

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/> E-mail: jsla@group.lin.go.jp

【ホットコーナー】

ミニブタの現状と課題

鹿児島大学名誉教授 中西喜彦



OECDにおいて
急性経口毒性試験法と
動物の使用数の変更

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 コンジニック
- F344/N Sic
- ラット WKAH/Hkm Sic
- BN/SsN Sic
- LEW/SsN Sic
- スナネズミ MON/Jms/Gbs Sic

●交雑系

- 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 Std : ddY
 - ラット Std : Wistar
 - Std : Wistar/ST
 - HOS⁺ : Donryu
 - モルモット Std : Hartley
 - ウサギ Std : NZW
 - Std : JW/CSK
 - ハムスター Std : 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 (高血糖好発)
- DA/Sic (コラーゲン骨質硬縮症)
- HWY/Sic (ヘアレスラット)
- Sic : Zucker-fa/fa (肥満)
- ★ DISE/Eis・DIR/Eis (虚血感受性高血圧症)
- ★ SHR・SHRSP・WKY (高血圧)

◆その他

- 実験動物用床敷・ソフトチップ(本)
- ペーパークリーン(紙)

●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 キャニン ダイエット 5007
- ◆モルモット用 サーティファイド キニア ビッグ ダイエット 5028
- ◆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
- 細胞毒性試験 ■ 特殊試験 ■ 薬効薬理試験
- 特殊動物の作製および各種試験 ■ ポリ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託業務部まで **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。



SLC

日本エス エル シー株式会社
〒431-1103 静岡県浜松市東区東町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)



表紙の写真説明

系 統 名 : AC1/N Jcl
 特 徴 : 腹部と脚部に白斑のある黒色の近交系ラット(aBC)臓器移植実験や実験的発ガン実験などに用いられることが多い。(RT1av1)
 写真提供 : 日本クレア株式会社

目 次

第14回国際ラット遺伝システムワークショップの開催について	4
特 集	5
急性経口毒性試験法と動物の使用数	
ホットコーナー	8
ミニプタの現状と課題	
海外散歩	12
アルゼンチンとブラジルの実験動物センター	
海外技術情報	16
・マウスに移植した哺乳類新生仔の精巣における精子形成	
・実験用マウスにおける <i>Helicobacter bilis</i> 感染に対する診断法の評価	
・ケージ交換頻度の減少が個別換気式ケージシステムにおいて飼育されたマウスの健康状態に及ぼす影響	
・ラットにおける眼窩後部静脈叢、伏在静脈、および尾静脈からの採血：行動学的および血液学的影響についての比較	
・ミニプタにおける血液学的数値の変動に及ぼす測定前処置の影響	
・ウサギにおけるデスフルランおよびイソフルランによる麻酔導入	
・肝炎易発症性であるA/JCrマウスの盲腸における <i>Helicobacter hepaticus</i> の長期にわたる定着は、肝炎抵抗性であるC57BL/6マウスよりも有意に少ない	
LA-house	21
特注飼料(特殊飼料)とは	
モニタリング研修質問の解説	
実験動物学会の動き	25
実験動物の年間(平成13年度)総販売数調査	26
ほんのひとりごと	28
協会だより	29
KAZE	30

ノーサンのバイオ技術

Nosan Corporation

ノーサンが永年培った動物栄養の技術は、実験動物用飼料、昆虫用飼料に活かされ、さらにトランスジェニック動物、薬物代謝、遺伝子発現と進化しています。

研究に携わる皆様のご要望を直接うかがい、満足して頂ける商品とサービスをご提供する事が、ノーサンのモットーです。

- **NOSANの実験動物飼料**
マウス・ラット・ハムスター用
ウサギ用・モルモット用
イヌ用・ネコ用・サル用
- **疾患モデル動物用飼料**
- **放射線照射滅菌飼料**
- **精製・添加飼料**
- **昆虫用飼料**

NOSAN

- **NOSANの実験動物**
Cleanビーグル犬 [Nosan-Bengle] 販売
NIBS系ミニプタ 販売
SPFベビー豚 販売
ビーグル犬の血漿・血清 販売
- **NOSANの受託業務**
実験動物のSPF化
実験動物の受託飼育(コンベンショナル・SPF)
トランスジェニック動物の作製
動物飼育室の貸出
各種動物受託試験

- **NOSANの薬物代謝業務**
ブリード肝ミクロソーム・凍結肝細胞
ヒトP450分子種発現系・抗体
薬物代謝・酵素阻害・誘導試験受託
- **NOSANの遺伝子発現業務**
昆虫細胞を用いたタンパク質生産
T₂動物を用いた医薬品開発受託

NOSAN

日本農産工業株式会社

〒220-8146 横浜市西区みなとみらい2-2-1 横浜ランドマークタワー46階 TEL 045(224)3713 FAX 045(224)3737
<http://bio.nosan.co.jp>

第14回 国際ラット遺伝システム ワークショップの開催について

組織委員長、京都大学大学院医学研究科
附属動物実験施設

芹川 忠夫

米国NIHは2001年2月末にラットゲノムシーケンスの強化策を発表した。その支援を受けた官民共同体のラットゲノムシーケンスプロジェクトは、驚くべきスピードでゲノムシーケンスのデータを蓄積している。プロジェクトの達成目標期限である当初の2003年3月を待つことなく、その概要が纏められる勢いである。そこで、京都で開催する第14回国際ラット遺伝システムワークショップ（2002年10月8～11日、京都パークホテル）においては、その代表者であるペイラー医科大学ヒトゲノムシーケンスセンターのGibbs所長をお招きして、その最新情報を報告して頂く。

ラットは、古くから医薬品の開発や安全性評価試験に応用されてきたが、その全ゲノムシーケンス情報が得られると、ラットを使う医学薬学生物学における研究・検定に新しい展開がもたらされる。そこで、米国FDA国立トキシコロジー研究センターのCasciano所長をお招きして、トキシコゲノミクスにおける最新の動向と展望について講演して頂く。また、ラットにおいては生理学的ゲノミクスを実践する研究システムがウイスコンシン医科大学を中心に構築されている。これは、食塩感受性の高血圧モデルラットであるSSという近交系ラットと対照系統としてのBNラットの間でコンソミック系統作製して、それぞれのライン群ごとに生理学的特長を集積して、遺伝子情報、ゲノムシーケンス情報から個々の特性を最終的には遺伝子と結びつけようとするものである。そのリーダーであるJacob博士には、高血圧・心肺腎疾

患をターゲットにしたこの新たな解析研究手法等について紹介して頂く予定である。

ラットには、他にも糖尿病、自己免疫疾患、中枢機能障害、発がんなどの自然発症モデルあるいは実験誘発モデルが数多く開発されている。それらの疾患原因遺伝子や感受性遺伝子の同定は、ゲノムシーケンス情報、ヒトやマウスとの緻密な比較ゲノム情報、及びDNAチップを用いたラット遺伝子の網羅的な発現解析の応用などにより可能となってきた。そして、メンデル遺伝に従う原因遺伝子にとどまらず、多因子疾患モデルに関わる原因遺伝子の全容や疾患の量的形質についても、遺伝子あるいは分子レベルで明らかにされよう。

疾患遺伝子の発見は新たな遺伝子機能の発見そのものであり、疾患の分子レベルでの解明をもたらす。これを起点に、関連するヒト疾患のさらなる分子的理解が深まり、新たな治療薬あるいは予防薬の開発が生まれる可能性がある。他に、トランスジェニックラットの開発利用、遺伝子ノックアウトラットの開発動向などについても最新の情報が集められる。また、膨大なゲノム情報、遺伝子機能情報、モデルラットに関する情報の管理と提供は、今後ますます重要になってくる。このバイオインフォマティクスについては、ウイスコンシン医科大学のTonellato博士が中心になって、同会場でサテライトシンポジウムを開催する。

下記URLアドレスに本ワークショップの詳細を掲載している。ご興味の方は、是非ご参加ください。

<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/workshop2002/>



How to examine toxicity

TEXT 中里 良治
日本バイエルアグロケム株式会社

昨年、OECDにおいて動物愛護に関連して、動物試験法の一部変更という動きがありました。これは、供試動物数の削減を含む変更であることから実験動物業界、特に動物生産業界に対しても何らかの影響の可能性が示唆されております。また、関連する業界のみならず動物実験の関係者においても、この動きはこれからの動物実験への対応を再考する機会とも思われます。今回、動物愛護の考え方を導入した動物試験法(TG:テストガイドライン)の一部変更に関する話題及び関連する急性経口毒性試験をめぐる諸事情を提供し、今後のこの分野における検討材料とさせていただきたいと思っております。

2001年12月のOECD環境政策委員会において、OECDで示されているTGのうち、特に急性経口毒性試験法で、動物愛護の観点から、従来のTG401を削除し、その代替法であるTG420(Fixed Dose Method)、TG423(Acute Toxic Class Method)そしてTG425(Up-and-Down Procedure)が正式に採択されました。これに伴う各国の政府や試験実施機関等における今後の対応は、この代替法への移行準備期間(1年間)が終了

する今年 2002年12月以降に実施する試験(化学品の評価のために用いられる試験)は、これらの3試験のなかから妥当なものを選択して実施することになります。従来からのTG401で実施された試験成績は、受理されないこととされています。

日本においても急性経口毒性試験法は、医薬品、動物用医薬品、農薬等の評価に、それぞれのTGで実施されてきていることは周知の事実であります。このOECDで

の動向における対応は、それぞれの分野でのTGに動物の使用数がどのように反映されているかで異なります。供試する動物数に関しては、医薬品においては今回の動きとは別にすでに平成5年から、動物用医薬品は今年の6月からTGの改訂が行われております。農薬においても今年中に改訂(変更)されるとのことで、世界的な流れに組み込まれた対応がなされてきております。

動物愛護の考え方を導入したOECDが採択した3つのTGの概略は表に示しました。これらの各試験に用いられる動物数は、5~9匹であり、従来のTGで用いられる動物数(50匹:従来のTGで明記されている動物数で、ある化学品の急性毒性値を得ようとした場

合、雌雄各5匹で構成する1群を5群設定)に比較すると概ね5~10分の1の削減となります。しかし、試験に用いる動物数が減少した反面、これらの試験方法は試験操作が煩雑であり、試験期間が延長することや主に数日間毎に1匹について観察がなされるために、より一層の動物の品質の均一化が求められることになる等従来の試験方法になかった対応を抱えることとなります。試験日程を考慮した少数の動物の質の確保あるいは供給体制の検討等を含め、実験動物関係者と動物実験者との新たな協力関係の構築が必要と思われれます。

一方、最近の動物愛護運動の高まりと共に、一部の方々(団体)から、急性毒性試験に用いられる

総動物数は多く、多くの動物の犠牲に基づく試験にどれだけの価値・意味があるのかとの指摘もなされた旨のことが伝えられております。急性毒性試験に対する考え方あるいは急性毒性試験より得られる値の意味に関しては、多くの見解があることも確かであります。たとえば、統計学的な意味を持たせるためには、信頼がもてる動物数の確保が必要であること。多くの場合、この値は絶対的なものではなく相対的な意味があることからあまり重要視すべきではないこと。また固定した値として捉えられないことから、範囲値として把握できればよいこと等様々な見解があります。しかし、この値が法的な根拠となる場合はまた別の観点から考えなければな



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、計測制御、素材加工、生体、免疫、遺伝子工学 etc.

