実験動物ニュース

The Japanese Association for Laboratory Animal Science

目　次

特集：宇宙環境を利用した生物研究の現状と未来
- 序文 1
- 新たなステージに入った宇宙ライフサイエンス研究 2
- マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的解析 8
- 宇宙環境でのメダカを用いた骨研究 13

実験動物感染症の現状
- ラットポリオーマウイルス 2 感染症 17

総説
- 企業の非臨床研究における動物実験 3Rs の取組み 26

研究室・施設便り
- 大阪大学・微生物病研究所および免疫学フロンティア研究センター・附属感染動物実験施設 32

維持会員便り
- 株式会社ケー・エー・シー 37

会員便り
- 実験動物学に関わる学生に向けた，若手研究者からのメッセージ 39
- ここまで，たどりつきました 41
- 実験動物の微生物モニタリングに関わって 43

他学会情報 45

日本実験動物学会からのお知らせ
- 令和 2 年度日本実験動物学会賞受賞者の決定 46
- 第 70 回日本実験動物学会総会大会長と開催地の決定 46
- 公益社団法人日本実験動物学会令和元年度第 2 回理事会議事録 47
- 第 68 回日本実験動物学会総会のご案内（その 2） 49

Experimental Animals 70(1) 収載論文和文要約集 50

維持会員名簿 i

編集後記 iii

Vol. 70 No. 1 / January 2021

特集：宇宙環境を利用した生物研究の現状と未来

序文

小久保　年章（量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所）
綾部　信哉（理化学研究所バイオリソース研究センター）

人類の宇宙への壮大な思いは今も昔も変わらない。例えば，ウサギが餅つきしているといわれる月はどうなっているのか実際に行って確認するなどの宇宙旅行，月の資源開発，宇宙空間を利用した産業開発，地球以外にある生命を宿す存在確認など夢はつきない。人類にとってこれまで大きな障壁となっていたのが宇宙空間である。宇宙空間には，微小重力，高真空，宇宙放射線など地上とは全く異なる環境が存在しており，この環境下でどのように対応をすれば夢の実現に近づくことができるかについて，様々な取組みがなされて来た。我々にとって身近な宇宙空間の利用例として人工衛星があり，1957 年に世界初の人工衛星が打上げられた。日本でも 1970 年に「おおすみ」が打上げられて以来，多くの人工衛星が地球の周りを回り続け，気象情報サービス，災害情報サービス，営農サービス，カーナビゲーション利用など地球上で生活に欠かせないものになっている。国際宇宙ステーション（ISS: International Space Station）は，地上から約 400 km 上空の地球周回軌道上に建設された有人の実験施設であり，そこでは日本初の有人宇宙施設である「きぼう」が日本の実験棟として 2008 年から利用されている。「きぼう」では，宇宙環境の特性を活かした新薬設計支援として高品質なタンパク質結晶の生成実験，健康長寿研究支援として小動物の宇宙飼育，超小型衛星放出能力強化，船外環境利用推進など多くのミッションが進められている。そこで本特集では，ISS の日本の実験棟である「きぼう」で行われてきた生物ミッションのうち，実験動物を用いた状況を知って頂き，宇宙環境を利用した創薬や医療に少しでも結びつくきっかけとしたい。

本特集では，まず，宇宙航空研究開発機構（JAXA）有人宇宙技術部門きぼう利用センターの芝大氏に，「新たなステージに入った宇宙ライフサイエンス研究」と題して，宇宙環境でマウスを飼育するための装置と，これまでの宇宙でのミッションと宇宙生命科学統合バイオバンクについて紹介して頂く。次に，筑波大学医学医療系トランスボーダー医学研究センターの高橋 智氏には，「マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的解析」と題して，マウスの宇宙での飼育実験及び，宇宙環境に応答した遺伝子の発現変化や次世代への影響等について説明頂く。最後に，東京工業大学国際フロンティアの工藤 明氏には，「宇宙環境でのメダカを用いた骨研究」と題して，メダカを小型魚類飼育装置で飼育した際の骨の変化について，蛍光顕微鏡での解析や遺伝子レベルでの変化等の観点から著して頂く。

ISS「きぼう」でのミッションは，人類の長期間の宇宙滞在のため，また宇宙環境が人体に及ぼす影響の解明とその対策の検討のために必要不可欠なものであると考える。更に，日本の宇宙環境下でのマウスの飼育は，日本国内や国際的な規則，ガイドラインに基づき動物福祉にも配慮しつつ進められており，ここ数年の飼育ミッションでの成果，例えば宇宙で飼育したマウスの全例生還からも分るように，その飼育技術は高い。今後日本を含めた国際宇宙探査には，益々生物分野の発展が必要であり，またこの分野での新知見の情報共有と情報発信を通して，地上の人々の生活に役立つ成果にも結びつくように努力することが，宇宙に関わる研究者の使命と考える。

脚注：

第 67 回日本実験動物学会総会のシンポジウム 6 で「宇宙環境を利用した生物研究の現状と未来」をテーマとして，2020 年 5 月 25 日に開催を予定しましたが，新型コロナウイルス感染拡大のため，抄録集での誌上開催となりました。本特集は，講演を予定した 3 題について特集として掲載します。

特集：宇宙環境を利用した生物研究の現状と未来

新たなステージに入った宇宙ライフサイエンス研究

芝　大[1]，湯本　茜[1]，岡田理沙[1]，小林拓恵[1]，上村大輔[1]，白川正輝[1]，山本雅之[2]
[1]宇宙研究開発機構（JAXA）　有人宇宙技術部門　きぼう利用センター
[2]東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）

要　約

微小重力下での生命応答にかかる研究は動植物個体や細胞等をターゲットとして，人工生物衛星，スペースシャトル，国際宇宙ステーション（ISS）等で実施されてきた。米国・ロシア・日本はそれぞれ独自の実験装置を開発しており，JAXA は小型魚類（ゼブラフィッシュ／メダカ）や小動物（マウス）を宇宙で長期飼育可能な水生生物実験装置：Aquatic Animal Experiment Facility（AQH）やマウス飼育装置：Mouse Habitat Unit（MHU）を新規に開発し，宇宙ミッションに活用している。これら実験装置を有することは，その国の研究者に独自サイエンスの道を拓くだけでなく，宇宙ライフサイエンスの国際協力・連携の場を提供することにもつながる。本稿では，日本のメダカ・ゼブラフィッシュおよびマウスの飼育装置やミッション概要および国際協力について述べるとともに，JAXA と ToMMo とが連携して整備を進めている宇宙生命科学統合バイオバンク「ibSLS」について紹介したい。データベースが整理・公開されることで，これまで宇宙ミッションとかかわりが少なかった地上研究者も ibSLS を介し，自身がターゲットとしている因子の宇宙での変化を予測することが可能な時代へと，研究の流れが加速してきているといえよう。

宇宙ミッションには，まず，モノづくりありき

宇宙でのライフサイエンスミッションの歴史は古く，米国（NASA）は 1980 年代よりスペースシャトルおよび ISS で数多くのマウス／ラットミッションを AEM（Animal Enclosure Module）を用い実施している。また，イタリア宇宙機関は ISS で 2009 年に約 90 日間のマウス飼育を行った実績があり，一方，ロシア科学アカデミー生物医学問題研究所（IBMP）は，独自に開発した飼育装置（群飼育）を用い人工生物衛星 Bion ミッションを実施している。重要なポイントは NASA ／ロシア／イタリアはすべて独自の宇宙マウス飼育装置を開発しミッションに使用している点である。つまり，宇宙でミッションを実施するには「飼育装置」がないとスタートラインに立てないのである。もちろん，他国の装置を共同研究として使用するということも考えられるが，それにはメリットだけでなくデメリットもある。他国の装置を使用するメリットとしては「時間的に早く・実績のある装置でミッション実施が可能」という点がある。一方で，目的の研究テーマを問題なく実施できるのかの検討（フィジビリティステージという）で地上予備試験など実施すること（地上品が手元になく）が困難であったり，調整の段階で研究アイディアが国外の多くの関係者にさらされる危険もあったりする。国際協力で進めるミッションと我が国の独自装置を有することで推進するミッションのバランスについては，それぞれの国のプログラム上の判断が必須である。こういった背景の下，JAXA は「きぼう」での生命科学実験を支えるための様々な装置を開発し ISS へ打上げ・運用している（図 1）。これら装置により微生物・線虫・植物から細胞・小型魚類・マウスまでの研究が可能となっている。さらに蛍光顕微鏡や遠心装置を備えた培養・飼育ラックも整備されている。

水棲生物実験装置 AQH とマウス飼育装置 MHU の開発

JAXA は小型魚類であるゼブラフィッシュやメダカを宇宙で長期飼育可能な水棲生物実験装置：Aquatic Animal Experiment Facility（AQH）（図 2）およびマウス飼育装置：Mouse Habitat Unit（MHU）（図 3）を開発し，宇宙ミッションに活用している。これまでに 2 回の AQH ミッション[1,2] と 5 回の MHU ミッション[3–5] が実施されてきている。

2012 年 7 月に宇宙ステーション補給機「こうのとり」3 号機（HTV3）で打ち上げた AQH は完全閉鎖系システムの全自動水槽システムで，飼育水はバクテリアを使って濾過循環させている。また，地上のように餌を水面に撒けないため，餌を 1 回分ずつ封入した給餌テープによる自動給餌機構を開発した。えら呼吸のための空気層維持や，サンプル取り出しにかかり水が漏れないような開口システムなど多く

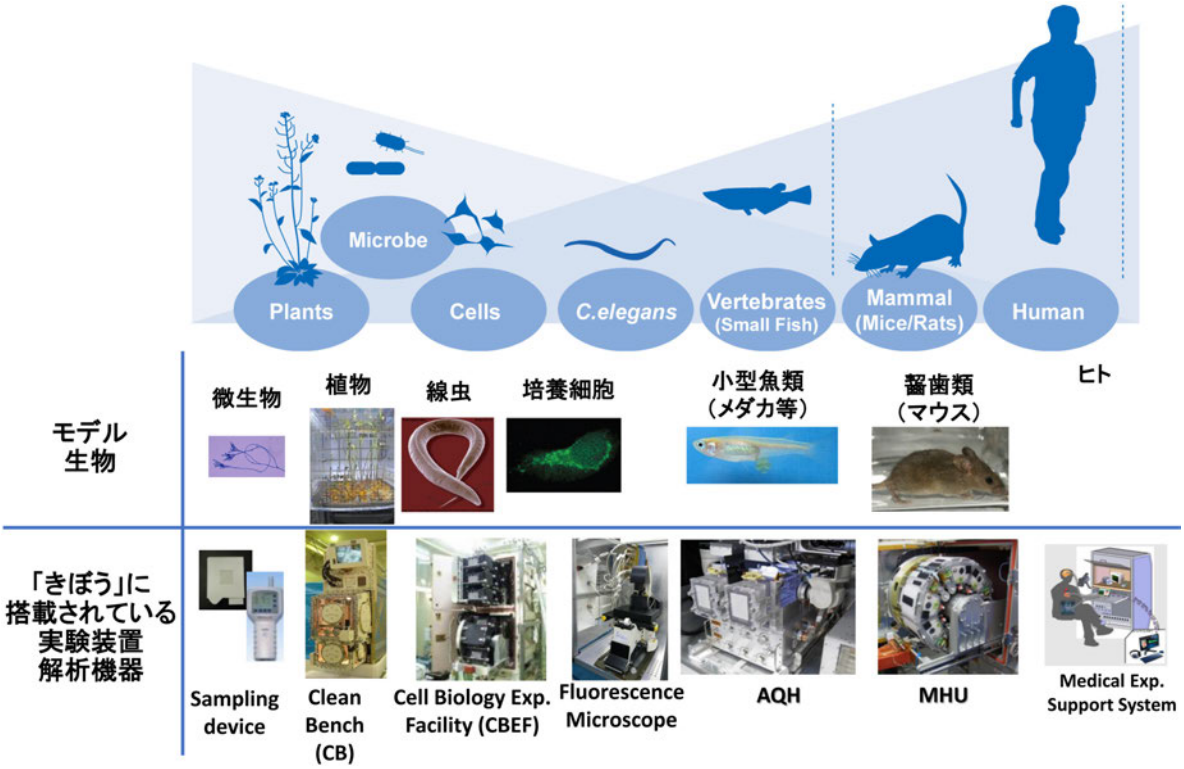


図１　「きぼう」における生命科学実験．JAXA は多様な宇宙ミッションを実施するための装置を開発し宇宙へ送り出している．

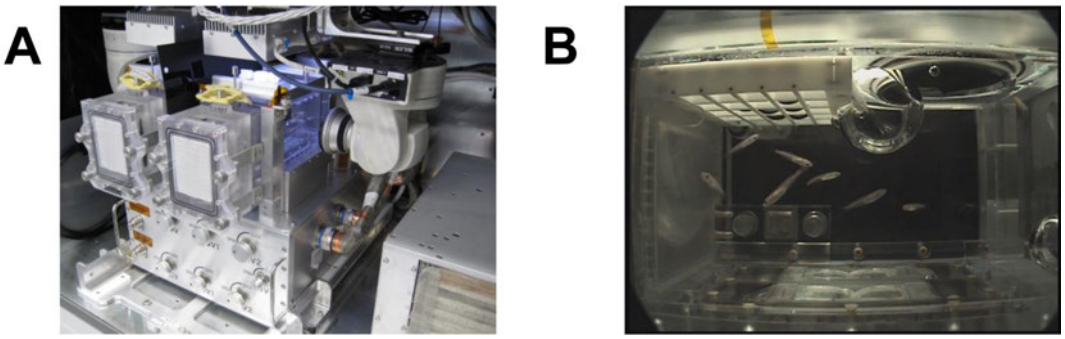


図２　小型魚類ミッションで使用する水棲生物飼育ユニット．水棲生物飼育装置の外観（A）および内部写真（B）．この装置（水槽）1 つでメダカ成魚 6 匹を飼育する（水槽は 2 つ）．

の工夫を取り込んでいる。

2015 年 8 月に HTV5 で打ち上げた MHU は人工重力発生器（遠心機）に搭載できるようコンパクトに設計し，宇宙で「無重力」群と「人工重力」群で 2 群比較が可能なように総合システムを構築している。特に重要なポイントは人工重力発生にかかる遠心機は「回転速度を変更することができる」という点で，微小重力である宇宙空間であるからこそ，ゼロ～ 1G（地上の重力）を発生させることができる（補足：地球上では 1G 以上しか設定できず，ゼロ～ 1G は宇宙の微小重力環境でのみ実現できる）。個別飼育装置としているのはサイエンス要求および健康な宇宙飼育の視点からである。ストレス下でファイティングする可能性のある雄性マウスでのミッションや，ストレス感受性の高いノックアウトマウスでのミッションなど，分子レベルでの微細な差異を見出すためには 2 次的な影響を排除する必要がある。さらに，微小重力下での排泄物がケージ内の他のマウスに影響を与えないためにも，個別飼育は有用である。排泄物（尿）のケージ壁面施工紙への吸収など参考文献

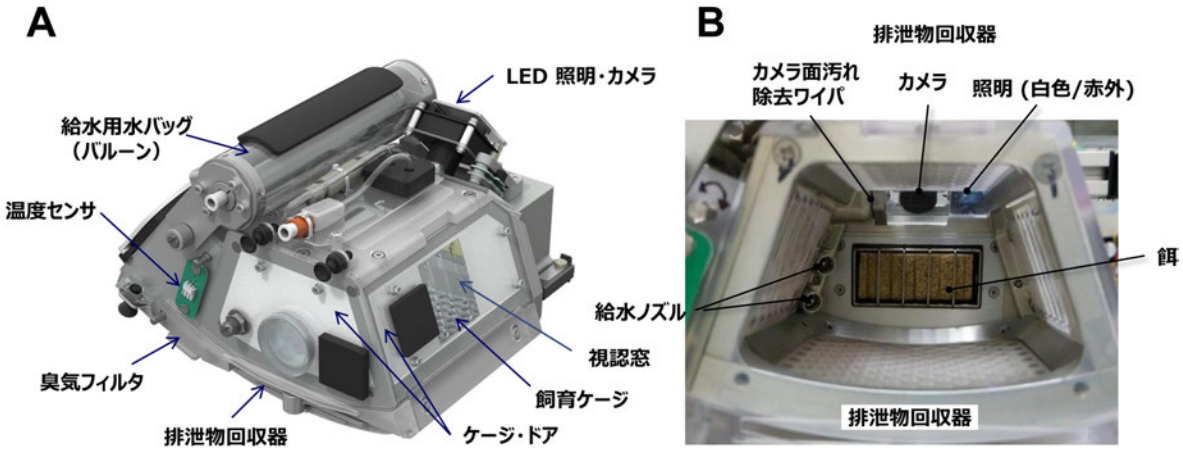


図３　小動物飼育ミッションで使用する飼育ケージ．マウス軌道上飼育装置の外観（A）および内部写真（B）．この装置１つでマウス１匹を飼育する．餌・水は約１週間分を搭載でき，クルー操作で給餌給水を行う．ケージにはビデオカメラがついており（明暗ともに観察可能），ビデオを地上にダウンリンクさせ，地上で獣医師が動物の健康状態を確認することができる．ケージ上面から下面にかけて緩やかな風が流れており，排泄物はケージ下面の排泄物回収器に回収される．ケージ内壁は親水性コートされたポリカーボネートであり，ポリカ―カーボネート素材の下層に紙シートが施工されている．動物が排泄した尿が壁面につくと，速やかに吸水される仕組みになっている．12 時間ごとの明暗サイクルのセットが可能．計 12 個の装置を使用し飼育を行うことができる．ケージの大きさなど，詳細は参考文献３を参考いただきたい．

３の補足ビデオを確認いただきたい（Supplemental Video 5）。

発展する国際協力ミッション

JAXA の宇宙開発（ロケットなどの輸送手段）の歴史はロシアや米国より浅い。これと同様に，宇宙環境を活用したライフサイエンス研究も後進である。そのため，ミッションが後発である以上は「強み」を持たねばならならなかった。AQH は世界で唯一の「小型魚類」を長期的に飼育できるシステムである。魚類は卵や稚魚の体が透明なので発生や成長の様子を観察するのにも適しており，軌道上で整備している蛍光顕微鏡と合わせ詳細な発生過程の研究が可能となっている。AQH ミッションではロシアとの共同研究が推進され，これまで数回の共同ミッションを実施してきている。ロシアは動物個体の宇宙空間適応評価に古くから興味があり，水棲生物は彼らの解析対象の一つであった。また，水棲生物ミッションを実施していた当時は，遅延なく打ちあがり・帰還するビークルとしてソユーズが最有力であった背景から，個体発生時期を射点で個体発生をコントロールできない点からも，計画通り打ちあがるビークルは JAXA にとっても必要であった。お互いがタッグを組むことでより良いサイエンスミッションが推進できたのである。

一方，MHU ミッションの強みは世界で唯一「宇宙空間において重力負荷環境でマウス飼育が可能」という点である。そのため，この MHU 装置システムを，来るべき月・火星に向けた探査など宇宙に進出する人類（宇宙人）のためのテストベットとして活用することをイメージして，宇宙空間でマイクロ G から 1G を可変できる実験環境「MARS（Multiple Artificial-gravity Research System）」と名付けた。第１回目ミッション（MHU-1：代表研究者：筑波大学高橋教授）を 2016 年に実施したが，驚くべきことに微小重力群マウスでは顕著な骨量・筋量・平衡機能（righting test）・免疫機能（胸腺）の減弱／低下が観察されたが，人工 1G 重力負荷の環境ではこれらが抑制されていた[3,4]。さらに 2018 年の MHU-3 ミッション（代表研究者：ToMMo　山本機構長）では，宇宙滞在によるマウス血液代謝物変化は，ToMMo の有するコホート血液データとの比較により，ヒトの加齢と有意な関連を示すことを明らかにし，宇宙環境が分子レベルで老化研究のモデル系の一つになりうることを示した[5]。こういった国内の研究成果の蓄積とともに，MARS を用い日米協力の枠組である日米オープン・プラットフォーム・パートナーシップ・プログラム（JP-US OP3）のもと，微小重力環境における眼球組織障害の共同解析を実施し，微小重力群マウスで検出された網膜組織障害（アポトーシスや関連タンパク発現等）が，人工 1G 重力負荷の環境では軽減されることを明らかにした[6]。宇宙長期滞在において，宇宙飛行士帰還後の視覚障害に至る眼球組織

ミッション		研究テーマ名・代表研究者	打上げ機
MHU-1		Mouse Epigenetics 高橋 智 筑波大学 医学医療系 教授	SpX-9
MHU-2		Multi Omics Mice 大野 博司 理化学研究所　生命医科学研究センター チームリーダー	SpX-12
		Medical Proteomics 平野 久 横浜市立大学 名誉教授 群馬パース大学 教授	
MHU-3		Mouse Stress Defense 山本 雅之 東北大学 東北メディカルメガバンク　機構長 東北大学 医学系研究科 教授	SpX-14
MHU-4		Gravity Gateway Reflex 村上 正晃. 北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授	SpX-17
		JAXA Moon-G mission (1)（JAXA技術検証） 芝　大 JAXA　有人宇宙技術部門　技術領域主幹	
MHU-5		JAXA Moon-G mission (2)（JAXA技術検証） 芝　大 JAXA　有人宇宙技術部門　技術領域主幹	SpX-20

図 4　これまで実施してきた小動物ミッション.

の障害は，ISS での長期滞在や将来の有人宇宙探査に向け解決すべき重要な課題であると認識されており，この成果は長期宇宙滞在における眼球組織障害の軽減策として重要である。さらに，我々の生活する地球から近い衛星・惑星は月や火星だが，これらは地球より小さく重力はそれぞれ 1/6 および 1/3 である。つまり，これら天体の重力下で動物が長期間生活した場合の個体変化は地球上では研究することができない。しかし，この研究は MARS を使用すれば ISS で実施すること可能となる。この世界唯一の「可変重力飼育システムである」利点を活かし，2022 年度を目標に JAXA-NASA 共同低重力ミッションの準備を進めている。日米の国際研究チームにより低重力生体応答を分子レベルで統合的に解析・評価を進める計画となっている。

宇宙生命科学統合バイオバンク「ibSLS」

これまで MARS を使用し，毎年 1 回のミッションを継続的に実施しているが，地上での研究と比較し，ミッション機会は限られた研究者へしか提供できない（図 4）。前項に記載したように，宇宙でのマウスの変化は，宇宙飛行士への重力影響や地上でのヒト疾患への対策や加齢に関する仕組みの解明につながることが期待されており，JAXA は ToMMo との連携協定のもと，宇宙生命科学統合バイオバンク「ibSLS」を整備し，2020 年 11 月ヒト・マウス統合データベースを公開した（https://ibsls.megabank.tohoku.ac.jp）[7]。宇宙ミッションのデータを蓄積し，順次公開していくことで，宇宙ミッション間での比較解析だけでなく，大規模なヒト地上コホートデータとの連携解析も可能となる [8]。実施機会が限られる宇宙ミッションの研究精度向上や，研究成果が直接的にヒトでの影響・関連解析につながることが期待されるだけでなく，これまで宇宙ミッションに縁がなかった地上研究者も ibSLS を介し，自身がターゲットとしている因子の宇宙での変化を予測することが可能な時代に急速に変化してきている（図 5）。

一方，NASA は 2014 年から ISS で既に 14 回のマウスミッションを行っており，今後も継続的・重点的に実施する計画である。ibSLS 公開と同じ 2020 年 11 月，NASA を含む研究チームが 59 名の宇宙飛行士データとともに GeneLab に蓄積されたマウスミッションデータの統合解析が発表され [9]，今後宇宙小動物ミッションとデータバンクとの統合解析は，より先進的に，より加速して進んでいくと考えられる。

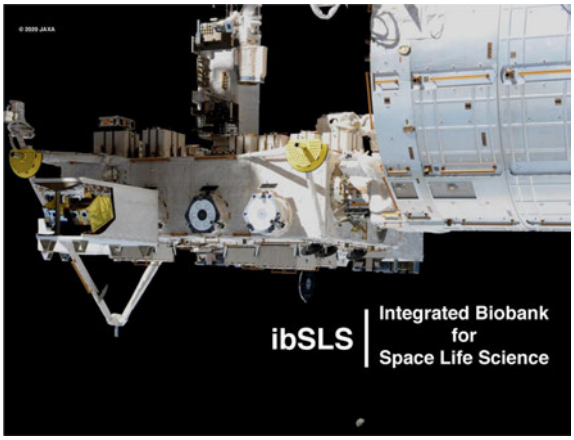


図５　宇宙生命科学統合バイオバンク「ibSLS」のトップページ．宇宙と地上の研究をつなげるためのヒト・マウス統合データベースが構築された．初回公開版 ibSLS では，世界初となる遺伝子ノックアウトマウス飼育ミッションのトランスクリプトーム解析結果をデータベース化したもので，宇宙で受ける生体の影響を，世界中から簡便に検索することができる．今後，他ミッションやメタボロームデータを追加していく計画である．

JAXA と NASA はともに違う飼育装置･違う形のデータバンクを構築しており，お互いがサイエンス面で競争する良い関係となっている。今後は，競争関係とともに，前述した 2022 年度計画の JAXA-NASA 共同低重力ミッションを通じ，成果の統合 / 融合も同時に進行させ，来るべき月・火星に向けた探査など宇宙に進出する人類のための未来へのデータ蓄積・世界への知の公開という同じゴールを目指すことになると期待する。

参考文献

1. Chatani M, Mantoku A, Takeyama K, Abduweli D, Sugamori Y, Aoki K, Ohya K, Suzuki H, Uchida S, Sakimura T, Kono Y, Tanigaki F, Shirakawa M, Takano Y, Kudo A. Microgravity promotes osteoclast activity in medaka fish reared at the international space station. Sci Rep. 2015 Sep 21; 5: 14172. doi: 10.1038/srep14172.
2. Murata Y, Yasuda T, Watanabe-Asaka T, Oda S, Mantoku A, Takeyama K, Chatani M, Kudo A, Uchida S, Suzuki H, Tanigaki F, Shirakawa M, Fujisawa K, Hamamoto Y, Terai S, Mitani H. Histological and transcriptomic analysis of adult Japanese medaka sampled onboard the international space station. PLoS One. 2015 Oct 1; 10(10): e0138799. doi: 10.1371/journal.pone.0138799. eCollection 2015.
3. Shiba D, Mizuno H, Yumoto A, Shimomura M, Kobayashi H, Morita H, Shimbo M, Hamada M, Kudo T, Shinohara M, Asahara H, Shirakawa M, Takahashi S. Development of new experimental platform 'MARS'-Multiple Artificial-gravity Research System-to elucidate the impacts of micro/partial gravity on mice. Sci Rep. 2017 Sep 7; 7(1): 10837. doi: 10.1038/s41598-017-10998-4.
4. Horie K, Kato T, Kudo T, Sasanuma H, Miyauchi M, Akiyama N, Miyao T, Seki T, Ishikawa T, Takakura Y, Shirakawa M, Shiba D, Hamada M, Jeon H, Yoshida N, Inoue JI, Muratani M, Takahashi S, Ohno H, Akiyama T. Impact of spaceflight on the murine thymus and mitigation by exposure to artificial gravity during spaceflight. Sci Rep . 2019 Dec 27; 9(1): 19866. doi: 10.1038/s41598-019-56432-9.
5. Suzuki T, Uruno A, Yumoto A, Taguchi K, Suzuki M, Harada N, Ryoke R, Naganuma E, Osanai N, Aya Goto, Suda H, Browne R, Otsuki A, Katsuoka F, Zorzi M, Yamazaki T, Saigusa D, Koshiba S, Nakamura T, Fukumoto S, Ikehata H, Nishikawa K, Suzuki N, Hirano I, Shimizu R, Oishi T, Motohashi H, Tsubouchi H, Okada R, Kudo T, Shimomura M, Kensler T, Mizuno H, Shirakawa M, Takahashi S, Shiba D, Yamamoto M. Nrf2 contributes to the weight gain of mice during space travel. Commun Biol. 2020 Sep 8; 3(1): 496. doi: 10.1038/s42003-020-01227-2.
6. Mao XW, Byrum S, Nishiyama NC, Pecaut MJ, Sridharan V, Boerma M, Tackett AJ, Shiba D, Shirakawa M, Takahashi S, Delp MD. Impact of spaceflight and artificial gravity on the mouse retina: biochemical and proteomic analysis. Int J Mol Sci. 2018 Aug 28; 19(9): 2546. doi: 10.3390/ijms19092546.
7. Ebrahim Afshinnekoo, Ryan T. Scott, Matthew J. MacKay, Eloise Pariset, Egle Cekanaviciute, Richard Barker, Simon Gilroy, Duane Hassane, Scott M. Smith, Sara R. Zwart, Mayra Nelman-Gonzalez Brian E. Crucian, Sergey A. Ponomarev Oleg I. Orlov, Dai Shiba, Masafumi Muratani, Masayuki Yamamoto, Stephanie E. Richards, Parag A. Vaishampayan, Cem Meydan, Jonathan Foox, Jacqueline Myrrhe, Eric Istasse, Nitin Singh, Kasthuri Venkateswaran, Jessica A. Keune, Hami E. Ray, Mathias Basner, Jack Miller, Martha Hotz Vitaterna Deanne Taylor, Douglas Wallace, Kathleen Rubins (NASA), Susan M. Bailey, Peter Grabham, Sylvain V. Costes, Christopher E. Mason, Afshin Beheshti. Fundamental biological features of spaceflight: advancing the field to enable deep space exploration. Cell. 2020 Nov 25; 183(5): 1162-1184. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.050.
8. Tadaka S, Saigusa D, Motoike IN, Inoue J, Aoki Y,

Shirota M, Koshiba S, Yamamoto M, Kinoshita K. jMorp: Japanese Multi Omics Reference Panel. Nucleic Acids Res. 2018 Jan 4; 46(D1): D551-D557. doi: 10.1093/nar/gkx978.

9. da Silveira WA, Fazelinia H, Rosenthal SB, Laiakis EC, Kim MS, Meydan C, Kidane Y, Rathi KS, Smith SM, Stear B, Ying Y, Zhang Y, Foox J, Zanello S, Crucian B, Wang D, Nugent A, Costa HA, Zwart SR, Schrepfer S, Elworth RAL, Sapoval N, Treangen T, MacKay M, Gokhale NS, Horner SM, Singh LN, Wallace DC, Willey JS, Schisler JC, Meller R, McDonald JT, Fisch KM, Hardiman G, Taylor D, Mason CE, Costes SV, Beheshti A. Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact. Cell. 2020 Nov 25; 183(5): 1185–1201.e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.002.

