
研究（事業）計画書

（第51期）

自平成19年4月1日
至平成20年3月31日

財団法人 実験動物中央研究所

目 次

平成19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 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.....	6
4. プリオン病モデルの開発と応用.....	8
5. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト.....	8
6. 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..... エラー! ブックマークが定義されていません。	
3. 飼育技術研究室.....	11
4. 生殖工学研究室.....	13
5. 免疫研究室.....	13
6. 動物実験技術研究室.....	14

B. バイオメディカル研究部

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

C. マーモセット研究部.....	16
-------------------	----

D. 病理研究部.....	17
---------------	----

Ⅲ. 事業部門

A. 試験サービス事業部	
ICLAS モニタリングセンター	18
1. 微生物モニタリンググループ	18
2. 遺伝モニタリンググループ	19
3. 受託試験 1 グループ	20
4. 受託試験 2 グループ	21
B. 動物資源開発部	
1. 遺伝子改変グループ	21
2. 資源管理グループ	21
3. 動物開発 1 グループ	21
4. 動物開発 2 グループ	22
C. 基盤技術事業室	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 19 年度研究計画の概要

—実中研の目標—

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。

当研究所は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しています。最近の生命科学の進歩によって、生体の働きは分子レベルで詳細に解析されるようになりましたが、個体としての整合性をもった生体機能のメカニズムの解明には程遠いものがあります。最も単純な生命単位である大腸菌すら合成できない現状がこれを物語っています。複雑系である動物個体を用いたシステムを通じてヒトや動物の機能を解明する科学領域を私は「インビボサイエンス In-vivo science」と名付け、これこそが生命科学の重要な使命であると考えています。

—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、日本の実験動物の質の向上に寄与しました。第二期はモデル動物の作出に重点を置き、それぞれの研究目的に対応する実験動物を開発して大学・研究機関や企業に供給しました。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してまいりました。その結果、世界標準の動物試験系として、ポリオワクチンの神経毒力検定系としての「ポリオマウス試験」が WHO により、また医薬品の短期がん原性試験における rasH2 マウスが FDA 等から国際的に認められました。

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・規格とそれを検証する技術であります。信頼ある動物実験系は、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。今後ともさらなる発展に向けて努力する所存であります。

—今年度の研究計画—

ヒトの機能を研究する簡便なモデルとして培養細胞は広く用いられて来ましたが、試験管内 in vitro で培養された細胞の働きは、生体内で細胞社会を形成している場合とは大きく異なります。実中研が 2002 年に発表した NOG マウスは、ヒト正常細胞が in vivo 生着、分化、増進を可能とする超免疫不全マウスで世界的に注目されています。昨年 10 月に当研究所が主催した 1st International Workshop on Humanized mice には世界

12 カ国 150 人の研究者が集まり大きな反響がありました。本年度は造血系のみならず他の細胞系をもつ in vivo ヒト細胞モデルの開発に努めます。

コモンマーモセットは真猿類の高次機能と高い繁殖性をもつ点でマウスよりはるかにヒトに近い実験動物です。マーモセットをマウス並みに使いやすくするため、遺伝子改変マーモセット作出のための発生工学技術の確立とマーモセット機能評価ツールの開発に努めます。

その他、実験動物と動物実験基盤技術の確立、in-vivo イメージング技術の開発に努めます。

—研究体制の整備ならびに大学院の連携化—

当研究所は平成 17 年度に研究部門と事業部門を分け、教育活動、公的活動、コンプライアンス活動の担当部を新設しました。一方、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、慶応義塾大学医学研究科が、(財) 実験動物中央研究所と連携化し、新しい高度研究と人材育成の場を共有する活動が実施されています。

—21 世紀 COE プログラムについて—

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、研究教育拠点活動を行っており、高い中間評価を得ました。今年度も引き続き研究を進めます。

—動物実験ならびに実験動物のための人材養成と教育活動—

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研修コースを発展させます。また、昨年施行された改正動物愛護法の主旨にそった詳しい各省庁の動物実験基本指針と日本学術会議動物実験ガイドラインの発表に伴い、当財団としてもこれらの適正な実施に向けた普及・啓蒙活動に努力する所存であります。

