

Japanese Society of Laboratory Animals

LABIO 21



社団法人 日本実験動物協会

Tel. 03-3864-9730 Fax. 03-3864-0619

<http://group.lin.go.jp/jsla/index.html> E-mail: jsla@group.lin.go.jp

【特集】

幹細胞による再生医療研究と実験動物

京都大学再生医科学研究所教授 中辻 憲夫



**ES細胞を用いた
細胞移植治療への歩み**

バイオサイエンスの目覚ましい発展にともない、動物実験の重要性がますます高まっています。「健康で明るい社会づくり」という21世紀のテーマを私たちは常に見つめながら、より精度の高い実験動物の開発に積極的に取り組んでいます。

ひとつの生命から未来を見つめる

 **日本クレア**
CLEA 東京 大阪 仙台 札幌



Future-Being

「日本実験動物科学技術大会2001」を終えて

日本実験動物科学技術大会2001 大会長
(慶應義塾大学医学部教授) 前島 一淑

遺伝的に均一で感染のない実験動物の確立、適正な動物飼育技術の開発、安定した動物生産供給体制の整備、飼料、飼育器材、施設設備の改善を目的として、50年前に実験動物研究会が設立された。この研究会は、医学、薬学、生物学、農学、工学等の研究者ばかりでなく、実験動物の飼育管理技術、繁殖生産、栄養飼料、器具機材、施設設備等のさまざまな関係者の献身的な協力によって支えられ(社)日本実験動物協会(日動協)を含む20を越す実験動物関連団体の設立に関与しつつ、(社)日本実験動物学会(学会)へと発展した。

この長い歴史をもつ実験動物界は、医学、薬学、生物学の最近の急激な変貌、動物実験に対する誤解を交えた社会的批判、実験動物界の求心力と活性の低下という3つの課題に的確に対処することが求められている。とくに最後の課題、わが国の実験動物界を構成する諸団体が互いに協調しつつも独自の道を辿りながら、時間の経過に伴って活動の重複や欠損が表面化し、実験動物界全体としての纏まりのなさや停滞が危惧されている。

そこで私は、学会の第48回総会長を委嘱された機会に、実験動物界の求心力を復活させ、活性を取

り戻す1つの方策として、日本実験動物技術者協会、日本疾患モデル学会、日本実験動物医学会、日本実験動物環境研究会、LECラット研究会、日本実験動物飼料協

会とともに7団体共催の大会を企てた。そして、従来になく大規模な催しを円滑に進めるため、日動協、日本実験動物器材協議会、日本実験動物協同組合の3団体に物心両面からの支援をお願いした。

わが国の実験動物界として初めての企画であり、総論賛成、各論反対もあったが、それにこだわってはいない大会構想の矮小化を招きかねないので、かなりの部分で見切り発車的にことを進めた。しかし幸い、海外からを含む1,200名余の参加者があり、100社を越す企業から協賛金、広告掲載、商品展示、製品寄付等の支援を受け、成功裏に大会を開催することができた。

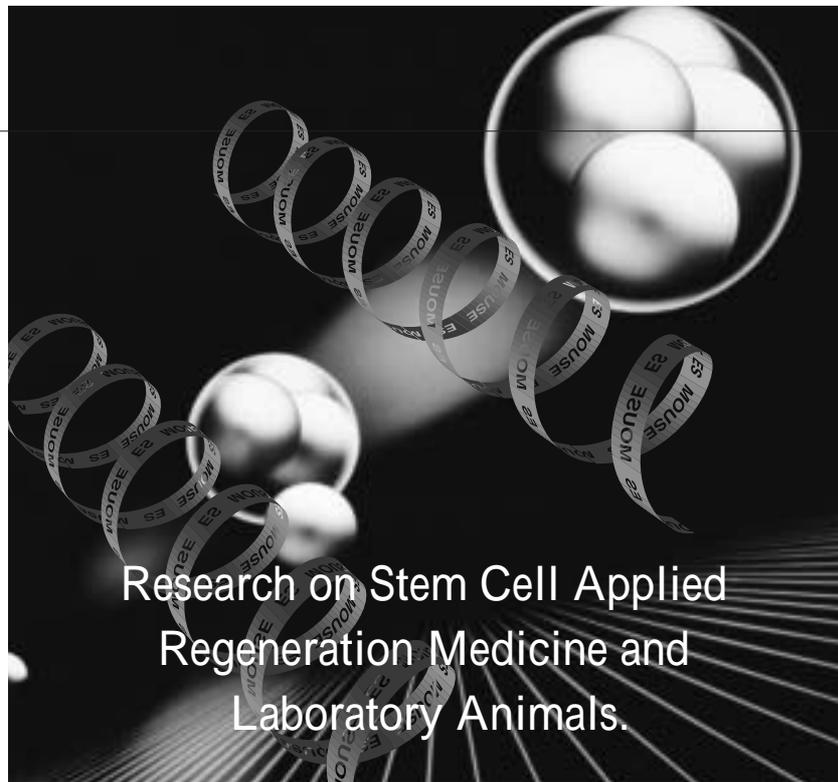
口頭ならびにポスター発表、特別講演、シンポジウム、フォーラム、セミナー等の会場には予測を越える数の参加者があり、また、50年史料等を含む商品展示会場への来場者も多く、大会構想が大多数の関係者の賛同を得たことは、



共同開催が今後の基本的方策であることの証であり、実験動物界の活性化に寄与できたと私は自己評価している。

この成功が、日動協をはじめとする関係諸団体の支援と多くの関係者、関連企業の協力の賜物であることは論をまたない。各位に本誌を借りて厚くお礼を申し上げる。なお、開催形式にはさらなる検討と改善が必要であろうが、来年以降も実験動物界の力を結集した大会開催が継続的に続くことを切に望んでいる。

最近の実験動物界をとり巻く状況の急激な変化に対応するために、従来の概念や慣例から脱却して新しい路をわれわれは模索しなければならない。新しい実験動物科学、思想、技術、産業が21世紀の医学、生物学を支える重要な分野であり続けるために、本大会がその1つの契機となり得たと私は確信している。



Research on Stem Cell Applied
Regeneration Medicine and
Laboratory Animals.

TEXT

中辻 憲夫

現職：京都大学再生医科学研究所教授
専門分野：発生物学、特にES細胞や生殖細胞などのほ乳類生殖系系列細胞の発生分化と発生工学

京都大学理学部卒業後、スウェーデン及び米国の大学、明治乳業ヘルスサイエンス研究所、国立遺伝学研究所で研究

はじめに

遺伝子ノックアウトマウス系統の作成など、動物実験で重要な役割を果たしてきたES細胞株が、不妊治療のために作られたが子宮へ移植されなかったヒト胚から1998年に樹立された。未分化幹細胞として培養下で無制限に増殖可能なES細胞を、神経細胞や造血細胞、肝細胞などに分化させることによって、ドナーの出現に頼らない細胞移植治療に使用する可能性が注目されている。しかしながら、細胞移植の安全性や免疫拒絶反応の検討には動物実験が不可欠である。また核移植クローン動物の作成技術と組み合わせることによって、拒絶反応の全くない移植医療も可能になるかもしれない。さらには、いくつかの組織や臓器を作る基になっている組織幹細胞の研究も急速な発展をみせている。

マウス系統からのES細胞株

マウスES細胞株は、着床前初期胚である胚盤胞内に存在する内部細胞塊を分離してフィーダー細胞層上で解離と継代を繰り返すことによって樹立される(図1)。これまで使われている大部分のES細胞株は、奇形腫自然発生率の高い129系統由来であるが、他の

マウス系統からもES細胞株が樹立されている1)。表1には我々の研究室でこれまでに行われたマウスES細胞株の樹立について、その効率やキメラ形成の有無などについて示した。マウス系統が異なると樹立効率や細胞株の特性に違いがあることと、最近の樹立

実験においては使用した少数の胚盤胞の殆どすべてから効率よくES細胞株を樹立できることが分かる。

ES細胞は培養下で多分化能を保持したまま無制限に増殖できる。しかしながら、分化抑制に働いているLIFやフィーダー細胞を除去したり、細胞凝集塊を作らせて培養すると、上皮細胞や造血系細胞、心筋細胞などに分化するとともに、多くの場合は細胞増殖が抑制される。また免疫拒絶を受けない同系マウスや免疫抑制系統マウスの皮下や精巢内などに移植すると、多種類の組織が入り交じった奇形腫(テラトーマ)を作る。

多能性幹細胞としてES細胞は、培養下で遺伝子導入などを行って長期間培養したあとでもキメラ形成能をもつ(図1)。このとき生殖細胞に分化すれば交配によってES細胞由来の動物個体を作ることができる。この特質を利用したのが培養下で相同遺伝子組換えを起こさせた細胞を選別したのちに動物個体を作る遺伝子ターゲティング法であり、特定の遺伝子を破壊したノックアウトマウス系統が作られている。

霊長類のES細胞株

培養下で無制限に増殖できるヒトES細胞株が得られれば、移植再生医療にとって大きな意義があると考えられる(図2)。ウイスコンシン大学のThomsonらは、まずサル胚盤胞からES細胞株を樹立し2,3)、さらにヒト胚盤胞からのES細胞株を樹立した4)。その後オーストラリアとシンガポールの研究グループがヒト胚盤胞からのES細胞株樹立を行い、培養下での神経細胞などへの分化お

よび奇形腫の形成を報告している5)。霊長類ES細胞はマウスES細胞に比較して、細胞コロニーの形態が扁平であり、一見すれば上皮細胞のようにも見える。また培養下で頻りに栄養芽細胞へ分化して胎盤性ゴナドトロピンを分泌する。またマウスES細胞において分化抑制を行なうLIFが霊長類ES細胞の場合は効果がない。

ES細胞と再生医療

ES細胞を様々な細胞種に分化させることが可能である。大まかには胚発生過程で初期に作られる細胞種が分化しやすい。すなわち、着床直後に現れる中枢神経系原基に相当する神経系幹細胞から作られる神経細胞やグリア細胞、同じ時期に搏動を始める心筋細胞と卵黄嚢に形成される造血血管系細胞については、ES細胞の培養下で容易に分化する。ES細胞から機能細胞を分化させる方法については、移植医療への応用を念頭においた研究がマウスや霊長類ES細胞を用いて精力的に行なわれている。同時に複数の細胞種が分化し

てくるので、特定の細胞種を得るためには選別が必要である。そのためには、表面抗原や特異的マーカー遺伝子の発現などを用いて、セルソーターによって目的細胞を集める、あるいは薬剤耐性遺伝子の発現によって目的とする細胞種のみを選別などの方法が試みられている。

これらの機能細胞を用いた移植医療としては、造血幹細胞の移植による白血病治療、神経細胞の移植によるパーキンソン病・アルツハイマー病や脊髄損傷の治療などが検討されており、この他に心臓梗塞の場合の筋細胞の移植や糖尿病治療のための膵島細胞移植、肝不全のための肝細胞移植などの可能性も注目されている。ただし細胞移植において問題となるのが安全性である。ES細胞は染色体異常などを起こして不死化したがん細胞とは異なるが、細胞増殖の状態からがん細胞と類似の性質を持つと考えられる。動物への移植実験では悪性腫瘍を作ることは少ないが良性の奇形腫を作る。従って、目的とする機能細胞を選別したの