特集：宇宙環境を利用した生物研究の現状と未来

マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的解析

高橋　智
筑波大学医学医療系トランスボーダー医学研究センター／
生命科学動物資源センター／解剖学・発生学研究室　教授

要　約

2016 年 8 月に，国際宇宙ステーションの「きぼう」実験棟で，日本初のマウス宇宙実験を行なった。12 匹のオスマウスを打ち上げて 35 日間の飼育を行ない，全てのマウスが健康な状態で地球に帰還することができた。それらのマウスを解析した結果，骨格筋，骨，免疫，眼組織に対する宇宙環境の影響を遺伝子レベルで明らかにすることができた。またこれらの異常は，人工 1G により抑制できることを証明した。今後の長期宇宙滞在のための重要な知見が得られた。

はじめに

国際宇宙ステーション（International Space Station; ISS）は，日本，米国，ロシア，欧州，カナダなどの世界 15 か国が協力して建設した巨大有人宇宙実験施設であり，地上から 400km 上空を約 90 分で地球を一周する速度で飛行している。ISS には日本の実験棟「きぼう」が設置されており，2008 年から宇宙環境を利用した様々な研究が行われてきた。生命科学分野では，細胞，線虫，水生生物および植物を用いた多数の実験が実施されてきた。2016 年に国内初めてのマウス実験が実施され，打ち上げた 12 匹の全ての生存回収に成功した。本稿では，今回のマウス宇宙実験における解析結果について紹介する。

マウスを用いた宇宙実験

筑波大と JAXA を中心に，複数の大学と研究機関が共同で 2013 年から 6 年間のプロジェクトとしてマウス宇宙実験を行なった（図 1）。2016 年 8 月から，人工 1G 重力群（AG）の 6 匹と微小重力群（MG）の 6 匹の，合計 12 匹のオスマウスを ISS「きぼう」実験棟内のマウス飼育装置を用いて 35 日間の飼育を行なった。宇宙飛行士と JAXA の運用管制チーム，獣医師を含むマウス健康管理チーム，実験装置開発チームが，マウスの健康状態や装置の健全性を 24 時間体制で観察および管理支援することで，世界初の全個体の生存帰還を実現させることができた。宇宙で飼育されたマウスは，地上に帰還してから麻酔下で安楽死後に解剖され，骨格筋系，骨系，免疫系，生殖系，内分泌系，循環器系，神経系，前庭系，代謝系に分け，それぞれの専門の共同研究者により解析された。また地上との比較を行うために，同じ装置を用いて宇宙実験と同様の時間経過で地上飼育（GC）を行い，比較対照とした。本プロジェクトの大きな 2 つの目的として，宇宙環境におけるマウス各臓器の遺伝子発現変化の解析と，生殖細胞に対する影響の評価があった。各臓器の遺伝子発現変化を解析するために，RNA シークエンスにより遺伝子発現を網羅的に解析するとともに，ヒストン修飾等のエピジェネティクスを解析し，宇宙滞在による生体への影響の解明を行なった。また，生殖細胞に対する影響の評価のために，回収した精子を使って体外受精により次世代を作製し，そのマウスに受け継がれた宇宙環境の影響を解析した。マウス精子形成サイクルは約 35 日間のため，今回のマウス精子の大半は宇宙環境で形成されたものであり，次世代への影

図 1　「きぼう」利用テーマ重点課題「マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的評価」プロジェクトの内容を示したデカール．

響を評価できると考えている。いずれの解析も新鮮な組織が必要であったが，全てのマウスが生存回収できたことにより実現可能となった。以下にこれまで得られた解析結果を概説する。

骨格筋系に対する影響

高齢化社会を迎えている我が国では，廃用性筋萎縮や加齢性筋肉減弱症，サルコペニアは大きな問題となっている。宇宙で誘導される筋萎縮は非常に急速に進むため[1]，宇宙で飼育されたマウスの解析により，筋萎縮の分子機構が解明できると期待されている。宇宙実験での骨格筋の解析は，重力変化に強く反応する抗重力筋であるヒラメ筋で行われることが多い。ヒラメ筋は，マウス尾部懸垂実験においても筋萎縮を生じ，分子機構解析のための材料として使用されている。我々の宇宙実験では，MG 群と AG 群の後肢骨格筋重量の変化を測定した。最初に，12 匹の全てのマウスの MG 群と AG 群のヒラメ筋および腓腹筋重量を比較したが，有意な差が得られなかった。筋重量はマウスの体重によって標準化しているが，数匹のマウスで明らかな体重の減少が見られた。そこでハードウェアの異常について検証したところ，体重の減少が見られたマウスでは，ロケット搭載用飼育装置の給水システムに異常が見つかり，帰還時に十分な摂水ができなかった可能性が示唆された。そこで，それらのマウスを除外して再計算した結果，MG 群では AG 群のマウスと比較して，有意な筋重量の低下が見られた（図 2A）。また筋重量の体重比は，AG 群と GC 群ではほぼ同等であったことから，AG 群により筋萎縮がほぼ抑制されたことが確認された。これらのヒラメ筋を用いて RNA シークエンスを行った結果，図 2B のようなそれぞれの飼育群に特異的な発現パターンの遺伝子の抽出に成功した[2]。図 2C に示した MG で発現上昇した 247 遺伝子および減少した 65 遺伝子について，これらが筋萎縮に関連する遺伝子であるかを培養細胞を用いた解析および遺伝子改変マウスの表現型の解析より検証している。

骨系に対する影響

骨格筋同様に重力の影響を受ける組織として骨組織があり，宇宙飛行中の骨量減少は深刻な問題である。実際に，宇宙飛行士は宇宙滞在中に急激な骨量

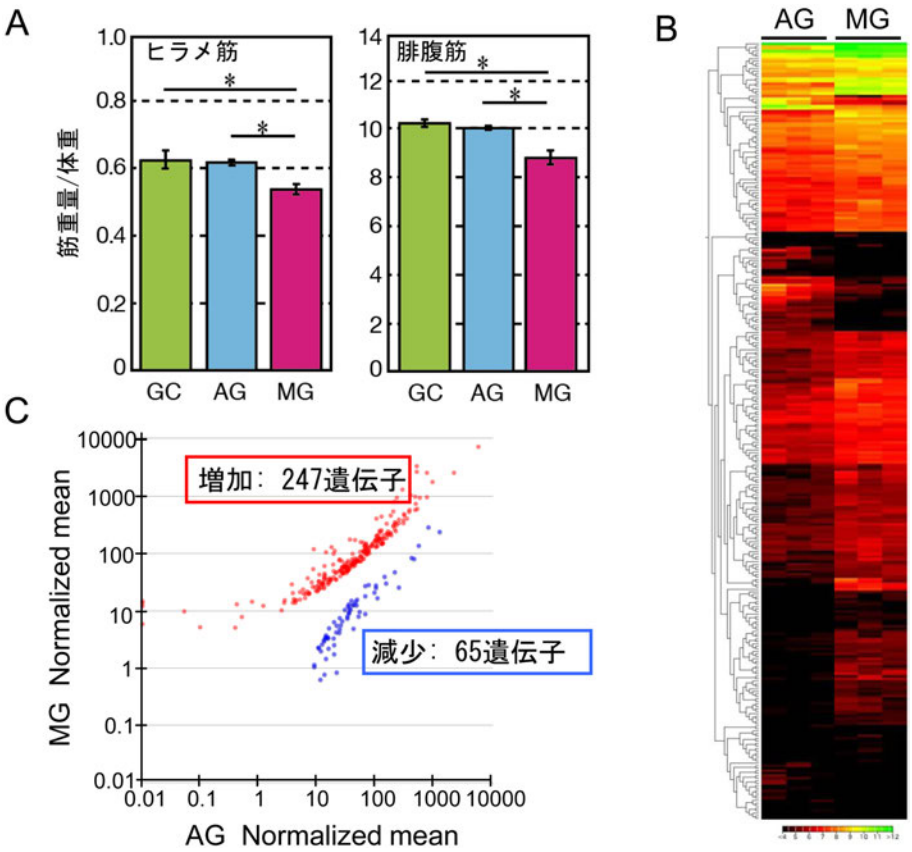


図 2　帰還したマウスの表現型解析．A．後肢骨格筋の筋重量変化　B．ヒラメ筋の遺伝子発現　C．ヒラメ筋の微小重力群の有意に発現変化した遺伝子数．GC：地上対照実験群，AG：人工重力群，MG：微小重力群．

の減少が起こり，骨組織から放出されたカルシウムのために尿路結石のリスクがあるだけでなく，帰還後は骨折の可能性が高まることが報告されている[3]。東京医科歯科大学の研究チームがマイクロ CT 装置を用いて解析したところ，MG 群では顕著な骨量の低下および構造変化が観察された（図 3A）。海綿骨は 35 日間の飼育で約 40% まで骨量が減少しており，地上では見られない骨減少を示した。皮質骨でも明らかな減少が確認された（図 3B）。骨組織の計測より，これらの変化は骨芽細胞の機能低下および破骨細胞の活性化によることが示唆された。また AG 群と GC 群の比較では，両群間にほとんど違いは見られず，人工 1G により骨量の減少が抑制されたことが確認された[2]。骨組織の遺伝子発現解析より，骨量減少に関わる新たな遺伝子の同定を試みている。

免疫系に対する影響

これまで，宇宙滞在による免疫機能の低下が報告されてきたが，その機構の詳細については明らかにされていなかった[4]。胸腺は T 細胞の教育を行う臓器で，胸腺機能が免疫系に大きく影響することが知られている。そこで，理化学研究所の研究チームが胸腺に対する宇宙環境の影響を解析した。MG で飼育したマウスの胸腺は，地上で飼育したマウスより萎縮していたが，AG で飼育したマウスでは，胸腺萎縮はかなり軽減されたことが明らかとなった（図 4A）。また，組織学的解析を行なったところ，MG では胸腺の皮質と髄質の構造が不明瞭になっていることが観察された（図 4B）。さらに，胸腺で発現する遺伝子を RNA シークエンスで網羅的に解析し，宇宙環境による胸腺萎縮がどのような分子機構で起きるかを解析した。その結果，MG で飼育したマウスの胸腺では，細胞増殖に関わる遺伝子発現が減少したことが明らかとなった。このことから，宇宙環境で無重力状態を経験すると，胸腺細胞の増殖が抑制され，胸腺萎縮が起きると考えられた[5]。

また脾臓は，二次リンパ器官として機能しており，後天性免疫応答を調節するために重要である。そこで，MG，AG，GC の脾臓について遺伝子発現解析を行なったところ，MG, AG 群では GC 群と比較して，転写因子 GATA1 によって調節される赤血球関連遺伝子が有意に低下していることが明らかとなった。GATA1 および赤血球分化の調節転写因子である Tal1 の遺伝子発現は，一貫して約半分に減少していた。これらの減少は，AG によって完全には軽減されず，微小重力以外の宇宙環境の複合効果が脾臓の遺伝子発現を減少させた可能性を示唆していた。さらに，血漿免疫グロブリン濃度は，ISS で飼育したマウスでわずかに変化していた。以上のことから，宇宙環境が微小重力と他の環境変化の組み合わせにより，脾臓の恒常性遺伝子発現を阻害する可能性があることが示唆された[6]。

眼の網膜に対する影響

男性の宇宙飛行士では，宇宙での活動中や地球に帰還後に視力低下が認められることが報告されてい

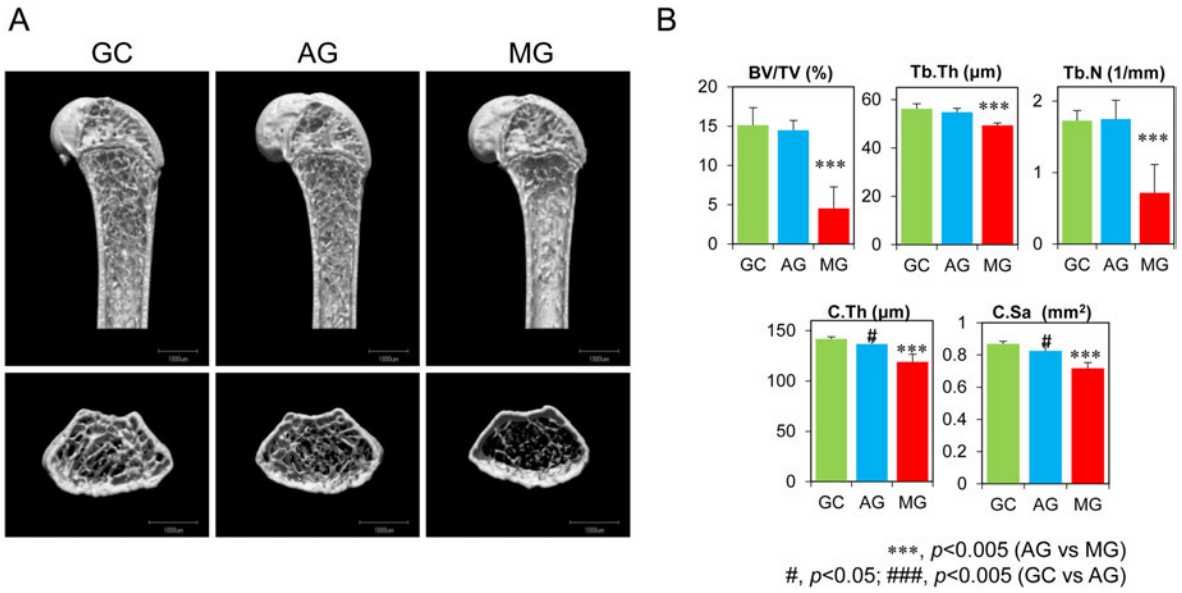


図 3　マイクロ CT による大腿骨解析．A．マイクロ CT による骨組織像　B．CT 像からの定量評価．BV/TV：海綿骨量，Tb.Th：海綿骨幅，Tb.N：海綿骨数，C.Th：皮質骨幅，C.Sa：皮質骨断面積，GC：地上対照実験群，AG：人工重力群，MG：微小重力群．

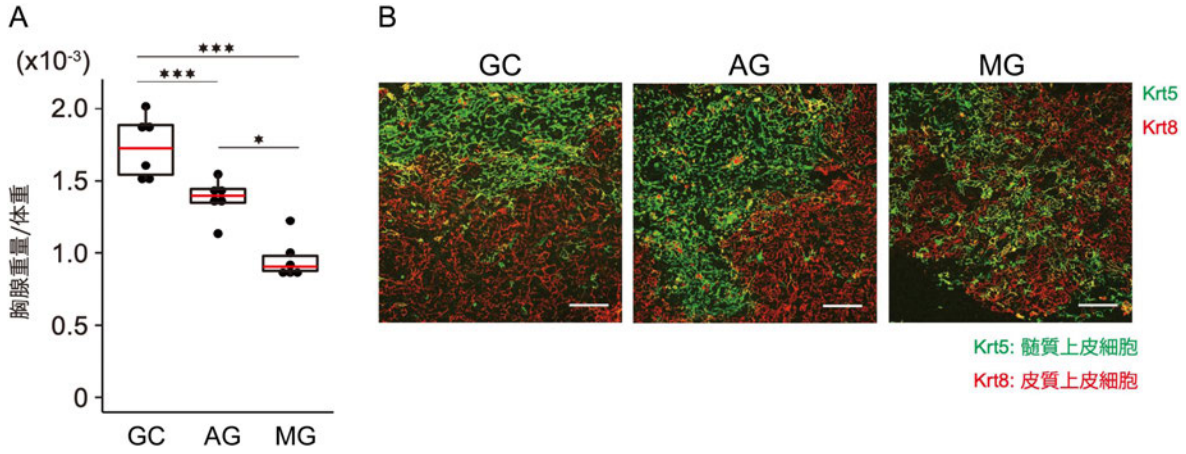


図 4　宇宙環境の胸腺への影響．A．体重に対する胸腺重量　B．胸腺の組織学的構造．Krt5：Keratin 5，Krt8：Keratin 8，GC：地上対照実験群，AG：人工重力群，MG：微小重力群．

る[7]。視力の低下は，活動レベルに影響する非常に重要な問題であるため，今後の長期の宇宙滞在に向けて原因の究明が必要である。宇宙環境が視力に影響する機構を解析するために，アメリカフロリダ州立大学との国際共同研究を行なった。フロリダ州立大学でマウスの眼の網膜のタンパク質の変化と，酸化ストレス関連アポトーシスを解析した。眼組織の定量的解析では，MG 群では AG，GC 群と比較して，網膜血管内皮細胞に有意なアポトーシスの増加が見られた。タンパク質分析から，細胞死，細胞修復，炎症および代謝ストレスの原因となる多くの経路が，MG 群では GC 群と比較して変化したことが明らかとなった。さらに，AG 群ではこれらの変化が抑制される傾向にあることが明らかとなった。これらの結果は，宇宙環境が網膜血管内皮細胞のアポトーシスと細胞構造，免疫応答，代謝機能に関連するタンパク質発現の変化を誘発し，AG がこれらの変化に対してある程度の抑制効果があることを示している[8]。

次世代へ対する影響

宇宙環境による様々なストレスに対応するために環境適応反応が誘導され，それが次世代に引き継がれるかを検証するために，マウスより採取した精子を用いて体外受精を行い，次世代を作製した。精巣および精巣上体の重量は，3 群の比較で差は見られなかった。また，体外受精により 3 群ともに無事に仔マウスは誕生し，成獣に成長した。この結果は，宇宙環境はオスの生殖機能に大きな影響を与えないことを示唆していると考えられた[9]。現在，次世代マウスの臓器での遺伝子発現を解析しており，宇宙環境の次世代への影響を確認している。

今後の展望

今回，国内初のマウス宇宙実験を行なったが，12 匹全てのマウスが健康な状態で地球に帰還できたことより，JAXA が開発した装置の信頼性が確認できた。また，解析に必要な個体数が確保できたため，科学的に信頼性のある結果を得ることができた。宇宙環境では骨格筋の萎縮や骨の減少，免疫系の異常や視力障害が観察されるが，人工 1G によりそれらの異常が抑制されることが明らかになったことは，非常に重要な成果である。今後計画されている月や火星の探査に向けて，月や火星の重力の影響を解析する必要があると考えられる。また，現在進行中の詳細な解析から，筋萎縮や骨減少に関わる新たな遺伝子の同定が行われ，骨粗鬆症やサルコペニアの治療法の開発が期待される。

日本のマウス宇宙実験は，我々の実験を含め既に 5 回行われているが，その実験の中で，腸内細菌に対する宇宙環境の影響や，ストレス応答転写因子である Nrf2 の宇宙環境における機能解析が行われ，既に論文として発表されている[10, 11]。ISS は 2024 年まで運用が延長され，さらなる実験が計画されている。今後も「生命科学」「宇宙医学」「物質・物理科学」などの様々な研究分野で「きぼう」実験棟を利用した実験が予定されており，日本の科学の発展に大きく貢献することが期待される。

参考文献

1. LeBlanc A, Rowe R, Schneider V, Evans H, Hedrick T. Regional muscle loss after short duration spaceflight. Aviat Space Environ Med. 1995; 66: 1151–1154.
2. Shiba D, Mizuno H, Yumoto A, Shimomura M, Ko-

bayashi H, Morita H, et al. A small planet on the International Space Station. “MARS” -Multiple Artificial-gravity Research System-. Sci Rep. 2017; 7: 10837.
3. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, OganovV, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2000; 1: 157–160.
4. Borchers AT, Keen CL, Gershwin EG. Microgravity and immune responsiveness: implications for space travel. Nutrition. 2002; 18: 889–898.
5. Horie K, Kato T, Kudo T, Sasanuma H, Miyauchi M, Akiyama N, et al. Impact of spaceflight on the murine thymus and mitigation by exposure to artificial gravity during spaceflight. Sci Rep. 2019; 9: 19866.
6. Horie K, Sasanuma H, Kudo T, Fujita SI, Miyauchi M, Miyao T, et al. Down-regulation of GATA1-dependent erythrocyte-related genes in the spleens of mice exposed to a space travel. Sci Rep. 2019; 9: 7654.
7. Lee AG, Mader TH, Gibson CR, Tarver W. Space Flight-associated neuro-ocular syndrome. JAMA Ophthalmol. 2017; 135: 992–994.
8. Mao XW, Byrum S, Nishiyama NC, Pecaut MJ, Sridharan V, Boerma M, et al. Impact of spaceflight and artificial gravity on the mouse retina: Biochemical and proteomic analysis. Int J Mol Sci. 2018; 19: E2546.
9. Matsumura T, Noda T, Muratani M, Okada R, Yamane M, Isotani A, et al. Male mice, caged in the International Space Station for 35 days, sire healthy offspring. Sci Rep. 2019; 9: 13733.
10. Matsuda C, Kato T, Inoue-Suzuki S, Kikuchi J, Ohta T, Kagawa M, et al. Dietary intervention of mice using an improved Multiple Artificial-gravity Research System (MARS) under artificial 1 g. NPJ Microgravity. 2019; 5: 16.
11. Suzuki T, Uruno A, Yumoto A, Taguchi K, Suzuki M, Harada N, et al. Nrf2 contributes to the weight gain of mice during space travel. Commun Biol. 2020; 3: 496.

特集：宇宙環境を利用した生物研究の現状と未来

宇宙環境でのメダカを用いた骨研究

工藤　明
東京工業大学国際フロンティア

要　約

国際宇宙ステーションにおいてメダカを用いた骨実験を行い，世界で初めてモデル動物実験で，微小重力下における骨量減少が観察できた。また遺伝子レベルの解析も行い，その得られた成果は今後の長期宇宙滞在への対応や老人性骨粗鬆症の解明に寄与することが期待される。

はじめに

国際宇宙ステーションは 10^{-6} G（μG）の重力に調整されており，微小重力実験が行われてきた。微小重力において，生命科学で解決されなければならない最大の課題は骨量減少と筋肉萎縮であり，例えば，宇宙飛行士は毎月約 1% の骨量が減少する。骨量は骨を造る骨芽細胞と骨を削る破骨細胞の活性のバランスで維持されており，微小重力が破骨細胞に何らかの影響を及ぼしこのバランスが骨を削る方に偏ると考えられてきた。しかし，宇宙飛行士の生理的変化を調べる以外に研究として適切な動物モデルがなかったことから，そのメカニズムは不明であった。そこで私達はメダカにおいて地上でも破骨細胞が多く存在している咽頭歯骨を標的にして，国際宇宙ステーションの微小重力環境下でメダカの破骨細胞の挙動を検討することにした。この実験の詳細は JAXA ホームページで見ることができる [1]。

1. メダカの骨生物学

ゼブラフィッシュを代表とする小型魚類は発生学的な知見を得やすく，また遺伝子改変動物が容易に得られやすいため，生命科学研究に用いられてきた。メダカはゼブラフィッシュよりも透明で，骨の発生が早いために細胞の動きが観察しやすいことから，骨代謝研究に向いていると思われた [2]。メダカの破骨細胞と骨芽細胞は，哺乳類の細胞と同様の，遺伝子発現，機能，組織学的特徴を持っているため，ヒト疾患の動物モデルとなり得ることがわかった。特にメダカ破骨細胞は多核であり，ruffled border も保持していたので，多核化や骨吸収の様子も生きたまま観察できることがわかった。しかし，メダカは 2 年の寿命でその間成長を続けることから骨のモデリングには適しているが，リモデリングの機構が解明できるかどうかわからなかった。全身の TRAP 染色により破骨細胞が存在している場所を探すと，メダカの喉の奥，咽頭歯部に歯が数百本上下に生えており，この咽頭歯は骨に支えられているがその咽頭歯足骨を破骨細胞は吸収していた（図 1）。歯の生え代わりと共に骨のリモデリングが必要であり，破骨細胞と骨芽細胞がそのリモデリングを担っていることがわかった。この細胞の動きを解析するために，骨芽細胞は osterix プロモーター，破骨細胞は TRAP プロモーターのそれぞれ下流に蛍光遺伝子 DsRed, GFP を繋いで，骨芽細胞を赤で，破骨細胞を緑で観察できるダブルトランスジェニックメダカを作製し，宇宙実験に用いた。このメダカの咽頭歯部を蛍光観察すると破骨細胞と骨芽細胞が綺麗に並んで存在していた（図 2）。

2. 咽頭歯部

メダカには，喉の奥の上下に数百本の歯が生えており，咽頭歯と呼んでいる。この歯を支えているのが咽頭歯足骨であり，合わせて咽頭歯部と呼ぶ。咽頭歯は食べ物を腸に送るのに働いており，力学的負荷がかかるため, 抜け落ちて, また新しい歯ができる。この歯の再生では，歯を支える歯足骨の再生も伴うために，この歯足骨を削るためにたくさんの破骨細胞が存在する。メダカの全身の破骨細胞を TRAP（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ）染色で検出すると，背骨のところに少しと，多くはこの咽頭歯部に破骨細胞が見つかる。この破骨細胞は周囲に存在する骨芽細胞によって制御されており [3]，メダカにおいてもヒトと同様に，破骨細胞と骨芽細胞の相互作用がある。この相互作用による咽頭歯再生のメカニズムを図 3 に示した。

これまで発表された宇宙飛行士の解析結果を見ると，宇宙に行った直後の 1 か月で急激な骨量減少が観察され，とくに脛骨や腰骨のように日頃から負荷がかかりリモデリングが起きている骨の骨量が減少

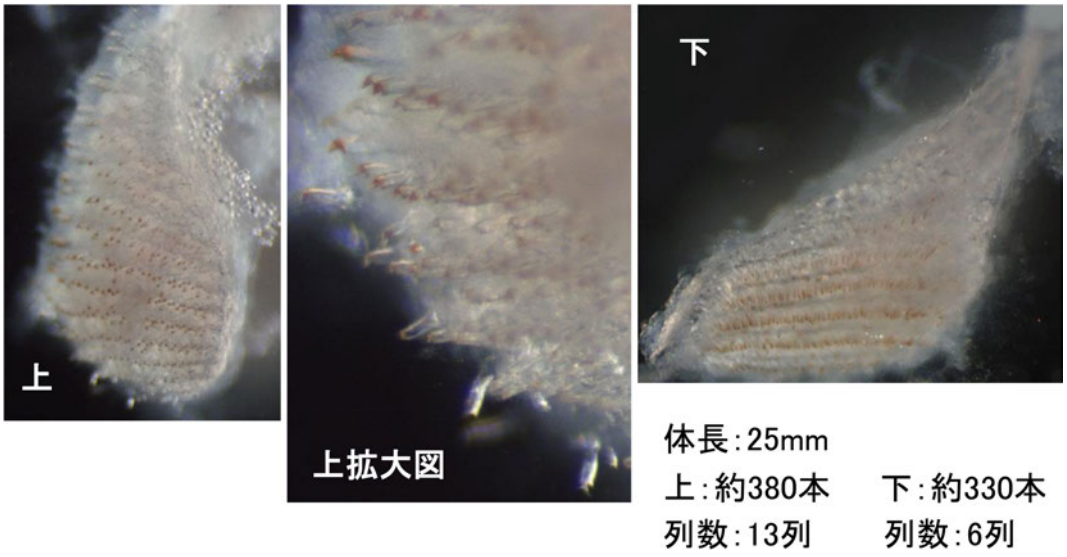


図１　咽頭歯．メダカ成魚の，のどの奥にある咽頭歯部には，上下に各数百本の歯がある．この歯は抜け替わりを繰りかえしている．

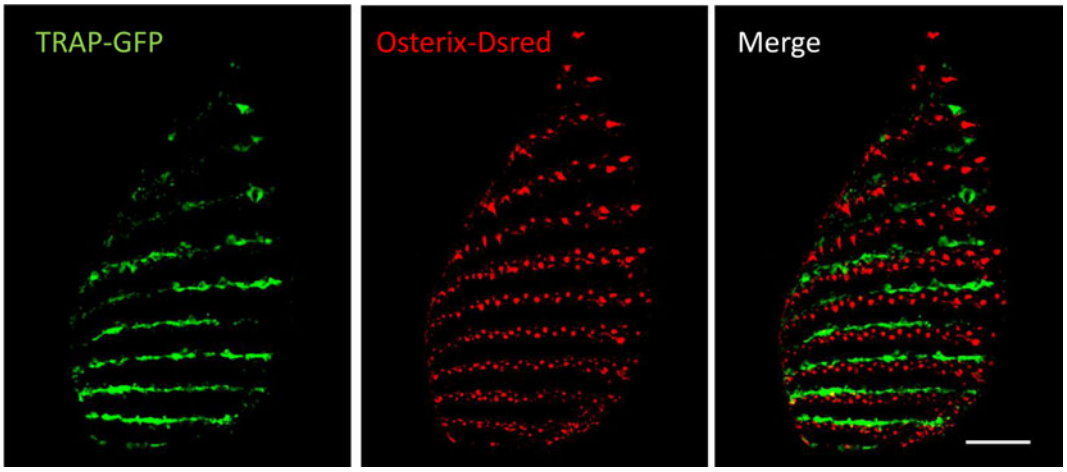


図２　咽頭歯部の蛍光像．緑が破骨細胞，赤が骨芽細胞．咽頭歯部の歯列に沿って，破骨細胞と骨芽細胞が順序良く並んでいる．

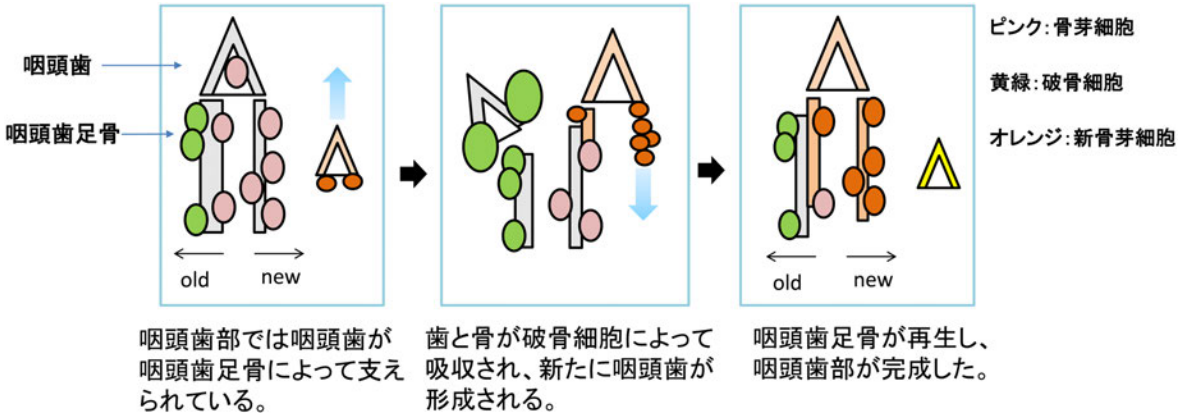


図３　咽頭歯再生のメカニズム．

しやすいことや，海綿骨と皮質骨両方に同じような骨量減少が見られることから，メカニカルストレスがかかっていた組織が微小重力によりストレスフリーになり，組織が緩んで，それまでに存在していた破骨細胞に影響し，そのさらなる活性化をもたらすことが考えられた。メダカに破骨細胞が多いところを探すと咽頭歯足骨が挙げられ，メダカにおいてもこの破骨細胞がメカニカルストレスフリーの微小重力下で活性化しているのではないかと考えられた。

3. 国際宇宙ステーションにおける長期飼育実験

宇宙飛行士は国際宇宙ステーションに滞在中に毎月骨量が約 1％減ることが知られており，微小重力が骨量の減少に影響している [4]。また老人性の骨粗鬆症で寝たきりになるヒトは骨量が毎月 0.7% 減少し，寝たきりで垂直方向の力学的負荷がかからないことによる骨量減少は宇宙飛行士とよく似ていると思われる。老人性骨粗鬆症を解明する適切な動物モデル実験を地上で行うことは難しく，宇宙実験がその解明の一助になると思われる。この骨量減少は破骨細胞の活性化によるのではないかと推察されており，私たちはメダカの国際宇宙ステーションでの長期滞在における破骨細胞と骨芽細胞の挙動を，組織，細胞，遺伝子レベルで解析した [5]。

2012 年 10 月 23 日に宇宙へと飛び立ったメダカは，国際宇宙ステーションの“きぼう”にある小型魚類飼育装置で 2 か月間の飼育の後，固定し，地上に持って帰って来た。宇宙で飼育したメダカの骨組織を蛍光解析と組織解析した結果，2 か月間の微小重力環境の影響として咽頭歯足骨の骨量減少が明らかになった。その原因として，破骨細胞の活性化，特に多核化が進んでいることが分かった。また，破骨細胞のミトコンドリアの形態異常が観察され，ミトコンドリアに関連する 2 つの遺伝子 fkbp5 と ddit4 の特異的な発現上昇が明らかになった。fkbp5 と ddit4 はストレスに応答するグルココルチコイドの受容体（GR）の下流で発現する遺伝子で，GR はミトコンドリアで作用することが知られる。ミトコンドリアの変形と，これら遺伝子発現上昇の相関関係については今後の更なる解析が必要であるが，微小重力環境におけるミトコンドリア関連遺伝子の発現が破骨細胞の活性化を引き起こし，骨量減少をもたらしたことが示唆される。個体レベルで解析できる生物を用い，宇宙の微小重力環境下での破骨細胞活性化と，それに伴う骨量減少メカニズムの一端を定量的に示した世界で初めての成果であった。

