

---

# 研究（事業）計画書

---

（第52期）

自平成20年4月1日  
至平成21年3月31日

財団法人 実験動物中央研究所

# 目 次

## 平成20年度研究計画の概要

### I. プロジェクト研究

1. ヒト化マウスプロジェクト.....	1
2. 実験動物開発のための新技術プロジェクト.....	2
3. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト.....	3
4. プリオン病モデルの開発と応用プロジェクト.....	5
5. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト.....	5
6. 先端的実験動物研究手法樹立プロジェクト.....	6

### II 研究部門

A. 実験動物研究部.....	7
1. 飼育技術研究室.....	7
2. 動物医学研究室.....	8
3. 遺伝モニタリング研究室.....	8
4. 実験動物遺伝育種研究室.....	8
5. 免疫研究室.....	8
6. 遺伝子改変研究室.....	9
7. 生殖工学研究室.....	9
B. マーモセット研究部.....	9
1. 疾患モデル研究室.....	10
2. 応用発生生物研究室.....	10
C. バイオメディカル研究部.....	10
1. 腫瘍資源研究室.....	10
2. 分子解析研究室.....	11
D. 病理病態研究部.....	11
1. 画像解析研究室.....	11
2. 分子形態研究室.....	12
3. ヒト化動物研究室.....	12

### Ⅲ. 研究事業部門

A. 試験サービス事業部.....	13
1. ICLAS モニタリングセンター/モニタリング事業室 .....	13
2. 動物試験事業室.....	15
B. 動物資源管理部.....	16
1. 資源管理事業室.....	16
2. 維持生産管理室.....	16
3. 生殖工学事業室.....	17

### Ⅳ. 教育等プログラム

A. 教育活動事業部.....	18
B. 公的普及活動.....	18
C. コンプライアンス活動.....	18

## 平成20年度研究計画の概要

### —実中研の目標—

現代科学の中心の一つである生命科学は複雑な生体の仕組みと働きを明らかにするという純粋科学の側面と並んで、人間の健康と福祉を押し進める大きな原動力の一つである。

当研究所は生命科学の基盤となる実験動物の作出、モデル動物の開発・研究、さらには医薬・創薬のための動物実験システムの確立を使命としている。最近の生命科学の進歩によって、生体の働きは分子レベルで詳細に解析されるようになったが、個体としての整合性をもった生体機能のメカニズム解明には程遠いものがある。最も単純な生命単位である大腸菌すら合成できない現状がこれを物語っている。複雑系である動物個体を用いたシステムを通じてヒトや動物の機能を解明する科学領域を私は「インビボサイエンス In-vivo science」と名付け、これこそが生命科学の重要な使命であると考えている。

### —研究の基本方針—

創立以来の活動を振り返ると、第一期は実験動物の品質・規格の確立に重点をおき、我が国に近代的な実験動物の普及を計り、日本の実験動物の質の向上に寄与した。第二期はモデル動物の作出に重点を置き、それぞれの研究目的に対応する実験動物を開発して大学・研究機関や企業に供給した。第三期は品質・規格が統御された実験動物を用いて、精密な動物実験系すなわち in vivo の物差しとしての実験・評価系を世界に提供してきた。その結果、世界標準の動物試験系として、ポリオワクチンの神経毒力検定系としての「ポリオマウス試験」がWHOにより、また医薬品の短期がん原性試験における rasH2 マウスがFDA等から国際的スタンダードとして認められるに至った。

これら三つの時期を通じて実中研を支えてきた基盤技術は、無菌動物技術と再現性の基盤である品質・規格とそれを検証する技術である。信頼ある動物実験系は、動物そのもののモニタリングはもとより、統御された実験環境と精密な評価方法が一体となったシステムであり、人に還元可能な再現性ある試験研究結果を保証するものである。

### —今年度の研究計画—

今日、実験動物システムによる研究・試験系への要求はますます高度化し、いかにしてより正確にヒト機能の予見を可能にするかが問われている。

#### 1) ヒト化マウス

その回答のひとつはヒトの細胞をマウス体内で生着、増殖、分化させうる超免疫不全NOGマウスである\*。現在、ヒト血液造血系が効率よく再現されているが、今年度はヒト化マウスを押し進め、免疫系、凝固系、肝細胞などのIn vivoモデル確立を目指す。

\* “Humanized Mice” Current topics in Microbiology and Immunology (Eds: T.Nomura, et),. Springer-Verlag. Berlin and Heidelberg, April.9 2008.

## 2) コモンマーモセット

近代実験動物科学の大きな担い手はマウスであり、特に遺伝子と生体をつなぐ多くの知見は遺伝子改変マウスによって得られてきた。しかし、脳神経などの高次機能では、マウスとヒトに大きな差があることは否めない。そこで、真猿類の高次機能と高い繁殖性を持つコモンマーモセットによってヒト高次機能の生物学的基礎を明らかにするため、マーモセットの遺伝子改変研究を進めるとともに、遺伝子発現情報、CD シリーズ抗体の開発など、実験動物としての解析ツール解析を進める。

## 3) バイオイメージング

MRI、PETなど生体情報をin situ& real timeで解析する技術が発達しつつあり、当研究所でもマーモセットMR画像の解析を進めている\*\*。バイオイメージングは非侵襲的な研究手段であり、動物愛護の点からも今後主要となるので推進する所存である。

\*\* 岡野栄之、野村達次編；コモンマーモセットMR画像 21世紀COEプログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」報告書 2008年3月

### —研究体制の整備ならびに大学院の連携化—

成果と医学、獣医学、医用工学との業際的交流を図るため、慶応義塾大学医学部をはじめとする医学・獣医学・医用工学大学院研究科と連携協定を進める。

### —COE プログラムについて—

前年度終了した21世紀COEプログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点-ヒト細胞と in vivo 実験医学を基礎とした新しい展開-」では、実中研が慶応義塾大学医学研究科と一体となって、研究教育拠点活動を行い、高い評価を得た。今年度も2つのグローバルCOEプログラムに参加し、研究の高度化を進める計画である。

### —動物実験ならびに実験動物のための人材養成と教育活動—

文部科学省人材養成プログラムの一つとして採択された「動物実験医学研究の支援者育成システム」は20年度で終了するが、大学、研究所、企業で求められている高度な動物実験に役立つ教育研修コースを今後も発展させる。また、各省庁の動物実験基本指針と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・啓蒙活動に努力する所存である。

平成20年3月31日  
所長 野村 達次

# I.プロジェクト研究

プロジェクト研究は実験動物を用いて生命科学の多様な問題を解決するために緊急かつ重要なテーマを取り上げ、関連部門、研究室が密接に協力して研究を進めることに特色がある。プロジェクト研究の目標は人の健康問題を解決するために有用なモデル動物を開発し、それを用いた画期的な *in vivo* 実験系を確立すること、そのための基盤ならびに周辺技術を確立することに主眼を置いている。本プロジェクトには当財団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って展開されたポストゲノム時代の多様な基礎、臨床、トランスレーショナル研究、創薬ならびに *in vivo* 試験系の開発を含むテーマが含まれている。

