
研究（事業）計画書

（第54期）

自平成22年4月1日
至平成23年3月31日

財団法人 実験動物中央研究所

平成 22 年度研究計画の概要

実中研の目標

現代科学の中心の一つである生命科学は近年目覚ましい発展を遂げ、生体の働きは分子レベルで詳細に解析されるようになった。しかし、個体として整合性を持った生体機能のメカニズム解明には程遠いものがある。最も単純な生命単位である大腸菌ですら人の手で合成できない現状がこれを物語っている。

複雑系であるヒトや動物の機能を解明する科学領域を私は仮に「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る。生命科学を人間の健康と福祉を推し進める上にこの領域はきわめて重要である。

研究の基本方針

当研究所ではインビボサイエンスの基盤となる実験動物の作出、モデル動物の開発・研究、さらには医学や創薬のための動物実験システムの確立を使命としている。

創立以来の活動を簡単に述べると、第一期は実験動物の品質・規格の確立に重点をおき、わが国に近代的な実験動物の普及を計り、実験動物の質の向上に寄与した。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きた。その結果、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 から、また、医薬品の短期がん原性試験における rasH2 マウスが FDA から国際スタンダードとして認められるに至った。

これら三つの発展段階を通じてそれを支えた基盤技術は無菌動物技術と品質管理としてのモニタリング技術である。信頼性ある動物実験系はこれら基盤技術の上に、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、ヒトに還元可能な再現性ある研究結果と試験成績を保証するものである。

今年度の研究計画

1) 基盤技術の強化

実験動物と動物実験の品質を支える基盤技術とそれを検証するモニタリング技術を一層強化するため基盤技術研究センターを設けて、新しく開発された実験動物がバイメディカルサイエンスのために真価を発揮する支援体制を確立する。この技術は文科省の特定奨励費によって長年補助されてきたものであり、生命科学の地味な土台を支える貴重な支援によって、日本の動物実験水準が維持されてきたことに深く感謝するものである。

2) ヒト化マウス

当研究所が開発したヒトの正常細胞・組織が生着するNOGマウスは実験動物の世界に大きな衝撃を与えた。平成19年、実中研は「First International Workshop

on Humanized Mouse」を主催し、昨年4月アムステルダムで第2回が開催された。実中研はヒト組織の受容性の改良をさらに進めているが、「ヒト化マウス」系を用いた研究は日本を中心に大きく発展し、血液・免疫細胞を始めとして、AIDSなどヒト特異感染症、腫瘍、肝臓などの移植に幅広く用いられており、われわれも肝臓を中心に実用化を進める。

3) コモンマーモセット

当研究所が40年間維持し、実験動物化してきた繁殖効率が高い小型霊長類で、遺伝子改変を含む発生工学技術の確立に向けた研究を進める。20年度発足した文科省脳科学研究推進プログラムで新しいモデルマーモセット開発を実験動物が中心に行う。昨年度の顕著な成果の一つとして、世界で最初に遺伝子導入マーモセット作出を報告し、Nature誌に掲載され、表紙を飾ったことが挙げられる。

4) 実験動物解析方法の開発

生体機能開発方法は画像、代謝、ゲノムなど様々の面で急速に進歩しており、MRIなどの画像、メタボローム解析など代謝、蛋白質量分析、ゲノム解析等の実験動物解析方法の開発を進める。本研究は大学、企業の研究所などとの共同研究で進め、リアルタイムでの機能解析により情報精度の向上とともに、非侵襲的方法による動物愛護の増進を目指す。

研究体制の整備ならびに大学院の連携化

従来の慶応義塾大医学部に加え、東北大学全学や順天堂大学医学部との連携協定が締結された。連携を強化し、研究・教育における大学院との交流を積極的に行う。

COE プログラム

22年度も慶応義塾 Global COE Program のうち二つと一体となって研究教育拠点形成を行い、人材交流、共同研究、共同利用施設の運営ならびに大学院の教育交流を行う。

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

20年度に発足した大学院修士課程における動物実験医学の教育を慶応義塾大学と共同で実施する。また、20年度まで振興調整費で行われた動物実験医学研究の支援者育成を大学と協力し、自主プログラムとして継続、発展させる。

なお、上記の教育活動と平行して、各省庁の動物実験指針と日本学会議動物実験ガイドラインの適正な実施に向けた普及・啓発活動を行う。

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* 試験系の開発を含み以下の5プロジェクトを実施する。

1. ヒト化マウスプロジェクト

- 1) 新たな免疫不全マウスの作製と応用に関する研究
- 2) ヒト血液系細胞 *in vivo* モデルの作製
- 3) ヒト肝 *in vivo* モデルの作製
- 4) ヒト膵 *in vivo* モデルの作製
- 5) ヒト腫瘍 *in vivo* モデルの作製

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
- 2) 電磁場凍結を用いたほ乳類生体試料の新規保存方法の研究
- 3) 実験動物リソースバンクの構築
- 4) 新規実験動物基盤技術の開発と応用に関する研究

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) 治療方法開発のためのモデル動物作出
- 2) 生殖工学・遺伝子改変動物の開発と研究
- 3) 神経精神疾患の前臨床研究基盤の確立
- 4) 解析ツール開発ならびに生体情報の収集・整備
- 5) 生産動物の規格化

4. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト

5. 先端の実験動物研究手法樹立プロジェクト

- 1) 実験動物の分子病理解析プロジェクト
- 2) 実験動物の画像解析プロジェクト
- 3) 多型解析による研究用動物・細胞の遺伝モニタリング

研究部門

A. 実験動物研究部

1. 動物医学研究室

プリオン病のバイオアッセイ法を確立する目的で、ヒト型、ウシ型変異プリオン遺伝子を導入した遺伝子改変マウスの作製、それらマウスを用いた感染実験によるマウス感受性の評価を実施する。

