

事業計画書

(第 63 期)

2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日

公益財団法人 実験動物中央研究所

目 次

2019 年度研究計画の概要	1
I. プロジェクト研究（公益目的事業 1、2）	
1. ヒト化マウスプロジェクト	4
2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト.....	5
3. 実験動物開発のための新技術プロジェクト.....	5
4. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト.....	5
5. 先端的動物実験研究手法開発プロジェクト.....	6
II. 研究部門	
A. 実験動物研究部（公益目的事業 1、2）	7
1. 免疫研究室	7
2. 遺伝子改変研究室	7
3. 生殖工学研究室	7
4. バイオメディカル研究室	7
5. 腫瘍研究室	7
B. マーモセット医学生物学研究部（公益目的事業 2）	7
1. 疾患モデル研究室	7
2. 応用発生学研究室	8
3. 分子発生学研究室	8
C. ライブイメージングセンター	8
III. 基盤技術部門	
A. ICLAS モニタリングセンター（公益目的事業 2）	9
1. 微生物モニタリング	9
2. 遺伝モニタリング	10
B. 動物資源技術センター（公益目的事業 2）	10
1. 飼育技術開発室	10
2. 無菌動物実験開発室	11
3. 資源開発室	11
C. マーモセット基盤技術センター（公益目的事業 2）	12
1. 遺伝子改変マーモセット開発室.....	12
2. マーモセット飼育支援室.....	13
3. マーモセット事業化準備室.....	13
D. 教育・研修室（公益目的事業 2）	13
IV. 受託・事業開発部門	
A. 事業開発室（公益目的事業 2）	14
B. 試験事業部（公益目的事業 2）	14
C. 病理解析センター（公益目的事業 1）	14
V. その他プログラム（公益目的事業共通）	
A. 公益普及活動	16
B. コンプライアンス活動	16
C. 危機管理活動	16
D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価.....	16

E. 広報活動 16

1：実験動物及び関連資材並びに動物実験法に関する研究開発公益目的事業

2：実験動物の品質統御に関する研究調査

2019 年度研究計画の概要

—実中研の目標—

1952 年の設立時より一貫して、最適な前臨床試験システムを構築し人類の健康と福祉向上に貢献することを実中研の目指す目標としている。実験動物の研究と研究基盤である実験動物の品質の統御、生きた物差しとしての実験動物ならびにそれらに関連する技術を開発することにより、医学研究の発展、新薬の開発や新たな医療技術の開発に寄与することが最重要課題である。この目標の達成のためには、本来の研究活動と共に研究の成果を 10～20 年かけて実用化することが必要であり、これこそが、民間公益財団の研究所であるからこそ成しうるものであり、使命であると考えている。

—研究の基本方針—

研究の基本は、ヒトや動物の機能を解明する科学領域であるインビボ実験医学であり、これが生体の本質を解明する最終最適手段である。ゲノムの解明、多くの最先端技術の開発や、コンピューターによるインシリコ手法による研究などは現在の研究活動に必須であるが、複雑かつ時系列変化が起こり、また個人差もあるような生体に関する研究にはインビボ実験医学が不可欠である。この重要性は、今後ますます高くなっていくと考えられ、当研究所は本分野での世界の中核研究機関となることを目指している。

当研究所は過去 66 年にわたる研究成果として、①実験動物の品質・規格の確立を成し遂げ、わが国のみならず、世界の実験動物の質の向上に多大なる貢献をすると共に、実験動物を利用した研究において、再現性を保証出来るようにした。②その技術をベースにモデル動物の作出に重点を置き、研究目的に対応する実験動物を開発し、大学・研究機関・企業に供給した。③更にそれらを深化させ品質・規格が制御された実験動物を用いて、精密な動物実験系、インビボの物差しとしての実験・評価システムを世界に提供し、医薬品開発・医療技術の向上に大きく貢献してきている。

それらの具体的な成果として、WHO からポリオワクチンの神経毒力検定系基準として「ポリオマウス検定試験」が認定された。また医薬品安全性試験では FDA により「短期がん原性試験モデル Tg-rasH2 マウスシステム」が国際スタンダードとして認められるに至った。現在は超免疫不全 NOG マウスならびにそれを基盤とした数十種類におよぶ目的別に作製された次世代型 NOG マウスを用いたヒト化マウスと、世界初の遺伝子改変霊長類である遺伝子改変マーモセットを次の世界標準実験動物とすべく、鋭意研究ならびに事業化に向けた開発に注力している。

