

提出用

事業計画書

(第 66 期)

自 2022 年 4 月 1 日
至 2023 年 3 月 31 日

公益財団法人実験動物中央研究所

目 次

2022 年度研究計画の概要	1
I. プロジェクト研究 (公益目的事業 1、2).....	5
1. ヒト化マウスプロジェクト.....	5
2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト.....	6
3. 実験動物開発のための新技術プロジェクト.....	7
4. 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.....	7
5. 先端の動物実験研究手法樹立プロジェクト.....	8
II. 研究部門.....	9
A. 実験動物基礎研究部 (公益目的事業 2).....	9
1. 免疫研究室.....	9
B. 実験動物応用研究部 (公益目的事業 1, 2).....	9
1. ヒト疾患モデル研究室.....	9
2. ヒト臓器/組織モデル研究室.....	9
3. 腫瘍研究室 (室員不在により休室).....	9
C. 生殖工学研究室 (公益目的事業 2).....	9
D. マーモセット医学生物学研究部 (公益目的事業 2).....	10
1. 疾患モデル研究室.....	10
2. 応用発生学研究室.....	10
3. 分子発生学研究室 (室員不在により休室).....	10
E. ライブイメージングセンター (公益目的事業 2).....	10
III. 基盤技術部門	11
A. ICLAS モニタリングセンター (公益目的事業 2).....	11
1. 微生物検査室.....	11
2. 標準物質頒布室.....	11
3. 受託事業室.....	11
4. 遺伝検査室.....	11
5. その他の活動.....	12
B. 動物資源技術センター (公益目的事業 2).....	12
1. 飼育技術開発室.....	12
2. 無菌動物実験開発室.....	13
3. 資源開発室.....	14
C. マーモセット基盤技術センター (公益目的事業 2).....	15
1. 遺伝子改変マーモセット開発室.....	15
2. マーモセット飼育支援室.....	15
3. マーモセット事業化準備室.....	15
D. 教育・研修室 (公益目的事業 2).....	15
IV. トランスレーショナルリサーチ部門	17
A. 事業開発部 (公益目的事業 2).....	17
1. 新規事業開発室.....	17
2. 試験技術開発室.....	17

B. 試験事業センター(公益目的事業2)	18
C. 病理解析センター(公益目的事業1)	18
V. その他プログラム(公益目的事業共通)	20
A. 公的普及活動.....	20
B. コンプライアンス活動.....	20
C. 危機管理活動.....	20
D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価.....	20
E. 広報活動.....	20

公益1：実験動物及び関連資材並びに動物実験法に関する研究開発公益目的事業

公益2：実験動物の品質統御に関する研究調査

2022 年度研究計画の概要

—実中研の理念と方針：

実中研は 1952 年の設立時より一貫して、最適な前臨床試験システムを構築し人類の健康と福祉向上に貢献することを目標としている。実験動物の研究と研究基盤である実験動物の品質の統御を行いそれら生きた物差しを利用しての動物実験ならびにそれらに関連する技術を開発することにより、医学研究の発展、新薬の開発や新たな医療技術の開発に寄与することが最重要課題である。この目標の達成のためには、本来の研究活動と共に研究の成果を 10～20 年かけて実用化することが必要であり、これこそが、民間公益財団の研究所であるからこそ成しうるものであり、使命であると考え実行してきている。

その理念を具体的に説明すると実中研には大きく 3 つの業務があると考えている。

1. 実中研として世界最先端の新たな動物、動物実験法、医療技術等の開発により、世界で唯一無二の研究所を目指し、更にそれらを事業化し人類の健康に貢献する、本来の意味での公益事業を目指す。
2. 国や社会が直面する課題に対し、実中研技術で克服して行く具体的挑戦
3. 日本の基礎医学、医療、創薬を支える基盤技術の提供
2020 年に日本医療健康開発大賞を受賞した研究所としての責任を果たして行く。

—経営方針の守りから攻めへの転換：

実中研は、2011 年に現在の殿町キングスカイフロントに地域第一号として進出した。引っ越しに際し、いくつかの突発的不幸により 25 億円程度の借入金ができ、苦しい経営を余儀なくされたが、研究成果が世界中で利活用され、国内外からのロイヤリティーなどを含めほぼ借入金を返済することができた。そこで、ここ数年、今後 10～20 年先を見据えた攻めの経営に転じることとしてきており、昨年理事、評議員の入れ替えを行い、更に強力な現役外部人材を招聘、今年度から組織変更をして行く。

ここ数年で理事として、京都大学医学部教授で CiRA 元副所長中畑龍俊先生、中外製薬元副社長で、現在の抗体医薬の中外を作り上げた山崎達美氏、慶應義塾大学教授で元 AMED 理事長の末松誠先生にご就任頂いた。評議員としては、中外製薬名誉会長でバイオインダストリー協会理事長の永山治氏にもご就任頂き、研究活動範囲を広げると共に臨床医学者や製薬企業というユーザー側からの考え方を取り入れ、研究目的を明確化していくこととした。また、元日本実験動物学会理事長の浦野徹先生を顧問として参加願ひ、動物福祉の観点から厳しい基準での研究活動を進めることとした。

一方、組織変更としては昨年まで事業開発・受託試験部門という名称で活動していた部門をトランスレーショナルリサーチ部門と改名し、研究から事業への架け橋となる仕事を行うことを明確な目標と掲げる。部門長に中外製薬の 100%子会社の社長をされていた鈴木雅実氏を起用した。実中研の種々の研究成果を実際にユーザーが使い易いようにシステム化して行く。そのために必要な周辺技術の開発、外部との連携の

