

# 研究（事業）報告書

事業年度

（第53期）

自 平成21年4月1日  
至 平成22年3月31日

財団法人 実験動物中央研究所

## プロジェクト研究

### 1. ヒト化マウスプロジェクト

ヒト化マウスプロジェクトは、当研究所で開発した重度免疫不全NOG (NOD/Shi-*scid*, IL-2R KO) マウスに、他マウス突然変異遺伝子やヒト遺伝子の導入を行うことによってその改良を行うこと、およびそれらマウスを用いて従来困難であった点を克服するヒト化マウスモデルを作出するのが目的で実施された。これら成果の一部は2009年の4月にオランダ・アムステルダムで開催された第2回国際ヒト化マウスワークショップで発表された。本研究プロジェクトでの成果は大きく評価され、ワークショップでの2演題が「Nature Immunology Prize」と「Young Investigator Award」を獲得した。また、本ワークショップの話題はImmunologyの10月号に、オーガナザーであるManz博士とDi Santo博士によって「Renaissance for mouse models of human hematopoiesis and immunobiology」として大きく取りあげられた。

#### 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、増殖が一層優れたレシーピエント（受容）マウスを作製することである。基本的にはNOGマウスへのヒト遺伝子導入や不活化遺伝子導入による改良を行っている。現在までにNOGマウスまたは関連免疫不全マウスの36系統を企画し、作製を行ってきている。

#### 2) ヒト血液系細胞 in vivo モデルの作製

ヒト血液幹細胞移植により血液・免疫系細胞をNOGマウスで高率に置換することに成功している。ヒトCD34陽性細胞移植により、マウス肝臓内にヒト由来の細胞が出現することは既に報告されているが、その出現が細胞分化によるものか、あるいは細胞融合によるかは明確になっていない。当期は血液幹細胞としてヒトCD34陽性細胞を次項で述べる肝傷害マウスに様々な条件で移植を行い、ヒト肝細胞の出現有無を解析した。

#### 3) ヒト肝 in vivo モデルの作製

ヒト肝細胞の置換研究に特化したNOGマウスの改良を進めた。肝傷害が自然に発症するウロキナーゼタイププラスミノゲンアクチベータ遺伝子導入NOGマウス(uPA-NOG)はその遺伝子型がホモ型である必要がある。ホモ型雌性uPA-NOGは妊娠経過に伴い浮腫を呈することがわかり、より効率の良いuPA-NOGマウス生産方法を検討した。

#### 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ない僅か10個のヒトがんの造腫瘍性検出が可能である。更にこのマウスでは定量的な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。これまでに確立した多発性骨髄腫モデル(U266)の骨転移をX線解析と蛍光イメージングによる再評価を行った。蛍光イメージングで解析を行うため蛍光タンパク遺伝子を導入した細胞株を樹立し、予備的検討を実施した。また、ヒト肝がん、膵がん、大腸がん細胞株に蛍光タンパク遺伝子を導入した細胞株の樹立も行い、腫瘍の遠隔転移を迅速に検出し、定量的に評価する系の構築を進めている。

### 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

従来困難であったES細胞の樹立のために、最近報告された3iまたは2iと呼ばれる分化抑制薬

剤のうち 2i を使った培養系を用いて、Wister-Imamichi 系統ラットおよび NOG マウスの Blastocyst から ES 細胞の樹立を行い、極めて効率よく未分化状態で維持できる ES 細胞を樹立できた。すなわち、ラットにおいては 16 胚盤胞から 9 ES 細胞株、NOG マウスでは 7 胚盤胞から 6 ES 細胞株が樹立できた。それぞれの ES 細胞について維持方法を検討し、それら ES 細胞のうち形態、増殖率や核型が良好な ES 細胞を 4 倍体または 2 倍体胚に移植し、キメラ動物の作出を試みた。その結果、ラットでは一匹のキメラ動物を得ることができた。

## 2) 環境保全のための遺伝子改変動物制御に関する研究

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検討するために行なっている。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。しかしながら、繁殖生理に関わるこの手法は遺伝子改変動物自体の性質に影響を与えるために実験動物としては不向きであることから、新たな方法として、配偶子の細胞融合に関わる izumo1 遺伝子を RNAi で抑制することによる繁殖阻止系を検討した。

## 3) 電磁場凍結を用いたほ乳類生体試料の新規保存方法の研究

ほ乳類の細胞や組織および臓器を、電磁場を用いて生きたまま保存する方法の構築を目指す。本年度は組織/臓器保存を視野にいれて検討を開始し、冷却温度および保存温度の検討をおこなった。並行して冷却/保存を行う際の保存液の検討もおこなった。

## 4) 実験動物リソースバンクの構築

In vivo 実験に必要な動物の品質を管理するためには、胚・配偶子・ES 細胞等を用いた系統保存や実験材料の作製に関する技術が極めて重要になる。そのため生殖細胞の採取、保存、個体復元および提供に関する生殖工学技術の検討をおこなう。ラットおよびマウスを対象として、体外受精、胚の体外培養、配偶子（精子/卵子保存）保存、ガラス化加温胚の低温輸送、保存した 4 倍体胚を用いた個体復元法、および生殖工学技術とスピードコンジェニック技術を併用したラットの背景遺伝子の置換方法の検討をおこなった。

## 5) 新規実験動物基盤技術の開発と応用に関する研究

当研究所で培ってきた微生物統御、育種繁殖および飼育管理などの基盤技術を見直し、且つ新しい飼育方式を取り入れることによって、実験動物学におけるこれら基盤技術をさらにレベルアップすると共に、新しい飼育システムを当研究所から提案できるような基盤研究を実施する。本年度は、昨年度に作製したマウスやラットの維持、系統化に適した大きさの中型ビニールアイソレーターを用いて、マウスの繁殖性を調査した。その結果、従来の小型ビニールアイソレーターや大型ビニールアイソレーターと比べても繁殖性に差はなく、飼育作業性も良好であることを確認した。ビニールアイソレーター内でマウスの保定、経口投与、腹腔・皮下投与などの動物実験手技を確実に行うことができ、かつ動物への負担をできる限り軽減することを目的に手袋の厚み 0.4mm、0.6mm、0.8mm の 3 種類を使って検討した。無菌動物の動物実験系の開発と普及を目指して、新しい無菌マウスの作出、無菌マウスの繁殖性を調査した。その結果、新しい無菌マウスとして、胚移植と子宮切断術・里子法およびビニールアイソレーターを用いて、近交系 BALB/cA、C57BL/6J および遺伝子組替えマウス 2 系統の計 4 系統を作出した。

## 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持ち、実験用霊長類として実中研が 30 年来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の作出ならびに遺伝子改変動物の

開発、抗体、cDNA などの解析ツールの開発、運動機能、MR 画像、病理的解析ならびに生産動物の規格化や動物への負担軽減法等に関し、多方面より総合的に検討するプロジェクトである。

#### 1) 治療方法開発のためのモデル動物作出

脳神経機能などの個体の高次機能を司る器官の疾患、心筋梗塞・脳梗塞などの重篤疾患およびアレルギー疾患のモデル動物を開発し、治療方法の検討を行っている。

#### 2) 生殖工学・遺伝子改変動物の開発と研究

GFP 遺伝子導入マーマセットの作出について、論文報告を行った (Nature May 28 2009)。得られたトランスジェニックマーマセット 5 匹のうち 4 匹が生殖細胞にも導入遺伝子が伝達していることが、RT-PCR 解析により明らかとなった。現在、6 匹の F1 個体が得られており、GFP マーマセットのライン化を目指した繁殖を行っている。

#### 3) 効率的な霊長類胚性幹細胞 (ES) 細胞の保存法の開発

マーマセットでは生殖細胞系列に寄与する ES 細胞株は得られておらず、HAC (ヒト人工染色体) 保有マーマセット作出のためには、HAC を直接受精胚へ導入する方法が有効と考えられる。そのため現在、実現可能な手段として前核期受精胚の前核に直接 HAC を導入する前核注入法、あるいは未受精卵子に精子と一緒に HAC を導入する ICSI 法の 2 つの方法を検討した結果、前核注入法の方が胚盤胞への発生率が高い事を見出した。

生殖系列キメラを作製できる ES 細胞を持たないマーマセットでは、標的遺伝子ノックイン・ノックアウト動物の作出が困難である。そこで、生殖系列キメラの作製可能な幹細胞の作出を目指して研究を行った。一般に生殖系列キメラを作出の可能性が考えられる幹細胞種は ES 細胞、iPS 細胞、EG 細胞、GS 細胞などがある。今期はマーマセット iPS 細胞の樹立法を検討した。

#### 4) 神経行動解析研究

コモンマーマセットの MPTP 投与パーキンソン病モデルを用いて、前年度に引き続き、新規化合物の薬効評価研究をおこなった。さらに、このような研究の基盤充実とパーキンソン病の病態機序解明を目的として、当該マーマセット脳の生化学的ならびに神経学的 *in vitro* 特性把握を行った。また、当該脳について MRI による *in vivo* 解析を行った。

#### 5) 解析ツール開発ならびに生体情報の収集・整備

マーマ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おり、以下の開発、生体情報の収集・整備を行った。

##### (1) ゲノム情報解析

実中研、慶応大岡野研、理研ゲノムサイエンス榊研との共同研究で、高速シーケンサーを用いて、マーマセットゲノム全配列の解読を終了した。また、同一個体のゲノムの BAC ライブラリーの作製を行った。

##### (2) 解析用抗体開発研究

昨年度までに作製した CD34, CD117 両抗体について、性状解析をより詳細に行った。特に造血幹細胞を識別するマーカーである可能性について焦点を絞り、これらの抗体が認識する細胞群の多分化能解析を行った。

##### (3) 形態情報整備

高次認知機能、神経疾患病態の解明において動物に対し低侵襲の有力なツールとなる脳画像統計解析法をマーマセットに展開する。本研究では、その基盤情報となる標準脳テンプレ

ートの作成を実施している。標準脳テンプレートは、形態的個体差に対応する必要がある。本年度は、最適化した高空間分解能 MRI を用いデータ収集を実施した。更に種特異的なテンプレート解析のため、現在までに収集した脳形態画像を用いてマーモセット脳形態に特化したテンプレート解析法を検討した。

## 6) 生産動物の規格化

### a. 集団遺伝学的特性把握等コロニーの規格化

マーモセットはクローズドコロニーとして維持されている。この集団の遺伝的偏りが無いことを検証するためには、複数の多型を示す遺伝的マーカーの発現頻度をモニターする必要がある。多型が見いだされたマイクロサテライトマーカーの調査によって我々が使用しているマーモセット集団がクローズドコロニーとして適切に維持されていることが確認された。

### b. 微生物学的調査とモニタリング

現在使用中のマーモセットはブリーダーの動物施設から購入された個体と自家繁殖個体からのみで構成されている。昨年実施された日本クレアの動物繁殖施設で採取された血清サンプルの抗体検査によって、Bウイルス、HSV-1、SIV、SRV、s-EBV、SVV、フィロウイルス、STLV、麻疹の抗体が陰性、糞便検査によって赤痢菌、サルモネラが陰性であり、これら項目の汚染が無いことが確認されている。

しかし、現在のマーモセットコロニーでは下痢が散見されるという問題を抱えている。これまでの疫学的・微生物学的検索では特定病原体の感染である証拠は得られず、複数の要因の複合的関与が推察されており、原因究明を継続している。