実験動物用飼料
Certified Diet, 特注注文飼料 etc.

実験動物 / 関連器材

- SPFローデンツ[日本チャールスリバー(株)]
- SPFウサギ[北山ラベス(株)] JW, NZW, DUTCH, WHHL
- 実験用繁殖犬[北山ラベス(株)] TOYOビートル, HBD
- 実験用飼育器材[床敷, ケージ類, 給水瓶, ローデンカフェ 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, 組織/血清, 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.
バイオ事業部 ライフサイエンス部
〒174-8535 東京都板橋区小豆沢3-4-10 Phone: 03-3966-1182
<http://www.oyc.co.jp>

りません。たとえば、得られた値が化学品の毒物劇物の区分に必要な場合は、この値が極めて重要な意味を持ちます。また中毒学的な観点からこの値を含む情報により対応する処置の仕方が判断されるなら、やはり重要な意味を有するものと考えます。化学品の初期の情報を得るための段階での動物を用いた急性毒性試験は、その安全性を確認するための重要な道具であることは、すでに多くの方々に認識されているところと思いません。指摘されていた問題は、むしろ使用される動物数にありまし

た。しかし、この動物数に関する取扱いは、前述のように関連のTGの変更でも動物愛護の精神が反映されました。また急性毒性試験に関わる方々を含む多くの動物関係者の動物愛護への関心は、確実に高まっていることは事実であり、併せてその精神に基づく試験操作や技術の導入が受け入れられる傾向になってきたことは、時代の変革を示唆する証かもしれません。

以上のことから、今後の急性経口毒性試験の実施は、動物愛護を前提とした動物数の削減を主眼に

したTGの採用と、それに基づいた成績がその化学品の評価の対象になることは間違いないところであり、また動物を用いた毒性試験については、世界的に試験に供する動物数を減らす方向にあることから、代替法の開発状況あるいは動物愛護に関する行政の動向をも眺めながら注視していかなければなりません。併せて動物実験及び実験動物の関係者は、試験の質の確保や安定且つ均質な動物の供給を得るための科学的な知識と技術をより一層高めていくことが求められると思います。

表 OECDにおける急性経口毒性試験法 (OECD Testing Guideline)

試験法	TG420 (固定用量法)	TG423 (毒性等級法)	TG425 (上げ下げ法)
エンドポイント	LD50の推定値の範囲	LD50の推定値の範囲	LD50の推定値及び信頼幅
使用動物数	5 ~ 7匹	平均7匹	約6 ~ 9匹
動物種	通常ラット		
性	雌(未経産で非妊娠)		
週令	8 ~ 12週令		
用量段階	5, 50, 300または2000mg/kg	5, 50, 300または2000mg/kg	公比 3.2
開始用量	300mg/kg (明確な毒性発現が得られる用量)	300mg/kg (死亡例の発現が得られる用量)	175mg/kg付近 (LD50の推定値より下の用量)
試験手順	<p>予備試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 1匹に投与し24時間以上の観察 明確な毒性があればその用量を、なければ高い用量を、死亡した場合は低い用量を本試験の用量とする。 <p>本試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 4匹に投与 予備試験で死亡を生じた用量は用いない。 2匹以上の死亡が生じたら低い用量を投与。 死亡が1匹以下ならその用量で試験終了。 <p>先に投与した動物の生存を確認後に投与。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 用量毎に3匹に投与 2匹以上の死亡が生じた場合、または瀕死の場合、低い用量を投与または試験終了。 死亡が1または0の場合、同じ用量で再投与。 再投与の結果、2匹以上の死亡が生じた場合、または瀕死の場合、低い用量を投与または試験終了。 <p>先に投与した動物の生存を確認後に投与。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 一定の間隔で用量を上げ下げし、以下の基準のなかで1つでも該当した場合、試験を終了。 * 上限の用量で3匹が生存した場合。 * 6匹のうち5回逆転した場合。 * 最初の逆転から少なくとも4匹の投与の後、尤度比が臨界値を越えた場合。 <p>統計処理</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験終了時における動物の状態(死亡含)から推定LD50値を算出。(最大尤度法及び信頼限界)
限度試験	最高用量を5匹に投与	2000mg/kgを3匹に投与 ・死亡が生じた場合、低い用量を3匹に投与。	2000mg/kgを最大5匹に投与
観察項目	従来のGLの内容と同様 個体データの報告が必要		
試験期間	14日間		

ミニブタの現状と課題

鹿児島大学名誉教授
中西 喜彦

東京大学大学院新領域創成科学科教授
辻 隆之

はじめに

現在、ミニブタに注目が集まっている。その理由としては、大別して以下の三つの社会的背景が挙げられよう。すなわち、第一に、ヒトの病気が感染症から脳疾患や動脈硬化症、悪性新生物などに移り、これらの治療法を研究するには、出来るだけ人に近い性質（サイズ、代謝、食性など）を持った実験動物の必要性である。第二に、医薬品、食品、化学物質などの安全性や毒性をチェックするためには胎児をはじめいろいろな月齢や年齢の実験動物に外挿して調べる必要がある。第三に、我が国では臓器移植に対して臓器提供者が極めて少なく、異種移植研究の必要性などがミニブタに期待されている。また、21世紀の医療をになうと期待されている再生医療においても医療用材料として、必要性が増している。

一方、ミニブタは実験動物として、注目されてから既に久しい。しかし、未だに1年間に全国で使用されるミニブタ頭数は500頭以下で、この40年の間殆ど変化がない。筆者らはその原因がミニブタの需要・供給体制の不備にあると考えて、まず、生産基盤整備のために関係各方面の理解を得て来た。また、需要側と供給側の相互理解の場所として、医用ミニブタ研究会を平成12年11月に設立することが出来た。次に、平成13年10月にジャパンファームクラウン研究所（鹿児島県菱刈町）が設立され、クラウン系ミニブタの本格的生産が

開始された。さらに、平成14年4月には鹿児島大学生命科学資源開発研究センターが設置され、その中に学内共同遺伝子実験分野、医学部動物実験分野とともに、我が国で最初の医用ミニブタ研究分野の設置が認められた。

これらの一連の動きの中には過去何度かのミニブタを巡る動きとは異なるものを含んでいる。一つは、実験動物から医用動物（医療用材料も含む）へと言うミニブタ利用に対する考え方の広がりである。もう一つは、医用ミニブタの繁殖育成に、専門の養豚業者が参入したことである。この点について文部科学省でもミニブタに対して、異種移植用ドナー研究の切り札として、鹿児島を中心とした動きと、米国の異種移植会社「Immerge Biotelaphotics」の研究成果などを念頭に、前述のように鹿児島大学に医用ミニブタ研究分野を設置してこの方面の研究の進展を期待しているのである。

しかしながら、これらの動向はまだ、やつとミニブタ産業の芽が出たばかりの状態である。本稿ではこれらの現状と今後どのような課題が考えられるかを述べて、ご参考に供したい。

1. ミニブタについて

ミニブタは、一般に言う食用ブタとの違いはサイズが違うだけで、性周期、妊娠期間、泌乳期、さらに、寿命などの生理的な特徴は殆ど違いがない。ブタの中の小型のものを大学や研究所などでかなりの年月をか

けて研究を目的に固定したものである。我が国で入手可能なものとしては、国内で産出されたものとしてクラウン系、オーミニ系、NIBS系があり、外国産のものとしてはゲッチングン系やメキシカンヘアレス系がある。輸入して使用されているものとしてはユカタンマイクロ系がある。これらの現状については実験動物協会の調査に詳しい¹⁾。しかし、いずれの系統も繁殖用種ブタ集団のサイズが小さく、注文しても直ぐに入手出来ない状況にある。また、輸入の場合は検疫の手間や費用で導入が容易でない。

ミニブタの紹介や再生医療での利用などについては筆者らの報告をご参照頂きたい^{2,3)}。ミニブタの実験動物としての遺伝的特徴は、サイズや毛色程度で米国やヨーロッパで使用されているユカタンマイクロ系やゲッチングン系でもこれ以上の違いを明らかにすることが出来ない。唯一ハーバード大学移植外科のD. H. Sachs博士が作出したMGH純系ミニブタだけが、ブタ主要組織適合遺伝子複合体（SLA）のハプロタイプがはっきり明示されており、移植免疫研究の貴重なミニブタとなっている⁴⁾。

わが国におけるミニブタへの要望は、薬効試験や食品・化学薬品の安全性試験の他に、多岐にわたっている。新しい医療器具・器材の装着試験や医療機器の使用トレーニングなどでの使用も増えてきている。一方、わが国に飼育されている系統別ミニブタは種畜のような状態であり、サ

イズの違いだけでもそれぞれ貴重な存在である。

2. ミニブタを巡る最近の動き

平成になってからのミニブタを巡る国内の動きを知り得た範囲で概略すると、日本実験動物協会が農林水産省家畜改良センター茨城牧場（当時）に委嘱して行った日本に存在する系統別ミニブタの性能調査が挙げられる³⁾。次に、ミニブタの特徴を生かすべく、SLAの性質を調べる研究（農水省家畜衛生研究所）やSLA純系ミニブタの作出（鹿児島県と国立佐倉病院）⁵⁾が挙げられる。さらに、遺伝子組み換えミニブタ作出が生研機構と中外製薬、武田製薬、三共製薬の出資で設立されたエス・エル・エー研究所で行われた。

以上の動きは平成年代初期の頃計画立案され実行されてきたものである。これらの特徴は優れた実験動物としてのミニブタを探索したり、作出したりしようと言うもので、それなりの成果を挙げたものと言える。しかし、研究成果として報告されても、実際に、これらのミニブタを使用しようとするとなかなか使用出来ない状態であった。

平成9年9月に辻隆之（当時国立循環器病センター研究所実験治療開発部長）が、厚生省循環器病委託公募研究「遺伝子組み換えミニブタ作出の基礎的研究」班班長として、中西喜彦（当時鹿児島大学農学教授）を鹿児島大学に訪問し、今後のミニブタを用いた異種移植研究の必要性和、ミニブタ生産状況について意見交換を行った。その結果、今後ミニブタ利用を実験動物としてだけでなく、ミニブタの臓器や組織・細胞を利用する医療用材料動物としても位置づけることが必要であるとの考えで、実験動物に加えて医用ミニブタと位置づけることにした。当時鹿児

島県でも畜産県として、ミニブタを利用したバイオテックによる新しい産業を期待しており、前述のようなSLA純系ミニブタ作出事業を推進中であった。丁度これらの事業をいよいよ民間に展開する時期になっていたが、新しい施設建設地で環境汚染を理由に地元住民の猛反対に遭遇していた。しかし、実験動物から医用動物への目的意識の拡大は、従来の養豚産業の延長でないことを示すことが出来、その後の事業の展開を容易にした。