平成 19 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. ヒト化マウスプロジェクト

当研究所で開発した NOG (NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ 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 を含め 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。⑤各種免疫細胞欠損による免疫不全マウスを作製する。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、骨髄系では血小板のヒト細胞の生着に成功しているので今後は置換率の向

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、従来に比べて遥かに少数 (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開発、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。⑥ヒト疾患モデルとして、ウェルナー症候群動物モデルを作製する。本年度は、特に昨年度樹立したラット精子幹細胞を用いた遺伝子改変法の検討を中心に行い、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を目標とし、加えて新しいヒト疾患モデルの開発も行う。

2) 環境保全のための遺伝子改変動物制御に関する研究

本研究は、遺伝子改変マウスが野外への逸走防止、および仮に逸走した場合でも環境の保全を担保する方法論を確立するために行なう。外界への逸走による環境保全の脅威に関する教育等訓練は当然であるが、方法論として、二つの目標を掲げる。1. 外部輸送において、いかなる不測の事態でも動物の逸走を防ぐことが可能な輸送箱の開発、2. 遺伝子組換え動物が野外に逸走した場合でも、繁殖不能、または早期に死亡する動物の開発である。前者については、強度と安全性を加味した輸送箱を開発して行く。後者では、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)F1 は雌雄共に不妊を呈することから、遺伝子改変マウスの一例として変異プリオンマウスとの複合化によって、繁殖阻止シミュレーション実験を行っている。これに加え、精子受精時の初期胚の融合または紡錘体形成に關与する Izumo 遺伝子のコンディショナルノックアウトの開発を行っている。さらに、代謝酵素制御等の検討も加え、遺伝子改変動物の逸走後の繁殖阻止のための動物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、ほ乳類の細胞や組織および器官を生きたまま保存する方法を検討する。現在ほ乳類の生体試料の保存方法は無数にある、既存の保存方法で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 は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

当所のリソースバンクは、胚の保存に留まらず、品質規格を明瞭にした復元供給を主にした、免疫不全、感染症や生活習慣病などのヒト疾患モデル動物の国際的保存供給センターを目指す。そのためマウス、ラットおよびマーモセット等の複数の実験動物種の胚、配偶子や ES 細胞等を対象に、以下を研究する。1) 生殖工学技術の開発：生殖細胞の採取と培養方法、保存方法および個体復元方法と品質管理を検討する。マウスでは胚保存の検討と共に、卵子や精子および ES 細胞への研究をおこなう。ラットは糖尿病や高血圧、臓器移植等のモデルが多種存在するが、採卵や胚保存の点で系統差が著しい。本所では系統差を克服するため検討が継続されており、過剰排卵や胚の保存方法で改善が見られている。そこで本年も多系統が収集される NBRP-Rat と連携してリソースの蓄積をおこないつつ、疾患モデルの系統差を克服する技術を開発する。マーモセットの胚や配偶子および ES 細胞の保存の報告は少ない。そこでマーモセット研究部と連携して、保存に関する基礎検討をおこなう。これら保存した生殖細胞の品質管理を行うため、微生物と遺伝モニタリング新技術の検討をおこなう。2) 情報管理：保存した生殖細胞や寄託者情報の電子化と、受精率や個体復元成績等を解析して、バンク運営時の基礎データとする。3) その他：新技術と既存技術を複合して効率的な疾患モデルの維持供給方法を検討する。また種動物、保存胚や配偶子、仮腹妊娠動物、実験個体および繁殖コロニー等、研究者の要求に則したリソースの供給方法を検討する。

これら複数の疾患モデル動物の胚や配偶子および胚性幹細胞等、多種の資源を活用できる Experimental Animal Resource Bank (EARB) の構築を本研究の目的

とする。＊本研究の詳細は生殖工学研究室 2) 項を参照のこと

5) 新規実験動物基盤技術の開発と応用に関する研究

当研究所で養ってきた微生物統御、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を提案していく。本年度はモデル動物作製システムとして、免疫不全マウス、感染性痴呆疾患予防のためのバイオアッセイ用マウス、糖尿病モデルマウス等の開発改良に努める。飼育環境については、重度免疫不全マウス、ビニールアイソレーター、エンリッチメント等について検討する。器具、機材については、輸送用自然換気型アイソレーター、ビニールアニマルルーム、マイクロバリア飼育装置および bio-Babble について検討する。そして、これらを用いた飼育管理システムについても検討を加える。