## 1. ヒト化マウスプロジェクト

当研究所で開発した NOG (NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$  KO) マウスは従来の免疫不全マウスと比較し、ヒト腫瘍のように増殖力が強い異種細胞のみでなく、正常のヒト幹細胞が生着し、成熟細胞に分化し、増殖することが可能な新規動物である。ヒト細胞をもつ「ヒト化マウス」の研究は、NOG マウスを最初に利用した日本が世界最先端にあり、2007 年 10 月に東京で「第 1 回ヒト化マウスワークショップ」を主催した。

“Humanized Mice” Monograph Series in Microbiology and Immunology No. 324 (Eds: T. Nomura, T. Watanabe, and S. Habu), Springer-Verlag. Berlin and Heidelberg 2008 年 3 月出版。このマウスを用いて従来不可能であったヒト化 *in vivo* 実験系を確立することで、試験研究上、画期的なモデル動物を作出する。

### 1) 新たな免疫不全マウスの作製と応用に関する研究

本研究の目的は、再生治療モデルや感染症を含む各種ヒト疾患モデルの作製のために、異種細胞・組織の生着・分化・増殖に優れた受容体マウスを作製することである。全体研究計画として、当研究所で開発した NOG マウスを含む免疫不全マウスに新たな免疫不全遺伝子やヒト遺伝子を導入することでその改良を行う。実際には、①ヒト幹細胞が長期にわたり NOG マウスで維持されるための、幹細胞生着・増殖促進ヒト遺伝子を導入したトランスジェニック NOG マウスの作出、②ヒト免疫系の完全構築を行うための、マウス MHC (Class I および II) 欠損 NOG マウスの作製およびヒト MHC 発現 NOG マウスの作製、③異種細胞をより高度に生着するマウスを目指し、樹状細胞等のマウス先天性免疫に係わる各種細胞を欠損する NOG マウスの作製である。これらマウスを作製するために、High speed congenic 法、各種遺伝子改変法を駆使して行う。作出したマウスの有用性を外部研究者とともに様々な観点から検討する。

### 2) ヒト血液系細胞 *in vivo* モデルの作製

ヒト骨髄血液系は、NOG マウスに最初に高率置換に成功したが、免疫系では NK 細胞、骨髄系では血小板のヒト化に成功しているため今後は置換率向上を目指す。

### 3) ヒト肝 *in vivo* モデルの作製

肝特異的に任意の時期にマウス肝細胞を破壊する新たな Conditional Tg NOG マウスを作製したので、これにより、有用性に優れた Hu-liver NOG mouse の作製と有用性の検討を行う。

#### 4) ヒト腫瘍 in vivo モデルの作製

NK 活性を欠く NOG マウスを受容動物として用いると、従来に比べて遥かに少数（1000 個）のヒト癌の移植が可能であり、定量的に微量肝転移モデルが作製できるので、これを用いて抗腫瘍薬物の転移抑制作用評価系を作製する。

これらヒト腫瘍 In vivo モデルを用いて、転移メカニズムを cDNA アレイ、プロテオーム、メタボローム解析によって進める。同時に腫瘍幹細胞の実体解明を進め、免疫不全マウスへの難移植腫瘍である白血病・リンパ胞、乳癌、前立腺癌等のモデル作製を目指す。

## 2. 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

本研究の目的は、新たな遺伝子改変動物作製のための新たな幹細胞の樹立やそれに関連する手法を開発し、従来困難とされていた動物系統や種での遺伝子改変を可能とすること、そして新たなバイオリソースを提供することにある。そのために、①各種近交系または突然変異マウス由来 ES 細胞の樹立と新しい生殖系列への伝達法の検討、②ES 細胞に替わる全能性幹細胞の樹立とそれを用いた遺伝子相同組換え法の検討、③組織、細胞を欠損させる遺伝子改変法の開発、④遺伝子改変マウスを用いた安全試験用バイオイメーキング法に関する検討を行う。また、⑤ヒト疾患モデルとして、ウェルナー症候群動物モデルを作製する。

### 2) 環境保全のための遺伝子改変動物制御に関する研究

本研究は、遺伝子改変マウスが野外への逸走防止、および仮に逸走した場合でも環境の保全を担保する方法論を確立するために行なう。方法論として、遺伝子改変を含め、次の目標を掲げる。1. 外部輸送において、いかなる不測の事態でも動物の逸走を防ぐことが可能な輸送箱の開発、2. 遺伝子組換え動物が野外に逸走した場合でも、繁殖不能、または早期に死亡する動物の開発である。後者については、既にヒトと齧歯目動物に共通してみられる高プロラクチン血症による繁殖不全を利用した遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止系を樹立した。プロトタイプの高プロラクチン血症マウス (PRL-Tg)F1 は雌雄共に不妊を呈することから、遺伝子改変マウスの一例として変異プリオンマウスとの複合化によって、繁殖阻止シミュレーション実験を行った結果、F1 と同様の不妊を呈した。これに加え、今後精子受精時の初期胚の融合に関与する Izumo 遺伝子のコンディショナルノックアウトまたはダウンの開発を行なう。さらに、代謝酵素制御等の検討も加え、遺伝子改変動物の逸走後の繁殖阻止のための動物系統の樹立を目指す。

### 3) 電磁場凍結 (CAS) を用いたほ乳類生体試料の新規保存方法の研究

CELL ALIVE SYSTEM (CAS) を用いて、ほ乳類の細胞や組織および器官を生きのまま保存する方法の構築を目指す。現在ほ乳類の生体試料の保存方法は無数にある。しかし既存の保存方法では融解後の細胞の生存や保存前の形質を保つ点で必ずしも有効ではない。そのため食品業界で利用が始まっている CAS を応用する。CAS は細胞内外の氷晶形成を阻害して、細胞の物理的な損傷を防ぐことが分かっている。しかし、低温下での細胞内のタンパクや酵素の活性等については未確認である。そのため胚や配偶子を用いて保存した細胞の生命現象の確認と、保存条件の検討を行

う。

#### 4) 実験動物リソースバンクの構築

当所のリソースバンクは胚の保存に留まらず、品質規格を明瞭にした個体の復元供給を主にする免疫不全、感染症や生活習慣病などのヒト疾患モデル動物の国際的保存供給センターを目指す。そのためマウス、ラットおよびマーモセット等の複数の実験動物種の胚、配偶子やES細胞等を対象に以下を研究する。1) 生殖工学技術の開発：生殖細胞の採取と培養方法、保存方法および個体復元方法と品質管理を検討する。マウスでは胚保存の検討と共に、卵子や精子およびES細胞への研究をおこなう。ラットは糖尿病や高血圧や臓器移植等のモデルが多種存在するが、採卵や胚保存の点で系統差が著しい。本所では系統差を克服するため検討が継続されており、過剰排卵や体外受精および胚の保存方法で改善が見られている。そこで本年も多系統が収集されるNBRP-Ratと連携してリソースの蓄積をおこないつつ、疾患モデルの系統差を克服する技術を開発する。マーモセットの胚や配偶子およびES細胞の保存の報告は少ない。そこでマーモセット研究部と連携して、生殖細胞の保存に関する基礎検討をおこなう。これら保存した生殖細胞の品質管理を行うため、微生物と遺伝モニタリングと連携して新技術の検討をおこなう。2) 情報管理：保存した生殖細胞や寄託者情報の電子化と、生殖工学を施行して得られた受精率や個体復元成績等を解析して、バンク運営時の基礎データとする。3) その他：新技術と既存技術を複合して効率的な疾患モデルの維持供給方法を検討する。また種動物、保存胚や配偶子、仮腹妊娠動物、実験個体および繁殖コロニー等、研究者の要求に則したリソースの供給を目指す。