図1 マウスES細胞株の樹立と利用

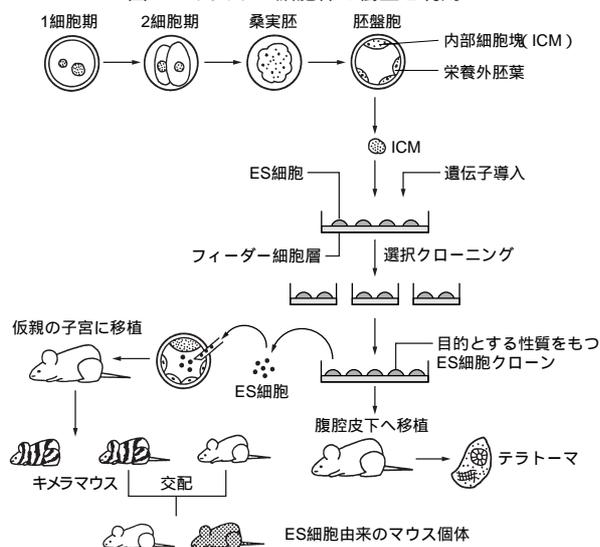


表1 様々なマウス系統からのES細胞株の樹立

マウス系統名	用いた胚盤胞数	得られたES細胞株数	フィーダー細胞の有無	LIF添加の有無	細胞株の性別	キメラマウス形成能	生殖系列キメラ形成能	文献
ICR	~ 50	~ 3	有	無	雄	未検定	未検定	Suemori & Nakatsuji, 1987
C57BL/6	15	12	有	有	雄	有	有	Kawase et al., 1994
BALB/c	204	5	有	有	雄	有	無	Kawase et al., 1994
BXSB/Mpj-Yaa	40	1	有	有	雄	有	無	Kawase et al., 1994
MRL/Mp-lpr/lpr	17	14	有	有	雄	有	無	Kawase et al., 1994
C57BL/6	~ 5	~ 5	有	有	雄	有	有	Nakamura and Nakatsuji, 未発表
MSM	~ 5	~ 3	有	有	雄	有	有	Nakamura and Nakatsuji, 未発表
SWN	~ 5	~ 5	有	有	雄	有	有	Tada and Nakatsuji, 未発表

ち移植する場合には幹細胞を完全に除く必要がある。サルES細胞を使った疾患モデルサルへの移植などによる安全性や有効性の検証が必要になると思われる。

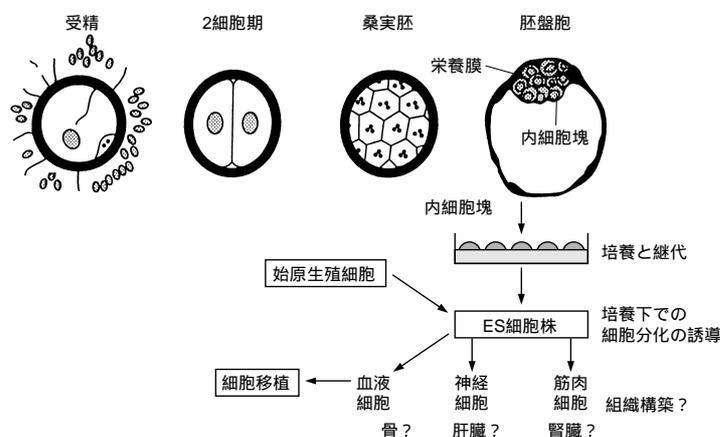
しかしながら、細胞移植にとって最大の問題は移植免疫による拒絶反応をどう克服するかという点である。脳内への移植は免疫的隔離状態であることから、免疫抑制剤の投与などによって克服出来るであろうが、その他の組織や臓器に関しては移植免疫の問題は最後まで残るであろう。ヒトES細胞株を将来の移植医療に用いる場合、相同遺伝子組換えを利用した遺伝子ターゲティング法を駆使すれば、内在のMHC遺伝子を破壊した後で、様々なタイプのMHC遺伝子を通常の遺伝子導入法を行って導入することによって多種類

のMHC型をもつES細胞株を用意できるかもしれない。新たな方向としては、移植を必要とする患者の組織から採取した体細胞の核を除核卵子に移植することによって初期胚を作り、胚盤胞の内部細胞塊から患者本人のゲノムを持つES細胞株を樹立する可能性である。但し、ES細胞株樹立を目的とするヒト卵子の使用やヒト(体細胞クローン)胚の作成が倫理的に適切であるかの検討が必要であろう。他方、ヒト以外のたとえばウシ除核卵子にヒト体細胞核を移植して作った初期胚からES細胞株を樹立しようとする試みもあるが、その現実性についてはまだ不明である。

おわりに
我々が樹立したマウスES細胞

株は各々性質が異なりマウス系統による違いも存在した。ヒトES細胞株も複数の国で数多く樹立されることが、実際の医療への使用に最適な細胞株を見つける近道であると思われる。現在様々な機能を持つ細胞の移植による治療法の発展が期待されており、骨髄移植や脳老化疾患治療などこれからますます増大する移植再生医療の必要性に対応してドナーを確保する難しさを考えると、ヒトES細胞株を用いた研究は倫理的側面に配慮しながらも積極的に進めるべきであろう。脳神経系幹細胞などの組織幹細胞を利用する研究も進んでいるが、成功率や安全性の問題を解決して最終的に治療現場で使用できるまでの道のりは長く、多能性幹細胞と組織幹細胞の両者を含めただけ多方向からの研究を推し進めることが、様々な疾患に対する治療方法をできるだけ速やかに開発するためには必要である。

図2 霊長類ES細胞株の樹立、分化誘導と細胞移植への応用



引用文献
 1) Kawase, E. et al.: Strain difference in establishment of mouse embryonic stem (ES) cell lines. *Int. J. Dev. Biol.* 38: 385, 1994.
 2) Thomson, J. A. et al.: Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 7844, 1995.
 3) Thomson, J. A. et al.: *Cur. Top. Dev. Biol.* 38: 133, 1998.
 4) Thomson J. A. et al.: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145, 1998.
 5) Reubinoff, B. E. et al.: Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat. Biotech.* 18: 399, 2000.

自然科学研究の客観的評価と 21世紀のパラダイム

神奈川大学理学部生物科学科教授 関 邦博

1 はじめに

日本は、1945年8月15日終戦を迎えたとき一人あたりの国民所得（GNP）は85 US\$（約3万円）であった。2000年度は5万US\$（約550万円）の580倍（円表示で180倍）になった。世界の原材料の25%を日本が輸入し、国内ですべて消費している。これらの原材料を年間10億トン輸入し、1億トンの製品を輸出して日本は繁栄している。これは、ひとえに地球規模での自由経済のもと加工貿易によって達成されたものである。21世紀の日本は、もうこれ以上経済成長をしてはならない。その理由は、もし仮にGNPが今の倍になると地球全体の原材料の50%を輸入し、地球上の2%の日本人が消費することになり、他の国々の富を合法的に吸い上げることになり、政治・経済面で諸外国と摩擦が起こるためである。豊かになった日本人は、経済活動よりも芸術や自

然科学などの知的所有権を獲得する方向へシフトするように行動し、パラダイム（人々が共通に理解している一連の考え方）を変えていかなければならなくなった。

自然科学研究も経済活動のようにグローバル化が進んできているが日本では未だ未成熟の状態である。最近、日本の研究者もこのグローバル化に巻き込まれるようになった。例えば2001年5月、日本の自然科学研究者が、研究のグローバル化に気付かなくて、米国で遺伝子スパイ容疑で起訴されることになった。

自然科学研究には、いくつかの原理・原則がある。

- (1) 自然科学は、自然の法則で、不可能でないといわれれば全て再現できる。
- (2) 自然科学は、偶然実現した現象はいつか必ず再現できる。
- (3) 自然科学は、いかなる倫理的制約も乗り越えてゆく。
- (4) 自然科学は、科学的でない現象から様々な恩恵を受けて発

展してきた。

- (5) 自然科学は、第一発見者に知的所有権がある。

自然科学研究のパラダイムも急速に変わってきている。パラダイムの変化に気付かないと今回のように善意の科学研究活動もスパイ容疑になる。本稿では、世界の最前線で活躍する自然科学研究者のパラダイムについて解説を試みた。

2 客観的に評価される 自然科学研究論文

文学や芸術を評価する職業に評論家というものが存在する。芸術家の場合、自分の仕事の価値について確信がもてないまま一生を過ごすことがよくある。自然科学の領域では、客観的に評価できるシステムが開発された。文学や社会科学や芸術家を評価し批評するのは評論家によってなされており、文学や社会科学や芸術の世界では、また評論家という職業は成立

している。

しかし、自然科学の世界で、いままで支配的であったその学問の指導者や科学評論家が評価する主観的価値は、客観的に評価するシステムが完成したため消滅した。何故なら自然科学では客観的な評価できるシステムが完成したからである。

自然科学を専攻する研究者が生涯一度でも良いから自分の論文を掲載したいと思う英国の科学雑誌 natureがある。この雑誌を例にあげて自然科学が客観的に評価されるようになった経緯について以

下述べてみよう。

natureは、世界最高位に位置する自然科学の専門誌である。この雑誌に修士論文や博士論文が掲載された幸運な研究者は、日本にも何人かいる。彼らは30歳代で大学の教授に就任したり、ノーベル賞の候補にもノミネートされている。

natureがいかに自然科学の世界で高い権威を持っているかについて、以下のエピソードを紹介しよう。

1993年度のノーベル化学賞は、キャリー・マリスが分子生物学に

なくてはならないDNA二重らせん構造の発見と並ぶPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）法を発明した業績によって受賞したが、以下はマリスが1968年、まだアメリカのカリフォルニア大学バークレー校の大学院生だった頃の話である。

彼は「宇宙論における時間の逆転の重要性」と題した論文を natureに投稿した。その論文は、二度の却下と編集者との活発な手紙の交換の末に、受理された。

「大学院生が『nature』に論文を発表するなんてことは前代未聞だよ。ほくにそれができたのは、



未来の芽を育む、 伝統と信頼の技術。

動物実験に関する最先端の
研究活動をトータルに支えます。

Core Technologies
発酵、菌種選抜、素材加工、生体、免疫、遺伝子工学 etc.

実験動物用飼料
Certified Diet, 特別注文飼料 etc.

実験動物 / 関連器材

- SPFローゼンツ[日本チャールス・リバー(株)]
- SPFウサギ[北山ラベス(株)] JW, NZW, DUTCH, WHITE,
- 実験用繁殖犬[北山ラベス(株)] TOYOビーグル、HBD,
- 実験用飼育器具[床敷、ケージ類、給水器、ローゼンコフェ etc.]

受託サービス
薬理薬効 / 安全性評価に関する受託試験、実験動物の受託飼育、遺伝子発現、組換え蛋白、抗体作製、遺伝子改変動物 etc.