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¹

真猿類の高次機能と高い繁殖効率をあわせ持ち、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として有用な実験系を作製するため発生工学による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で行う。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) 治療方法開発のためのモデル動物作出

a. 脊髄損傷モデルの作出と治療法の検討

マーモセットにおける定量的脊髄損傷モデルを作製し、損傷局所に神経幹細胞や薬物を注入し、治療効果を評価する。

b. 心筋梗塞、肺高血圧、脳梗塞、多発性硬化症モデル作出と機能評価

外科的あるいは薬物処置によって上記病態動物を作出し、モデルとしての機能評価を行う。一部のモデルについては治療法を検討する。

c. アレルギー疾患モデルの作出

スギ花粉による花粉症アレルゲンを示すマーモセットを作出する。

2) 生殖工学・遺伝子改変動物の開発と研究

遺伝子改変技術によるヒト疾患モデルマーモセットの作出が目的である。その

¹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）および厚生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。

ために、未受精卵の採卵、体外受精、胚の体外培養、胚移植、受精卵・配偶子の凍結保存、ES 株の樹立と維持、特性検索ならびに分化誘導に関する研究などの発生工学技術の確立と向上に努める。

これら技術を基礎として、トランスジェニックマーマモセットやノックアウトマーマモセットの作出に要する基本技術を確立する。

3) 効率的な霊長類胚性幹 (ES) 細胞の保存法の開発

マーマモセット ES 細胞は保存が困難であり、維持には継続的な継代を余儀なくされる。マーマモセット ES 細胞の高効率な保存技術を開発する。

4) 神経行動解析研究

パーキンソン病モデルなど神経精神疾患モデルを用いた薬物の有効性評価と神経行動学的な解析を行う。マーマモセットの加齢や薬物投与による神経障害時の認知障害の程度を評価するための測定法を確立する。

5) 解析ツール開発ならびに生体情報の収集・整備

マーマモセットは真猿類としてげっ歯類に比べてヒトに近いゲノム塩基配列をもち、とくに高次機能や代謝パターンがよりヒトに近いなどの優れた特性を有するが、実験動物として利用するために必要な生体情報が充分得られておらず、機能の形態情報を得るための解析手段の開発が望まれている。

a. ゲノム情報解析

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加え、精巣、ES 細胞における c-DNA ライブラリーを構築する。

b. 解析用抗体開発研究

マーマモセットはヒトの CD 抗体や免疫グロブリンサブクラスの抗体と部分的な交叉反応しか示さないため、血液免疫系の研究に欠かせないマーマモセット CD シリーズ等の抗体を作製する (文部科学省進行調整費 垣生先生と共同)。

c. 形態情報整備

正常解剖・組織データを中枢神経中心に整備する。

d. 画像情報整備

非侵襲的な神経機能評価に欠かせない MRI、CT 画像情報を整備し、神経解剖図と対比した画像集を刊行し、研究者に提供する。また、functional MRI、拡散テンソル画像などの新しい情報収集法を研究する。

e. 生化学・代謝情報

正常生化学情報のほかメタボローム解析を利用した異物代謝解析方法を確立して薬物代謝の基礎データを得る (慶大 末松教授らとの共同研究)。

6) 生産動物の規格化

遺伝的、微生物学的品質検査を通して集団の遺伝学的特性を把握し、改良点を

見出す。コロニーの規格を構築し、その規格に対するモニタリングを実施する。特に多型解析による親子判定、集団遺伝学的規格化を検討する（浜松医大 加藤らとの共同研究）。

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。これまでの研究成果として、ノックイン (Ki) マウス 5 系統、トランスジェニック (Tg) マウス 11 系統、さらに Ki と Tg を交配した Ki・Tg マウス 7 系統のヒトおよびウシ型プリオン感受性マウスが作出され、順次感受性試験を実施している。本年度は、感受性試験を継続するとともに、受託試験に使用されることが予想されるプリオン感染材料の作製・保存を行なう。（試験サービス事業部と動物資源開発部との共同）。

5. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト

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もある。そこで、動物の病態把握と特性検索の新たな手段として、病理組織学的検査、臨床検査および腸内フローラ検査さらには必要に応じ行動・運動特性検査を組み合わせた解析システムの確立を検討する。

今年度は、NOG マウスの長期飼育実験（52 週間）を実施し、各週齢における成長曲線、臨床生化学的データ、病理組織学的データ等を収集し、バックグランドデータ収集と解析を実施する。また無菌 NOG マウスを用いた標準腸内フローラ

(ACstock) の定着・動態観察試験および下痢を呈した NOG マウスにおいて増殖が確認された SFB(セグメントバクテリア)の病原性も確認し、これらをまとめた NOG マウスバックグランドデータ集を作成する。

このプロジェクトは試験サービス事業部の他、動物資源開発部および日本クレア技術部の協力を得るとともに、東大農学生命科学研究科伊藤助教授のご指導のもと実施される。

6. 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

当研究所にて確立した疾患モデル・病態モデルについて組織アレイを作製する。病因は異なるが病態が類似するモデル動物についてはタンパク発現の網羅的解析を行う。そのためマウス組織に特異的な抗体についても検討を行う。本研究で得られるデータは、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において重要な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 を用いた解析技術の開発を行う。

コモンマーモセット MRI 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、および協力出版業者等の調査を行う。

低侵襲イメージングモダリティを駆使したモレキュラー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。

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

bioBubble や OptiMICE 等の飼育装置とマイクロガードや過酸化水素水等、消毒システムを組み合わせることにより、高い感染防御機能および良好な飼育環境を維持できる新しい動物実験飼育システムの開発を目指す。また、NOG マウスのような超免疫不全動物が飼育可能な、高い飼育環境が維持できる新飼育装置開発に協力する。(動物資源開発部、基盤技術研究室、日本クレア、野村事務所、JAC、(株)山武との共同研究)。

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、特に感染に対する抵抗力が弱く、通常は病原性が極めて弱い日和見病原体感染により、重篤な病状を示す恐れがある。そこでこれら病原体に対する本マウスの感受性に関するデータ収集は不可欠である。これまで、肺パスツレラ、黄色ブドウ球菌および緑膿菌の感染実験は修了した。今年度は他日和見病原体の感染実験を実施しデータを収集する。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) 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

昨年度は、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技術を確立した。今年度は、FISH 法の技術を導入し、培養と遺伝子検査を組み合わせたフローラモニタリングシステムの確立を目指す。このシステムの確立は、NOG マウス等のフローラ解析および機能性食品の効果試験の受託には不可欠である。

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。今年度も、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調査を継続する(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。これまでに、染色体色分けのための条件設定は完了した。今年度は染め分けられた Tg マウスの染色体上でトランスジーンを重染色し、マッピングするシステムの構築を目指す。

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 を用いた検証を今年度も継続する。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) モデル動物作製システムの開発改良

(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 γ 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 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。今後はこれらマウスの遺伝的背景を均一にするために、高速スピードコンジェニック法を用いて短期間に系統動物を作製する。また作製されたマウスの感受性確認が不可欠であることから、これらの系統を対象とした感染実験を実施し、異常プリオン検出システムに適した実験動物としての検討を行う。

本研究は試験サービス事業部と動物資源開発部との共同で実施されている。

(3) 糖尿病モデルマウスの系統育成

新たに育成した 129+Ter Ser/Jc1-IRS2K0 (以下 129-IRS2K0) マウスを C57BL/6J-IRS2K0 (以下 B6J-IRS2K0) マウスのパラメーターを用い、129-IRS2K0 マウスの特性を検索する。さらに、BKS. cg マウスから C57BL/6J へ戻し交配を行い、現在 N6 にある C57BL/6J-db/db マウスの特性を検討すると共に、当研究所で作製した抗糖尿病マウス、骨格筋で PPAR δ を過剰発現する PPAR δ -Tg マウスとの複合化を図る。

