

免疫不全マウスにおける *Corynebacterium mastitidis* 感染症

櫻木 求
大鵬薬品工業株式会社

要 約

実験動物に感染症を疑う所見が認められると微生物検査を実施されるが、施設ごとに定めた specific pathogen free (SPF) 検査項目に含まれない微生物が検出されることがある。当施設において担癌ヌードマウスが死亡し、病理検査により肺組織での炎症像を認めたことから、微生物感染症が疑われた。この結果を受け実施された同居動物の微生物検査により、血液から *Corynebacterium mastitidis* が検出された。

C. mastitidis は、当施設におけるマウスの SPF 検査項目に含まれない微生物であるが、他動物への感染拡大および実験への影響を考慮し、感染源、感染の流行状況および感染経路について調査を実施した。その結果、*C. mastitidis* がヒトの眼瞼等の常在菌であるほか、自施設への入荷動物に *C. mastitidis* の皮膚感染が成立していたことが判明した。また、腫瘍細胞の皮下移植を実施したマウスにおいて血液から *C. mastitidis* が検出されたことから、皮下注射などの実験操作により *C. mastitidis* の菌血症が誘導されたことが示唆された。さらに、*C. mastitidis* の皮膚感染が確認された担癌ヌードマウスにおいて過角化性皮膚炎（粉ふき症）の発症が確認された。

以上の結果から、*C. mastitidis* は免疫不全マウスにおいて容易に感染が成立する微生物であり、担癌モデルなどの疾患モデルマウスにおいては、肺炎や粉ふき症などの日和見感染症が発症する危険性が示された。当施設では、免疫不全動物棟のクリーンアップなどの感染対策を実施することで動物棟からの *C. mastitidis* 除去を達成した。さらに、再発予防対策として、当施設における免疫不全マウスに対する SPF 検査項目に、*C. mastitidis* および粉ふき症への関与が報告されている *Corynebacterium bovis* を追加することとした。

(実験動物ニュース 2023 Vol. 72 No. 4, p. 191-197.)

1. はじめに

動物実験では、信頼性を確保するため、specific pathogen free (SPF) 動物と呼ばれる特定の微生物および寄生虫を保有しない動物を使用することが多い。また、SPF 動物を扱う実験施設では、飼育動物の微生物学的な品質を管理し、実験成績への生物学的因子の影響がないことを証明するため、予め施設ごとに設定した SPF 検査項目に対し定期的に微生物モニタリング検査が実施される。微生物モニタリングにおける SPF 検査項目は、動物種および実験施設の用途・目的により異なり [1, 2]、マウスにおける SPF 検査項目としては、公益財団法人実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンター（以下、ICLAS モニタリングセンター）や日本実験動物協会において設定している 12～19 項目のコアセット検査が一般的である [3, 4]。当施設におけるマウスの SPF 検査項目としては、ICLAS モニタリングセンターの微生物検査コアセットを基本検査項目に設定し、免疫不全動物棟で飼育している免疫不全マウスおよび囲マウ

ス (BALB/c-*nu*+) は免疫不全動物コアセットを、正常免疫動物棟で飼育しているマウスは通常動物コアセットを実施している。両動物棟ともに全検査項目の陰性を維持していた。

一般的に、実験動物に感染症が疑われた場合、感染の拡大防止としての動物の隔離措置や入退室制限、および同居動物に対する感染確認検査などの第一次対応が実施される。感染確認検査の結果などから微生物感染の発生が判断された場合、感染症の流行状況の把握などの第二次対応と共に、感染微生物除去を目的とした感染症対策が実施される [5]。

第一次対応において各施設で設定した SPF 検査項目に含まれていない微生物が検出された場合、それに続く対応は施設により異なり、第二次対応や感染対策は不必要と判断する施設も多いと考えられる。一方で、遺伝子改変動物や疾患モデル動物などの易感染性動物を飼育している施設では、SPF 検査項目に含まれない微生物による感染に対しても、第二次対応および感染対策が必要になると考える。

当施設において、マウス SPF 検査項目に含まれない *Corynebacterium mastitidis* の感染が免疫不全マウスに確認された。*C. mastitidis* はこのマウスの皮膚および血液から検出され、更に飼育している複数の免疫不全マウスへの感染伝播が確認されたことから、第二次対応と感染対策を実施した。本稿では、当施設において経験した *C. mastitidis* 感染の状況と感染対策について紹介する。