一方、生産基地とユーザーの相互理解の場として、平成12年11月に第一回日本医用ミニブタ研究会大会（大会会長中西喜彦）を鹿児島大学医学部鶴稜会館で開催することが出来た。さらに、第二回大会を平成13年11月に同じく鹿児島市で開催出来た。これらを通じて生産地の関係者に、我が国におけるミニブタ生産施設の実状や、異種移植研究の先進地、米国における移植免疫研究におけるSLA純系ミニブタの必要性などを、紹介することが出来た。第三回は、本年11月9日に東京大学山上会館で、辻隆之大会会長によって開催される予定である。

3. 実験用動物から医用動物へ

ミニブタの使用目的は今後実験用から医用までの可能性が認められている。特にミニブタは後者についてサイズがヒトに近いことと、遺伝的に均一であることから注目されている。さらに、医療技術やバイオテクノロジー等の進歩により、ブタの細胞、組織又は臓器をヒトに移植する可能性が注目されるようになった。この場合もっとも留意されるのが、ヒトに対するブタ由来の感染症の発生及び伝播が起らないことである。現在指摘されているのはブタ内に性レトロウイルスがあり、これに



育成豚

については従来の養豚分野でのSPFブタの作出法や管理では対応出来ない。

しかしながら、これらの監視や除去法については、日米のウイルス研究者から提案されている^{6・7)}。筆者らとしては遺伝子操作や収容施設など、コストの問題として捉えた方が良いと考えている。また、現在クラウン系で造成中のSLA純系ミニブタが有力なツールになるのではないかと期待している。従って、実験動物としてみた場合と医用動物としてみた場合では、ミニブタの価格設定が全く違うものとなる。遺伝子レベルでドナー動物の個体管理とスクリーニングにはインテリジェント飼育施設で無人化まで視野に入れた対応が必要である。一方、ミニブタにおいてもブタであることには変わりなく、飼育管理、糞尿処理などは頭数増加とともに費用が増大するものと考えられる。また、生き物としてみると、長期間にわたって飼育する繁殖用集団と移植用材料として用いる個体では、色々な意味での分別が必要である。

4. 今後の課題

当面の課題としては、ユーザーに安定供給出来る体制の確立とそれを利用出来る施設の設置が急務である。一方でミニブタを遺伝的により特色あるものに系統造成して行く必要がある。

1) 飼養規模の安定化

まず、ミニブタを安定して供給し、

かつ経済ベースに乗せるためには2000頭の子ブタを生産する体制が必要である。食用の肥育ブタについて農林水産省の生産費調査をみると生産費を100とすると、飼料費65.3%、衛生費5.0%、建物費4.0%、労働力18.4、その他(もと畜代、敷き料代、光熱水道)7.3%となっている。ここで言えることは、養豚では飼料費が圧倒的比率を占め、ついで労働力となっており、この二つで83.7%以上を占めるわけである。これをミニブタの場合と比較すると、飼料費の割合は二分の一以下が良いが、現状では労働力に問題がある。食用ブタでは一人あたりのブタの取り扱い頭数が300頭であるのに対して、ミニブタでは30頭程度である。従って、労働力のところが10倍に跳ね上がる。しかも、肉用ブタを市場に出荷するようにオールインオールアウトの体制が取れず、価格設定が



育成舎 離乳ベン

非常に難しい。極論すれば100頭飼育しても2000頭飼養しても労働力は変わらないと言うことがある。この供給頭数をクリアしているのは、アメリカのコカタンマイクロ系とデンマークのゲッチング系だけである。しかし、両者とも2000頭以上の供給体制を維持しているものの増産体制を加速している訳ではない。両系統とも800ドル前後で販売されており、欧米においても、そう簡単に使える値段ではない事情がある。我が国の系統別生産施設の供給頭数は、200頭が2カ所、100頭が1カ所しかなく、経済性からみると値段はあるようでないに等しい。

2) ミニブタ収容施設の開発と設置

ミニブタ収容施設としては今までの繁殖棟と育成棟の他に次のようなものが必要である。遺伝子組み換え専門研究施設(遺伝子組み換えミニブタ・クローンミニブタの作出と維持)、医薬品や医療器具器材の急性・慢性試験研究用施設(急性実験、薬物治療プロトコルの標準化)および高度医用ミニブタ・インテリジェント飼育施設(省力化・無人化・エコロジー対応型、無菌化;医療材料用ミニブタの飼育)などの設置が必要である。その具体案につい

ては設置機関や場所も考慮しながら、今後の検討を待たねばならない。しかし、ミニブタとはいえブタであり、家畜伝染病予防法(移動の制限)、水質汚濁防止法の規制を厳しく受ける。例えば、浄化装置での糞尿処理負担量は1頭あたりヒトの2倍ぐらいに相当する。これらを考慮して上述の施設を設置する必要がある。

3) 遺伝子制御ミニブタの作出

ミニブタの究極の利用価値を高めるためには、SLA純系ミニブタの系統作出と遺伝子組み換えミニブタの作出が必須である。前者については、クラウン系では起源が雄1頭と雌2頭から出発している⁸⁾。近年の遺伝子解析法の進歩により、ミニブタにおいてもSLAの分析が可能になりつつある⁹⁾。個体では両親から1対のSLA遺伝子を受け継いでいるとすると、クラウン系の繁殖集団のハプロタイプでは6タイプに分類される可能性がある。現在継代的に系統造成をにらみながらモニター中である。一方、遺伝子組み換えミニブタ作出に関しては今や効率化の時代である。一連の畜産ハイテク技術とセンサー、ロボットなどの精密工学系の技術を組み合わせることにより、名人芸的なものから大量生産体制に持

ミニブタ利用を取りまく状況

<p>1. ミニブタの用途</p> <p>A. 実験動物</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臓器移植 2) 動脈硬化症(人工高脂血症、アテローム硬化症) 3) 脳疾患(パーキンソン病) 4) 皮膚中毒 5) 腎臓疾患(腎機能) 6) 薬効試験(肝機能、毒性、薬物速度論) 7) 慢性中毒(繁殖機能、催奇形) 8) 歯科領域 <p>B. 医療用機器操作トレーニングや異なった医療用器材の安全性試験</p> <p>C. 代用臓器</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 細胞移植、ハイブリッド人工臍臓、凍結組織(血管、心臓弁など) 	<p>2) 臓器移植(肝臓、腎臓、心臓)</p> <p>D. 動物工場</p> <p>各種蛋白製剤(ホルモン、生理活性物質)の生産</p> <p>2. 監督官庁との関連とマウス、イヌ、サルにかわる動物の要求(ミニブタへの期待)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品毒性規定テスト標準動物 新化学物質、異なった生産物の安全性試験 2. FDA (US Food and Drug Administration) 食品添加物の安全性、重金属類の蓄積、有機不純物の安全性、シアン化合物の安全性 3. OECDテストガイドライン指針発展と動物種の選択、化学薬品テストのためのOECDガイドラインは29の国で行われている。今後動物の確保が重要
---	--

ち込むべきである。

おわりに

わが国のミニブタ開発に関する動きを紹介した。過去のプロジェクト例では、多く時間や経費をかけて折角目的のミニブタが作出されても、増殖施設不足や研究期間終了などで動物の維持や増産が出来なかった例が多い。筆者らは研究成果発表も大切であるが、実際にミニブタの研究開発と現場利用のリンクが必要と考え、その仕組みを作ることを目的に、この5年間ほど関係者の理解を得る

ように努めてきた。一方、各分野の実状を知れば知るほど、制約が多く難問が多い。

しかし、今こそ、ミニブタによる「異種移植用臓器ドナー作成」と言う目的を、はっきりさせる必要があると考える。ミニブタの遺伝的均一性やヒトに近いサイズから上述した一連の動きを加速することがゴールへの早道と考える次第である。わが国では国民皆医療保険加入体制にあり、平等に先端医療を受ける権利がある。そのような中でこの研究開発は大切であり、わが国においてこそ



繁殖舎

達成されるべきだと考えられる。基盤整備にかかるコストから見て、実験動物としてのミニブタの開発もこのプロジェクトの中で当然解決した方が良いと考えられる。

参考資料

- 1) [社]日本実験動物協会: 実験用小型ブタ導入・性能調査事業報告書「実験用小型ブタの開発」. 平成12年.
- 2) 中西喜彦: 我が国におけるミニブタの開発と現状. アニテックス, 11(1), 3-11, 1999.
- 3) 辻 隆之・中西喜彦: 組織, 細胞供給源としてミニブタの再生医療に果たす役割. バイオインダストリー, 17(1), 35-41(2000)
- 4) 丸野弘幸: SLA固定化ミニブタコロニーの維持. アニテックス11(1), 26-29, 1999.
- 5) D. H. Sachs: MHC - Homozygous Miniature Swine. in Swine as Models in Biomedical Research. M. Michael Swindle, ed. Iowa State Univ., Press, 3-15, 1992.
- 6) 飯屋 知・屋敷伸信 他: 異種移植とブタ内在性ウイルス. アニテックス, 14(2), 83-90, 2002.
- 7) Patience C. et al: Infection of human cells by endogenous retrovirus of pig. Nature Medicine 3, 282-286, 1997.
- 8) 中西喜彦・小川清彦 他: 近交系クラウンミニブタの体尺測定値とその特徴について. 日本養豚会誌, 28, 126-132, 1991.
- 9) Ando, A. et al.: cDNA cloning and genetic polymorphism of the swine major histocompatibility complex (SLA class II DNA gene). Animal Genetics, 32, 73-77, 2001.

アニマルケアの 技術者派遣 をご利用下さい。

独自のネットワークを駆使した 人材派遣システム。

●無駄の無い人員配置

●欠員補充に即戦力に対応出来ます

●短期・長期的に、試験計画に合わせた人材を補給出来ます

**■アニマルケアならではの
人脈をフル稼働!**

株式会社アニマルケアは、実験動物総合受託管理事業を生み出し、業界のパイオニアとして25年に亘って事業を展開して参りました。これまで実験動物管理という研究シーンの一番身近にいた我々が培った知識、技術と活動力とし、研究者の悩みを細かい部分まで理解し、求めるスキルを持った最適な人材を提供致します。

株式会社 アニマルケア

オー イ イ シ イ ク

0120-011419

E-mail: ac-arai@per.odn.ne.jp

〒104-0001 東京都中央区中町3-47-11

TEL (03) 3384-9013 / FAX (03) 3384-9150

【一般対価派遣業(業)13-08-0207】(西日本、九州送付関東等)

* [NT-S]Network Technology-S 医学、工学、生命科学の分野で独自のネットワーク(Network)を構築し、科学技術(Technology)の最先端を目的として、人材に関するITのテーマと結びついたプロジェクトです。

アルゼンチン・ブラジル 海外散歩

アルゼンチンとブラジルの 実験動物センター

(財)実験動物中央研究所
伊藤豊志雄



写真1 La Plata 大学獣医学部 実験動物センター

ICLAS Monitoring Center の支援活動の一環として実験動物の生産ならびに微生物モニタリングに関する技術指導の目的でアルゼンチンのLa Plata 大学の実験動物センターを2001年2月から約3週間訪問した。アルゼンチン到着後予定の変更があり、急遽ブラジルのCampinas 大学 (UNICAMP) へも足をのばすこととなった。南米の実験動物科学あるいは一般的な事情を紹介せよとの三枝編集委員長からのお勧めがあり、ここにその時に感じたことも含めて報告する。

