

研究（事業）報告書

事業年度

（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

研究（事業）報告

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	1
2. 再生・分化と治療応用に関する研究	1
3. ヒト免疫系の再構築に関する研究	1
4. 感染症モデルの開発と応用に関する研究	2
5. プリオン病モデルの開発と応用に関する研究	2
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	3
7. がんの治療と予防に関する研究	4
8. <i>hi</i> -NOG モデルの開発	4
9. 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	5
10. 新たな実験動物とその作出技術の開発に関する研究	6
11. 腸内菌フローラと生体調節に関する研究	7
12. 21世紀 COE プログラム	7
13. 実験動物のバイオイメージングに関する研究	7

II. 研究部門

A. 実験動物研究部

1. 動物医学研究室	9
2. 遺伝研究室	10
3. 飼育技術研究室	10
4. 生殖工学研究室	13
5. 免疫研究室	14
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	15
2. 分子解析研究室	15
3. 画像解析研究室	15
4. 分子形態研究室	15
5. 霊長類研究室	16

C. 病理研究部

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	17
1. 微生物モニタリンググループ	17
2. 遺伝モニタリンググループ	19

3. 受託試験第1グループ	20
4. 受託試験第2グループ	20
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	22
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	23
IV. 教育活動	25
V. 国際学術活動	26
VI. 発表	28
VII. 学術集会	33
VIII. 共同研究（公的研究費による研究）	37

総務報告

1. 役員に関する事項	41
2. 役員会に関する事項	41
3. 海外出張	42
4. 教育・研修の受託	45
5. 見学・来所（国内、海外からの来訪者）	46
6. 留学（長期研修）	47
7. 許可・認可・承認に関する事項	48
8. 学位取得	48
9. 契約に関する事項	48
10. 寄付金に関する事項	48
11. 主務官庁の指示に関する事項	49
12. 特許権に関する事項	50
13. 叙勲・受賞に関する事項	50
14. 職員数	50
15. その他	50

（財）実験動物中央研究所維持会員制度

定例会議ならびに学術懇話会	51
維持会員に関する業務	52
財団法人 実験動物中央研究所維持会員規約	53
維持会員名簿	54

研究(事業)報告

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

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た。本年度は、昨年度から開始された App Tg マウスとヒト tau 変異体 P301L または V337M をマウス tau と置換した tau KI マウスの交配で得られた KI/App Tg マウスの長期飼育で、これらマウスが老人斑形成を促進するか、または神経原線維変化を形成するかを継続して検討した。現在まで1年経過した当該マウスの病理学的検索では、App Tg マウスとほぼ同様であり、tau 置換による神経原線維変化を認めるまでには至っていない。逆に、tau KI マウスと掛け合わせると、APP Tg マウスの老人斑が減少するという知見が得られた。これについては、APP の発現量自体は各マウス群間で大きな差はなく、マウス脳可溶性画分における A-beta および APP 切断の指標である soluble APP N-term fragment (sAPPs) のウェスタンブロットで APP 切断効率の違いを調べたところ、可溶性 A-beta, sAPPs とともに APP Tg に比べ KI/App Tg マウスでは大きく減少していた。これは APP 切断効率が低下していることを示しており、何故このような現象が起きるのかは現在不明である。

本年度末に当該マウスは1年6ヶ月齢に至り、最終的な病理学的な解析を現在行っているところである。また、tail elevation test および open field test で htau KI/App Tg マウスで行動異常が観察されたが、それら異常行動の機序解明までは至っていない。

2. 再生・分化と治療応用に関する研究

骨髄細胞に存在する間質系幹細胞 (HSC) の *in vivo* での役割を明確にする目的で、マーカーとして GFP を発現するようなヒト HSC を調製し、NOD-scid マウスへの髄内移植を行った。移植後 4~10 週で、マウス骨髄に生着することが確認された。また、HSC が骨の周皮細胞、筋線維芽細胞、骨髄間質細胞、骨細胞、骨芽細胞や内皮細胞などに分化することが確認され、この細胞が造血系の維持に重要であることが示された。本研究は、当所との共同研究で東海大・医・内科・安藤潔教授によって行われた。

臍帯血由来 CD34+ 幹細胞を NOG マウスに移入するとヒト血小板が末梢血中に検出されることは分かっている。このヒト血小板は X 線照射後の 1×10^5 幹細胞移入によって、移入後 4 週で CD41+ 陽性のヒト血小板が 1.5% 程度末梢血に認められる。また、骨髄中には 30~40% の巨核球が存在した。これらヒト血小板は PAC-1 および CD62P 陽性であり、機能的に働いていることが確かめられた。加えて、骨髄または末梢血由来の CD34+ 細胞の移植ではヒト血小板は長期に維持できず、臍帯血由来の細胞では長期に維持できることが示された。これらの結果を基に現在血小板増多薬の薬効評価を検討中である。本研究は、当所との共同研究で慶応大・医・内科・宮川義隆講師らによって行われた。

3. ヒト免疫系の再構築に関する研究

NOG マウスでは、移入された臍帯血由来ヒト幹細胞から多様な免疫細胞が分化することが分かっている。このようなヒト細胞分化、生着 NOG (hu-NOG) マウスを外来抗原で免疫することによって抗体産生も認められる。しかし、抗原特異的 IgM は比較的容易にできるが、特異的 IgG はそれほど多くは産生されない。この抗原特異的 IgG 産生の増強を目的として、マウス B 細胞リンパ腫 A20 細胞にヒト erbB2 を発現させた A20/erbB2 を hu-NOG マウスに移植し、マウス胸腺で分化したヒト T 細胞の活性化とヒト IgG 抗体産生誘導を試みた。すなわち、hu-NOG マウスでの APC 機能を A20

で補うことによって、特異的抗体産生を増強しようという考え方である。A20/erbB2 を抗原提示細胞として hu-NOG へ移植し、その後ヒト erbB-2 抗原で免疫を行ったところ、CD25 陽性の活性化ヒト T 細胞が検出され、少量の IgG 抗体産生も認められた。この結果から、NOG 胸腺にて分化したヒト T 細胞は A20/erbB-2 からの抗原提示を受けて活性化後、ヒト B 細胞へのクラススイッチを誘導することで特異的 IgG 抗体を産生させ得ることが示唆された。また完全ヒト型モノクローナル抗体作製システムとして、ヒトミエローマ細胞株 Karpas707H と特異的 IgM 抗体を産生する NOG マウス脾臓 B 細胞と Karpas707H とのハイブリドーマを作製したところ、長期にわたって安定的に抗原特異的ヒト IgM 抗体を産生するヒト-ヒトハイブリドーマの樹立に成功した。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た。

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 レトロウィルスの予防治療薬の薬効試験を実施した。すなわち、CCR5 拮抗薬である AK602 の HIV-1 増殖抑制試験、HIV プロテアーゼ阻害薬である Ritonavir の ATL 増殖抑制試験である。前者では、AK602 は陽性対照薬である ddI と同様、R5 型 HIV-1 である JR-FL 株の増殖抑制に極めて有効であることを示すことができた。本研究は、京都大学ウイルス研究所・小柳義夫教授との共同研究として行われた。また後者では、Ritonavir を HIV-1 治療に使用されると同様の濃度で投与することによって、NOG マウスでの ATL 細胞の増殖と他臓器への播種を著明に抑制した。このことから、NF- κ B 抑制作用を持つ Ritonavir が抗腫瘍作用、抗 ATL 作用を持つことが明らかにされた。本研究は、国立感染症研究所・エイズセンター・山本直樹センター長との共同研究で行われた。

新たな HIV-1 感染症モデル作製を意図し、X4 型 HIV-1 易感染性免疫不全マウスの作製を行った。すなわち、hIL-4 を導入した C. B-17-scid-hIL-4 Tg 及び BALB/cA-RAG2, IL-2Rg dKO-hIL-4 Tg マウスの作製を行った。現在までに、両マウス系統とも血中に 1~8 ng/mL と高濃度の hIL-4 が検出できるラインの確立ができた。予備的な X4 型 HIV-1 感染実験で、本マウスが X4 型に対して高感染性を示す結果が得られている。本研究は、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の分担研究として実施された。

5. プリオン病モデルの開発と応用に関する研究

開発した動物の安定的供給のための受精卵保存と、感染実験による感受性評価を行った。今年度の感染実験あるいは系統維持の目的で供給された複合マウス系統はいずれも凍結保存胚の移植によって得られたものである。本年度は動物生産の目的で、複合マウス 11 系統、総計約 6,000 個の胚を凍結した。凍結保存胚からのマウス復元は、所内生産分 10 系統 455 匹、受託生産分 12 系統 566 匹であった。これら復元マウスは全て感染実験関連に使用された。

感受性試験は、これまでの検討結果から確立した方法によって実施した。すなわち、被検材料の腹腔内接種後、75 日に採取した脾臓の胚中心濾胞樹状細胞の免疫組織学的方法による抗原検出である。なお、この感染実験の投与材料としては、マウス感染脳材料（ヒトあるいはウシのプリオン材料をマウスに脳内接種後、発病・病変・抗原沈着が確認されたマウス脳）を用い、抗原沈着検出には ENVISION と CSA II の両システムを併用した。現在までに、Ki-pChW 系統へのヒト・プリオン MM1 材料（Ki-pChW 継代）投与、Ki-h129M(xTg-h129M) と Ki-h129M(xTg-SM) 系統へのヒト・プリオン MM1

材料 (Ki-h129M継代) 投与、Ki-BOV(xTg-BOV) と Ki-BOV(xTg-SB) 系統へのウシ・プリオン材料 (Ki-BOV(xTg-BOV)継代) 投与の成績が得られた。その成績は下記の表1のごとくであった。当初に感染性評価の対象となっていたKi-h129V(xTg-h129V) と Ki-h129V(xTg-SV) は動物作出の2006年4月以降の試験開始となった。この成績であるが、Ki-pChW系統の感受性は従来のそれと同じ成績であった。一方、Ki-h129M(xTg-h129M) と Ki-h129M(xTg-SM) 系統 10^{-1} 希釈の脳材料を接種されても抗原は検出されなかった。Ki-BOV(xTg-BOV) と Ki-BOV(xTg-SB) 系統のウシ材料に対する感受性は両者に明確な差は認められず、両者の感度はおよそ 10^{-3} で、高いものではなかった。

本研究内容では、感染性プリオンの in vivo 評価系として被検材料を腹腔内投与し、脾臓での異常プリオン沈着を検討することとなっている。一方で、旧来の感染性プリオンの評価方法として被検材料を脳内投与し、発症を確認する方法があった。上記複合マウス系統については脳内投与による発症確認試験も平行して行われたが、脳内投与動物については生涯観察により発症を確認する必要があるため投与後2年間まで経過観察を継続中である。

表1. 脾臓FDCへの異常プリオン沈着成績

複合マウス系統	投与プリオン材料	投与材料の希釈			
		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
Ki-pChW	MM1 (Ki-pChW 継代)	5/5*	5/5	3/5	2/5
Ki-h129M(xTg-h129M)	MM1 (Ki-h129M 継代)	0/5	0/5	0/5	0/5
Ki-h129M(xTg-SM)	同上	0/5	0/5	0/5	0/5
Ki-BOV(xTg-BOV)	BSE (Ki-BOV(Tg)継代)	3/5	2/5	2/5	0/5
Ki-BOV(xTg-SB)	同上	5/5	ND	1/5	ND

*: 陽性マウス数/検査マウス数

ND: 検査せず

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。

今年度は2型糖尿病モデルとしC57BL/6Jを遺伝的背景とするIRS-2(KO/KO)マウスの近交系を確立し、体重、耐糖能およびインシュリン抵抗性における週齢および性差の影響を調べた。さらにこの時、肝臓および骨格筋でのグルコースおよび脂肪代謝に関わる酵素の活性についても調べた。その結果、作製当初のC57BL/6J×CBAの交雑系IRS-2(KO/KO)マウスでは生後8週齢から雄のみに耐糖能障害とインシュリン抵抗性が確認された。それに対し戻し交配10世代以上に達したB6J-IRS-2(KO/KO)を検討した結果、IRS-2(KO/KO)マウスは雄雌共に6週齢で耐糖能障害とインシュリン抵抗性を示した。さらに、高トリグリセライド血症を示し、肝臓で脂肪合成に関わる酵素、G6PD、ACL、FASおよびmalic enzymeの活性が野生型に比して極めて高く、脂肪の代謝異常を示唆している。これらはインシュリン分泌不良による日本人・アジア人の病態に類似しており、II型糖尿病のモデルとして有用であると考えられた。

また、14および24週齢において一部のオスで血中グルコース濃度が著しく上昇し、1型糖尿病

を呈する個体が現れ、短期間での消瘦、インシュリンの枯渇、ケトosisは劇症1型糖尿病に類似していた。以上のことから、B6J-IRS-2(KO/KO)マウスは6週齢で高血糖、高インシュリン血症、インシュリン抵抗性、高中性脂肪血症および高FFA血症を示し、14週齢では重篤となる典型的な2型糖尿病モデルとして有用であった。さらに劇症1型糖尿病の病態モデルに発展する可能性も有ることが示された。

NODマウスでは体外受精・胚移植法(IVF-ET)によりICRマウスへ胚移植および里子操作を行うと発症が抑制されるという報告があることから、実験動物における生産方法による表現型の差の有無を把握することは重要であると考え、B6J-IRS-2(KO/KO)マウスにおいて自然交配由来およびIVF-ET由来の表現型の差異について検討した。その結果、IVF-ETによる影響は耐糖能、インシュリン抵抗性および血中アディポネクチン濃度において差がなく、B6J-IRS-2(KO/KO)マウスはIVF-ETによる生産でも安定した表現型を維持できることが示された。

さらに、抗糖尿病因子として注目されているPPARファミリーに注目し、PPAR γ の中程度抑制およびPPAR δ の過剰分泌によるIRS-2(KO/KO)マウスおよびob/obマウスへの効果を検討し、PPARファミリーによる糖尿病治療モデルの確立を試みた。現在、他の研究機関との共同研究により作製されたob/ob, PPAR γ (KO/+)マウスとob/ob, PPAR γ (+/+)の比較を行い、レプチン欠損によるII型糖尿病に対するPPAR γ 抑制効果の新規経路を生理学的および分子生物学的アプローチにより探索している。現在解析中であるが8週齢での体重は有意に低く、PPAR γ の中程度抑制によって脂肪分化が抑制されていることが示された。PPAR δ については、脂肪組織および骨格筋で発現するDNAコンストラクションを既に構築し、C57BL/6Jマウスの前核期卵へのマイクロインジェクションを行っている(当所学術顧問、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。これまで開発してきたp53DINP1遺伝子のノックアウトマウスのコンジェニック系統については、凍結保存した。

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た。これは、実験動物用のX線CTと肝臓造影技術を組み合わせたものである。既にNOGマウスを用いて確立したヒト大腸がんの肝臓転移モデルにおける腫瘍結節病変の位置、数、容量を時間を追って解析できる技術を開発した。

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。協力病院との提携でヒト臍帯血を研究用に使用可能な説明と同意を得た資源として保存を継続した。

ヒトNK細胞を再構成させたNOGマウスを用い、このマウスにヒト腫瘍細胞株を移植した多発性骨髄腫モデルを開発した。この系を解析することによって、抗体などを介した多発性骨髄腫治療におけるNK細胞の役割を解析中である。

9. 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、事業部が共同で研究開発を行った。研究は次の5つのグループに分かれて実施された。今年度実施した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

昨年度の研究結果により、有効と認められた卵巣刺激法により得られた未受精卵を用いて体外成熟率、体外受精率の検討を行った。その結果、卵巣刺激によって得られた体外成熟率は47.4%だった。これらの成熟した未受精卵を用いて体外受精を行った結果、前核を形成した卵は46.7%だった。これらの結果により、卵巣刺激によって得られたマーモセット卵子も体外受精に用いる事が可能であることが示された。今後はこれらの受精卵の発生能を検討していく予定である。

2) 神経行動学的研究およびMR画像解析研究

MPTP 処置マーモセットのパーキンソン病モデルの行動的特性の他に脳ドーパミン神経終末と受容体の脱落変性などの特性についてオートラジオグラフィによる検索を実施した(放医研との共同研究)。また、マーモセットの認知機能測定に関する研究を開始した(厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費による助成研究)。さらに、受託業務として、マーモセットのパーキンソン病モデルを用いて、新規化合物に関する薬効評価試験を実施した。

MR画像解析・情報処理システムの構築ならびに正常マーモセットのMR画像の検討を行った(慶應大学医学部との共同)。

3) 脊髄損傷における再生研究

マーモセットにおける正常時の行動解析、障害時の行動機能の評価方法を検討した。脊髄損傷および神経幹細胞移植後の機能回復の程度を評価するにあたっての測定精度、解析の容易さ、データの信頼性などを向上させた。また、手術中の麻酔および生体監視方法、術前、術後の動物のケア方法をさらに高度なものに改善した。これにより、脊髄損傷モデル作成および神経幹細胞移植手術において、処置後動物の生存性の向上および動物の一般生理状態の早期回復に貢献できた(慶應大・医、岡野栄之教授、中村雅也講師との共同研究)。