4. 短期蛍光観察実験

2014 年 2 月に微小重力への骨代謝の初期応答を調べる 2 回目の実験を行った [6]。これはトランスジェニックメダカを 1 回目と同様の osterix プロモーター，TRAP プロモーターの 2 種類と，新たにそれぞれ細胞特異的に発現するメダカ遺伝子のプロモーター 4 種類を用い，組み合わせてダブルトランスジェニックメダカを作製し，ジェル内に包埋した。その 4 種類とは後期骨芽細胞が観察できる osteocalcin プロモーター，破骨細胞が観察できる MMP9 プロモーター，破骨細胞分化誘導が観察できる RANKL プロモーター，そしてストレス負荷が観察できる Cox2 プロモーターである。これらトランスジェニックメダカ 24 匹を生きたままの状態で，1 週間連続で，微小重力下での骨芽細胞と破骨細胞の蛍光強度をリアルタイムで観察した。その結果，驚いたことに osterix プロモーター下の骨芽細胞と TRAP プロモーター下の破骨細胞の両細胞ともに蛍光強度が増大し，活性化が見られた（図 4）。特に骨芽細胞特異的に発現す

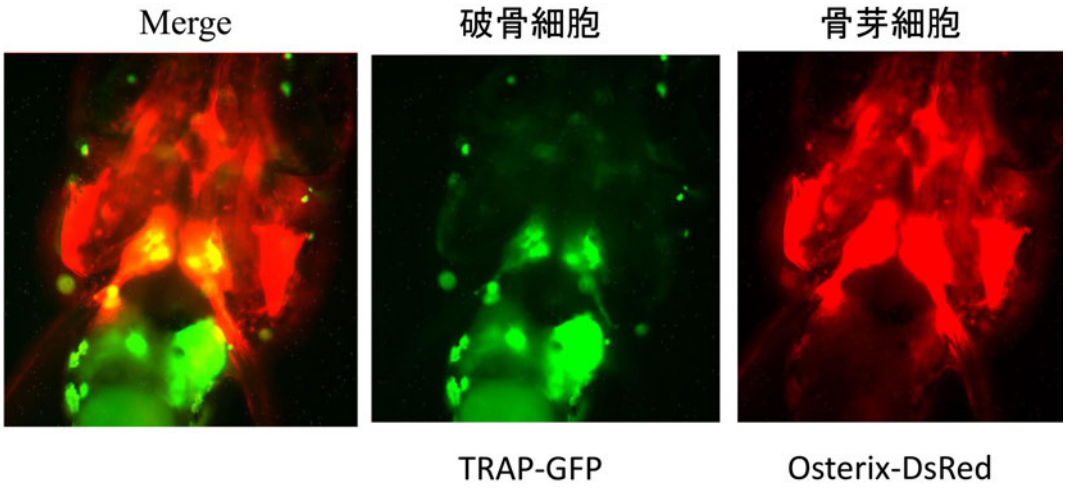


図 4　宇宙に行って 5 日後の蛍光観察．微小重力下，咽頭歯部において，TRAP プロモーターと osterix プロモーターが活性化し，強い蛍光シグナルが観察された．

る遺伝子の中で，osterix は骨芽細胞分化の初期に特異的に発現し，osteocalcin は骨芽細胞分化後期に特異的に発現するが, この 2 つの遺伝子のプロモーターが微小重力になった直後 1 日で同時に活性化されており，微小重力環境が直接的に 2 つの遺伝子を活性化している可能性がある。従って，微小重力によって骨芽細胞分化・発生が乱れており，この乱れが最終的な骨量減少をもたらしていると考えられる。そして mRNA の解析によって骨芽細胞と破骨細胞特異的な遺伝子の発現増強が確認されるとともに，5 つの遺伝子：c-fos，jun-B-like，pai-1，ddit4，tsc22d3 の発現が微小重力への初期応答により増加した。

おわりに

宇宙実験によって新たに見つかった遺伝子による破骨細胞活性化機構が明らかにされ，老人性骨粗鬆症の新たなメカニズムが解明されることを期待している。最後に茶谷博士（現昭和大学）を始めとする東工大の共同研究者, 星出, 若田の二人の宇宙飛行士, JAXA，NASA，ROSCOSMOS の実験をサポートしていただいた多くの方々，そして飼育装置と回転盤を作製していただいた三菱重工の方々，蛍光実験をサポートしていただいた千代田化工の方々に御礼を申し上げます。

参考文献

1. メダカ実験のホームページ（JAXA）http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/second/medakaosteoclast/
2. Chatani, M. and Kudo, A. Chapter 5 Fish in Space Shedding Light on Gravitational Biology. pp85-97 in Zebrafish, Medaka, and Other Small Fishes. New Model Animals in Biology. Medicine, and Beyond edited by Hirata H et al. Springer 2018 https://doi.org/10.1007/978-981-13-1879-5
3. Mantoku, A., Chatani, M., Aono, K., Inohaya, K. and Kudo, A. 2016. Osteoblast and osteoclast behaviors in the turnover of attachment bones during medaka tooth replacement. *Dev. Biol.* 409: 370–381.
4. Stavnichuk, M., Mikolajewicz, N., Corlett, T., Morris, M., et al. 2020. A systematic review and meta-analysis of bone loss in space travelers. *npj Microgravity* 6: 13.
5. Chatani, M., Mantoku, A., Takeyama, K., Abduweli, D., Sugamori, Y., Aoki, K., et al. 2015. Microgravity promotes osteoclast activity in medaka fish reared at the international space station. *Sci. Rep.* 5: 14172.
6. Chatani, M., Morimoto, H., Takeyama, K., Mantoku, A., Tanigawa, N., Kubota K., et al. 2016. Acute transcriptional up-regulation specific to osteoblasts/osteoclats in medaka fish immediately after exposure to microgravity. *Sci. Rep.* 6: 39545.

実験動物感染症の現状

ラットポリオーマウイルス2感染症

田中美有
大阪府立大学生命環境科学研究科獣医学専攻

要　約

2016年, 米国のX連鎖重症複合免疫不全症（XSCID）ラットのコロニーにおいて, ラットポリオーマウイルス2（*Rattus norvegicus polyomavirus 2*：RatPyV2）感染症が報告された。RatPyV2は免疫正常ラットでは不顕性に持続感染するが，免疫不全ラット系統であるXSCIDラットでは，様々な程度の呼吸器症状や削痩，繁殖悪化，全身状態の悪化を呈する。RatPyV2は上皮向性ウイルスであり，唾液腺やハーダー腺，眼窩外涙腺，呼吸器，生殖器/副生殖器の上皮細胞が主な標的臓器である。病理組織学的には，過形成および異形成を呈する標的上皮細胞における，大型の好塩基性核内封入体の形成が特徴である。唾液腺やハーダー腺，眼窩外涙腺では，線維化や単核球浸潤を伴った腺組織の萎縮および消失も観察される。特に耳下腺は重度かつ広範囲に傷害される傾向にあり，1か月齢の時点でも比較的重度の病変がびまん性に形成される。また，重篤な呼吸器症状を呈する個体では，重度の間質性肺炎が認められる。標的となる上皮組織の中でも，耳下腺はRatPyV2に対する感受性がより高い可能性があり，RatPyV2感染症が疑われた際には，耳下腺を含む唾液腺組織を用いた病理学的検査やPCR検査が必須であると考えられる。本稿では，RatPyV2感染症の特徴，診断方法，発生状況について，筆者らのこれまでの研究成果と米国の研究グループの報告から，最新の知見をご紹介したい。

1. ポリオーマウイルスとポリオーマウイルス感染症について

ポリオーマウイルス（PyV）は，ポリオーマウイルス科（*Polyomaviridae*）に分類される，エンベロープを有さない全長約5,000 bpの環状2本鎖DNAウイルスである。国際ウイルス分類委員会のサイトでは，2020年2月現在，ポリオーマウイルス科として，4つの属（アルファ，ベータ，ガンマ，デルタポリオーマウイルス属）と102の種ならびに9の未分類種が記載されている[1, 2]。ヒト以外に感染するPyV種の学名は，宿主の学名にpolyomavirusおよび数字を加えて構成される（ヒトに感染する場合は，宿主名にhumanを用いる）。PyVは，1953年，白血病を自然発症するマウスの肝臓・脾臓・リンパ組織からの濾過抽出物を新生マウスに接種すると，唾液腺など多臓器に腫瘍が形成される，という実験から発見された（マウスポリオーマウイルス，*Mus musculus polyomavirus 1*：MPyV）[3, 4]。PyVは，“複数の（poly-）腫瘍（-oma）”という語源が示すように，宿主の腫瘍発生に関与する。各PyV種は哺乳類・鳥類・魚類など様々な動物を自然宿主とする。哺乳類では不顕性感染するが，宿主が免疫不全または抑制状態に陥ると発症する。

表1にラット, マウスおよびヒト（抜粋）のポリオーマウイルス種を列挙した。ヒトポリオーマウイルス（アルファ，ベータ，デルタポリオーマウイルス属に14種が知られている）では，悪性腫瘍やHIV感染によるエイズ発症患者，臓器移植や自己免疫疾患に対する免疫抑制療法中の患者などにおいて，腎炎（HPyV1あるいはBKPyV）や脳症（HPyV2あるいはJCPyV），肺炎（HPyV4あるいはWUPyV），メルケル細胞癌（HPyV5あるいはMCPyV）といった，各PyV種に起因する疾患が報告されており，日和見感染症として医学上の問題となっている[3, 5]。

実験動物に関しては，マウスでは3種のPyV（*Mus musculus polyomavirus 1 ～ 3*）が報告されているが，実験用マウスコロニーでは，PyV感染の有病率は極めて低いとされている[6]。自然感染では無症状であるが，ヌードマウスを用いたMPyVの実験感染では，肺や腎臓，脳など様々な臓器における炎症や壊死病変，乳腺癌などの腫瘍性病変を形成することが知られている[5–7]。ラットでは，1984年，消耗性疾患を示したヌードラット（NIH-*Foxn1*^{rnu}）において，唾液腺炎，気管・気管支・細気管支炎，肺炎の原因としてPyVが初めて報告された[8–10]。本例では，抗SV40（Simian virus 40）抗体によってウイルス抗原が検出され，ポリオーマウイルスであることが示唆されたが[8]，当時はウイルスのゲノム配列は決定されていなかった。2015年には，野生または野生由来コ

ロニーの Norway ラットから検出された，*Rattus norvegicus polyomavirus 1*（RnorPyV1）が報告されたが，本ウイルスに感染したラットは，明らかな異常所見を示さなかったとされている [11]。さらに，2016 年には，Rigatti らが，米国の X 連鎖重症複合免疫不全症（XSCID）ラットコロニーにおいて，ラットポリオーマウイルス 2（*Rattus norvegicus polyomavirus 2*: RatPyV2, RnovPyV2,）感染症を報告した [12]。ウイルスゲノム塩基配列を用いた系統発生解析により，RatPyV2 は RnorPyV1（アルファポリオーマウイルス属）とは異なるウイルスであり，ベータポリオーマウイルス属に分類されること，ヒトの WUPyV と近縁であることが示された [12]。2017 年には，Wistar Han ラットでの免疫抑制剤を用いた慢性毒性試験において，病理学的検査から PyV 感染が関連すると考えられる前立腺炎の症例が報告されが，当時の PCR 検査では PyV 遺伝子の検出には至っていなかった [13]。

2. ラットポリオーマウイルス 2 感染症の特徴

ここでは，筆者らが 1 ～ 8.5 か月齢の XSCID-TALEN ラット系統（計 25 匹）を対象に実施した RatPyV2 感染症の病変解析の結果 [14] と，米国の研究グループの報告 [12, 15] にもとづいて，RatPyV2 感染症の特徴について述べる。

(1) 臨床徴候

我々が調べた限り，RatPyV2 は免疫正常ラット系統では不顕性に持続感染し，臨床的に確認しうる徴候をとくに認めない。一方で，RatPyV2 に感染した XSCID-TALEN ラット系統は，衰弱および削痩，呼吸器症状，雌の繁殖成績悪化や紅涙 / 色素涙を呈し，6 か月齢以降で死に至る個体が増える傾向にある（表 2）[14]。臨床徴候の程度は，ラットの月齢や個体によって様々であり，特に乳子や若齢個体では，RatPyV2 に感染していても明らかな臨床徴候を示さ

表1　ラット，マウスおよびヒトのポリオーマウイルス

宿主/学名	略称	通称・別称	属
ラット			
Rattus norvegicus polyomavirus 1	RnorPyV1	ラットポリオーマウイルス 1	*Alpha polyomavirus*
Rattus norvegicus polyomavirus 2	RatPyV2	ラットポリオーマウイルス 2，RnorPyV2，RPyV2	*Beta polyomavirus*
マウス			
Mus musculus polyomavirus 1	MPyV	マウスポリオーマウイルス 1，MmusPyV1	*Alpha polyomavirus*
Mus musculus polyomavirus 2	MptV	マウスポリオーマウイルス 2，MmusPyV2 Mouse pneumotroic virus（マウス向肺性ウイルス） Kilham ウイルス，K ウイルス	*Beta polyomavirus*
Mus musculus polyomavirus 3	MPoV3	マウスポリオーマウイルス 3，MmusPyV3	*Beta polyomavirus*
ヒト（全14種から抜粋）			
Human polyomavirus 1	1BKPyV	HPyV1，BK ポリオーマウイルス	*Beta polyomavirus*
Human polyomavirus 2	JCPyV	HPyV2，JC ポリオーマウイルス	*Beta polyomavirus*
Human polyomavirus 4	WUPyV	HPyV4，WU ポリオーマウイルス	*Beta polyomavirus*
Human polyomavirus 5	MCPyV	HPyV5，Merkel cell ポリオーマウイルス	*Alpha polyomavirus*

国際ウイルス分類委員会（ICTV）のサイトに記載されているウイルスを列記した．
https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdna-viruses/w/polyomaviridae/628/genus-alphapolyomavirus
https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdna-viruses/w/polyomaviridae/629/genus-betapolyomavirus

表 2　RatPyV2 に感染した XSCID-TALEN ラットの臨床徴候（文献 14 を改変）

	月齢			
	1 か月齢	2–3 か月齢	4–5 か月齢	> 6 か月齢
検査数[注)]	3 (♂:2, ♀:1)	9 (♂:7, ♀:2)	6 (♂:4, ♀:2)	7 (♂:3, ♀:4)
呼吸困難	—	—	—	中等度～重度
繁殖悪化	—	3 ～ 4 ヶ月齢を過ぎた ♀ で繁殖悪化する傾向		
衰弱・削痩	—	—	—	中等度～重度
紅涙 / 色素涙	—	—	—	軽度～重度

注）文献 14 において，剖検および病理組織学的検査を実施した動物数
－：異常所見なし

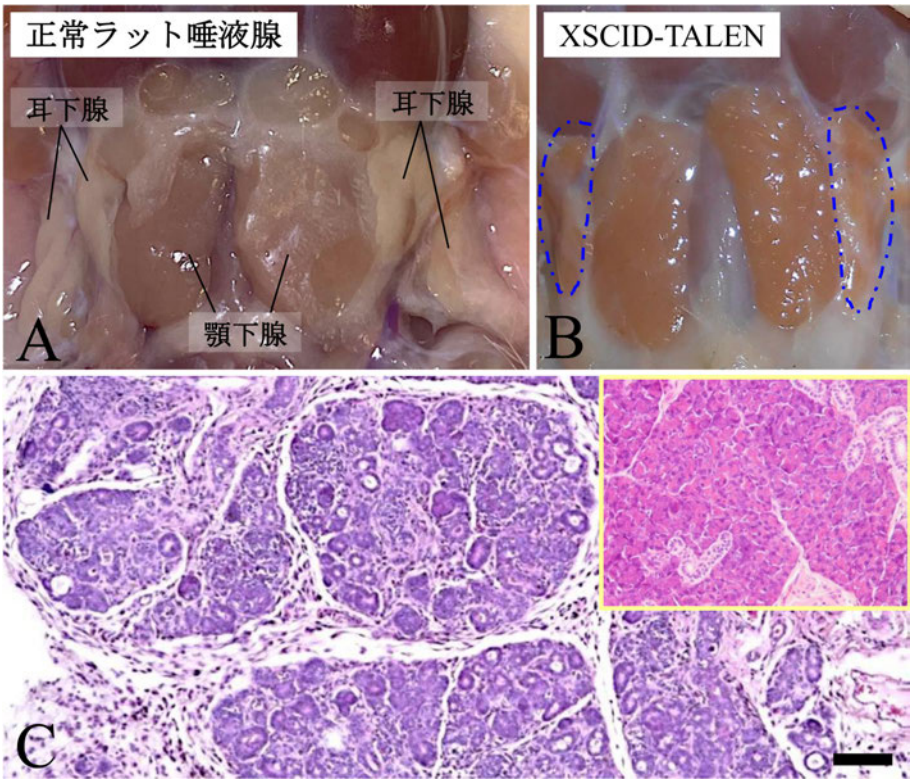


図 1　唾液腺の肉眼像および耳下腺の低倍率の病理組織像（2.5 か月齢）．RatPyV2 に感染していない免疫正常ラットの唾液腺（A）と比較すると，RatPyV2 に感染した XSCID-TALEN ラットの唾液腺（B）は萎縮を呈し，その程度は特に耳下腺（青破線で囲んだ組織）で顕著である．組織学的にも，耳下腺の顕著な萎縮，単核球浸潤および線維化が観察される（C：HE 染色，Scale bar: 100 μm）．C の挿入図は，同倍率での正常な耳下腺の組織像を示す．

ない。米国の研究グループの報告では，RatPyV2 と *Pneumosystis carinii*（*P. carinii*）の複合感染個体で呼吸困難を呈するとされている [12]。しかし，筆者らは，*P. carinii* 陰性の RatPyV2 感染個体であっても，6 か月齢以上の個体において重篤な呼吸器症状を呈する症例を経験している。繁殖成績の悪化については，XSCID-TALEN ラット系統の雌は 1 産目では良好に繁殖するが，3 ～ 4 か月齢を過ぎると繁殖しなくなることが多く，2 産目以降では産子を得にくいことや，6 か月齢以上の雌ラットは妊娠を維持できないことが報告されている [12, 14]。

(2) 病理学的所見

剖検時には，唾液腺（図 1）やハーダー腺，眼窩外涙腺の様々な程度の萎縮が観察される。特に耳下腺とハーダー腺では，1 ～ 3 か月齢の時点で中等度の萎縮が認められる。また，呼吸器症状を呈する 6 か月齢以上の個体では，肺は赤色と桃色のまだらな色調を呈し，様々な程度の暗赤色の硬化・充実性病巣が観察される。

病理組織学的には，主に唾液腺（図 1C および図 2A），ハーダー腺（図 2B），眼窩外涙腺，呼吸器（図 2C および D），生殖器 / 副生殖器（子宮，前立腺や精巣上体，精管）において各種病変が認められるが，病変の形成時期や程度，範囲は臓器により異なる。RatPyV2 に感染した XSCID-TALEN ラット系統での，各臓器における病理組織学的所見を表 3 にまとめた [14]。RatPyV2 感染症における最も特徴的な病理組織学的所見は，ウイルスが感染した上皮細胞における，大型の好塩基性～両染性核内封入体の形成である。核内封入体には，その周囲にハローを有するもの（Cowdry A 型：図 2 黒色矢頭）と有さないもの（full 型：図 2 黄色矢頭）とが観察される。RatPyV2 が感染した上皮細胞が，過形成（増生）および異形成（dysplasia：細胞および核の大きさや形態，配列の異常を呈する細胞の増殖性病変）を呈することも特徴的所見の 1 つである。さらに，唾液腺やハーダー腺，眼窩外涙腺では，線維化や単核球（リンパ球・形質細胞主体）浸潤を伴う腺組織の萎縮や消失，変性および壊死も認められる。唾液腺では，粘液腺である舌下腺と比較して，漿液性の腺細胞を有する耳下腺と顎下腺において病変はより重度である。耳下腺病変が最も顕著であり，1 か月齢の時点で組織の広範囲において重度の病変が確認できる（図 2A）。顎下腺では耳下

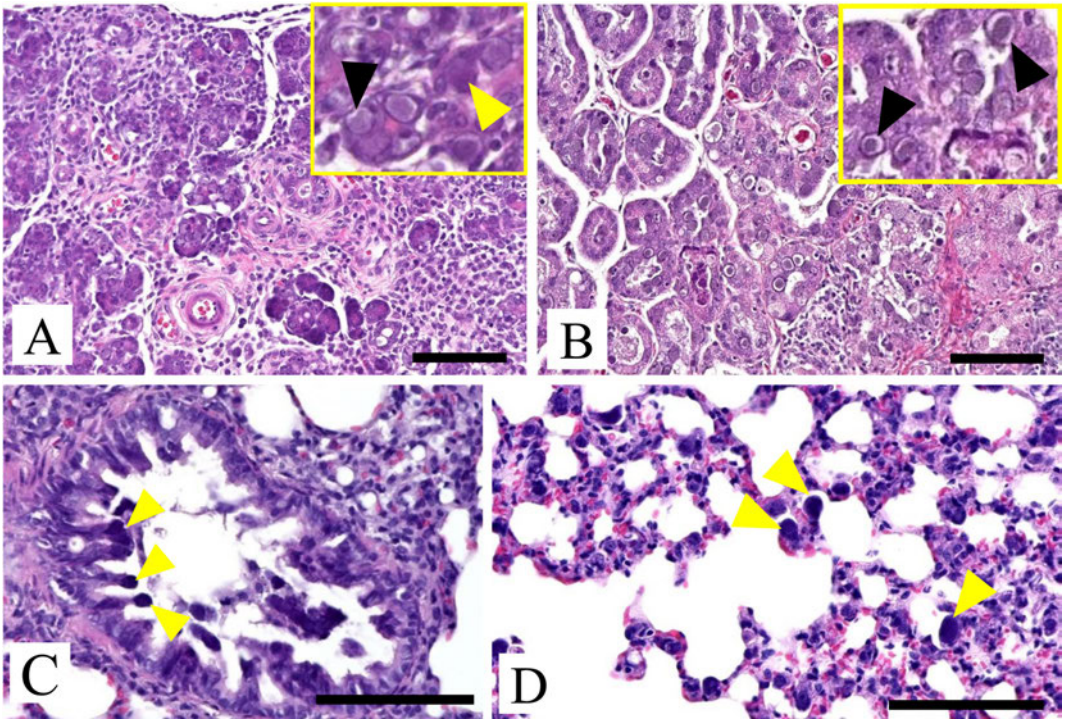


図 2　RatPyV2 に感染した XSCID-TALEN ラットの病理組織像（HE 染色）．唾液腺の腺房および導管上皮細胞（A），ハーダー腺の腺上皮細胞（B），気管支や細気管支粘膜上皮細胞（C），肺胞上皮細胞（D）において，好塩基性で大型の核内封入体が認められる（挿入拡大図および矢頭）．核内封入体には，ハローを有するもの（黒色矢頭）と有さないもの（黄色矢頭）が観察される．（A）耳下腺，1 か月齢，（B）ハーダー腺，2.5 か月齢，（C）肺，1 か月齢，（D）肺，7 か月齢．（Scale bar: 100 μm）

腺よりもやや遅い時期から，多病巣性～局所広範囲に病変が形成される（表 3）。舌下腺では，3 ～ 4 か月頃から軽度の病変が比較的限局した範囲に形成される傾向にあり，腺組織の全体の萎縮や消失はみられない。ハーダー腺では，2 ～ 3 か月齢の時点で，軽度～中等度の腺上皮細胞の過形成や異形成，腺組織の萎縮が認められ，6 か月齢以降では組織全体が線維化を伴って重度の萎縮に至る。眼窩外涙腺では，腺組織の萎縮や単核球浸潤に加えて，雌雄ともに 2 か月齢頃から腺上皮細胞の核の顕著な大型化（カリオメガリー）が認められる。肺では，気管支から細気管支，さらに肺胞上皮へと病変が広がっていき，6 か月齢以上の個体では重度の間質性肺炎の像を呈する。生殖器 / 副生殖器病変は 6 か月齢前後から認められ，それより若い個体では上皮細胞内に核内封入体は検出されない。前立腺と子宮では，上皮の過形成や異形成が目立ち，前立腺は重度の萎縮に至る。精管と精巣上体尾部では，上皮細胞にカリオメガリーがみられる。なお，RatPyV2 感染個体では，腫瘍性病変の発生はこれまでに報告されていない。上述したような病変の形成時期や程度，範囲を考慮すると，RatPyV2 の標的上皮組織の中でも，耳下腺は RatPyV2 に対する感受性がより高い可能性がある。

RatPyV2 のウイルス抗原は，ポリオーマウイルスマーカーである抗 SV40 large T antigen 抗体（clone PAb416）で検出可能であり [12, 14]，免疫組織化学染色では，RatPyV2 が感染した上皮細胞の核において強い陽性所見を確認することができる（図 3）。ウイルス抗原の検出が報告されている組織としては，唾液腺，ハーダー腺，眼窩外涙腺，気管粘膜上皮，気管支 / 細気管支粘膜上皮および肺胞上皮（肺），喉頭および鼻腔粘膜上皮，子宮内膜，乳腺，前立腺，精巣上体尾部，精管，腎臓の尿細管上皮があげられ，筆者らはこれら臓器が RatPyV2 の標的臓器であると考えている。透過型電子顕微鏡観察では，ウイルス感染細胞の核内において，約 40 ～ 50 nm の正二十面体のウイルス粒子が多数観察される（図 4）。

(3) 感染様式

ウイルス抗原が検出される臓器を考慮すると，RatPyV2 は水平感染と垂直感染のいずれによっても伝播して，感染が広がりうると考えられる。主には，感染個体の唾液や鼻汁，気道分泌物，尿などとの直接接触や，呼吸器経路を介して感染が成立する [12, 15]。また，糞口感染や交配による感染，母乳を介した母子感染も起こりうる [12, 15]。そのため，

表 3　RatPyV2 に感染した XSCID-TALEN ラットの病理組織学的所見（文献 14 を改変）

		1 か月齢	2-3 か月齢	4-5 か月齢	> 6 か月齢
		3 (♂ :2, ♀ :1)[注]	9 (♂ :7, ♀ :2)[注]	6 (♂ :4, ♀ :2)[注]	7 (♂ :3, ♀ :4)[注]
耳下腺	核内封入体形成	あり *	あり *	あり *	あり *
	上皮の過形成および異形成	びまん性，中等度	びまん性，中等度～重度	びまん性，重度	びまん性，重度
	腺組織の萎縮および消失，壊死	びまん性，中等度	びまん性，中等度～重度	びまん性，重度	びまん性，重度
	単核球浸潤	びまん性，中等度～重度	びまん性，中等度～重度	びまん性，中等度～重度	びまん性，中等度～重度
	線維化	軽度	びまん性，中等度	びまん性，中等度～重度	びまん性，重度
顎下腺	核内封入体形成	—	あり *	あり *	あり *
	上皮の過形成および異形成	—	多病巣性，軽度	多病巣性～局所広範囲，中等度	多病巣性～局所広範囲，中等度
	腺組織の萎縮および消失，壊死	—	多病巣性，軽度	多病巣性～局所広範囲，中等度	多病巣性～局所広範囲，中等度
	単核球浸潤	—	多病巣性，軽度	多病巣性～局所広範囲，中等度	多病巣性～局所広範囲，中等度
	線維化	—	—	軽度	軽度
舌下腺	核内封入体形成	—	あり *	あり *	あり *
	上皮の過形成および異形成	—	限局性，軽度	限局性～多病巣性，軽度	限局性～多病巣性，軽度
	腺組織の萎縮および消失	—	—	—	—
	単核球浸潤	—	—	限局性～多病巣性，軽度	限局性～多病巣性，軽度
ハーダー腺	核内封入体形成	—	あり *	あり *	あり *
	上皮の過形成および異形成	—	多病巣性，中等度	びまん性，中等度～重度	びまん性，重度
	腺組織の萎縮および消失，壊死	—	多病巣性，中等度	びまん性，中等度～重度	びまん性，重度
	単核球浸潤	—	多病巣性，中等度	びまん性，中等度～重度	びまん性，中等度～重度
	線維化	—	軽度	びまん性，中等度	びまん性，重度
眼窩外涙腺	核内封入体形成	—*	あり *	あり *	あり *
	単核球浸潤	限局性，軽度～中等度	限局性～多病巣性，中等度	多病巣性，中等度	多病巣性，中等度～重度
	腺組織の萎縮および消失	—	限局性～多病巣性，軽度～中等度	多病巣性，中等度	びまん性，中等度～重度
	核の大型化（karyomegaly）	—	あり *	あり *	あり *
肺	核内封入体形成：気管支 / 細気管支	あり *	あり *	あり *	あり *
	核内封入体形成：肺胞	—	—	—	あり *
	気管支粘膜の過形成	軽度～中等度	中等度	中等度	中等度
	間質性肺炎	軽度～中等度	軽度～中等度	中等度	重度
前立腺	核内封入体形成	—	—	あり *	あり *
	上皮の過形成および異形成	—	—	中等度	重度
	腺組織の萎縮および変性	—	—	軽度～中等度	重度
精管	核内封入体形成	—	—	—	あり *
精巣上体	核内封入体形成	—	—	—	あり *
	核の大型化（カリオメガリー）	—	—	—	あり *
子宮	核内封入体形成	—	—	—	あり *
	上皮の過形成および異形成	—	—	軽度～中等度	中等度～重度
	上皮の壊死	—	—	—	中等度

—：病変は検出されず，*：全ての検査動物において，免疫組織化学染色で SV40 陽性所見あり
注）文献 14 において，剖検および病理組織学的検査を実施した動物数

RatPyV2 感染動物のクリーニングの際には，妊娠・哺育期間中の垂直感染に十分に注意する必要があると考えられる。なお，福島県立医科大学の小澤らは胚移植法による XSCID-TALEN ラット系統における RatPyV2 のクリーニング化を行い，繁殖成績の改善および RatPyV2 陰性の XSCID-TALEN ラットコロニーの維持を報告している（第 46 回国動協総会 施設長・教員・事務職員懇談会，2019 年）。

Besch-Williford らは，ヌードラットを用いた感染実験を実施し，ウイルス曝露経路による標的臓器ごとのウイルス量や病変形成部位の違いについて報告している [15]。詳細については，文献 15 を参照していただきたい。

3. ラットポリオーマウイルス 2 感染症の診断方法

RatPyV2 感染症は，臨床徴候のみでの確定診断は難しい。免疫不全ラット系統では PCR 検査および死後の病理学的検査が，免疫正常ラット系統では血清学的検査と PCR 検査が有用である。

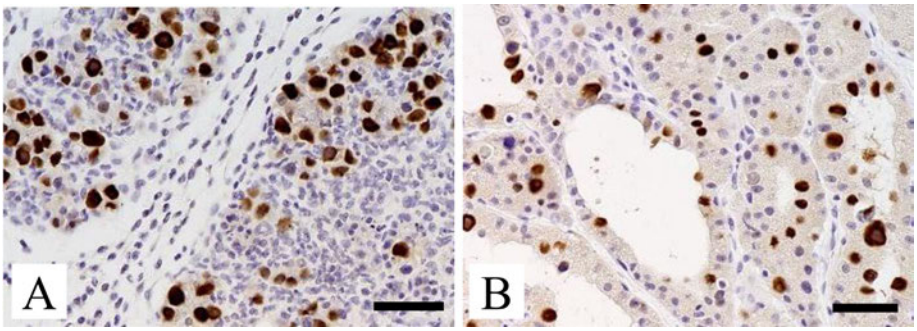


図 3　免疫組織化学による RatPyV2 のウイルス抗原の検出（XSCID-TALEN ラット）．（A）耳下腺（1 か月齢）および（B）ハーダー腺（2.5 か月齢）の組織像を示す．RatPyV2 に感染した腺房上皮細胞の核内封入体は抗 SV40 large T antigen 抗体（clone: PAb416）で強陽性に染まる（Scale bar: 50 μm）．

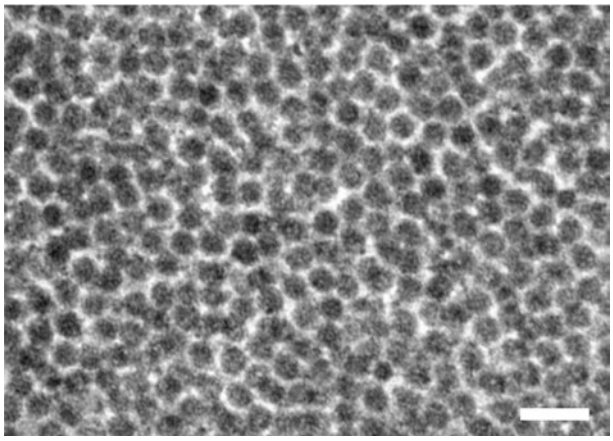


図 4　RatPyV2 に感染した XSCID-TALEN ラットの肺組織の透過型電子顕微鏡像．気管支粘膜上皮細胞の核内に認められたウイルス粒子の像を示す．約 40~50 nm の正二十面体のウイルス粒子が多数観察される（Scale bar: 100 nm）．

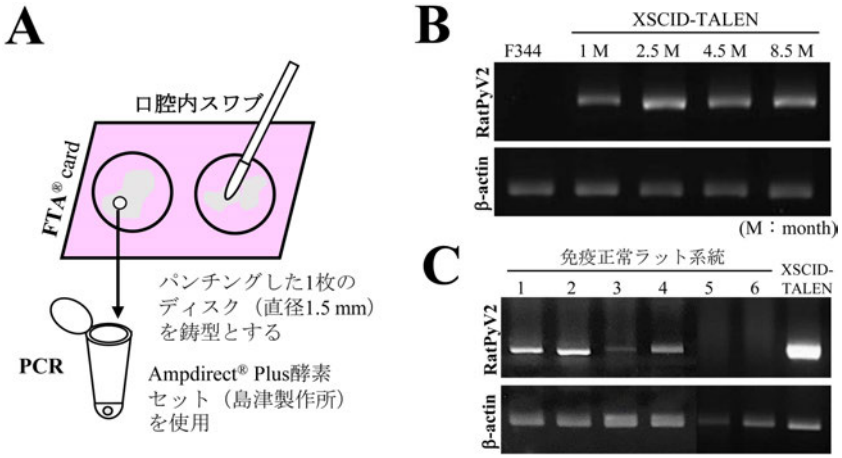


図 5　口腔内スワブを用いた FTA-Amp 法による RatPyV2 遺伝子の検出．（A）検出方法の概略：詳細は文献 14 を参照のこと．（B, C）XSCID-TALEN ラット（B）および免疫正常ラット系統（C）における RatPyV2 VP1 遺伝子（431 bp）の検出．XSCID-TALEN ラットでは，1 か月齢（1 M）の時点から RatPyV2 VP1 遺伝子が検出された．（C）では，個体 1~4 が RatPyV2 陽性（不顕性感染個体），個体 5 と 6 は RatPyV2 陰性と判定される（コントロール遺伝子：b-actin，199 bp）．

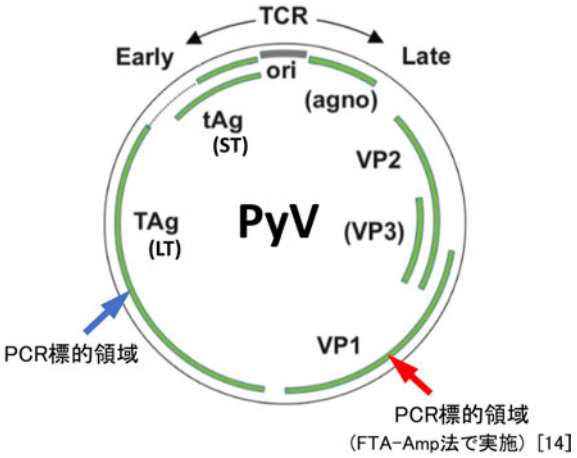


図 6　Polyomavirus の基本的なゲノム構造（文献 16 の図 1 を改変）．TCR: Transcritional control region，TAg: Laege T antigen，tAg: small T antigen.

