

関西実験動物研究会会報

Kansai Journal of Laboratory Animals

昭和60年 3 月 1 巻 1 号

関西実験動物研究会

Kansai Laboratory Animal Research Association

目 次

巻頭言 ー関西実験動物研究会の誕生に当ってー	山田淳三	1
＜第1回研究会＞ 昭和59年3月16日 於京大会館		
学術講演会		
1) 関西実験動物研究会の発足に当って	川俣順一	2
2) 鶏のファブリキウス嚢を冒すガンボロ病の功罪	堀内貞治	5
3) 生殖試験における行動発達検索の諸問題	谷村 孝	12
＜第2回研究会＞ 昭和59年7月13日 於京大会館		
シンポジウム：老化促進モデルマウス（SAM）について		
1) SAMの開発とその意義	竹田俊男	25
2) SAMに見られる形態学的変化について	竹下修史・細川昌則・黒住真史	26
3) SAMに沈着するアミロイド蛋白（A _{SSam} ）諸特性	樋口京一・米津智徳・松村敦子	28
4) SAMにおける皮膚結合組織の加齢変化	樋口佳代子・宇谷厚志	30
5) SAMにみられる骨格系の加齢変化	松下 睦・清水克時	31
6) SAMにおける老化制御 ーその1つの試みー	河野篤子・梅沢真樹子	33
＜その他＞		
総会・評議員会議事概要		37
関西実験動物研究会会則		38
会員名簿		40
投稿規定		43
編集後記		

巻 頭 言

—関西実験動物研究会の誕生に当って—

会 長 山 田 淳 三

新しいものの誕生には何時も敬虔なものを感じさせられます。自分の誕生についてはもちろん覚えはないのですが、子供達の誕生にはそれぞれの思いがありました。今回の関西実験動物研究会の発足は関西実験動物集談会の発展したものではありますが、やはり今までの集談会とは確然と差がある筈ですし、又実際にあることをしみじみと感じております。今回図らずもこの新しい会の会長に選ばれ、とまどいとともに責任の重さを痛切に感じております。差し当たっては集談会の形式を踏習して行くことにしておりますが、全く集談会のままではいける筈がなく、会員の皆様と新しい会としての方向を見出し、会の発展を計りたいものと思っております。

この会の第1の目的は、実験動物に携わっている会員各自の研究を発展させるため、お互いに切磋琢磨することにあります。実験動物についての研究は、此の十年来非常に進歩してきた事は皆様良く御存知の通りです。しかしまだ解決しなければならないことは山積しており、会員お互いの努力が必要とされております。又一方において実験動物は驚異的な発展を遂げつつある多くの医学生物学研究との密接な接点であり、実験動物を扱う例は、これらの研究内容、方法等についても、対等とは云えないまでも、十分話し合えることも必要であります。

そういう所から、本会においては実験動物に関する研究はもちろんのこと、実験動物が使用されている医学生物学の研究についてもどしどし取り上げて行きたいと思っております。又この会の会員は製薬企業に所属している人が非常に多く（約60%）、この会の1つの特色と申せましょう。そういう意味でGLP問題を初めとして、安全性試験に関する問題も大いに考慮したいと思っております。

非力とは自覚しておりますが、会長をお引き受け致しましたからには、私にとって出来得る限りのことはやって見るつもりでおりますので、会員の皆様の御支援をお願いするとともに、率直な御批判、御意見等賜りますようお願い申し上げます。

関西実験動物研究会発足に当って

川俣順一

日本実験動物学会理事長

ただ今御紹介いただきました川俣でございます。関西実験動物研究会が発足されますに当り、山田先生から話をせよとお招きいただきました。日本実験動物学会の理事長といたしまして心からお祝いを申し上げ一言御挨拶を申し上げます。

わが国の実験動物の“近代化”は、約30年前に、先年おかくれになりました、故安東洪次先生（元東大伝研教授）及び、この安東先生を助けられまして、前日本実験動物研究会理事長・田嶋嘉雄先生（東大名誉教授）が各方面に働き掛けられて、日本実験動物研究会が昭和26年に成立した頃から始まったと言えると思います。

その後、実験動物の品質管理、生産管理、生産・動物実験施設、実験動物技術者の各方面で着実な進歩がありました。また、実験動物に関する科学が、周辺科学の進歩とあいまって、著しい進歩を見せるに至りました。

昭和55年には研究会は、日本実験動物学会となり、それまで研究会がカバーしていました幅広い面から学術研究の成果発表の場としての学術総会に重点が置かれるようになりました。そこで、従来カバーしていましたその他の活動、またすでに終了したテーマ、或いは他の組織で進めた方が良いものなどは学会とは別個に伸ばすことになりました。

はじめに山田先生が申されましたように、学際的な実験動物学には国際的にもいくつかの問題を抱えていますが、国内的にも地域的な問題を持っています。ここ京都におきましては従来から熱心に実験動物学に関する談話会を開催しておられましたが、これを基盤として関西実験動物研究会が誕生しましたことは大変意義深いことであります。

実験動物学会は研究人口の大きい学会でありますから、年1回の学会発表では時間的にも制限が自ら生じ、その内容でも研究成果の発表が主になって行くのは止むを得ません。そこで、もっと自由に発表以前の問題点、その他実験動物をめぐる諸問題を語り合う場が必要であります。その意味で本日誕生した研究会は誠に時宜を得たものと思います。

本日、ここにお集まりになったのは実験動物の専門家が大部分のように見受けれます。しかし、

いみじくも山田先生が申されましたように、本来、実験動物の分野では、いわゆる作る立場と使う立場にある者が互いに実験動物や動物実験に関するそれぞれの情報を交換することが、実験動物や動物実験の質の向上には必要不可欠であります。ところが、双方の立場の者に集まるよう勧誘しても、地理的にも また、使う立場のバラエティーを考えると年1回の実験動物学会では物理的に無理であります。ところが、例えば京都でありますなら、関西の人にとっては集まり易いことでありますし、時間的にも比較的気楽に立ち寄ることができます。

実は、学会が研究会時代に一時、多くの大学に支部が置かれたことがありました。大阪では大阪大学支部が置かれ、私もお世話して何回か談話会も開きましたが、その後自然休会の形で消滅してしまいました。他のいくつかの大学でも支部が置かれていましたが、そのあるものは自然に消滅し、また、そのあるものは各地区での独自の活動が続けられ、それが研究会として発展しています。当時の支部と称したものは実験動物研究会の支部活動でありました。しかし、この関西実験動物研究会は無論、実験動物学会の支部ではありません。同様に静岡、東海、岡山、九州の各地で研究会が既に結成され、また、これから作られようとしています。このような活動が各地にありまして、それらの地域での活動のたかまりが、実験動物学会を支える力となることは疑いありません。これこそ正に、関西実験動物研究会の意義であり、使命であると思います。

さて、この席をお借りしまして、これから暫く、私は、恐らく皆様方も関心を持っておられることだろうと思いますが、今後、わが国の実験動物がどういう方向に進むのであろうかということについてお話申し上げます。

ご承知のように、日本学術会議には昭和41年に実験動物研究連絡委員会（研連）が置かれました。その2年後の昭和43年には、研連が作成しました実験動物センターの案が、学術会議から文部大臣に勧告されました。それから15年経過しましたが、未だ実現していません。その間に、日本のみならず世界の実験動物の事情には大きな変化がみられました。センターが勧告された頃は、良い実験動物の系統を保存したり、実験動物の研究を行う、要求に応じて系統の種親を繁殖施設に分与してそれを殖やして使用するなど、研究施設として非常に大きなものが考えられていました。しかし、今では、例えばそのような大きな研究所が果して必要か、などの反省がおこり、もう一度このセンター構想を再検討する必要があるかということで、研連では現在そのための作業が進められています。そして、例えば、系統の維持は国立遺伝研究所の他、いくつかの大学医学部の動物実験センター等でなされているのですが、それらをコンピュータに入れて要求に応じてその情報を提供することが、一部、既に進行中であります。その他、実験動物の品質管理のためのモニタリングシステムの確立、或いは疾患モデル動物の系統維持のための予算措置、実験動

物学そのものに対する研究助成の問題等、センター機構、つまりハードとしてのセンターは無いのですが、情報提供のソフトの面での機能的センターを作るとどうなるか、という方向で検討されています。米国のInstitute for Laboratory Animal Resources (ILAR) のように資材としての実験動物の情報に関するオフィスのようなものも検討されています。

ところで、過去における予算面での政府（文部省）の援助といたしましては、特定研究「実験動物の純化と開発」に対し3年間の予算措置がとられました。その後は癌特別研究の組織に、実験動物特別委員会が置かれ、実験動物の立場から癌研究の推進に重要な任務を果たすと共に、癌研究のみならず、ことに医学研究全体に波及効果が期待されて、活動が続けられ、今日に及んでいます。この委員会は、最初の頃は私がお世話させていただいておりましたが、現在は愛知県がんセンター研究所副所長の西塚泰章博士が担当しておられます。さらに、文部省の科学研究費におきまして、昭和54年度から医学一般の中に実験動物の枠が設けられ、昭和59年度からは複合領域といわれるものの中に、実験動物という審査領域が新たに設けられ、実験動物に関する研究の助成が行われるようになっていきます。

申すまでもなく、実験動物はバイオメディシン研究の重要な資材であります。そこで現在、文部省を中心として国家的見地から総合的な対策が検討されています。

実験動物の分野で特に重要な要素はヒトであります。それには専門技術者の養成や、実験動物学の専門家の教育があります。それと共に、実験動物を使用して研究を行うバイオメディシンの分野の研究者に対する実験動物や動物実験に関する教育が、殊の外大切であろうと思っております。その意味で、この関西実験動物研究会が、先刻、会長が申されましたように、使う側と作る側の人々が気楽な雰囲気では話のできる場となりますならば、実験動物の抱えているいくつかの問題が、一つずつ解決するのではないかと思います。

いろいろと独断的なことも申し上げましたが、今後この関西実験動物研究会が健全な発展をされますことを心からお祈りして、私のお祝の言葉とさせていただきます。

どうも有難うございました。

鶏のファブリキウス嚢を冒すガンボロ病の功罪

堀内 貞治

大阪府立大学農学部

はじめに

物事には表と裏とがある。几帳面な性格の持ち主とは、裏を返せば神経質で融通の効かない偏屈者である。汚物に繁殖する不潔なウジや細菌も、自然界を浄化し物質代謝の歯車を回転させる役者としては不可欠である。

鶏の伝染病の一つとして比較的最近登場したガンボロ病は、それによる直接的な被害のみならず、鶏の抗病性を低下させる要因として、その恐ろしさが誇大に伝えられ、養鶏界における諸悪の根元と極めつけられる極論もある。

ここでは、もうすこし広い視野でガンボロ病の影響を眺めてみたい。

1. ガンボロ病とは〔5〕

この病名は、1962年に初めて病気が摘発された米国、デラウェア州の村名に由来している。人口約1,500人のガンボロ村で発見された本病は、病鶏から鶏伝染性気管支炎（IB）ウィルスが分離されたことから、誤ってIBの変異型として学術雑誌に報告された。引き続いて行われた試験の結果、本物のガンボロ病ウィルスが分離されたが、その成績が米国の地方雑誌に発表されたために正しい情報が広まるのが遅れ、一時的な混乱が起きたので、それを整理するために Infectious bursal disease（IBD＝伝染性ファブリキウス嚢病）という名称が提案され、研究室ではこの名称を用いる人も多い。

IBDウィルスはレオウィルスに似たウィルスであろうと言われているが、分類上の位置は未だ確定されていない。

IBDウィルスは広く養鶏場に分布していて、一生の間にIBDウィルスに感染しない鶏は殆どいない。感染しても発症に至るのは2～10週齢で、3～6週齢が最も発症しやすい時期である。しかし、上記の期間内でも発症率は極めて低く、国内における年間の報告件数は数えるほどしかない。発症鶏は黄土色を帯びた下痢便を排泄し、元気を失い、激しい場合には数パーセントが死亡する。