2. 遺伝モニタリング研究室

Single Nucleotide Polymorphism (SNP、一塩基多型)を用いた検査法の確立
これら検討は、モニタリング事業室との共同にて実施する。

3. 実験動物遺伝育種研究室

マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクトに参画する。

4. 免疫研究室

- 1) 改良重度免疫不全 NOG マウスの有用性の検討
- 2) 異種細胞高生着性 NOG マウスの高生着性に関する基礎的研究

5. 遺伝子改変研究室

- 1) 遺伝子改変法の開発と改良

6. 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
- 2) 生殖工学基盤技術の開発改良
- 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

B. マーモセット研究部

1. 疾患モデル研究室

- 1) コモンマーモセットの実験手技に関する検討
- 2) マーモセット飼育環境の改良
- 3) 生物材料の提供などのサービスの実施
- 4) 神経精神疾患モデルを用いた薬効・治療法評価の実施に関する研究

2. 応用発生生物研究室

発生工学および生殖工学の基礎研究および応用研究として遺伝子改変マーモセット作出を行う。動物に対して非侵襲的または低侵襲的に材料を採取する方法の検討を行う。また、ES細胞、iPS細胞、精子幹細胞等の幹細胞の樹立、核のリプログラミング機構の解明などを行う。

C. バイオメディカル研究部

1. 腫瘍資源研究室

移植治療に用いられる生物材料の造腫瘍性検出（安全性評価）の有用性評価を実施する。

2. 分子解析研究室

- 1) hu-liver mouse の作製
- 2) hu-pancreas mouse の作製
- 3) マイクロサテライトマーカーによる遺伝子多型解析
- 4) PCR による遺伝子検査法の開発・改良
- 5) 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

D. 病理病態研究部

1. 画像解析研究室

小動物用超高磁場磁気共鳴画像装置の適正な運用・管理、および本装置を利用した種々実験を実施する。

- 1) 神経微細構造の定量評価を目的とした形態的画像解析
- 2) 神経病態モデルにおける機能・代謝障害の画像解析

2. 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解析方法の研究を行う。マウス組織およびコモンマーモセット組織における蛋白レベルでの解析のほか、ES, iPS 細胞など移植細胞における組織内評価方法として、免疫組織化学染色、in situ hybridization 法、共焦点レーザー顕微鏡による組織イメージングを実施する。

3. ヒト化動物研究室

- 1) がんの微小環境ストレスの生物学的意義の解明
- 2) 新規がん進展モデル開発によるがんニッチ機構の解明
- 3) 網羅的代謝システム解析を駆使したがん病態の解明
- 4) 質量分析イメージングを駆使したがん病態代謝解析システムの開発

・研究事業部門

A. 試験サービス事業部

1. ICLAS モニタリングセンター/モニタリング事業室

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、動物実験の再現性、信頼性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。

〔微生物モニタリング〕

1) 微生物検査の実施

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 大学の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、タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターへの支援、海外からの研修生受入れ
- 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) モニタリング技術の精度管理システムの活用

4) 感染症検査技術の開発・改良

5) NOG マウスの各種微生物に対する感受性の検討

6) 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

7) 広報活動

8) 他研究機関との協力

〔遺伝モニタリング〕

1) 遺伝的モニタリングおよび遺伝検査の実施

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. 遺伝的モニタリングデータベースの管理
- 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

- e. 海外からの研修生受け入れや海外での実技指導
 - f. 海外情報の収集を行う
- 3) 検査技術の開発・改良
- 4) 広報活動

2. 動物試験事業室

- 1) 受託試験および腫瘍株の品質管理および分与
- 2) 検査技術の開発・改良
- a. rasH2 マウスの発がん感受性モニタリング
 - b. rasH2 マウス試験系における陽性対照物質の検討

B. 動物資源管理部

1. 資源管理事業室

- a. ヒト疾患モデルマウスの実験動物化推進の基盤を整備する
- b. 外部研究機関などへの情報提供

2. 維持生産管理室

- 1) モデル動物作製システムの開発改良
- a. 免疫不全マウスの改良
 - b. 系統動物の育成・維持および小規模生産のシステムの開発
 - c. 外部研究機関への系統分与、系統動物の微生物的清浄化および遺伝的純化を実施する。
 - d. 複合免疫不全マウスの長期飼育による繁殖性、発育および飼育環境の検討
- 2) 広報活動・教育研修

3. 生殖工学事業室

- a. 実験動物の生殖細胞の保存
- b. 微生物クリーニング、個体復元、系統育成、個体の計画生産および実験材料の提供
- c. 遺伝子組換えマウスの作製
- d. 保存した生殖細胞の情報解析
- e. ヒト疾患モデル動物の国際的保存供給センターの運営
- f. 生殖工学技術の教育・研修

.基盤技術研究センター

1. 教育活動担当部

- 1) 動物実験・実験動物技術者教育
 - (1) AET(Animal Experimentation Technologist)セミナー
 - (2) 専門家教育
 - (3) その他の教育研修

2. 飼育技術研究室

- 1) 動物実験と飼育技術の開発改良
 - (1) 無菌動物の開発改良
 - (2) スンクスの開発改良
 - (3) 各種モデル動物の飼育技術の開発改良
- 2) 実験動物の飼育環境ならびに飼育機具器材の開発改良
 - (1) 実験動物に適応した飼育環境の調査
 - (2) ビニールアイソレータの開発改良
 - (3) 飼育器具器材の開発改良

. その他プログラム

- A. 公的普及活動
- B. コンプライアンス活動
- C. 神奈川口新施設建設プロジェクト