## 4. プリオン病モデルの開発と応用プロジェクト

本研究は、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ならびにそのシステムを用いた試験の適用を目的に実施された。これまでにノックイン(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を作出し、順次感受性試験を行ってきた。感受性試験は、段階希釈したプリオン感染脳材料( $\times 10^{-1} \sim \times 10^{-8}$ )の腹腔内投与75日後の脾臓濾胞樹状細胞での異常プリオン蛋白質の沈着を指標にする方法と、脳内投与による発症までの潜伏期間を測定する方法で検討した。その結果、脾臓でのプリオン沈着は脳に先行して起こり、同等の感染性が確認された。また、現在までの感染実験の結果、ウシ型プリオンKIマウスはvCJDに対して、ヒト型プリオンKIマウスよりも感受性が高いことが明らかとなった。

感受性試験と併行して、プリオン感染脳材料の収集・作製を行った。ヒト・CJDプリオン7株とウシ・BSEプリオン3株のマウス感染脳材料を入手し、それら材料をプリオン感受性マウスに脳内投与し、標準株の作製を行ってきた。これまでにsCJD約300匹分、vCJD150匹分、BSE140匹分、その他プリオン80匹分のマウス感染脳材料を保存できた。

## 5. 実験動物のフェノタイプ解析プロジェクト

日本クレア(株)技術部の協力を得て実施した基礎的データ収集のためのNOGマウスの長期飼育実験は、体重、血液生化学データ等および主要臓器の病理材料収集は昨年度終了した。今年度は、それら材料の解析を行った。

## 6. 先端の実験動物研究手法樹立プロジェクト

### 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った。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数種類の抗体の確認を行った。

### 2) 実験動物の画像解析プロジェクト

実験動物の解析に特化した MRI 解析技術の開発として、脳機能情報を取得する functional MRI (f-MRI) や代謝情報を取得する MR spectroscopy (MRS) の構築を実施している。本年度は、現有の MRI 装置に高次 shim システムを導入し、マーマセット脳内の代謝物評価が可能となった。今後、代謝物評価の定量化とその分布のマッピング法の確立を目指す。

### 3) 多型解析による研究用動物・細胞の遺伝モニタリング

当期はマイクロサテライトマーカーを PCR 及びキャピラリー電気泳動法で分析する手法を用いて、マ - カーアシステッドセレクションプロトコール (MASP) 法によるスピードコンジェニック法を実施した。遺伝子改変マウスの遺伝背景を主要な近交系マウス C57BL/6J, BALB/c, NOD, 129 系統間で自在に置換できるようなマーカーセットを用意し、高速ジェノタイピングと組み合わせることで短期間にコンジェニックマウスを獲得することができた。また、ヒトマイクロサテライトマーカーを用いた高速ジェノタイピングにより、培養中のヒト人工多能性幹細胞とマウスに移植し形成させた腫瘍塊の同一性検証に応用した。

## ・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

##### 2) ノトバイオート(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良

(2) ビニールアイソレーター用手袋の改良

(3) 無菌マウスの作出と繁殖性の検討

#### 2. 動物医学研究室

プロジェクト研究としてプリオン病のバイオアッセイシステム実用化の検討を行った。開発したマウスについて感染実験によるプリオン感受性試験を実施した。本年度は感受性試験と併行して、プリオン感染脳材料の収集・作製を行った。

#### 3. 遺伝モニタリング研究室

##### 1) 核型検査のための M-FISH の検討

マウスES細胞の核型検査に関し、バンディング法による旧来法の充実化、および画像処理システム (M-FISH) の検討を行った。

#### 4. 実験動物遺伝育種研究室

コモンマーモセットや Wistar:Hanover ラットなどクローズドコロニー動物の遺伝的品質管理に関する研究を行った。

#### 5. 免疫研究室

##### 1) 改良重度免疫不全 NOG マウスの有用性の検討

「ヒト化マウスプロジェクト 1) 新たな免疫不全マウスの作製と応用」に関する研究を実施した。

##### 2) 異種細胞高生着性 NOG マウスの高生着性に関する基礎的研究

NOG マウスを使った新たな GVHD モデルを作出し、報告した (Ito, R. et al, Transplantation, 87, 1654, 2009)。

#### 6. 遺伝子改変研究室

「実験動物開発の新技术プロジェクトの 1) 新たな遺伝子改変法の開発に関する研究」および「2) 遺伝子改変動物の野外での繁殖阻止に関する研究」を実施した。

#### 7. 生殖工学研究室

ほ乳類の生殖細胞および培養細胞の収集・保存・個体復元・提供に関する検討をおこなった。ま

た、マウスやラットの生殖工学技術を使用したスピードコンジェニック法や、遺伝子組換え動物の作製方法と周辺機器の開発をおこなった。

#### 1) ほ乳類生体試料の新しい保存方法の開発

電磁場を用いたほ乳類の生きた細胞、組織、臓器の保存法を検討する。本年度はマウスの臓器を長期間保存する検討をおこなった。

#### 2) 生殖工学基盤技術の開発改良

複数の実験動物種の胚、配偶子の生殖細胞およびES細胞を対象として、以下の検討をおこなった。

- (1) CIEA method で保存したマウス4倍体胚を宿主胚にした、ES細胞からの個体復元の検討をおこなった。保存した4倍体胚を使用した胎子発生は、新鮮胚と比べても良好な結果となった。
- (2) ガラス化加温胚の低温輸送の検討を行った。
- (3) 生殖工学事業室と連携してヒト疾患モデル動物の国際的保存供給センターのインフラ整備を行った。

#### 3) 遺伝子組換え動物の作製と系統育成に関する新技術の検討

- (1) 相同組換えをおこなったC57BL/6Jマウス胚由来のES細胞からの個体復元を試みた。
- (2) ラットのバッククロスの方法として、スピードコンジェニック法と生殖工学技術を組み合わせ、短時間で背景遺伝子を置換する方法を検討した。
- (3) これまで手動で行っている高度なマイクロマニピレーターの操作技術を、機器を自動化して簡便化する検討を行った。

## B. マーモセット研究部

マーモセット研究部は疾患モデル研究室と応用発生物理研究室の2つの研究室から成っており、連携をとりながら運営されている。前者はマーモセットの適切なケアを担当するとともに、ヒト疾患モデルマーモセットを用いた治療法の開発・検討を分担した。後者は遺伝子改変マーモセット作出など発生・生殖工学関連技術の確立ならびに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、実験動物としての有用性を高めることを目的とした。

### 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のMRI撮像における麻酔処置を検討した。イソフルランの吸入麻酔では一定の麻酔深度を確保することが困難で、撮像中に動物が動くことがあり、より一定の麻酔深度を確保すべく、プロフォポールによる静脈麻酔の検討を行った。

#### 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り、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。新たな飼育ケージの開発に取り組むとともに、「コモンマーモセットの飼育ならびに実験に関する基準」を見直し、これをSOPとして取り纏めた。

#### 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を目的として、各種生体材料(血液その他)の採取、提供を継続した。提



供に当たっては「マーマセット生体材料分与に関する同意書」と実験計画書によって、適正な配布に努めた。動物飼育や実験手技の技術指導として国内外4機関から研修生を受け入れた。

#### 4) 疾患モデルマーマセットを用いた薬効評価の試験の実施

MPTP 投与によって作出されたパーキンソン病モデルマーマセットを用いた薬効評価試験を実施し、また、本パーキンソン病モデルマーマセットを用いた認知機能への影響を検討した。

## 2. 応用発生生物研究室

マーマセットにおける採卵、移植などの発生工学技術の低侵襲化の検討を行った。レシピエントマーマセットへ非観血的に胚を移植する方法の確立を行った。

## C. バイオメディカル研究部

### 1. 腫瘍資源研究室

「ヒト化マウスプロジェクト」などの主要研究課題のうち、がんに関する研究を行った。NOGマウスモデルによるヒト肝臓がんのオーソトピックモデルの開発を行った。

### 2. 分子解析研究室

#### 1) Hu-liver mouse の作製

免疫不全NOGマウスを基盤とした2種類の肝傷害モデル、a) 誘導型肝傷害モデルTgマウス、2) 肝傷害自然発症 uPA-NOGマウスを作製した。uPA-NOGマウスモデルでは、移植後30週齢を経過してもヒトアルブミンが宿主マウスの血液中に高濃度で存在することから、長期にわたり生着したヒト肝臓細胞が維持できることが明らかとなった。

#### 2) マイクロサテライトマーカーによる遺伝子多型解析

マーマセット個体やマウス系統の分類に有用なマイクロサテライトマーカー解析をキャピラリー電気泳動法で実施した。当期はNOD, C57BL/6, 129系統の他、BALB/c, での判別も可能とするため、約20種のマーカーセットを追加し、インフォマティブマーカーの検索を実施した。また、IQI, C57BL/10などでの従来マーカーの汎用性を調べるため、これまでに作製したマーカーにより解析を行った。

#### 3) PCRによる遺伝子検査法の開発・改良

複数の導入遺伝子をもつ遺伝子改変マウスの遺伝子判定を従来のゲル電気泳動法から蛍光プライマー・キャピラリー電気泳動法に変更可能かの検討を行った。また、遺伝子導入マウスのヘミ・ホモ型判定のための導入遺伝子クローニングを実施した。遺伝子コピー数を定量するPCR法を確立し、表現型解析との比較を実施した。

#### 4) 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

短期発がん rasH2 トランスジェニックマウスについて、サザンプロット法に代わる導入遺伝子安定性試験法の開発を行った。

## 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（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。本年度は MRI システムのグレードアップにより、Biospec 7T としての稼働が始まり、種々の動物実験を実施した。

#### 1) 神経微細構造の定量評価を目的とした形態的画像解析

生体内制限拡散現象から髄鞘特異的な情報を抽出・可視化するために q-space imaging (QSI) を開発した。本手法はこれまで非侵襲的に捕らえることが困難であった髄鞘分布を MRI により観察することが可能である。

#### 2) 神経病態モデルにおける機能・代謝障害の画像解析

神経変性モデルを対象に MR 画像評価を実施すべく、機能・代謝障害の可視化法として functional MRI や MR スペクトロスコピーの確立を目指している。その実現に向け、脳機能計測時の麻酔管理、専用保持台、刺激法や機能計測法・解析法の検討を行った。これらの検討により高い再現性を持って脳機能分布を可視化することに成功した。

### 2. 分子形態研究室

#### 1) 免疫組織化学システム

自動免疫染色装置の導入に伴い、安定した染色結果を得ると同時に作業効率が向上した。これより、実験動物における研究分野での有用性・実用性、マウス組織・コモンマウス組織の免疫染色自動化への実用化への進捗が見られた。とくに、ヒトに対する抗体を用いてコモンマウス組織での交差反応性の検証を行った。

#### 2) In situ Hybridization システム

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採取し、それから DNA を抽出する解析方法を確立した。

### 3. ヒト化動物研究室

慶應義塾大学医学部との連携のもと、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した。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した。

## ・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、実験動物の微生物・遺伝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。以下に平成 21 年度の活動を報告する。

#### [微生物モニタリング]

##### 1) 微生物検査の実施

大学等研究機関、製薬企業等あるいは生産業者が維持している動物について微生物モニタリングを実施した。表 1・2 に示したごとく、前年度とほぼ同数の微生物モニタリング依頼があった。依頼数はマウス、ラットを中心に 6,202 件、45,782 検体であった。わが国の実験動物施設から検出される微生物はここ数年大きな変化はなく、細菌では、*P. pneumotropica*, *H. hepticus*, ウィルスでは MHV、寄生虫では消化管内原虫が依然高い検出率を示している。しかしながら、2009 年度より項目に加えた murine norovirus の検出率が大学を中心とするマウス施設において突出していたことや、一部のラット施設において *C. kutscheri* が検出されたことが、今期の特徴であった。