4) 創薬モデルとしての有用性の開発研究

本年度は実中研のマーモセットから作製した脳・脊髄、骨髄、肝臓のcDNAライブラリーについて、遺伝子配列決定が理研との共同研究により進められ、数万クロンの配列情報を収集した。データベース化も平行して進められ、必要な遺伝子情報の入手が可能となった。抗体開発では本年度、全ての細胞表面抗原の発現に使用しうる発現カセットベクターの構築を行った。本ベクターを用いてマーモセットCD34、CD4、CD8aを発現するマウス細胞を作製する予定である。マーモセットの主要臓器について組織標本の作製を行った。来年度以降、各種組織解析が行えるよう新鮮凍結材料も作製し、免疫組織染色にも対応できるよう準備を進めた。

5) 生産、規格化の検討ならびに自然発症モデルの解析研究

マーモセット集団を遺伝学的に把握する試みを行った。コモンマーモセット ICI 系統のミトコンドリア D-loop 領域には少なくとも8つのハプロタイプがあり、5つの制限酵素を用いたPCR-RFLPにより8つのハプロタイプを簡便に区別することが可能となった。その他、てんかん発症動物の病態解析を昨年に引き続き実施した(本研究は浜松医大、加藤秀樹助教授ならびに日本クレア(株)との共同研究)。

10. 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

a. 種々系統マウス由来 ES 細胞樹立と遺伝子改変マウス作製への応用

現在までに樹立した C57BL/6J, BALB/cA, DBA/2J, 129S1, 129ter, ICR 系統マウスから樹立した ES 細胞のうち、従来の方法で生殖系列に伝達することが確認できなかったものは BALB/cA と ICR 系統マウス由来のものである。129S1 からは既存の ES 細胞とほぼ同等の伝達力を持った ES 細胞が得られた。伝達を確認できなかった ES 細胞をテトラプロイドに移入することによって生殖系列に伝達可能か否かを検討する新しい試みを開始した。この方法は 4 倍体受精卵を用いることによって移入された ES 細胞のみが生体になるという原理である。すなわち、テトラプロイドは発生不能であることから、得られた産子はキメラではなく ES 由来個体であることが有利な点である。現在までに検討した C57BL/6J および 129S1 由来 ES 細胞で ES 由来マウスが得られ、それら個体から子孫が得られることが確認された。現在、BALB/cA など germline に寄与しない ES 細胞での検討を行っている。

b. ラットでの遺伝子改変を可能とする生殖幹細胞樹立のための基礎研究

ラット ES 細胞樹立に加え、本年度から EG 細胞および精子幹細胞の樹立の検討を開始した。妊娠 8.5 日-10.5 日齢の Wistar Hannover (GALAS) ♀ラットから得た胚を 0.1%トリプシン処理、比重遠心で回収した細胞をマウスの胎仔由来フィーダー細胞上で培養し、増殖した細胞コロニーを採取して、継続培養をおこなった。その結果、2~3 ヶ月にわたり、マウス EG 細胞と同様のコロニー形態を維持する細胞株が得られた。これらの細胞株は ES 細胞等の幹細胞マーカーとして知られる SSEA-1, CD9 陽性で、重度免疫不全 NOG マウス皮下への移植で多分化能を示す奇形種を形成した。また、精子幹細胞についても樹立の検討を行っており、現在までに当該細胞様株が得られ、増殖が比較的早く安定した株の確立に成功した。現在、これら精子幹細胞を免疫不全マウス・ラットへの移植によって、これら細胞が精子への分化が可能かどうかを検討中である。

2) 外界で生存又は生殖不能なマウス系統の作製

外界で生存不能な Tg 動物の作製は生態系の保存維持および感染感受性動物の逃亡阻止などに極めて重要であり、当研究所で開発する重点的な研究の一つと考えている。その試みの一つとして、高プロラクチン(PRL)血症を呈するマウスの開発を試みている。本マウスでは発症により繁殖行動不全となる。プロラクチン抑制剤であるブロモクリプチンを添加された飼料または飲用水の供給により通常の飼育管理下での発症を抑制でき、したがって動物飼育室内でのみ繁殖が可能な動物となる。この目的のために PRL 遺伝子を導入したマウスの作製を行った。現在まで、血清中にプロラクチンを高分泌するファウンダーマウスの作製に成功した。それらマウスと他マウスとの交配実験では産仔が得られていない。今後は、ブロモクリプチン投与による繁殖性の復帰を検討する予定である。

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ている。この NOG マウスを基礎としてさらに改良することで、ヒト疾患モデルに応用可能な各種免疫不全マウスの作製を行った。すなわち、①NOG-Tg マウスの作製として、骨芽細胞に hJagged-1 を特異発現するマウスの作製を行い、良好なファウンダーマウスを樹立できた。

また、NOG-hDelta-1、NOG-hIL-4 Tg マウスの作製を開始した。②NOG マウスに自然変異体マウスを戻し交配することによって新たな免疫複合マウスを作製した。これには、当所で確立した High speed congenic 法で行い、NOG-nu, NOG-Wv/Wv マウスを作製した。現在これらマウスの使用用途を検索する目的で増産をしている。③完全なヒト免疫系保持マウスの作製のためにマウス MHC を発現しない NOG マウスの作製を開始した。このために、NOG マウスに IAb KO または b2m KO 遺伝子を High speed congenic 法での導入を開始した。④NOG マウスの代替動物としての NOD-RAG2, IL-2Rg dKO マウスの作製を開始した。これら動物が確立し次第、適時その応用用途を検討していく。

11. 腸内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）。本年度は、マーモセットを用いた急性虚血モデルを作製した。このモデルに、末松らが開発中の人工血液を投与した、急性薬効評価モデルを確立した。

12. 21 世紀 COE プログラム

平成 15 年度に採択された 21 世紀 COE プログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体化拠点－ヒト細胞と in vivo 実験医学を基盤とした新しい展開－」は中核となる慶応義塾大学医学研究科生理学専攻（拠点リーダー岡野栄之教授）と（財）実験動物中央研究所（野村達次所長、玉置憲一副所長）が共同してプログラムの目標達成を計ってきた。複数の大学または大学内研究科によって構成される COE プログラムは見受けられるが、異なる研究機関が共同して COE 拠点を形成したのは他に例を見ない。

17 年度は前年に続き慶大から教員、技術員の派遣による共同研究を進め、また慶大における COEX Meeting に当研究所員数名が参加して研究発表を行なった。

研究面では疾患モデル動物を用いた in vivo 実験医学の方法で研究を進めた。

- 1) 高次機能の解析に適した in vivo 疾患モデルとしてコモンマーモセットを用いて、ヒト神経幹細胞、ES 細胞由来神経系細胞の移植による機能回復評価、特に MRI, CT scan を用いた非侵襲的画像評価法の確立を研究した。
- 2) 超免疫不全動物である NOG マウスに人血液幹細胞を移植してヒト血小板疾患モデルを樹立した。
- 3) さらに、当研究所で樹立したコモンマーモセットの ES 細胞を利用した各種組織幹細胞の作成と遺伝子改変個体作成のための生殖工学技術の確立を行っている。

今年度は本 COE プログラムの中間評価年に当たるが、この成果は 21 世紀 COE プログラム委員会（江崎玲於奈委員長）から高い評価をえた。特に、（財）実験動物中央研究所との連携による疾患モデル動物の研究は特記事項として評価された。

13. 実験動物のバイオイメージングに関する研究

当研究所に設置された超高磁場 MRI 装置、ならびにマイクロボリューム X 線 CT の特長を最大

限に引き出せるよう、動物麻酔法や周辺技術の確立に努めた。

また、マウスやラット、さらにはマーマモセットといったサイズの大きく異なる種々の病態モデル動物を対象とすることから、それぞれに撮像法を最適化し、*in vivo imaging* の基盤を確立した。

これにより、コモンマーマモセットの脳神経系を対象とした高分解能 *in vivo MRI* が可能となり、脳 MR 画像アトラスの作製に向けた画像データの収集を実施することができた。同様に、CT 装置を利用した担癌 NOG マウスの撮影では、これまでの評価系では困難であった同一個体を対象とした経時的観察を実現し、薬効評価系への応用が期待される。

これらの研究は、慶應義塾大学医学部 生理学教室 岡野栄之教授、GE ヘルスケアバイオサイエンス社などとの共同研究によって行われた。

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

動物実験によって正確なデータを得るためには実験動物の遺伝的、微生物学的品質保持と並んで飼育条件の管理が不可欠である。最近の遺伝子改変動物の普及に伴って易感染マウスが急増し、再生医療の研究では免疫不全マウスが多用されてきた。これら易感染性マウスを安全に飼育し、かつ実験操作が容易な動物実験施設が求められている。そこで、bioBubble 社の簡易型クリーンルームと二酸化塩素発生素材（マイクロガード）消毒システムを組み合わせることによって、バリア施設を用いずに普通の動物室内で感染事故を防止し、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た動物実験が実施できるシステムの開発を検討した。その結果、両者を組み合わせることによりケージ内アンモニア濃度が約2週間にわたり 20ppm 以下に抑制できることが確認された（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、あるいはその病態が異なることが予想される。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。今年度は *Pasteurella pneumotropica*、黄色ブドウ球菌、と緑膿菌を本マウスに感染させ、それぞれの病態を観察した。

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する目的で開発された簡易診断キットを試作し、その感度と特異性を検討した。その結果、感度は 95%以上、特異性は 80%以上であることが確認された。

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。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4系統について、被検材料の腹腔内投与、75 日後の脾臓の FDC への抗原沈着を指標にした感受性評価試験を実施した。その成績はプロジェクト研究-5 のプリオン病モデルの開発と応用に関する研究に記した（医薬品医療機器総合機構の研究補助金によって実施された）。

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

当所での NOG マウスを始めとする様々な免疫不全動物の開発は、消化管内正常細菌叢コントロールの重要性を浮き彫りにした。今後の細菌叢モニタリングシステム確立のため、今年度は細菌叢の主要構成菌である偏性嫌気性菌を培養するためシステムを研究室内にセットし、各種嫌気性菌の培養方法確立を目指した。今年度は、各種培地を準備し、セットしたシステムを稼働させ、我々のシステムの評価を検討している段階である。

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、臨床検査システムであるドライケムを導入し、稼動できる状態にした。今後、このシステムは行動特性の検査システムなどを加えることによって、実中研で開発した動物の特性把握にも役立つことが期待される。

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、アガロースゲル内で電気泳動することによって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ことに加え、プライマーをラベルする方法と比較し、経済的にすぐれていることから今後、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色素をラベルしたプローブと蛍光顕微鏡を用い、励起蛍光の波長をコンピュータ処理することによってそれぞれの染色体を色分けできる 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については当初、染色がドット状となり、染色体の色分けが困難であったが、ほぼ使用可能な段階までのシステム改良あるいは操作の習熟度が進んだ。平成 18 年度には実用化が可能な状態にする予定である。

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行った。その結果、導入遺伝子はラット 1 番染色体 (1p12) にマップされた。1p12 には白内障関連遺伝子 (Cat5) がマップされており、本小眼との関連が示唆された。

3. 飼育技術研究室

1) 免疫不全マウスの改良

NOD/Shiマウスを遺伝的背景としたNOD/Shi-*scid*, IL2RgK0(以後NOG)マウスについて、背景遺伝子が10世代に置き換わったNOGマウスの繁殖性を調査した。交配はメス1、オス1の100ペアについて常時交配を2から10ヶ月齢または5産まで行い、その間の出産率、産子数、離乳率および生産指数などを調べた。その結果、出産率62.8%(314/500)、産子数7.1匹(2,221/4314)、離乳率97.2%(2,160/2,221)および生産指数4.3(2,160/500)と良好な成績が得られた。この結果から背景遺伝子8世代の時期と比較しても遜色ないことを確認した。

2) 感染性痴呆疾患予防のためのパイオアッセイ用マウスの作出と育種的改良

ヒト型プリオン、ウシ型プリオンに対する高感受性マウスを作製した。プリオン病の予防と医薬品、食品等の安全性試験としてのパイオアッセイ法の実用化に向けた試験研究のためのトランスジェニック(Tg)およびノックイン(Ki)マウスの育成を行い、その結果、7系統10ラインを作製した。更に生殖工学による胚移植により、感染実験用マウスの計画生産を開始し、本年度はKi-129V×Tg-129V(No.139)、Ki-BOV×Tg-BOV(No.40)、Ki-129M×Tg-129M(No.10)、Ki-BOV×Tg-SB(No.6,61)、Ki-129M×Tg-SM(No.26,39)を対象とした、Tg/-、Ki/Ki遺伝子型マウスを合計

オス 181 匹、メス 108 匹を生産した。また、対象群として Ki-pChW(Ki/Ki)マウスオス 42, メス 24 匹を生産し、全ての系統において感染実験用に供給を行った（本研究は医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構委託費の一部として実施された）。

3) 糖尿病関連マウスの育種的改良

今年度は 2 型糖尿病モデルとし C57BL/6J を遺伝的背景とする IRS-2(K0/K0)マウスの近交系を確立し、体重、耐糖能およびインシュリン抵抗性における週齢および性差の影響を調べた。さらにこの時、肝臓および骨格筋でのグルコースおよび脂肪代謝に関わる酵素の活性についても調査した。その結果、作製当初の C57BL/6J×CBA の交雑系 IRS-2(K0/K0)マウスでは生後 8 週齢からオスのみに耐糖能障害とインシュリン抵抗性が確認された。それに対し戻し交配 10 世代以上に達した B6J-IRS-2(K0/K0)の有用性を検討した結果、IRS-2(K0/K0)マウスはオス、メス共に 6 週齢で耐糖能障害とインシュリン抵抗性を示した。さらに、高トリグリセライド血症を示し、肝臓で脂肪合成に関わる酵素、G6PD、ACL、FAS および malic enzymen の活性が野生型に比して極めて高く、脂肪の代謝異常を示唆している。これらはインシュリン分泌不良による日本人・アジア人の病態に類似しており、II 型糖尿病のモデルとして有用であると結論した。また、14 および 24 週齢において一部のオスの血中グルコース濃度が著しく上昇し、1 型糖尿病を呈する個体が現れ、短期間での消瘦、インシュリンの枯渇、ケトosis は劇症 1 型糖尿病に類似していた。以上のことから、B6J-IRS-2(K0/K0)マウスは 6 週齢で高血糖、高インシュリン血症、インシュリン抵抗性、高中性脂肪血症および高 FFA 血症を示し、14 週齢では重篤となる典型的な 2 型糖尿病モデルとして有用であった。さらに劇症 1 型糖尿病の病態モデルに発展する可能性も有することが示された。

- ・ C57BL/6J-PPAR γ (K0/+)マウスの系統育成は現在、N12 に達し、obese との複合動物である C57BL/6J-ob/ob, PPAR γ (K0/+) の作製を行った。また、戻し交配による 129+Ter SV-IRS-2(K0/+)、C57BL/6J-m+/Leprdb, BKS. Cg-PPAR γ (K0/+)マウスの作製を行い、それぞれ N8 に達している。

- ・ 自動給餌機に関しては、大阪マイクロシステムより pair feeding を導入し、摂食リズムを同調させた環境下にて、C57BL/6J-ob/ob, PPAR γ (K0/+) と C57BL/6J-ob/ob, PPAR γ (+/+) の検討を行なった。肝臓、骨格筋、脂肪組織の酵素および遺伝子発現を解析しているが、現時点では 8 週齢での体重は有意に低く、PPAR γ の中程度抑制により脂肪分化が抑制されていることが示された。

4) 筋ジストロフィー動物の育種的な検討

mdx, utrophin K0 マウスを新しい筋ジストロフィーモデルとして、広くバイオサイエンスに用いるには、微生物的、遺伝的統御の他、計画生産などの実験動物化が必要である。昨年度から引き続き C57BL/10-*mdx* への戻し交配による遺伝的純化を行うとともに、計画生産に必要な繁殖性の調査を行った。遺伝的純化は、*mdx, utrophin* K0/+を C57BL/10-*mdx*に毎世代繰り返し交配することで、N5 世代に達した。繁殖性には、8~10 週齢に達した *mdx, utrophin* K0/+のメス 1 匹とオス 1 匹の常時交配した時の繁殖性を、12 ペア 4 産まで調査した。その結果、*mdx, utrophin* K0/+ペアの平均値は、出産回数 3.3 回、産子数 5.7 匹、離乳率 91.7%となり、*mdx, utrophin* K0 ホモの出現率は 17.1%であった。*utrophin* マウスの C57BL/10-*mdx* への遺伝的変換では、99%以上の置き換えを行った。繁殖性は、出産率、産子数、離乳率およびホモの出現率などが良好であることから計