(1) PCR 検査

RatPyV2 ゲノムは，他のポリオーマウイルスと同様に，VP1 などの構造遺伝子と T antigen 遺伝子を保有する，全長約 5,000 bp の環状構造を持つ（図 6）[16]。RatPyV2 の検出法として，Rigatti らは RatPyV2 の VP1 遺伝子や Large T antigen 領域に対するプライマーを用いた PCR 法を報告した [12]。RatPyV2 の標的臓器（特に唾液腺やハーダー腺）の新鮮組織，凍結組織やパラフィン包埋組織，または糞便から抽出したゲノム DNA が検体として利用できる。環境試料や排気ダストも検体となりうる [17]。筆者が調べた限り，国内では，実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンターや日本チャールス・リバー社にて，RatPyV2 の PCR 検査が実施可能となっている。

糞便検体を用いた RatPyV2 の PCR 検査には，非侵襲的かつ簡便というメリットがある一方で，免疫正常個体での RatPyV2 陽性検出率が，唾液腺組織を用いた PCR 検査と比較して低く [12]，安定した増幅が得られないなどのデメリットがある。そこで筆者らは，迅速で正確，簡便，低侵襲な PCR 検査法として，唾液検体（口腔内スワブ）と FTA-Amp 法に着目した [14]。FTA-Amp 法は，PCR 阻害物質を中和する PCR 緩衝液 Ampdirect Plus（島津製作所）と FTA カード技術を組み合わせた PCR 法であり，ゲノム DNA 抽出を必要としない [18]。口腔内スワブを用いた PCR 検査（FTA-Amp 法）による RatPyV2 VP1 遺伝子の検出手順の概要は，図 5A に示すとおりで，具体的な手法については文献 12 をご参照いただきたい。本手法は免疫不全ラット系統での RatPyV2 感染症の診断法として有用である（図 5B）だけでなく，免疫正常ラット系統においても，RatPyV2 を不顕性に持続感染している個体を安定して検出することが可能である（図 5C）。データは示さないが，FTA カードに塗布した免疫不全ラットの血液検体でも，RatPyV2 の VP1 遺伝子が検出可能であることも確認している。

(2) 病理学的検査

筆者らが RatPyV2 に感染した免疫不全ラット系統（XSCID-TALEN ラット）で認めた病理学的所見は 2 (2) で述べた。病理学的検査においては，ウイルスの標的臓器をよく理解した上で，マクロ・ミクロレベルで検出される病変の形成部位（臓器）や程度が，発症個体の月齢や感染後の期間によって異なる可能性がある点を考慮しておくことが重要である（表 3）。また，臨床徴候が明らかでない若齢個体では，唾液腺，ハーダー腺および眼窩外涙腺病変の程度に明瞭な左右差を認める症例も経験しているため，筆者らは必ず両側の組織を採材し，どちらとも病理組織学的な評価を実施するようにしている。

病理組織学的には，標的臓器の上皮細胞における特徴的な核内封入体形成や，唾液腺やハーダー腺，眼窩外涙腺の萎縮病変を検出することができれば，病理組織学的診断および他のウイルス感染症との鑑別は比較的容易であると考えられる。ただし，性成熟後の雄ラットの眼窩外涙腺では，腺房細胞の核の大型化（カリオメガリー）や核内偽封入体（pseudoinclusions）の形成が一般的にみられ，加齢とともに発生率や病理組織学的重症度が高くなることが知られているため [19–21]，それらをウイルス性封入体と見間違えないよう注意が必要である。ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色標本の評価のみでは封入体形成の判別が難しい場合には，抗 SV40 large T antigen 抗体を用いた免疫組織化学染色が有用である。なお，ウイルス性封入体を形成しうる他の感染症とは，封入体の形成部位（細胞の種類および細胞内での局在）や形，色調から病理組織学的に鑑別することができる。また，唾液腺涙腺炎ウイルス（ラットコロナウイルス）感染症でも唾液腺が標的となるが，臨床徴候の違い（唾液腺涙腺炎ウイルス感染症では，顎下腺の腫脹や涙腺腫脹による眼球突出が認められる）や，コロナウイルス感染症では封入体形成が認められない点などから鑑別することが可能である。

(3) 血清学的検査

筆者らが知る限り，米国 IDEXX 社と米国チャールス・リバー社にて，RatPyV2 の血清学的検査が実施されている。筆者らは，RatPyV2 の血清学的検査を米国 IDEXX 社に依頼している [22]（国内の IDEXX 社は本検査には対応していない）。凍結した血清（数十 μl）または乾燥塗抹血液を検体として提出する。後者では，Opti-Spot card（米国 IDEXX 社から無償提供される）上の，1 cm^2 程度の円形の検体エリア内を埋めつくすように血液を塗布して乾燥させるだけで検体準備が完了する。検体採取方法が簡便

で，必要な血液量も少なく，日本からでも室温で検体輸送が可能である。

以上，RatPyV2 の検査方法の概略を述べた。なお，対応可能な検査や検体の種類は検査会社によって異なるため，検査会社に RatPyV2 の検査を依頼する際は，各検査会社にお問い合わせいただきたい。

4. ラットポリオーマウイルス 2 感染症の発生状況

一部の免疫不全ラット系統（XSCID ラットおよび関連系統）では，米国と日本の複数の研究機関 / 施設において，RatPyV2 感染症が確認されている。免疫正常ラット系統については，Besch-Williford（米国 IDEXX 社）らが北米での汚染状況調査を実施し，免疫正常ラット系統の 32%（480/1,500 検体）が血清学的検査に陽性，0.7%（7/1,000 検体）が糞便検体を用いた PCR 検査に陽性であったと報告した（2017 年）[15]。日本で研究に利用される免疫正常ラット系統コロニーにおいても，RatPyV2 不顕性感染個体が一定の割合で存在することが報告されている。筆者らは，計 121 匹（37 系統）の免疫正常ラット系統を対象に，RatPyV2 の血清学的検査と口腔内スワブを用いた PCR 検査（FTA-Amp 法）を行った。その結果，37.7%（46/121 個体）が血清学的検査に陽性，41.1%（37/90 個体）が PCR 検査に陽性となった。RatPyV2 陽性となった系統には，一部の F344，Wistar や SD 系統のほか，いくつかの疾患モデル系統が含まれていた。また，山本ら [23] が実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンターにて実施した大規模な調査（271 施設由来の 746 個体を対象）では，国内の免疫正常ラット系統の 4.6%（個体数）が PCR 検査陽性となり，11.8% の機関 / 施設において RatPyV2 陽性ラットが検出されたと報告されている。国内で報告された RatPyV2 陽性の免疫正常ラットでは，明らかな臨床兆候はみられず，病理組織学的検査でも明らかな異常所見は検出されていない。しかし，RatPyV2 に不顕性感染した免疫正常ラットは免疫不全 / 抑制動物への汚染源となるだけでなく，免疫不全ラット系統を用いた研究や免疫抑制処置を要する研究および毒性試験などへの影響 [13] も懸念される。

5. おわりに

以上，RatPyV2 感染症の概略について，主に筆者らが XSCID-TALEN ラットを用いた病変解析によって得られた知見にもとづいてご紹介した。標的となる上皮組織の中でも，耳下腺は RatPyV2 に対する感受性がより高い可能性があり，RatPyV2 感染症が疑われた際には，耳下腺を含む唾液腺組織を用いた病理学的検査や PCR 検査が必須であると考えられる。筆者らが確立した，口腔内スワブを用いた FTA-Amp 法は，RatPyV2 感染症の簡便かつ迅速な診断法として有用である。

現在，がん研究や再生医療研究，移植研究，創薬研究など医学・生命科学分野の研究を推進する上で，各種の免疫不全ラット系統は必要不可欠なツールとなっている。一方で，日本の免疫正常ラット系統コロニー中には，RatPyV2 不顕性感染個体が一定の割合で存在することが報告されており，免疫不全ラット系統を用いた研究への影響が懸念される。RatPyV2 感染症の病変について理解することや，RatPyV2 を不顕性に持続感染している個体を確実に検出して汚染状況を把握することは，RatPyV2 感染症に対する対策を講じていく上で重要であると考える。本稿が RatPyV2 感染症についての理解を深める一助となれば幸いである。

なお，ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」（NBRP-Rat）では，現在，XSCID-TALEN ラット系統の生体維持および提供は行っておらず，分担機関である東京大学より，F344-*Il2rg*^{em11Iexas} を含む 3 種類の免疫不全ラット系統が提供されています（https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/animal-genetics/scid/index.html）。これらの免疫不全系統は，RatPyV2 陰性が証明されていることを申し添えておきます。

謝辞

本稿で紹介した内容の一部は，JSPS 科研費 18K14610（若手研究）の助成を受けた研究により得られたものです。RatPyV2 感染症の病変解析にあたり，ご協力ならびにご助言をいただきました，京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 庫本高志先生（現所属：東京農業大学），中西聡先生，山崎賢一氏，根小田祐基氏，萩原和美氏，大阪府立大学 桑村充先生に心より感謝いたします。なお，筆者らが病変解析に用いた XSCID-TALEN ラット（NBRP Rat No. 0694: F344-*Il2rg*^{em7Kyo}）は，NBRP-Rat より提供を受けました。最後に，本稿の執筆にあたり，校閲をいただいた大阪府立大学 桑村充先生と国立研究開発法人理化学研究所 池郁生先生にお礼を申し上げます。

参考文献

1. Moens U, Calvignac-Spencer S, Lauber C, Ramqvist T, Feltkamp MCW, Daugherty MD, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Polyomaviridae. J Gen Virol. 2017; 98(6): 1159–1160.
2. Polyomaviridae [Internet]. International Committee on Taxonomy of Viruses HP. [cited 2020 Oct 18]. Available from: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdna-viruses/w/polyomaviridae

3. Buck CB, Van Doorslaer K, Peretti A, Geoghegan EM, Tisza MJ, An P, et al. The Ancient Evolutionary History of Polyomaviruses. PLoS Pathog. 2016; 12(4): e1005574.
4. Gross L. A Filterable Agent, Recovered from Ak Leukemic Extracts, Causing Salivary Gland Carcinomas in C3H Mice. Exp Biol Med. 1953; 83(2): 414–421.
5. Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. Virology. 2013; 437(2): 63–72.
6. Percy DH, Barthold SW. Mouse. In: Percy DH, Barthold SW, editors. Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits. Third Edit. Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional; 2007. p. 21–23.
7. Gottlieb K, Villarreal LP. The distribution and kinetics of polyomavirus in lungs of intranasally infected newborn mice. Virology. 2000; 266(1): 52–65.
8. Ward JM, Lock A, Collins MJ, Gonda MA, Reynolds CW. Papovaviral sialoadenitis in athymic nude rats. Lab Anim. 1984; 18(1): 84–89.
9. Elias T Gaillard CBC. Chapter 7 - Common Diseases. In: George Krinke, editor. The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals). 1st Editio. London: Academic Press; 2000. p. 106–107.
10. Percy DH, Barthold SW. Rat. In: Percy DH, Barthold SW, editors. Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits. Third Edit. Ames: Blackwell Publishing Professional,; 2007. p. 127.
11. Ehlers B, Richter D, Matuschka F-R, Ulrich RG. Genome Sequences of a Rat Polyomavirus Related to Murine Polyomavirus, Rattus norvegicus Polyomavirus 1. Genome Announc. 2015; 3(5): e00997-15.
12. Rigatti LH, Toptan T, Newsome JT, Moore PS, Chang Y. Identification and Characterization of Novel Rat Polyomavirus 2 in a Colony of X-SCID Rats by P-PIT assay. Imperiale MJ, editor. mSphere. 2016; 1(6): e00334-16.
13. Masek-Hammerman K, Brown TP, Bobrowski WF, Tomlinson L, Debrue M, Whiteley L, et al. Polyomavirus-associated Prostatitis in Wistar Han Rats Following Immunosuppression in a Chronic Toxicity Study. Toxicol Pathol. 2017; 45(5): 589–592.
14. Tanaka M, Kuramochi M, Nakanishi S, Kuwamura M, Kuramoto T. Rat polyomavirus 2 infection in a colony of X-linked severe combined immunodeficiency rats in Japan. J Vet Med Sci. 2018; 80(9): 1400–1406.
15. Besch-Williford C, Pesavento P, Hamilton S, Bauer B, Kapusinszky B, Phan T, et al. A Naturally Transmitted Epitheliotropic Polyomavirus Pathogenic in Immunodeficient Rats: Characterization, Transmission, and Preliminary Epidemiologic Studies. Toxicol Pathol. 2017; 45(5): 593–603.
16. Sawa H, Kobayashi S, Suzuki T, Orba Y. Epidemiological and basic research activity targeting polyomaviruses. Virus. 2014; 64(1): 25–34. (In Japanese)
17. Charles River Laboratories HP. Rat Polyomavirus-2 (RPyV2) [Internet]. Charles River Laboratories HP. 2018 [cited 2020 Oct 18]. Available from: https://www.criver.com/sites/default/files/resource-files/RM-TS-rat-polyoma-2-RPyV2.pdf
18. Nakanishi S, Kuramoto T, Serikawa T. Simple genotyping method using Ampdirect plus and FTA technologies: application to the identification of transgenic animals and their rutine genetic monitoring. Lab Anim Res. 2009; 25(1): 75–78.
19. Lacrimal Gland - Karyomegaly [Internet]. National Toxicology Program HP. [cited 2020 Oct 18]. Available from: https://ntp.niehs.nih.gov/nnl/special_senses/lacrimal/karyomegaly/gallery/index.htm
20. Gancharova OS, Manskikh VN. Age-related changes in the rat lacrimal gland: Impressive morphology and enigmatic nature New strategies for improving regeneration of eye tissues and their protective qualities under conditions of iatrogenic injuries View project. Russ J Dev Biol. 2014; 45(5): 235–242.
21. Ramos MF, Baker J, Atzpodien E-A, Bach U, Brassard J, Cartwright J, et al. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Ratand Mouse Special Sense Organs(Ocular [eye and glands], Olfactory and Otic). J Toxicol Pathol. 2018; 31(3 Suppl): 97S-214S.
22. IDEXX BioAnalytics HP. New pathogenic virus discovered by IDEXX BioAnalytics - 32% of rat models affected [Internet]. IDEXX BioAnalytics HP. 2016 [cited 2020 Oct 18]. Available from: https://www.idexxbioanalytics.eu/updates/2016/11/7/new-virus-discovered
23. Yamamoto M, Uchida R, Yasuda M, Goto M, Takahashi R, Hayashimoto N. PCR screening of Rat Polyomavirus2 in immunodeficient rats. (The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Laboratory Animal Science). Exp Anim. 2019; 68(Supplement): S250.

総　説

企業の非臨床研究における動物実験3Rsの取組み

務台　衛
株式会社ＬＳＩM安全科学研究所

「動物の愛護及び管理に関する法律等の一部を改正する法律」が 2019 年 6 月 12 日に成立し，附則として「動物を取り扱う学校，試験研究又は生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供する動物を取り扱う者等（いわゆる動物実験施設）についても動物取扱業者に加えること等を検討すること」が謳われた。このことにより，動物愛護の名のもとに動物実験の廃止を訴える動きが活発化するものと予想される。このような状況において，実験動物を用いて試験研究を行う側としては，より一層の動物福祉への取り組みを進めると同時に，ヒトと環境の安全性の確保のために不可欠な役割を担う動物実験について広く市民・社会へ発信することも求められている。

本年 7 月に Web 開催にて実施された第 47 回日本毒性学会学術年会（広瀬明彦年会長）において，NPO 法人動物実験関係者連絡協議会の佐神文郎先生の企画で「非臨床安全性試験における 3Rs とは」と題するシンポジウムが設けられた。このシンポジウムでは，学会参加者の多くを占める製薬企業や受託研究機関等に所属する非臨床安全性研究者に向けて，医薬品の研究開発の際に行われる試験研究における動物実験のあり方，あるいは動物実験を適正に実施するための 3Rs への具体的な取り組みについて第一線の専門家の先生方にご発表いただいた。さらには，動物実験の必要性に関する市民社会への情報発信について，動物実験の適正な実施と普及に取り組んでいる NPO 法人動物実験関係者連絡協議会の板東武彦理事長より欧州での取組みの状況をご紹介いただいた（表 1）。

本稿では，同シンポジウムで佐神先生と一緒に座長を務めた筆者よりシンポジウムの内容を概括的に報告させていただく。

1. Replacement の現状

シンポジウムの冒頭の講演として，国立医薬品食品衛生研究所の小島肇先生より動物実験代替法の国内外の動向に関してお話いただいた。

最初に Replacement 関して，「動物を用いる試験を，動物を用いない，あるいは系統発生的下位動物を用いる試験法に置換すること」という定義が示された。具体的には，哺乳類を用いない試験（ゼブラフィッシュ，カイコ，線虫など），*in vitro*，*in chemico*，*in silico* などが該当し，これらを総称して New Approach Methods（NAM）と呼ばれている。

これら NAM については半世紀近い歴史があり，主に化学物質等の安全性評価の簡易法として用いられている。それらの経緯を踏まえて，近年，3Rs の Replacement を担う動物実験代替法としての試験法の新規開発と普及が ICH（医薬品規制調和国際会議），OECD（経済開発協力機構）や ISO（国際標準化機構）などの国際機関や各国において推進されている。

表 1　第 47 回日本毒性学会学術年会　シンポジウム 13 のプログラム

非臨床安全性試験における 3Rs とは

座長：務台　衛（株式会社 LSI メディエンス）
佐神文郎（動物実験関係者連絡協議会）

S13-1	安全性評価における Replacement の概要 ○小島　肇　　国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター　安全性予測評価部
S13-2	創薬研究における Reduction の取り組み ○渡邊利彦　　中外製薬株式会社
S13-3	「Refinement」を実践するために ○武井信貴子　株式会社イナリサーチ
S13-4	動物実験の社会的なコンセンサスへの取り組み ○板東武彦　　NPO 動物実験関係者連絡協議会

NAM の推進において，米国では政府・規制当局からのトップダウンでの試験法開発が行われている。2007 年に米国 National Toxicology Program が毒性学の変革を提言し，動物をまるごと用いる総合的な方法論から NAM（特にヒト由来細胞）を用いて生物学的な個々のプロセスの変化を評価し，生体のさまざまな（代謝）パスウェイの変化から毒性を予測する方法論に踏み出すべきとした（図 1）。

この方針に沿う形で，コンピューターを用いた化学物資の生理学的影響解析として，さまざまな構造活性相関モデルや化学物質の毒性予測モデルが考案されてきた。

一方，米国環境保護庁（EPA）においては，増加の一途をたどる新規化学物質の毒性評価の優先順位付けに，High Throughput Screening（HTS）システムを活用し，化学物質の培養細胞への影響を多角的に解析し化学物質ごとの特徴（Fingerprint と呼ばれている）を取得し，毒性予測に活用することが試行されている。EPA は 2019 年には動物実験に関する具体的な数値目標として，「2025 年までに哺乳類の動物実験の要求と資金提供を 30％削減」と「2035 年までにすべての哺乳類の動物実験の要求と資金提供の廃止」を掲げた。

また，米国食品医薬品局（FDA）では，代替法ワーキンググループを組織し，各部局を跨いで NAM の利用について協議すると共に，他の規制官庁や国内外の外部の研究機関との協業下で NAM の開発と規制への適用についてのオープンな活動を行っている。

対照的に，欧州ではボトムアップのアプローチとして，民間の試験法開発を公的資金で支援しつつ，EU 規制等を介して NAM 採用を促している。OECD では発達神経毒性評価法（Development Neurotoxicity Testing; DNT）として各種の NAM を組み合わせる DNT 評価法戦略を公表している（図 2）。

日本においては，OECD の試験法ガイドライン化に向けた研究活動として，近年 2 つの Reporter Gene Assay 法がガイドライン化の検討項目に加わった。そのひとつは ES 細胞の細胞分化能を指標にした発生毒性評価法であり，もうひとつは Jurkat 細胞を用いた免疫毒性評価法である。また，iPS 細胞の NAM への活用として，iPS 細胞から分化させた心筋細胞を用いた医薬品の催不整脈作用試験法が検討され，AMED 主導のプロジェクトとしては iPS 細胞等を用いて各種臓器機能を反映させたチップを作成し安全性評価に活用する構想が検討されている。

医薬品の研究開発の臨床試験を実施する上でその有効性と安全性の根拠となる非臨床試験においても，ICH M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」に 3Rs 原則の準拠が 2009 年に明記されて以降，安全性評価のための諸試験の実施方法に対して 3Rs の観点からの見直しが進んでいる。

1990 年代初期には「ICH S2：遺伝毒性試験」のガイドラインには Ames 試験や染色体異常試験などの *in vitro* 試験が採用された。その後，しばらくの間，新たな *in vitro* 試験の採用は途絶えていたが，2014 年の「ICH S10：医薬品の光安全性評価ガイドライン」において，化学物質の光毒性誘発能を評価するために，化学的試験法を用いた光反応性試験および *in vitro* 試験法を用いた光毒性試験のガイドラインが合意された。その後，医薬品の生殖発生毒性を評価す

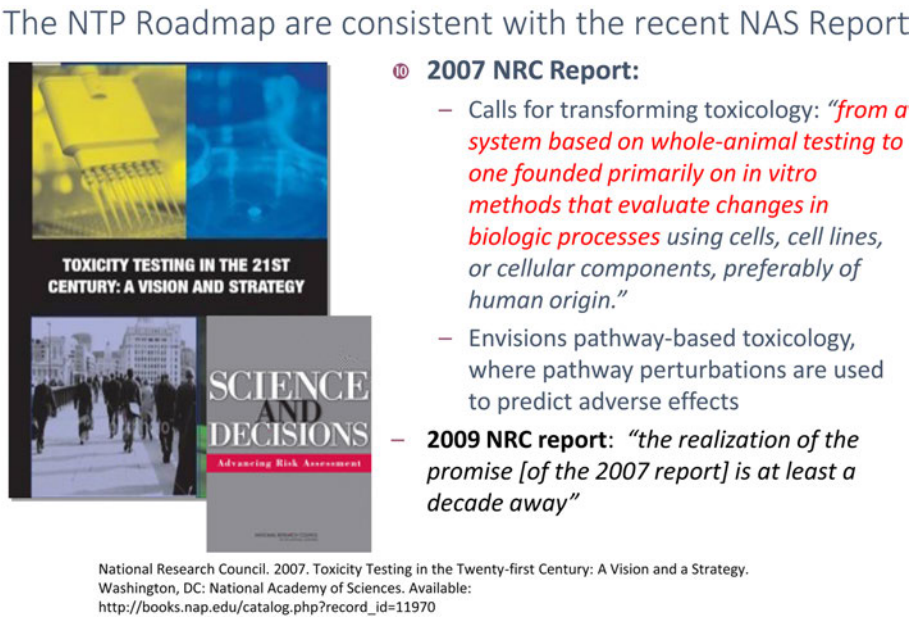


図 1　米国における毒性学の変革（小島肇先生のシンポジウム講演資料を一部改変）

るための試験法として，「ICH S5：医薬品の生殖発生毒性試験ガイドライン」の改訂においても動物を用いない試験法の活用が検討されている。以上の検討は，Replacement を念頭においてものであるが，近年の医療モダリティが多様化し，従来型の化学合成医薬品に 3Rs 原則に準じた試験法の見直しは引き続き進むものと推察している。

講演の最後に小島先生は，現在，医薬品の研究開発に求められる NAM は，種差や個体差の壁を越えた試験法であり，この壁を越えるためには科学的に妥当で，適用範囲内で高い予測性を持つ適正な NAM を利用することであると今後の課題を総括され，特に求められている NAM は，生殖発生毒性および薬物動態試験に対応できる方法であることを示唆された。

2. Reduction の取組み

2 番目の講演者として，中外製薬の渡邊利彦先生からは Reduction を中心に製薬企業における 3Rs の取組みについてご講演いただいた。

渡邊先生は，冒頭に Reduction は数値として具体的に目標化しやすいが，その成果は Replacement や Refinement の結果として現れてくることを指摘された。たとえば，創薬研究において，この 20 年ほどで探索初期段階での合成化合物数が格段に増加しても，実験動物使用数の推移は横ばいもしくは減少していることを挙げた。これは，*in vitro* assay による HTS（High Throughput Screening System，スクリーニングの自動化）の活用の寄与が大きかったものと考察し，相対的な動物数削減という「成果」が必ずしも Reduction を目指し意図的に行われたものではなく，創薬手法の効率化の副産物であったことを指摘した。このことから，すべての創薬に関わる研究者が改めて 3Rs を意識することで，新たな 3Rs 推進上の工夫や改善が見いだせる可能性を指摘された。

また，Reduction を客観的に評価する場合においても年間使用動物数のような統計数値のみに基づくことなく，生命科学や保健福祉への貢献度あるいは効率性等の経済効果も含めて包括的に評価することの必要性を述べた。

3Rs を推進する仕掛けとしては，公的には法制度やガイドラインによる方向付け（情報公開制度によるソフトな圧力も含む）や外部機関による客観的評価（認証制度など）など企業体に向けたものに留まらず，研究者の関心を高めるための施策の必要性を指摘された。後者の実例として，欧米の NPO 団体による 3Rs に関する表彰（アワード）や啓発イベントを紹介された。NPO のアワードのなかには研究資金などを提供するものもあり，研究者が自身の研究を 3R's の視点から見直す良い機会を提供しているとのことであった（図 3）。

また，研究者の関心を高めるためには研究機関トップのコミットメントや研究機関内のイベント（表彰制度を含む）も高い効果が得られることを述べ，所属されている企業における実例を紹介された。

講演の最後に医薬品の研究開発における Reduction あるいは 3Rs に関する今後の展望として，マイクロ流体ディバイスやオルガノイドといった代替技術の発展が期待されるとした。AI 技術が安全性評価等に活用される時代はすぐそこまで来ており，3D プリン

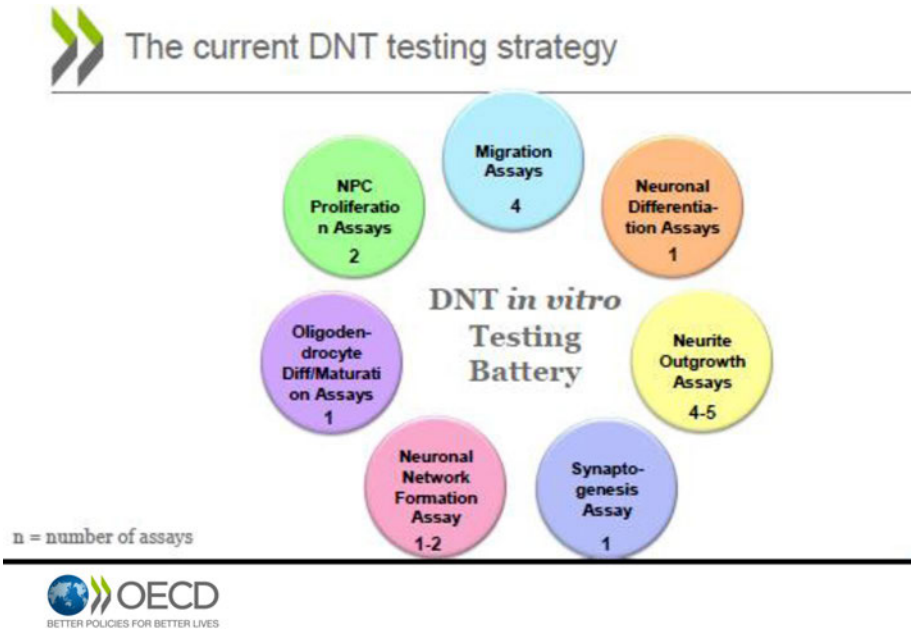


図 2　OECD の発達神経毒性評価法戦略（小島肇先生のシンポジウム講演資料を一部改変）

ト技術による三次元構造培養等の技術を組み合わせれば，マイクロチップ上で人体の生理機能を再現できる時代も近いことを展望された。

3. Refinement の実践

3 番目の講演として，イナリサーチの武井信貴子先生が Refinement を中心に試験研究機関における選任獣医師の立場からお話された。

武井先生は動物実験の Refinement には 2 つの方向からのアプローチが存在することを紹介した。ひとつ目は研究者や技術者の立場からの Refinement の実践であり，実験手技の向上や器材の改善が中心となる活動であるとした。もう 1 つは実験に必要な操作以外の部分で動物に与えるストレスを最小限に抑えることであり，これは Russell と Burch が「人道的な実験技術の原理 ― 動物実験技術の 3R の原点 ―」の中で述べている「Refinement の目的」に沿った本質的なアプローチであることを指摘し，これは実験動物の 5 Freedoms (5 つの自由) を達成するための取り組みであることを述べた。

その上で，実験において動物のストレスを最小限に抑える取り組みは Refinement の本質でありながら，実験の目的に応じて実施すべき内容がさまざまに異なることから，研究者や技術者が手に負えないと感じる要因の一つとなりがちで，十分な取り組みが難しくなりがちな現実を指摘した。

この解決方法としては，機関内の実験動物獣医師や施設内動物実験委員会（IACUC）に相談することが何よりも効果的であるとした。実験動物獣医師や IACUC は，日常業務として Refinement に関する最新情報を収集し，また Refinement に関して多くの事例を経験していることから，研究者や技術者とこれらが協議することで実験の必要性と実験成績と動物に与えるストレスのバランスを適正に保つ妥当解を見出せることを述べた。さらに，実例として無拘束のカニクイザルに経口投与するという課題を地道な馴化訓練を経て達成した実例を動画により紹介された。

4. 動物実験の社会的コンセンサス醸成への取組み

最後に坂東先生より，動物実験に関する市民社会の認知と今後どのようにコンセンサスを醸成していくべきかについて，欧州の ERAR（European Animal Research Association）の実例を基に講演された。

冒頭に「人類の健康は過去の生命科学研究の成果に支えられていること」および「動物実験はその鍵のひとつであり，今後とも継続が必要と考えられること」の動物実験関係者の共通の認識を確認し，動物実験は国際的に確立された 3R 原則という明確な倫理基準の下で行われていると現状をまとめた。

その一方，社会で起きていることとして，動物倫理の考え方に変化が生じていること，および科学に関する不信感が芽生えていることを指摘した。前者については，産業構造変化により都市生活が主流となり動物利用の現場を知らない人々が増えたことに起因しており，後者は科学研究の副作用や不適正な部分に対する批判から科学者への市民の信頼感が低下し，たとえば遺伝子組換え生物の利用など賛否が二分するなかで，科学の裏側に何か「不都合な真実」が隠されているのではないかという疑念が生じていることを挙げた。そのような現状を踏まえ，改めて市民社会のコンセンサスを醸成していく活動の必要性を指摘された。

図 3　NPO 団体による Prize（渡邊利彦先生のシンポジウム講演資料を一部改変）

動物実験を市民社会の共感を得ながら安定的に行うための科学者側に求められる行動として，従来から研究者や研究機関が実施している機関管理の活動に加え，市民社会の共感を得るための長期的な対話戦略を練り，動物実験の重要性を訴え，研究が明確な倫理基準の下で行われていることを理解してもらうことが求められるとした（図 4）。すなわち，日本ではこれまで積極的な対応がとられてこなかった動物実験の社会的意義と研究現場の様子に関して，適正な広報活動が必要不可欠な時代になっているという認識を示した。

このような広報活動は日本では実践例が少なく，馴染みのないものである。講演の後半では，欧州における包括的広報活動の先例として 2019 年 10 月に来日し動物実験関係者協議会主催のシンポジウムで講演された EARA のエグゼクティブディレクターである Kirk Leech 先生の “Animal Research in Japan: Time to Talk!” と題された講演内容を紹介された。

Leech 先生の講演においては, EARA が出版した「コミュニケーションハンドブック」に沿い，研究機関のマネジメント・広報部門がどのように広報戦略を考えれば良いか，どのようにすれば市民社会とバランスのとれた堅実な対話が進められるかが紹介された。その概要は以下のとおりであった（図 5）。

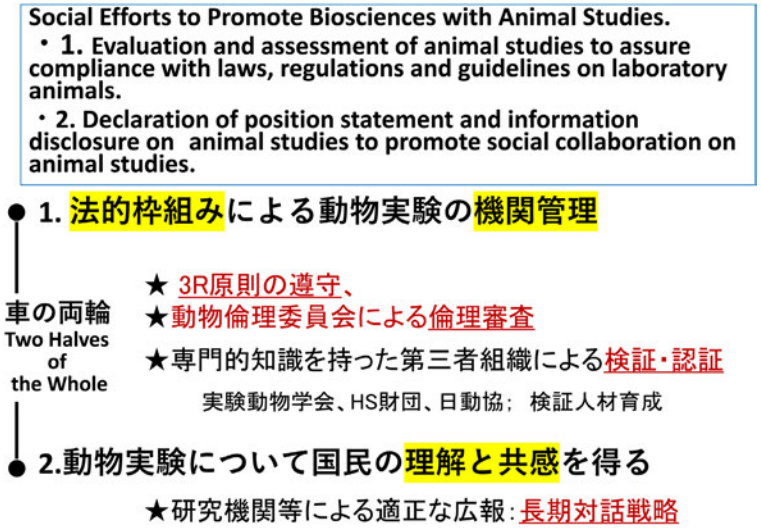


図 4　動物実験を用いるバイオサイエンスへの社会的理解の推進のあり方．坂東武彦先生のシンポジウム講演資料を一部改変.