##### 2) モニタリングの普及活動

モニタリングの普及活動としての標準物質の供給を行った(表 3 参照)。モニライザ 6 種類を計 844 機関、5,045 キット頒布した。また(社)日本実験動物協会斡旋事業に協力し、補体結合反応(Tyz)および凝集反応用試薬(Sal)を計 31 機関、575 本を頒布した。

また ICLAS モニタリングサブセンターや国内共同研究機関への標準物質の頒布を行った。

##### 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

イヌのエキノコックス診断用簡易キットの確認診断体制として、ELISA、PCR および虫卵検査法による二次検査体制を確立し、検査受託を継続した。また本検査普及のため、北海道エキノコックス対策協議会において、検査システムの説明を行った。

###### b. 新たな抗体検査システムの検討

新たな抗体検査システム「ルミネックス」に関し、Hantavirus, LCM virus, MHV, *M. pulmonis*, Tyzzer 菌, Sendai virus などマウス・ラットの主な病原体検査のための抗原作成し、野外材料の一部との反応性を確認した。引き続き、次年度も反応性を確認し、2011 年度には実際の検査に適用する予定である。

###### c. 電流型 DNA チップによる感染症検査システムの確立

Helicobacter 用 DNA チップ 1 枚で、他検体の検査が可能なチップを開発し、野外材料との反応性を確認した。

###### d. LCMV 抗体検査のための ELISA の確立

ホルマリン不活化ウィルスを抗原として用いた、LCMV の ELISA による抗体検査系を長崎大学

の協力を得て確立した。野外材料を用いた間接蛍光抗体法との感度、特異性の検討を実施した。

e. 腸内フローラモニタリングの確立

マウス消化管内正常細菌叢モニタリングシステム確立のために、従来の培養法に加え遺伝子診断法である Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) 法導入の基礎的検討を行った。マウス糞便からのクローンライブラリー法を実施し、一部 16S rDNA シークエンスを得ることが出来た。

f. マーモセットの品質管理体制の確立

モニタリングの対象動物にマーモセットを加え微生物品質管理システムの充実を図った。マーモセットへの病理学的なアプローチに加え、マーモセットの腸内フローラと下痢の関連性を明らかにするための基礎データの収集を行った。

g. 検査項目の充実ならびに ELISA や PCR システムの拡充

ネズミコリネ菌の PCR による検査法を確立した。

4) 広報活動(教育、情報収集)

a. 微生物モニタリングに関する下記の研修会および講演を行った。

・研修会

(社)日本実験動物協会「感染症予防・診断講習会」(7月、川崎)

実技協関東支部講習会「微生物クリーニング実技研修会」(9月、相模原)

・講演

実験動物カンファレンスにて講演(4月、東京)

第56回日本実験動物学会総会にて講演(5月、大宮)

東大農学部にて講義および実習(6月、東京)

慶応義塾大学医学部大学院にて講義(6月、東京)

東京実験動物研究会にて講演(6月、東京)

麻布大学獣医学部にて講義(6月、相模原)

BioExpo2009にて講演(7月、東京)

(社)日動協高度技術者研修会にて講義(9月、白河)

大鵬薬品工業(株)にて講演(10月、飯能)

第43回日本実験動物技術者協会総会にて講演(10月、新潟)

東大農学部にて講義および実習(10月、東京)

東京都老人病研究所にて講演(1月、東京)

b. 第60回 AALAS 総会のパネルディスカッションにおいて、わが国の実験動物施設における微生物汚染の現状を報告した。

c. 韓国の ICLAS モニタリングサブセンターとの技術交流、技術指導および意見交換を行った。

d. 国内から4名の研修生を受け入れた。

e. 生産業者や研究機関等から検査用に送付された実験動物の血清を保存した“血清バンク”を継続した。

表1 受託検査依頼先別内訳（前年同期実績、対増減率）

依頼先	依頼件数		検体数	
所 外				
ブリーダー	1,188	(1,570, 24.3%)	10,032	(011,184, 10.3%)
製薬他	1,735	(1,348, 28.7%)	10,221	(07,316, 39.7%)
大学・研究所	2,454	(2,289, 7.2%)	17,979	(17,146, 4.9%)
がん特定	327	(334, 2.1%)	4,861	(05,223, 6.9%)
日動協	26	(27, 3.7%)	215	(06,259, 17.0%)
小 計	5,730	(5,568, 2.9%)	43,308	(41,128, 5.3%)
所 内	472	(2,328, 43.9%)	2,474	(04,794, 48.4%)
合 計	6,202	(5,896, 5.2%)	45,782	(45,922, 3.0%)

表2 受託検査検体内容別内訳（対前年同期増減率）

動物種他	動物	血清	糞便	フキトリ	その他	合計
マウス	20,543	9,223	480	0	878	31,124 (1.4%)
ラット	3,646	1,982	66	0	58	5,751 (11.4%)
ハムスター	65	26	0	0	0	91 (7.1%)
モルモット	157	67	0	42	0	266 (7.73%)
ウサギ	216	360	14	69	12	671 (54.6%)
サル類	23	0	482	30	87	622 (64.1%)
その他	12	24	0	0	28	64 (146.2%)
細胞・培地					7,193	7,193 (10.4%)
合 計	24,662 (4.9%)	1,681 (9.2%)	1,042 (64.7%)	141 (541.0%)	8,256 (5.5%)	45,782 (0.3%)

注) マウス・ラット等のその他は臓器等

表3 標準物質の供給および収集

モニライザの頒布数および施設数（前年同期実績）

A	HVJ	MHV	Myco	Tyz	Hanta	合計	施設数
2,382	620	624	598	630	356	5,210	844
(2,314)	(605)	(598)	(586)	(600)	(343)	(5,046)	(789)

「日動協検査材料幹旋事業」抗原・抗血清の供給数および施設数（前年同期実績）

Tyz 抗原	対照抗原	抗血清	Sal 抗原	抗血清	合計	施設数
263	17	48	166	81	575	31
(333)	(20)	(47)	(186)	(73)	(659)	(28)

## [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

外部研究機関、製薬会社および動物生産業者からの依頼を受け、計191機関、1,744検体の遺伝的モニタリングを実施した（表1, 2）。

### 2) 検査技術の開発・改良

- a. 所内で作出・維持されている遺伝子改変動物の遺伝モニタリング結果を解析し、改変遺伝子の経世代的安定性を確認した。
- b. マウスES細胞の核型検査に関し、バンディング法による旧来法の充実し、また画像処理システム（M-FISH）の検討を行った。
- c. マーモセットESおよびiPS細胞の品質管理のための核型検査を行った。

### 3) 広報活動

- a. 遺伝的モニタリング用電気泳動装置を頒布した。
- b. 実験動物の遺伝的プロファイルデータベースの作成を継続し、遺伝モニタリングの普及に努めた。
- c. 実験動物の遺伝的モニタリング検査法に関する教育・啓蒙活動を実施した。
- d. 韓国ICLASモニタリングサブセンターとの技術指導、情報交換を行った。

表4 受託検査依頼先別内訳（前年同期実績）

依頼先	依頼件数	検体数
ブリーダー	71 (48)	960 (586)
製薬・他	39 (53)	291 (378)
大学・研究所	63 (62)	419 (373)
所内	18 (19)	74 (65)
合計	191 (182)	1,744 (1,402)

表5 受託検査内容別内訳（前年度実績）

	依頼件数	検体数
近交系・クローズドコロニーのモニタリング	75 (56)	957 (704)
コンジェニックマウスの遺伝背景検査	59 (57)	587 (481)
染色体の核型検査	25 (30)	121 (87)
ES細胞の染色体数検査	25 (31)	65 (100)
FISH法による導入遺伝子部位検査	6 (7)	10 (21)
その他（間期核FISH）	1 (2)	4 (9)
合計	191 (102)	1,744(1,407)

## 2. 動物試験事業室

### 1) 受託試験および腫瘍株の品質管理および分与

a. 「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」および「rasH2 マウスを用いた短期がん原性試験」などの試験方法を開発し、一部ユーザーからの受託に応じた。

### 2) 検査技術の開発・改良

a. ヒト腫瘍株の管理業務に関し、在庫アンプルの補充等の整備を実施した。  
b. 日本ククリア産および米国 Taconic 社産 rasH2 マウスの発がん感受性簡易モニタリングを実施した。その結果、両コロニーの発がん感受性は同等でありかつ従前の発がん感受性を維持されていることが判明した。また、将来のモニタリング簡略化を視野に入れ、より短期間でのモニタリングの可否を予備的に検討するために、MNU 投与後 13 週での前胃乳頭腫の発生率を検討したところ、従来の 26 週後の発生率と差がないことが明らかになり、発がんモニタリング簡略化の可能性が示唆された。

## B . 動物資源管理部

### 1. 資源管理事業室

a. 昨年 3 月に見直しされた出荷手順書を元に、新たに 7 名の教育訓練をおこなった。  
b. スクスの系統育成をおこなった。催吐剤(ペラトリンサルフェート)に対する嘔吐反応を指標として、嘔吐感受性の異なる系統の育成を進めた。嘔吐反応による選抜育成は 21 世代に達し、各系統の種親選抜を兼ねた嘔吐発症率は Jic:SUN-Her 16 回検査では 95.1%(312/328)、Jic:SUN-Ler の 6 回検査で 0%(0/89)の発症率で両系統とも安定した発症率であった。

### 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. ヒト化マウスプロジェクトにおいて作出される改良型 NOG マウスのための育成、繁殖法の検討の一環として、NOG/Jic-Tg(Alb-HSVtk)7-2 および NOG/Jic-Tg(Alb-uPA)11-4 の繁殖方法の検討を行った。

b. マウスの系統育成の一環として、BALB-dK0 に nu 遺伝子を導入することを開始した。すでに BALB-dK0-nu/+は完成し、自然交配による BALB-dK0-nu/nu の作製を開始している。また本系統の効率的な繁殖方法を検討するために、繁殖基礎データの収集をおこなっている。

筋ジストロフィーモデル動物の系統育成の一環として、mdx 遺伝子を C57BL/6J と NOD/Shi に組み込む作業をおこなっている。両系統共にバッククロスの世代が進み、一部はスピードコンジェニック法による背景遺伝子検査をおこなった。

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た。重度免疫不全動物(特に NOG マウス)における定着細菌叢のモニタリングを実施した。

c. 外部研究機関へのマウスの系統分与ならびに動物実験用個体の供給をおこなった。自然交配および胚移植により作製した SPF グレードのマウスを、大学 47 校 13 系統 5,771 匹、研究所 12 機関 8 系統 2,175 匹、企業 12 社 8 系統 3,416 匹、合計 71 機関 11,362 匹を供給した。無菌動物としてはマウスを大学 10 校 3 系統 133 匹、研究所 2 機関 2 系統 16 匹、企業 3 社 1 系統 32 匹、合計 15 機関 181 匹を供給した。

系統動物の微生物的清浄化として、生殖工学技術と子宮切断術・里子法を組み合わせた微生物クリーニングをおこなった。マウスでは、大学 14 校へ 33 系統 937 匹、研究所 3 機関へ 6 系統 109 匹、製薬 5 機関へ 5 系統 125 匹、合計 22 機関 44 系統 1,171 匹のクリーニング完了動物を供給した。ラットは 1 機関の依頼により 1 系統 7 匹のクリーニング完了動物を供給した。

- d. 中型アイソレーターを使用したマウスの飼育繁殖を検討した。飼育繁殖には比較的繁殖性の良い PVR21 マウスを使用した。繁殖性は良好で既存の標準型（小型）アイソレーターに準ずる結果となった。