オリエンタル酵母工業株式会社
ORIENTAL YEAST CO., LTD.
創科学薬部
〒281-0892 千葉県夷隅郡長生町9-1 Phone: 043-244-8111 Fax: 043-243-8888
<http://www.oyc.co.jp>

それが前代未聞のことだったなんて知らなかったからさ。ぼくにしてみれば、アイデアを思いついたからためしに『nature』に送ってみようかというだけのことだったんだ」と彼は言う。ろくに準備をしていなかった博士論文予備試験に通ったのはnatureの論文のおかげだと思っている。博士論文を審査する教授たちも、natureに論文が通った学生を落とすわけには行かなかったのだろう、というのだ(以上は『PCRの誕生』より抜粋した)。

それから25年後、マリスはノーベル賞の対象になったPCR法の基礎研究の論文をnatureとscienceに投稿するが、いずれも掲載を却下されている。その理由は、マリスの論文の完成が遅れに遅れ、PCR応用編の論文が既にscienceに掲載されていたからである。natureが過去の業績に惑わされず、いかに論文のオリジナル性にこだわるかを物語っている。また日本人で最初のノーベル物理学賞を授賞した湯川秀樹博士もnatureに投稿したが拒絶されたというエピソードも残されている。

(1) 自然科学研究を客観的に評価する計量文献学の誕生

従来は、ノーベル賞を授賞した研究所や有名な大学出身者、それに準ずる賞を獲得した研究所の出身者は、社会的に高い評価を受け、潤沢な研究費を得て優雅な研究生生活を満喫することができた。そのため、研究者は有名な研究機関に所属を希望することになる。しかし、このような研究機関では、すでに研究テーマは成熟し、独創的な研究成果は生まれにくい(過去の栄光や業績で存続し続けている研究所が日本をはじめ多くの国々に存在している)。このような主観的評価から脱却するために、1950年頃に計量文献学が誕生した。計量文献学はガーフィールド博士を中心に研究者の研究成果を客観的に評価する方法として編み出されたものである。研究論文が発表された場合、必ずその研究の基礎となった論文を引用することから考え出された手法である。この引用された論文の引用回数が多い論文ほど、科学の発展に貢献し、インパクトの高い研究であるという事実が、計量文献学という学問によって導き出されるのである。この考えに基づいて、ISI社というデータを蓄積・保存・加工する会社が誕生した。同社では、1945

年以降の自然科学関連の専門雑誌5467種(1998年度)に掲載された論文の中で引用された文献をデータ化しており、毎年、専門雑誌別に論文がどれだけ引用された件数を集計した結果を雑誌にランキングとして発表している。

文献のデータ集計方法には、IF値、TC値、II値などの指標がある。

(a) IF値 (Impact Factor)

当該雑誌の過去2年間に発表された論文がその1年間に発行された全ての雑誌に引用された総件数を当該雑誌の過去2年間に発表された論文の総件数で割った値。

(b) TC値 (Total Citation)

ある雑誌に掲載された(過去にわたる全ての)論文がその年に発行された雑誌に引用された総件数。

(c) II値 (Immediacy Index)

当該雑誌の、1年間で発表された論文のうち同じ年に発行された全ての雑誌に引用された総件数をその年に発表された論文の総件数で割った値。

以上の中で最もその時代を反映し、客観性に富み欠点の少ないものとしてIF値がよく採用され、IF値が大きいほど、よく読まれ、反響が大きく、研究の動向を左右し、

研究仲間に貢献しうる雑誌として定着している。また、このIF値の高い雑誌に掲載された論文は、必然的に社会的に質の高い論文として認知される。なぜなら、ISI社のデータベースに登録された専門雑誌は、既に各専門家の査読によってそれにふさわしいかどうかの審査にパスしたもののみだからである。さらに、研究者の論文がIF値の高い雑誌に掲載されたことは、その研究者の客観的評価を評価するものとしても使われている。

当然、これらの雑誌の投稿論文

採択率は極端に低くなり、掲載されるためにはよりオリジナリティのある研究論文を書かねばならなくなっている。この場合、論文提出者の出所は一切問われない。自然科学のジャンルでは、すでに過去の履歴で生涯を優雅に過ごせた時代は終わった。自然科学の研究世界では、人種、宗教、政治、学歴、所属研究所、年齢、男女差が関与しない、地球規模の真の競争社会が誕生しているのである。

natureのIF値は、1998年度で28.833であった。ちなみに、日本でISI社の厳しく公平な審査にバ

スして登録されている自然科学の雑誌は135誌あり、その中でIF値の最も高い雑誌は「日本物理学会誌」だが、そのIF値は2.338となっている。また「日本生理学会誌」は、1.294である。同誌に掲載された論文は日本のどこの大学からも医学博士の学位が授与されるくらい権威のある雑誌であるが、natureに1本の論文が掲載されることは、「日本生理学会誌」に22本の論文を掲載したとカウントすることができる。1997年に日本生理学会の会員にどの学術雑誌に研究論文を投稿したいかのアンケ

Experimental Animals

Hazleton, R.P, Inc. 代理店 Japan Laboratory Animals, Inc.



取扱品目

SPF動物

マウス・ラット

ウサギ

クリーン動物

マウス・ラット

ウサギ・モルモット

輸入動物(ヘーゼルトン): ビーグル犬・モングレル犬・ハウント犬・霊長類・ウサギ・モルモット etc.

その他実験動物 獣血液・血清・臓器 床敷 飼料 飼育器具・器材

株式会社 日本医科学動物資材研究所

〒179-0074 東京都練馬区春日町6丁目10番40号

TEL (03) 3990-3303 FAX (03) 3998-2243

ートを実施したところnatureが第一位に選ばれた。

natureは週刊誌で、毎週平均20本の論文が掲載されている。年間では約1200本掲載され、日本からは毎年平均50本から60本の論文が掲載されている。1998年、クマムシが6000気圧下でも生存することを発見した私どもの研究論文がnatureに掲載された。natureが、オリジナル論文以外は決して掲載しないという印象を改めて、強く持った。

(2) 自然科学者の責任とは、どのようなものであろうか。

自然現象の新しい法則や現象の発見は、ギャンブル的要素がある。もちろん理論を知ることは、最善の推量を与えてくれる。どんな研究にも偶然性があることは否定できない。偶然性は、数多くある要素の中の一つに過ぎない。何度も未発見の自然現象を解明する人は、困難な研究という仕事から逃げなかった成果であった。自然科学者は、未来を建設するために一生懸命になっているが、未来を予言する予言者ではない。自然科学者の公的な社会的責任とは、科学者が何か可能性のある現象や理論を発見した場合だたちに同じ研究している人や社会を構成する主権

者である市民にそのことを知らせなければならない。しかし、自然科学者は、同時代の人に対して何が良くて何が悪いのかということを決める資格は与えられていない。自然科学者は、アイデアを提供するが、社会での利用方法を提供するわけではない。利用するかどうかを決めるのは、社会を構成している主権者たる市民なのである。主権者たる市民も正しい選択が出来るように議論できるだけ能力を身につけなければならない。自然科学の価値は、インパクト・ファクター（IF値）という客観的評価によって決定される。自然科学の研究者の責任の有無は、選択の自由をもった主権者である市民が決めることになる。

(3) 研究者という職業は、最も大きなリスクのある職業である。

研究とは、本来リスクがつきものである。危険じゃない冒険はだれも評価しない。それと同じで高いリスクがあるからこそリサーチなのである。研究者で大成しようと思うならリスクを冒す研究をしなければならない。リスクを冒すことのできない人は、研究者にむいていない。研究者で成功しようと思うなら常にリスクを冒す研究

テーマを選択しなければならない。

3 知的所有権と国際特許

バイオテクノロジーの中でオリジナルの研究をするために、先ず研究施設のある研究所に所属しなければならない。研究費を取得するために、国、民間などに研究費獲得のための研究費申請書を何通も書く。運よく、研究費が獲得できて研究成果が出てインパクト・ファクターの高い雑誌に投稿する。ここも、首尾よく査読にパスして掲載される。研究者は、このような行為を毎年、繰り返す。ある程度、研究業績が蓄積されてくると、研究所や大学での研究業績が評価され主任研究員や助教授、教授という地位を得ることが出来る。

21世紀は、バイオの時代だと言われている。私が研究費を獲得するための経験を以下述べてみる。私の研究論文が1998年のnatureに掲載され、仲間やいろいろな人から祝福された。私も少し、天狗になった気がした。natureに掲載されると、国や民間の財団に研究費を申請すれば数億円単位で研究費が獲得できるという風説があ

り、試しに私も数件申請してみたが一件も審査にパスすることは出来なかった。いずれの、理由も独創性がないということであった。

そこで、民間のベンチャーキャピタルにアプローチしてみた。国際的に研究評価の出来る人が、ベンチャーキャピタルの代理人として私どもの研究費申請に基づいて面接をしたのである。そのときnatureに掲載された論文の別刷りや研究計画書など持参して説明をしようとしたら、開口一番、次のような質問を受けた。「ところでこの研究で特許を取得していますか。YesかNoで答えて下さい」という。そのとき、2件の特許を申請していたのでYesと答えると、彼は、次のように返答したのである。「では、話を聞きましょう」。彼が言うのには、特許を持たない研究者と話しても時間の無駄になるという。どんな立派な科学雑誌への投稿・掲載、学歴、経歴、研究機関、研究業績などはベンチャーキャピタルにとって担保にならない。ベンチャーキャピタルが担保として評価するのは、唯一つ知的所有権(特許、実用新案、著作物など)を持っているかどうかだけである。ベンチャーキャピタルとは、研究資金をその研究者に投資し(貸す事ではない)その

見返りとして特許からの収入で投資者に利益を還元する会社である。投資に失敗すれば利益はゼロ以下になり最悪の場合、会社は倒産することになる。そのため、非常に厳しい評価をするのである。

研究費を配分する国や財団は、国民の税金から科学研究費と称して毎年配布する形は、ベンチャーキャピタルの大ボスのようなものである。国や民間は、年間合計16兆円の研究費を全国の研究者にばらまいている。はたして国民や会社にいかほど利子をつけて還元しているのだろうか。ほとんど無に等しいといわざるをえない。

21世紀はバイオの時代という。そこには、世界共通のルールが存在する。それは、バイオテクノロジーの研究者を育て、成長させ、成熟させる唯一つ武器は、オリジナルの研究をさせて国際特許を出願し取得させることである。一つでも多くの知的所有権を一日も早く所有させることである。特許は、「発明者」に権利はない。特許は「出願人」でなければ権利は生じない。このことは、ぜひとも知っておく必要がある。国公立大学では、出願費用を国が負担するため実質上出願費用は無料である。そのため、一人で500件もの特許を取得している国立の機関の研究者

がいるが、ほとんどは「発明者」であり、「出願人」は国になるため、特許の権利について別途出願者と発明者は契約を交わさないと権利は生じない。バイオテクノロジーの世界で国際特許を持たない研究者は、常にスパイ容疑で検挙されたり起訴されたりするリスクを高めることになる。

4 結論

21世紀のバイオの世界の真の研究者は、以下のような5つの条件を兼ね備えたパラダイムを身につけておく必要がある。

- (1) 常にオリジナル(独創性)の研究を行う。
- (2) 研究論文は、客観的評価の定着しているインパクト・ファクターの高い学術雑誌に投稿・掲載する。
- (3) 研究成果は、論文発表後6か月以内に国際特許を出願する。
- (4) 研究者として失敗しないコツは、何もしないことである。成功するコツは、常にリスクの高いオリジナルのあるテーマに挑戦し続けることである。