当研究所は、その一貫した考え方で世界でも類を見ない総合的なインビボ実験システムと信頼性を基盤とし、一方で時代の変化を先取りしながら医学・創薬・医療技術の開発に寄与し、最終的には人類の健康と福祉向上に貢献することを目的とし、更なる活動を継続して行く。

更に研究成果の事業化を念頭に創薬基盤（前臨床試験）として役立つ実験動物の創出のために昨年立ち上げたプロジェクトチームを充実させると共に日常的に研究倫

理に関する教育や情報提供を行ってきた。当研究所では 20 年先を見据え、常に攻め続け、かつその技術を多くの方々に使って頂くため、幅広い協力関係を構築してきた。

前臨床試験として、近年は iPS, ES 等細胞由来臓器や、3D プリンターを使った立体内細胞を用いた試験、IT 技術、AI 技術を使ったデータ、コホート研究と医療統計学手法を使った試験等多くの新技術が開発されてきている。われわれが目指す最適な前臨床試験システムの構築、実用化の為にはこれら新技術とのコラボレーションをいち早く取り入れていく所存である。

以上の事項の実現のために、研究所の研究、事業ならびに財務に関する中長期的な展望を議論する戦略会議を定期的に開催し、研究所が今後進むべき方向を明確化して行く。

—2019 年度の研究計画—（詳細は事業計画書本文参照）

1) 基盤技術の継承と強化

実験動物の基盤技術・応用技術を総合的に研究し、新たな技術の開発や、世界中で開発される最先端の革新的な技術と連携させた研究を進めて行く。

2) 次世代超免疫不全マウスならびにヒト化マウス

当研究所では、独自開発した超免疫不全マウスである NOG マウスを過去 15 年近くにわたり世界に頒布している。本マウスの有用性を更に高めるため、数十種類の付加価値次世代型 NOG マウスを開発中であり、実用化を進めて行く。

3) コモンマーモセット研究の推進

当研究所が、40 年以上維持し実験動物化した繁殖効率の高い小型霊長類であるコモンマーモセットで、世界に先駆けて霊長類で初の遺伝子改変動物の作出に成功した。近年、数多くのマーモセットを使用した研究論文が増加し、世界の脳科学研究・中枢神経系の研究に不可欠なものになりつつある。AMED の大型プロジェクトである「脳と心の科学」においても、マーモセットは重要な役割を担っており今後日本が直面する高齢化社会最大の問題である種々の病気の予防、治療のため、更に新たなマーモセット病態モデルの作出や高次機能モデルの作出を目指す。

4) 実験動物解析方法の開発

バイオイメージング解析に関する需要は増加している。それに対応するため、MRI、二光子顕微鏡および新規導入する 3D マイクロ X 線 CT 装置を備えたライブイメージングセンターを活用し、新技術の研究開発および共同研究を深め、新たな分野の基盤を更に進化して行く。

5) 実験動物研究関連技術の研究ならびに開発

当研究所での動物関連研究に必要な技術の開発を通じ、凍結保存技術、遺伝子改変動物作製機器、モニタリング関連の種々の新技術が生み出されてきている。これらの技術を実用化することにより、日本を始め世界の研究基盤の充実に貢献するとともに、異分野における利用拡大を引き続き目指す。

6) 研究成果の実用化と普及

ヒト化マウス、遺伝子改変マーマウスセットを始めとした当研究所の世界で初となる研究成果が完成し始めており、これらの実用化、安定供給に向けた技術開発、世界に向けた普及体制の確立を図ると共に用途開発にも注力して行くため、実用化プロジェクトチームを一昨年立ち上げたが、その成果が出始め国内外からのロイヤリティーの増加につながっている。

7) 研究活動の国際化

従来から欧米を中心に共同研究を続けてきたが、一昨年秋に研究員を派遣したシンガポールにプロジェクトは軌道に乗り始めてきた。自らの研究活動を強化すると共に、NOG マウスのライセンス生産を米・欧・中国に続き韓国でも開始させ、日本、欧米、中国、韓国、シンガポールでの研究ならびに商業利用が増加してきている。

—対外活動—

1) 川崎・殿町研究拠点、キングスカイフロント：

当研究所が 2011 年に第一号で進出した、川崎市川崎区殿町キングスカイフロントは、7 年半経過した現在 66 機関が進出する一大研究拠点になってきている。その中で当研究所は中核的役割を果たし、実体のあるエコシステム構築に向け、域内各機関、川崎市、神奈川県と共に日本の中心的な研究拠点を目指し協業している。

今年、慶應義塾大学、国立医薬品食品衛生研究所、神奈川県等と協力し、近未来医療の実装拠点づくりが前進することが予想され、特に再生細胞治療の細胞の安全性試験を域内で実施できる体制の構築を目指す。

