





Tel. 03-5215-2231 Fax. 03-5215-2232 http://www.nichidokyo.or.jp/ E-mail: jsla@nichidokyo.or.jp

【特集 教育セミナーフォーラム 2022(I)】

実験動物における行動評価について

【連載特集】

厚生労働省所管機関における動物実験

一 厚生労働科学特別研究事業の実施報告 一(皿)

【研究最前線】

COVID-19研究における動物モデルの役割



未来に繋げる技術と信頼



うしの業務内

- ■生物検定・安全性試験・薬理試験を含む様々な試験に最適な動物の生産・供給。
 - ●SPF動物 ●疾患モデル動物 ●Tg動物 ●Conventional動物
- ◆安全性試験(非GLP)および薬効薬理試験などの受託サービス。
- ◆トランスジェニックマウス・ラットおよびノックアウトマウスの作製。
- ◆マウス・ラットのSPF化(子宮切断術・受精卵移植)、受託飼育、体外受精および顕微授精技術を 用いた希少動物の飼育のお手伝い。
- ■臓器摘出モデル動物・痛覚過敏モデル動物・薬物病態モデル動物・カテーテル挿入モデル動物・ 特殊処置モデル動物などの外科的病態モデル動物の供給。
- ■PMI社製マウス・ラット・モルモット・ウサギ・新世界ザル・イヌ・フェレット等の飼育飼料の供給。
 - ●一般飼育用飼料/LabDiet ●特殊飼料/TestDiet

PMI社HPアドレス http://www.labdiet.com | **LabDiet**の日本語資料は日本エスエルシー(株)へご請求ください。|

上記の
項目のお問い合せは本社各エリア営業専用電話までお問い合せください。 上記の◆項目のお問い合せはBTセンターまでお問い合せください。



日本エス エル シー株式会社

〒431-1103 静岡県浜松市西区湖東町3371番地の8 TEL (053) 486-3178 (代) FAX (053) 486-3156
— http://www.jslc.co.jp/

T E L 九州エリア(0942)41-1656(代)

BTセンタ-

(053)437-5348(†)



絵 石井 朗

イラストレーター

1984年よりイラストレーター及川正通氏 のスタジオに所属し、エアブラシによる イラストの作成。2000~2012年まで及川 スタジオの依頼でコンピューター作画で の情報誌(ぴあ)表紙の制作に携わる。 2012年以降は、これ迄に蓄積したコン ピューター技術を用いて、イラスト以外 にもアニメーション・音楽制作など範囲 を拡げて活動している。

エーアイ・イラスト・コンプ社 代表

巻頭言 第69回日本実験動物学会総会に向けて(三好一郎) ―――――	- 4
特集 教育セミナーフォーラム2022(I) 実験動物における行動評価につい	
1. 実験動物における行動評価の重要性(小山公成)——————— 2. 動物行動学の基礎(加隈良枝)————————————————————————————————————	- 5
2. 動物行動学の基礎(加隈良枝) ————————————————————————————————————	- 6
3.社会的飼育がマウスの社会性に与える影響およびその評価方法	
(遠藤のぞみ)	
4. 動物の表情を用いた疼痛評価(宮部貴子) ————	- 9
5. 畜産動物における動物福祉及びその行動評価(佐藤衆介) ————	-10
連載特集 厚生労働省所管機関における動物実験	
一 厚生労働科学特別研究事業の実施報告 —(Ⅲ)	
代替法の利用の考え方の整理、提案について(高木篤也、塩谷恭子) ——	-12
使用動物の削減のための考え方の整理、提案について(小木曽昇、山海直)	16
関連情報 「動物実験に関する倫理研修用コンテンツ」についての紹介	
(小木曽昇) ————————————————————————————————————	21
研究最前線 COVID-19研究における動物モデルの役割	
(志和(須藤)希、岩田(吉河)奈織子、坂井祐介、永田典代)—————	-26
ラボテック 技術紹介 サル型実験動物シミュレーター:	
Mimicky Vessel開発経緯(三協ラボサービス(株)事業推進室) ———	-30
海外文献情報 ネコの表情から苦痛度を評価する	
(ネコのグリマス・スケール)(久原孝俊) ————————————————————————————————————	
読者との対話 LA-house —————	-34
ほんのひとりごと ―――――――――――――――――――――――――――――――――――	-35
連載コラム 「会員からの情報」(5)	
北山ラベス株式会社伊那バイオセンター業務紹介(栁川晃宏) ————	-36
連載コラム 「実験動物技術者紹介」(2) (三家本慧) ――――――――――――――――――――――――――――――――――――	-38
実験動物技術者試験を受験して(大村優空、吉野あかね、小野恵美、	
山本理恵、 世ノーさくら、志田萌美)	
日本実験動物学会の動き	
日本実験動物技術者協会の動き	
協会だより	-45
KAZE	-46

私たちは「実験動物技術者集団」です。

We are Technologist of Laboratory Animals.

みなさまの開発・研究のためのパートナーとして、 医療や科学の明るい未来のお手伝いを致します。

- 実験動物総合受託事業
- 技術者派遣事業
- 職業紹介事業



社 〒160-0022 東京都新宿区新宿5丁目18番14号 新宿北西ビル7階 TEL 03-6457-3751 FAX 03-6457-3752 西日本事業部 〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田1丁目11番 4-1100 号 大阪駅前第四ビル 11階 10 号室 九 州 事 業 部 〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神 5 丁目 5 番 8 号 福桜ビル 5 階 TEL 06-4799-9820 FAX 06-4799-9011 TEL 092-753-6697 FAX 092-753-6698

【一般労働者派遣事業(般)13-080297】 【有料職業紹介事業 13-ユ-080309】



●お気軽にお問い合わせください

000120-011419

第69回日本実験動物学会総会に向けて

第69回日本実験動物学会総会

大会長 三好 一郎

(東北大学大学院 医学系研究科附属動物実験施設)

このたび、公益社団法人日本実験動物学会の定期学術集会である第69回日本実験動物学会総会(大会)を2022年5月18日(水)~20日(金)の3日間、仙台国際センターにおきまして開催することとなりました。

新型コロナウイルス感染症の 世界的流行は日常生活を始め、政 治、経済、文化、医療とあらゆる 分野に渡り世界を一変させまし た。一方で、これからも予想され る人類・動物の健康と幸福への 脅威を克服するために、如何に実 験動物を用いた生命科学・医学 研究が重要であるかという事実 とともに、実験動物の維持・供給、 各々の組織・機関の事業継続計 画に対応した動物実験施設の管 理運営など、研究の基盤となる適 切な実験動物の飼養保管と適正 な動物実験の実施に関して俯瞰 的視点から取り組むべき喫緊の 課題が浮き彫りとなりました。

本学会は、学術分野や領域を 越えた異分野・異業種の研究者 や技術者が集い、時代の要請と 調和を図りながら発展してまい りました。実験動物に関する基礎 および応用研究の発表、知識の交 換、情報の提供を行い、技術開発 はもとより、ハード・ソフト両面 での環境整備、人材の育成を重要

な課題としていることから、本大 会のテーマを「動物実験を育み、 生命に尽くす」と致しました。こ のテーマを中心に据え、異なる研 究分野の3名の先生に特別(教育) 講演をお願いしております。「霊 長類のマラリア研究の有用性」 について国立国際医療研究セン ター研究所の狩野繁之部長、「老化 は制御できるか?」について東京 大学医科学研究所の中西真教授、 そして山本雅之東北大学東北メ ディカル・メガバンク機構長に は「マウス研究から世界へ・宇宙 へ」についてご講演頂きます。そ の他、学会の学術集会委員会(ワ クチン開発)、国際交流委員会(国 際賞)、動物福祉・倫理委員会(実 験動物の再利用)、実験動物感染 症対策委員会(センダイウイル ス)等の主催に加え、日本実験動 物医学会 (間葉系幹細胞を用いた 再生医療)、日本実験動物医学専 門医協会(産業動物・展示動物の アニマルウェルフェア)、日本実 験動物技術者協会・東北動物実 験動物研究会との共催(動物実験 を育むために)、AAALAC主催企 画(紹介・トピックス)、大会企 画(ハムスター温故知新、歯の形 成・再生機構) など幅広いテーマ でシンポジウム・セミナーが企 画されております。また、実験動

物の飼養保管や動物実験の現場 に求められる「動物実験施設の管 理」、「実験動物技術教育」、「各種 実験動物の基本 | 等に関するLAS セミナー、ランチョンセミナーや ホスピタリティールーム等も実 施致します。さらに、前仙台大会 後に新設された展示棟を用いて 日本実験動物器材協議会のご協 力により大々的に器材展示を実 施する予定です。一般演題はポス ター発表となりますが、本大会よ り若手実験動物学研究者の育成 を目的に学会賞の一つとして優 秀発表賞を設け、その活動を奨励 してまいります。

対面を基本とし、直接、議論・ 対話できる楽しい大会にしよう と決意し、第69回大会は予定通り 仙台国際センターにて現地開催 致します。まん延防止等重点措置 は解除されたものの新型コロナ ウイルスをめぐる状況は、依然と して不安を残しますが、十全な感 染予防対策を講じることで、対面 で開催できると信じて準備を進 めております。仙台での開催は第 40回(信永利馬大会長)、第55回 (笠井憲雪大会長) に続き3回目、 そして3年ぶりの現地開催になり ます。皆さま、どうぞ爽やかな風 が吹き抜け青葉繁れる杜の都に ご参集下さい。



教育セミナーフォーラム 2022 (I)

実験動物における行動評価について

1. 実験動物における行動評価の重要性 一米国の事例を中心として

■小山 公成

株式会社ケー・エー・シー

2016年の米国実験動物学会に 参加した際に、Yerkes National Primate Research Center O Bloomsmith 先生から米国の動物実 験施設では専任の動物行動管理者 が増えてきているとの情報をいた だいた。特に国立の霊長類センタ ーでは、心理学等を専門とする行 動管理者が勤務しており、専門性 を活かして、研究者、獣医師や飼 育管理者と協働して行動管理プロ グラムをチームとして実行してい る。また、海外のメガファーマで の研究施設でも専任の行動管理者 がおり、動物福祉の観点から施設 の行動管理プログラムに参画して いるとの情報も得た。

本講演では、米国の動物飼育施 設における動物行動管理者につい て、成書、文献などを調べる機会 を得たので紹介する。なお本講演 は(公社)日本実験動物協会発行 の LABIO21 No.83 に掲載した内容 を中心としたものである。

実験動物における行動管理とは、 社会的飼育、環境エンリッチメン ト(以下、エンリッチメント)、動 物のトレーニング、施設設計、行 動及び行動上の問題の評価を行い 飼育動物の福祉を向上させること を目的とした包括的なアプローチ とされ、飼育動物の福祉を向上さ せることを目的とする。行動管理 はエンリッチメント、動物トレー ニング、社会的飼育及び行動評価 といった個々の構成要素を統合す ることによりその目標を達成する ものとされる¹⁾。

国内でも動物の Well-being を向 上させるため種特有の行動を発揮 できるような環境を整備するため エンリッチメントを提供するとこ ろが多くなってきている。しかし ながら、エンリッチメントの実験 動物への効果や影響についてはま だわからない部分も多く、その効 果や影響についてどのように評価 し、どのように使用するのが良い のかも課題となっている。

エンリッチメントの影響を評価 するために一般的な方法として行 動評価とモニタリングがあげられ る¹⁾。そのためには研究機関とし て適正な行動評価が可能な体制を 作り、実行し、改善策を実行する ことが重要になる。

米国のような行動管理プログラ ムを実行しようとすると動物行動 を正確に観察、判断できる行動学 の専門家あるいは専門性を有する 獣医師、飼育管理者が重要になる と思われる。飼育担当者は日常の 飼育管理、施設管理の視点から、 獣医師は獣医学的ケアの視点から、 行動管理者は行動・エンリッチメ ントの観点から専門性を発揮し、 チームとして活動することが効果 であると報告されているり。

本講演では、米国における動物 実験施設における行動管理者が何 を担い、どのように活動している

のかについて調査した以下の内容 を中心にお話しする。

- 1. 米国におけるAnimal behavioral specialist について²⁾
- 2. 米国における動物実験施設での エンリッチメント担当者3
- 3. 米国の霊長類飼育施設における 行動管理プログラム及び行動管理 者の役割4
- 4. 行動管理プログラムは実験動物 の福祉を向上させる1)
- 5.今後の展望

米国の動物飼育・実験施設にお ける行動管理プログラムと行動管 理者の役割や貢献について総括す ると、行動管理プログラムは飼育 動物の行動観察・評価、異常行動 への処置、社会的飼育、エンリッ チメントの供与・効果確認などで 構成され、プログラムを実行する 施設の割合が増加している。行動 管理者の役割は、動物行動の専門 家として動物ケア技術者、獣医師、 研究者らと協力して行動管理プロ グラムを実行することで、動物実 験の Well-being、動物実験の質の 向上に貢献している。専任の行動 管理者を置く施設が霊長類の飼育施 設を中心に増加しており、他動物種 でもその役割が期待されている。

今後国内においても、動物福祉 及び適正な動物実験を達成するた めに従来の飼育管理やエンリッチ メントを提供すること加えて、飼 育動物の行動を適切に評価し、適

「教育セミナーフォーラム 2022」は、「実験動物における行動評価について」をテーマとして、3月14日~20日にWEB(ビデオ・オン・デマンド) 形式で開催しました。その講演要旨をもとに再編集し、本号と次号に分けて掲載します。



正に処置することが必要と考える。 そのために、動物ケア技術者、獣 医師に加えて研究者も動物行動に 関する知識、行動の評価や問題解 決、訓練に関する技術を身に着け、 実践する必要がある。そのために、 国内各施設でも従事者の教育も担 える専任の行動管理専門家を置く ことが期待される。

そして、将来的には行動管理か ら問題行動の解決、研究に対して

チームとして機能する体系的なプロ グラムを確立することが望まれる。

参考文献 -

1. Mollie A. Bloomsmith, Jaine E. Perlman, Eric Hutchinson, and Mark Sharpless. 2018. Chapter 5 Behavioral Management Programs to Promote Laboratory Animal Welfare, Management of Animal Care and Use Programs Research, Education, and Testing 2nd edition. 63-82, CRC Press,

- 2. Animal behavior society HP. http: https://www.animal behavior society.org/web/index.php/. Accessed February 26, 2021.
- 3. Kathryn Bayne and Jennifer N. Camacho. 2014. 28 Laboratory Animal Enrichment. The IACUC HANDBOOK Third Edition. 657-684. CRC Press, NW.
- 4. Kate C. Baker. 2016. Survey of 2014 behavioral management programs for laboratory primates in the United States. Am. J. Primatol. 78 (7): 780-796

2. 動物行動学の基礎

■加隈 良枝

帝京科学大学 生命環境学部 アニマルサイエンス学科

1. 動物を観察することの意義

動物を見ていると、なぜこんな ことをするのだろうか、と疑問に 思うことがあるだろう。その理由 を探ろうとする学問が、動物行動 学である。

動物により感覚能力がさまざま に異なることから、異種の動物は 異なる感覚世界で生きているとい える。また、動物種によって身体 の構造や機能、そして進化の中で 適応してきた環境が異なるため、 異なる行動パターンをもつ。言葉 を話せない動物が何を感じている のかを知るためには、その動物に ついての知識を得ておくことも重 要であるが、目の前にいる動物を よく観察することが、その動物の 意思や感情を把握し、理解するた めには必要である。

動物を見ただけで、あるいは、 動物のおかれている状況に関する 情報を聞いただけで、その動物 に共感し、なすべき対応ができる ことは望ましいかもしれない。し かし、「かわいい」や「ケガがな

い」と外貌を見ているだけや、「楽 しそう」「つらそう」「狭そう」な ど、先入観や擬人化にもとづく主 観的な判断をしてしまっている場 合、適切なケアや環境を提供する ことはできない。行動を正確かつ 客観的に、言葉と数値を用いて表 すことができれば、血中成分の値 等と同様に測定して記録すること ができ、客観的指標として比較や 解析を行うことも可能となる。本 講演では、動物の行動を科学的に 扱うために役立てていただけるよ う、動物行動学の基礎について概 説する。

2. 動物行動学における「4つの問い」

動物の行動を観察することは簡 単で特別な知識はいらず、研究者 でなくてもだれでもいつでもすぐ できそうである。さらに、動物に 何かするわけではなく非侵襲的で あり、費用もあまりかからない。 これらの印象は正しいが、一方で、 脳研究や情報処理に関する技術の 進展、人工知能の開発とも相まっ て、行動科学は近年さらに注目が 増している最先端分野でもある。

動物行動学が生物学の一分野 として認められるにあたり、1973 年にカール・フォン・フリッシュ、 コンラート・ローレンツ、ニコ・ ティンバーゲンという3人の動物 行動学者が、「個体的および社会 的行動様式の組織化と誘発に関す る発見」という功績によりノーベ ル医学生理学賞を受賞したことが 契機となった。3人はそれぞれ、「ミ ツバチの8の字ダンス」、「すりこ み」、「鍵刺激(リリーサー)」を 発見し、動物の行動は、生物の他 の形質と同様に遺伝的基盤をもっ ており、自然淘汰の対象になって 適応と進化を遂げたという考えが 提唱されるもととなった。

なかでもティンバーゲンは行 動学の「4つの問いFour whys (questions)」として、行動の読み解 き方は4通りあることを示した。 行動の機能(適応)や系統発生(進 化)といった究極要因の解明は行 動生態学として、そして行動の制 御メカニズム(機構)や個体発生 (発達)といった至近要因の探究は 神経行動学として発展した。これ ら4つの観点を混同せずに仮説を 立て、さらに詳しい説明を検証し 理論化していくことが、行動学研 究のさまざまなアプローチにつな がっている。

表1 行動の分類

主に生命維持に関わる個体完結型の行動 維持行動

> 摂食行動 飲水行動 休息行動 排泄行動 身づくろい行動 護身行動 探查行動 個体遊戲行動

複数個体で行う行動 社会行動

敵対行動 親和行動

社会空間行動 社会的探査行動

社会的遊戲行動

コミュニケーション行動 生殖行動(性行動 育子行動)

転位行動 転嫁行動 真空行動 葛藤行動

常同行動 その他 異常行動

参考文献:佐藤ら「動物行動図説」(朝倉書店)、森・武内・内 田「獣医学教育モデル・コア・カリキュラム準拠 動物行動学」 (エデュワードプレス)

3. 行動の分類と記録

動物行動学はエソロジー (Ethology)とも呼ばれる。動物種 ごとの行動リストは「エソグラム (Ethogram, 行動目録)」と呼ばれ、 行動を測定するうえでの基本情報 となる。行動を一般的な分類な分 類(表1)に従って定義し、観察した 行動は、数値や客観的な言葉で記 述し、記録することにより、統計解 析や情報共有が可能となる。

行動を記述しようとするとき は、様々な軸を意識する必要があ る。観察の対象や目的に応じて、で きごと(event)か状態(state)、構造 か結果のいずれを記録すべきか決 め、記録対象とする行動の定義を 決めることが重要である。行動の 定義を決めたら、時間(生起時刻、頻 度、持続時間、潜時、間隔)・空間(位 置、方向/定位、距離)・その他(強 さ、時間配分、連鎖)といった測定項 目や単位、および、様々な記録方法 (サンプリング方法や機器の利用) のなかから、適した方法を選択す べきである。

表2 野生種と比較したときの家畜種における行動の特徴

- ① 感覚刺激に対する反応閾値の低下(反応しやすい)
- ② 群行動・なわばり行動低下(なわばりを守らない)
- ③ 攻撃性低下・攻撃行動儀式化 (攻撃的ではない)
- ④ 食物選択性低下・利用率増大(いろいろな物を食べる)
- ⑤ 運動性低下・動作緩慢(俊敏である必要はない)
- ⑥ 夜行性→昼行性(暗闇に身を隠す必要はない)
- ⑦ 早熟化 (早く生産できる、栄養が十分であるため)
- ⑧ ヒトになれやすい (ヒトをこわがらない)

る犬や猫の問題行動の原因を探 り、行動修正の指導や投薬等を行 うことは、臨床行動学分野として 獣医療の中でも展開されている。

> こうした行動管理は技術面の 導入に目が行きやすいが、行動の 変容を目指して介入する場合、対 象動物がある行動をとる(または とらない)理由を考えること、そし て、介入後に目的通りの変化が起 きているか確認すべきである。動 物の行動の発現に関わる要因は大 別して、遺伝的要因、生理的要因、 環境要因の3種類がある。生得的 な行動レパートリーについては、 どのようにさせるかという妥協点 を考えることも一案である。行動上 の問題が学習されたものなら、再度 学習させて変容させることや、学習 を防ぐことが予防につながる。生理 的な理由の場合、体内要因のコント ロールを検討できる。