## 2) 教育研修

系統動物の維持および繁殖技術に関わる教育研修を行った。

## 3. 生殖工学事業室

- a. 実験動物の系統維持と個体生産および実験材料の一部を、保存胚を用いた供給システムに置き換えるため、所内で育成しているマウスを対象として 77 系統、37,353 個の胚を保存した。マウスで 12 系統、12,044 個、ラットで 3 系統、638 個を保存した。電気融合により 4 倍体にしたマウス 1 系統、1,298 個の保存もおこなった。所外を対象としてマウス胚の超低温保存サービスを実施し、大学寄託 26 系統 5,908 個、研究機関寄託 27 系統 5,178 個、企業寄託 7 系統 3,834 個、合計 60 系統 14,920 個の胚を保存した。またラットは、大学 5 系統 762 個、企業 1 系統 110 個、合計 6 系統から 872 個の胚を採取し、保存をおこなった。

- b. 動物個体の供給のために、78 系統 4,834 匹のマウス産子を生殖工学技術で作製した。全ての産子はピニールアイソレーターを用いた子宮切断法により帝王切開した後に、SPF グレード里親に哺育させ、生後 6 週齢から供給した。

保存胚でのマウス系統分与をおこなうため、国内の 8 機関に、遺伝子改変 22 系統 4,047 個、近交系 2 系統 540 個の 2 細胞期胚を、海外で 2 機関に遺伝子改変 5 系統 1,520 個を超低温保存して供給した。またラットは国内で 1 機関に、近交系およびコンジェニック 5 系統 734 個の 2 細胞期胚を供給した。

妊娠動物の供給を行うために、胚移植したレシピエントメスマウスを、大学 3 系統 42 匹、企業 2 系統 56 匹、ブリーダー 1 系統 3 匹供給した。トランスジェニックマウス作製時の材料として、3 系統 4,939 個のガラス化保存した前核期受精卵を供給した。マウス ES 細胞からの個体復元をおこなう材料として、ガラス化保存した 1 系統 433 個の 8 細胞期胚と、1 系統 958 個の、ガラス化保存したマウス 4 倍体 4 細胞期を供給した。

- c. 15 遺伝子の Tg マウスの作製と、3 遺伝子のキメラマウスの作製をおこない、得られた遺伝子改変動物の供給をおこなった。
- d. マウスおよびラットの体外受精と、ラット胚の体外培養について検討を継続した。体外受精では新規体外受精培地を用いてマウスで 11 系統、ラットで 3 系統の検討を行った。その結果マウスは 10 系統、ラットは 2 系統で良好な結果が得られた。ラット胚の体外培養では継続して行っている 2 細胞期胚から胚盤胞期胚への体外培養方法に加えて、8 細胞期胚から胚盤胞期胚への体外培養の検討を行った。8 細胞期胚から胚盤胞期胚への体外培養では、2 種類の培地を用いて試験を行い良好な胚盤胞期胚への発生を確認した。



## ． 教育プログラム

### A． 教育活動事業部

#### AET セミナー「動物実験技術」習得講座

AET (Animal Experimentation Technologist) セミナーは、高品質の実験動物の作出や維持のみならず、それらの動物を供試して質の高い動物実験を如何に実施するかを中心に、具体的な実務内容を盛り込んだ「動物実験技術」習得講座である。4月に開講し、月1回の割合で講義9回、実技2回を行い、年度末には考課試験および動物実験技術基礎課程の認定授与式などを実施した。カリキュラムの骨子を 適正な実験動物と動物実験、 実験動物の飼育管理と動物実験技術、 実験動物の品質管理、 動物実験系の開発におけるの4項目とし、講義と実技を交えて実施している。昨年度から引き続き当研究所での開講に加えて、大阪での開講を Web テレビ会議システムによって行った。今年度は関東48名、関西3名の計51名が受講し、その内43名が考課試験を受け、38名が動物実験技術基礎課程を修了した。

### B． 公的普及活動

国内活動：日本学会協議の連携会員、ICLAS分科会委員、実験動物分科会委員と通じた公的活動を行った。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、理化学研究所等他研究機関の外部委員として、委員会活動、外部評価委員活動あるいは講義・実習を行った。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開催を通して実験動物科学の啓蒙と普及に努めた。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た。

国際活動：ICLASの常務理事や理事として活動した。

## ．国際学術活動

### 1. 日米科学技術協力事業（実験動物科学）

日米科学協力事業(実験動物科学)は平成21年度以降、本事業の当面の間の休止が合意された。この休止期間中の日本側の対応を話し合う目的で、本プロジェクトの日本側リーダーである野村達次によって準備委員会が召集され、事業は継続するが支援金を拠出しないという形態を採用する、本準備委員が中心になり、世界の実験動物科学の現況をキャッチアップしていく、この活動は日米科学協力事業見直しの時期まで継続することが確認された。

### 2. International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS)

世界で唯一の実験動物科学に関する国際組織であるICLASに、日本からNational Member、Scientific MemberあるいはAssociate Memberとして複数の研究機関が参画している。日本からの役員として、玉置憲一が副会長、鍵山直子（北海道大学）が理事として活動を行なっている。

### 3. ICLAS モニタリングサブセンター(タイ・韓国)

タイ：タイのMahidol大学内にあるタイ国立実験動物センター（NLAC）は実中研の支援を受け、実験動物の生産供給と品質管理活動を行なっている。本年度もNLACとは実験動物の品質管理に不可欠な資材の供給（感染症検査キット、抗原プレート、抗血清等）等の支援を行った。東南アジアの拠点として今後も活動支援を継続する方針である。

韓国：韓国のKorea Research Institute for Bioscience and BiotechnologyにあるICLASモニタリングサブセンターに必要な試薬の提供を行うとともに、センター員の相互訪問を行うとともに、両機関の今後の関係継続を確認した。

### 4. Asian Federation of Laboratory Animal Science Organization (AFLAS)

AFLASはアジア地域各国の実験動物学会組織の連合体であり、2年に1回の大会を持ち回りで開催し、情報交換の目的で創設された組織である。2009年はペンディングであった3年後の開催地がタイに決まった。2010年の第4回AFLAS大会は、11月9日から11日に台湾の台北で開催される予定である。

## . 発 表

### A . 定期刊行物等発表

- 1) K.Goto, N.Hayashimoto, M.Yasuda, T.Ishida, S.Kameda, A.Takakura, T.Itoh: Molecular detection of murine norovirus from experimentally and spontaneously infected mice. *Exp.Anim.* 58(2):135-140.April 2009.
- 2) E.Sasaki, H.Suemizu, A.Shimada, K.Hanazawa, R.Oiwa, M.Kamioka, .Tomioka, Y.Sotomaru, R.Hirakawa, T.Eto, S.Shiozawa, T.Maeda, M.Ito, R.Ito, C.Kito, C.Yagihashi, K.Kawai, H.Miyoshi, Y.Tanioka, N.Tamaoki, S.Habu, H.Okano, T.Nomura: Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature* 459(7246):523-7.May 28 2009.
- 3) T.Müller, G.Fleischmann, K.Eildermann, K.Mätz-Rensing, PA.Horn, E.Sasaki, R.Behr,: A novel embryonic stem cell line derived from the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) exhibiting germ cell-like characteristics. *Hum. Reprod.* 24(6):1395-72.June 2009.
- 4) 佐々木えりか:「研究最前線 遺伝子改変霊長類作出社団法人日本実験動物協会」  
*LABIO21.No.38:14-16.October 2009.*
- 5) H.Koso, C.Minami, Y.Tabata, M.Inoue, E.Sasaki, S.Satoh, S.Watanabe: CD73 is a novel cell surface antigen characterizes retinal photoreceptor precursor cells. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 50(11):5411-8.November 2009.
- 6) M.Yaguchi, M.Tabuse, S.Ohta, K.Tsukada, T.Takuchi, J.Yamane, H.Katoh, M.Nakamura, Y.Matsuzaki, M.Yamada, T.Itoh, T.Nomura, Y.Toyama, H.Okano, M.Toda: Transplantation of dendritic cells promotes functional recovery from spinal cord injury in common marmoset. *Neurosci. Res.* 65(4):384-92.December 2009.
- 7) Y.Watanabe, T.Takahashi, A.Okajima, M.Shiokawa, N.Ishii, I.Katano, R.Ito, M.Ito, M.Minegishi, N.Minegishi, S.Tsuchiya, K.Sugamura: The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/gammac(null) (NOG) mice (hu-HSC NOG mice). *Int.Immunol.* 21:843-858.2009.
- 8) R.Ito, I.Katano, K.Kawai, H.Hirata, T.Ogura, T.Kamisako, T.Eto, M.Ito: Highly sensitive model for xenogenic GVHD using severe immunodeficient NOG mice. *Transplantation* 87:1654-1658.2009.
- 9) 佐々木えりか:「iPS細胞を用いたヒト疾患モデルマーマモセット作製法の確立」再生医療  
Vol.8 No.3 : 60-62.
- 10) 佐々木えりか、岡野栄之(取材:十枝慶二):「トランスジェニックマーマモセットの誕生」  
*JST News Vol.6 No.5 : 6-9.2009.*
- 11) 富岡郁夫、佐々木えりか、岡野栄之:「トランスジェニック非ヒト霊長類の作出～なぜコモンマーマモセットで成功したのか～」*Medica.Bio.* 50 55.September 2009.
- 12) H.Hashimoto, T.Arai, A.Mori, K.Kawai, K.Hikishima, Y.Ohnishi, T.Eto, M.Ito, K.Hioki,

- R.Suzuki, M.Ohsugi, M.Saito, Y.Ueyama, H.Okano, T.Yamauchi, N.Kubota, K.Ueki, K.Tobe, N.Tamaoki, T.Kadowaki, K.Kosaka: Reconsideration of Insulin Signals Induced by Improved Laboratory Animal Diets, Japanese and American Diets, in IRS-2 Deficient Mice. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 117;(10):577-86.2009.
- 13) C.Nie, K.Sato, N.Misawa, H.Kitayama, H.Fujino, H.Hiramatsu, T.Heike, T.Nakahata, Y.Tanaka, M.Ito, Y.Koyanagi: Selective infection of CD4+ effector memory T lymphocytes leads to preferential depletion of memory T lymphocytes in R5 HIV-1-infected humanized NOD/SCID/IL-2R $\gamma$  null mice. *Virology* 394:64-72.2009.
- 14) M.Yajima, K.Imadome, A.Nakagawa, S.Watanabe, K.Terashima, H.Nakamura, M.Ito, N.Shimizu, N.Yamamoto, S.Fujiwara: T cell-mediated control of Epstein-Barr virus infection in humanized mice. *J.Infect.Dis.* 200:1611-1615.2009.
- 15) 伊藤守、末水洋志:「NOG マウスとヒト化マウス」*ファルマシア* Vol.45 : 1077-1081.2009.
- 16) F.Gesine, M.Thomas, B.Rüdiger, B.Rainer, S.Erika, A.H.Peter,: Growth characteristics of the non-human primate embryonic stem cell line CJES001 depending on feeder cell treatment. *Cloning and Stem Cells* 11(2):225-33.2009.
- 17) Y.Sotomaru, R.Hirakawa, A.Shimada, S.Shiozawa, A.Sugawara, R.Oiwa, A.Nobukiyo, H.Okano, N.Tamaoki, T.Nomura, E.Hiyama, E.Sasaki: Pre-implantation Development of Somatic Cell Cloned Embryos in the Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). *Cloning and Stem cells* 11:575-83.2009.
- 18) Y.Kametani, D.Suzuki, K.Kohu, M.Satake, H.Suemizu, E.Sasaki, T.Ito, N.Tamaoki, T.Mizushima, M.Ozawa, K.Tani, M.Kito, H.Arai, A.Koyanagi, H.Yagita, S.Habu: Development of Monoclonal Antibodies for Analyzing Immune and Hematopoietic Systems of Common Marmoset. *Exp.Hematol.* 37:1318-29.2009.
- 19) 佐々木えりか:「再生医療前臨床研究に向けた遺伝子改変マーマモセットの作出」*血液フロンティア* 19:71-80.2009.
- 20) F.Hattori, H.Chen, H.Yamashita, S.Tohyama, Y.Satoh, S.Yuasa, W.Li, H.Yamakawa, T.Tanaka, T.Onitsuka, K.Shimoji, Y.Ohno, T.Egashira, R.Kaneda, M.Murata, K.Hidaka, T.Morisaki, E.Sasaki, T.Suzuki, M.Sano, S.Makino, S.Oikawa, K.Fukuda: A non-genetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. *Nature Method* 7:61-6.2010.
- 21) 佐々木えりか:「神経編成疾患の治療法開発に向けてのモデル実験動物: マーマモセットの遺伝子操作」*生体の科学* 61:41-46.2010.
- 22) 高倉 彰: LA-house 連載中、LABI021(日動協)