ところで、ファブリキウス嚢（F嚢）とは〔3〕、鳥類に特有のリンパ性臓器で、体腔内、肛門の背前

方に位置してほぼ円形の囊状を呈し、内腔に突出する約12の壁を有する。孵化直後の重量は約0.04g (比体重 0.1%) であるが、比体重は4週齢頃に最高値 (0.42%) となり、10週齢 (4.25 g、比体重0.3 %) には絶対重量が減少を始め、23週齢 (性成熟期) には根跡程度のものに萎縮する〔2〕。

IBDの病鶏を剖検すると、経口感染後3～4日の例ではF囊が水腫性に腫大し、粟粒大の白点 (リンパ濾胞の壊死巣) が密発しており、それ以降の例では逆にF囊が著しく萎縮している。

2. 鶏貧血因子とは〔9〕

ガンボロ病 (IBD) の悪影響を示す好適なモデルを示す前に、鶏貧血因子 (CAA = Chicken anemia agent) について簡単に紹介する。湯浅らは、野外の病鶏を検査している段階で偶然にも検査疾病とは直接の関係はないCAAの存在を発見した。

CAAは、孔径 25nm のフィルターを通過する微小なウイルス様因子で、マレック病腫瘍由来の株化細胞で増殖するが〔6〕、ウイルスとしての性質は不明な点が多い。CAAを初生ヒナに接種すると、約2週間後に著しい貧血が認められ、一部のヒナはこの時期に死亡する。骨髓の造血機能は著しく低下し、胸腺及びF囊も一過性に萎縮する。瀕死期には肝臓などにも局所性の酸素欠乏による壊死巣が出現する。

3. ガンボロ病が鶏貧血因子による発症に及ぼす影響〔8〕

CAA接種に対する感受性は加齢とともに急激に低下し、3週齢以降のヒナでは感染しても発症には至らない。しかし、初生時 (孵化直後) にIBDウイルスを接種すると、IBDの発症は見られないが抗病性が著しく低下し、4週齢でCAAを接種してもかなりのものが発症し、その一部は死亡する (表1)。

IBDウイルスはB細胞を破壊して液性抗体の産生能を低下させ、特に初生時における破壊力が強いが、F囊自身は未発達のために、症状としては発現せず、抗体産生能の抑制だけが強く現れるものと思われる。IBDによる抗体抑制又は抗病性低下については多くの報告で考察されているが、上記のモデル実験はこの現象を明快に示し、IBDによる悪影響を実証している。

4. 鶏リンパ性白血病とは〔1〕

IBDが天敵として果たしている役割を示すための布石として、鶏のリンパ性白血病 (LL = Lymphoid leukosis) の輪郭を紹介する。

レトロウイルスに属する鶏白血病一肉腫ウイルスは、LL、赤芽球症、骨髓芽球症、線維肉腫 (ラウス肉腫)、骨化石症、血管腫、腎芽腫など、多くの腫瘍を発生させるが、養鶏界で実害が問題とされるのはLLのみである。十分な調査成績がないために被害の程度は明らかではないが、成鶏の1～3%が発症す

ると想像されている。

ヒナの時期に感染した鶏のうちの一部が発症に至るが、発症するのは性成熟期（120～150日齢）以降である。感染すると初期病巣ともいべきリンパ肉腫がF囊のリンパ濾胞の中で形成される。性成熟期になると、F囊の腫瘍細胞が全身に播種され、それが定着した部位で見かけ上、多中心性の腫瘍病巣が形成され、致死的な経過をたどる。

5. ガンボロ病がリンパ性白血病に及ぼす影響〔4〕

IBDウイルスに感染すると、発症の有無にかかわらずF囊は著しく破壊される。この場合にF囊に形成されていたLLの初期病巣も破壊されLLの発症が抑えられることが期待される。

Purchaseらの行った実験では、このことが見事に実証されている（表2）。IBDによる抗体産性能の低下を懸念して行った追試験（表3）でも、IBDによってLLの発生は抑制されており、しかも2週齢又は8週齢のIBDウイルス感染による抗体産性能の低下は認められていない。なお、一連の実験中で、IBDの発症は全く見られなかった。

まとめ

ガンボロ病（IBD）が鶏貧血因子（CAA）の発症に及ぼす悪影響と、リンパ性白血病（LL）の発生を抑制する好影響とについて、それぞれモデル実験の成績を示した。

もちろん、野外ではモデルに示したような条件がどの程度の確率で起こるのか、モデルでは除外した因子がどのように作用するかなど、未解決の問題も多いが、野外に広く分布して、専ら敵役と目されているIBDが、現在のところ具体的な対策は皆無とされているLLの天敵として意外に大きな役割を担っているのではあるまいかと考えるところに研究者のロマンがある。

最後に、CAAを摘発し、その性状や病原性を追究した初期の研究は、すべて家畜衛生試験場鶏病支場のSPFヒナを使用したものであり、もし市販されている他の「SPFヒナ」を使ったならばCAAの研究は成功しなかったかも知れないことを考えると〔？〕、この実験鶏を確立し維持して緑の下から実験を支えた古田先生の功績を讃えたい。

表 1. ガンボロ病 (IBD) ウイルスが鶏貧血因子 (CAA) に与える影響

湯浅ら, 1980

接 種		羽数	貧血羽数 (%)	
IBDウイルス (1日齢) ^a	CAA接種週齢 ^b		発症 ^c	死亡 ^d
+	1	16	16 (100)	13 (81.3)
-		16	2 (12.5)	0
+	2	20	18 (90.0)	15 (75.0)
-		20	0	0
+	3	20	14 (70.0)	7 (35.0)
-		10	0	0
+	4	10	4 (40.0)	0
-		10	0	0

a : J 1 株の $10^{4.5}$ E I D₅₀/羽を経口投与

b : 岐阜-1 株の $10^{4.6}$ C I D₅₀/羽を筋肉内接種

c : CAA接種14日後のヘマトクリット値が27%以下を示した例を陽性とした

d : CAA接種後4週まで観察

表 2. ガンボロ病 (IBD) ウイルスがリンパ性白血病 (LL) に与える影響 (実験 1)

Purchase ら, 1975

群	処 置		羽数	LL陽性率 (%)		
	LLウイルス ^a	IBDウイルス ^b		死亡 ^c	肉眼病変 ^d	計 ^e
1.	1 日 齢	2 週 齢	56	0 ^{ns}	0 ^{**}	0 ^{**}
2	1 日 齢	8 週 齢	57	2 ^{ns}	2 ^{**}	7 ^{**}
3	1 日 齢	—	26	8	35	58
4	—	—	29	0	0	0

a : RAV-1 ウイルスの 10^2 TCI/羽を腹腔内接種

b : 感染ファブリキウス囊の 10%乳剤を 1 滴/羽 点眼接種

c : 観察終了の 16週齢までに死亡した鶏

d : c + 観察終了時に肉眼病変を認めた鶏

e : d + ファブリキウス囊に組織病変を認めた鶏

ns : 第 3 群と比較して有意差なし

** : 第 3 群と比較して有意差あり ($P \leq 0.01$)

表3. ガンボロ病 (IBD) ウイルスがリンパ性白血病 (LL) に与える影響 (実験2)

Purchase ら, 1975

群	処 置		羽数	LL陽性率 (%)			HA価 ^f
	LLウイルス ^a	IBDウイルス ^b		死亡 ^c	肉眼病変 ^d	計 ^e	
1	1日齢	2週齢	36	11**	14**	17**	11.8 ^{ns}
2	1日齢	8週齢	29	0**	0**	0**	12.9*
3	1日齢	—	53	72	93	93	10.5
4	—	—	21	0	0	0	—

a : RAV-1ウイルスの 10^5 TCI/羽を腹腔内接種

b-e : 表1参照 (ただし、観察終了は27週齢)

f : 24, 26週齢に羊赤血球 2.5×10^9 を静脈内接種し、27週齢で採取した血清の赤血球凝集価 ($\log_2$)

ns : 第3群と比較して有意差なし

*, ** : 第3群と比較して有意差あり ($P \leq 0.05$, $P \leq 0.01$)

文 献

- [1] 日原 宏・山本 春弥 (1982) . リンパ性白血病. 鶏病診断, pp.159-182, 堀内 貞治編, 家の光協会, 東京.
- [2] Hodges, R. D. (1974) . The bursa of Fabricius. In The Histology of the Fowl, pp.206-213; Academic Press, London・New York・San Francisco.
- [3] 堀内 貞治・勝屋 茂實・伊藤 道男 (1982) . 病理解剖の術式. 鶏病診断, pp.555-575, 堀内 貞治編, 家の光協会, 東京.
- [4] Purchase, H. G. and Cheville, N. F. (1975) . Infectious bursal agent of chickens reduces the incidence of lymphoid leukosis. Avian Pathol., 4, 239-245.
- [5] 山口 成夫 (1982) . 伝染性ファブリキウス嚢病 (ガンボロ病) . 鶏病診断, pp.119-133, 堀内 貞治編, 家の光協会, 東京.
- [6] Yuasa, N. (1982) . Propagation and infectivity titration of the Gifu-1 strain of chicken anemia agent in a cell line (MDCC-MSB1) derived from Marek's disease lymphoma. Nat. Inst. Hlth. Quart., 23, 13-20.
- [7] Yuasa, N., Noguchi, T., Furuta, K. and Yoshida, I. (1980) . Maternal antibody and its effect on the susceptibility of chicks to chicken anemia agent. Avian Dis., 24, 197-201.
- [8] Yuasa, N., Taniguchi, T., Noguchi, T. and Yosida, I. (1980) . Effect of infectious bursal disease virus infection on incidence of anemia by chicken anemia agent. Avian Dis., 24, 202-209.
- [9] Yuasa, N., Yosida, I. and Taniguchi, T. (1979) . Isolation and some characteristics of an agent inducing anemia in chicks. Avian Dis., 23, 366-385.

生殖試験における行動発達検索の諸問題

谷村 孝

近畿大学医学部解剖学教室

1. 行動奇形学の概念と歴史

行動奇形学 behavioral teratology とは、行動の発達異常を研究する学問である。とりわけ、実験動物を用いて環境因子により誘発される仔の行動異常を対象にすることが多い。行動奇形学は、形態の発生異常（先天奇形）が研究の中心であった今迄の先天異常学の拡大、すなわち従来の催奇形性から新しい発生毒性という概念の確立に伴い、機能の発生異常の一つとして重要視されてきた。最近は、neurobehavioral teratology あるいは psychoteratology という語も提唱されているが、むしろ behavioral developmental toxicology というべきであろうと考える。

行動奇形学は、動物心理学的方法が薬理、毒性学領域に取りこまれ、更に発生学（奇形学）と結びついたものといえる。現在、化学物質の安全性評価の立場から医薬品の生殖試験においてこのような生後の行動発達の検索を義務づけている国は、日本の他にイギリス、フランスがある。

哺乳動物を用いる形態学的異常（奇形）の誘発実験は、20世紀の初頭より行われてきたが、行動奇形学の動物実験はそれよりかなり遅れて、1940年 Harned ら〔7〕が臭化ナトリウムによるラット仔の学習能力の低下を報告したのが最初であろう。Behavioral teratology という術語は 1963年に Werboff と Gottlieb〔25〕により提唱された（Table 1）。1970年代に入って行動奇形学的研究は盛んとなり、1975年厚生省が新医薬品の許可申請のための生殖試験に仔の行動検索を含むことを要求してから、我国の製薬業界におけるこの方面の研究の進展は目ざましいものがある。日本先天異常学会でも、1980年に行動奇形学のシンポジウムがもたれ、その後、Behavioral Teratology 懇話会として毎年活発な討論がなされている。米国では、1980年 Behavioral Teratology Society が設立された。また、Neurobehavioral Toxicologyという雑誌に、1981年から and Teratology というタイトルが追加されたのも行動奇形学の急速の進歩を示すものであろう。