2. マウスにおける *C. mastitidis* 感染症：

発見と第一次対応

当施設の免疫不全動物棟において、腫瘍細胞を皮下移植したヌードマウスの死亡が確認された。本マウスは、腫瘍細胞の皮下移植は実施したものの被験物質投与などの実験処置は実施しておらず、死亡要因が不明であったため剖検を実施した。剖検の結果、肺の暗赤色化、気管内の血液様浸出液、さらに胸腔内に血液様胸水の貯留を認めたため、感染症を疑い、肺組織の病理検査を実施した。その結果、肺動脈周囲を中心とした浮腫および好中球浸潤、肺胞内の出血、フィブリン析出、ならびに炎症細胞（好中球、マクロファージ）の浸潤を認めた。以上の結果から、感染症の疑いは濃厚と判断し、第一次対応として該当飼育室の隔離・入退室規制を実施し、死亡マウスと同一ケージ内で飼育されていた同居同系統マウス

3 匹および同飼育室の微生物モニタリング検査用飼育マウス 3 匹の微生物検査を ICLAS モニタリングセンターに依頼した。

同居マウスの剖検所見からは呼吸器系臓器を含めて著変を認めなかったものの、肺組織の病理検査では、肺静脈血液中に顆粒球細胞の微増と肺胞隔壁に好中球の軽微な浸潤を認めた（図 1）。さらに、肺断面スタンプ培養検査（3/3 例）および血液培養検査（2/3 例）において *C. mastitidis* が検出され、*C. mastitidis* による軽度な菌血症の可能性が示唆された。一方、飼育マウスにおいては、眼瞼・皮膚スワブ培養検査は全例で *C. mastitidis* を検出したものの、血液培養検査は陰性であった。微生物検査結果において、実験処置を施した同居マウスのみ血液から *C. mastitidis* を検出したことから、実験処置が菌血症の感染要因である可能性が考えられた。

ICLAS モニタリングセンターからの情報では、マウスへの *C. mastitidis* の実験感染で病変が認められなかったことから [6]、*C. mastitidis* の病原性は低い可能性が示されていた。しかしながら、最初に感染が疑われた動物が死亡していること、また同居動物において菌血症が確認されたことなどから、免疫不全マウスを用いた疾患モデルに対する危険性を考慮し、*C. mastitidis* の感染力、病原性および流行状況などの確認が必要と判断した。