> 動物の福祉状態の一般的な行動 学的評価法としては、①行動を観察 し、頻度や時間配分が自然状態に近 いか調べる、②選択を調べる、③動 機づけの強さを調べる、④嫌なもの からの逃避の度合いを調べる、⑤異 常行動(常同行動,無目的な行動な ど)がみられるか調べる、といった 方法がある。客観的な定義にもとづ き行動を観察して記録することで、 比較的簡便に動物の心身の状態を 把握することができる。

4. 動物行動学の活用

動物行動学では、動物種ごとの 本来もつ行動パターンや行動自体 が、いかに適応的か、そしてその巧 妙なメカニズムがいかに説明で きるのかということを明らかにす ることが重視されてきた。そのた め、人為的影響が大きい家畜や飼 育動物を対象とする研究は、当初 より軽視されてきた。しかし、動物 が学習するしくみ(学習理論)と、 動物種ごとの生態学的特徴(習性) を知っておくことは、動物の行動 を管理するうえで役立つ。また、家 畜化された動物に特有の行動特性 (表2)があることもわかっている。

動物福祉研究のニーズが高まる 昨今では、環境刺激を動物自身が 解釈した結果が行動に現れること から、動物の認知機能や学習能力 の理解を含め、人間と関わりのあ る動物を対象とする応用動物行動 学(Applied Ethology)分野の知見 が実践の場で活用されることも多 い。飼育動物の異常行動を減らし、 正常な行動を発現する自由を満た すことを目指す環境エンリッチメ ントは、実験動物や動物園動物で 多く行われている。家庭で飼われ



3. 社会的飼育がマウスの社会性に与える影響およびその評価方法

■遠藤 のぞみ

奈良県立医科大学 第一解剖学講座

幼少期の虐待やネグレクトな ど親子関係の破たんは、反応性 愛着障害や成長後の様々な精神 疾患へのリスク要因となること が知られている。また、青年期 以降においても、学校や会社、 家庭におけるストレスがうつ病、 双極性障害、心的外傷後ストレ ス症候群や統合失調症など多く の精神疾患の発症の引き金とな りうる。すなわち、「他者との 社会的関係」が心身の健康にど のように寄与し、その破たんが どのような障害をもたらすのか、 その生物学的基盤の解明が求め られている。この課題に取り組 むにあたり、臨床研究はもちろ んのこと、モデル動物を用いた 基礎研究が重要な役割を担って いる。

ヒトのモデルとしての実験動 物には様々な動物が用いられて いる。なかでもげっ歯類のマウ スはヒトと遺伝子の高い相同性 をもちながら、霊長類モデルで は難しい遺伝的背景や成育環境、 実験環境の統制が可能であると いった利点を持ち、様々な分野 における基礎研究において特に 重要なモデル動物として用いら れてきた。また、社会性という 観点においても、マウスやラッ トは母親が仔を育てる養育行動、 幼若期の遊戯行動、対他毛繕い など他者との関係性に基づく

様々な行動を示し、ヒトと共通 する社会的関係性を有すると考 えられる。近年、マウスにおけ る社会的順位とその神経基盤や、 仲間のラットを助けるという向 社会的行動の報告が相次ぐなど、 げっ歯類は従来考えられていた より社会的な動物であり、社会 性の研究においてもモデルとし て有用である。

従来のモデルマウスの行動試 験の多くは、「活動量」、「情動」、 「記憶」など特定の指標を解析す るために最適化され、普段の生 活環境から切り離された実験環 境の中で、数分から十数分程度 の短時間行われるのが一般的で ある。しかしながら、そういっ た短時間の新奇実験環境で発見 された異常 (障害) が普段の生 活の中でどのような表現型とし て現れるのかはほとんど調べら れていない。これを検証するに は、集団飼育中のマウスの行動 を長期的に解析する必要がある。 これまで集団飼育中のマウスの

行動解析の多くは実験者による 目視観察により行われてきた。 しかしながら、実験者による目 視観察には高度な経験が必要で あり、また膨大な時間と労力を 要するため実施される例は少な く、モデルマウスの普段の行動 様式については未だ不明な点が 多い。この課題に対し、コンピ ユーターによるハイスループッ トな自動解析システムを開発し、 集団飼育下の長期行動解析の実 現を目指す取り組みが世界中で 始まっている。本講演では我々 が独自に開発を行っている集団 飼育下長期行動解析システムの 紹介(図1)と、本システムを用 いて離乳後の飼育環境や幼少期 の母子分離の経験が成長後のマ ウスの集団内における行動に与 える影響を検証した結果を紹介 する。

離乳後隔離飼育モデルでは、 離乳期から隔離(個別)飼育に より、集団飼育されたマウスと 比べ、自身の縄張りに入ってき

方法: 集団飼育下長期行動解析

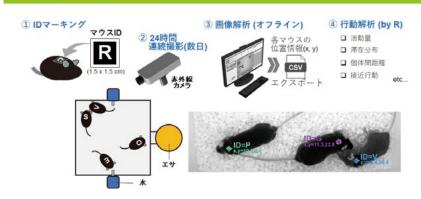


図1:画像解析技術による集団飼育下行動解析システムの模式図 個体識別のため、マウスの背にマウスIDをマーキングする。集団生活の様子を赤外線 カメラにより昼夜連続撮影を行う。独自開発したソフトにより各マウスのIDを認識 し、その位置情報を算出する。データはCSV形式でエクスポートされ、各マウスの行 動分析のための二次解析を実施する。

たマウスへの攻撃性が上がることなどが報告されて(従来の短時間の実験) [1]。我ムマの変略性がる(従来の短時間の実験) [1]。我ムマをの短時間の実験がある。大変を関係がある。 「動育下行動解析システムデルを関係での行動を解析した。 集団内での行動を解析しな新るとがの時間を寄り添い行動を要環境がはない。 により多くの時間を要環境が性により多くの時間を要環境が関係性との新たな社会の表にとが示した。 個体との新たなとの新たながによりのでとない。 個体との新たな社会に影響を与えることが示唆された [2]。

また、母親マウスから仔マウスが1日3時間引き離される母

子分離操作を出生後1日目から14日目まで繰り返し経験する母子分離モデルを同システムにより解析を行った。その結果、幼少期の母子分離経験したマウスは3日目以降にケージメイトのとの社会的距離に変化が見られ、母子分離が親しい個体との社会的関係性に影響を与える可能性が示唆された「③。さらに、RFIDベースの集団飼育下行動解析システムであるIntelliCageにより母子分離により社会的順位の低下「4」も報告されている。

飼育環境のその後のマウスの

行動に与える影響は多岐にのぼる。一方で、実験動物の行動全 てを評価できる行動試験という ものはない。実験動物の全体像 を正確に把握するためには複数 の行動試験を組み合わせ、総合 的に解釈を行う必要がある。

(日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)

参考文献 -

- 1. Fone and Porkess, Neurosci. & Biobehav. Rev., 2008.
- 2. Endo et al., Commun. Biol., 2018.
- 3. Endo et al., Sci. Rep., 2021.
- 4. Benner et al., Physiol. Behav., 2014.

4. 動物の表情を用いた疼痛評価

■宮部 貴子

京都大学 霊長類研究所

実験動物は痛みを伴う様々な 侵襲的処置を受けるが、麻酔薬 や鎮痛薬を使用しても、動物の 疼痛評価は難しいため、痛みそ のものに対する治療が不十分で ある可能性がある。ヒトにおい ては、痛みは主に自己申告に基 づいて評価されるが、乳幼児や 言葉による意思伝達が難しい人 の場合、表情を疼痛評価に用い ることもある。

ヒトでは、表情を表情筋に基づき解析する方法である Facial action coding systems (FACS)が確立されている。FACS による動物の表情解析は近年注目されており、チンパンジー、オランウータン、テナガザル、マカク、イヌ、ネコ、ウマ等、様々な動物に応用されている (animalfacs. com)。我々は、アカゲザルのFACS (MagFACS) の拡張版と

してニホンザルの FACS を作成 し 1 (図 1)、コモンマーモセッ トの FACS も作成中である。

動物の疼痛評価に表情を用いる試みは、2010年に、げっ歯類の表情による痛みスケール「Grimace Scale」の論文が発表され 2 、関係者に大きなインパクトを与えたところから始まった。Grimace Scale は FACS の概念に基づいており、以降、ウサギ 3 やウマ 4 など様々な動物で同様の試みがなされてきた。表情を用いた疼痛評価には、Grimace Scale 以外にも、動物 FACS そのものを用いる方法 5 や、形態計測の手法(Geometric Morphometrics)

を用いる方法 ⁶、さらに画像の特 徴抽出技術を用いた方法 ⁷など も報告されている。

本講演では、げっ歯類をはじめ様々な動物で報告されている表情を用いた疼痛評価法について概説する。また、我々の研究から、ニホンザルとコモンマーモセットにおけるFACS、および形態計測の手法を用いた疼痛評価の試みを紹介したい。

さらに、我々が、Association of Primate Veterinarians (APV)、サル類の疾病と病理のための研究会 (SPDP)、および日本野生動物医学会の協力を得て行った、「非ヒト霊長類を扱う

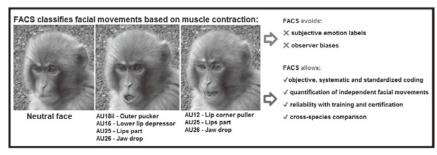


図1 ニホンザルのFACS Caeiro et al 2021



獣医師を対象としたマカクの急 性痛に関するアンケート調査」 の結果 8 について報告したい。

参考文献 -

1. Correia-Caeiro et al PLOS ONE. 2021;16(1):e0245117. doi:10.1371/ journal.pone.0245117

- 2. Langford et al Nat Methods. 2010;7(6):447-449. doi:10.1038/ nmeth.1455
- 3. Keating SCJ et al PLOS ONE. 2012;7(9):e44437. doi:10.1371/journal. pone.0044437
- 4. Dalla Costa et al PLOS ONE. 2014;9(3):e92281. doi:10.1371/journal. pone.0092281
- Descovich et al Altex. 2019;36(4):535-554. doi:10.14573/altex.1811061
- 6. Finka et al Sci Rep. 2019;9(1):9883. doi:10.1038/s41598-019-46330-5
- 7. Dolensek et al Science. 2020:368(6486):89-94. doi:10.1126/ science.aaz9468
- 8. Miyabe-Nishiwaki et al J. Med. Primatol. 2021 doi: 10.1111/jmp.12537

追記:コモンマーモセットのFACSに関す る論文がアクセプトされました。Correia-Caeiro et al PLOS ONE (in press)

5. 畜産動物における動物福祉及びその行動評価

■佐藤 衆介

八ヶ岳中央農業実践大学校 (東北大学名誉教授)

本講演では、以下2つの話題 を提供する。

- Ⅰ. 畜産動物福祉改善の歴史(5 つのエポック)
- Ⅱ. 畜産動物福祉の行動学的評 価

歴史を振り返ることにより、 動物福祉改善とは何を目指して きたのかが理解できる。次いで Ⅱにより、動物福祉改善に動物 行動学が果たしてきた役割を知 ることができる。

I. 畜産動物福祉改善には5つの エポックがあった

1965年 発端: ブランベル・レポート 1992 年 概 念 整 理: FAWC に よ る「5つの自由と対策」モデルの 提案

2004年国際化: OIE が AW 規 約を作成

2009 年 拡充: FAWC による「5 つの自由を超えて」

2018年全方位展開: One Welfare 発想

畜産動物福祉改善は1965年 に始まった。ジャーナリストの R.Hurrison がこの前年に「アニ マル・マシーン」という著書を

出版し、その中で集約畜産下で 飼養されている畜産動物の福祉 が阻害されており、その結果畜 産物の質も低下していると告発 した。

この書がマスコミで大々的に 取り上げられ、英国議会は委員 会を組織し、「集約畜産下で飼養 されている家畜の福祉に関する 専門委員会報告書」(ブランベル・ レポート)を答申させた。答申 書の結論は、①福祉阻害の可能 性があり、研究を促進すべき、 ②法的規制の重要性から、動物 福祉協議会の設置要請、そして ③研究の方向性としての情動、 ストレス、行動学的検討の提案 であった。

第2のエポックは、1992年 にブランベル・レポートに則 り作られた畜産動物福祉協議 会 (FAWC) が、「5つの自由と 対策」という福祉改善の方向を 明示したことである。このモデ ルは、その後あらゆる飼育動物 の福祉改善の方向を示すことと なったが、1点不明瞭な用語 normal behaviour (正常行動) を使っ たことは、日本に混乱を招く要 因となったという意味で不十分 とも言える。ここでの normal は natural, innate, normal の混合概 念である。

第3のエポックは、2000年に EU が WTO に非貿易的関心事 項(自由貿易から除く事項)と して動物福祉を提案したことに 始まる。そして WTO は OIE (国際獣疫事務局改め世界動物保 健機関)に動物福祉の規約作り を依頼した。OIE は 2004 年 に は動物福祉に関する原則を採択 し、2005年には輸送関連の規約、 2012 年からは畜産動物の飼養に 関する福祉規約を作成してきて

第4のエポックは、2009年に FAWCが動物福祉改善の過去・ 現在を総括し、将来的には Life Worth Living を目指すべきとし たことである。低福祉や苦悩に 注視し過ぎている「5つの自由」 モデルを超えて、ポジティブ経 験がまさる生涯を保障すること の重要性を指摘した。

第5のエポックは、2015年の 国連による SDGs という国際公 約の採択である。これはあらゆ る政策・活動に影響し、動物福 祉改善を人の幸福推進 (well-being)や環境保全と一体的に取り 組むべきとの包括的な推進に向 かわせることとなった。

Ⅱ. 畜産動物福祉の行動学的評価 ブランベル・レポートの付属

書の中で、W.H.Thorpe は動物福 祉評価軸を提案し、それは「苦 痛と不快」、「ストレス」、「行動 学的側面」とした。その後の動 物福祉研究は、①主観を要素に した研究、②機能を要素にした 研究、③自然性の発現に関する 研究に集中した。応用動物行動 学は、①と③に特に貢献した。

①主観を要素にした研究

情動は、情動が予測される場 面(前行動相)、情動発生時(完 了相)、情動発生後(後行動相) に評価できる。

1) 前行動相での研究:予測が負 の情動の場合には忌避、正の情 動の場合には選好すると考えら れ、T字迷路等の選択実験が行 われ、ニワトリはバタリーケー ジよりも屋外放飼場を選好する ことが明らかとなった。

情動の強さを計測するため、 選考の努力量も計測された。オ ペラント条件付け学習において、 オペラントに負荷をかけること や対象へのアクセススピードを 計測する方法である。ブタは空 間の広さより仲間との対面に努 力すること、ウシは刈り取り草 よりも立毛草を食べることに努 力することが明らかとなった。

2) 完了相での研究:情動がポジ ティブかネガティブかは見た目 でわかるとする方法が開発され た。Qualitative Behaviour Assessment という方法で、食品の おいしさの評価等でも使われる 方法である。群全体を見まわし、 活動的、くつろいでいる、満足 している、緊張している、イラ イラしている、退屈している等 の約20項目の情動を視覚的アナ ログスケールで評価し、各項目

に重み付けしながら合算し、数 的にポジティブ度、ネガティブ 度を計測する方法である。

情動は表情、動作、発声を変 化させることから、それらを指 標とする方法も提案された。単 純で狭い環境で飼育されたブタ は、不動化しやすく、逃避行動 が多く、遊ばず、耳を後ろに引き、 尾を垂れ、振りは少なく、高い 声を頻繁に出し、グアグアとい う barking が少ないことが明ら かになった。ヒツジでは、Pain Scale が眼の開閉度、咬筋の緊張 度、唇と顎の形、鼻腔と鼻鏡の形、 耳の位置から開発された。

3) 後行動相での研究:過去の情 動経験が認知バイアスを起こす ことは、動物でも同様であり、 認知バイアスを通して QoL を判 断する方法である。ブタを実験 箱に入れ、鉄琴かクリッカー音 が聞こえたら隣の部屋に行くと 前者では報酬、後者では罰が与 えられることをまず学習させる。 その後、どちらでもない音、例 えばイヌ用玩具の音 (キュキュ) とかを聞かせた場合の反応を見 るという方法である。狭く単純 な環境で飼育すると、ブタはキュ キュ音にほとんど反応しないが、 広く複雑な環境で飼育すると8 割以上が反応した。

②自然性から評価する方法

「5つの自由」モデルで使用さ れている正常行動とは、先述し たように natural, innate, normal の混合概念である。naturalと は、進化の中で獲得してきた適 応行動で、innate とは内的に強 く動機づけられている行動(proactive) で、normal とは心理的な 葛藤や欲求不満下で発現する行 動である葛藤・異常行動を除く 行動である。従って、護身行動 や敵対行動は、内的に強く動機 づけられる行動ではなく reactive な行動であることから、正常行 動ではあっても、「5つの自由」 モデルで意識されている正常行 動ではない。

福祉改善の方向は、動機づけ の強さの順であり、それらは一 番目には摂食行動、身繕い行動、 休息行動、生殖行動、二番目に は探査行動、親和行動、三番目 には遊戯行動である。これらの 行動様式は種ごとに異なり、そ れぞれの種の「らしさ」を形作っ ており、行動様式を含めた実行 が福祉改善には必要なのである。

葛藤や欲求不満下で発現する 行動とは、典型的には転位行動 (全ての動物での身繕い行動な ど)、転嫁行動(ブタの尾齧りな ど)、そして真空行動(ニワトリ の偽砂浴び行動など)である。

異常行動とは長期間の葛藤・ 欲求不満状態で発現する行動で、 過剰であったり無反応になった りのニワトリの反応異常、無意 味そうな同じ行動を繰り返す常 同行動であるウシの舌遊び行動、 ウシがイヌのように座る変則行 動、ブタの子殺しなどの生殖行 動の異常などである。

以上の行動を指標に飼育環境 の整備が進められている。

参考文献

佐藤衆介(2018) 動物福祉飼育技術総論. In: 松木洋一(編著)21世紀の畜産革命. pp.226-233. 養賢堂.

佐藤衆介(2021) 畜産と野生動物管理におけ るアニマルウェルフェア改善. In: 学術 会議叢書28 日本の食卓の将来と食料生 産の強靭化について考える.pp.129-152. 公益財団法人 日本学術協力財団.



