
研究（事業）計画書

（第49期）

自平成17年4月1日
至平成18年3月31日

財団法人 実験動物中央研究所

目 次

平成 17 年度研究計画の概要.....	1
----------------------	---

I. プロジェクト研究

1. アルツハイマー病および関連疾患に関する基礎と応用.....	3
2. 再生・分化と治療応用に関する研究.....	3
3. ヒト免疫系の再構築に関する研究.....	4
4. 感染症モデルの開発と応用に関する研究.....	4
5. プリオン病モデルの開発と応用に関する研究.....	4
6. 生体調節およびメタボリックシンドロームに関する研究.....	5
7. がんの治療と予防に関する研究.....	5
8. <i>hu</i> -NOGモデルの開発.....	6
9. 遺伝子操作動物を用いた短期がん原性試験に関する研究.....	6
10. マーモセットによるヒト疾患モデルの開発に関する基礎研究.....	6
11. 新たな実験動物とその作出技術の開発に関する研究.....	7
12. 腸内細菌フローラと生体調節に関する研究.....	8
13. 21 世紀COEプログラム.....	8
14. 実験動物のバイオイメーキングに関する研究.....	9

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.....	11
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.....	14
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.....	16

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
 - 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
- 2. 受託試験第1グループ 20
- 3. 受託試験第2グループ 21

B. 動物資源開発部

- 1. 資源管理グループ 21
- 2. 遺伝子改変グループ 21
- 3. 動物開発第1グループ 22
- 4. 動物開発第2グループ 22
- 5. 動物開発第3グループ 22

IV. 教育プログラム 23

平成 17 年度研究計画の概要

—実中研を取り巻く研究環境—

21世紀に入ってから科学技術の分野も激動の時代に入り、次世代の中心は生命科学へと移行するといわれ、先進国の中で激しい研究競争が繰り広げられています。国内では、学術の担い手となる大学・研究機関ではより社会に役立つ仕事を効率よく進め、各機関が独自性を発揮することが求められています。

—研究の基本方針—

(財) 実験動物中央研究所は創立以来 50 年にわたって、人類の健康問題解決に直結する、高い品質と企画を備えたモデル動物の開発と量産技術を目指して努力を続け、その基盤となる概念を打ち立て、世界に広める活動に努めて参りました。このような研究活動の基本方針は、今日、日本の研究機関が求められているトランスレイショナルスタディに合致するものでありました。医療技術や医薬品開発の基盤は複雑な生態系を細胞、個体などのシステム全体として扱える実験動物とそれらを用いた「in vivo 実験医学」が不可欠なのです。

このため、実験動物そのものの開発改良に加え、従来の実験動物科学で二義的に考えられがちであった動物実験方法の研究を重視し、精密な動物実験に不可欠な飼育環境制御を重要な柱と位置づけた研究をすすめます。これにより高度の実験動物と研究条件のもとに in vivo 実験医学の発展を目指す所存です。

—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—

実中研が開発した超免疫不全マウスと呼ぶべき NOG マウスをさらに改良して、医学・創薬の研究に役立てるためヒトの造血細胞や肝細胞をもつ hu-NOG マウスの研究開発を行います。また、動物実験の精度管理をさらに厳密に進める基盤として、遺伝子改良と飼育環境システムならびに腸内細菌叢の網羅的解析法を開発する研究を進めます。

また、高次機能の解明に役立ち、実験動物化が最も進んでいるマーマセットの ES 細胞樹立に成功したので、これをもとに生殖、胚工学の推進と遺伝子改変の基礎研究を行います。実験動物におけるバイオイメージングの導入を進め、MRI 画像と CT スキャン

による非侵襲的機能解析を進めます。また、世界の安全性試験で求められている非近交系ラット、マウスの精度管理技術を確立します。

—21 世紀 COE プログラムについて—

平成 15 年度の 21 世紀 COE プログラムの拠点が医学系では 35 件が採決されたが、そのうち、慶応大学医学研究科におかれる「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」は COE プログラムで初めて、大学と財団法人の研究所が一体となって研究と教育の拠点を形成する点で画期的な企画です。当研究所は「NOG マウスとコモン・マーセットを用いたヒト疾患モデル動物の開発」および「NOG マウスを用いたヒト細胞導入系と疾患モデルの開発」の二つのテーマを分担し、基礎研究と臨床医学をつなぐために不可欠な in vivo の研究で大学と協力します。

—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へ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 17 年 3 月 31 日
所長 野村 達次

I.プロジェクト研究

ーヒト疾患モデル動物の開発と応用ー

プロジェクト研究の目的は、ポストゲノム時代に必須と思われる多様なモデル動物の開発、それを用いた動物実験系の確立を行なうことで、in vivo 実験医学の基盤を形成することにある。すなわち、新しい実験動物作製法の開発、種々の遺伝子操作動物の作製、複合免疫不全マウスの樹立や改良を行い、それらの基礎的研究から得られた結果を基盤とした動物実験系を確立し、ヒトの様々な疾患に対応する動物モデルの実用化を目標とする。以下に、各々のテーマ別にその概要を記す。