これら複数の疾患モデル動物の胚や配偶子および胚性幹細胞等、多種の資源を活用できるExperimental Animal Resource Bank (EARB)の構築を本研究の目的とする。本研究の詳細は生殖工学研究室2)項を参照のこと。

#### 5) 新規実験動物基盤技術の開発と応用に関する研究

当研究所で最も得意とする実験動物技術は、微生物統御を基盤とした遺伝、環境および栄養などの諸要因を統御した、均一性と再現性のある実験動物を提供するいわゆるノトバイオオート技術である。本プロジェクトにおいては、このノトバイオオート(ビニールアイソレーター)技術を基盤に置き、既存のビニールアイソレーターを見直すと共に、この技術を応用した免疫不全動物の飼育実験のための、新しい飼育システムの開発を試みる。本年度はビニールアイソレーター技術の開発改良として、アイソレーター内飼育環境の改善とゴム手袋、ステリールロックバンド等の作業性の改善を目標とする。飼育装置としては、簡易ビニールアイソレーター、陰・陽圧ビニールクリーンベンチおよびビニールアイソレータールームについて検討する。そして、これらを用いた飼育管理システムについても検討を加える。

### 3. 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

真猿類の高次機能と高い繁殖効率をあわせ持ち、新しい実験用霊長類として実中研が開発を進めてきた小型霊長類コモンマーモセットについて、ヒト疾患モデル動物として有用な実験系を作製するため発生工学による遺伝子改変動物の開発、抗体、cDNA



などの解析ツールの開発、神経行動、MR 画像、病的解析ならびに生産動物の規格化等に関し、多方向より総合的に検討するプロジェクトである。この研究開発は所内の各研究室ならびに事業部との協同で行う。本研究の一部は、文科省リーディングプロジェクト（慶應大岡野）、医薬品基盤研究費（慶應大福田）および戦略的創造研究推進事業（慶應大岡野）の各研究補助金（代表者）によって実施される。研究は以下の 6 つのグループに分かれて実施される。本年度の主な研究項目ならびに研究内容は以下の通りである。

#### 1) 治療方法開発のためのモデル動物作出

##### (1) 脊髄損傷モデルの作出と治療法の検討

マーモセットにおける定量的脊髄損傷モデルを作製し、損傷局所に神経幹細胞や薬物を注入し、治療効果を評価する。

##### (2) 心筋梗塞や脳梗塞モデル作出と機能評価

外科的あるいは薬物処置によって上記病態動物を作出し、モデルとしての機能評価を行う。一部のモデルについては治療法を検討する。

##### (3) アレルギー疾患モデルの作出

スギ花粉による花粉症を示すマーモセット家系を作出する。

#### 2) 生殖工学・遺伝子改変動物の開発と研究

遺伝子改変技術によるヒト疾患モデルマーモセットの作出が目的である。そのために、未受精卵の採卵、体外受精、胚の体外培養、胚移植、受精卵・配偶子の凍結保存、ES 株の樹立と維持、特性検索ならびに分化誘導に関する研究などの発生工学技術の確立と向上に努める。これら技術を基礎として、トランスジェニックマーモセットやノックアウトマーモセットの作出に要する基本技術の確立に努める。

#### 3) 効率的な霊長類胚性幹（ES）細胞の保存法の開発

マーモセット ES 細胞は保存が困難であり、維持には継続的な継代を余儀なくされる。マーモセット ES 細胞の高効率な保存技術を開発する。

#### 4) 神経行動解析研究

パーキンソン病モデルなど神経精神疾患モデルを用いた薬物の有効性評価と神経行動学的な解析を行う。マーモセットの加齢や薬物投与による神経障害時の認知障害の程度を評価するための測定法を確立する。

#### 5) 解析ツール開発ならびに生体情報の収集・整備

マーモセットは真猿類としてげっ歯類に比べてヒトに近いゲノム塩基配列をもち、とくに高次機能や代謝パターンがよりヒトに近いなどの優れた特性を有するが、実験動物として利用するために必要な生体情報が充分得られておらず、機能の形態情報を得るための解析手段の開発が望まれている。

##### (1) ゲノム情報解析

ゲノム情報の解析はアメリカで開発されつつあるが、臓器別の遺伝子発現情報が病態モデルの解析には欠かせないので、脳脊髄、骨髄、免疫組織、肝臓等の主要臓器に加え、精巣、ES 細胞における c-DNA ライブラリーを構築する。

##### (2) 解析用抗体開発研究

マーモセットはヒトの CD 抗体や免疫グロブリンサブクラスの抗体と部分的

な交叉反応しか示さないため、血液免疫系の研究に欠かせないマーマセット CD シリーズ等の抗体を作製する。

(3) 形態情報整備

非侵襲的な計測装置である MRI を使用し脳の高分解能 3 次元 MR 情報を整備する。さらに観測個体数を増やした集団解析によって平均的な形態を有する標準脳を決定し、電子ライブラリーとして利用可能とする。また作成した 3 次元テンプレートを基に functional MRI や拡散テンソル画像などの新しい情報収集法を研究する。

(4) 生化学・代謝情報

正常生化学情報のほかメタボローム解析を利用した異物代謝解析方法を確立して薬物代謝の基礎データを得る（慶大 末松教授らとの共同研究）。

6) 生産動物の規格化

遺伝的、微生物学的品質検査を通して集団の遺伝学的特性を把握し、改良点を見出す。コロニーの規格を構築し、その規格に対するモニタリングを実施する。特に多型解析による親子判定、集団遺伝学的規格化を検討する（浜松医大 加藤らとの共同研究）。

#### 4. プリオン病モデルの開発と応用プロジェクト

本研究の目的は、感染性痴呆の原因である異常プリオンの感染性を短期間で評価できるバイオアッセイシステムの確立で、そのシステムを用いた受託試験実施を視野に入れて行う。これまでの研究成果として、ノックイン (Ki) マウス 5 系統、トランスジェニック (Tg) マウス 11 系統、さらに Ki と Tg を交配した Ki・Tg マウス 7 系統のヒトおよびウシ型プリオン感受性マウスが作出され、順次感受性試験を実施している。感受性試験と併行して、受託試験に使用されることが予想されるプリオン感染材料の作製を実施し、ヒトの散発性 CJD と BSE 感染材料の作製・保存がなされている。本年度は、感受性試験を継続するとともに、ヒトの変異型 CJD を含む多種類のプリオン株の作製・保存を行う（動物医学研究室と動物資源管理部との共同研究として実施）。