2) 大学・大学院との連携化

当研究所は、慶應義塾大学のライフサイエンスに関わる全学部との包括的連携・協力協定を締結した。また従来の東北大学、順天堂大学医学部、岐阜大学を中心とした獣医学連合大学院に加え、海外との連携を強化し、国際的に成果を出して行く。

3) 基盤技術の維持・発展・普及

当研究所が長年培ってきた、実験動物の飼育管理、品質管理に関する基盤技術維持するとともに、その開発・改良を行い、その成果を普及させて行く。

4) 動物福祉への取り組みの強化

当研究所では従来動物福祉に力を入れ、具体的に 3R を実践してきている。本年も最優先で確認しあい、間違いのないように実行して行く。

5) 実験動物ならびに動物実験の為の人材養成と教育活動

本年も引き続き、実験動物ならびに動物実験に関連する人材育成に注力し、セミナーの実施と各省庁の動物実験指針、日本学術会議動物実験ガイドラインの適正な実施に向けた普及・啓発活動を行う。

2019 年 3 月 31 日
理事長 野村 龍太

I. プロジェクト研究 (公益目的事業 1、2)

このプロジェクト研究の目標は、人の健康を保持するとともに難治性疾患の治療を新たに開発するための有用なモデル動物を作製し、画期的な *in vivo* 実験系を確立すること、さらにその確立に必要な基盤ならびに周辺技術を整備することを主眼としている。本プロジェクトは当研究所の設立目的に沿って、過去半世紀に確立した実験動物基盤技術に立脚し、展開したポストゲノム時代の多様な基礎的研究、臨床へのトランスレーショナルリサーチ、創薬ならびに *in vivo* 試験系の開発などのテーマが含まれる。

1. ヒト化マウスプロジェクト

このプロジェクトでは、NOG マウスを改良することで従来不可能であったヒト化 *in vivo* 実験系を確立し、ヒト疾患を直接的に標的とする試験研究のための画期的なモデル動物を提供することを目的に以下の多様な研究課題に取り組む。

1) 新たな免疫不全マウスの開発とヒト造血能・免疫機能の改善

- ① NOG マウスで未だ存在する自然免疫に関連するマウス細胞、自然免疫に関連する分子群を除去した改良マウスを作製し、新たな免疫不全マウスを開発する。
- ② ケモカイン遺伝子操作によるヒト造血能の改善

2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究

- ① 改良型ヒト化マウスの抗腫瘍免疫反応解析への応用を検討する。(実中研・シンガポールとの共同研究)
- ② NOG-EXL を基盤とした各種ヒトアレルギーモデルの作製と改良
- ③ 次世代型 NOG マウス(IL-6 Tg, M-CSF Tg) によるヒト腫瘍微小環境の再構築

3) ヒト肝保有モデルマウスの開発

- ① マウス薬物代謝酵素活性が減弱したヒト肝キメラマウスを開発する。
- ② ヒト肝細胞の増殖を促す新型ヒト肝キメラマウスを開発する。
- ③ ヒト増殖因子やヒト受容体遺伝子等導入ヒト肝キメラマウスを作製する。
- ④ 新規遺伝背景のヒト肝キメラマウスを開発する。

4) ヒト肝保有モデルを用いた実用化・応用研究

- ① 繁殖効率の良い次世代型 TK-NOG マウスの実用性評価を開始する。
- ② ヒト肝キメラマウス由来肝臓細胞の実用性評価を開始する。
- ③ ヒト肝キメラマウスにおける ADME (吸収: Absorption、分布: Distribution、代謝: Metabolism、排泄: Excretion) 基礎データを取得する。
- ④ 感染症研究、毒性研究領域におけるヒト肝キメラマウスの有用性評価を行う。

5) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用

肝炎ウイルス感染や薬剤性肝障害に伴う免疫応答を再現するため、ヒト肝臓細胞とヒト血液・免疫細胞を同時に保持する 2 重ヒト化マウスを開発する。

2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト

次世代 NOG マウス実用化プロジェクトの目的は、研究部門が開発した次世代 NOG マウスの実用化である。研究部門で確立した次世代 NOG マウスの有効性について、創薬研究に必要な背景データを取得するとともにその限界を明らかにし、その情報を提供する。

具体的には、下記の検討を実施する。

- 1) NOG あるいは次世代 NOG を用いた担がん試験背景データの取得
- 2) NOG-hIL-3/GM-CSF マウスの貧血改善に関する検討動物資源との共同