厚生労働省所管機関における動物実験

一 厚生労働科学特別研究事業の実施報告 — (Ⅲ)

代替法の利用のための考え方の整理、提案について

■高木 篤也

国立医薬品食品衛生研究所

■塩谷 恭子

国立循環器病研究センター研究所

A. 研究目的

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(以下、基本指 針とする。) をふまえた動物実験 の適正な実施を推進していくた めに、「代替法の利用」の現状、 考え方や課題を整理し、厚生労 働省管轄の研究機関等が今後ど のような考え方で代替法に対応 すればよいかを提案していく。

B. 研究方法

文献等の調査により、国内外 での代替法の利用に関する現状 について把握するとともに日本 動物実験代替法評価センター (JaCVAM) や日本動物実験代替 法学会等の取り組みについて広 く把握する。また、代替試験法 国際協力 (ICATM) の取り組み や OECD ガイドライン、医薬品 規制調和国際会議 (ICH) 等の情 報を収集し、国内外の状況を整 理する。得られた各種情報につ いて、分析・整理することで、「今 やるべきこと」を認識して、そ こにたどり着くための「考え方」 をまとめる。

C. 研究結果

1. 代替法の定義

動物実験の代替法の定義に関 しては日本動物実験代替法学会 では「動物を用いる試験を、動 物を用いない、あるいは系統発 生的下位動物を用いる試験法に より代替すること」としており、 OECD、もほぼ同様である。一 方、3Rsの提唱者である Russel と Burch は代替先として「高等 植物、微生物、および神経系と 感覚系がほとんど萎縮している、 より退化した後生動物の内部寄 生虫が含まれる」としており(表 1)、現在の代替法の定義と乖離 が見られる。すなわち Russel と Burchらが想定しているのは痛

みや苦痛を感じない動物を使用 することを想定しているのに対 して、現在では系統発生学的に 下位動物を使用することになっ ているものが多い。

2. 代替法の導入状況

1) 毒性試験の代替法

・毒性試験の代替法としては、す でに OECD でいくつかの試験法 がガイドライン化され各国で使 用されている。分類としては、 皮膚腐食性試験、皮膚刺激性試 験、光毒性試験、眼刺激性試験、 皮膚感作性試験、内分泌かく乱 スクリーニング、遺伝毒性試験、 経皮吸収試験などがある。なお、 OECDへの代替法の提案にあ たっては国立医薬品食品衛生研 究所内に設置された JaCVAM が 大きな役割を果たしていた。

・化粧品・医薬部外品における代

表1 代替法の定義における置き換え先生物の比較

	説明
Russell & Burch	我々は、実験の歴史の中で、意識のある生きた脊椎動物を使用する方法に取って代わる可能性のある、非感覚的な材料を使用するあらゆる科学的方法に対して、「置換技術」という用語を使用するものとする。この非感覚物質の中には、高等植物、微生物、および神経系と感覚系がほとんど萎縮している、より退化した後生動物の内部寄生虫が含まれる。
英国3Rsセンター	部分的な置換には、現在の科学的思考に基づいて、苦痛を経験することができると考えられていないいくつかの動物の使用が含まれる。これには、ショウジョウバエ、線虫、社会的アメーバ(細胞性粘菌)などの無脊椎動物、および未成熟な形態の脊椎動物が含まれる。部分的な置換には、この目的のためだけに殺された動物から採取された初代細胞(および組織)の使用も含まれる。
日本動物実験代替法 学会	動物を用いる試験を、動物を用いない、あるいは系統発生的下位動物を用いる試験法により代替すること。
ボロニア宣言(1999)	知覚機能の乏しい、より低級動物の使用(例、無脊椎動物、植物、微生物)
OECD(2005)	動物実験を非動物系または系統発生的に低い種を使用するものに置き換えること。

替法の導入状況についてはガイ ダンスという形で厚生労働省か らの通知で発出されている。

- ・毒物劇物における代替法の導入 状況については、判定基準の改 定が厚生労働省から通知されて いる (平成29年6月13日)。
- ・農薬における代替法の導入状況 に関しては農薬の登録申請におい て提出すべき資料について(平 成31年3月29日付け30消安第 6278 号農林水産省消費・安全局 長通知)の中で、皮膚刺激性、眼 刺激性、皮膚感作性について代替 法が提示されている。また、別添 中に「動物愛護の観点から、実験 動物を用いない代替法が確立して いる場合は、当該試験方法を積極 的に採用する」と記載されており、 今後農薬においても代替法の使用 が進むと思われた。
- ・医薬品における代替法の導入状 況に関しては、ICHにより医薬 品規制に関するガイドラインが 作成されている。代替法に関連 するものとして ICS S1 (医薬品 のがん原性試験に関するガイド ライン) での結果を反映して医 薬品のがん原性試験に関するガ イドラインの改正について(平 成20年11月27日)が通知され ている。その中で、「あまり頻回 使用されない医薬品や適用が短 時間に限られる医薬品 (例えば 麻酔薬や放射性造影剤など)は、 がん原性が懸念されなければが ん原性試験を必要としない」と 記載している。これは狭義には 動物実験代替法ではないが、既 存の情報を元にがん原性試験の 実施を回避していることから、

広義には代替法ととらえること が出来よう。

・生殖発生毒性に関しては、ICH S5 (R3) (医薬品の生殖発生毒 性試験ガイドライン) の改定が 2020年2月になされた。その中 で、代替法の発生毒性評価が限 定された条件で認められた。具 体的な代替法は提示されていな いが、代替法を使用する際のフ ローチャートが示された(図1)。 この ICH S5 (R3) の改定を受け て厚生労働省は2021年3月に「医 薬品の生殖発生毒性評価に係る ガイドライン」についての通知 がなされた。

2) その他の代替法

- ・ワクチンの代替法に関しては 国立感染症研究所が中心となっ て力価試験の in vivo 試験から in vitro 試験への移行の研究が進 められている。また、海外では VAC2VAC という団体が代替法 の開発を推進している。
- ・下痢性貝毒の試験法については マウスから機器を用いる試験法 に代替することが平成27年に厚 生労働省から通知された(麻痺 性貝毒等により毒化した貝類の 取扱いについて:厚生労働省通知 平成27年3月6日)。一方、麻 痺性貝毒については代替法の研 究開発途上であった。

3. 代替法のバリデーション方法

安全性評価のための動物実験 代替法の最低基準と安全性評価 のための動物実験代替法の行 政的受け入れ基準が OECD に よりまとめられている(OECD 1996)。また、バリデーションの 具体的な内容に関しては、JaC-VAM でのバリデーション実行委 員会が行う主な確認事項が小島 によりまとめられている(国立 医薬品食品衛生研究所報告 138. 16.2020)。その中では、適切な 化学物質の選択、施設内や施設 間の良好な再現性が必要となる。 また、一定以上の感度や特異性 も要求されている。

D. 考察

動物実験の代替法の定義に関 しては日本動物実験代替法学会 や OECD では「動物を用いる試 験を、動物を用いない、あるい は系統発生的下位動物を用いる 試験法により代替すること」と している。一方、3Rsの提唱者 である Russel と Burch は代替 先として「高等植物、微生物、 および神経系と感覚系がほとん ど萎縮している、より退化した 後生動物の内部寄生虫が含まれ る」としており、現在の代替法 の定義と乖離が見られた。すな わち Russel と Burch らが想定し ているのは痛みや苦痛を感じな い動物を使用することを想定し ているのに対して、現在では系 統発生学的に下位動物を使用す ることになっている。そこでは 無脊椎動物は苦痛や痛みを感じ ない、あるいは感じにくいとい うことが前提となっていると思 われる。しかしながら、最近の 研究ではショウジョウバエで痛 みを感じていることを示唆する 論文が報告されており(Khuong TM et al., Sci Adv. 2019 Jul; 5(7): eaaw4099)、また、無脊椎動物 は侵害受容器を有しており、侵 害受容行動を起こすことが知ら れており(小山なつ等、日本生 理 誌、61、261-278,1999)、 無 脊 椎動物は苦痛や痛みを感じな い、あるいは感じにくいという ことを前提にしているとすれば 問題である。これに関連して、 SCAW(北米の科学者の集ま b : Scientists Center for Animal Welfare) の動物実験処置に関す る苦痛分類の中に「無脊椎動物 も神経系を持っており,刺激に反 応する。従って無脊椎動物も人 道的に扱われなければならない」 と記載されており、少なくとも 「系統発生学的に下位動物を使用 する | にあたっては人道的な扱 い要求されることを理解してお く必要があろう。Tannenbaum らは代替法を含む3Rsの現在 の 定義 が Russel と Burch の 元 の定義と乖離している場合、こ れらの定義は慎重に検討される べきであると提唱している(J Am Assoc Lab Anim Sci. 2015 Mar:54(2):120-32.) o

毒性試験の代替法としては、 すでに OECD でいくつかの試験 法がガイドライン化され各国で 使用されている。分類としては、 皮膚腐食性試験、皮膚刺激性試 験、光毒性試験、眼刺激性試験、 皮膚感作性試験、内分泌かく乱 スクリーニング、遺伝毒性試験、 経皮吸収試験などがある。OECD への代替法の提案にあたっては わが国ではJaCVAMが大きな 役割を果たしていた。これまで 毒性試験の代替法で行政に受け

入れられたものは局所への影響 を見る試験がほとんどであった。 しかし、2019年に急性経口毒性 を予測するための in vitro 細胞毒 性試験に関する提案がなされた ことは注目に値する。

化粧品・医薬部外品では代替 法は既に導入されおり、毒物劇 物、農薬では代替法が導入され つつある。医薬品に関しても発 がん性や生殖発生毒性の分野で 検討が進められていた。下痢性 貝毒の試験法については平成27 年にマウスから機器を用いる試 験法に代替された。一方、麻痺 性貝毒については代替法の研究 開発途上であった。このことに 関して大城は「代表的成分であ るサキシトキシン(STX)は. 「化学兵器の禁止及び特定物質の 規制等に関する法律(平成7年4 月5日法律第65号)」に規定さ れる特定物質であり、使用や製 造、所持が規制されており、こ れが機器分析移行のうえでの大 きな障害となっている。また、 STX 群 は CODEX STAN 2341999 に化学分析法の性能基準が 規定されているものだけでも 15 物質と多く、標準品の安定的供 給体制が大きな課題である。」と 代替法導入における問題点を指 摘している (JSM Mycotoxins 2018: 68(1):49-53)

代替法の適用をさらに広げて いくためには本来は陽性である のに代替法で陰性となる、いわ ゆる偽陰性を少なくする必要が ある。一つの方法としては複数 の代替法を組み合わせることで 改善が期待される。一方で、完 全に偽陰性をなくすことは難し い。また、別の方法として代替 法と動物実験を併用した試験系 が考えられる。実際に、ICH S5 の生殖発生毒性(医薬品の生殖 発生毒性試験ガイドライン)の 改定が2020年2月になされ、そ の中で、代替法を使用する際の フローチャートが示された(図 1)。すなわち、代替法と動物実 験を併用した試験系である。こ れにより、代替法の導入が容易 となると考えられる。すなわち、

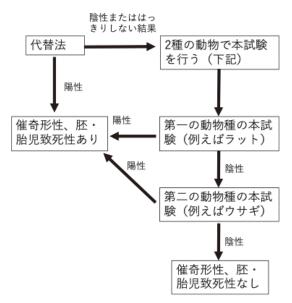


図1 代替法の利用例 (ICHS5) 一クラス、作用機序から催奇 形性、胚・胎児致死性が高く予測される医薬品の場合

代替法とともに(医薬品に限ら ないが)動物実験を行う、ある いは、行わない条件を決めてお き、合意しておくことが動物実 験を代替法に置き換えることを 促進するためには有効である。

E. まとめ

- 1. 代替法はこれまでに皮膚刺激 性、眼刺激性および皮膚感作 性といった毒性を中心に開発 され、安全性評価に使用され ているが、さらなる精度の向 上やより適用範囲の広い試験 法が望まれる。
- 2. 全身毒性を評価する代替法は いまだ十分に確立されていな い。急性毒性、亜急性毒性、 慢性毒性等を評価できる動物 実験代替法の開発、発がん性、

- 生殖発生毒性、呼吸器感作性 を評価できる動物実験代替法 の開発が待たれる。
- 3. 行政的な有効性、安全性、及 び毒性試験の場合においては、 バリデーションされた代替法 を提供することを目指した研 究が奨励される。
- 4. 現在の代替法の定義には Russel と Burch の定義と乖離があ り、現在の定義について慎重 な検討を求める意見があった。
- 5. 複数の機序により生じる可能性 のある毒性を単一の代替法によ り置き換えることは容易ではな いと思われることから、用いる 代替法の限界を認識するととも に、段階的な試験戦略や複数の 試験を統合した試験スキームの 開発 (フローチャート) やその

- 評価及び最適化についての研究 が推奨される。
- 6.「代替法の利用」の実現には、 情報収集、上記バリデーショ ンの実施や動物実験との組み 合わせによる最適化等につい ての十分な検討が必要となる。 動物を併用する場合には「使 用動物数の削減」、「苦痛の軽 減」など他の3Rsの項目と三 位一体となって推進する必要 がある。

なお、紙面の都合上、本稿で 調査結果の一部のみの紹介と なった。詳細については報告書 を参照していただきたい。報告 書は「厚生労働省科学研究成果 データベース (https://mhlwgrants.niph.go.jp/)」から全文ダ ウンロードが可能である。



使用動物数の削減のための考え方の整理、提案について

■小木曽 昇

国立研究開発法人国立長寿医療 研究センター研究所

■山海 直

国立研究開発法人医薬基盤・ 健康・栄養研究所

1. 研究目的

動物の愛護および管理に関す る法律(動愛法)の第41条には、 Russel と Burch により提唱され た「3Rの原則」に基づいて動物 実験を実施することが明記され ている。

動物実験における2R(「苦痛 の軽減 (Refinement)」 および 「代替法の利用 (Replacement)」) から「使用動物数の削減」に繋 げるための PREPARE から AR-RIVE への新たなガイドラインの 考え方、動物実験を立案するた めの情報の検索や収集方法、使 用動物数の算出方法や統計処理、 具体的な実験操作方法(例.同 じ動物を使用したサンプリング、 画像処理機器の活用)について 考察する他、「苦痛の軽減 (Refinement)」の実践方法を紹介する。 また、「使用動物数の削減」に関 する国内外の動向を学術集会や 論文等で実施状況の情報を合わ せて紹介する。

2. 研究方法

動物実験を立案する段階から 実施するまでの流れの中で、「使 用動物数の削減」に繋がる方法 について情報の検索を行う。具 体的には、PREPAREおよび ARRIVE ガイドラインを含めた 動物実験計画を立案(デザイン) する際の「使用動物数の削減」 を行うための情報の検索や収集 とその考え方、使用動物数を決 定するまでの統計処理に必要な データ数の算出方法、動物実験 の実施に向けた日常の飼育管理 を含めた実験操作方法等を調査 した結果を考察した。

動物実験の立案の際の「使用 動物数の削減」に関係する、国 内外で開催された学術集会や研 究会等の講演発表や、インター ネットによる論文等の情報検索 し、それらの資料をもとに比較 考察した。また、動物実験を実 施する際の「使用動物数の削減」 に繋がる「苦痛の軽減 (Refinement) | に関する環境エンリッチ メントの実践とその効果につい て検討した。

3. 研究結果

(1)「使用動物数の削減」の定義 と原則

1950年にRusselとBurchに より「3Rの原則」が提唱され、 1978 年に Smyth ¹⁾ により定義さ れた。その定義には、人や他の 動物の要求を満たす動物実験の 全ての操作手順を見直すことが 使用動物数の削減に繋がる。ま た、Festingらは実験動物の使 用数を最小限にすることが実験 目的を達成するために必要であ ると述べた²⁾。イギリス医学研 究評議会(The UK Medical Research Council) では、実験に使 用する動物数が具体的に説明で きるように、統計学的に十分な 必要最小限数にすることと定義 した。一方、米国政府では、「手 順のために選択される動物は、 適切な種と品質、および有効な 結果を得るのに必要な最小数で なければならない」と原則で述 べた。何れのほとんどの定義は、 実験または研究プロジェクト段 階での使用動物数削減に焦点を 当てた。

(2) 「使用動物数の削減」 の考え方

「使用動物数の削減」の実現に は、動物実験の立案から、「代替 法の利用」に関すること、実験 動物種、系統、性別、週齢(ま たは月齢、年齢)、実験に使用す る匹数、動物実験計画における 安楽死までを考慮した「苦痛の 軽減」、さらに実際の動物実験を 行う上に置ける実験動物福祉に 配慮した実験動物の処置、飼養 保管(例. 環境エンリッチメント、 ハンドリング) 等々が、いろい ろなレベルおいて検討を行うこ とが、削減に向けた直接的な効 果または相補的な効果が得られ t= 3)

(3) 動物実験の立案

動物を使用した研究の発表・ 報告に関するガイドラインは20 年ほど前から存在するが、発表 された科学論文に十分な内容が 記載されているとは言えない状 況の中で、動物を使用した研究 の計画、解析および報告を改善するため に、英国 3Rs センター (NC3Rs) の活動 として ARRIVE guidelines が 2010 年に 作成された。2020年7月には従来のガイ ドラインの項目を2つに分け、最小用件 「ARRIVE Essential 10 (表 1) と、そ れを補足する「Recommended Set | (表 2) とすることで、ジャーナルへの投稿の際 に記載内容が段階的に改善されるように 配慮された ARRIVE guidelines 2.0 が発 行された⁴⁾。昨今の動物福祉、実験の 質、動物実験の再現性が強化される中で、 ARRIVE guidelines 2.0 のような 3Rs に ついて具体的に記載されていないガイ ドラインを補完するための PREPARE guidelines (norecopa) が作成された (表 3)。PREPARE guidelines は、実験計画 のためのガイドラインであり、動物実験 の質を決定づける、①動物実験の設計、 ②動物実験実施者と飼育施設間での協 議、③動物実験の品質管理等、3Rsの原 則をはじめとする倫理的配慮、苦痛度と 成果のバランス、人道的ポイント、動物 飼育施設の評価、教育訓練、リスクアセ スメント、検疫と微生物モニタリング、 安楽死処置、苦痛からの解放、実験動物 の再使用または譲渡等が具体的に記載さ れた⁵⁾⁶⁾。

(4) 実験動物のデータベースやリソース の活用

研究グループや組織間でデータやリ ソース(動物、組織、機器など)を共有 することが「使用数の削減」に貢献する ことが可能であった。主な検索先を以下 に示す。

① IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium):

国際標準化されたプロトコールで遺伝 子改変マウスの網羅的な表現型解析を行 う国際共同研究プロジェクトで、哺乳類 の全ての遺伝子機能を解明、カタログ化

表1 ARRIVR Essential10 (10項目)

項目	記載すべき内容
1 実験デザイン	以下の情報を含む具体的な実験概要 a) 群構成Groups (比較評価する実験群, コントロール群) b) 実験単位Experimental units の種類 (個体, 同腹子, ケージメイト)
2 サンプルサイズ	a) 各実験群に割り振る実験単位数、実験単位総数、総動物数 b) サンプルサイズを決定した根拠
3 除外基準	a) 動物やデータを実験や解析から除外する場合の基準 b) 実際に除外した動物・実験単位やデータがどれか?除外の理由は何か? c) 各実験群で解析したn 数
4 無作為化	a) 実験単位を実験群やコントロール群に振り分ける方法 (無作為に振り分けたか?) b) バイアスを最小限にする工夫 (処置・測定の順番や飼育位置の決定方法)
5 盲検	実験群への実験単位の割り振りを行ったのは誰か? 実験・解析のどの段階で盲検を行ったか?
6 測定項目	条鉄・肝がいといえ知で自快を11つたが? a) 評価を行ったすべての測定項目と判定方法を明示(細胞死,分子マーカー, 行動変化など) b) 仮説検証実験においては、初期検討での測定項目(サンブルサイズ決定の
7 統計学的方法	ために行った先行試験方法など)も明示 a) 各解析に利用した統計学的方法(ソフトウェアを含む)を明示 b) データが統計学的手法の前提を満たしているか否かを評価するために
8 実験動物	用いた方法 a) 使用動物の詳細情報(動物種,系統,性別,齢,体重など) b) 使用動物の関連情報(供給元,健康および免疫状態,遺伝子改変および遺 伝子型、実験使用胚など)
9 実験処置	(本学)
10 実験成績	a) 何の処理を、どのような方法で、どんな機材を使って行ったか b) 各処置をどのタイミングで、何回行ったか c) 実験場所 (順化期間を含む情報) d) その処置を選択した理由 実験を複数回実施した場合、その都度の成績を記載 a) 各実験群の数値成績と統計解析結果を共に記載(例えば、平均値、標準偏 ************************************
	差,中央値,分布範囲) b) 該当する場合には、効果量,信頼区間を記載

(実験動物ニュースVol.70 No.4より引用)

表2 ARRIVR Recommended Set (11項目)

項目	記載すべき内容
11 要約	研究目的,使用動物種・系統・性別,主要な実験方法,主要な実験結
	果,結論に関する正確な概要
12 背景	a) 当該研究の理論的根拠や関連研究動向,研究方法を理解できるだけ 科学的背景
	b) 使用する動物種や動物モデルでどの様にして科学的な目的を達成す
	ことができるのか、また必要に応じてヒトとの関連についての説明
13 目的	研究上の問い、研究目的、検証しようとする仮説について明確に記載
14 倫理的陳述	当該研究における動物使用の許可に関わる倫理的審査を行った委員
	会名,ならびに関連のライセンス、許可番号など
15 住居および飼養	実験動物の住居と飼育管理の条件に関する詳細情報(環境エンリッ
	チメントの使用状況を含む)
16 動物のケアと	a) 苦痛軽減のために行われた処置
モニタリング	b) 有害事象の報告 (想定の有無に関わらず)
	c) 人道的エンドポイントの設定, モニターされた兆候と観察頻度
17 解釈と科学的	a) 研究目的, 仮説, 現在の理論, 文献情報を踏まえた結果の解釈
含意	b) 研究上の限界 (潜在的なバイアス,動物モデルの限界,結果に関連
	る不正確さなど)
18 一般化の可能性	ヒトとの関連性を含めて、当該研究の知見を他の動物種や他の実験条件
/外挿	に外挿することができるか否か、外挿する場合の方法についての見解
19 プロトコル	研究プロトコルを研究開始前に作成したか否かについての言明 '及び
登録	当該プロトコル登録の有無と登録先についての報告
20 データ公開	当該研究データの公開の有無及び公開場所
21 利害関係の開示	a) 潜在的な利益相反(財務上と非財務上の問題)についての申告
	b) 研究資金源の列挙とすべての資金提供者の役割

(実験動物ニュースVol.70 No.4より引用)