このように、行動奇形学は表面的には実験奇形学の延長として発展してきたものであるが、常にヒトの臨床例との対比において研究が進められることが要望される。最近の胎児アルコール症候群の研究では、動物とヒトとの関連を求める方向に研究が進展していることがうかがわれる。なお、ヒトにおいては出生前に及んだ環境要因による児の機能行動発達障害の報告はサリドマイド以前からみられ、今日までにか

なりの報告がある〔8〕。

Table 1. Concept and history of behavioral teratology

Behavioral teratology

Behavioral developmental toxicology

Neurobehavioral teratology

Psychoteratology

studies on abnormal behavioral development especially induced by environmental agents

first animal experiment by Harned et al. in 1940

term proposed by Werboff and Gottlieb in 1963

behavioral tests in the reproduction test for new drugs requested by Japanese Ministry of Health in 1975

Behavioral Teratology Society, U.S.A. founded in 1980

symposium on behavioral teratology at Japanese Teratology Society in 1980

journal, Neurobehavioral Toxicology and Teratology, underlined part of the title added in 1981

Table 2. Characteristics and principles of behavioral teratology

Characteristics

Lower threshold compared to malformation

Wide range of critical period (neonatal and preconceptional treatment)

Repeated examinations and long-term follow up

Principles

1. Agent specificity - CNS teratogens ? Psychoactive agents ?

2. Stage specificity - CNS development

3. Dose - lower effective dose

4. Genotype of mother and offspring

5. Maternal physiological states

6. Postnatal living environments - litter size, maternal nursing (fostering), handling,
enriched vs poor environment

2. 行動奇形学の特性と原則

行動とは、生物が全体として外界に対して示す活動であり、動物にとっては運動 movement としてのみとらえることができる。したがって、総合的に把握されるべきものである。しかも、生体のまま繰り返し観察し、同じ動物を長期間（一生を通じて）追跡しうることが行動発達検索の最大の特徴である

(Table 2)。その他に、下記の原則のうち、形態的異常よりも低い量で異常を誘発しうるとは安全性評価の上で極めて重要であり、また奇形の臨界よりも行動発達の異常の危険期はずっと広いことも重要である。

奇形学における催奇形性ないし発生毒性の一般原則として、1. 因子特異性、2. 時期特異性、3. 用量・反応関係（閾値の存在）、4. 母子遺伝子型、5. 母体の生理状態という5つの要因が知られているが、出生仔の行動を観察する行動奇形学においては、勿論これらの5大原則は適用されるが、これに加えて、6. 生後の生活環境が重要な要因である (Table 2)。

①. 因子特異性

歴史的には、成体で中枢神経系に作用する化学物質は胎仔の脳にも障害をきたしうるのであろうということから、最初は向精神薬について多く研究がなされた。ついで古典的な形態的異常をきたす催奇形因子で、奇形をきたさないような少量でも行動発達が障害されることが検索され、さらに環境汚染物質の発生毒性評価の立場から多くの環境化学物質が検討されてきた。今日では、催行動奇形因子は、形態異常をきたす催奇形因子とほぼ同じ位幅広いスペクトルを示している〔20〕。その中で、最近とくに盛んに研究されているものは鉛とアルコールである。形態的奇形をきたすもので、行動異常があまり研究されていないものにはサリドマイドやトリパンブルーなどがあるに過ぎない。

②時期特異性

奇形については器官形成期に臨界期（感受期）がほぼ限定されている。一方、行動については、脳の成熟からみてそれ以後の胎仔期により感受性が高いことが想像されるが、実際には器官形成期や妊娠の初期に処置した方が異常が強く現れたり異なった型の異常が現れることがある。例えば、マウスでは 5-azacytidine 投与により学習試験における能動回避率は胎生16日投与のものが胎生18日投与のものより悪く〔17〕、ラットでは ochratoxin A を胎生11～14日投与したものが、胎生15～18日投与のものよりも、学習能力が悪かった〔10〕。このようなことから、外国の医薬品の生殖試験における行動発達検索は第3節（周産期授乳期投与）試験に重点が置かれているが、日本では第2節（器官形成期投与）試験も重視されている。

さらに、交配前の雄への投与により仔の学習能力の低下をきたしたとする報告もある。例えば、cy-

clophosphamide を雄ラットに投与し、14～16日後に無処置雌ラットと交配して得た仔の学習消去試験は、7～9日後交配や 28～30日後交配のものより悪かった〔2〕。また、ヒトの胎生後期はラットでは新生仔～乳仔期に当るので、生後の投与実験も重要である。鉛では出生直後の投与による行動発達異常の報告が多い〔19〕。すなわち、行動発達異常の感受期は受精前から生後にまで及び極めて広い。

③用量反応関係

形態的異常と同様に、行動の発達異常についても用量反応関係と閾値の存在の確認が重要である。一般に投与量が極めて高いと胎仔致死をきたし、用量を下げると奇形、ついで发育遅滞が出現し、さらに少なくすると行動異常をきたしうる事が考えられる。すなわち、形態学的異常である奇形をきたすよりも低い用量で行動発達異常が示されうることが強調される。

④母子遺伝子型

試験に用いる動物種としては、これまでは、行動の正常発生や精神薬理学的検索の背景データが豊富なことから、ほとんどラットが用いられてきた。これに対して、マウスは最近ようやく生殖試験に付随してかなり使われるようになった。我国の製薬業界の調査では、ラット52に対し、マウス16で、ラットではSD 53.4%、Wistar 44.8%、Fischer 1.7%であり、マウスはICR 82.4%、ddy 17.6%であった〔13〕。

ラットについて系統差の研究はなお不十分である。一般にSDよりWistar、さらにFischerがよいのではないかとされてきた。しかし、Vorhees (1983)によるとSDとFischer 344について、Figure 8 ambulation と Biel 迷路の誤りを比較してみると、迷路学習試験でFischer 344の方が悪く、また両試験ともFischer 344の方が標準偏差が大きく、必ずしもFischerがSDよりよいとはいえないとしている〔22〕。また、Bond (1981)によると、学習試験の回避率の高い系統(H)と低い系統(L)に、胎生5～18日の間アルコールを曝露させると、仔の学習能力は対照群(ショ糖群)にくらべてH系統ではほとんど差がみられず、両親とほぼ同程度であったが、L系統では対照群のほぼ半分すなわち両親の50%程度に学習能力が低下していた〔5〕。これらのことは、生殖試験においては仔の学習能力の投与前値を知ることができないので、両親の値を知っておくことの重要性を示唆しているものといえよう。

マウスはラットより小さく取り扱いが不便で、よく跳ねたりし、また力が弱くレバー押しにやや不向きであるなどの欠点もあるが、遺伝的に異常な系統も多く、もっと利用されるべきであろう。

⑤母体の生理状態

これについての検討も不十分である。高血圧自然発症ラット(SHR)は、血圧正常な原系統のWistar-Kyotoにくらべてオープンフィールドにおける高い活動性や条件回避試験における学習能力の低下など種々の行動特性を示しているが〔16〕、これが血圧のためか遺伝的差違によるものかの分析が待たれる。両親の年齢も重要な要因と考えられる。例えばラットで雄が22ヵ月齢のものは2.5月のものにくらべ

て仔のシャトル箱回避率が60%程度に低下した〔4〕。

⑥生後の環境要因

これは行動奇形学にとって極めて重要である〔12〕。一腹仔数、取扱い、以前に行った試験経験、豊貧環境（遊び道具を加えるなど）があげられているが、最も重要なのは母体哺育の影響で、それを分離するために養母法を考慮する必要のあることがある。しかし、養母哺育は医薬品の安全性試験としての生殖試験では、最初のステップには必ずしも必要ではないと考えられる。

3. 行動奇形学の方法論

方法論の基本理念は研究者によってまちまちで、検索すべき項目も多様である〔1, 3, 9, 14, 23, 26〕。方法選択の基準ならびに装置や操作手順の標準化が強く望まれている。我国の製薬業界の行った調査と、米国の大学、政府、企業を対象とした調査を Table 3 に示した。離乳前の検査としては、各種反射（例えば立ち直り反射、断崖回避反射、背地走性など）、水泳能力、視聴覚機能、また離乳後においては、自発運動（オープンフィールド、回転車、8字迷路）、神経筋協調性（回転棒）や学習試験が一般によく行われている。オープンフィールド試験は、情動性の試験ともされているが、これには問題があるとの指摘もある。精神遅滞や脳障害とも関連して、行動奇形学で最も強調されているのは学習試験である〔21〕。複合水T迷路がよく用いられているが、われわれはより簡便な潜水T迷路を考案した。その他スキナー箱を用いて自動測定記録をしうる弁別条件回避反応も価値があると考えられる。

行動の評価は、中枢神経系の個々の機能を分析するのではない。しかし行動の多様性から、生殖試験では多項目の試験を行動の発達時期に従って順次組み合わせる試験 battery tests が提唱されている。このような提案でよく知られているものに Cincinnati Psychoteratogenicity Test System〔24〕（Table 4）と米国 Arkansas 州 Jefferson にある FDA の National Center for Toxicological Research の Collaborative Behavioral Teratology Test Protocol〔11〕がある。このような組み合わせ試験では、先行する試験そのものが1つの生後環境要因で、それが後続の試験に影響する可能性について留意しなければならない。そのために仔にストレスの少ないものから試験していくなどの試みがなされている。

4. 行動奇形学の問題点

行動奇形学はなお急速に発展中の若い学問領域であり、多くの問題点を有している（Table 5）。

信頼性があり、感度が高く、完全で、有用かつ経済的な組み合わせ試験の確立が強く望まれる。その

Table 3. Tests used for behavioral teratology

Study	Kosazuma et al ^a (1982) [13]	Buelk-Sam and ^b Kimmel (1979) [6]
No. of responses	50	69
General behavior (gait, grooming, etc.)	36 (72.0%)	34* (49.3%)
Spontaneous activity (Animex, revolving drum, etc.)	19 (38.0)	39 (56.5)
Neuromuscular activity (rotor rod, inclined plane, etc.)	44 (88.0)	35* (50.7)
Emotionality (mainly open field)	46 (92.0)	23 (33.3)
Maze (water multiple T, etc.)	41 (82.0)	30 (43.5)
Avoidance (shuttle box, etc.)	23 (46.0)	26 (37.7)
Operant behavior	1 (2.0)	
Discrimination response	1 (2.0)	17 (24.6)
Visual function (pupillary reflex, visual placing response, etc.)	35 (70.0)	
Auditory function (Preyer reflex, etc.)	46 (92.0)	
Olfactory function	2 (4.0)	29* (42.0)
Gustatory function	1 (2.0)	
Posture reflex (surface righting, air righting reflex, etc)	41 (82.0)	
Tactile, algesic and spinal reflexes (pinna reflex, corneal reflex, pain response, etc)	43 (86.0)	

a. Rats, segment III. b. Mainly rats.

*. Classification does not necessarily correspond to each other.