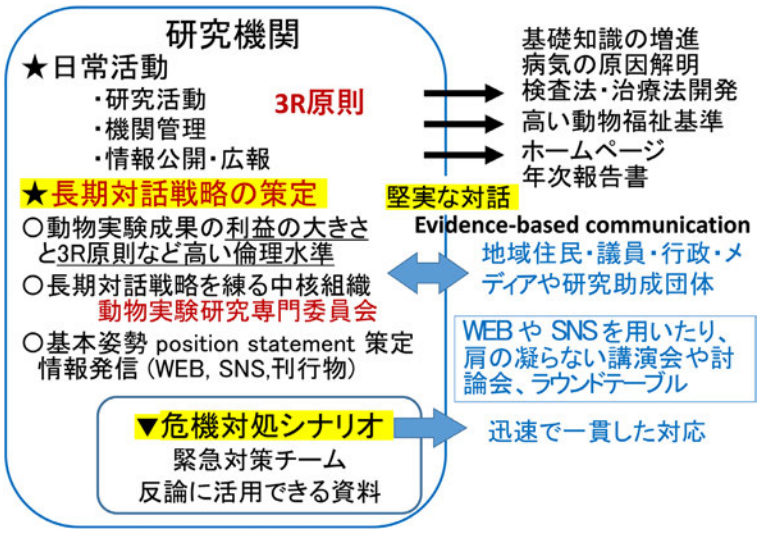


図 5　研究機関の市民社会に向けた対話・広報戦略スキーム（坂東武彦先生のシンポジウム講演資料を一部改変）

長期対話戦略の対象は地域住民，メディア，議員，行政および研究助成団体等である。一方，研究機関における広報戦略策定チームは研究機関上層部，管理・広報部門，シニア研究者，IACUC 代表者等で構成され，「動物実験に対する基本姿勢」を策定し，裏付けとなる事実や情報発信のソースを準備する。広報担当者は対メディア訓練を受けた者が望ましく，通常はウェブやソーシャルメディアを介した活動を主体とし，非専門家向けの肩の凝らない講演会や討論会を開催した対話活動を担う。対話で示す基本姿勢は，動物実験は生命科学研究に必要不可欠であり，研究成果は健康や医療に大きな利益をもたらしていること，および動物実験は 3Rs 原則に則り人道的に行われていることの 2 点であり，これらを裏付ける事実として数値，図表あるいは写真を用い，専門用語をできるだけ避け，平易な言葉で伝えることが必要である。この際，高品質の飼育施設の写真や動画を用いた紹介，研究者へのインタビューで動物の取り扱いを説明することは正しい理解のために役立つ。特に，医療や健康に関連して社会的インパクトを持つ実験動物を用いた研究成果の実例を広報することは効果的である。また，その際にはニュースに触れたときに読者や視聴者が喜びを感じるものにすることがポイントである。できれば，患者支援団体や患者グループと協力して患者の治療に研究成果が如何に役立つかを示せればインパクトが強い広報となる。

これらと並行して，研究機関内部の動物実験に関与しない人々（管理部門や学生等）にも同様の対話を行い，動物実験をサポートする側に引き寄せることも大事である。

研究機関のウェブサイトは，動物実験に関心の高い人たちにとって，その研究機関の最初の窓口になることが多いのでアクセスが容易で，内容が充実していることが大切である。基本的には，その研究機関の動物実験に関する基本的考え方，よくある質問（FAQ），統計データ，研究の実例および写真や動画から構成される。

ソーシャルメディアを用いた情報発信では，基本的考え方に沿って，迅速に首尾一貫した応答に心がける。文字数等に限りがあるので，リンクやハッシュタグで詳細情報を参照できるよう案内すると良い。その際，動物を用いた実験研究の価値を説得しようとして長いやりとりになることは避けるべきである。質問に的確に答え，研究機関の基本的考え方と動物実験が必要不可欠な理由を説明し，市民に判断材料を与えることに徹するべきである。

EARA は欧州各国との間で動物実験に関する情報をできるだけ社会に公開し透明性を高めることに関しての合意書を取り交わしている（図 6）。

講演の最後に坂東先生は，国民の共感を得て動物実験を安定的に行うため科学者側が行動する必要があり，研究者自身の動物福祉への配慮は第一に求められるが，個人の努力では解決できない課題が存在することを指摘した。その上で，研究機関が責任を持つべきこととして，3Rs 原則などの高い倫理基準で法的枠組みに基づいた研究管理を行うことと共に，動物実験についての堅実な対話を行い社会の理解を増進することを挙げた。欧州における対話努力の実践例が日本においても参考になれば幸いと結語された。

図 6　EARA と欧州各国間の動物実験に関する情報の透明性に関する合意（坂東武彦先生のシンポジウム講演資料を一部改変）

研究室・施設便り

大阪大学・微生物病研究所および免疫学フロンティア研究センター・附属感染動物実験施設

伊川正人（施設長・教授）

はじめに

大阪大学微生物病研究所（微研）では，疾患研究における動物実験の重要性を認識するとともに，感染症・免疫応答にかかる実験を安全かつ適正に行うため，昭和 42 年に感染動物実験施設を設立しました。以降，時代に即応した運営を目指しつつ，感染症研究・生命科学研究において大きな役割を担い続け，今日に至っています。また遺伝情報実験センターと共同し，生殖工学・発生工学を基盤とした遺伝子組換え動物作製技術の研究・開発を行うとともに，生殖工学を用いた動物系統の維持・保存など，最先端の技術を用いた動物実験のための研究支援を行っています。さらに平成 21 年からは，免疫学フロンティア研究センターと共同して動物実験施設を運用しています。本稿では，50 年に渡る施設の歴史を振り返りつつ，最近の研究および研究支援内容について紹介させて頂きます。

動物実験施設の沿革

昭和 42 年 9 月に第 1 期工事により旧 A 棟（鉄筋コンクリート造・2 階建　延床面積 1,294 m^2）が竣工し，国立大学初の部局内共同利用動物実験施設として運用を開始しました（図 1）。初代施設長には化学療法部門の川俣順一教授が就任しています。昭和 53 年 3 月には，第 2 期工事により B 棟（鉄筋コンクリート造・4 階建・延床面積 1,350 m^2）が竣工，翌年 1 月に山之内孝尚教授が就任しました。昭和 56 年には A 棟に BSL3 レベルの感染動物実験が可能な高度安全動物実験飼育室を整備，流行性出血熱の病原体の分離に成功しました。昭和 60 年には中曽根康弘首相が視察に訪れています。同年に動物実験学部門として一研究単位が認められ，平成 2 年に西宗義武教授が部門長兼施設長として就任されました（西宗教授は平成 9 年から 13 年まで所長もされています）。

平成 12 年に清野宏教授，平成 14 年に岡部勝教授が施設長に就任しています。残念なことに，平成 16 年 3 月に動物実験学部門は解散しましたが，岡部勝教授が主催する遺伝情報実験センターの遺伝子機能解析分野との連携という形で，最先端研究に裏打ちされた動物施設運営という理念は今も引き継がれています。なお平成 17 年度から複数年度に渡り全系統の体外受精・胚移植を実施することで，全館の SPF 化に成功しました。

平成 19 年には，微研と関係の深い免疫学フロンティア研究センター（免フロ）が設立され，平成 21 年に C 棟（鉄筋コンクリート造・4 階建　延床面積 2,482 m^2）が竣工した後は，それぞれ独立した部局で

図 1　動物施設のパノラマ写真．手前左が A 棟，右が C 棟．中央の煙突の左手前が旧 A 棟，右奥が B 棟．

はあるものの，管理運営については合同委員会を設置して共同運営を行っています。平成 25 年に私，伊川正人が施設長に就任しましたが，継続して免フロ・動物実験施設および微研・遺伝子機能解析分野との連携による施設運営を実施しています。また施設老朽化を受けて，平成 31 年に旧 B 棟の運用を停止，令和元年に旧 A 棟を改築しました(鉄骨鉄筋コンクリート造・4 階　縦延床面積 2,036 m^2)（図 1)。

施設運用状況

令和 2 年 12 月時点では，A 棟（令和元年竣工）と C 棟（平成 21 年竣工）の 2 棟運用を行っています。ほぼ 100％近くマウスに特化した SPF 動物飼育実験施設であり，サル・イヌ・ネコを用いた実験は 20 年以上行われていません。また独立隔離換気システムケージを導入することで，最大合計で SPF エリアに約 16,000 ケージ，ABSL2 エリアに約 3,000 ケージが収容できる体制を整えました。しかし研究ニーズは増えており，稼働率もそれぞれ 80％，50％近く，慢性的な飼育スペース不足に悩まされています。また新型コロナウイルス感染症対策研究に必要な ABSL3 対応エリアは取り壊し予定のため，ABSL3 エリアの整備が喫緊の課題となっています。

人員ポスト的には恵まれており，1 分野（教授 1，准教授 1，助教 1）と 2 施設（助教 4）の合算で 7 名の教員ポストに加えて，6 名の職員相当ポスト（職員 3，特任職員 1，派遣職員 2)，2 名の補佐員，さらに 40 名近い飼育補助業務委託員で運営しています。給餌給水・ケージ交換のフルサービスで，人件費を含め約 3 億円／年で運用しており，利用者負担は約 4 割といったところでしょうか。

研究活動

昭和 50 年代には腎症候性出血熱に代表される感染症対策研究が中心に行われていましたが，昭和 60 年に設立された動物実験学部門に西宗義武教授が就任されてからは主にテラトカルシノーマを中心とした培養細胞を用いた精子形成研究にシフトしました。平成 4 年に岡部勝助教授が就任されてからは，トランスジェニック（Tg)・ノックアウト（KO）マウスを用いたアプローチが加わりました。私は平成 4 年に薬学研究科の大学院生として動物実験施設で研究を開始しましたが，オワンクラゲ由来の GFP を全身で発現させたグリーンマウスが生まれた時の感激は未だ忘れられません（図 2）(1)。また西宗研究室で同定された精細胞特異的小胞体シャペロンである *Calmegin* 遺伝子を，当時の岡部助教授と一緒にターゲティングベクターの構築，ES 細胞で相同組換え，キメラマウス作製の系を立ち上げ，KO マウスを作製できたことは未だ記憶に新しいものです（2)。

その後，平成 12 年から 14 年の海外留学 2 年間を除き，約 20 年に渡り遺伝子機能解析分野と動物施設の間を行き来しておりましたが，平成 25 年に遺伝子機能解析分野教授と動物施設長を兼務する機会を頂きました。現在も，西宗・岡部，両教授のマインドを受け継ぎ，施設運営の傍ら，生殖工学・発生工学技術を駆使して精子形成から受精を中心とした生殖生物学研究を行っています。ここでは，2012 年の教授就任とほぼ同時に始めた，CRISPR/Cas9 ゲノム編集マウスを用いた研究について以下に紹介いたします。

図 2　グリーンマウス

ゲノム編集マウス作製

2012 年に CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集が登場し（3)，2013 年の初めに哺乳類細胞でも機能することが示されました（4)。私もすぐに飛びつきまして，Feng Zhang 博士から Cas9 と gRNA を発現する pX330 プラスミドを分与頂き，精巣特異的に発現する Centrin1 (Cetn1) と Protamine 1 (Prm1) の KO マウスを作製し，論文投稿しました（5)。20 年近く，ES 細胞を介した KO マウス作製しか知らなかった私ですが，プラスミドを頂いてから 3 か月足らずでファウンダーで表現型を見れたときには，CRISPR/Cas9 がノーベル賞クラスの発明であることを確信しました。現在では，市販の crRNA/TracrRNA/CAS9 複合体を受精卵にエレクトロポレーション（EP）することで，簡単に KO マウスが作れる時代になっています（図 3)。また簡単な点変異や，FLAG や PA などの小さな Tag 配列は一本鎖オリゴ DNA を，gRNA/CAS9 と一緒に受精卵に EP するだけで目的変異マウスが得られます。しかしながら，大きなレポーター遺伝子挿入やヒト型遺伝子への入れ替えなどは 2 本鎖 DNA を鋳型として一緒に前核注入する必要があります。私達の研究室では，グリーンマウス由来の ES 細胞を使うことで，複雑なゲノム編集を行った後，キメラマウスで解析する方法も提案しています（6)。

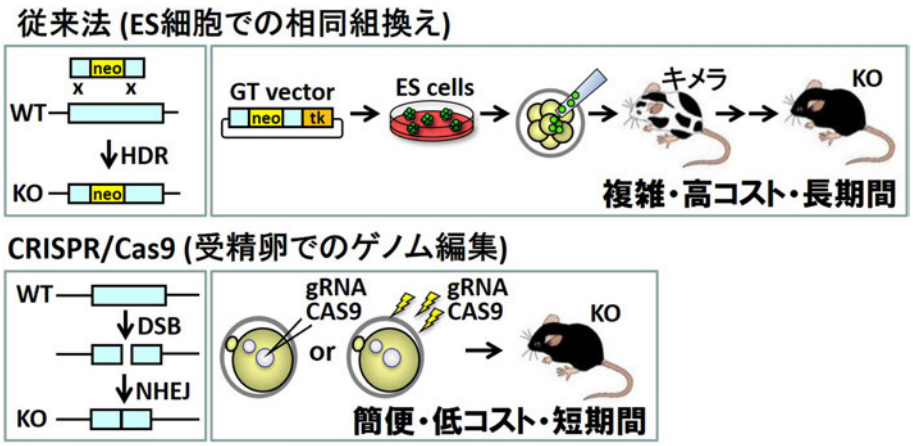


図 3　ゲノム編集による KO マウス作製の簡便化

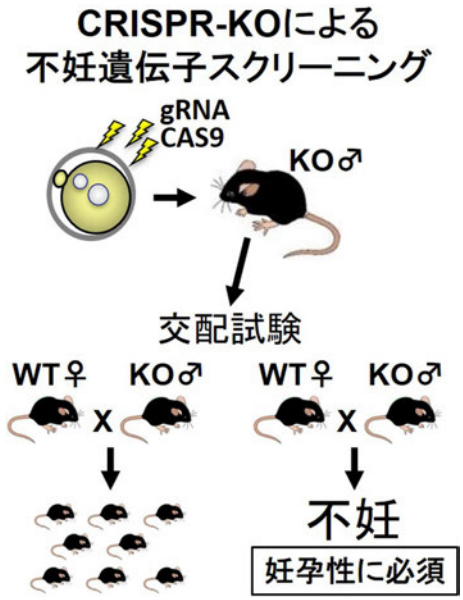


図 4　ゲノム編集 KO マウスを用いた妊孕性必須遺伝子の同定

精子形成・受精関連遺伝子群の機能解析

学生時代からこれまで，精巣で多く発現する約 300 の遺伝子について KO マウスを作製してきました。結果として，単独 KO では不妊となる遺伝子が 1/3 程度しか無かったことは，組織特異性や発現量などでは遺伝子の必須性は測れないことを示しています（7）。そこで私達は，交配試験により KO マウスが雄性不妊となることを確認した上で，当該遺伝子の生理機能を解析しています（図 4）。逆遺伝学と順遺伝学を組み合わせたアプローチですが，数学に例えると答を知ってから間の方程式を考えるスタイルであり，少しズルをしているかもしれません。

この方法が功を奏し，これまで雄性不妊を引き起こす遺伝子を多数同定し，そのメカニズムに迫ることができています。2015 年には，精子特異的カルシニューリンが精子の鞭毛中辺部の運動性に必須であり，薬剤阻害により一過性に雄性不妊を引き起こせることを示しました（8）。また 2020 年には，精巣の精細胞が分泌する NELL2 因子が精細管の内腔を通って精巣上体に移行し，精巣上体上皮細胞の ROS1 受容体を刺激して分化を誘導し，分化した上皮細胞から分泌される OVCH2 プロテアーゼが精子表面の ADAM3 膜タンパク質をプロセッシングすることで精子に受精能力を付与することを示しました（9）。40 年近く不明であったルミクラインと呼ばれる管腔内因子を使った組織間シグナル伝達系を分子レベルで明らかにできたことになります。

受精研究

1980 年代の受精研究は，抗精子抗体を作って受精阻害抗体を選び，その抗原を同定するアプローチが主流でした。しかしながら残念なことに，このようにして同定された因子の多くが KO マウスにより必須でないことが証明される時代が続きました（10）。幸いなことに，岡部勝教授が 1980 年代に作製した精子・卵の融合を阻害する OBF13 抗体の抗原として同定された IZUMO1 は，2005 年に KO マウスにより卵との融合に必須な因子として初めて証明されました（11）。その後，2014 年に卵側の受容体が同定され同じく KO マウスにより，精子との融合必須性が示されました（12）。しかし IZUMO1 と JUNO を発現させた細胞は結合しても細胞融合に至らないこともあり，他因子の関与が期待されています。我々の研究室では，雄性不妊を示す KO マウスのスクリーニング仮定で，FIMP，SOF1，TMEM95，SPACA6 を卵との融合に必須な精子側因子として同定することに成功しています（13, 14）。今後は，これらの因子を元に，精子と卵の融合メカニズムに迫りたいと考えています。

その他

上記以外にも，レンチウイルスベクターを用いた効率的な Tg マウス作製（15, 16）や胎盤特異的遺伝子導入と活用（17, 18），受精による卵活性化メカニズムの解明（19）なども行っています。

研究支援活動

先ほども触れましたが，私達の施設では，最先端研究に裏打ちされた施設運営を目指しています。体外受精・胚移植による個体復元や系統保存は 1990 年代から開始し，これまでに 3,000 系統を超える支援を行ってきました。また同様に，Tg マウス作製，KO/KI マウス作製はそれぞれ 500 系統，600 系統を超えています。今後もゲノム編集マウスを中心に，作製支援と生殖工学支援を継続する予定です。

最後に

私が修士課程学生として微研に来てから，早くも 30 年が経とうとしています。当時は，壁面からのラミナフローによる清潔環境維持でしたが，その後，換気機能付きラック，最近では個別換気ケージシステムが導入され，飼育実験環境が大幅に改善しました。また体外受精・胚移植程度であった研究支援についても，今では凍結精子・凍結胚保存，顕微授精など高度化し，前述のとおり遺伝子改変マウス作製支援についても大きな進化を遂げています。定年退職まであと十余年，最先端技術を取り入れながら研究者フレンドリーな施設運営を続ける所存です。また研究面でも，まだまだ KO されていない遺伝子は沢山ありますので，それらの表現型を楽しみつつ生殖現象の不思議にチャレンジする予定です。施設運営･研究に興味のある方は，是非，HP 訪問して頂き，仲間として参加頂ければと願っています。

施設 HP：https://arcid.biken.osaka-u.ac.jp/

研究室 HP：https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/

謝辞

研究室・施設便りの機会を与えて頂き有難うございました。また，長年に渡り施設の発展・運営にご尽力頂いた皆様に心から謝意を表します。

文献

1. Okabe M, Ikawa M, Kominami K, Nakanishi T, Nishimune Y. ‘Green mice’ as a source of ubiquitous green cells. *FEBS Lett*. 1997 May 5; 407(3): 313–9.
2. Ikawa M, Wada I, Kominami K, Watanabe D, Toshimori K, Nishimune Y, Okabe M. The putative chaperone calmegin is required for sperm fertility. *Nature*. 1997 Jun 5; 387(6633): 607–11.
3. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012 Aug 17; 337(6096): 816–21.
4. Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini LA, Zhang F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*. 2013 Feb 15; 339(6121): 819–23.
5. Mashiko D, Fujihara Y, Satouh Y, Miyata H, Isotani A, Ikawa M. Generation of mutant mice by pronuclear injection of circular plasmid expressing Cas9 and single guided RNA. *Sci Rep*. 2013 Nov 27; 3: 3355.
6. Oji A, Noda T, Fujihara Y, Miyata H, Kim YJ, Muto M, Nozawa K, Matsumura T, Isotani A, Ikawa M. CRISPR/Cas9 mediated genome editing in ES cells and its application for chimeric analysis in mice. *Sci Rep*. 2016 Aug 17; 6: 31666.
7. Miyata H, Castaneda JM, Fujihara Y, Yu Z, Archambeault DR, Isotani A, Kiyozumi D, Kriseman ML, Mashiko D, Matsumura T, Matzuk RM, Mori M, Noda T, Oji A, Okabe M, Prunskaite-Hyyrylainen R, Ramirez-Solis R, Satouh Y, Zhang Q, Ikawa M, Matzuk MM. Genome engineering uncovers 54 evolutionarily conserved and testis-enriched genes that are not required for male fertility in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 12; 113(28): 7704–10.
8. Miyata H, Satouh Y, Mashiko D, Muto M, Nozawa K, Shiba K, Fujihara Y, Isotani A, Inaba K, Ikawa M. Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive. *Science*. 2015 Oct 23; 350(6259): 442–5.
9. Kiyozumi D, Noda T, Yamaguchi R, Tobita T, Matsumura T, Shimada K, Kodani M, Kohda T, Fujihara Y, Ozawa M, Yu Z, Miklossy G, Bohren KM, Horie M, Okabe M, Matzuk MM, Ikawa M. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. *Science*. 2020 Jun 5; 368(6495): 1132–1135.
10. Ikawa M, Inoue N, Benham AM, Okabe M. Fertilization: a sperm’s journey to and interaction with the oocyte. *J Clin Invest*. 2010 Apr; 120(4): 984–94.
11. Inoue N, Ikawa M, Isotani A, Okabe M. The immunoglobulin superfamily protein Izumo is required for sperm to fuse with eggs. *Nature*. 2005 Mar 10; 434(7030): 234–8.
12. Bianchi E, Doe B, Goulding D, Wright GJ. Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. *Nature*. 2014 Apr 24; 508(7497): 483–7.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393636/
13. Fujihara Y, Lu Y, Noda T, Oji A, Larasati T, Kojima-Kita K, Yu Z, Matzuk RM, Matzuk MM, Ikawa M. Spermatozoa lacking Fertilization Influencing Membrane Protein (FIMP) fail to fuse with oocytes in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 28;

117(17): 9393–9400.

14. Noda T, Lu Y, Fujihara Y, Oura S, Koyano T, Kobayashi S, Matzuk MM, Ikawa M. Sperm proteins SOF1, TMEM95, and SPACA6 are required for sperm-oocyte fusion in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 26; 117(21): 11493–11502.
15. Pfeifer A, Ikawa M, Dayn Y, Verma IM. Transgenesis by lentiviral vectors: lack of gene silencing in mammalian embryonic stem cells and preimplantation embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Feb 19; 99(4): 2140–5.
16. Ikawa M, Tergaonkar V, Ogura A, Ogonuki N, Inoue K, Verma IM. Restoration of spermatogenesis by lentiviral gene transfer: offspring from infertile mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 28; 99(11): 7524–9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187414/
17. Okada Y, Ueshin Y, Isotani A, Saito-Fujita T, Nakashima H, Kimura K, Mizoguchi A, Oh-Hora M, Mori Y, Ogata M, Oshima RG, Okabe M, Ikawa M. Complementation of placental defects and embryonic lethality by trophoblast-specific lentiviral gene transfer. *Nat Biotechnol*. 2007 Feb; 25(2): 233–7.
18. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, Takakura N, Kimura T, Okabe M. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jan 25; 108(4): 1451–5.
19. Nozawa K, Satouh Y, Fujimoto T, Oji A, Ikawa M. Sperm-borne phospholipase C zeta-1 ensures monospermic fertilization in mice. *Sci Rep*. 2018 Jan 22; 8(1): 1315.