表3 PREPARE Guidelines Checklist

```
(A) 動物実験の設計
   1. 文献サーチ
2. 法令対応
   3. 倫理的妥当性,harm-benefit 評価,<mark>人道的エンドポイント</mark>
4. 実験デザイン,統計解析
4. 夫駅アワイン, 統訂解析
(B) 動物実験実施者と飼育施設間での協議
5.目的、スケジュール, 作業分担や費月
6. 実験に必要な施設要件の確認
7. 教育訓練
                             作業分担や費用負担
7. 教育訓練
8. 健康上のリスク, 廃棄物と不活化
(C) 動物実験の品質管理
9. 試験材料, 調製方法
10. 実験動物
  11. 検疫,順化,健康モニタリング
  12. 飼育環境,飼育管理方法
  13. 実験操作
           後の<mark>処置</mark>(安楽死,解放,再利用,譲渡)
  15. 解剖
```

(実験動物ニュースVol.70 No.4より引用)

を行うとともに、総裁名表現型 データを伴った疾患モデルマウ スを研究者に提供する。(https:// www.mousephenotype.org/)

② NBR;ナショナルバイオリソー スプロジェクト

ライフサイエンス研究の基礎・ 基盤となるバイオリソース(動 物、植物、微生物等)について 収集・保存・提供を行う。(https:// nbrp.jp/about/)

③ MBRDB; メディカル・バイ オリソース・データベース

疾患研究ための実験動物、ヒ ト由来生物資源、疫学研究の所 在情報等をデータベース化する とともに、ヒト由来生物資源の 政策・倫理に関する情報を公開 している。ヒト由来生物資源の 利用に関する統合的な情報基盤 として、創薬支援研究に資する ことを目的としていた。(https:// mbrdb.nibiohn.go.jp/cgi-bin/index.cgi)

4 NCBI (National Center for Biotechnology Information)

米国立生物工学情報センター (NCBI) が公開している解析ツー ルや データベースの実践的な使 用方法を紹介しているサイト。 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/) (5) 実験データの情報を最大化 する方法

動物実験は特定の時点で動物 のコホートを淘汰することが多 い。実験動物の同一個体の繰り 返しサンプリングを行う方法に は、具体的に実験系によって同 じ動物の縦方向の測定を可能に するいくつかの画像診断法(核 磁気共鳴装置 (MRI)、マイクロ X線CT、in vivo 蛍光イメージ ング装置等)の使用、少量で同 じ動物の繰り返しサンプリング を可能にする血液のマイクロサ ンプリング法 ⁷⁾ がある。これら の方法を利用することにより使 用する動物数を減らすことは可 能になるが、繰り返し使用する ことによって引き起こされる可 能性のある追加の苦痛とのバラ ンスを取る必要があった。

5-1) 画像診断装置

生体を対象にした非侵襲的可 視化 (イメージング) 技術が飛 躍的に発展し、マクロからミク ロレベルの測定機器が開発され た。マウスやラット等の小動物 の生体内構造を非侵襲かつ経時 的な変化を捉えることから、解 剖学的な画像情報はもとより、 機能的にも定量的な評価が可能 であるため、「使用動物数の削 減 (Reduction)」、「代替法の利 用 (Replacement)」) 「苦痛の軽 減 (Refinement)」といった 3Rs の強力な手法となった。

測定機器には、核磁気共鳴装 置 (MRI)、マイクロX線CT、 in vivo 蛍光イメージング装置等 が一般的に使用されていた。

5-2) マイクロサンプリング法

マイクロサンプリングは、通 常、薬物やその代謝物の濃度を 測定し、その後、適切なトキシ コキネティクス (TK) パラメー ターを算出するために、ごく微 量の血液 (一般的には50μ L 以 下)を採取する手法である。従 来、非臨床試験におけるTK試 験では多くの採血量が必要なた め、げっ歯類ではサテライト動 物の使用が必要であった。しか し、昨今の分析装置の微量サン プルでの測定や感度の上昇によ り、本手法での評価が可能となっ てきたことから、「使用動物数の 削減」につながり,動物福祉への 貢献(3Rs)が期待された。

(6) 使用動物数の算出 (サンプル サイズ) の考え方

実験の多様性から検定方法に より計算方法も異なることを想 定すると、実際のサンプルサイ ズを計算するにはかなり大変で あり、手計算やプログラムを組 むのは時間と労力を要する。研 究計画の立案段階で、統計の専 門家に相談することや統計ソフ トに頼ることが早道である。

サンプルサイズを決定するに は、信頼性の高い実験を行うた めに実験の前後で分析を行う「検 出力分析」が良く使用されてい た。「有意水準」と「検出力」と 「サンプルサイズ」と「効果量」 はサンプルサイズの設計や検出 力分析を行うための4大因子で、 このうち3つの因子の値が決ま ると、残りの1つの因子の値が 決まる (図1)。

統計的有意性と生物学的有意 性は同じものではない。ただし、 統計的および生物学的有意性は、 統計的検出力分析を使用して関 連付けることができる。テスト の統計的検出力は、帰無仮説(※) が偽である場合に、統計的に有 意な結果が得られる確率である。 検出力は、サンプルサイズ、有 意水準、および効果サイズに比 例し、母集団の分散に反比例す る。効果量は生物学的有意性の 尺度である。これは、帰無仮説 によって予測された結果と、テ ストされている母集団の実際の 状態との差である。検出力分析 を使用して、母集団に生物学的 に有意な差が存在する場合に、 実験が統計的に有意な結果を生 成する可能性が高いかどうかを 判断できる。サンプルサイズの 設計には「有意水準」、「検出力」、 「効果量」の値が必要である。有 意水準は 0.05 もしくは 0.01 が用 いられることが多く、検出力は 通常0.8に設定される。そのため、 実際に算出する必要があるのは 効果量だけになる。

実験後は、その実験によって どの程度の効果があったのかを 知るために検出力分析を行う。 検出力分析には「有意水準」、「効 果量」、「サンプルサイズ」の値 が必要である。これによりP値 が真に効果があったためのもの なのか否かという本来のもつ意 味を知ることができる。また、 追加実験を行う際の参考にもな る。

(※) 帰無仮説とは、通常検定 を行うときに立てる仮説で、比 較する母集団の間には差はなく、 観察された差は偶然にすぎない という仮説。

(7) 「苦痛の軽減」に配慮した「使 用動物数の削減」をめざした実践 7-1) 実験動物における痛みの判 定方法

実験動物の痛みの程度を臨床 的に判定するためには、動物の 動作を観察すればわかりやすい が、マウスやラットの表情から 痛みの程度を読み取る尺度「グ

リマス・スケー ル (Grimace Scale) | が Mogil らによ り開発された 8) 9) (**図** 2)。

7-2) 「苦痛の 軽減」のため の具体的な評 価(ストレス 性ホルモン)

ストレスの 生理的な評価 方法として、 副腎皮質から 分泌される糖 質コルチコイ

ドはストレスの指標とされてい た。しかし、採血によるストレ スを排除することは難しく、ホ ルモンの血中濃度の変動をスト レスの指標にすることは困難で あった。そこで、血液試料以外 に尿や糞便、毛髪からコルチコ ステロン(CORT)の測定が可能 になった。

検出力(1-β) 体計場定において、掃無仮 有意水準(a) 統計検定において、掃無仮 説を設定したときにF帰無仮説 が誤っているときに、帰無仮 統計検定において 説を設定したときに「本当は帰 無仮説が正しいのに. 誤って 帰無仮説を棄却してしまう確 説を棄却しない確率」をβと我 率」のことです。 a (アルフア)で表され、第1種の過誤と呼ば したとき、 $1-\beta$ を検出力といいます。また、 20β は第2種の れます。有意水準|よ. 検定を 行う前に設定してお<僵で. 過誤とよばれます 第1種の過誤の確率(a)と第 2種の過誤の確率(β)を同時 0.05や0.01といった値がよく用 に下げることはできません。 いられます。 サンプルサイズ 効果量 ある実験を行うときに、仮説 を検証するための結論を得る ために必要な研究対象の数 統計検定を行うとき、有意水 準を元に結果の判断を行いま す。しかし、有意水準はサンプ ルサイズが増えると有意にな リやすくなります。このようなと きに、サンプルサイズに依存 せずに要因の効果を測る指標 査. および予備実験の結果か が必要となります。それが効

図1 サンプルサイズの設計と検出力分析

7-3) 「苦痛の軽減」に配慮したデ バイスの紹介

Bell Curve統計WEBより引用

動物実験で最も多く用いられ ているマウスは、系統や週齢(月 齢)、雌雄により飼育ケージ内に おいてファイティング (闘争) を起こすことがある。また、神 経質な系統や雌個体により、妊 娠しない、出産しても食殺や育子 放棄する例も少なくない。何れの





Nature method 7, 447-449 (1 June 2010)より引用

図2 マウスとラットの顔面表情スコア, Grimace Scale

問題を回避するために「苦痛の軽 減 (Refinement)」を目的とした エンリッチメントが使用された報 告例 10) もあり、「使用動物数の 削減」に繋がった。そこで、齧歯 類からブタ、サル類について実践 例を紹介した(図3)。

(8) 実験動物のリユース

実験動物により主としてビー グル犬では、プロトコールや実 験処置により、リユース(再利 用または再活用 (Reutilize)) す ることが可能であり、実験動物 福祉の評価ガイドラインに基づ いて実施される。実際に使用す る際には、①実験に使用されて いない健康な動物、②簡単な実 験手技によって使用された動物 (例. 血液サンプル)、③適切な 理由により、非侵襲的な処置を 受けた動物等の何れの条件に満 たしたものであった ^{11) 12)}。

一方、リユースの中のリフォー ミング (Re-homing) は海外を中 心とした新しい動きであり、動 物実験の最後に健康な動物を安 楽死させる代わりの方法である。 「リフォーミング」または「リト リート」は、動物実験を制限す ることを目的とした3Rsの原則 に続くものであった。

4. 考察・まとめ

動物実験計画を立てる前には、 研究目的にあった公開されてい る学術論文について、実験のサ イズや実験方法、実験動物使用 数、統計処理を含めた結果につ いて精査する必要があると考え られた。再現性のない学術論文 は適正ではない。

「使用動物数の削減」の実現 に は、ARRIVE guideline2.0 や PREPARE guidelines を参考に して、動物実験の立案から、「代 替法の利用」に関する検討、実 験動物種、系統、性別、週齢(ま たは月齢、年齢)、実験に使用す る匹数、実験データを最大化で きるような方法(例.画像診断 装置の使用、マイクロサンプリ ング法の導入)の検討、動物実 験計画における安楽死までを考 慮した「苦痛の軽減」の検討、

さらに実際の動物実験を行う上 に置ける実験動物福祉に配慮 した実験動物の処置、飼養保管 (例.環境エンリッチメント、ハ ンドリング) 等々が、いろいろ なレベルおいて削減に向けた直 接的な効果または相補的な効果 が得られると示唆された。

参考文献・資料 -

- 1) Smyth, D.H., Alternatives to Animal Experiments. 216pp. London, UK: Scolar Press. (1978)
- 2) Festing, M.F.W. & Lovell, D.P. Reducing the use of laboratory animals in toxicological research and testing by better experimental design. Journal of the Royal Statistical Society 58, 127-140. (1996)
- 3) Boo et al., Reduction Strategies in Animal Research: A Review of Scientific Approaches at the Intraexperimental, Supra-experimental and Extra-experimental Levels, ATLA 33, 369-377, (2005)
- 4) ARRIVE guidelines HP; https:// arriveguidelines.org/
- 5) PREPARE guidelines HP; https:// norecopa.no/PREPARE
- 6) J Smith, et al., PREPARE: guidelines for planning animal research and testing, Laboratory Animals Vol.52(2),135-141,(2018)
- 7) 斎藤嘉朗、齊藤公亮,ICH S3Aマイクロ サンプリングに関するQ&Aと関連情 報,RSMP Vol.10 No.1, 5-10,(2020)
- 8) Langford DJ et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. Nature Methods 7(6): 447-449. doi:10.1038/nmeth.1455
- 9) Sotocinal SG et al., The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. Molecular Pain 7: 55. doi:10.1186/1744-8069-7-55 (2011)
- 10) Kaliste EK et al., Enviromental modification and agonistic behavior in NIH/S male mice: nest in material enhances fighting but shelters prevent it, Comp. Med.,56:202-8,(2006)
- 11) Guidelines and Policy for Animal Reuse, Marquette University Institutional Animal Care & Use Committee - IACUC(2017)
- 12) Animal Care and Use Committee Policy - Reuse of Research Animals, Florida State University (2014)











カニクイザル(アダルト)

図3 げっ歯類の環境エンリッチメント用品(市販品)と小・中動物の実施例

マウス

関連情報

「動物実験に関する倫理研修用コンテンツ | についての紹介

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所

小木曽 昇

1. はじめに

国立高度専門医療研究セン ター医療研究連携推進本部(Japan Health Research Promotion Bureau: JH *) が支援している 研究課題のひとつとして、2020 年度から「6NC 共通教育用プラッ トフォームの構築」事業が始まっ た(図1)。本研究は6つのナショ ナルセンター (6NC:国立がん、 国立循環器、国立精神・神経、 国立国際、国立成育、国立長寿) に共通した人材教育におけるプ ラットフォームを構築すること によって、6NC がそろって有用 な人材育成を図ることを目的と している。これまでに各NCは、 独自に様々な教育コンテンツを 開発・提供してきたが、分野ごと、 職種ごとに個別に作成されてい るために様式上の統一もなく、 評価する仕組みや revice する仕 組みも乏しく、時間的にも経済 的にも無駄が生じていた。本研 究ではまず、必要なコンテンツ は何か、欠けているコンテンツ は何かを精査していく中で、臨 床研究だけでなく基礎研究の動

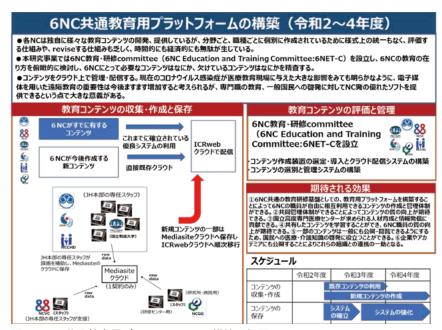


図1 6NC共通教育用プラットホームの構築の概要

物実験・実験動物に関わる倫理 教育研修コンテンツをあらたに 作成することになった。

2. 「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」も基づく 倫理教育コンテンツ

厚生労働省の動物実験等の実 施に関する基本指針の中の『教 育訓練等の実施』には、「実施機 関の長は、(中略) 適正な動物実 験等の実施並びに実験動物の適

切な飼養及び保管に関する知識 を習得させるための教育訓練の 実施、その他動物実験実施者等 の資質向上を図るために必要な 措置を講じること」と定められ ている。必要な基礎知識の習得 とは具体的に、関連法令や指針、 機関内規程、実験計画の立案、 動物実験の3R、実験動物の取り 扱い、麻酔法、安楽死法、エン ドポイント設定、ヒトと動物の 共通する感染症、安全管理、飼 養保管の方法等があげられる。

そこで 6NC の実験動物管理の専 門家※※を中心に、動物実験の 教育訓練に必要なコンテンツを 作成した。現在までに13のコン テンツを作成し以下に紹介する。 (2月末現在)

① 実験動物および動物実験に関 わる関連法令等

種々の疾患を対象とした医科 学研究において、実験動物を用 いる解析が不可欠であることは 言うまでもない。しかし、動物 実験は、動物福祉に十分配慮し た実験計画に則り、一定のルー ルに従って適正に進める必要が ある。本講習では、動物実験従 事者として最低限の理解が必要 な、関連法令、ガイドラインに ついて説明を進める。

② 動物実験等の方法に関する基 本事項

動物実験は思いたって今すぐ に実施することは不可能である。 本講習では動物実験を始めるま でに必要な事項をわかりやすく 説明する。また、動物実験終了 後に行う事項についても説明す る。

③ 動物実験処置の苦痛度分類及 び周術期管理の解説

動物実験実施者は、計画する 実験処置により実験動物がどの 程度の苦痛を感じているかを客 観的に判断し、その軽減措置を 講じることが義務付けられてい る。国内外で広く基準とされて いる「SCAWの分類」を元に、 動物実験処置による実験動物の

苦痛度判断を解説し、苦痛度が 高い外科手術における周術期管 理についても説明する。

④ 動物実験の人道的エンドポイ ント及び安楽殺処置の解説

動物実験実施者は、実験動物 が計画で想定されていない苦痛 を感じていると判断した場合、 その実験処置を中断する必要が ある。人道的エンドポイントと は、計画段階で決めておく実験 処置を中断もしくは症状等を元 に動物を安楽殺する判断基準と なる。一般的な人道的エンドポ イントを説明するとともに、動 物を耐えがたい苦痛から解放す るため安楽殺をおこなう場合の 方法についても簡単に説明する。

⑤ 実験動物の麻酔法の基礎

動物実験を行う際には、その 動物が受ける痛みや苦しみを最 小限にすることが求められてい る。動物の苦痛を軽減するため には、麻酔薬や鎮痛薬の使用が 有効である。実験動物に用いら れる麻酔法および鎮痛法を概説 する。

⑥ 三種混合麻酔薬の特性

バランス麻酔薬である三種混 合麻酔薬は主にげっ歯類で広く 使われている。安全域も広く、 非常に使いやすい麻酔薬である が、動物実験で使用する場合は その特徴を理解する必要がある。 三種混合麻酔薬の特性を概説し、 実験データへの影響を具体的な 例を示して説明する。

⑦ 中動物(イヌ・ブタ)の麻酔 概論

大動物での麻酔法・鎮痛方法・ 鎮静方法の概論について説明す る。これらは動物実験の内容に より違いがある。実験データへ の影響を具体的な例を示して説 明する。

⑧ 実験動物の安楽死法

安楽死処置とは、苦痛を伴う ことなく実験動物に速やかな意 識の消失と死を誘導する行為で ある。安楽死処置を行う動物実 験実施者は、適切な訓練を受け ている事が必須であり、人道的 な安楽死法を実験目的に応じて 選択しなければならない。「米国 獣医師会(AVMA)安楽死ガイ ドライン 2020 | に記載されてい る、国際的に容認される方法に ついて概説する。

⑨ 動物実験等、実験動物、施設 等に係る安全確保及び安全管 理に関する事項

環境省の告示「実験動物の飼 養および保管並びに苦痛の軽減 に関する基準」では実験動物に 対してのみにだけでなく、人(研 究者、技術者、飼養者)の安全 確保が求められている。動物実 験等、実験動物、施設等に係る 安全確保及び安全管理に関する 事項について、トラブルやヒヤ リハット事例を含めて労働安全 衛生の具体的な対応について説 明する。

⑩ 実験動物福祉の取り組み 一 環境エンリッチメント(齧歯 類を中心に) ―

日常的な飼育管理や実験処置 を行う際には純化させることは

もちろんのこと、環境ストレス 等を軽減し適応するような処置 が必要である。そこで、動物が 心身ともに健康で快適に暮らせ るように飼育環境を改善し充実 させるような工夫について紹介 する (図2、3)。

① 実験動物の感染症

実験動物の感染症は動物実験 に大きな影響を与える要因であ る。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に おいて、第3共通基準に「実験 動物の健康及び安全の保持に努 めること | 「疾病にかかることを 予防する等必要な健康管理を行 うこと | と記載されている。実 験動物が健康に飼育され、実験 に供されることは動物実験の基 本となる。実験動物の感染症を 早期に発見するための微生物モ ニタリングを概説し、現在、流 行している感染症について実験 への影響を中心に解説する。

① 人獸共通感染症

人獣共通感染症は人と動物に 感染する感染症の総称である。 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におい も、第3共通基準に「人と動物 の共通感染症に関する十分な知 識の習得及び情報の収集に努め ること」と記載されている。現 在では実験動物からの人獣共通 感染症はほとんど認められなく なった。しかし、過去の起こっ た事例を学び、今後発生するか もしれない人獣共通感染症に常 に備えなくてはならない。

実験動物福祉に配慮したハンドリング



Taming anxiety in laboratory mice Nature Methods 7, 825-826 (2010)

Abstract

Routine laboratory animal handling has profound effects on their anxiety and stress responses, but little is known about the impact of handling method. We found that picking up mice by the tail induced aversion and high anxiety, whereas use of tunnels or open hand led to voluntary approach, low anxiety and acceptance of physical restraint. Using the latter methods, one can minimize a widespread source of





