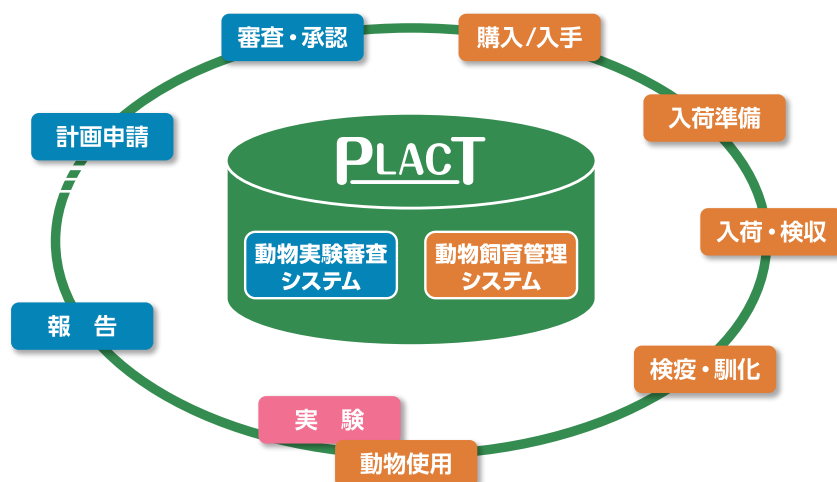
【広報・情報公開検討委員会】

広告掲載一覧

株式会社 シーエーシー	実験動物管理システム
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
九動株式会社	実験動物等企業広告
わかもと製薬株式会社	感染症診断キット
株式会社 ケー・エー・シー	実験動物総合受託事業
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	動物実験用麻酔装置
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
株式会社 ジェー・エー・シー	実験動物等企業広告
ハムリー株式会社	実験動物総合受託事業

動物管理システム PLACT

動物実験・遺伝子組換え実験の計画申請から飼育管理まで
動物実験業務の一連の流れをサポート



実験審査

審査の支援機能、各種確認作業の自動化により、審査業務の作業負荷を軽減

- ✓ 委員会向け：付箋機能、変更点表示
- ✓ 事務局向け：教育受講・申請必須項目などのチェック自動化、停滞した審議のリマインド、審査状況の把握
- ✓ 申請者向け：過去申請のコピー、関連実験紐づけ



飼育管理

獣医担当・飼育担当の連携強化、飼育室・飼育動物の情報を一元管理、飼育管理業務をトータルサポート

- ✓ 獣医学的ケア支援：異常所見の共有迅速化、処置記録の管理
- ✓ 飼育管理業務支援：匹数管理、飼育室予約
- ✓ 個体情報の管理：体重、飼育履歴などを個体毎に管理
- ✓ 転記作業の削減：タブレットで飼育室内から観察記録登録

動物管理システム「PLACT」に関するお問い合わせは、下記までご連絡ください

CAC 株式会社 **シーエーシー**

PLACT担当

〒103-0015 東京都中央区日本橋箱崎町24-1

E-mail

pharma@cac.co.jp

URL

https://service.cac.co.jp/pharma/drug_discovery/plact





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

新しい発見を変わらない品質で

マウス・ラット・マーマセツ

●クローズドコロニー

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

●近交系

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

●ハイブリッド系

- マウス** B6C3F1/Jcl, B6D2F1/Jcl,
 MCH(ICR)/Jcl (Multi Cross Hybrid)

●疾患モデル

免疫不全モデル

- マウス** BALB/cAjcl-nu
 C.B-17/1cr-scld Jcl
 NOD/Shijcl-scld Jcl
 ALY[®]/NscJcl-aly
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*
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

●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** Hras128/Jcl

脾がん短期発ガンモデル

- ラット** Kras301/Jcl

生体恒常性維持機構解析モデル

- マウス** α-Klotho KO/Jcl

マウス klotho/Jcl

アレルギーモデル

- マウス** OVA-IgE/Jcl (卵アレルギー)
 TNP-IgE/Jcl (化学物質アレルギー)

●Germ free

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

●コモンマーマセツ

- Jcl:C.Marmoset(Jic) (国内生産)

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

●フェレット(輸入販売)

生産地：中華人民共和国／輸入販売代理店
 (株)野村事務所)を通じて国内販売

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
 減菌飼料／特殊配合飼料／成分分析

器具・器材

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

受託業務

微生物学的クリーニング／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
 (無菌動物・ノトバイオームマウス作製および
 受託試験)／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

* "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."