Table 4. Cincinnati psychoteratogenicity test system for rats
(Vorhees et al.,1983) [24]

Surface righting (PN ^{or} 3 3 to Criterion)	
Pivoting (PN7,9,11)	
Cliff avoidance (PN3 to Criterion)	
Negative geotaxis (PN6-12)	
Auditory startle appearance (PN10 to Criterion)	
Swimming ontogeny (PN6-10, even days)	
Open field-18 (PN15-17)	
Vaginal patency (PN35 to Criterion)	
Previously tested.	Not previously tested
Running wheel (PN30-50)	Open field-36 (PN41-43)
Rotorod (PN61-64)	Appetitive operant discrimination (PN65 to Criterion)
Active avoidance (PN70 to Criterion)	Passive avoidance (PN110-112)

*, Postnatal days

Table 5. Problems of psychoteratology as an integrated part of developmental toxicity tests for chemicals

establishment of the reliable, sensitive, comprehensive, useful and economic (time, instrument and manpower) battery system

collaborative studies for standardization of test methods

long term vs short term exposure - establishment of critical period

dose-response relationship

characteristics of abnormalities by types of behavioral teratogens
priority for investigating a large number of chemicals

automated and objective recording

earlier detection of behavioral changes with later onset

life span, longitudinal approach - repeated examination

expansion of species - mouse and non-rodents, species differences

introduction of tests in newer fields
pharmacological challenge, social behavior, reproductive behavior

studies of mechanisms of behavioral disturbances
biochemical and ultrastructural approaches
maternal and genetic roles in normal and abnormal behavior
possibilities of prevention and therapy of abnormal behavior

evaluation of toxicokinetic approaches

extrapolation to humans, link to human studies

training of behavioral teratologists by multidisciplinary collaboration

ためには、米国で行われているような同一計画書に基づく共同研究による標準化の試み〔11〕が多くなされる必要があろう。長期間と短期間曝露による感受期の検索や、用量反応関係の追求なども要望される。

近年、より幼若な時期で行動、とくに学習効果をみようとする試みがなされている。その利点は、スクリーニングとしてより早期に検索できること、生後の環境条件の関与をより少なくできることであろう。例えば、生後2日のラットによい臭いと悪い感覚をきたすLiClを与えると、生後8日によい臭いを与えてもこれを嫌悪することが報告されている〔18〕。一方、その動物の一生を通じての行動の変化を繰り返し検査して長期追跡することも必要であろう。例えば、胎生期にメタンフェタミンを受けたラットは、その生涯を通じて対照より活動量が高かったとされている〔15〕。

さらに、ラット、マウス以外の動物との比較検討も大いに望まれる。ハムスター、モルモット、ウサギ、フェレット、ブタ、ヒツジおよび霊長類も僅か試みられている。この中で最近すすめられているのはフェレットと霊長類であろう。一方、母体への間接作用を除外しうる鳥類（ニワトリやウズラ）の有用性も論ぜられている。また、今迄行動奇形学であまり使われていない領域として、薬物によるチャレンジ、社会行動や生殖行動の検索も有意義であると思われる。

行動発達異常の作用機序の研究は、まだ深く探求されていない。中枢神経系の電頭を含む組織学的検索や神経伝達物質などの生化学的検索、行動異常や遺伝的に決定されているミュータントを用いる研究の発展も望まれる。さらに行動奇形学の評価には、形態的奇形と同様の毒動力学的アプローチが有意義であろう。

これらの行動発達異常の研究は、動物心理学者とヒトの心理学者とが一体となり、さらに発生学、神経解剖学、精神薬理学、精神生化学などの領域の学際的協力が必要である。一方、精神医学や小児医学の立場から、ヒトの異常行動発生の研究者が動物モデルにもっと注目して積極的に実験行動奇形学的研究に参加しなければ、行動奇形学の進歩はあり得ないであろう。

Various Problems in the Examination of Behavioral Development in Reproduction Tests

Takashi Tanimura

Department of Anatomy, Kinki University School of Medicine, Sayama-cho, Osaka 589

Behavioral teratology or psychoteratology is the science that deals with abnormal behavioral development. The first study on experimental animals was reported in 1940 and the term behavioral teratology was proposed by Werboff and Gottlieb in 1963. The Japanese Government issued regulations including the investigation of behavior of offspring for the reproduction test of drugs in 1975. The Japanese Teratology Society has held a group discussion on behavioral teratology each year since 1980.

The most fundamental significance of studying abnormal development of behavior in experimental animals is the possibility of repeated observation of the whole organism without sacrifice. Other characteristics include the lower threshold as compared to a morphologically teratogenic dose and the wider range of the sensitive period. In addition to the five general principles in the morphological teratology, factors related to the postnatal living environment are also important in behavioral teratology. Importance of studying behavior of offspring in segment II study in drug evaluation as well as contribution of paternal factors is illustrated.

Test items frequently studied such as reflexes, auditory and visual senses, swimming in the preweaning period, neuromuscular coordination, behaviors in the open field and learning (water maze, conditioned avoidance, etc.) in the postweaning period are briefly introduced. Need of establishment of a reliable, sensitive, comprehensive and economic battery test system is stressed. Since behavioral teratology is still a growing and immature field of developmental toxicology, many problems remain. Some of the major problems are critically discussed.

文 献

- [1] Adams, J., and Buelke-Sam, J. (1981) . Behavioral assessment of the postnatal animal : Testing and methods development. In *Developmental Toxicology*, pp. 233-258, Kimmel, C. A. and Buelke-Sam, J. (edit) , Raven Press, New York.
- [2] Adams, P. M., Fabricant, J. D., and Legator, M. S. (1982) . Active avoidance behavior in the F₁ progeny of male rats exposed to cyclophosphamide prior to fertilization. *Neurobeh. Toxicol. Teratol.*, 4, 531-534.
- [3] Alder, S. (1983) . Behavioral teratology. In *Application of Behavioral Pharmacology and Toxicology*, pp. 57-66, Zbinden, G., Cuomo, V., Racagni, G., and Weiss, B. (edit.) , Raven Press, New York.
- [4] Auroux, M. (1983) . Decrease of learning capacity in offspring with increasing paternal age in the rat. *Teratology*, 27, 141-148.
- [5] Bond, N. W. (1981) . Effects of prenatal ethanol exposure on avoidance conditioning in high- and low-avoidance rat strains. *Psychopharmacology*, 74, 177-181.
- [6] Buelke-Sam, J., and Kimmel, C. A. (1979) . Development and standardization of screening methods for behavioral teratology. *Teratology*, 20, 17-30.
- [7] Harned, B. K., Hamilton, H. C., and Borrus, J. C. (1940) . The effect of bromide administration to pregnant rats on the learning ability of offspring. *Am. J. Med. Sci.*, 200, 846.
- [8] Hutchings, D. E. (1983) . Behavioral teratology : A new frontier in neurobehavioral research. In *Teratogenesis and Reproductive Toxicology*, pp. 207-235, Johnson, E. M., and Kochhar, D. M. (edit.) , Springer-Verlag, New York.
- [9] Jensh, R. P. (1983) . Behavioral testing procedures : A review. In *Teratogenesis and Reproductive Toxicology*, pp. 171-206, Johnson, E. M., and Kochhar, D. M. (edit.) , Springer-Verlag, New York.
- [10] 木原 隆英・中川 一秋・山本 義為・松尾 拓哉・谷村 孝 (1983) . Ochratoxin A の胎生期投与による生後ラット仔の行動および機能異常, 先天異常, 23, 315.
- [11] Kimmel, C. A., Buelke-Sam, J., Adams, J., Reiter, L. W., Sobotka, T. J., and Tilson, H. A. (1982) . Design considerations in the evaluation of standardized methods in a behav-

- ioral teratology protocol. *Teratology*, 25, 54A. [プロトコールの詳細の日本語訳は関口 茂久 (1982). 実験行動奇形学的方法としての動物行動発達試験の理論と実際. pp. 127-155. 医科学総合研究会. 東京にある.]
- [12] 清野 茂博・瀬尾 美佐子・芝垣 正光 (1982). 行動奇形学における生後の飼育条件. 先天異常, 22, 89-99.
- [13] 小佐妻 恒夫・小林 洋四郎・塩田 尚三・鈴木 稔・猪股 訓一・赤堀 昭 (1982). 我国の製薬企業における Behavioral Teratology 試験の実態調査. 先天異常, 22, 111-125.
- [14] Leonald, B. E. (1982). Behavioral teratology and toxicology. In *Psychopharmacology 1 Part 1: Preclinical psychopharmacology*, pp. 248-299, Grahame-Smith, D. G. (edit.), Excerpta Medica, Amsterdam etc..
- [15] Martin, J. C., and Martin, D. C. (1981). Voluntary activity in the aging rat as a function of maternal drug exposure. *Neurobeh. Toxicol. Teratol.*, 3, 261-264.
- [16] 松尾 拓哉・木原 隆英・谷村 孝 (1983). 高血圧自然発症ラット (SHR) および脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の行動発達について. 近大医誌, 8, 補冊 1-4.
- [17] Rodier, P. M. (1977). Correlations between prenatally-induced alterations in CNS cell populations and postnatal function. *Teratology*, 16, 235-246.
- [18] Rudy, J. W., and Cheattle, M. D. (1977). Odor-aversion learning in neonatal rats. *Science*, 198, 845-846.
- [19] 重田 定義 (1982). 行動奇形学研究における投与時期の選定について—主としてラットの学習を中心に—. 先天異常, 22, 83-88.
- [20] 谷村 孝 (1980). 行動奇形学序論. 先天異常, 20, 301-318.
- [21] 谷村 孝・田巻 義孝 (1982). Behavioral teratology における学習試験の現況と将来の課題. 先天異常, 22, 53-62.
- [22] Vorhees, C. V. (1983). Influence of early testing on postweaning performance in untreated F344 rats, with comparisons to Sprague-Dawley rats, using a standardized battery of tests for behavioral teratogenesis. *Neurobeh. Toxicol. Teratol.*, 5, 587-591.
- [23] Vorhees, C. V., and Butcher, R. E. (1982). Behavioral teratogenicity. In *Developmental Toxicology*, pp. 249-298, Snell, K. (edit.), Crom Helm, London.
- [24] Vorhees, C. V., Butcher, R. E., Brunner, R. L., Wootten, V., and Sobotka, T. J. (1983). A developmental toxicity and psychotoxicity evaluation of FD and C red dye #3 (eryth-

rosine) in rats. Arch Toxicol., 53, 253-264.

[25] Werboff, J., and Gottlieb, J. S. (1963) . Drugs in pregnancy : Behavioral teratology. Obstet. Gynecol. Surv., 18, 420-423.

[26] Zbinden, G. (1981) . Experimental methods in behavioral teratology. Arch. Toxicol., 48, 48-69.

S A Mの開発とその意義

竹田 俊男

京都大学結核研究所

本日はこの研究会の貴重な時間のすべてを私達研究グループによるS A Mの研究発表に与えて下さり、山田先生はじめ研究会の皆様にご心から感謝している次第です。研究会の皆様の期待に答えられるか甚だ疑問ですが、とにかく私はじめ各演者がこれまでの私達の研究成果をお示しますので、皆様の御批判、御教示を仰ぎたく思います。

1968年米国ジャクソン研究所から数腹のA K Rマウスを京都大学結核胸部疾患研究所病理学部門に購入し兄妹交配により維持していたところ、1973年頃よりlitterにより急速に老化徴候—活動性低下、脱毛、被毛光沢の減退・消失、被毛粗雑、眼周囲病変、白内障、脊椎前後彎増強、寿命短縮—を示すものがあるのに気づき、これら老化が著しく進行している代表的な5腹を選びこれらに由来する系統を κ senescenceprone κ = P系と総称し夫々P-1,-2,-3,-4,-5とした。対照として同じくA K Rに正常な老化を示すと考えられる3腹を選びこれらに由来する系統を κ senescence-resistant κ = R系と総称し夫々R-1,-2,-3とし比較検討した(P-5は7代以降の継代が不能)。これらマウスは 24 ± 2 ℃のconventionalな条件下で飼育された。まず上述した老化徴候をより客観的に評価するために私達は老化度判定基準を考案明文化し、これに基づいて生後2ヶ月より定期的に個々のマウスの老化度を測定した。この基準は行動性、皮膚、眼、脊椎の計11項目について、その程度に応じて0から4までの評点を付し、該マウスの老化度はこれら各項目評点の合計点で表現される。各個体の評点は腹ごとに集計平均され、さらにこれら腹ごとの平均評点が集計され系統ごとの平均老化度評点が算出された。老化度評点は生後4ヶ月齢までは殆ど両系間に差はないが6ヶ月齢からP系がR系に比し有意に高値を示すようになり、以後P系は急激に評点が増加し、16ヶ月齢まで増加しつづけ、その後は横ばい状態となる。R系もその程度は軽度であるが、徐々に増加を続け、生後24ヶ月齢で最大値に達し、その後は定常状態となる。両系ともに老化度評点の最大値がほぼ等しいことは興味深い。次にR-1,P-1系を用い体重測定により成長曲線が観察された。両系ともに生後14週齢までは急激に体重増加を示したが性差はなく、その後両系ともに増加程度は鈍るが、とくにこの傾向はP系で著しく、雌で16週齢、雄で28週齢以後、両系間の体重差が明らかとなった。即ち、両系の成長には差がなく、成長後に変化が現れることを示している。更にR系377腹、P系493腹を用い生存曲線、ゴムペルツ関数を求めたところ、前者ではRとPではパターンに差があり、P系のそれはR系の単純な左方移動ではなく、P系にみる加齢に伴う生存率の低下がR系に比しより急激なことを示す。また後者では両系ともに月齢(X)とlog Y (Y=age specific death rate