#### 5. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト

実験動物のフェノタイプ解析は、これまで行なってきた形態学的手法だけでは不十分であり、動物の病態把握と特性検索の新たな手段として、病理組織学的検査、臨床検査および腸内フローラ検査、さらには必要に応じ行動・運動特性検査を組み合わせた解析システムの確立が不可欠である。そこでまず NOG マウスを材料に、本システム確立のための検討を行なう。

昨年度は、NOG マウスの長期飼育実験（52 週間）を実施し、各週齢における成長曲線、臨床生化学的データ、病理組織学的データ等を収集した。今年度は、収集したデータを解析する。また無菌 NOG マウスが確立されたことから、それを用いた標準腸内フローラ (AC stock) の定着・動態観察試験および下痢を呈した NOG マウスにおいて増殖が確認された SFB(セグメントバクテリア)の病原性も確認し、これらをまとめた NOG マウス基礎データ集を作成する。

このプロジェクトは試験サービス事業部の他、動物資源管理部および日本クレア技

術部の協力を得てとともに、東大農学生命科学研究科伊藤助教授のご指導のもと実施される。

## 6. 先端の実験動物研究手法樹立プロジェクト

生体機能ならびに構造解析技術の進歩は目覚しく、分子レベルの情報が生体のまま得られる時代に入りつつある。この目的で以下のプロジェクトが計画されている。

### 1) 実験動物の分子病理解析プロジェクト

当研究所にて確立した疾患モデル・病態モデルについてパラフィン標本の組織アレイ作製の確立を目指す。病因は異なるが病態が類似するモデル動物についてはタンパク発現の網羅的解析を行う。そのためヒト組織およびマウス組織に特異的な抗体についても検討を行う。本研究で得られるデータは、今後行う臍帯血移植および、現在進行中の Hu-Liver プロジェクトの評価において重要な基礎的データとなる。

免疫組織化学で得られる蛋白レベルの形態像ならびに *in situ hybridization* により得られる遺伝子発現を形態学的観点からマイクロ画像データを有効利用するための確立を行なう。

### 2) 実験動物の画像解析プロジェクト

本プロジェクトでは、実験動物の解析に特化した MRI 解析技術の開発を行う。

特に神経走行や神経微細構造の可視化するといった画像解析技術の開発や、脳機能情報を取得するため周辺技術の開発を行う。またモレキュラーイメージング等の最先端画像化技術について、当研究所現有の装置において実現可能な内容を検討する。

### 3) 多型解析による研究用動物・細胞の遺伝モニタリング

DNA 多型マーカーを PCR 及びキャピラリー電気泳動法で分析する手法を用い、以下の異なる研究用生物材料の遺伝モニタリング、または個体識別管理を行う方法を開発する。

- Closed colony rat (GALAS ラット) の集団遺伝学的遺伝モニタリング
- マウス系統背景遺伝子の高速ジェノタイピング
- マーモセットの多型マーカープロファイル (親子鑑定)
- 実中研が樹立したゼノグラフト株及びヒト腫瘍細胞培養株の多型マーカープロファイル (ヒト個体識別)。

## II 研究部門

### A. 実験動物研究部

#### 1. 飼育技術研究室

##### 1) モデル動物作製システムの開発改良

###### (1) 糖尿病モデルマウスの系統育成

既に系統確立された C57BL/6J-IRS-2KO(以下 B6J-IRS-2KO)マウスをさらに臨床に直結したより適切なモデルを作製するため、aP2-MCP1-Tg マウスとの複合化、すなわち IRS-2KO, aP2-MCP1-Tg 複合マウスを作製し、その特性を検討する。また、IRS-2KO の次の候補として、既に C57BL/6J マウスへの系統育が終了した Glucokinase(以下 Gck)-KO マウスおよび IRS-1KO マウスの特性を検討する。さらに日本人に多いタイプの糖尿病と言われるアディポネクチン欠損(Adp-KO)マウスの C57BL/6J および 129+TerSv/Jcl への系統育成を始める。

本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。

##### 2) ノトバイオオート(ビニールアイソレーター)技術の開発改良

###### (1) ビニールアイソレーターの改善

ビニールアイソレーターは、無菌動物を飼育するためだけではなく SPF 動物や感染動物を飼育することも多くなり、更に飼育密度の違いなどアイソレーター毎の環境の違いが問題とされ、重度免疫不全マウスでは下痢や発育不良なども経験している。そこで、ビニールアイソレーター内の飼育密度、温湿度の変化に対応できる装置や、ビニールアイソレーター手袋、バンド等の使い易さについて改善を図る。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。

###### (2) 簡易ビニールアイソレーターの開発

輸送箱をそのまま飼育実験に使うことが出来れば、無菌動物、ノトバイオオートなどの動物実験が容易となることが期待される。本年度は自然換気型のビニールアイソレーターを試作し、無菌マウスの輸送、飼育などの基礎的な試験を行なう。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。

##### 3) ノトバイオオート技術を応用した飼育装置の開発

###### (1) 陰・陽圧ビニールクリーンベンチ(仮称)開発

バリア飼育にNOGマウスと通常のSPFマウスを同居飼育すると多くの場合に下痢や衰弱が発症し、飼育や実験を中断することがある。この様なバリア飼育室においても重度免疫不全マウスの飼育と実験が長期に渡り安全に維持できる飼育・実験一体型の装置の開発を目指す。本年度は陰・陽圧ビニールクリーンベンチを試作し、重度免疫不全マウスの試験飼育を行い、環境、作業性等の基礎的な調査をする。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。

###### (2) ビニールアイソレータールーム(仮称)の開発

無菌動物用に開発されたビニールアイソレーターは、微生物統御が容易に行えることから、汚染動物や検疫用のための飼育にも極めて有効である。そこでこのシステムを応用して、各種清浄動物、汚染動物の微生物統御ができ、小動

物から中動物の隔離飼育可能なビニールアイソレータールームの開発を目指す。本年度は、大型のビニールアイソレータールームを試作し、環境、使い勝手などの基礎的データなどの収集に努める。

#### 4) 実験動物飼育管理システムの開発改良

無菌動物を始め、免疫不全動物、野生動物等様々な実験動物を維持し、各々の特徴に合った飼育環境において飼育実験されている。これら実験動物の取扱い、飼育法の改良、工夫、運営・管理システムについて検討する。

## 2. 動物医学研究室

プロジェクト研究として、当研究所で作製したヒトおよびウシ型プリオン感受性マウスの感染実験による感受性の評価を行う。本研究はプリオン病モデルの開発と応用プロジェクト5頁を参照のこと。