強化、世界で開発中の新たな技術を我々の業務に取り込んで行くなど、研究者の尖がった、荒削りの研究成果をユーザー目線で製品化していくことを目指して行きたい。

—2022 年度の研究方針：

- ▶ 2021 年度の決算の概要が見えてきたが、我々の開発した動物たちが世界中で大変多く使われ、医薬品開発、医学研究、新規医療技術の開発、再生医療の安全性試験をはじめ多くの分野で利用され、主力の動物の国内外での販売量は 2~3 年前に 2 倍近くに伸びてきているものすらある。これは常に世界最先端の研究・開発・事業化を多方面からの見方で自らが進めてきていることが大きな成功の理由で、このような研究所は世界にないと思われる。我々は今までの研究手法や方向を更に深化させて行くことが基本であると考えている。
- ▶ 世界の実験動物の大きな流れとしては、出来る限り使用しない方向に向かってきており特に欧州では顕著である。一方で、今回のコロナウイルスの流行でも見られたように特別な目的に使われる実験動物は世界中で必要とされてきている。今回 WHO に設置されたコロナウイルス関連の実験動物部会に実中研も参加した。世界中の著名且つ有力な研究者が継続的に研究成果を発表していたが、その研究において有用性が高い実験動物はいないと思われ、今後発生する可能性がある新興ウイルス感染対応のためのワクチン、治療薬の開発に役立つ実験動物開発の必要性を痛感した。実中研は幸い今まで種々のヒト化マウスの作製に成功しており、今回京都大学呼吸器内科と共同で肺をヒト化したマウスを作成することを目指した研究に着手することとした。これこそ、国や社会が直面する課題解決に具体的に貢献できる研究だと考えている。
- ▶ 一方で、上記の動物実験離れという大きな世の中の流れを見据えた研究活動も将来を考えて重要である。実中研は蓄積された技術を使い、hepaSH 細胞という肝臓細胞を作製する技術をほぼ確立した。この手法で生産される肝臓細胞は、同一品質の細胞を大量に供給できるという利点を持つため、今後世界で肝臓細胞を使ったインビトロ試験の中心的研究材料となる可能性があり、この分野の研究、更には将来の事業化に向けたパートナーとの協業を進めて行く。
- ▶ もう一つの実中研の目標である世界標準システム作りでは、がん原性試験用マウスの rasH2 Tg マウスが 35 年間の歳月と国内数大学や国衛研などの研究機関との共同での動物の開発、日米欧中国の規制当局 (FDA, PMDA, EMA 等) やライセンス先の動物生産販売会社、メルク、ファイザーを始めとしたユーザー、実際に現在試験を主に実施する CRO 各社などと連携しながらの短期がん原性試験システムが構築された。世界標準システム策定機関の ICH の S1B というガイドラインが昨年発行され、そこに rasH2 マウスという名前が正式に記載され、世界の低分子、中分子新薬申請には本システムを使用して実施された試験結果が用いられることとなった。

実中研としてはこの経験やノウハウを利用して、以前開発し実用化された

PVR21 マウスというポリオワクチンの安全性検定マウスと rasH2 に続く、第 3、第 4 の世界標準システムの構築を目指して行く。

- ▶ 実中研は、実験動物を研究し新たな動物の開発を目指してきているが、最近はそれら動物を使った動物実験法の開発や解析分野に活動範囲を広げてきている。そのためにそれらの分野の専門技術を持った人材を採用して行く。更に現在実中研の一つの強みである画像解析システム、イメージング技術そのものの技術向上に加え、新たに静磁場 11.7 テスラー口径 22cm の世界一強力な MRI 装置を導入する予定で、それらを使った広範囲の研究を進めて行く。
- ▶ 我々は、実中研が 70 年の歴史の中で育んできた基盤の技術に外部からの新たな考え方や手法を導入し、世界の人類の健康に貢献することを目的に本年も努力をして行く。

—対外活動：

- ▶ 川崎・殿町研究拠点、キングスカイフロント：

実中研が、2011 年に第一号で進出した川崎市川崎区殿町の研究拠点は、キングスカイフロントと命名され 10 年半経過した現在 70 機関が進出する一大研究拠点になってきている。その中で当研究所は中核的役割を果たし、実中研からはネットワーク協議会の会長ならびに総務企画部会長を拝命し、実体のあるエコシステム構築に向け、域内各機関、川崎市、神奈川県と共に日本の中心的な研究拠点を目指し協業している。

2022 年 3 月 12 日に念願の殿町と羽田を結ぶ多摩川スカイブリッジが開通した。これまでキングスカイフロントに医療機関が無いこと、交通の便が良くないことが弱点であったが、この橋の開通により、現在建設中の藤田医科大の医療機関での我々の研究成果の実用化が可能となり、また、羽田空港を利用して都内、国内各地、海外との交通が容易になる。我々実中研としても具体的な共同研究、更には医療現場で具体的研究成果の実用化が期待できる。

一昨年度より、実中研と慶應義塾大学、国立医薬品食品衛生研究所、神奈川県等が協力し、近未来医療の実装拠点づくりが開始された。この中で、昨年発表された慶應義塾大学での脊髄損傷に関する再生医療用の細胞の安全性試験を域内で実施して行くとともに、地域内の企業、ベンチャー、研究機関より具体的な受託試験が増加することが期待される。

- ▶ 大学・大学院との連携化

慶應義塾大学、東北大学、岐阜大学と包括的連携・協力協定を締結しているが、今年には更に医学系大学 1 校、獣医系大学 1 校との包括連携契約も締結予定である。更には順天堂大学、東京大学、京都大学、大阪大学、大阪府立大学等医学部、東海大学等との連携も強化してきている。海外では、Broad Institute(Harvard 大学と MIT の Joint 研究所)、Stanford 大学、Toronto 大学、シンガポール国立大学、Seoul 大学他多くの大学との MOU をベースにした共同研究を推進し、国際

的に成果を出して行く。

➤ 動物福祉への取り組みの強化

当研究所では従来動物福祉に力を入れ、あらゆる場面において具体的に 3R を実践してきている。本年も最優先で確認し、実行して行く。

➤ 実験動物ならびに動物実験のための人材養成と教育活動

本年も引き続き、実験動物ならびに動物実験に関連する人材養成に注力し、セミナーの実施と各省庁の動物実験指針、日本学術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。また、神奈川県、川崎市のみならず東京都の中学、高校性の課外授業を積極的に受け、教育活動にも力を入れて行きたい。