## B . 学会の発表

- 1) M.Ito: 「Mouse models as “humanized mice”」 2<sup>nd</sup> IWHM. April 3-6,2009. Holland
- 2) I.Katano, R.Ito, T.Ogura, T.Eto, K.Kawai, H.Suemizu, K.Ando, T.Nakahata, M.Ito: 「A novel severe immunodeficient NOG mice with the c-kit, W<sup>v</sup> mutation showing high engraftment of human cells without irradiation」 2<sup>nd</sup> IWHM. April 3-6,2009. Holland.
- 3) R.Ito, I.Katano, K.Kawai, T.Ogura, M.Ito: 「High sensitivity to xeno-GVHD in severely immunodeficient NOG mice attributable to dysfunction of dendritic cells.」 2<sup>nd</sup> IWHM. April 3-6,2009. Holland.
- 4) Y.Koyanagi, C.Nie, K.Sato, N.Misawa, M.Ito: 「HIV-1 pathogenesis in humanized mice: Predominant infection in effector memory T lymphocytes」 2<sup>nd</sup> IWHM. April 3-6,2009. Holland.
- 5) H.Suemizu, M.Hasegawa, K.Kawai, K.Taniguchi, M.Monnai, M.Wakui, M.Suematsu, M.Ito, G.Peltz, M.Nakamura: 「Establishing a humanized model of the liver using NOG mice」 2<sup>nd</sup> IWHM. April 3-6,2009. Holland.
- 6) T.Takahashi, Y.Watanabe, A.Okajima, I.Katano, R.Ito, M.Ito, N.Ishii, S.Tsuchiya, K.Sugamura: 「The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/Shi-scid/gcnull (NOG) mice (hu-HSC NOG mice).」 2<sup>nd</sup> IWHM. April 3-6,2009. Holland.
- 7) 片野いくみ、伊藤亮治、平田裕、小倉智幸、上迫努、江藤智生、川井健司、伊藤守: 「免疫不全マウス4系統でのヒト造血幹細胞移入後の生着および分化能の比較」第56回日本実験動物学会総会 . 2009年5月14日～16日 . 大宮
- 8) 小柳義夫、佐藤佳、伊藤守: 「ヒト血液幹細胞移植マウスのウイルス病原性解析への利用」第56回日本実験動物学会総会 . 2009年5月14日～16日 . 大宮
- 9) 橋本晴夫、川井健司、新井敏郎、亀頭千佳、早川絵里、大美典子、日置恭司、佐藤宗雄、上山義人、伊藤守、小坂樹徳: 「db/db マウスの系統差から考察されるレジスチンの役割」第56回日本実験動物学会総会 . 2009年5月14日～16日 . 大宮
- 10) 末水洋志、長谷川雅巳、川井健司、谷口健治、門内誠、涌井雅俊、末松誠、伊藤守、中村雅登: 「NOG マウスを用いたヒト肝臓モデルの確立」第56回日本実験動物学会総会 . 2009年5月14日～16日 . 大宮
- 11) 伊藤豊志雄: 「マウス・ラットの感染症対策と予防」(教育講演) 第56回日本実験動物学会総会 . 2009年5月14日～16日 . 大宮
- 12) 加藤秀樹、伊藤美和子、高林秀次、伊藤豊志雄、斎藤亮一: 「コモンマーモセットのトランスフェリンの同定と遺伝的多型」第56回日本実験動物学会総会 . 2009年5月14日～16日 . 大宮
- 13) 山田祐子、亀谷美恵、河府和義、末水洋志、佐々木えりか、伊藤豊志雄、小柳明美、八木田秀雄、高林秀次、加藤秀樹、石渡賢治、佐竹正延、野村達次、垣生園子: 「コモンマーモセット花粉症モデルの開発」第56回日本実験動物学会総会 . 2009年5月14日～16日 . 大宮
- 14) T.Maeda, H.Shimada, K.Takahashi, I.Tomioka, S.Shiozawa, R.Oiwa, A.Shimada, S.Yamanaka,

- E.Sasaki, H.Okano: Generation of induced Pluripotent stem cell lines from adult marmoset cells. 第7回幹細胞シンポジウム. 2009年5月15日~16日. 東京
- 15) I.Tomioka, T.Maeda, A.Shimada, R.Oiwa, H.Okano, E.Sasaki: Generating induced pluripotent stem cells from common marmoset bone marrow cells. 第7回幹細胞シンポジウム. 2009年5月15日~16日. 東京
- 16) 井上貴史、林元展人、保田昌彦、伊藤豊志雄:「コモンマーモセットより検出されるトリコナス原虫の同定」第18回サル疾病ワークショップ「テーマ:結核」麻布大学. 2009年7月4日. 神奈川
- 17) I.Tomioka, T.Maeda, A.Shimada, R.Oiwa, H.Okano, E.Sasaki: Generating induced pluripotent stem cells from common marmoset bone marrow cells. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 7th Annual Meeting. July 8-11,2009. Barcelona, Spain
- 18) T.Maeda, H.Shimada, K.Takahashi, I.Tomioka, S.Shiozawa, R.Oiwa, A.Shimada, S.Yamanaka, E.Sasaki, H.Okano: Generation of induced Pluripotent stem cell lines from adult marmoset cells.ISSCR 7th Annual Meeting. July 8-11,2009. Barcelona, Spain
- 19) F.Toyota, H.Ishii, Y.Tanioka, T.Inoue, T.Itoh: Preanesthetic medication with amidazolam-butorphanol combination in common marmosets. Marmoset Research Group of America (MaRGA). July 29-31,2009. Natal, Brazil
- 20) T.Inoue, N.Hayashimoto, M.Yasuda, E.Sasaki, T.Itoh: Characterization of intestinal trichomonad in laboratory common marmosets. Marmoset Research Group of America (MaRGA). July 29-31,2009. Natal, Brazil
- 21) E.Sasaki, H.Suemizu, A.Shimada, K.Hanazawa, R.Oiwa, M.Kamioka, I.Tomioka, K.Kawai, S.Habu, H.Okano, N.Tamaoki: Generation of transgenic nonhuman primates. Marmoset Research Group of America (MaRGA). July 29,2009. Natal, Brazil
- 22) J.Nakahara, K.Hikishima, T.Inoue, H.Takeuchi, F.Toyota, K.Kanekura, M.Nawa, H.Ishii, H.Tsutsumi, M.Yamada, S.Momoshima, H.Okano, T.Itoh, N.Suzuki, S.Aiso: Fc receptor-positive oligodendrocyte precursor cells in primate experimental autoimmune encephalomyelitis. The 25<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). September 9-12,2009. Düsseldorf, Germany
- 23) 富岡郁夫、島田亜樹子、吉岡耕治、佐々木えりか:「コモンマーモセット卵子体外成熟培地へのブタ卵胞液添加の影響 Effect of porcine follicular fluid on in vitro maturation efficiency of common marmoset (*Callithrix jacchus*) oocytes」第102回日本繁殖生物学会大会. 近畿大学. 2009年9月10日~12日. 奈良
- 24) 小松竜一、本多正樹、山田裕一郎、磯部剛仁、木村和哉、伊藤豊志雄、玉置憲一、田保充康: Application of a probabilistic analytical method to detect drug-induced QT prolongation in telemetered common marmosets: effects of moxifloxacin. The 2009 SPS Annual Meeting abstract. September 16-18,2009. Strasbourg.

- 25) 保田昌彦、井上貴史、高倉彰、伊藤豊志雄：「症例報告：コモンマーモセットにおいて消化管型接合菌症および空腸潰瘍を併発した1例」第148回日本獣医学会学術集会・とりぎん文化会館．2009年9月25日～27日．鳥取
- 26) 疋島啓吾、藤吉兼浩、山田雅之、小牧裕司、百島祐貴、八木一夫、玉置憲一、戸山芳昭、中村雅也、岡野栄之：「q-space imaging を用いた myelin の可視化」第37回日本磁気共鳴医学会大会．2009年10月1日．横浜
- 27) 山田雅之、酒井裕之、常富千晶、安野泰史、川井健司、宮坂尚幸、黒岩俊彦、疋島啓吾、藤吉兼浩、高木岳彦、中村雅也、百島祐貴、岡野栄之、玉置憲一：「拡散テンソルMRIの解析から得られる各種異方性インデックスを用いた変性神経組織の病態検出に関する検討」第37回日本磁気共鳴医学会大会．2009年10月2日．横浜
- 28) 佐藤晃、上迫努、江藤智生：「マウスガラス化加温胚の低温輸送方法～四季を通じた輸送の試み～」第43回日本実験動物技術者協会総会講義．新潟市朱鷺メッセ．2009年10月9～10日．新潟
- 29) 橋本晴夫、江藤智生、遠藤圭子、板井元、上迫努、伊藤守：「MCH(ICR)マウス分娩遅延のための適正プロゲステロン濃度の検討」第43回日本実験動物技術者協会総会．新潟市朱鷺メッセ．2009年10月9～10日．新潟
- 30) 富岡郁夫、島田亜樹子、高橋司、佐々木えりか：「タイムラプスイメージングによるマーモセット未成熟卵子の成熟時間の解析 Observational study of oocyte maturation in common marmoset (*Callithrix jacchus*) using time-lapse imaging system」第43回日本実験動物技術者協会総会．朱鷺メッセ．2009年10月9日～10日．新潟
- 31) 上岡美智子、富岡郁夫、山本藍子、伊藤豊志雄、佐々木えりか：「コモンマーモセット精子の凍結に及ぼす精漿成分の影響」第43回日本実験動物技術者協会総会．朱鷺メッセ．2009年10月9日～10日．新潟
- 32) K.Ando, S.Ohba, T.Inoue, T.Itoh, T.Nomura: Objective measurement of dyskinesias produced by repeated administration of L-dopa in MPTP-treated parkinsonian marmosets. Annual meeting of society for neuroscience. October 19,2009. Chicago.
- 33) 安東潔、大場清香、井上貴史、伊藤豊志雄、野村達次：「パーキンソン病モデル・マーモセットへのL-DOPA投与によるジスキネジア(反復不随意運動など)の測定」第39回日本神経精神薬理学会年会．京都国際会館．2009年11月14日．京都
- 34) 水島友子、川井健司、西銘千代子、大村光代、早川絵理、松山正浩、朝倉啓介、泉陽太郎、末水洋志、中村雅登、末松誠、涌井昌俊：「Adaptation of cancer cells to hypoxia for tumor progression」第32回日本分子生物学会．2009年12月9～12日．横浜
- 35) 原晃一、武藤淳、井上賢、金子奈穂子、安達一英、豊田史香、疋島啓吾、伊藤豊志雄、澤本和延、河瀬斌、岡野栄之：「霊長類低侵襲一過性中大脳動脈閉塞モデルの開発」第9回日本再生医療学会総会．2010年3月17日～19日．広島