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

(4) 遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止に関する研究

本研究は新たな遺伝子改変法の開発に関する研究 4 頁参照のこと。

2) 各種モデル動物の飼育環境に関する研究

(1) 重度免疫不全マウスに適応した飼育環境の検討

実験動物の飼育環境は、かつて当研究所の環境研究室の山内らが ICR マウス等の正常動物を用いて検証したものが広く用いられている。その後、無毛・無胸腺のヌードマウスや重度免疫不全マウスなどが育成されており、これらに適応した飼育環境の検討を行う。本年度は NOG マウスについて検討する。

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。

(2) ビニールアイソレーターの環境に関する検討

ビニールアイソレーターは、無菌動物を飼育するためだけではなく SPF 動物や感染動物を飼育することも多くなり、更に飼育密度の違いなどアイソレーター毎の環境の違いが問題とされ、重度免疫不全マウスでは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、排気を行うと共に、作業環境の改善についても検討する。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。

(3) 飼育環境エンリッチメントの検討

最近飼育管理の福祉的配慮から環境エンリッチメント(飼育環境を豊かにする試み)があげられている。本年度は、マウスにおける各種遊具、玩具の嗜好性および繁殖成績を収集し、エンリッチメントの効果を調べる。

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。

3) 各種モデル動物の器具、機材の開発改良

(1) 輸送用自然換気型ビニールアイソレーターの開発改良に関する検討

輸送箱をそのまま飼育実験に使うことが出来れば、無菌動物、ノトバイオオートなどの動物実験が容易となることが期待される。このため本年度は自然換気型のビニールアイソレーターの開発を行う。その後、飼育器材ならびに実験器具の搬出入について検討する。

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。

(2) ビニールアイソレーターシステムを応用したアニマルルームの開発改良

無菌動物用に開発されたビニールアイソレーターは、微生物統御が容易に行えることから、汚染動物や検疫用のための飼育にも極めて有効である。そこでこのシステムを応用して、各種清浄動物、汚染動物の微生物統御ができ、小動物から中動物の隔離飼育可能なビニールアニマルルームを開発する。本年度は、大型の簡易ビニールアイソレーターを試作し、基礎的な有用性を調査する。

(3) マイクロバリア飼育装置の検討

一般的なマイクロバリア飼育装置は、ケージ内を陽圧に保つことによって微生物統御ができるとされている。陽圧であることは、動物への影響も懸念されることから自然なケージ内環境でありながら微生物統御ができるケージラックの開発を目指す。

(4) バイオバブルの検討

バリア飼育室内にフリースタンディングタイプbio Bubbleを設置し、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、この装置の有用性と実用化を検討する。

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。

4) 実験動物飼育管理システムの開発改良

無菌動物を始め、免疫不全動物、野生動物等様々な実験動物を維持し、各々の特徴に合った飼育環境において飼育実験されている。これら実験動物の取扱い、飼育法の改良、工夫、運営・管理システムについて検討する。

4. 生殖工学研究室

1) ほ乳類生体試料の新しい保存方法の開発

CAS を用いた哺乳類生体試料の保存法を検討する。本年はマウス受精卵や配偶子を用い、CAS で保存する際の冷却の条件設定および新しい保存液の検討を継続しておこなう。

2) 生殖工学基盤技術の開発改良

- a. ラットとマウスの体外受精および初期胚の胚盤胞までの発生を検討する。
- b. 生殖細胞の保存を検討するため、胚はマウスとラットの発生ステージ別の保存、配偶子は卵子と卵巣および精子、ES はマウスとマーモセットに注力する。
- c. 配偶子やES細胞からの個体復元、保存した試料の輸送方法、生殖工学基礎データの電子化、保存液のアンプル化および開発した技術の実用化を検討する。
- d. 保存した胚や配偶子の遺伝検査や染色体検査方法の開発を、遺伝研究室と共同しておこなう。

3) 遺伝子組換え動物の作製と系統育成に関する新技術の検討

- a. 保存した4倍体胚もしくは8細胞期胚を使用して、顕微操作を行わずに遺伝子組換えをおこなったES細胞から個体復元する方法を検討する。
- b. 卵子の透明体加工、胚へのDNAとESインジェクション操作および顕微受精の検討をおこなう。

