

---

# 研究（事業）計画書

---

（第50期）

自平成18年4月1日  
至平成19年3月31日

財団法人 実験動物中央研究所

# 目 次

平成 18 年度研究計画の概要 .....	1
-----------------------	---

## I. プロジェクト研究

1. ヒト化マウス (hu-mouse) プロジェクト .....	3
2. 実験動物開発のための新技術プロジェクト .....	4
3. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト.....	5
4. プリオン病モデルの開発と応用 .....	7
5. rasH2 マウスのパフォーマンス試験.....	7
6. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト .....	8
7. 先端の実験動物研究手法樹立プロジェクト .....	8

## II. 研究部門

### A. 実験動物研究部

1. 動物医学研究室.....	10
2. 遺伝研究室.....	10
3. 飼育技術研究室.....	11
4. 生殖工学研究室.....	12
5. 免疫研究室.....	13
6. 動物実験技術研究室.....	13

### B. バイオメディカル研究部

1. 腫瘍研究室.....	13
2. 分子解析研究室.....	14
3. 画像解析研究室.....	14
4. 分子形態研究室.....	15
5. 霊長類研究室.....	15

C. 病理研究部.....	16
---------------	----

## III. 事業部門

### A. 試験サービス事業部

1. ICLASモニタリングセンター .....	17
2. 微生物モニタリンググループ .....	17
3. 遺伝モニタリンググループ .....	18
4. 受託試験 1 グループ .....	19
5. 受託試験 2 グループ .....	20

B. 動物資源開発部	
1. 遺伝子改変グループ	20
2. 資源管理グループ	20
3. 動物開発第1グループ	21
4. 動物開発第2グループ	21
5. 動物開発第3グループ	21
C. 生産事業準備室	22
IV. 教育プログラム	
A. 教育活動事業部	23
B. 公的普及活動	23
C. コンプライアンス活動	24

## 平成 18 年度研究計画の概要

### —新時代における実中研のあり方—

21 世紀の科学を推進する中心の一つに生命科学があります。生命科学は複雑な生体の仕組みと働きを明らかにするという純粋科学の側面と並んで人間の健康と福祉を押し進める大きな原動力の一つにもなっています。

生命科学の基盤となる実験動物の改革・モデル動物の開発、研究、さらには医薬・創薬のための動物実験システムの確立を使命とする当研究所は昨年度創立以来初めての大きな組織改革を実施して新時代の活動を推進する体制を立ち上げました。

新しい体制の下で所員一同が勇気をもってそれぞれ実行・実施すべきことに積極的にチャレンジすべき年であります。

### —研究の基本方針—

創立以来の活動を振り返りますと、第一期は実験動物の品質・規格の確立に重点をおき、我が国に近代的な実験動物の普及を計りました。この結果、日本の実験動物の質は極めて高い水準に達したのであります。第二期はモデル動物の作出に重点が置かれ、それぞれの研究目的に対応する実験動物を開発し、大学研究機関はじめ、企業に供給する事が出来ました。第三期は品質・規格が統御された実験動物を用いて、精密な動物実験系すなわち *in vivo* の物差しとしての実験・評価系を世界に提供する時代で、現在がこれに当たります。

これら三つの時期を通じて実中研を支えてきた基盤技術は無菌動物技術と再現性の基盤である品質・基準とそれを検証する技術であります。信頼がおける動物実験系は、動物そのもののモニタリングはもとより、統御された実験環境と精密な評価方法が一体となったシステムであり、人に還元可能な再現性ある試験研究結果を保証します。

この歴史に思いをいたし、さらなる発展に向けて努力することこそ将来の基礎であります。

### —研究体制の整備ならびに大学院の連携化—

研究内容の高度化に対応し、病気の現場である医学研究の現状を当研究所の活動に迅速に反映し、また、モデル動物を用いた最新の研究方法を臨床医学に還元する目的で、慶応義塾大学院が、(財) 実験動物中央研究所と連携化し、そのスタッフを大学院の客員教授、助教授、講師などに迎えて、新しい高度の研究教育の場を設ける活動が昨年度から実行されています。

### —今年度の研究計画—

現在まで、人の細胞、組織が長期間 *in vivo* で生存可能な実験系はありませんでした。In vitro の組織、細胞は生体としての安定性に欠け、限定的な目的にしか使えま

せんでした。実中研で開発した超免疫不全マウスである NOG マウスは in vivo ヒトモデルとして極めて優れた特性をもつことが世界の多くの研究者によって認められています。アメリカの Jackson 研究所は実中研に遅れること 2 年して全く同じ遺伝子構成をもつマウスの生産を開始し、われわれに追隨したことは日本の実験動物史上、最大の快挙であります。

本年 10 月には、実中研が主催して東京で最初の International Symposium on Humanized Mouse を開催し、日、米、欧の先端研究者が集います。その成果が待たれるところです。

また、世界に先駆けてマーモセット(小型霊長類)の実験動物としての確立に努力してきた実中研の先見性は、アメリカがチンパンジーに次いでサル類のゲノム解析対象として、マーモセットを取り上げたことでも判ります。実中研では多分化能をもつマーモセットの ES 細胞樹立に成功し、世界各国から分与希望が殺到しています。さらに、これを利用して遺伝子改変マーモセットの作製に挑戦します。また、CD 抗体の開発、脳 MR 画像アトラスの作製など解析手段の充実を進め、実験動物としての利用普及を推進します。

その他では、実験動物基盤技術を新しい方法論や機器を利用して発展させ、生体機能解析の展開を計ります。

### —21 世紀 COE プログラムについて—

平成 15 年度にスタートした 21 世紀 COE プログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点-ヒト細胞と in vivo 実験医学を基礎とした新しい展開-」では、実中研が慶応義塾大学医学研究科と一体となって、研究教育拠点を作り協力して活動しています。平成 17 年度は中間評価の年に当りましたが、全国 35 拠点のなかでベスト 5 の上位にランクされ、特に実中研と一体となって研究を進めている点が大きな特色として評価されました(評価委員長 江崎 玲於奈博士)。今年度もマーモセット研究を軸として大いに発展させる所存です。

### —動物実験ならびに実験動物のための人材養成—

従来から、動物の飼育・繁殖のための技術者養成は行われてきましたが、最近の生命科学の急速な進歩とその応用展開の拡がりから、動物実験の目的である人間の健康問題解決を明確な目標として意識した動物実験のできる高度技術者のニーズが増大しています。このため、当財団では、昨年度文部科学省人材養成プログラムの一つとして採択された「動物実験医学研究の支援者育成システム」のさらなる充実を計り、大学、研究所、企業で求められている高度動物実験に役立つ教育コースを発展させます。