1. アルツハイマー病および関連疾患に関する基礎と応用

本項の神経関連疾患としてはアルツハイマー病の疾患モデルに関する研究を記述し、パーキンソン病、プリオン病等に関しては別項で述べる。

アルツハイマー病モデル動物の開発は、東大・院医・井原康夫教授との共同研究によって行われている。現在まで、presenilin 2、App、tau に関する突然変異遺伝子を導入、またはマウス相同遺伝子との置換などによって、多様なアルツハイマー病モデルの作製の試みを行ってきた。それら遺伝子改変マウスの長期飼育によって多少の病態の変化が得られているものの、現在までそれら病態が短期で出現する動物は得られてきてはいない。昨年度から、より短期で発症する動物モデルを目指して、App Tg マウスと神経原繊維変化の主要蛋白である tau 突然変異遺伝子置換 (KI) マウスとの交配によってそれらの複合動物を作出し、長期間飼育後の神経病理学的、行動学的解析を続けている。本年度もそれら研究を継続する。また、神経組織・細胞に特異的に tau 突然変異体蛋白を高発現させる Tg マウスでの解析も進める。

2. 再生・分化と治療応用に関する研究

再生治療の確立のためには、多分化能を有する幹細胞ーES細胞などの全能幹細胞や臍帯血、骨髄細胞などの多能性幹細胞ーの生体内での分化能の解析、生体内での移動、分化誘導法や増殖法などの基礎的研究は極めて重要である。それら研究を、異種細胞の生着性が極めて高いNOG (NOD/SCID/gc^{mut11}) マウスに移入するhu-NOGモデル系を用いて実施する。

それら幹細胞をNOG マウスへの移入した後のNOG マウス内でのヒト造血組織の再構築の検討、種々サイトカインの誘導によって ex vivo で増殖させたヒト造血幹細胞幹細胞のNOG マウスでの量的、質的評価などをテーマとした研究を継続する。さらに、赤血球、肥満細胞や血小板などの特定の細胞を幹細胞より分化・増殖させる方法論なども検討し、それらを用いた治療薬の開発なども行っていく。これら研究

は京大・院医・中畑龍俊教授、東海大・医・内科・安藤潔助教授および慶応大・医・内科・宮川義隆講師らとの共同研究で行われる。

また、新たに開発された幹細胞検出、分離法を利用して、成熟個体での多能性幹細胞の同定、分離とその応用を目的に、NOG マウスでヒト多能性幹細胞分化モデル動物の確立を行う。本研究は、慶応大・医・岡野栄之教授との共同研究で行われる。

3. ヒト免疫系の再構築に関する研究

ヒト免疫系の完全な再構築 hu-NOG モデルを用いて、ヒト免疫系での特異的病原体感染研究、ヒト B 細胞由来のヒト型抗体作製およびヒト免疫系強化剤あるいは抑制剤の開発の研究を継続する。また、種々のヒト免疫細胞の分化に関する基礎的検討も行う。これら研究のために新たな幹細胞移入法の検討や関連遺伝子 Tg マウスの作製とそれを用いた検討も行っていく。腫瘍を含むヒト由来細胞や組織を標的とした特異的、非特異的免疫反応とその制御についても、ヒト免疫細胞との合併移植法により解析を行う。これら研究は東海大・医・垣生園子教授との共同研究として行われる。

4. 感染症モデルの開発と応用に関する研究

ヒト感染症モデルとして、NOG マウスにヒト末梢血リンパ球を移入することでリンパ球の増殖を増大させた改良型 hu-PBL-NOG モデルを用いて、HIV-1 および HTLV-1 レトロウィルスのウィルス病原性解析、感染病態解析やその発症機構とその制御に関する研究を継続する。このヒト型マウスで、HIV-1 感染に対する新規薬剤検定や遺伝子治療の研究も継続する。また、新たに新生子 NOG マウスへの幹細胞移入によって、GVHD を回避し、長期にわたって HIV-1 感染が成立する HIV-1 モデルの作出を検討する。また、NOG マウスに HIV-1 感染の増強に働くヒト因子遺伝子を導入することなどによって、R5 型ばかりではなく X4 型 HIV-1 にも容易に感染するモデルの作製を行う。これらは国立感染症研究所・エイズセンター・山本直樹センター長、京都大学・ウィルス研究所・小柳義夫教授、琉球大・院医・免疫・田中勇悦教授との共同研究で実施し、その一部は厚生労働省・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業（研究代表者：田中勇悦教授）の分担研究として実施する。

また、新生 NOG マウスへのヒト臍帯血幹細胞移入によるヒト赤血球保持マウスの作製を検討し、NOG ヒトマラリアモデルの作製を試みる。

5. プリオン病モデルの開発と応用に関する研究

牛海綿状脳症（狂牛病）は近年の日本に公衆学的、また経済的に大きな問題を引き起こしている。すなわち、日本での散在的な感染牛の確認に加え、日本への米国牛肉輸入の停止等、世界の食肉産業およびその流通に大きな影響を与えている。ま

