実験動物ニュース

The Japanese Association for Laboratory Animal Science

目　次

特集：再生医療の現状と実際
- 再生医療の現状と実際の特集にあたって 101
- 再生医療実用化 20 年の歩みと再生医療イノベーションフォーラム 102
- 細胞から希望をつくる！―サイフューズの頂戦― 111
- ツーセルはバイオ創薬の開発・製造会社になれるか？ 121

総説
- 多様な動物の眠りから考える睡眠の多様性と普遍性 125
- 冬眠のなぞ 130

第 69 回日本実験動物学会総会（仙台大会）を振り返って 134

研究室・施設便り
- 国立循環器病研究センター　動物実験施設 137

維持会員便り
- ライフサイエンスの未来とともに 141

会員便り
- 「これまでの私の研究活動」と「第 69 回日本実験動物学会総会参加日記」 144
- マウスリソースと歩んだ 10 年 148
- イヌ筋ジストロフィーモデル CXMD$_J$ 研究について 151

他学会情報 155

日本実験動物学会からのお知らせ
- 公益社団法人日本実験動物学会　令和 4 年度第 1 回理事会議事録 156
- 公益社団法人日本実験動物学会　第 69 回通常総会議事録 157
- 公益社団法人日本実験動物学会　令和 4 年度第 2 回理事会議事録 158
- 令和 5 年度日本実験動物学会賞（功労賞，安東・田嶋賞，奨励賞）受賞候補者の推薦受付について 159
- 第 72 回日本実験動物学会総会大会長立候補者の受付について 159
- 第 17 回実験動物管理者等研修会の開催について 160
- 第 10 回実験動物科学シンポジウムの開催 161

Experimental Animals 71(3) 収載論文和文要約集 162

維持会員名簿 i

編集後記 iii

Vol. 71 No. 3 / July 2022

特集：再生医療の現状と実際

再生医療の現状と実際の特集にあたって

高橋利一（財務特別委員会委員）
山田久陽（財務特別委員会委員）

創薬におけるモダリティは，目的・状況に応じて使い分けられており，低分子医薬品，タンパク製剤，抗体医薬品などに加え，近年，新規モダリティとして，抗体医薬，ペプチド医薬，中分子医薬，核酸医薬，遺伝子治療，細胞治療，再生治療等が加わってきている。

このなかで，再生医療はこれまで医薬品で症状の緩和や抑制のみしか達成できなかった対症治療から，積極的に疾患の治療を目指せる新たな治療法として期待されている。再生医療は，現在，医療の世界において最も先進的な分野であり，急速に進歩発展を続け，世界中で日々新たな成果が取り上げられている。

2021年度の日本実験動物学会の維持会員懇談会では，前年の維持会員のアンケートで取り上げてほしいテーマの上位にあった再生医療を取り上げ，「再生医療の現状と実際」というテーマで，3名の演者の先生に講演をお願いした。本特集では，その演者の先生方に総説という形で寄稿いただいた。畠賢一郎先生（株式会社ジャパンティッシュエンジニアリング）からは，「再生医療実用化20年の歩みと再生医療イノベーションフォーラム」のタイトルで，わが国初の再生医療製品のお話から，2011年に再生医療関連の業界団体である再生医療イノベーションフォーラムが発足され，200社を超える企業が参画し，これまでに多くの議論がなされている現状を記載いただいた。三條真弘先生（株式会社サイフューズ）は，「細胞から希望をつくる！—サイフューズの頂戦—」のタイトルで，細胞のみから成る立体的な細胞構造体をヒトへ移植をすることで，病気やケガで機能不全になった組織・臓器等を再生させ，これまでの対症療法とは異なる新しい治療法の選択肢を提供し，医療の発展に貢献する企業の“頂戦”について，書いていただいた。辻紘一郎先生（株式会社ツーセル）には，「ツーセルはバイオ創薬の開発・製造会社になれるか？」とのタイトルで，先生が立ち上げられたツーセルの誕生から，体性幹細胞の一つである間葉系幹細胞（MSC）の研究開発の取り組み，自社で培われてきた無血清培養技術や三次元培養技術，凍結保存法等の基礎技術や知見を活用し，再生医療という形でこれまで治せなかった病気に対する新たな選択肢を提示することを志に掲げ，価値創造への挑戦を続けられている現状について書いていただいた。

この特集を通して読者の皆様方には，企業の再生医療への取り組みについて少しでもご理解をいただければ幸いである。また，この場を借りて，お忙しい中執筆いただいた3名の先生方に御礼を申し上げたい。

特集：再生医療の現状と実際

再生医療実用化20年の歩みと再生医療イノベーションフォーラム

畠　賢一郎
株式会社ジャパンティッシュエンジニアリング

要　約

再生医療は2000年ころに提唱された医療領域であり，わが国ではiPS細胞の創出によってひときわ注目されてきた。もともとは患者自身の細胞を用いて移植用の人工臓器・組織をつくりだすことを目的としていたが，現在では遺伝子操作を行った細胞を治療に用いるなど，その多様性が増している。当該領域は，単なる医学研究の発展のみならず，これを扱う産業側の対応はきわめて重要である。通常の医薬品や医療機器とは扱いが異なり，まさに新しい医療産業を創出する必要がある。2011年，かかる状況下に再生医療関連の業界団体である再生医療イノベーションフォーラムが発足された。200社を超える企業が参画し，これまでに多くの議論がなされている。今後は，再生医療の普及をめざして，産学官が一体となった連携が重要になってくる。

はじめに

再生医療は1999年に小渕内閣の下で進められたミレニアムプロジェクトにおいて提起された重点領域に端を発する（図1）。「再生」という語の耳触りがよく，新しい医療として期待を抱かせるものであるが，一方では，その定義は必ずしも明確とはいえない。あるものは臓器や組織をもとどおりに戻す再生をイメージし，あるものは生きた細胞を使うことを技術要素とし，またあるものはこれまで治らなかった疾患を治すことができると期待された。2012年，京都大学の山中伸弥教授がiPS細胞の発見でノーベル賞を受賞した。これを機に，わが国ではより多くの人々の目に触れることになり，当時，夢の医療としてその期待はさらに高まった（図2）。本稿では，再生医療の産業化に関する現状と課題，ならびに再生医療の業界団体である再生医療イノベーションフォーラム（以下，FIRMとする）の活動についてご紹介したい。

再生医療とは

先に述べた通り，「再生医療」という語句は，この領域を専門とするものに限らず，広く知れわたっている。多くの研究者らが再生医療に関する基礎的・臨床的研究を実施し，これまで治療が困難であった疾患に対するアプローチの方法を模索した。日本再生医療学会によると，再生医療とは「機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して，細胞を積極的に利用して，その機能の再生をはかるもの。」とされている。このことからも，生きた細胞を直接的に疾患治療に用いることが領域のきっかけになったことは明らかであろう。さらには，患者自身の細胞を用いることも特徴のひとつであった。

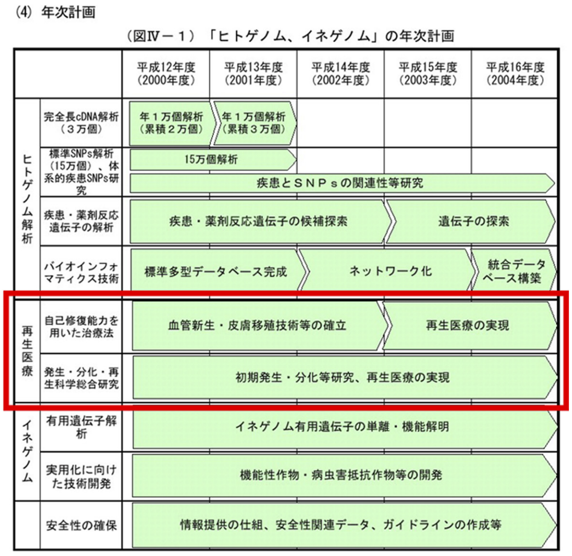


図１　ミレニアムプロジェクト
『再生医療』との概念が初めて提唱されたのは，1999年に計画されたミレニアムプロジェクトに端を発する。当時，ヒトゲノム解析，やイネゲノムと並んで，再生医療関連の年次計画が立案された。

1999年	薬事法に確認申請制度導入
2000年	
2001年	日本再生医療学会発足
2002年	
2003年	日本でヒトES細胞樹立
2004～2005年	
2006年	日本でマウスiPS細胞樹立
2007年	日本・米国でヒトiPS細胞樹立 **自家培養表皮 ジェイス 承認（わが国初の再生医療関連製品）**
2008～2010年	
2011年	再生医療イノベーションフォーラム(業界団体)設立 薬事戦略相談制度導入(確認申請廃止)
2012年	山中教授ノーベル賞受賞(iPS細胞) **自家培養軟骨 ジャック 承認**
2013年	再生医療推進法成立(議員立法)
2014年	医薬品医療機器等法、再生医療等安全性確保法 施行
2015年	日本医療研究開発機構(AMED)設立 **ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞 テムセルHS注、** **ヒト（自己）骨格筋由来細胞 シートハートシート 承認**
2016年	**自家培養表皮ジェイス適応拡大（母斑）**
2017年	
2018年	**ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞 ステミラック注 承認** **自家培養表皮ジェイス適応拡大（表皮水疱症）**
2019年	**プラスミドベクター製品 コラテジェン筋注用、ヒト体細胞加工製品 キムリア点滴静注 承認**
2020年	**自家培養角膜上皮 ネピック 承認** **遺伝子治療用製剤 ゾルゲンスマ点滴静注 承認**
2021年	**ヒト体細胞加工製品 イエスカルタ点滴静注、CAR-T細胞療法 ブレヤンジ静注、** **自家培養口腔粘膜 オキュラル、遺伝子発現治療製品 デリタクト注、** **ヒト体性幹細胞加工製品 アロフィセル注 承認**

図２　再生医療実用化20年のあゆみ
提唱されて20年以上が経過する再生医療は，iPS細胞の確立によって広く知れ渡る結果となった。その後，各種法律改正がなされ，現在では多くの再生医療等製品が輩出される環境が構築されている。

患者自身の細胞を用いて，本人に移植することを前提とした人工的な組織や臓器をつくりだすことは多くの長所が期待できる。完成した人工臓器・組織は自身の細胞で構成されているために，免疫拒絶を生じにくいことが想像できる。すなわち，移植後に免疫抑制剤を用いる必要がない。加えて，通常の臓器移植の際に問題となるドナーの感染因子伝播の恐れがないことや，そもそもドナーが必要でないことも大きな長所であろう。とりわけ，わが国では臓器移植におけるドナー確保が難しい社会環境にあり，これら新規医療への期待はいっそう大きくなっていった。

一方，実際の臨床応用を見据えた再生医療研究が進むにつれ，患者自身の細胞を用いることの課題も明らかになっている。原則的に，各患者個人にむけた細胞培養を要するため完全なテーラーメイド型の医療であり，生産コストに相当する細胞培養コストや品質管理コストが高額になりがちである。さらには，患者細胞のばらつきから品質管理自体が難しい。2000年より，こうした再生医療に供する製造物を企業が提供する際には，通常の医薬品や医療機器のごとく厚生労働省から製造販売承認を取得することが求められ，通常の製品のように扱われるようになってきた。このことは，再生医療（とりわけ患者自身の細胞を使ったもの）を広く普及するための大きな課題となっており，欧米などでは他人の細胞を用いた再生医療が企業ニーズによって高まっていくのである。

再生医療の先駆けとしての皮膚と関節軟骨

再生医療が始まった当時，海外動向を含め製品として提供されている細胞組み込み型の人工組織は，そのほとんどが皮膚に関連するものか，関節軟骨に関連するものであった。筆者らは，わが国初の再生医療等製品である自家培養表皮ジェイス，並びに2番目の製品である自家培養軟骨ジャックを手掛け，自家細胞を用いた再生医療を実施してきた。以下にその概要を述べる。

1）自家培養表皮ジェイス

1975年にGreenらは患者の表皮角化細胞を培養し，シート状の皮膚類似組織をつくることに成功した[1]。さらに1981年にO'Connerらが，これの移植を行って重症熱傷症例を救命した[2]。この培養表皮は，切手大の患者皮膚から，約3週間で全身を覆うことができるほど増やすことができる。表皮層のみで構成されているため薄く脆弱であるが，短期間に広範囲を覆うものをつくることができる。適応症としては，真皮が残っている広範囲の表皮欠損が該当する。

筆者らは，1999年より上記Green型の培養表皮を日本で製品化すべく開発に取り組んできた。その結

果，2007年に厚生労働省から自家培養表皮ジェイスとして製造販売承認を受け，2009年に保険収載された。わが国初の再生医療製品である自家培養表皮ジェイスの適応症は，深達性II度熱傷（DDB）より深い皮膚損傷が体表の30％を超える広範囲熱傷である。培養表皮は生着するためには真皮が必要であり，人工真皮や屍体皮膚等を用いて真皮を別途構築しなくてはならない（図3）。

筆者らの約15年間の活動によって，重症熱傷に対する自家培養表皮ジェイスを用いた治療はこれまでに1,000例を超えている。一方で，当初想定した使われ方とは異なった使われ方が主流となってきた。詳細は本稿では割愛するが，細胞を使った治療は医師にとっては目新しいものであり，開発当初や臨床試験を企画・実施した当時とは違った使い方を医師自らが作り出していくのである。まさに，再生医療の特徴であり，通常の医薬品とは違うところであろう。

2）自家培養軟骨ジャック

Brittbergらは1994年に患者自身の軟骨細胞を培養し，関節軟骨欠損に移植する方法を報告した［3］。この方法を用いることで，従来は再生が困難であった関節軟骨の再生が可能となることを示している。一方で，この方法は，培養中に軟骨細胞が脱分化をきたして軟骨の性質を失ってしまうとの指摘や，移植した後に細胞が漏れ出すことが懸念されている。

越智らは，2002年にBrittbergらの方法を改良すべく，軟骨細胞をコラーゲンゲル中で培養し，移植に成功した［4］。越智らの方法では，軟骨細胞は3次元培養されるために脱分化の防止効果があり，かつ，移植後に細胞が漏れ出すことも防いでいる。

筆者らは，前述の越智らの方法をわが国で製品化すべく活動してきた。その結果，2012年に厚生労働省から製造販売承認を取得し，2013年に保険収載された。適応症は，外傷や離断性骨軟骨炎などの膝関節軟骨欠損（変形性関節症を除く）であり，従来，対応が困難であった欠損面積が4 cm^{2}以上の比較的広範囲な膝軟骨欠損が対象となる。約0.4 gの患者関節軟骨（非荷重部）から採取された健常軟骨を，約4週間かけて培養し，自家培養軟骨ジャックとして医療機関に提供される（図4）。

自家培養表皮ジェイス同様に，患者細胞を用いるテーラーメイド型の製品であり，製造コストが高額になりがちである。さらに，ほとんどの医師はいまだこの培養軟骨を用いた医療の経験が無い。そのため，診断から治療，アフターケアまで，担当医師に対して適切に情報提供しなくてはならない。特に，移植の術式に対しては，シュミレーションキット等を用いてトレーニングを行ってから使っていただいている。術式が高度になるような再生医療製品では必須になる活動であり，事業者側に課せられた組織工学製品普及のための課題といっても過言ではない。

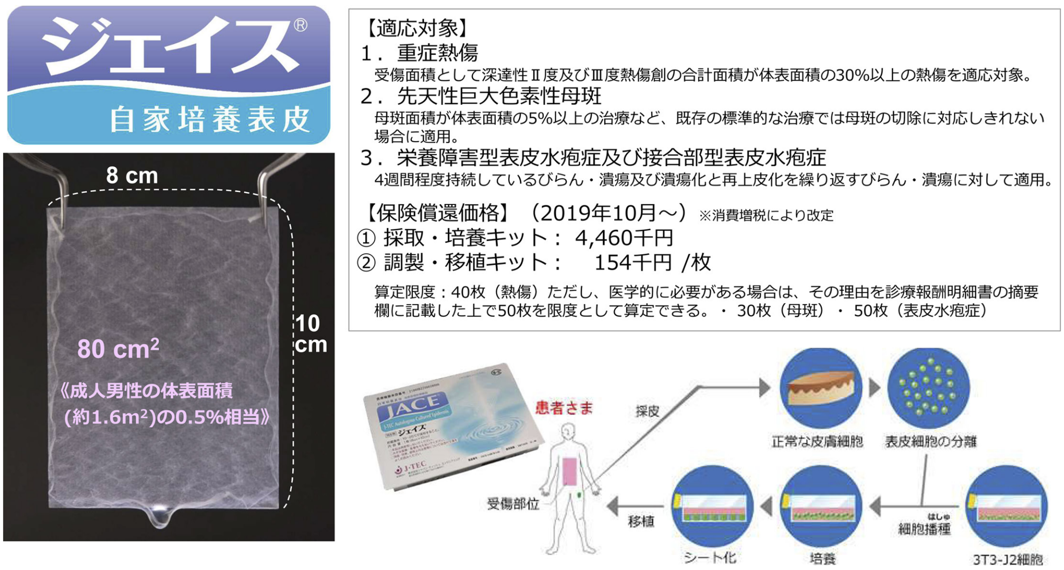


図3　わが国初の再生医療製品　自家培養表皮ジェイス
自家培養表皮ジェイスは，Green型培養表皮を製品化したもので，当初は重症熱傷の適応によって上市した。その後，先天性巨大色素性母斑や表皮水疱症へと適応拡大された。

再生医療の多様性

再生医療の扱いが難しいのは，その多様性にある。例えば，患者自身の細胞（自家細胞）を使う場合と，他者の細胞（他家細胞）を使う場合では扱いが全く異なる。自家細胞の場合，大量生産ではないためコスト削減は難しく，年齢等の個人差から一律に品質規格を設定することも容易でない。逸脱したものを本人に無断で廃棄できるだろうか。多様性はこれにとどまらない。完成したものは三次元的な移植臓器として提供されるのか，それとも細胞を注射してその生理活性物質に期待するのか。手術等，医師の技術の要否もさまざまである。生着して永久にその機能を期待するものと，医薬品のように一過性の効果によるものの差も大きい（図5）。

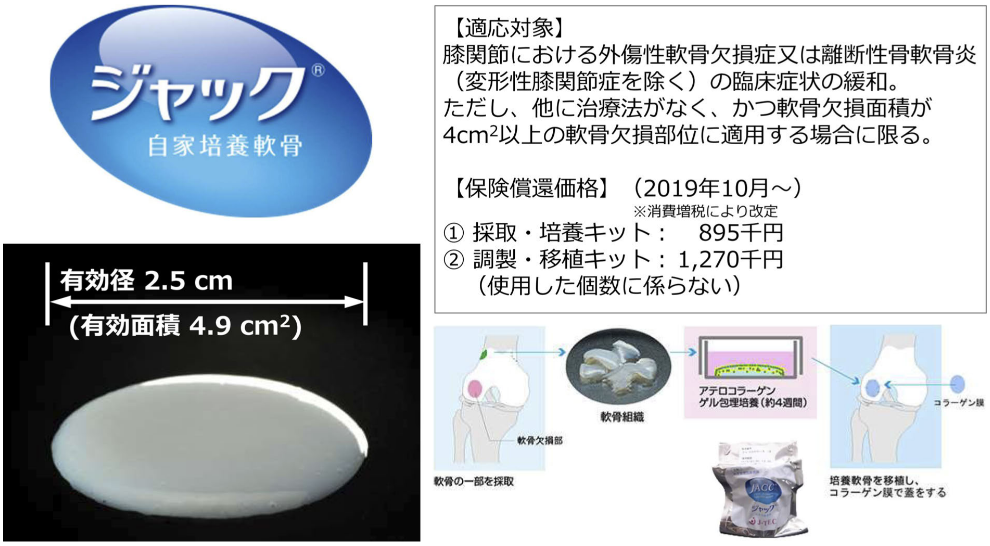


図４　自家培養軟骨ジャック
わが国で２番目の製品である自家培養軟骨ジャックは，膝関節の外傷性軟骨欠損症，離断性骨軟骨炎を適応症として提供されている。患者自身の正常な軟骨細胞をコラーゲンゲルの中で三次元培養したものである。

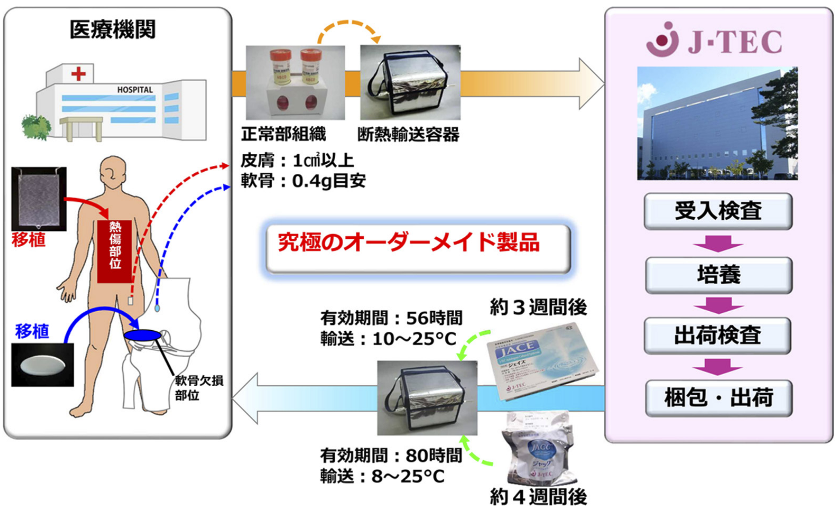


図５　自家再生医療等製品のビジネスモデル
自家細胞を用いた再生医療等製品（自家培養表皮ジェイス，自家培養軟骨ジャック）は医療機関にて採取した患者組織を製造工場である企業に運搬することから始まる。生産プロセスを経たのちに，適切に包装され医療機関に提供される。厳密な温度管理の下，きわめて短い有効期間のなかで搬送されるものである。

再生医療は総じて，細胞を使った『もの』としての位置づけと『医療技術』としての位置づけの両面が混在する。そのため，規制の在り方やビジネスモデルの構築も複雑になる。最近，とりわけ海外では，再生医療（Regenerative Medicine）ではなく細胞治療（Cell Therapy）のほうがなじみ深い。どちらかといえば『もの』に限った扱いができるためであろう。例えば，白血病などに治療効果が期待できるCAR-T細胞は，遺伝子導入した免疫細胞であり，臓器・組織の再生を目的とせず一過性の抗腫瘍効果を有する。これに対し，永久生着を期待した人工臓器や組織をつくり，これを移植することは，まさに『もの』と『医療技術』の両面を包括した概念である。再生医療ならではの事例であるが，これに対応するビジネスモデルをいかに作り上げるか，産業側の課題である（図6）。

再生医療イノベーションフォーラムの設立

再生医療イノベーションフォーラムは先に述べた再生医療の特殊性を鑑み，この領域の産業化を促進するために2011年6月17日に設立された。設立時の会員は14社で，現在は200社を超える規模になっている。発足当時は，再生医療等製品を有する企業はほとんどなく，これら製品を上市する目的の企業と，さらにはそれにまつわる周辺産業とがさまざまな議論を進めていた。10年以上の活動の結果，わが国の再生医療等製品の数は増加している（図7）。

さらに，これに供する関連製品についても，その種類と数が増している。再生医療を患者のもとに適切に届けるため，再生医療等製品を製造する企業のみでなく，周辺産業を担う企業の協力の下，わが国ならではの再生医療エコシステムの構築がきわめて重要である。FIRMはこれまでその活動を担ってきたといえる。

加えて最近では，再生医療の動向がさらに多様化し，ex vivo，in vivoともに遺伝子治療関連開発が盛んに行われており，製品も上市している。加えて，当該領域の海外との連携がきわめて重要であり，FIRMはこれに対応すべく以下に述べる各種委員会を通じて積極的に活動を行っている。

再生医療イノベーションフォーラムの委員会とその機能

FIRMは先に述べた再生医療の産業化を目指し，各種委員会活動を行ってきた。FIRMの機能をより明確にするために，それぞれの委員会活動についてその概要を示す（図8）。

1）再生医療等製品委員会

この委員会は主に再生医療等製品を開発・製造・販売している企業で構成され，それぞれが抱える課題を整理するとともに，具体的な提案・提言をまとめる活動を行っている。さらに，規制当局等と折衝を行い，新たな規制等の制定や現在の規制の改善等を目指して活動を行っている。

この委員会には，主要課題に取り組む「コアメンバー会」と分野別に活動する4つの専門部会が存在

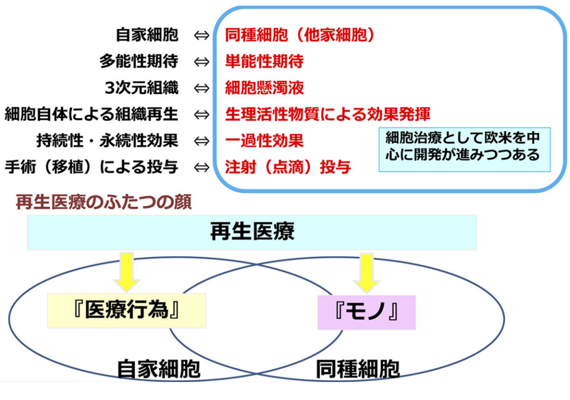


図6　再生医療の多様性
再生医療はきわめて多様であり，それぞれの製品・医療によって異なった対応が必要である。とりわけ，自家細胞を用いたものは医療行為の一環とみなされやすく，同種細胞は製品としての特性を出しやすい。

図7　再生医療イノベーションフォーラム　FIRM
再生医療イノベーションフォーラムは，再生医療の産業化を実現すべく設立された。再生医療等製品を提供する企業よりも，それ以外の活動を支えるサポーティング企業が多く参画していることが特徴である。

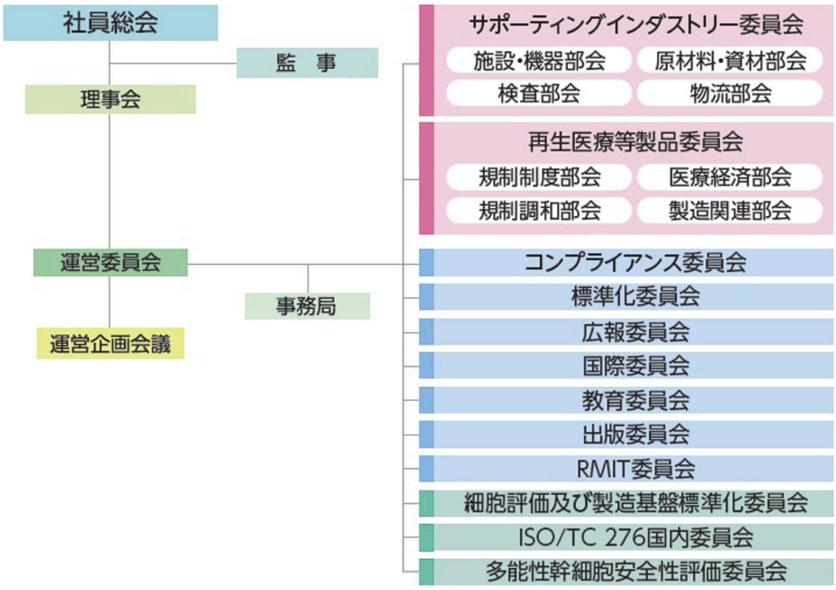


図 8　FIRM の組織体制（2020 年 4 月～）
FIRM は各種委員会を有する。再生医療等製品を扱っている「再生医療等製品委員会」，サポーティング企業を中心とした「サポーティングインダストリー委員会」を中心として，それ以外にも 10 の関連委員会が活動を行っている。

する。「コアメンバー会」の活動は，主要課題である以下の 6 つの課題についてサブチーム（ST）を組織して課題解決を目指している。すなわち，1）規格外品（OOS）提供の仕組みの提案，2）患者アクセスの確保を踏まえた医療技術・技術料に関する提案，3）海外の状況を念頭にした再生医療実施施設基準の導入検討，4）再生医療レジストリの運用改善，5）臨床試験などに供するリアルワールドデータ等の利活用の課題検討，6）条件及び期限付承認制度の課題検討，である。

加えて，4 つの専門部会の活動は以下のとおりである。すなわち，1）「医療経済部会」では再生医療等製品の保険算定など，種々の経済的課題について議論を行っている。現在，再生医療等製品に特化した保険算定ルールの整備が十分ではない中，医薬品あるいは医療機器のいずれかのルールで保険収載が定められている。今後は，再生医療独自の保険算定ルールの新設を目指し，新たな算定方式を検討している。2）「製造関連部会」では名称どおり製造に関連した課題に対して検討・対応している。また，製造に関連する周辺産業とも密に連携し，課題解決のために活動している。3）「規制制度部会」では同様に規制・制度に関する課題に対して扱っている。また，FIRM 会員が必要とする規制制度に関するガイドライン・手引き等作成も行っている。4）「規制調和部会」では，現時点ではアジア地域の規制ハーモナイズを目的に APACRM（アジア再生医療団体連携会議）を主催している。今後は，欧米との連携をも目指している。

2）サポーティングインダストリー委員会

この委員会は，FIRM 創設時に部会として設立され，これまで，再生医療等製品提供企業へ向けた「FIRM ガイド」や「FIRM 事例集」等を策定・公開してきた。また，「再生医療等製品材料適格性相談を受け，確認書を取得した製品」の一覧を開示している。先に述べた通り，FIRM の特徴は，再生医療等製品を扱う企業のみでなく，関連設備や機器類，試薬類，デリバリーから民間保険など，さまざまな企業が集まって課題解決に取り組んでいる。直接的に再生医療等製品を提供する企業のみでなく，これらの活動を通じ，多くの製品が承認され，患者の元へ届けることに寄与することが願いである。今後は，さきの再生医療等製品委員会との連携を強化することで，製造バリューチェーンにおける課題を抽出・整理しつつ，それぞれを解決していきたい。

この委員会もコアメンバー会の主導の下，4 つの専門部会ならびに各種部会横断型のワーキンググループで構成されている。4 つの専門部会の活動は

以下のとおりである。すなわち1)「施設 ・ 機器部会」では再生医療のための施設，機器の諸課題を取り扱い，規制当局との情報，意見交換を行うとともに，機器勉強会の企画と実施を手掛けている。2)「原材料・資材部会」では培地，試薬，器材等，細胞加工における消耗品の諸課題を取り扱い，業界団体との協議，提案ならびに関連する勉強会を実施する。先の各種ガイドの制定も手掛けてきた。3)「物流部会」では再生医療に関わる物流（輸送 ・ 保管）の課題を抽出し，その解決に向けた検討を行っている。細胞という生き物を扱うために重要な経験の蓄積と情報交換を担っている。4)「検査部会」では再生医療に用いる検査機器，試薬にまつわる課題について扱っている。各種提言を行う一環として事例集を作成し，関係者への啓蒙活動を行っている。

3）コンプライアンス委員会

FIRMの活動は「再生医療の普及を通じて人々の健やかな未来に貢献する」という社会的使命を自覚し，生命関連産業としての高い倫理観を保持し，誠実に事業を行うことにより社会の信頼を前提に進められている。この委員会は，会員が法令及び当法人の規則等を遵守し，会員の高いコンプライアンス意識を醸成するための啓発・教育活動等を行ってきた。

2021年5月に「FIRM会員企業における医療機関等との関係の透明性ガイドライン」を公表した。再生医療により医療のニーズに応えるためには，大学等研究機関 ・ 医療機関等との連携による総合的な再生医療の進展が不可欠である。積極的に産学連携を推進することが重要であるが，その一方では，かかる活動において契約等に基づき金銭の支払いが発生する活動が生じる。本ガイドラインは，当該活動における医療機関等との透明性を確保する上で重要であり，外部ステークホルダーからの信頼確保に寄与すると考えている。