画生産が出来るものと推測する（本研究は厚生省神経・精神疾患研究委託費の一部として実施された）。

5) スンクスにおける嘔吐特性に関する検討

- ・ 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、嘔吐感受性の異なる系統の育成を進めている。嘔吐反応による選抜育成は16世代に達し、各系統の嘔吐発症率は、高感受性系統において87.8%(360/410)、低感受性系統において1.43%(2/139)であり両系統とも明らかな選抜効果が認められている。繁殖成績は、高感受性系統では交配数931回で出産率51.9%、平均産仔数3.4匹、離乳率88.5%、生産指数1.5匹であり、低感受性系統は、交配数82回で出産率70.7%、平均産仔数2.8匹、離乳率96.1%、生産指数1.8匹であった。高感受性系統は、前年度より繁殖成績が低い傾向にあり、特に出産率の低下が著しかった。低下の原因として種の補充が滞ったことが考えられた。

- ・ BSE問題から平成14年4月以降、肉骨粉等を使わない新たなスンクス飼料の開発を行っている。平成17年7月から現行飼料と新しい飼料の混合飼料による飼育・繁殖を行っていたが、現行飼料の生産中止に伴い10月から新しい飼料のみの飼育・繁殖を行ってきた。しかし、繁殖率の低下がみられたため新たなテスト飼料を作製し、飼育・繁殖を行っている。

- ・ Jic:SUN-Her および Jic:SUN-Ler の有用性を明らかにする基礎的検討の一環として、各系統メス、オス共に15〜40匹を10週齢で臓器重量および血液学的、血清(漿)生化学的性状について調査した。臓器重量は肝臓、膵臓、腎臓、胸腺、心臓、脳の計6項目を測定した。血清(血漿)生化学検査はAST, ALT, LDH, ALP, LAP, ChE, Glucose, TG, TC, PL, UN, Creat, Na, K, Cl, Ca, IP, TP, A/G, Albumin, α 1-G, α 2-G, β -G, γ -Gの計24項目を測定した。その結果、体重、臓器重量は両系統、メス、オス共に差は見られなかった。血清(血漿)生化学検査では、両系統に差が見られた項目としては、LDH, ChE, TG, Na, α 1-G, β -G, γ -G, Alb値であった。ALP, K, Cl, A/G値には、軽度の差がみられた。また、ChE値はメス、オス共に差がみられた。Glucose値は両系統のメス、オス共に高値であることが確認された。

- ・ 糖尿病発症スンクスEDS系統(early-onsetdiabetes suncus)を名古屋大学より導入した。現在、血糖値を測定しながら交配を行っている。繁殖成績は、交配数61回で出産率45.9%、平均産仔数3.5匹、離乳率94.0%、生産指数1.5匹であった。

6) ビニールアイソレーターに代わる飼育装置の検討

リノベーションタイプのbio-Bubbleは、既存の建物に合わせて透明ビニール素材を設置し、1時間に100回以上の清浄空気を送り出すことで長期に渡り内部の微生物的清浄度を保つ飼育装置であり、従来のフリースタンディングタイプに対してフロアスペースを最大限に利用することができ収容性などの問題を大幅に改善した飼育装置である。この装置の有用性を確認するために一般的な飼育室内に設置し、IQIマウスの繁殖性、感染性、環境について12ヶ月間調査し、従来のバリア飼育室の場合と比較した。その結果、bio-Bubble飼育では出産率85.6%、平均産子数10.7匹、離乳率96.8%および生産指数8.9であった。一方、バリア飼育は出産率90.4%、平均産子数11.3匹、離乳率96.9%および生産指数9.9とbio-Bubbleに比べて出産率、産子数が低く、生産指数が1.0ポイント低かった。微生物モニタリングは月1回実施し、病原微生物は検出されなかった。なお、Bio-Bubble内環境の上下幅は温度 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $\pm 5\%$ と非常に安定していた。

4. 生殖工学研究室

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

本研究の一部は、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-ラットとして実施された。

a. 受精卵の採卵効率の悪いマウス・ラット系統についての過剰排卵処置法や採卵方法の改善

ラットの幼若期メスをを用いて、過剰排卵誘起処置を行う際のホルモン濃度を検討した。動物は4週齢の Hannover Wister 系統を用い、腹腔内投与するホルモン剤はPMSGとhCGを使用した。ホルモン濃度は、150IU-75IU(PMSG-hCG)を対照群として300IU-75IU、300IU-150IU及び300IU-300IUを比較した。hCG投与の翌日、排卵数を検査した結果150IU-75IUの平均排卵数が48.2個に対し、300IU-75IUが57.3個、300IU-150IUが60.0個、300IU-300IUが48.9個だった。これらからPMSGの濃度と、PMSGとhCG間の濃度の比率が、排卵数に影響を及ぼすことが示唆された。次に300IU-150IUで過剰排卵誘起した幼若期メスを、オスと交配して受精を検証した。その結果メス個体の5/8が排卵して、排卵卵子の37.4%の受精率を確認した。

b. 胚の急速凍結法（ガラス化法）の導入によるマウス・ラットにおける系統差の確認ならびにその手法の改善

ラット2細胞期胚のガラス化保存方法を再検討した。はじめに耐凍剤の細胞毒性を調べるため10% Propylene Glycolに一定時間浸漬した後、移植して胎子発生率を確認したが、未浸漬区(78.0%)に対し5分(72.4%)と10分(81.7%)浸漬区も同様の発生率を示した。つぎに、新規ガラス化保存液を作製して胚のガラス化保存後の影響を検査した。ガラス化保存液はP10(Propylene Glycol in PB1)とPEPeS(Propylene Glycol、Ethylene glycol、Percoll、Sucrose in PB1)の2種類、加温溶液はSPB1(Sucrose in PB1)を調製した。胚の生存率を検討したところ、前処置のP10浸漬時間が0、2、5、10分で63.3%、93.6%、92.0%、92.8%の生存率を確認した。これらにより、P10浸漬が短時間だと胚保存への影響は低いことが分かった。つぎに保存胚の胎子発生を確認したところ、P10浸漬時間0、2、5、10分で0%、45.5%、65.2%、59.5%であった。また耐凍剤の種類の検討として、Propylene GlycolをGlycerolに変更して前処置5分でガラス化保存も検討したが、胎子発生率は14.7%と低い値に留まった。これら検討より、新規保存液を使用してP10を5～10分間胚に浸漬させると、保存後の胚から高率な胎子発生が期待できることが分かった。

c. 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の各種の保存方法の検討

昨年までの検討で、ラットBUF系統は緩慢凍結、修正簡易ガラス化法でも、胎子発生が2～3%程度と低いことが分かった。そこで新規に作製したガラス化保存液、P10、PEPeSおよびSPB1を使用して、BUF系統の2細胞期胚のガラス化保存を検討した。胚移植を行い胎子発生を検査したところ未保存区で65.2%、保存区で54.6%の発生率を確認した。現在本保存方法を用いて、他の近交系の検査も開始している。

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た。)

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することによる操作性の効率化

遺伝子注入操作時に用いる材料の効率的な供給を目的として、近交系マウス前核期受精

卵のガラス化保存を検討した。試料は C57BL/6J 系統の、体外受精由来の前核期受精卵を用いた。はじめに前核期受精卵におけるガラス化保存の影響を調べるため、保存卵を培養して前核期と 2 細胞期で胚移植を行った。その結果、胎子発生率は対照区（新鮮胚）の 56.5% に対し前核期が 51.4%、2 細胞期が 44.9% であった。次にガラス化保存卵を用いて遺伝子注入操作を行い、胎子発生率と遺伝子改変動物の作製効率を検討した。その結果 10 種類の遺伝子で、胎子発生率と Tg 作製効率に差はなかった。本検討により、前核期受精卵をガラス化保存する事で、採卵効率や核の発生スピードに影響されない Tg マウスの作製方法が確立された。

b. KO/KI マウス作出における宿主胚の供試条件ならびに材料としての凍結保存胚の使用を検討することによる操作性の効率化

マウス幹細胞クローンの作製を行うために、テトラプロイド胚を用いた ES 細胞との共培養（サンドイッチ法）を検討した。現在、各研究施設では複数系統由来の ES 細胞が樹立されているが、C57BL/6 や BALB 系統由来の ES 細胞は一般的にキメラ寄与率が低いと言われている。また毛色キメラ率が高い個体でも、交配後に ES 由来の産子が確実に得られるとは限らない。そこで本方法により全身 ES 細胞由来の個体作製を試した。検討の結果、129 系統と B6 系統で幹細胞クローンが作製され、その後の交配実験においても、産子は全個体 ES 由来の特性を持っていた。現在は BALB と DBA/2 由来の ES 細胞からクローン作製を試みている。

ES 細胞を注入する宿主胚をガラス化保存する検討を、3 系統のマウスを使用して始めた。ES 細胞の注入には胚盤胞を使用する事が多い。そのため保存した 2 細胞期胚の体外培養の検討を行ったところ、新鮮胚と保存胚の体外培養成績は、ICR 系統で 81.7% vs. 76.1%、BALB/cA 系統で 78.5% vs 81.8%、C57BL/6J 系統で 84.2% vs 67.3% だった。この結果より、体外培養したガラス化保存胚は ES 細胞の注入に供試出来ることが示唆された。そのため現在では、培養後の胎子発生率の検証と、ES 細胞の注入を検討している。

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/ γ C^{null}) マウスの異種細胞高生着性の原因を明確にする目的で、NOG マウスで顕著である IFN- γ の未発現に着目して、NOD/Shi-scid, b2m KO マウスに IFN- γ KO 遺伝子を導入したマウスおよび NOG-mIFN- γ マウスの作製を行なっている。来年度中には完成する予定であり、これらマウスと NOG マウスでの異種細胞の生着性に関して比較検討を行なうことによって、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。さらに、他研究および事業部門との共同で、各種免疫不全マウスの作製を行っている。

6. 動物実験技術研究室

Tg rasH2 マウスを用いた短期がん原性試験の応用（経皮投与や経気道投与）と本マウスの特性を検討した。rasH2 マウスの病理組織学的特性の研究としては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をおこなった。

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、本年度は約 400 株の照合を終え、試験サービス部へ移管した。これらの株については、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し、前例陰性であることを確認した。また、本年度からは、梅毒とヒト白血病に関する検査を開始した。

2. 分子解析研究室

表現型解析では遺伝子改変マウスの遺伝背景が均質である必要があり、C57BL/6J マウス等の近交系動物に戻し交配が行なわれる。従来では数年の時間を要した戻し交配がマイクロサテライトマーカー+キャピラリー電気泳動解析による遺伝背景検査と組み合わせられることで短期間に成し遂げられた。これまでに 129 系統(ノックアウトマウス作製に頻用される ES 細胞の由来)と C57BL/6J マウスの遺伝背景検査法を開発し、3 系統の遺伝子改変マウスについて遺伝背景検査(約 80 検体、5, 120 PCR 反応)を実施した。

3. 画像解析研究室

小動物専用超高磁場 MRI ならびに X 線 CT の立ち上げから実験研究への応用を目指し、病態モデル動物の画像解析とその根幹技術の確立に専心した。

本年度の主な成果としては、①脊髄損傷モデルマーマモセットについて発症後の経時的 in vivo MRI をルーチン化し、脊髄損傷部位の明瞭な画像評価を実現した(慶應義塾大学、岡野教授らとの共同研究) ②マウス脳における脳室内脳脊髄液動態を視覚化した(慶應義塾大学、澤本助教授らとの共同研究として本成果を含む論文が Science 誌に掲載された) ③コモンマーマモセットの脳内構造解析に向け、画像データの収集を開始 ④病態モデルマウスの CT 撮影基礎技術を確立などがある。

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解析システムの手法を確立する。

形態学的解析に関し、HE 染色および一部の組織化学染色による解析も対応可能となった。また、免疫組織化学染色による解析では、マウス特異的抗原、ヒト特異的抗原および共通抗原に対する抗体の検索・評価を行ってきた。

In situ hybridizationおよび Microdissectionに関しては、今年度では十分なシステムの確立が整わず来年度も継続して整備を行う。

Common marmoset の脳神経アトラスの作製に関しては、axial 面は MR image と組織像との対比写真は完成したが、coronal 面および sagittal 面は現在作成中である

5. 霊長類研究室

1) コモンマーモセットの生殖工学研究

本年度は効率の良い体外受精法を検討する目的で、未受精卵の体外成熟用培地の比較検討を行った。すなわち、P-1 培地、P-1 + 10%マーモセット血清添加、Waymouth + 10% マーモセット血清添加、Waymouth + 10% ウシ胎児血清添加、Waymouth + 20%ウシ胎児血清添加、Waymouth + 20%ウシ胎児血清、LH,FSH 添加の6種類の培地を用いて検討した。その結果、それぞれの培地を用いた時の体外成熟率は57.2%、65.3%、63.1%、64.6%、47.4%および50.0%と培地、添加物による差は認められなかった。

2) マーモセットの実験手技および繁殖、育成に関する検討

ヒト臨床研究分野との密接な結びつきにより、コモンマーモセットにおいても高度な実験技術・手技が求められるようになってきた。本年度は、動物への安全且つ確実な吸入麻酔法ならびに血管路確保を目的とした、静脈内カニューレーション手技の確立を目指し検討を実施した。吸入麻酔時の前投与薬として、抗コリン剤と鎮静剤（キシラジン塩酸塩）の同時投与後に、注射薬の全身麻酔剤を投与するという方法を長く用いてきたが、作用時間の比較的長いキシラジンの影響により、最適な麻酔深度調整の難しさや覚醒遅延などの問題が生じていた。そこで、キシラジンの代わりにベンゾジアゼピン系の催眠鎮静導入剤であるミダゾラムおよびモルフィナン系鎮痛剤のブトルファノールを用いる事により、術中の意図しない深麻酔状態の回避、2~3割程度の覚醒時間短縮が可能となり、麻酔事故や動物への負担の低減に貢献できた。

血管路確保については、大腿静脈、伏在静脈への留置針+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を試み、数例ではあるが簡便に血管路を確保することに成功した。また、外頸静脈においても同様な方法を外科的に実施することにより、従来用いられてきた方法よりも比較的実施が容易となった。

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た。

1) オンコプロテクトプロジェクト

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用いて培養細胞発現遺伝子の網羅解析と転移能を定量的に解析した。画像解析法を開発した。

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。本年度はヒト肝臓受容性が高いマウスを作製する目的で、複数の遺伝子改変動物の系統化を実施中である。

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は微生物検査部（微生物モニタリンググループ）と遺伝検査部（遺伝モニタリンググループ）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た。本年度は特に、ICLAS モニタリングセンターとして、平成 18 年度での ISO9001 取得に向けた準備に取り掛かった。

1. 微生物モニタリンググループ

1) 微生物検査の実施

下段の 2 つの表 2・3 に示されたごとく、前年度比ほぼ同数の微生物モニタリング依頼があった。依頼先は実験動物の動物実験施設と生産施設であり、大学では医学部の動物実験施設が主体であった。モニタリングの結果は平成 16 年度のそれと大きな違いは無かった。1 件だけリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス汚染を検査によって検出できなかったという問題が生じた。現在、検査方法の見直しが進み、改良方法による再検査を実施中である。

2) モニタリングの普及活動

モニタリングの普及活動としての標準物質の供給を行った。その内容はモニライザの頒布と日動協検査材料幹旋事業としての抗原・抗血清の供給であった。その数は下表 4 の如くであり、前年度比大きな変化は無かった。特にモニライザについては、国内のみならず国外への供給を行っており、その供給数は増加している。

その他の標準物質の供給は以下のようなものである。

- ・ ICLAS モニタリングサブセンターへの試薬供給実績
 - 韓国：モニライザ 60 キット、ELISA 抗原プレート 5 枚、IFA 抗原プレート 266 枚
 - タイ：モニライザ 35 キット
- ・ 熊本大学動物資源開発研究センターへの試薬供給実績：モニライザ 48 キット
- ・ 製薬会社・大学 7 機関、ブリーダー 8 社に各種抗原・抗血清を分与

3) 感染症検査技術の開発・改良

a. 検査項目の拡充

- ・ 組み換え MHV 抗原作製法および抗体検査システムの確立をおこなった（筑波大学との共同研究）。

b. 検査技術の開発・改良

- ・ 実験動物の病原微生物検査のための簡易抗体検査試薬の開発（わかもと製薬㈱との共同研究）

- ・ エキノコックス抗原検出のための簡易抗体検査試薬の開発（厚生労働省新興・再興感染症研究事業「動物由来寄生虫症の流行拡大防止対策に関する研究」神谷班）
- ・ 実験動物の腸内フローラモニタリングシステムの開発
- ・ その他マイクロガードや簡易型クリーンルーム(bioBubble)飼育装置を組み合わせた動物実験システムの確立。NOG マウスの各種病原体に対する感受性の検討。

4) 広報活動（教育、情報収集）

- 研修会、講演会等の開催：9 件
- 研修生、見学者の受け入れ、技術指導員の派遣：6 件
- 国内・国際情報収集：血清バンクのための血清収集を継続中：5 件
- 海外出張：5 件

