

研究(事業)報告書

事業年度

(第51期)

自 平成19年4月1日
至 平成20年3月31日

財団法人 実験動物中央研究所

研究(事業)報告

I. プロジェクト研究	1
1. ヒト化マウスプロジェクト	1
2. 実験動物開発のための新技術プロジェクト	2
3. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト	5
4. プリオン病モデルの開発と応用に関する研究	8
5. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト	9
6. 先端実験動物研究方法樹立プロジェクト	9
II. 研究部門	10
A. 実験動物研究部	10
1. 飼育技術研究室	10
2. 動物医学研究室	12
3. 遺伝モニタリング研究室	12
4. 実験動物遺伝育種研究室	13
5. 免疫研究室	13
6. 遺伝子改変研究室	13
7. 生殖工学研究室	13
B. マーモセット研究部	15
1. 疾患モデル研究室	15
2. 応用発生生物研究室	16
C. バイオメディカル研究部	16
1. 腫瘍資源研究室	16
2. 分子解析研究室	16
D. 病理病態研究部	17
1. 画像解析研究室	17
2. 分子形態研究室	18
3. ヒト化動物研究室	18
III. 研究事業部門	19
A. 試験サービス事業部	19
1. ICLASモニタリングセンター/モニタリング事業室	19
2. 動物試験事業室	22
B. 動物資源開発部	22
1. 資源管理事業室	22
2. 維持生産管理室	23
3. 生殖工学事業室	26
C. 生産事業準備室	26
IV. 教育プログラム	27

A. 教育活動事業部	27
B. 公的普及活動	27
C. コンプライアンス活動	28
V. 国際学術活動	29
VI. 発 表	31
VII. 学術集会	36
VIII. 共同研究（公的研究費による研究）	40

総務報告

1. 役員に関する事項	45
2. 役員会に関する事項	45
3. 海外出張	46
4. 教育・研修の受託	49
5. 見学・来所（国内・海外からの来訪者）	50
6. 留学（長期研修）	51
7. 許可・認可・承認に関する事項	51
8. 学位取得	51
9. 契約に関する事項	51
10. 寄付金に関する事項	51
11. 主務官庁の指示に関する事項	51
12. 特許権に関する事項	52
13. 叙勲・受賞に関する事項	52
14. 職員数	52
15. その他	52

（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	54
維持会員に関する業務	55
財団法人 実験動物中央研究所維持会員規約	56
財団法人 実験動物中央研究所維持会員名簿	57

I. プロジェクト研究

1. ヒト化マウスプロジェクト

重度免疫不全 NOG (NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ KO) マウスの改良を行うこと、および NOG マウスまたは確立できた改良 NOG マウスを用いて新規ヒト化マウスモデルを作出するのが本プロジェクトの目的である。この数年は改良を重点的に進め、その後作製した改良マウスでのヒト化マウスを検討する予定で進めている。

1) 新たな免疫不全マウスの作製と応用に関する研究

本研究の目的は、再生治療モデルやヒト疾患モデルの作製のために、異種細胞・組織の生着、分化、増殖が一層優れた受容体マウスを作製することである。基本的には NOG マウスへのヒト遺伝子導入、不活化遺伝子導入による改良を行っている。概略を記すと、現在までに NOG マウスに自然突然変異遺伝子を導入した 2 系統、不活化遺伝子を導入した 2 系統、ヒト遺伝子を導入した 7 系統およびそれに関連した NOD-RAG2, IL-2R γ KO マウスなどの新規複合系統 10 系統の作出を行った。これらヒト遺伝子の導入には、トランスジェニックの場合は NOD または NOG 受精卵への直接注入で、既存の不活化遺伝子または自然突然変異遺伝子の導入には speed congenic 法での短期導入で実施した。現在、上述のマウスに加えて、NOG マウスへの新たな 9 ヒト遺伝子の導入を検討している。これら確立できた系統マウスでヒト臍帯血由来 CD34+細胞移入実験を行い、ヒト細胞の生着、分化に関する結果の一部が得られている。NOG マウスに *c-kit* 突然変異体である *Wv* を導入したマウスに関して記すと、NOG-*Wv*/*Wv* マウスは重度の貧血を示すが、従来の NOG マウスと比較して X 線照射しなくてもマウス末梢血にヒト CD45+造血細胞が 90% を占める高生着性を示すことが明らかとなった。また、X 線未照射の NOG-*Wv*/+マウスでも NOG マウスと同等の高生着率を示した。ただし、NOG-*Wv*/*Wv* マウスは NOG-*Wv*/+マウス同士の交配によって作製されており、その生産効率は 10%程度と低いのが問題点である。今後はその生産効率を上げること、NOG マウスでは検出し難いヒト造血細胞の生着、増殖に関して NOG-*Wv*/*Wv*、NOG-*Wv*/+マウスで検討していく予定である。また、NOG-*Wv*/+マウスに X 線照射した場合の生着率についても検討を行っていく。また、懸案とするマウス MHC 除去マウスの作製のための相同組換え用の targeting vector の構築を開始した。また、先天免疫に関連する免疫細胞除去マウスに関しても作製を行っている。

本研究は、文部科学省・基盤研究 S (伊藤)、特定奨励研究 (野村)、特定領域研究「免疫系自己」(湊)、若手研究 B (伊藤亮) および厚生労働省・創薬基盤推進 (田中) の研究補助金の一部として実施している。

2) ヒト細胞 in vivo モデルの作製

ヒト肝細胞の置換研究に特化した NOG マウスの改良を進めた。NOG マウスを遺伝背景とするトランスジェニックマウス 2 系統 (ウロキナーゼタイププラスミノーゲンアクチベータ遺伝子導入マウス、単純ヘルペスウィルスチミジンキナーゼ遺伝子導入マウス) の系統化を進めた。肝臓細胞を受容するマウスとしての適性を多方面から解析した。両系統ともに肝細胞傷害が認められ、正常ヒト肝臓細胞移植により、ヒト血清アルブミンが大量に検出できたことから、ヒト細胞の生着が確認できた。また、免疫組織学的解析からもヒト肝臓細胞の生着を確認した。

3) ヒト腫瘍 in vivo モデルの作製

第 50 期までの結果から、大腸がん・膵臓がん転移にかかわる候補タンパクについて、候補

タンパク・遺伝子発現と転移能の関連を *in vivo* で検証した。9個の候補タンパクのうち、6個は高転移株で発現上昇するものであった。これらタンパクのうち5個について遺伝子導入細胞株を樹立し、3株について *in vivo* 転移試験を実施した。現在、残りの2タンパクについて解析を進めている。

2. 実験動物開発のための新技術プロジェクト

1) 新たな遺伝子改変法の開発に関する研究

種々の系統マウスからの ES 細胞樹立および作製した ES 細胞から遺伝子改変マウスの作製を行う一連の技術のシステム化の検討を継続した。特に本年度は当研究所で見出された毛色が白い C57BL/6JJic マウスを遺伝子改変のためのバイオリソースとするために変異遺伝子の検索および ES 細胞の樹立を行った。変異遺伝子の検索のために NOD マウスとの交配を行い、得られた産子 40 匹強の毛色を観察した。その結果、産子のほぼ全ての毛色は白いことが分かり、このことから Tyrosinase 遺伝子の変異であることが考えられた。その遺伝子変異が Tyrosinase 遺伝子のコード領域にあるのか否かを調べるために、ORF の配列のシーケンスを行った。その結果、ORF の配列は全て B6 のものと一致し、今回の遺伝子変異は制御領域に存在していることが示唆された。また、本突然変異マウス由来の ES 細胞の樹立を行い、16 クローンを得、核型検査によってそのうち 10 クローンが正常核型を持つことが分かった。今後はこれらクローンが生殖系列に寄与できるか否かを検討する。

ES 細胞に替わる幹細胞として、従来精子幹 (GS) 細胞に着目し、その樹立をラットおよびマウスで行ってきた。樹立できたラット GS 細胞での相同組換えが可能か否かを検討しているが、現在まで相同組換え体は得られていない。これは GS 細胞の分裂速度が遅いため、相同組換えの頻度が極めて低いのではないかと考えている。

その他、特定細胞欠失免疫不全マウスの作製を継続しており、また遺伝子改変の応用としての *rasH2* Tg マウスと低酸素領域が蛍光を発する ODD Tg マウスを組合せることによって、短期発癌を動物を処分することなく経時的にバイオイメージングで検索可能な動物の開発を開始した。後者の研究は、京大・京都大学医学研究科・近藤助教授との共同研究として実施している。

ヒト疾患モデルとしてのウェルナー症候群動物モデルの作製に関しては、ウェルナー (Wn) 欠損マウスおよび周辺の報告から Werner helicase interacting protein (WHIP) が Wn の補助あるいは本体であると仮説を立てて、研究を継続している。現在、WHIP を標的とした shRNA を cDNA の 5' 側および 3' 側の 2 箇所を作製した。今後は RNAi vector への組み込みを行う。

2) 環境保全のための遺伝子改変動物制御に関する研究

DNA インジェクションによって作製された CMV/ β actin-rPRL ファウンダーマウスは雄が 1 匹、雌が 2 匹得られたが、雌は性行動を行わず雄を全く受け入れなかったため、F1 の作製ができなかった。雄 rPRL-Tg マウスでも、自然交配では次世代が得られなかったが、体外受精および胚移植 (IVF-ET) にて F1 を作製することが出来た。さらに rPRL-Tg マウスの F1 でも、400 ng/ml 以上の高プロラクチン血症を示し、雌雄共に不妊を呈した。

次に、生物災害をもたらす可能性のある遺伝子改変マウスの繁殖阻止シミュレーション実験のため、雄 rPRL-Tg マウスと雌 h129M-Ki マウスを IVF-ET により複合化し、rPRL-Tg (Tg/+), h129M-Ki (Ki/+) マウスに繁殖不全の確認を行った。対照には rPRL-Tg (+/+), h129M-Ki (Ki/+)

マウスを用いた。その結果、対照である rPRL-Tg(+/+), h129M-Ki (Ki/+)マウスでは、雄は6ペア中5匹の雌を妊孕させた。雌 rPRL-Tg(+/+), h129M-Ki (Ki/+)マウスは、6匹全ての個体が妊娠に至った。それに対して rPRL-Tg(Tg/+), h129M-Ki (Ki/+)マウスは雌雄共に妊孕および妊娠に至った個体はいなかった。

以上、ファウンダー、F1および rPRL-Tg(Tg/+), h129M-Ki (Ki/+)マウス、3世代の結果から、生物災害をもたらす可能性のある遺伝子改変マウスの外界での繁殖阻止のための媒体に rPRL-Tg マウスが有効であることが示された。また、この遺伝子改変動物の繁殖制御の改良として、精子受精に関連する Izumo の応用を試みている。現在、Izumo 遺伝子に対する2つの short hairpin RNA を設計し、1つを Tet-on shRNA vector に組み込んだ。細胞実験での確認のため、さらにこのプラスミドに YFP-CAG を導入している。2つ目の shRNA フラグメントも同様に構築し、こちらは CFP-CAG を細胞実験用のマーカーとして組み込む予定である。

3) 電磁場凍結(CAS)を用いたほ乳類生体試料の新規保存方法の研究

CELL ALIVE SYSTEM (CAS)を用いたほ乳類の細胞や組織および器官を生きたまま保存する方法を検討する。ほ乳類の生体試料の保存方法は無数にある。しかし、既存の保存方法では融解後の生存性や融解前の形質を保つ点で問題がある。そのため食品業界で利用が始まっている CAS を応用する。本年度はマウスの胚と卵巣を使用して低温下で試料を中短期保存することを検討した。胚は保存の後に体外培養をおこなった。また卵巣は保存の後に卵巣移植をおこない、産子への発生を保存の可否の指標とした。現在は実際に両試料の保存をおこない検討を進めている。

4) 実験動物リソースバンクの構築

当所のリソースバンクは、胚の保存に留まらず、品質規格を明瞭にした復元供給を主にした免疫不全、感染症や生活習慣病などのヒト疾患モデル動物の国際的保存供給センターを目指している。そのため本年度は下記の検討をおこなった。

- a. 生殖工学技術の開発：保存したヒトや実験動物の生殖細胞の利用が頻繁になった。同時に細胞種や系統差により、既存法では融解後の細胞の特性の変異や生存率が著しく低下する現象が確認されており、新しい保存技術の開発が急務である。本年度は上記を鑑み、複数系統のマウス胚の超低温保存における細胞浸透性耐凍剤の効果を検証した。実験には、細胞膜のミセルを通過する Propylene glycol と、膜表面の蛋白を介して細胞内に侵入する Glycerol の2種を検討した。前処置には修正リン酸緩衝液(PB1)にそれぞれの耐凍剤を10%添加させた溶液を使用した。ガラス化保存にはPB1にそれぞれの耐凍剤に Ethylene glycol、Percoll、Sucrose を加えた溶液を使用した。実験はマウスで代表的な系統である C57BL/6J の2細胞期胚を用いて行った。Propylene glycol を用いた区(以下、P区)と Glycerol を用いた区(以下、G区)は、ガラス化加温直後では、ほぼ同様の形態学的正常率(98.3% v. s. 96.7%)だった。また前処置を行わない区(以下、無処置区)はやや低率(89.2%)となった。しかし培養120分後では、P区とG区および無処置区の正常率は、98.3% v. s. 96.7% v. s. 11.7%となり、無処置区の胚の多くは死滅した。さらにP区とG区の正常胚を72時間体外培養したところ、P区は未保存の胚と同様の胚盤胞への発生率(92.4% v. s. 93.1%)を得る事ができたが、G区は48時間で全ての胚の発生は停止した。このことより、本系統の2細胞期胚を使用した場合には、細胞浸透性の耐凍剤を室温で浸透させる必要があり、かつ細胞膜のミセルを通過する耐凍剤を使用しなければ、細胞内物質の保護が十分に行われなことが分かつ

た。次に複数系統のマウスを使用して、P区でガラス化保存した胚の加温後の胚の生存率と胎子発生率を検査した。実験には C57BL/6J Jc1、C57BL/6N Jc1、C57BL/6 Cr Slc、C57BL/10 ScN Jic、BALB/cA Jc1、BALB/cByJ Jc1、DBA/2J Jc1、C3H/HeJ Jc1、CBA/N Jic、129/Sv+Ter、NOD/Shi、NOD/Shi-scld、TWY-ttw および Jc1:ICR の 14 系統を使用した。これら複数系統のガラス化加温後の胚の回収率は、何れの系統でも 95%以上の高く安定した値となった。また形態学的な正常胚の割合は 90.1~99.2%だった。次に全系統の新鮮胚とガラス化保存胚を胚移植して、着床率と胎子発生率を確認した。結果、いずれの系統においても両率ともにガラス化保存胚が新鮮胚よりも 10%程度の低下におさまった。以上より本ガラス化保存方法はマウスの複数系統の 2 細胞期胚に極めて有効なことが分かった。そのため実中研で行うマウス 2 細胞期胚の保存は全面的に本ガラス化法 (CIEA method) に変更した。

ガラス化保存胚の加温方法の検討を開始した。既存の加温操作は熟練した手技に頼るところが多く、不十分な技術取得で操作をおこなうと保存胚の死滅を招く。そのためより簡便かつ再現性のある加温法として、ボルテックスを用いて保存胚を加温する方法を検討した。現在 C57BL/6J マウスの 2 細胞期胚を用いて実験を行っており、良好な結果が得られている。

胚のガラス化保存に用いる前処置液とガラス化液の検討をおこなった。両溶液には高分子物質として BSA が用いられている。しかし本物質は動物由来なのでロット差や、目的外の不純物が混入している可能性がある。そのため BSA を化学合成した高分子に置換することを検討した。実験には 4 種の高分子を用いた。現在までに 2 種の高分子まで絞り込みを終え、実際の胚を用いたガラス化保存実験をおこなっている。

- b. 情報管理：本年度は超低温保存した胚と配偶子の情報の電子化と、電子化した情報を管理するための専用ソフトの作製をおこなった。詳細は、生殖工学事業室 26 頁を参照。
- c. その他：超低温保存した胚の輸送法として、一旦保存した胚を融解後に低温輸送する方法を検討した。詳細は生殖工学研究室 13 頁を参照。

これら複数の検討をおこない、複数の疾患モデル動物の胚や配偶子および胚性幹細胞等、多種の資源を活用できる Experimental Animal Resource Bank (EARB) の構築を推進した。

5) 新規実験動物基盤技術の開発と応用に関する研究

当研究所で培ってきた微生物統御、育種繁殖および飼育管理などの基盤技術を見直し、且つ新しい飼育方式を取り入れることによって、実験動物のこれら基盤技術をさらにレベルアップすると共に、新しい飼育システムを実験動物から提案できるような基盤研究を実施する。本年度は SPF 動物および無菌動物を各々飼育しているビニールアイソレーター内の環境調査を行った。その結果、ビニールアイソレーター内の湿度、アンモニア濃度は、対象とした全てにおいて無菌動物群に比べて、SPF 動物群の方が高い傾向であった。ビニールアイソレーター用手袋として、従来型ネオプレン製の厚さ 0.8mm のものは、作業時の負担が大きいことから、負担軽減を目的に新たな 3 種類と従来型を加えた 4 種類の使い勝手や耐久性の調査を開始した。ビニールアイソレーター用フィルターは、従来型 FG-50 素材と、新しい DW-4 (Midwest filtration 社製) 素材について粉塵量、換気回数を調査した。その結果、濾過効果は FG-50 に劣るものの、DW-4 は取り扱いやすくフィルター自身の粉塵量が少ないため、使い方しだいでは期待できることが示唆された。飼育装置では、無菌マウスの輸送とその後の飼育に使える無菌動物輸送用簡易型ビニールアイソレーターの試作を行った。また、ビニールアイソレーターシステムを応用したビニールアイソレータールーム、マイクロバリア飼育装置については、基本設計が完了し、作製図面の

作成と実際の構造などの検討を行った。実験動物飼育管理システムの開発改良は、無菌動物を始め、免疫不全動物、野生動物等様々な実験動物の取扱い、飼育法の改善、工夫、運営・管理システム化などについては構想段階に留まった。本プロジェクトの項目 1)・2)・4)および 5)は、文部科学省特定奨励研究の一部として実施された。

3. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト

真猿類の高次機能と高い繁殖効率を持ち、新しい実験用霊長類として実中研が開発を進めてきた小型霊長類コモンマーモセットについて、ヒト疾患モデル動物ならびに遺伝子改変動物の開発、抗体、cDNA などの解析ツールの開発、神経行動、MR 画像、病理解析ならびに生産動物の規格化等に関し、多方面より総合的に検討するプロジェクトである。この研究開発は所内の各研究室ならびに事業部との協同で行う。研究は以下の6つのグループに分かれて実施された。本年度の研究内容は以下のごとくであった。

1) 治療方法開発のためのモデル動物作出

a. 脊髄損傷モデルの作出と治療法の検討

前年度までの本試験に関する動物個体の選抜（年齢、性、体重、運動量、健康栄養状態）と術前術中術後の動物のケア方法の確立によって、平成 19 年の 1 年間の脊髄損傷研究に使われた実験終了マーモセット 26 匹の中で実験中に死亡する個体は皆無で、その状況は平成 20 年に入っても続いている。特に実験手技の確立、術後のケア、ならびに各種機能評価時に動物に与える負担を軽減させるための動物の取り扱い方法および各種測定器具類の見直しなどの改良によって本研究の円滑な実施が可能となったものとする。

我々は本プロジェクトでマーモセット脊髄損傷モデル個体の作製補助と処置後の動物のケアを主として担当した。その中で、手術中の確実な麻酔管理と確立した障害時ケア法に則った厳格なる管理体制が研究の遂行に大いに役立ったと考える。本年度は、合計 33 個体のマーモセットを脊髄損傷実験に提供でき、モデル作成とモデル動物への肝細胞増殖因子投与や神経幹細胞移植、その他の解析等に寄与できた。本研究は文部科学省リーディングプロジェクト（慶応大岡野）の一部として実施された。

b. 心筋梗塞、肺高血圧、脳梗塞、多発性硬化症モデル作出と機能評価

心筋梗塞モデル作製の手順については先年度の報告に記載された如くで、心筋梗塞作出の手順はほぼ確立された。しかし、本年度は手術担当者の変更があり、病態作出と治療実験は積極的に行われなかった。しかしその中でも、新規担当者による病態作出実験と、ES 細胞から分化させた心筋細胞を用いた治療実験実施のための準備として、マーモセットへの免疫抑制処置の検討が始められた。すなわち、ES 細胞から分化させた心筋細胞を梗塞処理をしていないマーモセットの冠動脈内に投与後にサイクロスポリン処置を行い、移植細胞の拒絶反応抑制を観察するものである。また、術前と術後に検査する血清中の CPK と BUN 検査のための採血量の検討や動物への外科的処置技術の習熟のための検討が行われた。本研究は医薬品基盤研究費（慶応大福田）の一部として実施された。

肺高血圧モデル作出は「ウイルスベクターを用いた遺伝子導入による治療効果の検討」という内容であり、他動物への影響も考慮し、本動物施設での実施は困難であると判断された。

脳梗塞モデルについては慶応義塾大学の 2 つのグループによる計画が提出された。一つはマーモセットで一過性の全脳虚血モデルを作製し、その障害脳における Neurogenesis の検

討であり、他の一つはマーモセット脳梗塞モデルを用い、神経・血管系におけるガス分子の生成と受容機構の解明を目指すものであった。いずれもモデル作製にあたっては慶応義塾大学の教室員が動物の術前術後処置と術中の麻酔管理などを実験中の技術者が分担する方式である。本年度のマーモセット使用数は10匹である。本研究は慶応義塾大と実中研による21世紀COEプログラムの一部として実施された。

多発性硬化症モデル作出については、マウスで確立しているCuprizone経口投与による化学脱髄モデル作出を試みたが、マーモセットがCuorizone含有餌を摂食しないことや強制投与による脱髄出現以前に肝障害や体重減少が見出されたことによって断念した。後半はrecombinant human myelin/oligodendrocyte glycoproteinをアジュバントとともに皮下投与するという方法によるいわゆるExperimental Auto-immune Encephalomyelitis (EAE)病態作出に切り替えた。免疫はコモンマーモセット2匹を用いて行われ、発病時間に大きな違いがあったものの、脱髄病変形成に成功した。

C. アレルギー疾患モデルの作出

スギ花粉抗原の連続点鼻によるマーモセットでのアレルギーモデル作出を試みた。スギ花粉抗原感作動物6匹のうち、3匹で抗原投与後、くしゃみや鼻汁漏出を主徴とする症状が観察された。現在、病態評価のための血中のサイトカインやIgE量の定量に取り組むとともに、アレルギー好発マーモセット集団樹立の目的で、発病個体同士の交配を開始した。

2) 生殖工学・遺伝子改変動物の開発と研究

a. マーモセット初期胚/CMES細胞への効率的な遺伝子導入方法の検討

マーモセット初期胚:レンチウイルスベクターを用いたマーモセット初期胚への遺伝子導入効率を上げる方法について検討を行った。その結果、1.レンチウイルス液を1000倍に濃縮すること、2.マーモセット初期胚にレンチウイルスベクターを導入する際、0.25Mスクロース液中で顕微注入を行う等の方法を組み合わせることにより、EGFPの発現率が40.8%から7.7%に上昇することが明らかとなった。この方法の確立により、今後様々な遺伝子を効率よく導入することが可能となった。

CMES細胞:本年度は、Lipofectamine LTX (Invitrogen社)により、安定的に遺伝子を導入する方法について検討を行った。EF1・プロモータの下流にEGFP遺伝子、2Apeptide遺伝子およびNeo遺伝子を連結したプラスミドを作製し、これを導入遺伝子とした。これをLipofectamine LTXによりCMES細胞へ導入し、ネオマイシン耐性を示すCMES細胞を選択することにより、安定的にEGFPを発現するCMES細胞を作出された。本研究はJST振興調整費(東海大垣生)および戦略的創造研究推進事業(慶応大岡野)の一部として実施された。

b. 遺伝子改変マーモセット作出に関わる技術検討

マーモセット初期胚にEGFP遺伝子をウイルスベクターにより導入し、数日間培養してEGFP遺伝子の発現が確認されたマーモセット初期胚を仮腹のマーモセットの子宮へ移植し、経過を観察した。その結果、7匹のマーモセットが妊娠し、そのうち4匹が出産にいたった。今後、この産仔の導入遺伝子、発現の解析を行う予定である。本研究は戦略的創造研究推進事業(慶応大岡野)の一部として実施された。

3) 効率的な霊長類胚性幹(ES)細胞の保存法の開発

昨年度、検討したマーモセット胚のガラス化保存法を用いて保存した胚の出生率を検討した。12個のガラス化保存を施した胚を借腹マーモセットの子宮に移植を行った。その結果5匹の産

仔が得られた。このことから、この方法はマーモセット初期胚の保存に適したものであることが強く示された。本研究は戦略的創造研究推進事業(慶応大岡野)の一部として実施された。

4) 神経行動解析研究

コモンマーモセットの MPTP 処置パーキンソン病モデルを用いて薬効評価研究を継続した。本年度は MPTP 処置により作出されたパーキンソン病モデルマーモセットを確保し、PET 等の新しい解析方法による脳病変解析の準備を行った。本研究は、放医研・分子神経イメージングセンターとの共同研究で実施された。

パーキンソン病の治療薬として使用される L-DOPA の副作用としてディスキネージアがある。MPTP 処置によって作出されたパーキンソン病モデルマーモセットに L-DOPA を投与、ディスキネージアの症候を確認した。

アルツハイマー病など認知症に関する前臨床研究のために、マーモセットの認知機能行動測定に向けた検討を継続した。アカゲザルで確立されている遅延見本合わせ行動や液晶タッチパネルに動画を提示し、それへの反応を用いた測定法について検討を加えた。本研究の一部は、厚生労働省精神・神経疾患委託研究費(神経センター中村)の助成による。

5) 解析ツール開発ならびに生体情報の収集・整備

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

a. ゲノム情報解析

実中研、慶応大岡野研、理研ゲノムサイエンス榊研でスタートしたマーモセット組織の cDNA ライブラリー構築とその塩基配列決定プログラムに、東北大佐竹研、東海大垣生研も参画し、マーモセット脳・脊髄、肝臓、脾臓、精巣、ES細胞より作製した配列決定を終了した。ここで得られた塩基配列情報は、理研から一括して塩基配列データベースに登録される。また、作製した cDNA クローンは実中研玉置副所が代表者となり、理研BRCに寄託を行った。本研究は文部科学省振興調整費(東海大垣生)の一部として実施された。

b. 解析用抗体開発研究

細胞表面抗原の発現ベクター構築を積極的に実施した。細胞外・膜貫通・細胞内領域から構成される細胞表面抗原のうち、抗原として重要な細胞外領域のみを緑色蛍光タンパク(GFP)のカルボキシ末端に読み枠を合わせて融合させた。各細胞表面抗原遺伝子 cDNA より、細胞外領域のみを PCR で増幅し、読み枠をずらさず平滑末端のまま発現カセットベクター(pCXGFP-1またはpCXGFP-1 Plusベクター)に挿入した。本年度は次の16遺伝子=CD3e、CD19、CD40L(154)、TNFa、IL-6、IL-4、IL-2、IL-5、CD2、IL-2Rg、FCER1A、FCER1G、IL-10、CD44、Ige鎖Fc部分、mCG について発現ベクターの構築を実施した。本研究は文部科学省振興調整費(東海大垣生)の一部として実施された。

c. 形態情報整備

マーモセット中枢神経系の解析を行うためのツールである M R 画像に対比した病理組織標本の作製を行った。これにより、in vivo イメージングと解剖・組織学的データによる統合的な中枢神経情報の整備を行った。

d. 画像情報整備

ヒトにより近縁の霊長類実験動物であるコモンマーモセットは、中枢神経系の各種疾患モデルとしても大いに期待される。非侵襲的な神経機能評価に欠かせない MRI、CT 画像情報を整備し、神経解剖図と対比した画像集を刊行し、研究者に提供した。また、functional MRI、拡散テンソル画像などの新しい情報収集法を研究した。

e. 生化学・代謝情報

正常生化学情報のほかメタボローム解析を利用した微小環境における異物代謝解析方法を確立して薬物代謝の基礎データを得る(慶応大末松教授らとの共同研究)。詳細は、バイオメディカル部門、病理病態研究部を参照。

6) 生産動物の規格化

a. 集団遺伝学的特性把握等コロニーの規格化

マーモセットはクローズドコロニーとして維持されている。この集団の遺伝的偏りが無いことを検証するためには、複数の多型を示す遺伝的マーカーの発現頻度をモニターする必要がある。昨年度、多型が見出されたマイクロサテライトマーカーについて、例数を増やし調べた。

b. 微生物学的調査とモニタリング

現在使用中のマーモセット繁殖施設における検査項目は、Bウイルス、SIV、SRV、s-EBV、SVV、フィロウイルス、STLV、ヘルペス・タマリヌス、ヘルペス・サイミリイ、赤痢菌、サルモネラであり、定期的な検査によって上記の項目の汚染が無いことをが確認されている。実中研においても、定期的な糞便材料の培養検査によってサルモネラと赤痢菌検査と異常動物の病理学的・微生物学的検査を実施している。これら検査によって、伝染病の発生が無かったことが確認されている。

しかし、現在のマーモセットコロニーでは下痢が散見されるという問題を抱えている。これまでの疫学的・微生物学的検索では特定病原体の感染である証拠は得られず、複数の要因の複合的関与が推察されている。一方で、先年の部員のドイツ GPC 訪問の際に入手した情報では GPC マーモセットでは下痢発症率は低く、消化管の組織像も整然としていた。我々のマーモセットの本年度の異常原因検査として原虫、Helicobacter、ウイルスと実施したが、その原因を特定できなかった。

4. プリオン病モデルの開発と応用に関する研究

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時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を視野に入れたものである。

これまでにノックイン (Ki) マウス 5 系統、トランスジェニック (Tg) マウス 11 系統、さらに Ki と Tg を交配した Ki・Tg マウス 7 系統のヒトおよびウシ型プリオン感受性マウスを作出し、順次感受性試験を行ってきた。感受性試験は、段階希釈したプリオン感染脳材料 ($\times 10^{-1} \sim \times 10^{-8}$) の腹腔内投与 75 日後の脾臓濾胞樹状細胞での異常プリオン蛋白質の沈着を指標にする方法と脳内投与による発症までの潜伏期間を測定する方法で検討した。

感受性試験と併行して、プリオン感染脳材料の収集・作製を行った。ヒト・CJD プリオン 7 株とウシ・BSE プリオン 3 株のマウス感染脳材料を入手し、それら材料をプリオン感受性マウスに脳内投与し、標準株の作製を行ってきた。これまでにヒトの sCJD、ウシの BSE については標準株の作製が終了した。現在 vCJD 標準株の作製を継続して行っている。本研究は、東北大・院医・

北本哲之教授とプリオン病研究センター・毛利資郎センター長との共同研究で行われた。

5. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト

NOG マウスを素材にした Phenotyping システムの導入：本システム導入にあたり、その基礎的データ収集のため、NOG マウスの長期飼育実験を、日本クレア(株)技術部の協力を得て開始し、平成 19 年度末に材料採取を修了した。本実験により、加齢にともなう形態および生理機能の変化、形態学的、臨床病理学的データが収集できる。今後データの解析を行い NOG マウスの基礎データ集を作成する。

6. 先端実験動物研究方法樹立プロジェクト

1) 実験動物の分子病理解析プロジェクト

in vivo における腫瘍細胞の動態は生体に近いと考えられるが、in vitro のような均質化された細胞集団として扱うことは困難であった。腫瘍部・非腫瘍部を病理組織学的に分類しサンプリングを行い、それぞれの細胞集団での解析するためのツールとしてレーザーマイクロダイセクション(LMD)を導入した。今年度はマウス組織内での異種細胞やがん細胞集塊を LMD 解析に用いるための実験モデル作製を行った。LCM での自動サンプリングを念頭に考慮し、蛍光蛋白および蛍光標識抗体によるマウス組織内での生着・増殖、検出方法などの検討を行った。

2) 実験動物の画像解析プロジェクト

本プロジェクトでは、実験動物の解析に特化した MRI を用いた解析技術の開発を行った。コモンマーマセット MRI 画像アトラスの製作を具現化するための各種画像データ、コンテンツデータの検討、および協力出版業者等の調査を行った。

低侵襲イメージングモダリティを駆使したモレキュラーイメージング等の最先端画像化技術について、当研究所現有の装置において実現可能な内容を検討した。

3) 多型解析による研究用動物・細胞の遺伝モニタリング

DNA 多型マーカーを PCR 及びキャピラリー電気泳動法で分析する手法を用いて、非近交系ラットの生産コロニー構築における遺伝的浮動のモニタリングを行った。本年度は非近交系動物の生産方式改良を見据えた、交配法の変更による遺伝的品質の変動について予備的検討を実施した。近交系マウスの系統背景遺伝子高速ジェノタイピングをコンジュニック法と組み合わせたマーカーアシストドセレクションプロトコルを進めた。本法により、C57BL/6 Tg-EGFP マウスの遺伝背景を NOG マウスの遺伝背景に入れ替えを行い、完成した NOG Tg-EGFP マウスでは異種細胞の生着性が NOG マウスと同程度であることを示した。マーマセットの多型プロフィール解析で親子判定から、より詳細に個体管理が行えるよう解析マーカー数を増やした。

II. 研究部門

A. 実験動物研究部

1. 飼育技術研究室

1) モデル動物作製システムの開発改良

(1) 糖尿病モデルマウスの系統育成

129^{Ter}Sv/Jc1を遺伝背景とするIRS-2(KO/KO) (129-IRS-2(KO/KO))マウスは、バッククロスが9世代に達したので、グルコース負荷試験(GTT)、インシュリン負荷試験(ITT)およびアディポカインを指標に、C57BL/6J Jc1を遺伝背景とするIRS-2(KO/KO) (B6J-IRS-2(KO/KO))との系統比較を行った。その結果、GTTとITTでは、129-IRS-2(KO/KO)マウスはB6J-IRS-2(KO/KO)マウスに比して、耐糖能障害が悪化している反面、インシュリン感受性が良いという結果を示した。この時の両系統のアディポカインを調べた結果、129-IRS-2(KO/KO)のレジスチンはB6J-IRS-2(KO/KO)よりも高く、逆にTNF α はB6J-IRS-2(KO/KO)の方が高く、GTTおよびITTの結果を裏付けるものであった。

db/dbマウスをBKS. cgからB6Jへの戻し交配は8世代に達し、B6J-db/dbの作製が出来たため、db/dbのBKS. cgおよびB6Jの系統間比較を生後6週齢から20週齢まで行った。その結果、体重は両系統とも同じであったが、BKS. cg-db/dbの血糖は実験期間を通じ、400~600mg/dlであったことに対し、B6J-db/dbの血糖は200mg/dl前後であった。生後6、8、14、および20週齢で眼窩静脈叢より採血し分離した血漿でインシュリンを調べた。その結果、BKS. cg-db/dbでは生後6週齢のみが10ng/ml以上の高インシュリン濃度であったが、8週齢以降は0.8~2.0ng/mlを推移していた。それに対し、B6J-db/dbでは生後6~20週齢まで10~18ng/ml以上の高インシュリン濃度を示し続けた。すなわち、db/dbマウスではインシュリン分泌に系統差があることが示された。

骨格筋でPPAR δ を過剰発現するマウス、PPAR δ -Tgマウスを作製し、dbマウスとの複合化により、db/db, PPAR δ -Tgマウスを作製した。db/db, PPAR δ -TgマウスをB6J-db/dbマウスと比較した結果、db/db, PPAR δ -Tgマウスは、肥満を呈していたが、生後6~20週齢の血糖は95~108mg/dlであり、実験期間を通じてB6J-db/dbの50%の値であった。また、尿糖が実験期間を通じて陰性を示し、飲水量も顕著に減っており2型糖尿病の軽減が伺えた。今後、骨格筋からのPPAR δ による血糖低下のシグナルを検討する。