コンテンツの参考例

環境エンリッチメントの導入時の注意点

- 1.対象動物に適しているか?
- 急激な環境変化を起こさない
- ・<u>ファイティング(喧嘩)を引き起こしたり</u>、個体間の優劣(個体差)を増長させない
- 支配的個体によって独占されないように配慮
- ・視覚・聴覚・嗅覚・触覚に影響を与えない
- もの(構造物)によっては有害な場合がある(マウスにとってビー玉はストレス)
- 2. 動物や飼育者に安全か?
- ・<u>耐久性</u>がある
- ・怪我を引き起こさない
- ・食べても動物の健康上の問題(消化・アレルギー等)がない
- 3. 清掃・消毒が容易か?
- ・洗浄が簡単
- ・加熱や薬剤による滅菌や消毒が可能 4. 研究や観察に影響しないか?
- ・動物の日常観察に邪魔にならない 嗜好性の変化を引き起こさない
- ・薬物の吸収・排泄等への影響がない
- 5. 設置方法は適切か?
 - ・長期の関心を検証(新奇効果は急速に消失)、ローテーション
- ・設置場所や脱着の容易性
- 6. 飼育管理担当者に、動物種の行動学についての教育訓練を提供

日本実験動物学会 実験動物管理者研修会テキストより引用

図3 コンテンツの参考例

③ 遺伝子組換え生物と病原体の 規制

遺伝子組換え動物を作製・使 用する実験、遺伝子組換え微生 物あるいは病原体を動物に接種 する実験等は、「カルタヘナ法 | などの法律及びガイドラインに 従い、適切に実施しなければな らない。遺伝子組み換え生物や 病原体の使用、保管、輸送にお ける注意点について、具体例を

あげて解説する。

3. コンテンツの利用について

作成した教育コンテンツは、 これまでに確立されている臨床 研究eラーニングサイト「ICR web ク ラ ウ ド **** (https:// www.icrweb.jp/icr index.php) で配信される。

このサイトのトップページか ら「講座一覧」が確認でき、動



図4 ICWwebにおける6NC共通教育講座一覧



図5 ICWwebにおけるコンテンツの参考例

物実験・実験動物倫理に関わる コース (仮題) の利用コードか ら個別のコンテンツの視聴が可 能になる (図 4,5)。また、事前 にユーザー情報を登録すると受 講履歴が残り、受講修了証の発 行(個人での発行は1講座 1,000 円、施設契約があれば無料)も

行われる。

4. 「動物実験に関する倫理研修用 コンテンツ」の特徴と期待される 効果

厚生労働省の動物実験等の実 施に関する基本指針に定められ た教育訓練に必要な内容である

こと、1 コンテンツが 10 ~ 30 分 程度の聴講しやすいことが大き な特徴である。また、重要な項 目については、コンテンツを細 分化して丁寧かつ詳細に解説し ている。今後、6NCの研究に関 わる実験技術や飼育管理技術の コンテンツも増やす計画である。 このようなコンテンツがある ことにより、① 6NC の実験動物 管理者等の職員が自由に相互利 用できるコンテンツの作成(情 報の更新)と管理体制ができ る、②共同管理体制ができるこ とによってコンテンツの質の向 上が期待できる、③共有したコ ンテンツを学習することができ、 6NC 職員の質の向上が期待でき る、④コンテンツの一部は一般 にも公開・閲覧できるため、企

業やアカデミアにも公開するこ

とにより、同等またはそれ以上

の共通した教育訓練等が受講で

きること、実験動物関連組織と の連携の一助となる等の効果が

期待される。

※国立高度専門医療研究セン ター医療研究連携推進本部は、 我が国の6つ(国立がん、国立 循環器、国立精神・神経、国立 国際、国立成育、国立長寿)の 国立高度専門医療研究センター (ナショナルセンター:NC) の 資源・情報を集約し、それぞれ の専門性を生かしつつ有機的・ 機能的連携を行うことによって、 NC が世界最高水準の研究開発・ 医療を目指した新たなイノベー

ションを創出することを目的と し、2020年4月に発足した6NC 横断的組織である。

※※コンテンツは、今井俊夫先 生(国立がん研究センター研究 所 動物実験施設)、塩谷恭子先生 (国立循環器病研究センター 研究 推進支援部 動物実験管理室)、山 本和弘先生(国立精神 神経研究 センター 実験動物管理室)、岡村 匡史先生 (国立国際医療研究セ ンター研究所 動物実験施設)、今 野兼次郎先生(国立循環器病研 究センター 研究推進支援部 動物 実験管理室)、津村秀樹先生(国 立成育医療研究センター研究所 実験動物管理室)、濱端 崇先生 (国立国際医療研究センター研究 所 細菌感染研究室) の協力の下 で作成されている。

※※※ ICR 臨床研究入門 (略称: ICRweb) は、「臨床研究教育 プログラムの作成と普及」を目 的として、インターネットを介 した教育プログラムの提供、臨 床研究に関する最新情報や役立 つ情報の提供、および臨床研究 に携わる人々への情報交換の場 の提供を目指している。実際に は臨床研究を実施する医学研究 者だけではなく、それを支援す る CRC (臨床研究コーディネー ター)をはじめとする臨床研究 専門職の方々、倫理審査委員会 の委員や倫理審査委員会事務局、 研究の事務的なお手伝いをする

方々すべてを対象に臨床研究に 必要な知識を提供する e-learning サイトである。基礎研究者、疫 学者、統計学者、臨床研究のこ とをもっと勉強したい一般の 方々も対象としている。コンテ ンツとして、臨床研究に関係す る方みんなに知っていただきた いもの、実際に研究する研究者、 支援する人々、倫理審査委員会 の人のためのものなど、それぞ れ対象は設定しているが、対象 以外の人も学習でき、それぞれ の講座を修了すると修了証がも らえるようになっている。

(令和3年度 IH 横断的研究推進費)



COVID-19研究における 動物モデルの役割

国立感染症研究所 感染病理部

志和(須藤)希、岩田(吉河)奈織子、坂井 祐介、永田 典代

はじめに

2019年末に発生した新型肺 炎 COVID-19 はヒト-ヒト感染に より短期間で世界中に急速に拡大 した。このパンデミック対応にお いて、新規ワクチンや治療薬開発 のために必要な感受性の高い動物 種の選択は非常に速やかに行われ たが、これは世界中の全ての国々 が直面した危機的状況下におい て、国際的な科学者の連携による 迅速で惜しみない積極的な情報交 換に基づくものであった (novel Coronavirus, COVID-19 Animal Models WHO Working Group, WHO R&D Blueprint. https:// www.who.int/publications/m/ item/who-working-group-animalmodels)。基本的には原因ウイル スであった新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の特定 ¹、遺伝子配 列の決定とこれに基づくウイルス レセプター²と in silico 解析によ り感受性動物が予測された 3 が、 これと並行して、世界中の多くの 研究グループが、ヒトの COVID-19 肺炎を最もよく再現する動物 種を探すために、さまざまな実験 動物で感染実験を行った4。また、 これらの研究の多くは、以前の重 症急性呼吸器症候群コロナウイル ス (SARS-CoV) に関する基盤的 研究に基づくものであった。

私たちの研究室は、2003年に 発生した従来の SARS-CoV や中 東呼吸器症候群コロナウイルス MERS-CoV の動物モデル研究を 行っていたこともあり、当初から

抗体検査と in vivo 実験系の立ち 上げに携わることとなった。ま た、前述の Animal Models WHO Working group に参加し、他国の 研究グループによる動物試験の情 報を参考にしながら、所内の複数 の部署と共にマウス・シリアンハ ムスター・サル・ネコ・フェレッ トと順次、感受性試験を行った。 一方で、いわゆる D614G 株の国 内分離株を使うことでマウス継代 株の作出に成功し、病態解析や新 規ワクチン・治療薬開発への利用 のための評価系を構築した⁵。し かしながら、2020年12月には 「懸念される変異株 (Variant of Concern. VOC) | の出現が問題と なり、翌年1月以降は国内で分離 された変異株の in vivo 性状解析 に追われることとなった。その後、 さらに1年が経過したが、次々と 出現する変異株対策のため、その 病原性、ワクチンの防御効果、さ らに曝露後の治療法の検証に必要 な動物モデル研究の重要性は益々 高まっている⁶。そこで本稿では、 これまでの研究報告をレビュー しつつ、COVID-19 研究における 動物モデルの役割について考察す る。

コロナウイルスに対する感受性を 決定する宿主因子

コロナウイルスの感染は大きく わけて3つのステップからなる。 まず、ウイルス表面のスパイクタ ンパク(Sタンパク)と宿主細胞 膜上のウイルスレセプターとの結

合が生じ、次に複数の宿主プロテ アーゼによるSタンパク質の開 裂がおきるとこの領域が構造変化 して膜融合がおき、その後、ゲノ ム RNA が細胞内へ侵入して感染 が成立する 7 。よって、宿主因子 としてウイルスレセプターの役割 をもつ分子の形と局在、さらに宿 主プロテアーゼの局在が宿主特異 性と臓器指向性を決定しており、 動物モデル開発の上で考慮すべき 点となる。従来の SARS-CoV で は宿主側の主たるウイルスレセプ ターとしてアンジオテンシン変換 酵素 2 (ACE2) ⁸、また、肺にお ける感染と病原性に関与する重要 な宿主プロテアーゼとしてⅡ型 膜貫通型セリンプロテアーゼの 一種(TMPRSS2)が知られてお り ^{9,10}、SARS-CoV-2 においても 同様であることが示された^{2,11-14}。 よって、それぞれの動物種に特有 の ACE2 と TMPRSS2 の構造は SARS-CoV や SARS-CoV-2 とその 変異株に対する感受性を決定する ^{13,15,16}。一方で、SARS-CoV-2の伝 播・流行が続いていることでこの ウイルスのヒトへのさらなる適応 が進行中であり、その結果として 生じる、Sタンパクのレセプター 結合領域や宿主細胞内での増殖に 関わる遺伝子の変異は感受性動物 の変化や拡大につながると懸念さ れている 14。英国、南アフリカ、 ブラジルでそれぞれ最初に確認さ れた SARS-CoV-2 の変異株である アルファ株 (B.1.1.7 系統)、ベー タ株 (B.1.351 系統)、ガンマ株 (P.1 系統) は、S タンパクのレセプター 結合部位の N501Y 変異がヒト ACE2 との結合を増強した ¹⁷ とさ れるが、この部位の変異はマウス ACE2 との結合力変化にも関与す るとすでに報告されていた ¹⁸。実 際に、パンデミック当初の SARS-CoV-2(A系統)はマウスに殆ど 感染性を示さなかったが、N501Y の変異を獲得した変異株はマウス やラットの実験的感染が容易とな り、かつ、病原性を発揮するよう になった ¹⁹。しかしながら、げっ 歯類への適応、または病原性の上 昇はヒトへの適応や病原性の変化 と必ずしも相関しているとは言え ず、慎重に結論を出す必要がある。 このように、SARS-CoV-2 変異株 の感染性や病原性の強さを実験動 物で検討しヒトへの外挿性を検討 する場合には注意が必要である。

COVID-19研究における主な実 験動物

表1にこれまでに用いられた主 な実験動物とその特徴を示す。現 在、これらの実験動物が SARS-CoV-2 研究のための標準的なもの として認識されている。次にそれ ぞれの動物モデル研究について概 説する。

(1) 非ヒト霊長類

一般的に、アカゲザルやカニク イザルなどのマカク属サルはヒト に最も近い免疫応答、病像を示す と言われており、COVID-19の動 物モデル研究においても早期から 活用された ²⁰⁻²²。SARS-CoV-2 気 管内接種後のアカゲザルでは接種 1日目の発熱、食欲低下等がみら れ肺 X 線撮影では3~5日目を ピークとして COVID-19 の患者と 同様の肺炎を示唆する陰影像が確 認され、ウイルス感染に伴い鼻腔、 咽頭あるいは気管支肺胞洗浄液中

表1 COVID-19研究における主な実験動物

モデル系	動物種	対象ウイルス	特徴	考慮すべき点
非ヒト霊長類	マカク属サル	患者由来株	ヒトに最も近い 免疫応答・病態像 軽症~中等症	高価・取り扱い煩雑 大型施設
中型実験動物	フェレット	患者由来株	自然感染モデル、 ウイルス排泄あり 軽症	比較的高価・取り扱 い煩雑、大型施設 解析ツール少ない
	ネコ	患者由来株	自然感染モデル、 ウイルス排泄あり 軽症~中等症	比較的高価、取り扱 い煩雑、大型施設 解析ツール少ない
	ハムスター	患者由来株	自然感染モデル、 一過性の体重減少 急性肺炎 中等症~重症	解析ツール少ない
マウス	遺伝子改変 マウス (hACE2発現 マウス)	患者由来株	急性肺炎 評価法が充実 軽症〜致死モデル	プロモーターの選択 によっては 脳炎>肺炎 量産ができない
	野生型マウス (BALB/c)	マウス継代株、一部の変異株	体重減少、急性肺炎、 肺水腫 評価法が充実 軽症〜致死モデル	マウスACE2結合の ために馴化・変異を 要する

のウイルス量の一過性の増加が報 告された ²¹。さらに、組織学的に はウイルス感染・増殖に伴う肺水 腫、肺血栓症、細気管支を中心と した間質性肺炎が観察された。接 種 10 日以降には血清中の中和抗 体が上昇した。アフリカミドリザ ルでは SARS-CoV と同様にアカ ゲザルやカニクイザルよりも高い レベルのウイルス感染・増殖と免 疫応答が報告されている²³。国内 ではカニクイザルを用いた研究が 主である。我々が実施したA系 統の国内分離株の気管内・経鼻・ 結膜滴下による複合投与実験では 早期の体温の上昇、食欲低下、体 重減少等が観察され、鼻腔、咽頭 あるいは一部の個体で直腸からの ウイルス排泄が確認された。ま た、びまん性の間質性肺炎像が観 察されたが、健康個体では1週間 程度をピークとして回復し、全 体に症状は軽度であった。一方 で、末梢血リンパ球数が比較的低 値の個体ではウイルス排泄の遷延

や重症化が観察された 24。ヒト と同様に代謝性疾患、高齢の個体 では病態やウイルス排泄の点で症 状の遷延や重症化が認められてい る ²⁵。 さらに、CD8+T 細胞枯渇 サルモデルを用いた研究では、感 染成立後に CD8+T 細胞が存在し なくてもウイルス感染が制御でき ることが示された ²⁶。以上のよう な基本的な動物実験結果に基づき ワクチン開発のための実験プロト コールや評価系が構築され、現在 使用あるいは開発中の COVID-19 ワクチンの前臨床試験にはマカク 属サルが用いられている ^{27,28}。こ れらの試験によって、ワクチン免 疫は上気道における感染防御効果 というよりは、重症肺炎に対する 防御効果があるということが明ら かにされている。一方で、変異株 の抗原性の変化については、A系 統の WA1/2020 株を事前に感染 させたサルに対する再感染実験に よって、アルファ株 (B.1.1.7 系統) あるいはベータ株 (B.1.351 系統) の感染防御が部分的であることが 示された²⁹。

(2) 自然感染モデル

SARS-CoV-2 は霊長類以外にい くつかの動物種に対して感染性 をもつ。これまでに、2020年末 にデンマークとオランダでヒト とミンク間での小さなアウトブ レイクが報告された^{30,31}。また、 2022年1月には香港で輸入ハム スターから派生したとされるデル タ株 (AY.127 系統) のヒトとハ ムスター間の感染・伝播が報告さ れた 32 。さらに、ヒトから伴侶動 物のネコ、イヌあるいはフェレッ トへの感染、また、ネコ間での感 染・伝播が確認された ³³⁻³⁵。よっ て、実験動物として確立されてい るネコ、フェレット、シリアンハ ムスターはそれぞれ自然感染モデ ルという位置付けであり、SARS-CoV-2 の感染性や伝播性の検証に 用いられている³⁶⁻³⁸。中でもハム スターは最も感受性が高く、非常 に低いウイルス量による感染実験 でも一過性の急性肺炎を伴う体重 減少・活動低下が明らかである ³⁹。さらに、シリアンハムスター に対して従来株や、デルタ株等の 主な変異株を経鼻接種すると感染 後6日をピークとして5~20% 程度の急激な体重減少を示しその 後、回復する ^{40,41}。肺組織像とし ては細気管支から肺胞に至るウイ ルス感染を伴う間質性肺炎像であ り発症のピーク時である接種6日 目では急性期~回復期の多段階 の像を示す。血管炎や血栓形成 を伴うこともある。一方で、2021 年末から出現したオミクロン株 (B.1.1.529 系統) は従来株やこれ までの VOC に比べてシリアンハ ムスターの肺組織への感染性と病 原性が低下していることが速やか に示された ⁴²⁻⁴⁴。 総じて、シリア ンハムスターは発症モデルとして ワクチン・治療薬開発あるいは変 異株の病原性の評価に有用と考え られる ⁴⁵。一方で、トランスク リプトーム解析等から感染後の免 疫応答について患者との類似性も 明らかとなっていると同時に相違 点も指摘されており、変異株のヒ トにおける表現型との相関性につ いては慎重に議論しなければなら ない 6,46。また、免疫学的研究に 必要なツールが限られているため 動物モデルとして課題が残ってい る。

(3) マウスモデル

マウスはその取り扱いの容易さ や評価系が充実している点で最 も有用な実験動物であるが、当 初の SARS-CoV-2 はマウス ACE2 に結合しなかったことからヒト ACE2 発現マウスあるいはマウス 継代株によるモデル開発が必要で あった。遺伝子改変によるヒト ACE2 発現マウスは従来の SARS-CoV 感染モデルとしてすでに開 発されていた ⁴⁷。すでに確立さ れていた K-18hACE2 Tg マウス (B6.Cg-Tg (K18-ACE2) 2Prlmn/ J, Jackson Laboratory) はSARS-CoV-2 感染後に肺炎を発症し重症 化するが、hACE2 発現に依存す るため、ときに脳炎の方が強く引 き起こされる48。一方で、ヒト ACE2 ノックインマウスも開発さ れたが、臨床症状が判然としない ため感染局所のウイルス増殖の検 討が必要とされる 49,50。 しかしな がら、いずれのモデルも患者由来 の分離株を直接使用できるため、 変異株の性状解析やワクチン・治 療薬の効果を検証するための動物 モデルとして利用されている。一 方で、私たちは、SARS-CoV-2マ ウス継代株を作出し、感染動物モ

デルを確立した⁵。そして、この モデルを用いた新規ワクチンの有 効性とワクチン関連呼吸器疾患増 強現象のリスクを検証するための 新しい評価系を開発した。近交系 マウスを用いることから、免疫か ら感染に至る一連の宿主応答に関 する Th1/Th2 バランス等の免疫 学的評価、SARS-CoV-2 抗原特異 的抗体価と中和抗体価等の評価を 容易にし、さらに、感染後の疾患 増強のリスク評価ができるように なった。

まとめ

COVID-19 に対するワクチン開 発や治療薬開発で中心的な役割を 担っている動物モデルは、非ヒト 霊長類、シリアンハムスターある いはヒト ACE2 発現マウスであ る。パンデミックから2年が経過 した現在、動物モデル研究に求め られている事項としては、SARS-CoV-2 の基本的な理解のためのそ の病原性、疾患増悪、合併症、後 遺症などのメカニズムの解明、ま た、治療法、ワクチンの改良など、 未だ取り組むべき課題は多い。さ らに、度々出現する変異株に対応 するため、その病原性、免疫原性、 あるいはワクチン効果の検証が必 要とされている。変異株は、その レセプター結合領域の変異によっ て、ヒトやマウスを含めた各種動 物に対する感染性にも変化が生じ ていることが構造解析から示唆さ れており、各種動物モデルの妥当 性について考慮しつつ、複数の動 物モデルを組み合わせて検討を進 めていく必要がある。また、ヒト への外挿性を考える時には、疫学 情報を検討しつつ、慎重に結論を 出す必要がある。COVID-19対策 において動物モデル研究は新規診 断法、治療法あるいは予防法の確 立に欠かせないものとして、当初

から WHO が国際的なワーキング グループを立ち上げ、現在でもそ の協力が推進されている 4.6。今 回あらためて、新興・再興感染症 研究における動物モデル研究の重 要性が再認識されたといえよう。

