

提出用

事業計画書

(第 68 期)

2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

公益財団法人実中研

目 次

2024 年度研究計画の概要	1
I. プロジェクト研究 (公益 1、2)	4
1. ヒト化マウスプロジェクト	4
2. 実験動物開発のための新技術プロジェクト	5
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	6
4. 先端的動物実験研究手法樹立プロジェクト	6
5. ワクチン開発のための拠点形成事業における小型実験動物サポートプロジェクト	7
II. 研究部門	8
A. 実験動物基礎研究部 (公益 2)	8
1. 免疫研究室	8
B. 実験動物応用研究部 (公益 1、2)	8
1. ヒト疾患モデル研究室	8
2. ヒト臓器/組織モデル研究室	8
3. 腫瘍研究室 (室員不在により休室)	9
C. 生殖工学研究室 (公益 2)	9
D. マーモセット医学生物学研究部 (公益 2)	9
1. 疾患モデル研究室	9
2. 応用発生学研究室	9
E. バイオイメージングセンター (公益 2)	9
1. 画像解析研究室	9
2. 代謝システム研究室	9
III. 基盤技術部門	10
A. ICLAS モニタリングセンター (公益 2)	10
1. 微生物検査室	10
2. 標準物質頒布室	10
3. 受託事業室	10
4. 遺伝検査室	10
5. その他の活動	11
B. 動物資源技術センター (公益 2)	11
1. 飼育技術開発室	11
2. 無菌動物実験開発室	12
3. 資源開発室	13
4. 事務管理室	14
C. マーモセット基盤技術センター (公益 2)	15
1. 遺伝子改変マーモセット開発室	15
2. マーモセット飼育支援室	15
D. 教育・研修室 (公益 2)	15
E. 細胞資源センター (公益 1)	16
1. 標準細胞作製室	16
2. 細胞品質管理室	17
IV. トランスレーショナルリサーチ 部門	18

A. 事業開発部（公益2）	18
1. 新規事業開発室	18
2. 試験技術開発室	18
3. バイオデータサイエンス室	19
B. 試験事業センター（公益2）	19
C. 病理解析センター（公益1）	20
V. その他プログラム（公益共通）	21
A. 公益普及活動	21
B. コンプライアンス活動	21
C. 危機管理活動	21
D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価	21
E. 広報活動	21

公益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

公益2：実験動物の品質統御に関する研究調査

2024 年度研究計画の概要

ー 研究所の名称変更：

2024 年 4 月 1 日より「公益財団法人実験動物中央研究所」は「公益財団法人実中研」に名称を変更します。これにともない英文名も **Central institute for Experimental Animals (CIEA)**から **Central Institute for Experimental Medicine and Life Science (CIEM)** に変更致します。1952 年 5 月の設立以来、実験動物の開発やそれらを使った動物実験を通し前臨床研究や医薬品開発に深く関与し人類の健康と福祉に貢献していくことを目指してきました。本分野では、世界のトップレベルの研究所として世界標準システムの構築をいくつか成功させました。これらは、今後も弊所の中核事業として進めてまいります。一方で医学研究、医薬品・再生医療等製品の開発手法の変化や前臨床試験に関わる手法が多様化しています。弊所も 72 年間かけて築いてきた動物実験の知識、経験、技術、ノウハウ等を基盤として、新たな分野に踏み出す時期が来たと考え、この度 72 年間使用してきました名称の変更を決断致しました。実中研は、今まで実験動物中央研究所の略称として既に使われていた呼び名ではありますが、われわれの思いは創業者野村達次が目指した「実験医学」や「実験生命科学」中央研究所という意味を加え、「実験動物」と共に広い領域を我々の目指す仕事の範囲と考え、これからの 20 年、30 年、50 年先を目指していきたいと考えています。

実中研は、名称が変わっても人類の健康と福祉向上に貢献することを目標にすることは変わりません。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を行い、それら生きた物差しを利用しての動物実験ならびにそこから派生する関連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を重要課題としていくことは今後も不変です。今後は、それに加えインビトロ（生き物を使わない試験方法）、インシリコ（コンピュータ、AI を使った実験方法）や 3D、オルガンオンチップ、iPS 細胞を使った試験法等も含め最高の前臨床試験システムを世に提案していくこととします。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、実中研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ます。

その理念を具体的に説明すると実中研には大きく 3 つの業務があると考えている。

1. 日本の基礎医学、医療、創薬を支える基盤技術の提供
2020 年に日本医療研究開発大賞を受賞した研究所としての使命
2. 国や社会が直面する課題に対し、実中研の技術で克服して行く具体的挑戦の実行
3. 世界最先端の前臨床試験システムの開発により、世界で唯一無二の研究所を目指し、さらにそれらを事業化し、人類の健康に貢献するという本来の意味の公益事業の実践

－ 世界の医薬品開発の変化と前臨床研究の変化を先取りした経営方針：

世界の医薬品開発の大きな流れは、低分子化合物から高分子化合物、中分子化合物に変化してきています。それにともない、医療技術の研究の方向は遺伝子治療、再生・細胞医療等をターゲットにしたものが増えてきており、その結果、国内の大手製薬企業は自社の研究開発部門の縮小・改編を行い、この部分を外部のベンチャー等から有望開発テーマを発掘しライセンスインするケースが増え、われわれの共同研究や受託サービスなどの相手先が国内外のバイオベンチャーや類似する業態に移りつつあります。