## 3. 遺伝モニタリング研究室

### 1) ヘリコバクター病原遺伝子の探索

*Helicobacter hepaticus* はマウスの病原体で、株によってその病原性に違いのあることが知られている。病原遺伝子の探索は本菌の診断にも重要である。現在報告されている遺伝子を中心に、その保持と病変形成との関係をこれまで収集した *H. hepaticus* DNA を用いた検証を今年度も継続する。今年度はルミネックスシステムを利用して遺伝子検査システムを確立する。

## 4. 実験動物遺伝育種研究室

本研究はマーモセットによるヒト疾患モデル研究開発プロジェクト 3 頁を参照のこと。

## 5. 免疫研究室

### 1) 異種細胞高生着性免疫不全マウスの作出と応用、およびその高生着性に関する基礎的研究

NOG (NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$  KO) マウスの異種細胞高生着性に関与する細胞系列または因子の探索を継続する。すなわち、NOD/Shi-scid, b2mKO マウスへ IFN $\gamma$  KO 遺伝子を導入したマウスまたは NOG マウスに IFN $\gamma$  遺伝子を導入したマウスを作製し、NOG マウスと異種細胞生着性を比較することによって、IFN $\gamma$  の役割を検証する。また、種々のヒト免疫関連遺伝子を導入した NOG マウスでの、ヒト幹細胞移入後のヒト免疫細胞の分化生着、動態や機能を検討する。また、ヒト末梢血単核球等移入後の GVHD の発現についても検討を行う。その他の研究は、ヒト化マウスプロジェクト1頁を参照のこと。これら研究は、文科省基盤研究S (代表者：伊藤守)、厚生労働省研究費 (代表者：琉大・田中教授) および文科省特定領域研究 (代表者：東北大・菅村教授) で行う。

## 6. 遺伝子改変研究室

### 1) 遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止に関する研究

本研究は新たな遺伝子改変法の開発に関する研究 2 頁参照のこと。

### 2) 遺伝子改変法の開発と改良

本研究は実験動物開発の新技术プロジェクト 2 頁を参照のこと。これらの研究は主に文科省特定奨励費“遺伝子改変動物に関する研究”で行う。

## 7. 生殖工学研究室

### 1) ほ乳類生体試料の新しい保存方法の開発

CAS を用いた哺乳類生体試料の保存法を検討する。本年はマウス受精卵を用いた細胞の保存、卵巣を用いた組織・臓器の保存を研究の軸に置く。特に本年度は蛋白などの細胞内物質を保護する方法と、CAS 従来の利点である細胞内外の氷晶形成の阻害に対する効果を生きた細胞で確かめるすべを検討する。

### 2) 生殖工学基盤技術の開発改良

(1) 実験動物の胚・配偶子の採取法と、胚の培養法を検討する。

(2) 胚と配偶子および ES 細胞の保存法を検討する。本年度は特に保存後に体外受精が可能な卵子の保存の検討に注力する。また ES 細胞保存の基礎検討をおこなう。

(3) 採取および保存した生殖細胞からの個体還元法と出産後の蘇生法を検討する。疾患モデルラットやマウスの胚は一旦保存した後の胎子発生率に系統差が著しいことが、昨年までの検討で明らかになってきた。本年度はそれら基礎データをもとに個体還元率の向上を目指す。また ES キメラはキメリズムが高いほど、出産後の生存率は反比例して低下するため、次世代の作製は困難となる。そこで産子の蘇生率の向上に取り組む。さらに ES 細胞からの個体還元法を検討する。

(4) 保存した生殖細胞の提供方法を検討する。また生殖工学技術を用いた個体の計画生産やバッククロス法を検討する。

(5) 生殖工学事業室と連携して開発した技術の実用化と EARB のインフラを行う。

### 3) 遺伝子組換え動物の作製と系統育成に関する新技术の検討

(1) 胚や配偶子を保存して遺伝子改変の材料にする方法を検討する。昨年までに DNA インジェクションの材料であるマウス前核期受精卵と、ES キメラ作製に用いるマウス 8 細胞期胚の保存を検討して良好な結果を得ている。本年度は、組換えをおこなった ES 細胞からの効率的な個体還元をおこなうため、テトラプロイド胚を保存して材料に供する方法を検討する。

(2) 卵子の透明体加工と顕微操作の検討をおこなう。また遺伝子組換えした ES 細胞からの効率的な個体作製法を検討する。

## B. マーモセット研究部

51 期から新体制でスタートしたマーモセット研究部においては、コモンマーモセットの繁殖・生産は行わず、マーモセットを用いたヒト疾患治療法開発のための各種ヒト疾患モデルの作出と実験手技の開発、遺伝子改変動物作出を目的とした発生・生

殖工学関連技術の確立、さらにはマーモセットに使える各種抗体など解析手段の充実を図り、高次生物機能の総合的解析が可能な真猿類における実験動物としての有用性を確立することを目的とする。さらに、生産供給を行っている日本クレア（株）に協力し、マーモセットの品質改良にも努める。

マーモセット研究部では、マーモセットの飼育管理、実験的病態作出ならびに実験補助を分担する疾患モデル研究室とマーモセットの発生・生殖工学を分担する応用発生生物研究室の二つの研究室があり、両者が緊密な連携をとりながら運営される。

## 1. 疾患モデル研究室

### 1) コモンマーモセットの実験手技に関する検討

ヒト疾患モデルマーモセットを用いた治療試験において、薬剤の投与方法の確保や生体情報の収集は重要である。マーモセットへの埋め込みポンプによる長期間にわたる薬剤投与システムや血管確保に関する技術開発、ならびに各種生体情報モニター機器のマーモセットへの生体情報モニター機器の利用法を検討する。

### 2) マーモセット飼育環境の改良

実験動物としてのサル類の Refinement への取り組みは重要である。環境エンリッチメントの導入や行動解析に基づく動物アメニティ評価などを取り入れた飼育方法の改良を検討する。さらに、今後の利用拡大に不可欠な血清生化学値など正常値の掌握に努める。

### 3) 生物材料の提供などのサービスの実施

動物資源の有効活用の目的で、安楽死処分された動物について、各種生体材料（血液その他）の採取、提供を組織的に行う。さらに、動物飼育や実験手技の技術指導なども行う。

### 4) 病態マーモセットを用いた薬効評価の試験の実施

マーモセット研究部において開発された疾患モデルマーモセットを用い、疾患治療法の有効性評価試験を実施する。本年度は、パーキンソン病モデルマーモセットを用いた薬効評価試験を実施する。

## 2. 応用発生生物研究室

### 1) コモンマーモセットの発生・生殖工学研究

マーモセットを用いた発生工学および生殖工学の基礎研究を行う。マーモセットの体外授精法、受精卵の培養方法、胚移植法、ES 細胞のより簡便な培養方法、iPS 細胞の樹立、さらには核移植 ES 細胞の樹立および核移植個体の作出を検討する。これら技術の集大成として、遺伝子操作マーモセットの作出に努める。

## C. バイオメディカル研究部

### 1. 腫瘍資源研究室

hu-NOG プロジェクトなどの当研究所の主要な研究課題のがん分野における研究に参画する。腫瘍の肝臓転移モデルの開発、同モデルの微小動態解析などの共同研究を実施する。また、転移の初期に起こる血管への浸潤モデルの開発を実施する。がん幹細胞を検出するバイオアッセイ系の確立を行う。