%)との間には直線関係が成立しR系で $\log Y = -0.199 + 0.0833X$ 、P系で $\log Y = -0.224 + 0.133X$ で示されることが分かった。勾配が0.133 (P系)、0.0833 (R系)で $P > R$ でこの差は系統的に有意である。この結果もR系に比しP系のより急激な生存率の低下を裏付けている。さらに各系統の平均寿命を算出したところ、R系13.3ヶ月に対しP系9.7ヶ月と約30%の短縮を示した。以上老化度評点、成長曲線、生存率曲線、ゴムベルツ関数、平均寿命等の結果から明らかなように、P系にみる集団としての老化特性は、正常な成長の後に急速に発来する老化徴候発現と考えられる。この意味で私達はP系を老化促進モデルマウス、Senescence Accelerated Mouse (SAM)と命名した。(基の後最近R系をSAM-R、P系をSAM-Pとし、両者を総称してSAMと称することにした。)

次にこれらモデル動物開発の意義について、若干の考察をのべてみたいと思います。まず集団としての老化特性および次の演者が詳しくのべる病理所見等よりP系即ちSAM-PおよびR系即ちSAM-R系ともに質的に同一の加齢過程を経て死に至っており、ただ老化徴候発現時期およびその程度に差がみられる。この事実はSAM-Pにみる老化過程が正常老化のより強調的な表現である可能性を強く示唆している。またヒト老化において程度の差こそあれ、ほぼ必発と考えられる白内障がSAM-P/3系に、骨粗鬆症がSAM-P/6系に特徴的にみられる事実、また最近ヒト老化に伴うアミロイド沈着が従来から云われてきた心臓以外にも多く報告され始めつつあるが、SAM-Pにみるアミロイド症がsenilityに関連したsenile amyloidである事実は、ヒト老化徴候に共通な徴候が本モデルに発現しており、その原因論、病態発生究明に本モデルが重要な武器になりうることを示している。また最近、SAM-P/1、-P/2より老化徴候の発現には殆ど差がないのに拘らずアミロイド沈着を殆どみないか、ごく軽度しかみない、夫々SAM-P/7、-P/8系が分離されつつあります。この事実は老化現象の多彩な一面を象徴しています。いずれにせよ、これらモデル動物の特徴をうまく利用研究することにより、老化諸病態の究明、更にはその根底にある老化基本機構解明のための重要な情報が得られることが期待されます。より基本的な、分析的な仕事がより多くの分野の、より多くの研究者によって、本モデル動物を用いて行われることを願って、私の前座の役目を終わらせて載きます。

SAMに見られる形態学的変化について

竹下 修史・細川 昌則・黒住 真史

老化促進を呈するマウス (SAM) に見られる形態学的変化の特徴は、アミロイド症が加齢に伴って自然発症すること。老齢マウスで白内障が見られること、更には、脳の退行性組織変化が見られる事等である。

1) アミロイド症について

弊死及び屠殺動物を10%中性ホルマリンで固定し、パラフィン包埋した後、H E染色、アルカリコンゴ赤染色を行った。コンゴ赤染色切片は偏光顕微鏡下で観察し、緑色偏光を呈するものをアミロイド陽性と判定した。SAMに沈着するアミロイドの沈着部位は、実質臓器の他、生殖器、皮膚、腺組織、神経鞘等、骨髄、脳実質を除く全身諸臓器に沈着していることがわかった。更には、このアミロイドの沈着頻度は、SAM-P系では生後2～3ヶ月頃から始まり、その後急激に沈着頻度が増し、特にSAM-P/2では生後6ヶ月以降検索マウス全例がアミロイド陽性を呈した。正常な老化を示すSAM-R系でも、生後20ヶ月齢頃までは頻度は低いが、その後頻度は増し、最終的にはSAM-P系と同等の頻度に至る。本アミロイド沈着は炎症あるいは腫瘍等の基礎病変なしに明瞭に見られることも確認された。更に樋口らが以下詳述するように生化学的、免疫化学的な検討の結果、このアミロイド蛋白は従来から報告されているAA蛋白あるいは免疫グロブリン成分とも無関係な、これまでに全く報告をみない新しいアミロイド蛋白であることが判り、SAMに沈着する老化アミロイド(AS)という意味でASSAMと命名することにした。

次に、SAMに沈着したアミロイド蛋白(ASSAM)を精製し、その抗体を分離してSternbergerが考案し、藤原らが改良したPAP法を用いて、パラフィン切片を免疫組織化学的に検索したところ、ASSAM共通抗原性物質がアミロイド沈着部位とは別に実質細胞内に存在していた。この物質はコンゴ赤染色、偏光顕微鏡下で緑色偏光を呈さず、肝細胞、腎主部尿管上皮細胞及び小腸上皮細胞内で観察され、その出現程度は肝細胞では生後5ヶ月前後、小腸上皮細胞では生後2ヶ月頃が最も激しくなり、その後アミロイド蛋白の沈着が増すと共に減少していく。更に抗ASSAM抗血清よりWilson Nakaneの方法を用いて、Fab-HRPを作製し、電子顕微鏡を用いた免疫組織化学的検索を行ったところ、ASSAM共通抗原性物質は限界膜に囲まれた空胞内、小胞体内あるいはゴルジ装置内等に電子密度の高い無構造物質として認められ、線維性構造は呈していなかった。ASSAM共通抗原性物質は、肝細胞内では類洞に面して小空胞が連なり、その中に存在していた。又、小腸では上皮細胞内のみならず、上皮細胞の間隙にも認められたことから、通常の蛋白合成及び分泌形態と同じ様相を呈していると考えられる。以上の事実および、Colchicine(分泌抑制)、Cycloheximide(合成阻害)等薬剤によるASSAM共通抗原性物質の消長を検討した実験結果(省略)を考え併せると、ASSAM共通抗原性物質はASSAMの前駆物質で、その生産場所は肝細胞および小腸上皮細胞であることが想定されるに至った。尿管上皮細胞内に見られたものは、細胞の性質から考えて糸球体からろ過されたものが再吸収されたものであろう。

2) 眼病変について

SAM-P/3系のマウスでは眼病変の発生頻度が高く、特に角膜混濁、角膜潰瘍、白内障が12ヶ月齢頃から高頻度に出現した。白内障を呈した眼球の角膜表面は滑らかであった。幼若マウスでは白内障は認められず

加齢に伴って頻度が増すことから（生後12ヶ月齢で27.5%、生後16ヶ月齢で70.6%）、ヒトで言われている老人性白内障の疾患モデル動物として有益である。

3) 脳の組織変化について

脳の組織所見では、海馬錐体細胞の変性壊死像、加齢と共に増加するマウス特有の神経細胞内好酸性小体の出現、小脳白質および大脳灰白質内 Status spongiosus 様変化等が特徴的な所見であった。神経細胞内好酸性小体の出現は主に視床部神経細胞内に認められ、この小体の出現は、SAM-R系のマウスよりSAM-P系マウスの方がより早期から高頻度に認められる傾向があった。このような変化は、SAM-P系に見られる行動性のより早期の低下と何らかの関連があるのではないかと想像される。

4) 血管系変化について

脳、心臓、腎臓のパラフィン切片をワンギーソン液で染色し、夫々に分布している細及び小動脈の断面部を写真撮影し、動脈の直径及び動脈壁の厚さの変化を組織計測的に調べた結果、心臓、腎臓の夫々の組織に分布した血管で、SAM-R系マウスの動脈の方が血管壁が肥厚する傾向にあった。これらのデータを含め、コンピューター解析を様々な角度から行っており、詳細な結果が期待される。

SAMに沈着する老化アミロイド蛋白 (AS_{SAM})の諸特性

樋口 京一・米津 智徳・松村 敦子

アミロイド症は線維構造を持つ微小なアミロイド線維蛋白が細胞外結合組織に沈着する病態であり、ヒトにおいて様々な型のアミロイド症に対し、数種類のアミロイド蛋白が報告されている。自然発症性のage-associated amyloidosis はSAM-Pの最も特徴的な病理所見の一つである。従来マウスでは加齢と共に、アミロイドーシスの発症頻度が増大する系統が存在する事が知られていたが、そのアミロイド蛋白については詳細な検討は加えられていなかった。

今回、我々はアミロイドの沈着したSAM-Pより、新しい老化アミロイド線維蛋白を抽出・精製し、さらに血清中にその前駆蛋白と考えられるアミロイド共通抗原性物質が存在することを明らかにした。

1) 老化アミロイド線維蛋白 (AS_{SAM})

アミロイドが沈着したSAM-P/1の肝臓を生理食塩水でhomogenizeを繰り返して、可溶性物質を除いた残渣の内、純水にsuspendされる分画を粗アミロイド蛋白とした。これを6 M グアニジン塩酸で可溶化し、ゲル

ろ過で精製すると、8 M尿素・SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動で分子量5,200の位置に単一なバンドを示すアミロイド蛋白が得られた。このアミロイド蛋白のアミノ酸組成はグルタミン酸を多く含み、シスチン・トリプトファンを含まず、炎症等の疾患に伴って発症するsecondary amyloidosisに沈着するAA蛋白とは明らかに異なっていた。またこの蛋白のN末端はブロックされていた。さらにこの蛋白に対する抗血清をウサギで作製し、免疫化学的にも、AA蛋白や免疫グロブリンと交差しない、全く新しいアミロイド蛋白が得られた事が明らかになった。そこで我々はこの蛋白をASSAM=senile amyloid (AS) in SAMと名づけた。

抗ASSAM血清と抗AA血清を用いた酵素抗体法でSAMの全身臓器を検索した結果、SAM-Pと老齢のSAM-Rの両系とも、組織に沈着した主要なアミロイド蛋白はASSAMである事が判った。しかし炎症を伴ったSAM-P/2ではAA蛋白がASSAMと共存する個体が多かった。またSAM以外の系統の老齢マウス組織に対し、同様な検索を行った結果、ASSAMが沈着している所見が多数、見出され、ASSAMが老化アミロイド蛋白としてマウスに普遍的に分布している事を示している。

2) 血清中ASSAM共通抗原性物質 (SASSAM)

抗ASSAM血清と様々な系統の正常マウスより採取した血清を二重拡散法で反応させると、全系統のマウス血清が単一な沈降線を形成し、正常なマウス血清中にはASSAMと共通抗原性を持つ物質 (SASSAM : serum ASSAM related antigenic substance) が存在することが示された。免疫電気泳動ではSASSAMはprealbumin/albumin領域に移動し、その沈降線は脂肪・蛋白両染色に染まり、ゲルろ過では分子量約20万の位置に溶出された。さらに超遠心分離法によって、SASSAMは90%が高密度リポ蛋白CHDL: $1.063 < d < 1.21$) として存在することが明らかになった。HDLを脱脂して得られたアポ蛋白 (apo HDL) を8 M尿素を含んだ緩衝液に溶かし、Sephadex G-200でゲルろ過すると最も低分子のアポ蛋白分画が抗ASSAM血清と反応した。この分画の主要な構成成分である分子量5,200のアポ蛋白がASSAMと共通抗原性を持つ蛋白である事がimmunoblot法によって確かめられた。我々はこのアポ蛋白をapo-SASSAMと名づけ、組織に沈着したアミロイド線維蛋白ASSAMの前駆物質と考えている。