平成 18 年 3 月 31 日  
所長 野村 達次

# I.プロジェクト研究

プロジェクト研究は実験動物を用いて生命科学の多様な問題を解決するために緊急かつ重要なテーマを取り上げ、関連部門、研究室が密接に協力して研究を進めることに特色がある。プロジェクト研究の目標は人の健康問題を解決するために有用なモデル動物を開発し、それを用いた画期的な *in vivo* 実験系を確立すること、そのための基盤ならびに周辺技術を確立することに主眼を置いている。本プロジェクトには当財団の設立目的に沿って、過去半世紀に確立した実験動物基盤技術に立って展開された、ポストゲノム時代の多様な基礎、臨床、トランスレーショナル研究、創薬ならびに *in vivo* 試験系の開発を含むテーマが含まれている。

## 1. ヒト化マウス (hu-mouse) プロジェクト

当研究所で開発した NOG (NOD/Shi-*scid*, IL-2R $\gamma$  KO) マウスは従来の免疫不全マウス、すなわちヌードマウス、SCID マウス、NOD-*scid* マウスと比較すると、ヒト腫瘍のように増殖力が強い異種細胞のみでなく、正常のヒト細胞が生着し、分化し、増殖することを可能にする新規動物である。このマウスを用いて従来不可能であったヒト細胞による *in vivo* 実験系を確立し、試験研究上、画期的なモデル動物を作出する。

### 1) 新たな免疫不全マウスの作製と応用に関する研究

本研究の目的は、再生治療モデルやヒト疾患モデルの作製のために、異種細胞・組織の生着・分化・増殖が一層優れた受容体マウスを作製することである。全体研究計画として、当研究所で開発した NOG マウスおよび他の免疫不全マウスに新たな免疫不全遺伝子や、ヒト遺伝子を導入することによってその改良を行う。すなわち、①NOG マウスにヒト細胞の生着・増殖促進遺伝子を導入したトランスジェニック NOG マウスを作出する。②NOG マウスに speed congenic 法で他の免疫不全遺伝子を速やかに導入することによって、より重度の免疫不全マウスを作出する。③NOD ではない C57BL/6 や BALB/c などの近交系を遺伝的背景とする重度免疫不全マウスの作出を進める。④マウス MHC (Class I および II) 欠損 NOG マウスの作製、これを基にヒト MHC 発現 NOG マウスを作製し、完全なヒト免疫系を持ち得るマウスを作出する。以上のマウスを用いて、異種移植の基礎的研究を行い、その有用性 (応用) を様々な観点から検討する。

### 2) ヒト細胞 *in vivo* モデルの作製

NOG マウス・ヒト細胞系では最初に骨髄血液系の高率置換に成功している。他の細胞系の中で有用性が高いヒト肝細胞の置換研究を進める。免疫系では NK 細胞、骨髄系では血小板で置換率の向上を目指す。

### 3) ヒト腫瘍 in vivo モデルの作製

NK 活性を欠いている NOG マウスを受容動物として用いると、従来に比べて遙かに少数（1000 個）のヒト癌の移植が可能であり、定量的に微量肝転移モデルが作製できる。この系により転移メカニズムの研究、薬物による転移抑制方法の評価を行なう。

また前項で述べた腫瘍増殖遺伝子導入 NOG マウスを用い、腫瘍幹細胞の実体解明と、難移植腫瘍である白血病・リンパ胞、乳癌、前立腺癌乳癌等のモデル作製を目指す。既に樹立されているヒト膀胱癌、大腸癌、乳癌、皮膚癌を用いた NOG マウス-ヒト癌モデルを用い、各種の癌から生着性の異なる細胞集団を分離し、転移関連遺伝子の同定に役立てる。

## 2. 実験動物開発のための新技術プロジェクト

### 1) 新たな遺伝子改変法の開発に関する研究

本研究の目的は、新たな遺伝子改変動物作製のための新たな細胞の樹立やそれに関連する手法を開発し、従来困難とされた動物系統や種での遺伝子改変を可能とすることにある。そのために、①germline に伝達する各種近交系マウス由来 ES 細胞の樹立と新しい germline 伝達法の確立、②ES 細胞に替わる Stem cell line の樹立とそれを用いた遺伝子相同組換え法の確立、③Estrogen や Progesterone 受容体などの核内 receptor を利用した conditional KO や inducible Tg の作製法の改良、④組織、細胞を欠損させる遺伝子改変法の開発、⑤遺伝子改変マウスの特性検索システムの構築等を行う。本年度は、特に従来樹立できた BALB/cA 系統由来 ES 細胞で germline に伝達しなかったものを、テトラプロイドを用いることによって可能とする手法の開発、ラット精子幹細胞を用いた遺伝子改変法の検討、組織、細胞を欠損させる遺伝子改変法を用いて免疫関連細胞欠損マウス等を作製することなどを目標とする。

### 2) 遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止に関する研究

現在、ヒトと齧歯目動物に共通してみられる高プロラクチン血症による繁殖不全を利用した遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止を検討している。プロトタイプの高プロラクチン血症マウス (PRL-Tg) は現在のところ不妊を呈している。今後はプロモクリプチンによる繁殖能の回復と、プリオンまたは PVR マウスへ交配により PRL-Tg を組み込み、遺伝子改変動物の繁殖阻止のシミュレーションを行う。しかしながら、この方法は内分泌系の遺伝子改変動物には応用できない欠点も持つ。そこで、その別タイプとして近年、初期胚の融合または紡錘体形成に関与していると報告されている Izumo または Meisetz のコンディショナルノックアウトの開発により、高プロラクチン血症ではカバーできない遺伝子改変動物の逃亡後の繁殖の阻止および系統の樹立を目指す。

### 3) 電磁場凍結(CAS)を用いたほ乳類生体試料の新規保存方法の研究

CELL ALIVE SYSTEM (CAS)を用いた、ほ乳類の生体細胞や組織および器官の保存方法を検討する。ほ乳類の生体試料の保存方法は実験目的により多岐に渡るが、既存の保存方法は融解後の生存性や融解前の形質を保つ点で問題がある。そのため食品業界で利用が始まっているCASを応用する。CASを用いて冷却すると細胞内外の氷晶形成を阻害して、細胞の物理的な損傷を防ぐことができる。しかし低温下での細胞内のタンパクや酵素の活性等については未確認である。そのため胚や配偶子を用いて保存した細胞の生命現象の確認と、保存条件の検討を行う。

### 4) 実験動物リソースバンクの構築

実験動物の胚や配偶子および胚性幹細胞等の、複数の種類の資源を保存できるExperimental Animal Resource Bank (EARB)の構築を目指す。Bank稼働のため、各種資源の収集、保存および供給に関する新技術の開発と導入、各種技術と情報管理を複合したシステムの整備、胚や配偶子、ES細胞等の採取と保存、培養及び個体還元方法を検討、また保存された各種試料の効果的な供給方法の検討を行う。さらに環境整備として、情報管理方法や周辺機器および培地等の改良と導入を進める。

### 5) 生殖工学技術の応用と開発

遺伝子改変動物やコンジェニック動物の作製および系統保存には、生殖工学技術が必要不可欠である。そのため各種目的に即した生殖工学技術の開発や応用をおこなう。遺伝子改変動物の作製には、近交系の保存胚を用いたDNAとESインジェクションの検討を継続する。また透明体加工および幹細胞クローン作製法の検討も行う。コンジェニック動物の作製には幼若個体を使用した体外受精や顕微受精を検討する。系統維持には顕微受精や配偶子の保存を応用する。