また、手法の変化により、使用する実験動物もより高度化し、実中研が世界最先端の技術を有するヒト化マウスやその他遺伝子改変動物が高頻度で使用されることとなり、日本国内はもとより、米国、欧州、中国、韓国などでもライセンス先における販売数がしています。また、医療分野では再生医療・細胞治療の実用化が見えてきて、この分野の開発が進み、原料としての細胞の安全性試験も、実中研動物で実施することがガイドラインに盛り込まれてきていることなどもあり、実中研の最先端動物の利用は、今後まだ5～10年は継続すると期待されます。

新たなレギュラトリーシステムの構築もわれわれの目指すターゲットのひとつです。現在、川崎市殿町のキングスカイフロント内に隣接する国立医薬品食品衛生研究所と幾つかの共同研究を実施しており、これが将来の日本のそして世界のガイドラインになっていくことを目標とし、新薬開発、新たな医療技術の開発に必要な毒性試験、安全性試験の構築を目指します。

－ 2024年度の収支について：

外部要因である経済は米国の大統領選、ロシアの大統領選、中国の不動産問題に端を発した経済問題、日米の金利動向とそれにとまなう為替動向等日本の経済、医薬品業界の動向、各国政府の医療、医薬分野への予算配分の減少など不安定な状況が危惧されます。

また内部要因としては、今年から昨年10月に導入した世界最大級の動物用MRI(11.7テスラ、光景2cm)に関する銀行借入金の返済が開始されます。そして、現施設も建設から13年経過し、空調設備の交換にともう費用の発生など、経費の増加が見込まれており、さらに新分野への研究範囲拡大に伴う人件費増などが起きています。

公益財団法人としての実中研の経営を安定的に継続させていくために、過去20年近くかけて構築してきた研究成果の事業化ならびにライセンス先企業からのロイヤリティー収入等事業資金を研究へ再投資するビジネスモデルを今後は実験動物だけでなく、細胞や共同開発した医療機器類などの分野に広げていきたいと考えている。常に柔軟な発想で「他人のやらないことをやる」「世界で戦う」「妥協をしない」の3つの研究所の方針に基づき、今年も積極的な研究・事業を展開していきます。

ー 2024 年度の研究活動について：

名称変更しても、引き続き実験動物関連の研究開発が中心となりますが、今年からそれらを利用した実験方法の新たな手法の開発や技術開発、AI を駆使した研究所を目指した人材育成・人材確保、細胞関連の研究開発、ヒトの研究を目的とした研究者との協業等新たなステージの研究に積極的に取り組みます。具体的な内容については本文をご参照いただきたい。

実中研は、今後も生命科学、医学、実験動物学などを通し、人類のライフの向上を目指し研究・開発活動を実施して参ります。

2024 年 4 月 1 日

公益財団法人実中研
理事長 野村 龍太

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

このプロジェクトでは、NOG マウスの改良あるいは全く新規の免疫不全マウスを開発することによって、従来不可能であったヒト由来細胞および細胞集団を体内に再現した「ヒト化 *in vivo* 実験系を」確立することを目的とする。このようなマウスのモデルは、ヒト疾患をその体内で直接的に試験研究することを可能にし、人類のための創薬研究に資する画期的なモデル動物となる。昨年に引き続き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 マウスに、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探索し、これら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 新たに作製した NOG-FcR 欠損マウスではヒト白血球が NOG マウスに比較して高生着性を示す。そのメカニズムを単一細胞トランスクリプトーム解析 (scNaseq)により明らかにする。
- ③ ヒト iPS 細胞より誘導されるヒト肺組織オルガノイドを生着させるための新規 NOG マウスを作製する。
- ④ SPF と無菌下で NOG-hIL-34Tg マウスに発生分化するヒトマイクログリアの性質の相違について検討する。
- ④ NOG-W41 マウスをさらに改良し、これまでヒト化マウスで分化が困難だったヒト血小板が生着可能なモデルを作出する。
- ⑤ 炎症にともなうヒト好中球遊走を再現した新たなヒト遺伝子導入マウスを開発する。

2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究

- ① ヒトサイトカインを発現する複数系統の NOG マウスを用いヒト免疫系再構築後にヒトがん細胞を移植する。形成される腫瘍微小環境内のヒト細胞の性質を解析する。

本課題の一部は、実中研・シンガポールとの共同研究で実施する。

- ② NOG-FcR KO マウスを基盤としたヒトがん免疫研究モデルの開発
抗 PD-1 抗体 (OPDIVO) により拒絶できるヒト腫瘍の腫瘍微小環境構成細胞 (マウス、ヒト細胞) の解析を行う。加えて腫瘍拒絶反応時の免疫細胞での代謝変化を *in situ* で解析する。
- ③ アレルギーモデルマウスの安定化、高度化を目指し、NOG-EXL マウスをさらに遺伝子改変した新たな次世代ヒト化マウスを作製する。
- ④ ヒト造血幹細胞の体外増幅技術を用い、ヒト細胞キメラ率の安定化を図る。さら

に増幅造血幹細胞への遺伝子導入技術を確立し、疾患遺伝子の導入を試みる。

3) ヒト肝保有モデルを用いた実用化・応用研究

- ① マウス薬物代謝酵素活性低減型 NOG-TKm30 ヒト肝キメラマウスの実用性評価研究を開始する。
- ② ヒト肝キメラマウス由来肝臓細胞の実用性評価を継続する。
- ③ 次世代型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）の基礎データを取得する。
- ④ 感染症研究、毒性研究、薬物動態研究領域に特化した次世代型ヒト肝キメラマウスを開発する。