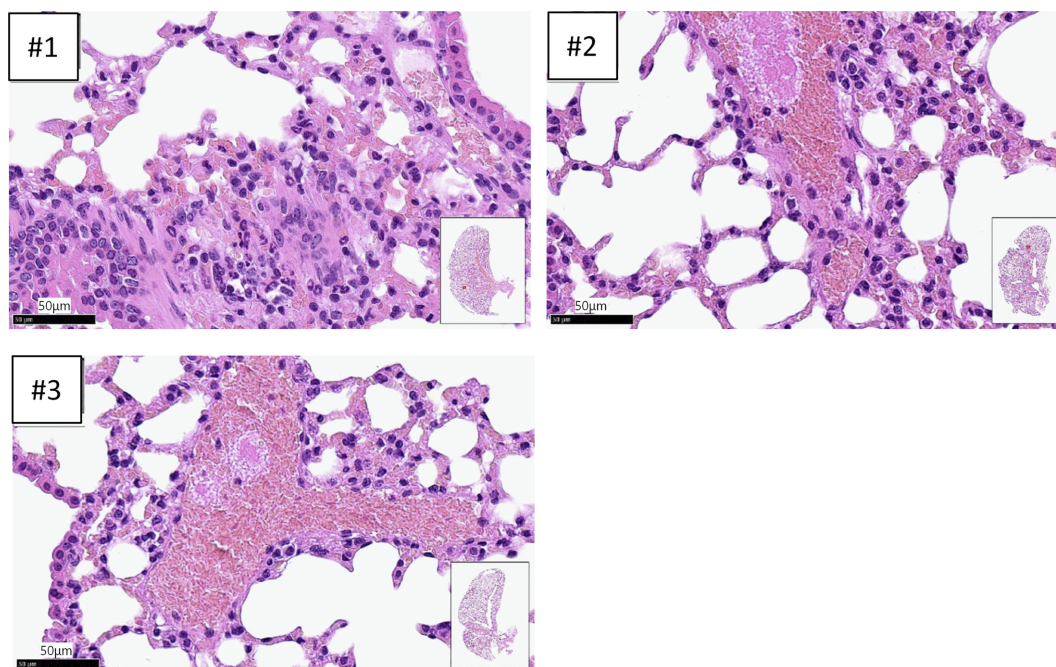


図 1 同居マウスにおける肺組織所見（HE 染色標本）

死亡個体と同一ケージにて飼育していた担癌ヌードマウス 3 匹の肺（左葉）から、病理標本を作製し、Hematoxylin-Eosin（HE）染色、Grocott & Gimsa 染色、Gram 染色を実施した。#1-#3 の肺において、肺静脈内血液中に顆粒球系細胞の微増ならびに肺胞隔壁（間質）に好中球の軽微な浸潤を認めた。光顕下において菌体は認められなかった（ICLAS モニタリングセンター検査報告書をもとに作成）。

3. マウスにおける *C. mastitidis* 感染症：第二次対応

免疫不全マウスにおいて *C. mastitidis* 感染による病態発生の危険性が疑われたことから、論文調査により感染力や病原性を確認し、感染源調査のために各生産業者における *C. mastitidis* 感染状況を確認した。さらに、追加検査を実施することによりマウス間の感染経路および流行状況を確認した。

1) 感染力・病原性の確認（論文調査）

C. mastitidis は、不顕性乳房炎を発症したヒツジの乳から分離された細菌で [7]、ヒトの眼表面の正常微生物叢の一種であり [8]、マウスの眼表面でも同定されている [9]。また、*C. mastitidis* はマウスの口腔内にも存在し、咬傷に伴う化膿性炎症および包皮腺膿瘍への関与が報告されている [10]。さらに、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいては、アトピー性皮膚炎の発症初期には *C. mastitidis* が検出されるが、病態進展と共にそれが *Staphylococcus aureus* および *C. bovis* に置換されることも報告されている [11]。このように *C. mastitidis* は、ヒトおよびマウスの眼瞼や皮膚などに常在する菌で、皮膚疾患などに関与することが確認できたが、菌血症やどの臓器に感染するかなどの情報は論文調査から見出すことはできなかった。

2) 感染源の確認

C. mastitidis 感染症発生当時、当施設免疫不全動物棟に入荷履歴のある生産業者に対し、入荷した全系統（3生産業者、8系統）における *C. mastitidis* 感染の確認の協力を依頼した。全ての *C. mastitidis* 検査は、ICLAS モニタリングセンターにて実施した。免疫不全マウス7系統の全てが、眼瞼・皮膚スワブ培養検査及び血液培養検査共に陰性を示した。一方、ヌードラットでは、血液培養検査は陰性であったが、眼瞼・皮膚スワブ培養検査において *C. mastitidis* が検出された。動物からの感染源としてヌードラットが示唆さ

れたが、当施設においてヌードラットは隔離飼育を実施しており、ヌードラットから免疫不全マウスに感染が伝搬する可能性は低い。また、*C. mastitidis* はヒトの眼瞼周囲の常在菌であることから [8]、研究員が無意識に自身の眼周囲を接触し、その後マウスに触れるなどの不注意行動が感染要因である可能性が考えられた。

3) 感染経路の確認

菌血症はマウスの健康状態や実験結果への影響することが推測されるため、菌血症に対する感染経路の特定は急務と判断した。第一次対応での検査結果から、*C. mastitidis* 菌血症の主要因として実験処置が推定されたことから、未処置マウスと実験処置マウス（腫瘍細胞皮下移植マウス）で感染状況を比較した。その結果、実験処置マウス全例が皮膚スワブ培養検査および血液培養検査において *C. mastitidis* 陽性を認めた。一方、未処置マウスでは、皮膚スワブ培養検査は全例が陽性であったが、血液培養検査では四マウス 3/3 例、ヌードマウス 2/3 例で *C. mastitidis* 陰性であった（表1）。1例の未処置ヌードマウスに血液から *C. mastitidis* を検出したが、当時散見された雄性ヌードマウスにおける闘争による咬傷が感染要因である可能性が考えられた。以上の結果から、免疫不全マウスにおける *C. mastitidis* 菌血症の要因として、皮膚感染のある動物において、皮下注射などの実験処置が行われたことが示唆された。

当施設での飼育が皮膚感染の要因であるかどうかを確認するため、日本クレア株式会社（以下、日本クレア）に協力を仰ぎ、同一ロットのヌードマウス（BALB/cAJcl-nu/nu）及び SCID マウス（C.B-17/lcr-scid/scidJcl）を2施設（日本クレアの施設及び当施設）に分けて飼育し、*C. mastitidis* 検査の結果を比較した。日本クレアにて飼育したマウスは、眼瞼・皮膚スワブ培養検査および血液培養検査共に全例陰性であった。一方、当施設で飼育したマウスは、血液培養検査