アメリカ
サンフランシスコ

海外散歩

米国トキシコロジー学会と Informatics

武田薬品工業 薬物機能第二研究所

苗代 一郎



早春のCleavelandの大学とWashington D.C.のFDA/CDERを訪問した後、春本番のSan Franciscoに移動して、第40回米国トキシコロジー学会(SOT)に参加した(3月25日~28日)。私自身にとっては1996年に初めてSOTに参加して以来、5年ぶりの渡米であった。

San Francisco米国

トキシコロジー学会

SOTは参加数5000人、講演数(ポスター発表を含む)2000を超える世界最大規模の毒性学の学会である。FDAをはじめ、米国のトキシコロジストが一同に会する年会で、日本や欧州からも多くの毒性研究者が参加している。年会は、San Franciscoのダウンタウンにある Moscone

Convention Center で開催され、第40回の記念大会でもあることから、会場は熱気に包まれていた。特に、広い展示会場ではCROや製薬企業、行政機関、アカデミアのブースが、ポスター発表の掲示板と共に、多数設置されており、口演会場と同様に、あるいは、活気という意味ではより盛況であった。

In vivoからIn vitroへ

かつて毒性試験と言えば、一部に動物の臓器/組織を用いたin vitro試験を除いて、in vivo試験を指していた。それゆえに、日米共にトキシコロジー学会において、毒性研究の発表ではin vivoにおける検討が大部分を占めていた。しかしながら、近年、動物福祉、コスト削減、ヒトへの外挿性(予測性)の進歩の観

点から、in vitro 試験が実施されることが多くなった。更に、現在の米国では、日本や欧州とは異なり、ヒト組織が比較的容易に入手できることから、ヒト組織を用いた in vitro 実験が数多く実施されている。このヒト組織を用いた in vitro 実験と各種モデルの構築により、ヒトにおける毒性や代謝の予測性が急速に高まった。また、病態モデル動物（遺伝子改変動物など）の開発もヒトへの外挿に貢献している。このようなヒト組織を用いた実験に関する報告は、1996年のSOTではほとんどなかったが、本学会では Continuing Education Course の中でヒト肝細胞を用いた医薬品候補化合物の Screening が紹介されるまでになった。

In vitroからIn Silicoへ

“Computational Toxicology”のシンポジウムでは、FDA/CDERのDr. Contreraが毒性予測システムを用いた化学物質の安全性評価について、Bristol-Myers SquibbのDr. Durhamが医薬品リード化合物のバーチャル・スクリーニングについてそれぞれ講演した。さすが、IT最先端の米国、データベースの構築とその有効なComputer利用法に関して、目を見張るものがある。創薬研究が

大きく変貌し、Pharmacology/Toxicogenomics、Combinatorial Chemistry、High-Throughput Screening (toxicology) という過程を経て候補化合物が選択されるようになった。このプロセスでは多種の化合物を少量で迅速に安全性評価していく必要があり、古典的な毒性試験を実施することはできない。そこで、創薬の早期、探索研究段階で毒性評価に活用されたのが、定量的



構造活性相関 (Quantitative Structure Activity Relationship: QSAR) の手法を用いた Computational Predictive Program である。これは、毒性試験データのデータベースと化合物の潜在的な毒性を予測できる構造 - 毒性検索エキスパートシステムから成り立っている。

翻訳5 - 1

Information

PCR法および血清学的検査によるマウスの *Helicobacter hepaticus*, *H. rodentium* および *H. bilis* 感染のモニタリング

背景および目的: 研究用マウスにおける腸肝感染性ヘリコバクター属の自然感染はしばしば起こり、合併症により実験研究に悪影響を及ぼすことがある。われわれは、Tac: (SW) fBR 雌マウスを、ヘリコバクターに感染したマウスコロニーで使用した床敷に曝露させることにより、ヘリコバクター伝播の有無を6か月にわたり調べた。

方法: 17のコロニー由来マウスおよびモニターマウスの盲腸搔爬標本を用いて、PCR法により *H. hepaticus*, *H. rodentium* および *H. bilis* 感染の有無を検査した。PCRの結果とELISAにより測定したヘリコバクター特異的血清IgG抗体価とを比較検討した。

結果: 17のマウスコロニーのうち9つのコロニーにおいて、45匹中43匹のマウスが *H. hepaticus* に感染していた。また、14のコロニーにおいて、70匹中58匹のマウスが

H. rodentium に感染しており、2つのコロニーにおいて、10匹中2匹のマウスが *H. bilis* に感染していた。各コロニーにおける感染の有無とモニターマウスにおける感染の有無の一致率は、*H. hepaticus* で82%、*H. rodentium* で88%、そして *H. bilis* では94%であった。同一ケージ内のモニターマウス間でのヘリコバクター感染の一致率は、*H. hepaticus* で98%、*H. rodentium* で86%、*H. bilis* で95%であった。実験開始1か月後に、モニターマウスのケージから回収した糞便サンプルのPCR検査結果においては、実験開始6か月後の剖検時に *H. hepaticus* および *H. rodentium* 陽性マウスを含むケージのそれぞれ60%および44%のケージが陽性を示した。実験開始3か月後までに、*H. hepaticus* および *H. rodentium* の検出率はそれぞれ100%、81%であったが、*H. bilis* は4か月目まで検出されな

かった。6か月間のモニタリング期間中、*H. rodentium* および *H. bilis* については、後期に感染する例がみられた。特異抗体の産生は、モニターマウスのPCR陽性結果と一致し、血清中の特異的IgG抗体価は剖検時まで増加し続けた。血清IgGのELISAは98%~100%の感度を示したが、その特異性は34%~44%と低かった。その理由は、*H. hepaticus* と *H. rodentium* が混合感染していたためと考えられる。

結論: モニターマウスは、汚染された床敷に曝露されることにより、ヘリコバクターに感染した。PCR法と血清学的検査を併用することにより、医学生物学研究に使用されるマウスコロニーにおけるヘリコバクターの感染状態を予測することができると思われる。

(翻訳: 須崎真悟)

Mark T. Whary, Jennifer H. Cline, Amy E. King, Kris M. Hewes, Dina Chojnacky, Alba Salvarrey and James G. Fox: *Comparative Medicine*. 50(4), 436-443 (2000).



キーワード: マウス、ヘリコバクター、モニター動物、PCR、ELISA

翻訳5 - 2

Information

アルギン酸により被包化した *Pasteurella multocida* 毒素および *P. multocida* チオシアン酸カリウム抽出液によるニュージーランドホワイトウサギへの鼻腔内ワクチン接種

目的：ウサギにおけるパスツレラ症防御効果を評価する目的で、アルギン酸マイクロスフェアで被包化した *Pasteurella multocida* 毒素 (PMT) および *P. multocida* のチオシアン酸カリウム抽出液 (CN) を鼻腔内投与し、被包化していない PMT および CN を接種したウサギと比較した。

方法：ニュージーランドホワイトウサギ雄24匹を無作為に以下の4群に分けた：1) PMT/CN 鼻腔内接種、2) 皮下注射による一次免疫後に被包化 PMT/CN 鼻腔内接種、3) 一次免疫を行わずに被包化 PMT/CN 鼻腔内接種、4) 抗原を含まないマイクロスフェアの

み鼻腔内接種 (コントロール)。一次免疫として、被包化していない PMT/CN、あるいはコントロールとして水酸化アルミニウムを皮下に注射した (Day 0)。一次免疫の2、4、6週後 (Day 14、28、42) に上記4群の鼻腔内ワクチン接種を行った。ワクチン接種の2週後 (Day 56) に *P. multocida* 生菌を経鼻感染させ、その4日後 (Day 60) に剖検を行った。ワクチン接種前および4回のワクチン接種それぞれの1週後 (Day 7、21、35、49) に血液サンプルと鼻腔内洗浄液を採取した。

結果：対照群と比較して、

PMT/CNで免疫した群においては、CN に対する血清中 IgG、IgM、鼻腔内 IgG、および気管支肺胞洗浄液中 IgA、IgG が有意に上昇していた。免疫群は100%の生残率を示し、肝臓および肺における菌数は少なかったが、対照群においては、生残率は50%であり、肝臓および肺における (組織1gあたりの) 菌数は、免疫群に比べ、4倍以上の高値を示した。

結論：被包化 PMT、CN の接種は全身および粘膜の免疫反応を惹起し、被包化していない PMT、CN を接種した場合と同等の (防御) 効果が得られた。

(翻訳：堀内恵子)

Lamis Z. Jarvinen, Harm HogenEsch, Mark A. Suckow and Terry L. Bowersock: Comparative Medicine. 50(3):263-269 (2000).



キーワード：ウサギ、パスツレラ症、被包化ワクチン

翻訳5 - 3

Information

市販ブタ用ワクチンによるウサギの *Pasteurella multocida* に対する免疫

ウサギから分離される数種の *Pasteurella multocida* 株において、産生される易熱性毒素 (PMT) は重要な毒力因子である。われわれは、以前、不活化 PMT (IPMT) 接種により、PMT に対する防御免疫が惹起されることを報告した。本研究においては、市販のブタ用ワクチン (IPMTを含む) の

ウサギへの接種により、IPMT 接種と同様の防御免疫が惹起できるか否かを調べた。1群5匹のウサギに対して、0.5 ml の滅菌生理食塩水または市販のブタ用 *P. multocida* 細菌トキシノイド (BT) を10日間隔で2回筋肉内注射した。さらに、IPMT 5 μg を鼻腔内接種した1群を陽性対象とし

た。初回の接種から0、7、14および21日後に、血清と鼻腔洗浄液を採取し、抗 PMT 抗体価を ELISA により測定した。BT および IPMT 接種群においては、接種14日後までに、PMT に対する血清中 IgG 抗体、鼻腔洗浄液内 IgA 抗体が検出されたが、生理食塩水対照群においては抗 PMT 抗体は

検出されなかった。また、ウサギに BT、IPMT あるいは生理食塩水を同様に接種した後21日目に、あるいは無処置のウサギに、PMT 28 μ gを鼻腔内接種し、7日後に剖検した。対照群のウサギに

は、PMT の接種を行わなかった。組織病変の程度を数値化して評価したところ、無処置および生理食塩水対照群においては、IPMT およびBT免疫群に比べ、重度の肺炎、胸膜炎、鼻甲介萎縮、精巣萎

縮を起こしていた。本研究の結果から、市販のブタ用 *P. multocida* 細菌トキソイド接種により、ウサギに PMT に対する防御免疫が惹起されることが確認された。

(翻訳:大松 勉)

M. A. Suckow: Laboratory Animals. 34(4), 403-408 (2000).



キーワード: ウサギ、パスツレラ症、ワクチン、ブタ用トキソイド

翻訳5 - 4

新生子の里親哺育によるヘリコバクター属感染症の根絶

背景および目的: ヘリコバクター属フリーのマウスコロニーを作出するために、ヘリコバクター属の感染を効率よく検出し排除する方法が必要である。われわれは、PCR 法によりヘリコバクターを検出するために、低価格で処理効率の高い糞便中DNA の抽出法を開発した。