- Zhu, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 382, 727-733 (2020).
- Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579, 270-273 (2020).
- Damas, J. et al. Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. Proc Natl Acad Sci U S A 117, 22311-22322 (2020).
- Munoz-Fontela, C. et al. Animal models for COVID-19. Nature 586, 509-515
- Iwata-Yoshikawa, N. et al. A lethal mouse model for evaluating vaccineassociated enhanced respiratory disease during SARS-CoV-2 infection. Sci Adv 8, eabh3827 (2022).
- Munoz-Fontela, C. et al. Advances and gaps in SARS-CoV-2 infection models. PLoS Pathog 18, e1010161 (2022).
- Howley, P. M. & Knipe, D. M. V. Fields Virology: Emerging Viruses. 7th ed, (Wolters Kluwer Health, 2020).
- Li, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 426, 450-454 (2003).
- Matsuyama, S. et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. J Virol 84, 12658-12664 (2010)
- 10 Iwata-Yoshikawa, N. et al. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. J Virol 93 (2019).
- 11 Lan, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature 581, 215-220 (2020).
- 12 Letko, M., Marzi, A. & Munster, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 5, 562-569 (2020).
- 13 Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 181, 271-280 (2020).
- 14 Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B. & Choe, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nat Rev Mol Cell Biol 23, 3-20 (2022).
- 15 Liu, Y. et al. Functional and genetic analysis of viral receptor ACE2 orthologs reveals a broad potential host range of SARS-CoV-2. Proc Natl Acad Sci U S A 118. doi:10.1073/ pnas.2025373118 (2021).
- 16 Starr, T. N. et al. Deep Mutational

- Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. Cell 182, 1295-1310 (2020).
- 17 Liu, H. et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-CoV-2, Cell research 31, 720-722 (2021).
- 18 Gu, H. et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy, Science 369, 1603-1607 (2020).
- 19 Shuai, H. et al. Emerging SARS-CoV-2 variants expand species tropism to murines. EBioMedicine 73, 103643 (2021)
- 20 Rockx, B. et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. Science 368, 1012-1015 (2020).
- Munster, V. J. et al. Respiratory disease in rhesus macagues inoculated with SARS-CoV-2. Nature 585, 268-272 (2020).
- 22 Chandrashekar, A. et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science 369, 812-817 (2020).
- 23 Woolsey, C. et al. Establishment of an African green monkey model for COVID-19 and protection against reinfection. Nat Immunol 22, 86-98 (2021).
- Nagata, N. et al. The peripheral T cell population is associated with pneumonia severity in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. bioRxiv, doi:10.1101/2021.01.07.425698 (2021).
- 25 Urano, E. et al. COVID-19 cynomolgus macaque model reflecting human COVID-19 pathological conditions. Proc Natl Acad Sci U S A 118, doi:10.1073/ pnas.2104847118 (2021).
- 26 Nomura, T. et al. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques. PLoS Pathog 17, e1009668, (2021).
- Corbett, K. S. et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates, N Engl J Med 383, 1544-1555 (2020).
- 28 Vogel, A. B. et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature 592, 283-289 (2021).
- Munster, V. J. et al. Subtle differences in the pathogenicity of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7 and B.1.351 in rhesus macaques. Sci Adv 7, eabj3627 (2021).
- 30 Hammer, A. S. et al. SARS-CoV-2 Transmission between Mink (Neovison vison) and Humans, Denmark. Emerg Infect Dis 27, 547-551 (2021).
- Oude Munnink, B. B. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science 371, 172-177 (2021).
- 32 Kok, K. H. et al. Cocirculation of two SARS-CoV-2 variant strains within imported pet hamsters in Hong Kong. Emerg Microbes Infect, 1-39, doi:10.108 0/22221751,2022,2040922 (2022).
- 33 Barroso, R., Vieira-Pires, A., Antunes, A. & Fidalgo-Carvalho, I. Susceptibility of Pets to SARS-CoV-2 Infection: Lessons from a Seroepidemiologic Survey of Cats and Dogs in Portugal. Microorganisms 10, doi:10.3390/

- microorganisms10020345 (2022).
- Racnik, J. et al. Transmission of SARS-CoV-2 from Human to Domestic Ferret. Emerg Infect Dis 27, 2450-2453 (2021).
- 35 Patterson, E. I. et al. Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy. Nat Commun 11, 6231, doi:10.1038/s41467-020-20097-0 (2020).
- 36 Richard, M. et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. Nat Commun 11, 3496, doi:10.1038/s41467-020-17367-2 (2020).
- Halfmann, P. J. et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. N Engl J Med 383, 592-594 (2020).
- 38 Chan, J. F. et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. Clin Infect Dis, doi:10.1093/cid/ciaa325 (2020).
- 39 Imai, M. et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. Proc Natl Acad Sci U S A 117, 16587-16595 (2020).
- 40 Abdelnabi, R. et al. Comparing infectivity and virulence of emerging SARS-CoV-2 variants in Syrian hamsters. EBioMedicine 68, 103403, doi:10.1016/j.ebiom.2021.103403 (2021).
- 41 Imai, M. et al. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. Proc Natl Acad Sci U S A 118, doi:10.1073/pnas.2106535118 (2021).
- 42 Halfmann, P. J. et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. Nature, doi:10.1038/s41586-022-04441-6 (2022).
- 43 Abdelnabi, R. et al. The omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant of concern does not readily infect Syrian hamsters. Antiviral Res 198, 105253, doi:10.1016/j.antiviral.2022.105253 (2022).
- 44 Suzuki, R. et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. Nature, doi:10.1038/ s41586-022-04462-1 (2022).
- 45 Gruber, A. D., Firsching, T. C., Trimpert, J. & Dietert, K. Hamster models of COVID-19 pneumonia reviewed: How human can they be? Vet Pathol, doi:10.1177/03009858211057197
- 46 Nealon, J. & Cowling, B. J. Omicron severity: milder but not mild. Lancet 399, 412-413 (2022).
- 47 McCray, P. B., Jr. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol 81, 813-821 (2007).
- Winkler, E. S. et al. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. Nat Immunol 21, 1327-1335 (2020).
- 49 Zhou, B. et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. Nature 592, 122-127 (2021).
- Winkler, E. S. et al. SARS-CoV-2 Causes Lung Infection without Severe Disease in Human ACE2 Knock-In Mice. J Virol 96, e0151121 (2022).

技術紹介

サル型実験動物シミュレーター: Mimicky Vessel開発経緯

三協ラボサービス株式会社 事業推進室

1. はじめに

「実験動物」とは何か?改めて調 べてみると、「人の教育やさまざま な試験研究、または生物学的な製 剤など科学上の利用を目的とした 実験に用いられる動物。それを実 験動物と呼ぶしと記されています。

その上で倫理的な視点から「動 物実験は、特に生命科学研究にお いて不可欠とされていると同時 に、動物は当然我々と同じく命あ る存在であり、実験動物の取扱い については動物愛護・動物福祉の 観点から適切に実施される必要が あります。」と、記されています。

これは国際的にも私たちが一瞬 たりとも避けて通ることができな い、また常に意識し遵守しなけれ ばならない原則となっています。

それでは改めて「適切」とは 一体何を差すのでしょうか。Replacement (代替法の利用) Reduction (使用数の削減) Refinement (苦痛の軽減)。この今や実 験動物の国際倫理原則となった 「3Rの原則」を厳守することで、 実際に実験動物の負担はどこまで 軽減されているのでしょうか。

その答えは恐らく哲学的命題へ の答えでもあり、動物たちへ直接 聞くことができない限り、決して わからないというのが現実だと思 います。だからこそ実験動物への

ストレス、負担の軽減について 我々動物実験に携わるすべての関 係者が今後も真剣に自らに問い続 け、なおかつ向き合い続けるべき 課題であると考えます。

本誌 2016 年 No.66 のこの場で ご紹介したマウス型実験動物シ ミュレーター: Mimicky Mouse の際にお伝えした通りに、弊社は 「動物愛護の精神を重んじ、正し い動物実験の手助けをする」こと を使命としており、「利益の追求 とともに、常に新しいものへ挑戦 する |ことを目標としております。 実験動物販売・実験動物技術者派 遣業務および自社施設での動物実 験受託試験業務を行っている弊社 でしかできない「何か」があるは ずだ、と考えた結果生まれたの がマウス型実験動物シミュレー ター「Mimicky Mouse」であり、 第二弾として今回新たに誕生した のがサル型実験動物シミュレー ター「Mimicky Vessel」です。

2. 製品意図

「生体を使用する前に、実施す る作業の全体的な流れや手技、動 作などをひと通りイメージするこ とや、手順の把握と投与等のテク ニックの反復トレーニングを実施 することで、技術の洗練を実現 し、動物に与える苦痛ストレスが

より少ない、精度の高い動物実験 を行っていただくこと」「指導者 ができる限り動物を使用せず、か つ、よりリアルに受講者に対して トレーニングを行い、過去に指導 者が訓練で用いてきた使用数より も少ない数で、無駄なく受講者を 指導者のレベルに近づけさせる こと」これが Mimicky シリーズ の作製コンセプトとなっており ます。今回の「Mimicky Vessel」 もこのコンセプトに沿った形で、 設計・作製されました。

3. シミュレーター制作工程

1)原型作製

粘土から原型を作製した Mimicky Mouse に対して、Mimicky Vesselは、開発初期の段階で第 一三共株式会社 布瀬川様にサ ポートをお願いし、専門家とし て、またユーザー目線で多くのご 意見・アドバイスをいただいたこ とで、実際の動物に近い原型を作 ることができました(写真1)。



2) 試作段階

上腕から手首まで硬いシリコン を使用し骨格として作製、その上 に肘部から手先までを柔らかいシ リコンを使用し表皮として被せる ことで、肌感を表現しつつしっか りとした腕も表現しました。

さらに骨格と表皮の間に血管を 通し、本シミュレーターの完成像 が現れました (写真2)。



写真2

3) 血管

表皮と骨格の間を通る血管は、 当初は一種類の予定でしたが、太 さを二種類用意して太さの選択を 可能とし、これまでの経験を踏ま え自身の技術レベルにあった訓練 ができるようにしました。

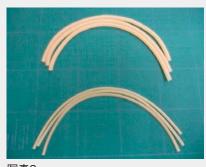


写真3

○血管(大)内径 3.0×外径 5.0mm (写真3上)

○血管(標準)内径1.8×外径 3.2mm (写真 3 下)

4) 血管の動き

静脈が皮膚直下に位置している ことによる左右のブレを再現して います。投与・採血の際には採血 者の指による微妙な血管の保定が 安定的採血のカギとなります(写 真4)。



写真4

4. 本シミュレーターの概要

実験動物(カニクイザル)を模 したシミュレーターとして、生体 サルを扱う際の感触を再現し、採 血・静脈注射の模擬練習を行うこ とが可能です。さらにイヌ・ネコ の静脈内投与・採血のシミュレー ターとしてもご使用いただけま す。

5. 最後に

皆さんが予防接種を受ける際、 経験豊富な医療従事者の方と新 人の方を選択できるとしたら、 どちらを選ばれますか。勿論、 中には新人さんを選ばれる方も いらっしゃるかと思いますが、 多くの方は経験豊富な医療従事 者の方を選ばれると思います。

その差は、接種までの何気な い会話だったり、器具の扱い方 やひとつひとつの動作や雰囲気 などから受ける「熟練されたイ メージ」による安心感が大きな 要素であるのだと感じます。

ただ、人間と動物の間では人 間同士とは違い、人間が短期間 でそのような安心感を動物に提 供することや、逆に動物が感じ る安心感を人間が真の意味で認 識することはなかなか難しいこ とです。そこには動物と動物を 扱う人間との信頼関係を築く上 で日頃の配慮や心がけに加え一 つ一つの行動が絶対的に必要と なります。

動物実験の現場においては「短 時間で必要な処置が正確に苦痛 なく終わる」だけで、実験動物 の負担・ストレスは大幅に軽減 できることは間違いありません。

動物実験は我々が健康で安心 して生きていくために、まだま だその必要性を失うことはあり ません。その一方で、そのため に多くの貴重な命が犠牲となっ ていることもまた事実であり、 我々実験動物・動物実験に携わ る者はそれを常に重く受け止め 続ける必要があります。

本シミュレーターが、改めて 実験動物の命と真摯に向き合う きっかけとなれば幸いです。

(日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)



海外文献情報

ネコの表情から苦痛度を評価する (ネコのグリマス・スケール)

順天堂大学 国際教養学部 久原 孝俊

はじめに

筆者は、本誌83号において、 マウス、ラット、ウサギのグリ マス・スケール (grimace scale) について紹介をした¹⁾。グリマ ス・スケールとは、顔面の表情か ら、動物が被っている苦痛の程度 を評価する方法/基準である。わ れわれは、動物を用いて研究をお こなうときは、できるかぎり動物 が被る苦痛を軽減しなければなら ない (Refinement:「洗練」)。そ のためには、実験動物が被る苦痛 を適正に評価することが必要であ る。しかし、もの言わぬ動物の苦 痛を評価することはむずかしい。 動物の苦痛を評価するためには、 その行動や臨床データ(たとえば、 体重減少や血中のストレスマーカ ーなど)を観察することがおこ なわれてきたが、それらの評価法 は時間がかかる作業であり、また 観察した行動や臨床症状がかなら ずしも苦痛に特異的であるとはか ぎらない。カナダのマギル大学の Jeffrey Mogil らは、マウスやラ ットにおいて、表情の変化を観察 することによって、迅速かつ信頼 性をもって苦痛を評価することが できることを示した^{2,3)}。その後、 ニューカッスル大学の Matthew Leach らは、ウサギのグリマス・ スケールを開発した⁴⁾。グリマ

ス・スケールは、さまざまな「顔 面アクション単位(facial action unit)」の変化を観察することによ って苦痛を評価するものである。 「顔面アクション単位」には、た とえば、目を細めることや洞毛(触 毛)の位置の変化などが含まれる。 なお、"grimase"とは、「顔をしか めること」を意味する。本稿にお いては、前報につづいて、ネコの グリマス・スケールについて紹介 したい。本稿は、英文原著の翻訳 ではない。原著を読んで、筆者が 自由にまとめたものである。

ネコのグリマス・スケールの開発

グリマス・スケールは、さまざ まな動物種において、苦痛を評価 するための基準として使われてき た。ネコにおける疼痛管理は見過 ごされがちであり、ネコはイヌに くらべて、鎮痛薬を投与されるこ とが少ない。その理由は、ネコに おける疼痛の評価がむずかしいこ と、ネコにおける疼痛の評価に関 する教育・訓練が不足しているこ と、ならびにネコにおける疼痛評 価のための指標が限られているか らである。

カナダモントリオール大学の Marina C. Evangelista らは、ネ コの急性の痛みを評価するため に、ネコのグリマス・スケール

(Feline Grimace Scale;以下、 FGS) を開発することを試みた 5)。 動物病院を受診した35頭の飼い ネコ (実験群: 雌16頭; 雄19頭; 年齢 6.3 ± 3.6 歳; 体重 5.6 ± 1.9 kg) および 20 頭の対照ネコ (雌 15 頭; 雄 5 頭; 年齢 3.1 ± 1.1 歳; 体重 3.8 ± 0.5 kg) を 1 頭ずつケ ージの中に入れて、ビデオで観 察・記録した。ビデオ撮影は、1 回につき6分間おこなった。実験 群のネコが痛みを感じているとき は(実験のために故意に疼痛刺 激を与えたのではなく、動物病院 を受診した時点において、なんら かの疼痛反応を示していた)、鎮 痛薬を投与し、その1時間後にビ デオ撮影を再開した。ビデオ画像 から静止画を作出し、次の5つの 表情単位について調べた。すなわ ち、(1) 耳の位置、(2) 目の開き 具合、(3) 鼻口部の緊張、(4) 洞 毛 (触毛) の変化、(5) 頭部の位 置である。それぞれの表情単位を 0~2点でスコアリングし、ネコ が感じている痛みを評価した。ネ コが眠っているとき、毛づくろい をしているとき、または鳴いてい るときは FGS を利用することは できない。表情単位は、独立した 4名の観察者が110の画像を見る ことによって評価した。その結果、 対照群のネコにくらべて、痛みを

感じているネコの FGS は有意に 高いことが示された。また、他の 疼痛指標とも強く相関していた。 4名の観察者のあいだには、有意 な差は認められなかった。痛みを 感じているネコに鎮痛薬を投与す ると、FGS は低下した。FGS を 利用することにより、鎮痛薬を投 与すべき疼痛閾値 / タイミングを 定めることも可能になった。FGS に関しては、雌雄差はみられなか った。また、本研究においては、 複数の品種が使用された(おもな 品種はアメリカンショートへアで あった)が、品種による FGS の 有意な差はみられなかった。ただ し、黒猫の FGS を評価するのは むずかしかったようだ。著者らは、 高解像度のビデオカメラを使用す ることによって、この問題を解決 することができると考えているよ うだ。

紙幅の都合により、FGSの 写真を示すことはできない が、原著論文の Supplementary information において閲覧するこ とができる ⁶⁾。

なお、本動物実験計画は、モン トリオール大学獣医学部動物実験 委員会の審査・承認を受けており、 さらに、すべての実験は、カナダ 動物ケア評議会 (Canadian Council on Animal Care: CCAC) のガイド ラインに則って実施された。

また、実験群のネコ(飼い猫)を 使用するにあたっては、飼い主のイ ンフォームドコンセントを得た。

人間と動物の病気を一緒にみる

ネコのグリマス・スケールに 関する論文を読みながら、ふと、 宮崎 徹博士の AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage) のニュ ースを思い起こした⁷⁾。宮崎博

十は、健常人の血中に存在する AIM が人間の腎不全に対する治 療効果があることを見出した。他 方、ネコの多くが腎不全で死亡す ることはよく知られている。ネコ にも AIM は存在するものの、正 常に機能しないことがわかった。 そこで、体外からネコに AIM を 投与して、ネコの腎不全を治療す るための研究が進められていると いう。人間の医者(宮崎博士)が 動物の病気のための研究を進めて いることは興味深い。もちろん、 AIM の研究は、ネコの腎不全のみ ならず、人間の病気の治療にも大 きく貢献することが期待される。

さて、ズービキティ (zoobiquity) という聞きなれな いことばがある8)。日本語の定訳 はないようだが、「汎動物学」と いう訳語が使われているようだ。 ワンヘルス (one health) の概念 と通奏するものであろう。

人間の医者と動物の医者、さら には(自然科学のみならず、社会 科学や人文科学も含む) その他の 分野の人たちが「仕切りを越えて」 協力することによって、人間の医 療のみならず、動物の医療や動物 福祉がさらに向上することが期待 される。

おわりに

もの言わぬ動物の苦痛を評価す ることはむずかしい。グリマス・ スケールは、さまざまな動物種に おいて、苦痛を評価するための基 準として使われてきた。表情は、 人間と動物の両方において、痛み を評価する方法として有用である ことが知られている。

マウス、ラット、およびウサギ のグリマス・スケールに関して は、笠井憲雪博士(東北大学名誉

教授)を中心とした翻訳チームが NC3Rs(英国 3Rs 研究センター) と共同で日本語版を作成してお り、すでに公開されている ⁹⁾。日 本語印刷版グリマス・スケール(マ ウス、ラット、ウサギ)も入手す ることができるようだ ¹⁰⁾。ウサ ギのグリマス・スケールを開発し た Leach は、「グリマス・スケー ルは、実験動物のみならず、獣医 臨床の場においても応用すること ができる」と述べている。

近年、実験動物としてのネコの 使用数は大きく減少しているが (わが国における、2019年度の実 験動物としてのネコの販売数は 323 頭であった;日本実験動物協 会調査による)、動物実験の分野 のみならず獣医臨床の分野におい ても、ネコのグリマス・スケール の活用によって、動物福祉がさら に向上することを期待したい。

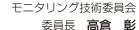
参考文献

1) B. Natterson-Horowitz & K. Bowers: Zoobiquity, 2012.

引用文献 -

- 2) D. J. Langford et al., Nature Methods 7: 447-449, 2010.
- 3) S.G. Sotocinal et al., Molecular Pain 7: 55, 2011.
- 4) S. C. J. Keating et al., PLOS ONE 7: e44437, 2012.
- 5) M. C. Evangelista et al., Scientific Reports 9:19128, https://doi. org/10.1038/s41598-019-55693-8
- 6) https://static-content. springer.com/esm/art%3A10 .1038%2Fs41598-019-55693-8/ MediaObjects/41598_2019_55693_ MOESM1_ESM.pdf
- 7) https://digital.asahi.com/articles/ ASP7H51K7P7GPLBJ009.html
- 8) http://zoobiquity.com
- 9) https://nc3rs.org.uk/grimacescales
- 10) https://www.lab-awcom.org/

キーワード:動物福祉、苦痛度評 価、ネコ、グリマス・スケール





感染症診断・予防実技研修会(モニタリング研修会)では、総合討論の場において受講生から様々な質問を頂 きます。今回は、令和3年度の研修会において頂いた質問とそれに対する回答を紹介します。

Q1: ELISAを用い抗体検査を行う場合、抗体検出感度について検査動物の系統差を考慮する必要は有るのでしょ うか?

