

# 事業報告書

事業年度

(第65期)

自 2021年4月1日  
至 2022年3月31日

公益財団法人実験動物中央研究所

# 目 次

## 研究・事業 報告

・プロジェクト研究（公益目的事業 1・2）	1
1. ヒト化マウスプロジェクト	1
2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト	2
3. 実験動物開発のための新技術プロジェクト	3
4. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト	3
5. 先端的動物実験研究手法樹立プロジェクト	4
・研究部門	6
A. 実験動物基礎研究部（公益目的事業 2）	6
1. 免疫研究室	6
B. 実験動物応用研究部（公益目的事業 1・2）	6
1. ヒト疾患モデル研究室	6
2. ヒト臓器/組織モデル研究室	6
3. 腫瘍研究室	6
C. 生殖工学研究室（公益目的事業 2）	6
D. マーモセット医学生物学研究部（公益目的事業 2）	6
1. 疾患モデル研究室	6
2. 応用発生学研究室	7
3. 分子発生学研究室	7
E. ライブイメージングセンター（公益目的事業 2）	7
・基盤技術部門	8
A. ICLAS モニタリングセンター（公益目的事業 2）	8
1. 微生物検査室	8
2. 標準物質頒布室	8
3. 受託事業室	9
4. 遺伝検査室	9
5. モニタリング普及活動（全室共通）	9
B. 動物資源技術センター（公益目的事業 2）	10
1. 飼育技術開発室	10
2. 無菌動物実験開発室	13
3. 資源開発室	14
C. マーモセット基盤技術センター（公益目的事業 2）	15
1. 遺伝子改変マーモセット開発室	15
2. マーモセット飼育支援室	16
3. マーモセット事業化準備室	16
D. 教育・研修室（公益目的事業 2）	16

・ 受託・事業開発部門 .....	18
A. 事業開発室（公益目的事業 2） .....	18
B. 試験事業部（公益目的事業 2） .....	19
C. 病理解析センター（公益目的事業 1） .....	20
・ その他プログラム（公益目的事業共通） .....	21
A. 公的普及活動 .....	21
B. コンプライアンス活動 .....	21
C. 危機管理活動 .....	21
D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価 .....	21
E. 広報活動 .....	23
F. 2021 年度 動物実験基礎教育研修 総合研修 .....	24
・ 発表等 .....	27
・ 学術集会等 .....	41
・ 共同研究（公的研究費による研究） .....	43

## 総 務 報 告

1. 役員に関する事項 .....	52
2. 評議員会・理事会に関する事項 .....	52
3. 委員会活動 .....	53
4. 海外出張 .....	55
5. 教育・研修の受託 .....	55
6. 見学・来所（国内・海外からの来訪者） .....	56
7. 認可・承認に関する事項 .....	57
8. 寄附金に関する事項 .....	57
9. 特許権等に関する事項 .....	57
10. 叙勲・受賞に関する事項 .....	58
11. 他大学との連携に関する事項 .....	58
12. 学位取得に関する事項 .....	58
13. 職員数 .....	58

### 公益財団法人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 .....	59
維持会員に関する業務 .....	60
公益財団法人実験動物中央研究所 維持会員規約 .....	61
公益財団法人実験動物中央研究所 維持会員名簿 .....	63

公益目的事業 1：実験動物及び関連資材並びに動物実験法に関する研究開発  
公益目的事業 2：実験動物の品質統御に関する研究調査

## プロジェクト研究（公益目的事業 1・2）

### 1. ヒト化マウスプロジェクト

本プロジェクトは、当研究所が開発した重度免疫不全NOG (NOD/Shi-*scid*, IL-2R $\gamma$ KO) マウスに遺伝子改変等の手法を用いた改良を進めることにより、有用性が高いヒト化免疫不全マウスを作出すること、そしてそれにより作製したヒト化マウスを用い創薬等のトランスレーショナル研究に寄与する動物実験系を開発、提供することを目的とする。

昨年度までに継続作製されてきた改良型マウスの内、性状や用途が明らかな系統を実中研のホームページ「次世代免疫不全マウス」に開示し、外部の要望に応じて頒布して行く。また、TK-NOGマウスを用いたヒト肝臓マウスの実用化が軌道に乗り、世界で広く認知されようになったが、これらマウスの生産性を更に高める試みやヒト免疫系マウスとの複合マウスの検討を開始した。

#### 1) 新たな免疫不全マウスの開発とヒト造血能の改善

マウスの先天免疫に関連する遺伝子として、NOG マウスに移入されたヒト赤血球に結合する分子 (A) を見出し、ゲノム編集によりこの遺伝子欠損マウスを作製し、このマウスと C3 欠損 NOG マウスとの交配を完了した。C3 欠損マウスと C3/(A) 2 重欠損マウスにヒト赤血球を移植したところ、2 重欠損マウスでは赤血球の生着性が 20% 程度改善し生着の延長を認めた。現在、ヒト赤血球に結合する分子を探索中である。

高生着性 NOG-W41 マウスの特性解析を行い、ヒト細胞キメラ率の亢進およびヒト造血幹細胞の維持能力が向上していることを明らかとした。また、NOG-W41 マウスと NOG-EXL マウスを交配し、NOGW-EXL マウスを樹立し、ミエロイド系細胞分化の亢進に加え、キメラ率がさらに向上した新規系統を開発した。

マーモセット骨組織を移植した NOG マウスへのヒト白血病細胞の移植を数例開始したが、骨髄組織の安定した再構築ができなかった。

#### 2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究

NOG-HLA-DR4Tg/I-AbKO に慢性リウマチ関節患者から採取した末梢単核球を移植した結果、一部の関節で T 細胞の浸潤と滑膜細胞の弱い増殖が誘導されていた。

NOG-FcRKO マウスを用いた免疫チェックポイント阻害剤の効果を検討した。ヒト造血細胞を移植後、抗 PD-1 抗体を投与した後、拒絶誘導時にヒト T 細胞にどのようなサイトカインが産生されるかを検討した。IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 などの T 細胞活性化を示すサイトカインを産生するヒト T 細胞の割合が FcRKO マウスでは NOG マウスに比べて増加していた。また拒絶中の腫瘍組織ではヒト T 細胞にグランザイム B やパーフォリンの発現が確認できた。これらの結果は論文として公表した。

好酸球性ヒト化気管支喘息モデルへのベンラリズマブ投与により、ヒト好酸球の減少および気道過敏性の低下を認めた。また、肺組織のシングルセル RNAseq 解析により、喘息関連因子の産生細胞を同定し、病態の発症機序について解析した。

PBMC 移入ヒト化マウスを用いて、ハプテン塗布による接触性皮膚炎モデルの開発に着手した。

#### 3) ヒト肝保有モデルを用いた実用化・応用研究

計画生産を開始した雌性の F1-TKm30 マウス 4.7 週齢での体重は  $19.0 \pm 1.5$  g (n=474) であり、2020 年度に生産した雌性 F1-TKm30 マウス 4.7 週齢での体重  $19.3 \pm 1.2$  g (n=217) と同等の結果が得られ、均質なマウスが計画的に生産されていることが確認できた。

ヒト肝キメラマウス由来肝臓細胞の作製を継続した。凍結融解後の細胞回収率、生存率、ヒト細胞陽性率、薬物代謝酵素活性、培養容器への接着性を調べると共に、平面培養細胞を用いて酵素誘導や毒性評価試験を実施した。

雄性不妊を回避した次世代型 TK-NOG (NOG-TKm30) ヒト肝保有マウスに加え、F1-TKm30 ヒト肝保有マウスを用いて 8 化合物について薬物動態試験を実施した。

マウス薬物代謝酵素活性が減弱した Por 遺伝子コンディショナル KO (cKO) マウスを含む薬物代謝関連酵素遺伝子欠損マウス 5 系統の系統化を進めた。

#### 4) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用

NOG-TKm30-HLA-A2 ダブルトランスジェニックマウスを宿主としたヒト肝-免疫 2 重キメラマウスの作製法を検討した。生後 6 週齢時に造血幹細胞を移植し、生後 9 週齢時にヒト肝細胞を移植するプロトコルを確立した。造血幹細胞移植 8 週以降、ヒト血液細胞の発生が確認でき、また、ヒト肝細胞移植 10 週後にはヒト肝細胞の生着も確認できた。今後、肝炎ウイルス感染実験や肝毒性物質暴露実験を実施し、免疫応答が見られるか検討を行う。

## 2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト

次世代 NOG マウス実用化プロジェクトは、研究部門が開発した次世代 NOG マウスを創薬研究・基礎医学研究のためのツールとして確立し、研究者に提供することを目的としている。

既に、NOG マウスおよびヒト免疫システムを再構築したヒト化免疫 NOG マウスは腫瘍免疫研究や再生医療研究などの分野において、研究ツールとしての重要性が認識されつつある。しかしながらこれらのモデルにもツールとしての限界がある。さらに洗練された研究ツールとするために、研究部門では、NOG マウスに各種遺伝子改変を加えた次世代 NOG マウスを数多く作出してきた。次世代 NOG マウス実用化プロジェクトでは、これらのモデルの中から、事業性の高いものを選出し、背景データの取得、動物実験法の確立、ならびに遺伝子改変により引き起こされたマウスの脆弱性を改良するために研究開発を進めている。以下具体的な取り組みを示す。

### 1) 担がん試験

OPDIVO や Keytruda に代表される免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1 抗体) は、既に臨床開発されており、その抗腫瘍効果について大きな注目が集まっている。本プロジェクトでは、これら免疫チェックポイント阻害剤の動物実験評価系を確立することを目指している。次世代 NOG マウスの中で、マウスの MHC Class I および Class II をダブルノックアウトした NOG- $\Delta$ MHC を採用した。このモデルは hPBMC 移植によるヒト化免疫の再構築時に観察される重篤な移植片対宿主病 (GVHD) が減弱されることを特徴としている。ヒト腫瘍には、実中研が独自に収集した患者由来がん組織 (CIEA-PDX) を用いて研究開発を実施した。

昨年度までに CIEA-PDX の中から肺腺癌を選択し、増殖曲線、病理解析、血液生化学値、免疫細胞のプロファイリングの詳細を検討した。LC06、LC49、LC58 の 3 株を創薬研究に適した腫瘍株として選択し、その後、抗 PD-1 抗体である OPDIVO および Keytruda による腫瘍増殖抑制効果を確認してきた。

本年度は、抗腫瘍効果を評価するためには一定以上のキメラ率が必要であることを明らかとした。今回用いた hPBMC では Keytruda 投与群のうち 10% 以上のキメラ率を示した個体で、病理解析における腫瘍退縮効果 (腫瘍巣の退縮、腫瘍細胞の変性、腫瘍細胞の

アポトーシス、線維化等)が観察された。また Keytruda 投与群、生理食塩水投与群の中からキメラ率が 10%以上の個体だけを抽出すれば、Keytruda 投与群において腫瘍の増殖抑制効果が確認された。加えて腫瘍内へのヒト CD8+ T 細胞の浸潤、ヒト CD8+ T 細胞の活性化病理など抗腫瘍免疫反応の亢進も確認された。次年度は抗腫瘍効果を示すために必要最低限のキメラ率の設定、並びに腫瘍株ごとの差を評価する。

## 2) 次世代 NOG マウスパイプラインの開発

複数の遺伝子改変が導入されている次世代 NOG マウスの中には健康状態に問題のある系統が散見される。その代表例が NOG-hIL-3/GM-CSF (NOG-EXL) マウスである。該当マウスはヒト造血幹細胞の移植により、NOG マウスと比較すると多様なヒト免疫細胞、特にミエロイド系細胞が分化してくることが示された。そのため、腫瘍免疫研究やアレルギー研究において有用なマウスモデルとして数多く用いられている。一方でヒト造血幹細胞を移植後 12 週を過ぎた頃から肝臓においてヒトマクロファージによるマウス赤血球の貪食が観察され、重度な貧血症状を呈することが問題となっている。この貧血症状を改善するために、脂質含量の高い飼料が有効であるとの予備結果を昨年度までに得た。昨年度までの結果で効果のあった高脂肪食 (High Fat Diet 32%: HFD32) の給餌により、ヒト化 NOG-EXL の貧血症状改善を認めたが、同時にヒト細胞キメラ率の低下および皮膚からの油脂浸出による皮毛のベタつきが見られていた。本年度は、HFD32 の脂肪分を 20%に減らし HFD2 を作製し、同様にヒト化 NOG-EXL への給餌を行ったところ、約 5%程度のヘマトクリット値の改善を認めるに至った。

## 3. 実験動物開発のための新技術プロジェクト

### 1) 新たな遺伝子改変法の開発に関する研究

CRISPR/Cas9 に代わるゲノム編集法として、Cas3 を用いた新規ゲノム編集技術開発を外部研究機関との共同研究で行っている。また、低率である CRISPR/Cas9 でのノックインマウス作製率向上のため、相同組換え効率の促進が知られている非同相末端結合 (NHEJ) の阻害剤 高分子 SCR7 を用いたノックイン効率の検討も行っている。本研究は、文科省特定奨励研究の一部として実施された。

### 2) 実験動物の保存と作製に関する研究

*in vivo* 実験のための実験動物の品質を管理するためには、胚・配偶子・培養細胞等を用いた系統保存が極めて有用である。また生殖工学技術は、胚移植による実験個体や胎子の計画生産、保存胚や配偶子を用いた遺伝子改変動物の作製や実験材料の確保にも貢献できる。そのため、生殖細胞の採取、保存、個体復元および提供に関する生殖工学技術の開発改良を行っている。本年度は、開発したマウス卵子保存法で超低温保存した卵子の非活性化の確認、ラット卵子保存、マウス精子保存および体外受精由来ラット胚の保存を検討した。また、新しい顕微授精の検討を開始した。さらに、開発技術の普及の為に学会発表、講義や論文公表を行った。今後も生殖工学技術の開発と、その繰り返し実験による技術の再現性を確保し、品質管理されたヒト疾患モデル動物および実験材料の作製、収集、保存および供給法の改善を図る。各研究開発の詳細は研究部門 D を参照のこと。本研究の一部は文科省特定奨励研究と文科省科研費基盤 C (研究代表; 江藤) で実施した。

## 4. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト

当該プロジェクトの目的は、真猿類としての高次機能と高い繁殖効率を合わせ持つ実験用小型霊長類として実中研が約半世紀近くに亘り開発を進めてきたコモンマーモセットを、

ヒト疾患モデル動物として確立し、それを用いた前臨床研究システムを確立することである。具体的には、発生工学的手法による遺伝子改変動物の作出と病態評価、従前の外科的処置や薬物処置による病態動物の作出とそれらモデル動物を用いた再生医療等の新規治療法の前臨床研究である。

本研究の一部は、AMED革新的技術による脳機能ネットワーク全容解明プロジェクト（佐々木）、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「全能性プログラム」などの研究補助金によって実施された。

#### 1) 発生工学・遺伝子改変動物の開発と研究

様々な疾患モデルマーマセットを作製可能にするために、既存のレンチウイルスベクターによるトランスジェニック技術の弱点克服、マーマセット胚のゲノム編集技術の効率改善、標的遺伝子ノックイン技術を中心に新規遺伝子改変技術の開発を行った。昨年度に引き続き、CRISPR/Cas9技術を応用した2本鎖DNAの切断を起こさずに、デアミナーゼを用いることにより選択的に目的DNAの塩基を置き換える新たなゲノム編集技術VQR-AncBE4maxを用いることによりPresenilin1 (PSEN1)遺伝子に1アミノ酸変異を持つ複数頭のマーマセットの作製に成功した。

また昨年度に引き続き、in vitroで着床を模倣した疑似着床培養を行った胚（in vitroサンプル）と今年度得られたマーマセット着床初期胚（in vivoサンプル）の遺伝子発現解析を行うため、それらの単一細胞RNA-sequenceを実施した結果、原腸陥入までin vitroで再現できることを見出した。

#### 2) 無菌マーマセットの確立

無菌マーマセットの作出と特性解析を進め、研究応用のための技術整備を継続して行った。本年度は新たに3頭の無菌マーマセット個体を獲得した。また、ビニールアイソレータ内における無菌マーマセットの精液採取、性周期管理、人工授精、超音波妊娠診断の一連の技術を確立した。

#### 3) ヒト疾患モデルマーマセット等の事業化

これまでに作出された免疫不全マーマセットや無菌マーマセットおよびその他のヒト疾患モデルマーマセットの5年～10年後の事業化を目指し、これら動物の有用性の検討および事業化のための情報収集を行う。

### 5. 先端的動物実験研究手法樹立プロジェクト

#### 1) 実験動物の画像解析プロジェクト

実験動物の解析に特化したMRI技術開発を継続した。マーマセットを対象とした解析では、飼育環境が動物の脳形態にどのような相違を調べるか評価するため、環境エンリッチメントを導入した動物との脳発達の比較を行い、後頭部が特に発達する可能性を見出した。

齧歯類を対象とした解析では、疾患モデル動物の定量的な評価系の確立を推進するため、計測方法、解析技術の高度化を進めた。本年度は脳脊髄液の流れの可視化法として、単位時間あたりの流れをラベルするTime-SLIP法と酸素の安定同位体である<sup>17</sup>O水を造影剤として投与する<sup>17</sup>O-MRI法を確立した。

#### 2) 実験動物・細胞のDNA多型解析プロジェクト

DNA多型マーカーをPCR-キャピラリー電気泳動法やリアルタイムPCR法で分析する手法を用い、以下の研究用生物材料の遺伝子モニタリング、または個体識別管理を行う方法の開発を継続した。

マウス多型マーカープロファイル（系統分析）

C57BL/6JとC3Hのコンジェニックマウスの遺伝背景検査を行うために80のSTRマーカーによる検査パネルを新たに構築した。

マーモセット多型マーカープロファイル（個体識別）

マーモセットの遺伝子多型のデータ収集を目的に新たに87件体のマーモセットgDNAを用いてプロファイリングの作成を行った。その結果、追加マーカーの多型データがあることで個体識別が可能な検体が見られ、より検査精度を高めることができた。

ヒト細胞の多型マーカープロファイル（個体識別）

Powerplex16 systemによるヒト細胞の解析を継続して実施した。

## ．研究部門

### A．実験動物基礎研究部（公益目的事業 2）

#### 1．免疫研究室

改良重度免疫不全 NOG マウスの開発と有用性の検討を継続した。その詳細は、ヒト化マウスプロジェクト 1) 新たな免疫不全マウスの開発とヒト造血能の改善、2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究を参照のこと。

### B．実験動物応用研究部（公益目的事業 1・2）

#### 1．ヒト疾患モデル研究室

新たな次世代 NOG マウスの開発およびヒト疾患モデルの開発を継続して行った。詳細は、1. ヒト化マウスプロジェクト 1) 新たな免疫不全マウスの開発とヒト造血能の改善および 2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究を参照のこと。

#### 2．ヒト臓器/組織モデル研究室

次世代型ヒト化肝臓マウスの有用性検証、および次世代型改良ヒト化肝臓マウスの開発を継続した。その詳細はヒト化マウスプロジェクト 3) ヒト肝保有モデルを用いた実用化・応用研究、4) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用を参照のこと。ヒト肝キメラマウス由来肝臓細胞を安定的に作製できる体制を整備し、凍結方法に加え非凍結保存・輸送法の検討を行った。国立研究機関と大学に提供し有用性、実用性評価を行った。