表1 菌血症における実験処置の影響

処置	系統	<i>C. mastitidis</i>	
		眼瞼・皮膚スワブ培養	血液培養
未処置マウス	四マウス	陽性 (3/3)	陰性 (3/3)
	ヌードマウス	陽性 (3/3)	陰性 (2/3)
実験処置マウス	ヌードマウス (試験1)	陽性 (3/3)	陽性 (3/3)
	ヌードマウス (試験2)	陽性 (3/3)	陽性 (3/3)

未処置マウスには、微生物モニタリングのため使用済み床敷き添加法により8週間飼育した四マウス（BALB/cAJcl-nu/+、雄性：3匹）、および6週間飼育した無処置の雄性ヌードマウス（BALB/cAJcl-nu/nu：3匹）を用いた。実験処置マウスは、6週齢の雄性ヌードマウスにヒト腫瘍細胞を皮下移植し、3週間（試験1：3匹）または6週間（試験2：3匹）飼育した担癌モデルマウスを検査に用いた。腫瘍細胞皮下移植時の皮膚消毒には、消毒用エタノールを使用した。*C. mastitidis* の皮膚感染は眼瞼・皮膚スワブ培養検査にて、血液内感染は血液培養検査にて評価した。

査では陰性であったが、眼瞼・皮膚スワブ培養検査では全例が陽性を示した（表2）。これらの結果から、*C. mastitidis* 皮膚感染は当施設での飼育により発生することが明らかになり、また、実験処置を行わない状況においては菌血症は発生しないことが再確認された。

4) 流行状況の確認

動物棟内における *C. mastitidis* 感染の流行状況を確認するため、感染動物確認時より使用しているマウス飼育室4室で飼育した囲マウスを検査した。この結果、4室全ての囲マウスにおいて眼瞼・皮膚スワブ培養検査で *C. mastitidis* 陽性が確認され、免疫不全動物棟内全体に *C. mastitidis* 感染が蔓延していることが明らかとなった。また、正常免疫動物棟においては、飼育室の囲マウスの眼瞼・皮膚スワブ培養検査では *C. mastitidis* 陽性または陰性を示す飼育室が混在しており（陽性：4飼育室、陰性：5飼育室）、腫瘍細胞皮下移植マウスにおける血液内感染は確認されなかった。この状況から、正常免疫マウスにおいては、*C. mastitidis* 感染による実験結果への影響は小さいと判断した。

4. マウスにおける *C. mastitidis* 感染症： 過角化性皮膚炎（粉ふき症）

当施設での第二次対応の実施中、ヌードマウスを用いた担癌モデルで粉ふき症の発症が確認された。同一試験内の複数個体においても軽微な粉ふき症症状が確認され、また、闘争による咬傷と健康状態の悪化を示した個体においては重度の粉ふき症症状が確認された（図2A）。ヌードマウスにおける粉ふき症は、原因菌として *C. bovis* が知られており、施設内に蔓延すると除染が難しい病原体であることが報告されている [12-14]。弊社においても過去に粉ふき症が蔓延し根絶が困難であった経験があり、現施

設においても、粉ふき症を発症したマウスは速やかに除外するなど徹底した対策を実施していた。このような状況においてヌードマウスに粉ふき症の発症が多数確認されたことから、*C. mastitidis* 感染のほかにも *C. bovis* 感染も疑われたため、発症マウスにおける両菌の検査を実施した。

C. bovis は何れの動物からも検出されず、*C. mastitidis* は全ての個体から検出された（表3）。また、重症個体の病理検査からは皮膚病変にグラム陽性桿菌が確認され（図2B）、眼瞼・皮膚スワブ培養検査の結果と合わせると、病変部に認められた細菌は *C. mastitidis* であると考えられた。以上の結果より、*C. mastitidis* は粉ふき症の原因菌の一つとなる可能性が示唆された。