2) 各種モデル動物の飼育環境に関する研究

(1) 重度免疫不全マウスに適応した飼育環境の検討

ビニールアイソレーター内の温湿度、アンモニア濃度、換気回数および汚濁計による給水ビン内飲水の濁りなどの環境調査を行った。その結果、飼育開始約4.5ヶ月を経過したビニールアイソレーター内では、温度は無菌25.3 $^{\circ}$ C、SPF25.2 $^{\circ}$ C、湿度は無菌56%、SPF61.2%、換気回数は無菌17.4回/時、SPF15.4回/時(最低6.1回/時)、アンモニア濃度は無菌0ppm、SPF26.5ppm(最高70ppm)および汚濁値は無菌、SPF共に10~15であった。無菌動物に比べてSPF動物の方が湿度、アンモニア濃度に高い傾向が見られた。

(2) ビニールアイソレーターの環境に関する検討

ビニールアイソレーター用手袋は、ネオプレン製の厚さ0.8mmのものを使用しているが、作業時の負担が大きい。この負担軽減のために厚さ0.4mmと0.6mmおよび肩口0.35mm/腕

0.4mm/指0.9mmの3種類に従来から使用している0.8mmを加えた4種類を各々1年間使用し、使い勝手や耐久性について調査を開始した。検査は複数の飼育者に実施してもらいながら、現在、6ヶ月(約40回、床換えを実施)を経過している。1年後の終了時には、製造元である(株)コクゴで指先の磨耗度の測定を行なう予定である。

(3) 飼育環境エンリッチメントの検討

飼育環境エンリッチメント器具(E器具)を使用して、繁殖の悪い系統の繁殖環境の改善や帝王切開時の里親の哺育率の向上等を期待して、プラスチック性のトンネル型と雪小屋型および紙性のテント型とドーム型の計4種類のE器具について比較検討した。

a. 繁殖性の検討

繁殖は、DBA/2Jマウス1ペアと各々のE器具をSケージ(182×260×128mm)に1個入れたものと、何も入れない対象群に分け、各々3~4ケージをセットし、その繁殖成績ならびに離乳子の体重測定を行った。その結果、初産日齢は、雪小屋型、テント型、ドーム型がトンネル型、対象群より7~14日ほど早く、平均出産回数は、雪小屋型、テント型、ドーム型、トンネル型が4.7回であるのに対象群は3.3回であった。妊娠率、離乳率、平均産子数および離乳時の体重値に差はみられなかった。

b. 嗜好性の検討

エコケージ(幅31×奥行45×高さ17cm)内に雪小屋型2色(赤色、アンバー色)、テント型およびドーム型の4種類を置き、DBA/2Jマウス8~9匹入れ15週間の観察を行った。観察は9時、13時および17時の1日3回行い、各E器具に隠れる動物数のカウントを行なった。カウント数は、テント型191.6回、雪小屋型赤色107回、雪小屋型アーバン色92回、ドーム型85回の順であった。

3) 各種モデル動物の器具、機材の開発改良

(1) 輸送用自然換気型ビニールアイソレーターの開発改良に関する検討

無菌動物の飼育技術や設備が不十分であっても無菌動物やノトバイオートを飼育することができることを目指して、輸送箱がそのまま飼育装置としても使えるビニールアイソレーターの作製を検討した。ビニールアイソレーターと同じ材質を用いて縦横高さ50cm程度のチャンバーを作製し、それに輸送用無菌コンテナ2個と操作用手袋1双を取り付けた輸送用自然換気型ビニールアイソレーターを試作し、この装置に無菌マウス10匹と1ヶ月程度の飼育が出来る飼料、飲水、床敷などをセットして、手袋を介した作業性、チャンバー内の環境について、調査を実施しているが良好な成績が得られている。

(2) ビニールアイソレーターシステムを応用したアニマルルームの開発改良

無菌動物用に開発されたビニールアイソレーターは、微生物統御が容易に行えることから、汚染動物や検疫用のための飼育にも極めて有効である。そこでこのシステムを応用して、各種清浄動物、汚染動物の微生物統御ができ、小動物から中動物の隔離飼育可能なビニールアニマルルームの検討を開始した。本年度は、試験的に簡易型アニマルルームの枠組みおよびビニールチャンバーを作製し、このチャンバー内への給・排気装置および濾過フィルターなどの機能について調査を行った。

(3) マイクロバリア飼育装置の検討

一般的なマイクロバリア飼育装置は、ケージ内を陽圧に保つことによって微生物統御ができるとされている。陽圧であることは、動物への影響も懸念されることから自然なケージ内環境でありながら微生物統御ができるケージラックの開発を目指す。本年度は、基本設計が完了し、製作図面の作成と実際の構造などの検討を行うと共に、ケージの大きさ、樹脂の種

類および成形などの調査を開始した。

4) 実験動物飼育管理システムの開発改良

動物実験開発のための新技術プロジェクト4頁を参照。

本研究室の研究項目は、文部科学省特定奨励費の一部として実施された。

2. 動物医学研究室

1) 動物飼育システムの開発

本開発の実態は、実験動物研究部飼育技術研究室へ移行し、そのサポートを実施した。

2) NOG マウスの各種微生物に対する感受性の検討

昨年度までに、*Pasteurella pneumotropica*、黄色ブドウ球菌および緑膿菌などの日和見病原体に対する NOG マウスの感受性を調べるための感染実験は終了した。今年度は、これら結果と NOG マウスの長期飼育試験から得られた病理学的所見、血液生化学的データの情報を合わせたデータ集作成の検討を開始した。

3) エキノコックス感染の簡易診断キットの作製

動物用診断薬として農林水産省に承認申請を行ない（わかもと製薬株）、平成 19 年 12 月に認可された。

4) 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

細菌叢モニタリングシステム確立のために、偏性嫌気性菌培養法と FISH 法を組み合わせたシステム検討している。FISH 法に関しては必要器材の導入を実施した。培養法に関しては、精度向上のため、外部にて飼育されていた NOG マウス、IL-10KO マウスそして米国タコニック社生産 NOG マウスのフローラ検査を実施し、検査精度向上させた。

3. 遺伝モニタリング研究室

1) 凍結保存、胚操作がマウス・ラット産子におよぼす遺伝的影響の検証

顕微授精によって得られたマウスについてその染色体核型を調べた結果、染色体変異は観察されず、顕微授精の有効性が確かめられた。しかし、他施設由来の顕微授精胚について観察を行った結果、いくつかの胚で染色体異常が見られ、顕微授精の影響が示唆された。これらの結果から異常胚からの動物が復元されないことが考えられた。

2) 核型検査のための M-FISH の検討

M-FISH 法による染色体同定システムが構築され、簡便な染色体同定が可能となった。本法を利用して遺伝子導入動物の遺伝子導入部位を簡易に特定することを目的に導入遺伝子の重染色を試みた。昨年度は M-FISH に用いられていない色素の選択とプローブラベリングの検討を行った。Cy5 などいくつかの色素について試みたが M-FISH 上に明確なシグナルは得られず。重染色が機能しないことが明らかとなったことから、M-FISH シグナルを洗浄したあとに改めて FITC など既存の色素にてプローブをラベルするなどの工夫が必要であることが示唆された。

3) ヘリコバクター病原遺伝子の検索

病原遺伝子検索法としてルミネックスに着目し、本法をシステム化するにあたりまずは既存の(16SrRNA)配列にてシステム構築を目指した。昨年度は配列内の至適部位検索およびルミネックスビーズに吸着させるプローブの塩基配列検索を実施した。

4. 実験動物遺伝育種研究室

本研究はマーマセットによるヒト疾患モデル研究開発プロジェクト 5 頁を参照。

5. 免疫研究室

1) 異種細胞高生着性免疫不全マウスの作出と応用及びその高生着性に関する基礎的研究

NOG (NOD/Shi-scid, IL-2R γ KO) マウスは異種細胞高生着性が従来の免疫不全マウスと比べても極めて高い。この高生着性に寄与する細胞系列または因子の検索を行っている。このために、NOD/Shi-scid, b2mKO マウスへ IFN γ KO 遺伝子を導入したマウスまたは NOG マウスに IFN γ 遺伝子を導入したマウスを作製し、ヒト CD34+細胞を移入し、それらマウス内でのヒト造血細胞での生着と増殖を比較した。現在までの予備実験の結果から、IFN γ を導入することで明らかに生着性が低下することが明らかとなっている。このことから、IFN γ により誘導される、もしくは誘導する T, B および NK 細胞以外の系列細胞がこの拒絶に関連していることが示唆された。今後は、マウス細胞の移入実験等を実施することによって、その系列細胞の特定と拒絶機序を明瞭にする。その他の研究は、ヒト化マウスプロジェクト 1 頁を参照。

6. 遺伝子改変研究室

本研究室の研究活動は、実験動物開発の新技术プロジェクトの 1) 新たな遺伝子改変法の開発に関する研究および 2) 遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止に関する研究の項を参照。

7. 生殖工学研究室

1) ほ乳類生体試料の新しい保存方法の開発

CAS を用いた哺乳類生体試料の保存法を検討する。本年度はマウスの胚と卵巣を用いて研 CAS を用いた際の冷却の条件設定および新しい保存液の検討をおこなった。詳細は、1-2-3) 「電磁場凍結 (CAS) を用いたほ乳類生体試料の新規保存方法の研究」を参照。

2) 生殖工学基盤技術の開発改良

受精卵の効率的な採取方法として体外受精が有効であるが、ラットでは受精率が高く安定した体外受精法は確立されていない。我々はこれまでに、クローズドコロニーである Wistar ラットを用いた体外受精法を確立したが、近交系ラットでは同様の結果は得られていない。また、マウスにおいても BALB 系統や 129 系統では体外受精率が低値である。そこで本年度はマウスとラットの体外受精率の向上を目的として、低受精率なマウス系統の体外受精法の検討から開始した。低受精率の一つの要因として精子の活性化に着目し、精子前培養時と受精時の培地の改良を行った。その結果、BALB 系統では受精率が平均で 87%と高い値が得られた。また得られた受精卵を胚移植した結果、50%以上の胎子発生を確認した。129 系統ではオスの個体差が激しく受精率は 40-90%であったが、得られた受精卵の胎子発生は 50%以上と高い値を示した。今後は、129 系統の受精の向上と近交系ラットへの応用を検討する予定である。

配偶子で保存をおこなうと融解直後に異なる系統間での組合せが可能になり、系統育成や実験材料として活用ができる。そのため本年度は卵子の保存を検討した。卵子は 1 匹の個体から採取できる数が精子に対し 1/1000 以下と圧倒的に少ない。そのため卵子の保存は高く安定した方法が求められる。しかし卵子は胚に比べ耐凍性が低く、かつ融解後の体外受精率は著しく低下する。そのため新たにマウス卵子の超低温下での保存方法と融解後の体外受精方法の検討をおこなう必要がある。そこで数種類の細胞浸透性耐凍剤を比較するために新規ガラス化保存液

を作製して、ガラス化加温卵子の生存率と体外受精率の検討を開始した。卵子は過剰排卵処置した C57BL/6J Jc1 系統の性成熟メスから採取して、H-ase 処理により卵丘細胞を除去した。細胞浸透生耐凍剤は 4 種を対象とした。ガラス化保存法は CIEA method に準じておこなった。前処置液とガラス化液は P10 と PEPeS から Calcium と PG を除去して、それぞれの耐凍剤を 10% 添加して作製した。実験 1) ガラス化加温後の卵子の形態を観察したところ、形態学的正常卵子の割合は 49.3%~66.7% だった。実験 2) 加温後の卵子を使用して体外受精をおこなった。受精率は未保存の対照区が 91.1% に対し 81.4%、73.7%、15.0% および 0% だった。受精率向上に 2 種の耐凍剤が有効なことが分かったので、現在はガラス化加温後の卵子の生存性の向上を検討している。

マウス胚移植に用いるレシピエントメスの効率的な作製方法として、ホルモン剤を用いて発情誘起を人工的におこなう方法を検討した。実験 1) ホルモン処置した雌を雄と交配させて妊娠から出産を観察した。その結果、プラグ確認雌の妊娠率は未処置区に対してホルモン投与区は低下した。また自然出産する率も低下した。しかし平均産子数は未処置区に対して増加した実験区がみられた。実験 2) ホルモン投与した雌を精管結紮雄と交配させた後に、胚移植して経過を観察したところ、実験 1 と同様の結果となった。以上よりホルモン投与によるレシピエント作製は、妊娠維持と出産への更なる検討が必要だが、RC 作製は可能であることが示唆された。現在、ホルモン投与量を変更して妊娠数と出産数の向上を検討している。

系統分与を行う際に超低温保存した胚や配偶子を発送することが日常となった。しかし施設間で使用する保存方法の相違により、輸送後不十分な技術で融解することで保存胚の生存率を著しく低下させる場合がある。そのため超低温保存した生殖細胞を融解してから輸送する方法を検討している。現在までにマウス 2 細胞期胚を融解後に低温輸送する際の保存液や保存温度の最適条件を確認した。本年度は低温保存した胚を長距離輸送するための保管容器の開発を行った。容器は頻繁にかつ簡便に使用できることを前提に、発泡スチロール容器に保冷剤を組み合わせる方法を採用した。検討の結果、発泡スチロール容器は同形状で保冷剤の種類と個数を変更した 2 種の容器を作製した。次にそれら容器を温度変化が激しい冷蔵庫内で 48 時間静置静置した際の容器内の温度を測定した。その結果、冷蔵庫内である程度の温度変化があっても、両容器共にほぼ 4~8℃ の温度を保てることが分かった。そのため、本容器を使用して C57BL/6J の 2 細胞期胚を、距離約 700km 離れた施設への約 48 時間をかけての輸送実験をおこなった。低温輸送後に胚移植して胎児発生率を確認したところ、未輸送の区は 56.3% で輸送区は 61.8%~63.4% だった。以上の結果より、ガラス化保存胚を加温して低温輸送することは、実務への応用が可能なことが示唆された。しかしながら季節等の変化による輸送環境により、箱内の温度の変化は考えられる。そのため現在繰り返し輸送実験をおこなっている。

保存胚を胚移植して得られた胎子の資料収集をおこなった。この試料を用いて、保存胚由来の動物の遺伝検査や染色体検査方法の開発を検討している。本年度はマウス 14 系統を対象に試料を作製した。また、これら対照区として未保存のまま胚移植して胎児発生させた試料の採取もおこなった。

3) 遺伝子組換え動物の作製と系統育成に関する新技術の検討

本年度は保存した 4 倍体胚を用いて遺伝的背景が異なる ES 細胞からの個体復元を視野に入れ、まず未保存の 4 倍体胚を使用して疾患モデルマウスの ES 細胞からの個体復元を検討した。ES 細胞は筋ジストロフィーモデルの C57BL/6-dy と C57BL/6-mdx 由来の 2 種を用いた。キメラ動物は透明体除去した 4 倍体胚と ES 細胞を Nagy らの方法により共内培養して得られた胚盤胞を子宮移植して作製した。C57BL/6-dy は 5 匹の雄 (産子率 3.4%)、C57BL/6-mdx は 4 匹の雄 (産子率

3.4%)を得ることができた。C57BL/6-mdx は後代検定をおこない、産子の mdx 遺伝子を PCR 検査したところ雌全てが mdx 陽性だった。以上から、4 倍体を使用した個体復元法は疾患モデル由来 ES 細胞に対して有効なことが分かった。現在は上記の実験結果をもとにして、保存した 4 倍体胚を用いた ES 細胞からの個体復元を検討している。

体外受精率が低率なマウス系統および凍結保存したマウス精子の受精率向上のため、卵子の透明体に穴を開けて受精させる方法を検討した。実験は C57BL/6J マウスを使用した。精子は凍結保存した。卵子は実験区として卵丘細胞を除去してから直径約 10 μ m の穴を開けた実験区と、穴を開けない対照区を設けた。体外受精率は実験区が 76.7%で対照区は 18.1%と、穴を開けると飛躍的に受精率は向上した。しかし受精卵を胚移植すると胎子発生率は対照区が 81.0%に対し、実験区は 16.7%と著しく低下した。そのため胎子発生率を向上する方法を検討している。本研究室の研究項目 2)、3)の一部は文部科学省特定奨励費の研究として実施された。

B. マーモセット研究部

マーモセット研究部は 2007 年 1 月、霊長類研究室から名称変更され、同年 4 月、同部に動物資源開発部動物開発第 3 グループが加わり、新体制がスタートした。研究部は疾患モデル研究室と応用発生生物研究室の 2 つの研究室から成っており、両者が緊密な連携をとりながら運営される。前者は薬物や外科的手法によってヒト疾患モデルマーモセットを用い、治療法の開発を行い、後者は遺伝子改変マーモセット作出を当座の目的としたマーモセットの発生・生殖工学関連技術の確立ならびにマーモセットに使える各種抗体など解析手段の充実を図り、実験動物としての有用性を高めることを目的とする。さらに、生産供給を行っている日本クレア（株）に協力し、マーモセットの品質改良にも努める。

1. 疾患モデル研究室

1) コモンマーモセットの実験手技に関する検討

ヒト疾患モデルマーモセットを用いた治療試験において、薬剤投与方法は重要な検討課題である。マーモセットへの埋め込みポンプを用いた長期間にわたる連続薬剤投与方法の開発を検討した。現在埋め込みポンプを用いた 1 ヶ月間にわたる薬液連続投与が可能となった。

マーモセットの薬理試験利用等を考慮し、1 日 7 回の連続採血と経日的な採血によるマーモセット造血能への影響を調べた。その結果、今回実施した条件では、連続採血後の影響が個体によっては 1 ヶ月ぐらい残ること、我々が実施しているマーモセットのホルモン定量のための採血システムでは影響が残らないことが示された。

2) マーモセット飼育環境の改良

実験動物としてのサル類の Refinement への取り組みは重要である。環境エンリッチメントの導入や行動解析に基づく動物アメニティ評価などを取り入れた飼育方法の改良を検討する予定であったが、本年度は実質的な取り組みを行わなかった。しかし、その一方で、「コモンマーモセットの飼育ならびに実験に関する基準」の見直しを行った。