4）標準化委員会

この委員会は，下記のISO/TC 276国内委員会において開発すべき再生医療分野の標準化課題の検討，開発された標準の実装を推進する委員会である。

標準は，多岐に渡るステークホルダーのコンセンサスに基づき開発される文書であるが，規制に関する文書とは異なり法的拘束力はない。発行された標準の活用を促進するため，説明会の開催や対訳版作成や日本産業規格（JIS）として日本語の文書の発行による理解促進策を実施している。さらに，標準に関連する製品 ・ サービスがその要件を満たしていることの第三者証明を行う認証制度の設立準備を主導してきた。これに加え，再生医療等製品の承認申請・審査の効率化をめざして，申請者が標準に沿った説明をすることを推奨すべく規制当局との協議を行っている。

5）広報委員会

この委員会は，FIRMが提言する政策の実現に向け，各ステークホルダーの理解 ・ 共感を獲得するための情報発信を進めるとともに，再生医療等製品を通じた社会への貢献や，産業化を目指したFIRMの取り組みについて，広く国民の理解を促進するための広報活動を推進している。具体的には，会長記者会見等を定例開催することで，各種メディアに向け積極的な情報発信を行うとともに，再生医療関連企業が一堂に会するアジア最大級のパートナリングイベントである再生医療JAPANにおける主催者セミナーの開催やブース展示を行うなど，再生医療の産業化に向けた理解促進活動を行っている。とりわけ昨年度は，FIRM10周年を記念し広く一般の国民に向けた啓発活動を行った。YouTubeなどのメディアを通じて動画配信を実施し，多くの方々に再生医療の現状と未来についてご理解いただく機会を作った。

6）国際委員会

この委員会は，会員企業の国際連携や進出を支援し製品創出と事業展開を加速して再生医療の産業化を推進する役割を担っている。特に注力しているのが，規制の共通化と最適化という視点から再生医療等製品委員会の下，規制調和部会と連携したアジア再生医療団体連携会議（APACRM）の活動である。産業界と規制当局との議論に基づく知識の共有やデータの照合は，アジアにおける再生医療等製品の規制調和への第一歩と考えている。再生医療等製品に関するレギュラトリーサイエンスの重要な問題をより具体的に議論する手法として内外から注目されており，会議内容は国際学会誌にも公開している。

試験結果等の共有化や臨床開発にかかる時間とコストの低減に貢献することを目論んで，我々の継続的成果（アジアの情報）を起点に欧米での相互理解を深める活動にも拡大していく計画である。

7）教育委員会

この委員会では，1）臨床培養技能者養成制度の運用，2）再生医療分野での人材育成ニーズの把握，3）その他，人材の育成に関する活動を行っている。

臨床培養技能者養成制度は，再生医療学会とも相談のうえ設立した制度で，同学会の臨床培養士制度を下支えする位置づけである。しっかりした人材育成のしくみと設備を持つ会員企業を認定し，認定を受けた企業は自社で教育した人材に対して臨床培養技能者の認定を行うことができる。実績を積んで認知度を上げ，質の高い再生医療の指標として活用されることを目指している。

教育はコストと見なされがちであるが，事業の継続や成長には必須の企業活動である。この委員会では，そのような観点から再生医療に取り組む企業が医療へ貢献することを支えて行きたいと考えている。

8）出版委員会

この委員会では，会員企業情報の提供，会員企業の事業推進に資する出版物の発行，FIRMのさらなる浸透を目標とした法人パンフレット（日本語版, 英語版）の発行など，幅広い再生医療関連情報の提供を行っている。これまでに，年次報告書の出版（2020年度まで。以降はホームページに移行），法人パンフレット及び会員企業紹介の発行，2019年には「薬機法・再生医療法に基づく再生医療等製品及び特定細胞加工物に係る業許可・更新申請等の手引き」の出版，などを行ってきた。

薬機法・再生医療法に基づく再生医療等製品及び特定細胞加工物に係る業許可・更新申請等の手引き：https://firm.or.jp/guidance/　法人パンフレット（日本語版）／年次報告書：https://firm.or.jp/about/brochure/

9）起業・事業家促進（RMIT）委員会

この委員会は再生医療の産業化にむけ，ベンチャー起業の持続的な活性化とインキュベーションを促進する活動を行っている。産官学連携を通じ，FIRMとして特徴のあるイベントを開催し，産業化の基盤作りに貢献してきた。すなわち，①「ベンチャー創設支援フォーラム」として，技術を持ち起業に関心ある研究者やベンチャーとして更なる成長を目指す起業家を対象に情報とノウハウ，ネットワーク構築の場を提供する企画を開催してきた。②「起業塾」としては，起業を考えている研究者を対象とし，起業に資する情報とノウハウの提供を行う研究者支援の企画を開催している。③「マッチング相談」として，国内外企業・アカデミア等からの再生医療の事業化に関わる依頼・相談に対し，FIRM企業をマッチングし紹介する活動を行っている。

10）ISO/TC 276 国内委員会・細胞評価及び製造基盤標準化委員会

この委員会は，ISO/TC 276（国際標準化機構専門委員会276）の国内審議団体の運営を経済産業省より委託され組織した委員会であり，FIRM会員を中心とした産業界，アカデミア，政府関係者を含む約70名のメンバーにより構成されている。

国際標準化機構（ISO）は，電気，通信分野を除くすべての産業分野の国際標準を策定する非政府組織であり，産業分野ごとに約300の専門委員会により構成されている。ISO/TC 276は，再生医療を含むバイオテクノロジー分野を担う276番目の専門委員会として2013年に設立された。

これまでに，再生医療に関係する標準として，製造試薬・培地等を含む「製造補助材料」，製造機器・資材を含む「細胞製造機器」，「細胞輸送」，ICH Q6の細胞版と位置付ける「細胞治療製品の試験と特性解析」，「細胞数計測」を発行した。

11）多能性幹細胞安全性評価委員会

細胞加工製品，特に多能性幹細胞に由来する製品の品質・安全性を考える上で，特有且つ重要な評価項目の一つとして，製品中の細胞に起因する腫瘍形成の問題がある。この委員会では，細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究であるAMED MEASUREの活動を通じて，多能性幹細胞由来の再生医療製品の造腫瘍性評価等に供する各種試験法について，多施設共同研究により，検証並びに技術的な改善及び改良を行っている。また，わが国で開発される細胞加工製品の国際展開のためには，これら試験法の国際標準化が喫緊の課題となるため，HESI CT-TRACS（健康環境科学機構 細胞治療委員会）における国際コンソーシアム活動を通じて，AMED MEASUREにおいて確立・検証された造腫瘍性ハザード検出試験法について，その再現性・有用性の検証を官民の多施設にて進めている。これら活動により，多能性幹細胞由来の再生医療製品の造腫瘍性評価方法について，国際的なコンセンサスの形成及び標準化を図っていきたいと考えている。

おわりに

これからの再生医療に関する関心事を列記してみる。ひとつ目は，先に述べた医薬品類似のものとは全く異なる人工臓器・組織のような再生医療はどのように発展していくのか。また，これに適した法規制やビジネスモデルはいかなるものか。2つ目は，高額医療になりがちな再生医療等は，どのように費用負担され普及していくのか。3つ目は，厳密なプロセス管理が求められる再生医療製品の加工・製造は，期待通りわが国のお家芸になり得るかである。2014年，わが国の再生医療に関する制度的枠組みは改訂された。賛否あるものの，まさに『もの』と『医療技術』両者の評価を組み合わせた内容ともいえる。これからの動向が楽しみである。

文献

1) Rheinwald J.G., et al.: Serial cultivation of strain of human epidermal keratinocytes. Cell, 6: 331–334. 1975.
2) O'Conner N.E., et al.: Grafting of burn with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. Lancet, 1: 75–78, 1981.
3) Brittberg M. et al.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N.E.J.M. 331: 889–95, 1994
4) Ochi M., et al.: Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. J Bone Joint Surg Br. 84 (4): 571–578, 2002.

特集：再生医療の現状と実際

細胞から希望をつくる！—サイフューズの頂戦—

三條真弘
株式会社サイフューズ　取締役CFO

1. 概要

サイフューズは，細胞のみから成る立体的な細胞構造体をヒトへ移植をすることで，病気やケガで機能不全になった組織・臓器等を再生させ，多くの患者さまに貢献することを目指して，2010年に創業しました。

当社の最大のミッションは，基盤技術を用いて，ヒト細胞のみから成る移植可能な臓器を再生医療等製品として患者さまへお届けすることで，病気やケガで機能不全になった組織・臓器等を再生させ，これまでの対症療法とは異なる新しい治療法の選択肢を提供し，医療の発展に貢献することにあります。

現在当社では，「革新的な三次元細胞積層技術の実用化を通じて医療の飛躍的な進歩に貢献する」という企業理念のもと，再生・細胞医療の実用化・産業化の進展が加速する環境下において，当社独自の基盤技術による画期的な細胞製品の創出と創薬研究に貢献するべく，デバイスによって，当社の基盤技術を国内外に普及させる営業活動を進めるとともに，本技術によって再生医療や創薬支援をはじめとする複数のパイプラインの開発を進めております。

この当社独自の革新的な再生医療等製品を生み出す基盤技術は，内閣府の「バイオ戦略2020」，著名な科学誌であるNewtonやNatureへの掲載や国内外の論文が多数公開されるなど高い評価を得るとともに，次世代医療における基盤技術として期待されております。

当社の事業・技術等につきましては，日本政府の広報サイトでご紹介いただいた説明動画をご参照ください。

■日本政府広報動画（30秒動画）
https://www.youtube.com/watch?v=geGhcf_Xmjg&feature=emb_logo

当社の再生医療等製品は，当社独自の特別な細胞培養技術・細胞加工技術・各種製造ノウハウ及び自社で開発・製品化した世界初の先端装置（細胞版の3Dプリンタ=「バイオ3Dプリンタ」）を用いて，これまでの医薬品や従来製品には不可避だった人工材料を使用することなく作製され，人工臓器として機能する次世代の製品（「3D細胞製品」）として，製品化を目指して開発が進められています（図1）。

今後，この3D細胞製品が実用化され，患者さまの失った臓器や機能を再生させるという画期的な治療のアプローチが実現すれば，従来の手術や治療法によって満たされることのなかったアンメットニーズに応え，医療の進歩に大きく貢献することが期待されています。

当社では，このような世界初の製品の実用化に向けて，革新的な技術や開発候補を有する研究機関等との共同開発，共同パートナーとサイフューズとの間での基盤技術や開発基盤の相互利用等，双方の企業価値を最大化するため様々なステークホルダー（企業パートナーの皆様，医師・医療機関の皆様，行政・業界団体の皆様，資金提供者の皆様）の皆様との連携を進めております。

2020年に創業10周年を迎えた当社では，コロナ禍という未曽有の危機が到来する中ではありましたが，新たなビジネスモデルや多くのパートナーシップを通じて，再生・細胞医療とその周辺産業および支援産業との連携・協調を強化し，今後の再生・細胞医療業界の拡大成長へ向けてさらなる「頂戦」をしてまいりたいと考えています。

このようなサイフューズが目指す“日本発のものづくりを通じた世界初の製品創出”へ向けて，ベンチャー企業サイフューズならではの再生・細胞医療業界の拡大発展へ向けた取り組みをご紹介いたします。

2. 患者さまへ移植可能な世界初の再生臓器の開発

「細胞（Cyto）が融合（Fusion）する」ことを社名とする，当社『サイフューズ（Cyfuse）』は，細胞のみから作製した立体的な組織・臓器を，医薬品とは異な

図１　サイフューズの基盤技術

る新しい医療選択肢「3D細胞製品」として患者さまや再生・細胞医療分野・創薬分野をはじめとする先端医療の現場へお届けし，未来社会の次世代医療に貢献することを目指すベンチャー企業です。

当社では，この3D細胞製品を作製することのできる世界初の基盤技術を搭載したバイオ3Dプリンタという独自デバイスによる基盤技術の普及を進めながら，成長分野である再生･細胞医療分野において神経･血管・骨軟骨など様々な組織・臓器再生の革新的な再生医療等製品の開発を進めるとともに，病気のメカニズムを解明する病態モデルや新薬の有効性・毒性・代謝等を評価する創薬スクリーニングツールとしての実用化も進めております。

国内において，再生医療等製品として承認を受けている製品数は，世界に比し極めて少ないという現状から，再生・細胞医療市場の拡大発展のためには，新たな製品の登場と品目数（患者さまの選択肢）の増加が待望されているところであります。

当社ではこのような現状に鑑み，患者さまの細胞だけを原材料として作製した再生機能を有する大型の人工臓器を，医薬品等の既存の製品や自由診療のようなサービスとは異なり，厚生労働省の承認を取得かつ保険収載された新たな再生医療等製品として実用化することを目指し開発に取り組んでいます（図2）。

当社の基盤技術を用いて開発された3D細胞製品は，人体の失われた組織の再建・修復，または疾病の治療・予防などに使用される，新しい治療法の選択肢を創出するものであり，現在の再生・細胞医療分野においては，このような患者さまへ移植可能な再生細胞医療用組織・再生臓器は存在していないことから，世界初の製品となることが期待されています。

3. 当社の基盤技術と市場発展への展望

一般的に組織や臓器を作製するためには，動物のコラーゲンやゲル，遺伝子等を細胞と混ぜ合わせて臓器の一部を作製することが知られており，細胞のみで実際の組織・臓器に近い厚みと弾力性に富む組織を作製することは困難とされていましたが，当社では，細胞が本来持つ凝集能力に着目することで，独自の基盤技術を用いて細胞のみから厚みと弾力性を有する立体的な組織・臓器を作製することに成功しました。

当社の基盤技術は，まず，細胞を増やし，数万個のばらばらの細胞を凝集させ，小さな細胞塊（スフェロイド）を作製し，細胞塊を剣山と呼ばれる針に積み立てて（積層して）細胞塊を融合させ，やがて全体が融合したところで針から抜き，一定期間培養することで，組織としての強度と機能を向上させ，移植可能な組織が完成します（図3）。

当社の3D細胞製品の製造工程は，この再生医療等製品の研究開発において培った基盤技術をベースに，①材料加工，②造形，③特殊培養の3段階の工程から構成されます。

第1段階の「材料加工」工程にて，原材料となる細胞凝集塊（スフェロイド）を作製し，第2段階の「造形」工程にて，立体的に造形し，さらに第3段階の「特殊培養」工程を経て，求められる機能を有した製品が得られるというものです。

今後は，顧客ニーズを満たす高品質な製品の安定的製造へ向けて，当社独自の製品製造の全工程において自動化を達成するとともに，品質管理の観点において，非侵襲（非破壊）による表面・内部の検査，各工程のステータス管理やモニタリングを行うシス

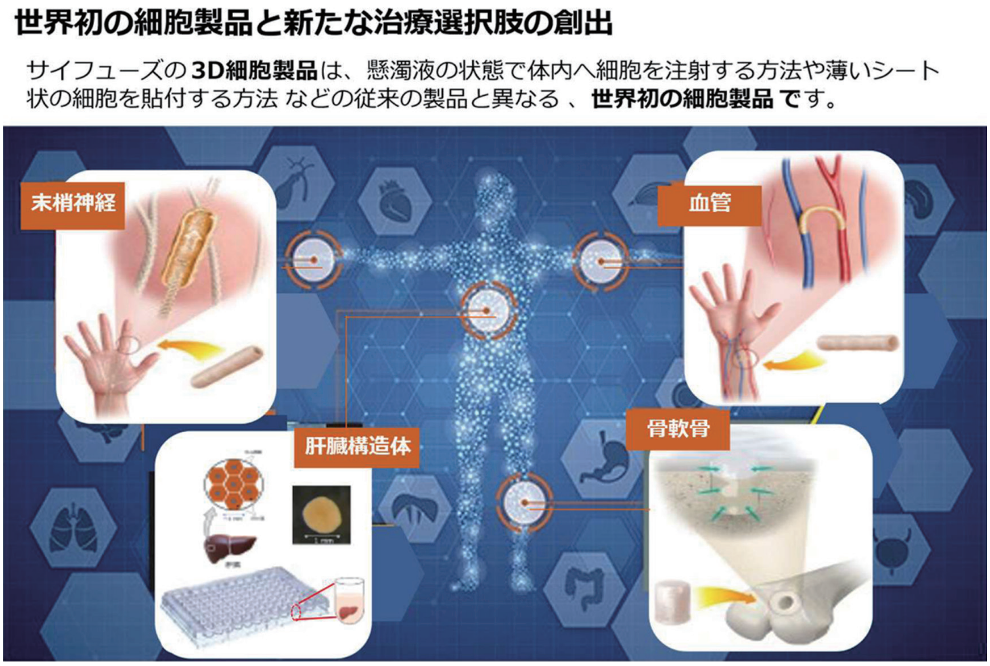


図2　当社の基盤技術を用いて開発された3D細胞製品

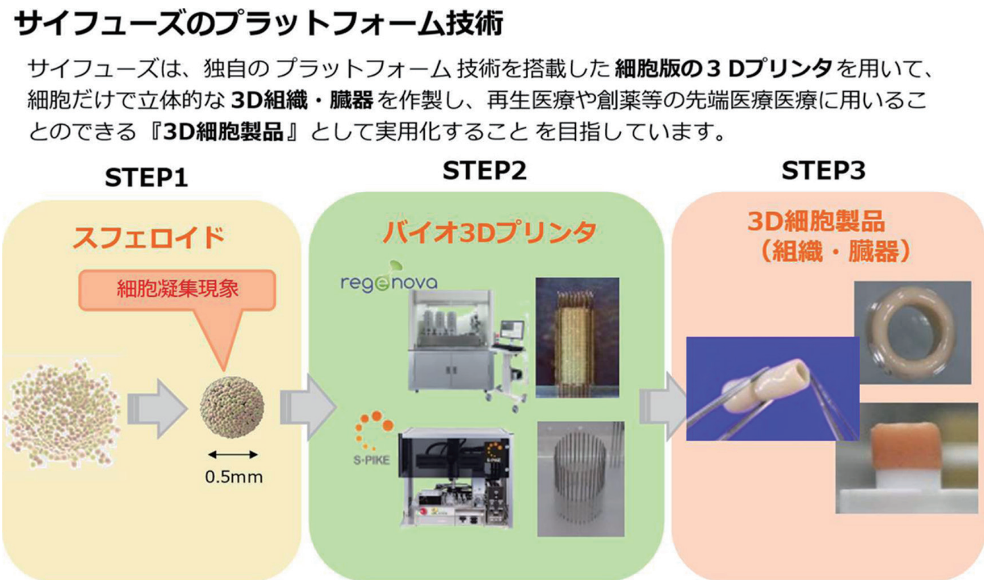


図3　3D細胞製品の作製

テムの導入などにより，より高いレベルでの品質管理体制を構築することも計画しています。

そして将来的には，各種物品等の在庫管理，各種製造設備，製品製造の工程管理及び品質管理までを含めた全体をシステム統合し，AIを活用した次世代のDXによる製造計画・工程管理・品質管理のシステムインテグレーションを目指したシステム構築も視野に入れています。

このような当社の基盤技術は，性能のゆらぎの大きな細胞を原料に用いながらも，あたかも通常の工業製品と同じように安定して製品を量産製造できる点において，他の製造手法と比較して高い技術的優位性を有しており，かつ，再生医療に用いる大型の臓器まで作製でき，人体への移植まで可能とする点は，世界的にみても競合が存在しておらず，このような先端医療で培われた技術の優位性は，あらゆる細胞製品の製造においても大きなメリットを発揮するものであるといえます。

当社技術により製造可能な多種多様な細胞製品は，iPS細胞なども含む様々な細胞から製造することができる強みを有しており，未開拓の市場ニーズを的確に捉えるものであり，多様な製品ラインナップで新分野での顧客需要に柔軟に応えていくことで，将来的には新たな市場を牽引していく製品へ成長させることを目指しています。

以上のように，研究開発や技術開発と並行して，当社独自の製造技術及び製造工程を磨き上げていくことにより，多様な機能を備えた細胞製品を安定的に顧客に提供するという，当社にしかできないソリューションを提供する基本戦略に基づき再生細胞医療市場の発展へ貢献してまいります。

4. 当社の取組みと市場発展への展望

当社の開発パイプラインは，これまで，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED），国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO），国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST），東京都等の行政機関等に補助事業採択され，これらの機関からの支援を受けながら研究開発を進めてまいりました。

現在，主要な開発パイプラインについては，共同研究先あるいは連携先のアカデミアとの強固なパートナーシップのもと，基礎研究から非臨床開発の段階を経て，臨床開発の段階に入っておりますが，事業化・収益化まではまだ長い道のりを要します。

この長期間にわたる研究開発期間に多くの研究開発費を先行して投じていく必要があるという全ての開発会社が抱える共通の事業課題に対して，当社では，これまで収益構造の多様化及び外部資金の取得拡大等により対応してまいりました。

また，当社ではオープンイノベーションを背景に，3D細胞製品を主軸として戦略的・多面的に事業展開を進め，アカデミア・研究機関向けの研究用細胞製品の製造受託及びバイオ3Dプリンタや関連消耗品のデバイス販売等の製品ラインナップを拡大するとともに，顧客層についても従来のアカデミアから研究機関，事業会社まで積極的に拡げることで，共同研究や共同開発の機会を拡大してまいりました。

これにより，社内での研究・技術開発の視点に，外部からの多角的な開発視点が加わることとなり，研究開発の促進，細胞製品開発の需要拡大へも繋がりました。

結果として，直近数年で，細胞製品及びデバイスの売上成長と研究開発の進展が進む一方で，効率的な研究開発費投資を維持することにより，研究開発費の増加と収益性の向上という相反する課題に取り組むことが可能となる素地が出来上がってまいりました。

今後も，当社では，この開発会社が抱える恒常的な課題の解消へ向け様々なパートナーとともに積極的に取り組み，将来的には製品上市による収益化を達成し，当社の次世代のパイプライン（後継の開発品）拡充のための研究開発・技術開発のみならず，再生細胞医療業界における様々な研究開発・技術開発への還元を進めてまいります。

このような新しい製品の登場により従来市場の拡大や新市場の創出が達成されると，再生細胞医療に対する注目度も大きく向上し，新たな基盤技術の普及拡大は，再生・細胞医療のみならず，様々な領域における研究開発促進にも大きく寄与することが期待されます。

このような観点から，当社では，この基盤技術を主軸とした事業展開によって，従来のマーケット拡大のみならず，治療法が存在しない領域等，新たなマーケットの創出にも貢献することを目指して製品開発に取り組んでまいります。

さらに，将来的には再生医療分野の中長期的な成長へ向けて，当社がこれまでに培った基盤技術を，たとえば，食品や化粧品等のヘルスケア分野に投入す

ることにより，腸内環境，アレルギー研究や遺伝子組換食品，化粧品等の人体へ及ぼす影響の様々な研究開発に寄与する，肝臓や腸や皮膚等の生体機能を有する細胞製品を製造販売する新事業を立ち上げることも計画しております（図4）。

5. 当社の製品開発と市場発展への展望

当社では，従来の細胞を材料にした製品とは異なり，人工の足場材料を使用せずに作製された立体的な細胞構造体である研究用組織や移植用臓器を，新たな3D細胞製品として製品化することを目指して，複数のパイプライン（開発品ラインナップ）の開発を進めております。また，これらの主要パイプラインに続く次世代のパイプライン（研究開発シーズ）の探索及び拡大についても進めております。

以下に当社の主要なパイプラインについてご紹介します。

(1) 神経再生

従来，末梢神経を損傷した患者さまには，ご自身の足から健常な神経を採取し，損傷部位に移植する自家神経移植またはシリコン製の人工神経等の移植法が採用されております（図5）。

しかしながら，自己の神経の採取には限界があり，また，採取した箇所に，しびれや痛み，麻痺が生じるなどの課題が，人工神経を移植した場合には神経の機能再生に乏しいという課題がありました。そのため，事故や腫瘍切除時に断裂損傷を受けた方々や自家神経移植が困難な方々にとっては，自己の健常な組織を犠牲にすることなく自身のQOLを大幅に向上させる新しい治療選択肢が大きく期待されています。

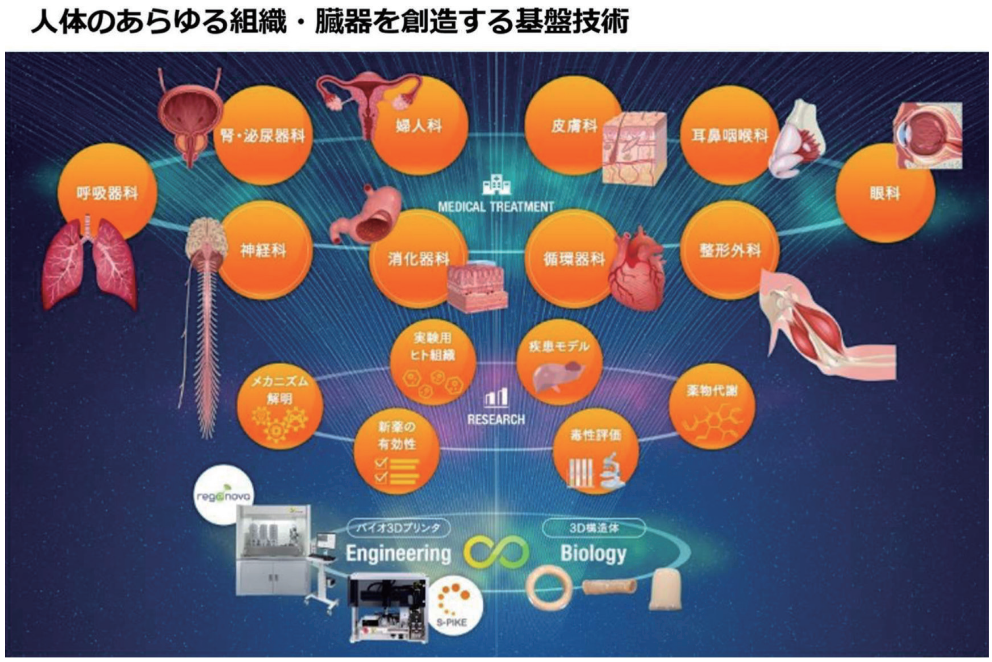


図4　基盤技術のポテンシャル

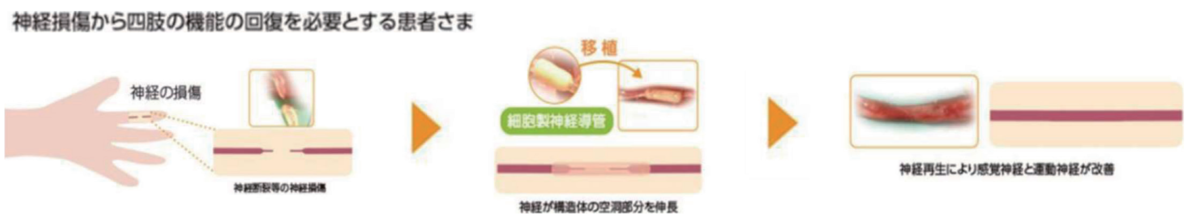


図5　神経の再生

当社では，末梢神経損傷等から四肢の機能の回復を必要とされる患者さまへ，細胞製の三次元神経導管を移植することで，断裂した神経を再生し，感覚神経や運動神経が改善される新たな再生医療等製品の開発に取り組んでいます。

これまでの研究成果は「Scientific Report」「PLOS ONE」電子版「Cell Transplants」「Microsurgery」等の論文や米国科学雑誌「Newton」等に掲載され，自身の神経再生を促す新しい治療選択肢が大きく期待されています。

(2) 骨軟骨再生

関節の軟骨は血管が通っていないことから自己再生能力が極めて乏しく，一旦損傷すると再生することなく欠損が進行して重度化しやすい部位です。

従来の軟骨再生製品は，関節表面の薄い軟骨層の損傷のみを対象疾患としており，軟骨層を支える軟骨下骨の層まで損傷が及ぶ場合には，人工関節への置換または経過観察による対処療法が選択されていました。

現在，当社が臨床開発を進める細胞製の骨軟骨構造体は，欠損部への移植後，細胞自らが徐々に軟骨と骨に分化して軟骨及び軟骨層を支える軟骨下骨それぞれの組織を同時に再生することが確認されており（図6），これまで効果的な治療法に乏しかった患者さまのQOL（Quality of Life）の向上に向けて大きな期待が寄せられています。これまでの研究成果は「Journal of Orthopaedic Surgery」等に掲載されています。

(3) 血管再生

現在，腎不全等により血液透析を必要とされる患者さまの多くは，自己血管内シャントや人工血管を使用したバスキュラーアクセス法により治療されています。

しかしながら，従来の自己血管を用いた治療では，血管の採取に限界があり，また，人工血管では感染症や狭窄が生じてしまうことなどの課題がありました。

当社では，腎不全等により血液透析を必要とされる患者さまへ，人工血管の代わりに「小口径細胞製血管」を移植することで感染症のリスクや負担を軽減する世界初の再生医療等製品の開発に取り組んでいます（図7）。小口径の人工血管については既製品及び市場性に乏しく，このような画期的な製品の誕生には，糖尿病をはじめとする血管障害を抱えている透析患者さまへの新たな治療法の選択肢として大きな期待が寄せられています。これまでの研究成果について「Nature Communications」等に掲載されております。

図6　骨軟骨再生

図7　血管再生

(4) 肝臓構造体

当社では，バイオ3Dプリンタによって，人工的な足場材料等を使用せずに，ヒト肝細胞等の細胞のみから，高い肝機能が長期間にわたり発現する肝臓構造体を開発し，製薬企業や非臨床試験受託会社等の創薬研究に用いる創薬支援用途での研究開発ツールとして製品化することを目指した肝臓構造体の開発を進めております。

今後は，創薬支援分野において肝臓構造体の毒性評価モデルとしての実用化を加速するとともに，ヒト肝臓構造体の再生医療領域への応用も視野に入れ，研究開発を進めてまいります（図8）。

6. 技術革新（サイストリクス）の継続

成長市場の拡大のためには，製品創出を中長期的に牽引していくような基盤技術が必要であり，また，基盤技術の普及浸透とともに，それを支える技術領域の進歩・拡大が並行して進展することが重要です。

当社では，基盤技術を搭載したバイオ3Dプリンタ「Regenova®」（製品名：レジェノバ）及び「S-PIKE®」（製品名：スパイク）について，販売提携パートナーとともに，販売活動を継続してまいりました。この結果として，バイオ3Dプリンタは国内外のアカデミア等の研究機関を中心として設置され，再生・細胞医療分野を中心とした研究開発現場において稼働しており，基盤技術の技術普及が着実に進んでおります。

また，バイオ3Dプリンタを設置した研究機関との共同研究において新たな細胞製品の開発が進むことにより，細胞培養技術・細胞加工技術・各種製造ノウハウが向上し，基盤技術の技術応用が進むことになります。実際に，再生医療等製品の開発における臨床用三次元細胞積層システムが，末梢神経再生及び血管再生の再生医療等製品開発の臨床試験において稼働しております。

今後もパートナー企業とともに上記活動を継続して実施し，バイオ3Dプリンタの販売を通じて当社の知名度向上，基盤技術の普及拡大及びグローバル展開をはかることで当社の細胞製品開発のみならず，再生・細胞医療分野における様々な研究開発の促進及び新たなシーズの開拓を促進してまいります。

当社の，3D細胞製品を作製することのできる世界初の基盤技術を搭載した独自デバイス「バイオ3Dプリンタ」の誕生という最初のイノベーションは，バイオロジーの世界（医療）とテクノロジーの世界（製造業）を融合させるという異業種間での技術融合（フュージョン）によって生まれました。