3. 実験動物開発のための新技術プロジェクト

1) 新たな遺伝子改変法の開発に関する研究

本年度も NOG ES 細胞を用いた改良型 NOG マウスの作製、導入用新ベクターの開発の継続および KI ベクターでの動物の作製とその有効性の検討を継続する。また、CRISPR/CAS9 等の新規ゲノム編集技術や人工染色体導入による遺伝子改変を行う。

2) 実験動物の保存と作製に関する研究

複数の実験動物種や系統からの生殖細胞や実験材料等の採取、保存、個体復元、提供ならびに顕微操作に関する生殖工学技術と周辺機器・試薬等の開発改良、および普及活動を行う。

4. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト

本プロジェクトは、コモンマーモセットを用いヒト疾患モデル動物を作出し有用な実験系および作出されたヒト疾患モデルマーモセット等の事業化を検討するためのプロジェクトである。

1) 治療法開発のための疾患モデルマーモセットの作出

外科処置や薬剤誘導による疾患モデルを作出し、再生医療などの新規治療法の前臨床評価系を開発する。また、自然発症疾患を見出し、その病態を解析し疾患モデルとしての有用性を検討する。

2) 発生工学・遺伝子改変動物の開発と研究

既存のレンチウイルスベクターによるトランスジェニック技術およびゲノム編集技術を中心に新規遺伝子改変疾患モデルマーモセットの開発を行う。

3) 規格化動物の確立

マーモセットの品質向上と疾患発生時の対応マニュアルを充実させるための診断・予防・治療法を検討する。また、無菌マーモセットの作出とその研究応用のための技術整備を行う。

4) 脳脊髄形態情報の整備

マーモセット脳組織の解剖組織学的所見を明らかにするため、形態学的手法によって解析し、マーモセット脳の組織学的テンプレートを作製する。

5) ヒト疾患モデルマーマセット等の事業化

これまでに作出された免疫不全マーマセットや無菌マーマセット等の有用性の検討および事業化のための情報収集を行う。

5. 先端的動物実験研究手法開発プロジェクト

1) 動物実験の画像解析プロジェクト

実験動物の解析に特化した CT・MRI 技術を開発する。疾患モデル動物の定量的な評価系の確立を推進するため、計測方法、解析技術の高度化を進める。また、

2 光子顕微鏡によりマーマセットの脳神経活動を覚醒下で可視化し、パーキンソン病などの疾患モデルにおける神経活動を解析する。

2) 実験動物・細胞の DNA 多型解析プロジェクト

PCR 法を用いた、マウス、ラット、マーマセットおよびヒト細胞の多型マーカープロファイルを作成し、研究用生物材料の遺伝モニタリングや個体識別管理を行う方法の開発を継続する。

II. 研究部門

A. 実験動物研究部（公益目的事業 1,2）

1. 免疫研究室

- 1) 次世代 NOG マウスの開発を継続する。主に残存マウス自然免疫機能の排除を試みる。
- 2) 次世代 NOG マウスを利用してヒト疾患の再現を試みる。アレルギー、腫瘍、自己免疫病の誘導を試みる。
- 3) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用

ヒト肝臓細胞とヒト血液・免疫細胞を同時に保持する 2 重ヒト化マウスを作製し、ヒト炎症反応を再現する。また市販の A2 肝臓細胞、A2 造血幹細胞を移植することにより抗体反応が可能な 2 重キメラを作出する。

2. 遺伝子改変研究室

- 1) 人工染色体導入マウスのヒト化について検討する

3. 生殖工学研究室

動物の生殖細胞、培養細胞、組織および臓器の収集・保存・個体復元・提供ならびに顕微操作に関する下記の研究開発および公表、普及活動を行う。

- 1) 実験動物の生殖細胞の収集、保存、復元および利用方法に関する研究
- 2) 総合自動胚操作システム（IAEMS）の構築と顕微操作法の研究開発

4. バイオメディカル研究室

- 1) 現行ヒト肝キメラマウスによる応用研究を推進する。主に薬物動態研究に関する基礎データの取得を行う。
- 2) 次世代 TK-NOG ヒト肝キメラマウスを開発を継続する。感染症、毒性、薬物動態研究に特化したマウスを開発を行う。
- 3) *in vitro* 評価研究、および、ヒト肝キメラマウス作製に用いる細胞の開発と有用性評価を行う。
- 4) 新規ヒト化モデルマウス・疾患モデルマウスを開発を行う。