3) 生物材料の提供などのサービスの実施

動物資源の有効活用を目的で、安楽死処分された動物について、各種生体材料（血液その他）の採取、提供を組織的に行った。今年度は、組織的な材料提供のための「マーモセット生体材料分与に関する同意書」準備し、所外 4 機関へ材料提供を行った。さらに、動物飼育や実験手

技の技術指導として国内外2機関から研修生を受け入れた。

4) 病理マーマセットを用いた薬効評価の試験の実施

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

2. 応用発生生物研究室

マーマセットの核移植胚性幹 (ntES) 細胞の樹立を目指し、広島大学・外丸祐介准教授と共同で、マーマセット未受精卵への核移植を検討した。その結果、ドナーの未受精卵の除核を行わずにマーマセットの体細胞核移植を行うと 80%以上の高い効率で胚盤胞期まで胚発生することが認められた。この現象を利用、解明することにより、核移植技術の効率化が図れる事が示唆された。

また、発生工学研究において質の高い卵子を得ることは、直接成功を左右する必須条件である。これまでマーマセット卵子の体外成熟技術は、ウシのプロトコルをそのまま用いてきたが、卵子の体外成熟条件はそれぞれの動物種で異なっており、マーマセットでも最適な条件を決定することが、その後に行なう全ての発生工学技術の成功の鍵となる。そこで、マーマセット卵子の体外成熟培地の検討を行なった。その結果、ウシ胎児血清の含有量を 20%から 5%に下げ、さらに卵胞刺激ホルモンである FSH を添加することで胚の体外発生能が上がり、ほとんどの卵子で卵成熟の指標の一つである卵丘膨化が観察されるようになった。

C. バイオメディカル研究部

1. 腫瘍資源研究室

hu-NOG プロジェクトなどの主要研究課題の内、がんに関する研究を行った。NOG マウスモデルによるヒト大腸がんの肝転移パネルデータを集約した。ras 遺伝子産物の機能阻害を主作用とする薬物の抗腫瘍活性評価等の新薬開発に利用可能にするため、新たに ras がん遺伝子群の変異、発現解析パネルを付け加えた。従来の NOD/Shi-scid やヌードマウスの皮下移植モデルでは起こらなかった、皮下からの多臓器遠隔転移が NOG マウスでは認められることを見いだした。これは、原発巣から血管への浸潤過程を再現するモデルとして今後解析を進める。これまでに行った NOG マウスを用いた大腸がん・膵臓がんの肝転移に加え、肝臓がんモデルの開発に着手した。

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

マーマセット個体やマウス系統の分類に有用なマイクロサテライトマーカー解析をキャピラリー電気泳動法で実施した。また、従来のアガロース電気泳動でも分別できる多型マーカーの検索も行った。本年度はスピードコンジュニック法の理論を実験データで証明するためのデータ収集を行った。

2) PCR による遺伝子検査法の開発・改良

点突然変異を示す自然ミュータントマウスに加え、複数の導入遺伝子をもつ遺伝子改変マウスでも遺伝子判定を従来のゲル電気泳動法から蛍光プライマー・キャピラリー電気泳動法に変更可能か検討を行った。また、遺伝子導入マウスに置いてはヘミ・ホモ型判定のための導入遺伝子クローニングを実施した。遺伝子コピー数を定量する PCR 法も確立し表現型解析との比較

を実施した。

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

短期発ガン rasH2 トランスジェニックマウスについて導入遺伝子解析をサザンブロット法で行った。サザンブロット法に代わり導入遺伝子の安定性をモニターできる方法を検討した。

D. 病理病態研究部

1. 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Bruker biospin 社製 PharmaScan 7T (以下 MRI) の適正な運用・管理、および本装置を利用した種々実験を実施した。

1) 脊髄損傷モデルコモンマーモセットの拡散テンソル MRI

コモンマーモセットに作成された脊髄損傷部位の様相や、神経幹細胞移植後の経時的変化を拡散テンソル MRI で解析することにより、損傷脊髄神経線維の走行や病態を非破壊的に視覚化することに成功した。このような最新の画像解析技術を駆使し、高度な画像解析の実現が可能となった。

2) コモンマーモセットの脳内構造解析

超高磁場 MRI と拡散テンソル画像法など最新の画像解析手法を駆使し、国内外で利用が急増しているコモンマーモセットの脳内神経構造を画像解剖学的に明示した。

2. 分子形態研究室

ヒト(疾患)モデル動物を対象とし、実験動物モデルとしての有用性を病理診断的側面から検討した。

1) 免疫組織化学システム

ヒト化マウスで特に重要なヒト、マウス組織に対する特異抗体の検索と有用性検討を行った。マウス組織切片上でヒト細胞を特異的に検出する方法およびヒト由来細胞とは交差せずマウス細胞を特異的に検出する方法を確立した。

2) Laser Microdissection (LMD)

本機器の特色を最大限生かせる材料は、heterogeneous な組織標本から目的とする細胞のみを採取することである。本年度は正常組織(細胞)の中に異種細胞や腫瘍細胞が存在する実験材料の作製を行った。

3) Common marmoset の脳神経アトラスの作製

画像解析研究室で進行している Common marmoset の脳 MR 画像と実際の脳組織病理標本を対比させるため、MRI 撮影後に全脳組織の病理標本を作製した。ホルマリン固定した脳組織を whole でパラフィン包埋・薄切標本を作製し、髄鞘染色を施行することにより脳 MR 画像に対応した病理画像イメージの作製を行った。

4) メタボローム解析を利用した微小環境における異物代謝解析方法の確立

ヒト化動物研究室と共同で進行している、ストレスによる腫瘍細胞の微小環境および代謝解析方法の確立を行った。本年度は、ヒト大腸がん細胞における低酸素・低栄養ストレス材料の作製を行った。

3. ヒト化動物研究室

他の研究室と連携のもとでヒトへの臨床応用に直結し得る真の「ヒト化」動物モデルの開発とそれに基づく病態生理の解析を課題とする新たな研究室として、本年度に開設された。連携大学院形成事業の一環として、慶應義塾大学医学部教授（医化学教室）・医学部長である末松誠教授からのサポートにより、実験台・安全キャビネット・ディープフリーザー・培養用インキュベーター・遠心機等を購入してラボのセットアップを進めた。さらに、同大学院医学研究科を主たる拠点とする平成 19 年度グローバル COE プログラム「in vivo ヒト代謝システム生物学拠点」からのサポートのもとで、リアルタイム PCR 機器をはじめとする分子生物学・生化学的解析のための各種機器を購入した。ラボの立ち上げの一方で、がんの進展における微小環境ストレスの病的意義を解明するための実験研究に着手した。具体的には、種々のストレス条件下で培養したヒトがん細胞を NOG マウスに移入した後に形成される腫瘍病変を検討した。その結果、適切なストレス培養条件によって腫瘍の成長や浸潤性を左右できることを見出した。これにより、微小環境によって制御されるがんの進展を実験的に観察できるようになった。今後展開する分子レベルおよび代謝レベルでの追究にむけて有力な基盤モデルが得られたことは、本年度の当研究室の研究成果として挙げられる。また、がんの進展に重要な役割を果たす血管新生にも焦点を当てて、NOG マウスを宿主とするヒトがんモデルにおける骨髄由来血管新生修飾細胞のプロフィール解析に着手した。腫瘍血管内皮はがん転移のニッチである可能性を有し、アバスチンに代表されるような抗血管新生薬剤による制がん治療の標的である。まだ予備検討の段階ではあるが、移植するヒトがん細胞株の種類によって個体間で共通するパターンが存在することが示唆された。今後骨髄由来血管新生修飾細胞の機能的検証を進めるうえで重要な知見である。

Ⅲ. 研究事業部門

A. 試験サービス事業部

* ICLAS モニタリングセンター

微生物モニタリンググループと遺伝モニタリンググループにて構成され、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。

1. ICLAS モニタリングセンター/モニタリング事業室

1) 微生物モニタリング

(1) 微生物検査の実施

表1・2に示したごとく、前年度と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。依頼先別に見た今年度の特徴は、大学・研究所からの依頼が増加したのに対し、ブリーダーからの依頼が減少した。この理由として大きな感染事故の発生がなかったことがあげられる。また検体別では、細胞等の微生物検査依頼増の他、糞便による *Helicobacter* 等の検査依頼が増加した。モニタリングの結果は昨年度のそれと大きな違いは無かった。

(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。(表3参照) また ICLAS モニタリングサブセンターや国内共同研究機関への供給実績は以下のとおりであった。

・ 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 100 キット、ELISA 抗原プレート 30 枚、IFA 抗原プレート 300 枚

タイ：モニライザ 48 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 6 機関、ブリーダー 5 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. 人獣共通感染症診断システムの確立

① イヌのエキノコッカス診断用簡易キット (わかもと製薬㈱との共同研究)

前記したように動物用診断薬として農水省からの認可を受けた。それに対応するための二次検査体制確立のための準備を開始した。

② レプトスピラ診断用簡易キット (千葉科学大学、極東製薬㈱との共同研究)

市販モノクローナル抗体を用いたイムノクロマト法による検査系の検討を実施した。

その結果検査系はほぼ完成したが、感度向上のために標識物等の最適化が必要であることが判明した。

b. 新たな抗体検査システムの検討

ELISA に替わる新抗体検査であるルミネックスの導入に関し、今年度からは筑波大学との共同研究を開始した。当センターの分担は抗原作成と反応系の評価であり、今年度は *M. pulmonis*、*C. piliforme*、*Vaccinia virus*、*Sendai virus* の抗原を作成し、筑波大

へ送付した。

c. 検査項目の充実ならびに ELISA や PCR システムの拡充

- ① K virus の検査系確立に着手した。
- ② PCR による mouse norovirus 検出系を確立した。
- ③ 鼻炎マウスから分離された B. hinzzi の病原性に関する解析を実施した。

(4) 広報活動(教育、情報収集)

- a. 研修会、講演会等の開催：11 件
- b. 研修生、見学者の受け入れ、技術指導員の派遣：5 件
- c. 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
- d. 海外出張：3 件
- e. ICLAS モニタリングセンターのホームページの管理・充実を継続した。
- f. 第 54 回日本実験動物学会総会ブースの出展を行った。

表 1 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	1,173 (1,358, 15.3%↓)	7,980 (7,746, 3.0%↑)
製薬他	1,522 (1,408, 8.1%↑)	8,193 (12,772, 35.8%↓)
大学・研究所	2,172 (2,091, 4.0%↑)	16,238 (13,964, 16.3%↑)
がん特定	407 (388, 4.9%↑)	6,039 (5,329, 14.3%↑)
日動協	38 (33, 15.2%↑)	344 (301, 14.3%↑)
小 計	5,312 (5,305, 0.1%↑)	38,848 (40,112, 3.2%↓)
所 内	271 (316, 14.2%↓)	3,927 (2,147, 83.0%↑)
合 計	5,583 (5,621, 0.7%↓)	42,775 (42,259, 1.2%↑)

表 2 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	19,776	7,677	2,205	0	379	30,037 (2.0%↑)
ラット	2,405	2,018	0	0	8	4,431 (9.5%↓)
ハムスター	92	17	0	0	0	109 (43.2%↓)
モルモット	142	52	0	0	0	194 (32.6%↓)
ウサギ	185	181	14	2	0	382 (10.1%↓)
サル類	1	0	727	5	31	764 (151.2%↑)
その他	37	0	0	0	0	37 (15.9%↓)
細胞・培地					6,821	6,821 (2.4%↑)
合 計	22,638 (3.7%↓)	9,945 (10.1%↓)	2,946 (356.7%)	7	7,239 (4.1%↑)	42,775 (1.2%↑)

注) マウス・ラット等のその他は臓器等

表3 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
68	2,334	658	666	631	645	342	5,344	845
(112)	(2,301)	(687)	(702)	(659)	(687)	(322)	(5,470)	(891)

総頒布数は前年比2.3%減

② 「日動協検査材料幹旋事業」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
205	18	34	251	95	603	29
(276)	(16)	(34)	(261)	(97)	(684)	(34)

総供給数は前年比11.8%減

1) 遺伝モニタリング

(1) 遺伝的モニタリングや遺伝検査の受託業務

表4・5に昨年度の実績を示した。受託検査は製薬会社、大学・研究所からの依頼が前年度に比べ特に増加した。その原因はコンジェニックマウスの遺伝背景検査、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にあると考えられた。

(2) モニタリングの普及活動（研修会・講習会等の開催）

なし。

(3) 検査技術の開発・改良

- a. これまで蓄積してきた従来の生化学および免疫遺伝学的標識遺伝子マーカー検査データにマイクロサテライトマーカー検査データを加えて、データベースとして整理し、ユーザーの目的に応じた検査システムとしての充実を図った。
- b. 遺伝子マーカー検査の中で、判定が困難な複数の生化学標識遺伝子について、条件設定の見直しを行ったが、さらなる改良が必要であり今年度も継続予定である。
- c. マウスやラット細胞の核型検査について、バンディングによる旧来法の充実ならびに新たな方法としてのM(マルチプレックス)-FISHを確立した。

表4 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	41 (45) ↓	792 (1265) ↓
製薬・他	81 (72) ↑	826 (558) ↑
大学・研究所	67 (47) ↑	415 (336) ↑
所内	15 (25) ↓	126 (86) ↑
合計	204 (190) ↑	2,159 (2,245) ↓

表5 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	47 (43) ↑	906 (916) ↓
コンジェニックマウスの遺伝背景検査	78 (67) ↑	908 (1023) ↓
染色体の核型検査	28 (24) ↑	131 (82) ↑
ES細胞の染色体数検査	42 (47) ↓	178 (160) ↑
FISH法による導入遺伝子部位検査	8 (7) ↑	14 (20) ↓
その他（間期核 FISH）	1 (2) ↓	22 (44) ↓
合計	204 (190) ↑	2,159 (2,245) ↓

2. 動物試験事業室

- 平成19年度の事業目標はほぼ達成した。ヌードマウスや scid マウスを使用する制がん剤スクリーニング試験についてはクライアントからリピート依頼を受ける機会が多く、ほぼ予定通りに受託することができた。その他に、NOG マウスでのヒト血小板解析についての受託試験を実施し、実施基準や実験技術レベルにおいてクライアントの信頼を得る結果を報告したことにより、別のクライアントから新たに同様の試験を受託した。これらの成果は医薬品評価センター時代より蓄積してきた信頼性基準のノウハウがあったからこそ達成されたものであり、今後さらにクライアントの要望に対応できる体制を整えていく予定である。
- ヒト腫瘍株の管理業務については、順次在庫アンプルの補充作業を実施している。従前の契約による腫瘍株分与業務については凍結細胞の再固形化（いわゆる凍結戻し）が必ずしも順調でなかったこと、過去に凍結した株についての微生物的モニタリングやPCR検査の進行状況などの要因により、今年度に終了することはできなかった。可及的速やかに作業を終了すべく、来年度も作業を継続する。その他、単発での腫瘍株分与依頼にもその都度可能な限り対応しているが、委託者の要望が多岐に渡るため現状では対応が困難であること、パラフィンブロックの管理体制が未整備であることなど、今後の課題も明らかになった。
その他、従来本館3階にあった受託1グループの情報処理室をGLP棟1階に移動した。
- プロジェクト研究としてプリオン病のバイオアッセイシステム実用化の検討を行ってきた。昨年度から継続して、実中研で開発したマウスについて感染実験によるプリオン感受性試験を実施した。本年度は感受性試験と併行して、プリオン感染脳材料の収集・作製を行った。本研究はプリオン病モデルの開発と応用8頁を参照。

B. 動物資源開発部

1. 資源管理事業室

1) スクスの新飼料の開発改良と系統育成

現在新飼料の開発は終了した。ただ指向性を落さないために、既存の飼料と新しい飼料を混合し与えている。既存の飼料が無くなりしだいに、新しい飼料に置き替える予定である。

催吐剤(ペ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19世代に達し、各系統の種親選抜を兼ねた嘔吐発症率はJic:SUN-Her14回検査し95.8%(232/242)、Jic:SUN-Ler6回検査で6.57%(5/76)の発症率で両系統とも安定した発症率であった。繁殖成績は、Jic:SUN-Herは出産率69.2%、平均産仔数3.5匹、離乳率90.2%、生産効率2.2匹。Jic:SUN-Lerは出産率69.1%平均産仔数2.8匹、離乳率86.7%、生産効率1.7匹であった。

EDSの種親選抜を兼ねた血糖値の測定を実施した結果、28-56日令の動物を6回検査し♂44匹で平均316±124mg/dl、♀45匹で250±148mg/dlであった。繁殖成績は、出産率62.2%、平均産仔数3.8匹、離乳率84.9%、生産効率1.9匹であった。前年度と比べるとJic:SUN-Ler、EDSに出産率の低下が見られた。

2) その他

2人の研修生を受け入れ、SPFバリアおよびアイソレーターでの飼育管理技術の指導を行った。

2. 維持生産管理室

1) 無菌動物飼育装置(ビニールアイソレーター)を用いた各種系統維持

標準型ビニールアイソレーターを用いて系統動物の育成維持を行った。マウス31系統の維持を行った。系統の内訳は、近交系5系統、SCIDコンジュニック3系統、その他23系統(遺伝子改変、ミュータント)である。ラットの内訳はミュータント1系統である。各種系統動物の凍結受精卵管理に切り替えるための、規格化されたペディグリー受精卵作製状況については下記に記す。

系統名	使用動物数(匹)		凍結保存胚数(個)	
	♀	♂	維持胚	生産胚
Tg PVR21/IQI	11	10	89	0
NOD/Shi-scid	121	20	326	1486
New-NOG	26	14	433	0
BALB/cA-RAG2KO	12	8	68	128
BALB/cA-scid	3	3	34	0
C57BL/6J-RAG2KO	23	9	87	135
C57BL/6J-scid	28	14	74	121
Tg・Ki-h129V	122	12	0	1333

2) 外部機関への系統分与ならびに系統動物の微生物的清浄化および遺伝的純化

(1) 外部研究機関への系統分与

系統動物の供給(有償)としては、マウス62系統について、8,868匹の供給を行った。また、無償配布としては、大学21校・研究所16機関に対して行い、マウス111系統について8,035匹、ラット2系統について16匹の供給を行なった。このうち、マウスの8系統108匹について系統分与を行なった。本期間においてラットの系統分与はなかった。なお、海外供給としては、6機関に対して行い、マウス5系統について686匹の供給を行なった。