1. アルゼンチン

La Plata 大学獣医学部、実験動物センター

実験動物センター(写真1)はLa Plata 大学獣医学部の一角にある。この獣医学部はJICAの支援

のもと、東京大学農学部や国立予防衛生研究所が中心になり、日本との交流が盛んに行われており、同センターもJICA支援の一環として建設された。実中研とはセンターからの研修生を受け入れたこと、センター長のDr. Cecilia CarboneがICLASの理事であり、

実験動物の品質検査のための試薬の分与等を行ってきたという関係があった。

センターはバリア施設を有し、SPF動物の生産供給を主業務としていた。4系統の近交系ラットと5系統の近交系マウスならびにSwiss背景のアウトブリードヌー

ドマウスが生産されていた。生産数ならびに供給数はあまり多くなく、センター長は大学のサポートがあれば、施設を増設し、アウトブリードマウスとラットの生産にも取り掛かることを望んでいた。センターでの微生物モニタリングは当初、国立予防衛生研究所の支援のもとで開始され、遺伝モニタリングは我々の支援で開始されたため、日本のシステムが採用されていた。感染症の検査体制は隣接する獣医学部の微生物学研究室が使えるため、比較的充実していた。

センターでは他施設の動物の感染症検査も実施しており、センター外では様々な病原体汚染が見出されるようである。研究室での作業中に停電があり、全ての作業がストップした。この動物施設には自家発電装置があったが、その日は獣医学部全体では我々が帰る時刻まで停電が続いていた。電圧の不安定、停電（夏場に多いとのこと）、アルミキャップなど細かなものが無い、脱繊維など生物材料を簡単に購入できないなど、研究遂行の基盤整備はまだ不十分なようであった。

Buenos Aires と La Plata

空気のきれいな所という名の首都Buenos Aires、そこから100 kmほど南のLa Plata、両者はLa Plata川の河口に位置するアルゼンチンの代表的な町である。首都

であるBA周辺の人口は1400万人、この国のおよそ1/3がこの町に集まっていることになる。両都市に摩天楼は無く、比較的安く、古い建物が連なっていた。両者の町並みはスペインやイタリアといった南ヨーロッパに似ていた。両国からの移民が圧倒的に多いため当然のことか。

La Plataに2週間ほど滞在した。当地の2月は真夏で気温は昼間40℃を示したこともあった。乾燥しているせいか、日差しは強烈であったが、日本の暑いという感覚とは異質であった。ちなみに、私のホテルは冷房が無かった（天井に扇風機）にも拘わらず、眠ることはできた。目抜き通りの店の中でビールを飲みながら眺めていると、上半身裸の男性、臍出しルックの女性ならびに野良犬が闊歩し、違法の荷馬車（道路を走るとは禁止されている）が多く見られた。

アルゼンチンの食べ物はワイン、ウシ、ヒツジ、そして名前は忘れたがパイ生地チーズ、ハム、肉、野菜などいろいろなものを含んだ大きな餃子様なものをオーブンで焼いた家庭料理などいずれも美味。日本食も高価ですが楽しめる。日本人の移住者も結構居るようである。かれらの勤勉さとまじめさから、アルゼンチンの人は日本人に好感を持っているようであった。レストランの開店が午後8

時以降、なにせ夜更かしの国である。

経済的には成功していない感じを受けた。事実、貧富の差は大きく、大学の職員でも5時以降にアルバイトをしている者もいた。道路には新聞やお土産の売り、車のガラス譜きのため子供が働いていた。これは夏休中からか？物乞い、荷馬車、教育が行き渡らないことによるゴミの分別収集ができないこと、運転マナーの悪さ、日本では絶対に見ることができないガタガタの自動車、一方、ポロを楽しむような裕福な極めて少数の不在大地主の存在、経済の南北格差問題を如実に感じさせられた（一次資源を北に吸い上げ、三次製品を売りつけ、さらに不用となったものを南に押しつけ、なけなしの金をまきあげる）。

Patagonia

週末にパタゴニアツアーに参加した。飛行機を乗り継ぎ片道4時間、南米大陸の南端パタゴニアの入り口、この国で最大のアルゼンチン湖のほとり、Carafateに到着した。朝、近くの丘の新雪と道路際の凍っている水溜まりを見ながら人家や立ち木を殆ど見かけぬだっ広い農場の中のデコボコ道を車で2時間、さらに高速船に乗り数時間、湖の中に浮かぶ冰山とその氷山の元になる氷河の末端に到着した。そうだ。ここはアメリカ

大陸南端の氷の国への入り口だった。この地は現在、旅行客を世界中から集めるための開発が進行中であった。



写真2 Campinas大学の実験動物センター

2 . ブラジル

UNICAMP

(Campinas University)

CEMIB

トロピカルムードのSao Paulo (サンパウロ、SP) から高速道路で100kmほど北上、1時間でCampinasへ到着した。道路際にスラムは点在していたが、アルゼンチンよりきれいな自動車が多く走っていた。経済的にはアルゼンチンより良好な印象を受けた。SPは日本でもなじみの大都会であるが、Campinasは人口100万人ほどの町で、複数の大学があるようである。私のホテルは繁華街の中心に在ったが、夜は一人で出歩くなと言われた。

キャンパスは35年前に州立大学

として開設されたということである。大学の敷地は極めて広く、3階以下の低い建物が点在していた。学生数は1学年3500名。裕福

な家庭の子女が多いということで、殆どの学生が自家用車を持っているようで、駐車スペースの確保が大きな問題のようであった。研究室の施設と設備は充実しており、多くのマスターとドクターコースの学生を抱え、最

新の教育・研究が行われていることが推察された。女子学生も多く、学生は卒業してからの就職は大きな問題のようであった。

動物センターは大学内の独立した施設で、関係者は70名、動物維持のために数多くのビニールアイソレーター(写真2)を維持し、マイクロサテライトマーカーを用いた遺伝子モニタリング、抗体検査、細菌検査と寄生虫検査によるFELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations) に準じた微生物モニタリングさらに2細胞期胚の緩慢法による凍結保存が行われていた。これまで大学の研究室の一部を間借りしていた品質検査部門は、センターに隣設した新たな施設が建設中であった。系統維持の為に多数のアイソレーターを維持

している理由として、この国が動物など生き物や薬品を海外からの購入・導入することが極めて面倒であるという特殊事情があるようである。すなわち、その都度、大学に申請し、国の許可を得なければならず、そのために多くの手続きと時間がかかるということです。

遺伝子モニタリングと凍結保存の責任者、微生物モニタリングの責任者はフランスやドイツでそれぞれ数年間の研究経験を持っていた。何せ積極的なやつらで、質問の連続、わかるまでしつこく聞いてくる。PCR検査のためのプライマーは国内で入手できるが品質は良くないとのこと。実験動物の飼料の生産業者は国内にあるが、今後数を増やし、競争させたいとのことであった。センターでは自前のチップの作製小屋を持っていた。

両国の実験動物事情

いずれも実験動物専門の生産業者は無く、それぞれの国の実験動物科学については、センターが中心的な役割を果たしていた。アルゼンチンとブラジルのセンターはシステム立ち上げの支援を米国ではなく、それぞれ日本とヨーロッパに求めたことは興味深い。それぞれ米国とは複雑な関係にあるようだ。南米における実験動物のリーダーはこの2国である。La Plata

とCEMIBの本格的な交流は4年前からはじまり、それぞれの責任者が相互に訪問し、長期の研修生派遣、講師の派遣・指導、セミナーの開催が行われている。両センターを比較すると、La PlataよりCEMIBのほうが規模と内容、さらには経済的にも恵まれている。この差が、国力に由来するのか大学の経済力に由来するのかは不明である。

訪問地での印象

BAでの最初の印象は“南ヨーロッパ”で、SPでのそれは“熱帯”だった。僅か数日の滞在で断定的

なことは言えないが、食べ物はアルゼンチンのワインと肉は美味だった。ブラジルは肉とワインは駄目と聞いていたが、ポルトガル系の魚料理、うまい焼酎にも巡り合うことができた。普段、デザートに手を出さない私であるが、ブラジルでのマンゴージュースとアイスクリームをまぜたものにカシスリキュールをかけたデザートは最高であった。それぞれの国はそれぞれ特徴がある。彼らは実験動物分野で両者手を携えて

進み、ヒトを含む生き物の健康や科学の進歩に貢献しようとしている。今後も微力ながら彼らのお手伝い、あるいは我々が助けをもらうべく、良好な関係を維持していきたい。



写真3 Campinas大学実験動物センター内のビニールアイソレーター

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、計測制御、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ローデンツ [日本チャールス・リバー (株)]
- SPFウサギ [北山ラベス (株)] JW、NZW、DUTCH、WHHL
- 実験用繁殖犬 [北山ラベス (株)] TOYOビートル、HBD
- 実験用飼育器材 [床敷、ケージ類、給水瓶、ローデンツカフェ 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、組織浸透、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.
バイオ事業部 ライフサイエンス部
〒174-8535 東京都板橋区小豆沢3-4-10 Phone:03-3968-1182
<http://www.oyc.co.jp>

マウスに移植した哺乳類新生仔の精巣における精子形成

繁殖能力のあるドナー(供与)マウスの精原幹細胞を不妊のレシピエント(受容)マウスの精巣に移植することにより、完全な精子形成が認められている。また、サルにおいては、生殖細胞の自家移植が成功している。ドナーのラットまたはハムスターの精原幹細胞を、種を越えてレシピエントのマウスに移植することにより、マウスの精巣におけるラットまたはハムスターの精子形成が認められている。しかし、系統発生学的にもっと遠く隔たった動物種、たとえばウサギ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマあるいは霊長類の生殖細胞をマウスの精巣に移植した場合は、精原細胞の増殖はみられたが、精子形成は認められていない。その理由は、おそらく、微小環境が適合しないことによるものであろう。そこでわれわれは、もっと容易に、他の哺乳動物種に応用することができ、雄の生殖細胞を維持、増殖させることができる方法として、精巣組織の小断片を宿主(宿主)マウスに移植する方法を開発した。

新生仔のマウス、ブタあるいはヤギから得た精巣組織の断片を去勢した免疫不全マウス(ヌードマウス)の背部の皮下に移植した。移植後2~4週間隔でレシピエントマウス群を安楽死させ、移植片の生着状態と精子形成を調べた。3つの動物種すべての新生仔精巣移植片において、60%以上の移植片が生着した。回収された移植片はすべて容積が増加していた。そして、最終的には成熟した精子が産生された。レシピエントマウスにおいて

病気の徴候はみられなかったし、あるいは回収されたすべての移植片の中において腫瘍形成の証拠はみられなかった。

組織学的な検索により、マウス精巣のアログラフト(同種移植片)の完全な分化が示された。すなわち、新生仔マウスの精巣移植片において完全な精子形成が観察された。移植片における精子形成の発達動態は、無処置のマウスの精巣における動態と同様であった。すなわち、移植2週間後に観察された生殖細胞のうち、最も発達していた細胞は精母細胞であった。そして、第1回目の精子形成の完成は、移植4週間後にみられた。しかし、多くの精細管において、管腔の拡張が認められ、管腔内には、組織構築の乱れた上皮、および減数分裂後の未熟な生殖細胞の放出がみられた。その原因は、おそらく、体液の流れが鬱滞した結果によるものであろう。