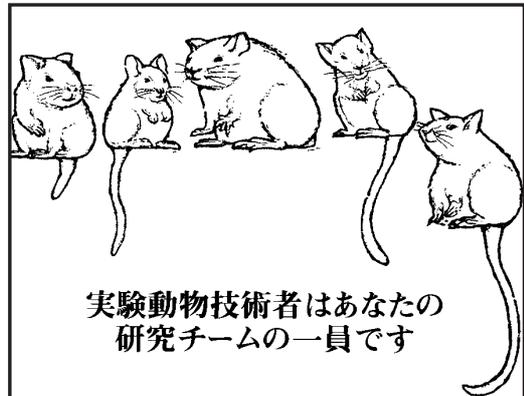
方法: 糞便塊を95 のアルカリ溶液中で10分間加熱し、トリス緩衝液を加えることにより pH を調節し、糞便中 DNA を調製した。この溶液を、DNA の精製を行うことなく、そのまま PCR に用いた。つぎに、ヘリコバクター属フリーのマウスを作出する方法として、里親哺育を試みた。ヘリコバクター陽性の母マウスから生まれた子マウスを、出生1日目に、ヘリコバクター陰性の里親に移した。

結果: ヘリコバクター陽性の母マウスに育てられた子マウスは、19日齢までに、すべて PCR 検査陽性となったが、ヘリコバクター陰性の里親に移したマウスは89日齢においてもヘリコバクター陰性であった。
結論: この簡便な方法は、ヘリコバクター属フリーのマウスコロニーを作出するための効率のよい方法である。
(翻訳:大松 勉)

Gary E. Truett, Jerilyn A. Walker and David G. Baker: Comparative Medicine. 50(4); 444-451 (2000).



キーワード: マウス、ヘリコバクター、里親哺育、PCR、糞便中DNA



実験動物技術者はあなたの研究チームの一員です

実験動物受託総合管理

実験動物飼育管理

動物実験補助全般



CHANNEL SCIENCE CO., LTD.

株式会社 チャネルサイエンス

〒167-0052 東京都杉並区南荻窪 4-29-10
TEL03-3331-7252 FAX03-3331-7347

翻訳5 - 5

Information

野生ラット (*Rattus norvegicus*) を用いた血圧調節に関する遺伝子のマッピング

血圧に影響を与える遺伝子座を明らかにする目的で、高血圧症抵抗性の表現型および遺伝子型を示す野生ラットと高血圧自然発症ラット (SHR) との交雑系を用いて、量的形質遺伝子座 (QTL) 解析を行った。野生ラット雄 1 匹と複数の雌 SHR ラット間の F1 胎子を湿性子宮摘出術により病原体フリー環境へ移し、その F1 と SHR ラットとの交配により、戻し交配第一世代 (BC1)

を作製した。(野生ラット×SHR) F1 は、近交系ラット間の F1 とは異なり、遺伝的に均一ではないことを考慮し、1 匹の雌 F1 ラットから得られた BC1 72 匹のみを QTL 解析に用いた。上記 BC1 ラット 72 匹について、テイルカフ法により収縮期血圧を測定するとともに、全ゲノムを網羅する 200 個のマイクロサテライトマーカーを用いて遺伝学的検索を行った。その結果、第 2 番染色体上

の *D2Mit2 - Fgg* 遺伝子座間の領域と血圧とが関連していること (ロッド値 2.3) を示唆するデータが得られた。さらに、第 7 番と第 3 番染色体、X と第 3 番染色体、第 14 と第 3 番染色体、第 13 と第 11 番染色体上の遺伝子間の相互作用と血圧値には相関関係が認められたことから、SHR の血圧上昇には遺伝子間相互作用が関与していることが示唆された。

(翻訳: 安本史恵)

J. van den Brandt, P. Kovács and I. Kloting: Journal of Experimental Animal Science. 41:57-60(2000).



keyword

キーワード: ラット、高血圧自然発症ラット (SHR)、野生ラット、QTL 解析

翻訳5 - 6

Information

CO₂ 安楽死の方法の違いによる免疫学的および血液学的因子の変動

背景および目的: 本研究のおもな目的は、CO₂ 安楽死の方法の違いが免疫学的因子の有意な変動をひき起こすか否かを調べることである。

方法: 10 週齢の C57BL/6 マウス (n=40) に対し、以下の 4 種類の方法で CO₂ 安楽死を施した: 70% CO₂/30% O₂; 70% CO₂/30% O₂ 100% CO₂; 100% CO₂ ナイヴ容器 (容器内のガスを大気から 100% CO₂ にすばやく置換); 100% CO₂ 充填済容器。横臥および安楽死までの時間、そして体

重、肝臓、肺、脾臓、および胸腺の重量を測定した。さらに、血液と脾臓については、白血球、リンパ球および血小板数、そして赤血球の性状、リンパ球亜集団の分布、自発的およびマイトジェン誘発増殖反応、補体活性、およびサイトカイン産生能を調べた。

結果: 70% CO₂/30% O₂ 群では、安楽死するまでの時間が、他の実験群と比較して、5 ~ 8 倍長かった。また、100% CO₂ 充填済容器群と比較すると、他の実験群においては、平均赤血球容積

(MCV) および平均赤血球色素濃度 (MCH) がわずかに上昇していた。循環血液中の細胞傷害性 (CD8⁺) T 細胞の割合とその数、血液および脾臓中の白血球の自発的増殖反応についても、CO₂ 安楽死の方法の違いによる影響がみられた。

結論: CO₂ 安楽死の方法は、免疫学的/血液学的因子に有意な影響を与え得る。したがって、実験結果を正確に解釈するためには、一貫した安楽死法を用いることが重要であろう。(翻訳: 根岸隆之)

Michael J. Pecaut, Anna L. Smith, Tamako A. Jones and Daila S. Gridley: Comparative Medicine. 50(6), 595-602 (2000).



keyword

キーワード: マウス、CO₂ 安楽死、免疫学、血液学

疾患モデル動物開発エピソード

WHHL

元神戸大学医学部付属動物実験施設教授 渡辺嘉雄

WHHL開発のエピソードの表題が与えられたので Academic な内容は最小限にとどめて、WHHLの発見のきっかけからヒトの家族性高コレステロール血症、動脈硬化症の唯一のモデル動物として国際的に認知されるまでのさまざまな出来事について述べる。

発見のきっかけ

WHHL (Watanabe Heritable Hyperlipidemic) Rabbit の origin となった突然変異ウサギは、1973年に全く偶然に発見したものであり、“禍を転じて福となす”の諺通り、大きな苦境の中から大きな宝物を授かったのである。1973年頃の神戸大学の動物実験施設は国内では先進的な施設といわれていたが、約900㎡の中規模施設であった(現在4000㎡)。当然定員も少なく動物飼育技術者は臨時職員、高齢者、身障者含めて5名であった。この5名のうちの2名が同時に揃って長期入院するという事態が起こって、動物の飼育管理はお手上げの状態になった。この頃は岩戸景気といわれる日本経済の高度成長期で、人手不足の真っ只中であって人員の補充は全く不可能であった。また飼育作業の機械化はわが国では未だ実用段階に至ってなかった。このような状況の中で急場をしのぐ方法は飼育作業

の省力化しかなかった。そこで最も時間と労力のかかっていた約300匹のウサギの給餌、給水、汚物処理を簡略化して当分の間2日に1回として省力化しようと考えた。省力化するためには実験中のウサギに与える影響が少ないことが前提条件となる。直ちに異なる給餌法(毎日定時定量給餌群と隔日定時定量給餌群の比較)による血中化学成分の変動を調べる実験を20匹のウサギを購入して実施した。ところがこの中に何回測定しても血中のコレステロール(以下 Ch と略す)が、他のウサギの約10倍の異常な高値を示す個体を発見した。これが WHHL 系の origin となった。

1973年頃の実験用ウサギの入手方法は、動物業者が農家の庭先で飼育されているものを集荷して大

学や研究機関に納入するのが一般的であり、ときには研究機関で不要になったものを転売することもあったといわれた時代であった。Ch が異常に高い個体はどこかで Ch の負荷実験に使用されたものかもしれないという疑いもあり、

WHHL rabbit



しばらく Ch の動向をみたが、Ch は安定して異常高値を示し Mutant の可能性が高くなった。この個体は岡山県的美作地方の農家由来のものであることはわかったが生年月日等不明であった。

系統開発の障害

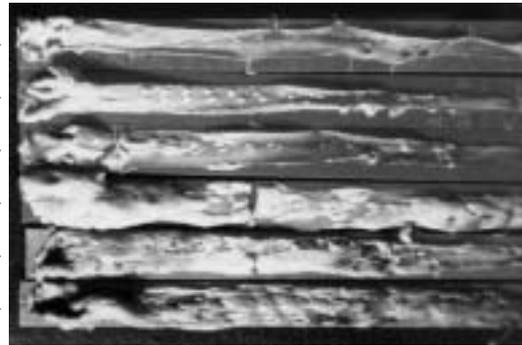
施設の運営がピンチになった苦境の中で Mutant と思われるウサギの発見につながるという幸運を得たが、さらにそのウサギが雄であったことも幸運であった。この雄と多くの雌との交配で多くの子孫を獲得して系統として開発する期待膨らんだ。が、やがて多くの試練に立ち向かうことになった。その一つは Mutant と思われる個体は、先天性の高 Ch 血症のためかどうか不明であるが非常に病弱で、常にパスツレロージスによるスナッフ症状があり、食欲も低下してやっと生きているという状態が続いた。折角手に入れた宝物であるので以後隔離して栄養剤、抗生物質の点滴を繰り返し、壊れ物に触れるように扱った。やっと回復の兆しがみえた頃、だましだまし交配を行なったが、全く役に立たない。

ついでホルモン注射等を行い人工受精も試みた。悪戦苦闘が続いたがやっと報われて40匹の子を獲得することが出来た。しかしこれらの子ウサギの Ch 値はすべて正常値であった。

落胆もさることながら、さらに困ったことは母子ウサギの収容場所がないことであった。実験中のウサギを収容している一般飼育室では母ウサギによる喰殺が多くなり子は育たない。止むを得ず子ウサギの半数を処分して残りの半数を検査室と自宅で飼育することで

動脈病変
Spontaneous Atherosclerosis of Aorta in WHHL Rabbits

5 month →
9 month →
12 month →
15 month →
24 month →
30 month →



急場をしのいだ。待望の高 Ch 血症の子ウサギを得たのは戻し交配によって得たF2の中の3匹であった。この3匹のうち自宅で育てた1匹の雄がその後の繁殖に抜群の成績を示し WHHL 系開発の立役者となった。徐々ながらこの系の数が増加するにしたがって収容場所の不足が更に深刻になり、同時に開発にかかる費用の問題も大きくなってきた。

約6年間このような系統開発上の障害と苦闘してきたが、1979年4月に4,000m²の動物実験施設が新築されて、WHHLの系統維持室が3室設けられて収容場所の不足は一挙に解決した。一方系統開発にかかる費用も、当時の動物実験施設長(医学部長が兼務)の尽力によって文部省から系統維持費が毎年支給されるようになった。また科学研究費も支給されるようになり、さらに製薬企業数社から系統開発のための奨学寄付金を受けることになって開発費用の問題も解消した。6年間もたついた育種も加速し、WHHL系の病態解明