(2) 微生物クリーニングによる系統動物の清浄化

生殖工学と従来の子宮切断術・里子法を組み合わせた微生物クリーニングと生産を実施した。本年度のマウスの内訳として、大学39校・51系統2,319匹、研究所14機関・60系統・

2,990匹、製薬1機関・1系統・45匹、実験動物生産業者1機関・1系統・376匹、合計45機関・82系統・5,730匹を実施した。クリーニング成績は全て陰性であった。

(3) 戻し交配による遺伝的純化

従来の戻し交配、体外受精/胚移植およびスピードコンジェニック法などを組み合わせた新たなコンジェニック系マウスの育成を進めた。遺伝子改変およびミュータントを対象に4系統を実施している。

3) モデル動物作製システムの開発改良

(1) 免疫不全マウスの改良

新たに作製された複合免疫不全系統のTgについてはBALB/cA-RAG2KO, IL-2RgKO- hIL-4Tg(High)を対象に小規模生産を開始した。現在までの繁殖成績は、交配数72ペア(1~4産までの合計)にて、出産率97.2%(70/72)、総産子数345匹、離乳数330匹、離乳率95.6%(330/345)、Tg数161匹、Tg生産指数2.4と良好な数値であった。

KOについてはNOD/Shi-RAG2KO(KO/KO), IL-2RgKO(KO/KO)とNOG-nu(nu/+)の自然交配から得られた産子よりRAG2KO(KO/+)・scid(scid/+)・nu(nu/+)のtriple mutation個体を選抜し自然交配を開始した。これらの親から次世代の産子が得られ、現在scid mutationを取り外したRAG2KO(KO/+)・nu(nu/+)・IL-2Rg(KO/KO)個体同士の自然交配を実施中である。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施された。

(2) 筋ジストロフィー動物の維持及び作出

- a. *mdx, utrophin* KO マウスの維持動物の繁殖性について：*mdx, utrophin* KO 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、微生物学的・遺伝学的統御の他に、計画生産などの実験動物化が必要である。昨年度に引き続き、計画生産に必要な繁殖性の調査を行なった。繁殖性について8~10週齢に達した*mdx, utrophin* KO/+のメス1匹とオス1匹を常時交配した22ペアを4さんまで調査した結果、*mdx, utrophin* KO/+の平均繁殖成績は今年度産子数6.2匹、離乳率96.4%となり、*mdx, utrophin* KO/KOの出現率は21.2%であった。一方昨年度は常時交配した24ペアより産子数5.3匹、離乳率95.3%となり、*mdx, utrophin* KO/KOの出現率は22.3%であった。以上の繁殖成績により同様の繁殖性が維持されており計画生産は可能と推測された。
- b. *mdx, utrophin* KO 遺伝子を組み込んだコンジェニック系統の作製について：C57BL/6J マウスへの戻し交配によるB6J-*mdx, utrophin* KO マウス作製はC57BL/6JとC57BL/10のマーカークラス上の遺伝的区別ができないことから自然交配によるコンジェニック化(理論値でN9世代)を行っており、現在までにN4世代の産子が得られている。また*utrophin* KOについては129マウスが遺伝的背景であることからスピードコンジェニック法を用いてコンジェニック化を行い、理論上C57BL/6Jに置換されたマウスが得られ、現在背景検査を実施している。更にNOD/Shi マウスへの戻し交配によるNOD/Shi-*mdx, utrophin* KO マウスの作製は*mdx* 遺伝子がX染色体劣勢であることからB6J-*mdx, utrophin* KO マウス作製同様、自然交配によるコンジェニック化を行っている。また*utrophin* KOの遺伝的純化については生殖工学を用いたスピードコンジェニック法による作製を行っており、現在*mdx, utrophin* KO 各々について現在N1世代が得られた所である。
- c. 遺伝子型による*mdx, utrophin* KO マウスのバックグラウンドデータ収集：バックグラウンドデータ収集の一環として、3週齢から20週齢までの♀♂個体を対象にSPF環境下の

ビニールアイソレーター内にて遺伝子型別に体重測定を行なった(データは下記参照)。体重変化については週齢を問わず♀♂共にホモ型個体の体重曲線が低いことが判明した。ヘテロ型およびワイルド型についてはいずれも相違が見られなかった。本研究は厚生省精神・神経疾患研究委託費の一部として実施された。

		3W	4W	5W	6W	7W	8W	9W	10W	11W
♀	KO/KO(N=2)	8.3	11.5	14.0	15.1	16.9	17.8	17.8	18.6	18.7
	KO/(N=4)	8.0	11.5	15.2	16.7	18.0	19.1	20.6	21.4	22.3
	+/(N=4)	9.0	13.2	16.7	16.9	18.4	20.2	20.6	21.8	22.2
♂	KO/KO(N=4)	7.6	10.3	14.8	17.0	17.7	18.1	18.9	17.6	19.7
	KO/(N=7)	8.0	14.2	20.3	22.1	22.4	24.3	25.5	26.4	27.1
	+/(N=5)	9.1	15.4	20.3	22.9	24.4	25.6	26.3	27.5	28.3
		12W	13W	14W	15W	16W	17W	18W	19W	20W
♀	KO/KO(N=2)	18.9	19.4	20.0	20.1	20.0	20.0	20.0	21.1	21.1
	KO/(N=4)	22.6	23.2	24.0	24.1	24.3	25.2	24.6	25.3	26.1
	+/(N=4)	22.6	23.1	23.8	24.1	24.0	24.7	24.6	24.7	25.5
♂	KO/KO(N=4)	20.0	21.6	22.0	21.8	21.4	22.6	22.6	22.3	22.4
	KO/(N=7)	27.5	28.3	28.4	29.0	29.6	30.7	30.4	30.7	31.4
	+/(N=5)	28.9	29.7	29.8	30.3	31.0	31.9	31.9	31.3	31.9

4) 感染性痴呆疾患予防のためのバイオアッセイ用マウスの作出と育種改良

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、プリオン病の予防と医薬品、食品等の安全性試験の実用化に向けた系統育成を行った。今期は繁殖性の悪い Tg・Ki-h129V マウスの中から繁殖性の良いラインを選抜飼育することにより、繁殖性の向上が見られ安定生産が可能となった。また得られた個体から 1333 個の凍結受精卵のストックを行い個体での維持を終了した。

5) 新しい飼育装置 bio-Bubble の検討

昨年度より実施している出荷用クリーンベンチ単体使用時における環境モニタリングについて、調査しているベンチ内(7 箇所)及びベンチ外のエリア(4 箇所)の計 11 箇所における月定期(合計 12 回)のモニタリングは全て陰性が確認された。

また bio-Bubble 独立設置型(フリースタンディングタイプ)の実用化に際して出荷動物梱包室として、既存のクリーンベンチを包み込む形で bio-Bubble を新たに設置し、次年度より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利用法を、所定の滅菌方法による滅菌効果を環境モニタリングすることにより調査した。滅菌効果の検査方法として、落下菌法とスタンプ法を用いて緑膿菌および黄色ブドウ球菌の測定を実施した。測定箇所は、前室の床面および机の上や、Bubble 内の床及び側面、作業台の上など 10 箇所を測定した。その結果、検査した全ての箇所が陰性であったことから所定の滅菌方法が有効であることが確認され、所定の滅菌方法および常時行なっている使用後の消毒方法で、本装置は出荷梱包スペースとしても活用出来る事が解った。次年度も継続利用および月定期のモニタリングを実施しデータ収集を行う。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。

6) その他

本期間は教育研修の一環として2機関より研修生2名を受け入れた。また施設見学については1機関より1名を受け入れた。

3. 生殖工学事業室

- 1) 本期間中に合計 34 系統の遺伝子組換え動物の作製を行った。そのうち外部からの依頼では、トランスジェニック (Tg) はマウス 12 系統およびラット 1 系統、ES 細胞を用いた相同組換えマウスは 4 系統を作製した。所内依頼は 5 系統の Tg マウスに加え、免疫不全マウスを遺伝子改変するために 12 系統の Tg マウスの作製を行った。
- 2) マウスの系統維持と個体生産の一部を、保存胚を用いた供給システムに置き換えるため所内で育成している 68 系統、20,802 個の胚を保存した。凍結保存サービスの一環として、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 53 系統 12,380 個、研究機関寄託 4 系統 872 個、企業寄託 11 系統 2,849 個、合計 136 系統 36,903 個の受精卵を保存した。またラットは、所内 1 系統 20 個、大学 23 系統 1,820 個、研究機関 31 系統 2,723 個、合計 55 系統から 4,563 個の胚を採取し、保存をおこなった。系統分与を保存胚でおこなうため、マウスでは国内で 11 機関、海外の 1 機関に、合わせて近交系 5 系統 986 個、遺伝子改変 12 系統 1,411 個の 2 細胞期胚をガラス化保存して供給した。ラットは 28 機関から導入した 276 系統の保存胚 23,437 個を外部機関へ発送した。
- 3) 所内外からの依頼によりマウスは 80 系統 16,886 匹の産子、ラットは 2 系統 32 匹の産子を生殖工学技術で作製した。全ての産子はビニールアイソレーターを用いた子宮切断法により帝王切開した後に、SPF グレード里親に哺育、離乳後の飼育を行い生後 6 週齢から供給した。マウスは 8 系統 1,797 個の胚を移植した妊娠レシピエントメス 100 匹の供給をおこなった。また外部依頼により、2 系統のマウスを体外受精法とスピードコンジェニック法を利用してバッククロスをおこなった。
- 4) 保存した生殖細胞は、実験動物資源として有効に使用されなければならない。そこで当研究所で胚保存されている系統の公表準備を進めると共に、情報管理の方法と公表方法を検討する。また実験動物の系統の育成や維持を行う上で重要な情報である、ラインや個体番号などの情報管理をおこなうために情報の電子化を推進する。本年は新規に保存胚に関する電子化したデータの管理を目的とした、情報管理ソフトの作製と運用方法の検討を始めた。現在は寄託者と寄託系統を電子ファイル上で関連させるための情報作製と、データ管理をおこなうシステムソフトが完成したので、実際のデータを入力してソフトの稼働実験を行っている。教育研修の一環として、国内 2 名、海外 1 名の生殖工学技術の技術研修者を受け入れた。またマウスとラットの生殖工学技術を広めるため実験動物学会でワークショップ、技術者協会 REG 部会で講演会を主催した。成果報告として 6 題を演題発表、定期刊行物を 1 題発表した。

C. 生産事業準備室

生産事業準備室は当研究所で研究、開発を行い商品化の目処が立った動物、実験動物システム等は営業会社にライセンスし、その会社経由で一般に販売することを創立当初より大方針としている。実験室レベルでの飼育・生産と大規模での生産は大きく異なる為、考え方、方法を徹底的に検討、検証してから実行に移さない限り、将来大きな事故、問題の発生の原因となるので、当準備室で具体的に動物の移管までの手順、方策、注意点等についてライセンスを受ける企業と共に作業をする事を目的としている。

今年度はNOD-scidをライセンスするとともに、NODマウスを、日本クレア技術部への生産移管を実施した。

IV. 教育プログラム

A. 教育活動事業部

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実施している本プログラムの平成19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基礎課程・飼育管理技術コース4名②基礎課程・受精卵凍結保存コース2名③基礎課程・モニタリングコース10名の合計16名であった。

また今年度は、疾患モデル動物に関する講義を計5回開催し、延べ107名の参加者を得た。

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。4月に開講し、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こととし、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ける4項目とし、講義と実技を交えて実施している。本年度からは当研究所での開講に加えて、大阪での開講を試みた。関東あるいは関西のいずれかで講義して、これをライブ方式によって他方の教室に同時放映することで、関西と関東で同時に受講することが可能になった。今年度は関東46名、関西13名の計59名が受講し、その内45名が考課試験を受け、「動物実験技術士」として35名が認定された。本年度の実施内容は学術集会AETセミナーを参照。また、動物実験医学の研究支援者育成システムと連携し、10月から2月までの間、5回にわたり、「疾患モデル動物=animal model for human disease」と題した特別講義を行い、多くの方に参加を頂き大変盛況であった。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こととしている。

B. 公的普及活動

研究所の設立目的の一つに実験動物、実験動物科学の普及がある。その中の公的普及活動計画を国内と国外に分けて説明する。

国内活動：延べ8名の職員が日本学術会議の暫定連携会員としてICLAS分科会委員をはじめ、日本実験動物学会、日本実験動物技術者協会、日本実験動物協会の役員や委員、理化学研究所等他研究機関の外部委員、または大学の客員教授や非常勤講師を委嘱され、委員会活動、外部評価委員活動あるいは講義・実習を行った。所内の複数部署では実験動物関連学協会におけるワークショップやセミナーを開催し、実験動物科学の啓蒙と普及に努めた。さらに、国内の複数の実験動物関連リソースセンターなどと連携し、品質検査や系統の凍結保存を分担した。

国際活動：本年度から実中研は国際実験動物科学会議（ICLAS）のScientific Memberとなった。

さらに、これまでと同様に実中研職員がICLASの常務理事や理事として活動を継続するとともに、ICLASモニタリングセンターとして実験動物の品質管理等での役割を継続した。特にモニタリングセンターは、タイと韓国にサブセンターがあり、研修生の受け入れ、講師の派遣、標準物質の配布 などによって、それらの活動支援を継続した。

実中研の野村達次所長のコーディネートの下、会議が重ねられ、これまで26回を数えた日米科学技術協力事業（実験動物科学）は日本側文部科学省研究振興局学術機関課、米国側 National Institutes of Health (NIH)が窓口になり、毎年1回、日米の実験動物研究者が一同に会し、意見交換を行うものである。米国における本会議開催は平成19年度をもって一時中断することが確認された。

C. コンプライアンス活動

1) コンプライアンス委員会開催

平成19年1月23日の“遺伝子組換え動物（NOG）の逃亡事故”を受けて外部コンプライアンス委員会を開催し、「遺伝子組換えマウスの逃亡事故についてのコンプライアンス部としての反省点ならびに今後の対応」に関して貴重がご意見を伺った。

事故に繋がるリスクを洗い出し、それをマニュアルにとり組む必要性が再度確認された。

2) コンプライアンス意識の浸透活動

- a. コンプライアンス担当者への教育・研修を行った。
- b. 担当者の意識の向上を図るために外部の機関が実施している資格試験の取得を行った。
- c. 新入所員へは、入所時コンプライアンスに関する説明ならびにテキストを配布した。
- d. 職員に対する外部講師によるセミナーは、適切なテーマがなかったため実施しなかった。

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20年3月13日に米国ワシントンD.C.のNational Institutes of Health, Building 31, Room 3B-13で本事業に係る第26回日米科学技術協力事業（実験動物科学）会議が開催された。日本側出席者は、文部科学省研究振興局学術機関課・飯嶋浩恭係長、財団法人実験動物中央研究所・野村達次理事長、財団法人実験動物中央研究所・鍵山直子上級研究員、米国側はアルヴィン（Barbara Alving）, National Center for Research Resources 所長、グリーダー（Franziska Grieder） Division of Comparative Medicine, NCRR/NIH、課長、ロール（William Rall） Scientist Administrator, Division of Comparative Medicine とラム（Louise Ramm） NCRR/NIH 副所長であった。

1980年から約30年間にわたり継続してきた「日米科学技術協力事業（実験動物科学）」は、米国側代表者であるNIHの組織改革によって、本年度は、本事業のこれまでの成果を確認し、今後のあり方について協議するため、両国の担当機関と代表者だけで直接意見交換することとなった。

開会挨拶に続き、日本側から野村がこれまでの会議を総括し成果を取り纏めた。飯嶋は1980年に締結した「科学技術における研究開発のための協力に関する日本国政府とアメリカ合衆国政府との間の協定」の概要と仕組みの全体像を紹介し、併せて日米会議の今後のあり方に関する日本側政府の意向を明らかにした。

米国側は、Griederが米国のノックアウトマウスプロジェクト（US Knockout Mouse Project: KOMP）および国際ノックアウトマウスコンソーシアム（International Knockout Mouse Consortium: IKMC）の動向について報告した。臨床応用へのアプローチに関する野村の質問に対しては、UC Davisが中核を務めるNIHのCTSA（Clinical and Translational Science Awards）プロジェクトが紹介された。

最後に今後の日米会議のあり方について意見交換が行われ、以下の各項が承認された。

- a. 当該日米会議を当面の間休止する。ただし廃止はしない。
- b. 休止期間は、両国代表が会議の再開を必要と認めた時点迄とする。
- c. 検討すべき課題が発生した時には、両国が連絡を取り合い、協力してその解決に取り組むこととする。
- d. 休止期間は日米それぞれ野村達次およびDr. Franziska Griederが本プロジェクトをリードする。

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

CAHBは実中研の会以外プロモーションセンターとしての機能を有するアメリカカリフォルニア州の非営利団体NPOとして、2002年より活動して来ているが、これは2004年より開始された日本の文部科学省主導の『国公立大学独立行政法人化』に先行していた。また、今日、同じく文部科学省が推敲している所のCenter of Excellence (COE)プログラムから、国際的人材育成プログラムglobal COEプログラムにも先行して、各大学の模範拠点との機能も有している。一方、アメリカの大学も意図する所は同じであり、例えばカリフォルニア州立大学は、10校のキャンパス全体を代表してその本部であるUniversity of California President Office (UCOP)は、日本、中国、インドを見据えて海外連携活動を2006年度より集中的に開始している。

CAHBの2007年度の活動は、Nurse 2008として、UCSF大学と連携して2007年3月21日に「Universal Health Care」を主題とした国際シンポジウムをミッションベイキャンパスのジェネンテックホールにて開催した。日本からも10の大学関係者25人、更に、イギリス、カナダ、などからの参加者もあり、その内容は高く評価され、アメリカ下院議員委員長、Nancy Pelosiからも表彰状を手渡された。この他、実中研の国際PRとして、電子版百科事典「Wikipedia」にCIEAおよび野村所長のチャプターを掲載した。さらに、シアトルで開催された国際毒性学会[SOT]での実中研主催の「Tg-rasH2」関連学会の支援を行い、大学・研究機関等、広くNOGマウスのPRも行った。2008年度の活動はこれらを踏まえて、1)CAHB forumの継続発展(TgPVR, Tg-rasH2, NOG関連会議を含む)、2)電子版百科事典「Wikipedia」による情報発信、3)実中研グループ・日米の大学研究所の国際学会の支援、4)NOGマウスのPR、5)Nurse2009の開催を中心として、実中研グループの国際情報発信を中心に、CAHB支援団体との連携を推進する。