このような当社の世界初の技術・製品開発に対しては官民問わず，多くの機関・企業からサポートを頂戴しており，革新的な製品開発に伴う新技術の誕生や次世代に繋がる技術革新という新しいイノベーションの創出・拡大へ向けて大きな期待が寄せられ

図8　肝臓構造体

ています。

当社では，今後も，他領域の製造業や異業種とのコラボレーションを推進し，市場の発展拡大に資するような次世代につながる技術革新（「サイストリクス」）の継続に取り組んでまいります（図9）。

7. 製品実用化に向けたステークホルダーとの連携

当社では，自社単独開発による様々なリスクを排除し，着実に開発を進めるため，製造設備等のインフラに関する技術やノウハウ・設備等を有する複数の医療機関・事業会社・行政機関等の外部パートナーとの共同開発体制を形成しております。

これらの外部パートナーには製販機能を有する企業も含まれており，開発初期から製品化までの一連のプロセスに必要かつ最適な企業と実務を踏まえて提携・協業を深めていくことで強固な開発体制を構築しております。

このような高度な専門性を有する複数の共同開発パートナーとの戦略的な業務提携・協業により構築された強固な共同開発体制により，実用化まで長い道のりを要する製品開発を一気通貫で行うことにより，製品化の確実性・蓋然性を高めるとともに，通常かかる開発プロセス・開発期間・開発コスト等を短縮することが可能となります。

今後も，細胞製品の実用化・産業化に向け，このコアプロセスの機械化及び生産設備開発に取り組み，製造設備及び製造設備等のインフラに関する技術・ノウハウ等を有する企業とのパートナーシップ強化を加速し，製造設備等のインフラに関する技術やノウハウ，設備等を有する外部パートナーとの協業に取り組んでまいります。

このようなサプライチェーン構築へ向けた取り組みは，自社の製品開発のみならず，医薬品に比べ市場環境がまだ整っていない再生細胞医療市場の全体の市場成長に資するものであると考えております。

8. 隣接領域への水平拡大と異分野への挑戦

未来の3Dプリンター―のようなユニークなデバイスやこれまでの研究開発活動において培った当社独自の基盤技術は，中学校の教科書や図鑑等の学術図書に掲載されるなど教育分野においても注目されております。

当社では，このような未来社会に貢献する貴重な研究や技術を次の世代へ継続していく活動の一環として，サイエンス，バイオ，テクノロジーなどの理系の世界に興味を持っていただくこと，研究者・技術者やベンチャー企業といったユニークな職業・会社を知っていただくことを目的とした教育プログラ

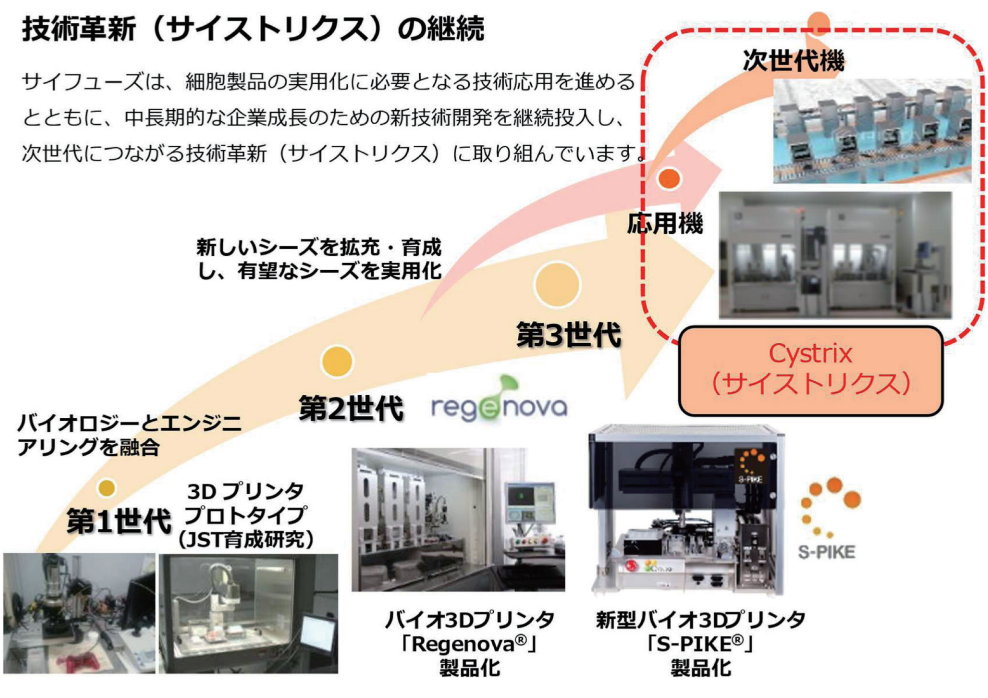


図9　技術革新の継続（サイストリクス）

ム「CyCamp（サイキャンプ）」を実施しております（図10）。

具体的には，ベンチャー企業としての活動を通じて寄せられる，「科学や生物，細胞といったサイエンスの世界を覗きたい！」「夏休みの自由研究を上手くまとめたい！」「進路に迷っていて，研究職や技術職について知りたい！」等，学生の皆さんから寄せられる多種多様なリクエストを様々にアレンジし，少人数のラボ見学から数十名規模のセミナー形式の説明会，夏休みの自由研究や，訪問授業，社会科見学，理科実験，ワークショップ，会社訪問，理系の仕事見学，進路相談までバラエティに富んだプログラムとして実施しております。

当社のプログラムを通して最先端の技術や再生医療の世界を身近に感じていただく，まだ世に無い新しい研究や技術や未来の研究や技術開発を担う研究者，技術者を，日本から世界中へ輩出するお手伝いをしたいという想いを込めて活動を展開しております。

「公平な医療」と「平等な教育」という日本が世界に誇ることができる大きな社会的価値の実現へ向けて，CSR活動としての取り組みを通じて教育分野への貢献を目指してまいります。

9. 会社の成長戦略と産業界や未来社会にもたらす波及効果

このような当社の製品は，再生細胞医療分野及び本分野の周辺産業及び支援産業を含め，市場の拡大・発展に必要とされることが見込まれており，特定の対象や特定の領域に限定されるものではなく，様々な製品・サービス誕生のプラットフォームとなる可能性があります。

当社では，このような技術や製品の強みを最大限に活かし，神経・骨軟骨・血管・肝臓のみならず，小腸，皮膚，肺，気管，大腸，胆管，腎臓，脳等の様々な機能を有した新たな細胞製品の開発も積極的に進め，将来的には，日本発のものづくりで生み出した世界初の製品・サービスを事業展開し，新たな市場創出と拡大発展へ寄与することを目指しています。

また，細胞製品の国内展開を進めながら，設備投資を進め本製品の製造能力拡充・製造力向上を図るとともに，提携パートナーや金融機関等との連携をさらに強化し，将来的にはグローバル市場へ進出していく計画です。

さらに，このような新分野展開をきっかけとして，様々な事業領域に拡大基調が拡がることで未活用の

図 10　教育プログラム『CyCamp』

資源の有効活用に繋がる可能性，新たな雇用創出，地域社会の活性化，次世代の研究開発や技術開発等の人員育成等の波及効果も促すことで社会全体へ貢献してまいりたいと考えております。

将来的には，当社を含む複数の企業や研究機関と地域行政のエコシステムとの連携に基づく共同体（産官学コンソーシアム）を構築することであらゆる事業会社の英知を結集し，次世代につながる研究開発や製品開発を加速することに加え，拠点整備等や設備投資，人員等の確保を進める新しい構想にも取り組んでまいります。

この構想は首都圏にとどまらず，日本全国においても拡大し，ゆくゆくはグローバル展開していくことで地域に対する大きなイノベーションを創出することを目的としており，様々な研究開発や技術開発を行う企業とともに日本全体を含めた「地域創生」に貢献してまいります。

以上のように，本プロジェクトを通じて創出された日本発・世界初の製品により地域経済のみならず，次世代の多分野でのグローバル展開を牽引すべく，構想の実現化を目指してまいります（図11）。

図11　サイフューズが目指す社会貢献

特集：再生医療の現状と実際

ツーセルはバイオ創薬の開発・製造会社になれるか？

辻　紘一郎
株式会社ツーセル　取締役会長

2 年間の助走期間（広島大学歯学部において，科学技術振興機構 JST・プレベンチャー事業として 3 年間の研究開発グループ）を経て，2003 年 4 月に株式会社ツーセルを広島の地に誕生させました。ツーセルは，「再生医療を通して世界の医療や人々の健康に貢献する 21 世紀のグローバル企業を目指す」という理念のもと，体性幹細胞の一つである間葉系幹細胞（MSC）の研究開発に取り組んできました。ツーセルは，自社で培ってきた無血清培養技術や三次元培養技術，凍結保存法等を開発し，特許化に成功しております。これらの基礎技術や知見を活用し，“再生医療”という形で「これまで治せなかった病気に対する新たな選択肢を提示すること」を志に掲げ，価値創造への挑戦を続けます。2021 年の 10 月に，LPI（治験における目標症例の最後の患者様のエントリー）を完了したことをご報告させていただきました。これから，術後 52 週の主要評価項目である組織学的評価と自覚症状が行われるとともに，我々は，広島に再生医療等製品の製造管理および品質管理に関する基準（GCTP）に対応した製造設備を準備する計画が進行しています。現在，ツーセルは再生医療を通して世界の医療や人々の健康に貢献する会社の第一歩を踏み出すところまで，あと数年のところまできています。

1. キャリアの 40 年

図 1 は，私が活動した 1960 年代から 2000 年までの本学会の活動と活性を絵に描いてみました。学会の前，研究会の時代（1964 年）に会員となり，延々と理事や委員と委員会にて 60 年近いキャリアとなりました。その頃の中外製薬では，創薬の始まりは実験動物モデルの開発であり，新薬の開発は実験動物から始まると素晴らしい目標を掲げて研究しました。

図 2 は，ヒトと我々の開発した動物たちの比較生物学が実験動物学であると説明した資料です。1970 年代，1980 年代は夢中で，実験の質と量をこなしたものです。図中のウサギ（JW-CSK），CSK ビーグル，シャムネコ，ミニブタとは，長く付き合いました。

図 3 のビーグルを使った無麻酔・無拘束の薬効薬理試験は，自信あるデータが得られました。1990 年代は中外製薬のメディカル事業部の立ち上げに参加し，バイオ創薬の誕生やバイオ薬事と世界の新しい製品開発を学び，やがて目指す細胞治療の実態を体験しました。

2. いよいよベンチャー誕生

2001 年 7 月「生涯現役だ」と 60 歳定年の時に，高らかに言ったものです。「人生に定年はない。社会に定年はない。定年があるのは会社との契約だけだ」と。当時の私は「気力」「健康」「家族」の全てが満点で，まだまだやれると考えて，仕事をするために広島大学に行きました。大学発のバイオベンチャーの旗手として 3 年間（JST 時代）の助走の中でツー

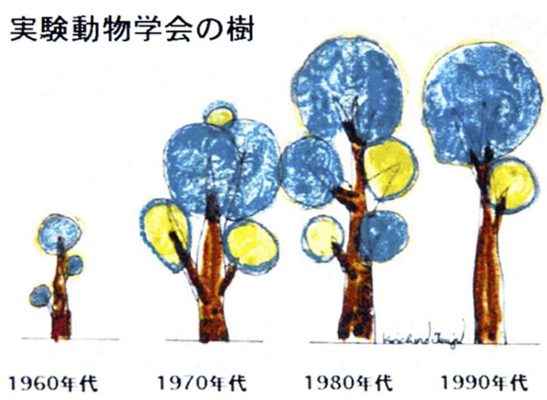


図 1　学会の活動と活性

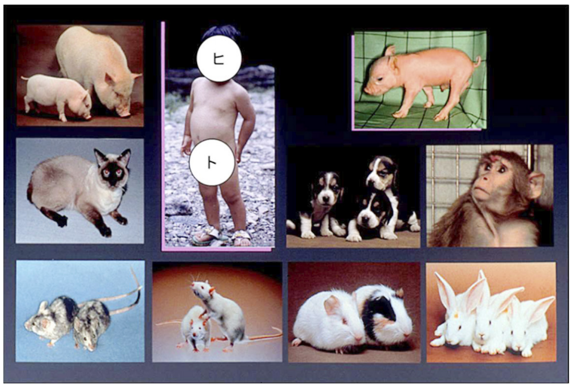


図 2　実験動物学はヒトと動物との比較生物学である

セルを創立しました（2003 年 4 月）。創業時代は,「広島大学」のブランドと「MSC（間葉系幹細胞）」と「超増幅」を看板にして, 優良会社を集めての「コンソーシアム方式」で研究費を得て，5 人の研究員の生活を支えました。社長としては希望と不安の時代で，広島大学歯学部の加藤教授（ツーセルの相棒）への依存度が高かったです。創立後，10 年間は自家移植が安全性に優れていると考え，歯周病（2,800 万人の患者）に再生医療で挑戦し，臨床研究（11 症例）を実施し，成績の公表では報道ステーション（テレビ朝日系列局）に 2 度報道され，小生の退職後 10 年の姿を紹介しました。この後，私の考えは構造変化を起こします。常識を超える決意をし，ツーセルの大転回を図りました。培養法は無血清に徹底し，他家移植法に変え，担体を用いない，2 次元培養を行い，再生医療によるイノベーションを提案しました。研究開発費は増大し，借金は増え，会社の存続が危ない状態が続く 2012 年～ 2014 年,「継続は力なり」と念仏を唱えながら 10 ～ 20 人の社員と耐えた時代でした。

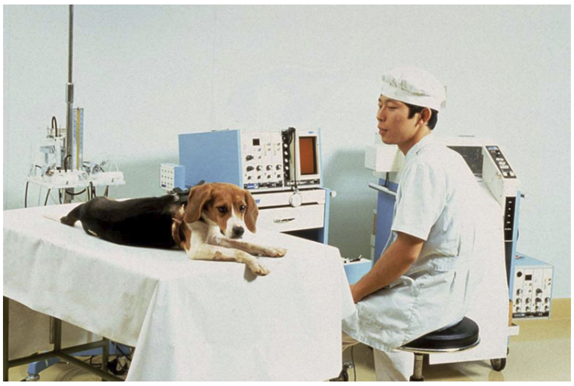


図 3　ビーグルを使った無麻酔・無拘束の薬効薬理試験

2014 年，光明が見えました。中外製薬とのライセンシング契約です。2012 年，2014 年の 2 回にわたる優先交渉権契約（当社の契の購入）を経て，2016 年 4 月についに契約が実現しました。これで，ツーセルは生き残れると思いました。2014 年～ 2030 年は当社にとっては収穫期でした。増資と上場（IPO）による資本の確保です。夢と現実が現れては消え, 色々の夢が現実になってきました。例えば 2012 年，ひとつの夢であった，私の 70 歳記念に実行した家族 20 人による大ハワイ旅行，2017 年には第 2 回目の沖縄旅行を実行しました。最後は私の設立した会社, ツーセルの東証グロース市場への上場の夢です。「全部夢のまま終わるかもしれないし，現実かもしれない」と思いました。

3. ツーセルの今

ツーセルの描く再生医療とは？図 4 に示すように，自然に再生できない組織や臓器を再生させ，機能を回復させることを目指す医療です。既存のクスリや治療法では，根治が難しい場合や手術の侵襲性が大きい時に，より根治に近い，より侵襲性の小さな医療を提供したい時に，ツーセルの再生医療の登場です。また，ツーセルの研究開発の成果は MSC（間葉系幹細胞）用無血清培地（STK シリーズ）を量産していることです。図 5 はその特徴をまとめたもので，3 種の商品から構成され，培養に用いる血清に由来するリスク（動物の病原体・プリオン，ウイルス他）や血清由来の増殖・分化性能のばらつきを無くし培養期間の短縮をして，安全で，高品質な細胞を製造できる原料となります。

いよいよ，10 年前（2012 年～ 2014 年）の大阪大学（吉川教授）との共同研究（厚生科研）を続ける中で, 私がデザインした gMSC1 の登場です。図 6 は，ツーセルがバイオ創薬としてデザインした製品の写

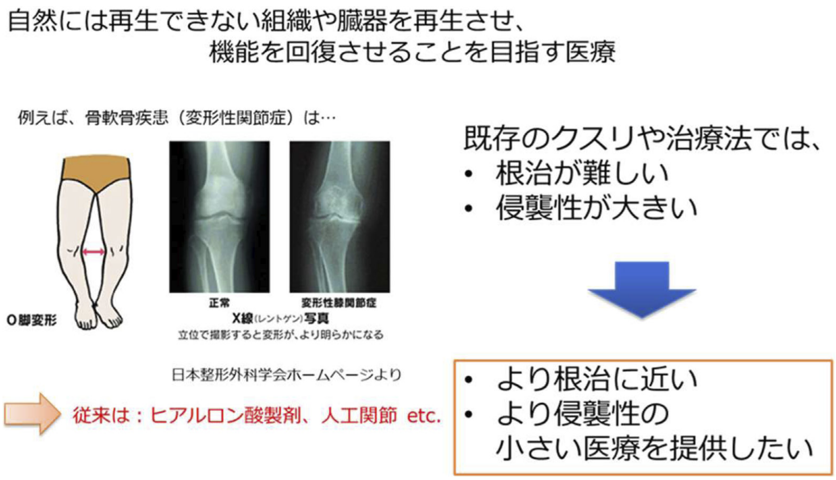


図 4　再生医療とは？

真とコンセプトを示します。gMSC1の治療は膝軟骨再生細胞治療製品として移植を実現するため，①他家滑膜由来MSCを利用する，②無血清培地（STK）を増幅，製造する，③一般のお薬のような高品質・低コストを目指し，④軟骨損傷を再生させるのです。

図7はgMSC1のドナーとレシピエントとの関係と製品製造の模式図です。ドナー候補の十字靱帯損傷症や半月板損傷症の手術で不要となる少量の滑膜をいただき，初代培養MSCとします。この細胞は無血清培地による大量培養・保存ができ，gMSC1の3

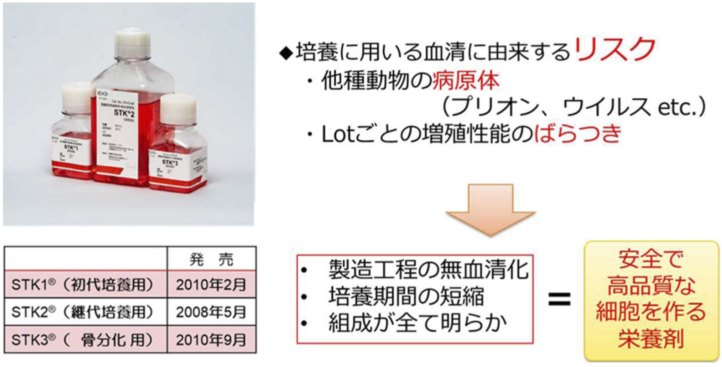


図5　MSC用無血清培地STK®シリーズ

図6　gMSC®1：膝軟骨再生細胞治療製品

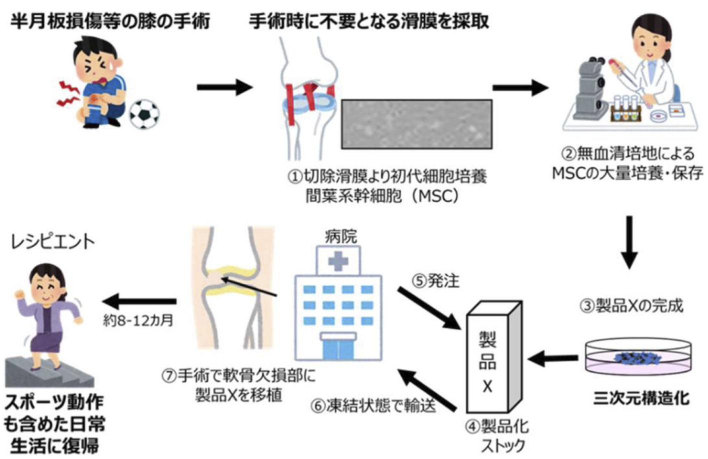


図7　gMSC1の製造と治療

次元の構造がスキャフォールドなしで完成しています。製品（膝軟骨再生細胞治療）は，凍結した後，保存（長期）や流通を行います。病院は発注を行いレシピエントである軟骨損傷の患者に手術で移植します。後はリハビリを加えて，再生医療は完了します。

4. ツーセルのこれから（まとめに代えて）

図 8 は，2003 年の創業から 2008 年までの＜基盤期＞に自動培養装置を開発し，販売し苦心と苦闘した経験，無血清培地を研究開発し特許化できたこと。そして，2009 年から 2013 年は 4 つの事業（自動培養装置事業・病院型再生医療事業・セントラル型再生事業・知的財産事業）のうち知的財産事業は販売し，病院型再生医療事業は歯周病の再生医療（自己細胞移植）を立案しましたがコストが合わず断念しました。セントラル型再生医療事業は膝軟骨再生を目標に大阪大学と共同研究しました。2014 年から 2030 年は収穫期で，バイオ創薬の開発・治験や生産の実績を公表できるかが課題でした。軟骨再生事業（gMSC1）は，中外製薬とライセンス契約が締結され共同開発していますが，今後は，脳梗塞再生医療事業（gMSC2）や注射型軟骨再生医療（gMSC3）や抗慢性腎臓病事業（gMSC4）の臨床研究を成功させ，ツーセルの価値創造事業が実を結ぶことが夢です。

最後に，ツーセルの歩みと資金調達を図 9 に示します。創業は JST の援助が大きく，NEDO，AMED の開発助成は多大で 10–40 億円に達しました。現在は gMSC1 の上市と工業化と後続パイプラインの発展に注力しています。

私の 40 年のキャリアとツーセル 20 年の足跡は，米国の詩人ロバート フラストの詩に表現されています。

＜森の中で道が二つに分かれていた。そして私は人があまり通っていない道を選んだ。そのためにどんな大きな違いができたことかと＞

図 8　価値創造会社ツーセルの光り輝く事業イメージ

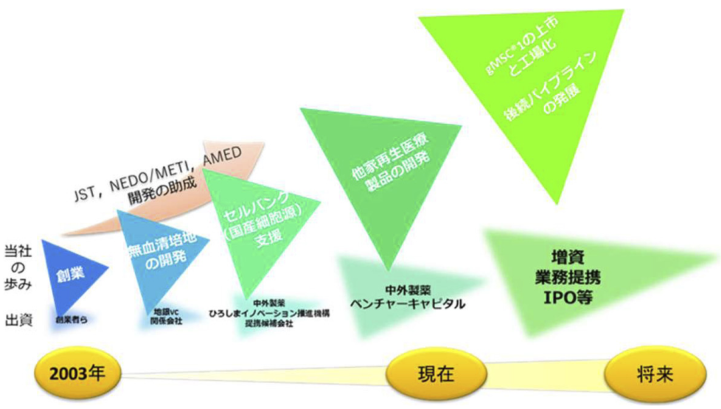


図 9　ツーセルの歩みと資金調達

総　説

多様な動物の眠りから考える睡眠の多様性と普遍性

金子杏美[1,2]
安垣進之助[1,3]
林　悠[1,4,5]
[1]筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構，[2]筑波大学グローバル教育院ヒューマニクス学位プログラム
[3]筑波大学人間総合科学研究科生命システム医学専攻，[4]京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
[5]東京大学理学系研究科生物科学専攻

はじめに

睡眠は多くの動物に見られる生理現象であるが，その起源と機能はよくわかっていない。入眠するたびに機械刺激によって睡眠を継続的に阻害されたラットは，2–4週間で死に至り［1］，睡眠調節機能が遺伝子変異によって損なわれたショウジョウバエは，わずか半日ほどの睡眠阻害で死に至る［2］という報告がある。これらのことから，少なくとも一部の動物種では，睡眠は生存に必須な役割を担うと考えられる。哺乳類において睡眠は記憶の固定化やシナプス可塑性に関与する［3–5］。一方，哺乳類に限らず，無脊椎動物をも含む様々な動物種において，睡眠が観察されることを踏まえると，睡眠の進化的起源は非常に古く，未知の，動物種普遍的な機能が存在する可能性がある。ここでは，睡眠の多様性と普遍性に関する最新の知見を紹介する。

多様な動物における睡眠の定義

哺乳類と鳥類では，レム（rapid eye movement: REM）睡眠とノンレム（non-REM）睡眠の2つの睡眠が見られる。一般的に，レム睡眠は，急速眼球運動や筋緊張の消失を伴い，覚醒時と似た脳活動を伴うことを特徴とする。また，ヒトでは鮮明な夢を生じる。ノンレム睡眠は，睡眠全体の大部分を占め，徐波とよばれる脳波が観察されることが特徴である。これら2つの睡眠は，脳波や筋電図によって判別されるが，睡眠中の脳波の特徴は動物種によって若干異なる。例として，ヒトでは，ノンレム睡眠中には，徐波（δ波：<4 Hz）という低周波数の脳波が観察され，レム睡眠中には，徐波よりも周波数の高い覚醒に近い脳波が観察される［6］。

近年では哺乳類以外のモデル動物であるゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）［7］，ショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）［2, 8］，線虫（*Caenorhabditis elegans*）［9］も睡眠の研究対象としてよく用いられる。これらの動物においては，ヒトと同様の脳波と筋電図に基づいた睡眠判定ができない。一方，単に体動のみから，「睡眠」と「静止状態」を区別することも困難である。そこで，動物種をまたいで睡眠を定義できるような基準として，1）活動性の消失，2）特徴的な姿勢の維持，3）環境刺激に対する覚醒閾値の上昇，4）急速な可逆性，5）特定の環境への志向性，6）恒常性（断眠によってリバウンドが見られる）などが提案された［8, 10］。これらの基準に基づけば，睡眠は，上記のモデル動物に加えて，トカゲ［11, 12］，ミツバチ［13］，ザリガニ［14］，イカ［15, 16］，タコ［17, 18］，サカサクラゲ［19］，ヒドラ［20］といった動物においても観察することができる（図1）。

ヒトやマウスでは，睡眠は記憶の固定化やシナプス可塑性に重要である［3–5］。睡眠がサカサクラゲやヒドラなどの散在神経系を持つ動物においても同様の役割を担うかは今後の課題である。

2種類の睡眠を持つ動物

哺乳類と鳥類の睡眠は，レム睡眠とノンレム睡眠の2つから構成される。さらに，最近多くの研究から，トカゲやゼブラフィッシュといった他の脊椎動物の睡眠も，2つの異なるフェーズから構成されることが明らかになっている。もしこれらの動物に見られる2

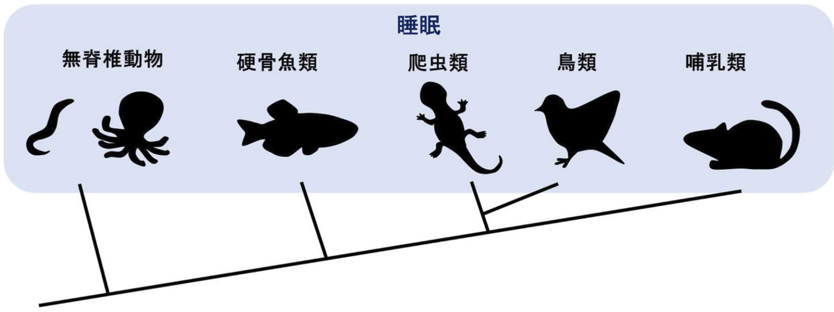


図１　多様な動物で睡眠が観察される

つのフェーズから構成される睡眠様式が，哺乳類のレム睡眠やノンレム睡眠と同一の進化的起源に由来するものであれば，レム睡眠やノンレム睡眠の原型は両生類の誕生する以前から存在していたこととなる。

まず初めに，哺乳類の進化において，有袋類や有胎盤類などの共通祖先から先に分岐し，原始哺乳類の祖先によく似た特徴を残している単孔類（卵を産む哺乳類）について論じる。現存する単孔類の2種，ハリモグラ（*Tachyglossus aculeatus*）[21] とカモノハシ（*Ornithorhynchus anatinus*）[22] のそれぞれについて睡眠の研究の報告がある。眠っているハリモグラでは，常に大脳皮質において低周波数の脳波が検出され，あたかもノンレム睡眠のような状態にあった。一方，脳幹に注目すると，ニューロンの発火頻度のばらつきが非常に大きいなど，レム睡眠と似た特徴を有していた [21]。従って，ハリモグラの睡眠は明確に2つの種類に分類することは難しく，また，レム睡眠とノンレム睡眠の両方の特徴を有する睡眠であるといえる。カモノハシも，睡眠中は，ハリモグラと同様に，常に大脳皮質において徐波がみられ，脳波からは明確にレム睡眠のような状態は検出されない。ところが，脳波以外の指標に注目すると，時折，筋緊張の低下と眼球運動や頭部・嘴のぴくつきを伴うレム睡眠様のフェーズが出現する [20]。この様に，レム睡眠とノンレム睡眠に似た睡眠段階が原始哺乳類において観察されたことから，これが哺乳類のレム睡眠とノンレム睡眠の原型である可能性がある。

様々な鳥類に関しても，レム睡眠とノンレム睡眠を持つことがわかっている [23]。興味深いことに，鳥類の中でも他から早期に分岐し，祖先型の特徴を残しているダチョウの睡眠は，上述のカモノハシの睡眠と似た特徴を有する。すなわち，傾いた頭部と閉眼，急速眼球運動，筋緊張の低下などの特徴からレム睡眠様のフェーズを見出すことが可能であるが，この時も，脳波に注目すると，高周波数の脳波と，ノンレム睡眠中のような徐波とを行き来する不均一な状態を示す [24]。一方のノンレム睡眠様フェーズの時は，覚醒時と同じように起立した頭部と開眼を特徴とし，脳波は徐波を主に示す [24]。カモノハシやダチョウに見られる睡眠の特徴を，哺乳類と鳥類の共通の祖先も有していた可能性がある。

哺乳類と鳥類は，それぞれ独立に爬虫類から分岐したことを踏まえると，両者の祖先において既にレム睡眠とノンレム睡眠の原型が備わっていたのであれば，現存する爬虫類にも2種類の睡眠フェーズがあると予想される。実際，爬虫類であるトカゲの睡眠が，レム睡眠・ノンレム睡眠のような2つの状態から構成されているという報告がある [11, 12]。フトアゴヒゲトカゲ（*Pogona vitticeps*）の背側脳室隆起（dorsal ventricular ridge: DVR）の神経活動を測定したところ，徐波が観察されるノンレム睡眠様の睡眠フェーズと，覚醒時の脳波に似た高周波の β 波（14–30 Hz）の脳波と眼球運動，筋緊張の低下が見られるレム睡眠様の睡眠フェーズとがみられた [11]。また，哺乳類の睡眠と同様に，これら2つの睡眠段階を行き来する様子が観察された [11]。このように爬虫類は2種類の睡眠状態を持つことから，爬虫類の睡眠は，哺乳類や鳥類のレム睡眠・ノンレム睡眠と共通の起源を持つ可能性がある [11]。DVRは遺伝子発現の特徴などから，マウスにおける前障（claustrum）と相同部位であると予想される [25] が，記録された脳活動はマウスにおける海馬（hippocampus）で観察されるものと類似している [11] という興味深い特徴をもつ。

硬骨魚類のゼブラフィッシュも，2つの睡眠状態を持つ可能性がある。具体的には，哺乳類の大脳新皮質と保存された部位とされる dorsal pallium のカルシウムイメージングにより，多くのニューロンが同調してバースト状の活動を繰りかえす睡眠フェーズと，