新生仔ブタの精巣断片をマウスに異種移植すると、完全な精子形成が認められた。レシピエントマウスにおいてみられた精子形成の発達パターンは、ブタにおいてみられるパターンと同様であった。原始的な精細管から完全に発達した精細管までさまざまな段階の組織がみられ、また精子形成のあらゆる段階の細胞がみられた。すなわち、精巣の細胞をばらばらにして異種移植した場合とは異なり、ブタの精巣断片を異種移植した場合には、精子の産生が認められたのである。ゼノグラフト(異種移植片)においては、精子形成がブタの

精巣内よりも早く発達した。円形の精細胞は、移植12週間後に初めてみられたが、ブタの精巣内においては、14週齢以降において初めてみられた。さらに、精細管の直径は、移植片においてより早く大きくなった。すなわち、移植8週間後において、精細管の直径は平均約120 μ mであったが、無処置のブタの精巣においては平均約56 μ mであった。いくつかの精細管において、非同調的な発達がみられたが、これはマウスからマウスへのアログラフトにおいてはみられなかった所見である。マウスの移植片とは異なり、移植後ずっと時間が経過してから調べたブタの移植片においては、大部分が完全で、形態学的にも正常な精子形成が認められた。移植片1gあたりの精子数は、無処置のブタの精巣中の精子数と同等であった。

ヤギの精巣のゼノグラフトにおいても、未熟な状態から完全な精子形成の発達が認められた。精細管内には、正常な分化段階のヤギの生殖細胞がみられた。また、高濃度の成熟した生きた精子も移植片から分離することができた。

3つの動物種からマウスに移植した精巣断片から得られた精子は生きていて、かつ機能を有していた。精子の機能は、精子をマウスの卵母細胞の細胞質中に注入して、受精能を確認することにより示された。この方法を用いて、同種移植により得られたマウスの胚は、偽妊娠マウスに移植することにより、正常な胎仔にまで発生した。系統発生学的に異なる3つの動物

種から、成熟した、機能をもった精子が産生されたことは、精巣組織の移植がその他の多くの哺乳動物種にも応用可能であることを示唆している。

この方法をさらに発展させる目的で、新鮮な精巣組織を移植できない状況に応用することを試みた。すなわち、ブタの精巣断片を移植する前に、冷蔵あるいは冷凍保存した。冷蔵で2日間まで、あるいはもっと長期間にわたって冷凍保存した後でも、マウスに移植した場合、移植片は完全な精子形成およびステロイド産生能力をもっていることが確認された。

正常な精子形成は、性腺刺激ホルモン(卵胞刺激ホルモン:FSHおよび黄体形成ホルモン:LH)、アンドロジェン、そして、おそらく、その他のホルモンの総合作用によって成り立っている。精巣の内分泌機能は、視床下部-下垂体-性腺軸として知られているフィードバック回路によって制御されている。ライディヒ細胞から分泌されるテストステロンおよびセルトリ細胞から分泌されるインヒピンは、下垂体からのFSHとLHの分泌に対して負のフィードバック作用を及ぼす。去勢された動物やテストステロンがない状態では、血清中のFSHとLHの量は著しく増加する。本実験におけるアログラフトおよびゼノグラフトの結果は、精巣移植を受けたマウスにおいては、FSHの分泌をコントロールするフィードバック回路が機能していることを示している。なぜなら、精巣移植を受けたマウスの血清中のFSHの量は、去勢されたマウスに比べ有意に

低下しており、精巣移植を受けたマウスの血清FSHは、無処置マウスと去勢マウスの中間の値を維持していたからである。安定した機能的なフィードバック回路が、宿主マウス下垂体とすべてのレシピエントマウスアログラフトおよびゼノグラフト内のライディヒ細胞との間に形成されたのである。そのことは、レシピエントマウスの精嚢の重さが有意に増加したこと、ならびに血清中のテストステロンの量が、対照の去勢マウスに比べ、有意に増加したことによって証明される。

アンドロジェン代用療法としての精巣組織の移植はすでに1950年代に開発され、さらにその後、ステロイド産生や精子形成の研究へと応用されてきたが、われわれが知る限り、本論文は、マウスに移植された異種動物の精巣組織において、完全な精子形成およびステロイド産生をひきおこし、維持させたことを示す最初の報告である。新生仔のブタおよびヤギから得た精巣のゼノグラフトにおいて、完全な精子形成を確認できたことは、系統発生学的に遠く隔たった動物種においても精子形成をひきおこし、維持させることができることを示している。マウスの性腺刺激ホルモンは、種特異性を越えて、これらの精巣ゼノグラフトの発達、分化、および維持を効果的に支持したのである。

精巣組織の移植に関しては、いくつかのきわめて直接的な応用が考えられる。まず第一に、精巣移植は、雄の生殖細胞系列保存のための新しい方法のひとつとなる。

これまで通常行われてきた精子の凍結保存法とは対照的に、本論文の方法においては、未成熟な精巣からさえ、無尽蔵ともいえる雄性配偶子の供給源を提供することができる。がん治療後の患者における不妊治療の目的で行われる、分離した生殖細胞の自家移植とは異なり、異種移植により得られた精子を補助生殖医療に使用すれば、がん細胞が伝達される危険性も排除することができる。第二に、未成熟な雄動物からも精子を産生させることができるので、新鮮な精巣組織あるいは保存した精巣組織を移植することにより、本法を絶滅のおそれのある動物種、あるいは貴重な家畜を保存するための有益な方法として応用することができる。第三に、レシピエントマウスの体内において精巣組織を取り扱うことができるので、精子形成やステロイド産生を統御することができる。そのようなことは、ドナー動物のみならず、もちろんヒトにおいては行うことができない。したがって、目的の動物種において、毒物や雄性避妊薬が精巣の機能に及ぼす影響を調べることができるようになるであろう。そして最後に、実験動物系統の精巣を移植することにより、遺伝学者たちは、これまで不可能であった方法、すなわち生殖細胞の発達について研究したり、生存能力の低い動物、たとえば新生仔期に致死的であるようなトランスジェニック動物、ミュータント動物、あるいはクローン動物などの配偶子を産生させたりする方法を手に入れることができるようになるであろう。(抄訳:久原孝俊)

Ali Honaramooz, Amy Snedaker, Michele Boiani, Hans Scholer, Ina Dobrinski and Stefan Schlatt: Nature. 418: 778-781(2002).



keyword

キーワード: マウス、ブタ、ヤギ、精巣、異種移植、精子形成

抄訳10-2

実験用マウスにおける*Helicobacter bilis*感染に対する診断法の評価

*Helicobacter*感染に対する感受性系統(C3H/Heマウス)および抵抗性系統(C57BL/6マウス)、ならびに上記2系統をバックグランドとする免疫不全マウス(C3H-*scid*、B6-*rag1*)を用いて、*Helicobacter bilis* あらかじめ、病原性のあることを確認したクローン株を用いた接種後10週目までの検索を行った。感染診断法として、糞便培養検査、ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR法)による*H. bilis* DNAの増幅、*H. bilis* 膜抽出抗原免疫吸着法(ELISA法)および組織学的検索を週一回行った。すべ

てのマウスにおいて、接種後3~5週目までに、糞便培養検査およびPCR法により感染が確認された。とくに、感染初期における感染状況の確定に関して、PCR法は糞便培養検査より感度が高かった。接種後10週目までに、症状を示すマウスはいなかった。IgGクラスの特異抗体産生は、C3Hマウスでは8週目までに、B6マウスでは9週目までに確認された。

IgM抗体は検出されなかった。これらの結果より、*H. bilis*の初期感染を個体レベルで確定するためには、膜抽出ELISA法による血清診断よ

り糞便検査やPCR法の方が感度の高いことが示された。その結果は、マウスの系統や免疫能の状態によらず同様であった(免疫不全のC3H-*scid*、B6-*rag1*マウスには、*Helicobacter bilis* 接種5週目に、それぞれ同系のC3H、B6マウスの脾臓細胞とリンパ節細胞を移入した)。マウスの重要な病原体である*Helicobacter* 属の感染診断法として、より感度の高い血清診断法が必要であることがはっきりと示された。

(抄訳:大松 勉、久原孝俊)

Emir Hodzic, Maureen McKisic, Sunlian Feng and Stephen W. Barthold: Comparative Medicine. 51(5), 406-412(2001).



keyword

キーワード: マウス、*Helicobacter bilis*、感染診断法

翻訳10-1

ケージ交換頻度の減少が個別換気式ケージシステムにおいて飼育されたマウスの健康状態に及ぼす影響

本研究の目的は、マウスの健康状態に悪影響を及ぼすことなく、個別換気式ケージシステムにおいて、ケージ交換の頻度を減らすことができるか否かを調べることである。マウスを7日、14日、あるいは21日ごとのケージ交換頻度で、そして換気回数を1時間に30回、60回、あるいは100回(ACH)に調整して、計9つの条件下で飼育した。それぞれの条件下において、C57BL/6Jマウスの12組の繁殖ペア(雌1匹、雄1匹)と12組の繁殖トリオ(雌2匹、雄1匹)の健康状態を7か月間にわたって評価した。健康状態は、繁殖成績、離

乳時体重および体重増加曲線、血漿コルチコステロン濃度、免疫機能、および主要器官の組織学的検索によって評価した。また4か月間にわたり、ケージ内微小環境として、アンモニアと二酸化炭素濃度、相対湿度、および温度について、ケージ交換の前日に測定を行った。ケージ内の相対湿度、二酸化炭素濃度および温度については、すべての実験条件下において許容範囲内であった。アンモニア濃度は、大部分のケージ内で25ppm以下であり、さらに25ppm以上のケージにおいても、マウスの健康に有害な影響を及ぼ

さなかった。ケージ交換の頻度については、14日や21日ごとの交換にくらべて、7日ごとの交換においては、ペア繁殖群の産仔死亡率が有意に高値を示した。その他には、有意の差はみられなかった。さらに、ペア繁殖群の30ACHにおける産仔死亡率が、他の換気回数(60あるいは100ACH)の実験群にくらべて高かった。結論として、本研究の実験条件下においては、14日ごとのケージ交換と60ACHの換気回数が、動物の健康状態と実際の飼育管理にとって最適な条件である。

(翻訳:稲永 敏明)

C. K. Reeb-Whitaker, B. Paigen, W. G. Beamer, R. T. Bronson, G. A. Churchill, I. B. Schweitzer and D. D. Myers: Laboratory Animals. 35(1), 58-73 (2001).



keyword

キーワード: マウス、個別換気式ケージシステム、ケージ交換頻度、健康状態、微小環境

翻訳10-2

ラットにおける眼窩後部静脈叢、伏在静脈、および尾静脈からの採血：行動学および血液学的影響についての比較

われわれは、ラットを用いて、3種の採血法、すなわちジエチルエーテル麻酔下の眼窩穿刺、酸素-笑気-ハロタン麻酔下の尾静脈穿刺、および無麻酔下での伏在静脈穿刺をそれぞれ行い、その後のラットの行動や、種々の血液性状の変化について比較を行った。12匹のラットを用いて、ラテン方格法に従って、3種の採血法を行った。それぞれの採血処置後に、LABORAS™行

動解析装置を用いて、ラットの行動を自動的に観察し、毛繕い、移動、および静止に分類した。興奮度のスコアと尿排泄量の結果より、ジエチルエーテル麻酔下での眼窩穿刺による採血は、他の2種の採血法に比して、動物により苦痛を与えていることが示された。3種の採血法において、毛繕い、移動、および静止という行動の差はみられなかった。0.5mlを採血するのに要する時間

は、眼窩穿刺が伏在静脈穿刺にくらべ約7倍、酸素-笑気-ハロタン麻酔下での尾静脈穿刺にくらべ約15倍速かった。血液学および血清生化学的ないくつかの値については、3種の採血方法間において、有意な差がみられた。これらの結果は、動物の受ける苦痛について予想をしながら、最適な採血法を選択するための一助になるであろう。

(翻訳：稲永 敏明)

H. van Herck, V. Baumans, C. J. W. M. Brandt, H. A. G. Boere, A. P. M. Hesp, H. A. van Lith, M. Schurink and A. C. Beynen: *Laboratory Animals*. 35(2), 131-139 (2001).