2022年3月31日

理事長 野村龍太

I. プロジェクト研究（公益目的事業1、2）

1. ヒト化マウスプロジェクト

このプロジェクトでは、NOG マウスを改良することで従来不可能であったヒト化 *in vivo* 実験系を確立し、ヒト疾患を直接的に試験研究できる画期的なモデル動物を提供することを目的に、昨年に引き続き以下の多様な研究課題に取り組む。

1) 新たな免疫不全マウスの開発とヒト造血能・免疫機能の改善

- ① NOG マウスに、未だ存在する自然免疫に関連するマウス細胞、自然免疫に関連する分子群を探索し、これらを除去した改良マウスを作製し、新たな免疫不全マウスを開発する。
- ② 新たに作製した NOG-FcR 欠損マウスではヒト白血球が NOG マウスに比較して高生着性を示す。その分子メカニズムを明らかにする。
- ③ ヒト化 NOG-FcR 欠損マウスを用いて、複数のヒト肺がん PDX 細胞株に対する抗ヒト PD-1 抗体 (OPDIVO) の奏功性およびその薬剤感受性決定遺伝子メカニズムを解析する。
- ④ ヒト細胞生着性が亢進する c-kit 変異マウスの特性解析を行う。
- ⑤ ヒト樹状細胞が分化する hFLT3L Tg/mFLT3 KO マウスの特性解析を行い、抗原特異的免疫応答の誘導について検討する。

2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究

- ① HLA ハプロタイプ一致型ヒト化マウスの作製と腫瘍免疫への応用の検討を継続して実施する。
本課題の一部は、実中研・シンガポールとの共同研究で実施する。
- ② NOG-FcR KO マウスを基盤としたヒトがん免疫研究モデルの開発
抗 PD-1 抗体により拒絶できるヒト腫瘍と抵抗性のヒト腫瘍について、腫瘍微小環境構成細胞の解析を行う。
本課題の一部は、実中研・シンガポールとの共同研究で実施する。
- ③ 各種ヒトアレルギーモデルの作製と改良を継続して実施する。
- ④ ヒト好中球が高度に分化する c-kit 変異 G-CSF KI マウスを開発する。
- ⑤ 次世代 NOG マウス(G-CSF KI など) の担癌モデルによるヒト骨髄由来抑制性細胞の誘導を継続する。
- ⑥ アルツハイマー病モデルとして APP 過剰発現 NOG マウス作製を継続する。

3) ヒト肝保有モデルを用いた実用化・応用研究

- ① 次世代型 NOG-TKm30 マウスの実用性評価を継続する。
- ② ヒト肝キメラマウス由来肝臓細胞の実用性評価を継続する。
- ③ 次世代型ヒト肝キメラマウスにおける ADME（吸収: Absorption、分布: Distribution、代謝: Metabolism、排泄: Excretion）の基礎データを取得する。
- ④ 感染症研究、毒性研究、薬物動態研究領域に特化した次世代型ヒト肝キメラマウスを開発する。

4) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用

肝炎ウイルス感染や薬剤性肝障害に伴う免疫応答を再現するため、ヒト肝臓細胞とヒト血液・免疫細胞を同時に保持する2重ヒト化マウスを開発する。

2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト

次世代 NOG マウス実用化プロジェクトは研究部門が開発した次世代 NOG マウスを実用化し、創薬研究ツールとして提供することにある。

1) 担がん試験

NOG マウスあるいは次世代 NOG マウスに実中研が独自に採取・収集した患者由来がん組織 (CIEA-PDX)を移植し、がん種の特性を評価する。昨年度は CIEA-PDX の中から肺腺癌を選択肢し、増殖曲線、病理解析、免疫チェックポイント阻害剤、PD-L1 の発現量などを確認した。その結果、創薬ツールとして有望な CIEA-PDX を1~3株ほど見出した。これら肺腺癌 CIEA-PDX と次世代 NOG マウスを組み合わせることで独自性の強い免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍評価実験系を構築している。本年度は、CIEA-PDX (肺腺癌) と hPBMC 移植 NOG- Δ MHC を使用した免疫チェックポイント阻害剤の評価動物実験法を確立する。また同様の検討を乳癌の CIEA-PDX と hPBMC 移植 NOG- Δ MHC を用いて検討する。

2) 次世代 NOG マウスパイプラインの開発

次世代 NOG マウス実用化プロジェクトの目的は、研究部門が開発した次世代 NOG マウスを実用化し、基礎医学・創薬研究ツールとして研究者に提供することにある。近年、NOG マウスや次世代 NOG マウスパイプラインの需要が増大しつつある。その多くは創薬研究における使用であり、中でも腫瘍免疫研究分野と再生医療研究分野での使用が顕著である。またこれら NOG マウスや次世代 NOG マウスパイプラインをベースとして用いたヒト造血幹細胞、ヒト末梢血単核球細胞 (PBMC)の移植モデル (ヒト化マウス) の需要も急速に拡大している。

これらの状況を鑑みて、本年度の次世代 NOG 実用化プロジェクトでは各パイプラインの背景データを充実させ、創薬研究開発に貢献しうる動物実験系を構築して行くことが急務であると考えます。

2021 年度は、NOG マウスの需要が増し、国内での供給数が約 3.5 万匹に上り NOG マウスの創薬研究ツールとしての地位が確立されつつある。またその高度化モデルとして NOG-MHC Class I/II KO (NOG- Δ MHC)や NOG-hIL-3/GM-CSF (NOG-EXL) を中心とした次世代 NOG マウスパイプラインの需要も大きく伸びた。一方で、次世代 NOG マウスパイプラインは遺伝子改変マウスを複合化して作製したモデルが多く、不妊や健康状態に問題を抱えたモデルが散見されている。中でも比較的深刻な問題は NOG-EXL の貧血症状である。当該マウスはヒト造血幹細胞の移植により、多様なヒト免疫細胞が分化することが明らかとなっており、腫瘍免疫研究やアレルギー研究の有用なマウスモデルになると考えられている。しかしながら、ヒト造血幹細胞の移植後 12 週経過した頃から重度な貧血症状を呈する。この貧血症状を改善するために、脂質含量の高い飼料が有効であるとの予備