## C . 講義・講演等

- 1) 玉置憲一：「実験動物としてのマーマセットの確立と解析方法」JST・SORST シンポジウム(3) 遺伝子改変マーマセット研究の新展開．2009年4月27日．東京
- 2) 高倉彰：「精度の高い動物飼育管理を支えるための微生物コントロール」実験動物カンファレンス．2009年4月25日．東京
- 3) 野村龍太：「世界及び日本の実験動物としてのマーマセットの現状と課題」JST・SORST シンポジウム(3) 遺伝子改変マーマセット研究の新展開．2009年4月27日．東京
- 4) 佐々木えりか：「遺伝子改変マーマセットの作出と今後の展開～発生工学から iPS まで～」JST・SORST シンポジウム(3) 遺伝子改変マーマセット研究の新展開．2009年4月27日．東京
- 5) 安東潔：「薬効評価研究に利用されるマーマセット・パーキンソン病モデルの特性～カニクイザル・モデルとの比較～」JST・SORST シンポジウム(3) 遺伝子改変マーマセット研究の新展開．2009年4月27日．東京
- 6) 高倉彰、林元展人：「LAS セミナー：微生物モニタリング」第56回日本実験動物総会．2009年5月15日．大宮
- 7) 伊藤豊志雄、林元展人：「実験小動物における感染症コントロール」東京大学大学院農学研究科．2009年6月10日．東京
- 8) 高倉彰：「動物実験者に知って欲しい動物飼育技術（知識）」慶応義塾大学医学部大学院．2009年6月18日．東京
- 9) 高倉彰：「精度の高い動物飼育管理を支えるための微生物コントロール」東京実験動物研究会．2009年6月19日．東京
- 10) 日置恭司、末水洋志：「動物実験を始めるにあたって」動物実験ガイドンス．東京農業大学．2009年6月19日．
- 11) 佐々木えりか：「マーマセットの発生工学 トランスジェニックマーマセットの作出に向けて」第52回日本神経化学学会大会 シンポジウム（招待講演）．2009年6月24日．群馬
- 12) 高倉彰：「(財) 実験動物中央研究所の紹介と最近話題の感染症とその対策」麻布大学獣医学部．2009年6月30日．相模原
- 13) 高倉彰：「電流検出型 DNA チップの非医療分野での応用例の紹介」BioExpo2009．2009年7月2日．東京
- 14) 伊藤守：「ヒト化マウスの開発：基礎から臨床への橋渡し」北海道大学大学院動物実験倫理特別講義．2009年7月7日．札幌
- 15) 伊藤豊志雄、高倉彰、石田智子、林元展人、保田昌彦、森田華子：「感染症予防・診断講習会」(社)日本実験動物協会．2009年7月10日～11日．川崎
- 16) 佐々木えりか：「再生医療前臨床研究に向けた遺伝子改変マーマセットの作出」再生医療実現化プロジェクト．夏のワークショップ．2009年7月16日～17日．熱海
- 17) 佐々木えりか：「前臨床にむけた遺伝子改変マーマセットの作出法の確立」実中研平成21年



- 度学術懇話会特別講演．東海大学校友会館．2009年8月6日．東京都
- 18) 高倉彰、林元展人、保田昌彦：「微生物クリーニングとモニタリング」日本実験動物技術者協会．2009年9月4日～5日．相模原
  - 19) 高倉彰：「病気と衛生」(社)日動協高度技術者講習会．2009年9月16日．白河
  - 20) 佐々木えりか：「遺伝子改変マーマーモセットの作出法の確立」(招待講演)幹細胞治療フォーラム．医科学研究所．2009年9月17日．東京都
  - 21) 佐々木えりか、岡野栄之：「マーマーモセット iPS 細胞の樹立の現状」日本人類遺伝学会第54回大会．ワークショップ招待講演．グランドプリンスホテル高輪．2009年9月26日．東京都
  - 22) 高倉彰：「感染予防と動物愛護」大鵬薬品工業(株)．2009年10月2日．飯能
  - 23) 高倉彰、林元展人、上迫努：「信頼性に高い微生物モニタリングのためのテクニックと感染事故への対応」第43回日本実験動物技術者協会総会講義．新潟市朱鷺メッセ．2009年10月9日．新潟
  - 24) 疋島啓吾：「q-space から見える組織構造」第37回日本磁気共鳴医学会大会．2009年10月1日．横浜
  - 25) 佐々木えりか：「Generation of Transgenic Non-human Primates トランスジェニック霊長類の作出」文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」ヒト多能性幹細胞の培養・解析の標準化レクチャーシリーズ第二回．幹細胞生物学と発生工学の最前線．招待講演．理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター．2009年11月9日．兵庫
  - 26) 日置恭司：「ミュータントや遺伝子改変動物作出における実験動物の基盤技術を考える」第79回実験動物コンファレンス．2009年11月21日．武蔵野
  - 27) 日置恭司：「筋ジストロフィー関連モデル動物の生産・供給システムの検討」平成21年度精神・神経疾患研究委託費班会議．2009年12月3～4日．東京
  - 28) 佐々木えりか：「遺伝子改変マーマーモセットの作出法の確立」(招待講演)つくば実験動物研究会．2009年12月4日．茨城県
  - 29) 佐々木えりか：「In vivo 実験医学における非ヒト霊長類実験動物の役割」(財)神奈川科学技術アカデミー教育講座「In vivo 実験医学の技術革新とヒトへの応用」．2010年1月13日．神奈川
  - 30) 高倉彰：「実験動物の感染症統御の目的とその現状」東京都老人研．2010年1月29日．東京
  - 31) 高倉彰：「イムノクロマト法を用いた犬のエキノコックス診断および電流検出型DNAチップを用いた実験動物感染症検査システムの開発」日本獣医臨床病理大会．2010年2月14日．東京
  - 32) 佐々木えりか：「遺伝子改変霊長類の作出」(招待講演)第6回宮崎サイエンスキャンプ．2010年2月26日～28日．宮崎
  - 33) 高倉彰：「蛍光マイクロビーズ (MFI) 法によるマウス・ラット感染症の多項目抗体検査」(社)日動協教育セミナー．2010年3月6日．京都
  - 34) 日置恭司、末水洋志：「東京農業大学動物実験ガイドンス」東京農業大学．2010年3月8日．

- 35) 佐々木えりか：「遺伝子改変霊長類の作出と今後の課題」(招待講演) シンポジウム「神経再生」第9回日本再生医療学会総会．2010年3月17日～19日．広島
- 36) 佐々木えりか：「実験動物としてのマーマセット」(招待講演) 第149回日本獣医学会学術集会．2010年3月26日～28日．東京都

## ． 学 術 集 会

### A ． 特 別 セ ミ ナ ー ・ 講 演 会

[2009 年 11 月 5 日]

「糖脂質はアジュバントとして、マラリアや HIV に対するワクチン開発という難題  
- “ ゴルジウスの結び目 ” - を解く鍵となるか？」

アーロン・ダイヤモンドエイズ研究所、ロックフェラー大学 辻守哉先生

[2010 年 1 月 28 日] 2010 年新春セミナー

基調講演 (座長：玉置 憲一)

「脳神経の機序解明から生体の謎にせまる」

～分子からみた in vivo サイエンス～

独立行政法人理化学研究所 御子柴 克彦 先生

実験動物中央研究所報告 (座長：大西 保行)

( 1 ) アドバイザリー・コミティの設立について

実験動物中央研究所 学 術 担 当 理 事： 玉 置 憲 一

( 2 ) 川崎市殿町地区移転の進捗報告

実験動物中央研究所 専務理事・副所長： 野村 龍太

閉 会

実験動物中央研究所 学 術 担 当 理 事： 玉 置 憲 一

[2010 年 3 月 24 日]

「Antibody Engineering for Generation of Human Therapeutics

:Past Experience, Current Trend and Future Direction」

JN Biosciences

鶴下直哉先生

### B ． 第 3 回 In vivo 実験医学シンポジウム「食品の機能性/安全性への in vivo 実験医学の応用」

インビボ実験医学をテーマとしたシリーズ第 3 回目となる公開シンポジウムが、実中研、財団法人日本健康・栄養食品協会（林裕三理事長）、慶応義塾大学 G-COE プログラム「In vivo ヒト代謝システム生物学拠点（末松教授）」の共催のもと、2009 年 12 月 9 日 学士会館（東京）に開催し、200 名近い参加者を得た。

### C ． 第 2 回ヒト化マウス国際ワークショップ (International Workshop on Humanized Mice )

第 2 回国際ワークショップが、平成 21 年年 4 月 3～6 日の 4 日間にかけて、オランダのアムステルダムで開催された。第 2 回目の本ワークショップは欧州の「ヒト化マウス」研究の先駆者であり、かつ本ワークショップの継続を強く要望した Dr. Di Santo (フランス・パスツール研)、Dr. Manz (スイス・IBL) が中心となって開催された。本ワークショップの事務局は当研究所に置かれおり、またサイエンティフィックコミティーやアドバイザリーコミティーのメンバーとして、本ワークショップの開催に協力した。ヒト化マウスは世界的にも注目を集めていることから、今

回欧米研究者を中心として、約 200 名の参加者があった。日本からも 8 名が参加した。4 日間を通じて、ヒト化マウスの現状や改良、そして様々なヒト疾患への応用に関して、熱意ある議論が交わされた。当研究所から本ワークショップへ発表された 2 演題が「Nature Immunology Prize」と「Young Investigator Award」を獲得した。また、本ワークショップの話題は Nature Immunology の 10 月号に、オーガナーザーである Manz 博士と Di Santo 博士によって「Renaissance for mouse models of human hematopoiesis and immunobiology」として大きく取りあげられた。

## D. 所内研究発表会

[2009 年 6 月 11 日] (実験動物研究部)

伊藤亮治：ヒト Delta-like 1 トランスジェニック NOG マウスに発症する骨硬化はヒト造血系の再構築を抑制する

片野いくみ：免疫不全マウス 4 系統でのヒト造血幹細胞移入後の生着および分化能の比較

[2009 年 8 月 26 日] (バイオメディカル研究部・病理病態研究部)

末水洋志：uPA-NOG マウスを用いたヒト肝臓モデルの作製と生産体制の確立

[2009 年 10 月 7 日] (試験サービス事業部・マーマセット研究部)

井上貴史、植野昌未、保田昌彦、野津量子：コモンマーマセットの下痢症について

[2009 年 12 月 3 日] (動物資源管理部)

江藤智生：実中研内におけるマウス・ラットの胚と配偶子を用いた系統保存の現状  
上迫努：ラット生殖工学技術の現状

[2009 年 12 月 17 日] (実験動物研究部)

伊田幸：阻害剤を用いた NOG マウス及び WIAR ラット ES 細胞株の樹立

伊藤亮治：TNF-gamma producing killedendritic cells (IKDC) は移入ヒト細胞の生着抑制能を持つ

[2010 年 1 月 21 日] (バイオメディカル研究部・病理病態研究部)

水島友子：腫瘍モデルマウスを用いたがん細胞の低酸素ストレス応答の分子病理学的解析

疋島啓吾：マーマセット発達アトラスのための MR マイクロスコピックイメージングの開発

[2010 年 2 月 18 日] (試験サービス事業部)

浦野浩司：rasH2 マウスにおける発がん感受性モニタリング簡略化の試み

富沢政史：実中研保有の凍結保存免疫不全マウス継代ヒト腫瘍株についての紹介

[2010 年 3 月 3 日] (マーマセット研究部)