表 2 受託検査依頼先別内訳（前年同期実績、対増減率）

依頼先	依頼件数	検体数
所 外		
ブリーダー	1,582 (1,379, 14.7%↑)	7,005 (7,164 2.2%↑)
製薬他	1,226 (1,155, 6.1%↑)	9,716 (7,836, 24.0%↑)
大学・研究所	2,075 (1,825, 13.7%↑)	16,589 (16,999, 2.4%↓)
がん特定	512 (317, 63.1%↑)	5,966 (4,966, 16.8%↑)
日動協	24 (22, 9.1%↑)	179 (190, 5.8%↓)
小 計	5,419 (4,698, 15.3%↑)	39,455 (37,155, 6.2%↑)
所 内		
所 内	203 (219, 7.3%↓)	2,704 (6,794, 60.2%↓)
合 計	5,606 (4,917, 14.0%↑)	42,159 (43,949, 4.1%↓)

表 3 受託検査検体内容別内訳（対前年同期増減率）

動物種他	動 物	血 清	糞 便	フキトリ	その他	合 計
マウス	21,011	8,150	1,090	0	273	30,524 (3.5%↓)
ラット	2,704	1,991	0	0	73	4,768 (3.9%↑)
ハムスター	91	12	0	0	0	103 (18.2%↓)
モルモット	260	40	2	2	0	304 (4.1%↓)
ウサギ	197	179	4	4	0	384 (30.1%↑)
サル類	9	0	202	0	24	235 (49.7%↓)
その他	8	4	0	0	5	17
細胞・培地					5,824	5,824 (7.3%↓)
合 計	24,280 (0.4%↑)	10,376 (41.1%↑)	1,298 (23.0%↓)	6 (10.0%↓)	6,199 (7.7%↓)	42,159 (4.1%↓)

注) マウス・ラット等のその他は臓器等

表4 標準物質の供給および収集

①. モニライザの頒布数および施設数（前年同期実績）

ⅢA	ⅣA	HVJ	MHV	Myco	Tyz	Hanta	合計	施設数
120	2,027	652	651	617	631	294	4,992	816
(223)	(2,132)	(617)	(650)	(568)	(587)	(293)	(5,070)	(846)

総頒布数は前年比 1.5%減少

②. 「日動協検査材料斡旋事業」抗原・抗血清の供給数および施設数（前年同期実績）

Tyz 抗原	対照抗原	抗血清	Sal 抗原	抗血清	合計	施設数
241	16	37	250	90	634	31
(199)	(19)	(40)	(143)	(66)	(467)	(32)

総供給数は前年比 37.7%増加

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

表5・6の如く、品質の受託検査は前年度比大きな変化はなかった。なかでも細胞の品質検査としての核型検査や染色体の検査は増加の傾向が認められ、遺伝子操作動物の作出がより一般化したことの反映と考えられた。

2) モニタリングの普及活動（研修会・講習会等の開催）

- ・ Workshop on Quality Control Techniques in Laboratory Rodents. (Nov.24-26 2005) Mumbai India) : Goto K. Genetic monitoring of laboratory rodents.

3) 検査技術の開発・改良

ペインティングによる染色体番号の同定を行うため、昨年度 M-FISH の導入を行い、ルーチン化にむけて検討を行ってきた。今年度は検査依頼のあるマウス ES 細胞の染色体についていくつか本法を実施してきたところ、明瞭に染色体が色分けされる条件設定を完了し、今後 ES 細胞だけでなく、凍結胚等の染色体検査への応用に向け検討を始めた。

表5 受託検査依頼先別内訳（前年同期実績）

依頼先	依頼件数	検体数
ブリーダー	36 (22) ↑	694 (475) ↑
製薬・他	52 (51) ↑	435 (328) ↑
大学・研究所	37 (62) ↓	260 (385) ↓
所内	5 (17) ↓	19 (251) ↓
合計	130 (152) ↓	1408 (1439) ↓

表6 受託検査内容別内訳（前年度実績）

	依頼件数	検体数
近交系・クローズドコロニーのモニタリング	24 (33) ↓	576 (555) ↑
コンジェニックマウスの遺伝背景検査	55 (50) ↑	570 (710) ↓
染色体の核型検査	8 (5) ↑	32 (7) ↑
ES細胞の染色体数検査	38 (57) ↓	161 (144) ↑
その他（間期核 FISH）	3 (2) ↑	65 (16) ↑
合計	130 (152) ↓	1408 (1439) ↓

3. 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ことを主目的としている。

「Tg rasH2 マウスを用いた短期がん原性試験」について、本年度は Tg rasH2 マウスに関する実験手技の基礎検討（経皮投与の可否検討）や日本クレアとの共同研究として IC チップの有用性検討試験を実施した。

「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」については、総計 7 件の試験受託を行い、製薬企業における抗がん剤開発に協力した。スクリーニング試験受託とは別に、研究所内外で使用希望の増加に対応するため、ヌードマウス継代ヒト腫瘍株の管理を腫瘍研究室から本グループへの移管作業が行われた。平成 18 年 3 月までに受託試験第 1 グループへ移管され、外部供給可能リストに挙げられた腫瘍株はおよそ 300 株で、その数を今後 500 株弱まで逐次増加させる予定である。

上記以外の業績として、実中研が開発した超免疫不全を示す NOG マウスに移植されたヒト正常組織の定着評価試験、NOG マウスでの多発性骨髄腫治療試験あるいは scid マウスでの *Pneumocystis carinii* 肺炎治療試験などを受託試験として実施した。

4. 受託試験第2グループ

実中研で開発した遺伝子改変マウスのプリオン感染性評価については、プロジェクト研究において報告した。このプロジェクト研究における評価は、被検材料の腹腔内投与後の脾臓 FDC へのプリオン抗原沈着の有無で行われた。同グループとしては、旧来の被検材料の脳内投与後の発病の有無で判定する方法も平行して行っている。脳内接種の最終評価を得るためには 2 年間の経過観察が必要であり、観察を継続する。さらに、同グループとしては、今後のバイオアッセイ試験受託の準備として、試験に使用するマウス馴化プリオン材料の収集と作製も行った（p2 プリオン病モデルの開発と応用に関する研究参照）。

B. 動物資源開発部

1. 資源管理グループ

1) マウス・ラット胚のエンブリオバンクのシステムの確立

- ・ 凍結保存胚を用いた個体生産・供給方式のシステム化

昨年から継続して SPF バリア内で行うマウス胚操作に使用する溶液のアンプル化と長期保存の検討を行っている。本年はアンプル化した溶液を用い、複数の系統で比較検討を行った。動物は C57BL/6J-ob、C57BL/10-mdx および TWY-ttw を用いた。操作は体外受精、ガラス化保存と加温および胚移植を行った。検討の結果 ob、mdx および TWY の個体作出効率は、アンプル化 vs 培地ピンを用いた通常保存でそれぞれ 28.6% vs 30.6%、49.6% vs 56.7%、51.0% vs 46.8% だった。これらの結果から、アンプル封入した溶液を用いて、受精と保存及び胚移植を行っても個体発生には影響がないことが分かった。

- ・ 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の構築

本年度からマウスとラットの胚の保存台帳の電子化を始めた。また以前の胚保存台帳に関しても、順次電子化を行っている。しかし現状では保存胚の情報しか電子化されておらず、過去のユーザーの情報、保存時の動物情報、保存胚を使用した胚操作情報などの整理と電子化、およびそれぞれの情報間のリンクの検討が必要となった。

- ・ 急速凍結法（ガラス化法）の凍結保存業務への導入

マウスにおいて所内で育成している系統維持と生産の一部を、ガラス化保存胚を用いたシステムに置き換えるため 76 系統、47,669 個の受精卵を保存した。寄託サービスの一環としては、外部依頼によるマウス系統の胚保存を実施した。その結果、大学寄託 58 系統 14,314 個、研究機関寄託 10 系統 2,824 個、企業寄託 13 系統 4,369 個、ブリーダー寄託 46 系統 13,781 個、合計 127 系統 35,228 個の受精卵を保存した。またラットは、所内 2 系統 181 個、大学 48 系統 3,411 個、研究機関 32 系統 2,585 個、企業 1 系統 148 個、合計 80 系統から、合計 6,325 個の受精卵を採取して保存した。作製した保存胚の一部は、外部への供給もおこなっている。マウスでは昨年同様、近交系、ミュータント、遺伝子改変動物の 2 細胞期胚をガラス化保存して供給した。また一部の依頼機関の希望により、緩慢凍結保存を行った胚の供給もおこなった。ラットではナショナルバイオリソース関連で 16 系統 3,006 個のガラス化保存胚を発送した。

さらに本年度も生殖工学技術の施行により作製された動物個体を所内外に供給した。現在までにマウスは、所内外からの寄託により合計 101 系統、5,869 の産子を作製して、離乳後に供給した。また 25 系統 3,306 個の胚を移植した妊娠レシピエントメス 184 匹の供給もおこなった。ラットは所外から 16 系統の希望があり、合計 189 匹の産子を作製して離乳後に供給した。

2) 胚の凍結保存技術等についての研修の受入れ

本年度は、ラット生殖工学技術の研修に 1 機関 4 名、マウス生殖工学技術の研修に 3 機関 5 名、マウス生殖工学システムの見学に 1 機関 4 名、計 5 機関 13 名が訪れている。

2. 遺伝子改変グループ

1) 遺伝子改変動物作製技術の改良と実用化の検討

これについては、種々の近交系統マウス由来 ES 細胞樹立、と遺伝子改変マウス作製への応用ラットでの遺伝子改変を可能とする生殖幹細胞樹立、胚操作技術および受精卵保存法の検討や高速 speed congenic mouse 作製システムの開発等を他研究室と共同で行った。

2) 遺伝子改変動物の作製

本年度は、トランスジェニックマウス 16 系統とノックアウトマウス 3 系統の作製を共同研究として行った。本年度は特にヒト細胞・組織がマウスで効率的に生着・分化するような動物実験系を開発することを目的として、NOG マウス等の免疫不全マウスの前核期卵に直接 DNA を注入することによって複合遺伝子改変マウスを作製した。

3) その他

本年度は遺伝子改変動物の作製法の技術研修として 2 名を受入れた。また、教育研修のための手順書の作製を行った。

3. 動物開発第 1 グループ

1) 系統維持

平成 17 年 3 月現在、動物個体での維持系統は、マウス 34 系統、ラット 2 系統の合計 36 系統である。マウス系統の内訳としては、近交系 8 系統、SCID4 系統、その他のミュータント 3 系統のほか遺伝子操作マウスの 19 系統が含まれる。ラットは近交系 2 系統である。また、小動物として 1 種 3 系統の維持を行っている。

2) 維持系統の整理・収集

動物個体から胚凍結保存に移行した系統は、マウス 5 系統である。新たに導入したマウスは、遺伝子操作マウス 3 系統である。その他として動物個体での維持を目的として胚からの個体復元を行った近交系 1 系統の合計 9 系統であった。

3) 微生物的清浄化および遺伝的純化

新たに導入した遺伝子操作マウス 3 系統について微生物的清浄化(微生物クリーニング)を実施し、コンジェニック化を進めた。

4) 生産・供給

平成 17 年 1 月から 12 月までに所内に供給したマウスは 124 系統 429 回・5,401 匹であった。各機関からの依頼による供給は、大学、研究機関で 158 機関 177 系統 968 回 11,364 匹、製薬、その他の機関で 65 機関 31 系統 187 回 4,288 匹および海外で 11 機関 8 系統 42 回 5,844 匹であった。

5) 研修生の受入

今期は、海外(1 機関 1 名)の研修生および、国内(4 機関 13 名)の見学を受入れた。

4. 動物開発第 2 グループ

1) スンクスの生産・供給

スンクスについては、大学、研究機関や製薬企業に 276 匹の供給を実施した。

2) 新しい飼育装置bio-Bubbleの検討

bio-Bubble独立設置型（フリースタANDINGタイプ）は透明ビニール素材をテント型に組み立て、内部の天井から1時間に100回以上の清浄空気を送り出すことで長期に渡り内部の微生物的清浄度を保つ飼育装置である。この装置の有用性を確認するために飼育室内に設置し、外部機関にマウスを供給する際の梱包スペースとしての検討を行っている。

表7 マウスの供給内訳

依頼区分	機関数	系統数	依頼件数	供給数
所内	-	124	429	5,401
大学、研究	158	177	968	11,364
製薬、その他	65	31	187	4,288
海外	11	8	42	5,844
合計	234	312	1,626	26,897

5. 動物開発第3グループ

コモンマーモセットの維持・繁殖・分与ならびに共同研究の実施

1) コモンマーモセットの維持・繁殖

コモンマーモセットの維持と一部繁殖を行った。これらの年末維持数およびその年内推移は表8に示すとおりである。

2) コモンマーモセットの分与・供給数および入手数

本年は、合計30匹の実験使用個体の供給ならびに繁殖用個体の分与を行った。また、コロニー維持および実験使用目的のため合計151匹の動物を（株）日本クレアより入手した（表9）。

3) 動物の取扱いならびに動物実験に関する技術指導

コモンマーモセットにおける飼育管理および動物実験に関する技術指導を行った。本年度は9名（実中研所内1名、慶應大学8名）の研修生を受け入れた。

4) コモンマーモセットの動物実験法の開発と各種動物実験

コモンマーモセットを用いた所内プロジェクトおよび外部機関との各種共同研究、開発研究を実施した。その内容は表10に示すとおりである。また、本年度に実施した材料の採取・提供は総計2,143検体であり、その内容を表11に示した。

表8 年末維持動物数および年内推移

	年末維持数（昨年）	入籍数（昨年）	除籍数（昨年）
♀マーモセット	105 (97)	88 (97)	80 (47)
♂マーモセット	78 (47)	96 (35)	65 (41)
合計	183 (144)	184 (132)	145 (88)

表 9 供給・分与数および入手数

	供給数 (昨年)	分与数 (昨年)	入手数 (昨年)
♀マーモセット	1 (14)	15 (2)	73 (85)
♂マーモセット	3 (7)	11 (0)	78 (25)
合計	4 (21)	26 (2)	151 (110)

表 10 共同実験の実施件数および使用動物数

	実施件数 (昨年)	使用動物数 (昨年)
所内プロジェクト	5 (5)	157 (159)
外部との共同研究	8 (7)	42 (25)
合計	13 (12)	199 (184)

表 11 材料の採取・供給数

	血液 (昨年)	臓器類 (昨年)	その他 (昨年)
所内プロジェクト	3845 (1770)	225 (150)	170 (117)
外部との共同研究	93 (23)	102 (80)	0 (3)
合計	3938 (1793)	327 (230)	170 (120)

IV. 教育活動

1. 動物実験医学研究の支援者育成プログラム

平成 16 年度から、科学技術新興調整費・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実施している本プログラムの平成 17 年度の実績について報告する。

まず（財）実験動物中央研究所が担当している実地教育の受講生は、①基礎過程・飼育管理技術コース：25 名、②基礎過程・受精卵凍結保存コース：3 名、③基礎過程・モニタリングコース：7 名、④応用課程・遺伝子改変動物コース：2 名、⑤応用課程・特殊動物飼育コース：1 名の計 38 名であった。つぎに慶應義塾大学が担当している基礎課程講義は受講者 13 名の参加を得て開催された。受講生総数は平成 16 年度に比べ増加したが、より一層の広報活動を実施し、受講者数増加につとめているところである。

2. AET セミナー「動物実験技術士」養成講座

AET (Animal Experimentation Technologist) セミナーは、高品質の実験動物の作出や維持のみならず、それらの動物を供試して質の高い動物実験を如何に実施するかを中心に、具体的な実務内容を盛り込んだ「動物実験技術士」養成講座である。開講は 4 月とし、月 1 回の割合で講義 9 回、実技 2 回を行い、年度末には考課試験および動物実験技術士の認定授与式などを実施する。カリキュラムの骨子を①適正な実験動物と動物実験、②実験動物の飼育管理と動物実験技術、③実験動物の品質管理、④動物実験系の開発において、講義と実技を交えて実施する。本年度は受講生 54 名の内 38 名が考課試験を受け、34 名が「動物実験技術士」として認定された。今後は「動物実験技術士」養成講座の充実を図りつつ、専門技術コースの設定と開講に尽力する。

3. 大学連携化

（財）実験動物中央研究所では多くの大学、研究機関と実験動物とそれを用いた *in vivo* 研究ならびに試験について共同研究や開発を行ってきた。最近の実験動物を用いた研究の高度化に伴い、大学・研究機関側からもより密接な研究・教育面での協力要請がある。平成 15 年に従来から研究面で交流が多かった慶応義塾大学医学研究科と当研究所の間で医学研究科の教育研究における連携・協力に関する覚え書きがかわされ、以来、当研究所の研究員の中から慶大大学院客員教員を委嘱し大学院における研究指導に当たることとなった。特に平成 15 年から発足した 21 世紀 COE プログラムによる共同研究が盛んになったこともあって、大学と研究所その間での交流がきわめて活発である。現在、数名の当研究所員が慶大大学院医学研究科から教授、助教授、講師の称号を付与されている。