本1: 下の表は、マウスの系統差による感受性の違いおよび抗体検査方法の検出感度の差に関する実験結果を示 した表です。実験は、MHV感染マウスが飼育されている飼育室内で、非感染近交系マウス4系統と非近交系マウス 2系統を飼育し、抗体検査によりMHV感染の推移を調べました。表中の分子は補体結合反応(CF)、分母はELISA による抗体陽性個体数を示しています。まず、系統差による感受性の違いを見てみると、CFでは、C57BL/6が 他系統と比べて、高い陽性率とを示しました。これは同じ検体数でも、C57BL/6をおとり動物に使用することに よって、より正しい結果が得られる可能性があることを示しています。つぎに、検査方法の違いによる検出感度差 を見てみると、ELISAは飼育開始後2週目で全系統に陽性個体が出現したのに対し、CFではC57BL以外の系統 では抗体陰性、あるいはELISAに比べ低い抗体検出率に留まりました。この結果は、抗体検出感度が低い検査法で 検査をした場合、感染を見逃してしまう恐れが有ることを示しています。しかし、このような系統差はELISAの様 な高感度の検査法を用いることによって、系統による感受性の差が改善されることを、この結果は示しています。 つまり、ELISAを用いれば、系統差を考慮する必要は無いと言うことになります。

/1)田/公

1/10

3/10

不机石	乙 週1友	り廻後	4週後	3週1を	O週报	7 週1友	〇四夜
BALB/c	0/5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
C3H/He	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
C57BL/6	6/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
DBA/2	0/9	0/9	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8

MHV汚染飼育室飼育開始後の抗体検出の推移

5.周後

1/10

6/9

の組織

1/10

3/10

フン田公

1/10

5/10

OY国公

1/10

1/9

Kagiyama, N., et al., Detection of Mouse Hepatitis Virus Antibody by Protein A-ELISA in 6 Prevalent Inbred Strains or outbred Stocks of Mice. Lab. Anim., 25, 1991.

参考資料

玄紘夕

ddY

ICR

つ油を

0/6

0/6

- 1. DVD「マウスラットの微生物モニタリング」日動協編、2013
- 2. 実験動物の感染症と微生物モニタリング、(株) アドスリー、2015

3:周後

0/10

3/9

ほんのひとりごと

『家は生態系』

ロブ・ダン 著 今西康子 訳 白揚社 2700 円 + 税

本書の帯に「私たちの身の回 りの生き物はハッとするような素 晴らしい世界を作り出している。 本書は、その世界を発見する楽し さと大切さを教えてくれる。」とい う言葉に興味をそそられて手に取 りました。本書は推理小説やドラ マとは違って一気に読み切る事で 満足感を与えてくれるものではな い本であることを先ずお伝えして おきます。時間があるときに、ど この章からでも良いので、気にな った章を深堀する気持ちで、興味 津々の心とサイエンスの眼もって 読み進むと自分の生活環境に新し い発見が見えてくると思います。



但し、序章のホモ・インドアラ ス(屋内人)の部分はしっかり読 み込んで、その世界観と、これか ら紹介される事実について、理解 するための柔らかい頭を作る事を お薦めします。

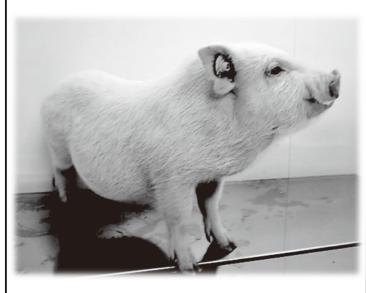
実験動物を取り扱う人達にとっ ては理解し易い内容だと思いま す。何故ならば、「コンベンショナ ル」と「SPF」という言葉を理解 されているからです。しかし、最 近では「SPF」動物が主流になり、 過去にコンベンショナル動物であ ることから確認された生体反応 (免疫反応) について、今ではなか なか確認することが出来なくなっ ています。当時、これらの反応の いくつかは実験動物の特性と評価 されたことがありましたが、後に 寄生虫や細菌叢が生体に関与して 影響を起こしていたことが科学的 に解析されています。

人が生活する環境は無数の生き 物と一緒に生活しているわけで、 いわゆるコンベンショナル環境で す。コロナ禍で感染を防ぐために 「マスクの着用」、「手の消毒」等の 徹底に努めていますが、もしかし たら以前の生活と一部異なる生態 系が出来上がっているかもしれま せん。そこで、身の回りにいる屋 内生物と上手に付き合うために参 考になると思います。

〔選評 森村 栄一〕

Göttingen Minipigs™





- Global Standard
- 大人しい、賢い、緩やかな体重曲線
- ヒトへの外挿性が高い
- 厳密な遺伝管理
- Technical & Scientific support



- ・飼育用器材、ハンドリング用器材
- •実験動物用飼料
- 生体試料
- ・トレーニングサービス
- 受託飼育
- •受託試験

お気軽にお問い合わせください



⑥ オリエンタル 酵母工業株式会社

バイオ事業本部ライフサイエンス部 〒174-8505 東京都板橋区小豆沢三丁目6番10号 TEL: 03-3968-1192 FAX: 03-3968-4863

連載コラム

会員からの情報(その5)

北山ラベス株式会社 伊那バイオセンター業務紹介

北山ラベス株式会社 柳川 晃宏

■はじめに

北山ラベス株式会社は、バイオ メディカルサイエンスに携わる皆 様から求められる高品質な実験動 物の供給を使命とし、1965年(昭和 40年) に設立しました。その後、ウ サギ生産を軸として受託研究支援 業務を拡充しながら現在に至って います。近年では特殊動物の受託 飼育、遺伝子組換え動物、抗体製造、 昆虫・動物細胞の培養業務等、バイ オ研究支援企業としての認知度も 高まってきました。

当社は長野県伊那市に本社を置 き、現在では大きく実験動物生産 部門(ウサギ、ビーグル)と受託試 験・研究支援部門の2部門の構成と なっており、「高品質な動物の生産・ 安定供給」および「信頼性の高い研 究支援サービスの提供」を当社の 経営方針とし、人々の健康なライ フスタイル構築に貢献できるよう に取り組んでいます。また、当社は、 法令順守の徹底、環境保全への取り 組み、地域の人々との触れ合いをも 大切にして、日々の業務に励んでい ます。

■受託研究支援部門としての伊 那バイオセンター

日本の屋根である南アルプス、中 央アルプス山脈を眺望する伊那バ イオセンターは、それまで複数の事 業所で行っていた受託研究支援業 務を集約して2004年に開設、本年で 19年目を迎えました。伊那バイオセ ンターでは2011年にISO9001を認証 取得し、経営理念「質の高いバイオ 関連受託サービスを提供し、ライフ サイエンスの発展や人々の健康な ライフスタイルの構築に貢献する ことが社会的責任である」のもと、 さらに信頼される企業を目指し、 日々誠実に事業活動に取り組んで います。

当社の50年近くにわたる自社生 産SPFグレードのウサギを用いた、 豊富な実績を有する抗体作製を主 軸に、300種類以上の細胞株の培養 や抗体・タンパク質の精製、SPF環 境下での多様な動物種の飼育・試 験を代行するin vivo基礎研究 (Non-GLP)、マウス腹水法による体外診 断薬原料の製造、担癌マウスの同 所性移植、遺伝子組換えウサギ (Tg ウサギ) の作製および日本薬局方な ど公定書記載の試験法に準拠した



ISO9001認証取得

GMP関連試験等々、お客様のニー ズに応えるべく業務の拡充を行っ てきました。また、2008年にはTgウ サギ (変異型ロドプシン発現Tgウ サギ)の産業利用認定(農林水産省) を取得し、Tgウサギの作製・繁殖 から販売を請け負う国内唯一の企 業として活動しております。さら に、2015年には日本実験動物協会に よる実験動物生産施設等福祉認証 を取得(2021年4月更新)し、品質の 向上および製品ラインナップの充 実も目指してきました。

なお、当社の販売窓口はオリエン タル酵母工業(株)等となりますの で、お問い合わせは各エリアの販売 窓口へお願いします。

■動物福祉の取り組みについて

昨今の社会情勢として、動物愛護 や動物福祉について人々の関心が 高まっています。当社も十数年前に 動物福祉委員会を設け、適切な使 用動物の管理を行ってきましたが、 動物の愛護および管理に関する法 律は年々見直され、適宜法改正もさ れています。このような環境下、オ リエンタル酵母工業グループ各社 では順法精神に則り、3R+1R向上を 目的に、2021年10月に3R+1R向上委 員会(向上委員会)を設置しました。

「3R+1R」とは、2005年の動物 愛護管理法の改正で第41条に明文 化された、動物の科学上の利用に おける3R原則 (Replacement:代替 法の利用、Reduction:使用動物数 の削減、Refinement:苦痛軽減) に、 1R=Responsibility (動物および動物 実験に対する責任)を加えたもので す。向上委員会の設置の目的は、① ひとりひとりが動物愛護・福祉に関 心を持つ、②動物愛護・福祉の意識 向上にむけてグループ一丸となり全 員で取り組む、という2つの姿勢を 改めて強化し、月例会議でフォロー し水平展開をしていくことです。

グループ全員でこの目的を共有 して宣言するために、当該活動のポ スターを作成しました。本ポスター の運用は、少なくとも年に一度、各

私たちは動物福祉の向上に努めています! **OYC BIO**

事業所にて動物福祉に関わる勉強 会や意見交換等を行い、最後に全 員でサインし掲示をすることで、常 に「動物福祉への意識を高く持つ」 環境づくりの一環としていきます。 心新たに福祉の充実に向けて互い に気付きあい、見直す組織にしたい と思います。

また、本ポスターに3R+1R向上 委員会宛の投書フォームも設置し、 より相談しやすい体制にしました。 社員が気付いたこと、意見や要望お よび相談等、どんな小さなことでも 気軽に連絡できるようになりまし た。これらの情報は相談者に配慮し たうえで、向上委員会にて早期に吟 味し、対策・対応を迅速に行います。

■動物試験代替法の導入

当施設ではマウスを使用したモ ノクローナル抗体製造による体外 診断薬原料も主力製品の一つです が、近年ではマウスを使用せず、細 胞培養法にて原料製造を依頼され るお客様が増えています。製造法が 変わることにより、収量やコストの 面で従来法の水準まで到達するこ とは、なかなか難しいところがあり ます。当社のこれまでの経験や実績 をもとに、新たな培養方法の確立に も取り組み、お客様に提案しながら ご要望に沿ったより良い製品をご 提供できるよう心掛けています。

GMP関連試験についても動物を 使わない代替法に切り替わりつつ あります。輸液用ゴム栓試験は、ウ サギを使用する発熱性物質試験、マ ウスを使用する急性毒性試験およ びウサギ血液を利用する溶血性試 験をもって判定をしていましたが、

2014年の日本薬局方の改訂により、 動物試験が細胞毒性試験に切り替 わりました。

また、ウサギを使用した発熱性物 質試験は、代替法としてエンドト キシン試験への切り替えが進んで います。欧州評議会では2021年6月、 欧州薬局方 (EP) 収載のウサギを 用いた発熱性物質試験は、5年以内 に代替法 (MAT:単球活性化試験) に完全に切り替えるとの発表があ りました。グローバル的には医薬品 関連は動物を使用しない代替法へ のシフトが加速していることは間 違いありません。当社においても発 熱性物質試験の受託件数は、減少傾 向にあり、代替法を積極的に展開し ています。もう一つの代替法である 単球活性化試験の導入についても、 日本における今後の動向に注視し ながら検討していきます。

■最後に

以前と比べ実験動物の使用数の 減少が続いておりますが、高品質 な動物の供給および質の高いバイ オ関連受託サービスの提供はもち ろんのこと、3R+1R活動により動 物福祉の意識を高めた社員を育て、 安心・信頼してお任せいただける 企業風土となるよう努めていきま す。さらに、動物使用試験の代替法 を積極的に取り入れ、お客様のニー ズに応えるとともに、社会の変化に 柔軟に対応できる組織を目指して いきます。

今後もお客様の第二工場、第二研 究所として受託製造、研究開発の礎 となるべく、邁進していく所存です。

実験動物技術者紹介(2)

私は特例認定校でない大阪医 療技術学園専門学校の臨床検査 技師科を卒業し、臨床検査技師 の国家資格を取得しました。臨 床検査技師の仕事は、病院や診 療所等において、検体を用いた 検査として微生物学的検査、血 液学的検查、病理学的検查、尿· 糞便等一般検査等、生理学的な 検査として心電図、心音図、脳 波等を実施することです。大阪 医療技術学園専門学校の臨床検 査技師科は3年制の課程でした。 1年次では基本的な生物・化学・ 英語等の知識を習得しました。2 年次にはより専門的な医学的知 識の習得に加え、病理標本の作 製や生徒同士で採血を実施する 等の実技講習も行いました。3年 次は前期に約半年間の病院での 研修があり、後期は国家試験に ついての対策が主な授業内容で した。在学中は実験動物と関わ る機会はなく、現所属の前身で ある三共株式会社 安全性研究所 に就職して初めて実験動物に触 れることとなりました。

安全性研究所では、イヌ及び サルを用いて毒性試験を行う部 署に配属され、実際に動物実験 に携わりました。先輩の指導を 受け、イヌ及びサルの捕獲・保定、 投与手技、尿検査、拘束下心電 図等の検査方法について習得し、 入社3年目には実験動物技術者 2級を取得しました。2級取得後 には、更なる動物取り扱い技術 の向上に加え、サルの精液検査、 ホルター心電図、血液ガス測定 の検査方法の習得に努めました。

入社9年目に実験動物技術者1 級にチャレンジしましたが不合 格となりました。このときはマ ウスの解剖の実技試験がうまく できず、普段触れる機会のない 動物を扱うのは難しいと感じま した。翌入社10年目に実験動物 技術者1級に再挑戦し、無事合 格することができました。

1級取得後には、医薬品医療 機器総合機構による GLP 適合性 調査やヒューマンサイエンス振 興財団による第三者認証のため の実地調査への対応、災害時の 事業継続計画の一環とした実験 施設の管理に携わり、動物施設 運営の知識を深めました。イヌ 及びサルのペア飼育や、実験操 作時にサルに対して与えるグミ やさつまいも等のご褒美の導入 などの環境エンリッチメント推 進にも注力しました。また、サ ルを捕獲せずに採血が可能な キャッチングケージを同僚と開 発することで、動物のストレス 軽減だけではなく、実験動物技 術者の怪我などの労働安全衛生 リスクの低減を実現しました。 そして、それまでの知識と経験 を活かすために、入社16年目と



第一三共株式会社 三家本 慧

なる昨年、実験動物技術指導員 の資格を取得しました。技術者 と異なり、技術指導員は他者を 教え導くことを前提とした資格 であるため、改めて身の引き締 まる思いです。

現在の仕事内容はイヌ及びサ ルに対する毒性試験の実施が主 業務です。毒性試験では心電図 (拘束下、ホルター)、尿検査、 血圧測定、血液ガス測定等を実 施しています。また、基盤研究 として、サルのストレスを客観 的に評価可能なマーカーの探索、 AIを用いたイヌ及びサルの行動 解析に取り組んでいます。

最後に、動物にストレスを与 えない捕獲、保定、投与手技、 及び採血手技、並びにこれまで に実施してきた数々の検査の技 術、3Rs 及び動物のウェルビーイ ングに配慮した動物愛護や施設 運営に関する知識や経験を継承 していくことで、高度な実験動 物技術者の育成に貢献するとと もに、そこから得たフィードバッ クにより自身の成長にも繋げて いきたいと考えています。

東京ビジネスサービス株式会社は、今年で創立 60 年を迎える事となり ました。ラボ・サービス部も実験動物飼育管理を始めて 50 年を迎えま す。これからも皆様のご要望にお応えできるようサービス提供に努めて 参ります。



東京ビジネスサービス株式会社

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6 丁目 14 番 1 号 TEL 03-3344-4551(代表) FAX 03-3344-6695 お問い合わせ ラボ・サービス部 TEL 03-3344-4550 https://www.tbs-net.co.jp

実験動物技術者試験を受験して

実験動物2級技術者試験に合格して

愛知県立安城農林高等学校 大村 優空

私はこの3年間、愛知県立安城 農林高等学校で動物について学ん できました。本校には、アニマル ケアコースがあり、マウス・ラッ トを中心とした小動物の生態や飼 育方法、実験動物としての取り扱 い方法について学ぶことができま す。このコースを選択すると2年 生では、2級技術者の資格取得に 向けた授業があり、3年生になる と受験することができます。

私が実験動物に興味を持ったの は、2年生で「動物を用いた薬物 試験」について調べた時です。調 べていくうちに、「代替法」や「投 与方法による吸収と比較 | など面 白いと感じ、実験動物について深 く勉強したいと思いました。

そして、2年生になり、この資 格を知りました。この試験に合格 するためにまず、2年生のうちは 基礎をつくることにしました。実 験動物の授業では先生の実体験を 聞かせてもらったり、想像しな がら勉強をしたので楽しかったで す。3年生になってからは、過去 問を7年分解きました。分からな いことは先生に聞き、問題がテキ ストのどこに該当するのかを確認 し、線を引いて勉強しました。実 技試験では、実験に学校の生体を 使い実際に口に出し覚える勉強を

しました。当日の筆記試験では少 し動揺しましたが、細かいところ まで自信を持って書くことが出来 たのは実際にやる、見ることをし たおかげだと思っています。

4月からは動物に関わらない分 野で働きますが、薬1つでも実験 動物の命を頂いているという考え を大切にし、誰かと共有していき たいです。また、いつかこの資格 を使用して人の役に立てることが 出来たらいいなと思います。

最後に合格するために協力して 下さった先生、講師の方に深く感 謝申し上げます。ありがとうござ いました。

実験動物2級技術者試験を受験して

湘央生命科学技術専門学校 吉野 あかね

私が実験動物2級技術者資格認 定試験を受験しようと思ったきっ かけは、専門学校の授業の中で実 験動物の分野について学んだから です。実験動物は現在の社会では なくてはならない存在であり、動 物の命を扱う以上、動物の苦痛を 最小限に減らし、少数の動物数で 実験結果を得る必要があることを 知り、そのためには技術者の正確 な知識や技術が必要であることを 感じました。また、授業の一環で 実験動物の飼育管理や実験技術を 学んだときは、初めて扱う実験動 物に戸惑い、満足に取り扱いがで きないこともあり、技術を習得す

ることは簡単ではないことを実感 しました。工夫や努力を重ねて技 術を身につける中で、資格試験の 受験をしようという気持ちが高ま りました。

資格試験を受験するために、過 去の問題を繰り返し解き、また、 教科書を何度も読み返して、友人 と切磋琢磨して学習に取り組みま した。実技試験の学習では、何度 も挫折しそうになったことがあり ましたが、先生方が丁寧に指導を してくださり、気持ちを奮い立た せて学習に取り組むことができま した。その後、試験を受け、第1 位という結果が伴い、自分自身の 大きな成長とこれまでの努力に、 自信とやりがいを感じました。

今回の結果は、私一人では得ら れなかったと思います。丁寧に指 導をしてくださった先生方、とも に高めあった友人に感謝したいと 思います。また、資格試験を通し て得られたものは単に合格したと いうことだけではなく、挑戦する ことの楽しさや評価されることの うれしさを知ることができたこと も大きな成果だと思っています。 私は社会人となりますが、資格試 験を通して知ることのできたこと を忘れずに、これからを歩んでい きたいと思っています。

「実験動物技術者」という資格は 大学生の頃から知っていました。動 物に関する知識は常に自分のものに したいと思っていた私は、もちろん 受験したかったのですが、実務経験 が必要であると知り、一度は取得を 諦めました。そして時は経ち、ひょ んなことからこの世界に入り、受験 資格を得ることができました。立派 な目標があったわけではなく、ただ 学びたいという好奇心がきっかけで した。しかし、この学びたい意欲が 今回の合格に結びついたと思ってい ます。

合格に導いてくれたのは、私の疑 問に対して丁寧に説明してくださっ

た職場の方々です。仕事を教わる時 に「わからないことは何でも聞いて いい」と言っていただけたので、そ の言葉に過度に甘えました。仕事中 に疑問に思うとすぐさま質問しまし た。驚いたことに、上司も先輩も嫌 な顔一つせずに何でも教えてくれた のです。ここではどんなことを疑問 に思って聞いても馬鹿にされないと いう嬉しさが、私の知りたい気持ち に拍車をかけました。最初の数ヶ月 はさぞ面倒な新人だったことでしょ う。