## 2. 分子解析研究室

### 1) マイクロサテライトマーカーによる遺伝子多型解析

マイクロサテライトマーカーは、その多型の多さから個体、あるいは系統の分類に有用である。従来のゲル電気泳動法では微細なサイズ差を判別することはできなかったが、キャピラリー電気泳動法の導入により僅か 1 bp の差を判別することが可能になった。この技術を以下の研究に応用する。

- a. 当研究所で樹立したゼノグラフト株や当研究所で使用している培養細胞株のマイクロサテライトマーカープロファイル作成
- b. クローズドコロニーラットの遺伝モニタリング
- c. コンジェニックマウス作成時の遺伝背景置換の確認検査法の開発
- d. コモンマーモセットの遺伝モニタリング、および親子判定法の開発

### 2) PCR による遺伝子検査法の開発・改良

様々な遺伝子操作動物が作られるようになり、飼育、繁殖の過程での遺伝子型検査が必須となっている。これに対応するため各種 PCR 検査法を開発改良する。

- a. 自然ミュータント動物やトランスジェニック、ジーンノックアウト動物の遺伝子型判定法やヘテロ接合性判定法の開発・改良
- b. トランスジェニック動物の導入遺伝子数の測定

### 3) トランスジェニック動物の導入遺伝子安定性に関する研究

トランスジェニック動物の導入遺伝子安定性をモニタリングする。サザンブロット法による検査を行い以下の研究を実施する。

- a. トランスジェニック動物の導入遺伝子安定性に関する研究
- b. 導入遺伝子の変異発生率および発生機構に関する研究

## D. 病理病態研究部

### 1. 画像解析研究室

本研究室は、平成 16 年 3 月に設置された小動物用超高磁場磁気共鳴画像装置 BrukerBiospin 社製 PharmaScan 7T (以下、MRI) の適正な運用・管理、および本装置を利用した種々実験の実施を主な事業とする。平成 20 年度は引き続き、「実験動物の画像解析」という新しい分野における基盤を築きつつ、前年度の成果を下記のごとく種々の動物実験に応用する。

第 1 は、慶応義塾大学医学研究科と一体となって行っている「小型霊長類コモンマーモセットの脊髄損傷モデルを用いた脊髄損傷再生プロジェクト」に拡散イメージングという最新の画像解析技術を導入し、神経微細構造の評価を行う。第二に、今後わが国においても実験動物としての利用が高まると予想されるコモンマーモセットについて、脳形態の高分解能画像取得や脳機能情報の可視化を目的とした周辺技術開発を行う。以下に、それぞれの研究項目を列挙する。

#### 1) 脊髄損傷モデルコモンマーモセットの拡散 MRI

コモンマーモセットに作成された脊髄損傷部位の様相や、再生治療後の経時的变化について、最新の画像解析技術である拡散 MRI を応用する。これにより、損



傷脊髄神経線維の走行や病態を非破壊的に視覚化し、より高度な画像解析の実現を目指す。

## 2) コモンマーモセットの Neuroimaging

国内外で実中研動物としての利用が急増しているコモンマーモセットの中樞神経系について高分解能3次元MRIを施行し、個体数を増やした集団解析によって標準脳を作成する。得られた平均的な脳形態を3次元テンプレートとして脳機能情報を取得するためのfunctional MRI研究を開始する。

## 2. 分子形態研究室

実験動物およびモデル動物における形態学的研究。免疫組織化学染色を中心とした蛋白レベルでの解析ならびに *in situ hybridization* 法による分子病理学的解析に関連する基礎研究の手法を確立する。

### 1) 免疫組織化学システム

マウス組織、コモンマーモセット組織およびヒト組織における組織特異性抗体の検出を行う。同時に、各動物種に特異的な抗体も検索し、種々の動物モデル、ヒト細胞移植実験系における検出系の確立を行う。Hu-Liverにおける機能的解析も行う。

### 2) *In situ Hybridization* システム

核酸レベルでの病理組織学的に解析方法の確立を行う。組織標本からレーザーキャプチャーマイクロダイセクションにより目的の細胞のみを抽出しDNA, mRNAの解析を行う。また、microRNAの検出系・手法の確立を目指す。

## 3. ヒト化動物研究室

他の研究室と連携しながら、ヒトへの臨床応用に直結し得る真の「ヒト化」動物モデルの開発とそれに基づく病態生理の解析が当研究室に与えられた課題である。主にNOGマウスを用いたヒトがん細胞転移モデルにおける癌の進展の分子代謝学的特性を明らかにして新たな制癌治療戦略の開発につながる研究活動を展開する。具体的には、外因的要因である微小環境ストレスががんの進展にもたらす影響を、培養細胞系とその移入による生体内モデルとの組み合わせにより検討する。病理組織学的解析、フローサイトメトリー解析、遺伝子・タンパク発現解析等を行う。また、微小環境ストレスに対するがん細胞の代謝適応は浸潤や転移を左右する重要な事象と考えられるので、慶應義塾大学医学部医化学教室のメタボローム解析チームの協力のもと、その解明に着手する。また、同教室との共同研究として、バイオイメージングを用いて微小環境の動態をリアルタイムにモニタリングできる系の開発を進める。これらの研究活動の成果を積み上げながら、さらなるヒト化NOGマウスモデルの開発と応用をめざす。

## Ⅲ. 研究事業部門

### A. 試験サービス事業部

#### 1. ICLAS モニタリングセンター/モニタリング事業室

ICLAS モニタリングセンターの目的は、実験動物のモニタリングを通して国際的に実験動物の品質の向上および動物福祉に寄与しようとするものである。センターの主たる業務内容は、依頼検査の実施、検査技術の開発・改良ならびに品質管理の重要性の普及である。海外活動として、タイ国立実験動物センターと韓国科学技術院に ICLAS モニタリングサブセンターがあり、これらサブセンターにモニタリングキットなど標準物質の分与や研修生の受け入れなどを含む支援も行っている。詳細は下記の微生物・遺伝検査の計画書に記す。

#### 〔微生物モニタリング〕

##### 1) 微生物検査の実施

昨年度に引き続き、病気の診断あるいはモニタリングの目的で外部動物施設から持ち込まれた材料について感染症検査を実施する。その成績から、わが国での微生物汚染の現状を把握する。

##### 2) モニタリング普及活動

モニタリング普及活動として、前年度に引き続き以下の事業を行なう。

- a. モニタリングに使用する抗原と抗血清の分与・配布
- b. 微生物モニタリングキット（モニライザ）等標準物質の頒布
- c. 研修生、実習生ならびに見学者の受け入れ
- d. 教育・講演・実技指導：日本実験動物学会のワークショップ「微生物モニタリング」の実施、日本実験動物協会と日本実験動物技術者協会での「微生物モニタリング」実技講習会の実施、東京大学農学部など大学等での「実験動物学」の講義・講演
- e. 海外協力：タイ国立実験動物センターの在る Mahidol 大学のアジア地区動物実験技術者トレーニングセンター事業への協力、タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターへの支援、海外からの研修生受け入れ
- f. 海外情報の収集：AALAS および日米科学技術協力事業実験動物委員会への出席、ICLAS 理事会への出席、その他国際会議への出席