### 6) 新規実験動物基盤技術の開発と応用に関する研究

実中研で本来持っている微生物統御、育種繁殖および飼育管理などの基盤技術を見直し、且つ新しい飼育方式を取り入れることによって、実験動物のこれら基盤技術をさらにレベルアップすると共に、新しい飼育システムが実中研から提案できるような基盤研究を確立する。更に本研究では、実験動物技術の教育システムの構築と実施法の検討も含まれる。本年度は特にbio-Babble、Opti-MICEなどの飼育装置を繁殖性から調査すると共に、動物実験に対応した簡易型ビニールアイソレーターや無菌動物輸送用ビニールアイソレーターなどの開発改良を行う。本研究の詳細は、飼育技術研究室 7)、8) および9) 12頁を参照のこと。

## 3. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト<sup>1</sup>

真猿類の高次機能と高い繁殖効率を持ち、新しい実験用霊長類として実中研が開発を進めてきた小型霊長類コモンマーモセットについて、ヒト疾患モデル動物なら

びに遺伝子改変動物の開発、抗体、cDNA などの解析ツールの開発、神経行動、MR 画像、病理的解析ならびに生産動物の規格化等に関し、多方向より総合的に検討するプロジェクトである。この研究開発は所内の各研究室ならびに事業部との協同行う。研究は以下の7つのグループに分かれて実施される。本年度の主な研究項目ならびに研究内容は以下の通りである。

#### 1) 再生医療へ向けてのモデル動物開発

##### a. 脊髄損傷モデルの作出と幹細胞移植による実験治療の研究

機能構造的にヒトに近いマーモセットの定量的脊髄損傷モデルを作製し、ヒト由来神経幹細胞ならびにマーモセット ES 細胞から分化させた神経幹細胞移植による治療方法の評価を行なう。

##### b. 心筋梗塞モデルの開発と機能評価

冠動脈結紮により定量的心筋梗塞モデルを作製し、当研究所で開発したマーモセット ES 細胞から分化させた心筋細胞を用いた再生実験と骨髄由来幹細胞の誘導による生体内での再生実験を行なって方法の評価と改良を行なう。

#### 2) 生殖工学・遺伝子改変動物の開発と研究

コモンマーモセットの遺伝子改変による、ヒト疾患モデル動物作出を目的として、遺伝子改変マーモセットの作出法に関する基礎技術の開発および検討を行なう。このために必須である未受精卵の採卵、体外受精、胚の体外培養、胚移植などの発生工学技術の確立を行なうと共に、トランスジェニックマーモセット (Tg マーモセット) を作出するために胚へ遺伝子を導入する方法を検討する。また、当研究所で樹立したマーモセット ES 細胞を用いて、効率の良い遺伝子導入法ならびにジーンターゲッティング法の確立を行なう。また、薬剤耐性を有する ES 細胞を樹立し、薬剤によって遺伝子の発現を調節出来る ES 細胞株の樹立を行なう。

#### 3) 効率的な霊長類胚性幹 (ES) 細胞の保存法の開発

現在マーモセットの ES 細胞は保存が非常に困難である。細胞の性質を変えずに新規に効率よく霊長類等の胚性幹細胞を保存する技術を開発する。本研究はシンガポールの国立がんセンターおよび PharmaLogicals 社との共同および協力を得て実施する。

#### 4) 神経行動解析研究

a. パーキンソン病など神経精神疾患モデルの確立ならびに、それらを用いた薬物の有効性評価を行動的に解析する。

---

<sup>1</sup>本研究の一部は、文科省リーディングプロジェクト (慶應大岡野)、医薬品基盤研究費 (慶應大福田)、文科省振興調整費 (東海大垣生)、戦略的創造研究推進事業 (慶應大岡野) および厚労省精神神経疾患研究委託費 (神経センター中村) の各研究補助金 (代表者) によって実施される。

b. 認知機能評価法の確立

マーモセットによる認知機能の測定法を確立し、加齢動物、薬物投与による神経障害時の認知障害を評価する系を確立する。

5) 免疫・解析ツール開発

マーモセットを実験動物として用いる上で必要となるゲノム情報の解析はアメリカで開発されつつあるが、臓器別の遺伝子発現情報が病態モデルの解析には欠かせないので、脳脊髄、骨髄、免疫組織、肝臓等の主要臓器における c-DNA ライブラリーを構築する。また、マーモセットはヒトの CD 抗体と交叉反応を示さないので、血液・免疫系の研究に欠かせないマーモセット CD シリーズの抗体を作製する。

a. ゲノム、cDNA 資源情報整備

b. 解析用抗体開発研究

c. 組織学、生化学等個体レベル生理機能・形態解析、その他

6) MR 画像解析管理と病理学的解析

a. コモンマーモセットの中枢神経系画像アトラス作製

b. マーモセットの病理学的解析、その他

7) 生産動物の規格化

a. 集団遺伝学的特性把握等コロニーの規格化

b. 微生物学的調査とモニタリング、その他

4. プリオン病モデルの開発と応用

本研究の目的は、感染性痴呆の原因である異常プリオンの感染性を短期間で評価できるシステムの確立ならびにそのシステムを用いた受託試験実施を視野に入れたものである。昨年まで5年間科学研究費の補助の下、本研究が実施されてきたが、今年度からは自前での研究遂行が求められる。これまでの研究成果として、目的とする遺伝子操作マウスの作出が終了した。今後はこれらマウスの遺伝的背景を均一にするためのバッククロスならびに作出したマウスの感受性確認が不可欠である。これらの最終結果を得るためには後2年間の研究継続が必要となる。この間に、今後の受託試験に使用されることが予想される感染材料の収集・保存と、被検材料の感染性バイオアッセイに平行して実施されるウエスタンブロット法による異常プリオン検出システムの確立に努める(試験サービス事業部と動物資源開発部との共同)。

5. rash2 マウスのパフォーマンス試験

rash2 マウスを用いたがん原性試験はここしばらく実施されていない。さらに、rash2 マウスは日本クレアと Taconic の2つの異なる施設で生産されている。そこで、時間的、施設別の rash2 マウスの発がん物質に対する反応性を確認することと

した。薬物は、これまでの rasH2 マウスの短期がん原性試験で陽性対照として使用された MNU を用いる（試験サービス事業部と事業推進部との共同）。

## 6. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト

### 1) NOG マウスを素材にした Phenotyping システムの導入

これまで動物医学研究室における検査動物等の病態把握手段としては病原検索と形態学的手法だけで、不十分であった。さらに、研究所内で開発した各種遺伝子操作マウスの病態や特性を系統的に調べる phenotyping システムを構築する必要がある。そこで今年度から、動物の病態把握と特性検索の新たな手段として、臨床検査システムさらには行動・運動特性検査システムを導入する。