に本格的に取り組むこととなった。

系統の確立

戻し交配でF2を得たあと、Mutantの健康状態が一層悪化したので病理解剖を行なった。期待していたように大動脈、冠状動脈等の大型、中型動脈には粥腫(アテローム)が動脈全面に多発し典型的な動脈粥状硬化症がみられ、脳等の細動脈には脂肪栓塞が、四肢指関節には黄色腫の多発が確認された。同時に剖検したコレステロールを負荷したウサギと比較したが、それらの動脈、臓器等の病理組織学的検査で病像の差異は明確であった。

ヒトの疾患モデル動物となるには、当然ヒトの病態との比較が最重要となるが、この点医学部に所属していたことが非常に有利であった。循環器内科、外科系、生理系、病理系等の多くの教官の協力が得られ、ヒトの高 Ch 血症、動脈硬化、心筋梗塞等の情報や文献が多く寄せられ、WHHLとの比

WHHL

比較検討に関する共同研究も組み込まれ多くの Data が集積された。

これらの Data と育種経過などについて1976年頃から国内での学会発表、国内誌での論文発表（実験動物、医学関係学会）を行ってきた。しかしそれに対する反響はほとんどなかった。失望も大きく、開発意欲もそがれ、意気消沈の日々が続いた。ヒト疾患モデル動物に関する欧米誌、国内誌の論文を調べてみると多くの場合1,2報で消えていく例が多い。遺伝性高 Ch 血症のモデル動物に関する論文も 6編ほど欧米誌にみられたが、継代に失敗したのか、反響がなかったので give Up したのか、いずれも続報が見当らなかった。

1979年になって遺伝的疾患の病態の解明が進んだこと、それらの病変は確実に子孫に継代されること、育種過程で奇形等の不良因子を除去したこと、また繁殖能力は若干劣るが（高 Ch 血症による副腎ホルモンとの関係）継代に支障がないこと等から系統として確立したと考えた。Mutant 発見から6年を経て系統として確立したのを機会に系統名を HLR から WHL (Watanabe Hyperlipidemic) 変更した。この理由は日本動脈硬化学会の理事の先生から、国際動脈硬化誌に投稿してはどうか、国際誌に論文を出す場合、開発者の名をつけておかないとあとで後悔することになるとの Suggestion があって改名したものである。

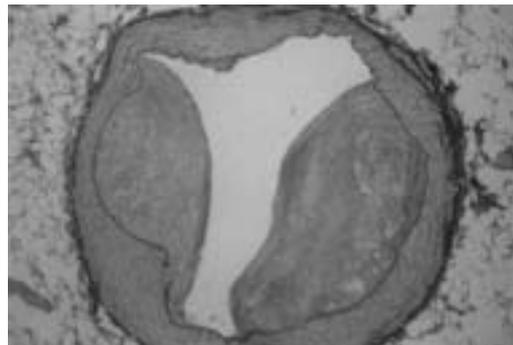
国際的認知の背景

WHL の系統名で1980年に国際動脈硬化誌“Atherosclerosis”に育種過程と病態を纏めた論文を投稿した。この論文が欧米諸国で大きな反響を呼び一躍国際的な疾患モデル動物として脚光を浴びることになった。この Atherosclerosis に投稿した論文は直ちに受理されたが、WHL の系統名について遺伝性であることから Heritable の頭文字の H をもう一字入れて WHHL とすべきであるとの指摘があり以後 WHHL の系統名とした。また1982年にベルリンで開催される第6回国際動脈硬化学会のシンポジウムで WHHL についての講演を要請されて、このモデル動物への関心の高いのに驚いた。

論文が掲載されるや否や欧米諸国から多くの問い合わせがあり、その反響に驚くとともに、国内でほとんど無視されたものが何故欧米諸国で脚光を浴びるのが全く不思議であった。その答えは、欧米の学者の手紙と添えられた彼らの論文にあった。即ち欧米諸国では当時家族性高 Ch 血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH と略す) の患者が多く、それらの高 Ch 血症発症遺伝子が Homozygote になった患者は20歳までに確実に心筋梗塞

で死亡し Heterozygote の患者も 40~50歳で心筋梗塞が発症する。ところがこれらの発症のメカニズムも治療法も不明で、かつその発症率は人類の遺伝病の中で最も頻度の高い疾患であることから、欧米諸国では社会問題に発展しつつあるという事がわかった。またアメリカ Texas 大学の Goldstein 教授の手紙と自己論文から、彼らは LDL Pathway 学説 (LDL コレステロールの代謝経路) を唱え、FH の患者の細胞には血中の Ch を細胞内に取り込む受容体 (LDL 受容体) に欠陥があるので細胞内での Ch の分解異化ならびに Ch の生合成の調節機構が障害され動脈硬化の原因となるとの学説を提唱していた。この学説の追試が欧米の学者によって行なわれてい

冠状動脈狭窄病変



た。ただこの学説は皮膚線維芽細胞での実験であって、臓器レベルでこの学説が成立するかどうかは不明であった。ヒトでは臓器での実験は出来ないからである。そこで遺伝的に LDL 受容体に欠陥のあるモデル動物の出現が渴望されていた (われわれは WHHL の

WHHL

LDL 受容体の欠損を確認していた)。以上のような欧米諸国の背景があったので論文発表のタイミングが実に良かったことになり、この点も幸運であった。

Goldstein 教授らは、自らの学説を WHHL で証明して1985年のノーベル医学生理学賞を受賞した。

種の保存

WHHL は国内外の研究者の要望に沿って1990年までに神戸大学から国内の41大学等に分与した(現在も行なっている)。また欧米

の60の大学等にも分与した。分与に際しては種の保存即ち遺伝子保護のための協力者であること、条件を遵守することに同意した研究者にのみ分与を行なっている。神戸大学での生産能力では需要を満たすことが出来ないため、アメリカの NIH (National Institute of Health) とフランス科学技術局の要望に沿って、両機関に WHHL 遺伝子保護委員会を設けてアメリカ、ヨーロッパにおける WHHL の分与拠点とした。また神戸大学だけでは感染症等不慮の事故による系統消滅に備えるために、ある

いは WHHL の育種過程での各時期の系統の保存のために三共安全性研究所で WHHL が維持生産されている。また1990年以後民間企業の需要に対応するために北山ラベスでも生産が行なわれている。これらの機関からの WHHL の分与も前述の種の保存の協力者であること、条件に同意した研究者のみに分与されている。

以上 WHHL の開発にあたっては幸運と苦境とが交互にやってきたが結局は大きな幸運に恵まれてこの系統が出来上がったものと思っている。

長年の信頼と実績

— SPFウサギ種の充実 —



実験生産場

■ 動物生産部門

SPFウサギ	Healthyウサギ
Kbi: JW (日本白色種)	Kbs: JW (日本白色種)
Kbi: NZW (ニューゼラランド) (ホワイト種)	Kbs: NZW (ニューゼラランド) (ホワイト種)
Kbi: Dutch (ダッチ種) 有色、小型	
WHHL (Watanabe heritable hyper lipidemic)	

- 実験用イヌ
 - ビーグル犬 (Toyo Beagle)
 - Kbi: HBD
- モングレル 体重10kg~20kg
医学・薬学の実験を目的に生産された犬

■ 受託サービス部門

- 実験動物に関連した広範囲での業務を代行します。
対象動物: ウサギ・モルモット・ラット・マウス
 - Non-GLP試験
 - WHHLウサギでの試験
 - 実験動物飼育
 - 特殊動物生産
- ポリクローナル抗体作製
動物血清の生産代行します。
対象動物: ウサギ・モルモット・ラット・マウス
- モノクローナル抗体作製 (マウス腹水採取)
マウスの腹水採取の生産代行します。
- 抗体精製・細胞培養
- 発熱・無菌試験 日本薬典法に準じて実施いたします。
- 実験動物検査代行

本社: 伊那研究所 (伊那センター) (春近センター)・英輪生産場・伊那生産場・吉城ファーム・本郷ファーム

北山ラベス株式会社

〒396-0021 長野県伊那市大字伊那3052番地1
TEL.0265-78-8115 FAX.0265-78-8885



コンジェニックおよびリコンビナント系統の作出意義とその方法について

実験動物の特性の発現は様々な要因によって変化することがわかってきている。そして、その主たる要因として遺伝的背景の関与があげられる。すなわち、ある特性の解析において詳細な知見を得るためには、その特性の原因遺伝子や候補遺伝子のみならず背景遺伝子についても検討する必要性があるということである。実験動物の立場からみると、ある遺伝子の発現が遺伝的背景によって様々に変化することは、その特性の解明に重要な役割を果たすものと考えられる。また、特定の遺伝子以外すべての遺伝子組成に関して等質である系統による動物実験を企てた場合、系統間によって得られた結果の差は、それが相互に異なる特定の遺伝子によって起こると考えることができるわけである。

現在、分子生物学や発生工学の著しい進展により、新たな技術による遺伝子改変動物が次々と誕生しており、多くの特性について遺伝的背景を均一にするとともに、種々の遺伝的背景をもつ系統の育成に対する試みも盛んに行われている。

ここに、実験動物の中では遺伝的な側面において最も研究が進んでいるマウスについて、系統育成の立場から代表的な系統群を紹介する。まず、マウス系統は遺伝的統御の方法により近交系、クローズドコロニーおよび交雑群に分けられるが、近交系はさらに通常の近交系、コンジェニック系統、リコンビナント系統およびコアイソジェニック系統の4群に分類される。

これらの近交系には一群の近交系をセットとして使用したときに有用な系統がある。その一つは、コ

ンジェニック系統である。今、2つの近交系マウスを考えると、両系統は遺伝的には膨大な数の異なった遺伝子を背景としているのが常である。しかし、個々の遺伝子の機能を解析するには、2系統間で、ただ1個の遺伝子のみを異にするマウスが求められれば、好都合である。そこで、X という系統名をもつ近交系に突然変異が生じた場合、突然変異遺伝子 a をもつ個体 X-a は、その遺伝子座についてだけ異なり、他の遺伝的背景は元の系統 X と全く同じである。このような場合、元の系統 X と突然変異系統 X-a は互いにコアイソジェニックの関係にあるという。これに似た遺伝子状態を特殊な交配方法を用いることで人為的に作出した場合、その系統をコンジェニック系統という。

この系統は、一般的には導入を目的とする遺伝子（標的遺伝子）をもつ系統（donor 系統）を正常の近交系（基準系統 recipient, background 系統）に戻し交配することによって作出される。この時、戻し交配の世代数に対して遺伝的背景が置き換わる確率は、導入する標的遺伝子が属する染色体以外では8回の戻し交配では、99.2%、12回では99.9%となる。しかし、Markel らはマイクロサテライトマーカーなどによる背景遺伝子のタイピングを行い、毎世代ごと交配に使用する個体を選抜（マーカー選別）することによって、5回の戻し交配でほぼ100%の値が可能になるスピードコンジェニックという方法を確立した。さらに、より発展的な理論として紹介されるのはBehringerらにより開発されたスーパーソニックコンジェニック法である。これは、未成熟雌へ