血清中のapo SASSAM濃度をHDLの主要なアポ蛋白であるapoA-Iや、低密度リポ蛋白 (LDL) と共に、一元免疫拡散法を用いて測定してみると、SAM-Pでは加齢に伴ってアミロイドの沈着頻度が増大するのとは一致して、apo SASSAMとapoA-I濃度が減少した。しかしアミロイド沈着がわずかなSAM-Rではapo SASSAM濃度の減少はほとんどない。なおLDL濃度は両系とも加齢による変化はみられなかった。apo-SASSAMとASSAMの分子量がほぼ等しいことから、リポ蛋白に含まれるapo-SASSAMが、加齢に伴った何らかの代謝異常によって、HDLの他の成分と分離して細線維状に構造変化し、組織に沈着してASSAMになると推理できる。

3) まとめ

SAM-Pより新しい老化アミロイド蛋白(ASSAM)が抽出・精製され、その前駆物質と考える共通抗原性物質(SASSAM)も同定されつつある。しかし、アミロイドーシスの病因については不明な点がほとんどであり、今後の課題となっている。また現在のところヒト老化アミロイドにおいて高密度リボ蛋白にその前駆物質を求めるようなアミロイドは報告をみず、この点での検討も待たれる。

SAMにおける皮膚結合組織の加齢変化

樋口 佳代子・宇谷 厚志

結合組織における加齢変化が全身の老化現象の発現に重要な役割をはたしていることは、ヒトにおいて発見された早老症の一つであるウェルナー症候群が、強皮症様皮膚変化を示したり、尿中に多量のヒアルロン酸を排泄するなど、広範な結合組織異常を伴っていることにより容易に推測される。今回我々は促進老化を示すモデル動物である老化促進モデルマウス (Senescence Accelerated Mouse) 略してSAMを用いて、その皮膚結合組織における加齢変化を調べるためコラーゲンと酸性ムコ多糖に関して定量的、定性的分析を行った。

コラーゲンの定量には、正常な老化を示すR系統よりR/1、R/2の二系統と、促進老化を示すP系統よりP/1、P/2の二系統の計四系統の、新生仔から20ヶ月齢までの雄マウス計440匹を用い、その腹部より π 1 m^2 の皮膚をパンチアウトしてWoessnerらの方法にてヒドロキシプロリン量を定量した。酸性ムコ多糖の分析には、R/1、P/1系統の同じく新生仔から20ヶ月齢の雄マウス計80匹の、パンチアウト部分を除く体幹部皮膚全層を用い、常法通りアセトンパウダーとした後プロナーゼ処理をし、TCA除蛋白後CTAB-complexとして粗酸性ムコ多糖を得、Bitter-Muirらのカルパゾール硫酸法にてウロン酸含量を測定し、セルロースアセテート膜にて電気泳動後、濃度計で各酸性ムコ多糖の構成比を算出した。皮膚コラーゲンの電子顕微鏡的観察には、腹部皮膚のグルタルアルデハイド・オスミウム二重固定標本、エボン包埋後超薄切片を作成し、クエン酸鉛・酢酸ウラニル二重染色後透過電顕にてコラーゲン細線維巾を測定した。

腹部皮膚 π 1 m^2 あたりのコラーゲン量については、いずれの系統でも新生仔では低い成長と共に急激に増加し、4ヶ月～6ヶ月にて、ほぼ同程度のピーク値をとるに至り、その後再び加齢に伴って漸減するという共通のパターンをとるが、成長後の加齢に伴うコラーゲン量の減少は、促進された老化を示すSAM-P系統マウスにおいて加速して認められ、10ヶ月齢以後において、対照のSAM-R系統マウスに比し、有意

値をとった。このことは腹部皮膚のヘマトキシリン・エオジン染色標本を用いて光顕にて測定した真皮層の厚さが、老齡P系で低い傾向を示したことによっても裏づけられた。また電顕的に、腹部皮膚真皮層のコラーゲン細線維束を測定すると、新生仔では細いが成長と共に太くなり、4～6ヶ月齢において最も径が太くなり、その後加齢に従って漸減するという一連の加齢変化を示し、とりわけ真皮深層において最も顕著であったが、ここでもSAM-P系統では成長後のコラーゲン細線維束の減少が、対照のSAM-R系統に比して加速しており、10ヶ月齢以後で有意に細く、化学的なコラーゲン定量の結果とよく一致した。酸性ムコ多糖については、皮膚の総ウロン酸量はいずれの系統においても新生仔では高値をとるが、生後急激に減少し、その後加齢に伴い、ゆっくりと漸増した。各酸性ムコ多糖の構成比に関しては、両系共に生涯通じてヒアルロン酸が最も優位をしめ、新生仔では高かったヘパラン硫酸の比率が、生後2ヶ月齢までに急激に減少し、かわりにデルマタン硫酸が増大するなどの共通点を示したが、2ヶ月齢でのヘパラン硫酸の減少が、P系においてより著名である点、及び、デルマタン硫酸のピーク値が、R系でより高い点など、両系間に相違も認められた。また、セルロースアセテート膜電気泳動像上で、コンドロイチナーゼABCに抵抗性の複数のバンドを含む泳動パターンを示す例がいくつか認められ、そのようなバンド中に、亜硝酸処理やヘパリナーゼによって分解されるヘパリンと考えられる物質を含み、我々がタイプIと名づけたパターンを示す例が老齡P系マウスに多く認められた。ヘパリン以外のバンドについてはPAS染色陰性で、アルカリ分解抵抗性、DNAaseIにも分解されないことが確認されたが、その本態は未だ検索中である。以上述べたことをまとめると、促進老化を示すSAM-P系統マウスにおいては、成長後の皮膚コラーゲンの加齢変化が、正常な老化を示すSAM-R系に比し有意に加速されていることが、化学的定量によっても、形態学的観察によっても示された。酸性ムコ多糖に関しても、コンドロイチナーゼABC抵抗性バンドのパターンの相違等、両系の間にはいくつかの相違点がみられることより、これらの老化における意義について今後検索を進めるつもりである。

SAMにみられる骨格系の加齢変化

松下 陸・清水 克時

1) 関節アミロイド沈着

SAM各系の斃死体の四肢滑膜関節（手根間、肘、肩、股、膝、足根間の各関節）と脊椎（頸椎～仙椎）を脱灰後HE、Congo red、Thioflavin-T各染色を行い検討した。アミロイド沈着はCongo red 染色標本

で偏光顕微鏡下に緑色偏光を呈するものを陽性とした。滑膜関節では半月板、関節軟骨表面、半月板関節包付着部、骨軟骨移行部の関節包の関節固有組織の外に関節周囲血管にアミロイド沈着をみとめ、膝関節軟骨の透過電顕にて幅100Å長さ数千Åの細線維の集積を確認し得た。椎間板では線維輪にアミロイド沈着をみとめ、やはり電顕にて細線維を確認した。沈着頻度と月齢の関係は、滑膜関節・椎間板ともにSAM-P系で7ヶ月齢以後にアミロイド沈着をみ、加齢に伴い沈着頻度は有意に増加した。SAM-P/2系では滑膜関節に、SAM-P/1、-P/3系では椎間板に特に沈着しやすい傾向があった。又SAM-R系は沈着頻度が極めて低く、高月齢で散見されるにすぎなかった。沈着部位は滑膜関節では膝に最も頻度が高く、肩、股、肘関節がそれに次ぎ、手根足根の末梢小関節は全例陰性であった。椎間板では頸胸椎に頻度が高く、腰仙部は極めて稀であった。SAM-P系では脾臓、肝臓、腎臓、心臓、皮膚等全身的にアミロイド沈着を生じ、頻度は加齢とともに増加する(演題2)。関節のアミロイド沈着はこれらの臓器とほぼ平行するが、発症月齢は少し遅れ、沈着の生じにくい臓器と考えられる。又SAMにおいて発見され加齢とともに沈着するアミロイド蛋白ASSAM(演題3)と、炎症に続発するアミロイド蛋白AAの各々に対する抗血清を用い酵素抗体法にて椎間板を染色すると、線維輪の同一部位にどちらの蛋白も存在する事が証明された。

最近ヒトで剖検死体の胸鎖関節、手術標本の椎間板や関節軟骨でアミロイド沈着が高頻度に見られ、又年齢とともに頻度が増す事が知られてきており、SAM-P系の沈着様式とよく一致しているSAM-P系で加齢とともに頸胸椎の湾曲が増大する事が判明しており、アミロイド沈着の好発部位と一致しており、又膝関節にも好発する事も考え合わせると、関節組織の加齢に伴う変性過程とアミロイド沈着の関連性に興味もたれる。

2) 骨の加齢変化と骨粗鬆症モデルSAM-P/6系

骨量のassayは大腿骨を軟X線撮影したフィルムをphotomicrodensitometer にかけて行った。SAM-R/1、-R/2、-R/3、SAM-P/1、-P/2、-P/6各系について各月齢で合計約800体余を検索した結果、SAM-R/1、-R/2、SAM-P/1、-P/2各系の間に大差はなく、どの系も5ヶ月齢あたりで骨量はpeakに達し、以後漸減する。雄に比べ雌はpeakが低い但其の後ほとんど減少しないため高月齢ではむしろ雄と雌は逆転する傾向があった。骨の化学組成は、乾燥重量あたりのCaは加齢に伴い不変、PとHydroxyproline (Collagen) は微減したが、系統や性による差はなかった。これらの系はSAM-PとSAM-Rの間に平均寿命や老化度評点の上で大きな違いがある(演題1)にもかかわらず、ほぼ同一の骨量減少経過を示した。しかしSAM-P/3系とSAM-P/6系は例外であり、MicrodensitometryにてSAM-R/3系は他系より骨量が低く、SAM-P/6系は一層低い事が判明した。雄ではどの月齢でも低く、他系とほぼ平行な加齢変化を示し、雌では前半では正常で10~15ヶ月齢で急に低下するという性差を認めた。乾燥重量あたりCa、P、Hydroxyprolineは他系と差がなく、質的变化を伴わず、量的減少の

みであると思われた。腰椎の非脱灰硬組織標本にてSAM-P/6系は、SAM-R/1系に比べ皮質骨海綿骨ともに菲薄であり大腿骨以外でも低骨量である事を確認でき、又類骨組織の増生がなく骨軟化症は否定し得た。このようにSAM-R/3、SAM-P/6両系は他系に比べ骨粗鬆化を認めるが、SAM-P/6系はSAM-R/3系に由来し、平均寿命や老化度評点よりP系と判定し、最近新たに分離したものである。この系は特に著しい骨粗鬆化を示し、又20ヶ月齢を越えるもの3例で下腿の自然骨折を認めた。月齢がすすむにつれ、もともと低い骨量が更に減少し骨の力学的強度低下により骨折を生じたと考えられ、ヒト老人の易骨折に対応する現象といえる。マウスの骨加齢変化の報告は少なく特に骨粗鬆症研究は比較的弱齢動物に種々の実験操作を加え骨量減少を生ぜしめたものをモデルとしており、老人の骨粗鬆症モデルとしては不適當であろう。SAM-P/6系は自然発症する骨粗鬆症を有し、又高齢での易骨折性などヒトの骨粗鬆症の良好なモデルであり、病態、病因、遺伝的背景、治療法の開明、検討に有効と期待している。又各系共通の現象として雌が雄より骨量減少速度が遅い事は、ヒトと全く逆の減少であり、内分泌機能の加齢変化とあわせ検討すべき興味深い所見である。