当面は、通常のバリア施設とアイソレータで NOG マウスを6ヶ月間飼育し、体重、消化管内フローラ、血液パラメータ等観察する。さらに、通常マウスでは発病することが稀な病原性が弱い微生物あるいは正常消化管内細菌叢構成菌を NOG マウスに経口あるいは経鼻感染させ、それぞれの病態を観察する。この研究成果は実中研開発動物の特性検索システム構築に役立つのみならず、NOG マウスの飼育管理上の貴重な情報となり、NOG マウスの使用範囲を広げるにも有効だけでなく、それぞれの感染症の理解にも役立つ。

この試験は部内グループの横断的作業となる。

## 7. 先端の実験動物研究手法樹立プロジェクト

生体機能ならびに構造解析技術の進歩は目覚しく、分子レベルの情報が生体のまま得られる時代に入りつつある。この目的で以下のプロジェクトが計画されている。

### 1) 実験動物の分子病理解析プロジェクト

腫瘍を塊状（複数の細胞群および非腫瘍細胞を含む）のまま採取する方法では検出限界があり正常細胞の混入を阻止することは不可能である。病理組織学的解析をもとに腫瘍発生の解析が必要であり必然的にレーザーマイクロダイセクション（LCM）使用が必須となる。LCM を用い遺伝的に揃った微少な腫瘍細胞集団を採取することにより、腫瘍細胞遺伝子の分子機構について解析を試みる。

マウス組織に特異的な抗体についても検討を行う。本研究は、今後行う臍帯血移植および、現在進行中の Hu-Liver プロジェクトの評価系としての基礎的データとなる。

免疫組織化学で得られる蛋白レベルの形態像ならびに in-situ-hybridization により得られる遺伝子発現の形態像のマクロおよびマイクロ画像データを有効利用するために画像解析方法の検討とファイリング方法の確立を行なう。

### 2) 実験動物の画像解析プロジェクト

本プロジェクトでは、実験動物の解析に特化した MRI や CT を用いた解析技

術の開発を行う。

コモンマーモセット MR 画像アトラスの製作を具現化するための各種画像データ、コンテンツデータの検討、および出版業者等の調査を行う。

MRIやCTといった低侵襲イメージングモダリティを駆使した分子イメージング等の最先端画像化技術について、当研究所現有の装置において実現可能な内容を検討する。

CTは対象動物を生体のまま、その内部構造を観察可能な低侵襲イメージングモダリティであるが、その有用性は薬効評価などに実用化されてこそ本当の意義がある。そこで、本研究ではCTによる生体内画像化技術を薬効評価系へ応用することを想定し、それに不可欠な種々の基盤技術開発を目指す。

### 3) 多型解析による研究用動物・細胞の遺伝モニタリング

DNA多型マーカーをPCR及びキャピラリー電気泳動法で分析する手法を用い、以下の異なる研究用生物材料の遺伝モニタリング、または個体識別管理を行う方法を開発する。

- a. Closed colony rat (GALAS ラット) の集団遺伝学的遺伝モニタリング
- b. マウス系統背景遺伝子の高速ジェノタイピング
- c. マーモセットの多型マーカープロファイル (親子鑑定)
- d. 実中研が樹立したゼノグラフト株及びヒト腫瘍細胞培養株の多型マーカープロファイル (ヒト個体識別)。

## II 研究部門

### A. 実験動物研究部

#### 1. 動物医学研究室

##### 1) 動物飼育システムの開発（前年度の継続）

bioBubble 社の隔離飼育システムと特別な消毒システムを組み合わせることによって、バリアでない普通の動物室でしかも感染事故の心配が無い状況下でかつ動物の飼育環境から発生するアンモニアを始めとする臭気の発生を抑制し低換気回数による空調経費の軽減を図ることを検討してきた。組み合わせシステムの実効性を検証する（日本クレア、野村事務所、JAC との共同研究）。

##### 2) NOG マウスの各種微生物に対する感受性の検討

重度な免疫不全である NOG マウスは、感染に対する抵抗力が弱く、通常マウスでは発病することが稀な病原性が弱い微生物あるいは正常消化管内細菌叢構成菌であっても感染・発病すること、あるいは通常マウスとは病態が異なることが予想される。そこで、各種微生物を本マウスに経口あるいは経鼻感染させ、それぞれの病態を観察する。この研究成果は、NOG マウスが一般的に使われるようになった時の飼育管理上の貴重な情報となるだけでなく、それぞれの感染症の理解にも役立つ。

##### 3) エキノコックス感染の簡易診断キットの作製

ペットや野生動物のエキノコックス感染を検出できる簡易診断キットを開発し、キットを現場の獣医師に使用していただいた。今年度は農林水産省に診断キットとして申請する予定である（わかもと製薬との共同研究）。

##### 4) マウス消化管内正常細菌叢モニタリングシステムの確立

昨年度、消化管内正常細菌叢モニタリングシステム樹立のための偏性嫌気性菌の培養装置をセットした。今年度は、その装置を用いた細菌叢構成菌の培養技術の確立ならびに培養によらない消化管内正常細菌叢モニタリングシステムの検討を開始する。

#### 2. 遺伝研究室

##### 1) 凍結保存、胚操作がマウス・ラット産仔におよぼす遺伝的影響の検証

胚への DNA 移入や顕微授精といったマウス・ラット胚操作は、凍結保存や遺伝子操作動物作出の目的で行われている。しかし、こうした胚操作の作出された産仔への遺伝的影響については調べられていない。本計画では、染色体、マイクロサテライトマーカーや生化学的標識遺伝子検査など遺伝研究室で行われている方法を駆使して産仔への遺伝的影響を調べる（凍結グループとの共同）。

## 2) 核型検査のための M-FISH の検討

細胞の核型の新しい検査方法として複数のラベルしたプローブと蛍光顕微鏡を用い、波長のコンピュータ処理によってそれぞれの染色体を色分けする M-FISH 機器を導入し、マウス染色体検査システムの確立を図っている。まだシステムが十分機能しているとは言い難い。さらなる検討が必要である。

## 3) ヘリコバクター病原遺伝子の探索

*Helicobacter hepaticus* はマウスの病原体で、株によってその病原性に違いのあることが知られている。病原遺伝子の探索は本菌の診断にも重要である。現在報告されている遺伝子を中心に、その保持と病変形成との関係をこれまで収集した *H. hepaticus* DNA を用いて検証する。本研究は、病原体の同定のための遺伝子検査システム確立の一環である。

## 3. 飼育技術研究室

### 1) 免疫不全マウスの改良

NOD/Shi-*scid* マウスを遺伝的背景とした NOD/Shi-*scid*, IL-2R $\gamma$  KO (NOG) マウスの育成を進めるとともに、新たな免疫不全遺伝子の組み合わせによる、重度な複合免疫不全マウスの育成を検討する。本研究はヒト化マウスプロジェクト 1) 3 頁参照のこと。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。

### 2) 感染性痴呆疾患予防のためのバイオアッセイ用マウスの作出と育種的改良

これまで独立行政法人医薬基盤研究所の委託研究によって感染性痴呆疾患モデル動物ヒト型、ウシ型の遺伝子改変マウスを作製した。それらマウスの育種的改良を加えるとともに、生産方式を検討する。