5. 腫瘍研究室

室員不在により休室

B. マーモセット医学生物学研究部（公益目的事業 2）

1. 疾患モデル研究室

マーモセットの有用性拡大を目的に下記の検討を行う。

- 1) 腸内細菌研究への応用を目的とした無菌マーモセットの作出
- 2) マーモセットの健康管理上問題となる消化器疾患の診断・予防・治療法の開発
- 3) 再生医療等の新規治療法の前臨床評価のための実験処置あるいは自然発症によるヒト疾患モデルによる実験系の開発
- 4) 共同研究者への生体材料サンプル提供と動物飼育・実験技術指導

2. 応用発生学研究室

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

3. 分子発生学研究室（休室）

C. ライブイメージングセンター（公益目的事業2）

7テスラ MRI、マイクロ X 線 CT および 2 光子顕微鏡を用いて、マウス・ラット、マーマセットの構造・機能的解析を行う。

- 1) 疾患モデルマーマセットのための脳機能解析の基盤を整備する。正常対照群として年齢が適合するマーマセットの MRI データの収集を行う。
- 2) MRI/CT の計測法、解析技術の高度化を進める。多角的に計測された大規模データを統合できる解析技術を開発する。
- 3) マウス、ラット、マーマセットの大脳皮質の脳血管や血流速度などを 2 光子顕微鏡で観察する技術を確立する。

Ⅲ. 基 盤 技 術 部 門

A. ICLAS モニタリングセンター（公益目的事業 2）

実験動物の微生物・遺伝モニタリングを通して実験動物の品質、動物実験の再現性、信頼性の向上および動物福祉に国際的に寄与するために、下記の事業および開発を実施する。

1. 微生物モニタリング

1) 微生物検査の実施

所内外の実験動物施設依頼された検体について微生物検査を実施し、わが国の実験動物施設の微生物汚染の現状を把握し公表する。

2) モニタリング普及活動

- ① モニタリングに使用する抗原と抗血清の分与・配布を行う。
- ② 微生物モニタリングキット（モニライザ）等の標準物質の頒布を行う。
- ③ 研修生、実習生ならびに見学者を受入れる。
- ④ 関連団体や大学と協力し、教育・講演・実技指導等を行う。
- ⑤ タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターへの支援を行う。また海外からの研修生を受入れる。
- ⑥ AALAS、AFLAS、ICLAS および日米科学技術協力事業実験動物委員会等への参加を通じ、海外情報の収集を行う。

3) 感染症検査技術の開発・改良

- ① モニタリング検査項目微生物のリアルタイム PCR 検査系の確立を行う。
- ② 微量検体で検査可能なイムノクロマト法を用いた抗体検査系の構築を継続する。
- ③ ELISA 法の改良のための検討を行う。
- ④ 異常剖検所見を示した臓器（組織）の微生物学的・病理学的解析を継続する。
- ⑤ 感染症検査を主体とした病理学的診断の受託を継続する。
- ⑥ 血清検査項目、培養検査項目等の PCR 化を進める。

4) 免疫不全動物における疾患の病理学的データの収集を継続する。

5) 腸内細菌叢変動の評価法として定量的 PCR 法による検査系の構築を継続する。

6) 検査精度に関する外部検証

- ① ICLAS が実施しているモニタリング検査精度管理のための **Performance Evaluation Program** にリファレンスラボとして参加、協力する。
- ② ISO9001 による検査品質マネジメントを継続する。

7) ホームページの管理・充実

第 66 回日本実験動物学会総会でのホスピタリティルームの出展やホームページおよび微生物モニタリング検査受託が可能なオンライン依頼システムを活用し、広報活動ならびに事業体制の再整備を実施する。

8) 北海道大学、長崎大学、理化学研究所等の関連研究機関との協力関係を継続する。

2. 遺伝モニタリング

1) 遺伝検査の実施

所内外の動物施設から依頼された近交系、交雑系やクローズドコロニーのマウスおよびラットについて遺伝的モニタリング、遺伝背景検査、遺伝子改変マウス、マーモセット、培養細胞等の遺伝子検査を実施する。

2) モニタリングの普及活動

遺伝モニタリングキットおよび試薬の頒布、遺伝モニタリングデータベースの管理、研修生、実習生および見学者の受け入れ、教育・講演・実技指導、海外からの研修生受入れや海外実技指導ならびに国内外の情報収集を行う。

3) 検査技術の開発・改良

- ① SNP 解析を用いた近交系マウス、ラットの遺伝的モニタリングに関する情報の発信およびデータベースの公表を行う。
- ② 遺伝子改変NOGマウスを主としてgenotyping方法の開発・改良を行う。
- ③ 遺伝的品質管理のためのコモンマーモセットのDNAマーカーの探索を行う。

4) 検査精度に関する外部検証

- ① ICLAS が実施しているモニタリング検査精度管理のための Genetic Performance Evaluation Program にリファレンスラボとして参加、協力する。
- ② ISO9001 による検査品質マネジメントを継続する。