た、クロイツフェルトヤコブ病もヒト硬膜移植による移植患者で問題となっている。これら疾病の原因は、異常プリオンを原因蛋白とする、現在治療不能の感染性認知疾患である。このプリオン病のバイオアッセイ法を確立する目的で、当研究所では各々異常プリオン蛋白に対応した異常プリオン遺伝子を組み込んだ Tg マウスや Knockin マウスを作製し、それらを組み合わせることなどによって、極めて短期間で異常プリオンの検出を可能とする高感度バイオアッセイ法の確立をめざしている。昨年度までに、ウシおよびヒトの Variant に対応するプリオン蛋白遺伝子を組み込んだ Tg マウスや Knockin マウスが作製され、さらにそれらの間の交配によって感受性試験のための複合系統を作製し、感染実験を行っている。感染実験はそれら複合系統への感染後の脾臓および脳内でのプリオン検出および病理確認を行うことによって、各種プリオン病に最も高感受性の動物複合系統を選定する作業を行なう。これらを着実に行なうことによって、感染症痴呆症予防・医薬品等の安全試験に適切で実用的なバイオアッセイ法を確立することが可能となる。本研究は、医薬品機構委託研究費によって実施される研究で、東北大・院医・北本哲之教授と九大・院医・毛利資郎教授との共同研究である。

6. 生体調節およびメタボリックシンドロームに関する研究

肥満・糖尿病・高脂血症・高血圧の所謂マルチプルリスクファクター症候群は、複数多岐の遺伝的要因と、食餌・運動・睡眠などの生活習慣の環境要因が複雑に関与して発症・増悪する。本研究は、このような多因子に起因する疾患の動物実験系を開発する目標をたて、その一つの取り組みとして糖尿病モデルをとらえ、モデル動物自体の開発と餌や給餌法などの環境因子制御の開発を行っている。

インスリン受容体キナーゼ 2 遺伝子をノックアウトしたマウスの糖尿病の病態が、遺伝子背景（系統背景）によって耐糖能等の糖尿形質パラメータが変化することを示し、糖尿形質発症のアクセサリ遺伝子の存在を示唆するような成績得てきた。今年度は、このような現象をより確実に捉えていく。また、熱量に寄与する脂肪含量を調整した餌を摂取させ、病態の変化を解析する。すなわち各種の餌を飽食または制限摂餌条件で与えた時の体重や血中のレプチン、インスリン等の濃度を測定する。また、画像イメージ解析による脂肪組織量の検討を行なう。（当研究所学術顧問、日本糖尿病財団・小坂樹徳理事長、東大・院・医学研究科門・脇孝教授らとの共同研究）

7. がんの治療と予防に関する研究

本研究は、がん易発性の遺伝子操作動物や可移植性のヒト腫瘍株の開発を通じ、がんの予防・診断・治療に関する動物実験システムの開発を行う。p53DINP1 遺伝子のノックアウトマウスのコンジェニック系統を育成する。（国立がんセンター研

究所・荒川博部長との共同研究)

また、NOG マウスを用いたヒトがん転移モデルの画像イメージの定量解析技術を開発し抗腫瘍治療評価に役立てる。

8. *hu*-NOG モデルの開発

NOG マウスへ、多機能幹細胞や各種分化能を持つヒト細胞を移植することによって各種のヒト細胞機能を *in vivo* で再建した動物を開発する。ヒト臍帯血などの基礎研究用資源の整備を行なう。具体的にはヒト血液細胞、リンパ球、マクロファージ、また肝細胞を持続的、正所的に増殖・分化させるヒト型マウスモデルを開発する。

9. 遺伝子操作動物を用いた短期がん原性試験に関する研究

昨年度までの成果として、気道吸入経路以外の投与経路の検討をほぼ終了し、検討したすべての経路で Tg rasH2 マウスを用いる短期がん原性試験が有効であること、個体識別用 IC タグの Tg rasH2 マウスへの応用が可能であることなどの成果を得た。本年度の当該研究テーマは以下の通りである。

1) Tg rasH2 マウスの加齢に伴う胸腺組織の変化に関する研究

Tg rasH2 マウスを用いた短期がん原性試験において胸腺の変化は化合物のリンパ腫の発現を評価する上に重要である。しかし、胸腺等のリンパ系組織は、加齢に伴い変化するため、その組織の標準的アトラスの作成を行なう。

2) 背景遺伝子を同一とした P53+/-マウスおよび Tg rasH2 マウスの比較生物学的研究

平成 16 年度まで行なってきた、C57BL/6J を背景遺伝子とした P53+/-マウスおよび Tg rasH2 マウスの比較研究の結果、両者の生物学的特性の差異についてかなりの知見が得られた。本年度からは、CB6F1 を背景遺伝子とした P53+/-マウスおよび Tg rasH2 マウスを作成し、更に仔細な比較生物学的検索を行なう。検索項目は以下の通り。

- a. CB6F1- TgrasH2 マウスと CB6F1-p53K0 マウスのがん原性試験の試験系としての比較生物学的研究
- b. CB6F1- p53K0 マウスと C57BL/6TacfBR-p53K0 マウスの比較研究
- c. CB6F1- p53K0・Tg rasH2 マウスの 2 重遺伝子操作マウスの生物学的特性と次世代の短期がん原性試験への応用の可能性に関する研究

10. マーモセットによるヒト疾患モデルの開発に関する基礎研究

実中研で開発した小型霊長類コモンマーモセットについて、所内の各研究室、事業部が協同で研究開発を行う。この組織体はすでに構築されており、コモンマーモ

セットを多方向より総合的に検討しようとするものである。研究は現在次の5つのグループに分かれて実施されている。当面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) 生殖工学研究ならびに遺伝子改変霊長類の作出検討

マーモセット ES 株の樹立と維持、特性検索、基礎的生殖工学技術の確立、Tg マーモセットの作出技術の確立等を行う（本研究は実中研の新しい独自研究課題のひとつであり、バイオメディカル研究部と動物資源管理部とが共同で研究に当たる）。