結果を前年度までに得た。本年度は実際に顧客が使用することを想定した餌の配合や与え方についての検討を実施する。

また、NOG- Δ MHC を始めとした、腫瘍研究ではメスの需要が大きく、雌雄の使用数に大きな偏りがある。動物福祉の観点からも両性で同程度の需要があることが望ましい。オスの積極的な使用を推奨するために、実験的に性差がないことを証明し発表して行く。

3. 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

本年度も NOG ES 細胞を用いた改良型 NOG マウスの作製、導入用新ベクターの開発の継続および KI ベクターでの動物の作製とその有効性の検討を継続する。また、CRISPR/CAS9 などの新しいゲノム編集技術や人工染色体導入による遺伝子改変を継続して行う。

2) 実験動物の保存と作製に関する研究

本研究では、*in vivo* 実験に必要な実験動物の品質維持や供給、新しい実験動物の開発を目的として以下を行う。(1)複数の実験動物種や系統からの生殖細胞や実験材料等の採取、保存、個体復元および提供に関する研究—(2) 新たな顕微操作法と顕微操作の自動化に関する研究—(3)技術開発に伴う機器・試薬等の開発改良、および開発技術の普及活動の推進—

4. 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

本プロジェクトでは、コモンマーモセットを用いたヒト疾患モデル動物の作出、有用な実験系の確立、および作出されたヒト疾患モデルマーモセット等の事業化を検討する。

1) 発生工学・遺伝子改変動物の開発と研究

既存のレンチウイルスベクターによるトランスジェニック技術およびゲノム編集技術を用いたアルツハイマー病や糖尿病などに対する新規遺伝子改変疾患モデルマーモセットの開発およびその有用性の検証を継続する。

2) 無菌マーモセットの確立

無菌マーモセット作出およびその特性解析を進め、応用研究のための技術整備を行う。また、マーモセットの健康管理法の向上のため、異常動物の早期検出と疾病の診断・予防・治療の技術整備を継続する。

3) 脳脊髄形態情報の整備

マーモセット脳組織の解剖組織学的所見を明らかにするため、形態学的手法により解析し、マーモセット脳の組織学的テンプレート作製を継続する。

4) ヒト疾患モデルマーモセット等の事業化

これまでに作出された遺伝子改変マーモセットを迅速に繁殖するための基盤技術の整備、および事業化のための情報収集を継続する。

5. 先端的動物実験研究手法樹立プロジェクト

1) 動物実験の画像解析プロジェクト

実験動物の評価に特化した CT・MRI 技術を開発する。疾患モデル動物を対象とした定量的な評価系を確立するために、計測方法、解析技術の高度化を進める。具体的にパーキンソン病をターゲットとして、拡散 MRI によるバイマーカーの探索を行う。新しいイメージング機器として、光超音波イメージングの導入を検討する。

2) 実験動物・細胞の遺伝子解析プロジェクト

PCR 法を用いた、マウス、ラット、マーマセットおよびヒト細胞の多型マーカープロファイルを作成し、研究用生物材料の遺伝モニタリングや個体識別管理を行う方法の開発を継続する。

Ⅱ. 研究部門

A. 実験動物基礎研究部（公益目的事業 2）

1. 免疫研究室

- 1) 次世代 NOG マウスの開発を継続する。主に残存マウス自然免疫機能の排除を試みる。
- 2) NOG-FcR 欠損マウスを利用してヒト血液細胞の高生着性の分子機構を行う。またヒト PDX 細胞株を用いて、免疫チェックポイント阻害剤による抗腫瘍免疫反応を検討する。
- 3) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用
ヒト肝臓細胞とヒト血液・免疫細胞を同時に保持する 2 重ヒト化マウスを作製し、ヒト肝臓内でのヒト炎症反応を再現する。また市販の A2 肝臓細胞、A2 造血幹細胞を移植することにより抗体反応が可能な 2 重キメラを作出する。

B. 実験動物応用研究部（公益目的事業 1,2）

1. ヒト疾患モデル研究室

- 1) ヒト細胞高生着性免疫不全マウスの基礎データ取得。
- 2) アレルギーや自己免疫疾患を再現したヒト疾患モデルマウスを開発する。
- 3) 感染症に対するヒト免疫細胞の応答、機能を評価できるヒト免疫系マウスを開発する。
- 4) ヒト好中球系骨髄由来抑制性細胞を誘導する担癌ヒト化マウスを作出する。

2. ヒト臓器/組織モデル研究室

- 1) 次世代型ヒト肝キメラマウスによる応用研究を推進する。主に薬物動態研究に関する基礎データの取得を行う。
- 2) NOG-TKm30 次世代型ヒト肝キメラマウスを感染症、毒性、薬物動態研究に特化したマウスに改良する。
- 3) *in vitro* 評価研究のためのヒト肝キメラマウス由来ヒト肝細胞の有用性評価を行う。
- 4) 新規ヒト化モデルマウス・疾患モデルマウスを開発を行う。

3. 腫瘍研究室（室員不在により休室）

C. 生殖工学研究室（公益目的事業 2）

実験動物の生殖細胞および培養細胞の収集・保存・復元・提供ならびに顕微操作に関する下記の研究開発および公表、普及活動を行うために以下の研究開発を行う。

- 1) 体外受精、体外培養、保存および個体復元
- 2) 新たな顕微操作法と顕微操作の自動化
- 3) 生殖細胞や体細胞を実験材料として有効利用する為の技術開発