V. 国際学術活動

1. 日米科学技術協力事業（実験動物科学）

平成 17 年 11 月 7 日に米国セントルイスで本事業に係わる第 24 回日米会議が開催された。日本側参加者は、文部科学省研究振興局学術機関課・北尾善信研究調整官、財団法人実験動物中央研究所・野村達次所長、筑波大学・八神健一教授他 5 名、アメリカ側はグリーダー (FRANZISKA B. GRIEDER) NATIONAL CENTER FOR RESEARCH RESOURCES, NIH 実験動物科学委員長、ズーロ (Joanne Zuorlo) Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) 所長、ペークス (Steven P. Pakes) 国際実験動物科学会議前会長、他 8 名であった。

本事業の目的は、医学生物学研究に不可欠な実験動物の品質管理に重要な諸問題について日米の関係者が協議することにあるが、今回は、実験動物・動物実験に係わる日米の法体制、ならびに行政対応に関する情報交換が行われた。その内容は、以下のごとくであった。

実質的な会議に先立ち、Grieder と北尾研究調整官の挨拶、野村所長の日米会議の歴史の紹介がなされた。日本側からは、動愛法改正の経緯および想定される学術研究への影響等について鍵山直子が説明し、続いて玉置憲一・八神健一が、筑波大学を例に学術会議の第 7 部提言を踏まえた大学研究者の動向を紹介した。最後に、北尾研究調整官が、科学技術の振興に関する国の施策と、文科省における動物実験の基本指針制定に関する検討などについて説明した。米国側からは、4 名の発表があった。Betty Goldentyer が動物福祉法 (Animal Welfare Act) ならびに同法施行規則等 (Animal Welfare Regulations) によるバイオメディカル研究の規制について、Zurlo は保健福祉省公衆衛生総局の実験動物の人的管理と使用に関する規範 (Public Health Service (PHS)、Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals) を、Kathryn Bayne は Review of animal protocols というタイトルで、米国には USDA、OLAW、AAALAC International という 3 種類の外部評価システムがあり、いずれも 3R の原則で裏打ちされていること、Stephen Potkay は米国の National Funding System (NSF) に関して、それぞれ説明した。

2. Center for Advancement of Health and Biosciences (CAHB) (米国カリフォルニア州)

実中研のプロモーションセンターとしての機能を有する CAHB の学術交流活動はシンポジウムの開催や、その支援と学術フォーラムおよび学会などからの新しい情報収集、分析、報告である。2005 年度はシンポジウム開催支援をスタンフォード大学内の Stanford Medical Association Program (通称 SMAP), Berkley University, UCSF, UC Davis, Stanford で構成される Bay Area Seminar への参加であった。SMAP は毎月 1 回開催され、30 人前後の参加者を迎えた。Bay Area Seminar も基本的には毎月 1 回開催され、更に秋には大掛かりなシンポジウムが開かれるので、昨年度は CAHB を通じて実中研の再現性の確立した実験動物と、その基盤技術の重要性を紹介した。

3. PharmaLogicals Research (PLR) (シンガポール)

PLR 社は本年度の 8 月に初期 3 年の計画プロジェクトを終了し、癌に対する新薬開発のシードや、臨床資源の開発の目的を順調に達成中である。その流れで、本年度 12 月までの移行期間を経て、2006 年 1 月から第二期の開発プロジェクトが発足した。

また、PLR 社の成果として確立された NOG マウスを用いた癌の移植系 48 株を、共同研究契約によって当研究所に導入した。この株は、国内製薬企業との有用性開発研究に用いられた。

4. ICLAS モニタリングサブセンター(タイ)

タイの Mahidol 大学内にあるタイ国立実験動物センター (NLAC) には実中研の ICLAS モニタリングのサブセンターがあり、当研究所の支援のもとにモニタリング活動を行なっている。また、東南アジア近隣諸国の実験動物と動物実験の中心的役割を果たすべく、2004年に ARTCLAS を開設した。本年度も NLAC とは研修生の受け入れ、講師の派遣、実験動物の品質管理に不可欠な資材の供給(アイソレーター部品、感染症検査キット、抗原プレート、抗血清等)等の支援を行った。さらに、Mahidol 大学とは医学部、獣医学部との協同研究計画が進行中である。東南アジアの拠点として今後も活動支援を継続する方針である。

5. International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS)

世界で唯一の実験動物科学に関する国際組織である ICLAS に、日本代表として玉置が、理事として伊藤(豊)の2名が活動を行なった。中国北京で開催された ICLAS/CALAS 会議に玉置と伊藤の2名が出席し、中国実験動物学会の要員と意見交換をおこなった。(平成17年10月11日~16日)。2005年度米国実験動物学会はセントルイスで開催され、その開催期間中に ICLAS 理事会が開催され、実中研から玉置と伊藤の2名が出席した(平成17年11月5日~11日)。

6. Asian Federation of Laboratory Animal Science Organization (AFLAS)

AFLAS はアジア地域各国の実験動物学会組織の連合体であり、2年に1回の大会を持ち回りで開催し、情報交換する目的で創設された組織である。実中研からは伊藤が理事として参画している。

なお、参加国は、日本、韓国、中国、台湾、フィリピンとタイである。AFLAS Council 会議出席のため伊藤が訪韓した(平成17年6月3日~5日)。2006年開催予定の第2回 AFLAS 会議打ち合わせと KRIBB の ICLAS モニタリングサブセンターとの打ち合わせのため伊藤が訪韓した(平成17年9月21日~25日)。

VI. 発 表

A. 定期刊行物等発表

1. Iwanami A, Yamane J, Katoh H, Nakamura M, Momoshima S, Ishii H, Tanioka Y, Tamaoki N, Nomura T, Toyama Y, and Okano H: Establishment of Graded Spinal Cord Injury Model in a Nonhuman Primate: The Common Marmoset. *Journal of Neuroscience Research* 80:172-181, 2005.
2. Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M, Kanemura Y, Mori H, Kobayashi S, Yamasaki M, Momoshima S, Ishii H, Ando K, Tanioka Y, Tamaoki N, Nomura T, Toyama Y, and Okano H: Transplantation of Human Neural Stem Cells for Spinal Cord Injury in Primates. *Journal of Neuroscience Research* 80:182-190, 2005.
3. Nishi M, Abe Y, Tomii Y, Tsukamoto H, Kijima H, Yamazaki H, Ohnishi Y, Iwasaki M, Inoue H, Ueyama Y and Nakamura M: Cell binding isoforms of vascular endothelial growth factor-A(VEGF189) contribute to blood flow-distant metastasis of pulmonary adenocarcinoma. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* 26:1517-1524, 2005.
4. Nishi M, Abe Y, Fujimori S, Hamamoto A, Inoue Y, Miyazaki N, Oida Y, Ikoma N, Ohnishi Y, Yamazaki H, Ueyama Y and Nakamura M: The modifier subunit of glutamate cysteine ligase relates to cisplatin resistance in human small cell lung cancer xenografts *in vivo*. *ONCOLOGY REPORTS* 14:421-424, 2005.
5. Ikoma N, Yamazaki H, Abe Y, Oida Y, Ohnishi Y, Suemizu H, Matsumoto H, Matsuyama T, Ohta Y, Ozawa A, Ueyama Y and Nakamura M: S100A4 expression with reduced E-cadherin expression predicts distant metastasis of human malignant melanoma cell lines in the NOD/SCID/ γ_c^{null} (NOG) mouse model. *ONCOLOGY REPORTS* 14:633-637, 2005
6. Ozawa H, Tamauchi H, Ito M, Terashima M, Inoue M, Hozumi K, Habu S, Watanabe N: Immune responses to *Nippostrongylus brasiliensis* and tuberculin protein in GATA-3-transgenic mice. *Immunology Letter* 99:228-235, 2005
7. Nakata H, Maeda K, Miyakawa T, Shibayama S, Matsuo M, Takaoka Y, Ito M, Koyanagi Y and Mitsuya H: Potent anti-R5 human immunodeficiency virus type 1 effects of a CCR5 antagonist, AK602/ONO4128/GW873140, in a novel human peripheral blood mononuclear cell nonobese diabetic-SCID, interleukin-2 receptor gamma-chain-knocked-out AIDS mouse model. *Journal of Virology* 79:2087-2096, 2005
8. Dewan MZ, Watanabe M, Ahmed S, Terashima K, Horiuchi S, Sata T, Honda M, Ito M, Watanabe T, Horie R and Yamamoto N: Hodgkin's lymphoma cells are efficiently engrafted and tumor marker CD30 is expressed with constitutive nuclear factor-kappaB activity in unconditioned NOD/SCID/gammac mice. *Cancer Science* 96:466-473, 2005
9. Goto K, Ebukuro M and Itoh T: Microsatellite-Directed Selection of Breeders for the Next Backcross Generation By Using a Minimal Number of Loci. *Comparative Medicine* 55:34-36, 2005.
10. Udagawa J, Hashimoto R, Suzuki H, Hatta T, Sotomaru Y, Hioki K, Kagohashi Y, Nomura T, Minami Y and Otani H: The Role of Leptin in the Development of the Cerebral Cortex in Mouse Embryos. *Endocrinology* 147:647-658, 2006.
11. Dewan MZ, Uchihara JN, Terashima K, Honda M, Sata T, Ito M, Fujii N, Uozumi K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kubuki Y, Okayama A, Toi M, Mori N and Yamamoto N: Efficient intervention of growth and infiltration of primary adult T-cell leukemia cells by an HIV protease

- inhibitor, ritonavir. *Blood* 107:716-724, 2006.
12. Asano M, Mohri S, Ironside JW, Ito M, Tamaoki N and Kitamoto T: vCJD prion acquires altered virulence through trans-species infection. *Biochemical Biophysical Research Communications* 342:293-299, 2006.
 13. Inaji M, Yoshizaki T, Okauchi T, Maeda J, Nagai Y, Ohno K, Ando K, Okano H, Obayashi S, and Suhara T: In Vivo PET measurements with [¹⁴C]PE2I to evaluate fetal mesencephalic transplantations to unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Cell Transplantation* 14:655-663, 2005.
 14. Inaji M, Okauchi T, Ando K, Maeda J, Nagai Y, Yoshizaki T, Okano H, Nariai T, Ohno K, Obayashi, S, Higuchi M and Suhara T: Correlation between quantitative imaging and behavior in unilaterally 6-OHDA lesioned rats. *Brain Research* 1064:136-145 2005.
 15. Yusuke Sotomaru, Tsutomu Kamisako and Kyoji Hioki: Estrous Stage-and Animal Age-Independent Superovulation in the BrlHan:WIST@Jcl(GALAS) Rat. *Experimental Animals* 54:137-141, 2005.
 16. Higachi S, Hioki K, Kurotani T, Kasim N and Molnar Z: Functional Thalamocortical Synapse Reorganization from Subplate to Layer IV during Postnatal Development in the Reeler-Like Mutant Rat (Shaking Rat Kawasaki). *The Journal of Neuroscience* 25:1395-1406, 2005.
 17. Umemura T, Kodama Y, Nishikawa A, Hioki K, Nomura T, Kanki K, Kuroiwa Y, Ishii Y, Kyrokawa Y, Hirose M: Nine-week detection of six genotoxic lung carcinogens using the rasH2/BHT mouse model. *CANCER Letters* 231:314-318, 2006.
 18. Sasaki E, Hanazawa K, Kurita R, Akatsuka A, Yoshizaki T, Ishii H, Tanioka Y, Ohnishi Y, Suemizu H, Sugawara A, Tamaoki N, Izawa K, Nakazaki Y, Hamada H, Suemori H, Asano S, Nakatsuji N, Okano H and Tani K: Establishment of novel embryonic stem cell lines derived from the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Stem Cells* 23:1304-1313, 2005
 19. Goto K, Ebukuro M and Itoh T: Microsatellite-directed selection of breeders for the next backcross generation by using a minimal number of loci. *Comparative Medicine* 55: 23-25, 2005.
 20. Goto K, Yasuda M, Sugawara A, Kuramochi T, Itoh T, Azuma N and Ito M: Small eye phenotypes observed in human tau gene transgenic rat. *Current Eye Research* 31:107-110, 2006.
 21. Sugawara A, Goto K, Sotomaru Y, Sofuni T and Itoh T: Current status of chromosomal abnormalities in mouse embryonic stem cell lines used in Japan. *Comp. Med.* 56:31-34, 2006.
 22. Hayashimoto N, Aiba T, Itoh K, Kato M, Kawamoto E, Kiyokawa S, Morichica Y, Muraguchi T, Narita T, Okajima Y, Takakura A and Itoh T: Identification procedure for *Pasteurella pneumotropica* in microbiologic monitoring of laboratory animals. *Experimental Animals* 54:123-129, 2005.
 23. Hayashimoto, N., Takakura, A., and Itoh T: Genetic diversity on 16S rDNA sequence and phylogenetic tree analysis in *Pasteurella pneumotropica* strain isolated from laboratory animals. *Current Microbiology*, 51, 239-243. 2005.
 24. 安東 潔:サル類を用いた *in vivo* ヒト疾患モデル. *分子精神医学* 5:31-37, 2005.

25. 末水 洋志、山田 雅之、大西 保行：免疫不全マウスを用いたヒトがんモデルの作製. 血液・腫瘍科 51:104-112, 2005.
26. 江袋 進：実験動物スunksの紹介. LABIO21 22:33-36, 2005.
27. 田中幹久、北島佳代子、谷岡功邦、川崎孝一：マイクロCTを用いたコモンマーモセットの大白歯の歯根と髓管の解剖形態に関する三次元構築と解析. 日歯保存誌 48:946-959, 2005.
28. 三好敏朗、北島佳代子、森拓也、谷岡功邦、川崎孝一：コモンマーモセットの大白歯歯根形成に関する研究 -多根歯分岐根と髓管の発生-. 日歯保存誌 48:960-970, 2005.
29. 佐々木えりか：コモンマーモセット. 感染・炎症・免疫 35:142-151, 2005.
30. 高倉 彰：LA-house 「モニタリング研修質問の解説」. LABIO21 連載
31. 高倉 彰：実験動物における最近話題の感染症. 実技協九州支部会報

B. 学会等の発表

1. Ando K, Maeda J, Inaji M, Haneda E, Suhara T, Ishii H and Tanioka Y: Neurobehavioral protection of single dose deprenyl against MPTP toxicity in marmosets. Neuroscience 2005, November 16 2005, Washington D. C., USA
2. Sasaki E, Ohnishi Y, Tamaoki N and Tanioka Y: Establishment and genetic manipulation of novel common marmoset (*Callithrix jacchus*) embryonic stem cells. 38th Annual meeting Society for the Study of Reproduction, July 24-27 2005, Quebec, Canada
3. Hirakawa R, Sotomaru Y, Tanioka Y, Kamioka M, Oiwa R, Shimada A and Sasaki E: Ovarian stimulation of common marmoset (*Callithrix jacchus*). 38th Annual meeting Society for the Study of Reproduction, July 24-27 2005, Quebec, Canada.
4. Goto K, Itoh T and Ebukuro M: Development of database of "Easily Assessable" microsatellite marker sets used for genetic monitoring of inbred mice and for checking of congenic strains. 56th AALAS National Meeting, November 6-10 2005, St. Louis, USA
5. Ando K, Inaji M, Maeda J, Haneda E, Higuchi M, Suhara T, Ishii H and Tanioka Y: Deprenyl protected neural damage partially but showed marked attenuation of parkinsonism in MPTP-treated common marmosets. 第79回日本薬理学会年会, 2006年3月8日, 横浜
6. 田中 幹久、北島 佳代子、谷岡 功邦、川崎 孝一：マイクロCTを用いたコモンマーモセット 大白歯の歯根と髓管の解剖形態に関する三次元構築と解析. 第122回日本歯科保存学会, 2005年6月2日～3日, 札幌
7. Ando K, Ishii H, Tanioka Y, Maeda J and Suhara T: Neuroprotective action of single dose deprenyl against MPTP-induced parkinsonism in common marmosets. 第35回日本神経精神薬理学会年会, 2005年7月8日, 大阪
8. 橋本晴夫、新井敏郎、佐々木典康、他：C57BL/6Jを遺伝的背景とするIRS-2欠損マウスの血漿代謝産物および酵素活性の加齢的特性. 第22回日本疾患モデル学会, 2005年11月24日, 伊香保温泉, 群馬県
9. 豊田 史香、石井 一、谷岡 功邦：コモンマーモセットにおける吸入麻酔方法の紹介. 第12回サル類疾病国際ワークショップ, 2005年12月9日, つくば市, 茨城県
10. 武田知仁、外丸祐介、日置恭司、伊藤 守：顕微受精による近交系幼若オスマウスからの胎子獲