5. マウスにおける *C. mastitidis* 感染症：感染対策

菌血症に対する対策としては、皮下注射などの実験処置時における皮膚消毒の見直しが必要と考え、*Corynebacterium* 属菌に除菌効果の高いヨード系消毒液による皮膚消毒を検証した。細胞移植前に63%エタノール含有ポビドンヨード（イソジンフィールド®）で皮膚消毒し、3種類の腫瘍細胞皮下移植マウス試験において血液からの *C. mastitidis* 検出の有無を確認した。この結果、何れの試験動物においても *C. mastitidis* の皮膚感染は確認されたが、血液から *C. mastitidis* は検出されなかった（表4）。以上の結果から、ヨード系消毒液を用いた皮膚消毒は、皮下移植等の実験処置による *C. mastitidis* 菌血症の防御に有効であることが示唆された。

皮膚感染に対する対策としては、クリーンアップ後の飼育室を *C. mastitidis* 陰性飼育室（2室）として設け、飼育室への入室制限や専用実験処置室の設置を実施した。これらの処置により、飼育開始2か月後の囲マウスを対象とした検査では、両室とも *C. mastitidis* 陰性であり、感染防止の達成が確認できた。

表2 飼育施設における *C. mastitidis* 感染発生の確認

検査	系統	匹数	日本クレア		当施設	
			眼瞼・皮膚スワブ培養	血液培養	眼瞼・皮膚スワブ培養	血液培養
第1回	ヌードマウス	9	陰性 (9/9)	陰性 (9/9)	陽性 (9/9)	陰性 (9/9)
	SDCI マウス	9	陰性 (9/9)	陰性 (9/9)	陽性 (9/9)	陰性 (9/9)
第2回	ヌードマウス	3	陰性 (3/3)	陰性 (3/3)	陽性 (3/3)	陰性 (3/3)
	SDCI マウス	3	陰性 (3/3)	陰性 (3/3)	陽性 (3/3)	陰性 (3/3)
第3回	ヌードマウス	3	陰性 (3/3)	陰性 (3/3)	陽性 (3/3)	陰性 (3/3)
	SDCI マウス	3	陰性 (3/3)	陰性 (3/3)	陽性 (3/3)	陰性 (3/3)

日本クレアにおいて繁殖飼育した雄性的のヌードマウス（BALB/cAJcl-nu/nu）および SCID マウス（C.B-17/1cr-scid/scidJcl）の2系統のマウスから、それぞれ出生時期の異なる3ロットを選択して確認試験に使用した。各ロットのマウスは、5週齢時において2群に分け、1群を当施設に入荷後、*C. mastitidis* 陽性マウスが飼育されている飼育室にて飼育した。7週間の飼育後、両施設から動物を ICLAS モニタリングセンターに搬送して *C. mastitidis* 検査を実施した。*C. mastitidis* の皮膚感染は眼瞼・皮膚スワブ培養検査にて、菌血症は血液培養検査にて評価した。

しかし、4か月後の検査では、1飼育室の囲マウスにおいて *C. mastitidis* 皮膚感染が確認され、同飼育室にて飼育している担瘤マウスにおいても *C. mastitidis* の皮膚感染が確認された [data not shown]。入室制限を

実施している飼育室への感染伝搬の要因は不明であるが、共有実験機器の消毒が不十分であった可能性や、研究者の不注意により病原体が持ち込まれた可能性がある。以上のように、動物棟内に *C. mastitidis*