### 3) 遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止に関する研究

本研究は実験動物開発のための新規技術プロジェクト 2) 4 頁参照のこと。

### 4) 糖尿病モデルマウスの系統育成

現在、IRS-2 欠損マウスの C57BL/6J マウスへの戻し交配は N14 に達し、その系統化および特性検索は終了している。今後は、耐糖能障害が悪化するとされている 129+Ter SV マウスへの戻し交配を行う。また、アディポネクチン欠損マウスおよびグルコキナーゼ (GK) ヘテロ欠損 (KO/+) マウスの C57BL/6J マウスへの戻し交配を行う。アディポネクチン異常による糖尿病は日本人で多く見られ、また GK 遺伝子の異常による糖尿病は MODY2 としてフランス人に多く見られる。GK (KO/+) マウスはそれ自体では耐糖能障害のみで糖尿病には至らないが、IRS-1 欠損 (KO/KO) マウスとの掛け合わせによりインシュリン抵抗性が負荷され、糖尿病を発症する。戻し交配終了後、GK (KO/+), IRS-1 (KO/KO) 複合動物が MODY2 としてのモデルになり得るかを検討する。

#### 5) 筋ジストロフィー動物の維持及び作出

C57BL/6J-*dy*、C57BL/10-*mdx*、及び C57BL/10-*mdx, utrophin KO* マウスの初期胚及び配偶子を保存・維持すると共に、C57BL/10-*mdx, utrophin KO* マウスについてはホモ個体作出の効率化を図る。また、C57BL/6J マウスを遺伝的背景に持つ B6J-*mdx, utrophin KO* マウスの作出及び育成を行う。本研究は厚労省精神・神経疾患委託費により実施されている。

#### 6) スンクスの嘔吐特性に関する検討

- ・新たに、導入した糖尿病モデル動物 EDS 系統の育成ならびに繁殖を検討する。
- ・昨年度に引き続き Jic:SUN-Her、Jic:SUN-Ler の血液学的、血液生化学的性状の検討および臓器重量の測定を行う。また、BSE 問題により使用停止となった肉骨粉、およびリバーアップ GP 等に替わる新しい飼料の開発、改良を引き続き検討する。

#### 7) 新しい飼育装置の基礎および応用に関する検討

フリースタANDINGタイプbio Bubbleを従来のバリア飼育室内に設置し、SPF飼育基準により重度免疫不全NOGマウスの長期飼育による繁殖性、発育および飼育環境などについて調査し、新たな飼育装置としての有用性と実用化を検索する。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。

#### 8) 新しいビニールアイソレーターの開発改良に関する検討

従来のビニールアイソレーターは、無菌動物を飼育するために開発されて来た。しかし、最近では微生物を持った SPF 動物や感染動物をビニールアイソレーターで飼育することが多くなり、更に飼育密度の違いなどによるビニールアイソレーター毎の環境変化が問題とされている。また、重度免疫不全マウスの場合、ビニールアイソレーターの換気量による弊害として、下痢や発育不良なども経験している。そこで、ビニールアイソレーターの飼育密度、環境変化に対応した吸気、排気の自動化について検討する。

#### 9) 無菌動物輸送用簡易型ビニールアイソレーターの開発改良に関する検討

従来の無菌動物の輸送箱には紙缶、金網およびフィルター (FG-50) などを組み合わせた手作りの輸送コンテナを使用していた。しかし、この輸送コンテナは、動物への給水、観察などが出来ないことから、海外などの長時間の輸送には不向きであった。そこで、動物への給水、観察などがし易く且つ取扱いの良い輸送用簡易型ビニールアイソレーターの開発について検討する。

### 4. 生殖工学研究室

ほ乳類生体試料の新規保存方法として、CAS の検討をおこなう。遺伝子改変動物の効率的な作製のために以下をおこなう。①各種近交系の保存胚を用いた DNA と ES のインジェクション法の検討を継続する。②受精卵への効率的なウイルス感

染方法を開発する。③テトラプロイド胚を用いた幹細胞クローン作製を各種近交系の ES 細胞でおこなう。④インジェクション後の胚の発生率の向上を目指す。

バッククロスや系統保存および分与の技術として以下を検討する。①各種近交系の胚と配偶子の収集と保存および個体復元法。②幼若オスや低受精率の系統の体外受精率の向上。③幼若個体を用いた顕微受精と体外受精。④保存胚を融解して輸送する方法。

## 5. 免疫研究室

異種細胞高生着性免疫不全マウスの作出と応用、およびその高生着性に関する基礎的研究。

NOG (NOD/Shi-scid, IL-2Rg KO) マウスの異種細胞高生着性に寄与する細胞系列または因子の検索を継続する。すなわち、NOD/Shi-scid, b2mKO マウスへ IFNg KO 遺伝子を導入したマウスまたは NOG マウスに IFNg 遺伝子を導入したマウスを作製し、NOG マウスと異種細胞生着性を比較することによって、IFNg の役割を検証する。また、NOG マウスにおける腸管免疫を検討する。その他の研究は、ヒト化マウスプロジェクト 1) 3 頁を参照のこと。

## 6. 動物実験技術研究室

### 1) 制がん剤スクリーニング試験の開発・改良

制がん剤スクリーニング試験においては市販株化細胞を用いた細胞障害性試験の希望が少なからず存在する。これまで実施してきたヒト腫瘍株を皮下投与されたヌードマウスを用いた *in vivo* 試験システムに、株化細胞を用いた *in vitro* 試験を加えるべく検討を始める。動物施設に細胞を取り扱うための小型安全キャビネットと炭酸ガス培養装置の設置を希望する。

*In vivo* 試験については、腫瘍の皮下投与のほかに、静脈内投与によるマウスの臨床症状の変化から薬効の評価をする試験方法を検討する。

### 2) NOG マウスの中期飼育試験

通常のバリア施設とアイソレータで NOG マウスを 6 ヶ月間飼育し、体重、消化管内フローラ、血液パラメータ等観察する。これは NOG マウスの使用範囲を広げるにも有効な試験と考える。この試験は部内グループの横断的作業となる。

## B. バイオメディカル研究部

### 1. 腫瘍研究室

hu-NOG プロジェクトなどの当研究所の主要な研究課題のがん分野における研究に参画する。腫瘍の肝臓転移モデルの開発、同モデルの微小動態解析などの共同研究を実施する。

これまでに樹立、維持している腫瘍株は、コード化臨床データ、B型肝炎ウイルスの感染の有無などのバイオハザード情報、マウスの病原微生物感染情報などを整備し、試験サービス部へ移管する作業を行う。

がん幹細胞の研究を行う。

## 2. 分子解析研究室

### 1) マイクロサテライトマーカーによる遺伝子多型解析

マイクロサテライトマーカーは、その多型の多さから個体、あるいは系統の分類に有用である。従来のゲル電気泳動法では微細なサイズ差を判別することはできなかったが、キャピラリー電気泳動法の導入により僅か 1 bp の差を判別することが可能になった。この技術を以下の研究に応用する。