- 得法の検討. 52回 日本実験動物学会総会, 2005年5月18日-20日, 都市センターホール 東京
11. 江藤智生、外丸祐介、上迫 努、日置恭司: ラット2細胞期胚のガラス化保存方法の検討. 同上
 12. 上迫 努、外丸祐介、江藤智生、保谷奈那子、日置恭司: マウス卵子における生殖器採取時の経過時間による受精の影響. 第39回総会 日本実験動物技術者協会, 2005年6月24日-25日, 石川県立音楽邦楽ホール 金沢
 13. 上迫 努: ガラス化保存胚を利用した遺伝子改変動物の作製. 第7回 REG部会特別講演会、日本実験動物技術者協会関東支部, 2005年11月19日, 順天堂大学医学部, 京都
 14. 日置恭司、小倉智幸、江藤智生、筒本まりこ、伊藤 守: 筋ジストロフィー関連モデル動物の生産供給システムの検討. 筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究, 2005年11月30日-12月1日, 都市センターホール, 東京
 15. 日置恭司: 凍結胚の収集、微生物検査. ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」アドバイザー委員会・運営委員合同会議, 2005年12月3日, 京都大学大学院医学研究科付属動物施設, 京都
 16. 平川 玲子、谷岡 功邦、外丸 祐介、江藤 智生、上岡 美智子、大岩 亮、島田 亜樹子、佐々木 えりか: コモンマーモセットにおける卵子成熟に及ぼすFSHおよびhCGの影響について. 第52回日本実験動物学会総会, 2005年5月18日-20日, 東京
 17. 佐々木 えりか、花澤 喜三郎、谷岡 功邦、大西 保行、石井 一、栗田 良、岡野 栄之、玉置 憲一、末盛 博文、中辻 憲夫、谷 憲三朗: コモンマーモセット ES 細胞の多分化能の解析. 第52回日本実験動物学会総会, 2005年5月18日-20日, 東京
 18. 上岡 美智子、佐々木 えりか、石井 一、平川 玲子、大岩 亮、島田 亜樹子、谷岡 功邦: コモンマーモセットの電気刺激による精液採取法の検討. 第39回総会 日本実験動物技術者協会, 2005年6月24日-25日, 石川県
 19. 八木橋 千枝、平川 玲子、上岡 美智子、大岩 亮、島田 亜樹子、高林 秀次、加藤 秀樹、谷岡 功邦、佐々木 えりか、末水 洋志: マイクロサテライトマーカーを用いたコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) の親子判定. 第28回日本分子生物学会年会, 2005年12月7日-10日, 福岡県
 19. 江袋美知: コンジェニックマウスの遺伝背景検査に用いるマイクロサテライトマーカーの選択. 日本実験動物技術者協会関東支部総会 第30回懇話会, 2005年2月, 横浜市
 20. 伊藤豊志雄、高倉 彰、後藤一雄: 微生物モニタリング. ワークショップII, 第52回日本実験動物学会総会, 2005年5月18日-20日, 船堀, 東京都
 21. 富家久益子、國田 智、大橋弘明、後藤一雄、杉山文博、八神健一: *Helicobacter hepaticus* 感染 SCID マウスにおける病変形成と遺伝子発現プロファイル. 同上
 22. 伊藤豊志雄: Specific Pathogen の実験目的別分類. 第52回日本実験動物学会総会特別シンポジウム, 2005年5月18日-20日, 船堀, 東京都
 23. 高倉彰: マウス・ラットの病原体の再評価 - 細菌・消化管内原虫および寄生虫 -. 第52回日本実験動物学会総会特別シンポジウム, 同上
 24. 野津量子: 組換え抗原を用いたラットの Hantavirus 抗体検出のためのイムノクロマト法の検討. 同上

25. 後藤一雄、江袋美知、若桑恵子、伊藤豊志雄：コンジェニックマウス遺伝背景検査に用いるマイクロサテライトマーカーの評価と必要マーカー数の検討. 第39回日本実験動物技術者協会総会, 2005年6月24日-25日, 金沢市
26. 山内晴香、後藤一雄、伊藤豊志雄： *Helicobacter* PCR検査の効率化に向けた取り組み. 同上
27. 菅原綾子、後藤一雄、祖父尼俊雄、伊藤豊志雄：マウスES細胞における同腕染色体の解析. 染色体学会2005年度(第56回)年会, 2005年10月, 弘前市

C. 講義・講演

1. Sasaki E: Establishment and Characterization of Novel Common Marmoset ES Cell Lines. First German-Japanese Symposium on Nonhuman Primates, Embryonic Stem Cells and Transgenesis, March 13-14, Göttingen, Germa
2. 後藤一雄：Quality Control Techniques for Laboratory Rodents. Tata Memorial Center, Advanced Center for Treatment, Research Education in Cancer (ACTREC), 2005年11月22日-28日, India
3. 高倉彰、林元展人、日置恭司、小倉智幸：実験動物の感染症と検査および微生物クリーニング. 日本実験動物技術者協会 第249回実験動物技術講習会, 2005年9月2-3日, 麻布大学
4. 安東潔： *In vivo* 神経精神疾患モデルのコンセプトについて考える. 薬物・精神・行動の会, 2005年12月15日, 専修大学, 東京
5. 日置恭司、江藤智生：ワークショップ I：胚および精子の凍結保存. 52回 日本実験動物学会総会, 2005年5月18日, タワーホール船堀, 東京
6. 佐々木 えりか：コモンマーマモセットを用いた再生医療の前臨床研究モデル動物システム構築への取り組み. 第17回哺乳動物生殖工学研究会, 2005年12月3日, 東京
7. 江藤智生：ラット胚凍結保存と個体復元について. 第5回ヒューマンサイエンス研究資源バンク技術講習会, 2006年2月21日, 千里ライフサイエンスセンター, 大阪

Ⅶ．学術集会

A. 特別セミナー・講演会

[2005年4月4日]

「知財…明日の研究発展と事業展開の糧として…」

Center for the Advancement of Health and Biosciences 増田 裕昭先生

[2005年4月25日]

「遺伝子・タンパク質解析のいろはから最前線の技術 - マウス、ラット、マーモセット、ヒトへの応用 -」

Agilent Technologies 社 David L. Hirschberg Ph.D

[2005年6月22日]

「免疫不全NOGマウスを用いた新規ヒト血小板増加薬の開発」

慶應義塾大学医学部内科学教室 宮川 義隆先生

[2005年7月5日]

「NIH (NIAID) Biodefence Workshop on Humanized Mice の報告」

理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター 渡邊 武先生

[2005年8月23日]

「神経細胞死を標的とした神経変性疾患治療薬の開発」

慶應義塾大学医学部薬理学教室 千葉 知宏先生

[2005年9月13日]

「血管増殖促進因子を用いる新しい排卵誘発法」

帯広畜産大学大学院畜産衛生学 清水 隆先生

[2005年9月27日]

「メタボローム解析技術によるガス分子を介した機能制御機構の解明と医学への応用」

慶應義塾大学医学部医化学教室 末松 誠先生

[2006年1月18日] 2006年新春セミナー

「始めに」 野村所長 (財団法人 実権動物中央研究所)

「グループ経営について」 野村副所長 (財団法人 実験動物中央研究所)

「実中研の学術トピックス」 玉置副所長 (財団法人 実験動物中央研究所)

「クレア田口新社長の抱負」 田口社長 (日本クレア株式会社)

「クレア技術サービスセンター紹介」 木本取締役 (日本クレア株式会社)

「2006年の社会情勢」 永田理事 (三井物産株式会社顧問)

「Taconicの営業戦略」 Sam Phelan 社長 (Taconic Farms, Inc.)

「Taconicの欧州ビジネス」 Dr. U. M-rki (Taconic Farms, Inc.)

「ヘルシンキ宣言」 坪教授 (スタンフォード大学)

「本日のまとめ」 齊藤会長、総務部長 (日本クレア株式会社、財団法人実験動物中央研究所)

B. 所内研究発表会

[2005年6月30日]

伊藤豊志雄（試験サービス事業部）

：試験サービス事業部の目的、内容について

[2005年7月15日]

上岡美智子（霊長類研究室）

：コモンマーモセットの電気刺激による精液採集法の検討

平川 玲子（霊長類研究室）

：コモンマーモセットにおける効果的な卵巣刺激法の検討

石井 一（霊長類研究室）

：霊長類研究室で実施されている麻酔手技の紹介

[2005年10月6日]

山田 雅之（画像解析研究室）

：動物実験医学領域における Volumetric CT の有用性

[2005年11月2日]

大橋 弘明（試験サービス事業部 動物医学研究室）

小倉 智幸（動物資源開発部 飼育技術研究室）

：プリオン・パイオアッセイ法の研究

[2005年11月17日]

保谷奈那子（動物資源開発部 資源管理グループ）

：マウスガラス化胚の供給方法についての検討 ー融解胚を低温で輸送する方法ー

上迫 努（動物資源開発部 資源管理グループ）

：ガラス化保存胚を利用した遺伝子改変動物の作製

江藤 智生（動物資源開発部 資源管理グループ）

：霊長類胚性幹細胞の保存方法

[2005年12月16日] 第3回 実中研マーモセットプロジェクト報告会

1. はじめに： 玉置 憲一（副所長）
2. マーモセットに関する近況報告： 谷岡 功邦（霊長類研究室）
3. 再生医療等に向けての動物開発グループ
 - 1) マーモセット疾患モデル動物開発の現況と今後： 谷岡 功邦（霊長類研究室）
 - 2) 実中研でのマーモセット動物実験について： 石井一（霊長類研究室）
4. 免疫・解析ツール（抗体・cDNA・生化学等）開発グループ
 - 1) マーモセットのシークエンシングプロジェクトの進捗： 末水 洋志（分子解析研究室）
 - 2) 抗マーモセット抗体作製プロジェクトの進捗： 同上
 - 3) クレア・実中研マーモセットの遺伝学的解析： 同上
5. 生殖工学・遺伝子改変動物研究グループ
 - 1) トランスジェニックマーモセット作出の進捗状況： 佐々木えりか（霊長類研究室）

6. 神経行動解析研究グループ
 - 1) パーキンソン病マウスモデルのドーパミン神経変成： 安東 潔（霊長類研究室）
 - 2) コモンマウスにおける認知機能検索に向けた予備検討：大場 清香（霊長類研究室）
7. 画像解析管理と病理学的解析研究グループ
 - 1) 実験動物画像解析情報管理システム等について：山田 雅之（画像解析研究室）
 - 2) コモンマウスモデルの病理学的解析と今後： 川井 健司（分子形態研究室）
8. 生産動物規格化、自然発症疾患解析グループ
 - 1) 米国ハート社のマウスモデル繁殖施設視察報告： 斉藤 亮一（日本クレア株式会社）
 - 2) 血清生化学データ更新： 大里 素子（日本クレア株式会社）
9. マウスモデル関連の話題提供： 堤 秀樹（中外製薬株式会社）
10. 総合討論、おわりに

[2006年1月12日]

- 山内 晴香（試験サービス事業部 ICLAS モニタリングセンター）
 : Helicobacter PCR 検査の効率化に向けた取り組み
- 菅原 綾子（試験サービス事業部 ICLAS モニタリングセンター）
 : ES 細胞を対象とした染色体検査の検査成績および異常核型の解析結果について
- 澤 延子（試験サービス事業部 受託試験1グループ）
 : rasH2 マウスを用いた短期がん原性試験における IC タグ使用の試み

[2006年2月24日]

- 伊藤 亮治（動物資源開発部）
 : 抗原特異的ヒト型抗体産生モデルマウスの開発
- 橋本 晴夫（動物資源開発部）
 : C57BL/6J を遺伝的背景とする IRS-2 欠損マウスの2型糖尿病モデル評価
- 平牧 強（動物資源開発部）
 : ラット由来 Embryonic Germ cell 樹立の試み

[2006年2月24日]

- 山口 修（バイオメディカル研究部）
 : X線CTを用いた肝転移モデルマウスの腫瘍の描出と定量化
- 西銘千代子（バイオメディカル研究部）
 : NOG マウスを用いたヒトがん血行性転移モデルの開発

C. 所内教育研修セミナー

- ・ 2005年6月6日: 遺伝子組換え実験安全規則の改定に関する説明会＝遺伝子組換え実験安全規則の改定に関する説明＝（遺伝子組換え実験安全委員会）
- ・ 2005年7月26日: 人事考課制度説明会＝人事考課制度について＝（総務経理部）

- 2005年8月19日：遺伝子組換え動物の取り扱いに関する教育訓練＝遺伝子組換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）－2004年2月19日施行について＝（遺伝子組換え実験安全委員会）
- 2005年8月26日：役職員行動規範についての教育訓練＝財団法人実験動物中央研究所役職員行動規範の遵守要請、遺伝子組換え生物等規制における省令違反について、コンプライアンス・プログラム策定、コンプライアンス部の業務紹介＝（コンプライアンス委員会・教育活動担当部）
- 2005年10月31日：人事考課制度説明会＝新人事考課制度の説明＝（総務経理部）
- 2005年11月29日：防災・防火訓練＝安全意識の向上と災害時の事故防止に向けて＝（防火管理責任者）
- 2006年3月4日および3月11日：動物実験医学の研究支援者育成システム研修会＝ビニールアイソレーターの取扱いについて＝（教育活動担当部 動物資源開発部）

Ⅷ. 共同研究（公的研究費による研究）

1. 実験動物の品質管理等に関わる基礎的研究〔文部科学省科学研究費補助金 - 特定奨励費〕

実施期間	自平成17年11月 至自平成18年3月
研究代表者	野村 達次
1) 分担課題	遺伝的モニタリングに関する研究
研究分担者	後藤 一雄
2) 分担課題	微生物モニタリングに関する研究
研究分担者	伊藤豊志雄
3) 分担課題	系統動物の維持に関する研究
研究分担者	日置 恭司
4) 分担課題	胚の凍結保存に関する研究
研究分担者	江藤 智生
5) 分担課題	遺伝子改変動物に関する研究
研究分担者	伊藤 守

2. 多因子疾患糖尿病のトランスレーショナル研究支援動物実験システム〔独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金 - 基盤研究（A）〕

課題番号	17200029
実施期間	自平成17年4月 至平成20年3月
研究代表者	大西 保行
研究分担者	橋本晴夫, 日置恭司, 戸辺一之（東京大・医）, 新井敏郎（日本獣医畜産大・獣医）,

3. 器官レベルでのヒト肝臓再構築NOGマウスの確立と創薬・感染症研究への応用〔独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金 - 基盤研究（B）〕

課題番号	17300136
実施期間	自平成17年4月 至平成19年3月
研究代表者	末水 洋志
研究分担者	中村雅登（東海大・医）

4. マウス胚性幹(ES)細胞の遺伝学的・微生物学的品質管理システムの構築に関する研究〔独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金 - 基盤研究（C）〕

課題番号	15500304
実施期間	自平成15年4月 至平成18年3月
研究代表者	後藤 一雄
研究分担者	菅原綾子, 外丸祐介（広島大・自然科学研究支援センター）,

5. 遺伝子改変動物の可逆的繁殖阻止に対する高プロラクチン血症動物の応用〔文部科学省科学研究費補助金 - 若手研究 (B)〕

課題番号 17700380
実施期間 自平成17年4月 至平成19年3月
研究代表者 橋本晴夫

6. 実験動物科学〔独立行政法人日本学術振興会日米科学技術協力事業・非エネルギー分野〕

実施期間 自平成17年10月 至平成18年3月
研究代表者 野村達次

7. 実験用ラットの収集、保存、提供体制の構築〔文部科学省科学技術試験研究-京都大学再委託費〕

実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 日置恭司
研究分担者 江藤智生

8. サルおよびビーグル犬を用いた脊髄損傷モデルの開発と神経幹細胞移植（脊髄損傷モデル動物としてのマーモセットの開発およびヒト神経幹細胞移植技術への協力）〔文部科学省科学技術試験研究-学校法人慶応義塾再委託費〕