尾側から吻側へかけて波のように神経活動が伝播し，かつ筋緊張の減少を伴う睡眠フェーズの存在が発見された[26]。このような神経活動に特徴づけられる2段階の睡眠がゼブラフィッシュに見られることは，2つの睡眠段階から構成される睡眠サイクルが爬虫類などの有羊膜類への進化以前に出現したことを示唆しており，さらなる研究が期待される。しかしながら，このゼブラフィッシュでの研究は，ゼブラフィッシュに事前に長時間にわたる断眠を与えた上で，頭部を固定し顕微鏡下で観察しており，自然な睡眠中にも，このような2種類の睡眠フェーズが存在するかは今後の課題である。

睡眠制御に共通した分子機構，神経細胞

レム睡眠とノンレム睡眠のうちどちらがより原始的な睡眠に近いかというのは興味深い点である。これに関して，睡眠制御にかかわる遺伝子の研究から重要な示唆が得られている。最近，マウスを用いた順遺伝学的研究により，*Sik3*遺伝子がノンレム睡眠の調節機構にかかわることが明らかとなった[27]。具体的には，マウスにおいて，*Sik3*の機能獲得変異によりノンレム睡眠量の増加と覚醒時間の減少がみられた[27]。*Sik3*は，ショウジョウバエおよび線虫においてもホモログが存在し，どちらの動物種においても睡眠を促進する[27]。また，睡眠調節に関連し，広く保存されている遺伝子の一つとして，AP2転写因子をコードする遺伝子がある。AP2転写因子に関しても，ヒトから無脊椎動物である線虫やショウジョウバエに至るまでホモログが存在する。AP2転写因子は線虫およびショウジョウバエの睡眠において必須な役割を担う[28, 29]。さらに最近の研究で，マウスにおいてAP2転写因子の一つをコードする*Tfap2b*欠損によって，夜間のノンレム睡眠が減少することが示されている[30, 31]。他方で，神経伝達物質の一つであるセロトニンに着目した研究では，ゼブラフィッシュにおいて，セロトニン受容体アゴニスト投与は睡眠を増加させ，セロトニン合成酵素の阻害剤投与は睡眠を減少させた[32]。マウスにおいても，遺伝学的手法を用いたセロトニン作動性ニューロンの抑制によってノンレム睡眠が減少するのに対し，覚醒時のセロトニン作動性ニューロンの活性化によって入眠が誘導された[32]。このように，多様な動物に存在する睡眠制御遺伝子のホモログが，睡眠に対して同じ役割を担っていることから睡眠を制御する遺伝子・分子機構が保存されていると考えられる。また，これらのエビデンスから，少なくともノンレム睡眠の制御を司る分子機構は，非常に古い進化的起源に由来すると考えられる。

また，睡眠を制御する神経細胞に注目すると，解剖学的に多様な動物の間で高度に保存されている脳幹が，睡眠制御に必須な役割を果たしている。例えば，小脳の菱脳唇（cerebellar rhombic lip: CRL）は小脳の顆粒細胞の主要な供給源であるが，その一部が，発生過程で脳幹の背側領域に移動し，腹背外側核（sublaterodorsal tegmental nucleus: SubLDT）や外側腕傍核（lateral parabrachial nucleus: LPB）などの被蓋領域の脳幹に存在する興奮性ニューロンに分化することが報告されている[33, 34]。このSubLDTとLPBはそれぞれ，レム睡眠の抑制，覚醒の促進に寄与していることが明らかになっている[35]。さらに，CRLは円口類であるヌタウナギ（*Eptatretus burgeri*）やカワヤツメ（*Lamprey japonicum*）にまで相同部位が保存されており，CRLの起源は顎口類と円口類が分岐する以前，5億年以上前までさかのぼることができる可能性がある[36]。哺乳類と鳥類において睡眠調節にかかわるニューロンに発達し，円口類，顎口類において相同部位が保存されているCRLが，爬虫類や硬骨魚類において睡眠制御に関与するかの解明が求められる。

おわりに

睡眠に2つの段階がみられることは，哺乳類・鳥類に限らず，爬虫類や硬骨魚類においても共通する特徴であることを示す研究成果が蓄積されている。ノンレム睡眠を調節する分子機構が，非哺乳類の脊椎動物や無脊椎動物に共有されていることが分子レベルで裏付けられており，さらに脳の解剖学的構造を考えると，睡眠を制御する脳部位の起源は円口類にまでさかのぼる。このように睡眠が多様な動物種において普遍的な生理状態であることを明らかにすることで，睡眠の根源的な役割が明らかとなる可能性がある。

参考文献

1. C. A. Everson, B. M. Bergmann, and A. Rechtschaffen, “Sleep Deprivation in the Rat: III. Total Sleep Deprivation,” Sleep, vol. 12, no. 1, pp. 13–21, Jan. 1989, doi: 10.1093/sleep/12.1.13.
2. P. J. Shaw, G. Tononi, R. J. Greenspan, and D. F. Ro-

binson, "Stress response genes protect against lethal effects of sleep deprivation in Drosophila," Nature, vol. 417, no. 6886, pp. 287–291, May 2002, doi: 10.1038/417287a.
3. D. Miyamoto et al., "Top-down cortical input during NREM sleep consolidates perceptual memory," Science (80-.)., vol. 352, no. 6291, 2016, doi: 10.1126/science.aaf0902.
4. D. Kumar et al., "Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation," Neuron, vol. 107, no. 3, 2020, doi: 10.1016/j.neuron.2020.05.008.
5. G. Yang, C. S. W. Lai, J. Cichon, L. Ma, W. Li, and W. B. Gan, "Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning," Science (80-.)., vol. 344, no. 6188, 2014, doi: 10.1126/science.1249098.
6. 東條尚子・川良徳弘編 , 最新臨床検査学講座 生理機能検査学 第 1 版 . 医歯薬出版株式会社 , 2018.
7. I. V. Zhdanova, "Sleep and its regulation in zebrafish," Rev. Neurosci., vol. 22, no. 1, 2011, doi: 10.1515/RNS.2011.005.
8. J. C. Hendricks et al., "Rest in Drosophila is a sleep-like state," Neuron, vol. 25, no. 1, 2000, doi: 10.1016/S0896-6273(00)80877-6.
9. D. M. Raizen et al., "Lethargus is a Caenorhabditis elegans sleep-like state," Nature, vol. 451, no. 7178, 2008, doi: 10.1038/nature06535.
10. S. S. Campbell and I. Tobler, "Animal sleep: A review of sleep duration across phylogeny," Neurosci. Biobehav. Rev., vol. 8, no. 3, 1984, doi: 10.1016/0149-7634(84)90054-X.
11. M. Shein-Idelson, J. M. Ondracek, H. P. Liaw, S. Reiter, and G. Laurent, "Slow waves, sharp waves, ripples, and REM in sleeping dragons," Science (80-.)., vol. 352, no. 6285, 2016, doi: 10.1126/science.aaf3621.
12. P. A. Libourel et al., "Partial homologies between sleep states in lizards, mammals, and birds suggest a complex evolution of sleep states in amniotes," PLoS Biol., vol. 16, no. 10, 2018, doi: 10.1371/journal.pbio.2005982.
13. S. Sauer, E. Herrmann, and W. Kaiser, "Sleep deprivation in honey bees1," J. Sleep Res., vol. 13, no. 2, pp. 145–152, Jun. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00393.x.
14. F. Ramón, J. Hernández-Falcón, B. Nguyen, and T. H. Bullock, "Slow wave sleep in crayfish," Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 101, no. 32, pp. 11857–11861, Aug. 2004, doi: 10.1073/pnas.0402015101.
15. M. G. Frank, R. H. Waldrop, M. Dumoulin, S. Aton, and J. G. Boal, "A preliminary analysis of sleep-like states in the cuttlefish Sepia officinalis," PLoS One, vol. 7, no. 6, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0038125.
16. T. L. Iglesias, J. G. Boal, M. G. Frank, J. Zeil, and R. T. Hanlon, "Cyclic nature of the REM sleep-like state in the cuttlefish Sepia officinalis," J. Exp. Biol., vol. 222, no. 1, 2019, doi: 10.1242/jeb.174862.
17. D. V Meisel, R. A. Byrne, J. A. Mather, and M. J. Kuba, "BEHAVIORAL SLEEP IN OCTOPUS VULGARIS," 2011.
18. S. L. de S. Medeiros et al., "Cyclic alternation of quiet and active sleep states in the octopus," iScience, vol. 24, no. 4, 2021, doi: 10.1016/j.isci.2021.102223.
19. R. D. Nath et al., "The Jellyfish Cassiopea Exhibits a Sleep-like State," Curr. Biol., vol. 27, no. 19, 2017, doi: 10.1016/j.cub.2017.08.014.
20. H. J. Kanaya et al., "A sleep-like state in Hydra unravels conserved sleep mechanisms during the evolutionary development of the central nervous system," Sci. Adv., vol. 6, no. 41, 2020, doi: 10.1126/sciadv.abb9415.
21. J. M. Siegel, P. R. Manger, R. Nienhuis, H. M. Fahringer, and J. D. Pettigrew, "The echidna Tachyglossus aculeatus combines REM and non-REM aspects in a single sleep state: Implications for the evolution of sleep," J. Neurosci., vol. 16, no. 10, 1996, doi: 10.1523/jneurosci.16-10-03500.1996.
22. J. M. Siegel, P. R. Manger, R. Nienhuis, H. M. Fahringer, T. Shalita, and J. D. Pettigrew, "Sleep in the platypus," Neuroscience, vol. 91, no. 1, 1999, doi: 10.1016/S0306-4522(98)00588-0.
23. T. C. Roth, J. A. Lesku, C. J. Amlaner, and S. L. Lima, "A phylogenetic analysis of the correlates of sleep in birds," J. Sleep Res., vol. 15, no. 4, 2006, doi: 10.1111/j.1365-2869.2006.00559.x.
24. J. A. Lesku et al., "Ostriches sleep like platypuses," PLoS One, vol. 6, no. 8, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0023203.
25. H. Norimoto et al., "A claustrum in reptiles and its role in slow-wave sleep," Nature, vol. 578, no. 7795, pp. 413–418, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-1993-6.
26. L. C. Leung et al., "Neural signatures of sleep in zebrafish," Nature, vol. 571, no. 7764, 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1336-7.
27. H. Funato et al., "Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice," Nature, vol. 539, no. 7629, 2016, doi: 10.1038/nature20142.
28. M. M. Kucherenko, V. Ilangovan, B. Herzig, H. R. Shcherbata, and H. Bringmann, "TfAP-2 is required for night sleep in Drosophila," BMC Neurosci., vol. 17, no. 1, 2016, doi: 10.1186/s12868-016-0306-3.

29. M. Turek, I. Lewandrowski, and H. Bringmann, “An AP2 Transcription Factor Is Required for a Sleep-Active Neuron to Induce Sleep-like Quiescence in C. elegans,” Curr. Biol., vol. 23, no. 22, pp. 2215–2223, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.cub.2013.09.028.
30. Y. Hu et al., “Functional divergence of mammalian TFAP2a and TFAP2b transcription factors for bidirectional sleep control,” Genetics, vol. 216, no. 3, pp. 735–752, 2020, doi: 10.1534/genetics.120.303533.
31. A. Nakai et al., “Sleep architecture in mice is shaped by the transcription factor AP-2β,” Genetics, vol. 216, no. 3, 2020, doi: 10.1534/genetics.120.303435.
32. G. Oikonomou et al., “The Serotonergic Raphe Promote Sleep in Zebrafish and Mice,” Neuron, vol. 103, no. 4, 2019, doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.038.
33. V. Y. Wang, M. F. Rose, and H. Y. Zoghbi, “Math1 Expression Redefines the Rhombic Lip Derivatives and Reveals Novel Lineages within the Brainstem and Cerebellum,” Neuron, vol. 48, no. 1, pp. 31–43, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.neuron.2005.08.024.
34. R. Machold and G. Fishell, “Math1 Is Expressed in Temporally Discrete Pools of Cerebellar Rhombic-Lip Neural Progenitors,” Neuron, vol. 48, no. 1, pp. 17–24, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.neuron.2005.08.028.
35. Y. Hayashi et al., “Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice,” Science (80-.)., vol. 350, no. 6263, pp. 957–961, Nov. 2015, doi: 10.1126/science.aad1023.
36. F. Sugahara et al., “Evidence from cyclostomes for complex regionalization of the ancestral vertebrate brain,” Nature, vol. 531, no. 7592, pp. 97–100, Mar. 2016, doi: 10.1038/nature16518.

総　説

冬眠のなぞ

山口良文
北海道大学　低温科学研究所　冬眠代謝生理発達分野

私は哺乳類の冬眠の仕組みを，シリアン（ゴールデン）ハムスター（Mesocricetus auratus）をモデル動物として用いて調べています。日本でも世界でも，冬眠する哺乳類を用いて，冬眠を専門に研究している研究者はあまり多くありません。有り難いことに，2021年5月に日本実験動物学会総会シンポジウム「睡眠，生物リズム，冬眠研究の最前線」で貴重な講演の機会を頂き，本稿の寄稿に至っています。実は2022年1月号のLABIO21に，連載特集「実験動物としてのゴールデンハムスターの有用性」という記事［1］を寄稿させて頂いています。ですので，冬眠の基礎知識や冬眠研究の詳細は，是非そちらの記事を読んでいただければと思います。本稿では，前回の記事から日も浅く内容が重複しても良くないと思い，シンポジウムの内容にも関連した，少々くだけた感じのエッセイを寄稿させていただくことにしました。題して，「冬眠のなぞ」です。私が冬眠研究をやってます，と自己紹介するとよく聞かれる，あるあるクエスチョンとでも言える問いについて，現状について書きました。気軽にお読みいただければと思います。

二つの眠り，冬眠と睡眠

この二つの関連性は正直まだ決着がついていません。小型冬眠哺乳類は，巣穴の中で低体温の「深冬眠」という状態から目覚めると，そこから今度は睡眠をとる，というケースも観察されることなどから，「深冬眠中は睡眠不足になってて，それを解消するために深冬眠から目覚めるのだ！」という説［2, 3］があります。一方でこの説に否定的な論文[4]もあります。冬眠導入時にノンレム睡眠に似た脳波が観察されることから，冬眠は睡眠の延長から進化したのではとの説［5］もあれば，やはり別物だと考える説［6, 7］もあります。それぞれを制御する神経・分子・遺伝子が今後明らかになっていくことで，この問題には決着がつくことを期待します。

なお余談ですが，冬眠と睡眠，英語ではHibernationとSleep，単語としては全く別物ですが，日本語では，どちらも「眠」が入っています。あくまで想像ですが，日本人の多くになじみのあった冬眠は，明治の屏風絵にも描かれている［8］ように，熊の冬眠（冬ごもり）だったのかもしれません。熊の冬眠は体温が33ºC付近までしか低下せず［9］，刺激されると比較的すぐに動くことができるものです。一方，リス，ハムスター，ヤマネなど，深冬眠中は完全に不動ですぐには動けずあたかも死んでいるかのように見える小型冬眠哺乳類は，欧米では人の暮らしのそばに数多く存在しました。こうした背景も，冬眠を指し示す言葉の誕生に何か影響したのでは，と想像の翼を広げてみたりしています。

冬眠の進化

冬眠は，霊長類を含む哺乳類の全上目で幅広く観察されます。これが，進化の過程で生態学的要請から独立に獲得された形質なのか，それとも実は哺乳類の祖先は冬眠する能力があって，そうした共有祖先形質が特定の種で再発現した形質なのか，いずれも想像の域を出ません。様々な冬眠する種で，冬眠の仕組みを明らかにすることで，これらの問いに答えることができると期待されます。

余談です。霊長類の冬眠が初めて記載されてから［10］，実はまだ20年経っていません。近年，体温データなどの取得機器も進化を遂げてきていますので，これまで知られていない動物の行動や生理はやり方と目の付け所次第で，まだまだ明らかになってくるでしょう。

冬眠と記憶

冬眠しても記憶は残るのでしょうか？野生動物が冬眠して記憶を失ってしまったら，生存に著しく

問題が生じそうですから，普通に考えたらそりゃ当然残るでしょう，と答えたくなります。実際に迷路学習や恐怖学習させた動物を冬眠させて起こしたあとに，学習記憶が残ってた，というかむしろ恐怖記憶は増強された，という報告［11］があります。ただこの質問が出る背景には，冬眠中の動物の脳の電子顕微鏡観察で，シナプスが外れている，といった観察［12, 13］があるからです。実はこのシナプスの分離は，マウスなどの非冬眠哺乳類を15ºC以下の極端な低体温に誘導した場合でも観察されます。不思議なのは，体温を戻せばまたつながることです。驚きなのは，ある種の神経変性疾患モデル等では，このシナプスの再結合が阻害されがちという障害が出るのですが，さらにそこに冬眠哺乳類が冬眠の際に発現誘導するRNA結合タンパク質を過剰発現させてやるとレスキューされることが報告［14］されていることです。仕組みはよくわかりませんが，なんだか冬眠すごいぞです。ただこの低体温時にシナプスが外れるという現象，実はそこまで外れないという報告［15］もあって，まだ謎が多い状態です。

冬眠制御と概年リズム

冬眠研究を語るうえで外せないのが，シマリスの冬眠制御に関わるホルモン性の調節分子，Hibernation Protein（HP）です。HPは近藤宣昭博士らによって発見された分子群で，肝臓で合成され血中に分泌されるタンパク質です。HPの発現や血中量は，夏に高く冬に低い，という概年リズムを示します［16］。なおシマリスは一年を計測する内因性の時計，すなわち概年時計，を体内に有し，HPはその制御下にあると考えられます。HPは冬により多く脳脊髄液中に移行しますが，その結合抗体を脳室に注入すると深冬眠の発現が阻害されたことから，冬眠制御因子であることが示唆されました。私は博士の学位をちょうど取得した頃に，このHPの論文［1］を読み大変衝撃を受け，将来冬眠研究をやるぞ！と心に誓ったのです。まさに私の運命を変えた論文でした。

しかし，私が現在研究しているハムスターは冬眠するにも関わらず，なんとHP遺伝子は存在していません。少なくともハムスターの冬眠にはHPは必要ないようです。ヒトやマウス・ラットでもHP遺伝子は偽遺伝子化しています。ところが，冬眠しない多くの哺乳類，イルカ，ブタ，ウシ，，，などでHPが見つかったのです［17］。しかもウシでの解析で，HPの血中濃度が概年性に変動するそうです。こうした事実から，HPは，冬眠制御の上流にも位置する，概年リズムと密接に関わる遺伝子なのかもしれません。HPの機能自体はまだ謎に包まれています。一方，HPがなくても冬眠できるハムスターには，シマリスのHP的な分子はないのでしょうか。ハムスターは概年リズムは無いとされていますが，はたして？私たちは今この点に興味を持って研究を進めています。

余談です。ウシにHPがあるんだったらもしかして，細胞培養で汎用される，ウシ血清中にもあるのでしょうか？まさにその通り，ウシ血清中にもHPが含まれるとの論文［18］が報告されています。HPは遺伝子構造としては，C1q/TNFファミリーに属し，ヒトやマウスで代謝調節に関わるadiponectinやシナプスオーガナイザーのCbln1［19］など，その機能が大変興味深い遺伝子がこのファミリーに含まれます。

冬眠と寿命・老化

冬眠すると寿命はのびるのでしょうか。答えは，少なくとも自然界の動物にとっては，イエスです。冬眠は餌の枯渇する厳しい季節を低代謝で乗り切るだけでなく，その期間に活動することで生じる捕食等のリスクも減らすと考えられています［20］。では，冬眠のあいだ老化は止まるのでしょうか。もしそうなら，何光年も離れた星間宇宙飛行に人類が挑むには，人工冬眠が夢の技術となるわけです。私は小学校時代に手塚治虫の「火の鳥・宇宙編」を読んで，人工冬眠にはどちらかというと恐怖心を抱いてしまうトラウマを植え付けられたタイプの人間ですが，そんなことはどうでもいいです。冬眠と寿命や老化の問題に実験的に挑んだ仕事は極めて稀です。この問題に真っ向から挑むには，低温室で10年近く，冬眠哺乳類が老化し天寿を全うするまで飼育する必要がありますが，そのためのスペースと人的労力と資金を有する研究者はほとんどいないでしょう。先にのべた近藤博士のHPの仕事は，シマリスを低温室で10年以上飼育してその概年リズムを記録して寿命が尽きるまで飼育しており，非常に衝撃的だったわけですが，少なくとも論文としては寿命との関連は報告されていません。それ以外の過去の報告では，数百匹のトルコハムスター（*Mesocricetus brandti*）を低温室で飼育したという，いまから40年以上前の論文［21］があります。この論文では，低温室で長い時間冬眠した個体は，低温室であまり冬眠しなかった個体に比べて，長

寿命であったことが示されています。興味深いのは，延長した生存期間は，低体温で冬眠していた時間に，だいたい相当した，ということです。この結果から，冬眠している間は，老化時計の進行を止めれる，ということが示唆されます。ここから次どのように冬眠と寿命・老化の問題に切り込むのか，が次世代の冬眠研究の課題とも言えるでしょう。ただその前にまず，上記報告の寿命延長効果が他の種でも本当にあるのか，追検証から必要ともいえ，そこが最大のハードルとも言えます。

冬眠の失敗

冬眠して寿命が延びるなら，皆冬眠したら良いのでは？と思う方はいるでしょうか。必ずしもそうではないですよね。ただ冬眠してるだけじゃおもろない，というだけでなく，何事も失敗はつきもの，冬眠も失敗する場合があります。冬眠の失敗，それはすなわち死を意味します。実際，実験室では，冬眠したハムスターのかなりの割合が死亡してしまったと言う報告［22］もあります。私たちのハムスター飼育系は飼育条件等を工夫しておりそこまで失敗率は高くありませんが，それでも冬眠中に死亡する個体はそれなりにいます。ただ冬眠自体が死んでいるように見えるので，本当に死んだかどうかは，心拍や基礎体温で確認する必要があります。冬眠中は，深部体温が外気温より0.5ºCほど高く保たれている（おそらく最低限の代謝活動により生じる熱のため？）のですが，死ぬと外気温と完全に一緒になります。死ぬタイミングは様々で，深冬眠に入ろうとしたタイミングでそのまま死んでしまうもの，数日間の深冬眠中の低体温の最中に死ぬもの，中途覚醒しようとして死ぬもの，などです。ハムスターをペットで飼われたことのある方は，冬眠させてはいけない，と獣医師や販売員の方に言われていると思います。死ぬ理由は結局のところわからないのであくまで想像ですが，自宅等で飼育する場合は，餌の種類が冬眠に適さなかったり，明暗や寒暖の条件が不適切だったり，さらには飼い主の行動による刺激のリズムが不規則となったりと，冬眠を阻害する様々なストレスが生じます。それが冬眠失敗の確率をあげてしまうのかもしれません。もちろん，遺伝的な影響も否定はできません。冬眠のしやすさに関わる遺伝子があったら，面白いですよね。私たちはこの点にも興味を持って研究しています。

おわりに

以上つらつらと書きましたが，今回紹介したトピックは冬眠の不思議のほんの一端です。季節性の体のリモデリング，冬眠中のリズム，低温耐性，廃用性筋萎縮耐性，体重や食欲のセットポイント変化，変温動物と恒温動物の冬眠の違いなど，まだまだ興味深い話題がたくさんあります。当研究室では随時大学院生も募集していますので，冬眠の謎解明にご興味のある方はぜひご連絡ください。と最後まで好き勝手な調子でしたがこのあたりで筆を置かせていただきます。皆さんが少しでも冬眠の不思議に共感しその解明に興味を持っていただけたら幸いです。

参考文献

1　中川，哲．& 山口，良文．冬眠モデル哺乳類としてのゴールデンハムスター（連載特集 実験動物としてのゴールデンハムスターの有用性(2)）．Labio 21= ラビオ，5–8（2022）.

2　Daan, S., Barnes, B. M. & Strijkstra, A. M. Warming up for sleep? Ground squirrels sleep during arousals from hibernation. Neurosci Lett 128, 265–268, doi:10.1016/0304-3940(91)90276-y (1991).

3　Trachsel, L., Edgar, D. M. & Heller, H. C. Are ground squirrels sleep deprived during hibernation? Am J Physiol 260, R1123–1129, doi:10.1152/ajpregu.1991.260.6.R1123 (1991).

4　Larkin, J. E. & Heller, H. C. Sleep after arousal from hibernation is not homeostatically regulated. Am J Physiol 276, R522–529, doi:10.1152/ajpregu.1999.276.2.R522 (1999).

5　Walker, J. M. & Berger, R. J. Sleep as an adaptation for energy conservation functionally related to hibernation and shallow torpor. Prog Brain Res 53, 255–278, doi:10.1016/S0079-6123(08)60068-0 (1980).

6　Rial, R. V. et al. Evolution of wakefulness, sleep and hibernation: from reptiles to mammals. Neurosci Biobehav Rev 34, 1144–1160, doi:10.1016/j.neubiorev.2010.01.008 (2010).

7　Kilduff, T. S., Krilowicz, B., Milsom, W. K., Trachsel, L. & Wang, L. C. Sleep and mammalian hibernation: homologous adaptations and homologous processes? Sleep 16, 372–386, doi:10.1093/sleep/16.4.372 (1993).

8　東京国立博物館「上野の山でクマめぐり」．冬眠から目覚めた熊の親子（雪中熊紅葉鹿図屏風のうち左隻）山本桃谷（1833 ～ 90）筆　明治時代・19 世紀．（2014）.

9　Frobert, O., Frobert, A. M., Kindberg, J., Arnemo, J.

M. & Overgaard, M. T. The brown bear as a translational model for sedentary lifestyle-related diseases. J Intern Med 287, 263–270, doi:10.1111/joim.12983 (2020).

10 Dausmann, K. H., Glos, J., Ganzhorn, J. U. & Heldmaier, G. Physiology: hibernation in a tropical primate. Nature 429, 825–826, doi:10.1038/429825a (2004).

11 Weltzin, M. M., Zhao, H. W., Drew, K. L. & Bucci, D. J. Arousal from hibernation alters contextual learning and memory. Behav Brain Res 167, 128–133, doi:10.1016/j.bbr.2005.08.021 (2006).

12 von der Ohe, C. G., Garner, C. C., Darian-Smith, C. & Heller, H. C. Synaptic protein dynamics in hibernation. J Neurosci 27, 84–92, doi:10.1523/JNEUROSCI.4385-06.2007 (2007).

13 Popov, V. I. & Bocharova, L. S. Hibernation-induced structural changes in synaptic contacts between mossy fibres and hippocampal pyramidal neurons. Neuroscience 48, 53–62, doi:10.1016/0306-4522(92)90337-2 (1992).

14 Peretti, D. et al. RBM3 mediates structural plasticity and protective effects of cooling in neurodegeneration. Nature 518, 236–239, doi:10.1038/nature14142 (2015).

15 de Veij Mestdagh, C. F. et al. Torpor enhances synaptic strength and restores memory performance in a mouse model of Alzheimer’s disease. Sci Rep 11, 15486, doi:10.1038/s41598-021-94992-x (2021).

16 Kondo, N. et al. Circannual control of hibernation by HP complex in the brain. Cell 125, 161–172, doi:10.1016/j.cell.2006.03.017 (2006).

17 Seldin, M. M. et al. Seasonal oscillation of liver-derived hibernation protein complex in the central nervous system of non-hibernating mammals. J Exp Biol 217, 2667–2679, doi:10.1242/jeb.095976 (2014).

18 Fujita, S. et al. Identification of bovine hibernation-specific protein complex and evidence of its regulation in fasting and aging. J Biochem 153, 453–461, doi:10.1093/jb/mvt008 (2013).

19 Matsuda, K. et al. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor delta2, a bidirectional synapse organizer. Science 328, 363–368, doi:10.1126/science.1185152 (2010).

20 Constant, T. et al. Integrating Mortality Risk and the Adaptiveness of Hibernation. Front Physiol 11, 706, doi:10.3389/fphys.2020.00706 (2020).

21 Lyman, C. P., O’Brien, R. C., Greene, G. C. & Papafrangos, E. D. Hibernation and longevity in the Turkish hamster Mesocricetus brandti. Science 212, 668–670, doi:10.1126/science.7221552 (1981).

22 Trefna, M. et al. The influence of sex and diet on the characteristics of hibernation in Syrian hamsters. J Comp Physiol B 187, 725–734, doi:10.1007/s00360-017-1072-y (2017).