5) 広報活動

ICLAS モニタリングセンターのホームページの管理・充実および第 66 回日本実験動物学会総会にてホスピタリティールームの出展を行う。

B. 動物資源技術センター（公益目的事業 2）

1. 飼育技術開発室

1) 施設管理

- ① 所内生産系統（マウス、ラット）の所内外への供給業務を行う。
- ② 所内飼育施設運用における改善改良ならびに所内共同利用施設の一元管理を行う。また、所外からの問い合わせ（飼育管理全般）のコンサルテーションを行う。

2) モデル動物作製システムの開発改良および基盤技術の整備

- ① 次世代 NOG マウスの実験動物化を目的として系統育成、繁殖法の確立、供給体制の確立を継続する。
- ② 各種系統の品質管理のために、微生物学的・遺伝学的モニタリングの実施を継続する。また、筋ジストロフィー系統や新規生産系統の特性データ（体重、臓器重量、血算、血液生化学値、免疫学的特性、生存曲線等）の収集を行う。
- ③ 外部研究機関への動物頒布ならびに外部研究機関からの各維持系統動物の微生物学的清浄化（微生物クリーニング）および遺伝学的純化（戻し交配等によるコンジェニック化）を継続する。

3) 広報活動・教育研修（無菌動物実験開発室共通）

- ① 各種系統の特性や品質規格などの情報をホームページ、学会発表あるいは論文などにより幅広く発信する。
- ② 系統動物の維持や飼育管理に関する技術研修や教育研修受け入れ、実験動物技術の普及に努める。

2. 無菌動物実験開発室

1) 施設管理

- ① 所内生産無菌動物（マウス）の所内外への供給業務を行う。
- ② 所内飼育施設運用における改善改良ならびに共同利用施設の管理を行う。また、所外からの問い合わせ（無菌マウス、ノトバイオートマウス等）のコンサルテーションを行う。

2) ノトバイオートモデルの開発改良および基盤技術の整備

8種類の細菌で構成された ASF(Altered Schaedler Flora)定着マウスの生産方式評価と単一菌定着モデルへの活用を検討する。

3) 糞便移植モデルの開発改良および基盤技術の整備

無菌マウスを用いヒト糞便細菌叢定着マウス作製に適した系統選抜ならびに接種材料の調整や接種方法、組成の異なる飼料の評価を定着菌叢解析にて評価および選抜を行う。

4) 広報活動・教育研修（飼育技術開発室共通）

- ① 各種系統の特性や品質規格などの情報をホームページ、学会発表あるいは論文などにより幅広く発信する。
- ② 系統動物の維持や飼育管理に関する技術研修や教育研修受け入れ、実験動物技術の普及に努める。

3. 資源開発室

1) 生殖工学技術を用いた資源保存および個体生産

- ① 所内外から依頼されるマウスおよびラットの胚・精子の凍結保存を行う。
- ② 体外受精-胚移植による個体生産技術を活用し、所内外から依頼される微生物クリーニング、個体復元、系統育成、スピードコンジェニックによる系統背景置換、個体の計画生産などの依頼に迅速対応する。
- ③ 所内外から依頼される遺伝子改変マウスおよびラットの作製と、その材料となる凍結胚の備蓄を行う。
- ④ 生殖工学技術業務で得られる排卵数、受精率、出産率等のデータベース化を行い、それらの解析により課題抽出し、実験条件等の最適化に取り組む。

2) NOG、次世代 NOG マウスの維持供給と新規系統の開発

- ① 開発、維持される NOG、次世代 NOG マウスの系統保存を世代毎に継続的に行うことで系統管理を行う。
- ② マウスの定期生産、受注生産において体外受精-胚移植による個体生産技術を活用し、計画的な生産体制を構築し、生産胚と精子の備蓄整備を継続していく（動物施設管理室との共同作業）。