日本クレア株式会社

www.CLEA-Japan.com

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

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

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

実験動物生産・供給

- SPFウサギ(SPF項目 8項目)
 Kbl:JW(日本白色種)
 Kbl:NZW(ニュージーランドホワイト種)
 Kbl:Dutch(タッチ種)
- 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

LabDiet®
Your work is worth it.®

PicoLab® シリーズ

海外の施設で使用される飼料をあなたの動物へ



SUMMARY OF
IRRADIATED RODENT DIETS

アメリカ合衆国含め世界で販売増加
日本でも人気のLabDiet®製品です!

※本製品はガンマ線照射済飼料です。

※比較のリーズナブルな価格でご購入いただけます。

✓ 海外の研究で使用されている飼料と
同じ飼料を使いたい

✓ 海外の施設との共同研究で、
使用する飼料を合わせたい

✓ 世界で実績のある飼料を使いたい

日本
総代理店



SLC

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代 FAX(053)486-3156 <http://www.jslc.co.jp/>

ご注文はこちら

関東エリア
(053) 486-3155(代)

関西エリア
(053) 486-3157(代)

九州エリア
(0942) 41-1656(代)

SLCの実験動物



マウス

●アウトブリード

Slc : ddY

☆ Slc : ICR

●インブリード

DBA/1JmsSlc(コラーゲン薬物誘導関節炎)

BALB/cCrSlc

C57BL/6NcrSlc C57BL/6JmsSlc

C3H/HeSlc

C3H/HeNSlc

C3H/HeJYokSlc

DBA/2CrSlc

NZW/NSlc

A/JmsSlc

AKR/NSlc

NC/NgaSlc(薬物・アレルギー誘導アトピー性皮膚炎)

CBA/NSlc

129x1/SvJmsSlc

●B10コンジュニク

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/MpJmsSlc-Yaa(自己免疫疾患)

C3H/HeJmsSlc-lpr(自己免疫疾患・Fas^{lpr})

C57BL/6JmsSlc-lpr(自己免疫疾患・Fas^{lpr})

MRL/MpJmsSlc-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/Ka-Kp⁺/Kp⁺Slc(肥満細胞欠損貧血・Kp⁺/Kp⁺)

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(SAMP系対照動物)

★ SAMP1/SkSlc(老化/アミロイド症)

★ SAMP6/TaSlc(老年性痴呆症)

★ SAMP8/TaSlc(学習記憶障害)

★ SAMP10/TaSlc(脳萎縮・うつ様行動)

★ SAMP10-ΔSglt2

(SGLT2変異による腎性糖尿・脳萎縮を伴う学習記憶障害・うつ様行動)

★ AKITA/Slc(糖尿病)

★ T5OD(2型糖尿病)

★ C57BL/6JHmSlc-nlshob(肥満・2型糖尿病・Lepr^{ob})

★ C57BLKS/Jia-Lepr^{ob}/HLepr^{ob}(肥満・2型糖尿病・Lepr^{ob})

★ NSY/Hos(2型糖尿病)

★ Daruma(肥満)

★ HIGA/NscSlc(1gA腎症)

★ B6.KOR/SimSlc-ApoE^{-/-}(アポE欠損高脂血症・ApoE^{-/-})

★ C.KOR/SimSlc-ApoE^{-/-}(アポE欠損高脂血症・ApoE^{-/-})

★ C.KOR/SimSlc-Trap2^{tm1.1}(アポE欠損高脂血症・Trap2^{tm1.1})

ラット

●アウトブリード

Slc : SD

Slc : Wistar

Slc : Wistar/ST

Hos : Donnyu

☆ lar : Wistar(Wistar-Kyoto)