のホルモン投与による過排卵処置と体外受精、そしてマーカー選別法を併用し、より短期間でコンジェニック系統を得ようとするものである。

ところが、通常コンジェニック系統は、コアイソジェニック系統とは異なり、戻し交配を繰り返しても標的遺伝子以外の遺伝子、特に同一染色体上で標的遺伝子の周辺に連鎖していた遺伝子は同時にトランスファーされていると考えられる。また、コンジェニック系統の作出において、導入しようとする遺伝子（標的遺伝子）の性質によっては、戻し交配に加え、ヘテロ同士の交配を必要とするクロスインタークロス法が用いられる場合もある。

コンジェニック系統と同様、セットとして使用した場合にもう一つの有用な近交系としてリコンビナント近交系(RI系統：recombinant inbred strains)がある。通常、数系統から数10系統で構成されるのでRIセット、RIシリーズあるいはRI系統とも呼ばれる。リコンビナント近交系は、Bailey によって理論化され、育成された近交系であり、Taylor によって広範囲にわたる利用法が示された。

まず相互に血縁関係のない2つの近交系を交配し、F1を作成する。次に、F1同士の交配によりF2を作成する。このF2世代の個体を雌雄ランダムに組み合わせできるだけ多くのラインをつくり各ラインごとに兄妹交配を始める。20世代経過すれば各々のラインは近交系とみなされる。個々のラインの育成および維持の方法は近交系の場合と同じであるが、1セットのラインの数が多ければ多いほど有用性は高い。20代に達する前に途絶えるラインが

あることも考え合わせると、目標のライン数よりも多くのラインでRIセットの育成を開始する必要がある。

RI系の遺伝子組成は、元となった2つの近交系に由来する遺伝子からなるので、両系統間で異なる遺伝子座について、どちらの系統に由来する遺伝子であるか調べることにより、RI系統間の分布表(strain distribution pattern, SDP)を作成できる。SDPの標識遺伝子が多いほど、また一つのRIセットを構成する近交系のラインが多くなるほど解析力が増し有用性は高くなる。この表の優れた機能は、まず新しく見つけられた遺伝的変異が、他のどの遺伝子と連鎖しているかを見るための有効な手段となるということである。さらに、量的形質など多因子遺伝系の解析に利用できることである。形質発現について正・負のはたらきを持つ複数の遺伝子が組み合わせられて最終的な表現型が決められるような複雑な疾患の解析にも有用と言える。今や多因子疾患の遺伝解析にはコンジェニック系統あるいはRI系統は非常に重要な存在となっている。

最後に、紙面の都合上詳細な説明は省略するが、これらの系統の育成において、交配によって新たに配偶子が形成されるとき、二つの遺伝子座間で染色体の交換が起こる。これを組換え(recombination)というが、この現象は前述の2系統の育成を理解する上で非常に重要であるため、さらにこの分野の専門誌を参考にされるとよい。

(日本エスエルシー(株) 増井則夫)

質問 1 最近話題になったパラインフルエンザ・タイプ3は、ICLAS モニタリングセンターで頒布されているモニライザーでセンダイウイルス抗原に発色します。ラットに対して本当に病原性がないのでしょうか。モニタリング項目に加えなくても良いのでしょうか。自家検査で本物のセンダイウイルス感染と鑑別する方法はあるのでしょうか。

ご存知のように、この反応は高感度な検査法であるELISAにおいて認められる Parainfluenza virus Type 3 抗体との交差反応です。

質問 2 パスツレラ・ニューモトロピカ感染に関するブリーダーの報告書を読んで、検査方法が変わると結果が陽性になったり陰性と判定されたりすることに驚きました。検査方法を決める時に、どのような注意が必要でしょうか。

今回のケースでは、細菌同定の手段つまり従来の生物学的・生化学的性状検査と PCR 法による検査結果の違いが混乱の原因になっていると思われま

す。微生物モニタリングでは、あらかじめ設定した微生物を対象として、一定の検査法で定期的に検査するため、検査方法を変えると異なる結果が出る場合もあり得ます。従って、適正な検査法の選択

このような反応はSendai virus以外にも、*Clostridium piliforme* (Tyzzer菌) においても認められます。

まず本ウイルスのラットに対する病原性ですが、自然感染動物の剖検において著変が認められないこと、また生産の場において繁殖効率などに影響が認められないことなどから判断して、ラットに対し通常は病原性が無いと考えています。したがって本ウイルスの感染の有無を把握しておくことは大切ですが、現時点でモニタリングの項目に加える必要はないと考えます。しかし種々の実験への影響

は、微生物モニタリングを実施するうえで、非常に重要な点のひとつです。

適正な検査法を選択するためには、高感度、高特異性も重要ですが、その他に検査対象病原体の検査に適し、かつ標準化された検査法を選ぶことが重要です。それでは細菌検査に適し、標準化された検査法は何か? を考えてみると、人工培地において分離可能な細菌であれば、分離した菌を生物学的・生化学的性状検査により同定する方法が、現時点で知られている検査法の中では最適と思われる。つまり、生物学的・生化学的性状検査では、多項目の性状を標準化された方法で調べた上で、総合的に判定することが可能であ

に関する情報はありません。これに関しては、本ウイルス感染ラットを用いた実験から得られた知見を各ユーザーからフィードバックしていただき、それらを解析し、実験への影響の有無を評価していくことが重要であると考えます。

つぎに Sendai virus 感染との鑑別法ですが、これは赤血球凝集抑制反応 (HI) や間接蛍光抗体法 (IFA) にて鑑別することができます。とくに HI は特異性が高く、抗原も市販されているので自家検査における本ウイルス感染の鑑別に適していると思います。

(日動協モニタリング技術小委員会)

り、異なる施設で実施された検査結果も共有化することができます。これに対して PCR では、特定な遺伝子領域の塩基配列だけを検出するので、細部の比較には適していますが、全体像がつかみにくいことがあります。しかし生物学的・生化学的性状検査にはない利点として、人工培地を用いても分離することが難しい微生物を検出することができます。PCR法は高感度であるために、偽陽性反応が出現し使用するプライマーの違いにより結果が異なってしまうことがあり、現在のところ、細菌同定の補助的手段、あるいは分離培養が難しい病原体の検出に用いています。

(日動協モニタリング技術小委員会)

平成13年度学会賞推薦受付
本年度の功労賞、安東・田嶋賞・奨励賞の受賞候補者推薦受付を行っています。受付期限は平成13年9月10日(月)、送付先は日本実験動物学会事務局です。応募方法は例年通りですが、詳細は実験動物ニュース(7月号)および学会ホームページ<http://www.jalas.or.jp/>を参照してください。

入会金および会費に関する細則の改定

平成13年度日本実験動物学会通常総会において、学生会員の年会費に関わる細則の改定が了承されました。平成14年度会費より施行されます。なお、新入会の申し込みは上記ホームページにて受け付けています。

アジア基金

本年5月8日~12日に開催された日本実験動物科学技術会議2001(前島一淑大会長)では、特別シンポジウムとして、アジア各国(中国、韓国、フィリピン、台湾、タイ)の実験動物学会代表者による講演会と、理事長主催歓迎レセプションが行われました。

レセプションに先立って、上記各国代表者、日本実験動物学会理事長、同国際交流委員会委員長、同常務理事が一堂に会して会議が行われました。会議では国際交流委員会笠井委員長よりアジア基金に関する趣旨説明とアジア実験動物科学会連合(仮称)創設の可能性について提案された。各国代表者は上記の事業に対して賛同の意を表し、それぞれ自国に持ち帰って前向きに検討することになりました。

創立50周年記念シンポジウム

平成13年12月1日(土)に、日本学士会館にて開催されます。テーマ:「21世紀への知のヒント」講演者:村上陽一(国際基督教大学教授)、黒木登志夫(昭和大学腫瘍分子生物学研究所長)、中村桂子(JT生命誌研究館副館長)を予定。

第49回日本実験動物学会総会

表記の総会が西村正彦(名古屋大学)大会長のもと、平成14年5月23(木)~25(土)に名古屋国際会議場で開催されます。

Books Books

『独酌余滴』

多田富雄(ただ とみお)著
朝日新聞社1,800円
ベストセラー『免疫の意味論』でおなじみの免疫学者、多田先生が、朝日新聞社の読書誌「一冊の本」や日経夕刊のコラム欄に連載したものと、他の媒体に書いた文章をまとめた1冊。
海外での学会出席時に、その国の文化や民族そして疾病についての考



ほんのひとりごと

えをメモに残しておき、決められた字数でコラム化した文章は読者の心を打つ。特に「生命の風景」の章は、先生の研究活動から生まれた諸般の余録について直接お話を聴きしている気分になるから不思議です。
著者はまた新作能の作者でもあり、死者と会話出来る芸術家なのだ。

同著者の『私のガラクタ美術館』(同社刊)は、学会出張時、海外の古道具屋で求めた骨董品たちを多田先生の思考力で生き生きと甦らせる魔法の美術館なのです。両著をあわせて読むと学者の発想法が学べます。(選:評 新聞治男)

『高峰謙吉の生涯』

- アドレナリン発見の真実 -

飯沼和正、菅野富夫著
朝日選書666、1,500円
1900年7月、高峰と助手の中上がアメリカにおいて世界で最初に牛の副腎8kgからAdrenalineの結晶化に成功し、マウスの眼に点眼し血管の収縮作用を確認した。ノーベル賞に値する大発見だった訳だが、競合研究者エイベル(当時ジョンホプキンス

大学薬理学教授)のEpinephrineの発見の発表、そして彼が1927年に出版した『回想記』によって、高峰らのAdrenalineは自分の研究の盗作(高峰らの独創的手法での成功にもかかわらず)であると断定されて以来(米国での反日感情の強い時期と重なったこともあり)、アメリカと日本の「薬局方」ではAdrenalineの名称はいまだに使われず、また日本人研究者が海外の雑誌に投稿する論文においても欧(Adrenaline)米(Epinephrine)と

使い分けている現状である。
本書は高峰が安定した生活に固執せず、アメリカ社会でベンチャー企業を興し、「タカ・ジアスターゼ」を物にし、更に独自にAdrenaline発見の道を開いた詳細な伝記は日本人の創造性を評価し、改めて世に問う1冊となっている。尚、本年7月19日、アメリカ内分泌学会(コロラド、デンバー)において正当な「復権を求める」シンポジウムが開かれる予定と「あとがき」にある。(選:評 新聞治男)

『ドリトル先生の英国』

南條竹則(なんじょう たけのり)著
文春新書130、710円

たまにはこんな本も...