キーワード：ラット、苦痛、採血法、眼窩穿刺、伏在静脈、尾静脈

keyword

翻訳10-3

ミニブタにおける血液学的数値の変動に及ぼす測定前処置の影響

血液学的数値を測定する前の血液の取り扱い、採血後の測定が遅れる場合、測定値に重大な影響を与える可能性がある。われわれは、ミニブタを用いて、抗凝固剤(エチレンジアミン四酢酸三カリウム：EDTA、クエン酸-テオフィリン-アデノシン-ジピリダモール：CTAD)、血液保存時間(採血後0.5、1.5、3.5、5.5、7.5、25.5、27.5時間)および血液保存温度(5、20)が、ヘモグロビン量(HGB)、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット値(HCT)、白血球数(WBC)および血小板数(PLT)の変動に与える

影響を調べた。HGB、RBC、HCT、WBCおよびPLTの平均値は、抗凝固剤による血液の希釈率の違いのために、CTAD添加サンプルと比較し、EDTA添加サンプルにおいて有意に高かった。20、25.5時間保存後の血液において、わずかではあるが、HCTの有意な増加がみられ、また20 保存、EDTA添加サンプルにおいて、わずかではあるが、WBCの有意な増加がみられた。5 で保存した血液、とくにEDTA添加サンプルにおいて、PLTの有意な減少がみられた。HGBおよびRBCにもわずかな変動

が観察された。本研究の結果から、PLTは室温保存のサンプルにおいてのみ測定すべきであると考えられる。採血の翌日に、HCTまたはWBCの測定を行う場合は、サンプルを測定するまで冷蔵庫に保存しておかなければならない。われわれの研究により、測定が遅れることにより血液学的数値の変動が増大しうること、またそれゆえに、信頼性のある実験結果を得るのに必要な動物数を減らすためには、採血後できるかぎり早く測定を行うべきであることが明らかとなった。

(翻訳：須崎真悟)

A. K. Olsen, E. M. Bladbjerg, A. L. Jensen and A. K. Hansen: *Laboratory Animals*. 35(2), 147-152(2001).



キーワード：ブタ、ミニブタ、血液学的数値、測定前処置

keyword

翻訳10-4

ウサギにおけるデスフルランおよびイソフルランによる麻酔導入

5匹のニュージーランドホワイト(NZW)ウサギを用いて、フェイスマスクによるデスフルラン麻酔の急速導入法および緩徐導入法の特徴を、イソフルラン緩徐麻酔導入法の効果と比較した。緩徐導入法においては、30秒間隔でデスフルランでは2%ずつ、イソフルランでは0.5%ずつを気化器で増加させた。すべての動物において、乱塊法に従って、一週間間隔でそれぞれの方法による麻酔を施した。観察項目として、導入の質(もがきの有無や無呼吸時間)、立直り反射と屈筋反射の消失までの時間およびその持続時間、さらに呼吸数、動脈

血ガスおよび心血管系の各種パラメータの変化を記録した。デスフルラン急速導入法においては、イソフルラン緩徐導入法に比較して、導入および回復時間が短かった(立直り反射の消失:デスフルラン 139 ± 27 秒、イソフルラン 205 ± 48 秒)。しかし、どちらの方法においても、処置開始後4分の間に、もがきおよび長い間(1分以上)の無呼吸がみられた。また、処置開始後4分の間には、どちらの方法においても、有意な徐脈、高炭酸症、低酸素症が起こったが、これらの程度とその後の影響は、イソフルラン緩徐導入法に比べ、デスフルラ

ン急速導入法のほうが軽度であった。一方、デスフルラン緩徐導入法では、動物の行動や生理学的パラメータへの悪影響はほとんどなく、もっとも有害作用が少なかったが、導入時間が極端に長い(立直り反射の消失: 337 ± 160 秒)ため、この方法を適用することはむずかしい。これらの結果より、デスフルラン急速導入法は、イソフルラン緩徐導入法よりも適切な麻酔法であると思われる。しかし、イソフルランを用いる場合と同様に、デスフルラン急速導入法においても、必ず酸素ガスを補給しなければならない。(翻訳:中田真理)

P. Hedenqvist, J. V. Roughan, L. Antunes, H. Orr and P. A. Flecknell: Laboratory Animals. 35(2), 172-179 (2001).



keyword

キーワード: ウサギ、吸入麻酔、デスフルラン、イソフルラン

翻訳10-5

肝炎易発症性であるA/JCrマウスの盲腸における *Helicobacter hepaticus* の長期にわたる定着は、肝炎抵抗性であるC57BL/6マウスよりも有意に少ない

*Helicobacter hepaticus*の感染は、A/JCrマウスにおいては肝炎を発症させるが、C57BL/6マウスにおいては軽症あるいは無症状で経過する。*H. hepaticus*を実験的に感染させたA/JCrマウスとC57BL/6マウスの盲腸における*H. hepaticus*の定着を、*H. hepaticus cdtB*遺伝子およびマウス18srRNAに対するプライマーを用いたリアルタイム・ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR法)によって定量した。8週齢のマウスに、*H. hepaticus*の実験的感染($n=48$)または偽感染($n=24$)の処置を施し、感染6か月後に剖検を

行った。実験的感染を施したマウスの肝臓標本については、*H. hepaticus*に対するPCR解析結果が陰性であったので、リアルタイムPCR法による定量は行わなかった。盲腸標本における定量的PCR解析の結果、C57BL/6マウスにおいては、A/JCrマウスよりも*H. hepaticus*の定着が多いことが示された($P < 0.006$)。盲腸炎は肉眼的には観察されなかったが、以前のいくつかの報告と同様に、A/JCrマウスは、肝実質におけるより重度の壊死、門脈炎および肝臓における静脈炎($P < 0.0001$)を呈した。

一方、感染C57BL/6マウスの病像は軽症であった。以上のように、A/JCrマウスにおいて、*H. hepaticus*感染によって引き起こされる肝炎は、肝炎抵抗性であるC57BL/6マウスにくらべて、盲腸における*H. hepaticus*の定着が有意に少ないことと関連している。盲腸における*H. hepaticus*の定着を少なくしている宿主A/JCrマウスの反応は、肝病変の病因において重要な役割を担っているものと考えられる。(翻訳:北野真見)

Mark T. Whary, Jennifer Cline, Amy King, Zhongming Ge, Zeli Shen, Barbara Sheppard and James G. Fox: Comparative Medicine. 51(5), 413-417(2001).



keyword

キーワード: マウス、*Helicobacter hepaticus*、A/JCr、C57BL/6、定着

特注飼料(特殊飼料)とは

日常における実験動物の飼育などに供される飼料とは別に、経口的に検体を摂取させたいとき、あるいは栄養成分含量を特別な条件に設定して試験を行いたいとき、各飼料メーカーには「特注飼料(特殊飼料)」と呼ばれる、各研究者の目的に応じた内容の飼料をオーダーメイドで提供するサービスがあります。今回は、この「特注飼料(特殊飼料)」をご発注いただく際にご理解・ご注意いただきたい点をご説明いたします。

放射線照射滅菌をするときの注意点は？

「精製飼料(合成飼料)」と呼ばれる製品には、処理後の物性面からオートクレーブには不適合で、放射線照射に頼らざるを得ないものも多くあります。照射処理による負の影響には、ビタミン類の分解・減少が広く知られていますが、その外にも精製飼料では、時として、「着色、変色」、「不快臭」が問題になることがあります。特に「不快臭」の発生については、精製飼料に限らず、一般の高脂肪飼料に

おいても同様に、飼料中の脂質が照射処理によって酸化変敗することによるケースが多く、その結果、動物に飼料摂取の忌避、増体遅延、軟便などの悪影響が認められ、試験の遂行に支障をきたす場合も生じます。これは酸化防止剤の添加により効果的に防止できることは知られていますが、試験の目的によっては、お客様側の都合で、本剤の使用を禁じられることがあり、この場合は予備飼育試験の実施な

ど、本試験開始までに慎重な対応をお願いしなければなりません。

飼料中には、ビタミンEなどの天然の抗酸化物質や、逆に酸化を促進する鉄などのミネラル類が渾然一体となっており、このことにより、照射によって脂質が酸化する程度は、毎回異なることが経験的に知られており、「前回大丈夫だったから」といって、今回も安心」というわけにはいかない所が、この問題の難しいところです。

飼料中に検体を添加するときの注意点は？

- 微量濃度混合の限界 -

特注飼料には、お客様よりご提供を受けた検体を、ご指定の飼料に混合する「添加飼料」があります。特に、微量(100ppm以下)の検体を添加するにあたり、混合精度(均一性)を保てるかどうかの質問をよく受けますので、「微量濃度混合の限界点」に関して、簡単ですがご説明させていただきます。

ご提供いただく検体は、他の飼料への交雑汚染の防止、および作

業安全性のため、発注に際しては、検体の性状を出来る限り詳しくお知らせいただくよう、お願いしていますが、基本的に毒性の強い検体、色素、揮発性のある検体はお断りしています。

飼料の混合は「重量と重量を混合するのではなく、粒子と粒子を混合する」という観点から、その精度は粒子の数により左右されず。飼料の粒子の形、および分布

等にもよりますが、変動係数10%以下を「よく混合出来た」基準とすると、理論的には単位重量当たり200~300個以上の検体粒子が含まれる必要があります。

もし、飼料粒子が比重S、径Xmmの球体であると仮定した場合、飼料1kg中の粒子の数は図1の式で求められます。

この式より、比重1、粒径1mmとしたときの1kg中飼料粒

$$\text{図1} \quad y = \frac{10^3 \text{g}}{\{4/3\pi (X/2)^3 \cdot S \cdot (1/100)\text{g}\}} = \frac{6 \times 10^6}{\pi \cdot S \cdot X^3} = \frac{1,909,861}{S \cdot X^3}$$