4) 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。

5) 次世代 NOG マウス実用化研究

今年度は、下記の項目について検討を実施する。

① 担がんマウスを用いた抗がん剤評価試験の確立

NOG マウスあるいは次世代 NOG マウスに実中研が独自に採取・収集した患者由来がん組織 (CIEA-PDX) を移植し、抗がん剤評価試験を確立する。今年度は、CIEA-PDX (肺腺癌) と hPBMC 移植 NOG-ΔMHC を使用した免疫チェックポイント阻害剤の評価動物実験法を確立し、事業化をすることを目標とする。また免疫チェックポイント阻害剤と低分子の併用効果を評価する動物実験系の確立も検討する。

② 次世代 NOG マウスパイプラインの開発

今年度は、NOG-hIL-15Tg マウスの再作製の検討および次世代 NOG マウスパイプラインを拡充する。

- ・ NOG-hIL-15 KI の作製検討
- ・ 次世代 NOG マウス各系統間交配による新規モデル作製
 - a. NOG-ΔMHC/hIL-2 (CAR-T 評価モデル)
 - b. NOG-ΔMHC/hIL-15 (ヒト T 細胞・NK 細胞共存モデル)
 - c. NOG-EXL/FcγR KO (免疫チェックポイント阻害抗体評価用)

5) 次世代 NOG マウス実用化研究

- ① CIEA-PDX 担がんマウスを用いた抗がん剤評価試験の確立
- ② 次世代 NOG マウスパイプラインの開発研究
- ③ 次世代 NOG マウス間交配による新規モデル作製

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

本年度は新規ゲノム編集技術 CRISPR/Cas3 による遺伝子改変マウス作製ならびに、新たなゲノム編集 i-GONAD 法での遺伝子改変マウスならびにラットの作製開発をおこない、その有効性を検討する。

2) 実験動物の保存と作製に関する研究

in vivo 実験に必要な実験動物の品質維持や供給、新しい実験動物の開発を目的として以下を行う。

- ① 複数の実験動物種や系統からの生殖細胞と実験材料等の採取、保存、個体復元および提供に関する研究
- ② 新たな顕微操作法と顕微操作の電動化・自動化に関する研究
- ③ 技術開発にともなう機器・試薬等の開発改良、開発技術の公表と普及活動

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

本プロジェクトでは、コモンマーモセットを用いたヒト疾患モデル動物の作出、有用な実験系の確立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。

1) 発生工学・遺伝子改変動物の開発と研究

これまでに作製したアルツハイマー病や糖尿病などに対する遺伝子改変疾患モデルマーモセットの系統化に向けた繁殖およびその有用性の検証を継続する。

2) 無菌マーモセットの確立

無菌マーモセット作出およびその特性解析を進め、応用研究のための技術整備を行う。また、マーモセットの健康管理法の向上のため、異常動物の早期検出と疾病の診断・予防・治療の技術整備を継続する。

3) 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、形態学的手法により解析し、マーモセット脳の組織学的テンプレート作製を継続する。

4) ヒト疾患モデルマーモセット等の事業化

これまでに作出された遺伝子改変マーモセットを迅速に繁殖するための基盤技術の整備、および事業化のための情報収集を継続する。

4. 先端動物実験研究手法樹立プロジェクト

1) 動物実験の画像解析プロジェクト

実験動物の評価に特化した CT・MRI 技術を開発する。前年度に導入した高磁場 MRI を駆使した新しい疾患モデル動物を対象とした定量的な評価系を確立することにより、脳の微細構築の解明、脳内水輸送機構、ヒト由来標識タンパク質の経時的追跡技術を確立する。

2) 複数の医療機関との連携を広げることによって、ヒト由来のがん組織等を使った

Xenograft を駆使し、がんおよびがん間質細胞の相互作用を制御する分子を探索し、創薬標的の同定を行う。そのためにイメージングメタボロミクスやゲノム編集スクリーニング等の解析技術を確立する。

- 3) ヒトの初期発生の分子機構、特に DNA やタンパク質、酵素などの生体高分子のメチル化・脱メチル化機構を解明する。代謝スイッチ機構をゲノムワイドに探索・同定できるゲノム編集スクリーニング技術の確立を推進する。

1) 動物実験の画像解析プロジェクト

実験動物の評価に特化した CT・MRI 技術を開発する。疾患モデル動物を対象とした定量的な評価系を確立するために、計測方法、解析技術の高度化を進める。

- 2) ヒトがん組織等を用いた代謝システム制御研究を推進する。
- 3) 初期発生の分子機構、特に DNA のメチル化・脱メチル化等の代謝制御機構の解明に必要な技術開発、特にゲノム編集スクリーニング技術の確立を推進する。

5. ワクチン開発のための拠点形成事業における小型実験動物サポートプロジェクト

実中研が「感染症研究に有用な小型実験動物の開発と供給に関するサポート機関」（研究開発代表者：伊藤守）として参画している、AMED SCARDA（先進的研究開発戦略センター）による「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」において、今年度は以下の事業を展開する。