☆ lar : Long-Evans

●インブリード

F344/NSlc

WKHA/HkmSlc

BN/SsSlc

DA/Slc(薬物誘導性関節炎)

LEW/SsSlc(薬物誘導性関節炎)

●ヌードラット(ミュータント)

Slc : Long-Evans-rnu/rnu

●疾患モデル

★ SHR/lzm(高血圧)

★ SHRSP/lzm(脳卒中)

★ WKY/lzm(SHR/lzmのコントロール)

★ SHRSP5/Dmcr(NASHモデル【HFC飼料給餌】)

★ SHRSP/Ezo(AD/HD)

DS/EsSlc(食塩感受性高血圧症)

DIR/EsSlc(食塩感受性)

Slc : Zucker-fafa^{fa}(肥満・Lepr^{fa})

☆ Hos : ZFDM-Lepr^{fa}(糖尿病・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

●アウトブリード

Slc : Hartley

ウサギ

●アウトブリード

Slc : JW/CSK

Slc : NZW

ハムスター

●アウトブリード

Slc : Syrian

●疾患モデル

J2N-k(心臓症モデル)

J2N-n(J2N-kのコントロール)

スナネズミ

●インブリード

MON/Jms/GbsSlc

無菌動物

F344/NSlc(GF)

☆ Tst : C57BL/6Ncr

ENVIGO(旧ハランOEM生物動物)

●アウトブリードラット

RocHan® WIST

●インブリードマウス

CBA/CaOlaHsd

●免疫不全マウス

C.B-17/1crHsd-Prkdc^{scid}

遺伝子改変動物

■アルツハイマー病モデル(認知症関連モデル)

★ APP^{PS2}-Tg[C57BL/6-Tg(APP^{PS2})](認知症モデル)

★ Tau⁶⁰⁹-Tg[C57BL/6-Tg(tau⁶⁰⁹)](認知症モデル)

★ Tau⁷⁸⁴-Tg[C57BL/6-Tg(tau⁷⁸⁴)](認知症モデル)

★ APP^{wt}-Tg[C57BL/6-Tg(APP^{wt})](ApoEの対照動物)

★ Tau²⁶⁴-Tg[C57BL/6-Tg(tau²⁶⁴)](Tau⁶⁰⁹, Tau⁷⁸⁴の対照動物)

— ノックインマウス —

★ OSK-KI[C57BL/6-Tg(OSK-KI)](認知症モデル)

■EGFPモデル

●マウス

C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)(グリーンマウス)

●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)

gpt deltaモデル

●マウス

C57BL/6JmsSlc-Tg(gpt delta)

●ラット

F344/NSlc-Tg(gpt delta)

その他(クリーン動物)

●医薬用ベビーブタ SHIZUOKA EXPIG

☆静岡県畜産技術研究所小家畜センター

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

●マイクロミニブグ

☆国内繁殖生産(富士マイクラ株式会社)

●ミニブタ

☆国内繁殖生産

[日生研株式会社-NPO法人 医用ミニブタ研究所]

●フェレット

☆国内繁殖生産(中伊豆支所)

●モモンマーモセット

☆国内繁殖生産(中伊豆支所)

受注生産動物

マウス

●疾患モデル

C57BL/6 JHmSlc-hg/hg(NK細胞活性低下)

CTS/Shi(免疫不全・白内障)(NZW×BXSB)F1/Slc(黒斑症)

ラット

●インブリード

ACI/NSlc

●疾患モデル

GK/Slc(2型糖尿病)

FH/HamSlc(脳内セロトニン系の機能不全)

★ F344/NSlc-ApoE^{+/+}(大腸癌易発)

Gunn/Slc-jj(高ビリルビン血症)

モルモット

●アウトブリード

Hos : Weiser-Maples(メラニン保有)

ウサギ

●アウトブリード

Slc : UWF-NIBS(ヘアレス)

★印は受託生産動物、☆印は仕入販売動物です。



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代 FAX(053)486-3156

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

営業専用
TEL

関東エリア (053)486-3155(代)

関西エリア (053)486-3157(代)

九州エリア (0942)41-1656(代)