- ③ 遺伝子改変技術、スピードコンジュクニック技術を用いて所内外からの要望のある新規ヒト化モデルマウスの開発を行う（研究部免疫研究室などとの共同作業）。
- 3) 生殖工学技術の開発改良および安定性の評価
- ① 実中研が開発したガラス化保存法（CIEA 法）を用いた保存胚の個体復元率や供給数にする基礎データ収集し、安定性を評価する。
 - ② 新規遺伝子改変技術と生殖工学技術の複合化による遺伝子改変動物作製の効率化を目的とした基盤整備を行う（実験動物研究部と共同作業）。
 - ③ エレクトロポレーション法を用いた遺伝子改変マウス作製系の技術導入を行い、業務への活用を目指す。
 - ④ 遺伝子改変動物作製のためのリソース整備向上のため、NOG マウスならびに次世代 NOG マウス由来の ES 細胞の樹立を目指す。また樹立した ES 細胞を利用し、ゲノム編集を含めた遺伝子改変技術の開発改良を行う。
 - ⑤ NOG マウスを背景とする各種次世代 NOG マウスの保存精子からの個体化、得られた個体の発現安定性までの基礎データを収集し解析を行う。また精子保存を活用した各種動物系統の系統保存の有用性を広め精子頒布を促進する。
 - ⑥ 抗インヒビン抗体を用いた超過剰排卵誘起法を各種系統のマウスおよびラットに適用し、データ収集を行い業務への活用、さらなる改良を目指す。
 - ⑦ 若週令の雌マウスおよび雄マウスを用いたスピードコンジュク法への適用に取り組み、NOG 化を含む系統育成の効率化を行う。
 - ⑧ 動物福祉向上のため、生殖工学で行われる外科的手術におけるマウスの鎮痛・鎮静効果の評価を行う。
- 4) 広報活動・教育活動
- ① ホームページの内容を充実させるとともに、これによる学会発表、論文投稿等の情報発信を積極的に行う。
 - ② 生殖工学技術に関する技術研修や教育研修受け入れ、実験動物技術の普及に努める。

C. マーモセット基盤技術センター（公益目的事業 2）

1. 遺伝子改変マーモセット開発室

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

1) マーモセット発生工学技術の効率化

胚移植の効率化の検討を行い、個体作製効率の向上を目指す。

2) 遺伝子改変マーモセット個体作製技術のプロトコールの共有化

作製技術プロトコールを共有化し、安定した遺伝子改変マーモセットの作出を行う。

3) 遺伝子改変マーモセット作製の事業展開

遺伝子改変マーモセット作製や発生工学技術を用いた受託試験獲得のための

広報活動を行う。

2. マーモセット飼育支援室

獣医学的な対応、衛生面の整備、環境エンリッチメントの充実および施設整備などにより、適正なマーモセット飼育管理体制を目指す。

3. マーモセット事業化準備室

免疫不全マーモセット、無菌マーモセット等の実用化および事業化のための準備を進める。

D. 教育・研修室（公益目的事業 2）

実中研が長年培ってきた実験動物の飼育管理や動物実験の基盤技術の普及のために、動物実験技術者を育成する教育研修システムを整備し、継続的かつ円滑な運用を図る。

1) 基礎教育研修プログラムの構築と運用

① 総合研修コース（旧 AET セミナー）

実験動物学と動物実験の基礎を総合的に学ぶ通年コースを設定し運用する。

② 短期研修コース

実験動物学と動物実験の基礎全般を学ぶ短期コースを設定し運用する。

2) 技術研修プログラムの構築と運用

① 基本技術研修コース

初心者向基本技術研修コース（2 コース）を設定し運用する。

② 高度専門技術研修コース

先進的な高度専門技術の修得を目的とした経験者向アドバンスコース（8 コース）を設定し運用する。

③ 技術研修会の開催

各種技術の実際を学ぶ、初心者向研修会（3 コース）を定期開催する。

3) 所外への普及・啓発活動

① 実中研の教育研修事業を周知させることを目的に学会等で発表・紹介を行う。

また、多くの受講者を獲得するために、開催案内の実験動物学会ホームページへの掲載や関連企業へダイレクトメール等による広報活動を行う。

② 実験動物と動物実験の必要性と重要性を正しく学んでもらうことを目的に、大学・専門学校などからインターンシップの学生を受入れる。

4) 所内への情報提供・啓発活動

① 実験動物および動物実験等に関わる情報収集を関係部署と協力して行い、所内への提供・啓発活動に努める。

② 所内の教育訓練に関わる研修会・説明会等を企画し、それら受講記録の整理と保存を行う。

③ 教育研修事業の運用および実験動物に関わる資格取得の支援を通じて、講義ならびに技術を継承のため、所内の若手人材の育成を推進する。

IV. 受託・事業開発部門

A. 事業開発室（公益目的事業 2）

事業開発室は、研究部門の成果を事業部門にトランスレーションすることに加え、創薬研究者と積極的に情報交換し研究部門にフィードバックすることで、創薬基盤となる実験動物もしくは動物実験の確立の一助となすことを目指す。

具体的な研究・開発のテーマを下記に列挙する。

1) 自動実験データ取得技術の開発

Vium 社と共同研究している Digital Vivarium™による動物実験評価法の検討を継続する。本年度は NOG マウスと本システムを組み合わせることで脳疾患・精神神経疾患系のモデル動物の評価を試みる。