2) 神経行動学的研究および MR 画像解析研究

パーキンソン病などを含む神経疾患に関するモデル動物の症候発現と脳内神経変性の関係を明らかにするなど、マーモセットの脳神経研究領域における有用性をさぐる（本研究の一部は放医研の協力のもと進められる）。MR画像解析・情報管理システムの構築ならびに正常マーモセットのMR画像の把握を行う（本研究は慶應大学医学部との共同で実施される）。

3) 脊髄損傷における再生研究

マーモセットにおいて脊髄損傷の最適モデルを開発する。作出されたモデル動物を用いてヒト神経幹細胞の移植を試み、その再生治癒効果を検討する。合わせて、モデル動物の病態評価の方法を検討する（この研究は慶應大学医学部との共同研究として実施される）。

4) 創薬モデルとしての有用性の開発研究

創薬（薬効・安全性・代謝）モデルとしてのマーモセットの有用性再開発、基盤底上げを目的としたゲノム、cDNA資源情報整備、モノクロー抗体等解析ツールの開発、組織学、生化学等個体レベルの生理機能、形態の解析を行う（本研究はバイオメディカル研究部が中心となって進められる）。

5) 生産、規格の検討ならびに自然発症モデルの解析研究

生産コロニーにおける遺伝ならびに環境コントロールについての規格化を検討する。てんかんモデル動物の病態解析や加齢動物における各種疾患の把握などを行う（本研究は日本クレア中動物グループと浜松医大との共同研究として実施される）。

11. 新たな実験動物とその作出技術の開発に関する研究

1) 遺伝子改変動物の作製法の開発と応用

従来、遺伝子改変に使われてきた129系統マウスのES細胞に加え、我々は遺伝子改変の汎用性を考え、新たな近交系統由来のES細胞の樹立を行なって来た。その結果、B6他幾つかの近交系統で樹立ができ、生殖系列への寄与が確認できている。一方で生殖系列に寄与しない近交系由来のES細胞の解析から、必ずし

もそれら ES 細胞が分化している結果とは考えにくい。本年度は、分化度の観点ではなく、ES 細胞と移入する Blastocyst との関係-親和性について検討を行い、種々な系統から生殖系列に安定的に導入できる方法の確立を行う。

また、マウスとは異なり、ラットでは遺伝子改変のための ES 細胞が未だ樹立できていない。本年度からラット由来の ES 細胞の樹立の試みに加え、それに類する EG 細胞、また精子幹細胞についても樹立の検討を行う。

また、核移植を利用する方法についても検討を行っていく。特定臓器、組織、細胞などで自在に遺伝子の発現や不活化が調節できる昨年度より開始した効率的なマウス系統の作出法の開発の検討を継続する。

2) 外界で生存又は生殖不能なマウス系統の作製

実験動物は従来、極めて厳重な閉鎖施設で取り扱われてきた。その中でもポリオウィルスに感受性を持つ PVR-Tg マウスなどヒト感染病原体に感受性をもつマウスなどでは、現在精巣摘出術を施したマウスなどでその繁殖性を制御してきた。今後、遺伝子改変を行なっていく過程でどのような病原体に感受性がある動物が作出されてくるか分からない。また、地震などの不測の事態で動物が外界に逃亡してしまう恐れもある。以上の点を考慮して、昨年度から開始したヒト病原体受容体を包有した遺伝子改変動物などが外界で生存不能または生殖不能なマウスの作製法の確立を継続する。

3) 免疫不全マウスの開発とその応用に関する研究

当研究所で確立した重度免疫不全マウスである NOG マウスは、様々な分野での有用性が明らかとなってきた。この NOG マウスをさらに改良することにより、ヒト疾患への応用度をさらに上げる目的で、昨年度より、他免疫不全突然変異体遺伝子-W/+、Wv/+や nu を導入した改良 NOG マウスの作製を、新たに開発したより高速な speed congenic 法で開始した。本年度もさらに新しい遺伝子の導入を行うことによって、改良 NOG マウスの作出を継続していく。

12. 腸内細菌フローラと生体調節に関する研究

腸内細菌が産生する CO 等の低分子ガスの感受性分子であり、腸管免疫や腸運動作用のメディエーターとされる HO1, HO2, iNOS 等の遺伝子を操作したマウスのガス代謝生理作用を解析する (慶大・医・末松誠教授「生体機能シミュレーション」共同研究)

13. 21 世紀 COE プログラム

「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体化型拠点-ヒト細胞と in vivo 実験医学を基盤とした新しい展開」と題する慶応大学医学部と (財) 実験動物中央研究所による共同プログラムで、客員教授野村達次と玉置憲一が拠点リーダーとして加

わり実中研は（１）コモンマーモセットを用いたヒト疾患モデル動物の開発、ならびに（２）NOG マウスを用いたヒト細胞導入系と疾患モデルの開発の二分野を担当する。

- 1) 脊髄損傷の再生治療モデル、ES 細胞による分化再生実験、遺伝改変マーモセットモデルの作出を行い、開発ツールとしての白血球抗体の作製、発現ゲノム解析、MRI による中枢神経病変の解析をおこなう。
- 2) NOD/SCID/ γ C^{-/-} マウス（NOG マウス）にヒト血液などの幹細胞を移植し、持続的なヒト細胞分化再生モデルを作製し、様々な疾病機構の解析と治療評価に役立てる。本研究は今までにない「in vivo におけるヒト疾患の実験的研究系」を確立して医学の基盤開発に資することを目標にしている。