- ・当研究所で樹立したゼノグラフト株や当研究所で使用している培養細胞株のマイクロサテライトマーカープロファイル作成
- ・クローズドコロニーラットの遺伝子モニタリング法の開発
- ・コンジェニックマウス作成時の遺伝背景置換の確認検査法の開発
- ・コモンマーカーセットの遺伝子モニタリング、および親子判定法の開発

### 2) PCR による遺伝子検査法の開発・改良

様々な遺伝子操作動物が作られるようになり、飼育、繁殖の過程での遺伝子型検査が必須となっている。これに対応するため各種 PCR 検査法を開発改良する。

- ・自然ミュータント動物やトランスジェニック、ジーンノックアウト動物の遺伝子型判定法やヘテロ接合性判定法の開発・改良
- ・トランスジェニック動物の導入遺伝子数の測定

### 3) トランスジェニック動物の導入遺伝子安定性に関する研究

トランスジェニック動物の導入遺伝子安定性も品質基準と考えモニタリング項目に加える。サザンブロット法による検査を行い以下の研究を行う。

- ・トランスジェニック動物の導入遺伝子安定性に関する研究
- ・導入遺伝子の変異発生率および発生機構に関する研究

## 3. 画像解析研究室

本研究室は、平成 16 年 3 月に設置された小動物用超高磁場磁気共鳴画像装置 BrukerBiospin 社製 PharmaScan 7T (以下、MRI)、平成 17 年 4 月設置の GE ヘルスケア製実験動物用 X 線 CT 装置(以下、CT)の適正な運用・管理、および各装置を利用した種々実験の実施を主な事業とする。平成 18 年度は引き続き、「実験動物の画像解析」という新しい分野における基盤を築きつつ、前年度の成果を下記のごとく種々の動物実験にしていく所存である。

第一は、慶應義塾大学との“21世紀 COE プログラム”において実施される「小型霊長類コモンマーモセットの脊髄損傷モデルを用いた神経幹細胞移植」に拡散テンソル MRI という最新の画像解析技術を導入する。第二には、今後わが国においても実験動物としての利用が高まると予想されるコモンマーモセットについて、画像解剖学的なアプローチによる詳細な解析を実施する。

以下に、それぞれの研究項目を列挙する。

#### 1) 脊髄損傷モデルコモンマーモセットの拡散テンソル MRI

コモンマーモセットに作成された脊髄損傷部位の様相や、神経幹細胞移植後の経時的変化について、最新の画像解析技術である拡散テンソル MRI を応用する。これにより、損傷脊髄神経線維の走行や病態を非破壊的に視覚化し、より高度な画像解析の実現を目指す。

#### 2) コモンマーモセットの脳内構造解析

国内外で実中研動物としての利用が急増しているコモンマーモセットの中樞神経系について、超高磁場 MRI と拡散テンソル画像法など最新の画像解析手法を駆使し、画像解剖学的にコモンマーモセットの脳内神経構造を明示する。

### 4. 分子形態研究室

実験動物およびモデル動物における形態学的研究および蛋白レベルから分子レベルに関連する基礎研究に関与する手法の確立。

#### 1) 免疫組織化学システム

ヒトおよびマウス組織に対する特異抗体による検出系の確立を行う。

Hu-Liver および Hu-NOG における解析を行う。

#### 2) Microdissection

凍結組織から特定の細胞群のみを抽出し遺伝子検出系の確立を行う。本機器を用いた発癌マウスのプロテオミクス研究、分子形態学的研究への本機器システムの確立を図る。

#### 3) Common marmoset の脳神経アトラスの作製

現在進行中であるCommon marmoset の脳MR画像アトラス作製について病理組織学的に対比・検証を行い、脳神経アトラスの作製を行う。脳MR画像に対比させるため脳組織をwholeで標本作製し、脳MR画像に対応した染色を施行することにより病理画像イメージを作製する。

### 5. 霊長類研究室

#### 1) コモンマーモセットの生殖工学研究

マーモセットの核移植胚性幹 (ntES) 細胞の樹立を目指し、広島大学 (外丸祐介助教授) と共同でマーモセット未受精卵への核移植法の検討を行う。また、

マーモセットの生殖生理の研究を行うために、マーモセットの生殖生理に重要であると考えられる遺伝子の cDNA のクローニングおよび塩基配列の決定を行う。

## 2) コモンマーモセットの実験手技に関する検討

マーモセットでの麻酔法を確立する。本年度は、全身麻酔薬である塩酸ケタミンの代替薬を模索し、ケタミン麻酔薬を用いない短時間不動化法、低侵襲長時間麻酔法などの開発を行う。また、気管挿管等の麻酔導入手技、麻酔時モニタリング、麻酔深度維持、緊急時蘇生などについての検討も引き続き行う。

実験および救急時の血管路確保を目的とした、動静脈内カニューレーション手技の検討を引き続き行う。本年度は、マーモセットの外頸静脈に生体埋め込み型のインフュージョンポート付きカテーテルを外科的に留置し、長期血管路確保法の検討を行う。また、留置針+マイクロチューブを用いた非外科的なカニューレーション手技の検討も引き続き行い、簡便且つ確実な長短期間の血管路確保法の開発を行う。

## C. 病理研究部

各種の疾患モデル動物を作出、開発し、その有用性と限界を明らかにするためには、その目的とするヒト疾患との比較の観点に立った解析と評価が不可欠である。当病理部は、当研究所で開発される各種のモデル動物について、その病因、発症と転機の機序、病態・生理等を、人体病理学／臨床病理学（病理医）の立場から当該ヒト疾患と比較し、解析することを使命とする。hu-NOG プロジェクトに代表される研究で開発する各種のヒト型疾患モデルの開発研究に参画する。なお、いわゆる病理解析、組織検査に関する具体的な技術開発は、分子解析研究室で実施する。

## Ⅲ. 事業部門

### A. 試験サービス事業部

#### 1. ICLAS モニタリングセンター

ICLAS モニタリングセンターは微生物検査部と遺伝検査部に分かれており、検査を通して国際的な視野を持って実験動物の品質の向上に寄与しようとするものである。センターの主たる業務内容は、依頼検査の実施、検査技術の開発・改良ならびに品質管理の重要性の普及である。海外活動として、タイ国立実験動物センターと韓国科学技術院に ICLAS モニタリングサブセンターがあり、これらサブセンターにモニタリングキットなど標準物質の分与や研修生の受け入れなどを含む支援も行っている。

#### 2. 微生物モニタリンググループ

##### 1) 微生物検査の実施

前年度に引き続き、病気の診断あるいはモニタリングの目的で外部動物施設から持ち込まれた材料について感染症検査を実施する。その成績から、我が国での微生物汚染の現状を把握する。