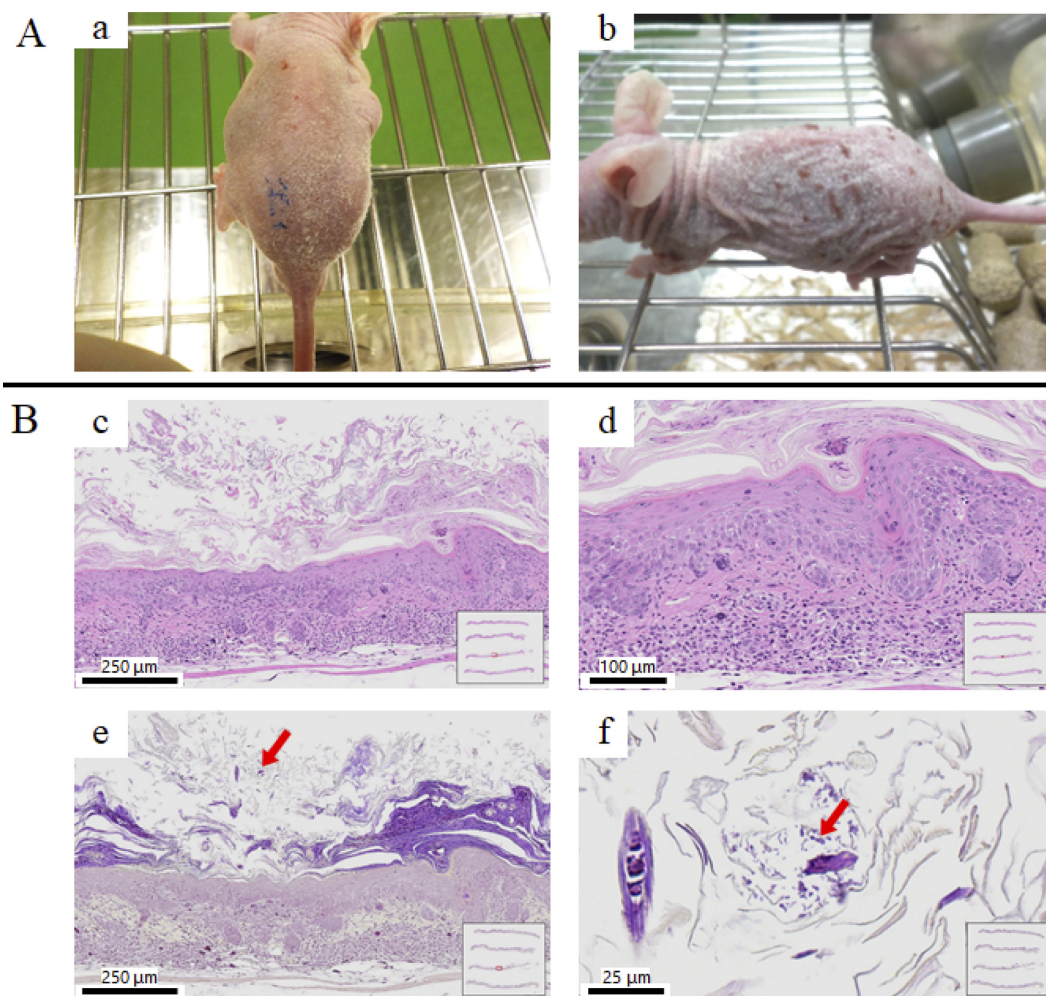


図2 ノードマウスにおける粉ふき症

A: 粉ふき症発症マウスの外景所見: 6週齢, 雄性ノードマウス (BALB/cAJcl-nu/nu) に腫瘍細胞を皮下移植し, 5週間後に複数の個体に軽微な粉ふき症症状を認めた [a]。また, 別試験における腫瘍細胞皮下移植ノードマウスにおいては, 闘争による咬傷と重度の粉ふき症症状が確認された [b]。B: 重症粉ふき症を呈したマウスにおける皮膚組織所見: 表皮肥厚に伴い, 好中球を混じた不全角化が認められ, 真皮の血管周囲性に好中球, マクロファージ浸潤を認めた [c,d]。増殖を認めた角質層表層において, Gram染色陽性を示す短桿菌の菌塊が認められた (赤色矢印) [e,f] (ICLAS モニタリングセンター検査報告書をもとに作成)。

表3 粉ふき症発症マウスにおける微生物検査

症例	系統	例数	<i>C. bovis</i>		<i>C. mastitidis</i>	
			皮膚スワブ培養	皮膚 PCR	皮膚スワブ培養	血液培養
軽症例	ノードマウス	7	陰性 (7/7)	陰性 (7/7)	陽性 (7/7)	陰性 (7/7)
重症例	ノードマウス	1	陰性	陰性	陽性	陰性

粉ふき症を発症した腫瘍細胞移植ノードマウス (BALB/cAJcl-nu/nu, 軽症: 7例, 重症: 1例) における *C. bovis* 及び *C. mastitidis* 検査を実施した。 *C. bovis* 検査は背部皮膚スワブの培養検査及び皮膚の PCR 検査を, *C. mastitidis* 検査は背部皮膚スワブの培養検査及び血液培養検査を実施した。

表4 ヨード系消毒液を用いた皮膚消毒による *C. mastitidis* 菌血症の防御

試験	系統	匹数	<i>C. mastitidis</i>	
			眼瞼・皮膚スワブ培養	血液培養
試験1	ヌードマウス	5	陽性 (5/5)	陰性 (5/5)
試験2	ヌードマウス	5	陽性 (5/5)	陰性 (5/5)
試験3	ヌードマウス	5	陽性 (5/5)	陰性 (5/5)