14. 実験動物のバイオイメーキングに関する研究

各種バイオイメーキングの動物実験への応用は、ヒト疾患モデル動物における継時変化を非侵襲的に観察することを可能にするもので、人体病変とモデル動物変化を精密に対比、検討出来る点で画期的な方法である。

新たに導入された7テスラの強磁場 MRI を用いて、マーモセットや ALS モデルラットの中枢神経の画像化、免疫不全 NOG マウスに移植されたヒト癌細胞の転移動態解析を進める。本年度はマーモセットによる神経疾患研究の基礎として不可欠な MRI 脳アトラス作製のため、MRI 画像と各種断面における組織切片の対比研究を行い、さらに CT 画像との対比を試みる。

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の感染防御能評価

実中研においては新たに開発された動物の有用性検討のために、動物実験施設の確保が急務となっている。動物実験を容易に行なうためには、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動物実験が実施できるシステムの確立が望まれる。bioBubble 社の隔離飼育システムを用いた感染実験を実施することにより、このシステムの感染防御能を検証する。

- ・ 低コスト動物飼育システムの構築

低換気回数による空調経費の軽減を図る目的で、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するための特別な消毒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、感染に対し抵抗性が弱く、通常のマウスでは発病することが稀な病原性の弱い微生物や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際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昨年度開発した。今年度は作製したキットを現場の獣医師に使用していただき、本病対策における本キットの有効性を検証する（医薬品機構の研究補助金）。

4) 感染性痴呆疾患予防のためのバイオアッセイ法実用化の研究

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の有無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。これまでバイオアッセイシステムの見直しを行ってきたが、今年度は前年度に新たに作出されたプリオン高感受性が期待されるマウス系統について感受性評価試験を実施する。（医薬品機構の研究補助金）。

5) 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

研究所における免疫不全動物の開発は、消化管内正常細菌叢の重要性を浮き彫りにした。これまで動物の消化管内正常細菌叢モニタリングは培養によって行われてきたが、細菌叢の構成菌は偏性嫌気性菌が主体であるため、培養は極

めて困難であった。しかし、最近になって、培養によらない方法がいくつか見出されてきている。そこで、消化管内正常細菌叢モニタリングシステムの樹立を検討することとした。

6) 臨床検査システムの導入

現在、動物医学研究室における検査動物等の病態把握として、形態学的手法が主体であった。今年度から、動物の病態把握の新たな手段として、臨床検査システムの導入を図る。

2. 遺伝研究室

1) マイクロサテライトマーカー遺伝子型検出法の改良

遺伝背景検査に現在使用しているマイクロサテライトマーカーは、アガロースゲルで分離後に目視で遺伝子型の判定を行っている。現法は操作が簡便である一方、目視では判定が困難なマーカーが多数存在し、精密さに欠ける面もある。そこで前年度に引き続き、これらの問題を解消し、信頼性を高めるために、専用のソフトウェア (GeneScan および Genotyper、Applied Biosystems 社) を用いた遺伝子型を自動的かつ精密に判定するシステムの開発を行う。さらに、本法を用いたクローズドコロニーのモニタリング法も検討する。

2) 核型検査のための M-FISH の検討

昨年度、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 機器を導入した。本機器を用いたマウス染色体検査システムの確立を図る。

3) 小眼球症ラットの病態ならびに遺伝解析

実中研で作出された Tau 遺伝子導入ラットで出現した小眼球症ラットの病態解析、遺伝解析ならびにヒトのモデルとしての評価を継続する。

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 γ KO (NOG) マウスの育成を進めるとともに、遺伝的背景が 10 世代に置き換わった個体の特性検索を実施する。また NOG マウスの遺伝的背景に新たな免疫不全遺伝子を組み合わせることで、重度な複合免疫不全マウスの育成を検討する。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。

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

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、それらマウスに育種的改良を加えるとともに、生産方式を検討する。本研究は医

薬品機構保健医療分野委託費により実施されている。

3) 糖尿病関連マウスの育種的改良

Ⅱ型糖尿病モデルマウスの系統化に伴う特性解明の最初の段階として、IRS-2KO マウスおよびPPAR γ KO マウスの生化学的特徴を捉え、糖尿病治療薬の薬効評価への基礎を築く。一方で、現在開発中のマウス用制限給餌機の試験飼育を行い、その有用性および問題点を明らかにする。これらにより、発症機構の異なるⅡ型糖尿病モデルマウスを用い治療薬および食事の2方向からのⅡ型糖尿病治療の評価系の開発を目指す。

4) 筋ジストロフィー動物の生産の検討

C57BL/6J-*dy* および C57BL/10-*mdx* マウスの維持、生産方法について初期胚および配偶子を保存することによって効率化をはかるとともに、新たに C57BL/10-*mdx*, *utrophin* KO マウスの育成を行う。本研究は厚生省精神・神経疾患委託費により実施されている。