数は1,909,861個となり、200以上の粒子数を確保するためには、0.11g以上の添加量（110ppm以上）が必要となるわけです。

通常、一般飼料の粒径は0.5～1.0mm、精製飼料では0.3～0.5mm程度であることより、混合濃度の計算上のおよその限界点は、次の通りとなります。

一般飼料：100ppm

精製飼料：10ppm

この数字は、検体の性質にも関係しますが、標準物質を用いた試験において、ほぼ理論値と同様の結果を得ています。この値を目安にご注文頂けますようお願い致します。

なお、納品後の濃度確認、均一性確認に際しては、飼料中の妨害物質により回収できない場合や、時間の経過により損耗する検体もあるため、分析可能な検体であっ

ても、事前にその検体の飼料中における性質を明らかにされた上で、実施していただくようお願い致します。メーカーにおいては、検体の使用量および計量記録を保存し、万全を期していますが、限界濃度以下の混合だけでなく、上記の理由による場合は、飼料中の濃度の保証は致しかねますので、事前に綿密な打合せをされることを、お願いいたします。

飼料の固型化を希望する場合の注意点は？

固型化には種々の型状や製造方法がありますが、ペレット状飼料の製造は、粉末飼料にコンディショナーなどで蒸気または水などを添加混合する工程、ペレットミルによる固型化の工程、および乾燥機による乾燥工程が付加されます。ですから、特殊飼料の製造に関しては次の点などを予めご了承下さい。

添加する検体の安全性は特に重要な要因となります。微量混合の項でも述べましたが、固型化の場合、工程が増えるため、他の飼料へのコンタミネーション及び作業員の安全確保がより要求されます。毒性の有無や取り扱いの注意事項などの、詳細情報に基づいて受注させていただくこととなります。

成型率、各工程での歩留まりなどの要因から飼料原料にロスが生じます。成型機の種類、大きさなどにも影響されますが、使用する原料によっては、最終製

品の倍ぐらいの原料が必要になるものもあります。通常の製造時にも、2～3割程度の原料を余分に必要とするため、粉末飼料の場合と較べて、価格が変わる事があります。

蒸気添加およびペレットマシンにおけるロールとダイ等の摩擦、加熱乾燥などにより熱がかかります。添加する検体において熱に弱いものは他の加工法を検討する必要があります。

添加する検体によっては、固型が難しいものもあります。特に油脂の添加については、添加量が増えると成型性が悪くなります。油脂の種類も関係いたしますが、10%以上の添加の場合は事前にご相談くださるよう、お願いいたします。

色素の添加については成型条件には特に問題ありませんが、色素の種類によっては製造工程のコンディショナーやペレットミルに残留し、何度清掃しても後

の製品にコンタミネーションすることがあります。従って、色素の性状によってはお断りする場合があります。

アルファード澱粉や糖質類などの配合を極端に多くすると、蒸気と熱を加えることにより粘度が異常に高まったり、また乾燥後に異常に硬くなったり、逆に脆くなったりして、飼料として適した物性となりません。繊維含量を極端に減らす際にも、同様な現象が起こる危険性がありますのでご留意下さい。

以上、最近の特注飼料(特殊飼料)において、ご指摘の多い話題について簡単にご説明いたしました。特注飼料(特殊飼料)を、皆様のご研究の強力なツールとして活用していただくためにも、メーカー担当者との事前の打合せを十分にされてから、ご利用くださることを、重ねてお願い申し上げます。

(日本実験動物飼料協会)

モニタリング研修質問の解説

Q&A

毎年開催している感染症診断・予防実技研修会では、あらかじめ配布した質問用紙に、受講生の皆さんの実験動物に関する質問を記入していただき、それに関する各講師との意見交換の場を最終日に実施する総合討論に設けています。受講生の皆さんからは、微生物モニタリング以外にも実験動物に関する様々なご質問をいただき、毎回活発な総合討論になっています。そこでこの意見交換の内容は、受講生以外の実験動物に携わる方々においても、参考になる事項が数多くあると考えます。情報の共有化のためにも、この研修会において出された質問と、それに対する講師の考え方を項目別にQ&A形式に編集し、本欄に順次掲載させていただくことになりました。

まず第1回の今回は、モニタリング計画の立案に関する話題の中から、検査項目の選択に関する質問をQ&Aにまとめてみました。

Q：マウス・ラットを用いた動物実験の場において微生物モニタリングを行う時、その検査項目はどのように選択すればよいのでしょうか？日動協やICLASモニタリングセンターなどがあげている検査項目すべてを実施しなければならないのでしょうか？

A 動物実験施設のモニタリング計画立案において、最も多い質問ですが、これに関しては下記のように考えます。

1. 検査項目を選択する際のポイントは？

微生物の病原性や汚染率を念頭に置き、そして実験の目的および施設の設備・管理体制に合った項目を選ぶことにあります。

2. 微生物の病原性や汚染率および実験目的考慮するとは？

これに関しては、表1および表2に示した対象微生物選択基準の各微生物の病原性カテゴリーと、それに属する微生物一覧を参考にすると良いと思います。つまりカ

テゴリーAおよびBに属する病原性が強い微生物は、汚染率が低くても施設から絶対に排除すべき微生物であり、必ず検査項目として選択すべきであると言えます。つぎにカテゴリーCに属する微生物をどうするかですが、この場合、汚染率や実験に対する影響を考慮する必要があります。ここに属する微生物の中には、病原性が弱く、また汚染率が低いものがあります。したがってそのような微生物はモニタリングの項目としては選択する必要はないと思います。では何をCから選択すべきかと言う



ことになりませんが、参考になるのが、日動協の微生物モニタリングのためのセットメニュー（日動協メニュー）です。これには各微生物の病原性や汚染率そして実験に対する影響が考慮したセットが設定されており、カテゴリ-Cに属する微生物からもモニタリングの項目として重要度が高いものが選

択され、組み込まれています。またDに属する微生物は、日和見病原体であり通常の動物に対する病原性はありません。またこれらは、バリアー施設から排除することが難しい微生物です。ただ免疫不全動物や免疫抑制剤投与実験に使用する動物が感染している場合は、発病する恐れがあります。

このような場合は、モニタリング項目として組み込むべきであると思います。

3. 施設の設定・管理体制の合った項目とは？

これはどういうことかと言いますと、施設の設定・管理体制から考えて、コントロールすることが

表1 モニタリング対象微生物の選択基準

カテゴリー	選択基準
A	動物からヒトに感染し、ヒトを発病させる恐れがある(人獣共通感染症の病原体)
B	動物を致死させることができる高度病原微生物で、伝染力も強い。
C	動物を致死させる力はないが、発病の可能性があり、生理機能を変化させる。
D	健康なマウス・ラットの体内にしばしば存在するが、実験処理いかんでは病気を誘発する恐れがある。(日和見感染症の病原体)
E	通常は病原性を示さない。飼育環境の微生物統御の良否を判断する指標として有用である。

Experimental Animals

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



取扱品目

各種実験動物の受託飼育
SPF・クリーン各種実験動物

輸入動物 (Covance・Harlan・Vanny): ビーグル犬・モンゲレル犬・サル類・遺伝子操作マウス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

非GLPの受託試験
動物用医薬品一般販売

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

不可能な微生物を、検査項目として選択することは避けた方が良いということです。たとえばバリアーとして機能していない施設において、バリアー施設と同等の検査項目を設定し管理した場合、陽性となる項目の増加、あるいは再現性が得られないなどの弊害が起こり、施設自体が機能しなくなる恐れがあるということです。このような施設は、基本的に施設管理の目的が違いますので、それに合う微生物統御のための計画をたてるべきであると思います。

以上、モニタリング計画立案時の検査項目の選択に関しまとめてみました。これに関しては本協会発行の「微生物モニタリングの実施要領とその解説」に詳細な説明が記載されています。ご参照下さい。

今回は、検査期間およびサンプリングに関するQ&Aを掲載する予定です。

(モニタリング技術小委員会委員長：
高倉 彰)

表2 マウス・ラットのモニタリング対象微生物カテゴリー (ICLASモニタリングセンター)

カテゴリー	検査対象微生物	マウス	ラット
A	Hantavirus LCM virus <i>Salmonella spp.</i> Dermatophytes		
B	Ectromelia virus Mouse hepatitis virus Sendai virus <i>Mycoplasma pulmonis</i> <i>Citrobacter rodentium</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	免疫不全	免疫不全
C	EDIM virus H-1 virus Kilham rat virus Mouse adenovirus Mouse cytomegaliovirus Mouse encephalomyelitis virus (GDVII) Minute virus of mouse Pneumonia virus of mice Reovirus type3 SDA virus <i>Bordetella bronchiseptica</i> CAR bacillus <i>Clostridium piriforme</i> <i>Corynebacterium kutscheri</i> <i>Helicobacter hepaticus</i> <i>Pasteurella pneumotropica</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Spiromucleus muris</i> <i>Giardia muris</i> <i>Aspicularis tetraptera</i>		
D	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>		
E	<i>Syphacia spp.</i>		

日本実験動物学会の動き

創立50周年記念事業関係

本学会の創立50周年記念事業の一環として進められてきました「実験動物学用語集」の編集作業が終了し会員へ配布される運びとなりました。

維持会員懇談会関係

本年度の維持会員懇談会の日時と場所が以下の通り決定しました。

日時：平成14年11月29日 13：00～20：00

(懇親会を含む)

場所：後楽園会館 東京都文京区後楽1-7-22 Tel:03-3815-8171)

実験動物の年間(平成13年度)総販売数調査

社団法人日本実験動物協会

日本実験動物協会は、供給者(生産者)サイドの販売状況を調査することとし、昭和60年(1985)からおおむね3年ごとに、本協会(日動協)の会員および日本実験動物協同組合(実動協)の組合員並びに大学の付属動物実験施設で実験動物を生産・供給している施設を調査対象として、実験動物総販売数調査を実施している。平成13年度(平成13年4月1日～平成14年3月31日)の総販売数についてアンケート方式による調査結果を取りまとめたので報告する。

調査結果の概要

1. 前回調査との比較

各動物種とも大きな変動はなく、全体としては減少傾向である。主な動物種についてみると、マウスが608万匹、ラットが263万匹と実験動物販売数の大部分を占めているが、マウス(85万匹、12.3%減)、ラット(24万匹、8.5%減)は若干の減少であるが、モルモット、ハムスターは30%(それぞれ19万匹(36%減)、2.5万匹(31%減))を超える減少である。又、ウサギは18%(2.8万匹等)増加しているが、これは前回調査における大きな減少の影響も考えられる。

イヌ、サル類は増加し、特にサル類は数量は小さいが36%増加している。ネコ、ブタ、ヤギは、30～40%程度減少している。


2. 平成7年を基準(100)とした変動

販売総数で見ると、各動物種とも平成10年調査では若干増加したものの、13年度の調査では総じて平成7年度の販売数を下回った。

3. 微生物統御区分で見た変動


全体として微生物統御が進み、コンベンショナル動物の構成比率が減少して、SPF動物の構成比率が高くなっている。動物種別に見ると、マウスはコンベンショナル動物が10%に減少しSPF動物が66%を