6週齢・雄性ヌードマウス (BALB/cAJcl-nu/nu) に3種類のヒト腫瘍細胞を皮下移植し、3～5週間後に *C. mastitidis* 検査を実施した。皮下移植時の皮膚消毒には、63%エタノール含有ポビドンヨード (イソジンフィールド®) を用い、消毒液の乾燥確認後に右側胸部の皮下に腫瘍細胞を移植した。*C. mastitidis* の皮膚感染は眼瞼・皮膚スワブ培養検査にて、菌血症は血液培養検査にて評価した。

感染エリアを残した状況での感染陰性エリアの運用は、入室制限等の対策を実施していても感染が拡散する危険性が示唆された。

上記の状況から、免疫不全動物棟全体のクリーンアップを実施すると共に、研究員に対して、自分自身の眼瞼周囲および皮膚への接触を回避することと、ヨード系消毒液を用いた消毒についての注意喚起をおこなった。また、感染源の可能性が示唆された免疫不全ラットの飼育室は、他動物棟へ変更した。さらに、再発防止対策として、免疫不全マウスにおける入荷動物への微生物統御項目と飼育動物の微生物モニタリング項目に *C. mastitidis* および *C. bovis* を追加した。これらの対策により、免疫不全動物棟における *C. mastitidis* の排除が達成でき、現在に至るまでの4年間、再発がない状態が維持されている。

6. おわりに

Corynebacterium 属菌の中でマウスの SPF 検査項目に含まれるのは、感染により肺、肝臓および腎臓に膿瘍が生じる *C. kutscheri* (ネズミコリネ菌) のみである [15]。しかし、ヌードマウスにおいては、粉ふき症の病原菌として *C. bovis* が報告されている [12-14]。*C. mastitidis* は包皮腺炎 [10]、眼瞼炎 [6] およびアトピー性皮膚炎モデル [11] などで検出されているが、自然感染における感染力や病原性は明らかではない。また、マウスに対する感染実験では病変を再現することができず、*C. mastitidis* は第一義的な病原体ではなく、二次的な感染を呈した細菌とも考えられている [6]。

当施設で発生した *C. mastitidis* 感染症は、飼育しているほぼ全ての免疫不全マウスに皮膚感染が伝搬し、その皮膚感染マウスにおいては、皮下注射などの実験操作により菌血症が発生したことが強く示唆された。また、マウス間の闘争による咬傷によっても菌血症が誘導される可能性が考えられた。本事例の発端となった死亡動物が、*C. mastitidis* に感染していたかは、微生物検査ができなかったために不明である。

また、感染動物の長期飼育による病態確認や感染実験も実施していないため、*C. mastitidis* 感染が免疫不全マウスを用いた疾患モデルにどのような病態を誘導するかは明らかではない。しかし、*C. mastitidis* の菌血症を認めたマウスでは肺組織における炎症などが確認されており、*C. mastitidis* 感染が実験結果に影響を及ぼす可能性は大きいと考えられた。

粉ふき症は、ヌードマウスにおいて過角化性皮膚炎 (鱗屑性皮膚炎) 症状を呈する、*C. bovis* が原因菌の日和見感染症であることが報告されている [12-14, 16]。一方で、*C. bovis* 感染動物における病態がさまざまであることから *C. bovis* 変種の存在が報告され [17]、また、*Staphylococcus xylosus* も鱗屑性皮膚炎の罹患動物の皮膚から分離され、原因菌の一つとして報告されている [18]。我々の過去の経験でも、粉ふき症マウスの皮膚病変の PCR 検査では *C. bovis* が陰性である症例を多数確認しており、粉ふき症の原因菌として *C. bovis* とは異なる微生物の存在が示唆されていた。当施設における粉ふき症マウスの微生物検査において、皮膚病変から *C. bovis* は検出されずに *C. mastitidis* が検出されたことは、*C. mastitidis* が粉ふき症の原因菌の一つである可能性を示している。粉ふき症は施設内に蔓延すると根絶が困難な感染症であり、重症例では体重減少や死亡個体の発生も認められる [12, 17]。弊社が過去に経験した粉ふき症発生においては、重症動物の消瘦、移植腫瘍細胞の増殖速度の遅延及び評価化合物の効力変化など、実験への大きな影響が確認されたことから、*C. mastitidis* は免疫不全マウスにおいては除外すべき微生物と判断した。

今回の *C. mastitidis* 感染の経験から、動物施設における SPF 検査項目に含まれない微生物感染症が確認された場合、その微生物の感染力および病原性が低いと報告されていても、飼育動物の系統および動物モデルの病態などを加味して総合的に感染対策の必要性を判断することが重要と考えられた。特に、免疫不全マウスを用いた疾患モデルは微生物への感受