D. マーモセット医学生物学研究部（公益目的事業2）

1. 疾患モデル研究室

マーモセットの有用性の拡大を目的に下記の検討を行う。

- 1) 無菌マーモセットの作出と応用のための技術開発
- 2) 獣医学的ケアおよび動物実験技術の洗練

2. 応用発生学研究室

遺伝子改変モデルマーモセットの実用化を目的に下記の検討を行う。

- 1) マーモセットの生理学的特性に則した繁殖工学、発生工学技術の確立と効率化
- 2) 既存の遺伝子改変モデルマーモセット有用性の検証と系統化に向けた繁殖
- 3) マーモセットの初期発生、生殖細胞の発生を理解するための基礎研究

3. 分子発生学研究室（室員不在により休室）

E. ライブイメージングセンター（公益目的事業2）

7テスラMRI、マイクロX線CTを用いて、マウス、ラットおよびマーモセットの構造・機能的解析を行う。

- 1) 拡散強調画像を解析し自由水の推定ができる自由水イメージングを実施する。パーキンソン病では黒質後部における自由水の上昇が認められることから、疾患モデルにおいても有効か否か検証を行う。
- 2) アルツハイマー病など近年注目されている”脳脊髄液の流れ”を可視化するMRI技術を開発する。具体的に、MRIマーカーとなる酸素の安定同位体¹⁷O-水の投与方法の確立、MRI動態解析法を確立する。

Ⅲ. 基 盤 技 術 部 門

A. ICLAS モニタリングセンター（公益目的事業 2）

1. 微生物検査室

1) 微生物検査の実施

所内外の実験動物施設より依頼された検体について、微生物検査また必要に応じ病理学的検査を実施し、わが国の実験動物施設の微生物汚染の現状を把握し公表する。

2) 検査技術の開発・改良

- ① モニタリング検査項目微生物について、個別換気飼育装置のフィルターの排気ダストを用いた PCR 検査系の有効性、妥当性について検証する。
- ② 感染症検査を主体とした病理学的診断の受託を継続する。
- ③ 異常剖検所見を示した臓器（組織）の微生物学的・病理学的解析を継続する。
- ④ 寄生虫、ダニ、培養検査項目の PCR 化を進める。
- ⑤ 近年 *Rodentibacter* に分類が変わった旧 *Pasteurella pneumotropica* について、フーリエ変換赤外分光分析を用いた菌株タイピング機器 IR-Biotyper により、系統解析を行う。
- ⑥ 小型魚類（メダカ、ゼブラフィッシュ）の微生物モニタリング検査項目を設定し運用開始する。
- ⑦ 鳥類（ゼブラフィンチ）の微生物モニタリング検査項目を設定し運用開始する。

2. 標準物質頒布室

1) 血清抗体検査による微生物検査を実施する。

2) 検査技術の開発・改良

- ① 微量検体で検査可能なイムノクロマト法を用いた抗体検査系の構築を継続する。
- ② 実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ®の改良のための検討を行う。

3. 受託事業室

1) 微生物検査の実施

実験動物の腸内フローラ検査ならびに環境由来微生物等の検査を行う。

2) 検査技術の開発・改良

- ① IR-Biotyper を用いた菌株タイピングの検討を行い、新サービス開始を目指す。

4. 遺伝検査室

1) 遺伝検査の実施

所内外の動物施設から依頼された近交系、交雑系やクローズドコロニーのマウスおよびラットについて遺伝的モニタリング、遺伝背景検査、を実施する。また、遺伝子改変マウス、マーモセット、培養細胞等の遺伝子検査を実施する。

2) 検査技術の開発・改良

- ① SNP 解析を用いた近交系マウス、ラットの遺伝的モニタリングに関する情報の発信およびデータベースの公表を行う。

- ② 遺伝子改変次世代NOGマウスを対象としたgenotyping方法の開発・改良を行う。
 - ③ 個体および系統識別のためのコモンマーモセットのDNAマーカーの探索を行う。
- 3) PCRによる微生物検査を実施する。
5. その他の活動
- 1) モニタリング普及活動（全室共通）
 - ① モニタリングに使用する抗原と抗血清の分与・配布を行う。
 - ② 実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ[®]等の標準物質の頒布を行う。
 - ③ 研修生、実習生ならびに見学者を受入れる。
 - ④ 関連団体や大学と協力し、教育・講演・実技指導等を行う。
 - ⑤ タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターへの支援を行う。また海外からの研修生を受入れる。
 - ⑥ AALAS、AFLAS、ICLAS および日米科学技術協力事業実験動物委員会等への参加を通じ、海外情報の収集を行う。
 - 2) 検査精度に関する外部検証（全室共通）
 - ① ICLAS が実施しているモニタリング検査精度管理のための Performance Evaluation Program ならびに Genetic Performance Evaluation Program にリファレンスラボとして参加、協力する。
 - ② ISO9001 による検査品質マネジメントを継続する。
 - 3) ホームページの管理・充実（全室共通）
 - 4) 広報活動（全室共通）
 - 第 69 回日本実験動物学会総会でのホスピタリティルームの出展やホームページを活用し広報活動を行う。
 - 5) 連機関との協力（全室共通）
 - 北海道大学、長崎大学、理化学研究所等の共同研究機関との協力関係を継続する。

B. 動物資源技術センター（公益目的事業 2）

- 1. 飼育技術開発室
 - 1) 施設管理
 - ① 所内生産系統の所内外への供給業務を行う。
 - ② クレア、タコニック等の生産移管/委託生産系統の管理及び種更新管理を行う。
 - ③ 品質管理のために、微生物学的・遺伝学的な定期モニタリングの実施を継続する。
 - ④ 飼育施設利用者に対し教育訓練や標準作業手順書の改定を行い、共同利用エリアの一元管理を行う。
 - ⑤ 所外からの問い合わせ（動物施設の管理運用、免疫不全マウスの飼育等）に対するコンサルテーションを行う。
 - 2) 維持生産体制の確立と基盤データの整備