「できない」と打ちひしがれてい る私の様子を見て、上司は仕事の合 間を縫って勉強や手技を教えてくだ

さいました。さらに、後輩が優秀な ので実技試験の練習に付き合っても らい、アドバイスを求めるという、 プライドの欠片もないこともしまし た。今思い返すと、ずいぶん迷惑を かけてきたと思いますが、結果的に 必要な知識を身につけられたのだと 思います。

現在私は、飼育管理と実験補助を しています。合格した今は「実験動 物技術者になって何をするか」を考 えていくことが重要だと思います。 これからも自分の好奇心を大切にし つつ、知識や技術の向上に努めてい きたいです。

実験動物2級技術者資格認定試験に合格して

山口大学 総合科学実験センター 生命科学実験施設 山本 理恵

令和3年度 実験動物2級技術者資 格認定試験に合格することができ、 大変うれしく、ほっとしています。

私は現在、大学の動物実験施設で 主に検疫や微生物モニタリング検査 に関わる業務を担当しています。施 設内の動物が感染症にかからないよ うに、また感染を広げることになら ないよう早期発見・検出に気を配っ ています。業務を行う上で知識や技 術の不足を感じ、基礎的な知識の再 確認や新しい知見を吸収し、そして スキルアップのために、この試験に 合格をめざして挑戦することにしま した。

学科試験の勉強方法は、過去問を

10年分解き、間違えた問題や特に重 要だと感じた箇所にはテキストにマ ーカーで線を引き、繰り返し確認で きるようにしました。日常生活の負 担にならないように、4月ごろから コツコツと少しずつ勉強しました。 実は試験当日は緊張していたのか、 マークシートにずれて記入してい て、途中で気が付いた時にはとても 焦りました。

実技試験は、動物を使用しない記 述式だったのですが、動物を使用 しての試験にも対応できるように動 物を保定して投与の練習を行いまし た。新生仔ラットの雌雄判別は苦手 だったので、試験直前は毎日練習を

しました。初めは間違えてばかりで したがいつの間にか正しく判別でき るようになりました。

試験を終えて、知らなかったこと がわかるようになったり、いろいろ なことに気付くことができようにな ったので、本当によかったと思いま す。時間をさいて勉強に協力してく ださった職場の皆様にこの場を借り て感謝申し上げます。本当にありが とうございました。今後は1級の受 験も視野に入れ、日々の業務をこな しながら、実験動物技術者として精 進して参りたいと思っています。

私は現在、神戸大学農学部資源 生命科学科にて、動物、とくに哺 乳類の有する機能について学んで おり、研究の中で実験動物を扱う ことがあります。本来、実験方法 として動物の命を奪わずに済む代 替法があるならば、それを選択す べきであると思います。しかし、 代替法がなく、やむを得ず動物実 験を行わねばならないのであれ ば、動物が感じる苦痛を極限まで 無くさなければなりません。その ためには、動物の正しい飼育方法 や扱い方を学び、習得する必要が あります。正しい技術を身に付け、

動物にできる限り不安を与えない 処置ができるようになることは、 動物実験を行う者の義務であり責 任であると私は受け止めました。 そして、それが実験動物1級技術 者試験を受験した理由です。学科・ 実技試験の対策をしているとき、 技術習得の難しさに悩んだ時間よ りも、命というものについて深く 考えた時間の方が長く、さまざま に思いを巡らせました。試験を経 験し、自身の研究への向き合い方 が変わったように感じます。

今回の技術者試験は、新型コロ ナウイルスによる影響を受け、試 験の延期や形式の変更がありまし た。そのため、受験対策も難しく、 戸惑いもありましたが、無事に合 格することができ、嬉しく思いま す。この合格をゴールとするので はなく、今後は、私の実験に命を 供した動物たちの死を無駄にしな いよう、心して研究に取り組みた いと思います。

本試験を受験するにあたり、大 学の先生方、講師の皆様にご指導 を賜りました。この場にて心より 感謝申し上げます。最後に、受験 の過程で命を供した動物たちに、 深い感謝と追悼の意を表します。

実験動物1級技術者試験を受験して

株式会社ジェー・エー・シー 志田 萌美

飼育管理技術者として勤務し始 めてから10年近くが経ち、近頃 はさらなるクオリティの高い技術 を提供するために、自分自身のス キルアップが必要であると考えて いました。後輩の育成にも携わる 年齢となり、指導する立場として も正しい知識を得ることが大事で あると思い、今年度の本試験を受 験することを決めました。

学科試験の内容は想像以上にボ リュームが多くはじめは試行錯誤 しましたが、テキストの文章を暗 記するだけではなく、疑問に思っ たことなどはその都度調べながら ノートにまとめ、自分の中で完全

に理解し、納得するまで読み込む ことに努めました。勉強を進めて いく中で、それまでの自分自身の 知識レベルを実感するとともに、 新たな知識を得ることで日々の業 務への意識も変わりました。

実技試験に関しては、例年と状 況が異なっていたこともあり、動 物を用いない形式とはなりました が、実践で使えるレベルの手技を 身につけたいと思い、実際に動物 を用いたトレーニングも行いまし た。手技の手順や方法をただ覚え るだけではなく、ひとつひとつの 手順の意味や注意すべきポイント を考えながら行うことを意識しま

した。

この度は成績優秀者として表彰 頂けたことを誠に嬉しく思いま す。また、業務と並行して試験勉 強に取り組んでいた自身のため に、ご指導・ご協力頂いた職場の 方々へも大変感謝しております。 合格したことに満足することな く、今後も知識や技術の洗練に努 め、研究を行う方々と実験動物の 中立な立場として、お互いにとっ て最大限のパフォーマンスが出来 るような技術者となれるように、 日々精進して参りたいと思いま す。

日本実験動物学会の動き

第69回日本実験動物学会総会の開催

テーマ:動物実験を育み、生命に尽くす 日 時:2022年5月18日(水)~20日(金)

会 場:仙台国際センター

〒980-0856 仙台市青葉区青葉山無番地

大会長:三好一郎(東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設)

内 容:特別講演、教育講演、シンポジウム、教育セミナー、LASセミナー、優秀発表表彰、一般演題(ポスター

発表)、ランチョンセミナー、情報交換会、器材展示等

事務局:大会事務局 jalas69@assoc.med.tohoku.ac.jp 運営事務局 jalas69@jtb.com

開催案内は大会URL (https://jalas69.jp/) をご参照ください

第17回実験動物管理者等研修会の開催

日 時:2022年8月(予定)

開催:オンデマンド配信(1か月配信予定)

会 費:日本実験動物学会会員 4000円、非会員 6000円

参加方法やプログラムは6月下旬に学会HP(http://jalas.jp/meeting/seminar.html)に掲載します。



貴重なデータを保持した実験動物を 安全・確実・清潔に全国へお届けします。

▶ お客様の多彩なニーズにお応えできる車両をご用意

1 t 保冷車 (空調車) 9 台 2 t 保冷車 (うち空調車 3 台) 4 台 3 t 保冷車 PG (空調車) 3 台

4 t 保冷車エアサス (空調車) 1 台 4 t 保冷車エアサス PG (空調車) 2 台

4 t 保冷車 (温調車) 1 台

4 t 保冷車 (空調車) 2 台



積載室の温度管理や虫を防ぐためのカーテン、大気 中の砂・ほこり・カビ・菌等の不純物を防ぐためのフィ ルタ、積載室の動物(遺伝子改変動物)の逃亡防止 のためにネズミ返しの設置をしています。



マウス・ラット輸送箱

滅菌した輸送箱を事前にお届け致します。

特定外来生物の飼養等の許可を受けている ケージをご用意しております。

ブタ用荷台柵

ージに入らないブタ・遺伝子改変ブタに ご対応致します。



最大 1 億円の車両保険

保冷装置、温度調節機などの破損、故障の際に運送中のものが壊れたり、死んでしまった場合は補償になります。 万が一動物輸送中に冷蔵機が故障した場合の対処は菱重コールドチェンの全国のロードサービスで24時間365日対応します。



-Siccus imperium transportation of ago bestia pro medical~

有限会社葛生運送 メディカルバイオ・アニマル輸送部

千葉県成田市新田 280-1 TEL 0476-73-2403 FAX0476-73-2419

葛牛運送

http://www.kuzuu.transport.com info@kuzuu.transport.com

日本実験動物技術者協会の動き

第56回日本実験動物技術者協会総会のご案内

会 期:2022年10月13日(木)~15日(土)

会 場: Mウイング (10/13)、キッセイ文化ホール

(10/14~15) (長野県松本市)

テーマ: TechnologistS

大会長: 江藤 智生(公益財団法人 実験動物中央研究所) ホームページ:https://www.adthree.com/jaeat2022/index.html

演題/参加登録:2022年4月開始予定

北海道支部

講習会等	期日	場所	テーマ
北海道支部総会	2022年6月	札幌市内で検討中	内容未定
特別講演	2022年6月	札幌市内で検討中	企画中

いずれも新型コロナウイルス感染症の拡大状況を鑑みて開催方法などを検討中。

関東支部

スペンロー				
講習会等	期日	場所	テーマ	
実技講習会	2022年8月18~20日	(一財)動物繁殖研究所	マウス、ラットの基本的な取扱い、投与、解剖などの基本	
動物実験基本手技	開催予定	(茨城県かすみがうら市)	手技	
実技講習会	2022年11月18~19日	実験動物中央研究所	微生物検査、微生物クリーニング等の座学と実技講習	
微生物統御	開催予定	(川崎市)		
実験動物福祉部会講演会等	2022年10月13日	M ウイング	第56回日本実験動物技術者協会総会にて実験動物福祉の	
	開催予定	(長野県松本市)	話題提供を企画中	
REG部会	2022年10月14日	キッセイ文化ホール	第56回日本実験動物技術者協会総会にて発生工学、生殖	
第21回特別講演会	開催予定	(長野県松本市)	工学の話題提供を企画中	
中動物部会講演会	2022年10月14日	キッセイ文化ホール	第56回日本実験動物技術者協会総会にて中動物に関する	
	開催予定	(長野県松本市)	話題提供等を企画中	
関東支部 総会·懇話会	2023年2~3月 開催企画中	関東近辺で検討中	実行委員会にて企画検討中	

詳細は関東支部ホームページ(http://www.jaeat-kanto.jp/)を参照ください。

東海北陸支部

講習会等	期日	場所	テーマ
東海北陸支部 第9回支部総会·3支部交流会 (関西·九州·東海北陸支部)	2022年5月14日	Web 開催	3支部交流会:企画中
実験動物と動物実験 基本的動物実験手技	2022年7月 (予定)	藤田医科大学 (豊明市)予定	基本的な技術の習得・向上を中心とし、動物実験における技術者の倫理観、心構えなど、日常の業務にすぐに反映できる内容
実験動物実技講習会	2022年11月上旬 (予定)	藤田医科大学 (豊明市)予定	2級試験対策を中心とした講習会

いずれも新型コロナウイルス感染症の拡大状況を鑑みて開催方法などを検討中。 詳細は東海北陸支部ホームページ(www.jaeat-tokaihokuriku.org/)を参照ください。

関西支部

講習会等	期日	場所	テーマ	
3支部交流会 (関西·九州·東海北陸支部)	2022年5月14日(土) 予定	Web 開催(予定)	企画中	
第77回実験動物学習会	2022年6月頃	オンデマンド形式(予定)	新入社員や動物実験2級技術者試験受験者を対象として 検討中	
2022年度マウス・ラット 上級技術講習会	2022年7月頃	岡山大学またはオンデマ ンド形式(検討中)	現地開催もしくはオンライン開催を視野に検討中	
2022年度ウサギ・モルモット 上級技術講習会	2022年9月頃	オンデマンド形式(予定)	オンライン開催を視野に検討中	
2022年度春季大会·支部総会	2023年3月予定	オンライン開催 (予定)	春季大会:内容未定	

詳細は関西支部ホームページ(http://www.jaeat-kansai.org/)を参照ください。

九州支部

講習会等	期日	場所	テーマ
三支部交流会	2022年5月14日予定	オンライン開催予定	企画中
第27回九州地区	2022年8月6日~7日	熊本開催あるいは	実験動物に関する講義およびマウス・ラット等を用いた
実験動物技術研修会	予定	オンライン開催	基礎技術研修を行う。
第42回九州支部	2022年11月12日(土)~	福岡近郊およびオンラインを含めたハイブリッド	特別講演および一般演題等の講演会
研究発表会(第45回総会)	13(日)予定	開催予定	

詳細は、日本実験動物技術者協会ホームページ(http://jaeat.org/)を参照下さい。

協会だより

1. 委員会等活動状況

行事	開催日	備考
第3回実験動物福祉調查·評価委員会	4.1.7	福祉調査報告と調査概要書内容の検討他
第3回モニタリング技術委員会	4.1.14	動物実験施設における人獣共通感染症対応マニュアル(仮題) の編集について他
第1回生産対策委員会	4.1.17	最近の実験動物の生産を巡る情勢について他
第4回実験動物福祉調查·評価委員会	4.3.3	福祉調査・評価、認証のまとめ他
第2回実験動物利用計画審查委員会	4.3.3	令和3年度の自己点検について他
第3回総務会	4.3.4	第77回理事会の議題他
第17回実験動物技術指導員研修会	4.3.5	教科書改訂について他 (web 開催)
教育セミナーフォーラム 2022	4.3.14 ~ 20	実験動物における行動評価について(オンデマンド配信)
第77回理事会	4.3.17	令和4年度事業計画及び予算他(みなし決議)
第1回情報委員会	4.4.20	LABIO21 No.87の企画
第1回モニタリング技術委員会	4.4.22	動物実験施設における人獣共通感染症対応マニュアル(仮 題)の編集について他

2. 行事予定

行事	開催日	備考
監事会	4.5.12	令和3年度事業、収支決算の監査
第78回理事会	4.5.27	令和3年度事業報告他
第38回定時総会	4.6.14	令和3年度収支決算、事業報告、役員改選他
令和4年度第1回臨時理事会	4.6.14	代表理事、業務執行理事の選定
技術指導員の面接審査	4.6.22	5月に募集開始
「日常の管理」研修会	4.6.18	(公社)実験動物中央研究所
微生物モニタリング技術研修会	4.7.8 ~ 9	(公社)実験動物中央研究所
実験動物2級技術者学科試験	4.8.7	全国の各所
通信教育スクーリング	4.8.27 ~ 28	東京、京都
実験動物基本実技研修会(2級及び1級水準)	4.8.27 ~ 28	日本獣医生命科学大学
実験動物高度技術者養成研修会(白河研修)	4.9.14 ~ 16	(独)家畜改良センター中央畜産研修施設
実験動物1級技術者学科試験	4.9.17	東京、大阪 他
実験動物2級技術者実技試験	4.11.26	東京、大阪 他
実験動物1級技術者実技試験	4.11.27	東京、京都
教育セミナーフォーラム 2023	_	調整中
第18回実験動物技術指導員研修会	_	調整中

例年行っているウサギ実技研修会及びブタ実技研修会は、今年度の開催を見送らせていただきます。また、実験動物高度技術者養成研修 会(白河研修)については、期間を短縮し、実技研修中心で実施する予定です。

また、行事によっては開催日等が変更になる場合もありますのでご留意ください。

3. 令和3年度実験動物技術指導員表彰

日動協の実験動物技術指導員表彰規程に基づき以下の方々が表彰されましたのでご報告いたします。

【協会会長功労賞受賞者】

髙橋秀幸、内藤佳津子、清水大、外山治、川村直、高橋真樹 以上6名

【協会会長奨励賞受賞者】

成田卓二、鈴木剛、南久松丈晴、櫻井大介、入谷理一郎 以上5名

4. 令和3年度実験動物生産施設等福祉認証事業の概要報告

令和3年度の実験動物生産施設等福祉認証事業に係る福祉認証調査は、7機関、9施設について行った。対象施設はいずれ も更新のための調査施設であった。その結果、令和4年3月末の時点でいずれも認証「可」となった。よって、当協会におい て現時点での認証施設数は計37施設(平成31年度認証16施設、令和2年度認証12施設、令和3年度認証9施設)となった。令 和3年度の認証施設のうち、公表を希望された施設を下表に示す。

なお、令和4年度については、事業内容としてはほぼ前年度と同様の予定で計画している。

令和3年度実験動物生産施設等福祉認証 施設一覧(掲載希望施設)

機関名	施設名
北山ラベス (株)	本郷ファーム
日本エスエルシー (株)	湖東本社
北山ラベス (株)	成田バイオセンター
日本クレア(株)	技術部富士宮技術サービスセンター
日本クレア (株)	富士山生育場
九動 (株)	鳥栖技術センター
日生研 (株)	実験動物部



古希を超えたわが身であるが、数十年ぶりに40℃に近い高熱を発し2日ほど 寝込んでしまった。新型コロナウイルス(COVIT-19)ワクチン接種(3回目)の副 反応で、他に倦怠感、嘔吐、鼻血、皮膚湿疹、等、巷間報道されている症状を一手 に引き受けた状況ではあった。原因がはっきりしているので時間がたてば回復 すると信じて耐えられたが、これが原因不明の場合はわが身の寿命の近さを実 感したに違いない。こんなつらいワクチン接種をしたからには、決してオミク ロン株などに取りつかれることはあるまいと信じてはいるが。

それにしても未曽有のパンデミックである。2022年2月中旬のデータで我が 国の感染者数は425万人、死者は2万数千人、全世界では4億2千万人が感染し、 586万人が死亡したと報告されている。全世界の動向に比べれば、我が国の感染 者、死亡者とも類をみないほど少数に抑えられているように見える。我が国国 民の上質な衛生観念によるものか、たどたどしくも我が国政府の適切な行政指 導によるものか、何とか感染予防対策としてのワクチン接種を浸透させ、でき るなら治療薬の開発を急ぎ、このままこれ以上の感染爆発阻止の体制を維持し てほしいものである。

今回の流行に際し、世界中で使用されているmRNAワクチンの開発者であ るカタリン・カリコ氏とドリュー・ワイスマン氏に世界的に権威のある米国の 医学賞「ラスカー賞」が授与された。画期的な着想に基づいた長年にわたる辛抱 強い研究の成果が、短期間でのワクチン開発を可能にし、人類の救世主となっ た。歴史的な快挙を同じ時代に生きて体験し、その恩恵に浴したことは、嬉しい 限りである。加えて、ワクチン開発の過程においては、多くの実験動物の貢献が あり、この分野に長く身を置いてきた者としては、社会に不可欠な分野として 益々充実発展していくことを願っている。

それにしても3密回避、手指消毒、マスク着用、会食禁止、時短営業、テレワー ク、海外渡航禁止、入国規制、等など。新型コロナウイルス感染症流行で、新たな 文化ともなった多くの規制が社会生活に大きな影を落としていることは否め ない。With Coronaとはいうものの、一刻も早い感染症の終息と社会生活の回復 を願うばかりである。

〔大和田 一雄〕

STAFF

_				
情報委員会				
担当理事	武石 悟郎	GORO TAKEISHI		
委員長	山田 章雄	AKIO YAMADA		
委員	大和田一雄	KAZUO OHWADA		
11	岡村 匡史	TADASHI OKAMURA		
"	木藤 実	MINORU KITO		
11	三枝 順三	JUNZO SAEGUSA		
11	新関 治男	HARUO NIIZEKI		
11	森村 栄一	EIICHI MORIMURA		
事務局	工藤 慈晃	Nariaki Kudo		
//	畔上 二郎	JIRO AZEGAMI		
//	瀧澤 芳夫	YOSHIO TAKIZAWA		
### ##AH = . = . = / TTI				

制作 株式会社 ティ・ティ・アイ TTI

- LABIO 21 No.86 令和4年5月1日発行 発行所 公益社団法人日本実験動物協会 編集 情報委員会
- 住所 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町3-2-5 九段ロイヤルビル5階 TEL 03-5215-2231 FAX 03-5215-2232
- URL http://www.nichidokyo.or.jp/ E-mail jsla@nichidokyo.or.jp

新しい発見を 変わらない品質で



私たち日本クレアは、生命のあらゆる可能性を探求し発展させる基盤として、 動物愛護のグローバルな視点に立った世界最高品質の実験動物を提供して参ります。



Leading the search for tomorrow's cures 研究を未来の治療に導く

ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社

JAX in Japan

ジャクソン・ラボラトリー・ジャパンは、世界最大の多様な ラインナップかつ高品質のリサーチモデルを用意しており、 加齢マウスやNSG®マウス、ヒト化マウス、C57BL/6やBALB/c およびその他たくさんの重要な系統など、12,000系統の精細な 研究/疾患モデルを取り揃え、お客様の重要な研究を 支援し続けることを最優先事項として事業を継続してまいります。



Leading the search for tomorrow's cures