前田拓志：パーキンソンモデルトランスジェニックマーマセット作出の試み

高橋司：コモンマーマセット卵母細胞の体外成熟培養の検討

## E. 所内教育研修セミナー

- ・ 2009年4月25日～2010年3月13日：動物実験技術習得講座(教育活動担当部)
- ・ 2009年5月18日：放射線作業従事者教育訓練(放射線委員会)
- ・ 2009年6月17日～2010年3月26日：出荷教育訓練(動物資源管理部)
- ・ 2009年6月24日：第1回救急救命講習会(健康管理委員会、防火委員会)

- ・2009年7月10日～2009年7月11日：日本実験動物協会モニタリング技術研修会（ICLASモニタリングセンター）
- ・2009年7月30日：第2回救急救命講習会（健康管理委員会、防火委員会）
- ・2009年9月4日：第3回救急救命講習会（健康管理委員会、防火委員会）
- ・2010年 3月 5日：遺伝子組換え動物の取扱いに関する教育訓練「遺伝子組換え生物の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」 - 2004年2月19日施行 - の主旨とその適用範囲を業務担当者及び関係者に説明（遺伝子組換え実験安全委員会）
- ・2010年 3月 5日：動物の愛護及び管理に関する教育訓練「動物の愛護及び管理に関する法律」・動愛法 2006年6月施行・に基づく「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」・2006年 6月告示・の主旨とその適用範囲を業務担当者及び関係者に説明（動物実験委員会）
- ・2010年3月26日：動物飼育および動物実験に関する教育訓練（動物資源管理部）

## F. A E Tセミナー「動物実験技術」習得講座

[2009年 4月 25日]

- ・高垣善男：動物実験のための科学と技術の教育
- ・斉藤宗雄：適正な実験動物/実験動物の開発改良

[2009年 5月 2 3日]

- ・伊藤豊志雄：動物実験の飼育管理に係る法律
- ・末水洋志：遺伝子組換え動物の取り扱いに係る法律

[2009年 6月 20日]

- ・伊藤豊志雄：なぜ動物実験が成立するのか/実験動物の一般生理
- ・日置恭司：育種と繁殖

[2009年 7月 25日]

- ・日置恭司：実験動物(マウス・ラット)の特性と飼育器材/飼料の与え方
- ・堤 秀樹：実験動物(イヌ・ネコ・ブタ・サルその他)の特性と飼育器材

[2009年 8月 22日]

- ・平田 裕：実験動物(マウス・ラット)の飼育管理
- ・日置恭司：無菌動物(マウス・ラット)の飼育管理
- ・今井都泰：実験動物の飼育装置および設備の管理

[2009年 9月 19日]

- ・浦野浩司、町田一彦：実験動物と動物実験/動物実験の基本操作(講義)

[2009年 10月 17日]

- ・浦野浩司、町田一彦：動物実験の基本操作「実技-1」

[2009年 11月 14日]

- ・浦野浩司、町田一彦：動物実験の基本操作「実技-2」

[2009年 12月 12日]

- ・伊藤豊志雄：異常動物への対応/実験小動物の感染症コントロール
- ・上迫 努：感染症マウスの微生物的清浄化(微生物クリーニング)

[2010年 1月 16日]

- ・高倉 彰：微生物モニタリング/遺伝モニタリングの実際

[2010年 2月 14日]

- ・伊藤 守：遺伝子操作動物作製の基礎と歴史
- ・江藤智生：生殖工学・発生工学「その周辺技術」
- ・末水洋志：ヒト疾患モデル動物

[2010年 3月 13日]

- ・野村達次：動物実験の目指すところ

## G. ICLASモニタリングセンター運営検討委員会

以下の日時に開催した。

日時：平成 22 年 3 月 5 日 14：30～

場所：学士会館

推進委員：高垣善男先生、森脇和郎先生

運営検討委員：(社)日本実験動物学会

(社)日本実験動物協会

日本実験動物協同組合

国立大学法人動物実験施設協議会

日本実験動物技術者協会

日本製薬工業会

センター員：伊藤以下 14 名

杉山文博先生、関田清司先生

高木博義先生、日柳政彦先生

團迫 勉先生、矢澤肇先生

横山峯介先生、大野民生先生

小木曾昇先生

佐神文郎先生

# 總務報告

## 1. 役員に関する事項

理事長	野村達次	研究所所長、医学博士
専務理事	野村龍太	研究所副所長
理事	玉置憲一	東海大学医学部名誉教授、医学博士
”	西村俊彦	スタンフォード大学準教授、医学博士
”	小坂樹徳	東京大学名誉教授、医学博士
”	名本公洲	元(株)大蔵省代表日本銀行政策委員、弁護士
監事	野村生次	株式会社野村事務所代表取締役社長
”	大澤敏男	元川崎北税務署長、税理士
評議員	永田 宏	元三井物産株式会社副社長
”	齊藤宗雄	研究所参与、日本クレア(株)取締役
”	菅谷英一	愛英堂診療所所長、医学博士
”	山本 慧	北里大学客員教授、医学博士
”	上山義人	元東海大学医学部教授、医学博士
”	北村 昭	日本クレア(株)監査役
”	高垣善男	元中外製薬(株)取締役
”	伊藤豊志雄	研究所研究部門長、獣医学博士
学術顧問	合田 朗	北里大学名誉教授、医学博士
”	林 裕造	元国立衛生試験場安全性評価センター長、医学博士
”	石成公成	Prof. The Johns Hopkins University.(retired)
”	L.G.Goodwin	M.D.,Director of Science, the Zoological Society, England

## 2. 役員会に関する事項

### 評議員会・理事会

平成 21 年 6 月 23 日に本館 3 階会議室において平成 21 年度前期定例評議員会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

第 1 号議案：平成 20 年度事業報告書（案）の承認に関する件

第 2 号議案：平成 20 年度決算報告書（案）の承認に関する件

第 3 号議案：理事・監事全員の任期満了に伴う選任・承認に関する件

第 4 号議案：特定公益増進法人等であることの承認申請書（更新）提出承認に関する件

第 5 号議案：その他

1. 神奈川口殿町 3 丁目地区の移転検討ならびに慶應義塾大学医学部先端医療開発特区プロジェクトおよび川崎市とのライフサイエンス分野の研究開発を実施するための中核施設の設置検討の承認に関する件
2. 名称を含む常勤役員会の規程の改定承認に関する件
3. 新公益 3 法に基づく公益財団法人の移行申請を行うことの承認に関する件
4. 基盤技術研究センター設立に関する件



5. 所内権限規定の改訂に関する件

6. ジャクソン研究所への提訴の件

平成 21 年 6 月 23 日に本館 3 階会議室において第 94 回定例理事会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

第 1 号議案：平成 20 年度事業報告書（案）の承認に関する件

第 2 号議案：平成 20 年度決算報告書（案）の承認に関する件

第 3 号議案：理事・監事全員の任期満了に伴う選任・承認に関する件

第 4 号議案：特定公益増進法人等であることの承認申請書（更新）提出承認に関する件

第 5 号議案：その他

1. 神奈川口殿町 3 丁目地区の移転検討ならびに慶應義塾大学医学部先端医療開発特区プロジェクトおよび川崎市とのライフサイエンス分野の研究開発を実施するための中核施設の設置検討の承認に関する件
2. 名称を含む常勤役員会の規程の改定承認に関する件
3. 新公益 3 法に基づく公益財団法人の移行申請を行うことの承認に関する件
4. 基盤技術研究センター設立に関する件
5. 所内権限規定の改訂に関する件
6. ジャクソン研究所への提訴の件

平成 21 年 12 月 24 日、持回り会議 臨時理事会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

第 1 号議案：公益財団法人移行に伴う最初の評議員選任方法（案）承認の件

第 2 号議案：公益財団法人移行に伴う評議員選定委員会委員の選任の件

第 3 号議案：神奈川口移転プロジェクト推進の件

平成 22 年 1 月 29 日、持回り会議 臨時理事会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

第 1 号議案：公益財団法人移行に伴う評議員選定委員会への最初の評議員候補者推薦に関する件

第 2 号議案：公益財団法人移行に伴う代表理事の新定款付則への掲名の件

平成 22 年 2 月 4 日、本館 3 館会議室において最初の評議員選任委員会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

第 1 号議案：公益財団法人移行に伴う最初の評議会選任に関する件

平成 22 年 3 月 23 日、本館 3 館会議室において平成 21 年度後期定例評議会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

第 1 号議案：平成 22 年度事業計画書（案）の承認に関する件

第 2 号議案：平成 22 年度収支予算書（案）の承認に関する件

第 3 号議案：平成 21 年度変更収支予算書（案）の承認に関する件

第 4 号議案：その他（報告事項）

1. 神奈川口移転プロジェクトに関する件
2. NOG マウス訴訟に関する件
3. 公益財団法人移行申請に関する件

平成 22 年 3 月 23 日、本館 3 階会議室において第 95 回定例理事会が開催された。以下の議案が討議され承認された。

- 第 1 号議案：平成 22 年度事業計画書（案）の承認に関する件
- 第 2 号議案：平成 22 年度収支予算書（案）の承認に関する件
- 第 3 号議案：平成 21 年度変更収支予算書（案）の承認に関する件
- 第 4 号議案：その他（報告事項）
  - 1. 神奈川口移転プロジェクトに関する件
  - 2. NOG マウス訴訟に関する件
  - 3. 公益財団法人移行申請に関する件

### 3. 委員会活動

機関内審査委員会として、下記の 6 委員会が活動した。

- 1) 遺伝子組換え実験安全委員会
- 2) 動物実験委員会
- 3) 放射線管理委員会
- 4) 科学研究費補助金内部監査委員
- 5) 研究倫理委員会
- 6) 生命倫理委員会

その他機関内委員会として、消防委員会、健康管理委員会、所内ネットワーク委員会、コンプライアンス委員会ならびにアドバイザー委員会が設置され、活動した。

### 4. 見学・来所（国内・海外からの来訪者）

#### a. 国内

- 1) 2009 年 6 月 11 日 宮城県立がんセンター研究所の田中伸幸氏、佐藤和章氏が来所、実験動物研究部を見学。
- 2) 2009 年 6 月 19 日 日本クリア株式会社の八田耕志氏が来所、マーモセット研究部ならびにバイオメディカル研究部を見学。
- 3) 2009 年 8 月 4 日 工学院大学付属高等学校の齋藤貴子氏ほか 8 名が来所、動物資源管理部を見学。
- 4) 2009 年 8 月 27 日 帝京大学医療技術学部臨床検査学科の中澤由貴氏が来所、動物資源管理部生殖工学事業室を見学。
- 5) 2009 年 8 月 28 日 藤田保健衛生大学医療学部の常富千晶氏が来所、画像解析研究室を見学。
- 6) 2009 年 9 月 15 日 群馬大学医学部神経生理学の平井宏和様、大上美穂様が来所、マーモセット研究部を見学。
- 7) 2009 年 10 月 14 日 日本医科大学実験動物管理室の寺田節様が来所、バイオメディカル研究部を見学。
- 8) 2009 年 10 月 23 日 藤田保健衛生大学医療科学部の常富千晶様が来所、画像解析研究室を見学。