#### 3．腫瘍研究室

専任研究員不在のため休室

### C．生殖工学研究室（公益目的事業 2）

ほ乳類の生殖細胞の採集・保存・個体復元と、生殖細胞の顕微操作および周辺機器に関する研究開発を行った。プロジェクト研究 3-2) を参照のこと。

#### 1) 体外受精、生殖細胞および培養細胞の体外培養と保存および個体復元

開発した方法で超低温保存したマウス卵子の活性化を確認した。新鮮卵子と同様に非活性化であることが確認できた。ラット卵子の、保存後の生存と細胞質内への精子侵入が向上する保存法を開発した。新たなマウス精子保存法に着手した。体外受精由来ラット胚の体外発生が向上する方法を検討した。

#### 2) 顕微操作法の研究

遺伝子改変マウス作製の為に核内へ全自動溶液注入する方法が完成し、論文公表した。人工的な膜融合による顕微授精の検討を開始した。

### D．マーマセット医学生物学研究部（公益目的事業 2）

#### 1．疾患モデル研究室

新薬および新規治療法開発におけるマーマセットの有用性拡大を目的に下記の検討を行った。

#### 1) 無菌マーマセットの作出と応用のための技術開発

近年の進展がめざましいマイクロバイオーム研究への応用、実用化をめざして、無菌マーマセットの作出技術の整備を継続して実施した。本年度は新たに 3 頭の無菌マーマセットを獲得し、これまでに得られた個体を含めて計 12 頭をビニールアイソレータ (VI) 内の

無菌環境下で維持した。また、無菌マーモセットの繁殖を検討し、VI内での採尿による性周期管理、精液採取、人工授精、ポータブルエコーによる妊娠診断法を確立し、人工授精を実施した1頭の無菌マーモセット雌において妊娠を認めた。

- 2) 画像診断法の向上や行動解析技術の開発等による獣医学的ケアおよび動物実験技術の洗練  
獣医学的ケアの向上のため、マーモセットの衰弱や死亡の主因の一つである十二指腸拡張症の疫学調査を実施した。過去5年間の剖検症例を対象に十二指腸拡張症の罹患群と非罹患群で比較した結果、罹患群の死亡/安楽死年齢が有意に若齢であり、親・兄弟に罹患個体がいる場合には有意に罹患率が高いことが認められた。

## 2. 応用発生学研究室

疾患モデルマーモセット作製のための遺伝子改変技術の開発を目指し、マーモセットの生理学的特性に適した繁殖工学、発生工学技術を確立すること、およびマーモセットの発生を理解するための基礎研究を行った。

- 1) マーモセットの生理学的特性に適した繁殖工学、発生工学技術の確立と効率化および遺伝子改変疾患モデルマーモセットの作出

早期発症型アルツハイマーモデルの作出を目指し、Presenilin 1遺伝子の1アミノ酸が置換されたマーモセット作出を行い、複数個体を得た。これらの個体、および昨年度まで作出したPresenilin 1遺伝子のエクソン9欠失マーモセットについてアミロイドの測定を行った結果、アルツハイマー発症のリスクが高いことが見出された。

- 2) 開発によって得られたアルツハイマーモデルの有用性の検討

これまで開発してきた Presenilin 1 遺伝子変異マーモセットのアルツハイマーモデルとしての表現型解析を実施するため、自動行動解析システムの開発を実施した。その結果、ホームケージ内の複数頭のマーモセットの自動追跡が可能となった。

- 3) マーモセット生殖細胞の発生と発達の理解

In vitroで着床を模倣した疑似着床培養を行った胚 (in vitroサンプル) と今年度得られたマーモセット着床初期胚 (in vivoサンプル) の遺伝子発現の差異を調べることで、どれだけ in vitroで子宮内での発生を再現できているか解析を行った。具体的には、in vivoおよびin vitroのサンプルについて単一細胞RNA-sequenceを実施し、遺伝子発現パターンを比較した結果、原腸陥入までin vitroで再現できることが示唆された。

## 3. 分子発生学研究室

専任研究員出向のため休室

## E. ライブイメージングセンター (公益目的事業2)

本センターは、7テスラ MRI、マイクロX線CT、IVISの適正な運用・管理および新たな小動物イメージング法の開発を研究業務としている。2021年度は以下のマウス、ラットやマーモセットの構造・機能的解析を行った。

- 1) 野生型および疾患モデルマーモセットの青年期における経時的MRIを実施した。MTR画像を用いて正常対照群と年齢が適合した個体との群間比較を行った。先行研究と同様に疾患モデルの脳梁膨大部において信号が有意に低下していることを見出した。
- 2) アルツハイマー病など近年注目されている“脳脊髄液の流れ”を可視化するMRI技術を開発した。具体的に、単位時間あたりの流れをラベルするTime-SLIP法と酸素の安定同位体である<sup>17</sup>O水を造影剤として投与する<sup>17</sup>O-MRI法を確立した。Time-SLIP法は脊柱靭帯骨化症モデルマウス、<sup>17</sup>O-MRIは筋萎縮性側索硬化症モデルマウスについて評価を行った。

## ・基盤技術部門

### A. ICLAS モニタリングセンター（公益目的事業 2）

ICLAS モニタリングセンターの活動目的は、実験動物の微生物・遺伝モニタリングを通して国際的に実験動物の品質の向上および動物福祉に寄与することである。以下に本年度の活動を報告する。

本センターの活動は、文部科学省特定奨励研究（秦）の一部として実施された。

#### 1. 微生物検査室

##### 1) 微生物検査の実施

大学等研究機関、製薬企業あるいは生産業者および所内からの依頼を受けて、微生物モニタリングを実施した。依頼数はマウス、ラットを中心に 6,764 件、33,461 検体であった。わが国の実験動物施設から検出される微生物は例年と同様に、細菌では *P. pneumotropica*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. hepaticus*、ウイルスでは MHV、Murine Norovirus、寄生虫では消化管内原虫が依然高い検出率を示した。

##### 2) 検査技術の開発・改良

個別換気飼育装置の排気フィルターを用いた PCR によるモニタリング検査系の確立

今年度は、検査項目の一つである Ectromelia virus を入手し、ウイルスの培養、接種材料の調製および保存を行った。今後は個別換気飼育装置で感染実験を行い、フィルターをサンプルとした評価を行う予定である。

感染症検査を主体とした病理学的診断の受託の継続

感染症を疑い、マウス 172 検体、ラット 13 検体、モルモット 1 検体、ウサギ 1、ハムスター 1 検体の病理学的検査を実施した。マウスでは黄色ブドウ球菌による膿瘍が 21 例、他には *Bordetella hinzii*、*Pneumocystis murina* による肺炎がそれぞれ 1 例確認された。

寄生虫検査項目等の PCR 検査系の構築

マウス、ラットに感染する原虫に対する PCR 検査系の構築は完了した。陽性個体の糞便をサンプルに対する評価を継続中である。

免疫不全動物における疾患の病理学的データの収集の継続

対象動物の病理組織学的データの収集を行なった。今年度は免疫不全動物での微生物が関与する肺炎等の病変は認められなかった。

異常剖検所見を示した臓器（組織）の微生物学的・病理学的解析の継続

マウス 17,308 検体のうち、227 匹で剖検時に異常を認めた。これらのうち、微生物の関与が認められたのは包皮腺肥大 26 例、腫瘍 1 例、肺病変 3 例、直腸脱 1 例、眼瞼腫脹 5 例であった。

#### 2. 標準物質頒布室

##### 1) 微生物検査の実施

上記微生物検査のうち主に血清抗体検査を担当した。

##### 2) 標準物質の分与

下記、5. モニタリング普及活動、1) モニタリングに使用する抗原と抗血清の分与・配布およびモニライザ®等標準物質の頒布を参照

##### 3) 検査技術の開発・改良

微量検体で検査可能なイムノクロマト法を用いた抗体検査系の構築

マルチプレックス ICG の保存条件（温度、湿度、酸化）と保管期間（3 ヶ月、6 ヶ月）

の検討実験を行った。-30 は、乾燥剤の有無、抗酸化剤の有無、および真空状態の有無に関わらず、多項目 ICG テストの検出感度を維持できることが示唆された。

実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ®改良のための検討

現在のモニライザの発色試薬である、0-Phenylenediamine(OPD)に代わり、取扱いが簡便で毒性が極めて低い 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine(TMB)への変更のための検討を継続中である。

### 3. 受託事業室

#### 1) 微生物検査の実施

大学等研究機関、製薬等の企業および所内からの依頼を受け、実験動物の腸内フローラ検査ならびに環境由来微生物等の検査を行った。実施数の内訳は、腸内フローラ検査 195 検体、微生物同定検査 724 検体、環境検査 4,797 検体、無菌検査 576 検体、エキノкокクス検査 131 検体であった。

#### 2) 検査技術の開発・改良

次世代シーケンサーMiniSeq を用いた腸内細菌叢のメタ 16S 解析による検査系の構築を行った。今年度は、1st PCR の条件検討を行いプロトコルを決定した。来年度から受託サービスを開始する。

### 4. 遺伝検査室

#### 1) 遺伝検査の実施

動物生産業者、製薬企業、大学・公的研究機関等から依頼を受け、計 130 件、155 検体の遺伝モニタリング検査、遺伝背景検査を実施した。依頼件数では前年と大きな差はなかったが、検体数は全項目で増加していた。特に「その他」に分類されるスポットの遺伝子検査の依頼が多くあった。遺伝子改変マウスの遺伝子検査を 367 件、18,130 検体実施した。所内からの検査は 354 件 15,551 検体で、TK-NOG マウス (mutant30 を含む)、NOG-EXL マウスの検査が全体の約 8 割であった。

#### 2) 検査技術の開発・改良

近交系マウス、ラットの遺伝的モニタリングに関する SNP 解析情報の発信およびデータベースの公表

C57BL/6 マウスの N 亜系統と J 亜系統を判別する SNP マーカーパネルを構築し、既知のマウスゲノムを用いて評価を行い正しく判別できることを確認した。

遺伝子改変NOGマウスを対象とした遺伝子検査法の開発・改良

次世代NOGマウスとしてゲノム編集技術で作製された*c-kit W41*変異マウスのqPCRによる簡便な検査方法を確立した。

遺伝的品質管理のためのコモンマーカーセットのDNAマーカーの探索

マーカーセットの遺伝子多型のデータ収集を目的に新たに87件体のマーカーセットgDNAを用いてプロファイリングの作成を行った。その結果、追加マーカーの多型データがあることで個体識別が可能な検体が見られ、より検査精度を高めることができた。

### 5. モニタリング普及活動 (全室共通)

1) モニタリングに使用する抗原と抗血清の分与・配布およびモニライザ®等標準物質の頒布  
モニタリングの普及活動のために、モニライザ 6 種類 3,296 キットを計 498 機関に頒布した。また(公社)日本実験動物協会幹旋事業に協力し、補体結合反応(Tyz)および凝集反应用試薬(Sal)を計 16 機関へ 109 本を頒布した。

国外 ICLAS モニタリングサブセンターや国内外共同研究機関への標準物質等の頒布

台湾：モニライザ 81 キット、抗原プレート 260 キット

韓国：モニライザ 280 キット、抗原プレート 500 キット  
製薬会社・大学、ブリーダー11 機関に各種抗原・抗血清、PCR の陽性コントロールを  
分与

研修生、実習生ならびに見学者の受け入れ

九動株式会社より 1 名 (12 月)

沖縄科学技術大学院大学より 1 名 (12 月)

関連団体や大学と協力した、教育・講演・実技指導等の実施

日本実験動物協会モニタリング講習会 (10 月)

日本実験動物技術者協会実習 (11 月)

帝京大学医療衛生学部講義・実習(11 月)

タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターへの支援ならびに海外からの研修生  
の受入

今期は研修生の受け入れはなかった。支援に関しては上記 に記載した。

AALAS、AFLAS、ICLAS ならびに日米科学技術協力事業実験動物委員会等への参加を  
通じ、海外情報の収集を行った。また、センター長が ICLAS 理事、AFLAS Assistant  
Secretary として活動した。

## 2) 検査精度に関する外部検証 (全室共通)

ICLAS が実施しているモニタリング検査精度管理のための Performance Evaluation  
Program および Genetic Performance Evaluation Program にリファレンスラボとし  
て参加、協力した。

ISO9001 による検査品質マネジメントを継続した。

## 3) ホームページの管理・充実 (全室共通)

ホームページに適宜、情報を掲載した。

## 4) 広報活動 (全室共通)

ホームページの継続的な運用により広報活動を行なった。

## 5) 関連機関との協力 (全室共通)

北海道大学、長崎大学、理化学研究所等の関連研究機関との協力関係を継続した。

# B. 動物資源技術センター (公益目的事業 2)

## 1. 飼育技術開発室

### 1) 施設管理

所内外への供給のための頒布条件の確認、輸送方法と日程調整など折衝から供給までの  
一連の窓口業務を行った。今期供給実績は所内 2,999 匹、所外 2,234 匹であった。

マウス・ラット飼育施設内設置機器等の標準作業手順の周知と運用管理を行い、作業の  
効率化と安全性の確保を推進した。また、新規入室者を対象に動物室入退室方法および飼  
育管理操作に関する教育訓練を 13 回実施した。

当研究所所有のマウスリソースに関する飼育管理方法、特性、品質規格などの問い合わ  
せに対して、保有する背景データの提示、関連情報の調査等も含めた総合的なコンサルテ  
ーションを実施した。また、ユーザーの飼育状況を正確に把握するため「飼育環境アンケ  
ート」による情報収集を行い、6 機関に対し重度免疫不全マウス飼育に適した環境改善の  
指導を行った。うち 1 機関に対しては現地飼育室を視察した。

### 2) 各種モデル系統の維持生産体制の確立と基盤データの整備

次世代 NOG マウスの維持・生産方式の検討

#### NOGF (NOG-FcRKO)

維持コロニーを構築し、延べ 18 交配を行った。生産指数 5.6 ( 出産率 90.3%、総産子数 457 匹、離乳子数 406 匹、離乳率 89.5%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### NOGF-Tg1

Tg ホモ維持群を樹立し、維持ライン選抜と凍結維持胚の保存を継続している。延べ 15 交配を行った。生産指数 2.3 ( 出産率 48.5%、総産子数 182 匹、離乳子数 157 匹、離乳率 84.6%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### NOGF-Tg2

維持ライン選抜と凍結維持胚の保存を継続している。Tg ヘテロ同士の延べ 16 交配を行った。Tg ヘテロ生産指数 2.0 ( 出産率 65.6%、総産子数 215 匹、離乳数 181 匹、離乳率 86.9%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### NOG-EXL

維持ライン選抜と凍結維持胚の保存を継続している。Tg ヘテロ同士の延べ 49 交配を行った。Tg ヘテロ生産指数 1.5 ( 出産率 68.5%、総産子数 769 匹、離乳数 707 匹、離乳率 91.2%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### NOG-hIL2

ホモ同士の交配では繁殖が難しいため、ヘテロ同士またヘテロと野生型交配へシフトした。延べ 25 交配を行い、Tg 生産指数 2.4 ( 出産率 77.0%、総産子数 490 匹、離乳子数 456 匹、離乳率 92.2%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### NOG-hIL6

維持ライン選抜と凍結維持胚の保存を継続している。ホモ同士の延べ 91 交配を行った。生産指数 4.1 ( 出産率 79.4%、総産子数 1542 匹、離乳数 1,486 匹、離乳率 95.4%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### NOG-TKm

維持コロニーを構築し 27 交配を行った。生産指数は 5.3 ( 出産率 89.8%、総産子数 148 匹、離乳子数 144 匹、離乳率 97.5%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### ISGS

延べ 23 交配を行い、生産指数 5.7 ( 出産率 88.0%、総産子数 734 匹、離乳子数 520 匹、離乳率 71.6%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。

#### F1TKm

交雑交配を月 1 ローターションによる定期生産を継続している。延べ 435 交配実施し、生産指数 6.9 ( 出産率 88.3%、総産子数 3,080 匹、離乳子数 2,989 匹、離乳率 97.0% ) の結果を得た。来期も月産 55 匹を継続し、所内供給および外部出荷、繁殖成績の取得を行う。

#### NOG-ダブル Tg ホモ

維持コロニーを再構築した。延べ 11 交配を行い、生産指数 5.7 ( 出産率 100%、総産子数 271 匹、離乳子数 250 匹、離乳率 90.5%、1~4 産目までの合計 ) の結果を得た。突然変異を含む旧維持コロニー延べ 41 交配、生産指数 5.6 ( 出産率 91.5%、総産子数 961 匹、離乳子数 919 匹、離乳率 94.5%、1~4 産目までの合計 ) と比較して差は見られなかった。ダブル Tg ホモの月 1 回のローテーション交配による定期生産も継続した。延べ 202 交配を行い、生産指数 4.9 ( 出産率 84.4%、総産子数 1,129 匹、離乳子数 1,033 匹、離乳率 91.5% ) の結果を得た。来期は定期生産を終了するが、維持コロニーから継続して外部出荷および繁殖成績の取得を行う。

#### NOG-ダブル Tg ホモ短肢

2020 年より維持コロニーの構築を進めてきた NOG-ダブル Tg ホモマウスから、2021 年 2

月に四肢が短縮したマウス（短肢マウス）が多数生まれてきた。交配試験により常染色体潜性遺伝であることを確認、表現型から原因遺伝子を探り、PCRにより Gdf5 遺伝子の突然変異であることを特定した。NOG-bp-Jic（NOG 短肢）の系統樹立を目指すとともに、疾患モデルとしての可能性を探る。

#### 筋ジストロフィーモデルマウス維持・生産方法の検討

##### D2-mdxRG

延べ 16 交配実施し、生産指数 2.5（出産率 87.5%、総産子数 198 匹、離乳子数 158 匹、離乳率 79.8%、1～4 産までの合計）の結果を得た。また、維持ラインの選抜および維持胚と生産胚の拡充が完了したため、生産群は閉鎖し、凍結胚もしくは個体復元による頒布体制へ移行した。

##### B6-mdx

当研究所で樹立された維持コロニー由来の凍結維持胚を復元し 14 匹・18 匹を得た。これらの B6 背景マイクロサテライトマーカーが 100%置換済を確認したのち、維持コロニーの構築を開始した。これまでに生産指数 2.0（出産率 50.0%、総産子数 36 匹、離乳子数 28 匹、離乳率 77.8%、1 産目のみ）の結果を得ており、自然交配での維持が可能であることを確認した。今後は、当研究所由来の B6-mdx での生産体制の構築を目指し、国立精神神経センター由来のマウスは凍結胚での維持とした。

##### B10 Jic

理研 BRC より導入した B10-ScSn は既存の B10-mdx とのマイクロサテライトマーカー比較にて 3 ヶ所異なることが判明し、既存の B10-ScN（Tlr4KO）を B10-mdx と 8 回戻し交配を行い、Tlr4（+/+）で B10-mdx 背景に置換された B10Jic を樹立した。来期上期中の生産体制の構築を目指す。

#### rasH2 マウスの自然発生病変に関する病理学的モニタリング調査

クレア生産の rasH2 マウスの自然発症病変に関する病理学的モニタリング調査を継続しており、延べ 8 回実施し、rasH2-Tg 160 匹・160 匹、rasH2-wt 40 匹・40 匹、C57BL/6J-Tg ras 40 匹 BALB/cByJ 40 匹の調査を実施した。

#### 次世代 NOG の特性検査

次世代 NOG マウスの日本クレアへの委託生産にあたり、NOG、NOG-EXL、NOG-hIL6、NOG-MHC の 4 系統で 7,26,52,80 週齢で雌雄各 10 匹、合計 320 匹を対象に、成長曲線、生存率、血液性状値、臓器重量などの基礎データ収集を行なった。また、NOG-MHC2 と NOG-MHC3 の同等性検証のパフォーマンステストを実施し、マウス間で特性に差がないことが確認された。