 動物販売	 生殖工学試薬	 体外受精・移植
 動物輸送	 https://www.kyudo.co.jp/	 微生物検査(K-Sat)
 遺伝子解析	 飼育・管理	 各種試験

 **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/

確かな実験データは 確実なチェックから・・・

スピーディ
スムーズ
高感度



特徴

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

ELISAによる実験動物の感染症診断キット

モニライザ[®]

MONILISA[®]

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

公益財団法人 実験動物中央研究所
頒布元 ICLAS モニタリングセンター
〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番12号
TEL.044-201-8525 FAX.044-201-8526

製造販売元  **わかもと製薬株式会社**
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号
TEL.03-3279-0381 FAX.03-3279-1271

2019.3

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/>

Seiwa の Washing Systems

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



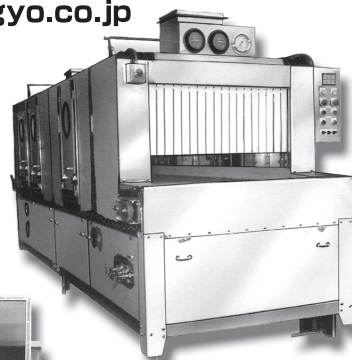
マウスからウサギまで。ケージの
最大サイズに合わせて4種類

ロータリーワッシャー

RTS-150型 RTS-2200型
RTS-180型 RTS-2400型

精密回転ノズルで完璧洗浄

ボトルワッシャー



ケージの大型化に対応。ご要望に
応じた豊富な種類、オプション

ケージワッシャー

ロボット導入により洗浄作業を省力化!

ケージ自動洗浄システム

汚れのはげしい容器の洗浄に

ブラシクリーナー

SB-4RF型

その他の製品／ラックワッシャー・バブリング水槽・床敷定量供給装置

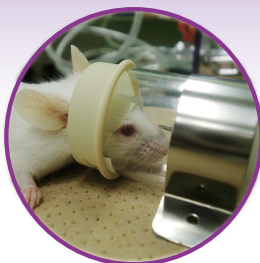


洗浄システム並びに周辺機器メーカー
清和産業株式会社

本社・江戸川工場
〒132-0033 東京都江戸川区東小松川 4-57-7
電話：03-3654-4151(代表) FAX：03-3654-4155

KN-1071 NARCOBIT-E II

マウス・ラット等小動物実験用簡易吸入麻醉装置



豊富な周辺機器を組み合わせ、使いやすい麻醉システムをご提案致します。



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
〒561-0811 大阪府豊中市若竹町 1-9-1
TEL : 06-6398-7177
FAX : 06-6398-7178



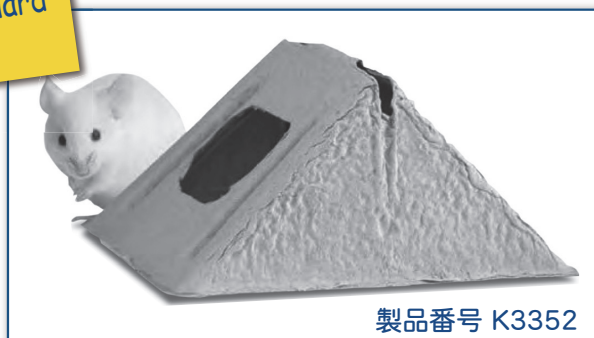
The Industry Standard
Just Got Better!

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

Bio-Huts™

CERTIFIED

初めてのマウス用検定済みペーパーハット



製品番号 K3352

お問い合わせとご用命は.....

●製造元：.....

●輸入元：.....

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

Animec 株式会社 アニメック

〒183-0031 東京都府中市西府町3-17-4 Tel: 042-333-7531 Fax: 042-333-0602

アニメックの製品

検索

URL: <http://animec-tokyo.sakura.ne.jp>
E-mail: animec@theia.ocn.ne.jp

「ダイタン」の一方向気流ラックがさらに進化!