- 1) 支援事業：様々な感染症に対して、迅速かつ適切な実験動物を提供していく。

- a. 感染症モデルとなる実験動物系統の収集、保存とデータベースの作成作成し、実中研ホームページで公開する。

- b. 遺伝子改変動物の迅速な作製と供給

拠点内アンケートの要望を含めて、本事業内の要請に応じて遺伝子改変樹立に取り組む。

- c. 支援のための新規技術の開発

外部の研究開発分担者3名が各自のテーマで新規技術の開発を進める。

- 2) 高度化事業：新たな感染症モデルの開発を行い、それらのモデルを用いた評価系を確立する。

- a. ヒト肺マウスモデルの開発

- b. ヒト肝臓マウスモデルの開発

- c. 遺伝子改変マーマセットモデルの開発

（関与する部署：動物資源開発センター、実験動物応用研究部、実験動物基礎研究部、マーマセット医学生物学研究部、マーマセット基盤技術センター、バイオイメージングセンター）

II. 研究部門

A. 実験動物基礎研究部（公益目的事業 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) NOG-FcR 欠損マウスを利用してヒト血液細胞の高生着性の分子機構を解析するまたヒト腫瘍形成時の腫瘍微小環境について抗 PD-1 抗体投与前、投与後の変化を解析する。
- 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、ヒト肝臓内での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。ヒト臓器・組織モデル研究室と共同で行う。
- 4) ヒト肺組織保持マウスの作製
ヒト iPS 細胞から誘導されるヒト肺オルガノイドを生着させるための次世代 NOG マウスの開発を行う。

B. 実験動物応用研究部（公益目的事業 1、2）

1. ヒト疾患モデル研究室

- 1) ヒト細胞高生着性 NOG-W41 マウスをさらに遺伝子改変し、多様なヒト細胞系列が分化する高生着性ヒト化マウスモデルを開発する。
- 2) ヒトアレルギーモデルマウスの病態解析と安定化に向けた新規モデルを開発する。
- 3) 感染症に対するヒト免疫細胞の応答、機能を評価できるヒト免疫系マウスを開発する。
- 4) ヒト造血幹細胞の体外増幅技術による造血系ヒト化マウスを安定的作出する。
- 5) 人工リンパ組織を移植したヒト化マウスを作製し、抗原特異的ヒト抗体を誘導可能なヒト化マウスモデルを開発する。

2. ヒト臓器/組織モデル研究室

- 1) 次世代型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) NOG-TKm30 次世代型ヒト肝キメラマウスを感染症、毒性、薬物動態研究に特化したマウスに改良する。
- 3) *in vitro* 評価研究に資するヒト肝キメラマウス由来ヒト肝細胞の有用性および実用性評価研究を行う。
- 4) 新規ヒト化モデルマウス・疾患モデルマウスの開発を行う。

3. 腫瘍研究室（室員不在により休室）

C. 生殖工学研究室（公益目的事業 2）

生殖細胞や培養細胞の、収集・保存・復元・提供ならびに顕微操作に関する、以下の研究開発を行う。得られた成果は、公表や普及活動を行い社会還元を目指す。

- 1) ラット・ブタ・マウスの生殖細胞による体外受精・培養・保存および個体復元
- 2) 新たな顕微操作法、顕微操作の動化・自動化
- 3) 採取・作製した生殖細胞や体細胞を、有効利用するための技術開発

D. 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の拡大を目的に下記の検討を行う。

- 1) 無菌マーモセットの作出と応用のための技術開発
- 2) 獣医学的ケアおよび動物実験技術の洗練

2. 応用発生学研究室

遺伝子改変モデルマーモセットの実用化を目的に下記の検討を行う。

- 1) マーモセットの生理学的特性に則した繁殖工学、発生工学技術の確立と効率化
- 2) 既存の遺伝子改変モデルマーモセット有用性の検証と系統化に向けた繁殖
- 3) マーモセットの初期発生を理解するための基礎研究

E. バイオイメージングセンター（公益目的事業 2）

1. 画像解析研究室

7テスラ MRI、マイクロ X 線 CT を用いて、マウス、ラットおよびマーモセットの構造・機能的解析を行う。

- 1) マーモセットの脳機能を評価するための MRI 撮像・解析の最適化を行う。感覚刺激下の脳機能マッピングを行うため最適な応答が得られるような撮影・解析方法を検討する。
- 2) MRI マーカーとなる酸素の安定同位体 H₂¹⁷O を用いた脳水動態イメージング法を確立した。本手法を用いて筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデルマウスの脳水動態の違いを可視化し、早期診断の可能性について検討する。

2. 代謝システム研究室

導入予定の高磁場 MRI を非侵襲代謝マッピングに応用するための基盤技術開発を推進し、質量分析イメージング、表面増強ラマンイメージングなどを駆使して多面的な代謝解析プラットフォームを構築する。

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）

1. 微生物検査室

1) 微生物検査の実施

所内外の実験動物施設より依頼された検体について、微生物検査また必要に応じ病理学的検査を実施し、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) 検査技術の開発・改良

- ① モニタリング検査項目微生物について、個別換気飼育装置のフィルターの排気ダストを用いた PCR 検査系の有効性、妥当性について検証する。
- ② 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。
- ③ 異常剖検所見を示した動物並びに動物由来サンプルに対し、微生物学的・病理学的解析を継続する。
- ④ 病変部から検出された *Staphylococcus aureus* について、病変以外から検出された菌株との差異があるか、フーリエ変換赤外分光分析を用いた菌株タイピング機器 IR-Biotyper により系統解析を行う。
- ⑤ 現在使用している微生物の PCR 検査系の改良並びに新規微生物項目の PCR 検査系の開発を行う。
- ⑥ オープンケージラック等を対象とした環境サンプルからの PCR 検査系の有効性、妥当性について検証する。