#### その他系統

外部研究機関へのマウスの系統分与ならびに頒布では、自然交配および胚移植により作製した SPF マウスを、大学 17 校 15 系統 913 匹、研究所 5 機関 6 系統 150 匹、企業 15 社 11 系統 965 匹、合計 37 機関 2,028 匹に供給した。加えて、生殖工学技術と子宮切断術・里子法を組み合わせたマウスの微生物クリーニングおよび動物供給では、大学 3 校 5 系統 53 匹、企業 1 社へ 7 系統 115 匹、合計 4 機関 168 匹に供給した。

#### 各種消毒法の検討

##### 微酸性電解水

SPF 飼育室 1 室にて消毒用薬剤を次亜塩素酸ナトリウムから微酸性電解水に切り替え、定期微生物検査による消毒効果および安全性について調査を行った。11 カ月間の使用期間中、定期微生物検査は陰性であったことから、消毒効果が十分あることを確認した。安全性にお

いては、薬液が目に入った際のリスク軽減、塩素臭の低下など作業者の安全性の向上が確認された。また、マウスの健康状態や繁殖への悪影響も確認されていない。来期は他エリアでの運用を検討する。

#### 過酸化水素ガス

過酸化水素ガスを用いて累計小型 VI 27 台、大型 VI 10 台の滅菌データを収集した。懸念事項であった大型 VI 滅菌時の圧力調整は、ガスホース接続方法の改良、ガス拡散治具の導入を施すことで小型発生装置への簡易化を図ることができた。また、VI 飼育管理に必要なスリーブ滅菌およびリークチェックについても、スタンプ培地検査にて良好な結果を得た。来年度は、大型 VI 滅菌後のケージ導入の簡略化、薬液を用いない VI 飼育管理について検証する。

#### 各種飼育装置における飼育環境のデータ収集および検討

##### 飼育環境データ

照度：VI 設置場所全 80 箇所における VI 内照度の調査を行い、照明に近い場所を除き、上段 100lx 下段 50lx（上下段各 40 ヶ所の平均）と必要とされる照度範囲内（3～300lx）であることを確認した。

温湿度：SPF マウス飼育中 VI 内の円盤フィルター給/排気口付近に温湿度センサーを設置し 1 カ月間測定を行った結果、どちらにおいても基準値（20～26℃、40～60%）の範囲内であったが、排気口がより高い傾向にあり、この結果をもとに温湿度センサーは排気口付近に設置とした。

臭気：上記飼育中 VI 外の円盤フィルター排気口よりガス検知管およびガス検知管にてアンモニア濃度を測定し、飼育匹数と正の相関があることが確認された。

換気回数：上記飼育中 VI 外の円盤フィルター排気口よりアネモマスター風速計にて風量を測定、換気回数を算出し、VI の標準とされる 12～15 回/時間の範囲内であることを確認した。

飼育中 VI における短期間でのデータ収集により、各項目の条件設定が完了した。来期は得られた条件をもとに、小型 VI 更新の最適条件について検証する。

## 2. 無菌動物実験開発室

### 1) 施設管理

無菌マウスおよびノトバイオマウスの所内外への生産供給業務として、頒布条件確認、輸送方法と日程調整など折衝から供給までの一連の窓口業務を行った。今期の供給実績は所外へ 38 匹であった。また、無菌マウスの供給とは別に無菌動物輸送コンテナ 706 個を供給した。

外部機関から寄せられる無菌マウスに関する動物施設運用、飼育管理方法、特性、品質規格などの問い合わせに対して、1 機関を対象にコンサルテーションを実施した。

### 2) 無菌マウスの基礎データ収集

老齢 NOG マウスのデータを採取するために雌雄各 12 匹を用いて長期飼育を開始した。

### 3) ヒト糞便細菌叢定着 (Human fecal microbiota associated; HMA) ヒト化マウスの実験基盤の確立

ヒト造血幹細胞によるヒト化無菌 NOG に、選抜した糞便を投与したところ、死亡することなく試験を終了させることができた。十分な検体数がなくヒト免疫ヒト糞便定着マウスとヒト免疫無菌マウスやヒト免疫 SPF マウス間での統計解析ができなかったため、再実験を行なっている。

ヒト肝キメラマウスへヒト糞便細菌叢を定着させるため、無菌と SPF の両方からのアプローチを試みた。無菌マウスにガンシクロピルの腹腔内投与を行ったが、ヒト肝細胞を移植する

至適条件に当てはまるマウスを獲得することができなかった。そこで飲水投与によるガンシクロビルの濃度検討を開始した。また、SPF ヒト肝キメラマウスに対して4種混合抗生剤を用いた飲水による除菌を実施し、その後ヒト糞便投与を行った。来年度には次世代シーケンサーによる菌叢解析を実施する。

#### 4) 無菌マウスの行動解析

IVC とバイオバブルクリーンルームを組み合わせた実験飼育環境で、無菌マウスの自発運動量を評価した。無菌 IQI マウス 7 匹、SPF IQI マウス 5 匹のデータを比較した。回転数を時間軸で評価したが有意差はなかった。しかし、平均時間活動量では運動時間の継続性に違いが見られたため、引き続き行動データの適切な解析方法の模索と実験方法の改良を継続する。

#### 5) 新規消毒剤の検討

新規滅菌剤として二酸化塩素系消毒液アクロファイン PRO8000 を採用し、日常飼育管理における滅菌操作を行なっている。また、本年度は小型 VI の滅菌を 16 台行い、拭取り検査での陰性を確認している。

#### 6) 広報活動・教育研修（飼育技術開発室共通）

論文 3 報、学会発表を 6 件、教育・研修活動を 3 件実施した。

新型コロナウイルス感染の拡大防止のため、ビニールアイソレータの滅菌、日常管理、無菌検査などの無菌マウス飼育管理実技講習はオンラインを交えて行い、大学 2 校、研究所 1 社の合計 5 名の参加者を得た。また、オンライン研修を円滑に行うために研修内容の動画作製を実施した。これら研究の一部は文部科学省特定奨励費で実施した。

### 3. 資源開発室

#### 1) 生殖工学技術を用いた研究支援業務の実施および情報管理

本年度も国内外からの胚の保存や動物の作製などの依頼に対応した。凍結保存胚および凍結精子を用いたマウスの系統維持と個体生産システムの一環として、本年度も下記の作業を行った。

マウス胚保存は、165 系統 134,542 個（所内 115 系統、94,359 個、大学 18 系統 8,237 個、研究機関寄託 2 系統 8,193 個、企業寄託 11 系統 7,280 個、ブリーダー寄託 21 系統 16,473 個）、マウス精子保存は、64 系統 1087 本（所内 45 系統 761 本、大学寄託 11 系統 152 本、研究機関寄託 5 系統 72 本、ブリーダー寄託 4 系統 95 本）を凍結保存した。

胚移植個体生産システムによる所内外への系統分与と動物供給を行った。マウスは、144 系統 12,657 匹（所内 56 系統 35,98 匹、大学寄託 80 系統 4,876 匹、研究機関寄託 5 系統 408 匹、企業寄託 12 系統 3602 匹、ブリーダー寄託 5 系統 173 匹）の産子を提供した。全ての産子は SPF グレードでの飼育を行い、離乳後、里親の冏検査成績を添付し、生後 6 週齢から供給した。

凍結保存胚による系統分与では、マウスは国内の 6 機関に遺伝子改変 19 系統 5,711 個、近交系 2 系統 1,346 個（合計 7,057 個）の 2 細胞期胚を供給した。トランスジェニックマウス作製ならびにゲノム編集マウス作製などの遺伝子改変マウス作製の材料として 1 系統 1,000 個の前核期受精卵を供給した。またマウス凍結精子は、国内の 2 機関に遺伝子改変 2 系統 4 本を供給した。

所内外からの遺伝子改変動物作製依頼は、7 遺伝子のトランスジェニックマウス作製、ノックインを含む 16 遺伝子のゲノム編集マウス作製を行い、得られた遺伝子改変動物を供給した。

実中研の保有する遺伝子改変系統の遺伝学的情報の一元管理をおこなうとともに、既存

の「胚保存管理データ」と「凍結精子データ」を統合し、「系統データベース」で管理・運用している。

#### 2) NOG マウスならびに次世代 NOG マウスの維持と供給

NOG マウスならびに次世代 NOG マウスの系統管理を、動物施設管理室と協力し、雌雄各 1 匹より作出した系統維持胚として、世代毎の胚や精子の系統保存を継続的に行った。また、外部供給の為に体外受精-胚移植による個体の大量生産も継続的に行った。

#### 3) 生殖工学技術の開発改良および安定性の評価

所内の胚移植による産子率は、新鮮胚で 45.2%、凍結保存胚(PEPeS)で 47.8%であった。また、背景系統別の産子率も新鮮胚と凍結胚で NOD(50.0%,48.7%)、B6(47.6%,45.9%)と、凍結保存胚でも新鮮胚と遜色ない結果が得られている。胚凍結方法による胚生存率-産子率は、弊所の簡易ガラス化法(PEPeS: 94.7%-47.8%)、世界的に普及している簡易ガラス化法(DAP213: 91.1%-40.3%)と、弊所で開発し用いている PEPeS 法は胚生存率ならびに産子率ともに高値を示し安定している。

スピードコンジェニックによる重度免疫不全マウスの作出は、次世代 NOG マウス 5 系統で進めており、順調に交配ならびに背景置換が進んでいる。

継代による変異の蓄積により発生する遺伝的浮動(ジェネティックドリフト)対策として、抗インヒビン血清反復投与による反復採卵法の検討を実施している。

体外受精時の受精卵洗浄は時間と人員を有する作業である。その受精卵洗浄作業の簡便化のため細胞用ストレイナーを用いたマウス受精卵洗浄法の検討も実施している。

新型コロナ感染モデルマウスの新規開発として、ヒト ACE2 を KI した NOG マウスの作製を実施した。

#### 4) 広報活動・教育研修

開発技術に関する発表 1 件、研究論文 4 件を公表した。

今年度は、新型コロナの関係で生殖工学技術研修等は開催していない。

これら研究の一部は文部科学省特定奨励費で実施した

## C. マーモセット基盤技術センター (公益目的事業 2)

### 1. 遺伝子改変マーモセット開発室

遺伝子改変マーモセット作製に関する発生工学技術の基盤整備を行い、個体制作とそれに伴う周辺技術を用いた事業を促進した。

#### 1) 遺伝子改変マーモセット作製技術効率化による迅速な個体獲得の検討

遺伝子改変マーモセットの繁殖および個体制作の主要な技術である体外受精や胚移植等発生工学技術の効率化の検討を行った。遺伝子改変マーモセット作出の精度向上のためにより成熟した卵子を得るための方法を確立する目的で、体内で成熟した卵子を採卵する方法を確立し、卵子を獲得することができた。

#### 2) マーモセットクローン個体制作の基盤整備

遺伝子改変マーモセットの迅速な次世代獲得のために、体細胞クローン個体制作の基盤技術を整備し、1 個体の妊娠を得た。残念ながら仮親の子宮内で発生停止したが、引き続きクローンマーモセット作製を行い、個体の獲得を目指す。

#### 3) 遺伝子改変マーモセット作製の事業展開

受託した案件について確実に結果を出し、引き続き国内外問わず遺伝子改変マーモセット作製の事業展開を促進することができた。

## 2. マーモセット飼育支援室

マーモセット飼育環境の整備と効率化に取り組み、ケージ洗浄自動化のマニュアルなどの整備を実施した結果、作業中のエラー対応などがスムーズになった。また、ファミリーマーモセットへの補食や環境エンリッチメントを充実し、健やかなマーモセットを飼育するための環境を整備した。

## 3. マーモセット事業化準備室

前臨床研究分野への展開を目指した免疫不全マーモセットの研究が順調に進行した。無菌マーモセット等の実用化を目的とした過酸化水素ガスによる新たな滅菌法の開発を行った。

## D. 教育・研修室（公益目的事業 2）

### 1. 教育研修活動

#### (1) 動物実験教育研修プログラム（CIEA セミナー）

##### 1) CIEA セミナー（初心者研修コース）

###### CIEA - 1（基礎総合研修）

本年度より講義（10回）と実技講習（2回）から成るコースAと講義のみのコースBの2つのコースを設定した。講義に関しては、対面だけでなくオンラインによる受講も可能とした。

コースAの受講者に関しては修了試験の合格者にCIEA セミナーI-1 基礎総合研修修了証を授与した。本年度は22名が受講し、20名が修了認定された。コースBについては、3名が受講した。

###### CIEA - 2（基礎短期研修）

新人技術者を対象に、実験動物と動物実験の基礎全般を1日で集中的に学ぶ教育研修プログラムを実施した。本年度は所外から7名が受講した。

###### CIEA - 3（基礎技術研修）

実技を通し現場で必要な基礎技術を1日で学ぶ実技研修を実施した。本年度は所外から11名が受講した。

### 2. 支援・共催活動

#### 所内教育・実技講習等への協力・支援

本年度は5名への所内教育を行った。

#### 外部機関との共催による教育研修会等の開催

外部機関の研修会開催について2回支援を行った。

### 3. 普及・啓発活動

#### 新入所員研修

新入職員に対し、研究所の概要、研究・事業活動等について周知する研修を21名に実施した。

#### 所内教育訓練セミナー

e-ラーニングによる個別教育を行い教育訓練対象者203名が受講した。本年度は人獣共通感染症の内容を新たに加えた。

#### インターンシップの受入

当研究所の業務を通じて、実験動物と動物実験の必要性および重要性を正しく学んでもらうことを目的に大学から5名を受入れた。

#### 講義・講演

大学からの依頼により、講義を2件実施した。

#### 4. 広報活動

第 55 回日本実験動物技術者協会総会にて当研究所が実施している教育研修プログラムについて発表（1 件）した。

BioJapan2021 で当研究所が実施している研究事業について紹介した。

## ・ 受託・事業開発部門

### A．事業開発室（公益目的事業2）

事業開発室は、実中研においてトランスレショナル研究を担っている部署であり、動物実験法の確立を通じて創薬・基礎医学に貢献していくことを目標としている。既に NOG マウス、次世代 NOG マウス、CIEA-PDX は実中研が研究開発した独創性の高い研究ツールとして多くの研究者に使用されている。これら独創性の高い研究成果の組み合わせや、最先端の外部技術などを導入し、より洗練された in vivo 実験システムを確立していくことを目指している。

加えて、国内の共同研究先や米国、欧州、中国、韓国のライセンス先組織との情報交換も主導的に実施し、創薬研究の潮流を実験中研にフィードバックする役割を果たす。

具体的な報告は下記の通りである；

#### 1．次世代 NOG マウスパイプラインの事業化

新たに日本クレアへ NOG-FcγR KO マウスの生産を移管した。本モデル本年度論文報告した新たなモデルであり、マウス自然免疫が減弱されている。ヒト抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を評価するのに優れたモデルだと考えら、事業的な優先度は高い。既に日本クレアでの生産を開始している。

ヒト造血幹細胞移植マウス作製事業を日本クレアに移管した。NOG マウスにヒト造血幹細胞を移植した huNOG、NOG-hIL-3/GM-CSF (NOG-EXL) マウスにヒト造血幹細胞を移植した huNOG-EXL の作製を日本クレアに移管し、既に顧客への供給を開始した。次年度も新たなヒト化モデルの作製を移管する予定でいる。

ヒト造血幹細胞移植後に起こる huNOG-EXL の貧血の問題を解消する。高脂肪食で貧血の症状が緩和されることを確認した。脂肪分が 20%程度の高脂肪食で約 5%程度のヘマトクリット値の改善効果を明らかにした。

新規次世代 NOG マウスパイプラインの事業化に向けての必要な背景データを取得。hPBMC 移植モデルで発症する GVHD を減弱するモデルとして有用な NOG- MHC のキメラ率の推移など事業的価値の高いモデルの背景データを取得した。

#### 2. 海外企業との連携

欧米の協業先である Taconic Bioscience、中国の協業先である Vital River、そして韓国の協業先である Koatech との情報交換を実施。各拠点での生産情報や研究の動向を調査。所内に情報共有を行った。

#### 3. 遺伝子改変マウスの受託作製の事業化

従来共同研究として行ってきた遺伝子改変マウスの作製を受託試験として実施可能な体制を整備した。既に NOG をはじめとした実中研マウスモデルを用いた遺伝子改変マウスの受託作製を複数件実施中である。

#### 4. CIEA-PDX の応用研究

免疫チェックポイント阻害剤評価系の確立。CIEA-PDX(肺腺癌)と hPBMC 移植 NOG-MHC を組み合わせた評価系の確立を目指した。ヒト T 細胞による腫瘍増殖抑制効果を評価するためには一定以上のキメラ率が必要であることを明らかとした。また詳細な病理解析結果から腫瘍退縮効果（腫瘍巣の退縮、腫瘍細胞の変性、腫瘍細胞のアポトーシス、線維化等）が確認されることを示した。

CIEA-PDX (肺腺癌)を用いた転移モデルを確立した。CIEA-PDX (肺腺癌)から皮下移植後に肺に高頻度で転移する株を同定した。さらに転移肺組織を皮下移植した場合、全身

多発転移することを見出した。この際の原因では Epithelial- Mesenchymal Transition と呼ばれる転移症例で確認される形態を呈することも確認された。現在、転移関連遺伝子を同定するために RNA-seq を実施中である。

CIEA-PDX (消化器系癌) の遺伝子解析を実施し、創薬ツールとして整備中。オンコパネルを用いて CIEA-PDX の遺伝子情報を取得中である。

#### 5. デジタル手法を用いた行動評価法の確立

Actual Analytics (AA) 社製のホームケージアナライザー(HCA)を用いて、筋ジストロフィーモデルである DBA/2N-mdx マウスの行動評価を実施。この結果 DBA/2N-mdx は夜間での行動量を始め、複数の行動様式で対象と比較して運動量が減弱していることが明らかとなった。次年度は HCA を実中研に導入し、複数のモデルを用いて行動評価を実施する。

#### 6. 共同研究

名古屋大学、東京大学、横浜国立大学、神戸大学などアカデミアとの共同研究も積極的に実施し、次世代 NOG マウスパイプラインの用途開発に努める。

### B. 試験事業部 (公益目的事業 2)

#### 1. 委託試験の実施

弊所が開発した動物や保有材料を使用した下記の委託試験および共同研究を実施した。

- ・担がんマウスでの薬効試験 (3 件)
- ・免疫不全マウスを用いたヒト細胞生着性試験/ロット比較試験 (3 件)
- ・マーモセット・ラットを用いた脊髄損傷モデル試験/ALS モデル試験/糖尿病モデル試験等 (7 件)
- ・担がんマウスでの薬効試験 (3 件)
- ・その他 (rasH2 マウス発がん感受性試験、IVIS 解析、肝オルガノイド移植試験、共同研究、BINDS 支援など) (8 件)

#### 2. ヒト化 NOG マウスの供給

ヒト細胞を移植・定着させたヒト化 NOG マウスを作製し、頒布した (35 件)。

#### 3. 動物の品質管理および国内外関係機関との情報交換

2021 年度は、日本クレアおよび Taconic 社の rasH2 マウスに関し、生産コロニー更新前のマウスについては簡易モニタリングを、更新後の生産コロニー由来マウスについては大規模モニタリングを、それぞれ実施した。

#### 4. ヒト腫瘍株の整理と補充

弊所が保有する CIEA-PDX 株について、前年度に続き僅少株の補充を当面の課題として該当腫瘍株の補充作業を進めた。また、過去に民間会社に提供した CIEA-PDX のうち、所内在庫が少ない株について返却してもらう方向で協議・調整した結果、該当株の返却の実現が可能になった。