5) スンクスにおける嘔吐特性に関する検討

嘔吐モデル動物としてのスンクスを催吐剤（ベラトリンサルフェート）に対する嘔吐反応を指標として感受性の異なる（嘔吐高感受性系統群と嘔吐低感受性系統群）系統の育成ならびに特性を検討する。昨年、名古屋大学から導入した糖尿病モデル動物 EDS 系統（early-onset diabetic Suncus）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、血清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 問題により肉骨粉等およびリバーアップ GP 使用停止に伴い新しい飼料の開発、改良を検討する。

6) 新しい飼育装置の検討

既存建造物利用型bio-Bubble（リノベーションタイプ）を従来のバリア飼育室内に設置し、マウスの繁殖性、温湿度などの環境および微生物的清浄度について、リノベーションタイプの有用性を検索する。

4. 生理工学研究室

1) エンブリオバンク実用化に伴う胚の凍結保存技術の検討

本研究は、文部科学省特定奨励費および文部科学省ナショナルバイオプロジェクト-ラットの一部分として実施される。

- a. 受精卵の採卵率の悪いマウス・ラット系統について、過剰排卵処置法や採卵方法の改善をはかる。
- b. 胚の超急速凍結法（ガラス化法）の導入について、マウス・ラットにおける系統差の確認ならびに手法の改善をはかる。

- c. マウス・ラット受精卵の採取・作製について、手法の改善・開発に取り組み、効率化をはかる。
- d. 凍結保存後の個体発生率が低いマウス・ラット系統について、各種の保存方法を検討する。
- e. マウス・ラットの配偶子の保存法を検討する。

2) 遺伝子改変（トランスジェニック：Tg、ノックアウト又はノックイン：KO/KI）動物の作出についての検討

本研究は、文部科学省特定奨励費の一部として実施される。

- a. Tg マウス・ラット作出の材料である受精卵の作出法ならびに供試条件を検討し、操作の効率化をはかる。
- b. KO/KI マウス作出におけるホスト胚の供試条件ならびに材料として凍結保存胚の使用を検討し、操作の効率化をはかる。

5. 免疫研究室

異種細胞高生着性マウスの基礎および応用に関する研究

NOG (NOD/SCID/gC^{nu11}) マウスの異種細胞高生着性に関連する T, B および NK 細胞の細胞系列に属さない他細胞種の機能検索を継続する。また、この形質を明瞭にするために新たに NOD/Shi-*scid* マウスに NOG マウスの機能に重要と思われる因子遺伝子を不活化したマウスを作製し、NOG マウスとの間で異種細胞の生着性に関して比較検討を行なう。これによって、NOG マウスにおける異種細胞易生着機構を明らかにすることができるとともに、新たな免疫不全マウスの開発につながると考えられる。

6. 動物実験技術研究室

遺伝子操作動物を用いた短期発がん原性試験に関する研究

Tg *rasH2* マウスを用いた短期発がん原性試験における投与経路に関する基礎研究（一特に経気道投与による医薬、環境科学物質のヒト発がん性予測に関する基礎的検討）。

- a. *rasH2* マウスの病理組織学的特性の研究。特に悪性リンパ腫の発生に関与する胸腺皮質、髄質の加齢に伴う役割の検索。
- b. 前年度に引き続き、*rasH2* マウスと *p53K0* マウスのがん原性試験の試験系としての比較生物学的研究。特に背景系統による発がん性の変動要因の検討。
- c. Tg *rasH2* マウスを用いた薬効試験の開発
- d. がん原性試験および制癌剤スクリーニング試験以外のマウスモデルを用いる非臨床試験法に関する調査研究。
- e. *rasH2* マウス Peroxisome Proliferator による発がん感受性の研究

B. バイオメディカル研究部

1. 腫瘍研究室

可移植性のヒト腫瘍資源の樹立と維持を行い内外の共同研究に資する。研究資源として一般に広く普及されうる腫瘍株の整備を行う。

これまでに樹立、維持している約600株の腫瘍株について、臨床データの照合作業を実施している。本年度にその作業を完了させる予定である。同時にこれらの腫瘍株について、製薬企業との共同研究によって約4万遺伝子の遺伝子発現情報、ならびに病理組織標本のアーカイブを整備する。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスの検査を実施する。

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1bp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

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 17 年度は各種実験研究を実行することにより、本邦では未開拓の「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いていく所存である。

その具体的な内容は、第一に慶應義塾大学との“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」に関わる評価系に本装置を導入し、これまでの臨床用 MRI 装置を使用した系に対し詳細な画像解析を可能とすることである。第二は、わが国の動物実験施設において MRI や CT に代表されるイメージングモダリティの導入例はまだ乏しく、そのノウハウも十分に確立されていない実情に鑑み、対象動物の麻酔技術の検討、撮像前後および撮像中の適切な動物ケア法の確立と各種実験動物を対象とした MRI 撮像プロトコルの確立と最適化を実施する。

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 MRI 撮像プロトコルの確立と最適化

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が十分に評価可能となる撮像条件の設定、一連の撮像プロトコルを確立する。さらに、コモンマーモセットにおける気管内挿管と吸入麻酔を併用した適正な麻酔管理の検討や、撮像中の生命維持管理の詳細な検討を実施し、撮像時の低侵襲性を確保する。

2) コモンマーモセットの脳内構造解析

多くのコモンマーモセットが前臨床実験動物として適切に飼育管理されている当研究所の特性と、MRI および CT の低侵襲性を利用し、今後さらに需要が高まるであろう中枢神経系の画像解析を実施する。