2. 標準物質頒布室

1) 血清抗体検査による微生物検査を実施する。

2) 検査技術の開発・改良

- ① 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。
- ② 実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ®の改良のための検討を行う。

3. 受託事業室

1) 微生物検査の実施

実験動物の腸内フローラ検査、環境由来微生物等の検査ならびに菌株を用いた薬効評価等の *in vitro* 試験を行う。

2) 検査技術の開発・改良

菌株タイピングのサービス開始に向け、IR-Biotyper を用いたタイピングの検討を継続する。

4. 遺伝検査室

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、を実施する。また、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) 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 遺伝子改変次世代 NOG マウスを対象とした genotyping 法の開発・改良を行う。
- ③ 個体および系統識別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 C57BL/6 マウスの亜系統判別パネルを作成し、データ収集を行う。
- ⑤ ラットの主要組織適合複合体(RT-1A)のシーケンスデータ収集を行う。

5. その他の活動

1) モニタリング普及活動（全室共通）

- ① 九州サテライト (K-Sat)を運営し、九州地区におけるモニタリング検査を実施
する。
- ② 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。
- ③ 実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ®等標準物質の頒布を行う。
- ④ 研修生、実習生ならびに見学者を受入れる。
- ⑤ 関連団体や大学と協力し、教育・講演・実技指導等を行う。
- ⑥ タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターならびに台湾大学、国家実験
動物中心（台湾）への支援と人的交流を行う。
- ⑦ 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。

2) 検査精度に関する外部検証（全室共通）

- 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 ならびに 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。

3) ホームページの管理・充実（全室共通）

4) 広報活動（全室共通）

第 71 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
を活用し広報活動を行う。

5) 連機関との協力（全室共通）

北海道大学、長崎大学、理化学研究所等の共同研究機関との協力関係を継続する。

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 実中研保有の全マウス系統、外部より委託されたマウス系統の所内外への供給業務を行う。
- ② 外部への生産移管系統/生産委託系統に対する生産状況管理および種更新管理を行う。
- ③ 維持生産中の系統に対し、微生物学的・遺伝学的な定期モニタリングを継続する。
- ④ 飼育施設利用者に対し、教育訓練や必要に応じて標準作業手順書の改定を行う。
- ⑤ マウス共同利用エリアの一元管理を統括、円滑な運用体制を継続する。
- ⑥ 所外からの動物施設の管理運用、免疫不全マウスの飼育等に対する問い合わせに対するコンサルテーションを行う。

2) 維持生産体制の確立と基盤データの整備

- ① 次世代 NOG マウスの系統育成および生産方式の最適化を図るとともに、系統保存胚および生産胚の拡充を行い、安定的な供給体制を維持する。外部に生産委託/移管した次世代 NOG マウスは、マウスの特性データの収集を継続する。
- ② 筋ジストロフィーモデルマウスの特性データの収集を継続する。
- ③ rasH2 マウスにおける自然発生病変に関する病理学的モニタリング調査を継続する。

3) 飼育技術開発

- ① 環境エンリッチメントの有用性の検証

選抜したエンリッチメント資材の効果を確認するため、実験群および対照群におけるマウスの行動、繁殖成績、体重曲線、血液生化学値、剖検所見などのデータを収集する。
- ② マウス飼育環境データの収集

アイソレータ、クリーンラック、IVC システムなど異なる飼育装置について、温度、湿度、臭気、換気回数、騒音などの飼育環境データの測定を継続する。また、新床敷材に対して粉塵量や使用感などのデータを収集し、従来品との比較を行う。
- ③ 給水器材の検証

アイソレータ内の給水は、給水便への継ぎ足しにて行われているため、有機物濃度が上昇する。その対策として、新たな器材を用いることで逆流改善に関わるデータ収集ならびに検証を行う。

4) 広報活動・教育研修

- 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公表などにより幅広く発信する。
- ② マウスの飼育管理に関する研修者を受け入れ、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 無菌マウス維持システムの所内外への供給業務を行う。
- ② 各種マウスシステムの無菌化、ノートバイオットの作製、無菌環境下での実験処置ならびに無菌マウスをベースとした BSL1 および 2 レベルのマイクロバイオーム実験の受託試験を行う。
- ③ 飼育施設利用者に対し教育訓練や標準作業手順書の改定、共同利用施設の管理を行う。また、所外からの問い合わせ（動物施設運用、無菌マウス飼育等）に対するコンサルテーションを行う。

2) 無菌マウスを用いた動物実験系開発

- ① 造血幹細胞移植ヒト化無菌 NOG マウスに、ヒト糞便とヒト腫瘍細胞株の同時移植を行い、抗体医薬の薬効に対する腸内細菌叢の影響を評価する動物実験系を確立する。
- ② 無菌ヒト肝臓モデルマウス作製時にヒト便、SPF マウス糞便を投与し、それらの糞便細菌叢解析およびヒト肝臓の生着率の確認を行う。
- ③ 従来の子宮切断術と帝王切開による無菌マウス作製法に変わるマウスの無菌化の方法として、マウス受精卵を無菌マウスへ胚移植する実験手技を確立し、従来法との作製効率を比較する。