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-2R γ 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 IFN γ KO 遺伝子を導入したマウスまたはNOG マウスに IFN γ 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、IFN γ 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。これら研究は、基盤研究 S (代表者：伊藤守) で行う。

6. 動物実験技術研究室

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、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（市販株化細胞を用いた細胞障害性試験）の需要が存在する。そこで昨年度から本試験法導入検討のための準備を開始し、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等を設置した。今年度は他備品等の導入を進め、本格的に *in vitro* 試験システム確立のための検討を開始する。

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。

これまでに樹立している腫瘍株はヌードマウスにおいて増殖可能な細胞である。NK細胞を有せず、より高度に免疫不全な NOG マウスモデルでのゼノグラフト株の生着、増殖動態解析を実施する。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) の適正な運用・管理、および本装置を利用した種々実験の実施を主な事業とする。平成 19 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变化について、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脳神経系について、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) 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。

C. マーモセット研究部

霊長類研究室は2007年1月からマーモセット研究部に名称を変更、同年4月から、同部に動物資源開発部動物開発第3グループが加わり、51期から新体制でスタートすることとなった。

マーモセット研究部においては、コモンマーモセットの繁殖・生産は行わず、マーモセットを用いたヒト疾患治療法開発のための各種ヒト疾患モデルの作出と実験手技の開発、遺伝子改変動物作出を当座の目的とした発生・生殖工学関連技術の確立、さらにはマーモセットに使える各種抗体など解析手段の充実を図り、実験動物としての有用性を高めることを目的とする。さらに、生産供給を行っている日本クレア（株）に協力し、マーモセットの品質改良にも努める。

マーモセット研究部では、マーモセットの飼育管理、実験的病態作出ならびに実験補助を分担グループとマーモセットの発生・生殖工学を分担するグループとに二分するが、両者が緊密な連携をとりながら運営される。

1) コモンマーモセットの発生・生殖工学研究

マーモセットを用いた発生工学および生殖工学の基礎研究を行う。本年度は、昨年に引き続き、マーモセットの体外授精法、受精卵の培養方法、胚移植法、ES細胞のより簡便な培養方法、精子幹（GS）細胞の樹立、さらには核移植ES細胞の樹立および核移植個体の作出を検討する。これら技術の集大成として、遺伝子操作マーモセットの作出に努める。

2) コモンマーモセットの実験手技に関する検討

ヒト疾患モデルマーモセットを用いた治療試験において、薬剤の投与方法の確保や生体情報の収集は重要である。マーモセットへのジャケットと埋め込みポンプによる長期間にわたる薬剤投与システム開発、ならびにマーモセットの生体情報モニター機器の有用性を検討する。

3) マーモセット飼育環境の改良

実験動物としてのサル類のRefinementへの取り組みは重要である。環境エンリッチメントの導入や行動解析に基づく動物アメニティ評価などを取り入

れた飼育方法の改良を検討する。

4) 生物材料の提供などのサービスの実施

動物資源の有効活用の目的で、安楽死処分された動物について、各種生体材料（血液その他）の採取、提供を組織的に行う。さらに、動物飼育や実験手技の技術指導なども行う。

5) 病態マーマーモセットを用いた薬効評価の試験の実施

マーマーモセット研究部において開発された疾患モデルマーマーモセットを用い、疾患治療法の有効性評価試験を実施する。本年度は、パーキンソン病モデルマーマーモセットを用いた薬効評価試験を実施する。

D. 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。今年度の焦点はヒト肝細胞が長期キメラ状態で維持される hu-Hepato-NOG プロジェクトにおき、これにより、ヒト肝機能モデルのみならず、ヒト肝炎モデル、ヒト肝細胞化モデルの作出を目指す。

また NOG マウスを用いた定量的肝転移モデルを用いてヒト癌転移後機構を研究し、転移関連遺伝子の研究ならびに癌肝細胞研究を行う。

Ⅲ. 事業部門

A. 試験サービス事業部

ICLAS モニタリングセンター

ICLAS モニタリングセンターの目的は、実験動物のモニタリングを通して国際的に実験動物の品質の向上および動物福祉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。詳細は下記の微生物・遺伝検査グループの計画書に記す。