維持会員便り

株式会社ケー・エー・シー

技術推進部技術サービスグループ　髙田一真

はじめに

株式会社ケー・エー・シーは，実験動物飼育管理業務の受託を主業務として 1978 年に創立され，本年で創業 43 年を迎えました。企業理念「KAC は，科学の発展と人類の豊かさに貢献するために活動を続けます」のもと，現在では「動物実験総合支援」,「受託試験」,「研究用試薬提供」の 3 つの柱を中心に事業展開を行っています。これらの主な業務拠点は，京都本社，東京支社，生物科学センター，阪神配送センターの 4 拠点で，皆様の中にも足をお運びいただいた方が少なからずいらっしゃるかと存じます。今回は，私どもの業務についてご紹介させていただきたいと思います。

動物実験総合支援事業

創業時より事業の中核を担う実験動物飼育管理請負業務ですが，近年，多くのお客様から飼育管理のみならず実験補助等の周辺業務に対する要望も高まっております。これを受けて弊社では，高い専門性と技術力を持った技術者の育成に注力し，全てのお客様へ飼育管理＋ α のサービス提供を目指すべく，部署名をこれまでの「アニマルケア」から，動物実験を総合的に支援する「アニマルサイエンス」へと変更し 2018 年より新たなスタートを切りました。高品質なサービスをお客様にご提供するため，全ての職員に公益社団法人日本実験動物協会が認定する実験動物技術者資格の取得を推奨し，2020 年 9 月時点で 2 級技術者 358 名，1 級技術者 97 名がお客様のもとで業務に従事しております。

受託試験事業

滋賀県栗東市の自然豊かな環境にございます生物科学センターにおきまして，遺伝子改変動物作製，薬効薬理試験，病理標本作製の受託を行っております。常時 40 名を超える技術者が各種試験に対応しております。私たちがご提供する遺伝子改変動物作製サービスは，マウスだけでなく技術的に難しいとされているラットにも対応できることが強みです。また，薬効薬理試験では，疼痛試験，アレルギー試験，抗腫瘍試験を中心に受託しており，これ以外にも幅広く柔軟な体制で予備検討試験から対応できます。病理標本作製は，通常の病理組織標本作製に加え，骨や歯等の硬組織やチタン等のインプラント材料を含むサンプルの樹脂包埋研磨標本作製も GLP 基準に基づいて行っております。

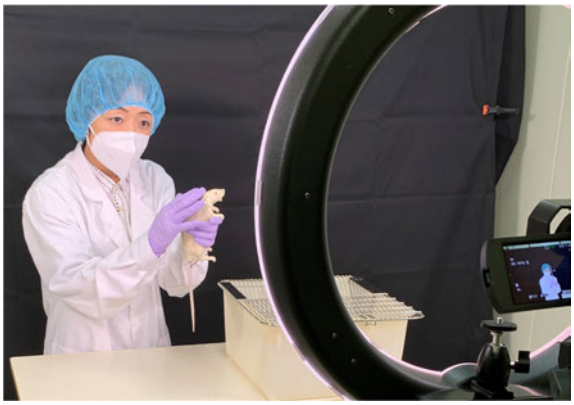
研究用試薬提供事業

試薬事業部では，2018 年に DS ファーマバイオメディカル株式会社（当時）から研究用試薬製品の移管を受け，取り扱いの幅を大きく広げました。同時に兵庫県尼崎市に阪神配送センターを開設し，幅広く動物細胞やヒト組織由来製品のご提供を行っております。欧州最大の公的細胞バンク「ECACC」と提携し，多数の樹立細胞株，微生物株，培地等を国内の研究者の皆様にご提供しております。また，欧米の研究用試薬メーカーとも多数提携し，動物やヒト由来細胞，健常者あるいは各種疾患患者様由来のサンプルも取り扱っております。このほか，輸入だけでなく，自社開発品であるブロッキング剤やマイコプラズマ除去剤の海外への輸出販売も行っております。

コンサルティング・研修サービス

先に述べた 3 つの事業とは別に，幅広い視点で実験動物分野をサポートするべく，2017 年から「実験動物施設の設計および運用のコンサルティングと動物実験に関する各種コンサルティング」,「動物実験に関する講義と実技研修」を行う部署を立ち上げま

生物科学センター　新棟



動物模型を用いた手技動画撮影風景

2019 年社内技術発表会風景

した。

コンサルティングサービス：ご提供するサービスの１つであるコンサルティングサービスは，社内のスタッフおよび社外の契約コンサルタントが長年培った知識と経験を生かし，実験動物施設の運用に関するあらゆるサポートと動物実験に関するサポートをご提供できるのが強みです。特にここ最近では，動物施設の新設や改修に関わるお問合せを多く頂いております。施設の新設や改修は，お客様にとって多くの労力を費やす一大プロジェクトですが頻繁に行われるものではありません。過去の事例を参考にしようにも「定年退職により経験者不在」,「昔の資料が引き継がれていない」といったことが往々にしてあるようです。また，設計会社や建設会社に直接相談をしても，日頃から実験動物施設に特化したお仕事をされている会社が少ないことから，施設の竣工後に足りない機能や設備が発覚するということもあるようです。また，設計図が完成し建設工事の段階にきて「あれ？」と疑問を感じてご相談に来られることが間々あります。しかしながらこのタイミングでの変更となりますと，最悪の場合，構造計算からやり直す必要が出てくるなど，ほぼ手遅れに近い状態です。大切な費用と貴重な時間をかけて造る施設ですから，大きな失敗をしないためにもプロジェクトの立ち上げ段階または設計の初期段階（下書き段階）で一度ご相談いただければ，運用面からの視点でアドバイスをさせていただきます。

研修サービス：これまで弊社では，社内にて技術者育成に力を入れてまいりました。お客様からのご要望もあり，現在では実験動物学の講義や実験手技研修を社外にもご提供しております。これまで大学，専門学校，民間企業等沢山のお客様に幾度となくご利用いただいております。新型コロナウイルスの感染拡大で世の中にリモートという表現が定着しつつありますが，弊社技術研修におきましても講義や手技動画視聴を e ラーニング形式でご提供するサービスを始めました。現在，撮影機材を駆使して精力的にコンテンツを増やしております。また，画面を通してライブ研修を行う試みも進めております。モニターを使って講師が受講者の手技をリアルタイムにチェックし，アドバイスをするような双方向のやりとりが行える体制もできつつあります。技術研修を受けたいけれど移動に制限があって困っているという方は，是非一度ご連絡ください。

さいごに

2020 年は新型コロナウイルスの感染拡大のため各方面の学会イベントが中止となり，皆様とお顔をあわせる機会も多く失われてしまいました。2021 年は感染拡大が治まり，再び皆様とお会いできる機会が訪れることを切に願っております。

会員便り

実験動物学に関わる学生に向けた，若手研究者からのメッセージ

東京大学医科学研究所　実験動物研究施設　先進動物ゲノム研究分野
吉見一人

こんにちは。このコラムでは何を書いても良いということでしたので，今回は研究の話ではなく，私なりの研究者の話をゆる〜く書こうと思います。

今年は新型コロナウイルスの影響もあり，学部生や修士，博士の学生たちは就職や進学にとても頭を悩ましていると思います。私自身もちょうど10年前，博士課程に進学するか就職をするか悩んでいる時期がありました。日本実験動物学会や関西実験動物研究会に学生として参加していた時，周りにあまり学生がおらずに寂しい思いをした記憶があります。ここでは少しでも若手研究者が増えてほしいという願いを込めて，私の経験談を踏まえて研究者生活の良いところを伝えたいと思います。

1. 研究への第一歩は“触れてみる”

研究とは一体どんなものなのか？研究者とは一体どんな職業なのか？私自身，農学部の学部生だったときに研究者のイメージは全く湧いておりませんでした。イメージが無いことは学生が将来を考えるうえでとても大きな問題で，誰もそんな得体の知れない職業に就きたいとなかなか思いませんので，なるべく払拭したいと思います。

研究という仕事は“なぜ？”という興味を明らかにすることを仕事にする，ということに尽きると思います。一部の確固とした信念を持った学生を除いて，多くの学生は学部生のときに研究室に配属され，そこでまず具体的な“なぜ？”に触れることになります。ただし，学生実験と大きく異なるところは，答えがないことです。そのかわり，自分で実験をして得られた結果は自分が世界で初めて見つけた結果になります。それってすごいことだと思いませんか？面白い結果が得られたら，その次はどうなる？なんでそうなるのか？という気持ちが湧いてきます。それを考え出したら，研究者の第一歩だと私は思っています。この気持ちは進学したときも研究者として生活している今でも大きくは変わりません。

農学部生だった私は4年生の時，有機化学の研究室に配属されました。この時は教授などの先生は雲の上の存在でしたので，研究者のイメージはあまり湧かず，理系の研究職に就職したいなぁと考えている年頃でした。研究に対して大きな目標もありませんでした。ただ化学よりも生物が好きだった私は，実験動物学の研究室を見学することにしました。この時も研究者になりたいという意識はなく，漠然と修士の2年間で研究に触れてみようという感覚でした。しかし，この2年の間に非常に楽しい実験や結果が得られたことで，研究者の道に進むことになりました。その時の研究が楽しいという感覚は，今の研究者生活でもあまり変わっていません。

学生のときに，研究の目標がはっきりしなかったり，関わりたい研究分野が漠然としていても良いと私は考えています。むしろその間に色々な学問に触

左）東大真下研での珍しい実験風景，右）ETH チューリッヒの留学先研究室からの風景

れてみて，大きな興味が湧けばそこから研究者としての道を歩みだせるということです。そのためにも，時間に少しでも余裕のある学生の間に色々なことに触れてみることが将来のために重要だと思います。

2. 就職しても進学しても悩みは同じ

研究者への第一歩はそれほど難しくない，とはいっても周りの多くは就職を目指し，企業に行ってしまうため，なかなかその道を選ぶことは精神的にも難しい面があります。実際，私も修士課程のとき，就職活動を少ししました。ここで良かったことは，研究者から，研究の良いところと悪いところ，企業の人から，就職の良いところと悪いところ，をどちらも聞くことができたことです。学生は大学にいるため，研究者の意見（特に苦労話）を聞きがちです。逆に企業は就職活動の情報は聞けても，実際に入ってからの苦労話を聞く機会はあまりありません。

実際に私は研究者の方から，博士課程も学費を払わないとだめでお金がかかる，就職にも苦労する，雇用も安定しない，といったネガティブな話をたくさん聞きました。その通りです。しかし，好きなことを好きなタイミングでできてお金をもらえますし，頑張れば学生でもお金を稼ぐシステムはいくつもあります。逆に企業はすぐにお金が稼げて雇用も安定している，と思いがちですが，ずっと好きなことができるとは限らず，研究者より雇用が安定しているとはいっても常にそうとは限りません。

30 歳を過ぎたあたりから，私の周りで就職した友人たちは少なからず転職をしたり，研究者に戻ったりしています。結果的に友人から「まだ好きなことを仕事にできていることがうらやましい」と言われたりします。もちろん逆に研究者から企業に就職した友人もいます。学生のときに思うであろう，人生をかけた就職活動！という意気込みのわりには，実は社会は流動性が結構あるんじゃないかと思います。

もちろん最終的に決めるのは自分ですので自分の意志が最も大事です。しかし，私は仕事に関しては良いところと悪いところを両方見たうえで決めるべきだと思いますし，親や友人など周りの意見も参考にしてもらえればと思います。人生一度きりなので楽しいことをやるに越したことはないですよね。

3. 最後に

はじめに言ったように，興味のあるテーマをもとに好きなことができるのが研究者の最大の利点だと思います。もちろんいくつもの困難も待っています。タダで研究はできませんし，周りからも研究がうまく進んでいるか評価もされます。よくよく考えるとやっぱり向いていないなと思ったら潔く別の道を探すことも必要であると思います。これは就職しても同じことなので人生そういうものだと思って次に進みましょう。

今私はスイスのチューリッヒの大学に客員研究員として留学しています。私は 2020 年ノーベル化学賞を受賞したゲノム編集技術に魅せられて今も研究を進めていますが，もっとその分野のことを知りたいと思い，ゲノム編集技術で世界をリードする研究室に留学を決めました。こうして振り返ると，自分自身，改めて自由に好きなことを研究して楽しく仕事ができていると思います。皆さん，特に学生の皆さんも，10 年後ふと振り返った時になるべく後悔しないようにこれからも行動をしてもらえたらと思います。学生や若手研究者に研究の良いところが少しでも伝わり，研究の道（とくに実験動物学の道）を目指してくれることを期待しています。

会員便り

ここまで，たどりつきました

岡山大学自然生命科学研究支援センター動物資源部門
平山晴子

こんにちは，岡山大学の平山晴子と申します。このたびリレーエッセイのお話をいただき，何を書いてもいいとのこと，何をどう書こうか散々迷った挙げ句，過去を振り返るべく，インタビューを敢行しました。少しだけ，お付き合いいただけますと幸いです。

―所属は大学の動物実験施設とのこと，この仕事に就いた経緯は？

現在は，大学の動物実験施設の教員・獣医師を生業としています。自分の記憶の中でいちばん古い「獣医さんになる」宣言は，小学3年生の頃でした。その頃の私は，獣医師，イコール，小動物臨床の獣医師，という程度の知識しか持っていなかったので，もし当時の私が今の私を見たら，びっくりすると思います。経験，タイミング，意志，運と縁，いろいろなものが相俟って，紆余曲折の末，どんぶらこと桃太郎の国・岡山に8年前にたどりつきました。

―臨床獣医師になろうとして。

2003年に岐阜大学農学部獣医学科を卒業しました。大学卒業の際「そうかもう動物実験しないんだ」とふと思ったのを覚えています。卒業後の進路に関してはあれもこれもと悩みはしましたが，結局は初志貫徹，実家から徒歩10分の動物病院を就職先として選びました。

―徒歩10分って，これまた近いですね。

我が家の動物たちのかかりつけの病院でした。病院の院長は，私の幼い頃からの憧れの存在で，進路の相談に行ったら「はるちゃん，臨床やるなら，うちに来る？」と言われ，お世話になることにしました。私に臨床の基礎と，動物たちに接する姿勢を教えてくれた師匠でした。成長も遅く至らない弟子で，院長には心配と気苦労ばかりかけていましたが，教えてもらった多くのことは臨床の現場を離れたいまでも，私の中でしっかり生きています。

―その後大学院へ進んだとのことですが，なぜその選択を？

働き始めて3年経過した頃，次のステップを考えていてふと大学院への進学が頭をよぎりました。学部卒業のときにも，選択肢のひとつとして進学を考えてはいたのですが，臨床現場を経験し生き物のベースをもっと知りたいと思いました。また同時に，これからプロフェッショナルを目指す人たちに，現場に出てから基礎を学んでおくことの重要性を痛感した自分のようにはなってほしくないという思いもあり，教育に携わりたいとも思うようになりました。

―で，動物病院を退職したと。

はい。4年間勤めて退職しました。飛び込んだ先は，岐阜大学の獣医生理学教室です。大学院入学当初は，再度訪れたモラトリアム生活にはしゃいでいましたが，すぐに研究生活は甘くはないことを思い知りました。「グレリンによる大腸運動亢進作用」をテーマとして，研究漬けの日々を送りました。

―グレリンとは？

グレリンとは，胃から主に分泌されるペプチドホルモンで，成長ホルモンの分泌促進，食欲亢進，エネルギー代謝の抑制といった作用や，循環器系や消化器系に対する作用など，多岐にわたる働きが報告されています。このグレリンをラットの脊髄腔内に投与すると，大腸運動が亢進します。この作用メカニズムについて，ラットを用いた *in vivo* の実験を主軸として，研究を行いました。

―そこでラットと出会ったのですね。

ラットを用いて実験するのは，学生の頃の実習を除けば初めてのことでした。白くてもふっとしていて，ちょっとどんくさい感じでかわいいですよね。ちなみに当時は獣医学科の動物飼育用の建物内に所属研究室の動物飼育室があって，ラットの世話に行くと全身にウシの匂いを纏うことができました。

―学位取得後，岡山に着任でしょうか？

いえ，違います。学位取得後は勢い余って海を渡り，オーストラリアのメルボルン大学で研究生活を始めました。グレリンはそのままに，対象臓器を消化管から循環器へと移し，すでに研究室で進行していた研究プロジェクトに参加しました。

―オーストラリアの動物実験で，印象に残っていることは？

部局に設置されていた動物実験施設を利用していました。大学院生の頃は，前述のような環境でラットを飼育していたので，いわゆる動物実験施設はほとんど利用したことがありませんでした。オーストラリアに来てようやく，動物実験施設というものを詳しく知りました。利用に際しては，日本では当たり前のように靴を履き替える施設が大多数と思いますが，靴を脱ぐ習慣のないあちらでは（少なくとも私が利用した2つの施設では），靴をシューカバーで覆ったり，消毒液に浸したマットで拭ったりしていました。「当たり前」という共通認識・発想は，共通の生活や文化の背景があってこそ成り立つのだなあと，これはほんの一例ですが，研究や日々の生活での様々な体験から深く心に刻みました。ちなみにオーストラリア滞在中の実験動物以外の身近な動物とい

えば，研究室の窓から見える木々にとまるカラフルなインコたちや，白黒模様で見た目はかわいいけれど凶暴なカササギフエガラス，住んでいた寮の前の公園で夜な夜な遭遇したポッサムでした。

―なかなか岡山にたどりつきませんね。

すみません次は岡山です。できれば2年位はメルボルンで研究したいと目論んで渡航しましたが，岡山大学への着任が決まり，結局1年も経たずに帰国しました。

―で，岡山に漂着，と。

現在の所属は全学の研究支援センターです。勤務している施設（動物資源部門鹿田施設）は岡山大学の医療系キャンパス内に位置しており，主な利用者は医学・歯学系の研究者です。当施設では，マウス・ラット等の小型げっ歯類から，イヌ・サル・ブタ（＋たまにヤギ）といった中型実験動物まで飼育しており，施設の管理・運営の補佐，また，動物実験を行う研究者の各種研究支援業務等に当たっています。

―施設職員になって，初めてブタに麻酔をかけたそうですが。

そうなんです。中型実験動物においては，以前の臨床現場での経験を活かし，麻酔および周術期管理の技術支援を担当しています。これまでに依頼のあった動物種はブタ・イヌ・サル・ヤギですね。技術支援にあたっては，中型動物の取り扱いに関し研究者が抱く不安を取り除き，円滑に研究が進むように配慮しています。また，飼育中の中型動物たちに異変があったら，出動するのも大事な任務です。多くあることではありませんが，イヌ同士やマーモセット同士の喧嘩による外傷や，中型動物の外科処置後の経過不良，ブタやイヌの下痢，などといったケースです。治療中，飼育室に様子を見に行く際に抱く回復を祈る気持ちは，臨床に従事していたころと同じですね。

―その他研究支援として，どのような取り組みを。

4年前に「マウス／ラット実技講習会」を立ち上げました。動物に麻酔をかけないと怖くて触れない，採血や投与がひとりでできない，といった施設利用者からの声を受けて，これは結構なニーズがあるのでは？手技の標準化は必要だし，そして何より動物の正しい取り扱いを広めることは3Rs，実験動物福祉の向上に寄与するはず……と，施設スタッフと企画し，動物実験初心者を対象とした講習会を部門で開催することにしました。受講生1～2名に対し施設職員が講師役として1名というほぼマンツーマンに近い状況での実技講習会は，想定していた以上に好評で，「とても有意義だったので研究室の他のメンバーに受けるよう勧めます」などといった，有り難い感想を参加者からいただいています。現在は春と秋に初心者向け講習会を定期開催として実施していますが，研究進行の都合上定期開催を待てないといった研究者からのリクエストを受け随時個別に受講できるようにしたり，採血など特定の手技に特化したクラスを適宜開催したりと，開催方法や内容についても随時バージョンアップしています。

―研究生活は？

研究に関しては，着任時上司に「好きなことやっていいよ～」と言われ，大学院の頃に取り組んでいたテーマを続けるかたちで，大腸運動の神経性制御について実験しています。着任当初はさみしくひとりで実験していましたが，幸いなことに学内の先生方とのつながりを得て，今では共同研究として実験を教えていただいたり（憧れだったパッチクランプに挑戦しています）しています。

―動物実験施設の仕事はどうですか。

動物実験施設の教員・獣医師としての職務は，前述のような直接的な研究者支援や自身の研究活動だけではなく，実験動物たちの尊い命が適正に使用されるよう推進・啓発することも大切と考えています。

実験動物は，小動物臨床に従事していた際に対象としていた終生飼育の動物たちとは異なり非終生飼育ではありますが，「命を預かる」という感覚は同じという意識で臨んでいます。動物の命を扱うにあたって，もちろん葛藤がないわけではありませんが，この「命を預かる」仕事にやりがいと責任を感じ，日々業務に励んでいます。

―日本実験動物学会には？

日本実験動物学会には，岡山大学に着任した2012年よりお世話になっております。総会では，様々な情報を収集，また研究の示唆を得たり，さらには他機関のいろいろな職種の方々と交流を深めたり旧知の方々と嬉しい再会があったりと，いつも参加を楽しみにしています。

最近，マウス型の実験シミュレーターを試用する機会がありました。尾静脈内投与をしてみましたが，非常に精巧にできていて驚きました。技術の進歩によりこういった代替法も着々と普及，また動物実験を取り巻く状況も変化し続けています。しっかりアンテナを立てて情報収集をすることの重要性を感じます。多様な視点から物事を眺め，視野を広く持ちたいと常々意識していますが，総会はそういった情報をアップデートする絶好の機会と考えています。

2020年は新型コロナウイルスの感染拡大の影響により残念ながら誌上開催となり，2021年の総会はweb開催とのこと。差し当たってはオンラインで，そしてまたいつか対面で皆様とお会いできますことを心待ちにしています。

―さて，ここまでたどりつきましたが，最後に。

これまで自分で進路を選んできたつもりでしたが，ふと振り返ってみると，結局は流れに身を任せていたらここまでたどりついた感があり，とはいえ乗れる流れがあるうちはそれをたのしむのもありかと思っています。大学卒業時には，将来動物実験施設で働くことになるとは思いもしませんでしたが，たどりついた岡山では，理解のある上司，頼れる施設スタッフに支えられ，充実した毎日を送っています。近くから遠くから支えてくださる皆様への感謝と，そして動物たちへの感謝と畏敬の念を忘れず，日々邁進していきたいと思います。

（語り手：平山晴子／聞き手：平山晴子）

会員便り

実験動物の微生物モニタリングに関わって

日本チャールス・リバー株式会社モニタリングセンター
外岡武士

ごあいさつ

日本チャールス・リバー株式会社モニタリングセンターの外岡武士（とのおかたけし）と申します。外岡とはあまり見慣れない苗字かと存じますが，「そとおか…×」や「ほかおか…×」ではなく「とのおか…○」と読みます。静岡県の東部や東北の一部の地方の方はご存知の方もおられるかもしれませんが，初見ではまず読めないですよね。どうぞよろしくお願いいたします。はじめに，このようなリレーエッセイを書く機会を頂き，本学会関係者の方，また本稿をお読みいただいている皆様に感謝申し上げます。原則，何を書いてもよいと伺っておりますので，私のこれまでの経験に少し触れ，その上で私の実験動物業界での仕事について，僭越ながら書かせていただきます。エッセイとのことですので，気軽にご笑覧くだされば嬉しいです。

私の経歴

現在，私は日本チャールス・リバーに勤めておりますが，実験動物業界に関わって 7 年弱のまだまだ新参者です。学生時代は，動物実験を行っていたものの畜産学や獣医学などの分野の専攻ではありませんでした。おそらくこれまでのリレーエッセイの先生方の中では，一番の弱年者かと思います。暖かい目でこの拙文を見ていただければ幸いです。

大学（大阪府立大学総合科学部自然環境科学科（現：理学部生物学科））ではマウスの出血性水頭症の原因遺伝子の探索（ポジショナルクローニング）を行い，大学院（京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻海洋生物機能学分野博士課程前期）ではマガキの貝殻形成に関わる遺伝子の機能解析を行いました。学生時代は，実験動物を使用していたものの，微生物統御や動物福祉のことまでしっかりと配慮しながら動物を扱っていたとは言えず，今思えば実験動物学の何たるかを全く理解せず研究していたかと思います。

そのまま研究の道を考えていたのですが，紆余曲折あり修士課程修了後，銀行に就職しました。銀行で 3 年近く勤務した後，やはり技術的な仕事をしたいと思い転職を決意し，とある大学医学部の技官（派遣社員）として 1 年弱勤務しました。その後，縁があり現在の日本チャールス・リバーに入社し 7 年以上月日が流れ現在に至ります。

モニタリングセンターとは？

ここで日本チャールス・リバーのモニタリングセンターについて少し説明させていただきます。手前味噌で恐縮ですが，お付き合いください。

ご存知の方も多いかと思いますが，日本チャールス・リバーは実験動物の生産および販売を生業としており，モニタリングセンターは主に自社生産動物の微生物モニタリングを担う部署です。最近では，自社生産動物の微生物モニタリングを行い培ってきた技術を活かし，顧客施設の動物（主に齧歯目とウサギ）や環境サンプルの受託モニタリングサービスにも注力しています。2010 年から開始した受託モニタリングサービスですが，今年で 10 年目を迎え，ようやく顧客に認知されつつあると実感しています。

モニタリング手法と近年のトレンド

モニタリング手法としては，剖検（解剖検査の略語：動物を解剖しつつ，微生物モニタリングに必要な採材を行い感染症によるものと思われる所見がないかを確認すること），鏡検（顕微鏡による寄生虫の検出），培養，抗体による評価，PCR を行っています。最近では，チャールス・リバーグループ全体で PCR を利用した微生物モニタリングに特に力を入れており，日本チャールス・リバーでも同様に PCR を積極的に活用し，例えば，昨年，自社生産動物の微生物モニタリングプログラムを大きく変更した際には，環境 PCR による評価を手厚くしています。病原微生物をいち早く検出できる PCR の長所を最大限に生かし，複数手法・複数サンプルで複合的に病原微生物をモニタリングする体制を作り上げました。

また，受託モニタリングにおいても，PCR を利用した評価を積極的に行っております。動物を淘汰せず行うことができるサンプリング（モニター動物を

鏡検中の私

利用しないで，評価対象動物から直接，体表の拭いサンプル，口腔の拭いサンプル，新鮮糞便を採取することで，一部の項目を除きほぼすべての SPF 項目の評価ができる）による PCR や飼育室の埃が集積しやすい場所からの拭き取りサンプルによる PCR を行っています。

私の業務内容

私は入社した頃にまずは剖検（と鏡検）を覚えてもらいたいと剖検の担当を命じられました。これからの時代は分子生物学的な手法を用いたモニタリング手法が主流になるのではと考えていましたので，PCR をやるつもりであった私は少し戸惑いながらも剖検を担当することになります。今考えてみれば，動物を扱うことで，微生物統御とは？とか動物福祉とは？などの実験動物学の基本を私が身に付けることに配慮した上司の采配であったと思うのですが，その当時は知る由もありません。「ピペットマンを握るつもりが，鋏とピンセットかよ！笑」などと思いながら剖検をしておりました。鋏やピンセットの取り扱いにも慣れ，鏡検でも自力で陽性が検出できるようになり，一通り剖検を覚え，実験動物一級技術者になり，……気付いたら「まずは剖検を覚えてもらいたい」のはずが剖検一筋？で 7 年が過ぎ今に至ります。現在でも他の業務に従事することもありますが，引き続き剖検一筋です。

不思議なもので，はじめはあまり興味のなかった剖検ですが，日々向き合うことで，今の仕事は自分に向いているなと思う今日この頃です。

微生物モニタリングの剖検の経験から感じること

モニタリングセンターでは自社生産動物だけではなく顧客施設の微生物モニタリングも受託しており，多くの施設の動物や様々な系統を扱う機会があります。この経験は他の施設では中々経験できないことかと思います。感染症が原因とは限りませんが，衰弱や低体温など何かしらの臨床症状を示す異常動物や特異な剖検所見を呈する動物を剖検する機会もあります。また，あまり重篤な感染症ではないのですが感染動物（不顕性がほとんどですが…）の剖検も行うこともあります。

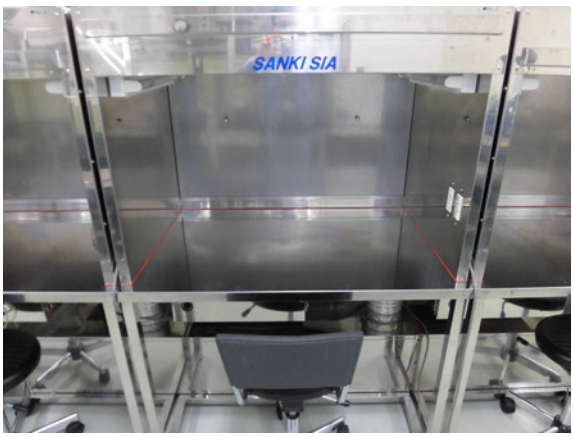
これまで多数の施設の動物の剖検を行ってきた経験から思うことは，臨床症状を示すような感染症の流行は，近年の日本の施設ではとても少ないということです。もちろん，何かしらの臨床症状を示す動物もいるのですが，感染症以外の原因と思われることが多く，最終的なモニタリングの結果として，その症状が感染症（SPF 項目）によるものであることはとても稀です。肺パスツレラ，緑膿菌，黄色ブドウ球菌，ヘリコバクター，マウスノロウイルス，消化管内寄生性の原虫や蟯虫…などなど一部の SPF 項目では，陽性が検出されることもありますが，免疫正常の動物においては，不顕性であるものがほとんどです。このことは，日頃から日本国内の多くの施設で管理が行き届いている証なのですが，見えないからこそ改めて感染症は怖いと感じております。感染症の典型的な臨床症状を把握し，動物の状態や剖検所見から関連する感染症を推定することはとても大切なことですが，同時に，免疫正常動物では不顕性感染がほとんどですので，施設管理の観点からは，①飼育室に感染症が侵入してしまうことを防ぐことと，②飼育室に感染症が侵入してしまった場合に早期に摘発することが大切になってきているのではないかと感じています。

今後の抱負

ここまで，私の拙文にお付き合いいただき，ありがとうございます。まだまだ未熟者ではありますが，実験動物の微生物モニタリングの剖検を日々行い，私なりに感じていることを書かせていただきました。微生物モニタリングは実験動物施設に関わる方であれば，何かしら気にかけるトピックかと思いますので，実験動物のブリーダーに勤め，微生物モニタリングに従事している立場を活かして，今後も求められる知識を積極的に習得することに励みたいと思います。

現在は新型コロナウイルス感染症拡大により，学会や研究会等で皆様とお会いできる機会がないことはとても残念ですが，皆さまにお会いした時に有益な情報交換ができるように日々の業務に邁進して参ります。

解剖室



剖検ドラフト

他学会情報

公益社団法人日本実験動物協会の動き

Ⅰ．通信教育の実施について

日動協の通信教育を令和 3 年 2 月～ 7 月にかけて実施いたします。この事業は，実験動物 2 級技術者資格認定試験の学習に活用されているとともに，新入社員教育としてもご好評をいただいています。また，この事業の一環として開催するスクーリングは通信教育受講者の大半が参加され，特に 2 級試験受験者には，修了試験を合格した方は実技試験が免除になるという特典があります。詳細については，1 月に日動協のホームページに掲載いたしますので，関係各位へご案内くださいますようお願い申し上げます。

Ⅱ．教育セミナーフォーラム 2021 の中止について

令和 3 年 3 月 6 日と 13 日に予定しておりました教育セミナーフォーラム 2021（東京･京都）は，新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため中止とします。

日本実験動物学会からのお知らせ

令和 2 年度日本実験動物学会賞受賞者の決定

功労賞諮問委員会は令和 2 年 10 月 27 日（火）午後に，学会賞選考委員会は令和 2 年 10 月 21 日（水）午前に開催されました。各委員会からの答申及び選考結果をもとに第 3 回理事会にて審議され，以下の受賞者が決定しました。

第 68 回日本実験動物学会総会において表彰されます。

功　労　賞：浦野　徹　会員（生理学研究所）
　　八神健一　会員（筑波大学）

安東・田嶋賞：伊川正人　会員（大阪大学微生物病研究所）
　　「遺伝子改変マウス作製技術の開発と生殖生物学研究への応用」

奨　励　賞：佐々木隼人　会員（北里大学獣医学部）
　　「発生工学・遺伝学的アプローチを駆使したマルチドメインタンパク Tensin2 の機能解析」

第 70 回日本実験動物学会総会大会長と開催地の決定

第 3 回理事会での審議の結果，第 70 回日本実験動物学会総会は杉山文博会長（筑波大学）のもと，2023 年 5 月につくば市において開催されることを決定しました。

公益社団法人日本実験動物学会
令和元年度第 2 回理事会議事録

1. 開催日時
令和 2 年 11 月 24 日（火）14:00 ～ 16:00
2. 会場
（公社）日本実験動物学会事務局
〒113-0033　東京都文京区本郷 6-26-12
東京 RS ビル 3F
Web 開催
3. 理事現在数及び定足数並びに出席理事数とその氏名
理事現在数　20 名　定足数　11 名
出席理事数　20 名
三好一郎,（理事長）, 久和 茂（理事長代行）, 角田　茂, 杉山文博, 高橋英機, 真下知士（以上, 常務理事）, 浅野雅秀, 伊川正人, 池　郁生, 岡村匡史, 小倉淳郎, 喜多正和, 庫本高志, 越本知大, 佐加良英治, 高木博隆, 高橋利一, 林元展人, 三浦竜一, 山田久陽（以上, 理事）
4. 監事現在数及び出席監事氏名
監事現在数　2 名
下田耕治, 渡部一人（以上, 監事）
5. その他の出席者氏名
今井良悦（第 68 回大会大会長）, 三枝順三, 三國ミサ（以上, 事務局）,
荘　一隆, 小島美穂（以上, オブザーバー：税制経営研究所）
6. 議長の氏名
三好一郎
7. 議題
〈報告事項〉
1. 令和 2 年度前期事業報告
2. 令和 2 年度前期会計報告と第 67 回大会決算報告
3. 令和 2 年度前記委員会報告
4. 第 68 回大会の開催概要案の紹介
〈審議事項〉
第 1 号議案　令和 3 年度学会賞受賞候補者の承認
1）功労賞受賞候補者
2）安東・田嶋賞受賞候補者
3）安東・田嶋賞受賞候補者
第 2 号議案　第 70 回大会長（令和 5 年 5 月）の選出
第 3 号議案　令和 2 年度前期新入会員の承認
〈その他〉
今後の予定
8. 理事会の議事内容及び経過
（1）定足数の確認
冒頭で杉山常務理事が定足数を確認し, 議長が本会議の成立を宣言した。
（2）報告事項
1. 杉山及び真下常務理事より, 令和 2 年度前期事業執行状況が報告された。久和理事長代行より獣医大への生体実習に関するアンケートについての補足説明が行われた。出席理事から異議は出されなかった。
2. 角田及び高橋常務理事より, 令和 2 年度前期会計執行状況, 第 67 回大会決算が報告された。今年度余剰金が生じる可能性があり, その場合は外部検証人材育成事業資金に積み立てる予定であることが示された。出席理事から異議は出されなかった。
3. 議長の求めに応じ, 令和度前期の委員会活動状況が各委員長から報告があった。
編集委員会（委員長：小倉淳郎）, 学術集会委員会（委員長：浅野雅秀）, 財務特別委員会（委員長：高木博隆）, 国際交流委員会（委員長：林元展人）, 広報・情報公開検討委員会（委員長：山田久陽）, 動物福祉・倫理委員会（委員長：佐加良英治）, 定款・細則・規定等検討委員会（委員長：庫本高志）, 実験動物感染症対策委員会（委員長：池 郁生）, 教育研修委員会（委員長：高橋利一）, 実験動物管理者研修制度委員会（委員長：岡村匡史）, 人材育成委員会（委員長：三浦竜一）, 将来検討委員会（委員長：伊川正人）, 動愛法等対策委員会（委員長：越本知大）, 外部検証委員会（委員長：喜多正和）
高橋常務理事より国際賞の受賞規定がないため表彰規程内に設けることを想定し起案していただきたい旨を林元理事に要望し, 了解が得られた。全体を通して出席理事から異議は出されなかった。
4. 議長の求めに応じ, 第 68 回大会の開催概要