3) 広報活動・教育研修

- ① 各種無菌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公表などにより広く発信する。
- ② 所外から希望がある無菌系統動物の維持や飼育管理および実験のために必要な技術研修は、従来の対面研修に加えオンラインの研修を行い、実験動物技術の普及に努める。更にアジア圏（タイ、韓国、台湾等）への技術支援もしくは研修生を受入れる。

3. 資源開発室

1) 生殖工学技術を用いた系統保存と個体生産、新規遺伝子改変系統の作製

- ① 所内外から依頼されるマウス、ラットの胚および精子の凍結保存業務を行う。
- ② 所内外から依頼される微生物クリーニング、個体復元、系統育成等の業務に対し、「体外受精-胚移植」の生殖工学技術を活用した効率的で計画的な生産・供給体制を継続する
- ③ 生殖工学技術の業務データ（排卵数、受精率、出産率など）の解析から系統毎の課題を抽出し、実験条件等の最適化に取り組む。また、飼育技術開発室と連携し、過去より蓄積した膨大な凍結保管胚の整理を継続する。
- ④ 所内外からの要望のある遺伝子改変マウスの開発を、ベクター設計立案の段階より支援し、坑インヒビン血清による過剰排卵、マイクロインジェクション、エレクトロポレーションなどの技術を駆使し実行する（実験動物基礎および応用研究

部、大学ならびに研究機関との共同作業)。

2) 生殖工学技術の開発改良および安定性の評価

- ① NOG マウスのゲノム編集の効率化、遺伝的変異のモニタリングを主な目的として、次世代シーケンシング (NGS) 解析により NOG マウスの全ゲノム情報を整備する。
- ② 一本鎖 DNA によるノックイン効率の向上をエレクトロポレーション法やマイクロインジェクション法を用いて検討する。
- ③ NOG マウスにおいて有効性を確認した抗インヒビン血清(IAS)を用いた超過剰排卵誘起法を、新規次世代 NOG マウスの系統保存へ適用し、採卵効率の評価を行う。また、ホルモン投与による性周期同期化に取り組み、偽妊娠マウスの作出の効率化の検討も行う。
- ④ 効率的な系統保存システムの開発を目指し、抗インヒビン血清過剰排卵誘起法を用いた反復採卵技術の確立ならびに卵巣培養による卵子採取の検討を行う (新潟大学脳科学研究所と共同作業)。マウス体外受精における作業時間短縮のため、細胞用メッシュを用いた受精卵洗浄法の論文化を目指す。
- ⑤ 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。

3) 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、学会発表、論文公表等による情報発信を積極的に行う。
- ② 生殖工学技術や発生工学技術に関する研修会を開催し、実験動物技術の普及に努める。

4. 事務管理室

今年度より事務管理室を新設する。NOG マウスおよび次世代 NOG マウスは、海外ブリーダーへの生産移管により複数の生産拠点を有し、グローバルに頒布されている。事務管理室は拠点間の情報管理および品質管理目的とし、以下のミッションを遂行する。

1) 各生産拠点の生産状況の掌握

各生産拠点での飼育状況の管理方式を掌握し、入手可能な共通管理項目を策定し、定期的な情報収集を実施する。

2) パフォーマンステストの実行

飼育技術開発室を中心として策定された NOG マウスおよび次世代 NOG マウスのパフォーマンステストの実施に向けた、マウス受け入れ業務等にあたる。

3) 生産拠点間の連携強化と生産状況の共有

各生産拠点より収集した情報を精査し必要に応じた情報共有を図り、グローバル生産体制を醸成する。

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牛工学技術の基盤整備を行い、個体作製とその関連技術を用いた事業を促進する。

- 1) 遺伝子改変マーモセット作製技術効率化による迅速な個体獲得
- 2) マーモセットクローン個体作出の基盤整備
- 3) 遺伝子改変マーモセット作製の事業展開

2. マーモセット飼育支援室

実務のデジタル化を図り、適正なマーモセット飼育管理体制を目指す。

D. 教育・研修室（公益目的事業 2）

実中研が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、各種研修会、教育訓練を実施する。

1) CIEM セミナー

① CIEM セミナー I（初心者研修コース）

- ・ CIEM I -1：基礎総合研修
- ・ CIEM I -2：基礎短期研修
- ・ CIEM I -3：基礎技術研修

② CIEM セミナー II（経験者研修コース）

- ・ CIEM II -1: マウスの飼育管理の基礎技術
- ・ CIEM II -2: 無菌マウスの飼育管理
- ・ CIEM II -3: マウスの生殖工学技術
- ・ CIEM II -4: マウスの発牛工学技術
- ・ CIEM II -5: 遺伝モニタリング
- ・ CIEM II -6: 微生物モニタリング
- ・ CIEM II -7: コモンマーモセットの取り扱い技術

③ CIEM セミナー III（e-ラーニング簡易研修コース）

2) 受託研修事業

企業等の依頼による動物実験技術に関する新人社員教育を、所内の関連部署と共同で、研修を受託事業として実施する。

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発表および展示ブース等で紹介を行う。また、多くの受講者を獲得するために、開催案内を関連学会ホームページへの掲載依頼を行うとともに、維持会員を優先的に関連企業への広報活動を行う。