第69回日本実験動物学会総会（仙台大会）を振り返って

第 69 回日本実験動物学会総会
大会長　三好一郎
（東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設）

第 69 回日本実験動物学会総会（大会）を 2022 年 5 月 18 日（水）～ 20 日（金）の 3 日間，3 年ぶりに現地対面の古典的な形態により仙台国際センターで開催致しました。仙台での開催は第 40 回（信永利馬大会長），第 55 回（笠井憲雪大会長）に続き 3 回目となります。新型コロナウイルス禍により，本学会総会は，第 67 回大阪大会（塩谷恭子大会長）は誌上開催，第 68 回東京大会（今井良悦大会長）は Web 開催と状況に対応して新たな取組により実現致しました。如何なる状況下でも継続して大会を開催することは，重要な課題の一つであると認識しており，両大会長並びに関係者のみなさまのご尽力に心から敬意を表します。思い起こせば一年前，第 68 回大会の総会等を開催するために仙台駅に向かう際，木漏れ日の揺れる青葉通りの爽やかな空気感に触発され，来年こそは新緑のケヤキ並木が美しい杜の都，仙台にみなさまをお迎えしたいと現地開催を固く決意しました。本学会は，学術分野や領域，業種を越えた研究者や技術者が集い，多様性と包含性を維持しつつ時代の要請と調和を図りながら発展してまいりました。この度の大会では，実験動物に関する基礎・応用研究の発表，知識の交換，情報の共有を対面開催により活性化し，混沌から創生をめざしていることから，直接，議論・対話できる楽しい総会にしたいと考え，万全の感染予防対策を講じることにより現地で開催できると信じて準備を進めてまいりました。しかし，現実には感染状況の報道を見ては，オンライン開催が必要か迷いました。追い打ちを掛けるように 3 月 16 日に発生した福島県沖地震の被害は，仙台国際センターの建物や交通機関にも及びました。その後，まん延防止等重点措置等は全面解除され，東北新幹線も 4 月中旬には全線で運転が再開される見込みであることから，現地開催のみと決め当日を迎えました。東北新幹線は 5 月 13 日から通常ダイヤでの運転を再開し，大会期間中は快晴の好天が続いたことから，当初の目標の一つは叶いました。まずは，今大会の開催にあ たり，ご参加下さいましたみなさま，ご支援並びにご協力を賜りました関係者のみなさまに心より感謝とお礼を申し上げます。一方，私どもの不手際でプログラム集や参加証の配送が遅れ大変ご迷惑をおかけいたしましたことを，心よりお詫び申し上げます。

前述の本学会の目的に加え，喫緊の課題の一つとして人材の育成があることから，本大会のテーマを「動物実験を育み，生命に尽くす」とし，これまでの研究や学会活動等でご縁のある先生を中心に，次世代へのメッセージを込めて特別講演をお願い致しました。「霊長類のマラリア研究の有用性」について国立国際医療研究センター研究所の狩野繁之部長，「老化は制御できるか？」について東京大学医科学研究所の中西真教授，そして山本雅之東北大学大学院医学系研究科教授・東北メディカル・

メガバンク機構長には「マウス研究から世界へ・宇宙へ」についてご講演頂きました。メイン会場の大ホールにて多くの会員のみなさまにご聴講頂き，また，フロアーから予想外の活発な反応も頂戴致しました。本大会の新たな企画として，初日の午前中，若手実験動物学研究者の育成を目的に，学会賞の一つとして将来検討委員会により練り上げて頂き開設した優秀発表賞の口頭発表がありました。1 次選考により選ばれた 12 名の演者により講演が行われ，活発な質疑応答もあり，評価の拮抗する非常に活気に満ちたセッションとなりました。

学術集会委員会の「日本におけるワクチン開発」，国際交流委員会の「国際賞」，動物福祉・倫理委員会の「実験動物の再利用」，実験動物感染症対策委員会の「センダイウイルスのいま」等の，学会の各委員会の企画による多くの参加者にとって有意義な内容のシンポジウムが揃いました。また，これまで私たちの活動を支えて下さった仲間・共同研究者がプログラム委員・実行委員として企画した，日本実験動物医学会主催「間葉系幹細胞を用いた再生医療の現状と展望」，日本実験動物医学専門医協会主催「産業動物・展示動物のアニマルウェルフェア」，日本実験動物技術者協会・東北動物実験研究会との共催「動物実験を育むために考えること」，AAALAC International 主催「Enhancing animal welfare in Japan – AAALAC International Experience」，仙台大会主催『ゴールデンハムスター：実験動物モデルとしてその「温故知新」』，並びに「遺伝子改変動物を用いた歯の形成・再生機構の解明の試み」のシンポジウム・セミナー等は，各々の思いやメッセージが込められた多彩な内容となっており，手前味噌で恐縮ですが，予想よりも多くのみなさまにご参加・議論頂き，充実した時間をお過ごし頂けたのではないかと喜んでおります。その他，実験動物の飼養保管や動物実験の現場に求められる「動物実験施設の管理における最新の話題　―飼育環境と実験環境―」，「あつまれ実験動物技術教育アーカイブ」，「知りたい！実験動物」等の恒例となりましたLAS セミナー，各主催者がその特色を生かし会員のみなさまの期待・要望に応えた高水準のランチョンセミナーやホスピタリティールーム等も盛況でした。

この度の新型コロナウイルス禍により，今後も予想される人類・動物の健康と幸福への脅威に対して，実験動物を用いた生命科学・医学研究が如何に重要であるかという事実が改めて認識されました。同時に，実験動物の生産・供給，各々の機関の事業継続計画に応じた動物実験施設の管理運営など，研究の基盤となる適切な実験動物の飼養保管と適正な動物実験の実施に関して，さらには学会のあり方や運営についても俯瞰的視点から克服すべき課題が浮き彫りとなりました。本大会では，会場ではマスク着用，会場内の立ち見禁止，講演会場内の着席人数削減（収容定員の 50％程度），講演会場・展示会場の換気徹底，マイク等の備品の消毒，座長席・

山本雅之教授

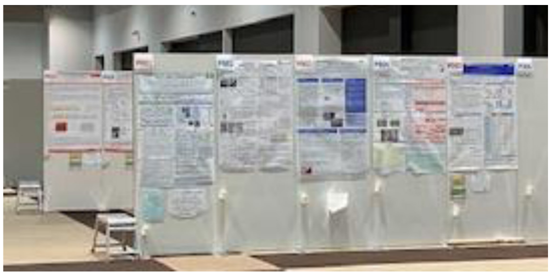
演台の飛沫防止アクリルパネル設置，館内に手指消毒剤の設置，施設入口などにサーマルカメラ設置による来場者体温確認，情報交換会の人数制限，着席者の把握等の万全の感染予防対策を講じることで，対面での開催を決断・遂行致しました。また，時節柄，場所の確保が困難でしたが，会場をウェスティンホテル仙台 2 階「グランドボールルーム」に移し，2 日目の夕刻，情報交換会を開催致しました。前述のように，人数制限を設け，飛沫防止アクリルパネルを設置した円卓での着席スタイルにて，時間も短縮しました。優秀発表賞の表彰式，名誉会員･功労賞受賞者からのメッセージに続き，次回第 70 回日本実験動物学会総会（つくば国際会議場）の杉山文博大会長からご挨拶を頂きました。制約が多く，仙台や東北地方ならではの料理とお飲みものを存分にご堪能頂くには及ばず，非常に慌ただしい会となり，誠に申し訳ございませんでした。ただ，みなさまの笑顔を拝見できたことを大変嬉しく思いました。

新型コロナウイルス禍の過酷な状況下にもかかわらず，事前登録者は 500 名を超え，一般ポスター演題は 193 演題と例年に劣らない申し込みがあり，会員のみなさまから発せられる，大会に参加し議論・対話したい，何よりも仲間に直接会いたいという意思表示を実感し，感激するとともに感謝しております。

また，展示棟を会場として，日本実験動物器材協議会のご協力により器材展示を実施致しました。ポスター発表・器材展示会場は，前仙台大会開催後に新設された，仙台市営地下鉄東西線「国際センター駅」に直結した展示棟で，受付，PC 受付，クローク，商談スペースや休憩コーナー等の総て含んだ巨大な会場で，感染拡大防止のための通路等のスペースも十分確保出来ました。高い天井と広々としたスペースを有効に活用頂いたものと安堵しております。本大会開催に際しては，多くの関連企業のみなさまに協賛・寄付等で多大なるご支援を賜り，その活動の中心的な役割を担って頂いた財務委員会委員のみなさまのその念いは現地開催を推進する強力な駆動力となりましたことを心より感謝致します。

最後になりましたが，最終日午後の企画で本大会を締めて下さいました東北動物実験研究会，及びその関係者のみなさまにお礼申し上げます。

杜の都仙台から学術研究都市つくばに場所をかえて，来年，日本実験動物学会総会は 70 回の節目を迎えます。再び，みなさまにお会いできることを楽しみにしています。



研究室・施設便り

国立循環器病研究センター　動物実験施設

塩谷恭子（動物実験管理室）
藤原祥高（動物実験管理室／発生工学研究室・室長）

はじめに

国立循環器病研究センターは，国の医療政策の一環として国民の健康を守るため，1977年に大阪府吹田市に設立された循環器病を対象とする国立高度専門医療研究センター（ナショナルセンター）です。業務内容は循環器病に関する診断・治療，調査・研究および専門医療従事者の研修・育成を担っています。設立後42年が経過し施設の老朽化が進み，同じ吹田市の岸部周辺に誕生した北大阪健康医療都市（通称：健都）に2019年7月に移転開業しました。

1. シンボルマーク

人と人，医師と患者様のようにたくさんの出会いや支え合いが生み出す無限の相互作用の循環を向かい合う【&】の形で表現しました（図1）。青と赤のカラーは，静脈と動脈を示すと同時に脳と循環器，知性と情熱，医療と研究といった異なる要素の相互触発と協力を象徴しています。

図1　シンボルマーク

2. 組織

国立循環器病研究センターは「病院」「研究所」「オープンイノベーションセンター（OIC）」の3部門からなり，これら3部門が一体となり運営しています。病院は，「心臓血管部門」と「脳血管部門」が併設され，連携して最先端の医療を提供しています。2019年4月に設立された「OIC」は，臨床研究と疫学調査の推進，知的資産の活用など複合領域の研究を推進しています。研究所では病院・OICの協力のもと，循環器疾患に関する最先端の研究を行っています。

3. 国立循環器病研究センター研究所の概要

研究所は18部により構成された4つの部門からなります。基礎医科学部門・病態医科学部門・先進医工学部門・研究推進支援部門は研究棟の4階から6階に配置されています。2階・3階にはOICや疫学研究・情報基盤が配置されています。

各部の研究内容は，高度医療実現・ヒトのための研究であり，「遺伝子，分子，細胞，臓器，生体」のいずれもが診断・治療の対象となることから，研究対象も遺伝子・分子から臓器に至るまで多岐に渡ります。

JR岸辺駅から直結して病院棟があり，駅から一番遠い棟が研究所です。研究棟は地上6階，地下1階で，地下2階は免震階という構造です。各階ともに約5,000平方メートルの床面積で，動物実験施設は1階と地下1階にあります。

4. 動物実験施設

地下1階は4つに区分され，小動物区域・特殊実験区域・水生動物飼育区域・管理区域です。小動物区域は地下1階の半分を占めており，遺伝子組換え動物の作出・繁殖・飼育を行う飼育エリアとその動物を利用する実験エリアがあります。飼育エリアは18飼育室と胚操作室をはじめとする発生工学研究室があります。実験エリアにはCLAMS小動物総合モニタリングシステム測定室・低酸素負荷実験室等があります（図2）。特殊実験区域はRIを使用した実験，MRIやCTによる画像診断研究を小動物から大動物まで実施しています。水生動物飼育区域はゼブラフィッシュを飼育しています。管理区域は動物実験管理室をはじめ，リネン室や洗濯室・病理標本作製室・共通薬品使用室などがあります。

1階は小動物区域・中大動物区域の2つに区分されます。小動物区域は飼育エリアと実験エリアがあり，相互に行き来が可能です。20室の飼育室からなる飼育エリアには，ウイルスベクターの使用を対象としたP2の実験室・飼育室が併設されています。実験エリアでは病院勤務の医師による血管吻合のトレーニングが病院と同一の機器を使用して実施可能です。病院の医師のトレーニングもセンターの動物実験であり，通常の動物実験と同一の手続きが必要です。実験室は基本的に共通機器で構成されており，全ての研究者が使用可能です。42年お世話になった旧施設では飼育施設だけで実験室は居室と近いエリアにありましたが，新施設では生存した動物の利用は地下1階と1階に限られており，実験エリアで所属部署の垣根を超えた研究者間の交流が行われています。

中大動物区域はマーモセットからウシまでの動物が飼育・研究されています。もともと，大動物を対象とした医療機器の開発と前臨床試験，さらには製品化がセンターの特徴の一つでしたが，移転後は12飼育室で100頭を超える動物が国際基準のケージで飼育可能となっています。また，ヒトのための人工臓器や診断機器・治療機器の開発が行われています。

図2　小動物総合モニタリングシステム(CLAMS)

5. 研究推進支援部の支援業務について

動物実験管理室が所属する研究推進支援部では，動物施設の運営・点検・修理・実験動物の飼養作業・研究者からの相談への対応等，センターで実施される動物実験の信頼性と透明性の向上のために何より実験動物たちが健やかに生活できる環境を整備し続けています。実験動物たちや研究者がライトを浴びる舞台の奈落から全力でサポートしています。移転に合わせて阪大・微生物病研究所から藤原祥高先生が着任され，当施設指定ブリーダー以外の施設へ導入される動物は全て胚移植を介して導入されています。また，発生工学がご専門のため遺伝子組換え動物の作出も精力的に行われていて，これからのセンターを牽引する大きな力となっています。その詳細については，ご本人から紹介して頂きます。

6. コロナ禍に誕生したネットオーダー式ゲノム編集動物デリバリーシステム（藤原祥高）

前述の通り，当センターは2019年7月に大阪府吹田市岸部（新大阪から電車で約10分の立地）へ移転し，新設された動物実験施設への遺伝子組換え動物の導入は凍結胚・精子で行いました。私は2019年2月に大阪大学微生物病研究所（伊川研究室）より着任し，最初のミッションが遺伝子組換え動物を早急に復元して円滑に研究再開できるようにすることでした。同年5月頃から新センターでの胚操作関係の実験機器や研究室をセットアップし，7月上旬には胚移植を開始しました。およそ3ヶ月間に渡って胚移植を実施し，100系統以上の遺伝子組換えマウス・ラッ

トの復元を完了しました。研究者へお返しする前に，微生物モニタリング検査をチャールス・リバー（現在：ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン）へ依頼して，胚移植からお渡しまでの約2ヶ月のサイクルを12月頃まで繰り返しました。

胚移植の目処が立った9月頃には，次のミッションであるゲノム編集動物作製支援のアナウンスを行い，10月初旬にはCRISPR-Cas9を用いたKOマウス作出に取り掛かりました。その間に依頼者と当方にとって，どのような形が一番効率的なのかを考えた結果，皆様にも馴染みのあるア○ゾンのようにポチッとネット注文するだけで商品が届くスタイルが最良と考えました。その理由として，近年の研究では解析方法が細分化され論文化には様々な解析結果を求められるようになったこと，そしてひと昔前のように全ての実験を1人でイチから立ち上げて実行する美学も薄れつつあることが考えられます。つまり，現在は研究の世界でも「餅屋は餅屋」スタイルが求められていることから，デザインからタイピングまでの全工程を当方が行って依頼者の希望通りのゲノム編集動物をデリバリーすることにしました。

このスタイルで少しずつ進み始めた2020年1月中旬に，新型コロナウイルス感染症が国内で初確認されました。4月には緊急事態宣言が発出され，当センターも5月まで動物実験の一時停止措置が取られて，最小限の系統維持のための入室しか許可されませんでした。さらに残念なことに，私たちが準備を進めていた第67回日本実験動物学会総会（大阪大会）も中止を余儀なくされました。この時期を境にこれまでの日常は非日常になり，全ての接触機会をゼロに近づける努力を求められるようになりました。しかし，私たちが考案したゲノム編集動物デリバリーシステムは運良くコロナ新時代にフィットしコロナ禍による特段の支障はありませんでしたが，むしろ研究活動の制限による影響の方が大きかったです。このシステムを現在まで続けた結果，2.5年間で130系統以上の作出に成功し，そのうちの約1割は着任後に始めたゲノム編集ラットで凍結胚を用いた作出系を立ち上げることができました。今後もさらにペースを上げて，ゲノム編集法と作出効率のファインチューニングを進めていきたいと考えています。

一方で，私は学生時代から「遺伝子組換え動物作製法の開発や効率化」に興味を持ち，実験動物学の世界に足を踏み入れたこともあって，指導教官の岡部先生（阪大）や伊川先生にはしっかり研究もやりなさいとよく言われたことが思い出されます。その教えは今も（良い意味で）フラッシュバックするので，国循でも研究支援と生殖医学研究（参考文献 #1）の両立を目指して研究開発を進めています。今のところ，室員の皆さんや多くの共同研究者に恵まれて，幸運にも研究成果（参考文献 #2–5）を発表できているので，今後も様々な研究領域の研究者と出逢って共同研究できることを楽しみにしています。今回ご紹介したシステム構築までに，マウスでは伊川先生（阪大），小倉先生（理研），水野先生（筑波大），ラットでは真下先生（東大），本多先生（自治医大）など本学会のトップランナーの先生方へ図々しく教えを乞う私に対して，いつも優しくご対応頂き大変感謝しております。今後も本学会コミュニティの結束力をさらに高められるように努力していきますので，引き続きご指導の程よろしくお願い致します。

最後に，今年度より当センターの山本正道先生が代表を務めるAMED-BINDS（生命科学・創薬研究支援基盤事業）「エネルギー代謝可視化を利用した病態モデル作出から薬効試験の臨床予測向上と支援」が開始されました（図3）。私も参画する疾患モデルマウス作出支援からATPイメージングによる生体内での代謝異常評価や薬効評価までを全面的にサポートさせて頂きますので，ご興味のある先生はHP（https://www.binds.jp）まで是非お問合せください。

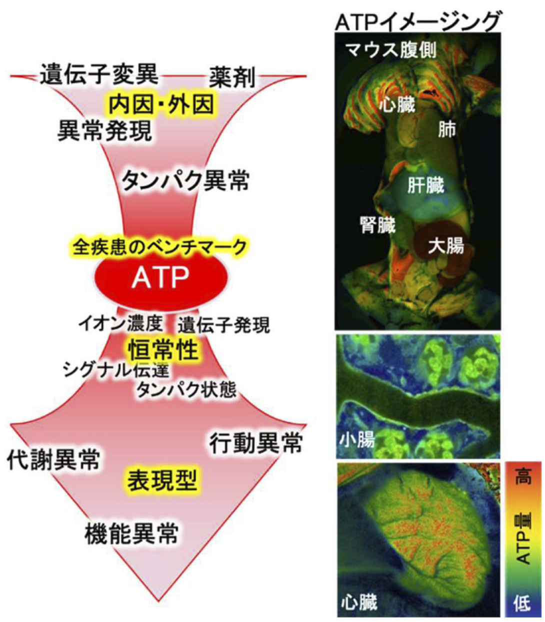


図3　ATP量はイオン濃度や遺伝子発現などの恒常性を制御していることから，全疾患のベンチマークのひとつとして考えられている。

参考文献

1. Fujihara, Y., Miyata, H., and Ikawa, M. Factors controlling sperm migration through the oviduct revealed by gene-modified mouse models. Exp. Anim. 67: 91–104, 2018
2. Fujihara, Y., Noda, T., Kobayashi, K., Oji, A., Kobayashi, S., Matsumura, T., Larasati, T., Oura, S., Kojima-Kita, K., Yu, Z., Matzuk, MM., and Ikawa, M. Identification of multiple male reproductive tract-specific proteins that regulate sperm migration through the oviduct in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 116: 18498–18506, 2019
3. Fujihara, Y., Lu, Y., Noda, T., Oji, A., Larasati, T., Kojima-Kita, K., Yu, Z., Matzuk, RM., Matzuk, MM., and Ikawa, M. Spermatozoa lacking Fertilization Influencing Membrane Protein (FIMP) fail to fuse with oocytes in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 117: 9393–9400, 2020
4. Fujihara, Y., Herberg, S., Blaha, A., Panser, K., Kobayashi, K., Larasati, T., Novatchkova, M., Theussl HC., Olszanska, O., Ikawa, M., and Pauli, A. The conserved fertility factor SPACA4/Bouncer has divergent modes of action in vertebrate fertilization. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 118: e2108777118, 2021
5. Noda, T., Blaha, A., Fujihara, Y., Gert, KR., Emori, C., Deneke, VE., Oura, S., Panser, K., Lu, Y., Berent, S., Kodani, M., Cabrera-Quio, LE., Pauli, A., and Ikawa, M. Sperm membrane proteins DCST1 and DCST2 are required for sperm-egg interaction in mice and fish. Commun. Biol. 5: 332, 2022

維持会員便り

ライフサイエンスの未来とともに

株式会社夏目製作所
営業部東日本提案営業グループ　髙橋沙英

はじめに

株式会社夏目製作所・営業部東日本提案営業グループ・髙橋沙英と申します。当社は，主に動物実験関連機器を総合的に製造・販売をするメーカーです。東京都文京区湯島にある本社，大阪府豊中市にある大阪支社の2拠点に事業所があります。創業当時からオリジナル製品のご提供だけではなく，研究者のニーズや実験内容に合わせたご提案を通じ，カスタマイズ品や特注品の開発を得意としてきました。海外ブランドを含む多岐に渡るメーカーとの連携によるOEM製品の開発も手掛けています。

この度，多くの皆様が読まれる実験動物ニュースへの寄稿のご機会を頂きましたので，夏目製作所を知っている方も知らない方も，関心を持っていただけるよう，歴史や製品，取り組みなどをご紹介させていただきます。

会社の歴史

東京都文京区湯島に1946年夏目住男商店として創業し，1954年に夏目製作所の社名に変更され，今年で創業76年目となりました。1992年には千里技術開発室（現大阪支社）が設立し，大阪支社としては設立30年になります。

その間，1950年頃販売されたビタミンB1定量装置から始まり，1961年にはベルト式飼育機，1970年にはポーランドCHIFA社・CHIRMED社と鋼製小物（NAPOX）の技術提携開始，1973年にケージワッシャー，2006年実験小動物用吸入麻酔装置，2018年気管内噴霧スプレーなど，多くの製品を製作し，現在では，約700種類のオリジナル製品を取り扱っています。

歴史を刻む中，弊社のウサギのロゴマークにちなみ，ウサギグッズのコレクションがあり，創業50周年当時の約1,000個から，創業75周年には約2,000個近くまで増えました。コレクションを飾っている応接室は壮観です。

製品群

取り扱っている製品をいくつかご紹介させていただきます。

〈飼育器材〉
・マウス・ラットケージ
日本初のPC樹脂製ケージで，当社のロングセラー商品です。ILAR基準に合わせて改良を行っております。

〈実験器材〉
・実験小動物用吸入麻酔装置NARCOBITシリーズ
イソフルラン・セボフルランでの吸入麻酔を様々な実験用途に合わせることができる豊富な関連製品を取り揃えております。

写真　ウサギグッズのコレクションが並ぶ応接室

・気管内噴霧スプレー

マウス，ラット，モルモット，マーモセット，ウサギ，カニクイザル用にご使用可能な，気管内にウイルスや薬液を噴霧する時に，使用するスプレーです。

・NAPOX製品

先述のポーランドにて製造をしております動物実験用に小型化・特化した鋼製小物類です。

写真　マウス・ラットケージ

写真　実験小動物用吸入麻酔装置NARCOBITシリーズ

写真　気管内噴霧スプレー

・NATSUME RAT

1999年に販売を開始したKOKEN RATから改良を重ね，2022年再リニューアルをしました。保定・経口投与・尾静脈投与／採血，気管挿管の手技を訓練するためのモデルです。ほかにも，3Rsに直接的に貢献できる製品も多数取り扱っております。

取り組み

〈動物慰霊式〉

1980年代後半から，毎年社内行事として，動物慰霊式を行っております。

直近では，2022年4月に東京本社・大阪支社を含む全社員で執り行いました。

〈動物実験業界内活動〉

動物実験に使用をする器材メーカーとして，お客様のご要望を正しく汲み取り，器材・サービスとしてお手伝いができるようになるべく，各種講習会に積極的に参加をしています。講習会参加の他，私たちは実際に実験を行うことや，直接飼育管理業務に携

写真　NAPOX製品

写真　NATSUME RAT

わることはございませんが，実験動物2級技術者の資格保持者が営業部・製品部に多数在籍しており，今年も受講を行っている社員もいます。

私自身の取り組みとしても，入社が1年を経過したところではありますが，より早く，よりお客様の力添えができるよう，積極的に講習会に参加し，知識習得に励んでおります。

日本実験動物協会主催「日常の管理」，「東京LA研究会」，「微生物統御若手の会」，「日本実験動物環境研究会」等に参加をし，日本実験動物技術者協会関東支部主催「動物実験基本手技実技講習会」では，生体のマウス・ラットを用いて，順化・保定から投与，採決，安楽死，解剖まで実技を行いました。

〈学術集会・展示会等への参加〉

2022年5月18日～20日にて仙台国際センターで行われた，第69回日本実験動物学会総会にて，器材展示を行いました。コロナ禍により，3年ぶりの現地開催となり，会場でお客様と対面で直接お話をさせていただくことの大切さを感じました。

さいごに

当社の理念である，ライフサイエンスの未来とともに～人と動物に優しいものづくり～を念頭に，日頃から動物や命への感謝，研究・実験の社会的意義と向き合う実験動物飼育器材･動物実験機器メーカーとして，お客様に飼育から実験までトータルでのソリューションが届けられるよう精進してまいります。今後もご愛顧いただけますようどうぞよろしくお願い申し上げます。最後までお読みいただきありがとうございました。

写真　動物慰霊式

写真　動物実験基本手技実技講習会

写真　第69回日本実験動物学会総会での器材展示

会員便り

「これまでの私の研究活動」と「第69回日本実験動物学会総会参加日記」

筑波大学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　実験動物学研究室
水野聖哉

【5 月 17 日・火曜日】

この度，橋本道子会員（アステラス製薬株式会社）からのバトンを受けまして，会員便りを担当させて頂きます筑波大学の水野聖哉です。実は今は，第69回日本実験動物学会総会の会場がある仙台に向けて走る新幹線のなかで本原稿の執筆を始めたところです。広報・情報公開検討委員長の山田久陽先生からは3月初旬にご丁寧な執筆依頼を頂戴していたにも関わらず，結局は締切り直前の原稿作成となりまして，ごめんなさい。

私は筑波大学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にあります実験動物学研究室に所属しております。我々のラボの様子は杉山教授による研究室・施設便り（実験動物ニュース vol. 69 No. 2 65 ～ 70ページ）にてご覧頂けます。本会員便りは内容自由ということですので，これまでの自分の研究活動を全般的に振り返り，若手会員の皆様には（あまり推奨できない!?）一つのロールモデルの提示と，中堅以上の会員の先生方には共同研究相手になり得るかのマッチング情報の提示となれば幸いです。また，期せずして（予定通り？），総会が開催中の執筆ですので，第69回日本実験動物学会総会の様子なども日記的形式で少しお伝えできればと考えおります。

私は筑波大学実験動物学研究室にて修士課程→博士課程→助教→准教授と立場を変えながら研究をしております。本研究室は1998 ～ 2016までは八神健一先生が，2016 ～現在までは杉山文博教授が主宰しており，私は杉山グループの一員として研究活動を実施してきました。我々のラボがある生命科学動物資源センターでは，研究室単位の研究活動だけでなく，センター単位での遺伝子改変マウス作製受託事業も実施しております。本受託事業では，国内外を問わず，大学や研究所などのアカデミア機関や民間製薬企業からの依頼を受けて遺伝子改変マウスを作出・供給しています。本受託事業の主宰者は生命科学動物資源センターにあります解剖学・発生学研究室の高橋智先生で，私は2009より事業メンバーになりました。このように，研究室活動では杉山教授に，受託事業では高橋智先生にそれぞれ師事できていることは私のキャリア形成において僥倖の極みです。全く自慢になりませんが，今流行り（？）のダブルメンター制度の利益享受者のさきがけだと自負しています。加えまして，研究活動でも受託事業でも学外の大変多くの会員の先生方に都度ご指導を賜っております。実験動物学会はカバーする研究領域がとても広いため，自分が新たな研究領域に踏み出したい時，その分野の先達かつエキスパートである会員の先生を学会内で見つけることが容易です。私が出会った会員の先生方は，いつもとても優しく誠実で，実験技術に関する情報共有のみならず，研究費獲得や人生相談にも気軽に応じて下さいます。「水野が図々しいだけだ」とのご意見もきっと正しいと思いますが，若手会員の学生および先生方におかれましては，是非勇気をもって重鎮会員の先生に相談にいくことを勝手に推奨します。目の前が一気に開けるような体験ができること請け合いです！！！

ここまで書いたところで，実験動物学会の理事・評議員懇談会の時間になりましたので，一端筆をおきます。あまり進まなかったのは仙台の美味しいランチを食べ過ぎたせい。

【5 月 18 日・水曜日】

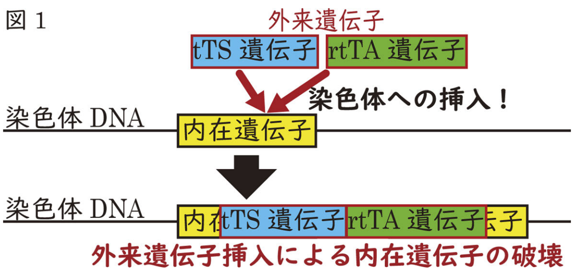
いよいよ実験動物学会総会がスタートする朝です。昨日の懇談会では山田久陽先生の実験動物ニュー

スへのほとばしる情熱的なお話が大変印象的で，何としてもこの原稿締切りを守らねば，と決意を新たにしました。

さて私の研究活動の話に戻ります。

大学院生時代は，マウスの順遺伝学研究を実施していました。順遺伝学をご存知でない方は，中野堅太先生の会員便り（実験動物ニュース Vol. 70 No. 3 144 ～ 145ページ）を是非ご覧ください。異常な表現型を示す系統からその原因遺伝子変異を発見する順遺伝学の醍醐味をトレジャーハンティングになぞられて楽しく解説されている名会員便りです（それに比べ，この歪な構造の私の会員便りは先行きが不安で仕方ありません）。修士課程1年の大学院生であった私には，左右の大脳半球を繋ぐ脳梁が欠損する異常である脳梁欠損症を示すTASマウス（BRC# RBRC06317）が研究対象動物として与えられました。TASマウスは，reverse tetracycline-controlled transactivator（rtTA）遺伝子とtet-controlled transcriptional silencer（tTS）遺伝子が導入された二重トランスジェニックマウスです。rtTAとtTSはTet-ONシステムを構成するタンパクでして，これらのrtTAタンパクとtTSタンパク自身は脳梁形成を全く障害しません。そのため，TASマウスが示す脳梁欠損症の原因は，rtTA遺伝子やtTS遺伝子が染色体に挿入する際に何らからの内在性遺伝子が破壊されたためだと考えられました（図1）。そこで，破壊された内在性遺伝子の発見を目指してTASマウスのゲノムDNAを解析したところ，rtTA遺伝子とtTS遺伝子の挿入によりマウス内在遺伝子Cables1が部分的に破壊され，それが脳梁欠損症の原因であると明らかにすることができました [1, 2]。これに気をよくし，長毛を示す自然発症系統であるMojaマウス（BRC# RBRC05894）の原因遺伝子がFgf5であることや [3]，着床前後に致死を示すWSマウス（BRC# RBRC09524）の原因遺伝子がExoc1であることを明らかにしてきました [4]。Exoc1遺伝子に関しては，更に詳細に機能解析を行い，マウスの雄性生殖細胞の成熟にも重要であることを発見できました [5]。

図 1



マウス順遺伝学研究を「のどか」に進めていたなか，CRISPR-Cas9が登場します。マウス発生工学にとって正に革命的な出来事でした。Zinc finger nucleaseやTALENなどの先行していたゲノム編集人工制限酵素とは異なり，CRISPR-Cas9ではguide RNA（以下，gRNA）が標的ゲノム部位を決定するため，非常に簡単かつ安価に標的遺伝子を破壊するための要素を準備することが出来ます。このgRNAをCas9タンパクとともにマウス受精卵に導入することで標的遺伝子欠損マウスが作出できます。また，gRNAとCas9に加え，ドナーDNAを受精卵に導入すると，ノックインや点変異などの複雑な変異を導入することも可能です。我々の研究室でも，マウス受精卵ゲノム編集法の開発 [6–8] やその手法を用いたバイオリソースの開発を実施しました [9, 10]。

久々の現地開催の実験動物学会総会を満喫しながら，どうにかここまで作文しました。午前の優秀発表賞セッションはハイレベルな演題揃いで，この宿題を内職する暇が一瞬もなかったです。来年度の70回大会でも優秀発表賞セッションはあるとのことですので，若手会員の皆様は是非ご応募下さい！

【5月19日・木曜日】

今日は実験動物学会総会２日目です。仙台の雰囲気や久しぶりのビジネスホテルにもかなり慣れてきましたので，ちょっと早めに会場入りして原稿を執筆しています。

さて，ゲノム編集，特にCRISPR-Cas9は遺伝子改変マウス作製のスピードと頻度を大幅に上昇させました。我々の受託作製事業でもこれまでない頻度で多くの遺伝子改変マウスを作製出来るようになりました。この様なゲノム編集マウス作製を実施していくなかで，いくつかの解決すべき問題が生じました。その一つが遺伝子欠損デザインです。遺伝子の機能を欠失させる際には3つのデザイン法があります。すなわち，❶タンパク質をコードしている配列を狙い，その部位にフレームシフトを生じさせる小さな変異を導入する方法と❷標的遺伝子にとって重要であるエキソンの上下流を同時切断し，そのエキソン自身を欠失させる方法と❸遺伝子自身の上下流を同時し，

遺伝子全長を欠失させる方法です（図2）。いずれの方法も有用ですが❶は導入される変異が小さく系統化後の遺伝型解析が面倒であること，❸は欠失領域が広いために標的遺伝子以外の発現制御系にも影響を及ぼす可能性があることから，我々は❷の重要なエキソンを欠損させる方法を主に選択しています。比較的バランスのよい❷の方法ですが，問題はどのエキソンを標的とするかです。重要なエキソンは“that is common to all known transcript variants and disrupts at least 50% of the protein-coding sequence. Deletes the critical exon to induce a frameshift mutation and trigger nonsense-mediated decay of the mutant transcript［11より引用］”と定義付けられますが，おそらく遺伝子情報を専門に扱わない方にとっては難解な定義だと思います。そこで，高橋智先生のご研究室で活躍されている久野朗広先生を中心として，遺伝子名を入力するとその遺伝子の重要なエキソンが出力されるKOnezumiを開発しました［12］。KOnezumiはfree web toolで，候補となるgRNAの標的配列や遺伝型解析に使用できるプライマー配列も自動で表示しますので，会員の皆様に積極的にご利用頂けると大変うれしく思います（KOnezumi URL: https://www.md.tsukuba.ac.jp/LabAnimalResCNT/KOanimals/konezumi.html）。