井伏鱒二訳の『ドリトル先生』シリーズは、「LABIO 21」の読者であれば誰でも小さい頃から親しみ、不

思議な世界を覗かれたことでしょう。原著者ヒュー・ロフティングが幼な子エリザベスとコリンあてに戦地から書き送った動物話を解し話せる獣医、ドリトル先生の冒険物語です。その時代は、既にダーウインの『種の起源』が出版されて半世紀を経ていましたが、子供たちの夢を育てるために、あまり近代的な自然科

学思想を含めずに、ロフティングはドリトル先生を、それ以前の人物としてセッティングする配慮を採っています。博物学、珍獣、動物の階級、食物などについて、物語の数々の不思議を著者の博識(英文学)が氷解してくれています。

(選：評 新聞治男)

協会だより

第17回通常総会

本協会は、平成13年5月25日に第17回通常総会を開き、平成12年度事業報告及び収支決算を承認するとともに、平成13年度事業計画及び収入額81,011千円、

支出額62,549千円の収支予算を承認した(詳細はHPを参照してください。)

1. 専門委員会等活動状況

委員会名	開催月日	協議内容及び決定事項
第17回1級技術師認定試験(実地)	13.3.4	受験者39名、合格者30名
第3回教育・認定専門委員会	13.3.6	平成13年度事業実施計画
教育セミナーフォーラム2001	13.3.16	教育セミナーフォーラム、参加者136名
第1回生産対策専門委員会・実験動物生産技術向上事業委員会合同会議		平成12年度の事業の検討並びに平成13年度事業実施計画、平成13年度委員会の構成
第34回理事会	13.3.27	平成12年度事業報告、収支決算案並びに平成13年度事業計画、収支予算案審議。専門委員会の構成を審議
第1回通信教育小委員会	13.4.10	平成13年度実施計画
第1回情報専門員会	13.4.17	LABIO 21 No.5の企画及びNo.6の予備企画
第1回モニタリング技術小委員会	13.5.16	平成13年度実施計画 微生物モニタリング技術研修会の実施 最近発生した感染症の問題を審議
第35回理事会	13.5.25	第17回総会提出議案の承認
第17回通常総会	13.5.25	平成12年度事業報告、収支決算並びに平成13年度事業計画、収支予算の承認

2. 行事予定

(1) 協会関係

開催月日	行事名	開催月日	行事名
13.7.6~7	微生物モニタリング技術研修会	13.10.18~19	動物実験法研修会
13.8.19	第7回2級技術師試験(高校生対象)	13.10.26	動物実験法研修会
13.9.1~2	通信教育スクーリング	13.11.18	第17回1級技術師試験(学科)
13.9.10~14	高度技術師養成研修会(白河研修会)	13.12.2	第17回2級技術師試験
13.10.15~16	「各論講義」研修会		

(2) 関連協会団体行事

第21回比較眼科学会年次総会

日時：平成13年7月19日～7月21日

会場：広島大学医学部広仁会館

テーマ：比較眼科、その過去・現在、そして未来

第15回日本動物実験代替法学会・日本組織培養学会第74回大会合同学術大会

日時：平成13年8月30日～9月1日

会場：つくば国際会議場（エポカルつくば）

詳細：<http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/societies-j/alt/15.html>

第132回日本獣医学会

日時：平成13年10月6～8日

会場：岩手大学

詳細：<http://square.umin.ac.jp/jsvs132/>

第24回日本実験動物環境研究会

(九州実験動物研究会共催)

日時：平成13年11月10日（土）

会場：長崎大学医学部第一講義室

(3) 海外行事

カナダ実験動物学会

日時：2001年7月7～10日

会場：トロント

国際毒性学会

日時：2001年7月8～13日

会場：Brisbane Australia

詳細：www.uq.edu.au/ICT9

米国獣医学会

日時：2001年7月14～18日

会場：Boston USA

The Laboratory Animal Welfare Training Exchange (LAWTE)

日時：2001年8月2～3日

会場：St. Louis. 米国

詳細：cindy.m.hoorn@pharmacia.com

Pathology of Genetically Engineered Mice

日時：2001年9月9～11日

会場：ストックホルム、スエーデン

詳細：www.ki.se/gem2

米国実験動物学会

日時：2001年10月21～25日

会場：ボルチモア

International Conference on Environmental Enrichment

日時：2001年11月4～9日

会場：Sydney, Australia.

詳細：www.zoo.nsw.gov.au

米国実験動物学会の日程表は<http://www.aalas.org/>で検索できます。

KAZE

些か旧聞に属するかもしれないが、ノーベル賞を受賞された白川博士が、受賞に繋がった研究は“偶然”がきっかけだったと言われていた。

この話を聞いたときに、レイ・パストゥールの“偶然は準備のできている人間のみに恩恵を与える”という言葉を思い出した。小生の座右言である。

博士やレイ・パストゥールと小生と並べて比較するほどの臆面を小生は持ち合わせてはいない。しかし、この博士の言は我が意を得た想いであった。

恥ずかしながら、少なからず研究開発において悩んだ末に至福とも言える“偶然”に出会うことが何度かあった。悩むことは問題意識をもつことであり、問題解決に対する感度を上げることになるのである。このパストゥールの言がその都度思い出され、まさに至言、と思ったものである。

小泉政権が発足した。何か新風が巻き起こるかもしれない。日本の経済の現状も、こんな真剣さがあれば問題解決が可能となるのでは、と思うが、如何？

[大島誠之助]

STAFF

情報専門委員会

担当理事	日柳 政彦	MASAHIKO KUSANAGI
委員長	市川 哲男	TETSUO ICHIKAWA
委員	荒巻 正樹	MASAKI ARAMAKI
"	大島誠之助	SEINOSUKE OHSHIMA
"	柏木 利秀	TOSHIHIDE KASHIWAGI
"	久原 孝俊	TAKATOSHI KUHARA
"	局 博一	HIROKAZU TUBONE
"	仁田 修治	SHUJI NITTA
"	新関 治男	HARUO NIIZEKI
"	野澤 卓爾	TAKUJI NOZAWA
事務局	酒井 格	ITARU SAKAI
"	神林 行雄	YUKIO KANBAYASHI

制作 株式会社 ティ・ティ・アイ TTI CORPORATION
K. NAMIMOTO

LABIO 21 No.5 平成13年7月1日発行/ 発行所 社団法人日本実験動物協会/ 編集 情報専門委員会
住所 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2-8-10 神田永谷マンション602号室/ TEL 03-3864-9730 FAX 03-3864-0619
URL <http://group.lin.go.jp/jsla/index.html/> E-mail jsla@group.lin.go.jp

未来に繋げる技術と信頼



SLCの実験動物

◆SPF動物

- クローストコロニー
 - マウス Sic: ddY
 - Sic: ICR
 - ラット Sic: SD
 - Sic: Wistar
 - Sic: Wistar/ST
 - HOS*: Donryu
 - モルモット Sic: Hartley
 - ウサギ Sic: NZW
 - Sic: JW/CSK
 - ハムスター Sic: Syrian

●近交系

- マウス
 - BALB/c Cr Sic
 - C57BL/6 Cr Sic
 - C57BL/6J
 - C3H/He Sic
 - DBA/2 Cr Sic
 - A/J
 - AKR/N Sic
 - C3H/He N Sic MTV*
 - B10 コンジェニック
 - ラット F344/N Sic
 - WKAH/Hkm Sic
 - BN/SsN Sic
 - LEW/SeN Sic
 - スナネズミ MON/Jms/Gbs Sic

●交雑種

- マウス Sic: BDF₁
- Sic: B6C3F₁

●ミュータント系

- ヌードマウス BALB/c Sic-nu
- KSN/Sic

◆Conventional動物

- ビーグル犬 ノーサンビーグル
- アカゲザル

◆Clean動物

- クローストコロニー
 - マウス Sic: ddY
 - ラット Sic: Wistar
 - Sic: Wistar/ST
 - HOS*: Donryu
 - モルモット Sic: Hartley
 - ウサギ Sic: NZW
 - Sic: JW/CSK
 - ハムスター Sic: Syrian

◆疾患モデル動物

- マウス
 - MRL/MpJ-lpr (自己免疫疾患)
 - Sic: NZBWF₁ (自己免疫疾患)
 - NC/Nga マウス (皮膚炎)
 - AKITA マウス (糖尿病)
 - ★ HR-1 (ヘアレスマウス)
 - ラット WBN/Kob Sic (高血糖野鼠)
 - DA/Sic (コラーゲン循環障害)
 - HWY/Sic (ヘアレスラット)
 - Sic: Zucker-fafa (肥満)
 - ★ DIS/Eis・DIR/Eis (食塩感受性高血圧症)
 - ★ SHR・SHRSP・WKY (高血圧)

◆その他

- 実験動物用床着・ソフトチップ(特)
- ベハークリーン(特)

○印は受託生産動物、★印は仕入販売動物です。

LabDiet 実験動物用飼料

PMI Nutrition International はISO9002を取得し、信頼性の高い実験動物用飼料を製造して100年以上の実績を誇る企業です。厳選された原料と厳しい品質検査によるGLP試験に適合したサーティファイド飼料をはじめ、常に高品質な製品を世界各国に提供しております。

<取扱項目>

- ◆マウス・ラット・ハムスター用 サーティファイド ローテント ダイエット 5002
- ◆旧世界ザル用 サーティファイド プライメイト ダイエット 5048
- ◆イヌ用 サーティファイド キヤニン ダイエット 5007
- ◆モルモット用 サーティファイド キニア ヒッグ ダイエット 5026
- ◆ウサギ用 サーティファイド ハイファイバー ラビット ダイエット 5325
- ◆新世界ザル用 ニューワールド プライメイト ダイエット 5040
- ◆フェレット用 フェレット ダイエット 5L14

ホームページアドレス <http://www.labdiet.com>

SLCの受託業務内容

- 実験動物(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ)を用いた安全性試験(非GLP)
- サル(カニクイザル、アカゲザル)、ブタを用いた試験・検査
- 実験動物(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサル)を用いた経時的採血試験(血中濃度試験)
- 日本薬局方等に基づく生物学的試験
- 癌毒性試験 ■ 特殊試験 ■ 薬効薬理試験
- 特殊動物の作製および各種試験 ■ オリゴクローナル抗体の作製
- 病理組織標本作製および鏡検 ■ トランジェニック動物(マウス、ラット)の作製
- ノックアウトマウス(キメラマウス)の作製

上記項目のお問い合わせは受付試験部まで **053-437-5348(代)**

- 外科的病態モデル動物および偽妊娠マウス・ラットの販売
- 実験動物(マウス、ラット、ハムスター、スナネズミ)の子宮切開術によるSPF化および繁殖
- 実験動物(マウス、ラット)の委託生産

上記項目のお問い合わせは各エリア営業専用電話までご連絡ください。



日本エス エル シー株式会社
〒431-1103 静岡県浜松市東区町3371番地の8
TEL(053)486-3178(代)
FAX(053)486-3156

営業専用
TEL

関東エリア(053)486-3155(代)
関西エリア(053)486-3157(代)
九州エリア(0942)41-1656(代)

わたしたちができること

ライフサイエンスの発展に貢献する実験動物を・・・

日本チャールス・リバー 株式会社は、創業時の基本理念
「科学の知識に基づいた実験動物の生産・供給」に基づき、
世界のスタンダードとなる高品質SPF/VAF実験動物を安定供給し、
ライフサイエンスの発展を応援しています(VAF: Virus Antibody Free)
1995年、ISO9002シリーズ認証取得。



日本チャールス・リバー株式会社

TEL.045(474)9340 FAX.045(474)9341

<http://www.crj.co.jp>