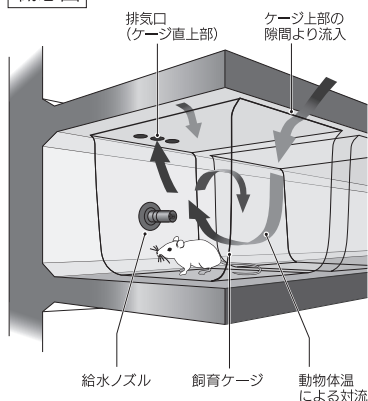
特許 第4961404号、第5749901号

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!
よこれに! 感染リスクが少ない!

●環境面の向上

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

●操作性の向上

ラック前面に扉などがなく、ケージの操作性や清掃性が向上。

●ランニングコスト削減

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

構造と特長

ケージ個別換気方式の採用

高度な一方向気流の形成

遮蔽物がなくケージの出し入れが容易に

良好な気流による均一な温度分布

床敷交換の削減が可能に

メンテナンスも容易に



再生医療のための環境づくりに信頼と実績を

セラボヘルスケアサービス株式会社

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

セラボヘルスケアサービスは **ダイタン株式会社** のグループ会社です。

人と技術で動物実験の環境を支える

JACは医学・薬学・生命科学研究のための
動物実験を総合的に支援いたします。

飼育管理

実験補助

施設消毒

環境検査

教育
&
コンサルティング

消耗品・
用具の販売

JAC 株式会社 ジェー・イー・シー

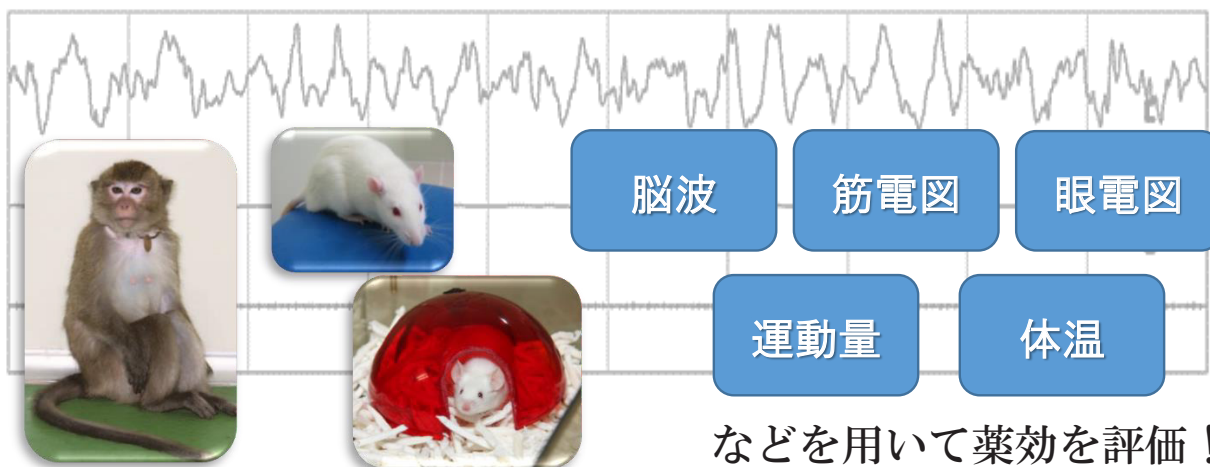
<http://www.jac-co.co.jp>

本社 / 〒153-0043 東京都目黒区東山1-2-7 第44興和ビル
TEL.03-5722-0555 FAX.03-5722-0557

大阪営業所 / 〒564-0053 大阪府吹田市江の木町6-5
TEL.06-4861-7121

脳波測定・解析が必要なら

< テレメトリーによる無拘束条件下での測定が可能です ※1 >



などを用いて薬効を評価！

*1: テレメトリーで記録可能な動物種はカニクイザルです。マウスおよびラットは有線での記録となります。
詳細はお問い合わせください。動物種、測定系の組み合わせで、記録できる項目が変わります。



ハムリー株式会社
睡眠科学研究所
<http://www.hamri.co.jp>

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
受託事業部	TEL 048-650-4477	E-Mail	cb@hamri.co.jp