特別講演や各シンポジウムで多くの魅力的な研究発表を聴講していたため，実験動物学会総会二日目はあっと言う間でした。ポスター発表も盛況で，修士課程の会員のとても挑戦的な生殖研究からゲノム編集トップランナーでもある会員の先生の発表を含む10演題近くを1対1で聞くことができました。KOnezumi利用者からの有難いリクエストも頂戴し，本当に実りが多い時間でした！

【5月20日・金曜日】

現地開催の学会を２日間も満喫して３日目朝はかなりヘトヘトです。出張先での気持ちのよい疲労感も久しぶりです。実験動物学会総会が今日で終わりだと思うと既にかなり寂しい気持ちになってきましたが，昨日の情報交換会で広報・情報公開検討委員長の山田久陽先生に現在鋭利原稿執筆中で締切りに間に合わせますと言ってしまった（!?）ので，頑張ります。

前章にて紹介しましたエキソン選択の難しさとは違う課題として，受精卵ゲノム編集の落とし穴に「モザイク」と「標的部位での意図しない変異」があります。ここでの「モザイク」とは，二細胞期以降の胚の各割球でそれぞれ独立した変異が生じるために，異なる変異をもつ体細胞で一匹のマウスが構成される現象です。このマウスでは3つ以上の変異アレルが

図２

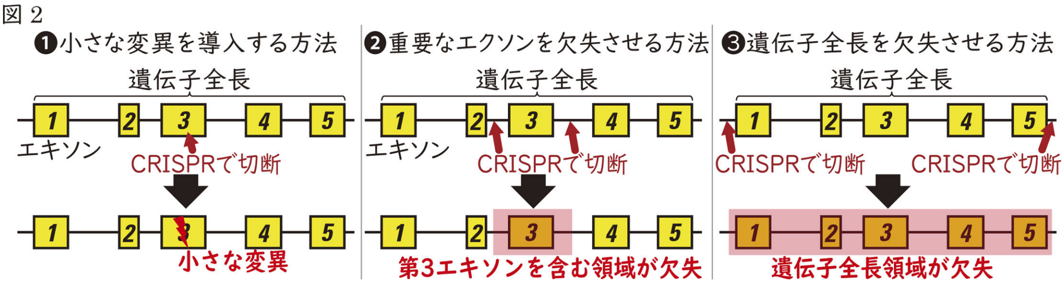
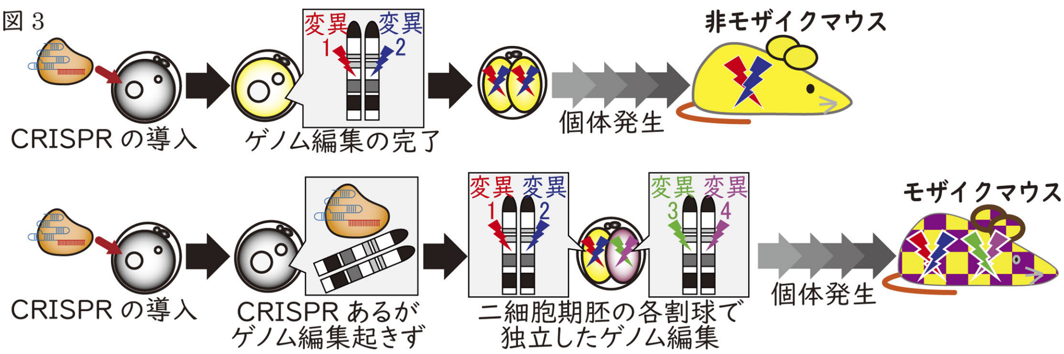


図３

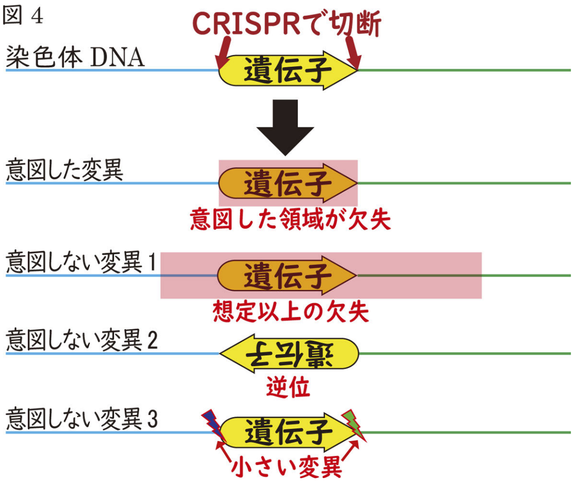


検出される可能性があります（図3下）。「標的部位での意図しない変異」とは，意図するよりも広いゲノム領域が欠失してしまうことや逆位などが生じることです（図4）。つまり，ゲノム編集を施した受精卵から発生したマウス（F0マウス）は，3つ以上の変異アレルが存在する可能性を有し，かつ，その変異が意図したものか意図しないものかが不明だという大変複雑な存在だと言えます。しかもこの複雑なF0マウスが一度の作製で約30匹から50匹誕生し，更に各F0マウスがもつ変異配列やモザイク様式がそれぞれ異なるため，自分の欲しいマウスを選ぶ遺伝子検査はとても手間がかかります。これを解決する手段として，DAJINを開発しました［13］。紙面のスペース上，詳しい説明をここでは記載しませんが，興味がある方は筑波大のホームページ上にあります日本語の解説文（https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20220119040000.html）や原著論文をご一読頂けると嬉しいです。

以上の様に，様々な寄り道をしながら遺伝子と表現型に着目して15年間研究を実施してきました。まだまだ分からない事ばかりで，また数（十）年後，このような場にて会員の皆様に私の研究を紹介できることを楽しみにしながら，今後も研究を続けたいと思っています。

どうにか原稿も完成に近づき，今は帰りの新幹線の中です。別件のため実験動物学会総会三日目は午前のみの参加となってしまいましたが，多くのセッションやポスター発表を存分に楽しみました。特に，マウス・ラット・非ヒト霊長類以外の実験動物や感染症研究における動物実験など，私にとっては未知のトピックスも多くとても勉強になりました。また，正式な学会賞となった優秀発表賞セッションでの若手会員のトークや程よい演題数であるにもかかわらず世代も研究領域も幅広いポスター発表などに心が躍った学会でした。なによりも，ここ２～３年全くお会いできていなかった会員の先生方といつもの学会立ち話ができる幸せを感じた３日間でした。三好大会長をはじめとする関係の先生方にこの場を借りてお礼申し上げます。

図 4



引用文献

1. Mizuno S, et al. Mamm Genome. (2010) PMID: 20967545
2. Mizuno S, et al. Lab Invest. (2014) PMID: 24336072
3. Mizuno S, et al. Exp Anim. (2011) PMID: 21512271
4. Mizuno S, et al. Sci Rep. (2015) PMID: 26346620
5. Osawa Y, et al. Elife. (2021) PMID: 33973520
6. Hoshino Y, et al. Exp Anim. (2017) PMID: 28717054
7. Mizuno S, et al. Mamm Genome (2014) PMID: 24879364
8. Mizuno-Iijima S, et al. Methods (2021) PMID: 32334080
9. Hasegawa Y, et al. Exp Anim. (2016) PMID: 27053096
10. Le HT, et al. Genesis (2020) PMID: 32293787
11. Skarnes WC, et al. Nature (2011) PMID: 21677750
12. Kuno A, et al. Bioinformatics (2019) PMID: 30726877
13. Kuno A, et al. PLoS Biol (2022) PMID: 35041655

会員便り

マウスリソースと歩んだ10年

理化学研究所バイオリソース研究センター　実験動物開発室　専任研究員
綾部信哉

前号の棟居先生から会員便りのバトンを受け取りました，綾部信哉と申します。このたびは大変貴重な機会をいただき，広報・情報公開検討委員会の山田先生をはじめ関係する先生方に厚く御礼申し上げます。私は大学院を修了したのち2012年に理化学研究所バイオリソース研究センター（理研BRC）に赴任いたしました。このお話をいただいて改めて考えてみたらちょうど10年が経過し，11年目に入ったことを改めて認識し驚愕いたしました。自分は本当にこれまでベストを尽くせたのか，もっとできたことがあるのではという気持ちが7割，それなりにはできたかもという気持ちが3割くらいの後ろ向きな気持ちを抑えて書き進めようと思います。

国際連携によるマウス作製

理研BRCは，主に国内で開発されたバイオリソース（生物遺伝資源）を収集・保存・品質管理・提供する中核的な機関として2001年に設立されました。2002年にナショナルバイオリソースプロジェクトが開始されてからは，私の所属する実験動物開発室はマウスリソースを担当しています［1］。私が着任した時点で事業開始10年以上が経過しており，リソース管理についてはすでに一定の軌道に乗っていたように（少なくとも当時の私には）感じていました。その一方で新たに立ち上がったプロジェクトとして，マウスの持つ約2万遺伝子のそれぞれを統一したC57BL/6Nの遺伝背景でノックアウトしたマウスを作製・国際標準プロトコルに沿って表現型解析し，そのデータとマウスを世界中の研究コミュニティーへ公開する「国際マウス表現型解析コンソーシアム」（International Mouse Phenotyping Consortium，IMPC）が2011年からスタートしていました。理研BRCは日本からの参画機関であり，私はES細胞コレクションからノックアウトマウスを作出する工程を担当しました。

恥ずかしながらそれまで幹細胞を培養したことがなく，マウス受精卵も学部生時代の実習でちょっと見た程度の経験しかありませんでしたので，遺伝工学基盤技術室（小倉淳郎室長）の多大なご協力をいただき，ES細胞培養からキメラマウス作製までの発生工学・生殖工学技術を導入しました。純粋なB6背景のES細胞を生殖細胞系列に伝達させるのが容易でないことはキメラを作り始めてから痛感し，平均的なレベルの伝達効率に到達するまでの1年近くは緊張の途切れない日々でした。ES細胞を培養してからキメラマウスの子供をgenotypingするまでの半年程度は結果がわからない，それでも国際プロジェクトとして進めなくてはならないプレッシャーがあったことを記憶しています。それと同時に，生殖工学の奥深さや高度な技術を習得・維持する大切さ，プロジェクトやチームの一員として仕事をすることの一端を知ることができました。キメラマウス作製は今となっては用いられる頻度の減った技術ではありますが（後述），この時の経験が私の基礎になっています。

プロジェクト開始当初からコンソーシアム内で議論されていたのが，作製するマウスの品質管理でした。ES細胞コレクションはIMPCの前身プロジェクトであるKnockout Mouse Project（KOMP），European Conditional Mouse Mutagenesis Program（EUCOMM）などによって樹立されたものですが，目的通りのノックアウトアレルが挿入されているかの詳細な解析は樹立後に実施していました。解析方針や手法などについてキメラ作出と並行して議論が交わされ，ES細胞とマウスの両方で統一した方針で解析を実施すること，品質管理の結果をES細胞・マウスのメタデータとして公開することとなりました。理研BRCでは，寄託いただいたマウスリソースに想定外の供与核酸が含まれていないこと，目的通りにloxPなどの供与核酸が含まれていることを検査する手法が確立されていたため［2, 3］，これらを活用して品質管理を実施しました。こうして樹立したノックアウトマウスでの二重の品質管理を実施した結果，ES細胞コレクションの一部には8番染色体への遺伝子挿入があることが判明し，交配により除去できることを報告

しました[4]。ES細胞から作出されたマウスはプロジェクト全体で5,000遺伝子を超えており，理研BRCをはじめとした各国のリソースセンターから入手いただけます。KOMP，EUCOMMのES細胞は現在でもMMRRC RepositoryやEuropean Mouse Mutant Cell Repository（EuMMCR）から購入可能ですが，その際はレポジトリ側での事前検査や核型検査が実施されたクローンかどうか購入前にご確認いただければ，品質の担保されたクローンを入手することができます。

新たな技術の登場で振り出しに戻る

私がようやくB6のES細胞からマウスを安定して樹立できるようになったころ，CRISPR-Cas9によるゲノム編集技術で遺伝子改変動物を作出する手法が登場しました。IMPCでも2013年の年末からゲノム編集でマウス作製を代替する可能性が検討され，理研BRCを含めたいくつかのマウス作製拠点で作出が開始されました。以下は私の個人的な見解ではありますが，前項に記載したES細胞の作製プロジェクト名からも推測できるように，米国・NIH主導のKOMPはノックアウトマウスをより効率的に作製することに重きを置く一方，EU主導のEUCOMMはより有用なマウスリソースを樹立するために，コンディショナルノックアウトマウスに変換可能な「Knockout-first」アレルを持つマウスを作製することも重要な目標の一つでした[5]。そのため，当時は「安かろう悪かろう」かもしれないゲノム編集で得られたアレルを持つマウスを採用することは，EUからの一部の参画機関には抵抗もあったようです。しかし，ES細胞を用いたマウス作製はコストも時間もかかる割に成功率が高くないこと，プロジェクトが進むにつれて表現型解析により重きが置かれるようになったことから，2014～2016年にかけてゲノム編集技術への置き換えが急速に進みました。理研BRCでは，実験動物開発室と遺伝子材料開発室が新たに連携することにより，マウスの作製や解析を実施する体制を整備しました。

私自身の力不足でしかないのですが，ES細胞からのキメラマウス作製は完全に後追いになってしまい，プロジェクト内で独自性を打ち出したり先行者になることは困難でした。ゲノム編集はある程度みな同じスタートラインに立ったということで，良くも悪くも振り出しに戻るような感覚でした。ただ他機関と同じことをやっていてもスケールで太刀打ちできないので，なんとか違うことをやって新しい切り口を見つけることに腐心していました。作製開始当初は，目的以外のゲノム上の領域が切断・編集されてしまうオフターゲット編集に着目し，野生型のCas9よりも特異性の高い，Cas9ニッケースと1組のガイドRNAを使用して小規模な塩基の欠失や挿入（Indel）によるノックアウトマウス作製を実施していました（写真1）。また，ゲノム編集コンポーネントの導入法については，日本発の技術であるエレクトロポレーション法をいち早く導入して作製系を確立し，コンソーシアム内に情報提供しました。各センターがデータを持ち寄り議論する中で，マウス受精卵では配列特異性の高いガイドRNAを選択すれば野生型Cas9を使った場合でもオフターゲット編集の頻度が高くないこと，Indelで得られるアレルでノックアウトマウスを樹立するよりは，ES細胞コレクション作製時も採用していた，特定の1～複数個のエクソンを抜き取ることで遺伝子機能を失わせる手法（Exon deletion）のほうが，既存プロジェクトとの一貫性があるということでまとまりました。受精卵エレクトロポレーションは再現性が高いことが確認され，技術的な障壁が低くなることからほぼ全ての参画機関で採用されています。

現在でこそ，エレクトロポレーション法によるExon deletionでノックアウト動物を作製する手法が一般的なものとなっていますが，そこに至るまでに国際プロジェクトの中で議論を交わして新しいルール・方針を決めることの大変さを目の当たりにしています（論点が多く参加者も多いため，議論が収束す

写真1　米国・ジャクソン研究所にて発表を行う著者（2014年）

るまでに時間がかかる。それでもたくさん議論する)。先頭を走り続けないと数に埋もれてしまうという「独自性をもつことの難しさ」と隣り合わせの日々を過ごしていますが，こうした活動を通して，遺伝子改変動物の作製や管理に携わる国内外の多くの関係者，特に国内の研究者や施設管理者のみなさまと交流する機会をいただくことができています。

ゲノム編集技術と遺伝品質管理

遺伝品質管理の点からは，オフターゲット編集よりも，作ったアレルが本当に目的通りの配列を持っているかどうか，すなわちオンターゲット領域での編集結果の精度をどのように担保するかが現在の課題です [6]。ES細胞を用いて遺伝子改変マウスを作製していた当時は，シーケンス解析による変異アレルの配列確認は必ずしも実施されていませんでした。ゲノム編集技術によって1塩基レベルの改変が可能となった現在では求められる精度が上昇し，ノックアウトアレルであっても欠損させた領域周辺のシーケンス解析は必須となりました。それ以外にも，ノックインであれば挿入カセット内だけでなく相同アームを含めた全長の配列解析や，droplet digital PCRによるコピー数解析などが必要となる場面があります。ゲノム編集を実施したファウンダー世代の個体は，異なる遺伝子型を持つ複数種類の細胞で構成されるモザイク状態であるため，genotyping結果を解釈して個体を選別する労力が増大しています。私たちを含めた研究グループはロングリードシーケンサーを利用して，アレル数が不明なモザイク個体が持つオンターゲット変異を網羅的かつ自動的に識別・分類する手法を開発しました [7]。解析ソフトウェアはオープンソースとして公開されておりますので，どなたでもご利用いただけます。

これまでにみなさまからご寄託いただいたマウスリソースの品質検査結果や私自身がマウスを作製した経験から，トランスジーンを挿入した場合は，断片的なノックインしか起きていなかったり，複数個のコンストラクトが想定外に繋がったりtandemに挿入されている可能性があります。遺伝子改変動物を作製する際にはできるだけ広い領域を解析し，目的のアレルを持つ動物であることを詳細に確認することが質の高い研究・研究材料への近道です。使用したテンプレートオリゴやターゲティングベクターの配列情報はお手元に残していただければ，万が一不完全なノックインが起きていた場合に確認するための基礎資料となりますし，理研BRCをはじめとしたリソース機関にご寄託いただく際のアレル構造確認に大変有用な情報となります。

さいごに

私が理研BRCに赴任した際，小幡裕一センター長（当時）からご助言いただき，その当時は事務部門の職員だけが受講していた新人研修に参加いたしました。その際に，新規職員の採用には多大なコストがかかる，入所したのちにそれを成果でお返ししてベネフィットが上回って初めて組織としてプラスになる，という社会人であれば当然なことを20代も後半になってようやく知ったことをなぜかよく覚えています。自分の中では到底まだ「プラマイゼロ」のラインには到達しておらず，また明日から研究・業務に打ち込もうと前向きな気持ちになったところで，筆を置かせていただきます。

謝辞

本稿に登場したすべての事業・プロジェクトの成果は当然ながら私一人ものではなく，実験動物開発室をはじめ理研BRCに在籍している・過去に在籍されていたみなさま，共同研究者の先生方のお力添えと，それを支えた実験動物の貢献によるものです。私が自分の仕事に集中できることは，それ以外の業務を他の方が担当しているからにほかなりません。このような貴重な経験をさせていただいたことにこの場を借りて改めて御礼申し上げます。

参考文献

1) Mamm Genome. 33(1): 181–191, 2022.
2) Exp Anim. 58(4): 437–42, 2009.
3) Genes Cells. 26(4): 240–245, 2021.
4) Nat Genet. 53(4): 416–419, 2021.
5) https://www.mousephenotype.org/understand/start-using-the-impc/allele-design/
6) J Reprod Dev. 65(1): 1–5, 2019.
7) PLoS Biol. 20(1): e3001507, 2022.

会員便り

イヌ筋ジストロフィーモデル$CXMD_J$研究について

日本獣医生命科学大学　応用生命科学部　動物科学科　実験動物学教室
倉岡睦季

日本獣医生命科学大学応用生命科学部の倉岡睦季（くらおか　むつき）と申します。私は実験病理学を専門に，特に現在は筋疾患モデル動物の研究に取り組んでいます。基礎病態や新規治療法の解明にむけて奮闘の日々を送っております。

今回の会員便りの執筆にあたり，どの様なテーマがよいか頭を悩ませていました。皆さまに関心をもって頂けるテーマとして，また私の研究活動においてマイルストーンともなった，イヌ筋ジストロフィーモデルCanine X-linked muscular dystrophy in Japan（$CXMD_J$）（図1）を紹介致したいと思います。本疾患モデル動物のコロニーは，国立研究開発法人　国立精神・神経医療研究センター神経研究所にて確立・維持されています［1］。2011年4月より，私は本疾患モデル動物の研究に携わる貴重な機会を頂いております。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）

筋ジストロフィーは，骨格筋の壊死・再生を認める遺伝性筋疾患の総称です［2］。患者さんの臨床症状の特徴，発症年齢，遺伝形式等に基づいて，様々な病型・病名に分類されています。その中でDMDは，X染色体連鎖性の遺伝形式を示し，出生男児の5,000人に1人の割合で発症する最も頻度の高い遺伝性筋疾患です。

DMDは，X染色体にある*DMD*遺伝子の変異に基づいて，筋線維の構造タンパク質であるジストロフィンの欠損に起因されます。ジストロフィンは，筋収縮などの機械的負荷から筋線維の細胞膜を保護する働きがあります。ジストロフィンの欠損によって，筋線維の細胞膜は機械的負荷に対して脆弱となり，筋線維の変性・壊死が生じやすくなります。そして続発性の炎症と筋再生を繰り返す過程で線維化が進行し，筋線維は減少します。DMD患者の多くは骨格筋の萎縮による進行性の筋力低下，関節拘縮等の臨床症状を示し，2–5歳で歩行異常，9–12歳で歩行障害を認め，30歳代で心不全または呼吸不全により死亡する大変重篤な病態を示します。

DMDに対する治療法は，理学療法や心不全・呼吸不全対策などの対症療法が中心です。ステロイド投与は筋力低下，歩行障害の進行を遅らせるのに有効となりますが，根本的な治療ではありません。現在，世界中で新規の治療法開発が進められ，薬剤投与，遺

図1　イヌ筋ジストロフィーモデル$CXMD_J$
左図：全身像。四肢・体幹筋の萎縮，脊柱の背彎，関節拘縮による後肢の投げ出しを示す。右図：開口像。舌の肥大・肥厚による巨舌，流涎を示す。国立精神・神経医療研究センター神経研究所　遺伝子疾患治療研究部部長　青木 吉嗣先生　提供

伝子治療，細胞移植治療など，様々な治療戦略が検討されています。特にジストロフィン発現の修復を目的にする終止コドンのリードスルー療法やエクソン・スキッピング療法は最も開発が進んだ治療法となります。*DMD* 遺伝子のエクソン53をスキップさせる核酸医薬品NS-065/NCNP-01（ビルトラルセン）は，臨床試験において安全性およびジストロフィン発現に基づいた有効性が実証され，2020年に日本とアメリカ合衆国で薬事承認を受けています。今後もさらに有効な新規治療法の開発が期待されます。

イヌ筋ジストロフィーモデル CXMD$_J$ の概要

DMDの病態･治療研究において，筋ジストロフィーの表現型を示す疾患モデル動物は大変重要です。X-linked muscular dystrophy（*mdx*）マウスは，遺伝的にジストロフィンを欠損するDMDモデルマウスであり，最も広く研究に適用されています。一方で，*mdx* マウスは軽症の表現型であることから，ヒトDMDの重症度を反映していないとの指摘もあります。そこで，重症の経過をとり，DMD病態をさらに強く反映するジストロフィン欠損モデル動物として，イヌ筋ジストロフィー（Canine X-linked muscular dystrophy; CXMD）が研究対象として注目されました。

イヌのジストロフィノパチー（ジストロフィン異常症）は，これまで様々な品種で報告されています。その中で特に，1980年代にゴールデン・レトリバーでの自然発症例が詳細に検討されました [3, 4]。ジストロフィンを遺伝的に欠損し，進行性の重篤な筋変性を示す所見から，ヒトDMD病態と非常に類似する症例と認識されています。そしてゴールデン・レトリバー系統のイヌ筋ジストロフィーモデル golden retriever muscular dystrophy（GRMD）が，X染色体連鎖性の遺伝形式に基づいた繁殖コロニーとして確立されました [5]。アメリカ合衆国，ブラジル，フランスの研究施設で，筋ジストロフィー病態および治療研究に貢献しています。

国立精神・神経医療研究センターにおいて，ビーグル犬に対してGRMDの凍結精液を用いた人工授精が実施され，日本独自のイヌ筋ジストロフィーモデル CXMD$_J$ の繁殖コロニーが確立されました [6]。産出された個体の内，*DMD* 遺伝子に変異のあるX染色体を保有する雄個体が患犬となります。また変異のあるX染色体をヘテロで保持する雌個体を保因犬として扱い，純系ビーグルの雄個体と交配を重ねることで繁殖世代数を進めています。現在では10世代以上の交配が進み，CXMD$_J$ はビーグル系統の遺伝的な形質が高くなった繁殖コロニーとなっています。CXMD$_J$ の個体サイズはGRMDと比較して約半分ぐらいであり，飼養管理の負担軽減だけでなく，治療研究等での薬剤使用量の減少にもつながる利点があります。

GRMDとCXMD$_J$ を含めたイヌ筋ジストロフィーでは，X染色体の *DMD* 遺伝子における変異を認めます（図2）。*DMD* 遺伝子イントロン6での点変異によって，RNAスプライシングに異常が生じ，mRNAのエクソン7が取り除かれます。その結果，タンパク質の翻訳時にアミノ酸の読み枠がずれるアウトオブフレームとなり，エクソン8に終止コドンが生じます。タンパク質の翻訳はエクソン8で止まり，ジストロフィンを欠損する表現型となります。

CXMD$_J$ 患犬のジストロフィンを欠損した骨格筋では，ヒトDMDやGRMDと同様に，筋線維の変性・壊死が病理組織学的所見として認められます（図3）[7]。傷害領域を中心にマクロファージなどの炎症細胞の反応性浸潤，再生筋線維のクラスターが散在性に観察され，慢性化した病変では線維化や脂肪細胞の浸潤がみられます。機能的な筋線維は減少し，骨格筋は萎縮または仮性肥大を示します（図1）。病変の進行は骨格筋の部位によって異なる傾向があり，例えば四肢筋の萎縮は遠位部で2か月齢，近位部で4か

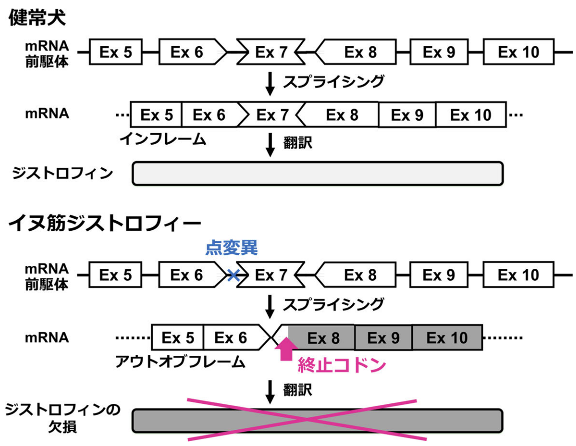


図2　イヌ筋ジストロフィーの *DMD* 遺伝子変異
イヌ筋ジストロフィーでは，*DMD* 遺伝子のイントロン6における点変異によってRNAスプライシングに異常が生じ，mRNAのエクソン7が取り除かれる。アミノ酸の読み枠がずれるアウトオブフレームとなり，エクソン8に終止コドンが生じることでジストロフィンが欠損する。Ex: エクソン

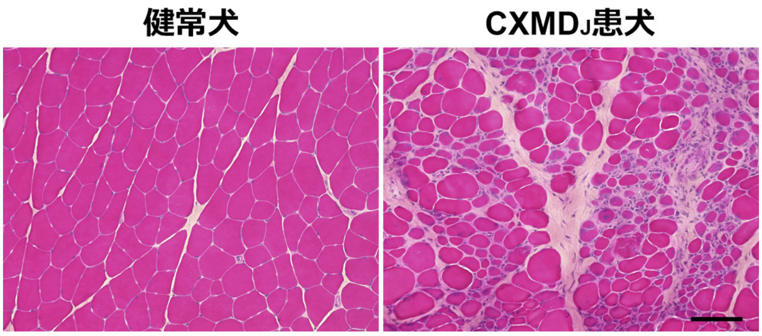


図3　前脛骨筋の病理組織像
CXMD$_J$患犬の筋組織では，筋線維の大小不同，変性・壊死，単核細胞の浸潤，中心核筋線維が認められる。また筋線維間での結合組織の増生がみられる。Scale bar: 100 μm

月齢から現れ始めます。体格形成による立位・運動姿勢の変化，動作の複雑化によって，骨格筋に対する負荷の度合いが変化するからかもしれません。臨床症状では，筋力低下，関節拘縮に基づいた姿勢保持の不全や歩様障害がおよそ2か月齢から現れ始め，8か月齢前後までその進行を強く認めます。患犬の座位姿勢は，後肢の屈曲状態を保持出来ず，特有の投げ出しを示します。歩様では，体幹が動揺性に振れ，また左右の後肢を同時に踏み込む“バニーホッピング”がみられます。その他にも，体重増加の停滞，脊柱の背彎，巨舌，咽頭および食道の機能低下による嚥下障害・嘔吐，呼吸機能障害がみられます。また心電図，心エコーでの異常所見，心臓プルキンエ線維の空胞変性などが確認され，心伝導異常や不整脈との関連も示唆されます。CXMD$_J$患犬の新生仔期では，横隔膜で重度の筋傷害をともなった死亡例がみられます［7, 8］。これは出生後の肺呼吸開始による負荷が呼吸筋を傷害し，呼吸機能不全を引き起こしたと考えられます。

CXMD$_J$における病態・治療研究

CXMD$_J$患犬は，筋ジストロフィーの病態・治療研究に多大な貢献をしてくれています［9］。代表的な治療研究として，エクソン・スキッピング療法の非臨床試験が実施されました［10, 11］。アンチセンス人工核酸モルフォリノを使用したマルチエクソン･スキップでは，CXMD$_J$患犬の*DMD*遺伝子エクソン6と8を同時にスキップさせ，アミノ酸の読み枠をインフレーム化することで，短縮型の機能的なジストロフィンの発現が誘導されました。CXMD$_J$患犬におけるモルフォリノの全身投与によって，運動機能を含む臨床症状，MRIおよび病理組織における筋病変，心伝導異常の改善がみられました。本研究は，その後のエクソン・スキッピング療法の進展に，重要な知見を提供しています。

治療法の研究にともなって，重症度や治療効果をモニターする新規バイオマーカーの開発が必要となっています。DMDの代表的な血清バイオマーカーでは，血清クレアチン・キナーゼ（CK）が筋傷害を指示する因子として有名です。また炎症を指示するマーカーとして，マトリックス・メタロプロテナーゼ（MMP）-9や様々な炎症性サイトカインの検出が取り上げられています。私が実施したCXMD$_J$患犬における研究では，オステオポンチン（OPN）を新規のバイオマーカーとして提示しました［12］。OPNは，細胞の接着，増殖，遊走などに関連するリン酸化糖タンパク質であり，筋ジストロフィー病態では炎症，線維化との関連が指摘されています。CXMD$_J$患犬の血清では，健常犬と比較してOPNの有意な増加が検出され，また病態時期によって増減が認められました。この増減のパターンは，筋傷害マーカーの血清CK，炎症マーカーの血清MMP-9とは明確に異なりました。また筋組織におけるOPN発現は，浸潤マクロファージと共に再生筋線維で強く認められ，血清値の増加する時期と関連する傾向が認められました。これらの結果は，血清OPNが筋再生を指示する特徴的なバイオマーカーとなる可能性を示しています。

CXMD$_J$患犬における運動機能の鋭敏な評価法の確立を目的に，小型無線センサを用いた加速度測定の研究を実施しました［13］。使用したセンサは3方向軸（X；前後，Y；左右，Z；垂直）の加速度検出が可能であり，イヌ個体の背側胸部と腰部の2か所に装着をしました。3方向軸の加速度の総和となる全体

加速度は，走行時において健常犬と比較して患犬では減少し，病態の経過に従ってさらに減衰がみられました。筋力低下の発症時期となる2か月齢での差異は胸部加速度で既に顕著であり，以降の減衰については腰部加速度で顕著でした。胸部と腰部での加速度の違いは，前肢筋と後肢筋の傷害の度合いに影響されると考えています。四足動物の重心は前肢において後肢より大きく負荷がかかるため，立位姿勢を保持し始める月齢では前肢筋の傷害が早い段階で現れる可能性があります。これについては，病態早期での詳細な検討を行う予定です。また，患犬では左右方向の振れを示す加速度パラメータが，病態の経過にともなって増加する傾向がありました。これは患犬の歩様でみられる動揺性を検出したと考えられます。これらの結果は，加速度計測が鋭敏かつ多角的に，運動機能を評価するのに有効な手法であることを示します。

おわりに

DMD病態を強く反映するイヌ筋ジストロフィーモデルCXMD$_J$は，代替が非常に困難な疾患モデル動物です。近年ではゲノム編集技術により，ラット，ウサギ，ブタ，アカゲザル等で新規の筋ジストロフィーモデル作出が報告されており，表現型の解析が進められています。今後は各モデル動物の特性に基づいた病態・治療研究が新たに展開されていくと考えられます。

引用

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部 . 筋ジストロフィー犬. https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_dna2/research03html
2. 難病医学研究財団難病情報センター . 筋ジストロフィー（指定難病 113）. https://www.nanbyou.or.jp/entry/4522
3. Valentine BA, Cooper BJ, Cummings JF, deLahunta A. Progressive muscular dystrophy in a golden retriever dog: light microscope and ultrastructural features at 4 and 8 months. Acta Neuropathol. 1986; 71: 301–310.
4. Valentine BA, Cooper BJ, de Lahunta A, O'Quinn R, Blue JT. Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies. J Neurol Sci. 1988; 88: 69–81.
5. Kornegay JN. The golden retriever model of Duchenne muscular dystrophy. Skelet Muscle. 2017; 7: 9.
6. Shimatsu Y, Katagiri K, Furuta T, Nakura M, Tanioka Y, Yuasa K, et al. Canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMD$_J$). Exp Anim. 2003; 52: 93–97.
7. Shimatsu Y, Yoshimura M, Yuasa K, Urasawa N, Tomohiro M, Nakura M, et al. Major clinical and histopathological characteristics of canine X-linked muscular dystrophy in Japan, CXMD$_J$. Acta Myol. 2005; 24: 145–154.
8. Nakamura A, Kobayashi M, Kuraoka M, Yuasa K, Yugeta N, Okada T, et al. Initial pulmonary respiration causes massive diaphragm damage and hyper-CKemia in Duchenne muscular dystrophy dog. Sci Rep. 2013; 3: 2183.
9. Kuraoka M, Aoki Y, Takeda S. Development of outcome measures according to dystrophic phenotypes in canine X-linked muscular dystrophy in Japan. Exp Anim. 2021; 70: 419–430.
10. Yokota T, Lu QL, Partridge T, Kobayashi M, Nakamura A, Takeda S, et al. Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in Duchenne dystrophy dogs. Ann Neurol. 2009; 65: 667–676.
11. Echigoya Y, Nakamura A, Nagata T, Urasawa N, Lim KRQ, Trieu N, et al. Effects of systemic multiexon skipping with peptide-conjugated morpholinos in the heart of a dog model of Duchenne muscular dystrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114: 4213–4218.
12. Kuraoka M, Kimura E, Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, et al. Serum Osteopontin as a Novel Biomarker for Muscle Regeneration in Duchenne Muscular Dystrophy. Am J Pathol. 2016; 186: 1302–1312.
13. Kuraoka M, Nitahara-Kasahara Y, Tachimori H, Kato N, Shibasaki H, Shin A, et al. Accelerometric outcomes of motor function related to clinical evaluations and muscle involvement in dystrophic dogs. PLoS One. 2018; 13: e0208415.