1. 微生物モニタリンググループ

1) 微生物検査の実施

昨年度に引き続き、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、わ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. 人獣共通感染症診断システムの確立

平成 15 年に感染症予防法が改正され、その中で獣医師に 4 類に属する人獣共通感染症を発見・診断時の届出義務が課せられた。しかし現状では、わが国にそれら感染症を総合的に診断できる機関は存在しない。そこでわれわれが、実験動物において展開してきた感染症診断のノウハウをこれに応用し、4 類感染症の診断システム確立を目指すとともに、一部感染症診断試薬の実用化も検討する。昨年度は、エキノコックス簡易診断キットを開発し、農林水産省に診断キットとして申請した。また、レプトスピラおよび Q 熱の診断システムの確立に着手した。今年度はこれら診断システムを確立するとともに、4 類感染症診断のネットワーク作りを推進する（千葉科学大学、(社)北里研究所、わかもと製薬(株)、極東製薬(株)との共同研究)。

b. 新たな抗体検査システムの検討

昨年度から、ELISA 法に替わる抗体検査法として蛍光マイクロビーズアレイを利用したルミネックスによるシステム樹立の検討を開始し、必要な装置を導入し、その操作法を習得した。今年度は、組み込む抗原の優先順位を決め、反応系の確立を目指す。この方法の導入によって、抗原作製経費及び検査原価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

- ・先年度は新抗体検査項目としてポリオーマウイルスの検査系がほぼ確立できた。今年度は、K ウイルスと MAVK87 株の検査系の確立を目指す。
- ・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 54 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。

2. 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

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展

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. 受託試験1グループ

昨年度と同様に、「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」、「*rash2* マウスを用いた短期がん原性試験」などの受託試験を継続して実施する。また新たな受託試験分野として、無菌動物を用いた乳酸菌等機能性食品の評価試験の導入を検討する。

昨年度から本グループの業務に加わった腫瘍株の品質管理および分与は、腫瘍研究室からの移管作業が終了した。今年度は、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を進め、本格的な品質管理体制をい確立する。

4. 受託試験 2 グループ

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実施してきた。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継続して行う。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することであるととも、将来の感染実験受託を念頭に置き展開する。

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

内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と分与

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、胚や配偶子の保存を行う。また保存胚で系統分与をおこなう。

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胚移植後の妊娠レシピエントメスおよび繁殖コロニーの供給を目的とする。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行う。

3) 遺伝子改変動物の作製と系統維持および系統育成

胚操作技術を用いた遺伝改変動物の作製を行う。体外受精や卵巣移植および顕微操作を施行して、系統断絶を防ぐ。体外受精や顕微受精術を用いてスピードコンジェニックをおこなう。

4) その他

EARB の情報管理方法の構築(5 頁参照)と、生殖工学技術の教育研修を行う。

3. 動物開発 1 グループ

1) 各種マウス、ラット、スunks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、各

種系統動物 (Foundation colony) の維持方式を個体管理から凍結受精卵管理に切り替えるための、規格化されたペディグリー付き受精卵を作製する。また個体復元した際の特異性検索法として、導入遺伝子解析や腸内フローラ解析を組み合わせた品質統御システムの構築を図る。

- 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) 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 2 グループ

- 1) 実験動物資源としてunksの維持、その特性検査ならびにリバーアップ GP 等に替わる新しい飼料の開発改良を行うと共に生産方式について検討し、その実用化を図る。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。
- 2) 各種動物実験に適応した飼育管理システムを管理、統合し、そのシステムの維持と実用化を図る。

C. 基盤技術事業室

無菌動物・ノトバイオートの飼育および感染実験などが安全に実施され、且つ簡便に扱える動物実験飼育装置を目指して開発改良を行うと共に、実用化に向けた検討を行う。本年度はビニールアイソレーター関連部品のチャンバー、内外キャップ、およびスリーブ等の作製技術の構築と実用化を図る。

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 National Institutes of Health (NIH) 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」に基づく厳重注意処分を受けたことにかんがみ、コンプライアンス部は法令順守等の施行を所内に教育してきた。

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。