SAMにおける老化制御—その1つの試み—

河野 篤子・梅沢 真樹子

我々が開発した老化促進モデルマウス (SAM) は、我々が考案した老化度判定基準に基づく老化度評点および我々が新しく発見した老化アミロイド: ASSAMの沈着程度が増加することを報告してきた。以前からMcCayらにより食餌条件を変化させることで寿命に影響をおよぼすことが知られている。今回SAMを用いた食餌制限が、老化度評点および老化アミロイド沈着程度さらに寿命に与える影響を検討した。生後4週齢に達したSAM-P/1系および正常老化を示すSAM-R/1系のマウスを以下の3群に分け10日間の予備飼育後、各々の食餌条件で実験を開始した。(1) 対照群: 25%ガゼイン食群、(2) 80%群: 対照群の食餌摂取量の80%を投与、(3) 60%群: 対照群の食餌摂取量の60%を投与、これらの食餌方式はヒトに近づけるため1日2回(朝・夕)各2時間の間欠食餌とし、水は自由摂取させた。体重は毎週測定し、老化度評点は我々の考案した老化度評点に基づき2ヶ月毎に観察した。各マウスの斃死期を確認し、ほぼ全臓器のパラフィン切片が作成され、HEおよびコンゴー赤染色標本を用いて病理組織学的観察を行った。老化アミロイドの同定は、生後8~12ヶ月の期間に死亡したマウスを対象とし、抗ASSAM抗血清を用いたPAP法により免疫組織学的に行った。アミロイドの沈着程度は画像解析装置 kontron MOP-AM03 を用い

沈着部位の全面積に占める割合で示した。SAM-P/1系、SAM-R/1系ともに60%群の体重は、対照群および80%群に比して軽く、その差は雌よりも雄の方が大きかった。加齢に伴う老齢度は、SAM-R/1系では実験開始後6ヶ月までは各実験群間の差はなかったが、8ヶ月および10ヶ月で、60、80%群ともに対照群に比し有意な低値を示した。60%群と80%群の間には差が認められなかった。SAM-P/1系において、実験開始後4ヶ月で対照群、80%群、60%群の3群間で差が現れ始め、6ヶ月後には有意になった。即ち60%、80%両群は対照群に比し低値を示し、80%群と60%群間にも有意な差が見られた。8ヶ月以後は80%群と対照群の差はなくなるが、60%群と対照群の差は10ヶ月まで有意であった。このSAM-P/1の60%群の値は、SAM-R/1の対照群の実験開始後6ヶ月以降の値とほぼ等しく食餌制限による老化抑制が示された。肝臓、皮膚、睪丸において老化アミロイドの沈着程度は、SAM-P/1系の60%群で対照群に比し有意に減少した。皮膚においては、60%群は80%群に比しても有意な沈着減少を示した。脾臓では60%群が著名な低値を示した。肝臓・睪丸では、80%群でも対照群に比し低値を示したことから食餌制限を受けやすい臓器と受けにくい臓器のあることがわかった。寿命に関しては、SAM-P/1の60%群で顕著な延長効果がみられる。即ち平均寿命では対照群に比し24.3%増加し、tenth decile では対照群に比し65.9%の増加を示した。しかしながらSAM-R/1系では平均寿命、tenth decile ともに食餌制限による延命効果はみられなかった。以上要約すると、(1) 老化度評点においてSAM-P/1系では対照群に比して80%群より60%群で有意に改善されたが、SAM-R/1系では60%、80%群ともに対照群に比し有意に改善された。

(2) 肝臓、皮膚、睪丸のアミロイド沈着程度はSAM-P/1系の60%群において対照群に比し有意に減少した。(3) 平均寿命、tenth decile ともにSAM-P/1系では、60%群で対照群に比し各々24.3%、65.9%の延長をみた。しかしながら正常老化を示すSAM-R/1系では延長はみられなかった。(4) 以上の結果はSAM-R/系で20%制限、SAM-P/1系では40%制限が老化の進展に何らかの形で抑制的に働くことがわかった。今後このような効果がどのような機構によって招来されるのか検討が必要である。

B I B L I O G R A P H Y

1. Takeda, T., Hosokawa, M., Takeshita, S., Irino, M., Higuchi, K., Matsushita, T., Tomita, Y., Yasuhira, K., Hamamoto, H., Shimizu, K., Ishii, M. and Yamamuro, T.: A new murine model of accelerated senescence, *Mech. Ageing Dev.* 17 : 183-194 (1981)

- Takeda, T. : Amyloid deposition in the articular strucular of AKR
sebescent mice, *Arth. Rheum.* 24 : 1540-1543 (1981)
3. 清水 克時、笠井 隆一、山室 隆夫、細川 昌則、竹下 修史、竹田 俊男 : A K Rモデルマウスの関節
アミロイド沈着ーガゼイン誘導マウスアミロイド症との比較ー、*整形外科基礎化学*、8 : 453-458 (昭
56年)
 4. Takeshita, S., Hosokawa, M., Irino, M., Higuchi, K., Shimizu, K., Yasuhira,
K. and Takeda, T. : Spontaneous age-associated amyloidosis in
Senescence Accelerated Mouse (SAM) ,*Mech. Ageing Dev.* 20 : 13-23 (1982)
 5. Shimizu, K., Ishii, M., Yamamuro, T., Takeshita, S., Hosokawa, M.
and Takeda, T. : Amyloid deposition in intervertebral discs of
senescence-accelerated mouse, *Arth. Rheum.* 25 : 710-712 (1982)
 6. Matumura, A., Higuchi, K., Shimizu, K., Hosokawa, M., Hashimoto, K.,
Yasuhira, K. and Takeda, T. : Characterization of a noval amyloid
fibril protein (AS SAM) isolated from senescence-accelerated mice,
Lab. Invest. 47 : 270-275 (1982)
 7. Higuchi, K., Matsumura, A., Takeshita, S., Hashimoto, K., Hosokawa, M.,
Yasuhira, K. and Takeda, T. : Systemic amyloid in senescence
accelerated mouse (SAM) : A unique fibril protein (AS SAM)
demonstrated in tissues from various orgams by the unlabeled
immunoperoxidase method, *Lab. Invest.* 48 : 231-240 (1983)
 8. 竹田 俊男 : S A M (老化促進モデルマウス) の開発、*日本医師会雑誌*。89 : 256-275
(昭和58年)
 9. Higuchi, K., Matsumura, A., Hashimoto, K., Honma, A., Takeshita, S.,
Hosokawa, M., Yasuhira, K. and Takeda, T. : Isolation and characteri-
zation of senilecamyloid related antigenic substance (SAS SAM)
from mouse serum. Apo SAS SAM is a low molecular weight
apoprotein of hight density lipoprotein, *J. Exp. Med.* 158 : 1600-
1614 (1983)
 10. 竹田 俊男: 老化促進モデルマウス (S A M) の開発、*実験医学*。1 : 201-207 (昭和58年)

11. Hosokawa, M., Takeshita, S., Higuchi, K., Shimizu, K., Irino, M., Toda, K.,
Honma, A., Matsumura, A., Yasuhira, K. and Takeda, T. : Cataract and
other ophthalmic lesions in Senescence Accelerated Mouse (SAM) .
Morphology and incidence of senescence associated ophthalmic
changes in mice, Exp. Eye Res. 38 : 105-114 (1984)
12. Hosokawa, M., Takeshita, S., Higuchi, K., Shimizu, K., Hamamoto, H.,
Honma, A., Irino, M., Toda, K., Matsumura, A., Matsushita, M. and
Takeda, T. : Grading score system : A method for evaluation of
the degree of senescence in Senescence Accelerated Mouse
(SAM) , Mech. Ageing Dev. 26 : 91-102 (1984)
13. 竹田 俊男 : 老化とアミロイドーシス、免疫と疾患。7 : 415-412 (昭和59年)
14. Higuchi, K., Matsumura, A., Honma, A., Toda, K., Takeshita, S.,
Matsushita, M., Yonezu, T., Hosokawa, M. and Takeda, T. : Age-related
changes in serum senile amyloid related antigenic substance
(SAS SAM) in SAM, Mech. Ageing Dev. (1984) in press.
15. 松下 睦、一坂 章、笠井 隆一、奥村 秀雄、山室 隆夫、細川 昌則、樋口 京一、河野 篤子、
米津 智徳、竹田 俊男 : 老化促進モデルマウス (SAM) における骨加齢変化、整形外科基礎科学
12 (昭和60年) 印刷中
16. 竹田 俊男 : 自然発症アミロイド症 (マウス)、疾患モデル動物ハンドブックNO.2 : 323-329
(昭和57年)、編集 川俣 順一、松下 宏、医歯薬出版。
17. 竹田 俊男 : 遺伝性老化促進 (マウス)、疾患モデル動物ハンドブックNO.2 : 400-406
(昭和57年)、編集 川俣 順一、松下 宏、医歯薬出版。
18. 竹田 俊男 : 老化促進モデルマウス (SAM) の開発、難治疾患のモデルと動物実験ーヒト
疾患との共通理解のために 179-189 (昭和59年)、編集 京極 方久、ソフトサイエンス社

☆第1回総会概要（昭和59年3月16日 於 京大会館）

- 1) 本会の発足までの経過が報告された（山田：京大・医）。
- 2) 会則（案）が承認された。
- 3) 評議員には発起人の中で就任を承諾された会員をあてることが承認された。

☆第1回評議員会概要（昭和59年3月16日 於 京大会館）

出席：飯田、海野、内海、川俣、笹川、佐々木、新谷（茂）、志村、塩見、
芹川、武田、高島、谷村、新谷（聰）、野沢、能勢、早川、林、古河、
堀内、松林、牧野、宮崎、森、山田、山中、吉田（耕）（27名）

- 1) 互選により山田 淳三（京大・医）が会長に選出された。
- 2) 役割分担として次の評議員が選出された。

庶務・会計：芹川 忠夫（京大・医）

集 会：及川 弘・牧野 進（塩野義・油日）
鳥居 隆三（滋賀医大）

編 集：宮崎 宏彰（武田薬品）
新谷 聰（循環器病セ）
山中 久（田辺製薬）

- 3) 監事として増田 恭造（日本クレア）、佐々木 弘（日本チャールスリバー）が選ばれたが、増田氏は欠席のため、後日本人の承諾を受けることとなった。

☆第2回評議員会概要（昭和59年7月13日 於 京大会館）

出席：飯田、内海、吉田、城、古河、笹川、鳥居、海野、志村、及川、新谷、
江角、山田、芹川（14名）

- 1) 昭和59年度事業計画（案）につき説明、討議の結果承認された。
- 2) 昭和59年度予算（案）につき説明、承認された。
- 3) 当会の機関誌名は

1.和名；関西実験動物研究会会報

2.英名；Kansai Journal of Laboratory Animals.

3.英名の略；Kansai J. Lab. Anim.