##### 2) モニタリング普及活動

モニタリング普及活動として、前年度に引き続き以下の事業を行なう。

- a. モニタリングに使用する抗原と抗血清の分与・配布
- b. 微生物モニタリングキット（モニライザ）等標準物質の頒布
- c. 研修生、実習生ならびに見学者の受け入れ
- d. 教育・講演・実技指導
  - ・日本実験動物学会のワークショップ「微生物モニタリング」の実施
  - ・日本実験動物協会と日本実験動物技術者協会での「微生物モニタリング」実技講習会の実施
  - ・東京大学農学部など大学等での「実験動物学」の講義・講演
- e. 海外協力
  - ・タイ国立実験動物センターの在る Mahidol 大学に昨年開設したアジア地区動物実験技術者トレーニングセンター事業への協力
  - ・海外からの研修生受け入れ
- f. 海外情報の収集
  - ・AALAS および日米科学技術協力事業実験動物委員会への出席
  - ・ICLAS 理事会への出席
  - ・その他国際会議への出席

### 3) 感染症検査技術の開発・改良

#### a. 実験動物感染症の簡易検査キットの開発

イムノクロマト法によるハンタウイルス抗体検査キット開発を継続する(わかもと製薬との共同研究)。

#### b. 新たな抗体検査システムの検討

ELISA 法に替わる抗体検査システム樹立の検討を開始する。ELISA 法より少量の被検血清量と抗原量でもって大量の検体処理が可能なルミネックスによる蛍光マイクロビーズアレイシステムを採用する予定である。この方法の導入によって、抗原作製経費の大幅削減が期待できる。

#### c. 検査項目の充実ならびに ELISA や PCR システムの拡充

- ・先年度からの積み残し課題であるが、抗体検査の項目にポリオーマウイルスと K ウイルスを加える。
- ・前年度から引き続き、IFA システムで検査している一部のウイルス抗原について ELISA システムを確立する。
- ・実験動物からヒトに感染する可能性のある微生物の検査体制の確立
- ・PCR 法による検査可能項目の拡充

### 4) 広報活動

#### a. ICLAS モニタリングセンターのホームページの管理・充実

#### b. 第 53 回日本実験動物学会総会へのブースの出展

### 5) その他

他研究機関との協力関係の継続

LCM ウイルスの抗原・抗血清の供給については長崎大学の佐藤浩教授、ハンタウイルスについては北海道大学の有川二郎教授、パルボウイルスについては筑波大学の八神健一教授にそれぞれご協力をいただく。さらに、モニタリングセンターの現場の出先機関として、熊本大学動物資源開発研究センターの浦野徹教授にもご協力をいただく。他の共同研究機関として、理化学研究所 BRC がある。

なお、本センターの活動の一部は、文部科学省特定奨励研究補助金および文部科学省がん特定研究補助金などの支援の下に実施されている。

## 3. 遺伝モニタリンググループ

### 1) 遺伝的モニタリングや遺伝検査の受託業務

先年度に引き続き、近交系やアウトブレッドのマウスおよびラットの遺伝的モニタリングを受託する。遺伝検査として、PCR 法あるいは FISH 法によるトランスジェニック動物の導入遺伝子の検査、実験動物由来細胞株の核型検査、スピードコンジェニック法に付随する遺伝的背景解析検査、間期核 FISH 法による

トランスジェニックマウス導入遺伝子のホモ・ヘテロ判定検査を受託する。

## 2) モニタリングの普及活動

- a. 遺伝的モニタリングキットならびに試薬の頒布
- b. 抗血清の分与
- c. 遺伝的モニタリングデータベースの管理
- d. 研修生、実習生ならびに見学者の受け入れ
- e. 教育・講演・実技指導
- f. 海外からの研修生受け入れや海外での実技指導
- g. 海外情報の収集を行う

海外情報の収集として以下の活動を行う。

- ・ AALAS 総会および日米科学技術協力事業実験動物委員会への出席
- ・ ICLAS 理事会への出席
- ・ その他国際会議への出席

## 3) 検査技術の開発・改良

- a. これまで蓄積してきた従来の生化学および免疫遺伝学的標識遺伝子マーカー検査データにマイクロサテライトマーカー検査データを加えて、データベースとして整理し、ユーザーの目的に応じた検査システムとしての充実を図る。
- b. 遺伝子マーカー検査の中で、判定が困難な複数の生化学標識遺伝子について、条件設定を見直す。
- c. マウスやラット細胞の核型検査について、バンディングによる旧来法の充実ならびに新たな方法としてのM(マルチプレックス)-FISHを確立する。

## 4) 広報活動

- a. ICLAS モニタリングセンターのホームページの管理・充実
  - b. 第53回日本実験動物学会総会へのブースの出席
- なお、本センターの活動の一部は、文部科学省特定奨励研究補助金および文部科学省がん特定研究補助金などの支援の下に実施されている。

## 4. 受託試験1グループ

「ヒト悪性腫瘍/ヌードマウス系を用いた抗がん剤スクリーニング試験」、あるいは「rasH2マウスを用いた短期がん原性試験」など、実中研で開発した動物あるいはシステムを用いた受託試験業務を遂行するグループである。試験の受託は収益事業であるが、この活動は実中研が開発した動物の有用性を広く世に伝えることにも役立っている。公表が認められた試験についてはその成績を学術雑誌に積極的に投稿し、その存在をアピールするとともに、ここでは受託試験実施のみならず、現在の試験方法の見直しや新たな試験項目の開発も同時に行う。

今年度から本グループにヒト腫瘍株の管理事業が新たに加わる。本事業はこれまで腫瘍研究室で維持していた約 500 株のヒト腫瘍株の管理を受託試験 1 グループに移管するものである。事業内容は、気相液体窒素タンクでの株の保管、分与可能株腫瘍株のリスト作成、補充や検査を含む株の管理ならびに株の供給である。事業内容を紹介するパンフレットも作成する予定である。施設に関連して、今年度は実験施設の小さな改修と情報処理室の南別館への移動を計画している。

## 5. 受託試験 2 グループ

将来の感染実験受託を念頭に置いたグループである。現在は、プロジェクト研究として遺伝子改変マウスを用いたプリオン病のバイオアッセイシステム実用化試験を行っている。今年度は実中研で開発したマウスのプリオン感受性の評価を行う。このプロジェクトの目的は、血液製剤や食品を介するプリオン病原体の検査システムの確立にあり、その成果を待って、プリオン混入否定試験やプリオン除去試験等の受託を実用化レベルで実施することにある。

## B. 動物資源開発部

### 1. 遺伝子改変グループ

#### 1) 遺伝子改変動物の作製

外部との共同研究によって、種々の Tg、KO または KI マウスの作製を行って行く。

#### 2) 遺伝子改変法の開発と改良

本研究は実験動物開発の新技术プロジェクト 1) 4 頁を参照のこと。

#### 3) その他

遺伝子改変マウスの特性検索法の構築、改変技術教育を行う。

### 2. 資源管理グループ

#### 1) 実験動物の系統保存

研究所の内外から寄託されるマウスやラットの系統保存を目的として胚や配偶子の系統の保存を行う。

#### 2) 実験動物の計画生産と微生物クリーニング

外部からの寄託や共同研究、また所内で維持されている系統を対象とする。計画生産は、各種実験に日齢や匹数を合わせた動物や妊娠レシピエントメスを供給することや、生産コロニーの作製を目的とする。クリーニングは、垂直感染を防ぐために体外受精や卵管灌流法で一旦体外に取り出した胚を使用している。