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を確立するために検討を行う。

1) 免疫組織化学システムの構築

免疫組織化学的手法を用いて、目的とする蛋白質の細胞内および組織内の局在を検出できるように環境整備を行う。また使用可能な多種類の抗体（マーカー）の評価を行う。

2) In situ hybridizationシステムの構築

DNA または RNA プロブを用いて、組織・細胞内での分子レベルにおける情報を得る。現状では、染色システムが構築されていないため、環境整備ならびに手法の確立を行う。

3) Microdissectionの検討

従来、組織または切片から目的とする細胞のみの単離は技術的にも難しく、

蛋白プロファイルや細胞レベルでの分子変化を特定することは非常に困難である。昨年導入されたAutoPix LCM System は、凍結標本、ホルマリン固定パラフィン標本あるいは細胞スミア標本から主要細胞のみを単離採取・回収が可能である。本機器を用いた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。

4) Common marmoset の脳神経アトラスの作製

Common marmoset の MRI image を組織学的に対比・検証を行い、脳神経アトラスの作製を行う。MRI に対比させるため脳神経を大切片にて作製する。

5) 種々の病態モデル動物における MRI image との対比

種々の病態モデル動物を対象とした MRI image に一致した組織像の作製を行う。必要によっては、組織化学、免疫組織化学および In situ hybridization などの手法を用いて、蛋白・分子レベルでの解析を行う。

5. 霊長類研究室

1) コモンマーモセットの生殖工学研究

マーモセットを用いた基礎生殖工学技術の確立および基礎研究を行う。特に本年度は、より効率的かつ非侵襲的な配偶子の採取法の開発、および効率の良い体外受精法の検討、配偶子および凍結保存法の検討を中心に検討を行う。またマーモセット受精卵および胚性幹細胞への遺伝子導入法の検討を行うことにより遺伝子改変動物の作出を目指す。

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、動物への低侵襲長時間麻酔法として、適切な前投与薬の選択およびイソフルラン吸入麻酔法の確立を行う。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、静脈内カニューレション手技の検討を行う。本年度は、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ション手技の検討を行い、簡便且つ確実な血管路確保法を模索する。

C. 病理研究部

本研究部は、プロジェクト研究全般を統括し、方向性を決定することを目的に設置されている。すなわち、複数遺伝子が関与し、かつ環境要因との相互作用によって発症に至る成人病や生活習慣病などを始めとする多様なヒトの病気の成因を明らかにして、予防・治療方法を確立するための疾患モデル動物とそれを用いた動物実験系の開発、その実用化を目指す。

昨年度に引き続き、超免疫不全動物である NOG マウスにヒトの各種体性幹細胞を

移入し、ヒト細胞をもつ NOG マウス「hu-NOG mouse」を作製することを中心にして研究を進める。

1) オンコプロテクトプロジェクト

- a. ヒト固型腫瘍培養株を経脾的に肝内に転移させ、定量的肝転移モデルを作製する。これを用いて培養細胞発現遺伝子の網羅解析と転移脳を定量的に解析し、転移責任遺伝子の同定を、膵癌と大腸癌について行う。
- b. この肝転移系を利用して制癌剤の定量的評価系を確立し、創薬モデルを作る。
- c. ヒト骨髄腫の多発転移モデルを作る。
- d. ヒト癌幹細胞の存在を NOG マウスを用いて血液癌について証明する。

2) ヒュー-NOG プロジェクト

ヒト幹細胞によって NOG マウス肝を置換した「hu-NOG mouse」の実用系を目指す。本年度は幹細胞の持続的進行的壊死とヒト幹細胞による置換の実験を行う。

3) 本研究部は研究員が毎年国際誌に一報の欧文報告として行うことを目標に、週 1 回中村兼任部長の指導による研究発表会を行っている。

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。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。

1) 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微生物モニタリングの目的で持ち込まれた材料について微生物検査を実施する。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) モニタリングの普及活動

- 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
 - ・東京大学農学部における「実験動物学」など大学等での講義・講演
- e. 海外協力
 - ・ICLAS モニタリングサブセンターであるタイ国立実験動物センターや韓国科学技術院への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を継続する。
 - ・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に協力する。
 - ・海外からの研修生を受ける。
- 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抗体検査キット開発を継続する。センダイウイルスを用いた試薬などの基礎的条件設定がほぼ終了したので、本年度はハンタウイルスの基礎的条件を設定する。(わかもと製薬との協同研究)

b. 検査項目の拡充ならびに複数のウイルス抗原についての ELISA システムの確立

- ・ 昨年度検査システムを確立したマウスパルボウイルス (MPV) ELISA システムをルーチンの検査項目に組み込む (筑波大・八神教授との共同研究)。
- ・ 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。

(4) 広報活動

a. ホームページの管理・充実

昨年に継続し、ICLAS モニタリングセンターのホームページを管理し、その内容を充実させる。

b. 第 52 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医学部の佐藤浩教授、ハンタウイルスについては北海道大学医学部の有川二郎教授、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。

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や遺伝的背景等の検査、スピードコンジェニック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. 海外協力
 - ・ ICLAS モニタリングサブセンターであるタイ国立実験動物センターや韓国科学技術院への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を継続する。
 - ・ 海外からの研修生受け入れや海外での実技指導を行う。
- g. 海外情報の収集
 - ・ 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

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ マウスやラット細胞の核型検査について、旧来法の充実と新たな方法としてのM(マルチプレックス)-FISH導入を実施する。