#### 5. 脊髄損傷ラットにおける行動評価システムの構築

CatWalk™ XT (Noldus 社製) を用いて前年度までに収集したラットの歩行解析データを応用し、脊髄損傷ラットの機能回復試験の一評価項目として歩行パターンを解析した。2022 年度以後も引き続き無処置個体でのデータ (背景データ) を蓄積しつつ、脊髄損傷個体あるいは治療個体での歩行パターンデータを取得して、データベースの充実化を図る。

#### 6. オルガノイド直腸移植モデルの構築

前年度までの検討で課題となっていたオルガノイド直腸移植モデルの生着率について、腸粘膜を擦過したうえでオルガノイドを注入移植する現状の移植手法では改善が見込め

ないと判断したため、試験系構築を一旦中断した。2022年度は直腸モデルに限定せず、移植手法を改変したうえでより実用的な同所性移植モデルの確立を目指す。

## C. 病理解析センター（公益目的事業1）

### 1. 微生物モニタリング検査における病理組織学的診断

ICLAS モニタリングセンターでの微生物モニタリング検査等において、剖検時に異常所見を示した動物における臓器採材および病理組織学的検査を314検体実施した。その内訳は、マウス214検体、ラット17検体、モルモット1検体、ハムスター1検体、ウサギ71検体、コモンマーモセット10検体であった。また、これらの病理サンプル606枚のHE染色標本作製し、感染症の確定診断補助としてGram染色等の特殊染色164枚、免疫組織化学染色6枚を作製した。微生物学的および病理組織学的検査の結果、感染に起因した症例は全46症例であった。感染症46例の動物種による内訳は、マウスが43例（うち免疫不全マウスによる症例が5例）、ラットが1例、コモンマーモセットが2例であり、また病原体による内訳は、*Staphylococcus aureus* 感染症が26例（化膿性包皮腺/陰核腺炎21例、化膿性皮膚炎2例、免疫不全マウスにおける皮下膿瘍1例、その他化膿性炎症病変2例）、黄色ブドウ球菌以外の *Staphylococcus* 属菌が起因となった病変2例（うち免疫不全マウスにおける中耳炎1例）、大腸菌を含む腸内細菌が起因となった病変7例（うち免疫不全マウスにおける敗血症4例、ラットの腎炎1例）、*Proteus mirabilis* 感染症が3例（化膿性陰囊炎2例、化膿性包皮腺炎1例）、*Helicobacter mastomyrinus* 感染症4例（大腸炎および肝炎3例、直腸炎1例）、*CAR bacillus (Filobacter rodentium)* 感染症1例（マウス肺炎）、蟻虫 *Aspiculuris tetraptera* 感染症1例（マウス大腸炎）、ならびに免疫不全のコモンマーモセットにおける Epstein-Barr virus 感染に起因した症例2例であった。異常所見を認めたサンプルに対し、微生物学的および病理学的に感染症検査を実施できる機関は本邦において唯一であり、これらを公表していくことで本邦の実験動物の感染症診断の品質向上ならびに動物実験施設の微生物統御に貢献した。

### 2. 病理標本作製ならびに病理組織学的診断

動物生産業者、製薬企業、大学・公的研究機関等からの依頼を受け、病理標本作製15件を実施した。おもにパラフィンブロック作製・HE染色標本の作製のほか、実験動物組織内でのヒト細胞検出・同定の依頼が増加傾向であった。なかでもヒト細胞検出のためにヒト特異的な各種マーカーによる免疫組織学染色の需要が多かった。

今年度に染色標本からスライドスキャナ（NanoZoomer S60）によるスライドガラスのデジタル画像作製は、2,619スライドを行った。簡便にPC（Windows, Mac）で病理標本の観察や画像データへの出力が可能なることから、年々増加傾向となっている。

### 3. 受託試験の組織材料の病理学的解析

ヒト腫瘍細胞（PDX: Patient-Derived Xenograft）またはヒト由来細胞（iPS細胞など）移植実験においてヒト細胞の免疫組織学的検出の要望が多かった。

## ・ その他プログラム（公益目的事業共通）

### A. 公的普及活動

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

#### 1. 国内活動

日本実験動物学会、日本実験動物協会等の役員あるいは評議員を拝命するとともに、外部機関の動物実験委員会委員を務め、実験動物学の専門家としての活動を行った。また、日本実験動物協会、医薬品医療機器総合機構あるいは日本製薬工業協会の活動を側面支援した。

連携大学院大学の教員としての講義や実験動物関連学協会における活動を通じて、一般市民や学徒へのアウトリーチに努めた。

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、実施した。

動物実験の適正化を目的に設立された「NPO 法人動物実験関係者連絡協議会」の理事として同協議会に協力した。

#### 2. 国際活動

国際実験動物学会議（ICLAS）の Institutional Member として、また理事として協力するとともに、ICLAS のアジア地区における実験動物学の普及活動ならびに連絡調整を行った。

モニタリングセンターは、新型コロナウイルス感染の拡大により研修生の受け入れや講師の派遣といった人員交流は行えなかったものの、標準物質の配布など、特にアジア地区内の発展途上国における実験動物の微生物学的モニタリングの普及・啓発を通じ、実験動物の品質や動物実験データの信頼性・再現性の向上に貢献した。

### B. コンプライアンス活動

コンプライアンス委員会は、理事長の諮問により公的研究、資金の運用、動物愛護ならびに生命倫理、ハラスメント等、コンプライアンスに関する事項について調査した結果、報告すべき事例は認められなかった。

また、委員長がこれらの事項にかかる相談窓口を務めたが、本年度の相談案件はなかった。

### C. 危機管理活動

安全管理室は、動物福祉・管理に関する業務、労働衛生に関する業務、防火防災に関する業務あるいは危険物・薬物管理に関する業務について関連部署や委員会を支援し、その情報を所員に周知・徹底した。

管轄警察署や消防署とは定期的な情報交換を通じて事件や事故の防止に努めた。

### D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価

当研究所（サテライトを含む）における 2021 年度の動物実験に係る自主管理体制および動物実験実施状況等について、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（厚生労働省平成 18 年通知）」ならびに「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文部科学省平成 18 年告示）」（以下、基本指針）、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（環境省平成 18 年告示）」（以下、飼養保管等基準）および「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン（日本学術会議平成 18 年発出）」（以下、ガイドライン）に則り適切に行われているか自己点検を行った結果、下記のように評価した。

## I. 規程等の整備状況・自主管理体制

1. 「動物実験等に関する規程(2022年3月改定)」(以下、規程)および規程に基づく各細則は基本指針を踏まえた内容であり適正であると評価した。
2. 規程に基づき動物実験委員会が設置されており、委員構成や会の運営状況も特段問題ないと判断した。さらに、委員に対する教育訓練も適切に行われたことから、基本指針に適合していると評価した。
3. 動物実験の実施体制は、動物実験計画の立案および審査、承認、終了報告等の実施手順が定められ適正に管理されており、基本指針に適合していると評価した。また、動物実験の申請様式等についても一部の改訂を行い、適当であると評価した。
4. 実験動物の飼養保管(以下「飼養保管」)ならびに動物実験実施施設(以下「動物施設」)の管理体制は、飼養保管基準およびガイドラインに基づき管理者により適切に運用されていることを確認した。

## II. 動物実験実施状況

1. 動物実験委員会の活動状況は、委員会議事録、動物実験計画申請書の審査結果、動物実験実施状況等、各種の報告内容より、基本指針に適合し適正に機能していると評価した。
2. 2021年度に実施された全ての動物実験は、あらかじめ動物実験計画の新規・継続申請書または変更申請書が提出されており、動物実験委員会において適切に審査を受け機関の長の承認のもと実施されていることを確認した。ただし、動物実験等に関する規程違反に該当した動物実験は除く。また、動物実験の終了後または中間報告時には「動物実験中間/終了報告書」が提出され、動物実験責任者は動物実験委員会による実施状況の点検(ヒアリング)を受けていることを確認した。動物実験委員会による自己点検の結果、本年度の動物実験実施は上述の1件を除き、規程に照らして適切に実施されたことを確認した。これらより、動物実験の実施状況は3R原則に基づく基本指針に適合し、概ね適正であると評価した。
3. 管理者の自己点検報告により、2021年度の各動物施設における飼養保管状況、動物実験実施者および飼養者の安全確保、周辺環境保全等について概ね良好であり適正であると評価した。ただし、動物の不慮または不注意による死亡事故が数件報告されており、これらについては関係者等への聞き取り調査ならびに厳重注意がなされた。その結果、原因の究明と対処、再発防止策の策定と実行、教育訓練を含む周囲への注意喚起等、適切な対応策が講じられたことを確認した。管理者には適切な指導・監督等により再発防止策を継続させるよう指示した。労働安全衛生に係る傷病についても各々、適切な対応策が施されたことを確認し、適正であると評価した。
4. 動物実験責任者および動物実験実施者、ならびに飼養者等への教育研修について、規程および細則に基づき適切に履行されていることを確認し、適正であると評価した。  
より適正な動物実験の遂行のため、関係各位には引き続き以下の点に鋭意努めることを望むものである。

動物実験責任者は3Rsの原則に基づいた合理性のある動物実験計画を臨床獣医師の協力を得ながら立案・実行すること、また、動物実験委員会は機関の長にそのための適時・的確な助言・勧告を行なうこと

管理者および実験動物管理者は、飼養保管基準に基づいた適正な動物施設等の運用ならびに実験動物の飼育管理のための点検・管理を適宜行なうこと、また、動物実験責任者および実施者にガイドラインに基づいた適正な動物実験を実施させるために必要な助言・指導を行

## うこと

動物実験委員会および管理者は、適時・相応な教育研修等の実施により、動物実験実施者等のより一層の資質向上に努めること

### 2021（令和3）年度 動物実験等の実施に係る実績

#### a.動物実験計画申請・承認件数

申請数 119 件（承認 119 件、非承認 0 件、取下げ 0 件）

#### b.規程違反・事故件数

規程違反 1 件

- ・動物実験計画申請書に記載された人道的エンドポイントを超えての実験継続 1 件
- 事故 30 件

#### 施設管理に関する事故 1 件

- ・飼育中の免疫不全マウスからの黄色ブドウ球菌検出

#### 動物に関する事故

- ・飼育器具（給水ボトル）不良による動物の死亡 12 件（マウス）
- ・飼育器具（給餌ホルダー）に脚を挟んだことによる動物の死亡 1 件（マウス）

#### 飼養者に関する事故 8 件

- ・マーモセット実験中の咬傷・搔傷 6 件
- ・実験器具（酸素濃縮器）に右足先をぶつけたことによる骨折 1 件
- ・脚立からの転落 1 件

#### c.年間使用動物数（匹、頭）；【実験使用数 1(遺伝子組換え動物・非遺伝子組換え動物) / 繁殖・生産数 2(遺伝子組換え動物・非遺伝子組換え動物)】

マウス 【17,497(9,790・7,707) / 27,439(12,901・9,553)】

ラット 【412(20・392) / 0】

コモンマーモセット【945(149・796) / 0】

ウサギ 【1(0・1) / 0】

モルモット 【5(0・5) / 0】

シリアンハムスター 【4(0・4) / 0】

1：ICLAS モニタリングセンターにおける所外からの受託検査動物はモニタリング実績として別途集計しているため除外

2：所内での実験使用を除いた繁殖・生産のみの数

#### d.教育訓練の実施 3

導入研修・新人研修 29 件（42 名）

教育研修 1 件（1 名）

定期研修（e-learning）（186 名）

3：特別研修（動物実験手技の訓練や関連知識向上のための勉強会等）は含まない

#### e.その他

一般財団法人日本医薬情報センターによる動物施設調査実施、「適合」の評価（2022 年 6 月 11 日付）

## E. 広報活動

### 1. アウトリーチ活動の実施

今年度は 2 件の児童・青少年向けイベントと、1 件の学術シンポジウムの主催または共催

を予定していたが、新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のためいずれも中止となった。また児童を中心とした市民向けイベントとしてオンラインのキングスカイフロントクイズを共催した。

## 2. 研究機関等の視察対応

広報活動の一環として4件の視察受入を行った。内訳は大学・研究所・団体2件、教育機関2件であった。

## 3. ホームページの運営

研究成果の公表やデータのアップデートを行った。

## 4. 維持会員への情報発信

メールや郵送にて維持会員への情報提供を3回行った。

## F. 2021年度 動物実験基礎教育研修 総合研修

1回目：2021年4月17日(土) 13:00～17:00

### 【1】はじめに

教育研修の趣旨と進め方

高倉 彰

### 【2】総論：実験動物学概論

適切な実験動物と動物実験

橋本 晴夫

動物実験愛護管理法と動物実験委員会

西銘 千代子

カルタヘナ法と遺伝子組換え実験安全委員会

山本 真史

2回目：2021年5月15日(土) 13:00～17:00

### 【3】各論：飼育管理

バリア飼育施設と設備

小倉 智幸

SPFマウスの飼育管理 水澤 卓馬

無菌マウスの飼育管理

何 裕遥

3回目：2021年6月19日(土) 13:00～17:00

### 【4】各論：飼育管理2

コモンマーモセット、他サル類の飼育管理

井上 貴史

ブタ(ミニブタ)、イヌの飼育管理

堤 秀樹

4回目：2021年7月24日(土) 13:00～17:00

### 【5】実験動物(マウス)の生理、繁殖

解剖と生理、発生

保田 昌彦

育種繁殖

橋本 晴夫

生殖工学

江藤 智生

5回目：2021年8月28日(土) 13:00～17:00

### 【6】実技：動物実験技術

#### 1) 動物実験基本技術

動物実験の計画と実施

西中 栄子

採取材料(血液、糞、尿など)の解析

井上 亮

6回目：2021年9月25日(土) 13:00～17:00

【7】動物実験技術-1 実技講師：西中栄子、井上亮、浦野浩司、西銘千代子、何 裕遥、小島圭介、田中 舞、富山佳代、米田直央、内田立樹、富澤政史、橋本晴夫

2) 実技-1:マウスを用いた動物実験技術

個体識別(耳パンチ/カット法、アニマルマーカ)

体重測定

保定、投与(経口、腹腔内、皮下、尾静脈)

採血(尾静脈、頬部静脈叢)

実技試験

3) 解剖ビデオによる学習

7回目：2021年10月23日(土) 9:30～17:00

【8】動物実験技術-2 実技講師：西中栄子、井上亮、浦野浩司、西銘千代子、何 裕遥、小島圭介、田中 舞、富山佳代、米田直央、内田立樹、富澤政史、橋本晴夫

4) 実技-2:マウスとラットを用いた動物実験技術

個体識別、体重測定

保定、経口、皮下、腹腔内投与など

採血

ラットの取り扱い

実技試験

5) 麻酔薬の説明と拮抗薬による覚醒の観察

6) マウスの採血と解剖

8回目：2021年11月13日(土) 9:30～17:00

【9】品質管理とモニタリング-1

実験動物の品質管理

微生物モニタリング

遺伝モニタリング

浦野 浩司

林元 展人

山本 真史

9回目：2021年12月11日(土) 13:00～17:00

【10】品質管理とモニタリング-2

異常動物の発見と対応

微生物汚染動物の清浄化

環境(気候因子)モニタリング

林元 展人

富山 香代

富澤 政史

10回目：2022年1月15日(土) 13:00～17:00

【11】実験動物を用いた医学研究-1

遺疾患モデル動物

遺伝子組換え動物の基礎

遺伝子組換えマウスの利用と効果

ヒト化肝臓マウスの開発

高橋 利一

後藤 元人

高橋 武司

末水 洋志

11回目：2022年2月12日(土) 13:00～17:00

【12】実験動物を用いた医学研究-2

遺伝子改変コモンマーマーモセットの開発  
イメージング解析技術による病態評価

佐々木 えりか  
小牧 裕司

12 回目：2022 年 3 月 5 日(土)

【13】修了特別講演

特別講演-1  
特別講演-2

秦 順一  
伊藤 守

【14】基礎総合研修・修了認定試験 (配信)

新型コロナの拡大により、認定授与式は中止した。試験問題をメールにて送信・添削後、合格者には修了証を送付した。

## 発表等

### A . 論文発表

1.Non-viral Induction of Transgene-free iPSCs from Somatic Fibroblasts of Multiple Mammalian Species.

Yoshimatsu S, Nakajima M, Iguchi A, Sanosaka T, Sato T, Nakamura M, Nakajima R, Arai E, Ishikawa M, Imaizumi K, Watanabe H, Okahara J, Noce T, Takeda Y, Sasaki E, Behr R, Edamura K, Shiozawa S, Okano H.

Stem Cell Research. 2021 Apr 13; 16(4):754-770.

2.Characterization of hiPSC-Derived Muscle Progenitors Reveals Distinctive Markers for Myogenic Cell Purification Toward Cell Therapy.

Nalbandian M, Zhao M, Sasaki-Honda M, Jonouchi T, Lucena-Cacace A, Mizusawa T, Yasuda M, Yoshida Y, Hotta A, Sakurai H.

Stem Cell Research. 2021 Apr; 13;16(4):883-898.

3.In vivo drug interactions of itopride and trimethylamine mediated by flavin-containing monooxygenase 3 in humanized-liver mice.

Shimizu M, Uehara S, Suemizu H, Yamazaki H.

Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2021 Apr; 37:100369.

4.Human total clearance values and volumes of distribution of typical human cytochrome P450 2C9/19 substrates predicted by single-species allometric scaling using pharmacokinetic data sets from common marmosets genotyped for P450 2C19.

Matsumoto S, Uehara S, Kamimura H, Ikeda H, Maeda S, Hattori M, Nishiwaki M, Kato K, Yamazaki H.

Xenobiotica. 2021 Apr; 51(4):479-493.

5.Genetic variants of aldehyde oxidase (AOX) 1 in cynomolgus and rhesus macaques.

Uno Y, Uehara S, Murayama N, Yamazaki H.

Xenobiotica. 2021 Apr; 51(4):494-499.

6.Creation of an experimental rearing environment for microbiome animal research using an individually ventilated cage system and bioBUBBLE enclosure.

Ka Y, Ogura T, Tomiyama K, Ueno M, Nozu R, Tsuruzono N, Nozawa Y, Hamano M, Takakura A, Takahashi R.

Experimental Animals. 2021 May 13; 70(2):177-184.

7.DNAM-1 regulates Foxp3 expression in regulatory T cells by interfering with TIGIT under inflammatory conditions.

Sato K, Yamashita-Kanemaru Y, Abe F, Murata R, Nakamura-Shinya Y, Kanemaru K, Muratani M, Veillette A, Goto M, Ito M, Shibuya A, Shibuya K.

Proceedings of the National Academy Sciences of USA. 2021 May 25; 118(21):e2021309118.

8.Methyl-hydroxylation and subsequent oxidation to produce carboxylic acid is the major metabolic pathway of tolbutamide in chimeric TK-NOG mice transplanted with human hepatocytes.

Uehara S, Yoneda N, Higuchi Y, Yamazaki H, Suemizu H.

Xenobiotica. 2021 May; 51(5):582-589.

9.Generation of hypoimmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic human

induced pluripotent stem cells.

Wang B, Iriguchi S, Waseda M, Ueda N, Ueda T, Xu H, Minagawa A, Ishikawa A, Yano H, Ishi T, Ito R, Goto M, Takahashi R, Uemura Y, Hotta A, Kaneko S.

Nat Biomedical Engineering. 2021 May; 5(5):429-440.