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

PLRは2008年1月から第三期のプロジェクト期間に入り抗体医薬のシード開発に取り組んでいる。これまでの期間に蓄積した臨床材料やNOGマウス移植材料を研究材料として、がんの特異的な抗体医薬の開発、診断薬の開発が主題となる。第三期の事業をより効率的に実施することをふまえて、2007年12月3日に研究所もシンガポール政府が運営するBioPolisに拠点を移し床面積も約1.5倍のスペースを確保した。

4. 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。2007年6月11日から14日にイタリアのコモで開催されたICLAS/AFLAS会議に玉置、伊藤、鍵山、後藤が出席した。このICLAS総会において、理事会の改選が行われ、玉置副会長の留任と、鍵山の理事就任が決まった。

5. ICLAS モニタリングサブセンター(タイ・韓国)

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。本年度もNLACとは研修生の受け入れと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。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。

韓国：韓国のKorea Research Institute for Bioscience and BiotechnologyにあるICLASモニタリングサブセンターに必要な試薬の提供を行うとともに、センター員の相互訪問を行い、韓国側新施設の見学と両機関の今後の関係継続を確認した。

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、情報交換の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。

2006年8月31日に韓国済州島で開催されたAFLAS Council Meetingにおいて2008年のAFLAS会議を北京で開催し、その後の2010年に台湾で開催することが決まった。2008年のAFLAS会議の詳細について、オリンピック終了後の2008年9月27日から29日の3日間に北京の近郊で開催されることが示された。

VI. 発 表

A. 定期刊行物等発表

- 1) Nakamura T, Miyakawa Y, Miyamura A, Yamane A, Suzuki H, Ito M, Ohnishi Y, Ishiwata N, Ikeda Y, and Tsuruzoe N: A novel nonpeptidyl human c-Mpl activator stimulates human megakaryopoiesis and thrombopoiesis . BLOOD. 107(11):4300-4307
- 2) 安東潔 : サル類における認知機能研究. 認知神経科学. April 2007 ; Vol.9 No.1:45-48
- 3) Yasuno F, Ota M, Ando K, Ando T, Maeda J, Ichimiya T, Takano A, T.K. Doronbekov, Fujimura Y, Nozaki S and Suhara T: Role of Ventral striatal dopamine D1 receptor in cigarette craving. Biological Psychiatry. 2007, 61:1252-1259
- 4) Nagai Y, Obayashi S, Ando K, Inaji M, Maeda J, Okauchi T, Ito H, Suhara T ; Progrssive changes of pre- and post-synaptic dopaminergic biomarkers in conscious MPTP-treated cynomolgis monkeys measured by positron emission tomography Synapse. 2007, 61:809-819.
- 5) 江袋 進 : アニテックス特集: スンクス-実験動物としての食虫目トガリネズミ科動物-実験動物中央研究所で維持・生産されているスンクスの紹介。 July 2007, 19(4):18-24
- 6) Suemizu H, Monnai M, Ohnishi Y, Ito M, Tamaoki N, and Nakamura M: Identification of a key molecular regulator of liver metastasis in human pancreatic carcinoma using a novel quantitative model of metastasis in NOD/SCID/ γ c null (NOG) mice. Int. J. of Oncology. 2007, 31:741-751
- 6) 鍵山直子 : ICLASのミッションと日動協の役割. LABIO Oct 2007, 21(30):6-8.
- 7) Shimaoka T, Seino K, Kume N, Minami M, Nishime C, Suematsu M, Kita T, Taniguchi M, Matsushima K, Yonehara S. Critical Role for CXC Chemokine Ligand 16 (SR-PSOX) in Th1 Response Mediated by NKT Cells. J Immunol. Dec 2007, 15:179(12):8172-9
- 8) Nozaki T, Takahahi K, Ishii O, Endo S, Hjoki K, Mori T, Kikukawa T, D. T. Boumpas, Ozaki S, and Yamada H: Development of an Ex Vivo Cellular Model of Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism. Sep 2007, 56(9):2875-2885
- 9) Watanabe S, Ohta S, Yajima M, Terashima K, Ito M, Mugishima H, Fujiwara S, Shimizu K, Honda M, Shimizu N, Yamamoto N: Humanized NOD/SCID/IL2R $\{\gamma\}$ null Mice Transplanted with Hematopoietic Stem Cells under non-Myeloablative Condition Show Prolonged Lifespans and Allow Detailed Analysis of HIV-1 Pathogenesis. J Virol 2007
- 10) Ono M, Maruyama T, Masuda H, Kajitani T, Nagashima T, Arase T, Ito M, Ohta K, Uchida H, Asada H, Yoshimura Y, Okano H, Matsuzaki Y: Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2007
- 11) Ninomiya M, Abe A, Katsumi A, Xu J, Ito M, Arai F, Suda T, Ito M, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T: Homing, proliferation and survival sites of human leukemia cells in vivo in immunodeficient mice. Leukemia 2007, 21:136-142.
- 12) Masuda H, Maruyama T, Hiratsu E, Yamane J, Iwanami A, Nagashima T, Ono M, Miyoshi H, Okano HJ, Ito M, Tamaoki N, Nomura T, Okano H, Matsuzaki Y, Yoshimura Y: Noninvasive

- and real-time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID / γ Formula immunodeficient mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2007, 104:1925-1930.
- 13) Hashimoto H, Etoh T, Kamisako T, Kito C, Kawai K, Mori C, Hioki K, Ito M, Tamaoki N: Developments of Hyperprolactinemia Transgenic Mice. *J Exp. Anim. Tech.* 2007, 42:23-32.
 - 14) Hashimoto H, Arai T, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Hioki K, Suzuki R, Yamauchi T, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Tobe K, Kadowaki T, Tamaoki N, Kosaka K: Phenotypes of IRS-2 deficient mice produced by reproductive technology are stable. *Exp Anim* 2007, 56:149-154
 - 15) Goto Y, Sanjoba C, Arakaki N, Okamoto M, Saeki K, Onodera T, Ito M, Matsumoto Y: Accumulation of macrophages expressing MRP8 and MRP14 in skin lesions during *Leishmania* major infection in BALB/c and RAG-2 knockout mice. *Parasitol Int* 2007, 56:231-234.
 - 16) Fujino H, Hiramatsu H, Tsuchiya A, Niwa A, Noma H, Shiota M, Umeda K, Yoshimoto M, Ito M, Heike T, Nakahata T: Human cord blood CD34+ cells develop into hepatocytes in the livers of NOD/SCID/ γ cnul mice through cell fusion. *Faseb J* 2007
 - 17) Hayashimoto N, Ueno M, Takakura A, and Itoh T: Biochemical characterization and phylogenetic analysis based on 16S rRNA sequences for V-factor dependent members of Pasteurellaceae derived from laboratory rats. *Curr. Microbiol.* 2007, 54:419-4232
 - 18) 橋本晴夫、江藤智生、上迫努、鬼頭千佳、川井健司、森智恵、日置恭司、伊藤守、玉置憲一：遺伝子改変による高プロラクチン血症モデルマウス開発の試み。実験動物技術 2007, 42 : 23-32.
 - 19) 野村達次：「ユーザーの要望にもとづいた実験動物の発展」分子細胞治療 2007, 6(6)：44 -47.
 - 20) 高倉彰：LA-house 「モニタリング研修質問の解説」LABIO21連載 2007.
 - 21) Ando K, Maeda J, Inaji M, Higuchi M, Obayashi S, Suhara T, and Tanioka Y: Neuro behavioral protection by single dose l-deprenyl against MPTP-induced parkinsonism in common marmosets. *Psychopharmacology* 2008, 195:509-516.
 - 22) Hamada K, Monnai M, Kawai K, Nishime C, KITO C, Miyazaki N, Ohnishi Y, Nakamura M, and Suemizu H: Liver metastasis models of colon cancer for evaluation of drug efficacy using NOD/Shi-scid IL2R γ null (NOD) mice. *Int. J. of Oncology.* 2008, 32:153-159
 - 23) 伊藤守、末水洋志：「異種移植系の宿主側の検討」アニテックス 19(5)：13-19
 - 24) 高倉彰、後藤一雄：「マウスのHelicobacter hepaticus感染」アニテックス 19(6)：33-35
 - 25) 鍵山直子：「動物実験の倫理指針と運用の実際」薬理誌 2008, 131:187-193.
 - 26) Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, and Tanaka Y: Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses. *J Infect Dis* 2008, 197:134-141.
 - 27) 高倉彰：Topix 「わが国のマウス・ラット動物実験施設の微生物汚染の現状」LABIO Jan. 2008, 21:26-28
 - 28) 岡野栄之、野村達次監修. 山田雅之、川井健司、安東潔ほか著：「マーマセットMR脳アトラス」. 慶応義塾大学21世紀COEプログラム報告書. 2008年3月31日羊土社. (非売品)

B. 学会の発表

- 1) 江藤智生、上迫努、山田武史、伊藤守、日置恭司：幼若ラットを用いた過剰排卵処置の検討、日本実験動物技術者協会関東支部第32回懇話会、2007年2月17日、東京
- 2) 遠藤圭子、日置恭司、伊藤守、江藤智生：マウス胚盤胞の効率的な作製方法の検討、同上
- 3) 佐藤晃、日置恭司、伊藤守、江藤智生：ガラス化加温胚の低温保存温度の検討、同上
- 4) 安東潔、前田純、稲次基希、永井裕司、樋口真人、大林茂、須原哲也、谷岡功邦：薬効評価研究のためのコモンマーマセットとカニクイザルのパーキンソン病モデルの有用性比較（ポスター発表）、第80回日本薬理学会年会、2007年3月14日、名古屋
- 5) 江藤智生、日置恭司：ワークショップ「胚と精子の凍結保存」第54回日本実験動物学会総会2007年5月24日、東京
- 6) 伊藤豊志雄、高倉彰、後藤一雄：ワークショップ「微生物モニタリング」同上
- 7) 伊藤豊志雄、高倉彰：シンポジウム「マウス・ラットの微生物モニタリング」同上
- 8) Kagiya N, Goto K, and Takakura A: Importance of quality network for promoting microbiological monitoring. FELASA-ICLAS Joint Meeting 2007.
- 9) Kagiya N, and Nomura T: Japanese guidelines for animal experiments inspire in vivo researchers. Ibid.
- 10) Ikeda T, and Kagiya N: Good practice of animal use and care in Japan - Past, current regulations and guidelines -. Ibid
- 11) Ando K, Maeda J, Inaji M, Higuchi M, Obayashi S, Suhara T, and Tanioka Y: Correlation between severity of parkinsonism and dopamine neuronal damage in MPTP-treated marmosets. 第37回日本神経精神薬理学会年会、2007年7月11日、札幌
- 12) 山根明子、中村隆典、伊藤守、大西保行、池田康夫、宮川義隆. インターフェロン(IFN)- α 2bによる血小板減少症に対する新規血小板増多薬NIP-004の有効評価. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会、2007年10月11-13日、横浜
- 13) 王静文、安部明弘、谷崎亮平、野村由佳、鈴木百子、伊藤守、清井仁、直江知樹. NOG マウスへの白血病移植 (5) イマニチブ耐性慢性骨髄性白血病急性転化細胞の移植. 同上
- 14) Udagawa M, Suzue K, Soeno S, Ito M, Koyasu S, and Suzuki M: マラリア非特異的T細胞のエフェクターメカニズム/Effector mechanisms of pathogen non-specific CD8+ cells upon lethal malaria. 第37回日本免疫学会、2007年11月20-22日、東京
- 15) Watanabe Y, Takahashi T, Ishii N, Ito M, Tsuchiya S, Sugamura K. Characterization of human lymphocytes in humanized NOG mice. 同上
- 16) Suzue K, Udagawa M, Soeno S, , Ito M, Koyasu S, and Suzuki M: マラリア非特異的T細胞の機能修飾メカニズム/The mechanisms of phenotypic changes of pathogen non-specific CD8+ cells upon malaria. 同上
- 17) Ando K, Maeda J, Inaji M, Higuchi M, Obayashi S, Suhara T, Tanioka Y, and Itoh T: Relationship between degrees of parkinsonism and striatal dopamine neural damage in MPTP-treated common marmosets. Society for Neuroscience 2007, 7th November 2007. San Diego.

- 18) Hayashimoto N, Goto K, Takakura A, and Itoh T: Corrent microbiological status of mice and rats in experimental facilities in Japan. AAALS 2008. February 17, Boston.
- 19) 今井都泰、日置恭司、矢崎薫、鶴菌伸幸、齊藤宗雄:「ビニールアイソレーターの改良に伴う給・排気フィルターの選定」日本実験動物技術者協会関東支部第33回懇話会. 2008年2月23日、横浜
- 20) 江藤智生、佐藤晃、板井元、遠藤圭子、上迫努:「多系統マウス2細胞期胚の超低温保存」同上
- 21) 上迫努、江藤智生:「近交系ラットを用いた過剰排卵卵子の正常性評価」同上
- 22) 佐藤晃、外丸祐介、江藤智生:「ガラス化加温胚の実用的な低温輸送方法の検討」同上
- 23) 板井元、上迫努、佐藤晃、遠藤圭子、江藤智生:「超低温保存液を完全化学合成する試み」同上
- 24) 遠藤圭子、上迫努、佐藤晃、板井元、江藤智生:「ガラス化保存胚の新しい加温方法について」同上
- 25) 吉田和年、上迫努、佐藤晃、遠藤圭子、板井元、江藤智生:「マウス胚移植に用いる偽妊娠メスマウスの効率的な作製方法の検討. 同上
- 26) Urano K, Machida K, Yoshimura M, Kikuchi K, Nomura T, and Usui T: Carcinogenic Comparative Study on CB6F1 Tg rasH2 Mice Produced by Two Breeding Facilities. 47th Society of Toxicology Annual Meeting 2008. March17, Seattle

C. 講義・講演等

- 1) 高倉彰:「異常動物の発見と対応」第19回日本実験動物技術者協会東北支部総会、2007年4月、仙台
- 2) 高倉彰、後藤一雄:教育セミナー「微生物モニタリング検査技術」第41回日本実験動物技術者協会総会、2007年7月、名古屋
- 3) 高倉彰:「人獣共通感染症」エーザイ(株)筑波研究所、2007年7月、つくば
- 4) 日置恭司、末水洋志:東京農業大学第5回動物実験ガイダンス「動物実験を始めるにあたって」2007年7月20日、東京
- 5) 鍵山直子:動物実験の倫理指針と運用の実際. 神経行動毒性研究会. 2007年7月27日東京。
- 6) 鍵山直子、野村達次:日本の研究者がしてきたこと. 市民公開講座「実験動物のためにできることー研究の現場からー」6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences. 2007年8月25日、東京
- 7) 高倉彰:「病気と衛生」日本実験動物協会高度技術師研修会、2007年9月、白河
- 8) 高倉彰:「マウス・ラットの微生物モニタリングの現状」日本エスエルシー(株)、2007年9月、浜松
- 9) 高倉彰「微生物モニタリングのミニマムリスクアイアメント」第27回日本実験動物技術者協会九州支部総会、2007年11月、熊本
- 10) 高倉彰「微生物モニタリングと人獣共通感染症」理化学研究所横浜研究所、2007年11月、横浜

- 11) 伊藤 守：NOG およびそれに関連する複合免疫不全マウス、シンポジウム「ゲノム解析から in vivo 解析への回帰」2007年11月26日、つくば
- 12) 日置恭司：厚生省神経・精神疾患研究委託費「筋ジストロフィー関連モデル動物の育成と供給状況について」2007年12月6日、東京
- 13) 高倉 彰：「微生物モニタリングのミニマムリスクアイアメント」筑波実験動物研究会、2007年12月、筑波
- 14) 鍵山直子：「3Rs (Replacement、Reduction、Refinement)の推進による動物実験の適正化. 第7回ヒューマンサイエンス研究資源バンク技術講習会「動物実験の代替法はどこまで進んだのか？」. 2008年1月30日. 大阪
- 15) 日置恭司、末水洋志：東京農業大学第6回動物実験ガイダンス「動物実験を始めるにあたって」2008年2月1日、東京
- 16) Kagiya N & Nomura T. Ethical policies for animal experimentation and their application in Japan. Symposium on "Optimal laboratory animal care and use: The road to international guidelines" AAAS 2008 Conference. February 17, Boston.
- 17) 鍵山直子：「機関内規程の効率的・効果的運用. 日本実験動物協会教育セミナー フォーラム 08 動物実験の自主管理－実践から見えてきた課題と対応－.」2008年2月23日、京都・3月8日、東京
- 18) 後藤一雄：シンポジウム「飼育管理を支える3つの技術：遺伝統御の現在」日本実験動物技術者協会関東支部第33回懇話会、2009年2月23日、横浜
- 19) 林元展人：シンポジウム「飼育管理を支える3つの技術：微生物統御の現在」同上

Ⅶ. 学術集会

A. 特別セミナー・講演会

[2007年11月19日]

「Human hemato-lymphoid system rag2^{-/-}gc^{-/-} mice」

Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, Switzerland

Dr. Markus G Manz

[2008年1月15日] 2008年新春セミナー

始めに 野村 達次 (財実験動物中央研究所)

特別講演 (座長: 西村 俊彦)

「ゲノムを超えて –ノーベル賞受賞技術のプロテオミクスへの応用–」

西村 紀 (株島津製作所 (大阪大学))

グループワークショップ (座長: 野村 龍太)

「私のグローバル経験 –国際的な事業/製品・サービスをめざして–」

野村 龍太 (財実験動物中央研究所)

「rasH2 短期がん原性試験マウス海外の動向」

堤 秀樹 (中外製薬株 共同研究員)

「生産の現場から」

和田 昌浩 (日本クレア株)

「CLEA/Taconic 生産マウスの発がん特性一致性の検討」

浦野 浩司 (財実験動物中央研究所)