- ① 次世代 NOG マウス群（詳細はヒト化マウスプロジェクトの項参照）の系統育成方式、生産方式の最適化を図るとともに凍結胚作製による系統保存および個体復元による供給体制の確立を行う。日本クレア委託生産系統については、マウスの特性データの収集を継続する（実験動物基礎・応用研究部、事業開発室、病理解析センター、日本クレアとの共同作業）。
- ② 筋ジストロフィーモデルマウスの系統育成方式、生産方式の最適化を図り、特性データの収集を継続する（筋ジス研究班プロジェクト；実験動物基礎・応用研究部、病理解析センター、日本クレアとの共同作業）。
- ③ rasH2 マウスにおける自然発生性病変に関する病理学的モニタリング調査を継続する（病理解析センター、日本クレアとの共同作業）。
- ④ 家系データベースアプリの開発によりマウス維持生産に関する基盤データの整備を進める。ここでは個体番号、交配情報、繁殖情報、遺伝子型、家系図系などの紐付け化による一元管理を目指す。

3) 飼育技術開発

① 各種消毒法の検討

バリア飼育エリアにおいて微酸性電解水を用いた消毒効果を検討する。アイソレータの日常管理（スリーブ接続、外キャップ閉めなど）において過酸化水素ガスでの実用性および作業性の検証を行う。

② 飼育環境のデータ収集

アイソレータ、クリーンラック、IVC システムなど各種飼育装置の温度、湿度、臭気、換気回数、騒音などの項目を測定し、そのデータ収集を継続する。

4) 広報活動・教育研修

① 各種系統の特性や品質規格などの情報を当所ホームページ、学会発表あるいは論文公表などにより幅広く発信する。

② マウスの飼育管理に関する研修者を受け入れ、実験動物技術の普及に努める

2. 無菌動物実験開発室

1) 施設管理

① 無菌マウスの所内外への供給業務を行う。

② マウス系統の無菌化、ノトバイオートの作製、無菌環境下での実験処置ならびに BSL2 レベルのマイクロバイオーム実験を提供する。

③ 飼育施設利用者に対し教育訓練や標準作業手順書の改定、共同利用施設の管理を行う。また、所外からの問い合わせ（動物施設運用、無菌マウス飼育等）に対するコンサルテーションを行う。

2) 無菌マウスの動物実験系開発

① 造血幹細胞移植ヒト化無菌 NOG マウスに、ヒト糞便、ヒト腫瘍細胞株移植を同時に行い、抗体医薬の薬効に対する腸内細菌叢の影響を評価する動物実験系を確立する。（ヒト疾患モデル研究室との共同実施）

② 無菌ヒト肝臓モデルマウス作製のための技術開発を行い、そのマウスにヒト糞

便細菌叢を定着させて腸内細菌叢解析およびメタボローム解析を行う。(ヒト臓器/組織モデル研究室との共同実施)

- ③ 行動解析装置等を用いて行い、無菌マウスと SPF マウスの行動評価の基礎データ収集し、それぞれの行動特性を評価する。
- ④ 新規消毒剤アクロファイン PRO8000 に含有されている界面活性剤の濃度を変え、消毒効果や作業性の検討を行う。

3) 広報活動・教育研修 (飼育技術開発室共通)

- ① 各種無菌系統の特性や品質規格などの情報を当所ホームページ、学会発表あるいは論文公表などにより広く発信する。
- ② 無菌系統動物の維持や飼育管理および実験のために、従来の所内研修に加え Web 形式の座学やサテライト研修を行い、実験動物技術の普及に努める。

3. 資源開発室

1) 生殖工学技術を用いた資源保存と個体生産、および遺伝子改変マウスの作製

- ① 所内外から依頼されるマウスおよびラットの胚、精子の凍結保存業務を行う。
- ② 所内外から依頼される微生物クリーニング、個体復元、系統育成等に対し、「体外受精-胚移植」による個体生産技術を活用した計画的な生産・供給を継続して行く (飼育技術開発室との共同作業)。
- ③ 生殖工学業務データ (排卵数、受精率、出産率など) 解析から系統毎の課題を抽出し、実験条件等の最適化に取り組む。また、飼育技術開発室と連携し、過去の凍結保管胚の整理にも取り組む。
- ④ 所内外からの要望のある遺伝子改変マウスの開発を、ゲノム編集、マイクロインジェクション、スピードコンジェニックなどの技術を用いて実施する (実験動物研究部との共同作業)。

2) 生殖工学技術の開発改良および安定性の評価

- ① NGS 解析により NOG マウスのゲノム情報を整備する。
- ② 新規遺伝子改変マウス作製法の技術開発として、新規ゲノム編集技術による遺伝子改変動物作製の検討を行う。また、非相同末端結合阻害剤を添加することで、エレクトロポレーション法によるノックイン効率の向上を検討する。
- ③ 過剰排卵誘起法の検討として、超過剰排卵誘起法を、新規次世代 NOG マウスの系統保存へ適用し、データ収集と効率評価を行う。業務効率化を目指して排卵誘起ホルモンの投与間隔や投与量、投与部位の検討を行う。
- ④ 系統維持保存の効率化を目指し、雌マウス 1 個体からの超過剰排卵誘起による反復採卵ならびに卵巣培養による卵子採取の検討を行う。またマウス体外受精における作業時間短縮のため、受精卵洗浄法の改良・検討を行う。
- ⑤ 動物福祉への貢献のため、生殖工学で行われる外科的手術におけるマウスの鎮痛・鎮静効果の評価を行う。

3) 広報活動・教育活動

- ① ホームページの内容を充実させるとともに、学会発表、論文公表等による情報

発信を積極的に行う。

② 生殖工学技術に関する技術研修会を開催し、実験動物技術の普及に努める。

C. マーモセット基盤技術センター（公益目的事業2）

1. 遺伝子改変マーモセット開発室

遺伝子改変マーモセット作製に関する発生工学技術の基盤整備を行い、個体作製とそれとともなう周辺技術を用いた事業を促進する。

1) 遺伝子改変マーモセット作製技術効率化による迅速な個体獲得

遺伝子改変マーモセットの繁殖および個体作出の主要な技術である体外受精や胚移植等発生工学技術の効率化を図り、遺伝子改変マーモセット作出精度の向上を目指し、事業展開に広げる。