実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 野村達次
研究分担者 谷岡功邦, 石井一

9. 産学官共同研究の効果的な推進 マーモセットによる人免疫疾患モデルの開発〔文部科学省科学技術総合研究委託費〕

実施期間 平成17年7月 至平成18年3月
研究代表者 谷岡功邦
研究分担者 佐々木えりか, 末水洋志

10. コモンマーモセットの発生工学的技術および疾患モデルの開発〔独立行政法人科学技術振興機構-戦略的創造研究推進事業〕

実施期間 平成17年11月 至平成18年3月
研究代表者 谷岡功邦
研究分担者 佐々木えりか

11. 遺伝子導入マウスの作製、系統化および感染実験システムの研究〔独立行政法人医薬基盤研究所委託費〕

実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 玉置憲一

- 研究分担者 伊藤 守, 伊藤豊志雄, 日置恭司, 末水洋志, 大橋弘明, 保田昌彦,
亀田周子, 町田一彦, 小倉智幸, 江藤智生
12. コモンマーモセットサル心筋梗塞モデルの開発 [独立行政法人医薬基盤研究所委託費]
- 実施期間 平成17年9月 至平成18年3月
研究代表者 野村 達次
研究分担者 玉置憲一, 谷岡功邦, 佐々木えりか
13. ラット初期胚と配偶子の保存に関連する技術開発 [独立行政法人理化学研究所-共同研究費]
- 実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 日置 恭司
14. 個体レベルでのがんの総合的研究 [文部科学省科学研究費補助金 - 特定領域研究]
- 課題番号 17012017
実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 山村 研一 (熊本大・発生医学研究センター)
研究分担者 伊藤豊志雄
15. 感染の成立と宿主応答の分子基盤 [文部科学省科学研究費補助金 - 特定領域研究]
- 課題番号 13225001
実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 永井 美之 (富山県衛生研究所)
研究分担者 高倉 彰
分担課題 感染モデルマウスの維持・管理支援
16. サルヘルペスBウイルス検査システム確立とウイルスの病原性に関わる進化生態学的研究 [独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金 - 基盤研究 (B)]
- 課題番号 15300143
実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 佐藤 浩 (長崎大・先導生命科学研究支援センター)
研究分担者 伊藤豊志雄
分担課題 代替抗原や組換え抗原の大規模作製と検査キットの作製準備
17. 筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究 [厚生労働省精神・神経疾患研究委託費]
- 課題番号 16公-2
実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 武田 伸一 (国立精神・神経センター・神経研究所)

研究分担者 日置恭司
分担課題 筋ジストロフィー関連モデル動物の生産供給システムの検討

18. 精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究〔厚生労働省精神・神経疾患研究委託費〕

課題番号 17公-4
実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 中村克樹(国立精神・神経センター・神経研究所)
研究分担者 安東 潔
分担課題 コモンマーモセットの神経精神疾患モデルについての行動解析研究

19. 動物由来寄生虫症の流行地拡大防止対策に関する研究〔厚生労働省厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業〕

実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 神谷正男(酪農学園大・環境システム)
研究分担者 高倉 彰
分担課題 エキノコックス診断法：インハウスキットの開発

20. 小型動物を用いたエイズワクチン・エイズ薬の予防治療効果評価系の開発〔厚生労働省科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業〕

実施期間 平成17年4月 至平成18年3月
研究代表者 田中勇悦(琉球大・医)
研究分担者 伊藤 守
分担課題 HIV-1感染増殖と免疫誘導を可能にする新たな高度免疫不全マウス系の開発

20. 遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験についての情報収集〔厚生労働省科学研究費補助金・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業〕

実施期間 平成16年4月 至平成19年3月
研究協力者 三森国敏(東京農工大・農)
協力研究者 玉置 憲一, 臼居 敏仁

總務報告

1. 役員に関する事項

理事長	野村達次	研究所所長、医学博士
理事	玉置憲一	東海大学医学部名誉教授、医学博士
〃	齊藤宗雄	研究所総務経理部長、日本クレア(株)会長
〃	西村俊彦	スタンフォード大学準教授、医学博士
〃	永田宏	三井物産株式会社顧問
〃	小坂樹徳	東京大学名誉教授、医学博士
〃	名本公洲	元(株)大蔵省代表日本銀行政策委員、弁護士
監事	野村生次	(株)野村事務所取締役
〃	大澤敏男	元川崎北税務署長、税理士
評議員	野村龍太	研究所副所長
〃	菅谷英一	愛英堂診療所所長、医学博士
〃	山本慧	(財)万有生命科学振興国交流財団理事長、医学博士
〃	上山義人	東海大学医学部教授、医学博士
〃	北村昭	日本クレア(株)監査役
〃	高垣善男	日本クレア(株)取締役
〃	伊藤豊志雄	研究所試験サービス部部长、獣医学博士
学術顧問	合田朗	北里大学名誉教授、医学博士
〃	林裕造	元国立衛生試験場安全性評価センター長、医学博士
〃	鈴木善祐	東京大学名誉教授、農学博士
〃	石成公成	Prof. The Johns Hopkins University. (retired)
〃	L. G. Goodwin	M.D., Director of Science, the Zoological Society, England
〃	C. E. Hopla	Ph. D., Prof. University of Oklahoma, U. S. A

2. 役員会に関する事項

1) 定例評議委員会・定例理事会

平成17年5月26日に高木法律事務所において平成17年度前期定例評議委員会が開催された。
以下の議案が討議され承認された。

第1号議案：平成16年度事業報告書（案）の承認に関する件

第2号議案：平成16年度収支報告書（案）の承認に関する件

第3号議案：理事・監事全員の任期満了に伴う選任、承認に関する件

第4号議案：「特定公益増進法人等であることの承認」申請書（更新）提出承認に関する件

第5号議案：寄附行為一部変更の承認に関する件

平成 17 年 5 月 26 日に高木法律事務所において第 86 回定例理事会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：平成 16 年度事業報告書（案）の承認に関する件
- 第 2 号議案：平成 16 年度収支報告書（案）の承認に関する件
- 第 3 号議案：評議員全員の任期満了に伴う選任、承認並びに役員構成に関する件
- 第 4 号議案：「特定公益増進法人等であることの承認申請書（更新）提出承認に関する件
- 第 5 号議案：寄附行為一部変更の承認に関する件

平成 17 年 9 月 29 日に本館 4 階会議室において臨時評議員会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：監事欠員に伴う監事 1 名選任の件
- 第 2 号議案：寄附行為細則制定の件
- 第 3 号議案：諸規則の改定・制定の件

平成 17 年 9 月 29 日に本館 4 階会議室において臨時理事会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：監事欠員に伴う監事 1 名選任の件
- 第 2 号議案：寄附行為細則制定の件
- 第 3 号議案：諸規則の改定・制定の件

平成 18 年 3 月 30 日、本館 4 階会議室において平成 17 年度後期定例評議員会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：平成 18 年度事業計画書（案）の承認に関する件
- 第 2 号議案：平成 18 年度収支予算書（案）の承認に関する件
- 第 3 号議案：高木文雄理事長の死去に伴う役員構成ならびに弔意金支給に関する件
- 第 4 号議案：学術顧問 1 名委嘱に関する件

平成 18 年 3 月 30 日、本館 4 階会議室において第 87 回定例理事会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：平成 18 年度事業計画書（案）の承認に関する件
- 第 2 号議案：平成 18 年度収支予算書（案）の承認に関する件
- 第 3 号議案：高木文雄理事長の死去に伴う役員構成ならびに弔慰金支給に関する件
- 第 4 号議案：学術顧問 1 名委嘱に関する件

3. 海外出張

- 1) 末水洋志研究員（バイオメディカル研究部）は第 96 回アメリカ癌学会総会出席および Roche との共同研究会議のため、2005 年 4 月 15 日～4 月 24 日までアメリカ合衆国（カリフォルニア州アナハイム、パルアルト）へ出張。

- 2) 野村龍太副所長は WHO にて PVR マウスに関するミーティングならびに現状報告のため、2005 年 4 月 19 日～4 月 23 日までスイス（ジュネーブ）へ出張。
- 3) 玉置憲一副所長、伊藤豊志雄試験サービス事業部長は ICLAS 理事会出席および第 1 回東地中海地域 ICLAS シンポジウム参加のため、2005 年 5 月 27 日～6 月 2 日までギリシャ、アテネへ出張。
- 4) 野村達次所長は Tibotec および Roche にて GALASrat および rasH2mice に関するミーティングおよび受託試験打合せのため、2005 年 5 月 27 日～6 月 9 日までドイツ、スイス、イタリアへ出張。
- 5) 野村龍太副所長は Tibotec および Roche にて GALAS および rasH2mice に関するミーティングおよび受託試験打合せのため、2005 年 5 月 28 日～6 月 5 日までドイツ、スイス、イタリアへ出張。
- 6) 堤秀樹共同研究員は Tibotec および Roche にて GALAS および rasH2mice に関するミーティングおよび受託試験打合せのため、2005 年 5 月 28 日～6 月 3 日までドイツ、スイスへ出張。
- 7) 臼居敏仁研究員は韓国食品医薬品国立研究所にて食品・医薬品発がん性試験に関する講演および rasH2 マウス試験指導のため、2005 年 6 月 2 日～6 月 4 日まで韓国へ出張。
- 8) 臼居敏仁研究員は US、NTP 主催の 2 年間発がん性試験に適切なラットの系統に関する会議および SOCIETY OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY 参加のため、2005 年 6 月 15 日～6 月 27 日までアメリカへ出張。
- 9) 日置恭司教育活動担当部長、江袋進動物開発第 2 グループリーダーは Taconic 社 bioBubble ユニット生産システムの調査、スタンフォード大学、実験動物施設の視察および ROCHE 社の bioBubble ユニットの設置調査のため、2005 年 6 月 13 日～6 月 18 日までアメリカへ出張。
- 10) 野村龍太副所長は Park way 首脳会議出席および TCELS プロジェクト打ち合わせのため、2005 年 6 月 29 日～7 月 5 日までシンガポール、タイへ出張。
- 11) 玉置憲一副所長は Park way 首脳会議出席のため、2005 年 6 月 29 日～7 月 2 日までシンガポールへ出張。
- 12) 大西保行事業推進部長は Institutional Animal Care and Use Committee 出席のため 2005 年 6 月 29 日から 7 月 2 日までシンガポールへ出張。
- 13) 佐々木えりか研究員は Stem Cell International 施設見学および PLR 研究打ち合わせのため 2005 年 6 月 29 日から 7 月 1 日までシンガポールへ出張。
- 14) 大西保行事業推進部長は PLR 社にて倫理委員会出席のため、2005 年 7 月 23 日～7 月 26 日までシンガポールへ出張。
- 15) 野村達次所長、野村龍太副所長は PLR 社にて STC 出席のため、2005 年 8 月 9 日～8 月 13 日までシンガポールへ出張。
- 16) 大西保行事業推進部長は PLR 社にて STC 出席のため、2005 年 8 月 10 日～8 月 13 日までシンガポールへ出張。
- 17) 佐々木えりか研究員はシンガポール国立がんセンターおよび PLR 社にて講演および共同研究打ち合わせのため 2005 年 8 月 10 日から 8 月 12 日までシンガポールへ出張。
- 18) 前野日出雄経営企画部副部長は rasH2 マウスに係わる契約更改打合せおよび NOG マウスに係

- わる契約締結打合せのため 2005 年 8 月 22 日から 8 月 27 日までアメリカへ出張。
- 19) 臼居敏仁研究員は英国がん原性試験研究所訪問および第 42 回ヨーロッパ毒性会議出席のため、2005 年 9 月 9 日～9 月 22 日までイギリス、ポーランドへ出張。
 - 20) 野村龍太副所長は TCELS プロジェクト打合せのため 2005 年 9 月 14 日～9 月 16 日までタイへ出張。
 - 21) 玉置憲一副所長は PharmaLogicals Research Pte.Ltd. にて研究進捗状況の紹介のため 2005 年 9 月 19 日～9 月 21 日までシンガポールへ出張。
 - 22) 伊藤豊志雄試験サービス事業部長は ICLAS Monitoring Subcenter との打合わせのため 2005 年 9 月 21 日～9 月 24 日まで韓国へ出張。
 - 23) 野村龍太副所長は WHO Polio Vaccine World Meeting 出席およびマーモセットビジネスの打合わせのため、2005 年 9 月 28 日～10 月 6 日までスイス、ベルギー、イギリスへ出張。
 - 24) 玉置憲一副所長と伊藤豊志雄試験サービス事業部長は CALAS/ICLAS International Symposium on Laboratory Animal Science 参加および Dr. Qin Chuan と Dr. He Zhengming との打合せのため 2005 年 10 月 11 日～10 月 16 日まで中国へ出張。
 - 25) 野村達次所長は RDS Annual Meeting および AALAS・日米科学会議・CLEA Int. 出席のため 2005 年 11 月 4 日～11 月 17 日まで St. Louis、Washington および London へ出張。
 - 26) 野村龍太副所長は RDS Annual Meeting および AALAS・日米科学会議 CLEA Int. 出席のため 2005 年 11 月 5 日～11 月 16 日まで St. Louis、Washington および London へ出張。
 - 27) 玉置憲一副所長は AALAS・日米科学会議・CLEA Int. 出席のため 2005 年 11 月 4 日～11 月 16 日まで St. Louis、Washington および London へ出張。
 - 28) 伊藤豊志雄試験サービス事業部長は AALAS 出席・CAHB 訪問のため 2005 年 11 月 4 日～11 月 12 日まで St. Louis および San Francisco へ出張。
 - 29) 齋藤宗雄総務経理部長は AALAS・日米科学会議・CLEA Int. 出席のため 2005 年 11 月 6 日～11 月 10 日まで St. Louis、Washington および London へ出張。
 - 30) 前野日出雄経営企画部長は AALAS 出席・CAHB 訪問および Roche との研究打合せのため 2005 年 11 月 5 日～11 月 13 日まで St. Louis および San Francisco へ出張。
 - 31) 後藤一雄遺伝モニタリング G リーダーは AALAS 出席・CAHB 訪問のため 2005 年 11 月 5 日～11 月 12 日まで St. Louis および San Francisco へ出張。
 - 32) 末水洋志バイオメディカル研究部長補佐は AALAS 出席・CAHB 訪問および Roche との研究打合せのため 2005 年 11 月 5 日～11 月 12 日まで St. Louis および San Francisco へ出張。
 - 33) 大西保行事業推進部長は PLR・国立がんセンター研究打合せのため 2005 年 11 月 9 日～11 月 12 日までシンガポールへ出張。
 - 34) 安東潔研究員はポスター発表および神経科学の情報収集のため 2005 年 11 月 10 日～11 月 19 日までアメリカへ出張。
 - 35) 後藤一雄遺伝モニタリング G リーダーは Cancer Research Institute にて Workshop on “Quality Control Techniques in Laboratory Rodents” での講演および技術指導のため 2005 年 11 月 22 日～11 月 28 日までインドへ出張。
 - 36) 大西保行事業推進部長は PharmaLogicals Research 社にて倫理委員会および動物委員会出席

のため 2005 年 12 月 14 日～12 月 16 日までシンガポールへ出張。

- 37) 日置恭司教育活動担当部長は Roche Palo Alto にて bioBubble の設置と環境検査のため 2005 年 12 月 17 日～12 月 25 日までアメリカへ出張。
- 38) 野村達次所長は FDA、CAHB および ROCHE にて NOG ミーティング、特許打合せおよびビジネスミーティングのため 2006 年 2 月 8 日～2 月 21 日までアメリカへ出張。
- 39) 野村龍太副所長と伊藤守動物資源開発部長は FDA、CAHB および ROCHE にて NOG ミーティング、特許打合せおよびビジネスミーティングのため 2006 年 2 月 8 日～2 月 15 日までアメリカへ出張。
- 40) 野村龍太副所長は Society of Toxicology 2006 Annual Meeting、TOYOTA ビジネス Meeting および CAHB 打合せのため 2006 年 2 月 26 日～3 月 8 日までアメリカへ出張。
- 41) 臼居敏仁研究員は Society of Toxicology 2006 Annual Meeting のため 2006 年 3 月 3 日～3 月 13 日までアメリカへ出張。
- 42) 浦野浩司受託試験第 1 グループリーダーは Society of Toxicology 2006 Annual Meeting のため 2006 年 3 月 4 日～3 月 11 日までアメリカへ出張。
- 43) 堤秀樹共同研究員は Society of Toxicology 2006 Annual Meeting のため 2006 年 3 月 4 日～3 月 12 日までアメリカへ出張。
- 44) 石井一動物開発第 3 グループリーダーはドイツナショナルプライメイトセンター施設見学のため 2006 年 3 月 11 日～3 月 15 日までドイツへ出張。
- 45) 佐々木えりか研究員（バイオメディカル研究部）はドイツナショナルプライメイトセンターにて Primate Embryonic Stem Cell Workshop 参加のため 2006 年 3 月 11 日～3 月 15 日までドイツへ出張。

4. 教育・研修の受託

- 1) 長谷川香料(株)の中村 明朗氏は 2005 年 5 月 25 日～5 月 27 日まで試験サービス事業部において研修。
- 2) 九州大学医学系学府臓器機能医学専攻ゲノム病態学講座の高杉香志也氏は 2005 年 7 月 11 日～15 日まで霊長類研究室にて研修。
- 3) 第一製薬株式会社研究開発本部の山中亮氏は 2005 年 7 月 25 日～8 月 5 日まで教育活動担当部にて研修。
- 4) 東京大学大学院農学生命科学研究科の中井雄治、端田寛子氏は 2005 年 8 月 24 日から 8 月 26 日まで試験サービス事業部にて研修。
- 5) アサヒビール株式会社未来技術研究所の砂川忠広氏は 2005 年 8 月 26 日に試験サービス事業部にて研修。
- 6) PharmaLogicals Research の CHEN YU JAU 氏は 2005 年 9 月 21 日～9 月 22 日まで動物資源開発部にて研修。
- 7) 日本クレア株式会社技術部の後藤貴之氏は 2005 年 9 月 20 日～9 月 22 日まで試験サービス事業部にて研修。
- 8) 日本たばこ産業(株)医薬探索研究所・飼育管理部門の桐生政二氏は 2005 年 10 月 3 日～10 月