(4) 広報活動

- a. ホームページの管理・充実
 - ICLAS モニタリングセンターのホームページを管理し、その内容を充実させる。
- b. 第52回日本実験動物学会総会へのブースの出展

2. 受託試験第1グループ

「Tg rasH2 マウスを用いた短期がん原性試験」および「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」の受託試験業務を行なうと同時に、Tg rasH2 マウスに関する実験手技の基礎検討ならびにTg rasH2 マウスを中心とした遺伝子改変マウスの比較生物学的研究、特に背景の系統による発がん感受性の変化を研究しrasH2 マウスの発がん過程の解明をすすめ、より有用な「Tg rasH2 マウ

スを用いる短期がん原性試験法の改良」を行なっている。昨年度までの成果として、気道吸入経路以外の投与経路即ち経口、皮下、経皮の検討をほぼ終了し、検討したすべての経路で Tg rasH2 マウスを用いる短期がん原性試験が有用であること、個体識別用 IC タグの Tg rasH2 マウスへの応用が可能であることなどの成果を得た。本年度はこれらの研究を継続すると同時に、得られたデータを公表して「安全性試験への遺伝子改変マウスの応用に関する普及活動」を積極的に行って行く予定である。また、昨年度に移設を終了し、施設の充実化を図った。

3. 受託試験第2グループ

プロジェクト研究で開発・評価試験を行っている、遺伝子改変マウスを用いたプリオン病の伝播性に関するバイオアッセイを実用化し、現在、急務となっている、血液製剤や食品を介するプリオン病原体の安全性試験を試験的に受託して実用化レベルに拡大する試験を実施する。

B. 動物資源開発部

実験動物として使用されるマウス、ラット、その他の小動物（スナクス他）等の系統育成、維持および遺伝子改変動物の作製を行うとともに、タネ動物の分与および小規模の生産・供給を行う。さらに、生殖工学技術を応用して、胚および配偶子などの凍結保存による系統維持（エンブリオ・バンク）の実用化をはかる。本活動の一部は文部科学省特定奨励研究補助金の下に実施されている。

1. 資源管理グループ

- a. マウス・ラット胚のエンブリオバンクのシステムを確立する。
 - ・ 凍結保存胚を用いた個体生産・供給方式のシステム化をはかる。
 - ・ 個体復元に用いた凍結保存胚の再構築システムを確立する。
 - ・ 凍結胚の保存状況および由来動物についての情報管理システムを構築する。
 - ・ 急速凍結法（ガラス化法）の凍結保存業務への導入をはかる。
 - ・ 種々の実験の材料として凍結保存胚の応用を検討する。
- b. 胚の凍結保存技術等についての研修を受け入れる。

2. 遺伝子改変グループ

従来、必要に応じて行われてきた所内の遺伝子改変マウス作製と外部からの共同研究、委託研究で行われてきた遺伝子改変マウスの作製をこの部門で集中的に行って効率を高める。今まで蓄積してきた発生工学、動物繁殖の技術を応用して、transgenic、knockout、knockin、conditional knockin and -out などの遺伝子改変マウスを作製するとともに、従来は長期間を要していた戻し交配を、当研究所で

開発した幼若動物配偶子による人工受精と短期 DNA 解析の組み合わせにより 8 ヶ月に短縮することを目指す。

3. 動物開発第 1 グループ

- a. 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。
- b. 外部研究機関への系統分与ならびに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。
- c. 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、実験動物資源としての改良・開発を行う。
- d. バイオサイエンス研究に対応した飼育装置 bio Bubble などの実用化を試みる。
- e. 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。第 1 グループと協力して bio Bubble system の実用化を行う。

4. 動物開発第 2 グループ

スunks等マウス、ラット以外の小動物の育成、維持を行う。各種小動物の維持、管理のための飼育環境、器材、飼料などの研究開発を行う。

5. 動物開発第 3 グループ

コモンマーモセットの維持と実験使用個体の供給ならびに種動物の分与を行う。これらの動物を使用して外部機関との各種共同研究、開発研究等を実施する。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、実験手技の技術指導を行う。

IV. 教育プログラム

「動物実験医学研究の支援者育成システム」

平成16年度科学技術振興調整費、人材養成プログラムの補助をえて、慶応義塾大学医学部と共同でこの教育プログラムを実施することになり、平成17年度はさらに充実を計って行く。

実験動物の飼養、育成については従来から教育訓練コースが設けられてきたが、最近のバイオサイエンスの進歩を踏まえて、大学・研究機関、さらに企業においても実験動物を用いた研究を支援する高度の技術者が求められている。

特に、医学研究や創薬、薬剤の試験研究に役立つ動物実験技術に的を絞った教育・訓練を提供するため、慶大医学部では基礎医科学の知識習得と動物実験倫理の教育を講義中心に実施し、(財)実験動物中央研究所では人間の疾病管理を念頭において、再現性が確保され、科学的生物学的に妥当な実験動物を用いた科学研究と試験を支援出来るスキルの習得を目標に教育する。

実地教育は基礎コースと応用コースに分け、前者では実験動物の遺伝的統御と微生物統御技術等、後者では遺伝子改変動物作製技術、高度免疫不全動物の飼育管理、特殊動物飼育管理等を教育する。養成人員は一回20名、年間40名程度を目標に行う。