2) NOG マウス体重に対する検討（動物試験事業部との共同）

日本産 NOG マウスは、米国産 NOG マウスや NSG マウスと比べ体重が低い傾向にある。その原因追及のため、飼料や飼育環境など、体重に影響を与える因子の再検討を行う。

B. 試験事業部（公益目的事業 2）

1) 委受託試験の実施

- ① ヒト悪性腫瘍/ヌードマウス系を用いた抗がん剤スクリーニング試験の実施やヒト悪性腫瘍細胞の頒布（担がんマウスの提供）
- ② ヒト細胞キメラ NOG マウスを用いた薬効試験
- ③ ヒト細胞キメラ NOG マウスの作製と頒布
- ④ 免疫不全マウスを用いた再生医療等製品（細胞）の造腫瘍性試験
- ⑤ ラットおよびマーモセット脊髄損傷モデルを用いた薬効試験
- ⑥ オルガノイド直腸移植モデルの構築及び薬効試験（新規）

2) ヒト細胞を移植・定着させた次世代 NOG マウスの頒布

3) rasH2 マウス発がん感受性簡易試験を継続して実施しその結果を元に動物の品質管理および国内外関係機関との情報交換の実施

4) 保存ヒト腫瘍株の補充作業を継続および供給可能な腫瘍株リスト整備の実施

C. 病理解析センター（公益目的事業 1）

1) 微生物モニタリング検査における病理組織学的診断

微生物検査で、異常所見が認められた個体の各臓器・組織の HE 染色標本や特殊染色標本の作製を行い、異常原因の究明を行う。

2) 病理標本作製ならびに病理組織学的診断

各種動物実験に用いたモデル動物の病理組織学的解析を、HE 染色や特殊染色ならびに免疫組織化学染色技術を主体として行う。

3) スライドスキャナー（NanoZoomerS60; 浜松ホトニクス）による画像提供

スライドスキャナーによる病理組織標本・細胞標本などのデジタル化データな

らびにユーザーとのデータの共有が可能となった。実験動物病理のデジタルデータの構築を継続する。

4) 受託試験の組織材料の病理学的解析

実験動物組織内におけるヒト腫瘍細胞またはヒト由来細胞 (iPS 細胞など) の特異的検出など、多様化する受託試験における病理組織学的解析法の確立を継続して検討する。

V. その他プログラム（公益目的事業共通）

A. 公的普及活動

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

B. コンプライアンス活動

コンプライアンス委員会は、理事長の諮問により、「コンプライアンス委員会規程」にもとづいて、公的研究、資金の運用、動物愛護ならびに生命倫理、ハラスメント等、コンプライアンスに関する事項について調査を行い、結果を理事長に答申する。同規程に基づき、これらの事項にかかる通報窓口を公益担当理事が務める。なお、研究不正に対しては、「研究不正への対応及び措置に関する細則」に従う。

C. 危機管理活動

安全管理室は、動物福祉・管理に関する業務、労働衛生に関する業務、防火防災に関する業務あるいは危険物・薬物管理に関する業務等について関連部署あるいは委員会を支援し、緊急事態発生の際はタスクフォースを立ち上げ対応する。

D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価

所長は動物実験実施機関の長として、年度内の所内における動物実験に関する規程等の整備状況、自主管理体制および動物実験の実施状況等について、年度終了後速やかに「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（厚生労働省平成 18 年通知）」ならびに「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文部科学省平成 18 年告示）」、および「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（環境省平成 18 年告示）」への適合性の観点から自己点検および評価を行うとともに、適切な方法で外部へ公表する。また、これにより所内の動物実験の関連法令等への適合性の維持および動物実験に関する管理体制の質の向上に努める。

E. 広報活動

1) アウトリーチ活動の実施

「In vivo 実験医学シンポジウム」などの学術集会や、「サマーサイエンスキャンプ」、「キングスカイフロント夏の科学イベント」をはじめとする青少年の科学体験イベントを企画・開催する。

2) 研究機関等の視察対応

国内・海外から訪問する視察者に研究活動の紹介や施設見学を実施することで、情報交換ならびに相互の交流を図る。また教育機関による視察では、動物実験医学やライフサイエンスに対する青少年の理解を深めることを目的とする活動を行う。

3) ホームページの運営

研究成果や活動状況を国内外に広く発信し、研究所と世界との橋渡し役となるようホームページを管理・運営する。

4) 維持会員への情報発信

維持会員（製薬企業他 26 社）を対象とした学術懇話会を開催するとともに、優先的な情報提供を行う。