- ② 実験動物と動物実験の必要性和重要性を正しく学んでもらうことを目的に、大学・短期大学・専門学校などからインターンシップの学生を受入れる。
 - ③ 大学等の課外活動の一環としての講義、見学の支援を行う。
- 4) 所内への情報提供・啓発活動
- ① 新入職員に対し、所の研究ならびに事業活動等について教育研修を実施する。
 - ② 法令で定められた関連委員会による所内教育訓練の支援を行う。具体的には関連委員会から集めた教材の e-ラーニング化と受講管理、受講記録の委員会への提出・保存を行い、昨秋より動物実験委員会で導入されたオンライン申請ツール PLACT での動物実験資格者の判定を支援する。
 - ③ 希望する所員への日動協実験動物技術者 1 級および 2 級の資格取得支援を行う。特に、マウス、ラットを用いた実習を開催し、所員の動物実験技術の底上げに寄与する。
- 5) 新規教育器材の開発
- 動物実験の基本的な手技であるマウスの保定、経口投与、腹腔内投与、皮下投与、尾静脈投与および解剖を習得できる Virtual Reality ゴーグルの開発・改良を行い、初心者への教育研修活動に活用する。

E. 細胞資源センター(公益目的事業 1)

本センターは昨年度より新設されたセンターで、従来の実験動物、動物実験系ではなく、動物由来細胞、再生医療様細胞やがん細胞の作製や品質管理を行う。

1. 標準細胞作製室

- 1) HepaSH 細胞生産体制の整備
ヒト肝キメラマウス由来ヒト肝細胞、HepaSH 細胞について、①ヒト肝キメラマウス作製環境の整備、②技術者のスキル向上、③作業の機械化・自動化を進め、頒布事業に供する生産体制の拡充を目指す。
- 2) 細胞源の探索
ヒト肝キメラマウスを効率的に作製できる凍結ヒト初代肝細胞の探索を中心に、新たな細胞源の検討を進める。また、HepaSH 細胞の再移植によるヒト肝キメラマウスの作製技術を安定化することで、頒布事業の継続性を高める。
- 3) 保存・輸送技術の整備
新鮮 HepaSH 細胞の冷蔵保存技術、並びに輸送用デバイスの改善を進める。また凍結細胞の頒布事業化に向けて、安定した凍結保存技術の確立を目指す。
- 4) 付加価値の検討 (プレミアム化)
高薬物代謝活性型、低マウス活性型といった、通常の HepaSH 細胞と差別化できるプレミアム HepaSH 細胞の生産体制確立を目指す。また、遺伝子導入による特定薬物代謝酵素の阻害、遺伝性肝疾患モデル細胞の作製など、新たな技術の開発に取り組む。

2. 細胞品質管理室

1) 品質管理

再生医療用細胞や腫瘍細胞等のマイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験を行う。

2) 検査技術の開発・改良

細胞株の由来動物種の同定検査系の構築を行う。

再生医療用細胞や腫瘍細胞等の品質管理を行う。

IV. トランスレーショナルリサーチ部門

A. 事業開発部（公益目的事業 2）

1. 新規事業開発室

1) ヒト化マウスを用いた抗がん剤評価系の確立

昨年度は、肺腺癌 CIEA-PDX の一つである LC-49 株と hPBMC を移入した NOG-ΔMHC を使用して、免疫チェックポイント阻害剤の評価動物実験法を検討した。今年度は、LC-49 株に加えて複数株において試験系の確立を目指す。また、hPBMC に加えて、造血幹細胞移入モデルを用いた免疫チェックポイント阻害剤の評価系の確立も目指す。免疫チェックポイント阻害剤と低分子を用いた併用効果についての評価も実施し、実用性の高い動物実験評価系の確立を進める。

2) デジタル技術を用いた行動評価試験法の確立

昨年度、高解像度赤外線（IR）カメラによる動画撮影や電磁波タグ（RFID）リーダーによる位置情報解析可能なケージを使用し継続的かつ網羅的にモデルマウスの行動データを取得できる Actual Analytics 社製のホームケージアナライザーを導入し、筋ジストロフィーモデルマウスを用いて実験を実施し良好な結果を得た。今年度は、共同研究や委託試験を展開し、解析方法の検討を実施する。

2. 試験技術開発室

1) CIEA-PDX

① CIEA-PDX の基盤整備

保有する CIEA-PDX205 株に、ゲノム情報、遺伝子発現プロファイルなどの核酸情報を加え、また病理組織型、増殖曲線などについて最新データを再取得し、データベースとして整備する。

② CIEA-PDX を用いた in vivo、in vitro 系一貫研究システム構築

今年度は、新たな in vitro 株を樹立することを試みると同時に、樹立した株を利用したオルガノイド研究、あるいはイメージング評価系構築に向けたレポーター遺伝子（発光・蛍光）を導入株の樹立を試みる。

③ 同所性移植モデルの確立

樹立した in vitro 株を用いて、肺あるいは大腸へ同所性に移植する方法を検討した。今年度は、本モデルへの薬効評価を含めた有用性を更に検証する。また、AKTP 細胞（Apc、Kras、Tgfbr2、Trp53 遺伝子を導入した C57BL/6N マウスに発生した大腸がん腫瘍より樹立）をマウスの大腸に移植するモデルを確立し、ゼノジェニック、シンジェニックモデルそれぞれの特性を比較する。