他学会情報

公益社団法人日本実験動物協会の動き

Ⅰ．第 38 回定時総会

本協会は令和 4 年 6 月 14 日に第 38 回定時総会を本協会会議室で開催し，令和 3 年度決算を承認しました。貸借対照表は当協会のホームページに掲載します。

また，任期満了に伴い次期役員（令和 4 ～ 5 年度）を選任しました。次いで開催された理事会にて役職を次のとおり決定しました。

◇役員

会　　長：福田勝洋（代表理事）
副 会 長：髙木博義（代表理事），吉川泰弘（業務執行理事），黒木宏二（新任，業務執行理事）
専務理事：外尾亮治（業務執行理事）
常務理事：武石悟郎（業務執行理事兼事務局長）
理　　事：木本重信（新任，業務執行理事），齋藤敏樹（業務執行理事），
椎橋明広（業務執行理事），三宅誠司（業務執行理事）
新井秀夫，伊藤恒賢，北村　典，清水何一，関口冨士男，武石　勝，三好一郎
監　　事：夏目知佳子，村松久美子

更に，総会において，永年にわたり理事として協会に貢献された田口福志氏に協会会長功労賞及び記念品を贈呈しました。

Ⅱ．実験動物技術者資格認定試験

1. 2 級　学科試験　8 月 7 日（日）　実技試験　11 月 26 日（土）
2. 1 級　学科試験　9 月 17 日（土）　実技試験　11 月 27 日（日）

Ⅲ．各種実技研修会について

1. 微生物モニタリング技術研修会
開催予定日：令和 4 年 7 月 8 日（金）～ 9 日（土）
開催場所　：公益財団法人実験動物中央研究所

2. 実験動物基本実技研修会（1 級及び 2 級水準）
開催予定日：令和 4 年 8 月 27 日（土）～ 28 日（日）
開催場所　：日本獣医生命科学大学

3. 実験動物高度技術者養成研修会（白河研修会）
開催予定日：令和 4 年 9 月 14 日（水）～ 16 日（金）
開催場所　：独立行政法人家畜改良センター中央畜産研修施設

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

日本実験動物学会からのお知らせ

公益社団法人日本実験動物学会
令和4年度第1回理事会

1. 開催日時

令和4年4月21日（木）13:00 ～ 15:00

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及びその氏名

理事現在数　20名　定足数　11名

出席理事数　17名

三好一郎（理事長），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, 三浦竜一，山田久陽（以上，理事）

その他出席者氏名

吉木　淳（国際交流委員会副委員長）

三枝順三, 三國ミサ（以上，事務局）

荘　一隆，小島美穂（以上，税制経営研究所）

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. 議長の氏名

三好一郎

6. 議題

第1号議案　令和3年度年度事業報告の承認

第2号議案　令和3年度決算及び監査報告の承認

第3号議案　令和4–5年度役員の選任の承認

第4号議案　名誉会員の推薦の承認

7. 理事会の議事経過の要領及びその結果

（1）定足数の確認

議長の求めに応じ，杉山理事が定足数の充足を確認し，議長が本会議の成立を宣した。

（2）議案の審議状況及び議決結果等

第1号議案　令和3年度業報告の承認

議長の求めに応じ，杉山理事及び真下理事より事業報告案の詳細の説明が行われた後，吉木国際交流委員会副委員長，小倉理事，浅野理事，高木理事，山田理事，佐加良理事，庫本理事，池理事，高橋（利）理事，岡村理事，三浦理事，伊川理事，越本理事，喜多理事より各委員会の報告が行われた。

審議の結果，原案通り出席理事全員一致にて承認された。

第2号議案　令和3年度収支決算及び監査報告の承認

議長の求めに応じ，高橋（英）理事より貸借対照表及び正味財産増減計算書並びにこれらの附属明細書の詳細の説明が行われた。また，令和3年度における外部検証人材育成事業資金の積み立てが実施された旨の説明が併せて行われた。これを受けて渡部監事から計算書及び事業報告書は前年度の状況を正確に記載されており適正である旨の説明が行われた。

審議の結果，原案通り出席理事全員一致にて承認された。

第3号議案　令和4–5年度役員の選任の承認

議長より，定款，理事候補者選出細則及び監事候補者選出細則に基づき，20名の理事候補者及び2名の監事候補者が提案された。

審議の結果，原案通り出席理事全員一致にて承認された。

第4号議案　名誉会員の推薦の承認

議長より，定款及び名誉会員推薦に関する細則に基づき，芹川忠夫会員，八神健一会員，浦野徹会員の3名を公益社団法人日本実験動物学会の名誉会員に推薦する旨が提案された。

審議の結果，原案通り出席理事全員一致にて承認された。

以上をもって議案の審議等を終了したので，15時00分に議長は閉会を宣し，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。

令和4年4月21日

公益社団法人日本実験動物学会
第 69 回通常総会議事録

日　　時：令和 4 年 5 月 19 日（木）
13:00 ～ 13:35
場　　所：仙台国際センター
第 1 会場（大ホール）
総社員数：985 名

[定足数の確認]

杉山庶務担当理事によって，出席者数（含む議決権行使書）が下記のとおり確認され，定足数を満たし総会が成立している旨の報告が行われた。

出席者：154 名
議決権行使書・委任状数：409 名
定足数：329 名

[出席理事及び監事]

理 事 長：三好一郎
常務理事：角田　茂，久和　茂，杉山文博，高橋英機，真下知士
理　　事：浅野雅秀，伊川正人，池　郁生，岡　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
監　　事：下田耕治，渡部一人

[議長の選出]

杉山庶務担当理事が議長の選出を出席者に諮ったところ，出席者より古市達哉会員の推薦があり，異議なく推薦通り選出された。

以後，古市会員を議長として総会が開催された。

[議事録署名人の選出]

古市議長より関口美穂会員，原田伸彦会員を議事録署名人として推薦したい旨の発議があり，出席者に諮ったところ，異議なく推薦通り選出された。

議　題

[審議事項]

第 1 号議案　令和 3 年度事業報告

古市議長から第 1 号議案が上程され，杉山庶務担当理事が令和 3 年度事業報告の要点を第 69 回通常総会資料の第 1 頁から第 5 頁にもとづき説明した。

これに対して，古市議長は第 1 号議案を出席者に諮り，特に質疑応答はなく，全会一致で本議案が承認された。

第 2 号議案　令和 3 年度収支決算並びに監査報告

古市議長から第 2 号議案が上程され，高橋会計担当理事が令和 3 年度収支決算の要点を第 69 回通常総会資料の第 6 頁から第 15 頁にもとづき説明した。次いで渡部監事が第 69 回通常総会資料の第 16 頁の監査報告について説明した。

これに対して，古市議長は第 2 号議案を出席者に諮り，特に質疑応答はなく，全会一致で本議案が承認された。

第 3 号議案　令和 4–5 年度役員の選任

本総会の終結をもって理事及び監事全員が任期満了となるため，古市議長から第 3 号議案が上程された。議長が第 69 回通常総会資料第 17 頁にもとづき令和 4–5 年度役員の選任について説明した。

次いで，古市議長は個々の役員候補者の氏名を読み上げて出席者に候補者ごとの承認を諮り，特に質疑応答はなく，全会一致で本議案が承認された。

第 4 号議案　名誉会員の推薦

古市議長から第 4 号議案が上程され，三好理事長が第 69 回通常総会資料の第 18 頁にもとづき芹川忠夫会員，八神健一会員，浦野　徹会員を名誉会員に推薦した。

これに対して，古市議長は第 4 号議案を出席者に諮り，特に質疑応答はなく，全会一致で本議案が承認された。

[報告事項]

令和 4 年度事業計画・収支予算

古市議長から令和 4 年度事業計画・収支予算について令和 4 年 3 月 4 日に開催された第 3 回理事会において承認されたこと及びその内容が第 69 回通常総会資料の第 19 頁から第 22 頁に記載されている旨の報告があった。

[閉会]

以上により本日の議事はすべて終了し，古市議長は閉会を宣言した。

令和 4 年 5 月 19 日

公益社団法人日本実験動物学会
令和 4 年度第 2 回理事会議事録

1. 開催日時

令和 4 年 5 月 19 日（木）16:30 ～ 17:00

2. 会場

仙台国際センター　会議棟 3 階小会議室 6

3. 理事現在数及び定足数並びに出席理事数及びその氏名

理事現在数　20 名　定足数　11 名

出席理事数　20 名

浅野雅秀，伊川正人，池　郁生，岡村匡史，角田　茂，國田　智，久和　茂，越本知大，佐加良英治，佐々木（中南）えりか，佐々木宣哉，塩谷恭子，高橋英機，高橋　智，高橋利一，三浦竜一，三好一郎，森松正美，山田久陽，吉木　淳

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

5. その他の出席者及びその氏名

日本実験動物学会事務局長　三枝順三

6. 議長の氏名

三枝順三（第 1 号議題）

三好一郎（第 2 号議題以降）

7. 議題

第 1 号議案 代表理事の選定

第 2 号議案 業務執行理事の選定

第 3 号議案 委員会の設置と委員長の選定

8. 理事会の議事の経過の要領及びその結果

（1）定足数の確認等

冒頭で三枝事務局長が定足数の充足を確認し，本会議の成立を宣した。

（2）議案の審議状況及び議決結果等

第 1 号議案　代表理事の選定

議長より，定款 5 章第 21 条第 3 項に従い代表理事（以下，理事長）の選定のための説明が行われ，理事長の自薦及び他薦が求められた。角田　茂理事より三好一郎理事を理事長に推薦する提案があった。

審議の結果，三好一郎理事を理事長とすることが出席理事全員一致で承認された。

以後の審議は三好理事長を議長に実施された。

第 2 号議案　業務執行理事の選定

議長より，定款 5 章 21 条第 3 項に従い業務執行理事（常務理事）の選定のための説明が行われ，以下の理事が三好理事長より常務理事に指名された。

理事長代行：久和　茂理事

庶務担当常務理事：國田　智理事, 高橋英機理事

会計担当常務理事：岡村匡史理事, 角田　茂理事

審議の結果，上記理事を常務理事とすることが出席理事全員一致で承認された。

第 3 号議案　委員会の設置と委員長の選定

議長より，委員会・ワーキンググループ規程第 1 条および 2 条に従い委員会の設置と委員長の選定のための説明が行われ，設置委員会と各委員会の委員長は以下の通り三好理事長より指名された。

編集委員会　　：高橋　智理事

学術集会委員会：伊川正人理事

財務特別委員会：高橋利一理事

国際交流委員会：吉木　淳理事

広報・情報公開検討委員会：山田久陽理事

動物福祉・倫理委員会　　：佐加良英治理事

定款･細則･規程等検討委員会：佐々木宣哉理事

実験動物感染症対策委員会：池　郁生理事

教育研修委員会：佐々木（中南）えりか理事

実験動物管理者研修制度委員会：森松正美理事

人材育成委員会：三浦竜一理事

将来検討委員会：浅野雅秀理事

動愛法等対策委員会：塩谷恭子理事

外部検証委員会：越本知大理事

審議の結果，上記委員会の設置と上記理事を委員長とすることが，出席理事全員一致で承認された。

（3）その他

議長より今後の会務運営等の説明要望に対し，三枝事務局長より学会運営を円滑に進めるために，各理事は令和 4–5 年度在任評議員候補者の推薦及び担当委員会委員の選任を 6 月中旬までに完了するように要請がなされた。

以上をもって議案の審議等を終了したので，17:00 に議長が閉会を宣し，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。

令和 4 年 5 月 19 日

令和 5 年度日本実験動物学会賞（功労賞, 安東・田嶋賞, 奨励賞）受賞候補者の推薦受付について

令和 5 年度日本実験動物学会賞の推薦を下記の要領で受け付けます。学会ホームページ>学会案内>賞（https://www.jalas.jp/gakkai/prize.html）に,「推薦受付について」,「推薦募集要項」,「表彰規程」を掲載しておりますので，推薦募集要及び表彰規定に従いご応募下さい。

ご不明な点は事務局（Tel：03-3814-8276　FAX：03-3814-3990　e-mail office@jalas.jp）までお問い合わせ下さい。

【受 付 期 間】　令和 4 年 7 月 1 日（金）～ 9 月 30 日（金）必着

【書類の提出先】　応募書類は簡易書留としてお送りください。
〒 113-0033 東京都文京区本郷 6-26-12　東京 RS ビル 3F
公益社団法人日本実験動物学会理事長　三好一郎　宛

第 72 回日本実験動物学会総会大会長立候補者の受付について

第 72 回日本実験動物学会総会大会長の立候補を下記の要領で受付けます。第 72 回総会の開催予定日は令和 7 年 5 月中旬ないし下旬です。

【受 付 期 間】　令和 4 年 7 月 1 日（金）～ 10 月 31 日（月）（必着）

【書類の提出先】　申請書類は簡易書留にてお送りください。
〒 113-0033 東京都文京区本郷 6-26-12　東京 RS ビル 3F
公益社団法人日本実験動物学会理事長　三好一郎　宛

申請書類の様式及び定期大会開催に関する申し合わせについては，本学会ホームページ>お知らせ>学会大会長の立候補受付（https://www.jalas.jp/info/teiki-kaisai.html）に掲載されております。

不明な点は事務局（Tel：03-3814-8276　FAX：03-3814-3990　e-mail office@jalas.jp）までお問い合わせ下さい。

第17回実験動物管理者等研修会の開催について

公益社団法人日本実験動物学会　理事長　三好一郎
実験動物管理者研修制度委員会　委員長　森松正美

（公社）日本実験動物学会（以下，本学会）では第 17 回実験動物管理者等研修会を下記の要領で開催いたします。

我が国の動物実験の基準である「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（環境省告示）」には，実験動物管理者等の教育訓練について記載があります。そこで，本学会では平成 25 年度より学会員・非学会員を問わず，動物実験を実施する国内の全ての機関の実験動物管理者等を対象として研修会を開催して参りました。そして，これまでに約 1,900 名の参加を頂いています。内容は実験動物管理者等に求められる基本的な知識と技術，動物福祉や関連法令など多岐に亘りますが，初学者でも解るように解説いたします。なお，今回は，第 16 回と同じ内容で 17 講義とします。多くの方の参加をお待ちしています。

第 17 回実験動物管理者等研修会

日　　時：令和 4 年 8 月 5 日（金）～ 8 月 29 日（月）（予定）
会　　場：オンデマンド配信
参 加 費：4,000 円（会員），5,000 円（非会員である維持会員団体職員），6,000 円（非会員）
定　　員：180 名
そ の 他：受講者には資料を配布，受講後に確認テストを行い，受講修了証を発行
主　　催：（公社）日本実験動物学会
募集方法：日本実験動物学会ホームページ
（参加申込期間：2022 年 7 月 4 日～ 7 月 20 日）
（定員に達した場合は，期限前でも締切る場合があります）
https://sympo.adthree.net/jalas17/participant/participant_regist.php
参加費支払方法：クレジットカード決済
（※テキストは 7 月 29 日より随時発送します）
お問い合わせ先：第 17 回実験動物管理者等研修会事務局（(株)アドスリー内）
jalasseminar@adthree.net

プログラム

講義	講義タイトル	担当者
1	動物愛護管理法における実験動物の位置づけについて	浅利達郎（環境省）
2	動物実験の機関管理，「実験動物管理者」の役割と責任	八神健一（筑波大学）
3	実験動物の飼養保管等に関する法規	花木賢一（国立感染症研究所）
4	遺伝子組換え動物実験と感染動物実験の規制	三浦竜一（東京大学）
5	人獣共通感染症とバイオセーフティ	山田靖子（国立感染症研究所）
6	労働安全衛生と危機管理	小久保年章（放射線医学総合研究所）
7	各種実験動物の特性	花木賢一（国立感染症研究所）
8	動物実験成績を修飾する要因—外部環境と内在性因子—	久和　茂（東京大学）

プログラム

講義	講義タイトル	担当者
9	実験動物導入，飼育管理（器材，飼料，飲水，エンリッチメント），記録管理	花木賢一（国立感染症研究所）
10	実験動物の健康管理（検疫，順化，獣医学的ケア，主な疾病・傷害，感染症予防対策）	國田　智（自治医科大学）
11	施設・設備の衛生管理（清掃，洗浄，消毒，昆虫・野鼠対策，廃棄物処理）	滝本一広（国立感染症研究所）
12	動物実験における苦痛のカテゴリーと人道的エンドポイント	大和田一雄（岡山理科大学）
13	中大動物・霊長類の麻酔，鎮痛，術中術後管理，安楽死	橋本道子（アステラス製薬株式会社）
14	げっ歯類の麻酔，鎮痛，鎮静，試料採取，安楽死	岡村匡史（国立国際医療研究センター）
15	米国獣医学会（AVMA）安楽死ガイドライン	森松正美（北海道大学）
16	実験動物の感染症診断 ～ What's your Diagnosis? ～	林元展人（実験動物中央研究所）
17	実験動物管理者のためのマウス生殖工学技術の基礎と応用	竹尾　透（熊本大学）

第10回実験動物科学シンポジウムの開催

テーマ：創薬研究のためのヒト化動物最前線
日　時：令和 4 年 11 月 18 日（金）
会　場：鳥取大学医学部記念講堂（予定）
参加費：無料
参加方法やプログラムは学会 HP（http://jalas.jp/meeting/seminar.html）に掲載します。

Experimental Animals
―和文要約―
Vol. 71, No. 3 July 2022

総説

Tensin2欠損性腎症―機械感受性腎症，遺伝的感受性..252–263

佐々木隼人・佐々木宣哉
北里大学獣医学部実験動物学研究室

接着斑タンパクのtensin2（TNS2）はインテグリンβ鎖の細胞内ドメインと結合し，他の接着斑タンパクを接着斑に動員するインテグリンアダプタータンパクとして，あるいは接着斑タンパクが相互作用する足場タンパクとして機能していると考えられている。腎臓において，TNS2は糸球体上皮細胞（ポドサイト）の基底面に発現しており，その欠損は生後間も無く，発生途中の糸球体において細胞外マトリックスの異常集積および糸球体基底膜の障害を引き起こし，それに続いてポドサイト足突起の変性，最終的に糸球体硬化症を引き起こす。この時，障害を受けた糸球体の病理組織学的な特徴として，メサンジウム細胞の増殖を伴わないメサンジウム領域の拡張が挙げられる。本総説では，TNS2欠損性腎症の概要を説明し，本疾患の発症機序について機械感受性腎症という観点から考察する。この考えはCD151欠損性腎症やアルポート症候群といった他の糸球体腎症にも通じると思われる。また，TNS2欠損性腎症の発症は遺伝的背景に決定的に依存しており，発症を決定する修飾遺伝子の存在が示唆される。機械感受性腎症の分子機序のさらなる理解は，糸球体腎症の患者管理のための新たな道を開くだろう。

Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory...264–280

Muhammad Zulfadhli OTHMAN[1], Zurina HASSAN[2] and Ahmad Tarmizi CHE HAS[1]
[1]Department of Neurosciences, School of Medical Sciences Universiti Sains Malaysia, Kampus Kesihatan, Kubang Kerian, 16150 Kota Bharu, Kelantan, Malaysia, [2]Centre for Drug Research, Universiti Sains Malaysia, 11800, Penang, Malaysia

Since its development about 40 years ago (1981–2021), Morris water maze has turned into a very popular tool for assessing spatial learning and memory. Its many advantages have ensured its pertinence to date. These include its effectiveness in evaluating hippocampal-dependent learning and memory, exemption from motivational differences across diverse experimental manipulations, reliability in various cross-species studies, and adaptability to many experimental conditions with various test protocols. Nonetheless, throughout its establishment, several experimental and analysis loopholes have galvanized researchers to assess ways in which it could be improved and adapted to fill this gap. Therefore, in this review, we briefly summarize these developments since the early years of its establishment through to the most recent advancements in computerized analysis, offering more comprehensive analysis paradigms. In addition, we discuss the adaptability of the Morris water maze across different test versions and analysis paradigms, providing suggestions with regard to the best paradigms for particular experimental conditions. Hence, the proper selection of the experimental protocols, analysis paradigms, and consideration of the assay's limitations should be carefully considered. Given that appropriate measures are taken, with various adaptations made, the Morris water maze will likely remain a relevant tool to assess the mechanisms of spatial learning and memory.

原著

デクスメデトミジンはラット出血性ショックモデルにおいて血清シンデカン-1の上昇を抑制し生存率を改善する 281–287

小林　充・御室総一郎・加藤孝澄・小林賢輔・佐藤恒久・
Truong Sang Kien・中島芳樹
浜松医科大学医学部麻酔・蘇生学講座

出血性ショックは全身性炎症とともに血管内皮グリコカリックス（EGCX）損傷を引き起こす。デクスメデトミジン（DEX）には抗炎症作用があり，EGCX保護作用も報告されているが，出血性ショックにおける効果については調査されていない。出血性ショックにおいてDEXが炎症を軽減し，EGCXを保護するかどうか調査した。麻酔をかけたSDラットをランダムに5群に割り当てた（各群n=7）。出血性ショックと輸液蘇生のみ行った群（HS），HSにDEXの持続投与（5 μg/kg/h）を加えた群（HS+DEX），HS+DEXにα7ニコチン性アセチルコリン受容体の拮抗薬（メチルリカコニチン; MLA）で処理した群（HS+DEX/MLA），HSにMLA処理を加えた群（HS+MLA），出血性ショックを行わなかった群（SHAM）。出血性ショックは平均血圧25–30 mmHgまで脱血し，30分間維持した後，脱血量の3倍の乳酸リンゲル液で蘇生した。3時間後の生存率は，HSに比べHS+DEXで有意に高かった。血清TNF-α，EGCXの構成成分であるシンデカン-1濃度はHSで上昇していたが，HS+DEXでは有意に低下した。これらの効果はHS+DEX/MLAにおいては拮抗された。出血性ショックにおいてDEXは炎症反応，シンデカン-1の上昇を抑制し，生存時間を延長させた。

C型レクチン受容体Clec1Aは，樹状細胞の抗原提示能を高めるとともに炎症性サイトカインIL-17を誘導することにより，実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症に重要な役割を果たしている 288–304

マクシェヴァ　ユリア[1]・鄭　琇絢[1]・秋津　葵[1,2]・前田菜摘[1,3]・
丸橋拓海[1,4]・葉　暁琪[1,5]・海部知則[1,6]・西城　忍[7]・孫　海陽[1]・
韓　偉[1]・唐　策[1,5]・岩倉洋一郎[1]
[1]東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター，
[2]現所属：ハーバード大学医学大学院ダナ・ファーバー癌研究所，
[3]現所属：理化学研究所生命機能科学研究センター，[4]現所属：東京大学定量生命科学研究所，
[5]現所属：中華人民共和国中山大学第一病院精密医学研究所，[6]現所属：東北医科薬科大学医学部，
[7]千葉大学真菌医学研究センター

C型レクチン受容体ファミリーの一員のClec1Aは，細胞外に糖鎖認識領域を持つが細胞質内には既知のシグナル伝達モチーフは持たない。*Clec1a*は血管内皮で強く，樹状細胞で弱く発現している。この分子は*Aspergillus fumigatus*の1,8-dihydroxynaphthalene-melaninを認識し，感染防御に関与することが知られているが，非感染動物における役割はまだ解っていない。本研究では*Clec1a*欠損マウスを作製し，多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の発症が抑制されることを見出した。*Clec1a*欠損マウスでは重症度が低く，脊髄の炎症，脱ミエリン化が明らかに野生型より弱かった。しかし，EAE誘導10，16日後の所属リンパ節や脾臓での免疫細胞の組成は正常であった。試験管内におけるミエリンオリゴデンドロサイ

ト糖蛋白質（$MOG_{35–55}$）に対する*Clec1a*欠損マウスのT細胞の記憶免疫応答は低下しており，樹状細胞の抗原提示能の低下が見られた。興味深いことに，RNA-Seq，qRT-PCR解析により*Il17a*，*Il6*，*Il1b*などの炎症性サイトカインの発現が*Clec1a*欠損マウスでは抑制されている事が分かり，これがEAEの発症抑制に関与していることが示唆された。これらの所見はClec1Aが免疫系において新たな機能を持つことを示唆する。

MicroRNA-363-3p/sphingosine-1-phosphate receptor 1 axis inhibits sepsis-induced acute lung injury via the inactivation of nuclear factor kappa-B ligand signaling 305–315

Shishuai MENG[1)], Kai KANG[1)], Dongsheng FEI[1)], Songlin YANG[1)], Shangha PAN[2)], Kaijiang YU[2,3)] and Mingyan ZHAO[1)]

[1)]Department of Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 23 Youzheng Street, Harbin, Heilongjiang, 150001, P.R. China, [2)]Key Laboratory of Hepatosplenic Surgery, Ministry of Education, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 23 Youzheng Street, Harbin, Heilongjiang, 150001, P.R. China, [3)]The Cell Transplantation Key Laboratory of National Health Commission, No. 23 Youzheng Street, Harbin, Heilongjiang, 150001, P.R. China

Infection-associated inflammation and coagulation are critical pathologies in sepsis-induced acute lung injury (ALI). This study aimed to investigate the effects of microRNA-363-3p (miR-363-3p) on sepsis-induced ALI and explore the underlying mechanisms. A cecal ligation and puncture-induced septic mouse model was established. The results of this study suggested that miR-363-3p was highly expressed in lung tissues of septic mice. Knockdown of miR-363-3p attenuated sepsis-induced histopathological damage, the inflammation response and oxidative stress in lung tissues. Furthermore, knockdown of miR-363-3p reduced the formation of platelet-derived microparticles and thrombin generation in blood samples of septic mice. Downregulation of miR-363-3p suppressed sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) expression in lung tissues and subsequently inactivated the nuclear factor kappa-B ligand (NF-κB) signaling. A luciferase reporter assay confirmed that miR-363-3p directly targeted the 3'-untranslated region of the mouse *S1pr1* mRNA. Collectively, our study suggests that inactivation of NF-κB signaling is involved in the miR-363-3p/S1PR1 axis-mediated protective effect on septic ALI.

Organoid technology and lung injury mouse models evaluating effects of hydroxychloroquine on lung epithelial regeneration 316–328

Fuxiaonan ZHAO[1)], Jianhai WANG[1,2)], Qi WANG[3)], Zhili HOU[1,3)], Yingchao ZHANG[4)], Xue LI[1,2,5)], Qi WU[1)] and Huaiyong CHEN[1,2,3,5)]

[1)]Department of Basic Medicine, Haihe Clinical School, Tianjin Medical University, No. 890 Jingu Road, Shuanggang Town, Jinnan District, Tianjin 300350, P.R. China, [2)]Department of Basic Medicine, Haihe Hospital, Tianjin University, No. 890 Jingu Road, Shuanggang Town, Jinnan District, Tianjin 300350, P.R. China, [3)]Key Research Laboratory for Infectious Disease Prevention for State Administration of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Respiratory Diseases, No. 890 Jingu Road, Shuanggang Town, Jinnan District, Tianjin 300350, P.R. China, [4)]Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Tianjin Baodi Hospital, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, No. 8 Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 300350, P.R. China, [5)]Tianjin Key Laboratory of Lung Regenerative Medicine, No. 890, Jingu Road, Shuanggang Town, Jinnan District, Tianjin 300350, P.R. China

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) damages lung epithelial stem/progenitor cells. Ideal anti-SARS-CoV-2 drug candidates should be screened to prevent secondary injury to the lungs. Here, we propose that *in vitro* three-dimensional organoid and lung injury repair mouse models are powerful models for the screening antiviral drugs. Lung epithelial progenitor cells, including airway club cells and alveolar type 2 (AT2) cells, were co-cultured with supportive fibroblast cells in transwell inserts. The organoid model was used to evaluate the possible effects of hydroxychloroquine, which is administered as a symptomatic therapy to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients, on the function of mouse lung stem/progenitor cells. Hydroxychloroquine was observed to promote the self-renewal of club cells and differentiation of ciliated and goblet cells *in vitro*. Additionally, it inhibited the self-renewal ability of AT2 cells *in vitro*. Naphthalene- or bleomycin-induced lung injury repair mouse models were used to investigate the *in vivo* effects of hydroxychloroquine on the regeneration of club and AT2 cells, respectively. The naphthalene model indicated that the proliferative ability and differentiation potential of club cells were unaffected in the presence of hydroxychloroquine. The bleomycin model suggested that hydroxychloroquine had a limited effect on the proliferation and differentiation abilities of AT2 cells. These findings suggest that hydroxychloroquine has limited effects on the regenerative ability of epithelial stem/progenitor cells. Thus, stem/progenitor cell-derived organoid technology and lung epithelial injury repair mouse models provide a powerful platform for drug screening, which could possibly help end the pandemic.