10. Establishment of novel common marmoset embryonic stem cell lines under various conditions.

Kishimoto K, Shimada A, Shinohara H, Takahashi T, Yamada Y, Higuchi Y, Yoneda N, Suemizu H, Kawai K, Kurotaki Y, Hanazawa K, Takashima Y, Sasaki E.

Stem Cell Research. 2021 May; 53:102252.

11. Generation of a common marmoset embryonic stem cell line CMES40-OC harboring a POU5F1 (OCT4)-2A-mCerulean3 knock-in reporter allele.

Yoshimatsu S, Murakami R, Sato T, Saeki T, Yamamoto M, Sasaki E, Noce T, Okano H.

Stem Cell Research. 2021 May; 53:102308.

12. Establishing an induced pluripotent stem cell line from neonatal common marmoset fibroblasts by an all-in-one episomal vector approach.

Yoshimatsu S, Qian E, Sato T, Yamamoto M, Ishikawa M, Okano H.

Stem Cell Research. 2021 May; 53:102380.

13. Simultaneous serodetection of major rat infectious pathogens by a multiplex immunochromatographic assay.

Tosa N, Ishida T, Yoshimatsu K, Hayashimoto N, Shiokawa K, Takakura A, Arikawa J.

Experimental Animals. 2021 May 13; 70(2):161-168 .

14. Establishment of an integrated automated embryonic manipulation system for producing genetically modified mice.

Eto T, Ueda H, Ito R, Takahashi T, Watanabe T, Goto M, Sotomaru Y, Tanaka N, Takahashi R.

Scientific Reports. 2021 Jun 3; 11(1):11770.

15. An improved TK-NOG mouse as a novel platform for humanized liver that overcomes limitations in both male and female animals.

Uehara S, Higuchi T, Yoneda N, Kawai K, Yamamoto M, Kamimura H, Iida Y, Oshimura M, Kazuki Y, Yamazaki H, Hikita H, Takehara T, Suemizu H.

Drug Metab Pharmacokinet. 2021 Jun 12; 100410.

16. HER2-antigen-specific humoral immune response in breast cancer lymphocytes transplanted in hu-PBL hIL-4 NOG mice.

Ohno Y, Ohshima S, Miyamoto A, Kametani F, Ito R, Tsuda B, Kasama Y, Nakada S, Kashiwagi H, Seki T, Yasuda A, Ando K, Ito M, Tokuda Y, Kametani Y.

Scientific Reports. 2021 Jun 17; 11(1):12798.

17. Chromosomal-scale de novo genome assemblies of *Cynomolgus* Macaque and Common Marmoset.

Jayakumar V, Nishimura O, Kadota M, Hirose N, Sano H, Murakawa Y, Yamamoto Y, Nakaya M, Tsukiyama T, Seita Y, Nakamura S, Kawai J, Sasaki E, Ema M, Kuraku S, Kawaji H, Sakakibara Y.

Scientific Data. 2021 Jun 28; 8(1):159.

18. Current practices in nutrition management and disease incidence of common marmosets (*Callithrix jacchus*).

Goodroe A, Wachtman L, Benedict W, Allen-Worthington K, Bakker J, Burns M, Diaz L.L, Dick E, Dickerson M, Eliades S.J, Gonzalez O, Graf D.J, Haroush K, Inoue T, Izzi J, Laudano A, Layne-Colon D, Leblanc M, Ludwig B, Mejia A, Miller C, Sarfaty A, Sosa M, Vallender E, Brown C, Forney L, Schultz-Darken N, Colman R, Power M, Capuano S, Ross C, Tardif S.

*Journal of Medical Primatology*. 2021 Jun; 50(3):164-175.

19.Generation of Novel Human Red Blood Cell-Bearing Humanized Mouse Models Based on C3-Deficient NOG Mice.

Yamaguchi T, Katano I, Ito R, Mochizuki M, Goto M, Takahash T.

*Frontiers in Immunology*. 2021 Jul 27; 12:671648.

20.Optical manipulation of local cerebral blood flow in the deep brain of freely moving mice.

Abe Y, Kwon S, Oishi M, Unekawa M, Takata N, Seki F, Koyama R, Abe M, Sakimura K, Masamoto K, Tomita Y, Okano H, Mushiake H, Tanaka F K.

*Cell Reports*. 2021 Jul 27; 36(4):109427.

21.Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians.

Sato Y, Atarashi K, Plichta D.R, Arai Y, Sasajima S, Kearney S.M, Suda W, Takeshita K, Sasaki T, Okamoto S, Skelly A.N, Okamura Y, Vlamakis H, Li Y, Tanoue T, Takei H, Nittono H, Narushima S, Irie J, Itoh H, Moriya K, Sugiura Y, Suematsu M, Moritoki N, Shibata S, Littman D.R, Fischbach M.A, Uwamino Y, Inoue T, Honda A, Hattori M, Murai T, Xavier R.J, Hirose N, Honda K.

*Nature*. 2021 Jul 29; Online ahead of print.

22.Pathogenesis of murine astrovirus in experimentally infected mice.

Morita H, Yasuda M, Yamamoto M, Tomiyama Y, Uchida R, Ka Y, Ogura T, Kawai K, Suemizu H, Hayashimoto N.

*Experimental Animals*. 2021 Aug 6; 70(3):355-363.

23.Spontaneous pulmonary adenocarcinoma in a common marmoset (*Callithrix jacchus*).

Mineshige T, Inoue T, Kawai K, Seki F, Yurimoto T, Hata J-I, Watanabe K, Kobayashi Y, Sasaki E.

*Journal of Medical Primatology*. 2021 Aug 26; Online ahead of print.

24.Pharmacokinetics of primary oxidative metabolites of thalidomide in rats and in chimeric mice humanized with different human hepatocytes.

Miura T, Uehara S, Shimizu M, Suemizu H, Yamazaki H.

*The Journal of Toxicological Sciences*. 2021; 46(7):311-317.

25.Interstitial pneumonia in immunocompetent laboratory rats caused by natural infection with *Pneumocystis carinii*.

Yasuda M, Uchida R, Kamai Y, Morita H, Tanaka M, Ishida T, Mochizuki M, Yamamoto M, Hayashimoto N, Kawai K.

*Experimental Animals*. 2021 Sep 13; Online ahead of print.

26.Identification and characterization of a novel *Enterococcus* bacteriophage with potential to ameliorate murine colitis.

Nishio J, Negishi H, Yasui-Kato M, Miki S, Miyanaga K, Aoki K, Mizusawa T, Ueno M, Aina A, Muratani M, Hangai S, Yanai H, Hasegawa H, Ishii Y, Tanji Y, Taniguchi T.

*Scientific Reports*. 2021 Oct 12; 11(1):20231.

27. Development of a novel humanized mouse model for improved evaluation of in vivo anti-cancer effects of anti-PD-1 antibody.  
Katano I, Hanazawa A, Otsuka I, Yamaguchi T, Mochizuki M, Kawai K, Ito R, Goto M, Kagawa T, Takahashi T.  
Scientific Reports. 2021 Oct 26; 11(1):21087.
28. UDP-glucuronosyltransferase 1A4-mediated N2-glucuronidation is the major metabolic pathway of lamotrigine in chimeric NOG-TKm30 mice with humanised-livers.  
Uehara S, Higuchi Y, Yoneda N, Yamazaki H, Suemizu H.  
Xenobiotica. 2021 Oct; 51(10):1146-1154.
29. Antinuclear antibodies produced in HLA-DR transgenic humanized mice developed chronic graft-versus-host disease.  
Tsuzuki H, Nagatsuka Y, Iwata M, Kitamura N, Nagasawa Y, Matsumoto T, Ito R, Takahashi T, Ito M, Nakamura H, Takei M.  
Heliyon. 2021 Nov 11; 7(11):e08380.
30. Whole blood transfusion in common marmosets: a clinical evaluation.  
Yurimoto T, Mineshige T, Shinohara H, Inoue T, Sasaki E.  
Experimental Animals. 2021 Nov 18; Online ahead of print.
31. Branched-chain amino acids govern the high learning ability phenotype in Tokai high avoider (THA) rats.  
Shida Y, Endo H, Owada S, Inagaki Y, Sumiyoshi H, Kamiya A, Eto T, Tatemichi M.  
Scientific Reports. 2021 Nov 29; 11(1):23104.
32. Oxidative metabolism and pharmacokinetics of the EGFR inhibitor BIBX1382 in chimeric NOG-TKm30 mice transplanted with human hepatocytes.  
Uehara S, Yoneda N, Higuchi Y, Yamazaki H, Suemizu H.  
Drug Metabolism Pharmacokinetics. 2021 Dec; 41:100419.
33. Roles of human cytochrome P450 1A2 in coumarin 3,4-epoxidation mediated by untreated hepatocytes and by those metabolically inactivated with furafylline in previously transplanted chimeric mice.  
Miura T, Uehara S, Shimizu M, Murayama N, Suemizu H, Yamazaki H.  
The Journal of Toxicological Sciences. 2021; 46(11):525-530.
34. rasH2 mouse: reproducibility and stability of carcinogenicity due to a standardized production and monitoring system.  
Tsutsumi H, Inoue R, Yasuda M, Takahashi R, Suzuki M, Urano K.  
Journal of Toxicologic Pathology. 2021; in press.
35. 技術者が遭遇したコロナ禍 ～実務への影響と今後への考察～  
江藤智生  
実験動物と環境. 2021年11月; 29:93-102.
36. ビニールアイソレータ内キャップ, 外キャップの高周波ウエルダー溶着法の検討.  
齊藤宗雄, 今井都泰, 富澤政史, 松村幸治, 橋本晴夫, 日置恭司  
実験動物と環境, 2021年; 29(2), 69-74.
37. ビニールアイソレータ内キャップ, 外キャップ及び連結スリーブの固定法の検討  
齊藤宗雄, 今井都泰, 松村幸治, 富澤政史, 橋本晴夫, 日置恭司  
実験動物と環境, 2021年; 29(2), 75-80.

38. Eliminating chronic myeloid leukemia stem cells by IRAK1/4 inhibitors.  
Tanaka Y, Takeda R, Fukushima T, Mikami K, Tsuchiya S, Tamura M, Adachi K, Umemoto T, Asada S, Watanabe N, Morishita S, Imai M, Nagata M, Araki M, Takizawa H, Fukuyama T, Lamagna C, Masuda ES, Ito R, Goyama S, Komatsu N, Takaku T, Kitamura T.  
Nat Commun. 2022 Jan 12 13(1):271
39. Drug-oxidizing and conjugating non-cytochrome P450 (non-P450) enzymes in cynomolgus monkeys and common marmosets as preclinical models for humans.  
Uno Y, Uehara S, Yamazaki H.  
Biochem Pharmacol. 2022 Mar 197:114887.
40. Multi-tumor analysis of cancer-stroma interactomes of patient-derived xenografts unveils the unique homeostatic process in renal cell carcinomas.  
Sueyoshi K, Komura D, Katoh H, Yamamoto A, Onoyama T, Chijiwa T, Isagawa T, Tanaka M, Suemizu H, Nakamura M, Miyagi Y, Aburatani H, Ishikawa S.  
iScience. 2021 Oct 21 24(11):103322.
41. TNF receptor-related factor 3 inactivation promotes the development of intrahepatic cholangiocarcinoma through NF- $\kappa$ B-inducing kinase-mediated hepatocyte transdifferentiation.  
Shiode Y, Kodama T, Shigeno S, Murai K, Tanaka S, Newberg JY, Kondo J, Kobayashi S, Yamada R, Hikita H, Sakamori R, Suemizu H, Tatsumi T, Eguchi H, Jenkins NA, Copeland NG, Takehara T.  
Hepatology. 2022 Jan 7. Online ahead of print
42. Generation of functional ciliated cholangiocytes from human pluripotent stem cells.  
Ogawa M, Jiang JX, Xia S, Yang D, Ding A, Laselva O, Hernandez M, Cui C, Higuchi Y, Suemizu H, Dorrell C, Grompe M, Bear CE, Ogawa S.  
Nat Commun. 2021 Nov 11 12(1):6504.
43. Concise Review rasH2 mouse: reproducibility and stability of carcinogenicity due to a standardized production and monitoring system  
Hideki Tsutsumi, Ryo Inoue, Masahiko Yasuda, Riichi Takahashi, Masami Suzuki, and Koji Urano  
J Toxicol Pathol 2022 19-24
44. Analysis of Brain Structure and Neural Organization in Dystrophin-Deficient Model Mice with Magnetic Resonance Imaging at 7 T  
Mitsuki Rikitake, Junichi Hata, Mayu Iida, Fumiko Seki, Rina Ito, Yuji Komaki, Chihoko Yamada, Daisuke Yoshimaru, Hirotaka James Okano, Takako Shirakawa  
The Open Neuroimaging Journal 2022 (3) 15; e187444002202040
- 45 Development of a new 3D tracking system for multiple marmosets under free-moving conditions.  
Terumi Yurimoto, Wakako Kumita, Kenya Sato, Rika Kikuchi, Yusuke Shibuki, Rino Hashimoto, Michiko Kamioka, Yumi Hayasegawa, Eiko Yamazaki, Yoko Kurotaki, Norio Goda, Junichi Kitakami, Tatsuya Fujita, Takashi Inoue, Erika Sasaki\*  
bioRxiv 2022/3/31 doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.29.486138>
46. Recent Advances in the Modeling of Alzheimer's Disease.

Hiroki Sasaguri, Shoko Hashimoto, Naoto Watamura, Kaori Sato, Risa Takamura, Kenichi Nagata, Satoshi Tsubuki, Toshio Ohshima, Atsushi Yoshiki, Kenya Sato, Wakako Kumita, Erika Sasaki, Shinobu Kitazume, Per Nilsson, Bengt Winblad, Takashi Saito\*, Nobuhisa Iwata\* and Takaomi C. Saido\*

Front. Neurosci. 31 March 2022 <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.807473>

47. The Fairy Chemical Imidazole-4-carboxamide Inhibits the Expression of Axl, PD-L1, and PD-L2 and Improves Response to Cisplatin in Melanoma

Chisa Inoue, Taro Yasuma, Corina N D'Alessandro-Gabazza, Masaaki Toda, Valeria Fridman D'Alessandro, Ryo Inoue, Hajime Fujimoto, Hajime Kobori, Suphachai Tharavecharak, Atsuro Takeshita, Kota Nishihama, Yuko Okano, Jing Wu, Tetsu Kobayashi, Yutaka Yano, Hirokazu Kawagishi, Esteban C Gabazza

Cells 2022 Jan 22;11(3):374.

48. ICLAS LAQ Network for the Promotion of Animal Quality in Research

Vergara P, Ballard G, Besch-Williford C, Hayashimoto N, Pekow C, Perez A, Schmidt K, Shek W, Toft M, Yoshiki A.

ILAR J. 2022 Mar 24 doi: 10.1093/ilar/ilac003.

## B . 刊行物等発表

1.実験動物の技術と応用 入門編 増補改訂版

堤 秀樹, 横山峯介, 小倉智幸, 高橋利一, 橋本晴夫 他

公益社団法人 日本実験動物協会 編, (株)アドスリー, 2021年4月

2.実験動物の技術と応用 実践編 増補改訂版

堤 秀樹, 横山峯介, 小倉智幸, 高橋利一, 橋本晴夫 他

公益社団法人 日本実験動物協会 編, (株)アドスリー, 2021年4月

3.コモンマーモセット

井上貴史, 佐々木えりか

脳科学辞典 (web版), 2021年6月更新

<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E3%82%B3%E3%83%A2%E3%83%B3%E3%83%9E%E3%83%BC%E3%83%A2%E3%82%BB%E3%83%83%E3%83%88>

4.LA-house 読者との対話

高倉 彰

日動協 LABIO 21, 公益社団法人 日本実験動物協会, 2021年9月, No.84 P.37

5.ヒト化マウスを用いたアレルギー疾患解析

伊藤亮治

臨床免疫・アレルギー科, 2021年9月, 76巻3号 P.229-234

6.ユニークな実験動物を用いた医学研究 8 マーモセット そのユニークな特性と, ヒトとの類似性

井上貴史, 佐々木えりか

週刊医学のあゆみ, 医歯薬出版株式会社, 2021年11月20日, 279巻8号 P.824-829

## C . 学会発表

1.シンポジウム4「どこまで可能か? AI / 自動化と実験動物管理」

『ここまで可能! AI / 自動化とマーモセット飼育管理』:黒滝陽子, 塚本晃海, 佐々木えりか

- 第 68 回日本実験動物学会総会, 2021 年 5 月 19-21 日, オンライン開催  
2.LAS セミナー 1 「いまさら聞けない無菌動物の作り方・飼い方」  
『無菌マウスの生産システムとその改良』: 何 裕遙  
『無菌マーマセット作出技術の検討』: 井上貴史
- 第 68 回日本実験動物学会総会, 2021 年 5 月 19-21 日, オンライン開催  
3.NOI マウスの飼養環境の改善-1 飼料比較: 小倉智幸, 何 裕遙, 保田昌彦, 奈良部勝也, 後藤貴之, 高橋利一
- 第 68 回日本実験動物学会総会, 2021 年 5 月 19-21 日, オンライン開催  
4.過剰排卵処置における投与間隔が免疫不全マウスの排卵数に及ぼす影響: 後藤元人
- 第 68 回日本実験動物学会総会, 2021 年 5 月 19-21 日, オンライン開催  
5.DBA/2N マウスにみられた *Staphylococcus aureus* 感染症の病理学的解析: 保田昌彦, 金子 結, 鎌井陽子, 望月美沙, 林元展人, 川井健司
- 第 68 回日本実験動物学会総会, 2021 年 5 月 19-21 日, オンライン開催  
6.DBA/2N-mdx マウスの 3~10 週齢における背景データの比較解析: 金子 結, 保田昌彦, 水澤卓馬, 伊藤美穂, 後藤貴之, 後藤元人, 小倉智幸, 川井健司, 高橋利一
- 第 68 回日本実験動物学会総会, 2021 年 5 月 19-21 日, オンライン開催  
7.*Helicobacter* 属菌の PCR 検査における核酸保存試薬の影響: 山本真史, 内田立樹, 葛城瑠璃, 林元展人
- 第 68 回日本実験動物学会総会, 2021 年 5 月 19-21 日, オンライン開催  
8.Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease: Hiroki Sasaguri, Kenya Sato, Wakako Kumita, Kenichi Nagata, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takaomi C. Saido, Erika Sasaki
- 第 62 回日本神経学会学術大会, 2021 年 5 月 19-22 日, 国立京都国際会館/京都市, オンライン  
9.安静時 fMRI によるマーマセット脳の縦断的解析: 伊東莉那, 小牧裕司, 関布美子, 飯田真由, 力武聖月, 西尾真鈴, 畑純一, 白川崇子
- 第 44 回 日本神経科学大会, 2021 年 7 月 28-31 日, 神戸コンベンションセンター/神戸市  
10.fMRI によるコモンマーマセットの安静時脳機能ネットワークの検討と電気生理学的手法との比較: 羽賀 柔, 畑 純一, 兼子峰明, 吉丸大輔, 山田龍彦, 小牧裕司, 関布美子, 山下祐一, 古川 顕, 岡野ジェイムス洋尚, 一戸紀孝, 山森哲雄, 岡野栄之, 小松三佐子
- 第 44 回 日本神経科学大会, 2021 年 7 月 28-31 日, 神戸コンベンションセンター/神戸市  
11.Deep learning を活用した実験動物マーマセットの自動糞便判定システムの開発: 坂本晃海, 井上貴史, 菊池理加, 早瀬川由美, 橋本りの, 上岡美智子, 黒滝陽子, 佐々木えりか
- 第 164 回日本獣医学会学術集会, 2021 年 9 月 7-13 日, オンライン開催  
12.コモンマーマセットにおける体細胞クローン法の最適化: 的場章悟, 黒滝陽子, 山田祐子, 越後貫成美, 佐々木えりか, 小倉淳郎
- 第 114 回日本繁殖生物学会, 2021 年 9 月 21-24 日, オンライン開催  
13.Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease: Hiroki Sasaguri, Kenya Sato, Wakako Kumita, Kenichi Nagata, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takaomi C. Saido, Erika Sasaki.
- AAIC 2022 ( The Alzheimer's Association International Conference ), 2021 年 7 月 31 日-8 月 4 日, San Diego/USA and Online.
- 14.肺腺癌由来 PDX を移植した hPBMC 移入 MHC 欠損 NOI マウスによる免疫チェックポイント阻害薬評価系の確立: 山本大地, 片野いくみ, 西中栄子, 酒井誠之介, 西銘千代子, 川

井健司, 花澤麻美, 秦 順一

第 25 回 日本がん免疫学会, 2021 年 7 月 1-3 日, 和歌山県民文化会館他/和歌山市

15.Deep learning を活用した実験動物マーマセットの自動糞便判定システムの開発: 坂本晃海, 井上貴史, 菊池理加, 早瀬川由美, 橋本りの, 上岡美智子, 黒滝陽子, 佐々木えりか

第 164 回日本獣医学会学術集会, 2021 年 9 月 7-13 日, オンライン開催

16.Assessment of functional connectivity development in common marmosets by resting-state functional MRI. : Ito R, Komaki Y, Seki F, Iida M, Rikitake M, Nishio M, Hata J-I, Shirakawa T.