#### b. 海外からの来訪者

なし

## 5. 留学（長期研修）

### a. 国内留学（研修）

なし

### b. 国内留学（研修）受け入れ

- 1) 加藤レディースクリニックの河野康二郎氏は、2008年12月15日～2009年7月6日まで、マーマセツト研究部にて研修。
- 2) 株式会社ジェー・エー・シーの齋藤咲絵氏は、2009年5月7日～2009年12月24日まで、実験動物研究部にて研修。
- 3) 株式会社ジェー・エー・シーの山崎未来氏は、2009年9月10日～2010年3月31日まで、マーマセツト研究部にて研修。
- 4) 株式会社ジェー・エー・シーの平津恵美氏は、2009年9月28日～ICLAS モニタリングセンターにて研修。
- 5) 帝京平成大学ヒューマンケア学部はり灸学科の黒井俊哉氏は、2009年11月5日～2010年3月31日まで、基盤技術研究センターにて研修。
- 6) 藤田保健衛生大学医療科学部放射線学科の常富千晶氏は、2009年11月24日～2010年3月31日まで、病理病態研究部画像解析研究室にて研修。

### c. 海外留学（研修）

なし

### d. 海外からの留学（研修）受け入れ

なし

## 6. 認可・許可・承認に関する事項

平成21年11月20日付21受文科振第418号、特定公益増進法人であることの証明  
(文部科学大臣 川端達夫)

## 7. 学位取得

なし

## 8. 契約に関する事項

なし

## 9. 寄附金に関する事項

- ・維持会員会費のうち、特定公益増進法人に対する寄付金として受領したもの

6件 10,000千円

- ・日本クレア株式会社

**10. 主務官庁の指示に関する事項**

特になし

**11. 特許権に関する事項**

米国 Jackson 研究所とのNOGマウス訴訟は現在も継続している。早急な解決に向けた努力をしている。

**12. 叙勲・受賞に関する事項**

- ・平成21年4月3日～6日、伊藤亮治研究員は、第二回ヒト化マウス国際シンポジウムにおいて、High sensitivity to xeno-GVHD in severely immunodeficient NOG mice attributable to dysfunction of dendritic cells の発表に対し、Nature Immunology Prize を受賞した。
- ・平成21年4月3日～6日、片野いくみ研究員は、第二回ヒト化マウス国際シンポジウムにおいて、A novel severe immunodeficient NOG mice with the c-kit, W<sup>v</sup> mutation showing high engraftment of human cells without irradiation の発表に対し、Young Investigator Travel Award を受賞した。
- ・平成 21 年 5 月 4 日に、川井健司研究員は、第 98 回日本病理学会総会において、第一回サクラ病理技術賞を受賞した。
- ・平成 21 年 5 月 14～16 日に、林元展人研究員は、第 56 回日本実験動物学会総会において、*Pasteurella pneumotropica* および *Bordetella hinzii* の実験動物に対する病原性とその検査方法に関する研究に対し、日本実験動物学会奨励賞を受賞した。
- ・平成 21 年 5 月 14 日～16 日、末水洋志研究員は、第 56 回日本実験動物学会総会において、NOG マウスを用いたヒト肝臓モデルの確立の研究発表に対し、日本実験動物学会優秀賞を受賞した。
- ・平成 21 年 10 月 9 日～10 日、日置恭司研究員は、第 43 回日本実験動物技術者協会総会において技術功労賞を受賞した。

**13. 職員数**

	男	女	計
役員	15	0	15
研究職	36	15	51
事務職	12	6	18
その他	0	1	1
計	63	22	85

	常 勤	非常勤	計
役 員	4	11	15
研究職	35	16	51
事務職	17	1	18
その他	0	1	1
計	56	29	85

## 14. その他

### ・外部評価委員会（アドバイザー・コミティー）

研究所は、所長の諮問に応じ公益・学術分野を含む研究所諸活動に対する助言を得るため、学識経験者から構成される委員を任命し、財団法人実験動物中央研究所外部評価委員会、通称アドバイザー・コミティーを設置した。

平成 21 年 11 月 24 日（火）12 時～14 時、国際文化会館（東京都港区六本木 5 -11-16）において第 1 回アドバイザー・コミティーが開催され、趣旨説明、委員及び委員長の選任並びに本委員会及び委員会規約案が承認された。選任された外部評価委員は以下の通りである。

- 相澤 慎一（独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター  
ボディプラン研究グループ グループディレクター）
- 金澤 一郎（日本学会議会議長、科学技術総合会議委員）
- 中西 重忠（財団法人大阪バイオサイエンス研究所 副理事長・所長）
- 垣生 園子（順天堂大学医学部免疫学講座 客員教授）
- 林 裕造（財団法人日本健康栄養食品協会 理事長）
- 半田 宏（東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授）
- 御子柴克彦（独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター  
発生神経生物研究チーム シニアチームリーダー）
- 山本 直樹（国立感染症研究所 エイズセンター センター長）
- なお、委員長には垣生園子先生が選任された。

## 15. 神奈川口移転新施設建設プロジェクト

平成 22 年度中に川崎市川崎区殿町 3 丁目 25 番に新研究施設（仮称）再生医療・新薬開発共同研究センターの建築竣工の予定である。平成 23 年度第一四半期を皮切りに現在の川崎市宮前区野川での事業を順次新施設で実施することを計画している。川崎市の進める環境ライフサイエンス研究開発拠点での新施設建設に対し、川崎市や経済産業省の全面的支援を受ける。脊髄損傷や脳梗塞など中枢神経系の再生医療実現のための研究を慶應義塾大学医学部と組むほか、他の大学、製薬会社、研究機関、ベンチャー企業等に共同利用施設の利用を可能とする。一部日本宝くじ協会の助成金を受ける施設の 1 階を中心に（仮称）多摩川サイエンスプラザと呼ぶ。

建築の概要・所在地 川崎市川崎区殿町3丁目25番

- ・敷地面積 6,000.01 m<sup>2</sup>
- ・建築面積 約2,750 m<sup>2</sup>
- ・延べ面積 約11,500 m<sup>2</sup>
- ・構造階数 鉄骨造、4階建て一部5階建

経緯：

- ・平成20年8月28日：慶應義塾大学医学部岡野栄之教授「幹細胞医学のための教育研究拠点」(先端医療開発スーパー特区)が文部科学省グローバルCOEプログラムに採択
- ・平成20年12月24日：川崎市、独立行政法人都市再生機構(UR)、ヨドバシカメラの3者が川崎市川崎区殿町3丁目の土地22.8ヘクタールを神奈川口構想推進の先行整備区域に指定
- ・平成21年4月23日：川崎市神奈川口での先端医療開発スーパー特区プロジェクト推進にあたり、川崎市/阿部孝夫市長、財団法人実験動物中央研究所/野村達次理事長・所長、慶應義塾大学医学部/岡野栄之教授が「先端的な医療開発の取組について」の基本合意に達し共同記者会見
- ・平成21年6月23日：財団法人実験動物中央研究所 第94回定例理事会において、川崎市神奈川口に新施設を建設し移転検討の方針を承認
- ・平成21年8月10日：経済産業省平成21年度産業技術研究開発施設整備費補助金交付決定
- ・平成21年12月14日：臨時理事会開催、「神奈川口移転プロジェクト新施設建設推進」を承認
- ・平成22年2月15日：川崎市議会総務委員会にて殿町3丁目地区中核施設整備の進捗状況が報告される。第1段階整備(実中研と慶應義塾大学の再生医療・新薬開発共同利用センター)に続く第2段階整備(仮称)産学公民連携研究センター計画発表
- ・平成22年3月8日：経済産業省先端イノベーション拠点平成21年度補助金の変更(平成22年度への繰越等)承認

## **(財)実験動物中央研究所維持会員制度**

## 定例会議ならびに学術懇話会

8月6日(木) 東京霞が関の東海大学校友会館において(財)実験動物中央研究所維持会員第28回定例会議ならびに学術懇話会が開催された。維持会員16社30名、実中研役員ら14名が出席した。

### プログラム

#### 第27回定例会議

挨拶	理事長	野村 達次
研究概要報告	学術担当理事	玉置 憲一
事業概要報告	専務理事	野村 龍太
収支報告	総務経理部	齋藤 宗雄

#### 学術懇話会

##### 【特別講演】

##### 「iPS細胞の可能性と課題」

山中 伸弥 先生(京都大学 物質-細胞統合システム拠点・  
iPS細胞研究センター センター長 再生医科学研究所 教授)

##### 【報告講演】

##### 「前臨床研究にむけた遺伝子改変マーマーモセットの作出法の確立」

佐々木 えりか(マーマーモセット研究部)

##### 【話題提供】

##### 「NOGマウスを用いたヒト肝臓モデルの確立」

末水 洋志(バイオメディカル研究部)

##### 「第2回ヒト化マウス国際ワークショップ(アムステルダム)報告」

伊藤 守(実験動物研究部)

= 懇話会(午後6時~朝日の間) =



## 維持会員に関する業務

1. ヒト悪性腫瘍分与：	4社	13件
2. 教育研修、見学：	2社	2件
3. 微生物モニタリング・疾病診断：	21社	468件

平成20年度 微生物モニタリング・疾病診断検査内訳

動物種	動物数	血清数	その他	合計
マウス	1,206	514	110	1,833
ラット	314	261	0	575
ハムスター類	0	1	0	1
モルモット	28	20	0	48
ウサギ	6	21	0	27
その他	0	0	415	415
培養細胞等	-	-	480	480
合計	1,554	817	1,008	3,379

4. 遺伝的モニタリング・遺伝検査：	2社	6件
--------------------	----	----

平成20年度 遺伝モニタリング・遺伝検査内訳

検査項目	依頼件数	検体数
遺伝モニタリング	2	10
染色体数検査	4	17
遺伝子マッピング	0	0
スピードコンジェニック	0	0
合計	6	27

## 財団法人 実験動物中央研究所維持会員規約

### 第一条 (目的)

財団法人実験動物中央研究所(以下、実中研という)は、その事業すなわち、実験動物の開発・改良、動物実験の質的向上、標準化と合理化ならびに臨床医学の発展および新薬の開発に直接結びつくモデル動物の開発等に対する財政的援助を受けることを目的として、実験動物中央研究所維持会員(以下、維持会員という)の制度を設ける。

### 第二条 (維持会員の資格)

1. 第一条の目的に賛同した法人で、所定の入会手続きを経て実中研理事会の承認を得たものを維持会員とする。
2. 維持会員は年会費を実験動物中央研究所に納入しなければならない。  
年会費は1口 100 万円、1口以上とする。
3. 退会しようとするときは、その旨を実験動物中央研究所理事会に届け出なければならない。

### 第三条 (維持会員の特典)

維持会員は、実中研から次に定める利益を優先的に享受することができる。

- イ. 実験動物ならび動物実験に関する情報提供
- ロ. 実験動物の飼育管理、動物実験手技などに関するアドバイス
- ハ. 実験動物の遺伝学的、微生物学的品質モニタリングの実施ならびに関連事項についての情報提供
- ニ. 特殊実験動物の分与
- ホ. ヒト悪性腫瘍株の分与
- ヘ. 飼育技術ならびに動物実験手技についての研修
- ト. 研究開発プロジェクトへの共同研究加入
- チ. 定期的研究報告会への参加

### 第四条 (顧問の嘱託)

1. 実中研は、維持会員制の適正な運営を図るため、寄付行為第 25 条に基づき、顧問をおく。
2. 実中研理事会は、維持会員制に関する重要事項については顧問に諮り、その意見を尊重しなければならない。

### 第五条 (維持会の組織)

1. 維持会員は維持会を組織し、毎年 1 回、定例会議を開催するものとする。
2. 定例会議は、臨時会議とともに実中研理事長が召集し、議長はその都度、会員の互選で選出する。
3. 会議は維持会員制に関する事項を審議し、その意見を実験動物中央研究所理事会に具申することができる。  
実中研の理事及び第 4 条に定める顧問は、会議に出席して意見を述べることができる。
4. 実中研理事会は、維持会員制の運営状況、実中研の研究成果、研究結果に関する報告文書を作成し、定例会議に提出して説明しなければならない。