Alterations of microRNAs expression profiles in small extracellular vesicle after traumatic brain injury in mice 329–337

Ye TIAN[1)], Ruiting ZHAO[2)], Xiaochun LI[3)], Ju ZHOU[3,4)], Daqiang ZHAN[3,5)], Yuanzhi WANG[3)], Yifan HE[3)], Jiacheng ZHANG[3)] and Hengjie YUAN[1,3)]

[1)]Department of Neurosurgery, General Hospital, Tianjin Neurological Institute, Tianjin Medical University, No. 154, Anshan Road, Heping District, Tianjin, 300052, P.R. China, [2)]Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital Airport Hospital, No. 85, East Sixth Road, Airport Economic Zone, Tianjin, 300308, P.R. China, [3)]Department of Pharmacy, General Hospital, Tianjin Medical University, No. 154, Anshan Road, Heping District, Tianjin, 300052, P.R. China, [4)]Department of Pharmacy, Hainan Women and Children's Medical Center, No. 75, Longkun South Road, Haikou, 570100, P.R. China, [5)]Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, No. 48, Baishuitang Road, Haikou, 570311, P.R. China

Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Tools available for diagnosis and therapy are limited. Small extracellular vesicle (sEV) microRNAs (miRNAs) play an important role in TBI disease progression. This study aimed to investigate the alterations in sEV miRNAs expression in the mouse brain extracellular space after TBI. Twenty-four C57BL/6J mice were randomly divided into two groups (12/group). The TBI group was subjected to all surgical procedures and fluid percussion injury (FPI). The sham group only underwent surgery. Brain specimens were collected 3 h after TBI/sham. The brain sEV were isolated. Differentially expressed miRNAs were identified. A total of 50 miRNAs were observed to be differentially expressed (fold change ≥ 1.5 and $P<0.05$) after TBI, including 5 upregulated and 45 downregulated. The major enriched Gene Ontology terms were metabolic processes, cell, intracellular, organelle, cytoplasm, axon, binding, protein kinase activity, protein binding, and protein dimerization activity. The KEGG pathway analysis predicted that the pathways affected by the variation of miRNAs in sEVs after TBI included the Wnt signaling pathway and NF-κB signaling pathway. The changes in five miRNAs were confirmed by qRT-PCR. In conclusion, this study demonstrated the differential expression of a series of miRNAs in brain sEV after TBI, which might be correlated with post-TBI physiological and pathological processes. The findings might also provide novel targets for further investigating the molecular mechanisms underlying TBI and potential therapeutic interventions.

体外受精由来マウス胚の体外培養における酸素分圧と湿度の効果：
非加湿型タイムラプスインキュベーターによる解析..338–346

渡部浩之・伊藤　悠・新留あゆみ・鈴木宏志
帯広畜産大学

体外受精由来マウス初期胚の体外培養における酸素分圧と湿度の影響について，タイムラプスシネマトグラフィーを用いて評価した。5% CO_2，5% O_2，90% N_2気相下の非加湿型タイムラプスインキュベーター（CCM-iBIS）で培養された胚の4細胞期と胚盤胞への発生率は，5% CO_2，95％空気気相下のCCM-iBISで培養された胚よりも有意に高い成績であった。媒精後96時間後に孵化胚盤胞へ発生している胚の割合は，低酸素分圧のCCM-iBISで培養された胚の方が，高酸素分圧下のCCM-iBISで培養された胚よりも有意に高かった。低酸素分圧下では胚の発生は同調していることが観察された。加湿の有無は胚の発生に影響を及ぼさなかった。低酸素分圧で培養されたマウス胚は，2細胞期，4細胞期，桑実胚，胚盤胞に，それぞれ，精子添加後18時間，40時間，69時間，および82時間に発生した。以上，低酸素分圧下の培養は，より着床前の発生を支持すること，および非加湿の培養条件は胚の発生に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

高血圧自然発症ラットに対する水素水とアスコルビン酸の併用治療の効果.........347–355

川上浩平[1)]・松尾裕之[1)]・山田高也[1)]・松本健一[2)]・佐々木大五朗[3)]・野村正人[3)]
[1)]島根大学総合科学研究支援センター実験動物部門, [2)]島根大学総合科学研究支援センター生体情報・RI実験部門, [3)]株式会社テックコーポレーション

水素水（HW）は抗酸化剤としての可能性があり，多くの疾患や生活習慣病への治療の効果が期待できるばかりでなく，潜在的な病態への予防医学的見地からも様々な領域で注目されている。しかし，現在まで食塩の過剰摂取と高血圧に関するHWの効果に関する報告はほとんど存在しない。そこで今回，実験1では高血圧自然発症ラット（SHR）を用いて普通食の自由摂取における蒸留水（DW ： 対照群），HWおよび0.1%アスコルビン酸添加水素水（HWA）による降圧効果を検討した。実験2では，SHRに4%NaCl添加食を摂取させ，高血圧症の発症を促し，DW，0.1％のアスコルビン酸を添加したDW（DWA），HW，HWA群の降圧作用を検討した。その結果, 実験1ではSHRの収縮期血圧（SBP）および拡張期血圧（DBP）は対照群と比較して，HWは血圧に有意差は認められなかったが，HWA群はSBPおよびDBPの上昇抑制が認められた。実験2では，4% NaCl添加食によりSHRは高血圧の増加を示したが，HWA群は顕著な降圧効果が認められた。さらに, 血漿中AngiotensinⅡ値は, DWA群よりもHWA群が有意に低かった。また，尿中ナトリウム値も，HWA群において対照群より有意に低かった。そして，酸化ストレスマーカーである尿中のイソプラスタン値においても，HWA群が対照群よりも有意に低く, 酸化ストレスの減少を介して血圧上昇抑制効果を示すことが示唆された。以上のことより，HWAの摂取は高血圧症予防の一つの可能性があると考えられた。

Inhibition of Kruppel-like factor 7 attenuates cell proliferation and inflammation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through nuclear factor κB and mitogen-activated protein kinase signaling pathway......................................356–367

Jingjing CAO[1,2], Yanhui NI[3], Huaxing ZHANG[4], Xiaoran NING[2] and Xiaoyong QI[1,5]

[1]Teaching and Research Section of Internal Medicine, Hebei Medical University, No. 361, Zhongshan East Road, Hebei, 050017, Shijiazhuang, P.R. China, [2]Department of Rheumatology and Immunology, Hebei General Hospital, No. 348, Heping West Road, Hebei, Shijiazhuang, 050051, P.R. China, [3]Department of Cardiology, Hebei General Hospital, No. 348, Heping West Road, Hebei, Shijiazhuang, 050051, P.R. China, [4]Division of Medical Service, Hebei General Hospital, No. 348, Heping West Road, Hebei, Shijiazhuang, 050051, P.R. China, [5]Department of Cardiology Center, Hebei General Hospital, No. 348, Heping West Road, Hebei, 050051, Shijiazhuang, P.R. China

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease, which can lead to joint inflammation and progressive joint destruction. Kruppel-like factor 7 (KLF7) is the member of KLF family and plays an important role in multiple biological progresses. However, its precise roles in RA have not been described. Present study aimed to investigate the role of KLF7 in RA-fibroblast-like synoviocytes (FLSs). Data showed that KLF7 expression was obviously upregulated in synovial tissues of rats with adjuvant-induced arthritis. Functional studies demonstrated that the loss of KLF7 may suppress cell proliferation and the expression of pro-inflammatory factors (IL-6, IL-1β, IL-17A) and matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3, MMP-13) in FLSs through the inhibition of phosphorylation of nuclear factor κB (NF-κB) p65 and JNK. We further showed that miR-9a-5p specifically interacts with KLF7 to negatively regulate the expression of KLF7 in RA-FLSs. Taken together, our results demonstrated that KLF7 which targeted by miR-9a-5p might participate in the pathogenesis of RA by promoting cell proliferation, pro-inflammatory cytokine release and MMP expression through the activation of NF-κB and JNK pathways in RA-FLSs. Hence, KLF7 could be a novel target for RA therapy.

ラット第1染色体上の一つの3-Mbp断片は脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの食塩負荷による脳卒中と腎傷害への感受性に影響する：複数のコンジェニック系統を利用した遺伝学的アプローチ.................................368–375

ワン・メイ[1–3]・大原浩貴[1]・江川雅博[4]・福永昇平[4]・松尾裕之[1,5]・グア・ジル[3]・並河　徹[1]

[1]島根大学医学部病態病理学，[2]寧夏医科大学大学院，[3]上海市浦東新区公利医院循環器内科，[4]島根大学医学部附属病院腎臓内科，[5]島根大学研究機構総合科学研究支援センター実験動物部門

我々は以前に，SHRSP/Izmと脳卒中抵抗性であるSHR/Izmの間で作製したコンジェニック系統であるSHRSP.SHR-(*D1Rat23-D1Rat213*)（Pr1.31と呼ばれる）が持つ3-Mbpの第1染色体領域に，SHRSPの食塩誘発性脳卒中への感受性に関わる主要な量的形質遺伝子座（QTL）が存在することを報告した。ここでは，新たに作製したサブコンジェニック系統の解析により，第1染色体の候補領域のさらなる絞り込みを試みた。同時に，脳卒中発症につながる機序を探索するため，尿中アルブミン測定と尿細管傷害マーカー遺伝子（*Kim-1*, *Clusterin*）の発現解析により，食塩誘発性腎傷害を評価した。本研究で解析したすべてのサブコンジェニック系統は，SHRSPよりも食塩誘発性脳卒中に対して低い感受性を示した。興味深いことに，Pr1.31は新たに作製されたサブコンジェニック系統と比較して最も低い脳卒中感受性を持つことが明らかになった。また，1週間の食塩負荷後のPr1.31腎における*Kim-1*および*Clusterin*の発現はSHRSPと比較で有意差は見られなかったが，Pr1.31の尿中アルブミンレベルはSHRSPだけでなく他のサブコンジェニック系統と比較しても有意に低かった。これらの結果から，Pr1.31のコンジェニック領域に食塩誘発性臓器障害に関わる複数の遺伝子が存在することが示されたが，今回のサブコンジェニック系統の解析では候補領域をさらに絞り込むことはできなかった。Pr1.31を対象にさらに解析を行うことで，SHRSPにおける食塩誘発性臓器障害の遺伝的・病態生理学的メカニズムを解明できるだろう。

Retinal Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase 2 silencing alleviates diabetic retinopathy via suppressing inflammatory response and oxidative stress by regulating Yes-associated protein 1 activity 376–384

Ning HAN[1)], Ying SU[2)], Mi GUO[3)] and Li YU[1)]

[1)]Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Jilin University, No.218, Ziqiang Street, Nanguan District, Changchun, Jilin, P.R. China, [2)]Department of Ophthalmology, Liaoyuan People's Hospital, No. 188, Kuangdian West Street, Xi'an District, Liaoyuan, Jilin, P.R. China, [3)]Department of Ophthalmology, Baotou Eye Hospital, No. 28, Hada Road, Qingshan District, Baotou, Inner Mongolia Autonomous Region, P.R. China

Diabetic retinopathy (DR) is the prevalent microvascular complication of diabetes mellitus (DM), and it may lead to permanent blindness. The previous publication has indicated that both inflammatory response and oxidative stress are critical factors involved in DR progression, however, the accurate regulatory mechanism remains to be revealed. Src homology region 2 (SH2)-containing protein tyrosine phosphatase 2 (SHP2), a member of the protein tyrosine phosphatase family, was reported to play a role in diabetic nephropathy, whereas its function in DR was unknown and required further exploration. The level of phosphorylated, not the total, SHP2 increased in the retinas of rats with streptozotocin injection-induced DM. Further, the intravitreal injection of SHP2 shRNA lentivirus alleviated retinal pathological changes, and inhibited inflammatory response and oxidative stress, which were accompanied with Yes-associated protein 1 (YAP1) deactivation in DR rats. Additional co-immunoprecipitation results confirmed the interaction of SHP2 and YAP1. Collectively, our data preliminarily show that DR amelioration-induced by SHP2 inhibition in rats may attribute to the deactivation of YAP1 pathway.

Gal4依存的遺伝子組換えおよび可視化マウスの作製..385–390

吉原雅大[1)]・西野哲平[2)]・三瓶直人[2)]・中山貴博[2)]・Freddy Radtke[3)]・水野聖哉[4)]・高橋　智[5)]

[1)]筑波大学グローバル教育院ヒューマニクス学位プログラム，[2)]筑波大学医学群医学類，[3)]スイス連邦工科大学ローザンヌ校，[4)]筑波大学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，[5)]筑波大学医学医療系解剖学発生学研究室

Cre/loxP系はひろく用いられてきた細胞標識手法である。特定遺伝子発現の標識例が多いのに対し，マウス体内のタンパク間相互作用を標識する目的では技術的な問題から使用例が少ない。本研究では，Gal4依存的に遺伝子組換え酵素Creおよび近赤外光蛍光タンパクmiRFP670を発現するための遺伝子座（UAS-Cre-T2A-miRFP670; UC2i）を導入したトランスジェニックマウス（UC2i）を作製した。他方，Notch1受容体はリガンドと相互作用することでその細胞内ドメインが切り離されて転写因子としてはたらく特異なタンパクである。そこでNotch1受容体の細胞内ドメインをGal4VP16融合タンパクに置換した人工タンパクを発現する既存のトランスジェニックマウスとUC2iをかけ合わせ，CreとmiRFP670の発現を誘導できるか検討した。実際，Notch1の発生学的関与が示唆されているマウス胚において，Notch1活性の個体および網膜細胞レベルでの可視化に成功した。さらに，Cre依存的に蛍光タンパクdsRedを発現するマウスともかけ合わせることで，成獣小腸上皮細胞においてdsRedの検出にも成功し，UC2iのCreが機能的であることを確認した。すなわち，UC2iを用いてタンパク間相互作用の履歴および現況を標識することができると結論した。本研究で作製したマウス（UC2i）はGal4存在下であれば機能するため，今後，マウス生体内の様々な分子活動の標識に有用であると同時に，miRFP670を用いた非侵襲的タイムラプス研究にも有用と考えられる。

カニクイザル脳血管解剖 391–398

辻　敬一[1)]・中村紳一朗[2, 3)]・青木友浩[4)]・野崎和彦[1)]

[1)]滋賀医科大学脳神経外科，[2)]麻布大学獣医学部獣医学科実験動物学研究室，
[3)]滋賀医科大学動物生命科学研究センター，[4)]国立循環器病研究センター

霊長類の脳血管解剖については従来十分な研究が行われていない。本研究の目的は，脳梗塞やくも膜下出血などの脳血管障害を含めた医学研究に頻用されるカニクイザルの脳血管解剖について明らかにすることである。本研究では，48頭の屍体メスカニクイザル脳を用いて脳動脈構造と脳血管径を解析した。その結果，我々は人間と比較してカニクイザルの脳血管解剖に3つの特徴があることを認めた。1つめは，前大脳動脈遠位部はヒトでは左右1対認められるが，カニクイザルでは左右の前大脳動脈が合流し単一であった。2つめは，ヒトでは前下小脳動脈は脳底動脈から，後下小脳動脈は椎骨動脈から分岐することが多いが，カニクイザルでは両動脈は脳底動脈から分岐するパターンが最も多かった。3つめは，ヒトでは内頚動脈の血管径が最も大きいが，カニクイザルでは脳底動脈の血管径が最も大きかった。本研究で得られた結果がカニクイザルを用いた脳血管障害の今後の研究に役立つことを期待する。

炭酸カルシウムの継続的摂取は運動機能障害を引き起こす 399–410

杉浦亜美・北村美彩・長谷川靖

室蘭工業大学院

我々はこれまでに炭酸カルシウム食を含む餌を継続摂取させたマウスは記憶能力が低下することを明らかにしてきた。本研究において，炭酸カルシウムの継続摂取がパーキンソン病でみられる運動機能障害を誘発するかどうか検討を行った。炭酸カルシウムを継続摂取したマウスは，カタレプシー試験，ポールテスト，ビームウォーキングテストなどの行動薬理試験において運動機能障害が観察された。さらに，大脳基底核においてドーパミン含量が有意に減少していること，パーキンソン病でみられる黒質領域のドーパミン作動性神経細胞が，炭酸カルシウムを食餌したマウスで有意に脱落することが明らかになった。一方，記憶に深くかかわる海馬神経細胞の脱落は見られなかった。また，炭酸カルシウム摂取で誘発した運動機能障害はL-dopaの投与によって改善されたことから，炭酸カルシウムを食餌させたマウスでは，ドーパミン作動性神経系の機能低下が起こっていることが明らかになった。この新規動物モデルは，運動機能障害をもつパーキンソン病やハンチントン病などの新たな動物モデルとして有効かもしれない。

維持会員（五十音順）（97社）

（令和4年7月20日現在）

会　員　名	〒	住　　所
（株）IHI物流産業システム	135-0061	東京都江東区豊洲3-1-1
（株）アイテクノ	391-0004	長野県茅野市城山10-10
旭化成ファーマ（株）	410-2321	静岡県伊豆の国市三福632-1
味の素（株）	210-8681	神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1
あすか製薬（株）	213-8522	神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1
アステラス製薬（株）	305-8585	茨城県つくば市御幸が丘21
（株）アドスリー	164-0003	東京都中野区東中野4-27-37
（株）アニマルケア	160-0022	東京都新宿区新宿5-18-14 新宿北西ビル7F
（株）アニメック	183-0031	東京都府中市西府町3-17-4
EPトレーディング（株）	162-0825	東京都新宿区神楽坂4-8
（株）イナリサーチ	399-4501	長野県伊那市西箕輪2148-188
インビボサイエンス（株）	210-0821	神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-12
エーザイ（株）	300-2635	茨城県つくば市東光台5-1-3
（株）LSIM安全科学研究所	101-0047	東京都千代田区内神田1-13-4
（株）大塚製薬工場	772-8601	徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
小野薬品工業（株）	618-8585	大阪府三島郡島本町桜井3-1-1
小原医科産業（株）	165-0022	東京都中野区江古田4-28-16
オリエンタル酵母工業（株）	174-8505	東京都板橋区小豆沢3-6-10
花王（株）	321-3497	栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606
科研製薬（株）	426-8646	静岡県藤枝市源助301
鹿島建設（株）	107-8348	東京都港区赤坂 6-5-11
北山ラベス（株）	396-0025	長野県伊那市荒井3052-1
キッセイ薬品工業（株）	399-8304	長野県安曇野市穂高柏原4365-1
九動（株）	841-0075	佐賀県鳥栖市立石町惣楽883-1
共立製薬（株）	300-1252	茨城県つくば市高見原2-9-22
協和キリン（株）富士リサーチパーク	411-0943	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
（有）葛生運送	287-0224	千葉県成田市新田280-1
クミアイ化学工業（株）	439-0031	静岡県菊川市加茂3360
（株）クレハ	974-8686	福島県いわき市錦町落合16
グローバル・リンクス・テクノロジー（株）	433-8116	静岡県浜松市中区西丘町943-1
（株）ケー・エー・シー	604-8423	京都府京都市中京区西ノ京西月光町40
KMバイオロジクス（株）	869-1298	熊本県菊池市旭志川辺1314-1
興和（株）	189-0022	東京都東村山市野口町2-17-43
サイヤジェン（株）	170-0002	東京都豊島区巣鴨1-20-10 宝生第一ビル4階
三協ラボサービス（株）	132-0023	東京都江戸川区西一之江2-13-16
参天製薬（株）	630-0101	奈良県生駒市高山町8916-16
（株）三和化学研究所	511-0406	三重県いなべ市北勢町塩崎363
サンワテクノス（株）	104-0031	東京都中央区京橋3-1-1 東京スクエアガーデン18F
（株）ジェー・エー・シー	153-0043	東京都目黒区東山1-2-7 第44興和ビル3階
シオノギテクノアドバンスリサーチ（株）	520-3423	滋賀県甲賀市甲賀町五反田1405
（公財）実験動物中央研究所	210-0821	神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-12
清水建設（株）	104-0031	東京都中央区京橋2-16-1 8階

会　員　名	〒	住　　所
ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン(株)	222-0033	神奈川県横浜市港北区新横浜3-17-6
昭和セラミックス（株）	486-0934	愛知県春日井市長塚町1-1-9
（有）新東洋製作所	334-0073	埼玉県川口市赤井2-13-22
（株）新日本科学安全性研究所	891-1394	鹿児島県鹿児島市宮之浦町2438番地
（株）シーエーシー	103-0015	東京都中央区日本橋箱崎町24番1号
住友化学（株）	554-8558	大阪府大阪市此花区春日出中3-1-98
（株）精研	542-0081	大阪府大阪市中央区南船場2-1-3
清和産業（株）	132-0033	東京都江戸川区東小松川4-57-7
ゼリア新薬工業（株）	360-0111	埼玉県熊谷市押切字沼上2512-1
全国農業協同組合連合会飼料畜産中央研究所	300-4204	茨城県つくば市作谷1708-2
ゾエティス・ジャパン（株）	151-0053	東京都渋谷区代々木3-22-7 新宿文化クイントビル14階
第一三共（株）	134-8630	東京都江戸川区北葛西1-16-13
大正製薬（株）	331-9530	埼玉県さいたま市北区吉野町1-403
ダイダン（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
Transnetyx		8110 Cordova Rd, Suite 119, Cordova TN, 38016 USA
（株）夏目製作所	113-8551	東京都文京区湯島2-18-6
（合）日本医学広告社	102-0071	東京都千代田区富士見2-12-8
日本エスエルシー（株）	431-1103	静岡県浜松市湖東町3371-8
日本化薬（株）	115-8588	東京都北区志茂3-31-12
日本クレア（株）	153-8533	東京都目黒区東山1-2-7
日本実験動物器材協議会	153-8533	東京都目黒区東山1-2-7 日本クレア（株）内
（公社）日本実験動物協会	101-0051	東京都千代田区神田神保町3-2-5 九段ロイヤルビル502号室
日本実験動物協同組合	101-0032	東京都千代田区岩本町2-8-10 神田永谷マンション602
日本新薬（株）	601-8550	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
（一財）日本生物科学研究所	198-0024	東京都青梅市新町9-2221-1
日本たばこ産業（株）	569-1125	大阪府高槻市紫町1-1
日本たばこ産業（株）たばこ中央研究所	227-8512	神奈川県横浜市青葉区梅が丘6-2
日本農産工業（株）	220-8146	神奈川県横浜市西区みなとみらい2-2-1ランドマークタワー46F
日本農薬（株）総合研究所	586-0094	大阪府河内長野市小山田町345番地
バイオサイトジェン	101-111	中国北京市大興区宝参南街12豪院
（株）ハクバテック・ライフサイエンス・ソリューションズ	180-0002	武蔵野市吉祥寺東町2-38-2
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）	221-0835	神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町2-23-2

会員名	〒	住所
(株) ボゾリサーチセンター	412-0039	静岡県御殿場市竈1284
三浦工業 (株)	108-0074	東京都港区高輪2-15-35 三浦高輪ビル2F
Meiji Seikaファルマ (株) 横浜研究所	222-8567	神奈川県横浜市港北区師岡町760
持田製薬 (株)	412-8524	静岡県御殿場市神場字上ノ原722
(株) ヤクルト本社	186-8650	東京都国立市泉5-11
八洲環境エンジニアリング (株)	116-0014	東京都荒川区東日暮里3-11-17
ライオン (株)	256-0811	神奈川県小田原市田島100
レッテンマイヤージャパン (株)	101-0052	東京都千代田区神田小川町3-26-8 野村不動産小川町ビル3F
(株) レナテック	259-1114	神奈川県伊勢原市高森4-19-15

(公社) 日本実験動物学会　会員の入会・退会・変更の申込みについて

会員の入会・退会・変更の申込みは下記の方法で受け付けております。

https://www.jalas.jp/

(公社) 日本実験動物学会ホームページより受け付け

[ご不明な点はこちらまで]

株式会社　アイペック
〒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 ●

たいへんに暑い夏がやってきました。7月の上旬で，40℃を超える地域も出てきております。夏本番はこれからですが，いったいどんな夏になるのか心配です。また，ショッキングなニュースとして安倍元総理が街頭演説中に銃撃され，亡くなられました。このようなことはあってはならないことです。残念でなりません。この場を借りてお悔やみを申し上げます。いったん落ち着きを見せたコロナウイルス感染症もまたまた勢いを増しつつあり，第7波の到来ともささやかれております。秋には，実験動物科学シンポジウムや維持会員懇談会の開催が予定されております。ぜひとも現地での対面開催ができることを祈っております。一方でうれしいニュースとしては，5月に仙台で3年ぶりの対面での総会が開催されました。久々に挨拶を交わされた会員の皆様もおられたのではないでしょうか。この総会の様子は，大会長の東北大・三好先生が，「第69回日本実験動物学会総会（仙台大会）を振り返って」のタイトルで寄稿くださいましたので，ぜひご一読ください。また，本号には特集として前年度の維持会員懇談会で取り上げました，「再生医療の現状と実際」を特集テーマとして，「再生医療実用化20年の歩みと再生医療イノベーションフォーラム」（株式会社ジャパンティッシュエンジニアリング・畠先生），「細胞から希望をつくる！ ―サイフューズの頂戦―」（株式会社サイフューズ・三條先生），「ツーセルはバイオ創薬の開発・製造会社になれるか？」（株式会社ツーセル・辻先生）の3名の先生方に寄稿をお願いしました。また，前年の総会で学術集会委員会企画シンポジウム（テーマ：「睡眠，生物リズム，冬眠研究の最前線」）」より，「多様な動物の眠りから考える睡眠の多様性と普遍性」（筑波大・金子先生，安垣先生，林先生），「冬眠のなぞ」（北大・山口先生）の2総説を投稿いただきました。“研究室・施設便り”では「国立循環器病研究センター動物実験施設」（塩谷先生，藤原先生），”維持会員便り”では，「ライフサイエンスの未来とともに」（株式会社夏目製作所・髙橋先生）に原稿をお願いし，“会員便り”には3名の先生（筑波大・水野先生，理化学研究所・綾部先生，日本獣医生命科学大・倉岡先生）に寄稿いただきました。今後とも，総説等読み物を充実させてゆきたいと考えておりますので，引き続き，皆様のご協力をお願い申し上げます。

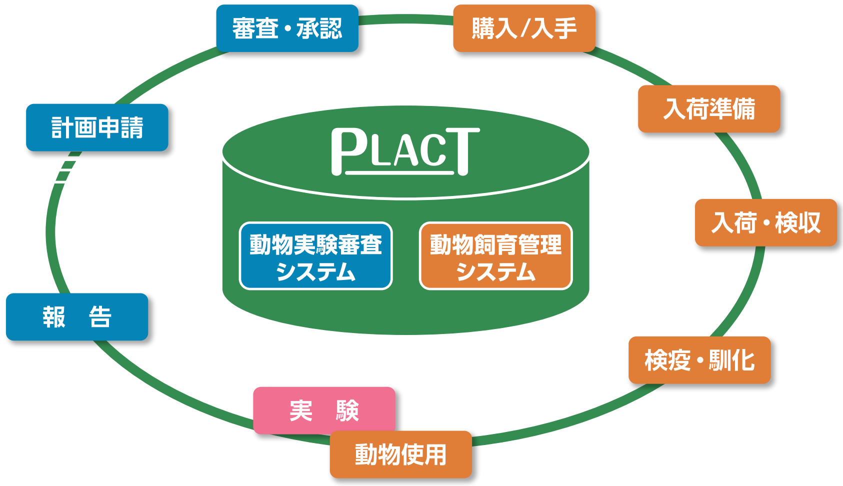
【広報・情報公開検討委員会】

広告掲載一覧

株式会社　シーエーシー	実験動物管理システム
株式会社　東京メニックス	実験動物用手術台他
日本クレア株式会社	実験動物等企業広告
北山ラベス株式会社	実験動物等企業広告
日本エスエルシー株式会社	飼料
日本エスエルシー株式会社	実験動物
九動株式会社	実験動物等企業広告
わかもと製薬株式会社	感染症診断キット
株式会社　ケー・エー・シー	実験動物総合受託事業
清和産業株式会社	ウォッシングシステムズ
株式会社　夏目製作所	ブタ・ミニブタ喉頭鏡
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

動物管理システム PLACT

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



実験審査

審査の支援機能、各種確認作業の自動化により、審査業務の作業負荷を軽減

- ✓ 委員会向け：付箋機能、変更点表示
- ✓ 事務局向け：教育受講・申請必須項目などのチェック自動化、滞留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

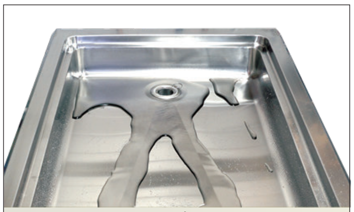
- ✓ 獣医学的ケア支援：異常所見の共有迅速化、処置記録の管理
- ✓ 飼育管理業務支援：匹数管理、飼育室予約
- ✓ 個体情報の管理　：体重、飼育履歴などを個体毎に管理
- ✓ 転記作業の削減　：タブレットで飼育室内から観察記録登録

water table
Dolphin

ウォーターテーブル　ドルフィン

給排水を内蔵した処置台

トップ部分がシンク状になっており、水を使用する処置に最適。ロングストローク電動昇降より、座位でもストレスなく処置が可能です。また、手術台、シンクのオプションが共通して使用できるので、アレンジの幅が広がります。



Vレールドレイン

水切れを良くするために、Vレールドレイン加工をしています。さらにシンク部分は薄型設計で足元空間を確保

多機能シャワーヘッド

シャワーヘッドには、手元に止水機能があるため操作性がよく、ストレートとシャワーの切替が付いています。

ロングストローク電動昇降

400mmのロングストロークにより、様々な術者の身長に対応します。昇降は音も静かでスムーズです。

SCALA
Operating Table

手術台スカラ Vタイプ

新チルトシステムを標準装備。新Vタイプ天板はガススプリングの力で簡単にV型にすることができます。電動昇降台は作動音も静かで、昇降ストロークが400mmもあるため、術者の身長やポジションに対応することができます。

Vタイプ天板

天板には汚水トレーを装備していますので、下部に流れにくくなっています。

クランプ式ロープホルダー

天板にレールレスで取付けできます。汚れやゴミが溜まらないため、清潔に保つことができます。

ロングストローク電動昇降

400mmのロングストロークにより、様々な術者の身長に対応します。昇降は音も静かでスムーズです。

製品動画
ウォーターテーブル・ドルフィン

製品動画
手術台スカラ

株式会社 東京メニックス
〒359-1141
埼玉県所沢市小手指町 2-1442-8
TEL.04-2923-8841
Email. info@t-menix.com
ホームページ