シンガポール P L R

「立ち上げに参加して」

西銘 千代子 (財実験動物中央研究所)

「NOG マウスの飼育管理」

大西 保行 (財実験動物中央研究所)

鬼島 裕里 (P L R 社)

「Wistar Hannover GALAS ラット (Br1Han:WIST@Jc1 (GALAS)) 導入後の

経過とその使用動向」

末武 剛 (日本クレア株)

本日のまとめ

玉置 憲一 (財実験動物中央研究所)

B. 所内研究発表会

[2007年1月25日] (動物資源開発部)

橋本晴夫: 脂肪組織での MCP-1 過剰発現はマクロファージとインシュリン抵抗性を引き起こす

平牧 強: 4倍体胚を用いた複数の近交系統マウス由来 ES 細胞からの個体作製

[2007年2月21日] (バイオメディカル研究部)

山口 修: Micro volume X線 CT を用いた脂肪解析法の検討

大西保行: NOG マウスを用いたがん臨床腫瘍材料移植研究 (シンガポールでの試み)

[2007年3月28日] (試験サービス事業部)

大橋弘明: プリオン・バイオアッセイシステムの研究

町田一彦: C L E A 社と T A C O N I C 社の rasH2 マウス比較試験

[2007年6月28日] (実験動物研究部)

伊藤亮治：マーモセットリンパ球に対するモノクローナル抗体の作製

片野いくみ：c-kit 突然変異体 NOG-Wv/Wv マウスの解析

[2007年7月26日] (バイオメディカル研究部)

末水洋志：スピードコンジェニック法による NOG マウスの改良

長谷川雅己：ヒト化マウス作製を目指した NOG マウスの改良

[2007年9月6日] (試験サービス事業部)

菅原綾子：ICLAS モニタリングセンターにおける染色体検査の紹介

野津量子、植野昌未：腸内フローラ培養検査から得られた知見

[2007年10月11日] (マーモセット研究部)

安東 潔：マーモセットのパーキンソン病様症候発現強度とドーパミン神経破壊との相関

佐々木えりか：コモン・マーモセットの非外科的受精卵採取法の検討

C. 所内教育研修セミナー

- ・ 2007年4月2日～2007年4月6日：新人研修(教育活動担当部)
- ・ 2007年4月5日：コンプライアンス委員会による教育訓練(コンプライアンス部)
- ・ 2007年4月6日：遺伝子組換え動物の取扱いに関する教育訓練「遺伝子組換え生物の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」－2004年2月19日施行－の主旨とその適用範囲を新規採用の業務担当者及び関係者に説明(遺伝子組換え実験安全委員会)
- ・ 2007年4月10日～2008年1月15日：動物実験計画審査要領および動物実験等に関する教育訓練(動物資源管理部)
- ・ 2007年4月21日～2008年3月8日：動物実験技術士養成講座(教育活動担当部)
- ・ 2007年6月20日：GB棟地階(G-1)における遺伝子組換え生物等の飼育管理全般について(動物資源管理部)
- ・ 2007年6月29日：放射線従事者教育訓練(放射線委員会)
- ・ 2007年7月20日～2007年7月21日：日本実験動物協会モニタリング技術研修会(ICLASモニタリングセンター)
- ・ 2007年10月11日：防火訓練(自衛防火委員会)
- ・ 2007年10月22日：GB棟地階における遺伝子組換え生物等の飼育管理全般について(動物資源部)
- ・ 2008年3月31日：遺伝子組換え動物の取扱いに関する教育訓練「遺伝子組換え生物の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」－2004年2月19日施行－の主旨とその適用範囲を業務担当者及び関係者に説明(遺伝子組換え実験安全委員会)

D. AETセミナー「動物実験技術士」養成講座

[2007年4月21日]

- ・ 高垣善男：動物実験のための科学と技術の教育
- ・ 服部祐二：適正な動物実験
- ・ 伊藤豊志雄：実験動物の飼育管理に係る法律

[2007年 5月26日]

- ・末水洋志：動物実験の実施に係る法律
- ・斉藤宗雄：適正な実験動物/実験動物の開発改良

[2007年 6月23日]

- ・伊藤豊志雄：なぜ動物実験が成立するのか/実験動物の一般生理
- ・日置恭司：育種と繁殖

[2007年 7月14日]

- ・日置恭司：実験動物(マウス、ラット)の特性と飼育器材/飼料の与え方
- ・堤 秀樹：実験動物(イヌ、ネコ、ブタ、サル、その他)の特性と飼育器材

[2007年 8月25日]

- ・平田 裕：実験動物(マウス、ラット)の飼育管理
- ・日置恭司：無菌動物(マウス、ラット)の飼育管理
- ・今井都泰：実験動物の飼育装置および設備の管理

[2007年 9月29日]

- ・浦野浩司、町田一彦：実験動物と動物実験/動物実験の基本操作(講義)

[2007年 10月20日]

- ・浦野浩司、町田一彦：動物実験の基本操作「実技-1」

[2007年 11月17日]

- ・浦野浩司、町田一彦：動物実験の基本操作「実技-2」

[2007年 12月15日]

- ・高倉 彰：動物実験における品質管理の必要性/微生物モニタリング
- ・後藤一雄：遺伝モニタリング

[2008年 1月26日]

- ・伊藤豊志雄講：異常動物への対応/実験小動物の感染症コントロール
- ・江藤智生：生殖工学・発生工学「その周辺技術」

[2008年 2月23日]

- ・伊藤 守：遺伝子操作動物作製の基礎と歴史
- ・大西保行：ヒト疾患モデル動物

[2008年 3月 8日]

- ・野村達次：動物実験の目指すところ

E. ICLAS モニタリングセンター運営検討委員会

2008年3月13日、学士会館においてICLASモニタリングセンター運営検討委員会が開催され、伊藤センター長代理による本会の主旨説明ならびに推進委員と運営検討委員の紹介の後、遺伝、微生物、凍結保存の順に平成19年の活動報告とトピックスの紹介がなされた。

推進委員：高垣善男先生、森脇和郎先生

運営検討委員：(社)日本実験動物学会
(社)日本実験動物協会
日本実験動物協同組合

関口富士男先生、真下知士先生
上松嘉男先生
團迫 勉先生

国立大学法人動物実験施設協議会 大沢一貴先生、手塚英夫先生
日本実験動物技術者協会 佐加良英治先生
日本製薬工業会 佐神文郎先生
センター員：伊藤以下 17 名

F. 「ゲノム解析から *in vivo* 解析への回帰」公開シンポジウム

2007年11月26日つくば国際会議場において、実中研、万有製薬、文部科学省科学振興調整費新興分野人材養成「動物実験医学の研究支援者育成システム」（慶應義塾大学相磯教授）および慶應義塾大学 G-COE プログラム「*In vivo* ヒト代謝システム生物学拠点」（末松教授）の四者共催にて「ゲノム解析から *in vivo* 解析への回帰」を主題とした公開シンポジウムを開催し、約 160 人の聴衆を得て盛会のうちに終えることができた。今回のシンポジウムは当研究所および当研究所の共同研究者を主体とした講演プログラムを組み、「*in vivo*」をキーワードとすることによって、創薬安全性、基礎生理医学、再生医療、感染症、神経精神疾患研究などの様々なユーザー領域の側から、さらに実験動物繁殖工学といったモデル動物の開発側から、このような境界領域の研究の重要性を多角的に考える従来に無いユニークな討議の場を提供することが出来た。

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係わる基礎的研究〔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19年4月 至自平成20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 高倉 彰

3) 分担課題 系統動物の維持に関する研究

研究分担者 小倉智幸

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. 重度免疫不全 NOG マウスの改良・改変によるヒト化モデル動物の基盤創設〔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（S）〕

課題番号 18100005

実施期間 自平成18年4月 至平成23年3月

研究代表者 伊藤 守

研究分担者 末水洋志, 垣生園子(東海大・医)、安藤 潔(東海大・医)、宮川義隆
(慶応義塾大・医)、鈴江一友(群馬大・医)

3. 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・獣医畜産),

戸辺先生は、19年6月ごろ東京大から富山大・医に移られました。

4. 体細胞核移植由来胚性幹(ES)細胞を用いた再生医療の前臨床試験システムの構築〔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 18500336

実施期間 自平成18年4月 至平成20年3月

研究代表者 佐々木 えりか

研究分担者 江藤智生, 平川玲子, 外丸祐介(広島大・自然科学研究支援センター)

5. 拡散テンソル磁気共鳴画像法を用いた小型霊長類コモンマーモセットの脳内神経構造解析
〔文部科学省科学研究費補助金 - 若手研究 (B)〕

課題番号 18700401
実施期間 自平成18年4月 至平成20年3月
研究代表者 山田 雅之

6. ヒト型 IgG 抗体を産生する新規ヒト化 NOG マウスの開発〔文部科学省科学研究費補助金 - 若手研究 (B)〕

課題番号 19700373
実施期間 自平成19年4月 至平成22年3月
研究代表者 伊藤 亮治

7. 実験動物由来ヘリコバクター属菌の病原遺伝子検索と簡易診断〔文部科学省科学研究費補助金 - 若手研究 (B)〕

課題番号 19700374
実施期間 自平成19年4月 至平成21年3月
研究代表者 篠原 晴香

8. 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20年3月 至平成20年3月
研究代表者 野村 達次

9. 脊髄損傷に対する幹細胞治療の開発およびヒト神経幹細胞バンク事業（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）〔文部科学省科学技術試験研究委託費〕

実施期間 平成19年4月 至平成20年3月
業務主任者 野村 達次
担当責任者 伊藤豊志雄

10. 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19年4月 至平成20年3月
業務主任者 伊藤 豊志雄
担当責任者 佐々木えりか, 末水洋志

11. 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19年4月 至平成20年3月
研究担当者 伊藤 豊志雄

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19年4月 至平成20年3月
研究代表者 野村達次
研究者 玉置憲一, 伊藤豊志雄, 佐々木えりか

13. カルボラン誘導体抗エストロゲン剤の BNCT (ホウ素中性子補足療法) による乳がん治療法の検討 [独立行政法人科学技術振興機構-産学共同シーズイノベーション化事業 顕在化ステージ]

実施期間 平成19年11月 至平成20年3月
研究担当者 大西保行

14. 文部科学省グローバルCOEプログラム: In vivo ヒト代謝システム生物学拠点 [学校法人慶応義塾業務委託費]

実施期間 平成19年11月 至平成20年3月31日
依頼者 学校法人慶応義塾理事長 安西 祐一郎
受託者 野村達次
事業推進担当者 佐々木えりか ほか

15. 個体レベルでのがんの統合的研究 [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19年4月 至平成20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
分担課題 微生物学的モニタリング

16. ヒト型免疫マウスモデルの作出と応用 [文部科学省科学研究費補助金 - 特定領域研究]

課題番号 19059001
実施期間 平成19年4月 至平成20年3月
研究代表者 菅村和夫 (東北大・医)
研究分担者 伊藤守
分担課題 HLA導入NOGマウスの樹立

17. 筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための総括的研究 [厚生労働省精神・神経疾患研究委託費]

課題番号 19指-7
実施期間 平成19年4月 至平成20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19年4月 至平成20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 コモンマーマウスの神経精神疾患モデルについての行動解析研究

19. ヒト免疫機構を構築した新規「ヒト化マウス」を用いたエイズワクチン・治療薬評価系の開発〔厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業:政策創薬総合研究〕

課題番号 H19-政策創薬一般-008
実施期間 平成19年4月 至平成20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. 平成19年度適正な実験動物の飼養保管等普及啓発事業(環境省請負事業)

実施期間 自平成20年2月19日 至平成20年3月31日
請負代表者 野村達次
主任技術者 鍵山直子

21. 21世紀COEプログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」(最終報告書)

実施期間 平成15年4月 至平成20年3月
リーダー 岡野栄之(慶応義塾大・医)
事業推進担当者 野村達次
研究課題 コモンマーマウスとNOGマウスを用いたヒト疾患モデル動物の開発

22. 21世紀COEプログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」(最終報告書)

実施期間 平成15年4月 至平成20年3月
リーダー 岡野栄之(慶応義塾大・医)
事業推進担当者 玉置憲一
研究課題 NOGマウスを用いたヒト細胞導入系と疾患モデルの開発

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
〃	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
〃	齊藤 宗雄	研究所総務経理部長、日本クレア(株)会長
〃	菅谷 英一	愛英堂診療所所長、医学博士
〃	山本 慧	北里大学客員教授、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	元中外製薬(株)取締役
〃	伊藤 豊志雄	研究所マーモセット研究部部長、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) 評議員会・理事会

平成 19 年 5 月 29 日に本館 3 階会議室において平成 19 年度前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 年度事業報告書（案）の承認に関する件

第 2 号議案：平成 18 年度収支報告書（案）の承認に関する件

第 3 号議案：理事、評議員及び監事任期満了に伴う改選の件

第 4 号議案：「特定公益認定法人等であることの承認」申請書（更新）提出の承認に関する件

第 5 号議案：寄附行為細則一部変更の承認に関する件

第 6 号議案：その他

平成 19 年 5 月 29 日に本館 3 階会議室において第 90 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 年度事業報告書（案）の承認に関する件
- 第 2 号議案：平成 18 年度収支報告書（案）の承認に関する件
- 第 3 号議案：理事、評議員及び監事任期満了に伴う改選の件
- 第 4 号議案：「特定公益認定法人等であることの承認」申請書（更新）提出の承認に関する件
- 第 5 号議案：寄附行為細則一部変更の承認に関する件
- 第 6 号議案：その他

平成 20 年 1 月 10 日、臨時評議会（書面）が開催され、以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：平成 19 年度変更収支予算書（案）承認に関する件

平成 20 年 1 月 10 日、臨時理事会（書面）が開催され、以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：平成 19 年度変更収支予算書（案）承認に関する件

平成 20 年 3 月 27 日、本館 3 館会議室において平成 19 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 20 年度事業計画書（案）の承認に関する件
- 第 2 号議案：平成 20 年度収支予算書（案）の承認に関する件
- 第 3 号議案：常勤役員会（エグゼクティブ会議）規程（案）承認に関する件
- 第 4 号議案：エネルギー棟冷凍機・冷却塔交換工事承認に関する件
- 第 5 号議案：平成 19 年度変更予算書（案）承認に関する件

平成 20 年 3 月 27 日、本館 3 館会議室において第 91 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 20 年度事業計画書（案）の承認に関する件
- 第 2 号議案：平成 20 年度収支予算書（案）の承認に関する件
- 第 3 号議案：常勤役員会（エグゼクティブ会議）規程（案）承認に関する件
- 第 4 号議案：エネルギー棟冷凍機・冷却塔交換工事承認に関する件
- 第 5 号議案：平成 19 年度変更予算書（案）承認に関する件

3. 海外出張

- 1) 野村龍太副所長は CHAB、CLEA Int.、B-Bridge Int.、Tohoku 大学米国事務所他にて、NOG マウスに関するビジネスミーティング、Tohoku Univ. International Innovation Forum への出席および業務打合せのため 2007 年 4 月 24 日～5 月 1 日までアメリカへ出張。
- 2) 末水洋志研究員は Los Angeles Convention Center Roche Palo Alto 研究所にて、AACR Annual Meeting にて発表ならびに、Roche Palo Alto 研究所にて共同研究の打合せのため 2007 年 4 月 14 日～4 月 21 日までアメリカへ出張。

- 3) 野村龍太副所長は CHAB、CLEA Int.、B-Bridge Int.、Southwest Foundation for Biomedical Research、BioReliance、NIH にて、JETRO 試験、各社ビジネスミーティングのため、2007 年 5 月 13 日～5 月 21 日までアメリカへ出張。
- 4) 佐々木えりか研究員は Sangamo 社にて、マーマセットのジーンターゲットングに関する研究打合せのため、2007 年 5 月 15 日～5 月 18 日までアメリカへ出張。
- 5) 佐々木えりか研究員は German Primate Center、Hannover Medical School にて、DAAD German-Japanese exchange program 参加のため、2007 年 5 月 29 日～6 月 11 日までドイツへ出張。
- 6) 玉置憲一副所長は ICLAS General Assembly、ICLAS Executive Meeting、ICLAS Governing Board Meeting ならびに Harmonization of guidelines meeting 出席のため、2007 年 6 月 8 日～6 月 12 日までイタリアへ出張。
- 7) 伊藤豊志雄部長および鍵山直子上級研究員は Felasa-ICLAS Joint Meeting、ICLAS General Assembly、ICLAS Harmonization of guidelines meeting 出席のため、2007 年 6 月 8 日～6 月 15 日までイタリアへ出張。
- 8) 後藤一雄研究員は Felasa-ICLAS Joint Meeting 出席のため、2007 年 6 月 9 日～6 月 15 日までイタリアへ出張。
- 9) 臼居敏仁研究員は第 26 回全米毒性病理学会にて rash2 マウス他の情報収集のため、2007 年 6 月 8 日～6 月 16 日までアメリカ合衆国（プエルトリコ）へ出張。
- 10) 堤秀樹研究員は Villa Erba にて、Felasa-ICLAS Joint Meeting の参加、ならびに Taconic 展示ブース支援、Ferring Pharmaceuticals、Novo Nordisc GSK ほか数社にて rash2 マウス情報提供活動のため、2007 年 6 月 9 日～6 月 24 日までイタリア、スウェーデン、デンマークへ出張。
- 11) 佐々木えりか研究員はリヨン コンベンションセンターにて 23th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology に出席のため、2007 年 6 月 30 日～7 月 7 日までフランスへ出張。
- 12) 野村龍太副所長は、PharmaLogicals Research 社の今後の展開その他業務打合せのため、2007 年 7 月 25 日～7 月 28 日までシンガポールへ出張。
- 13) 前野日出雄副部長は、CLEA Int.、CAHB および B-Bridge Int. での業務打合せ、NOG 頒布に関する打合せのため、2007 年 8 月 28 日～9 月 1 日までアメリカ合衆国へ出張。
- 14) 堤秀樹研究員は ILS Inc.、RJ Reynolds、Wyeth Chazy、Novartis にて、rash2 マウス情報提供活動のため、2007 年 8 月 19 日～8 月 26 日までアメリカ合衆国へ出張。
- 15) 日置恭司研究員は PharmaLogicals Research Pte.Ltd. (PLR) にて、PLR 社動物実験施設 および Biopolis の視察のため、2007 年 9 月 5 日～9 月 7 日までシンガポールへ出張。
- 16) 大西保行部長は PharmaLogicals Research Pte.Ltd. (PLR) にて、PLR 社動物実験施設および Biopolis の視察のため、2007 年 9 月 5 日～9 月 8 日までシンガポールへ出張。
- 17) 野村龍太副所長は Thyogen 社、CAHB、CLEA Int.、B-Bridge 社、Tibotec 社、Artemis 社、Taconic Eu、Zurich 大学、IRB、Scantox、J&J、Basel Congress Center 他にて Dr. Demopoulos、Dr. Mantz、Dr. Bollkans、Dr. DiSant、Dr. Speck ほかとの各研究打合せおよび欧州毒性病理学会出席のため、2007 年 9 月 6 日～9 月 23 日までアメリカ合衆国、ドイツ、スイス、デンマー