第 49 回日本磁気共鳴医学会大会, 2021 年 9 月 10-12 日, パシフィコ横浜/横浜 (ハイブリッド開催)

17.The Caffeine stimulation caused changes in brain activity, which were analyzed by rs-fMRI. : Rikitake M, Hata J-I, Notake S, Kurokawa K, Ito K, Oshiro H, Haga Y, Seki F, Yoshimaru D, Shirakawa T, Okano James H.

第 49 回日本磁気共鳴医学会大会, 2021 年 9 月 10-12 日, パシフィコ横浜/横浜 (ハイブリッド開催)

18.Establishment of ICIs evaluation using humanized NOG- $\Delta$ MHC mice bearing lung adenocarcinoma-derived PDX. : Hanazawa A, Nishime C, Hata J-I, Yamamoto T.

第 80 回日本癌学会学術総会, 2021 年 9 月 30-10 月 2 日, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催)

19.全自動マイクロインジェクションによる遺伝子改変マウスの作製: 江藤智生, 植田裕基, 伊藤亮治, 高橋 司, 渡部聡朗, 後藤元人, 外丸祐介, 高橋利一, 田中伸明

第 55 回日本実験動物技術者協会総会, 2021 年 10 月 14-16 日, オンライン開催

20.マウス統合管理システムの開発: 小林喜美男, 喜田裕一郎, 後藤元人, 小倉智幸, 高橋利一

第 55 回日本実験動物技術者協会総会, 2021 年 10 月 14-16 日, オンライン開催

21.アクロファイン PRO8000 を用いた小型アイソレータの滅菌効果の検討: 富山香代, 何 裕遥, 野津量子, 今井都泰, 小倉智幸, 高橋利一, 高倉 彰

第 55 回日本実験動物技術者協会総会, 2021 年 10 月 14-16 日, オンライン開催

22.個別換気ケージによる無菌マウスの自発運動量測定法の検討: 小島圭介, 何 裕遥, 富山香代, 植野昌未, 小倉智幸, 野津量子, 高橋利一

第 55 回日本実験動物技術者協会総会, 2021 年 10 月 14-16 日, オンライン開催

23.CIEA セミナー : 基礎技術研修 - マウスの動物実験基礎技術 - の紹介: 橋本晴夫, 富澤政史, 日置恭司, 伊藤豊志雄, 横山峯介, 高倉 彰, (公財)実験動物中央研究所, 教育・研修室

第 55 回日本実験動物技術者協会総会, 2021 年 10 月 15 日

24.Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease. : Sasagur H, Sato K, Kumita W, Inoue T, Kurotaki Y, Seki F, Yurimoto T, Nagata K, Mihira N, Sato K, Sakuma T, Yamamoto T, Tagami M, Manabe R, Ozaki K, Okazaki Y, Sasaki E, Saïdo C Takaomi.

New Horizons in Alzheimer's disease, 2021 年 10 月 27-28 日, Leuven/Belgium (ハイブリッド開催)

25.Non-human primate embryos cultured beyond post-implantation. : Kishimoto K, Kamioka M, Hu H, Sasaki E.

International Society for Stem Cell Research TOKYO 2021 Symposium, 2021 年 10 月 27-29 日, オンライン開催

26.Current status of microbiologic monitoring of mice and rats in Japan. : 林元展人

台湾実験動物学会総会 2021, 2021 年 10 月 28 日, オンライン開催

27. Development of a novel automated behavior analysis system for multiple freely-moving marmosets. : Yurimoto T, Inoue T, Kumita W, Sato K, Kurotaki Y, Sasaki E.

Neuro Science 2021 50th Annual Meeting, 2021 年 11 月 8-11 日, オンライン開催

28. Generation of PSEN1 gene-manipulated common marmoset using the base-editor system. : Kumita W, Sasaguri H, Sato K, Oura N, Saido C.T, Sasaki E.

Neuro Science 2021 50th Annual Meeting, 2021 年 11 月 8-11 日, オンライン開催

29. Functional MRI in awake marmosets for longitudinal studies : Seki F, Yurimoto T, Inoue T, Sasaki E.

Neuro Science 2021 50th Annual Meeting, 2021 年 11 月 8-11 日, オンライン開催

30. Preliminary evaluation of C<sub>ss</sub>-MRT<sub>po</sub> approach for the simulation of oral plasma concentration-time profiles of model compounds in humans using common marmosets : Kamimura H, Uehara S, Matsumoto S, Maeda S, Hattori M, Hibino H, Kagiya K, Ikeda H, Fukasawa K, Suemizu H.

日本薬物動態学会第 36 回年会, 2021 年 11 月 16-19 日, オンライン開催

31. Evaluation of drug-induced hepatotoxicity using hepatocytes from chimeric TK-NOG mice with humanized liver. : Uehara S, Higuchi Y, Yoneda N, Yamazaki H, Suemizu H.

日本薬物動態学会第 36 回年会, 2021 年 11 月 16-19 日, オンライン開催

32. 筋ジストロフィー関連モデルマウスの生産供給システムの検討 - 系統管理の重要性 - : 保田昌彦, 小倉智幸, 後藤元人, 高橋利一, 川井健司

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 2-6「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」研究班会議, 2021 年 11 月 28 日, オンライン開催

33. Genomic and epigenomic integrity controls during primate male germ cell development. : Watanabe T.

第 44 回日本分子生物学会年会, 2021 年 12 月 1-3 日, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催)

34. マーモセット疑似着床後胚の培養 Self-organization of marmoset embryo beyond post implantation in vitro. : 岸本恵子, 上岡美智子, Huaiyu Hu, 佐々木えりか

第 44 回日本分子生物学会年会, 2021 年 12 月 1-3 日, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催)

35. 霊長類マーモセット雄性生殖細胞における DNA メチル化確立過程のシングルセル解析 Single cell analyses of the establishment of DNA methylation in primate marmoset male germ cells. : 小島一晃, 近藤洋介, 坂本晃海, 向笠圭亮, 井上貴史, 黒滝陽子, 佐々木えりか, 仲木 竜, 渡部聡朗

第 44 回日本分子生物学会年会, 2021 年 12 月 1-3 日, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催)

36. HER2-antigen-specific humoral immune response in breast cancer lymphocytes transplanted in hu-PBL hIL-4 NOG mice. : Kametani Y, Ohno Y, Ohshima S, Ito R, Ito M. 第 50 回日本免疫学会学術集会, 2021 年 12 月 8-10 日, 奈良春日野国際フォーラム 薨 (ハイブリッド開催)

37. TCR signaling is required to different extents for embryonic versus postnatal development of V $\gamma$ 5+ T cells. : Sudo K, Ka Y, Takahara K.

第 50 回日本免疫学会学術集会, 2021 年 12 月 8-10 日, 奈良春日野国際フォーラム 薨 (ハイブリッド開催)

38. A novel in vivo model for functional evaluation of immune checkpoint inhibitors (ICI)

- using humanized NOG-FcgR KO mice : Katano I, Hanazawa A, Ito R, Takahashi T.  
 第 50 回日本免疫学会学術集会, 2021 年 12 月 8-10 日, 奈良春日野国際フォーラム 麓 (ハイブリッド開催)
39. 個別換気ケージによる無菌マウスの自発運動量測定法の検討 : 小島圭介, 何裕遥, 野津量子, 富山香代, 植野昌未, 小倉智幸, 高橋利一  
 第 55 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会 2022 年 1 月 22 ~ 23 日ハイブリッド開催
40. 無菌コモンマーモセットの作出 第 7 回佐々木正五賞受賞 : 井上貴史  
 第 55 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会 2022/1/22-23(22) web 開催
41. レット症候群モデルマーモセットの作製と解析 Generation and Analysis of model marmosets of Rett syndrome. : 岸憲幸, 佐藤賢哉, 畑純一, 奥野弥佐子, 伊東多恵子, 岡原純子, 岡野ジェームズ洋尚, 佐々木えりか, 岡野栄之  
 口頭選抜 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
42. Base-editor による Presenilin1 遺伝子改変 AD モデルマーモセットの作出 Generation of Presenilin 1 gene-modified AD model marmoset by Base-editor system. : 汲田和歌子, 笹栗弘貴, 佐藤賢哉, 大浦奈津希, 文随友花, 西道隆臣, 佐々木えりか  
 口頭選抜 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
43. 擬似着床体外培養コモンマーモセット胚の解析, Analysis of cultured common marmoset embryos beyond post-implantation. : 岸本恵子, 上岡美智子, 石淵智子, 山田祐子, Huaiyu Hu, 黒滝陽子, 佐々木えりか  
 口頭選抜 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
44. Mining the gut microbiota and identifying effector microbes that causally affect the host physiology. : Kenya Honda, Takashi Inoue, Koji Atarashi.  
 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
45. 無菌マーモセットの作出 -腸内細菌叢研究における霊長類モデルとして - Generation of germ-free common marmosets for microbiota research. : 井上 貴史  
 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
46. 新生仔マーモセットの低体重における哺乳管理と親哺育への移行の試み Improved feeding management and transition to parental care in low weight neonatal marmosets. : 石淵智子, 富樫充良, 山田祐子, 澤田賀久, 青山真依, 井上貴史, 佐藤 賢哉, 佐々木 えりか, 黒滝 陽子  
 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
47. GFP マーモセットの系統育成と ES 細胞の樹立, GFP marmoset strain breeding and establishment of ES cells. : 高橋司, 佐々木えりか  
 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
48. Primates have a distinct spermatogonial stem cell system to maintain the genomic integrity. : Toshiaki Watanabe  
 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
49. 疾患モデルマーモセットの生涯にわたる解析を目的としたケージ常設型タッチパネル課題システムの開発, Development of a touch panel system attached to home cage for phenotyping disease model marmosets for throughout life. : 菊池理加, 塚本晃海, 関布美子, 井上貴史, 佐藤賢哉, 汲田和歌子, 早瀬川由美, 入来篤史, 山崎由美子, 佐々木えりか  
 第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
50. fMRI 撮像を目的としたコモンマーモセットにおける不動化訓練の検討 A trial of

restraint training for awake fMRI in common marmosets. : 上岡美智子、関布美子、塚本晃海、山崎由美子、入来篤史、井上貴史、佐々木えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

51. 家族飼育マーモセットの自由行動を対象とした新しい行動解析システムの開発、Development of a new behavior analysis system for free-moving behavior of marmoset family. : 塚本晃海、井上貴史、菊池理加、早瀬川由美、上岡美智子、橋本りの、山崎栄子、佐藤賢哉、汲田和歌子、佐々木えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

52. マーモセット血漿サンプルをもちいた ELISA 法によるアミロイド 測定の検討、Investigation of amyloid- measurement in marmoset plasma using ELISA. : 文随友花、汲田和歌子、笹栗弘貴、西道隆臣、佐々木えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

53. ゲノム編集技術を用いたアルツハイマー病モデルマーモセットの作出 Generation of Alzheimer's disease model marmosets using genome editing technology. : 佐藤賢哉、笹栗弘貴、汲田和歌子、佐久間哲史、山本卓、西道隆臣、佐々木えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

54. 環境エンリッチメントが脳発達に与える影響 Marmosets reared in good enclosure may stimulate brain growth. : 関布美子、山田知歩子、小牧裕司、富樫充良、村岡俊典、石淵智子、黒滝陽子、井上貴史、塚本晃海、向笠圭亮、力武聖月、伊東莉那、佐々木えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

55. 実験動物中央研究所におけるコモンマーモセットの 十二指腸拡張症の疫学調査、An epidemiological survey on duodenal dilation cases of common marmosets in the Central Institute for Experimental Animals. : 向笠 圭亮、塚本 晃海、佐々木 絵美、井上 貴史、佐々木 えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

56. マーモセット妊娠診断のための抗 CG 抗体の開発と ELISA 構築 Development of anti-marmoset CG antibodies and construction of their ELISA system for pregnancy diagnosis. : 飯尾明生、畠山雅彦、曾我拓馬、青木仁星、深澤一正、赤尾幸博、伊藤守、高倉彰、佐々木えりか、垣生園子

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

57. 複数の消化管部位を対象としたメタトランスクリプトーム解析手法の開発とコモンマーモセット消化管への応用 Development of a metatranscriptomic analysis method for multiple intestinal sites and its application to the common marmoset intestine. : 上原美夏、井上貴史、小湊みのり、長谷純崇、佐々木えりか、豊田敦、榊原康文

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

58. マーモセットの胚移植における黄体補充法の検討 Examination of luteal support method for embryo transfer of marmosete. : 山田祐子、石淵智子、富樫充良、澤田賀久、青山真依、汲田和歌子、佐藤賢哉、黒滝陽子、佐々木えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

59. マーモセット自然発症腫瘍からの株化細胞樹立と染色体 核型解析 Establishment of cell lines from spontaneous marmoset tumors and karyotyping. : 篠原晴香、糠信美里、向笠圭亮、塚本晃海、井上貴史、川井健司、佐々木えりか

第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催

60. コモンマーモセット施設におけるインフラの整備と飼育技術の改善：黒滝陽子  
第 11 回日本マーモセット研究会大会 2022/2/1-2 web 開催
61. 「ヒト化肝臓マウスの開発と医学・創薬研究への活用」 特別講演 2：末水洋志  
第 24 回日本異種移植研究会 令和 4 年 2 月 26 日 東京(Web 開催)
62. Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease. : Hiroki Sasaguri, Kenya Sato Wakako Kumita, Takashi Inoue, Yoko Kurotaki, Fumiko Seki, Terumi Yurimoto, Kenichi Nagata, Naomi Mihira, Kaori Sato, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Michihira Tagami, Ri-ichiroh Manabe, Kokoro Ozaki, Yasushi Okazaki, Erika Sasaki, Takaomi C. Saido.  
AD/PD™ 2022 International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders. 2022/3/15-20, Barcelona, Spain, + HYBRID

#### D. 講義・講演

1. 2021 年度 公益財団法人実験動物中央研究所 新人研修：野村龍太, 伊藤 守, 高倉 彰, 末水洋志, 堤 秀樹, 山本大地, 橋本晴夫, 富澤政史  
2021 年 4 月 19 日, 実中研/川崎市
2. 獣医寄生虫学実習：井上貴史  
麻布大学獣医学部獣医学科実習, 2021 年 4 月～7 月, 麻布大学
3. 洗浄・消毒・滅菌の理論と実際：高倉 彰  
日本クレア(株)富士宮技術センター教育研修, 2021 年 5 月 20 日, 日本クレア(株)富士宮技術センター/静岡県富士宮市
4. 洗浄・消毒・滅菌の理論と実際：高倉 彰  
日本クレア(株)富士生育場教育研修, 2021 年 5 月 20 日, 日本クレア(株)富士生育場/静岡県富士宮市
5. 洗浄・消毒・滅菌の理論と実際：高倉 彰  
日本クレア(株)石部生育場教育研修, 2021 年 6 月 3 日, 日本クレア(株)石部生育場/滋賀県石部町
6. 動物実験技術者に知って欲しい動物飼育技術(知識)「実験動物の病気と衛生」：高倉 彰  
慶應義塾大学医学部大学院講義(オンライン講義), 2021 年 6 月 10 日, 慶應義塾大学医学部/東京都新宿区信濃町
7. 洗浄・消毒・滅菌の理論と実際：高倉 彰  
日本クレア(株)富士山生育場教育研修, 2021 年 6 月 11 日, 日本クレア(株)富士生育場/静岡県富士宮市
8. MRI-based assessment for mRNA treatment in intervertebral disc injury model. : 小牧裕司  
COINS 全体会議, 2021 年 6 月 14 日, オンライン開催
9. 生殖細胞に施すマイクロマニピュレーションの電動化・自動化：江藤智生  
広島大学医学部学際研究推進部会, 2021 年 6 月 24 日, オンライン開催
10. 洗浄・消毒・滅菌の理論と実際：高倉 彰  
(公社)日本実験動物協会「日常の管理」研修会, 2021 年 6 月 26 日, 実中研/川崎市
11. 技術者が遭遇したコロナ禍～実務への影響と今後への考察～：江藤智生  
第 68 回日本実験動物環境研究会シンポジウム, 2021 年 7 月 10 日, オンライン開催

12. Generation and Evaluation of Alzheimer's Disease Nonhuman Primate Models. : Erika Sasaki.  
JST 2021 年度日中ハイレベル研究者交流会～パブリックヘルスと生命システム科学～, 2021 年 8 月 27 日, オンライン開催
13. 日本大学生物資源科学部 - 施設見学・講義 - : 橋本晴夫, 富澤政史, 小倉智幸, 後藤元人, 高橋利一, 伊藤豊志雄  
日本大学生物資源科学部 - 施設見学・講義 -, 2021 年 9 月 8 日, 実中研/川崎市
14. 2021 年度 公益財団法人実験動物中央研究所 新人研修: 野村龍太, 伊藤 守, 高倉 彰, 末水洋志, 堤 秀樹, 山本大地, 橋本晴夫, 富澤政史  
2021 年 10 月 11 日, 実中研/川崎市
15. 技術者への修業支援 - 講演会・講習会を通じた実験動物技術の研鑽 - : 江藤智生  
第 55 回日本実験動物技術者協会総会, 2021 年 10 月 14-16 日, オンライン開催
16. 実験動物の感染症と自然発生性症例: 保田昌彦  
公益社団法人日本実験動物協会主催 令和 3 年度微生物モニタリング技術研修会 2021 年 10 月 15 日, 実中研/川崎市
17. 微生物モニタリングの実施要領とその解説 -マウス・ラット編 : 高倉 彰  
公益社団法人日本実験動物協会主催 令和 3 年度微生物モニタリング技術研修会 2021 年 10 月 16 日, 実中研/川崎市
18. 安静時 fMRI による発達期コモンマーモセットの脳機能結合評価: 伊東莉那, 小牧裕司, 関 布美子, 飯田真由, 力武聖月, 西尾真鈴, 畑 純一, 白川崇子  
日本磁気共鳴医学会・前臨床 MRI スタディグループ, 2021 年 10 月 26 日, オンライン開催
19. 微生物統御: 林元展人, 保田昌彦, 森田華子, 江藤智生  
日本実験動物技術者協会 第 418 回本部共催関東支部主催 実験動物実技講習会, 2021 年 11 月 5-6 日, 実中研/川崎市
20. 免疫不全 NOG マウスを基盤としたヒト組織の再構築とその応用: 高橋武司  
日本大学生物資源科学部大学院特別講義, 2021 年 11 月 18 日, 日本大学生物資源科学部/神奈川県藤沢市
21. 実験動物学 - 感染症診断講義と抗体検査: 林元展人, 石田智子  
帝京大学医療技術学部臨床検査学科, 2021 年 11 月 27 日, 帝京大学板橋キャンパス/東京都板橋区
22. 実中研の歴史とその役割: 高倉 彰  
九動株式会社 社員研修会, 2021 年 12 月 8 日, 九動株式会社/佐賀県鳥栖市
23. 次世代ヒト化 NOG マウスの開発と特徴: 高橋武司  
創薬探索に向けた実験動物の開発と活用の現状 2022.01.17 静岡県立大学
24. マウスの微生物学的品質と検査の自己評価プログラム: 林元 展人  
第 2 回実験動物微生物統御若手の会オンライン勉強会 2022 年 2 月 4 日オンライン開催
25. 動物実験を始めるにあたって : 橋本晴夫  
東京農業大学教育訓練 2022 年 2 月 25 日 東京農業大学 (オンライン開催)
26. 遺伝子組換え動物等の法規制 : 山本 真史  
東京農業大学 実験動物ガイダンス 2022 年 2 月 25 日 オンライン開催
27. 教科書改訂について 総論その 2 ( 飼育と衛生、 施設と環境、 労働安全衛生、 疾病と感染、 動物実験の基本/実験法と検査法 ): 堤秀樹