21日まで動物資源開発部にて研修。

- 9) 東京大学大学院医学研究科病因・病理学専攻の塩澤誠司氏は2005年12月1日～バイオメディカル研究部に共同研究員として来所。
- 10) Institute for Transfusion Medicine Hannover Medical SchoolのMelanie Wurm氏は2005年12月5日～12月15日まで霊長類研究室にて研修。
- 11) ㈱ジェー・エー・シーの鬼島裕里氏は2006年1月16日～1月31日までバイオメディカル研究部にて研修。
- 12) ㈱ジェー・エー・シーの宇野あづみ氏は2006年1月23日～3月24日まで教育活動担当部にて研修。
- 13) ㈱ジェー・エー・シーの川崎章弘氏は2006年2月27日～3月10日まで教育活動担当部にて研修。
- 14) 2005年3月7日～3月11日に酪農学園大学獣医学部の佐藤 弘子様が来所、ICLAS モニタリングセンターを見学。

5. 見学・来所（国内・海外からの来訪者）

a. 国内

- 1) 2005年4月11日に慶応義塾大学神経免疫グループの戸田正博様他5名が来所、霊長類研究室を見学。
- 2) 2005年4月15日にキリンビール株式会社の柿谷様、池田様および高信化学株式会社の川嶋様が来所、バイオメディカル研究部を見学。
- 3) 2005年4月26日～27日に北海道大学大学院薬学研究科の山本正彦様他1名が来所、試験サービス事業部（受託試験G）を見学。
- 4) 2005年5月30日に日本クレア 荒巻部長、㈱ヤクルト本社中央研究所施設管理課 渡部・長様および㈱山武 斎藤様他2名が来所、動物資源開発部を見学。
- 5) 2005年7月7日に国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト 高須賀信夫様が来所、バイオメディカル研究部画像解析研究室を見学。
- 6) 2005年7月14日に近畿大学 農学部 応用生命科学科 応用細胞生物研究室 森山達哉様が来所、バイオメディカル研究部画像解析研究室を見学。
- 7) 2005年7月22日に日本化薬株式会社 医薬事業本部 創薬本部 生物部門 評価グループ 青木崇様ならびに黒岩俊介様が来所、バイオメディカル研究部画像解析研究室を見学。
- 8) 2005年8月2日～4日に昭和大学 上条竜太郎様、宮本洋一様ならびに安原理佳様が来所、動物資源開発部資源管理グループを見学。
- 9) 2005年8月5日に株式会社 RNAi 吉橋様ならびに稲陰様が来所、動物資源開発部を見学。
- 10) 2005年8月11日にライオン株式会社 上林博明様が来所、バイオメディカル研究部画像解析研究室を見学。
- 11) 2005年8月24日に株式会社中外医科学研究所 川瀬洋介様、羽仁俊夫様ならびに寺社下浩一様が来所、動物資源開発部を見学。
- 12) 2005年9月6日に東海大学 秋田朋己様、長尾瞳様が来所、動物資源開発部を見学。

- 13) 2005年9月13日に東海大学 長谷川耕平様、清水隼様が来所、動物資源開発部を見学。
- 14) 2005年10月6日に(株)ジェネティックラボ 西脇森衛様が来所、バイオメディカル研究部等を見学。
- 15) 2005年10月12日にグラクソ・スミスクライン(株)筑波研究所 項安波様、菅井正樹様が来所、画像解析研究室を見学。
- 16) 2005年12月2日に熊本大学大学院脳神経科学講座神経内科学 石崎雅俊、河野亭子、坂本徹郎、前田寧 様が来所、動物資源開発部を見学。
- 17) 2005年12月14日に熊本大学発生医学研究センター器官形成部門臓器形成分野 川上譲様およびアマシャムバイオサイエンス(株) 妹尾様が来所、画像解析研究室を見学。
- 18) 2005年12月15日に日本化薬株式会社医薬事業部 青木崇様、黒岩俊介様およびアマシャムバイオサイエンス(株) 奥山様が来所、画像解析研究室を見学。
- 19) 2006年1月26日にアサヒビール(株) 太田豊様、杉山洋様、GEヘルスケアアマシャムバイオサイエンス(株) 石井雅人様が来所、画像解析研究室を見学。
- 20) 2006年2月1日に東京都老人総合研究所 佐々木徹様、日本クレア(株) 蓬田雅人様が来所、動物資源開発部を見学
- 21) 2006年2月9日に味の素(株)健康基盤研究所 降旗泰史様、江頭奈美様、GEヘルスケア山本征治様が来所、画像解析研究室を見学。
- 22) 2006年2月16日に日産科学工業(株)生物科学研究所医薬研究部 金木達朗様、日本クレア(株) 岩楯達弥様が来所、動物資源開発部およびバイオメディカル研究部を見学。
- 23) 2006年2月22日に慶應義塾大学文学研究科 近藤紀子様、一方井祐子様が来所、画像解析研究室を見学。

b. 海外からの来訪者

- 1) 2005年7月1日にDepartment of Transfusion Medicine MHH Medizinische Hochschule 所属 Dr. Peter Horn が来所、バイオメディカル研究部霊長類研究室を見学。
- 2) 2005年12月21日に Hanlym University TIC(Food & Drug Preclinical Technology Innovation Center) Professor Jin-Kyung Kim 様、GE Healthcare Bio-Sciences Hyesin Byun 様が来所、画像解析研究室を見学。
- 3) 2005年12月13日に Korea Research Institute for Bioscience & Biotechnology (KRIBB)、アニマルモデル研究所 (ICLAS モニタリングサブセンター) の Kim Hyoung-Chin 所長の訪問を受け、実中研とサブセンターとの協力関係継続が確認された。

6. 留学（長期研修）

a. 国内留学（研修）

なし

b. 国内留学（研修）受け入れ

- 1) 中外製薬(株) 堤 秀樹氏が2005年4月1日から経営企画部に共同研究員として来所。

- 2) トランスキュー・テクノロジー株式会社の石井 誠氏と露木 彩子氏は2005年4月1日から5月31日まで試験サービス事業部(旧:医薬品評価センター)において研修。
- 3) 中外製薬(株)鎌倉研究所の谷口 健治氏が2005年5月9日からバイオメディカル研究部に共同研究員として来所。
- 4) 株式会社スポックの後藤元人氏は2005年9月12日～10月14日まで動物資源開発部にて研修。
- 5) 関東第一サービス株式会社動物管理部の菊地美穂氏は2005年9月12日～10月14日まで動物資源開発部にて研修。
- 6) 株式会社ジェー・エー・シーの鬼島裕里氏は2005年11月7日～12月2日まで教育活動担当部にて研修。
- 7) 鳥海鍼灸院の鳥海春樹氏は2006年1月11日～2月3日まで教育活動担当部にて研修。

c. 海外留学(研修)

なし

d. 海外からの留学(研修)受け入れ

- 1) 台湾大学医学部実験動物センターの許 祐銘氏と唐 明珠氏は2005年2月28日から3月30日までICLASモニタリングセンターにおいて研修。
- 2) National Laboratory Animal Centre Mahidol University の Khuanjit Chaimongkolnukul Pravate Thongsiri 氏は2005年11月15日～12月8日まで試験サービス事業部にて研修。
- 3) National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products の Xing Jin 氏は2006年2月6日～3月5日まで試験サービス事業部にて研修。

7. 許可・認可・承認に関する事項

平成17年10月24日付17諸文科振第830号、特定公益増進法人であることの証明(文部科学大臣 中山成彬)

8. 学位取得

なし

9. 契約に関する事項

なし

10. 寄付金に関する事項

維持会員会費のうち、特定公益増進法人に対する寄付金として受領したもの

8件 15,000千円

11. 主務官庁の指示に関する事項

- ・平成17年4月5日午後3時～6時、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室、野島久美専門官、仲邦彰審査官、遺伝子組換えマウスの取扱いについて立入り検査（実施）。
- ・平成17年4月15日午後2時～5時、農林水産省消費・安全局農産安全課組換え体企画班塩田法夫係長、島村典子審査官、遺伝子組換えマウスの取扱いについて立入り検査（実施）。
- ・平成17年4月20日付け、農林水産大臣島村宣伸、農林水産指令17消安第620号、遺伝子組換えマウスについて、遺伝子組換え生物等の使用等に規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）第13条第1項の規定に違反するとして法第30号に基づき平成17年5月3日までに、法に基づく確認を受けていない遺伝子組換えマウスの繁殖、販売及び搬出の状況並びに搬出先に関する措置、他3件の報告を命じられる。
- ・平成17年5月6日付け、文部科学省研究振興局学術機関課長芦立訓、17振学機第1の2号、平成17年5月23日午後財団の実地検査の実施（通知）。
- ・平成17年5月19日付け、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室長石川康彦、遺伝子組換え生物の譲渡等を行う際の情報提供の状況について（調査依頼）、遺伝子組換え生物等の第二種使用等をしている旨、5月25日まで6項目。
- ・平成17年5月23日午後2時30分～5時30分、文部科学省研究振興局学術機関課圓入由美他4名、法人の業務運営状況他3件、実地検査（実施）。
- ・平成17年5月31日付け、農林水産大臣島村宣伸、農林水産指令17消安第1123号、平成17年4月28日付け確認申請のあった、ポリオウィルス受容体遺伝子導入マウス遺伝子組換え生物等の第二種使用拡散防止措置については、遺伝子組換え生物等の使用等に規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）第13条第1項の規定に基づき確認した（通知）。
- ・平成17年6月27日付け、文部科学省研究振興局学術機関課長芦立訓、17振学機第1の5号、平成17年7月7日午前、財団の実施検査（実施）。
- ・平成17年7月7日午前10時～12時、文部科学省研究振興局学術機関課圓入由美他1名、検査補助員1名、法人の業務運営状況他2件、実地検査（実施）。
- ・平成17年7月28日付け、文部科学省研究振興局長清水潔、17文科振第369号、遺伝子組換え生物等の使用等についての厳重注意。
- ・平成17年7月28日付け、文部科学省研究振興局学術機関課長芦立訓、17振学機第4号、5月23日実地検査の結果（通知）、(1)法人の業務運営状況、(2)事業の内容及び実施状況、(3)会計処理、収支及び資産の状況、(4)予算及び決算の状況を早急に改善すべきである。

12. 特許権に関する事項

- ・平成 17 年 12 月 22 日付で、NOG マウスに関する日本における特許出願（特願 2002-545467）が、特許登録された。
- ・平成 18 年 1 月 13 日付で、クローンマウス作製に関する韓国における特許出願（No. 10-2003-7001866）が、特許登録された。
- ・平成 16 年 12 月 3 日付で、商標「NOG mouse」が登録された。
- ・平成 17 年 6 月 3 日付で、商標「rasH2」が登録された。

13. 叙勲・受賞に関する事項

なし

14. 職員数

	男	女	計
役員	14	0	14
研究職	37	16	53
事務職	10	4	14
その他	0	3	3
計	61	23	84

	常 勤	非常勤	計
役員	4	10	14
研究職	37	16	53
事務職	13	1	14
その他	0	3	3
計	54	30	84

15. その他

- ・平成 17 年 8 月 29 日、創立以来当財団の監事を努められた野村正吉様が死去された。後任には、野村生次様が選ばれた。
- ・平成 17 年 8 月 29 日、横浜地方裁判所川崎支部、平成 17 年（ワ）第 500 号地位確認等請求事件発生。
- ・平成 18 年 2 月 14 日、長らく当財団の理事長を努められた高木文雄様が死去された。後任には、野村達次様が選ばれた。

(財)実験動物中央研究所維持会員制度

定例会議ならびに学術懇話会

7月12日(火)、東京霞が関の東海大学校友会館において(財)実験動物中央研究所維持会員第24回定例会議ならびに学術懇話会が開催された。会員29社のうち出席者は19社36名、実中研役員は12名が出席した。

プログラム

第24回定例会議

1. 挨拶	理事長	高木文雄
	専務理事	野村達次
2. 研究概要報告	副所長	玉置憲一
3. 事業概要報告	副所長	野村龍太
4. 経理報告	総務部長	斎藤宗雄

学術懇話会

『特別講演』

サイトカインと免疫疾患：モデルマウスを用いた治療法開発

菅村 和夫

(東北大学大学院医学系研究科 免疫学分野)

『報告講演』

1. NOGマウスを基盤としたin vivo研究の現況

伊藤 守(免疫研究室)

2. NOGマウス飼育管理上の注意

高倉 彰(動物医学研究室)

[話題提供]

1. マウス・ラットの病原体の再評価

高倉 彰(動物医学研究室)

2. 教育研修プログラム

高倉 彰(動物医学研究室)

3. 維持会サービスのご案内

大西保行(事業推進部)

= 懇話会 (午後5時～三保の間) =

維持会員に関する業務

- 1. ヒト悪性腫瘍分与： 3社 251件
- 2. 教育研修、見学： 2社 2件
- 3. 微生物モニタリング・疾病診断（表12参照）： 22社 399件

表 12. 平成 17 年度 微生物モニタリング・疾病診断検査内訳

動物種	動物数	血清数	その他	合計
マウス	965	417	143	1,525
ラット	298	606	0	904
ハムスター類	0	0	0	0
モルモット	32	4	0	36
ウサギ	6	8	0	14
イヌ	0	0	0	0
培養細胞等	—	—	138	138
合計	1,301	1,035	281	2,898

- 4. 遺伝的モニタリング・遺伝検査（表13参照）： 2社 7件

表 13. 平成 17 年度 遺伝モニタリング・遺伝検査内訳

依頼機関数	動物種	系統数	動物数
1	マウス	0	0
0	ラット	1	4
合計		1	4

財団法人 実験動物中央研究所維持会員規約

第一条（目的）

財団法人実験動物中央研究所(以下、実中研という)は、その事業すなわち、実験動物の開発・改良、動物実験の質的向上、標準化と合理化ならびに臨床医学の発展および新薬の開発に直接結びつくモデル動物の開発等に対する財政的援助を受けることを目的として、実験動物中央研究所維持会員(以下、維持会員という)の制度を設ける。

第二条（維持会員の資格）

1. 第一条の目的に賛同した法人で、所定の入会手続きを経て実中研理事会の承認を得たものを維持会員とする。
2. 維持会員は年会費を実験動物中央研究所に納入しなければならない。
年会費は1口 100 万円、1口以上とする。
3. 退会しようとするときは、その旨を実験動物中央研究所理事会に届け出なければならない。

第三条（維持会員の特典）

維持会員は、実中研から次に定める利益を優先的に享受することができる。

- イ. 実験動物ならび動物実験に関する情報提供
- ロ. 実験動物の飼育管理、動物実験手技などに関するアドバイス
- ハ. 実験動物の遺伝学的、微生物学的品質モニタリングの実施ならびに関連事項についての情報提供
- ニ. 特殊実験動物の分与
- ホ. ヒト悪性腫瘍株の分与
- ヘ. 飼育技術ならびに動物実験手技についての研修
- ト. 研究開発プロジェクトへの共同研究加入
- チ. 定期的研究報告会への参加

第四条（顧問の嘱託）

1. 実中研は、維持会員制の適正な運営を図るため、寄付行為第 25 条に基づき、顧問をおく。
2. 実中研理事会は、維持会員制に関する重要事項については顧問に諮り、その意見を尊重しなければならない。

第五条（維持会の組織）

1. 維持会員は維持会を組織し、毎年 1 回、定例会議を開催するものとする。
2. 定例会議は、臨時会議とともに実中研理事長が召集し、議長はその都度、会員の互選で選出する。
3. 会議は維持会員制に関する事項を審議し、その意見を実験動物中央研究所理事会に具申することができる。
実中研の理事及び第 4 条に定める顧問は、会議に出席して意見を述べるることができる。
4. 実中研理事会は、維持会員制の運営状況、実中研の研究成果、研究結果に関する報告文書を作成し、定例会議に提出して説明しなければならない。

財団法人 実験動物中央研究所維持会員名簿

(平成 18 年 3 月 31 日現在)

武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
協和醗酵工業株式会社
大塚製薬株式会社
三共株式会社
塩野義製薬株式会社

日本化薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社
株式会社ヤクルト本社

アステラス製薬株式会社
第一製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社
エーザイ株式会社
キリンビール株式会社
株式会社クレハ
三菱ウェルファーマ株式会社
日本たばこ産業株式会社
日産化学工業株式会社
株式会社オキシジェニクス
参天製薬株式会社
サントリー株式会社
大正製薬株式会社
田辺製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
テムリック株式会社
タカラバイオ株式会社
わかもと製薬株式会社
株式会社コーガイアイソトープ