2) CCG-PDX を含む外部機関で樹立された PDX 株の基盤整備

再発小児急性リンパ性白血病株（JCCG-PDX）が実中研に寄託された。本年度は、本株の頒布に向けた基盤整備を行う。また、JCCG から新たな樹立され株

が寄託される予定である。この株を用いた薬効評価系の確立を検討する。

3) rasH2 マウスの品質管理、新規モデルの有用性検討

① rasH2 マウス品質管理

発がん感受性をモニタリングするとともに、情報を広く発信する。

② 新規毒性評価モデル、化学発がんモデル

化学物質を、rasH2 マウスの肺、大腸、膵臓、脳などの局所に投与することで、化合物の局所における毒性評価あるいは局所性発がんモデルとしての有用性を引き続き検討する。さらに、本マウスの組織から樹立したオルガノイドを用いた医薬品候補物、農薬あるいはナノマテリアルの安全性評価系の確立について検討する。

③ がん微小環境研究に向けたモデル

がん微小環境研究を可能とする遺伝子改変マウスの作製を継続する。

3) マーモセットを用いたレギュラトリーサイエンス応用への可能性検討

マーモセットに免疫賦活剤もしくは免疫抑制剤を投与することで、医薬品の免疫毒性試験あるいは他の毒性試験への応用の可能性を検討する。また、抗生剤含む薬剤の投与を行わずにマーモセットを飼育できる環境を構築することを試みる。

3. バイオデータサイエンス室

生物のゲノム（遺伝子）情報など生命が持つ情報（バイオデータ）の重要性が年々増している。今年度は、バイオインフォマティクスの育成を開始する。

B. 試験事業センター(公益目的事業 2)

1) 受託試験の実施

試験事業センターでは下記領域の事案に注力して受託事業を展開する。

- ① ヒト腫瘍株 (CIEA-PDX) の頒布 (凍結アンブルまたは担がんマウス) あるいは担がん NOG / ノードマウスを用いた抗がん剤スクリーニング試験
- ② 脊髄損傷ラットを用いた各種の再生治療 / 薬効試験
- ③ ヒト化 NOG もしくは担がんヒト化 NOG マウスを用いた各種の薬効試験
- ④ ヒト化 NOG マウス等を用いた IVIS 画像解析試験
- ⑤ ヒト化 NOG マウスを用いた移植片対宿主病(GvHD)モデル試験
- ⑥ iPS 細胞移植 NOG マウスを用いた造腫瘍性試験
- ⑦ その他

2) 外部機関への受託試験系の移管

外部機関との連携を深め、実中研で確立した試験系の移管を開始する。協業先企業における設備的および人的準備状況を踏まえ、今年度は定型的試験から移管を開始する。

C. 病理解析センター（公益目的事業 1）

1) 病理標本作製ならびに病理組織学的診断

実験に用いたモデル動物のホルマリン固定パラフィン標本による病理組織学的解析を行う。解析には、免疫組織化学染色によるヒト細胞に特異的なマーカーを中心に有効性の検証を行う。

2) スライドスキャナーによる画像提供サービスおよび画像解析ソフトによる検証

染色標本をデジタル化することにより、デジタルファイルから直接画像解析ソフト（HALO）での解析の検証を行う。

3) CIEA-PDX 試験における組織材料の病理学的解析の実施

CIEA-PDX 試験における病理組織学的評価・診断基準でのヒト腫瘍細胞またはヒト由来細胞の特異的検出が可能となるように継続的に検証を行う。

4) 微生物モニタリング検査における病理組織学的診断の実施

微生物モニタリング検査において、肉眼的に異常所見が認められた個体から採取した各臓器・組織の HE 染色、特殊染色、免疫染色標本の作製を行い、病原体（ウイルス、細菌、真菌など）の感染症を含めた異常原因の究明を実施する。

5) 実中研が開発したモデル動物の病理学的背景データ解析

実中研が開発したモデル動物（mdx マウス、rasH2 マウス、NOG マウスおよび次世代 NOG マウス）の病理学的解析を実施し、背景データの取得とともに表現型に変動がないことを確認する。

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本委員長が務める。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

理事長は動物実験実施機関の長として、動物実験等の実施に関する透明性を確保するため、動物実験委員会に「動物の愛護及び管理に関する法律（昭和48年法律第105号）」、「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（平成18年6月文部科学省告示第71号）」、「動物の殺処分方法に関する指針（平成7年総理府告示第40号）」及び「公益財団法人実験動物中央研究所 動物実験等に関する規程」への適合性への適合性、並びに「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（平成18年4月環境省告示第88号）」の遵守状況に関し、年度ごとに、自己点検・評価を行うように指示する。理事長は動物実験委員会の答申をもとに自己点検・評価を行い、所における動物実験等に関する情報（関連規程等、動物実験等に関する点検、評価及び検証の結果、実験動物の飼養及び保管状況等）を年度終了後に適切な方法により公表する。以上を通じて、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を引き続き継続する。

E. 広報活動

学術成果やイベント情報を研究所の内外に発信すると共に、所外の意見や情報を広聴し所内に反映する役割を担う。

1) 学術集会の開催

学術集会「In vivo 実験医学シンポジウム」を企画・開催する。

2) アウトリーチ活動の企画検討／開催

「実中研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」、「キングスカイフロント OPEN DAY」をはじめとする青少年の科学体験イベントを企画検討／開催する。

3) 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、動物実験医学や実験動物の福祉ならびに 3 R、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。

4) 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。

5) 維持会員への情報発信

維持会員（製薬企業他 25 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。

6) 研究・事業活動の支援

研究成果の記者発表や、学会等における広報面での支援を行う。

7) ホームページリニューアルの支援

ホームページリニューアルに向けた作業支援を行う。