案の紹介が今井良悦大会長より報告された。本大会は Web 開催となること，一部講演は zoom によるオンライン配信が行われ，一般発表はオンデマンドで配信されること，大会参加費は例年通りを予定されていることなどの説明が行われた。また，総会，令和 2 年及び令和 3 年学会賞授賞式，受賞講演の zoom 配信も可能である補足説明が行われた。出席理事から異議は出されなかった。

（3）議案の審議及び議決結果等

第 1 号議案　令和 3 年度学会賞受賞候補者の承認

功労賞受賞候補者，安東・田嶋賞受賞候補者及び奨励賞受賞候補者について議長から答申及び選考結果が報告された。審議した結果，原案通り以下の候補者が出席理事全員一致にて承認された。

功労賞：

浦野　徹 会員，八神健一 会員

安東・田嶋賞：

伊川正人 会員

（研究課題：遺伝子改変マウス作製技術の開発と生殖生物学研究への応用）

奨励賞：

佐々木隼人 会員

（研究課題：発生工学・遺伝学的アプローチを駆使したマルチドメインタンパク Tensin2 の機能解析）

第 2 号議案　第 70 回日本実験動物学会大会長の選出

議長より第 70 回大会長の選出についての説明があり，審議した結果，出席理事全員一致にて第 70 回大会長に杉山文博会員を選出した。

第 3 号議案　令和 2 年度前期新入会員の承認

議長より，新入会員の説明があり，審議した結果，出席理事全員一致にて原案通り承認された。

以上をもって議案の審議を終了した。

その後，議長より会務の今後の予定についての報告が行われた。

16 時 00 分に閉会を宣言し，解散した。

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

第68回日本実験動物学会総会のご案内（その2）

The 68th Annual Meeting of the Japanese Association for Laboratory Animal Science

テーマ：「医薬に貢献し続ける実験動物」
大会長：今井良悦（武田薬品）
会　期：2021年5月19日（水）～21日（金）（予定）
会　場：Web開催（オンデマンド配信予定。一部ライブ配信検討中）

プログラム（案）

●特別講演
「COVID-19研究に有用な小動物モデル」
安田二郎（長崎大学熱帯病研究所）

●教育講演
「飼育環境と腸内細菌」
伊藤喜久治（日本エスエルシー（株））

●シンポジウム1
「AI・ビックデータ創薬の現状」

●シンポジウム2
「実験動物を支える資料の役割とは」

●シンポジウム3
「ゲノム編集により開発された新たな実験動物」

●シンポジウム4
「どこまで可能か？ AIと実験動物管理」

●シンポジウム5
「創薬における動物実験」

●シンポジウム6（学術集会委員会企画）
「睡眠，生物リズム，冬眠研究の最前線」

●シンポジウム7（実験動物感染症対策委員会企画）
「ホストは固有か共通か？何が大事？」

●シンポジウム8（感染症対策委員会及び教育研修委員会企画(仮)）
「コロナウイルス感染症の実験モデルと選択（仮)」

●LASセミナー1
「今更聞けない無菌動物の作り方・飼い方」

●LASセミナー2
「ゲノム編集技術，今ここに！」

●LASセミナー3
「コロナ渦における組織運営と感染動物実験の管理」

●国際賞受賞講演(国際交流委員会企画)

●一般演題
〈一般演題の発表要領〉
・従来のポスターの掲示や現地での口頭発表はなく，オンラインプログラム・抄録公開システム(Confit）を用いたオンデマンドでの配信となります。PowerPointに音声を吹き込んだ音声付動画ファイル(.mp4）かPowerPointをPDFファイルに変換したファイル(.pdf）をご提出いただきます。データのご提出方法，作成要領については，改めてご案内いたします。質疑応答は，Confitのコメント機能を用いて行う予定です。
〈応募資格・発表資格〉
・一般演題（ポスター発表のみ）の発表は，会員(学生会員を含む)に限ります(1題／会員)。
・非会員の方は予め（公社）日本実験動物学会に入会してください。
〈応募方法〉
・発表を希望する方は，下記の演題登録期間内に第68回日本実験動物学会総会のホームページより演題を登録してください。
・プログラム委員会で審査後，発表日時，発表データの提出方法などをお知らせします。

●演題登録期間
2020年12月1日（火）～2021年1月15日（金）

●器材展示
Web開催　5月19日～5月21日

●ランチョンセミナー
検討中

●理事・評議員情報交換会
予定

●意見交換会
Web開催検討中

●総会参加費
事前登録のみ：

正会員	10,000円
学生会員	5,000円
非会員	12,000円
関連学協会会員※	11,000円

※次の学協会会員の方となります（順不同)。
（一社）日本実験動物技術者協会
（公社）日本獣医学会
（一社）日本毒性学会

●事前登録期間
2020年12月1日（火）～2021年5月10日（月）

●第68回日本実験動物学会総会　事務局
〒330-0845
埼玉県さいたま市大宮区仲町1-104
大宮仲町AKビル3F
ハムリー株式会社内
E-mail: jalas68@ipec-pub.co.jp
https://www.jalas.jp/68jalas/

Experimental Animals
―和 文 要 約―
Vol. 70, No. 1 January 2021

総説

Infrared thermal imaging associated with pain in laboratory animals 1–12

Daniel MOTA-ROJAS[1)], Adriana OLMOS-HERNÁNDEZ[2)],
Antonio VERDUZCO-MENDOZA[2)], Hugo LECONA-BUTRÓN[2)],
Julio MARTÍNEZ-BURNES[3)], Patricia MORA-MEDINA[4)],
Jocelyn GÓMEZ-PRADO[1)] and Agustín ORIHUELA[5)]

[1)]Neurophysiology, Behaviour and Animal Welfare Assessment, DPAA, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, Mexico City, C.P. 04960 Mexico, [2)]Division of Biotechnology, Department Bioterio and Experimental Surgery, Instituto Nacional de Rehabilitación-Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR-LGII), Mexico City, C.P. 14389, Mexico, [3)]Graduate and Research Department, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Tamaulipas, C.P. Victoria City, Tamaulipas, C.P. 87000, Mexico, [4)]Livestock Science Department, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), State of Mexico, C.P. 54740, Mexico, [5)]Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, C.P. 62209, México

The science of animal welfare has evolved over the years, and recent scientific advances have enhanced our comprehension of the neurological, physiological, and ethological mechanisms of diverse animal species. Currently, the study of the affective states (emotions) of nonhuman animals is attracting great scientific interest focused primarily on negative experiences such as pain, fear, and suffering, which animals experience in different stages of their lives or during scientific research. Studies underway today seek to establish methods of evaluation that can accurately measure pain and then develop effective treatments for it, because the techniques available up to now are not sufficiently precise. One innovative technology that has recently been incorporated into veterinary medicine for the specific purpose of studying pain in animals is called infrared thermography (IRT), a technique that works by detecting and measuring levels of thermal radiation at different points on the body's surface with high sensitivity. Changes in IRT images are associated mainly with blood perfusion, which is modulated by the mechanisms of vasodilatation and vasoconstriction. IRT is an efficient, noninvasive method for evaluating and controlling pain, two critical aspects of animal welfare in biomedical research. The aim of the present review is to compile and analyze studies of infrared thermographic changes associated with pain in laboratory research involving animals.

原著

母マウスの低い毛舐め／毛繕い行動は子マウスの痛み感受性を増加させる.....13–21
坂本考司・石尾雪乃・石田結子・茂木一孝・菊水健史
麻布大学獣医学部伴侶動物学

母からうける養育行動が不十分である場合，子の成長後の痛み感受性が高まることが示唆されているが，養育行動のどのような要因が関与しているかは不明である。これまで我々は，通常より早く離乳させた早期離乳マウス（EWマウス）では，通常離乳されたマウス（NWマウス）に比べ，養育時に子マウスに示す毛舐め／毛繕い行動（LG行動）の発現頻度が低いことを見出してきた。本研究ではこのEWマウスを用い，母マウスのLG行動が子マウスの痛み感受性発達に及ぼす影響を検討した。EWマウスまたはNWマウスが養育し通常離乳した雄性子マウス（EW-F2マウス，NW-F2マウス）が成熟後，それぞれの痛み感受性をホルマリンテストで検討した。結果として，EWマウスはNWマウスより低いLG行動を示したが，他の養育行動に変化はなかった。そしてEW-F2マウスはNW-F2マウスに比べてより高い痛み行動を示した。さらにEW-F2マウスの脊髄後根神経節（DRG）では，痛み受容器であるTRPV 1の遺伝子発現レベルがNW-F2マウスに比べて高かった。また，EW-F2マウスのDRGでは，LG行動による刺激等の穏やかな触覚刺激を受容する感覚神経のマーカーであるMrgprB4の遺伝子発現レベルも，NW-F2マウスに比べて高かった。穏やかな触覚刺激は痛みを緩和することが示されていることから，代償的なメカニズムが働いた可能性が考えられた。これらのことから，マウスでは養育中の低いLG行動が子の成長後の痛み感受性を増加させることが示唆された。

Cables2の*in vivo*機能解析のためのバイシストロニック・レポーターマウス 22–30
Ammar Shaker Hamed Hasan[1–3]・Tra Thi Huong Dinh[1]・Hoai Thu Le[1,4]・水野沙織[5]・大徳陽子[1]・石田みゆき[1]・谷本陽子[1]・加藤花名子[1]・吉木　淳[1]・村田知弥[1]・水野聖哉[1]・杉山文博[1]
[1]筑波大学医学医療系トランスボーダー医学研究センター・生命科学動物資源センター，[2]筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学，[3]Ministry of Works, Municipalities Affairs & Urban Planning, Bahrain，[4]筑波大学大学院ヒューマンバイオロジー学位プログラム，[5]理化学研究所バイオリソース研究センター

Cables（CDK5 and Abl enzyme substrate）1およびCables2は，相同性の高いC末端を保有しており，サイクリン依存性キナーゼ3（Cdk3），Cdk5やc-Ablと相互作用する。Cables1は，腫瘍抑制に関わり，細胞増殖を調節し，タンパク質分解抑制にも関わることが知られている。一方，Cables2はRNAレベルで成体マウスの組織に遍在的に発現することが知られているが，*in vivo*でのCables2の役割は全く不明である。そこで本研究において，タグ付けされたCables2と2A配列を介し蛍光レポーターtdTomatoがバイシストロニックに発現する*Cables2*ノックインレポーターマウスを作製した。Cables2-3×FLAG-2A-tdTomato（*Cables2*^{Tom}）マウスは，様々なマウス組織でCables2の発現が確認された。興味深いことに，高輝度のtdTomato蛍光が脳，精巣および卵巣で観察され，特に卵巣中の黄体における蛍光が特徴的であった。さらに，*Cables2*$^{Tom/Tom}$の脳と精巣組織を使用した免疫沈降解析により，Cables2とCdk5の相互作用があることが明らかにされた。これらのことより，この新規Cables2ノックインレポーターマウスは，*in vivo*におけるCables2機能の包括的な解析のために有用に利用可能である。

Cetrorelixの投与による加齢マウスの卵巣刺激への影響.....31–36

神田暁史・信清麻子・外丸祐介
広島大学自然科学研究支援開発センター

マウスにおいて，ホルモン投与による卵巣刺激を行うことは同調させた卵子を数多く得るための有効な方法である。しかし，マウスの加齢に影響してこの効果は減少されることがわかっている。本研究では，ホルモンによる卵巣刺激を行う前にゴナドトロピン放出ホルモンのアンタゴニストであるCetrorelixを投与することでこのような加齢の影響を受ける問題を改善させることを提示する。12か月齢の雌マウスに5 IUの妊馬血清性性腺刺激ホルモンと5 IUのヒト柔毛性ゴナドトロピンを投与する前に，私たちは5 μg/kgのCetrorelixを7日間連続（7回）と3日おきに3回投与した結果，それぞれ8.7 ± 1.9個，9.8 ± 1.3個の卵子を得ることができた。それに対し，Cetrorelixを投与しない場合では4.7 ± 1.2個しか得られなかった。加齢マウスの卵巣組織のコラーゲン染色を行った結果，Cetrorelixを投与すると卵巣の線維症が減少し，卵巣の機能を改善したことが示された。さらに，*in vitro* fertilization法と胚移植法の解析により，Cetrorelixを投与した加齢マウスの受精率と胎仔発生率の成績は若年マウスと同等であり，Cetrorelixを用いても正常な卵子を得られることがわかった。これらの結果から，Cetrorelixは加齢マウスに対して卵子の質を下げることなく，過排卵の効果を改善することを結論付けられた。このような手法によって高齢の繁殖マウスを効果的かつ長期的に利用することで，動物福祉に貢献できるだろう。

The effect of a natural molecule in ovary ischemia reperfusion damage:
does lycopene protect ovary?.....37–44

Demet Aydogan KIRMIZI[1)], Emre BASER[1)], Aslı OKAN[2)], Mustafa KARA[3)],
Ethem Serdar YALVAC[1)] and Zuleyha DOGANYIGIT[2)]

[1)]Yozgat Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Adnan Menderes Boulevard No:44, 66100, Yozgat, Turkey, [2)]Yozgat Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Adnan Menderes Boulevard No:44, 66100, Yozgat, Turkey, [3)]Ahi Evran University Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Bagbasi District Sahir Kurutluoğlu Street No: 100, 40100, Kırsehir, Turkey

Ovarian ischemia is a gynecological emergency case that occurs as a result of ovarian torsion. Oxidative stress plays a central role in the development of ischemia/reperfusion (IR) injuries. Lycopene (LYC) is a lipophilic, natural carotenoid well known for its antioxidant properties. This study provides information on the potential applications of lycopene. The Wistar Albino rats were distributed into six groups: Sham group (only a laparotomy was performed), Control group [laparotomy and intraperitoneal dissolvent (olive oil)], IR group, IR+olive oil group, IR+LYC 2.5 mg/kg/dose, intraperitoneal group, IR+LYC 5 mg/kg/dose intraperitoneal group. Evaluated in terms of histopathological changes, tissue malondialdehyde levels (MDA), ovarian expressions of phosphorylated nuclear factor-kappa B (p-NF-κB) and the TUNEL method was utilized to show apoptosis of ovarian tissue. There was a significant decrease in MDA, p-NF-κB values and the proportion of apoptotic cells assessed by TUNEL compared to the group that did not receive intraperitoneal LYC in rat injury with IR damage (P<0.05). In histopathological damage scoring, it was observed that the cell damage was significantly reduced in LYC-administered groups. LYC showed significant ameliorative effects on ovary injury caused by IR through acting as an antioxidant, antiinflammatory, and antiapoptotic agent.

Effects of chitosan oligosaccharides on intestinal oxidative stress and inflammation response in heat stressed rats 45–53

Linlin WEI*, Yaxuan LI*, Qingqing CHANG, Guangzhen GUO and Ruixia LAN

College of Coastal Agriculture Science, Guangdong Ocean University, No. 1 Haida Road, Mazhang District, Zhanjiang 524-088, Guangdong, P.R. China

This study was to verify the effects of chitosan oligosaccharides (COS) on intestinal integrity, oxidative status, and inflammatory response in a heat-stressed rat model. A total of 24 male Sprague Dawley rats were randomly divided into 3 treatment: CON, the control group; HS, the heat stress group; HSC, the heat stress group with 200 mg/kg COS. Rats in the HS and HSC group exposed to a cyclical heat stress for 7 consecutive days. The CON and HS group provided basal diet, and the HSC group provided the same diet with 200 mg/kg COS. Compared with the HS group, rats in the HSC group had lower serum diamine oxidase and D-lactate acid level, higher villus height of jejunum and ileum, lower malondialdehyde (MDA) content in duodenum, jejunum, and ileum mucosa, higher glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) and total antioxidant capacity (T-AOC) activity in duodenum mucosa, higher T-AOC activity in jejunum mucosa, and higher glutathione (GSH) level in ileum mucosa. Compared with the HS group, rats in the HSC group had higher interleukin-10 (IL-10) level, but lower tumor necrosis factor-α (TNF-α) level in duodenum, jejunum, and ileum mucosa. These results indicated that COS may alleviate intestinal damage under heat stress condition, probably by modulating intestinal inflammatory response and oxidative status.

The potential protective role of folic acid against acetaminophen-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats 54–62

Emrah AKGUN[1)], Murat BOYACIOGLU[1)] and Sadiye KUM[2)]

[1)]Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Aydin Adnan Menderes University, Isikli, 09016, Aydin, Turkey, [2)]Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Aydin Adnan Menderes University, Isikli, 09016, Aydin, Turkey

Folic acid (FA), is a group B vitamin, has high reactive oxygen radicals quenching ability, resulting in protection against oxidative damage in aerobic cell. Acetaminophen (N-acetyl-p-aminophenol, APAP) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, and can promote oxidative damage in liver and kidney tissues. The aim of this study was to investigate whether folic acid has protective effects on oxidative liver and kidney injury caused by experimental APAP toxication. Forty female Sprague dawley rats were divided into 5 groups; control, APAP, FA, APAP+FA, and APAP+N-acetylcysteine (NAC) groups. APAP toxication was induced by oral gavage (3 g/kg bodyweight). FA (20 mg/kg bodyweight) and NAC (150 mg/kg bodyweight) were given by oral gavage to the specified groups. Oxidant and antioxidant parameter were determined in liver and kidney tissues. In addition, the liver and kidney tissues were histological evaluated. When compared with APAP group, superoxide dismutase (SOD) and catalase activities and glutathione levels were statistically higher, malondialdehyde (MDA) level and myeloperoxidase activity (except liver tissue) were statistically lower in both APAP+FA and APAP+NAC. Liver and kidney MDA level and kidney SOD activity were significantly lower in APAP+NAC group compared with APAP+FA group. Co-administration of NAC with APAP was found to provide protection, but hepatic cords were defective in some places and some glomerular tubules also had dilatation. Necrotic areas was reduced in the liver and the glomerular structure was in good condition in the APAP+FA group. As a result, FA might have a protective effect against APAP-induced hepato-nephrotoxicity and oxidative stress in rat.

SDラットの胃におけるエストロゲン産生―Wistarラットとの比較―.....63–72
小林裕人[1)]・白澤信行[2)]・内藤　輝[1)]
[1)]山形大学医学部解剖学第一講座，[2)]東北文化学園大学医療福祉学部リハビリテーション学科

Wistarラットの胃壁細胞にエストロゲン合成酵素であるaromataseが存在し，多量のエストロゲンを合成，門脈へと分泌していることが明らかとなった。我々はWistarラットを用いて研究を進めてきたが，Wistar系と並んで頻用されるSprague–Dawley (SD)ラットの胃のエストロゲン産生については全く明らかとなっていない。本研究はSDラットの胃のステロイド産生について免疫組織化学，*in situ* hybridization, Westen blotting, real-time PCR, LC-MS/MSで検討した。その結果，SDラットの胃にもaromataseは存在し，分布もWistar系と相違なかった。蛍光二重染色ではH^+/K^+-ATPaseとaromataseが壁細胞内で共局在し，Progesteroneから下流のステロイド合成系酵素も存在していたことから，SDラットの胃がWistar系と同経路で壁細胞においてステロイドホルモンを合成分泌していることが示された。各ステロイド合成系酵素のmRNA発現はSDの方がより高く発現したが，タンパク質量や門脈血中の各ステロイドホルモン値に有意差は認められなかった。本研究により，胃で産生されるステロイドホルモンに系統差がある可能性が示唆され，SDラットもWistar系と同様に胃のエストロゲン産生の実験系に有用であることが明らかとなった。

A high-fat diet and high-fat and high-cholesterol diet may affect glucose and lipid metabolism differentially through gut microbiota in mice.....73–83
Huijing LIANG, Fengling JIANG, Ruyue CHENG, Yating LUO, Jiani WANG, Zihao LUO, Ming LI, Xi SHEN and Fang HE
Department of Nutrition, Food Hygiene and Toxicology, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, No.16, 3rd section, South Renmin Road, 610041 Chengdu, Sichuan, China

This study was conducted to investigate the effects of a high-fat diet (HFD) and high-fat and high-cholesterol diet (HFHCD) on glucose and lipid metabolism and on the intestinal microbiota of the host animal. A total of 30 four-week-old female C57BL/6 mice were randomly divided into three groups (n=10) and fed with a normal diet (ND), HFD, or HFHCD for 12 weeks, respectively. The HFD significantly increased body weight and visceral adipose accumulation and partly lowered oral glucose tolerance compared with the ND and HFHCD. The HFHCD increased liver weight, liver fat infiltration, liver triglycerides, and liver total cholesterol compared with the ND and HFD. Moreover, it increased serum high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and total cholesterol compared with the ND and HFD and upregulated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase significantly. The HFHCD also significantly decreased the α-diversity of the fecal bacteria of the mice, to a greater extent than the HFD. The composition of fecal bacteria among the three groups was apparently different. Compared with the HFHCD-fed mice, the HFD-fed mice had more *Oscillospira*, *Odoribacter*, *Bacteroides*, and *[Prevotella]*, but less *[Ruminococcus]* and *Akkermansia*. Cecal short-chain fatty acids were significantly decreased after the mice were fed the HFD or HFHCD for 12 weeks. Our findings indicate that an HFD and HFHCD can alter the glucose and lipid metabolism of the host animal differentially; modifications of intestinal microbiota and their metabolites may be an important underlying mechanism.

オイルドロップレットを用いたマウスキメラ胚の作出法の確立.....84–90

今井啓之[1, 2]・津田宗一郎[3]・岩森督子[1, 4]・加納　聖[5]・日下部健[2]・小野悦郎[1]

[1]九州大学大学院医学研究院実験動物学分野，[2]山口大学共同獣医学部獣医解剖学教室，
[3]オンチップ・バイオテクノロジーズ，[4]九州大学大学院農学研究院動物学分野，
[5]山口大学共同獣医学部獣医発生学教室

キメリズムは，遺伝子組換え動物の作出に頻用され，近年では再生医療における異種臓器再建で注目される。キメラマウスの作出にあたり，一般的に集合法と注入法が用いられる。集合法では，胚と幹細胞を物理的に接触させて共培養することで，注入法では，キャピラリーを用いて透明帯内に幹細胞を注入することでキメリズムを誘導する。これらの方法はキメラ動物の作出に頻用されるが，技術的に解決すべき課題もある。本研究では，これらのキメラ胚作出に関する新規手法を開発することを目的に，微小W/Oドロップレットを用いたキメラ胚作出を試みた。その結果，胚性幹細胞と胚をドロップレット内への単離に成功し，キメラ胚の作出に成功した。本方法により用いる幹細胞数の制御と操作性を調整でき，再現性と定量性を伴ってキメラ胚作出が可能となった。本研究で確立した方法は，キメラ動物の効率的な作出の新たな方法となり得る。

タモキシフェンを食べさせる方法は効率的なコンディショナルノックアウトに適している.....91–100

吉信公美子・荒木正健・森田彩香・荒木美幸・國場　訓・中潟直己・荒木喜美

熊本大学生命資源研究・支援センター

Creドライバーマウスは，コンディショナルノックアウトシステムにおいて重要である。タモキシフェン誘導型のCreドライバーマウスは，薬剤の投与により，時間空間特異的に目的遺伝子をノックアウトすることが可能である。タモキシフェン投与は，主に腹腔内投与または胃ゾンデを使った経口投与によって行われる。ただし，これらの強制的な投与方法は，マウスにダメージを与える可能性がある。そこで，タモキシフェンのより安全な投与法として，タモキシフェンを粉餌に混ぜて食事として与える方法を採用し，効率的な組換えを起こすための条件検討を行なった。検討用マウスには，全ての細胞で発現するCAGプロモーターを結合したCre-mER^{T2}ドライバーマウスを用いた。その結果，マウスにダメージを与えることなく，効率よく組換えを起こすことができる投与条件を見出した。摂餌法における組換えの評価となるX-gal染色のシグナルは，腹腔内投与で得られた結果と同等であった。さらにこの方法は，妊娠マウスを通して，出生前や胎児期のマウスでの組換え誘導にも適用することができた。我々はこのタモキシフェン摂餌法を，マウスの痛みを軽減でき，また，実験者の作業負担も軽減できる方法として推奨する。

JM-1232(–)とプロポフォールの組み合わせは，覚醒が速やかで蓄積作用の少ない優れた就眠効果を示す.....101–107

田原春早織[1, 2]・田村高廣[3]・東　倫子[4]・松田直之[4]・里元麻衣子[5]・足立裕史[6]・佐藤（朴）會士[2]・奥田正弘[2]

[1]西尾市民病院麻酔科，[2]愛知学院大学歯学部麻酔科，[3]名古屋大学大学院医学系研究科麻酔・蘇生学講座，[4]名古屋大学医学部附属病院救急内科系集中治療部，[5]東邦大学医療センター大森病院麻酔科，[6]国際医療福祉大学病院麻酔科／ICU

複数の薬物の組み合わせは，単独では存在しない新しい特性を示す可能性が有り，麻酔関連領域において相互作用の研究は重要な課題である。今回，ベンゾジアゼピン受容体アゴニストのJM-1232(–)とプロポフォールを組み合わせた際の就眠作用について，その薬理学的利点を，

マウスを使った実験で調べた。雄の成体マウスに（ddY），JM-1232(–)，プロポフォール，または2つの薬剤を組み合わせたものを尾静脈から静脈内投与した。立ち直り反射の喪失を就眠の発現（就眠）と評価し，正向反射の回復までの時間を就眠時間として測定した。50%の個体に就眠が得られる有効量（ED_{50}）を決定した後，JM-1232(–)，プロポフォール，組み合わせ製剤を，ED_{50}の2倍および3倍の用量（確実に就眠を得る量），それぞれ静脈内投与して，投与から覚醒するまでの就眠時間を比較した。長時間投与を模して，各覚醒毎に追加の注射を3回繰り返し（合計4回），最終的に覚醒するまでの就眠時間を比較した。さらに，繰り返し投与後のフルマゼニルによる拮抗効果を測定した。就眠に必要なED_{50}値（[95％信頼区間]）は，JM-1232(–)は3.76 [3.36–4.10] mg kg^{-1}，プロポフォールは9.88 [8.03–11.58] mg kg^{-1}であった。0.5および1.0 mg kg^{-1}のJM-1232(–)を同時に組み合わせて投与すると，プロポフォールのED_{50}値はそれぞれ1.76 [1.21–2.51]および1.00 [0.46–1.86] mg kg^{-1}に有意に減少した。両者の組み合わせは，就眠作用発現について，相加作用以上の効果を示した。投与から覚醒までの就眠時間は，それぞれを単独で投与するよりも，組み合わせて投与して群において有意に短かった。繰り返し投与した後の作用時間についても，組み合わせを用いた際の作用時間は，それぞれの単剤を使用した際に比較して，蓄積作用と考えられる延長が有意に短かった。フルマゼニルは，組み合わせの投与に関して，就眠後の回復時間を著しく，有意に短縮することができた。JM-1232(–)とプロポフォールの組み合わせは，就眠に関して相加作用以上の効果を示し，薬物の投与量を減らすことが可能になると共に，長時間投与を模した複数回の投与を行った後も，短時間での回復が可能であった。人に対する臨床医療から動物実験等，就眠を必要とする介入に際して，有用と考えられる。

Comparison of the anatomical morphology of cervical vertebrae between humans and macaques: related to a spinal cord injury model.....108–118

Junhao LIU, Zhou YANG, Xiuhua WU, Zucheng HUANG, Zhiping HUANG, Xushi CHEN, Qi LIU, Hui JIANG and Qingan ZHU

Division of Spinal Surgery, Department of Orthopaedics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 1838 North Guangzhou Avenue, Guangzhou, China

Non-human primates are most suitable for generating cervical experimental models, and it is necessary to study the anatomy of the cervical spine in non-human primates when generating the models. The purpose of this study was to provide the anatomical parameters of the cervical spine and spinal cord in long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) as a basis for cervical spine-related experimental studies. Cervical spine specimens from 8 male adult subjects were scanned by micro-computed tomography, and an additional 10 live male subjects were scanned by magnetic resonance imaging. The measurements and parameters from them were compared to those of 12 male adult human subjects. Additionally, 10 live male subjects were scanned by magnetic resonance imaging, and the width and depth of the spinal cord and spinal canal and the thickness of the anterior and posterior cerebrospinal fluid were measured and compared to the relevant parameters of 10 male adult human subjects. The tendency of cervical parameters to change with segmental changes was similar between species. The vertebral body, spinal canal, and spinal cord were significantly flatter in the human subjects than in the long-tailed macaques. The cerebrospinal fluid space in the long-tailed macaques was smaller than that in the human subjects. The anatomical features of the cervical vertebrae of long-tailed macaques provide a reference for establishing a preclinical model of cervical spinal cord injury.

聴覚性驚愕反射は臭気環境が実験動物であるマウスの情動状態に及ぼす影響を評価するための有用な一手段である 119–125

稲垣秀晃・牛田享宏

愛知医科大学医学部学際的痛みセンター

自分自身や同種他個体あるいは別種動物由来の臭気は，飼育ケージ内や実験の工程において実験動物であるマウス（*Mus musculus musculus*）の情動状態に影響を及ぼし，実験データの混乱や非統一性を招く可能性がある。したがって，飼育，管理，実験過程に起因するどのような臭気がマウスの情動を変化させるのかを探ることは重要である。本研究の目的は，正負の情動変化に伴いゼロベースから増減する聴覚性驚愕反射（ASR）が，動物由来の臭気が引き起こすマウスの情動変化の検出に有効かを調べることである。我々は，床敷きの臭気と警報フェロモンにより生じるマウスの情動変化を，ASRにより調べた。ホームケージの床敷き臭はマウスのASRを有意に減弱し正の情動変化を示唆したのに対し，ラットの床敷き臭はASRを有意に増強し負の情動変化を示唆していた。ホームケージ以外の別のマウスの床敷き臭では，ASRに有意な変化は認められなかった。また，水滴に捕捉したマウス警報フェロモン中の揮発性成分がASRを有意に増強したことから，マウスにおける負の情動変化が示唆された。以上の結果から，ASRは実験動物であるマウスの情動状態に臭気が及ぼす影響を評価するための有用な一手段であると考えられた。

miR-374 improves cerebral ischemia reperfusion injury by targeting *Wnt5a* 126–136

Fangyuan XING[1)], Yongrong LIU[2)], Ruifang DONG[1)] and Ye CHENG[1)]

[1)]Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, No. 16 Xinhua West Road, Cangzhou, Hebei 061000, People's Republic of China, [2)]Department of Ultrasound, Cangzhou Central Hospital, No. 16 Xinhua West Road, Cangzhou, Hebei 061000, People's Republic of China

To date, studies have demonstrated the potential functions of microRNAs in cerebral ischemia reperfusion (IR) injury. Herein, we established a middle cerebral artery occlusion (MCAO) model in rats and then subjected them to reperfusion to explore the role of microRNA-374 (miR-374) in cerebral IR injury. After reperfusion, the endogenous miR-374 level decreased, and the expression of its target gene, *Wnt5a*, increased in brain tissues. Intracerebral pretreatment of miR-374 agomir attenuated cerebral damage induced by IR, including neurobehavioral deficits, infarction, cerebral edema and blood-brain barrier disruption. Moreover, rats pretreated with miR-374 agomir showed a remarkable decrease in apoptotic neurons, which was further confirmed by reduced BAX expression as well as increased BCL-2 and BCL-XL expression. A dual-luciferase reporter assay substantiated that *Wnt5a* was the target gene of miR-374. miR-374 might protect against brain injury by downregulating *Wnt5a* in rats after IR. Thus, our study provided a novel mechanism of cerebral IR injury from the perspective of miRNA regulation.