性が高いことが予測されるため、その微生物による感染は、健康状態が悪化した際に日和見感染として発症する危険性が高いと考える。

7. 謝辞

当施設入荷動物における *C. mastitidis* 感染状況の確認のために検査の承認および検査実施へのご協力を頂きました。日本クレア株式会社、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社（旧日本チャールス・リバー株式会社）、日本エスエルシー株式会社およびインビボサイエンス株式会社の皆様方、また、皮膚感染発生の施設間差の確認にご協力をいただいた、日本クレア株式会社の影山様および佐渡様に深謝申し上げます。

参考文献

- 久和 茂. 実験動物学, 157-168. 朝倉書店. 東京. 2018.
- 公益社団法人日本実験動物協会. 実験動物の感染症と微生物モニタリング, 1-13. アドスリー. 東京. 2017.
- 公益財団法人実験動物中央研究所 ICLAS Monitoring Center. 検査項目, マウス・ラットの微生物検査項目. <https://www.iclasmonic.jp/microbiology/inspection/mouse.html> [Cited 20th Jun 2023].
- 公益財団法人日本実験動物協会. 実験動物生産関連, 微生物モニタリング, 微生物モニタリング新日動協メニューの改訂. https://www.nichidokyo.or.jp/pdf/production/monitoring_3.pdf [Cited 20th Jun 2023].
- 社団法人日本実験動物学会. 実験動物としてのマウス・ラットの感染症対策と予防, 51-63. アドスリー. 東京. 2011.
- 林元 展人. ボルデテラ等細菌感染の話題. 第57回日本実験動物学会, JALAM 講演会. 2010.
- Fernandez-Garayzabal J.F., Collins M. D., Huston R. A., Fernandez E., Monasterio R., Marco J., et al. *Corynebacterium mastitidis* sp. Nov., Isolated from Milk of Sheep with Subclinical Mastitis. *Int. J. Systematic Bacteriology*. 1997; 47(4): 1082-1085.
- Aoki T, Kitazawa K., Deguchi H., and Sotozono C. Current Evidence for *Corynebacterium* on the Ocular Surface. *Microorganisms*. 2021; 9(2): 254.
- Nagarajan V., Leger A. J. St., Zhang A., Silver P., and Caspi R. R. Draft Reference Genome Sequence of *Corynebacterium mastitidis* RC, an Ocular Commensal, Isolated from Mouse Conjunctiva. *Microbiol. Resour. Announc.* 2022; 11(6): e00187-22.
- Radaelli E., Manarolla G., Pisoniet G., Balloi A., Aresu L., Sparaciari P., et al. Suppurative Adenitis of Preputial Glands Associated with *Corynebacterium mastitidis* Infection in Mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2010; 49: 69-74.
- Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D. H., et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015; 42(4): 756-766.
- 渡邊利彦. *Corynebacterium bovis* によるげっ歯類の皮膚炎について. 実験動物ニュース. 2014; 63(2): 28-31.
- Burr H. N., Lipman N. S., White J. R., Zheng J., and Wolf, F. R. 2011. Strategies to prevent, treat, and provoke *Corynebacterium* -associated hyperkeratosis in athymic nude mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 50: 378-388.
- Manuel C. A., Pugazhenth U., and Leszczynski J. K. Surveillance of a Ventilated Rack System for *Corynebacterium bovis* by Sampling Exhaust-Air Manifolds. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2016; 55(1): 58-65.
- 公益社団法人日本実験動物協会. 実験動物としてのマウス・ラットの感染症対策と予防, ネズミコリネ菌, 70-71. アドスリー. 東京. 2011.
- Dole V. S., Henderson K. S., Fister R. D., Pietrowski M. T., Maldonado G., and Clifford C. B. Pathogenicity and genetic variation of 3 strains of *Corynebacterium bovis* in immunodeficient Mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2013; 52: 458-466.
- Scanziani E., Gobbi A., Crippa L., Giusti A. M., Giavazzi R., Cavalletti E., and Luini M. Outbreaks of hyperkeratotic dermatitis of athymic nude mice in northern Italy. *Lab Anim.* 1997; 31(3): 206-11.
- Russo M., Invernizzi A., Gobbi A., and Radaelli E. Diffuse scaling dermatitis in an athymic nude mouse. *Vet. Pathol.* 2013; 50(4): 722-726.