### 3) 遺伝子改変動物の計画生産と系統維持

保存した胚を利用して、遺伝改変動物の計画的な作製を行う。系統断絶の恐れがある動物の配偶子を用いて、体外受精や顕微受精および卵巣移植をおこない次世代の個体を作製する。

### 4) その他

EARB の情報管理方法の構築と、生殖工学技術の教育研修を行う。

## 3. 動物開発第 1 グループ

- 1) 実験動物資源として各種マウス、ラットを中心とする系統の育成・維持を行う。また各プロジェクトに対応した小規模生産のシステム化をはかるとともに、系統特性に適合した生産方式についての検討を行う。資源管理グループと協力して、新たな胚移植による系統維持システムの検討を行う。
- 2) 外部研究機関への系統分与ならびに系統動物の微生物的清浄化（微生物クリーニング）および遺伝的純化（戻し交配等によるコンジェニック化）をはかり、実験動物としての改良・開発を行う。
- 3) 新しい飼育装置 bio Bubble などの実用化を試みる。本研究は動物開発第 2 グループと協力して行い、実験動物開発のための新技術プロジェクト 6) 5 頁を参照のこと。
- 4) その他: 系統動物の維持ならびに繁殖技術等について、研修生を受け入れる。

## 4. 動物開発第 2 グループ

### 1) 新しい飼育装置の基礎および応用に関する検討

本研究は実験動物開発のための新技術プロジェクト 6) 5 頁を参照のこと。

### 2) 飼育管理の環境エンリッチメントの検討

最近では飼育管理についても福祉的配慮が向けられている。この福祉的配慮の中に環境エンリッチメント(飼育環境を豊かにする試み)があげられる。従来エンリッチメントについては、マウス、ラットを用いた回転盤付イグルーや実験動物用玩具を使用した発育や行動についての報告がされている。しかし、エンリッチメントによる繁殖性の報告が少ないことから、我々はマウスを用いて検討する。

## 5. 動物開発第 3 グループ

コモンマーモセットの維持と一部繁殖を行い、実験使用個体の供給ならびに繁殖用個体の分与を行う。これらの動物を使用して、所内プロジェクトおよび外部機関との各種共同研究、開発研究およびパーキンソン病モデルマーモセットでの薬効評価試験等、マーモセットによる各種研究、試験を実施する。また、各種生体材料(血

液その他)の採取、提供、実験手技の開発、技術指導などを行う。

### **C. 生産事業準備室**

生産事業準備室は平成 17 年度の組織改革で誕生した新しい室である。当研究所では研究、開発を行い商品化の目処が立った動物、実験動物システム等は営業会社にライセンスし、その会社経由で一般に販売することを創立当初より大方針としている。今回その方針を更に明確化する為に、本準備室を設立致した。実験室レベルでの飼育・生産と大規模での生産は、考え方、方法を徹底的に検討、検証してから実行に移さない限り、将来大きな事故、問題の発生の原因となるので、当準備室で具体的に動物の移管までの手順、方策、注意点等についてライセンスを受ける企業と共に作業をする事を目的としている。

今年度はポリオ生ワクチンの神経毒力検定用の TgPVR21 マウス、NOD マウス等をライセンスし、日本クレアの富士、石部両生育場への生産移管を実施する。この事により、WHO のポリオ撲滅プログラム用動物の供給を安定して行える体制が整えられる。

## IV. 教育プログラム

### A. 教育活動事業部

実中研の所内教育としては、総務部、研究室、センターおよび各委員会が必要に応じて個別に行ってきたが、「遺伝子組換え動物の取扱い」、「輸入動物の取扱い」など実験動物、動物実験を取り巻く環境が大きく変化しており、間違いのない横の繋がりを持った教育活動が必要になっている。また、所外へ向けた教育活動としては、維持会員や大学研究機関における所内研修への支援や、実験動物学会、技術者協会および日動協主催研修への支援、更に実中研においても平成16年度から AET (Animal Experimentation Technologist) セミナー、動物実験医学の研究支援者育成システムなどを開講しており、各々の研修内容やテキストの見直し、ならびに、これらの一体化とその環境づくりが求められている。

今年度は特に AET セミナー、動物実験医学の研究支援者育成システムと連携しつつ、実中研の目標とする研究活動を効率良く達成するために実験動物、動物実験に関するコンセプトと技術の普及に努めていく。

### B. 公的普及活動

研究所の設立目的の一つに実験動物、実験動物科学の普及がある。その中の公的普及活動計画を国内と国外に分けて説明する。

国内活動：職員が日本学術会議の暫定連携会員として ICLAS 分科会委員をはじめ、日本実験動物学会、日本実験動物技術者協会、日本実験動物協会の役員や委員、他研究機関の外部委員などを務めてきた。また、大学の客員教授としての講義、実験動物関連学協会におけるワークショップやセミナーの開催も行ってきた。さらに、国内の複数の実験動物関連リソースセンターなどと連携し、品質検査や系統の凍結保存を分担してきた。今年度もこれら活動を継続する。

国際活動：国際実験動物科学会議 (ICLAS) の役員ならびに ICLAS モニタリングセンターとして実験動物の品質管理等での役割を果たす。特にモニタリングセンターは、タイと韓国にサブセンターがあり、研修生の受け入れ、講師の派遣、標準物質の配布などによって、それらの活動支援を継続する。ICLAS 活動の一環として、Asian Regional Training Center on Laboratory Animal Science (ARTCLAS、アジア地域実験動物科学トレーニングセンター) の第3回コースが2006年12月タイの Mahidol 大学の獣医学部と実験動物センターで開催される予定であり、会の運営に協力する。

日米科学技術協力事業 (実験動物科学) は日本側文部科学省研究振興局学術機関課、米国側 Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) が窓口になり、毎年1回、日米の実験動物研究者が一同に会し、意見交換を行うものである。実中研

の野村達次所長のコーディネートの下、会議が重ねられ、これまで24回を数えた。今年度も開催予定である。

### C. コンプライアンス活動

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく農林水産大臣の確認を受けずに、ポリオワクチン検定用の遺伝子組換えマウスの産業上の使用等を行ったこと。さらに文部科学省より「研究開発に係る遺伝子組換えマウスの使用等において適切な情報提供がなされていなかったこと」により厳重注意処分を受けたこと。その原因が「担当者等の法令に関する知識が不十分であった」ことから、「今後このような事態を起こさない」との理事会の断固たる決意によりコンプライアンス部が設けられた。

今年度も、所外のコンプライアンス委員の先生方のご指導のもと、職員のコンプライアンスに基づく業務遂行を継続して意識していただく為の教育・研修を実施する予定である。