ラットの抑制性介在神経におけるPHF24の発現.....137–143

沼倉佑樹[1)]・上村里彩[1)]・田中美有[1)]・井澤武史[1)]・山手丈至[1)]・庫本高志[2, 3)]・
金子武人[4)]・真下知士[5)]・山本　卓[6)]・芹川忠夫[2)]・桑村　充[1)]

[1)]大阪府立大学院生命環境科学研究科獣医病理学教室,
[2)]京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設,
[3)]東京農業大学農学部動物科学科動物栄養学研究室,
[4)]岩手大学大学院総合科学研究科理工学専攻動物生殖・発生学研究室,
[5)]東京大学医科学研究所先進動物ゲノム研究分野実験動物研究施設,
[6)]広島大学院統合生命科学研究科分子遺伝学研究室

Noda epileptic rat（NER）は自然発生性の強直間代性けいれん発作を特徴とするてんかんモデルラットである。NERのてんかん発生には未だに不明な点があるが，NERではGαi-interacting protein（GINIP）をエンコードするPHD finger protein 24遺伝子（*Pfh24*）の第2イントロンに内因性のレトロウイルス配列の挿入が認められている。*Pfh24*はNERのてんかん発生の有力な候補遺伝子である。PHF24蛋白はGαi proteinと共役することで，$GABA_B$シグナルを調節する。従って，本研究ではNERのてんかん発生を明らかにするために，中枢神経におけるPHF24蛋白発現細胞の分布を調べた。正常ラットでは中枢神経においてPHF24蛋白のびまん性の発現が認められた一方で，嗅球の傍糸球体層及び脊髄背角のLamina IIにおいて，特徴的な細胞発現が認められた。これらのPHF24蛋白細胞は抑制性介在神経のマーカーであるCalbindin，Calretininを共発現していた。免疫電顕の結果，PHF24蛋白は前シナプス終末，シナプス膜及び神経細胞の細胞質に発現していることが明らかとなった。本研究結果は，PHF24蛋白は抑制性介在性神経に発現し，さらに$GABA_B$シグナルにおいて重要な役割をもつ可能性を示唆した。

維持会員（五十音順）（92社）

（令和3年1月12日現在）

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

会　員　名	〒	住　　所
(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
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
ダイダン (株)	102-8175	東京都千代田区富士見2-15-10
武田薬品工業 (株)	251-0012	神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地1
田辺三菱製薬 (株)	227-0033	神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
(株) 中外医科学研究所	247-8530	神奈川県鎌倉市梶原200
中外製薬 (株)	412-8513	静岡県御殿場市駒門1-135
千代田テクノエース (株)	221-0022	神奈川県横浜市神奈川区守屋町3-13
(株) ツムラ	300-1192	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586
帝人ファーマ (株)	191-8512	東京都日野市旭が丘4-3-2
(一財) 動物繁殖研究所	300-0134	茨城県茨城県かすみがうら市深谷1103
東洋熱工業 (株)	104-0031	東京都中央区京橋2-5-12 東熱ビル
トーアエイヨー (株)	960-0280	福島県福島市飯坂町湯野字田中1
トキワ科学器械 (株)	110-0005	東京都台東区上野5-11-1
(株) 夏目製作所	113-8551	東京都文京区湯島2-18-6
(合) 日本医学広告社	102-0071	東京都千代田区富士見2-12-8
日本エスエルシー (株)	431-1103	静岡県浜松市湖東町3371-8
日本化薬 (株)	115-8588	東京都北区志茂3-31-12
日本クレア (株)	153-8533	東京都目黒区東山1-2-7
日本実験動物器材協議会	153-8533	東京都目黒区東山1-2-7 日本クレア (株) 内
(公社) 日本実験動物協会	101-0051	東京都千代田区神田神保町3-2-5 九段ロイヤルビル502号室
日本実験動物協同組合	101-0032	東京都千代田区岩本町2-8-10 神田永谷マンション602
日本新薬 (株)	601-8550	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
(一財) 日本生物科学研究所	198-0024	東京都青梅市新町9-2221-1
日本たばこ産業 (株)	569-1125	大阪府高槻市紫町1-1
日本たばこ産業 (株) たばこ中央研究所	227-8512	神奈川県横浜市青葉区梅が丘6-2
日本チャールスリバー (株)	222-0033	神奈川県横浜市港北区新横浜3-17-6
日本農産工業 (株)	300-2615	茨城県つくば市田倉5246
日本農薬 (株) 総合研究所	586-0094	大阪府河内長野市小山田町 345番地
(株) ハクバテック・ライフサイエンス・ソリューションズ	180-0002	武蔵野市吉祥寺東町2-38-2
バニーグループ 日本事務所	370-0074	群馬県高崎市下小鳥町290-1
ハムリー (株)	306-0101	茨城県古河市尾崎2638-2
(一財) 阪大微生物病研究会	565-0871	大阪府吹田市山田丘3-1 大阪大学内
フィード・ワン (株)	314-0103	茨城県神栖市東深芝4-2
(株) ボゾリサーチセンター	412-0039	静岡県御殿場市竈1284
三浦工業 (株)	108-0074	東京都港区高輪2-15-35 三浦高輪ビル2F
Meiji Seikaファルマ (株) 横浜研究所	222-8567	神奈川県横浜市港北区師岡町760

会　員　名	〒	住　　所
持田製薬（株）	412-8524	静岡県御殿場市神場字上ノ原722
（株）ヤクルト本社	186-8650	東京都国立市泉5-11
八洲環境エンジニアリング（株）	116-0014	東京都荒川区東日暮里3-11-17
ライオン（株）	256-0811	神奈川県小田原市田島100
レッテンマイヤージャパン（株）	101-0052	東京都千代田区神田小川町3-26-8 野村不動産小川町ビル3F
（株）レナテック	259-1114	神奈川県伊勢原市高森4-19-15

（公社）日本実験動物学会　会員の入会・退会・変更の申込みについて

会員の入会・退会・変更の申込みは下記の方法で受け付けております。

https://www.jalas.jp/

（公社）日本実験動物学会ホームページより受け付け

［ご不明な点はこちらまで］

株式会社　アイペック
〒170-0002　東京都豊島区巣鴨1-24-12　アーバンポイント巣鴨4F
TEL　03-6822-9767　　FAX　03-5978-4068
Email　jalas@ipec-pub.co.jp

● 編集後記 ●

2021年が始まりました。新春早々，首都圏に緊急事態宣言が再発令され，新型コロナウイルスに翻弄された昨年に引き続き，本年もコロナ対策の継続が最重要課題となっております。医療従事者の皆様におかれましては，ご自身の感染の不安や恐怖の中，患者の方々の治療に立ち向かわれ，医療体制を維持し献身的に頑張って下さっています。感謝の気持ちで応援したいと思います。また，明るい話としましては，ワクチンの接種が開始されることです。さらに新規治療薬の開発にも期待をしたく，動物実験での十分な有効性と安全性の評価結果に基づきヒトでの臨床評価を進めていただきたいものです。日本実験動物学会では，昨年12月に会員の皆様個人にお願いして，コロナ禍での会員各位の対処に関するアンケート調査を実施いたしました。回答していただきました会員の皆様にはこの場をお借りいたしまして御礼申し上げます。アンケートは集計しまして次号の実験動物ニュースに掲載の予定です。さて本号の記事では，今回はじめて「特集：宇宙環境を利用した生物研究の現状と未来」を企画しました。「序文」（放医研・小久保先生，理研・綾部先生）で本特集の意義を説明していただき，「新たなステージに入った宇宙ライフサイエンス研究」（JAXA ・ 芝先生他），「マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的解析」（筑波大 ・ 高橋先生），「宇宙環境でのメダカを用いた骨研究」（東工大 ・ 工藤先生）と3編の興味ある総説を寄稿していただきました。今後とも，このような形で特集記事を掲載してゆきたいと考えておりますので，会員の皆様，是非ともご協力の程お願いいたします。総説では，「企業の非臨床研究における動物実験3Rs の取組み」（LSIM安科研・務台先生），感染症シリーズでは，「ラットポリオーマウイルス2感染症」（大阪府大・田中先生）を寄稿いただきました。また，”研究室・施設便り”では，「大阪大学 ・ 微生物病研究所および免疫学フロンティア研究センター ・ 附属感染動物実験施設」（伊川先生），“維持会員便り”では，「株式会社ケー ・ エー ・ シー」（高田先生）に原稿をお願いし，“会員便り”には3名の先生（東大医科研・吉見先生，岡山大・平山先生，日本チャールス・リバー ・ 外岡先生）に寄稿いただきました。毎号，斬新な話題を提供できるように努力してまいりますので，会員の皆様の積極的なご参加をお願い申し上げます。

【広報・情報公開検討委員会】

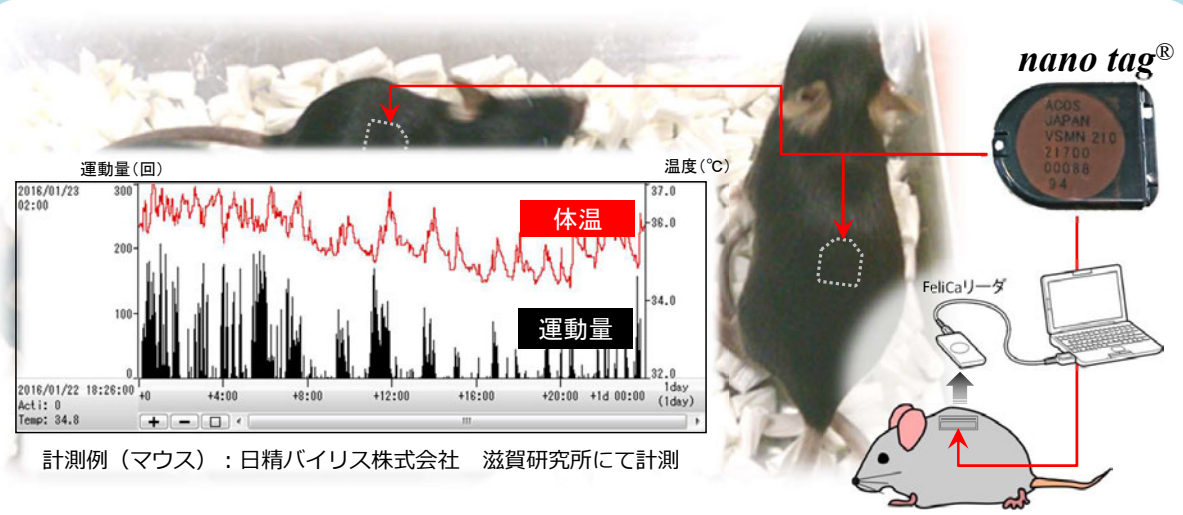
広告掲載一覧

キッセイコムテック株式会社	運動量・温度計測装置
九動株式会社	ラット精子凍結保存液
株式会社　シーエーシー	実験動物等企業広告
日本クレア株式会社	実験動物等企業広告
北山ラベス株式会社	実験動物等企業広告
日本エスエルシー株式会社	飼料
日本エスエルシー株式会社	実験動物
株式会社　ケー・エー・シー	実験動物総合受託事業
わかもと製薬株式会社	感染症診断キット
清和産業株式会社	ウォッシングシステムズ
株式会社　夏目製作所	気管内噴霧スプレー
株式会社　アニメック	げっ歯類のエンリッチメント
ダイダン株式会社	実験動物飼育ラック
ハムリー株式会社	実験動物総合受託事業
株式会社 レナテック	光触媒除菌脱臭機

マウス、ラット等への体内埋め込み式　運動量/温度計測装置

nano tag®
ナノタグ

実験動物の体内へ埋め込み、運動量と温度を計測



計測例（マウス）：日精バイリス株式会社　滋賀研究所にて計測

特長

- 3軸の**加速度センサー**を用いて、運動量を計測します。
- FeliCa®通信を用いますので、1ケージ内で**複数匹の計測が可能**です。
- **約60日間**[*1]の**運動量**と**計測装置内温度**を連続で計測できます。
- 運動量と温度の**記録間隔は、個別に設定可能**です。
- 皮下に埋め込んだ状態[*2]で**データの読み込み、計測開始・停止**が可能です。
- タイマー予約機能により、**自動的に計測の開始/停止**を制御できます。
- *nano tag*®は**ディスポーザブル**になります。

*1温度のみを記録する場合には、より省電力となり、最長で約180日間の計測も可能です。

*2通信可能な距離は約10mmとなり、それ以上では通信することができません。

仕様

検出方法		3D加速度センサー、温度センサー					
通信方法		近距離無線通信 （FeliCa®方式　通信距離：約10mm[*2]）					
時計精度		月差±60秒					
内部電池		CR1220（電池の交換はできません）					
電池寿命		約60日[*1]（ご購入後1年以内） （24時間測定で通信1日1回2分以内）					
計測モード		1）ループ　2）メモリフルで停止　3）任意時刻指定					
運動量・温度データ	運動量	振動数					
	温度値	10℃～45℃　計測温度幅 約16℃ 分解能 0.0625℃ 誤差±0.5℃					
	保存周期	12秒	30秒	1分	2分	4分	5分
	保存日数	4日	10日	20日	37日	60日	60日
3軸加速度データ		合成波：約27分、生値：約9分　約25Hz					
サイズ		18.8mm×14.2mm×7.1mm（固定用穴付き）					
重量		約2.7g					
材質		ABS樹脂　ｴﾎﾟｷｼ系接着剤					

お問い合せ
キッセイコムテック株式会社
公共・医療ソリューション事業部

〒390-1293　長野県松本市和田4010番10
TEL　：0263-48-5551（直通）　FAX：0263-48-1284
E-mail　：motion@comtec.kicnet.co.jp
URL　：https://www.kicnet.co.jp/solutions/biosignal/animals/nanotag/

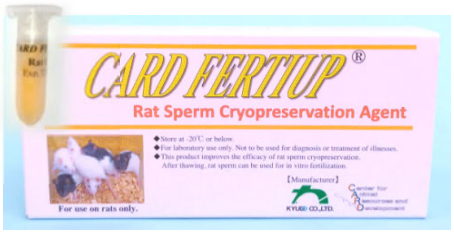
ラット精子凍結保存で系統保存効率や生体維持コストの大幅な改善！

CARD FERTIUP® ラット精子凍結保存液

CARD FERTIUP®ラット精子凍結保存液は、困難であったラット精子の凍結保存を効率的に行う為に開発された保存液です。従来のラット精子凍結保存法では、凍結し融解した精子の運動性が保持されていませんでした。本商品を用いたラット精子凍結保存法は、凍結融解精子においても良好な運動性を示し、体外受精・胚移植により多くの産子を作出することが可能になります。

【特徴】

●実用的なラット精子凍結保存液です。
●凍結後融解したラット精子は、良好な運動性を保ち、体外受精に用いることが出来ます。



保管温度：冷凍（-20℃以下）
規格　　；1.5 mL（1精巣上体尾部分量）

新発売キャンペーン実施中

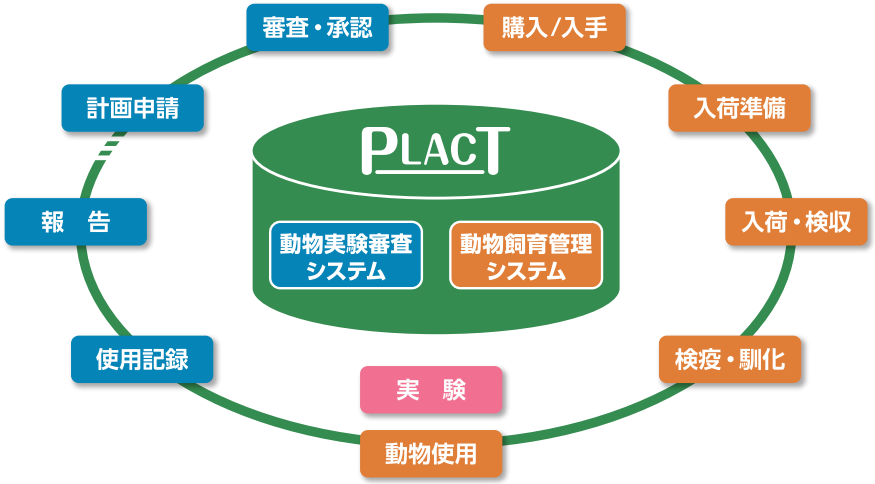
1本無償プレゼント中です。
詳細は、Webページをご参照ください。

http://www.kyudo.co.jp/

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/

動物管理システム PLACT

動物実験計画申請から実験動物の飼育管理まで
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

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

新しい発見を変わらない品質で

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

マウス・ラット・マーモセット

●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/HeJJcl※
C57BL/6NJcl, C57BL/6JJcl※
BALB/cAJcl, BALB/cByJJcl※
FVB/NJcl, DBA/2JJcl※, 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/Icr-*scid* Jcl
NOD/ShiJic-*scid* 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

膵がん短期発がんモデル

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]

●コモンマーモセット

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／放射線滅菌飼料／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／クリーンエアーシステム／バイオハザード対策システム／空調設備・排水処理システム／管理・実験機器／施設計画コンサルティング

受託業務

微生物学的クリーニング／遺伝子改変マウスの作製／モノクローナル抗体作製／受精卵採取・凍結処理／凍結受精卵の供給／系統維持及び生産／各種処置動物作出／マイクロバイオーム研究のサポート(無菌動物・ノトバイオート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)ジービーシー研究所 : 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
CLEA
www.CLEA-Japan.com

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

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

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

実験動物生産・供給

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

バイオ関連支援サービス

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

北山ラベス株式会社
Laboratory Animals Breeding & Equipment Supply
〒396-0025 長野県伊那市荒井3052番地1
TEL.0265-78-8115 FAX.0265-78-8885

実験動物用飼料

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

PMI Nutrition Internationalは

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

LabDiet™
実験動物用飼料

取扱品目

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

Test Diet®
食餌誘導性病態モデル飼料

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

日本総代理店 SLC

お問い合わせ、資料請求、ご注文は…

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

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

SLCの実験動物

マウス

●アウトブレッド
Slc：ddY
☆IVCS
Slc：ICR
●インブレッド
DBA/1JJmsSlc(コラーゲン薬物誘導関節炎)
BALB/cCrSlc
C57BL/6NCrSlc・C57BL/6JJmsSlc
C3H/HeSlc
C3H/HeNSlc
C3H/HeJYokSlc
DBA/2CrSlc
NZW/NSlc
A/JJmsSlc
AKR/NSlc
NC/NgaSlc(薬物・アレルギー誘導アトピー性皮膚炎)
CBA/NSlc
129×1/SvJJmsSlc
●B10コンジェニック
C57BL/10SnSlc
B10.A/SgSnSlc・B10.BR/SgSnSlc
B10.D2/nSgSnSlc・B10.S/SgSlc
●ハイブリッド
B6D2F1/Slc(Slc:BDF1)
CB6F1/Slc(Slc:CBF1)
CD2F1/Slc(Slc:CDF1)
B6C3F1/Slc(Slc:B6C3F1)
※上記以外の系統については御相談ください。
●ヌードマウス(ミュータント系)
BALB/cSlc-*nu*(*Foxn1*^{nu})
KSN/Slc(*Foxn1*^{nu})
●疾患モデル
BXSB/MpJJmsSlc-*Yaa*（自己免疫疾患）
C3H/HeJJmsSlc-*lpr*（自己免疫疾患・*Fas*^{lpr}）
C57BL/6JSlc-*gld*（自己免疫疾患・*Fasl*^{gld}）
C57BL/6JJmsSlc-*lpr*（自己免疫疾患・*Fas*^{lpr}）
MRL/MpJJmsSlc-*lpr*（自己免疫疾患・*Fas*^{lpr}）
NZB/NSlc（自己免疫疾患）
NZBWF1/Slc（自己免疫疾患）
WBB6F1/Kit-*Kit*^{W}/*Kit*$^{W-v}$/Slc(肥満細胞欠損貧血・*Kit*^{W}/*Kit*$^{W-v}$)
WBB6F1/Kit-*Kit*^{Bl}/*Kit*$^{Bl-4}$/Slc(肥満細胞欠損貧血・*Kit*^{Bl}/*Kit*$^{Bl-4}$)
NC/Nga(皮膚炎)
☆ Hos：HR-1（ヘアレスマウス）
☆ Hos：HRM-2(メラニン保有ヘアレスマウス)
★ SAMR1/TaSlc（非胸腺リンパ腫・SAM系対照動物）
★ SAMP1/SkuSlc（老化アミロイド症）
★ SAMP6/TaSlc（老年性骨粗鬆症）
★ SAMP8/TaSlc（学習・記憶障害）
★ SAMP10/TaSlc（脳萎縮を伴う学習・記憶障害）
AKITA/Slc（糖尿病）
☆ TSOD（2型糖尿病）
C57BL/6JHamSlc-*ob/ob*（肥満・2型糖尿病・*Lep*^{ob}）
C57LKS/Jlar-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}（肥満・2型糖尿病・*Lepr*^{db}）
☆ NSY/Hos（2型糖尿病）
C57BL/6JHamSlc-*A*^{J}/+（肥満）
HIGA/NscSlc（IgA腎症）
C.K0R/StmSlc-*Apoe*^{tm1}（アポE欠損高脂血症・*Apoe*^{tm1}）
C.K0R/StmSlc-*Traf3ip2*^{tm1}（アトピー性皮膚炎マウス・*Traf3ip2*^{tm1}）

ラット

●アウトブレッド
Slc：SD
Slc：Wistar
Slc：Wistar/ST
Hos：Donryu
☆ Iar：Wistar(Wistar-Imamichi)
☆ Iar：Long-Evans
☆ Iar:Copenhagen（前立腺腫瘍継代）
●インブレッド
F344/NSlc
WKAH/HkmSlc
BN/SsNSlc
DA/Slc(薬物誘導性関節炎)
LEW/SsNSlc(薬物誘導性関節炎)
●疾患モデル
★ SHR/Izm(高血圧)
★ SHRSP/Izm(脳卒中)
★ WKY/Izm(SHR/Izmのコントロール)
★ SHRSP5/Dmcr(NASHモデル【HFC飼料給餌】)
★ SHR/NDmcr-*cp/cp*(肥満・糖尿・高血圧・*Lepr*^{cp})
★ SHRSP/Ezo(AD/HD)
★ SHRSP/IDmcr-*fa/fa*(肥満・高血圧・脳血管障害・*Lepr*^{fa})
DIS/EisSlc(食塩感受性高血圧症)
DIR/EisSlc(食塩抵抗性)
Slc：Zucker-*fa/fa*（肥満・*Lepr*^{fa}）
☆ Hos：ZFDM-*Lepr*^{fa}(糖尿・肥満)
HWY/Slc（ヘアレスラット）
☆ Hos：OLETF(2型糖尿病)
☆ Hos：LETO(OLETFのコントロール)

モルモット

●アウトブレッド
Slc：Hartley

ウサギ

●アウトブレッド
Slc：JW/CSK
Slc：NZW

ハムスター

●アウトブレッド
Slc：Syrian
●疾患モデル
J2N-k（心筋症モデル）
J2N-n（J2N-kのコントロール）

スナネズミ

●インブレッド
MON/Jms/GbsSlc

無菌動物(ラット)

●ラット
●インブレッド
F344/NSlc(GF)

エンヴィーゴ(旧ハーランOEM生物動物)

●アウトブレッドラット
RccHan®：WIST
●インブレッドマウス
CBA/CaOlaHsd
●免疫不全モデルマウス
C.B-17/IcrHsd-*Prkdc*^{scid}

遺伝子改変動物

●マウス
C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)（グリーンマウス）
C57BL/6JJmsSlc-Tg(*gpt* delta)
●ヌードマウス
C57BL/6-BALB/*c-nu/nu*-EGFP(EGFP全身発現ヌードマウス)
●ラット
SD-Tg(CAG-EGFP)（グリーンラット）
F344/NSlc-Tg(*gpt* delta)
Slc:WistarHanover/Rcc-Tg(*gpt* delta)

その他(conventional動物)

●ビーグル犬
☆国内繁殖生産（(一財)動物繁殖研究所）
●カニクイザル
☆カニクイザル(輸入)
●ミニブタ
☆国内繁殖生産
（(一財)日生研・NPO法人医用ミニブタ研究所）
●マイクロミニピッグ
☆国内繁殖生産(富士マイクラ(株))
●フェレット
自家繁殖生産(中伊豆支所)

★印は受託生産動物、☆印は仕入販売動物です。

受注生産動物

マウス

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

ラット

●インブレッド
ACI/NSlc
●疾患モデル
DahlS.Z-*Lepr*^{fa}/Slc
GK/Slc(2型糖尿病)
EHBR/EisSlc(高ビリルビン尿症)
PVG/SeaSlc
KDP(1型糖尿病・*Cblb*)
WBN/KobSlc(高血糖好発)
WBN/KobSlc-*fa/fa*(高血糖好発*Lepr*^{fa})
NAR/Slc(無アルブミン症)
NER(自発性強直-間代性けいれん発作発症)
DA/Slc-*bg/bg*(NK細胞機能低下)
SDR(矮小体躯症ラット)
OM/NSlc(栄養関係・腎障害)
FH/HamSlc(脳内セロトニン系の機能不全)
F344/NSlc-*Apc*^{m1Tuv}(大腸癌易誘発)
Gunn/Slc-*j/j*(高ビリルビン血症)
Slc：WsRC-*Ws/Ws*(肥満細胞欠損貧血+/-*Kit*異常-*Kit*$^{W/+}$)

モルモット

●アウトブレッド
Hos：Weiser-Maples(メラニン保有)
●インブレッド
Strain2/Slc
Strain13/Slc

ウサギ

●アウトブレッド
Slc：JWF-NIBS(ヘアレス)

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㈹ FAX(053)486-3156
http://www.jslc.co.jp/
営業専用 TEL
関東エリア（053）486-3155㈹
関西エリア（053）486-3157㈹
九州エリア（0942）41-1656㈹

KAC

バイオサイエンス
トータルサポート企業として
生命科学の発展に
大きく貢献する
株式会社ケー・エー・シー

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

株式会社 ケーエーシー 京都市中京区西ノ京西月光町40番地

URL：https://www.kacnet.co.jp/

確かな実験データは 確実なチェックから・・・

スピーディ　スムーズ　高感度

ELISAによる実験動物の感染症診断キット

モニライザ®
MONILISA®

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

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

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

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

2019.3

Seiwa の Washing Systems

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

マウスからウサギまで。ケージの最大サイズに合わせて4種類

ロータリーワッシャー

RTS-150型　RTS-2200型
RTS-180型　RTS-2400型

ケージの大型化に対応。ご要望に応じた豊富な種類、オプション

ケージワッシャー

精密回転ノズルで完ペキ洗浄

ボトルワッシャー

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
Seiwa 清和産業株式会社

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

KN-34700
気管内噴霧スプレー

気管内にウイルスや薬液を噴霧するときに、使用するスプレーです。

6タイプのスプレー管をご用意してます
- マウス
- ラット
- モルモット
- マーモセット
- ウサギ
- カニクイサル

おかげさまで 75TH 75周年 NAIUME

ライフサイエンスの未来と共に
株式会社 夏目製作所
http://www.nazme.co.jp

東京本社
〒113-8551 東京都文京区湯島 2-18-6
Tel : 03-3813-3251
Fax : 03-3815-2002

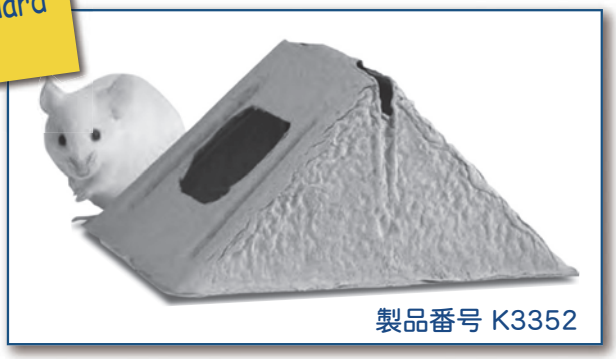
大阪支社
〒567-0085 大阪府茨木市彩都 7-7-18
彩都バイオヒルズセンター 3F
Tel : 072-646-9311 Fax : 072-646-9300

CERTIFIED

Bio-Huts™

初めてのマウス用検定済みペーパーハット

The Industry Standard
Just Got Better!



製品番号 K3352

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

お問い合わせとご用命は

●製造元：

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

●輸入元：

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

「ダイダン」の一方向気流ラックがさらに進化！

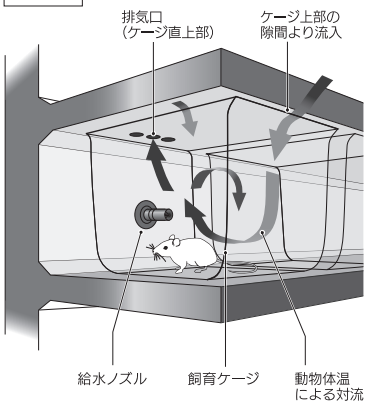
特許 第4961404号、第5749901号

実験動物飼育ラック アイラックシステム

Novel One Way Air Flow Rearing Equipment 〈iRack System〉

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

概念図



オープンラック
IVC Individual Ventilation Cage

アイラックシステム
操作しやすい！ 安全！ 省エネ！
よごれにくい！ 感染リスクが少ない！

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

操作性の向上
ラック前面に扉などがなく、ケージの操作性や清掃性が向上。

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

構造と特長

- ケージ個別換気方式の採用
- 高度な一方向気流の形成
- 遮蔽物がなくケージの出し入れが容易に
- 良好な気流による均一な温度分布
- 床敷交換の削減が可能に
- メンテナンスも容易に

再生医療のための環境づくりに信頼と実績を

Cellab healthcare service

セラボヘルスケアサービス株式会社

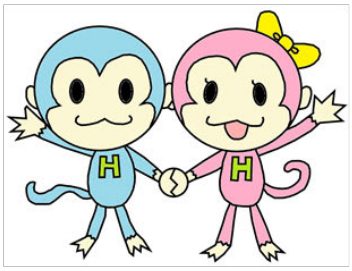
https://www.cellabhs.co.jp/

セラボヘルスケアサービスは ダイダン株式会社 のグループ会社です。

遺伝子組み換えウイルス
を用いた試験

・担癌マウスを用いた抗腫瘍効果試験（信頼性基準試験対応）
・一般毒性試験（再生医療等製品GLP対応）
・生体内分布試験、排出試験（信頼性基準試験、再生医療等製品GLP対応）

※その他、遺伝子組み換えウイルスを用いた薬効薬理試験なども
お気軽にお問合せください。



当社はマウス，ラット，ウサギ，フェレット，イヌ，サル類など
飼育可能なP2，P3施設を保有しています。
また、大臣確認試験（カルタヘナ）も対応可能です。

ハムリー株式会社

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

レナテックの光触媒除菌脱臭機は
快適な空間を必要とする様々な施設で高い効果を発揮します。

小型光触媒除菌脱臭機

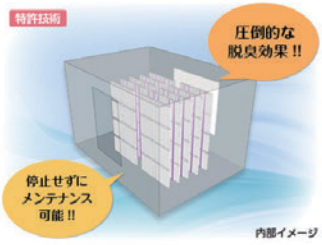
1週間無料でお試しできます！

形　　式	QOL-P（光触媒フォーム：不織布）
風　　量	強：約0.7m³/min 弱：約0.3m³/min
電　　源	AC100V 50Hz/60Hz
消費電力	最大12W
製品寸法	W150×D180×H504mm
製品重量	約1.6kg

形　　式	QOL-MS（光触媒フォーム：セラミック）
風　　量	強：約3.5m³/min 弱：約1.0m³/min
電　　源	AC100V 50Hz用、AC100V 60Hz用 選択
消費電力	最大172W
製品寸法	W334×D458×H415mm
製品重量	約22.0kg

大型タイプ

- 世界最大規模の光触媒設備の実績
- 1年間の脱臭効果維持
- 10年間のコストは活性炭に比べ半分
- ウイルス失活、除菌効果



設置した状態

稼動したままメンテナンスができる技術は弊社の特許です！

光触媒は、こんな場所でこんな用途に活躍中！

製薬会社・大学等の飼育施設、研究（室）施設の脱臭、病院の汚物室、動物病院の**ニオイ対策**や医療施設の**ウイルス対策**。さらにオフィスの空気清浄はもちろん、介護施設・在宅介護の一般家庭、保育園や幼稚園の**感染予防にも効果的**です。
利用するスペースの広さやニオイの強さ、場所にあった製品をお選びください。

お問い合わせ先

株式会社 レナテック

営業時間 9:00～17:30（土・日・祝休み）

▸**本社**　担当者：早野
〒259-1114 神奈川県伊勢原市高森4-19-15
TEL:0463-92-6114／FAX:0463-91-3510

▸**大阪営業所**　担当者：谷口
〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島6-5-3
サムティフェイム新大阪Ⅰ号館102
TEL:06-6152-6234／FAX:06-6152-8818