第 17 回実験動物技術指導員研修会 2022 年 3 月 5 日 オンライン

28. 教科書改訂について 総論その 3 ( 繁殖、 遺伝子改変動物作製技術 ): 横山峯介

第 17 回実験動物技術指導員研修会 2022 年 3 月 5 日 オンライン

## ． 学術集会等

### A． 所内研究発表会

1) 2021年 7月 30日

○マーモセット医学生物学研究部 岸本恵子

マーモセット疑似着床後胚の解析

○マーモセット医学生物学研究部 向笠圭亮

マーモセットの獣医学的ケアの向上

2) 2021年 9月 17日

○試験事業部 西中栄子

アルファルファフリーCA-1を用いた in vivo 蛍光イメージングにおける自家蛍光低減の検討

○病理解析センター 保田昌彦

NOG 系統における白血病 / リンパ腫の免疫組織化学的解析

3) 2021年 10月 22日

○実験動物応用研究部 ヒト疾患モデル研究室 大野裕介

NOG-hIL-4 Tg マウスを用いた新規アレルギー性皮膚炎ヒト化モデルの確立

○実験動物応用研究部 ヒト臓器/組織モデル研究室 上原正太郎

ヒト型薬物代謝を高度に再現する改良型ヒト肝キメラマウスの開発

4) 2021年 11月 19日

○ICLAS モニタリングセンター 富山友里奈

微生物モニタリング検査項目における *Rodentibacter pneumotropicus*、*R. heyltii* (*Pasteurella*

*pneumotropica*)の取り扱いに関する検討

○ICLAS モニタリングセンター 山本真史

哺乳類以外の微生物モニタリング検査

5) 2021年 12月 17日

○マーモセット基盤技術センター 黒滝陽子

体細胞核移植マーモセットの基盤技術の確立

○ライブイメージングセンター 伊東莉那

安静時 fMRI による発達期コモンマーモセットの脳機能結合評価

6) 2022年 1月 21日

○動物資源技術センター 飼育技術開発室 金子結

NOG マウス系統から出現した *Gdf5* 突然変異マウス

○動物資源技術センター 飼育技術開発室 小林喜美男

「マウス統合管理システム」の開発と運用状況

7) 2022年 2月 18日

○生殖工学研究室 江藤智生

生殖工学技術における顕微操作の自動化を目指す

○事業開発室 花澤麻美

肺腺癌由来 PDX を移植したヒト化 NOG- MHC マウスを用いた免疫チェックポイント阻害薬評価系の確立

### B． 所内オープンセミナー

1) 2021年 5月 13日

○受託・事業開発部門 部門長 鈴木雅実  
医薬品研究開発プロセス-1

- ・ 3 潮流、研究開発コスト
- ・ 研究開発プロセス概要
- ・ 探索・有効性評価研究における動物実験

2) 2021年5月25日

○受託・事業開発部門 部門長 鈴木雅実  
医薬品研究開発プロセス-2

- ・ 非臨床試験と臨床試験の実施タイミング
- ・ 遺伝子改変動物の非臨床安全性研究への応用
- ・ がん厳正試験の研究開発に与えるインパクト

3) 2021年6月2日

○受託・事業開発部門 部門長 鈴木雅実  
抗体医薬

- ・ モダリティとしての特徴と多彩な生物反応

## 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 自令和3年4月 至令和6年3月

総括及び研究調整

研究責任者 伊藤 守

1) 分担課題 実験動物の品質保証検査法（モニタリング）の開発・改良とその普及に関する研究

研究責任者 林元 展人

2) 分担課題 実験動物系統の安定的な維持、生産および品質管理に関する研究

研究責任者 未水 洋志

3) 分担課題 無菌実験動物の作製、維持、生産技術の確立に関する研究

研究責任者 高橋 利一

4) 分担課題 実験動物の病態解析に関する研究

研究責任者 川井 健司

5) 分担課題 *In vivo* 実験医学実現に向けた新たな動物実験法の教育・研修プログラムの作成とその普及

研究責任者 富澤 政史

### 2. COVID-19 に対する中和抗体エピトープの固定と応用

〔国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国際医療研究開発事業 重点研究分野〕

実施期間 自令和2年8月 至令和4年3月

課題番号 20A2004D

研究代表者 石坂 幸人（国立研究開発法人 国立国際医療研究センター）

研究分担者 伊藤 亮治

### 3. 腸内マイクロバイーム制御による次世代創薬技術の開発 / 課題1(2)：リバーストランスレーショナル創薬に向けた包括的マイクロバイーム制御基盤技術開発 マイクロバイーム創薬エコシステム構築に向けて

〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業〕

課題番号 21ae0121036s0501

実施期間 自令和3年12月 至令和9年3月

研究代表者 近藤 昭彦（国立大学法人 神戸大学）

研究分担者 井上 貴史

4. マーモセット体細胞クローン個体作出技術に関する研究開発  
〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的技術による脳機能ネットワークの  
全容解明プロジェクト - 発展的技術開発課題〕  
課題番号 21dm0207118h0001  
実施期間 自令和3年4月 至令和6年3月  
研究代表者 的場 章悟 (国立研究開発法人 理化学研究所)  
研究分担者 黒滝 陽子
5. COVID-19 治療薬開発に資する重症化モデルマウスの開発  
〔国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国際医療研究開発事業 重点研究分野〕  
実施期間 自令和2年8月 至令和4年3月  
課題番号 20A2007D  
研究代表者 岡村 匡史 (国立研究開発法人 国立国際医療研究センター)  
研究分担者 後藤 元人
6. 酸素の安定同位体 O-17 標準水による筋萎縮性側索硬化症の早期診断 MRI  
〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業〕  
課題番号 21ek0109455h0002  
実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
研究代表者 工藤 與亮 (国立大学法人 北海道大学)  
研究分担者 小牧 裕司
7. 研究用 MRI 共有プラットフォーム  
〔文部科学省 科学技術試験研究委託事業 - 研究基盤共用促進事業 - 先端研究設備  
プラットフォームプログラム〕  
実施期間 自令和3年7月 至令和5年3月  
研究代表者 齋藤 茂芳 (国立大学法人 大阪大学)  
研究分担者 小牧 裕司
8. 非ヒト霊長類ナイーブ型多能性幹細胞の樹立とその性状解析  
〔独立行政法人 日本学術振興会 国際共同研究事業 英国との国際共同研究プログラム  
(JRPs-LEAD with UKRI)〕  
実施期間 自平成31年4月 至令和4年3月  
共同研究代表者 中内 啓光 (国立大学法人 東京大学)  
研究分担者 佐々木 えりか
9. 神経変性疾患モデルマーモセット開発と新規発生工学技術の開発研究  
〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的技術による脳機能ネットワークの  
全容解明プロジェクト - 神経変性疾患モデルマーモセット研究開発課題〕  
課題番号 21dm0207065h0003  
実施期間 自令和元年7月 至令和6年3月  
研究代表者 佐々木 えりか

研究分担者 小倉 淳郎 (国立研究開発法人 理化学研究所)

10. マーモセット研究の支援基盤の構築

〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト - 野生型マーモセット研究支援課題〕

課題番号 21dm0207068h0003

実施期間 自令和元年7月 至令和6年3月

研究代表者 佐々木 えりか

11. 新規糖尿病治療法開発を目指した前臨床研究に資する遺伝子改変1型および2型糖尿病マーモセットの開発

〔国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国際医療研究開発事業 - 疾病研究分野〕

実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月

課題番号 20A1019

研究代表者 岡村 匡史 (国立研究開発法人 国立国際医療研究センター)

研究分担者 佐々木 えりか

12. 遺伝子治療ならびにゲノム編集に適した新規ウイルスベクターの開発

〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業〕

課題番号 21am0401027h0003

実施期間 自令和元年10月 至令和4年3月

研究代表者 三谷 幸之介 (学校法人 埼玉医科大学)

研究分担者 佐藤 賢哉

13. B型肝炎ウイルス持続感染モデルを用いた病態解明及び創薬研究

〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業〕

課題番号 21fk0310108h0005

実施期間 自平成29年4月 至令和4年3月

研究代表者 竹原 徹郎 (国立大学法人 大阪大学)

研究分担者 末水 洋志

14. ヒト化マウスを基盤とした創薬支援プラットフォーム

〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 - 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業〕

課題番号 21am0101121j0005

実施期間 自平成29年10月 至令和4年3月

研究代表者 末水 洋志

15. C型肝炎ウイルス排除後の肝発癌などの肝病態進展機構および予測因子の解明

〔国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業〕

肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業]

課題番号 21fk0210064h0002  
実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
研究代表者 竹原 徹郎 (国立大学法人 大阪大学)  
研究分担者 末水 洋志

16. 芳香族アミン代謝に着目した膀胱発がん評価法の開発

[厚生労働省 労災疾病臨床研究事業]

課題番号 200502-01  
実施期間 自令和2年6月 至令和5年3月  
研究代表者 鈴木 周五 (公立大学法人 大阪市立大学)  
研究分担者 末水 洋志

17. 無機ヒ素のヒト体内での健康影響発現メカニズムに関する研究

[内閣府 食品健康影響評価技術研究]

課題番号 JPCAFSC20212102  
実施期間 自令和3年4月 至令和5年3月  
研究代表者 魏 民 (公立大学法人 大阪市立大学)  
研究分担者 末水 洋志

18. 病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発

[国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 ムーンショット型研究開発事業]

課題番号 21zf0127004h0001  
実施期間 自令和3年7月 至令和6年3月  
研究代表者 村上 正晃 (国立大学法人 北海道大学)  
研究分担者 高橋 武司

19. 疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発

[国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費]

課題番号 2-6  
実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
研究代表者 青木 吉嗣 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター)  
研究分担者 保田 昌彦

20. 霊長類生殖細胞形成における DNA メチル化の確立に関する研究

[国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 ソロタイプ「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」研究開発領域]

課題番号 21gm6310010h0003  
実施期間 自令和元年10月 至令和5年3月  
研究代表者 渡部 聡朗

21. iPS 細胞由来ヒト造血幹細胞および胸腺作製による免疫ヒト化マウスの標準化の試み  
〔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 18H03975  
実施期間 自平成 30 年 4 月 至令和 4 年 3 月  
研究代表者 伊藤 守  
研究分担者 伊藤 亮治
22. 遺伝子改変疾患モデルマーマーモセット評価に向けた自動行動解析システムの開発  
〔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 21H04756  
実施期間 自令和 3 年 4 月 至令和 6 年 3 月  
研究代表者 佐々木 えりか  
研究分担者 入来 篤史 (国立研究開発法人 理化学研究所)  
研究分担者 山崎 由美子 (国立研究開発法人 理化学研究所)
23. 薬物動態解析に寄与する複合型ヒト肝キメラマウスの開発と創薬研究への活用  
〔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 19H03150  
実施期間 自平成 31 年 4 月 至令和 5 年 3 月  
研究代表者 末水 洋志
24. 様々なタイプの遺伝子改変マーマーモセット作製に向けた新規発生工学技術の開発  
〔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 20H03177  
実施期間 自令和 2 年 4 月 至令和 5 年 3 月  
研究代表者 渡部 聡朗  
研究分担者 山海 直 (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)
25. マウス自然免疫系とヒト細胞の相互作用の分子機構の解明による免疫不全マウスの改良  
〔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 21H02396  
実施期間 自令和 3 年 4 月 至令和 6 年 3 月  
研究代表者 高橋 武司  
研究分担者 玉井 恵一 (地方独立行政法人 宮城県立がんセンター)
26. 新規に作出した c-kit 変異マーマーモセットの表現型解析  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C)〕  
課題番号 19K06462  
実施期間 自平成 31 年 4 月 至令和 4 年 3 月  
研究代表者 汲田 和歌子

27. ヒト化マウスを用いたアトピー性皮膚炎モデルの開発と好酸球標的医薬への応用  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)〕  
課題番号 20K06477  
実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
研究代表者 伊藤 亮治
28. 新規の肝臓ヒト化薬物性肝障害モデルマウスによるヒト特異的薬物肝毒性の発現機序解明  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)〕  
課題番号 20K06463  
実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
研究代表者 上原 正太郎
29. 次世代型機能的MRIを用いた神経薬理試験の確立  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)〕  
課題番号 20K08095  
実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
研究代表者 小牧 裕司
30. コモンマーモセットを用いた食物アレルギーモデルの確立と前臨床評価系への応用  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)〕  
課題番号 20K06478  
実施期間 自令和2年4月 至令和6年3月  
研究代表者 佐藤 賢哉
31. 人工的な精子と卵子の細胞膜融合による非侵襲的な顕微授精法の研究  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)〕  
課題番号 21K06005  
実施期間 自令和3年4月 至令和6年3月  
研究代表者 江藤 智生  
研究分担者 高橋 利一  
研究分担者 外丸 祐介(国立大学法人 広島大学)
32. ヒトの腸内細菌叢と免疫系を再構築したデュアルヒト化マウスの開発  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)〕  
課題番号 21K05992  
実施期間 自令和3年4月 至令和6年3月  
研究代表者 何 裕遥  
研究分担者 伊藤 亮治
33. マーモセットナীব型胚性幹細胞樹立の試み  
〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 若手研究〕

課題番号 19K16154  
実施期間 自平成 31 年 4 月 至令和 4 年 3 月  
研究代表者 岸本 恵子

34. 発達期マーマセットにおけるニコチン摂取を制御する神経回路の脆弱性解明

〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 若手研究〕

課題番号 19K16031  
実施期間 自平成 31 年 4 月 至令和 5 年 3 月  
研究代表者 関 布美子

35. 妊娠初期の胎児への一過性アルコール暴露が脳発生に与える影響

〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 若手研究〕

課題番号 20K16908  
実施期間 自令和 2 年 4 月 至令和 5 年 3 月  
研究代表者 塚本 晃海

36. マーマセット雄性生殖細胞における DNA メチル化確立機構の解析

〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 研究活動スタート支援〕

課題番号 20K22639  
実施期間 自令和 2 年 4 月 至令和 4 年 3 月  
研究代表者 小島 一晃

37. 非ヒト霊長類における全能性獲得と初期胚発生の理解

〔独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)〕

課題番号 19H05759  
実施期間 自平成 31 年 4 月 至令和 6 年 3 月  
研究代表者 佐々木 えりか

38. 生殖細胞を介した遺伝子改変霊長類作製技術の開発

〔独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費補助金 学術変革領域研究(B)〕

課題番号 20H05764  
実施期間 自令和 2 年 4 月 至令和 5 年 3 月  
研究代表者 渡部 聡朗

39. 非コード RNA 遺伝子をゲノムワイドに発見する汎用システム

〔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 18H04127  
実施期間 自平成 30 年 4 月 至令和 5 年 3 月  
研究代表者 榊原 康文(学校法人 慶應義塾大学)  
研究分担者 佐々木 えりか

40. 多層モデルの解析に基づく老化と関連疾患の分子病態解明

- 〔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 20H00524  
 実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
 研究代表者 横手 幸太郎 (国立大学法人 千葉大学)  
 研究分担者 黒滝 陽子
41. MRI と同位体顕微鏡を用いたマルチスケールの水分子イメージング  
 〔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 21H02857  
 実施期間 自令和3年4月 至令和6年3月  
 研究代表者 工藤 與亮 (国立大学法人 北海道大学)  
 研究分担者 小牧 裕司
42. 側彎症発生における脳脊髄液動態の包括的検討  
 〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C)〕
- 課題番号 19K09561  
 実施期間 自平成31年4月 至令和4年3月  
 研究代表者 八木 満 (学校法人 慶應義塾大学)  
 研究分担者 小牧 裕司  
 研究分担者 関 布美子
43. 実験動物主要感染症の迅速・簡便な個別別血清診断法:多項目イムノクロマト法の開発  
 〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C)〕
- 課題番号 20K06456  
 実施期間 自令和2年4月 至令和5年3月  
 研究代表者 土佐 紀子 (国立大学法人 北海道大学)  
 研究分担者 林元 展人  
 研究分担者 石田 智子
44. 免疫ヒト化マウスを用いた心理社会的ストレス関連喘息の分子病態の解明  
 〔独立行政法人 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C)〕
- 課題番号 21K07400  
 実施期間 自令和3年4月 至令和6年3月  
 研究代表者 丸岡 秀一郎 (学校法人 日本大学)  
 研究分担者 伊藤 亮治
45. コモンマーモセットを用いた食物アレルギーモデルの確立と前臨床評価系への応用  
 〔公益財団法人 ニッポンハム食の未来財団 - 研究助成事業-個人研究助成〕
- 実施期間 自令和2年4月 至令和3年9月 (コロナ禍により6月から延長)  
 研究代表者 佐藤 賢哉
46. 重度免疫不全 NOG マウスの糖鎖結合受容体遺伝子操作によるヒトゼノグラフトの改良

〔公益財団法人 水谷糖質科学振興財団 研究助成事業〕

実施期間 自令和3年4月 至令和4年3月

研究代表者 高橋 武司

## 総務報告

### 1. 役員に関する事項

理事長	野村 龍太	
理事	伊藤 守	所長、獣医学博士
理事	河相 光彦	元三井物産株式会社常務執行役員
理事	高倉 彰	基盤技術部門長、獣医学博士
理事	中畑 龍俊	京都大学名誉教授、京都大学 iPS 細胞研究所 顧問、医学博士
理事	山崎 達美	元中外製薬株式会社副社長
理事	末松 誠	慶應義塾大学医学部 医化学教室 教授
評議員	永田 宏	元三井物産株式会社副社長
評議員	西村 紀	元武田薬品工業株式会社執行役員、元株式会社 島津製作所上席執行役員、元大阪大学教授
評議員	小柳 義夫	京都大学ウイルス・再生医科学研究所所長、 システムウイルス学分野 教授
評議員	建部 幸夫	元日本精工株式会社取締役執行役専務
評議員	永山 治	中外製薬株式会社 名誉会長
監事	遠藤 了	サンライズアカウンティング株式会社非常勤顧問、 遠藤税務会計事務所
監事	石山安紀夫	みずほフィナンシャルグループ松蔭会理事
特別顧問	秦 順一	慶應義塾大学名誉教授、国立成育医療センター名 誉総長、医学博士
特別顧問	鍵山 直子	元北海道大学大学院獣医学研究科特任教授、獣医 学博士
学術顧問	御子柴克彦	上海科技大学免疫化学研究所教授、東邦大学理学部 特任教授、
学術顧問	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部 生理学教室 教授