占めている。また、ラットとハムスターはコンベンショナル動物は数%であるのに対して、SPF動物が80%を占めている。モルモット、ウサギはクリーン動物が主体を占めている。



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



株式会社 チャンネルサイエンス
〒167-0052 東京都杉並区南荻窪 4-29-10
TEL03-3331-7252 FAX03-3331-7347

平成13年度実験動物販売数

動物種	コンベンショナル	クリーン	S P F	合計(増減、%)
マウス				
クローズドコロニー	310,213	1,445,647	1,951,057	3,706,917 (24.0)
近交系	290,466	450	1,625,446	1,916,362 (25.4)
交雑群	0	0	173,870	173,870 (34.2)
ミュータント系	0	0	278,609	278,609 (19.6)
リコンビナント系	154	0	2,855	3,009 (0.6)
遺伝子導入	0	0	2,744	2,744 (63.6)
マウス小計	600,833 (65.4)	1,446,097 (20.6)	4,034,581 (0.9)	6,081,511 (12.3)
ラット				
クローズドコロニー	41,486	489,525	1,809,087	2,340,098 (10.0)
近交系	3,000	300	247,390	250,690 (5.7)
交雑群	0	0	17	17 (96.7)
ミュータント系	0	0	42,053	42,053 (3.1)
ラット小計	44,486 (41.9)	489,825 (2.4)	2,098,547 (9.7)	2,632,585 (8.5)
モルモット	21,273 (50.4)	228,901 (45.2)	89,896 (20.6)	340,070 (36.4)
ハムスター類	2,266 (89.3)	9,309 (82.0)	45,513 (371.5)	57,088 (30.8)
その他の齧歯類	17	0	14,737	14,754 (63.4)
ウサギ	38,052 (41.1)	88,475 (43.1)	60,830 (86.3)	187,357 (17.7)
イヌ	16,883	95	860	17,838 (1.2)
ネコ	459	10	172	641 (68.2)
サル類	2,155	0	0	2,155 (36.0)
ブタ	957	0	872	1,829 (59.4)
ヤギ	34	0	0	34 (59.5)
緬羊	47	0	0	47 (28.8)
鳥類	5,660	0	14,198	19,858 (19.0)
その他	2,349	0	61	2,410 (46.1)
の動物種	26,572	0	0	26,572 (21.7)

(注) 1. 増減は前回(平成10年度)との比較。 : 増 : 減
 2. その他の動物種 哺乳類(スンクス、フェレット)
 哺乳類以外(両生類、魚類、無脊椎動物、昆虫)



ほんのひとりごと

「すべては一杯のコーヒーから」

松田公太 著

新潮社

友人の結婚式に出席するためにたまたま訪れたボストンで著者はそれまで味わったことのないコーヒーを経験する。この出会いが著者の人生を大きく変えることになる。それまで勤めていた銀行を辞め、「スペシャリティコーヒー」専門

店を日本で立ち上げるべく様々な行動をとる。タリーズジャパンを設立し銀座に1号店をオープン、その後3年2ヶ月で株式上場することに成功する。

著者も述べている通り、この本はビジネスのHOW TO本ではない。幼少からの現在まで著者の置かれていた状況を記述し、その中からヒントを感じ取ってもらいたいとのことである。記述のなかにいくつかのキーワードがある。「情熱を持ち続ける」「経験を積む」

「諦めない」「人とのつながり」、いずれもビジネスを成功させるためには必要なものばかりである。若くしてそのいずれも実践している著者は同年代の者からすればすごい一言であろう。

現在の経済状況から、どうしても気分的にも沈みがちになってくるが、気持ちをアグレッシブにするためにこの手の本を読んでもいいのではないだろうか。

〔評・選：椎橋明広〕

「わたしは猫になりたかった “裸足の文化人類学者”半生記」

西江雅之 著

新潮OH!文庫 562円

著者は幼児期を自然児として過ごし、野生動物に備わる能力を自分にも身につけようと努力するよ

うな少年であった。彼は「何も役に立たない世界に夢中になり」、綿密な夢を見続けながら“明快な妄想”をもって“馬鹿げた努力”を続け「他人などには見つけられない宝物をたくさん発見」しながら銭にならない道をひた走る。著者は秘境といわれる土地を含め世界各地を訪問し、現地言語を会得しながら“知らない言語で話して

いる人物の口から出てくる奇妙な音の連なり背後には別世界に住んでいるその人物の歴史や文化が隠されているに違いない”と研究を進める。豪胆かつ細心な、壮大なスケールを有する学者の半生記である。著者のような痛快な人生にあこがれる。

〔評・選：三枝順三〕

日本語を反省してみませんか

金田一春彦(きんだいち はるひこ)著

角川書店(角川Oneテーマ21)
600円

現在日本語に関する刊行物が数多く出版されており、この現象そのものの社会的背景、意義についても論じられています。世代間格

差、パソコンによる弊害、閉塞感からの逃避等々が要因としてあげられています。皆さん方はどのようにお感じでしょうか。

著名な言語学者である金田一京助を父に持ち、自らも米寿をこした現在まで国語学一筋に生きてきた筆者が、時代の要請に応じて過去の原稿を抜き出してまとめたものである。単に言葉遣いの誤りに

関する例示だけでなく、日本語に対する取り組み方、日本人のものの考え方、その背景を筆者流に分析している。

日本語に関する平易な入門書、あるいは肩のこらない読み物として、秋の夜長にいかがでしょうか。科学の専門書や経済書とは異なる世界で少々遊べます。

〔評・選：柏木利秀〕

1. 専門委員会等活動状況

委員会名等	開催月日	協議内容及び決定事項
日常の管理研修会	14. 6. 15	参加者20名
第2回教育・認定専門委員会	14. 6. 25	各研修体制の確立のため各委員の分担を確認、資格認定試験の問題作成・実地試験の実施体制を決定。
感染症診断研修会	14. 7. 5～6	参加者21名
第2回情報専門委員会	14. 7. 16	LABIO21 No.10の編集並びにNo.11の企画を行った。
第1回運営会議	14. 5. 8	教育・認定専門委員会関連事項の整理。農畜産業振興事業団基金事業の実施方法の決定。
第1回動物福祉専門委員会	14. 7. 23	自主的管理体制の確立に係るアンケート調査の実施を決定
第1回生産販売実地調査小委員会	14. 8. 2	平成13年度における実験動物生産販売実態アンケート調査結果の分析および報告書のとりまとめを行った。
二級技術師認定試験（高校生対象）	14. 8. 18	7会場で実施、受験者109名
実験動物高度技術者養成研修会（白河研修会）	14. 9. 2～6	参加者40名

2. 行事予定

(1) 協会関係

開催月日	行事名
14. 10. 7～9	各論講義
14. 12. 8	第18回一級実験動物技術師資格認定試験（学科）
14. 12. 8	第18回二級実験動物技術師資格認定試験

(2) 関連協会団体行事

第14回国際ラット遺伝システムワークショップ

日 時：2002年10月8～11日

会 場：京都パークホテル

連絡先：芹川忠夫

Tel. 075-753-4360、Fax. 075-753-4409

日 時：2002年11月2日（土）3日（日）4日（月）

場 所：佐賀医科大学看護学科講義棟

事務局：佐賀医科大学医学部附属動物実験施設

Tel. 0952-34-2431(ダイヤルイン) Fax. 0952-34-2024

第19回日本疾患モデル学会総会

日 時：2002年11月7日（木）

会 場：伊香保温泉「福一」

連絡先：日本疾患モデル学会事務局

Tel. 03-3700-9646、Fax. 03-3700-9647

第20回九州実験動物研究会総会

九州実験動物研究会20周年記念シンポジウムおよび記念事業第22回日本実験動物技術者協会九州支部研究発表会合同開催

協会だより

岡山実験動物研究会

日 時：2002年11月29日（金）
会 場：メルパルク岡山

関西実験動物研究会 第76回研究会

日 時：2002年12月6日（金）
会 場：京都市勧業館「みやこめッセ」

(3) 海外行事 米国実験動物学会の日程表は<http://www.aalas.org/> の Calender で検索できます。

米国実験動物学会

日 時：2002年10月27～31日
会 場：San Antonio, TX
詳 細：(901)754-8620 AALAS

Practical Workshop on the Pathology of Mouse Models for Human Diseases

日 時：2002年10月8～15日
会 場：The Jackson Laboratory in Bar Harbor, Maine.
詳 細：http://www.jax.org/courses/documents/path_mm_2002.html
Or, contact Nancy Place at (207) 288-6257 or nancyp@jax.

毒性病理学訓練コース

Toxicologic Pathology Training Course (TPTC) II
日 時：2002年11月21～23日
会 場：Institute of Pathology, School of Veterinary
Medicine, Hannover, Germany
詳 細：wolfgang.drommer@tiho-hannover.de

関連団体の行事については出来るだけ多くの関係者に周知したいので、行事計画が決定した場合には事務局まで御連絡下さい。



KAZE

最近、食の安全に関わる話題が多い。この5月以降でも指定外添加物事件、輸入野菜の残留農薬問題、痩身食品による健康障害、無認可農薬使用問題、更に牡蠣、牛肉における確信犯的産地偽装・偽称に至ってはショックであった。

国民の食熱総量の60%は輸入食材に依存していると言われることから、厚労省の「輸入食品監視業務」HPを覗いてみた。この8月だけでも47件の不適格事例が摘発されていたが、違法を承知で不適格材を輸入する業者もあると言う。

世間を騒がし、その度に責任者がマスコミの前で陳謝する場面を繰り返し見ていると、商いは正直が一番とつくづく思う。どうして経営陣は会社・組織の存続をも危うくする事件・事例を他山の石としマネジメントしないのだろうか。反省ならでも出来ると言う古いCMが思い出される。

我々も動愛法、情報公開法の制定により従来に増して変革が求められている。トレンド、遵法、正直、堂々をキーワードに対応を急がねばならない。(仁田 修治)

LABIO 21 No.10 平成14年10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/> E-mail jsla@group.lin.go.jp

STAFF

情報専門委員会

担当理事	市川哲男	TETSUO ICHIKAWA
委員長	三枝順三	JUNZO SAEGUSA
委員	荒巻正樹	MASAKI ARAMAKI
"	櫻井康博	YASUHIRO SAKURAI
"	久原孝俊	TAKATOSHI KUHARA
"	椎橋明広	AKIHIRO SHIIHASHI
"	仁田修治	SHUJI NITTA
"	野澤卓爾	TAKUJI NOZAWA
事務局	川村良平	RYOHEI KAWAMURA
"	神林行雄	YUKIO KANBAYASHI

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

わたしたちにできること

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>

生命で見つける無限の世界



GETTING RESULTS

小さな生命から新たな可能性を見出し「健康で明るい社会づくり」をモットーに私たちは、より精度の高い実験動物・関連商品の開発に取り組んでいます。



CLEA



日本クレア株式会社

<http://www.CLEA-japan.co.jp>



KPMG REGISTRAR



JAB
QS Accreditation
#1025

ISO 9002 認証取得