2) マーモセットクローン個体作出の基盤整備

遺伝子改変マーモセットの迅速な次世代獲得のために、体細胞クローン個体作出の効率化を図る。

3) 遺伝子改変マーモセット作製の事業展開

受託した案件について確実に結果を出し、引き続き国内外問わず遺伝子改変マーモセット作製の事業展開を進める。

2. マーモセット飼育支援室

マーモセット飼育環境の整備と効率化を行う。

3. マーモセット事業化準備室

疾患モデルマーモセットや無菌モデルマーモセットの実用化に向けた研究を継続する。またクリーン飼育を支える新たな滅菌技術の開発やマーモセット用の新規抗体を作製することで、事業展開に向けた基盤整備を行う。

D. 教育・研修室（公益目的事業2）

実中研が長年培ってきた実験動物の飼育管理や動物実験の基盤技術の普及のために、各種研修会、教育訓練を実施する。

1) CIEA セミナー

① CIEA セミナー I（初心者研修コース）

- ・ CIEA I-1：基礎総合研修
- ・ CIEA I-2：基礎短期研修
- ・ CIEA I-3：基礎技術研修

② CIEA セミナー II（経験者研修コース）

- ・ CIEA II-1：専門技術研修
- ・ CIEA II-2：実技研修会

③ CIEA セミナー III（遠隔勤務初心者研修コース）

2) 受託研修事業

企業等の依頼による動物実験技術に関する新人社員教育を、所内の関連部署と共同で、研修を受託事業として実施する。

3) 所外への普及・啓発活動

- ① 実中研の教育研修事業を周知させることを目的に学会等で発表・紹介を行う。また、多くの受講者を獲得するために、開催案内を関連学会ホームページへの掲載依頼を行うとともに、関連企業への広報活動を行う。
- ② 実験動物と動物実験の必要性と重要性を正しく学んでもらうことを目的に、大学・短期大学・専門学校などからインターンシップの学生を受入れる。

4) 所内への情報提供・啓発活動

- ① 実験動物および動物実験等に関わる情報収集を学会やセミナー等を通じて行い、所内への情報提供を行う。
- ② 新入職員に対し、所の研究ならびに事業活動等について教育研修を実施する。
- ③ 所内の教育訓練に関わる研修会等を関連委員会と共同で実施し、それら受講記録の整理と保存を行う。なお教育訓練は、e-ラーニングの活用も検討する。教育効果を検証できる新規動物実験教育研修プログラムを模索する。
- ④ 実験動物および動物実験等に関連した書籍、DVD、資料を収容したライブラリーを構築し、所内教育の推進に活用する。

5) 教育関連資料等の充実

- ① 動物実験基礎総合研修の講義内容を充実させるとともに、講義、実技の標準化を図る。
- ② 技術研修会では、マウスとラットを模したシミュレーターの有効利用を検討する。また、各種手技のデモビデオの制作など電子媒体の活用を図ることによって、3Rsの実践を推進する。

IV. トランスレーショナルリサーチ部門

A. 事業開発部（公益目的事業2）

事業開発部の目的は、実中研の研究成果を創薬研究・基礎医学研究へ橋渡しすることにある。そのために社会実装を目的としたトランスレーショナルリサーチを積極的に推進して行く。また、実中研の研究成果と創薬研究・基礎医学研究の需要が合致するように外部研究者とのコミュニケーションも積極的に図って行くと同時に海外協力企業との情報交換も事業開発部で主導して行く。

1. 新規事業開発室

昨今、抗がん剤の研究開発において患者由来がん組織（PDX）はその臨床外挿生の高さから重要性を増している。実中研は1970年代から1980年代にかけて独自に採取・収集した患者由来がん組織（CIEA-PDX）を有している。CIEA-PDXは現在の個人情報保護法の施行前に採取されたものであり、いわゆるレジェンドマテリアルとして倫理的制約が小さく使用が容易である。これまでにCIEA-PDXの中から創薬研究の対象としての価値の高い肺腺癌を選択肢し、増殖曲線、病理解析、腫瘍内放出サイトカインの定量、PD-L1の発現量などを加味して有望なCIEA-PDXを3株ほど見出した。これら肺腺癌CIEA-PDXと次世代NOGマウスを組み合わせることで独自性の強い免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍評価実験系を構築している。

昨年度は、次世代NOGマウスとしてhPBMCを移入したNOG- Δ MHCを使用して、免疫チェックポイント阻害剤の評価動物実験法を検討してきた。その結果、免疫チェックポイント阻害剤の効果を評価するためには一定以上のヒト化キメラ率が必要であることを見出した。これらの知見を元に本年度はヒト化マウスとCIEA-PDXを用いた免疫チェックポイント阻害剤の評価系を確立することを目指す。また肺腺癌を用いた評価系の確立に成功した後、乳癌や大腸癌などのCIEA-PDXの検討も開始する。

上記に加えて、新規事業開発室ではデジタル技術を利用した行動評価試験の確立にも注力する。臨床現場では病理解析やライブイメージングなどの解析ツールに加えBig data、AIそしてIoTなどの先進的なデジタル手法の採用も積極的に進められている。非臨床研究においても近年デジタル技術の導入が盛んに試みられている。実中研には病理解析センターやライブイメージングセンターがあり先進技術を動物実験に導入してきたが、デジタル手法の導入は始まったばかりである。新規事業開発室を中心にデジタル手法を駆使した行動評価実験の確立を目指す。外部研究者との共同研究も積極的に進めながら最先端の技術導入に努める。

2. 試験技術開発室

試験技術開発室では、短期発がん性試験に使用する動物として汎用されているrasH2マウスの背景データを拡充させ利用価値を高めることおよび確立されている試験系にインビボイメージング等の新規技術を組み合わせて試験系を発展