### 2. 評議員会・理事会に関する事項

・2021年6月8日、一階会議室において第118回定時理事会が開催され、以下の議案が討議され承認された。

第1号議案：2020年度（2020年4月1日から2021年3月31日まで）

事業報告書（案）の承認に関する件

第2号議案：2020年度（2020年4月1日から2021年3月31日まで）

財務諸表（案）の承認に関する件

第3号議案：理事任期満了に伴う改選の件

第4号議案：評議員辞任ならびに就任の件

第5号議案：顧問の新設の件

第6号議案：評議員及び役員の報酬並びに費用に関する規程の改定の件

第7号議案：2020年度定時評議会開催に関する件

その他（報告事項）

理事長の業務執務報告

・2021年6月23日、1階会議室において2020年度評議員会が開催され、以下の議案が討議され承認された。

第1号議案：2020年度（2020年4月1日から2021年3月31日まで）  
事業報告書（案）の承認に関する件

第2号議案：2020年度（2020年4月1日から2021年3月31日まで）  
財務諸表（案）の承認に関する件

第3号議案：理事改選の件

第4号議案：評議員辞任による改選の件

第5号議案：評議員及び役員の報酬並びに費用に関する規程の改定の件

その他（報告事項）

- ・顧問の新設の件
- ・理事長の業務執務報告

・2021年6月23日、書面による臨時理事会が開催され、以下の議案が討議され承認された。

第1号議案：代表理事選定に関する件

・2021年6月23日、書面による臨時理事会が開催され、以下の議案が討議され承認された。

第1号議案：運営委員会規程の改定に関する件

2021年6月24日、書面による臨時理事会が開催され、以下の議案が討議され承認された。

第1号議案：役員退職慰労金 支給に関する件

・2022年3月22日に1階会議室において第119回定時理事会が開催され、以下の議案が討議され承認された。

第1号議案：2022年度（2022年4月1日から2023年3月31日まで）  
事業計画書（案）の承認に関する件

第2号議案：2022年度（2022年4月1日から2023年3月31日まで）  
収支予算書（損益計算書）（案）の承認に関する件

第3号議案：MRI新規機器購入ならびに購入に伴う長期銀行借入に関する件

第4号議案：動物実験委員会に関する5項目決裁権限の改定に関する件

その他（報告事項）

- ・ヒト肝細胞事業の実施許諾契約に関する件
- ・新規客員研究員に関する件
- ・2022年度業務組織図の件
- ・理事長の業務執務報告

### 3. 委員会活動

- ・アドバイザー委員会

当研究所は、所長の諮問に応じ公益・学術分野を含む研究所諸活動に対する助言を得るため、学識経験者から構成される委員を任命し、公益財団法人実験動物中央研究所アドバイザー委員会を設置。大所高所からのご指導を頂いている。本年度は2022年1月12日（水）13時

半からリモート会議（Zoom ミーティング）にて開催した。

2021 年度の委員は下記の通りである（委員長以外順不同）。

垣生 園子	順天堂大学医学部免疫学講座 客員教授 *委員長
落合 敦志	国立がん研究センター 先端医療開発センター長
河岡 義裕	国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長 東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門 特任教授
洪 実	慶應義塾大学医学部坂口光洋記念講座 システム医学講座 教授
古関 明彦	国立研究開発法人理化学研究所生命科学研究センター副センター 長、免疫器官形成グループ グループディレクター
武田 伸一	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 名誉所長 産学連携顧問
真下 知士	東京大学医科学研究所実験動物研究施設先進動物ゲノム研究分野 教授、同施設長、同研究所システム疾患モデル研究センターゲノム 編集研究分野教授、同附属奄美病害動物研究施設施設長
山本 一彦	国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター 自己免 疫疾患研究チーム センター長兼チームリーダー

・運営委員会

定款第 8 条 42 条 1 項の規定に基づく 2021 年度の運営委員会は、下記の委員で構成された。

野村龍太	: 理事長
伊藤 守	: 理事 所長
高倉 彰	: 理事 基盤技術部門長
河相光彦	: 理事
山崎達美	: 理事
末松 誠	: 理事
末水洋志	: 研究部門長
中田義昭	: 経理部門長 経理部長
鈴木雅実	: 受託・事業開発部門長
横山英徳	: 総務部門長 総務部長

・2021 年度 ICLAS モニタリングセンター運営検討委員会

2021 年 4 月 16 日（金）14 時から 16 時リモート会議（Zoom ミーティング）にて開催した。

推進委員 : 浦野 徹先生 吉木 淳先生

運営検討委員 :

(公社)日本実験動物協会	外尾亮治先生 武石悟郎先生
(公社)日本実験動物学会	池 郁生先生 岡村匡史先生
日本実験動物協同組合	椎橋明広先生 齋藤敏樹先生
日本実験動物技術者協会	尾崎順子先生 外丸祐介先生
日本製薬工業協会	齋藤直之先生 三島雅之先生
国立大学法人動物実験施設協議会	伊川正人先生 吉松組子先生
公立大学動物実験施設協議会	佐々木崇先生 荒田 悟先生

・機関内委員会として、下記 11 委員会が活動した。

研究委員会を筆頭として、下記委員会が活動した。

- 1) 研究委員会
- 2) 知的財産管理委員会
- 3) 遺伝子組換え実験安全委員会
- 4) 動物実験委員会
- 5) 研究倫理委員会
- 6) ヒト ES 細胞使用倫理審査委員会
- 7) ヒト由来生体材料取扱に関する倫理審査委員会
- 8) バイオセーフティ委員会
- 9) 化学物質管理委員会
- 10) 実験動物管理者（会議）
- 11) 科学研究費補助金内部監査委員

その他委員会として、エネルギー管理推進会議をはじめ防火防災管理委員会、衛生委員会、所内ネットワーク委員会、発注管理委員会、コンプライアンス委員会、教育・研修室運営委員会ならびに人事委員会が活動した。

#### 4. 海外出張

野村龍太、末水洋志、大西保行、小磯英之 左記4名はバイオプレディック社との肝臓細胞事業に関する打合せため、2021年11月23日～2021年12月2日までフランスへ出張

#### 5. 教育・研修の受託

##### a. 国内

- 1) 帝京科学大学アニマルサイエンス学科の1名は2021年4月1日～2021年7月26日までマーモセット医学生物学研究部にて研修
- 2) 帝京科学大学の1名は2021年4月1日～2022年3月31日までマーモセット医学生物学研究部にて研修
- 3) 日本クレア(株)技術部の1名は2021年4月1日～2022年3月31日まで動物資源技術センターにて研修
- 4) (株)ジェー・エー・シー業務部の1名は2021年4月1日～2021年9月30日まで動物資源技術センターにて研修
- 5) (株)腸管免疫研究所の1名は2021年4月19日～2022年3月31日まで動物資源技術センターにて研修
- 6) (株)コスモスイニシア流通事業部の1名は2021年4月14日～2022年3月31日まで所長のところにて研修
- 7) (株)メニコン総合研究所分析評価部の1名は2021年6月9日に教育・研修室にて研修
- 8) 東京大学大学院医学系研究科の1名は2021年5月22日～2021年6月5日まで教育・研修室にて研修
- 9) 順天堂大学MPN Labの1名は2021年5月12日に教育・研修室にて研修
- 10) 日本クレア(株)業務・推進部の1名は2021年5月10日～2022年3月31日まで教育・研修室にて研修
- 11) 日本チャールズリバー(株)筑波ディスカバリ サービスの1名は2021年7月10日教育・研修室にて研修
- 12) 麻布大学獣医学部の1名は2021年8月30日～2021年9月3日まで教育・研修室にて

## 研修

- 13) 十文字学園女子大学食品開発学科の1名は2021年4月19日～2022年3月31日まで動物資源技術センターにて研修
- 14) ㈱ジェー・イー・シー業務部の1名は2021年7月16日に教育・研修室にて研修
- 15) 日本大学生物資源科学部の1名は2021年8月30日～2021年9月5日まで教育。研修室にて研修
- 16) 帯広畜産大学の1名は2021年8月30日～2021年9月3日まで教育・研修室にて研修
- 17) 帝京科学大学の1名は2021年8月30日～2021年9月3日まで教育・研修室にて研修
- 18) ㈱ジェー・イー・シー業務部の3名は2021年9月10日に教育・研修室にて研修
- 19) 東京都立大学の1名は2021年10月1日～2022年3月31日までライブイメージングセンターにて研修
- 20) 東京大学医学部付属病院循環器内科・飼育管理の1名は2021年10月1日に教育・研修室にて研修
- 21) 日本クレア㈱八百津生育場の2名は2021年12月8日～2021年12月9日までマーモセット基盤技術センターにて研修
- 22) 京都大学高等研究院の2名は2021年12月20日に教育・研修室にて研修
- 23) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所技術員の1名は2022年1月28日に教育・研修室にて研修
- 24) 現在無所属の1名は2021年12月14日に教育・研修室にて研修
- 25) 京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センターの2名は2022年1月14日動物資源技術センターにて研修
- 26) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所の2名は2022年1月24日に教育・研修室にて研修
- 27) 日本クレア㈱技術部の1名は2022年2月16日～2022年9月30日まで試験事業部にて研修
- 28) 東京大学獣医病理学研究室の1名は2022年2月21日～2022年3月4日まで免疫研究室にて研修

## b. 海外

なし

## 6. 見学・来所（国内・海外からの来訪者）

本年度は、以下の視察・見学等を受入れた。

〔国内〕

### 1. 官庁関係

内閣府、文部科学省           0件   0名

### 2. 地方自治体関係

川崎市                           1件   13名

3. 大学・研究所・団体   13件   75名

4. 企業                           15件   80名

5. 報道                           2件    3名

6. 教育機関                   3件  246名

7. その他                       2件   23名

〔海外〕

1. 大学・研究所・団体 0件 0名
2. 企業 0件 0名

7. 認可・承認に関する事項  
なし

8. 寄附金に関する事項

- ・2021年7月30日 日本クレア株式会社より金額5百万円寄付を受領
- ・2021年12月7日 川崎幸ロータリークラブより金額3万円寄付を受領
- ・2022年2月25日 株式会社ニチリョーより金額1百万円寄付を受領

9. 特許権等に関する事項

a. 新規取得

- ・中国における登録商標「NOG Mouse」と「rasH2」をそれぞれ2021年6月と2021年10月に移管を受けた。
- ・2021年12月、インドとタイにおいて、標章「rasH2」が国際商標登録された。それぞれの国において、2023年6月まで異議申立期間中。
- ・発明の名称「ヒトIL-34を有する非ヒト動物及びその使用」(発明者:伊藤守、片野いくみ外)が、2021年5月に日本で特許登録された。
- ・発明の名称「免疫不全マウス」(発明者:高橋武司、片野いくみ)が、2021年8月に日本で特許登録された。

以下、国名表記は略称とします。

b. 特許

発明の名称(五十音順)	登録国(日本以外は五十音順)
異種細胞の生着、分化および増殖に適したマウスの作出方法、該方法により作出されたマウスならびにそのマウスの用途	米国。 日本、イタリア、英国、スイス、リヒテンシュタイン、スペイン、ドイツ、フランス、ベルギー:2021年10月で権利満了
実験動物初期胚のガラス化保存方法	日本、米国
ヒト肝細胞が移植されたマウス	日本、韓国、中国
ヒト血小板数調節薬のスクリーニング方法	日本
卵採取及び胚移植用器具	日本
霊長類動物の初期胚への外来遺伝子導入法及び該導入法を含むトランスジェニック霊長類動物を作出する方法	日本、英国、中国、ドイツ、フランス
ヒトIL-15分泌免疫不全マウス	日本、韓国、米国
評価対象薬剤の血液毒性評価方法、及び評価対象薬剤の血液毒性評価用モデル	日本、英国、ドイツ、フランス
免疫不全マウス	日本
ヒト肝細胞が移植された非ヒト脊椎動物及	日本

びその製造方法	
ヒト IL - 34 を有する非ヒト動物及びその使用	日本

c. 登録商標

標章(アルファベット順)	登録国、地域(日本以外は五十音順)
CIEA	日本、英国、欧州、韓国、シンガポール、中国、米国
CIEA-PDX	日本
Jcl	日本
JCL	日本
MCH	日本
NOG mouse	日本、英国、欧州、韓国、シンガポール、米国
rasH2	日本、インド、英国、欧州、タイ、米国
Tg PVR	日本

10. 叙勲・受賞に関する事項

2022年1月23日、第55回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会にて井上貴史が佐々木正五賞を受賞した。

11. 他大学との連携に関する事項

2021年度は、新型コロナウイルス感染拡大の影響を鑑み、実践実習 獣医学特別実験（東海国立大学機構岐阜大学）の開講を中止。

12. 学位取得に関する事項

2021年9月 ICLAS モニタリングセンター 森田華子 岐阜大学 獣医学博士号取得

13. 職員数

	常勤	非常勤	計
役員	3	11	14
学術顧問	0	3	3
顧問	0	7	7
研究部門	34	0	34
受託・事業開発部門	10	0	10
基盤技術部門	32	0	32
管理部門	14	1	15
その他（産業医等）	0	1	1
兼任/特任/契約/客員研究員	0	39	39
派遣	29	0	29
アルバイト	22	0	22
計	144	62	206

## 定例会議ならびに学術懇話会

第 39 回維持会員定例会議ならびに学術懇話会を 2021 年 9 月 28 日に、実験動物中央研究所 1 階レクチャールームにてオンライン開催した。

### プログラム

○定例会議 13:30～14:20

開会挨拶 理事長 野村 龍太  
研究概要報告 研究部門長 末水 洋志  
基盤技術部門事業概要報告 基盤技術部門長 高倉 彰  
受託・事業開発部門事業概要報告 受託・事業開発副部門長 山本 大地  
収支報告 経理部門長 中田 義昭

○学術懇話会 14:30～15:20 (座長) 所長 伊藤 守

生体多光子励起イメージングによる免疫・炎症ダイナミクスの実体解明  
大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学 石井 優 教授

○話題提供 15:30～17:00 (座長) 所長 伊藤 守  
MR Neuroimaging of disease model in the Common Marmoset  
ライブイメージングセンター 関 布美子

ヒト肝キメラマウス由来肝細胞の実用化に向けた取り組み  
実験動物応用研究部 部長 末水洋志

NOG-FcR KO マウスの開発と腫瘍免疫研究への応用  
実験動物基礎研究部 部長 高橋武司

④発がんリスク評価に活用される rasH2 マウスの品質管理と安定供給に向けた取り組み  
安全管理室 室長 堤 秀樹

## 維持会員に関する業務

1. NOG マウス頒布		10,089 匹
2. マウス胚・精子保存	1 社	1 件
3. 受託試験 / 動物作製	7 社	23 件
4. ヒト腫瘍株分与	2 社	3 件
5. 微生物モニタリング・疾病診断	19 社	650 件
6. 遺伝的モニタリング・遺伝検査	6 社	7 件
7. 教育研修	4 社	5 件
8. 講習会	0 社	0 件

### 2021 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	1,076	756	224	2,056
ラット	225	141	0	366
ハムスター類	0	0	0	0
モルモット	3	1	77	81
ウサギ	2	17	47	66
その他	0	0	0	0
培養細胞等	0	0	1,136	1,136
合 計	1,306	915	1,484	3,705

### 2021 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	6
遺伝子マッピング	1	1
スピードコンジェニック	3	110
その他	2	6
合 計	7	123

# 公益財団法人実験動物中央研究所 維持会員規約

平成 29 年 7 月 20 日改訂

## 第一条（目的）

公益財団法人実験動物中央研究所（以下、実中研）は、定款第三条および第四条にある公益目的事業を推進する財政基盤確保のため、実験動物中央研究所維持会員（以下、維持会員）制度を設ける。

## 第二条（入会）

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運営委員会の承認を得たものを維持会員とする。

## 第三条（年会費）

年会費は 1 口 100 万円とし、1 口以上とする。維持会員は年会費を当該年度内に指定口座に納入する。

## 第四条（退会）

退会希望の会員は、その理由書を運営委員会に提出し、承認を得ることとする。

## 第五条（維持会費の用途）

維持会員会費は、50%を当該年度の公益目的事業に、50%を当該年度の管理業務に使用する。

## 第六条（維持会員の特典）

維持会員は、別紙 1 にある特典を優先的に享受することができる。

## 第七条（維持会員総会）

毎年 1 回、定例維持会員総会を開催する。

維持会員総会は、理事長が召集する。

実中研は、維持会員総会において当該年度の研究・事業成果に関する報告書を作成し、説明しなければならない。

維持会員は維持会員総会において、実中研に対する希望、意見等を具申することができる。

実中研は、維持会員からの各種具申を研究事業に反映するように努めなければならない。

## 第八条（規約の変更）

この規約は運営委員会の決議によって変更することができる。

## 別紙1：維持会員特典

### A. 無償提供

1. 実験動物・動物実験に関する国内外の最新情報
2. 実験動物飼育管理、品質管理ならびに動物実験手技等に関する助言
3. 動物施設運用のSOP、関連法規に基づく規約、検証システム作成支援

### B. 維持会員価格による提供〔各技術ならびに資源の提供価格は別途定める〕

1. 実中研が実施する各種検査・試験等の受託
  - ・実験動物の遺伝学的、微生物学的品質モニタリング
  - ・汚染動物の微生物クリーニング
  - ・実験動物の受精卵・胚または配偶子の凍結保存・個体復元
  - ・ノトバイオオートマウスの作製
  - ・ライブイメージングや病理組織学的方法による病態解析
  - ・実中研が開発した実験動物や技術を用いた受託試験の実施
  - ・遺伝子操作マーマセットの作出
2. 実中研が保有する生物資源の提供
  - ・NOG マウスなど実中研開発動物
  - ・マウスやマーマセットの胚・配偶子、細胞や組織
  - ・ヒト腫瘍株
3. 飼育管理技術の指導ならびに動物実験技術サポート
  - ・マウス・ラット・マーマセットの飼育管理技術、動物実験手技
  - ・実験動物の遺伝子操作技術、胚操作技術
  - ・ノトバイオオート飼育管理技術
  - ・病態解析のためのライブイメージングや病理検査技術
  - ・品質管理のためのモニタリング技術

### C. その他

1. 実中研が企画する研究開発プロジェクトへの参画
2. 研究報告会またはセミナーへの参加

## 公益財団法人実験動物中央研究所 維持会員名簿

(2022年3月31日現在)

アステラス製薬株式会社	タカラバイオ株式会社
アンジェス株式会社	武田薬品工業株式会社
エーザイ株式会社	第一三共株式会社
大塚製薬株式会社	田辺三菱製薬株式会社
株式会社カネカ	中外製薬株式会社
株式会社コーガアイソトープ	東レ株式会社
株式会社ヤクルト本社	日産化学株式会社
協和キリン株式会社	日本たばこ産業株式会社
住友化学株式会社	日本化薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
大正製薬株式会社	ラビックス株式会社
株式会社LSIメディエンス	わかもと製薬株式会社
ネクスジェン株式会社	インビボサイエンス株式会社

計 26社