- ク、フランス、ベルギー、イタリアへ出張。
- 18) 野村達次所長は Thyogen 社、CAHB、CLEA Int. にて、Dr. Demopoulos との研究打合せ及び CAHB、CLEA Int. との業務打合せのため、2007 年 9 月 9 日～9 月 17 日までアメリカ合衆国へ出張。
 - 19) 伊藤守部長は CAHB、Artemis 社、Taconic EU、Zurich 大学、IRB にて、CAHB 業務打合せ、Dr. Mant、zDr. DiSant、Dr. Speck との研究打合せおよび Taconic EU 社施設見学のため、2007 年 9 月 9 日～9 月 23 日までアメリカ合衆国、ドイツ、スイス、デンマーク、フランスへ出張。
 - 20) 堤秀樹研究員は Zurich 大学、IRB、Scantox、J&J、RCC、Basel Congress Center、Biomatech にて、NOG マウス抗 HIV 薬効試験打合せ、rash2 マウス共同研究打合せならびに情報提供活動及び欧州毒性病理学会出席のため、2007 年 9 月 12 日～9 月 23 日までスイス、デンマーク、フランス、ベルギーへ出張。
 - 21) 江藤智生研究員は Artemis 社、Taconic EU 社にて、Artemis 社ならびに Taconic EU 社の技術視察ならびに Dr. Mantst との研究打合せのため、2007 年 9 月 13 日～9 月 21 日までドイツ、スイス、デンマークへ出張。
 - 22) 堤秀樹研究員は EUROTOX ならびに AALAS Annual Meeting にて、rash2 マウス情報提供・情報収集活動および AALAS での Taconic ブース支援のため、2007 年 10 月 6 日～10 月 19 日までオランダ、アメリカ合衆国へ出張。
 - 23) 林元展人研究員はシャーロット (AALAS)、サンフランシスコ (CLEA Int., BBI) にて、58th AALAS Annual Meeting 出席、および CLEA Int. ならびに BBI 見学のため、2007 年 10 月 13 日～10 月 21 日までアメリカ合衆国へ出張。
 - 24) 野村龍太副所長は The Salt Palace Convention Center、CAHB、CLEA Int.、Bio Park、Karolinska Institute 他にて、58th AALAS National Meeting、Taconic-CIEA 会議、WHO/UNICEF Consultation、ビジネスミーティング他のため、2007 年 10 月 14 日～10 月 27 日までアメリカ合衆国、ドイツ、スイス、スウェーデン、オランダへ出張。
 - 25) 佐々木えりか研究員、井上貴史研究員、上岡美智子研究員は German primate Center 他にて、マーモセット飼育施設の視察および現地スタッフとの意見交換のため、2007 年 10 月 14 日～10 月 23 日までドイツへ出張。
 - 26) 伊藤豊志雄研究員はムンバイ (Advanced Centre for Treatment, Research and Education in Cancer, Tata Memorial Center) にて講演のため、2007 年 12 月 11 日～12 月 17 日までインドへ出張。
 - 27) 野村龍太副所長は バイオポリス、Riken A star Corp. にて、施設見学、ビジネスミーティング他のため、2007 年 12 月 2 日～12 月 6 日までシンガポールへ出張。
 - 28) 大西保行研究員、日置恭司研究員は PharmaLogicals Research 社にて動物飼育施設の設営のため、大西保行研究員は 2007 年 12 月 6 日～12 月 10 日、日置恭司研究員は 2007 年 12 月 7 日～12 月 10 日までシンガポールへ出張。
 - 29) 安東潔研究員は神経科学会にて、マーモセットのパーキンソン病モデルに関する研究発表および神経科学の最新情報収集のため、2007 年 11 月 1 日～11 月 10 日まで米国へ出張。
 - 30) 日置恭司研究員、林元展人研究員は In Vivo Science International, Inc. にてバイオバブル飼育室クリーンナップ、微生物検査技術指導のため、日置恭司研究員は 2008 年 1 月 6 日～1 月 12 日、林元展人研究員は 2008 年 1 月 6 日～1 月 10 日まで米国へ出張。

- 31) 野村 所長、玉置 副所長、野村 副所長、伊藤 守 研究員は Bio Polis にて Dr. Holmgren (Karolinska Institute) との研究打合せのため、野村 所長・伊藤 守 研究員は 2008 年 1 月 13 日～1 月 16 日、玉置 副所長は 2008 年 1 月 13 日～1 月 15 日、野村 副所長は 2008 年 1 月 13 日～1 月 17 日までシンガポールへ出張。
- 32) 大西 保行 研究員は Pharma Logicals Research 社にて、IACUC 出席のため、2008 年 1 月 13 日～1 月 16 日までシンガポールへ出張。
- 33) 堤 秀樹 研究員は BioRelians, FDA ほかにて、rash2 シンポジウム事前打合せならびに rash2 情報提供活動のため、2008 年 1 月 23 日～1 月 28 日まで米国へ出張。
- 34) 野村 副所長は Pharma Logicals Research 社にて、STC 会議ならびに取締役会出席のため、2008 年 2 月 13 日～2 月 16 日までシンガポールへ出張。
- 35) 大西 保行 研究員は Pharma Logicals Research 社にて、STC 会議出席のため、2008 年 2 月 14 日～2 月 16 日までシンガポールへ出張。
- 36) 鍵山 直子 研究員は AAAS 2008 Conference にて、ILAR シンポジウム “Optimal laboratory animal care and use” に出講するため 2008 年 2 月 14 日～2 月 19 日まで米国へ出張。
- 37) 野村 副所長は NIH, Taconic 社、CAHB、CLEA Int. にて、研究打合せ、特許関連打合せのため、2008 年 2 月 23 日～3 月 3 日まで米国へ出張。
- 38) 大西 保行 研究員は Embassy Suites Hotel にて、JETRO 米国西海岸バイオビジネストレーニングでの講演、CLEA, In-Vivo Science 社の紹介と In-Vivo Science 社運営に関する用務のため、2008 年 2 月 24 日～3 月 2 日まで米国（サンディエゴ）へ出張。
- 39) 野村 所長はワシントン・シアトル・サンフランシスコにて、研究打合せ、日米会議出席、米国毒性学会出席ならびに当所主催のシンポジウム開催、CAHB との打合せのため、2008 年 3 月 12 日～3 月 21 日まで米国へ出張。
- 40) 野村 副所長はワシントン・シアトル・サンフランシスコにて、NIH との研究打合せ、日米会議補助、米国毒性学会出席ならびに当所主催のシンポジウム開催、CAHB 主催の看護 Forum 出席ほかのため、2008 年 3 月 12 日～3 月 23 日まで米国へ出張。
- 41) 鍵山 直子 研究員はワシントンにて、日米会議出席のため、2008 年 3 月 11 日～3 月 15 日まで米国へ出張。
- 42) 臼居 敏仁 研究員、堤 秀樹 研究員はシアトルにて、米国毒性学会参加ならびに情報調査、当所主催のシンポジウム開催のため、2008 年 3 月 16 日～3 月 21 日まで米国へ出張。
- 43) 浦野 浩司 研究員は、シアトル・サンフランシスコにて、米国毒性学会での発表と当所主催のシンポジウム開催および CAHB 看護フォーラム参加のため、2008 年 3 月 16 日～3 月 23 日まで米国へ出張。

4. 教育・研修の受託

- 1) 明治大学大学院農学研究科動物生理学研究室の黒沼俊は 2007 年 2 月 19 日～3 月 16 日まで動物資源開発部にて研修。
- 2) 慶応義塾大学神経内科の鳥海春樹は 2007 年 2 月 19 日～3 月 16 日まで動物資源開発部にて研修。
- 3) アステラスリサーチ株式会社 大庭志伸氏は 2007 年 4 月 17 日～2007 年 4 月 20 日まで

ICLAS モニタリングセンターにて研修。

- 4) 日本クレア株式会社 和田数博氏は2007年5月1日～2009年4月30日まで資源管理事業室にて共同研究。
- 5) 埼玉医科大学総合医療センター研究部の石川祥子氏は2007年6月11日～6月28日まで試験サービス事業部にて研修。
- 6) ㈱ジェー・エー・シーの加藤奈津子氏は2007年7月10日～事業推進部にて研修。
- 7) German Primate Center の Dr. Thomas Muller は、2007年8月28日～9月12日までマーモセット研究部にて研修。
- 8) National Laboratory Animal Centre, Mahidol Univ. (Thailand) の Dr. Surachai Chantip は、2007年8月19日～9月12日まで、試験サービス事業部にて研修。
- 9) 埼玉医科大学総合医療センターの新井宏美氏は2007年9月10日～9月28日まで、動物資源管理部にて研修。
- 10) 協和醗酵工業株式会社 医薬研究センターの松村義和氏は2007年9月11日～9月21日まで、動物資源管理部にて研修。
- 11) 埼玉医科大学中央研究施設実験動物部門の石原由夏氏は2007年10月15日～10月26日まで、ICLAS モニタリングセンターにて研修。
- 12) CLEA International の郡ああこ氏は2007年10月22日～11月2日まで、実験動物研究部にて研修。
- 13) 株式会社ジェー・エー・シーの吉田哲也氏は2007年12月3日～12月7日まで、教育活動担当部にて研修。
- 14) 株式会社武田ラビックスの黒瀬美樹氏は、2007年11月5日～11月18日まで、ICLAS モニタリングセンターにて研修。
- 15) Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology の Young Suk Won 氏は、2007年11月1日～11月9日まで、ICLAS モニタリングセンターにて研修。
- 16) Gottingen 大学の Ms. Katja Eildermann 氏は2008年1月8日～1月21日まで、マーモセット研究部にて研修。
- 17) German Primate Center の Dr. Thomas Müller 氏, Dr. Tamara Becker 氏は、2008年1月8日～1月21日まで、マーモセット研究部にて研修。
- 18) 株式会社ジェー・エー・シーの尾崎寿一氏は2008年2月18日～2月20日まで、教育活動担当部にて研修。

5. 見学・来所（国内・海外からの来訪者）

a. 国内

- 1) 2007年4月6日 PM1:00～ 明治製薬(株) 医薬総合研究所 稲葉常良様、大塚圭子様、奥富隆文様が来所、試験サービス事業部を見学。
- 2) 2007年4月17日～2007年4月20日 アステラスリサーチ(株) 研修生 大庭志伸様が来所、試験サービス事業部を見学。
- 3) 2007年4月6日 明治製薬(株) 医薬総合研究所 稲葉常良様、大塚圭子様、奥富隆文様が来所、試験サービス事業部を見学。

- 4) 2007年5月18日 日産化学工業株式会社 中村隆典様が来所、試験サービス事業部を見学。
 - 5) 2007年5月21日 東京電気大学大学院理工学研究科 岡田瑠太様、ディリダルクデレト様、ズムテラレチプ様が来所、動物資源管理部を見学。
 - 6) 2007年6月19日～2007年6月22日 日産化学工業(株) 中村隆典様が来所、試験サービス事業部を見学。
 - 7) 2007年7月3日 日産化学工業(株) 石綿紀久様、中村隆典様、四元孝志様、上川路美奈子様が来所、試験サービス事業部を見学。
 - 8) 2007年10月3日 台湾大学医学部 呉 銘芳様ほか2名が来所、試験サービス事業部 ICLAS モニタリングセンターを見学。
 - 9) 2007年10月17日 日産化学工業株式会社 中村隆典様が来所、試験サービス事業部 ICLAS モニタリングセンターを見学。
 - 10) 2007年10月19日 大鵬薬品工業株式会社飯能研究所管理室 棚橋安高様ほか1名が来所、試験サービス事業部 ICLAS モニタリングセンターを見学。
 - 11) 2007年11月14日午後～11月15日午前 理化学研究所 清成寛様ほか1名が来所、試験サービス事業部 ICLAS モニタリングセンターを見学。
 - 12) 2008年2月27日 ブルカー・バイオスピン株式会社 堂本竹雄様ほか1名、東北大学加齢医学研究所 ホルヘリエラ様ほか1名が来所、病理病態研究部画像解析研究室を見学。
 - 13) 2008年3月18日 東京農工大学大学院 辻村範行様が来所、動物資源管理部維持生産管理室を見学。
- b. 海外からの来訪者
なし

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) 東海大学伊勢原校舎付属病院本部伊勢原研究推進部教育支援センターの藤原公文は 2007年1月29日～3月23日まで動物資源開発部にて研修。
- c. 海外留学（研修）
なし
- d. 海外からの留学（研修）受け入れ
 - 1) Heinrich Heine University of Dusseldorf の Ms Melanie Wurm は 2007年6月18日～8月21日まで、マーモセット研究部にて研修。
 - 2) Heinrich Heine University of Dusseldorf の Ms. Gesine Feischmann は 2007年7月20日～8月21日まで、マーモセット研究部にて研修。

7. 許可・認可・承認に関する事項

平成19年10月24日付19諸文科振第789号、特定公益増進法人であることの証明（文部科学大臣 渡海紀三朗）

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

9件 16,500千円

11. 主務官庁の指示に関する事項

- ・平成19年8月24日午後2時、文部科学省研究振興局学術機関課、高木秀人課長補佐、赤坂真弓専門職、林史晃研究支援係による実施検査（実施）。
- ・平成19年10月31日午後2時～5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、野島久美恵専門官、新岡輝正担当官、遺伝子改変マウス輸送事故の改善状況実地調査。

12. 特許権に関する事項

- ・平成19年7月4日付で、マウスモデル動物作製とその品質保証方法に関する中国における出願が特許登録された(特許番号：ZL03820050.3)。
- ・平成19年11月21日付で、マウス初期胚等のガラス化保存方法に関する韓国における出願が特許登録された(特許番号：10-0780118)。
- ・平成19年11月28日付で、NOGマウスに関する欧州における出願が特許登録された(特許番号：1338198)。

13. 叙勲・受賞に関する事項

- ・平成20年1月4日、橋本晴夫研究員は、糖尿病モデルの開発に外部共同研究者と連携し多大なる成果を得たことにより、社内表彰された。
- ・平成20年1月4日、堤秀樹（中外製薬株式会社）共同研究員は、rasH2マウスのがん原性試験の実用化と普及のための国内外でのプロモーション活動に対し、社内表彰された。

14. 職員数

	男	女	計
役員	15	0	15

研究職	37	14	51
事務職	10	6	16
その他	0	1	1
計	62	21	83

	常 勤	非常勤	計
役員	4	11	15
研究職	35	16	51
事務職	15	1	16
その他	0	1	1
計	54	29	83

15. その他

- ・慶応義塾大学医学部、慶応義塾大学大学院医学研究科と研究・教育における連携が行われており、同大学の連携大学院となっている。
- ・平成 20 年 1 月 1 日付けで順天堂大学大学院医学研究科と教育研究における連携・教育に関する協定を締結。

(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18日(木)、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26回定例会議ならびに学術懇話会が開催された。会員28社のうち出席者は17社および来年度入会予定オブザーバー1社の35名、実中研役員ら17名が出席した。

プログラム

第26回定例会議

- | | | |
|-----------|--------|------|
| 1. 挨拶 | 理事長 | 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 | 総務経理部長 | 斎藤宗雄 |

学術懇話会

『特別講演』

In vivo ヒト代謝システム生物学の創成と医学応用

末松 誠 (慶応義塾大学医学部)

『報告講演』

ヒト肝臓の生理/病態の in vivo モデルの開発

中村雅登 (病理病態部)

(東海大学医学部)

[話題提供]

1. ヒト化マウスのための免疫不全マウス改良の現状の紹介
伊藤 守 (動物資源開発部)
2. 無菌動物飼育技術とプロバイオティクス
高倉 彰 (試験サービス事業部)

= 懇話会 (午後6時~朝日の間) =

維持会員に関する業務

1. ヒト悪性腫瘍分与：	4社	92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：	19社	470件

平成19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	1,088	369	624	2,081
ラット	331	430	0	761
ハムスター類	0	0	0	0
モルモット	31	3	0	34
ウサギ	5	12	0	17
その他	0	0	324	324
培養細胞等	—	—	235	228
合計	1,455	814	1,183	3,452

4. 遺伝的モニタリング・遺伝検査：	4社	38件
--------------------	----	-----

平成19年度 遺伝モニタリング・遺伝検査内訳

検査項目	依頼件数	検体数
遺伝モニタリング	1	40
染色体数検査	1	1
遺伝子マッピング	0	0
スピードコンジェニック	6	147
合計	8	187

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、その意見を実中研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20年3月31日現在)

大塚製薬株式会社
協和醗酵工業株式会社
塩野義製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
第一三共株式会社
中外製薬株式会社

株式会社ヤクルト本社
大鵬薬品工業株式会社
日本化薬株式会社

アステラス製薬株式会社
アスピオファーマ株式会社
エーザイ株式会社
株式会社クレハ
株式会社コーガアイソトープ
株式会社ヘルセウス[®]ロテオミクス
キリンファルマ株式会社
参天製薬株式会社
大正製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社
タカラバイオ株式会社
田辺三菱製薬株式会社
テムリック株式会社
日産化学工業株式会社
日本たばこ産業株式会社
万有製薬株式会社
明治製菓株式会社
わかもと製薬株式会社

(50音順)