##### 3) 感染症検査技術の開発・改良

- a. 人獣共通感染症診断システムの確立：平成 15 年に感染症予防法が改正され、その中で獣医師に 4 類に属する人獣共通感染症を発見・診断時の届出義務が課せられた。しかし現状では、わが国にそれら感染症を総合的に診断できる機関は存在しない。そこでわれわれが、実験動物において展開してきた感染症診断のノウハウをこれに応用し、4 類感染症の診断システム確立を目指すとともに、一部感染症診断試薬の実用化も検討する。昨年度は、エキノコックス簡易診断キットを開発し、農林水産省に診断キットから動物用診断薬の認可を受けた。また、レプトスピラおよび Q 熱の診断システムの確立のための検討を継続し、4 類感染症診断のネットワーク作りを推進する（千葉科学大学、(社)北里研究所、わかもと製薬(株)、極東製薬(株)との共同研究)。

- b. 新たな抗体検査システムの検討:18年度から開始した、ELISA法に替わる抗体検査法として蛍光マイクロビーズアレイを利用したルミネックスによるシステム樹立の検討を継続する。今年度は、組み込む抗原の優先順位を決め、反応系の確立を目指す。この方法の導入によって、抗原作製経費及び検査原価の大幅削減が期待できる。(筑波大学との共同研究)
- c. 検査項目の充実ならびにELISAやPCRシステムの拡充:前年度は新抗体検査項目としてポリオーマウイルス検査を導入できた。今年度は、Kウイルスおよびマウスノロウイルスの検査系の確立を目指す。その他PCR法による検査可能項目を拡充する。

#### 4) 動物飼育システムの開発

bioBubbleやOptiMICE等の飼育装置とマイクロガードや過酸化水素水等、消毒システムを組み合わせることにより、高い感染防御機能および良好な飼育環境を維持できる新しい動物実験飼育システムの開発を目指す。また、NOGマウスのような超免疫不全動物が飼育可能な、高い飼育環境が維持できる新飼育装置開発に協力する。(動物資源開発部、飼育技術研究室、日本クレア、野村事務所、JAC、(株)山武との共同研究)。

#### 5) NOGマウスの各種微生物に対する感受性の検討

重度な免疫不全であるNOGマウスは、特に感染に対する抵抗力が弱く、通常は病原性が極めて弱い日和見病原体感染により、重篤な病状を示す恐れがある。そこでこれら病原体に対する本マウスの感受性に関するデータ収集は不可欠である。これまで、肺パスツレラ、黄色ブドウ球菌および緑膿菌の感染実験は修了した。今年度も他日和見病原体の感染実験を実施しデータを収集する。この研究成果は、NOGマウスが一般的に使われるようになった時の飼育管理上の貴重な情報となるだけでなく、それぞれの感染症の理解にも役立つ。

#### 6) マウス消化管内正常細菌叢モニタリングシステムの確立

これまでに、消化管内正常細菌叢モニタリングシステム樹立のための偏性嫌気性菌の培養技術を確立した。今年度は、FISH法の技術を導入し、培養と遺伝子検査を組み合わせたフローラモニタリングシステムの確立を目指すとともに、遠隔地からのフローラ検査に対応すべく、腸内フローラ専用の輸送培地の検討を実施する。このシステムの確立は、NOGマウス等のフローラ解析および機能性食品の効果試験の受託には不可欠である。

#### 7) 広報活動

- a. ICLASモニタリングセンターのホームページの管理・充実
- b. 第55回日本実験動物学会総会へのブースの出展。

#### 8) その他他研究機関との協力関係の継続

LCMウイルスの抗原・抗血清の供給については長崎大学の佐藤浩教授、ハンタウイルスについては北海道大学の有川二郎教授、パルボウイルスについては筑波大学の八神健一教授にそれぞれご協力をいただく。さらに、モニタリングセンターの現場の出先機関として、熊本大学動物資源開発研究センターの浦野徹教授にもご協力をいただく。他の共同研究機関として、理化学研究所BRCがある。なお、本センターの活動の一部は、文部科学省特定奨励研究補助金および文部科学省が

ん特定研究補助金などの支援の下に実施されている。

### 〔遺伝モニタリング〕

#### 1) 遺伝的モニタリングや遺伝検査の受託業務

先年度に引き続き、近交系やアウトブレッドのマウスおよびラットの遺伝的モニタリングを受託する。遺伝検査として、PCR 法あるいは FISH 法によるトランスジェニック動物の導入遺伝子の検査、実験動物由来細胞株の核型検査、スピードコンジェニック法に付随する遺伝的背景解析検査、間期核 FISH 法によるトランスジェニックマウス導入遺伝子のホモ・ヘテロ判定検査を受託する。

#### 2) モニタリングの普及活動

- a. 遺伝的モニタリングキットならびに試薬の頒布
- b. 抗血清の分与
- c. 遺伝的モニタリングデータベースの管理
- d. 研修生、実習生ならびに見学者の受け入れ
- e. 教育・講演・実技指導
- f. 海外からの研修生受け入れや海外での実技指導
- g. 海外情報の収集を行う

#### 3) 検査技術の開発・改良

- a. これまで蓄積してきた従来の生化学および免疫遺伝学的標識遺伝子マーカー検査データにマイクロサテライトマーカー検査データを加えて、データベースとして整理し、ユーザーの目的に応じた検査システムとしての充実を図る。
- b. 遺伝子マーカー検査の中で、判定が困難な複数の生化学標識遺伝子について、条件設定を見直す。
- c. マウスやラット細胞の核型検査について、バンディングによる旧来法の充実ならびに新たな方法としての M(マルチプレックス)-FISH を確立する。

#### 4) 広報活動

- a. ICLAS モニタリングセンターのホームページの管理・充実
- b. 第 55 回日本実験動物学会総会へのブースの出席

なお、本センターの活動の一部は、文部科学省特定奨励研究補助金および文部科学省がん特定研究補助金などの支援の下に実施されている。

## 2. 動物試験事業室

- a. 昨年度までと同様に、「ヒト悪性腫瘍／免疫不全動物系を用いた抗がん剤スクリーニング試験」、「免疫不全動物(特に NOG マウス)／ヒト細胞キメラ試験系を用いた薬効試験」あるいは「rasH2 マウスを用いた短期がん原性試験」などの受託試験を継続して実施する。また新たな受託試験分野として、無菌動物を用いた乳酸菌等機能性食品の評価試験の導入の可能性を探る。
- b. 腫瘍株の品質管理および分与業務については、平成 20 年度中に、従前の契約に基づく分与業務を終了させ、その後は外部からの要請がある度に個別に対応していく予定である。並行して分与可能株腫瘍株のリスト作成、補充や検査を含む株の管理業務についても作業を進め、それらの腫瘍株リストをホームページ上で公開することにより社会ニーズに対応できる体制を確立することを目