させ、高付加価値試験系を樹立することを目指している。

rasH2 マウスは、短期発がん性試験に使用される世界標準マウスであるため、発がん感受性に変化が無いことを定期的にモニタリングすることは、開発者である実中研の責務である。従来通りに発がん感受性をモニタリングするとともにこれまで整備していなかった背景データを拡充、データベース化し情報を広く発信する。

CIEA-PDX は、レジェンドマテリアルとして抗がん性感受性試験等に汎用されている。一方 *in vitro* 株は樹立されておらず、分子生物学的手法による解析に制限が設けられている。また、従来の皮下に移植するモデルは、がん本来の生着部位とは異なるため、がんの生着部位本来の微小環境を反映しておらず、ヒトへの外装性が低い可能性がある。そこで、同所性移植モデルを樹立しヒトへの外装性の高い評価系を確立する。また、ライブイメージング評価等と組み合わせることで高付加価値試験系を確立する。

B. 試験事業センター(公益目的事業 2)

1) 受託試験の実施

試験事業センターでは下記領域の事案に注力して受託事業を展開する。

- ① ヒト腫瘍株 (CIEA-PDX) の頒布 (凍結アンプルまたは担がんマウス) あるいは担がんヌードマウスを用いた抗がん剤スクリーニング試験
- ② 脊髄損傷ラット/脊髄損傷マーマセットを用いた各種の再生治療/薬効試験
- ③ ヒト化 NOG マウスおよび担がんヒト化 NOG マウスを用いた各種の薬効試験
- ④ ヒト化 NOG マウス等を用いた IVIS 画像解析試験
- ⑤ その他

2) 受託試験体制構築における関連会社との連携

実中研と関連会社が各々得意とする分野の試験を請け負うことによって互いに補完しあえる体制を目指す。

C. 病理解析センター (公益目的事業 1)

1) 微生物モニタリング検査における病理組織学的診断を実施する。

微生物モニタリング検査で、肉眼的に異常所見が認められた個体から採取した各臓器・組織の HE 染色ならびに特殊染色および免疫染色標本の作製を行い、病態・病原の起因となる病原体 (細菌、真菌など) の感染症が疑われる場合は、異常原因の究明を行う。

2) 病理標本作製ならびに病理組織学的診断。

実験に用いたモデル動物の病理組織学的解析を行う。特に、様々なヒト細胞に特異的な新規マーカーの有効性の検証を行って行く。

3) スライドスキャナーによる画像提供サービス、実験動物病理のデジタルデータの構築を継続する。

スライドスキャナー (NanoZoomerS60; 浜松ホトニクス) の導入により、病理組織標本・細胞標本などのスライドガラス全体でのデジタル化 (WSI) が可能と

なり、実験動物病理のデジタルデータの構築を目指す。

- 4) CIEA-PDX 試験における組織材料の病理学的解析を実施する。

CIEA-PDX 試験における病理組織学的評価・診断基準でのヒト腫瘍細胞またはヒト由来細胞の特異的検出が可能となるように継続的に検証を行う。

- 5) 実中研が開発した実験動物の病理学的モニタリング調査・解析

実中研が開発した **rasH2** マウス、**NOG** マウスおよび次世代 **NOG** マウスでの自然発生性病変の発生率やヒト細胞の移植後におけるヒト細胞の病理組織学的解析を実施する。

V. その他プログラム（公益目的事業共通）

A. 公的普及活動

公益財団法人として国内外の公的機関と協力し、また教育機関と連携して実験動物学関連の普及活動に努める。

B. コンプライアンス活動

コンプライアンス委員会は、理事長の諮問により、「コンプライアンス委員会規程」にもとづいて、公的研究、資金の運用、動物愛護ならびに生命倫理、ハラスメント等、コンプライアンスに関する事項について調査を行い、結果を理事長に答申する。同規程に基づき、これらの事項にかかる通報窓口を本委員長が務める。なお、研究不正に対しては、「研究不正への対応及び措置に関する細則」に従う。

C. 危機管理活動

安全管理室は、動物福祉・管理に関する業務、労働衛生に関する業務、防火防災に関する業務あるいは危険物・薬物管理に関する業務等について関連部署あるいは委員会を支援し、緊急事態発生の際はタスクフォースを立ち上げ対応する。

D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価

所長は動物実験実施機関の長として、年度内の所内における動物実験に関する規程等の整備状況、自主管理体制および動物実験の実施状況等について、年度終了後速やかに「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(厚生労働省平成 18 年通知)」ならびに「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文部科学省平成 18 年告示）」、および「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(環境省平成 18 年告示)」への適合性の観点から自己点検および評価を行うとともに、適切な方法で外部へ公表する。また、本年度は第三者機関による動物実験施設調査を受ける。以上を通じて、所内の動物実験の関連法令等への適合性の維持および動物実験に関する管理体制の質の向上を引き続き継続する。

E. 広報活動

学術成果やイベント情報を研究所の内外に発信すると共に、所外の意見や情報を広聴し所内に反映する役割を担う。

1) アウトリーチ活動の実施

「In vivo 実験医学シンポジウム」などの学術集会や、「実中研サイエンスキャンプ」、「キングスカイフロント夏の科学イベント」をはじめとする青少年の科学体験イベントを企画・開催する。

2) 研究機関等の視察対応

国内・海外から訪問する視察者に研究活動の紹介や施設見学を実施すること

で、情報交換ならびに相互の交流を図る。また教育機関による視察では、動物実験医学やライフサイエンスに対する青少年の理解を深めることを目的とする活動を行う。

3) ホームページの運営

研究成果や活動状況を国内外に広く発信し、研究所と世界との橋渡し役となるようホームページを管理・運営する。

4) 維持会員への情報発信

維持会員（製薬企業他 26 社）を対象とした学術懇話会を開催するとともに、優先的な情報提供を行う。

5) 研究・事業活動の支援

研究成果の記者発表や、学会等における事業活動への支援を行う。

6) キングスカイフロントの広報活動の支援

キングスカイフロントに関する各種広報活動について、協力・支援を行う。