標とする。

- c. プロジェクト研究としては、日本クレアおよび米国 Taconic 社の協力の元、両施設で生産している rasH2 マウスの発がん感受性モニタリングを実施する予定である。2年前のモニタリングの結果、両者の発がん感受性に相違がないことが確認され、今後定期的に簡易モニタリングすることが了承されている。本年度は簡易モニタリングとしては初回にあたるので、次年度以後の簡易モニタリングのノウハウを蓄積したい。

## B. 動物資源管理部

### 1. 資源管理事業室

- a. 各手順書及び器具機材の見直しを行い、作業効率と安全性を高め、経費の削減を図る。
- b. 維持生産管理室と生殖工学事業室と連携し、外部研究機関などに、速やかな情報提供を行う。
- c. 実験動物資源としてunksの維持、その特性検査と共に生産方式について検討し、その実用化を図り糖尿病モデル動物 EDS 系統の育成繁殖を検討する。また、パンフレット等を作成し販売促進に努める。

### 2. 維持生産管理室

#### 1) モデル動物作製システムの開発改良

- a. 昨年に引き続き、免疫不全マウスの改良:NOD/Shi-*scid*マウスを遺伝的背景とした NOD/Shi-*scid*, IL-2R $\gamma$  KO (NOG) マウスの育成を進めるとともに、新たな免疫不全遺伝子の組み合わせによる、重度な複合免疫不全マウスの育成を検討する。本研究はヒト化マウスプロジェクト 3 頁参照のこと。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。
- b. 各種マウス、ラットを中心とする系統動物の育成・維持を行うと共に、各プロジェクトに対応した小規模生産のシステム化をはかる。また系統特性に適合した生産方式についての検討を行う。資源管理グループと協力して、各種系統動物の維持方式を個体管理から凍結受精卵管理に切り替えるための、規格化されたペディグリー付き受精卵を作製する。また個体復元した際の特性検索法として、導入遺伝子解析や腸内フローラ解析を組み合わせた品質統御システムの構築を進める。(腸内フローラ解析についてはモニタリング事業室との共同作業)
- c. 外部研究機関への系統分与ならびに系統動物の微生物的清浄化(微生物クリーニング)および遺伝的純化(戻し交配等によるコンジェニック化)をはかり、実験動物としての改良・開発を行う(資源管理グループとの共同作業)。
- d. バイオバブルの検討: バリア飼育室内にフリースタンディングタイプ bio Bubble を設置し、複合免疫不全マウスの長期飼育による繁殖性、発育および飼育環境などについて調査し、この装置の有用性と実用化を検討する。また動物出荷および梱包エリアとして使用予定の bio Bubble について実用化

に向けた各種調査を行う。本研究は文部科学省特定奨励費の一部として実施されている。

## 2) 広報活動

- a. 実中研ホームページに営業案内を掲示する。
- b. 第 55 回日本実験動物学会総会へのブースの出展 (ICLAS ブースへの併設)

## 3) 教育研修

- a. 系統動物の維持および繁殖技術に関わる教育研修を行う。

## 3. 生殖工学事業室

- a. 所内外から依頼されるマウスラットの胚の保存をおこなう。
- b. 生殖工学技術を利用して、微生物クリーニング、保存した生殖細胞からの個体復元、系統育成、個体の計画生産および実験材料の提供をおこなう。
- c. 所内外から依頼される遺伝子組換え体の作製をおこなう。
- d. 保存した生殖細胞の情報や依頼者の情報を電子化する。また生殖工学技術を施行して得られた情報を解析する。これら情報を統轄して EARB 運営の基礎データとする。
- e. 生殖工学研究室と連携して、生殖工学技術および関連技術の開発・改良・導入をおこない、EARB 運営や組換え体作製に対する技術的な貢献を図る。また開発技術の発表をおこなう。
- f. 生殖工学技術の教育や研修を通して技術の普及を推進する。また技術普及の必要に応じて研究開発した試薬や機器の頒布をおこなう。

## IV. 教育等プログラム

### A. 教育活動事業部

実中研の所内教育としては、総務部、研究室、センターおよび各委員会が必要に応じて個別に行ってきたが、「遺伝子組換え動物の取扱い」、「輸入動物の取扱い」など実験動物、動物実験を取り巻く環境が大きく変化しており、間違いのない横の繋がりを持った教育活動が必要になっている。また、所外へ向けた教育活動としては、維持会員や大学研究機関における所内研修への支援や、実験動物学会、技術者協会および日動協主催研修への支援、更に実中研においても平成16年度からAET(Animal Experimentation Technologist)セミナー、動物実験医学の研究支援者育成システムなどを開講しており、各々の研修内容やテキストの見直し、ならびに、これらの一体化とその環境づくりが求められている。

今年度は特に AET セミナー、動物実験医学の研究支援者育成システムと連携しつつ、実中研の目標とする研究活動を効率良く達成するために実験動物、動物実験に関するコンセプトと技術の普及に努めていく。

### B. 公的普及活動

研究所の設立目的の一つに実験動物、実験動物科学の普及がある。その中の公的普及活動計画を国内と国外に分けて説明する。

国内活動：職員が日本学術会議の暫定連携会員として ICLAS 分科会委員をはじめ、日本実験動物学会、日本実験動物技術者協会、日本実験動物協会の役員や委員、他研究機関の外部委員などを務めてきた。また、大学の客員教授としての講義、実験動物関連学協会におけるワークショップやセミナーの開催も行ってきた。さらに、国内の複数の実験動物関連リソースセンターなどと連携し、品質検査や系統の凍結保存を分担してきた。今年度もこれら活動を継続する。

国際活動：国際実験動物科学会議 (ICLAS) の役員ならびに ICLAS モニタリングセンターとして実験動物の品質管理等での役割を果たす。特にモニタリングセンターは、タイと韓国にサブセンターがあり、研修生の受け入れ、講師の派遣、標準物質の配布などによって、それらの活動支援を継続する。

日米科学技術協力事業(実験動物科学)は日本側文部科学省研究振興局学術機関課、米国側 National Institutes of Health(NIH)が窓口になり、毎年1回、日米の実験動物研究者が一同に会し、実験動物の品質管理の話題を中心に過去25回意見交換を行ってきた。本事業は野村達次所長のコーディネートの下、会議が重ねられてきたが、今年度以降一時休会となることが決まった。

### C. コンプライアンス活動

“業務におけるコンプライアンス意識の浸透”を図ることを継続して行っている。新入所員に副読本「会社員のためのクイズで学ぶコンプライアンス」を配布、コンプ

ライアンス・マネジャー認定取得（コンプライアンス・オフィサー認定機構）、コンプライアンスセミナー受講（KPMG）等、を実施してきた。

今年度は、これらに加えて研究所所員へ「危機管理におけるコンプライアンス」（仮称）に関するセミナーを開催する予定である。