と決定され、又投稿規定（案）が承認された。

- 4) 実験動物学会理事選挙に対する対応として、現理事の他、本会員のうち数名を当該者の承認を得て理事候補者として推薦することとした。

関西実験動物研究会会則

I. 総則

- (1) 本会は関西実験動物研究会 (Kansai Laboratory Animal Research Association) という。
- (2) 本会は関西地区において実験動物学ならびに関連諸科学の発達を図る事を目的とする。
- (3) 本会はその目的を達成するために以下の諸事業を行なう。
 - ①学術集会の開催
 - ②会誌の発行
 - ③関係諸機関・諸学会との情報交換・連絡
 - ④会員相互の連絡
 - ⑤その他必要と認められる事業

II. 会員

- (4) 本会の会員は個人からなる普通会員と法人及びこれに準ずる団体からなる維持会員からなる。
- (5) 会員は本会の趣旨に賛同し、本会を維持するために会費を支払う。
- (6) 会費は前納とし、普通会員は年額 2,000円、維持会員は20,000円とする。
- (7) 会員は会誌の配布を受ける。
- (8) 本会に名誉会員をおくことができる。

III. 役員

- (9) 本会の役員は、会長 1 名、評議員若干名及び監事 2 名とする。
- (10) 会長は評議員の互選によって選出する。
- (11) 評議員は普通会員 3 名以上の推薦によって選出し、総会の承認を受ける。
- (12) 監事は評議員の推薦によって選出し、会長が委嘱する。
- (13) 会長は本会を代表し、会務を統理する。会長に支障があるときは評議員の互選により 1 名を選出し、会長の職務を代行する。
- (14) 会長は評議員会を招集し、その議長となる。
- (15) 評議員は評議員会を組織し、本会に関する重要な事項を審議・決定する。また、会長を補佐し、庶務、会計、集会、会誌発行などの会務を実行する。
- (16) 監事は会計を監査する。
- (17) 役員の任期は 3 年とし、再任を防げない。

IV. 総会

(18) 会長は毎年1回普通会員で構成される総会を招集し、会務の必要事項を報告し、承認を受ける。

V. 会計

(19) 本会の事業年度は毎年1月1日より12月31日までとする。

(20) 本会の経費は会費、寄附金その他の収入をもってあてる。

VI. 附則

(21) 本会則は昭和59年3月16日より施行する。

(22) 本会則の改正は評議員会の議決を経て総会の承認をうける。

(23) 本会の事務局は京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学部附属動物実験施設内に置く。

関西実験動物研究会会員名簿

☆ 評議員
★ 監事

あ 荒木 宏昌
秋元 博一
旭 哲也
青野 皆基
安東 正則
秋山 潔
東 文男
阿部 敏男

い 伊丹 孝文
伊藤 隆
泉沢 幸男
猪 貴義
乾 俊秀
飯塚 三喜
岩井 克巳
今井 京仁
猪木 満裕
磯部 豊次郎
伊原 信夫
今井 正彦
☆飯田 晶敏
井村 義明
池田 克巳
石井 純一
今西 るみ
石田 貢
岩城 秀治
石川 尚明

う ☆海野 隆
☆内海 健二朗
浦谷 衛

え 江馬 真
圓入 克介
☆江角 吉造

お 尾島 昭次
小瀬 洋喜
☆及川 弘
奥村 正直
大西 伸子
大鎌 康弘
太田 洋
大神 弘
☆岡庭 梓
大野 周三
大幡 勝也
大原 忠雄
沖本 一夫
奥田 誠治
小木 曾敬吉
大石 裕司
大堀 良一
岡山 真二
大森 吉明
大江 治
小川 利一

国立衛生試験所
大阪府農林技術センター
扶桑薬品工業 研究開発セ
武田薬品工業 中央研究所
塩野義製薬 研究所 神崎
愛知医科大学 動物実験施設
紀和実験動物研究所
武田薬品工業 中央研究所

国立衛生試験所
神戸大学 医 動物実験施設
日本医薬品工業 総合研究所
岡山大学 農学部
田辺製薬 安全性研究所
日本ベーリンガーインゲルハ
日本シェーリング
武田薬品工業
関西医科大学 動物センター
大阪医科大学 実験センター
関西医科大学 病理学
ミドリ十字 安全性研究所
大日本製薬 総合研究所
大日本製薬 総合研究所
島根難病研 疾患モデル動物
東洋紡績 総合研究所
日本ベーリンガーインゲルハ
日本医薬品工業 総合研究所
塩野義製薬 油日ラボ
藤沢薬品

鐘紡 薬品研究所
大日本製薬 総合研究所
石原産業 中央研究所

国立衛生試験所
藤沢薬品 医療関連研究所
日本シェーリング 開発部

岐阜大学 医 病理学
岐阜薬科大学
塩野義製薬 油日ラボ
愛知県衛生研究所
日本新薬 中央研究所
日本新薬 中央研究所
日本薬品工業 研究所
大日本除虫菊 中央研究所
田辺製薬 安全性研究所
藤沢薬品工業 研究開発
京都薬科大学 薬理学教室
塩野義製薬 油日ラボ
大日本製薬 総合研究所
堺化学工業 医薬事業部
総合産業開発
藤沢薬品 中央研究所
森下製薬
藤沢薬品
武田薬品工業
藤沢薬品

か 仮家 公夫
片山 泰人
川合 是彰
加藤 仁五
河野 一弥
☆加納 晴三郎
加藤 鋭二
梶山 松生
河井 祥一郎
川畑 好之康

☆川俣 順一
金本 勇
川崎 浩之進
金谷 よし清
亀井 幸雄
川西 和雄

き 木原 隆英
木村 守
岸本 嘉夫
杆川 文彦
木下 邦明
北山 博章

く 黒崎 美保
倉林 譲
蔵満 茂晃

こ 小林 喜代
河口 充宏
後藤 稠
小井出 康人
児玉 直巳
甲田 彰彦
米田 友彰
小嶋 康義
小谷 猛夫
☆小嶋 明広
近藤 靖
神山 八郎

さ ☆笹川 祐成
★佐々木 弘
佐幸 誠一
猿木 進二
佐藤 義範
☆佐藤 良夫
鮫島 秀暢
佐治 久江
佐藤 公道

し ☆新谷 茂
塩田 恒三
塩田 千代
東海林 隆次郎
☆城 勝哉
嶋川 幸三
☆志村 圭志郎

神戸学院大学 薬学部
岡山大学 医 脳代謝研究
田辺製薬 安全性研究所
藤沢薬品 中央研究所
大塚製薬 徳島研究所
国立衛生試験所 大阪支所
日本クレア 大阪営業所
山口大学 医療短大
フナイ 薬品工業
ミドリ十字 安全性研究所

鐘紡 薬品研究所
国立衛生試験所 大阪支所
塩野義製薬
塩野義製薬 油日ラボ
科研製薬 製剤研究部

近畿大学 医 第1解剖学
藤沢薬品工業 中央研究所
塩野義製薬 油日ラボ
日本ベーリンガーインゲルハ
ミドリ十字 安全性研究所
北山ラベス

日本医薬品工業
岡山大学 医 動物実験施設
藤沢薬品 中央研究所

近畿大学 ライフサイエンス
林原生物化学研究所
大阪大学 医 環境医学教室
藤沢薬品工業 中央研究所
日本シェーリング 研究部
住友化学工業 宝塚研究所
武田薬品工業 中央研究所
塩野義製薬 研究所
大阪府立大学 農 獣医学科
田辺製薬 安全性研究所
田辺製薬 安全性研究所
環境保健生物研究センター

近畿大学 医学部
日本チャールスリバー
帝国製薬 研究開発部
神戸大学 医 動物実験施設
カッタージャパン
大阪大学 附属病院
鐘紡 薬品研究所
塩野義製薬 油日ラボ
京都大学 薬 薬理学

武田薬品工業 中央研究所
京都府立医科大学
近畿大学 医 衛生学
発達障害研究所
兵庫医科大学
武田薬品 中央研究所
三重大学 医 動物施設

清水 英男	清水実験材料	☆東条 英昭	富山医科薬科大学
☆塩見 俊朗	三重大学 医 微生物学	迎野 勲	環境保健生物研究センター
清水 雅良	日本バイオリサーチセンター	☆鳥居 隆三	滋賀医科大学 動物実験施設
塩本 泰久	大塚製薬工場		
す 鈴木 靖郎	小野薬品工業 中央研究所	な 中島 文博	大日本製薬 総合研究所
菅原 努		☆中川 八郎	大阪大学 蛋白質研究所
鈴木 利昭	日本バイオリサーチセンター	中尾 寿夫	日本シェーリング 研究部
鈴木 靖幸	小野薬品 中央研究所	永井 勝次	関西女子短期大学
杉谷 順康	武田薬品 中央研究所	中川 一秋	藤本製薬 学術部
杉村 幸治	日本メジフィジックス	中山 亮	武田薬品工業 中央研究所
☆鈴木 秀作	島根医科大学 動物実験施設	中尾 博之	塩野義製薬 油日ラボ
		中岡 農	藤沢薬品 中央研究所
せ☆芹川 忠夫	京都大学 医 動物実験施設	長澤 久充	日本新薬 中央研究所
		中村 公章	科研製薬 京都研究所
た 高木 順彦	岐阜歯科大学 歯科薬理	永江 祐輔	日本チバガイギー 医薬研
☆竹岡 成	滋賀医科大学 病理 I	中尾 嘉孝	石原産業 中央研究所
谷口 雄三		中口 武	武田薬品工業 福知山農場
☆武田 篤彦	大阪府立放射線研究所	中西 一	藤沢薬品 中央研究所
武居 秀夫	塩野義製薬 研究所 薬理	中野 大助	石原産業 中央研究所
竹下 崇	日本新薬 山科植物研究所		
☆高折 修二	京都大学 医 薬理学教室	に☆丹羽 皓二	京都大学 農 畜産学
高田 博	田辺製薬 安全性研究所	☆二階堂 浩子	金沢大学 医 動物実験施設
田倉 進	日本チャールスリバー	西村 正彦	浜松医科大学 動物実験施設
武下 政一	田辺製薬 安全性研究所	西川 哲	静動協
田代 茂年	マルホ 大淀研究所	☆新谷 聰	国立循環器病センター
田中 達也	粟津神経サナトリウム	西村 孝義	環境保健生物研究センター
辰巳 光義	藤沢薬品工業 研究部門	西村 耕一	大日本製薬 総合研究所
竹之下 洋司	ケアリー	西端 良治	日本臓器製薬 生物活性科学
☆谷村 孝	近畿大学 医 第1解剖学	西川 健志	日本新薬 安全性研究課
田中兵太郎	森下製薬 薬理研究所		
田口 俊雄	塩野義製薬	ぬ 沼沢 拓身	日本臓器製薬
谷口 三春	関西アニマル・ケア		
多田 憲市	福井県家畜	の☆野澤 謙	京都大学 霊長類研究所
☆高木 貞明	静動協 京都営業所	野村 彰	日本新薬 中央研究所
田中 康晴	住友化学 宝塚研究所	能勢 尚志	鐘紡 薬品研究所
☆高島 俊行	藤沢薬品 中央研究所	野村 正行	参天製薬 研究部
田村 洋平	生産開発科学研究所		
谷崎盛治郎	藤沢薬品工業 中央研究所	は☆早川純一郎	金沢大学 医 動物実験施設
谷本 純一	藤沢薬品工業 中央研究所	橘野 秋彦	塩野義製薬 摂津工場
竹本 勇一	大日本製薬	長谷川通規	扶桑薬品工業 研究開発
竹川 眩輔		橋本 和男	京都大学 医 動物実験施設
多賀谷 修	エーザイ 安全性研究センター	☆林 幸之	塩野義製薬 油日ラボ
竹之下 美恵	ケアリー	畠山 邦彦	藤沢薬品工業
		☆橋本 喜信	科研製薬 京都研究所
ち 千葉 胤孝	一宮女子短期大学		
つ☆辻 繁勝	和歌山県立医科大学	ひ 平松 保造	日本バイオリサーチセンター
☆蝶良 義彦	奈良県立医科大学 第2病理	東野 浩司	大五栄養化学
筒井 一男	環境保健生物	東 稔広	日本シェーリング
		平川 公昭	鐘紡 薬品研究所
て 寺島 幸男	科研製薬 京都研究所	平川 鴻	田辺製薬 安全性研究所
出口 隆志	協和醸酵工業 安全性研究所	平松 幸一	日本ベーリンガーインゲルハ
寺田 芳規	大日本製薬 総合研究所	平沢 勉	塩野義製薬 油日ラボ
寺澤 一雄	藤沢薬品工業		
と 富田喜久雄	塩野義製薬 油日ラボ	ふ 福永 育史	大鵬薬品工業 品質管理部
堂前嘉代子	大阪大学 微生物病研究所	☆古河 恵一	近畿大学 医 共同研
徳本 和弥	塩野義製薬 摂津工場	古田 賢治	家畜衛試 鶏病支場
土井 安	ケアリー	福西 克弘	鐘紡 薬品研究所
		藤平 司郎	藤沢薬品 中央研究所
		古川 学	石原産業 中央研究所
		☆藤村 一	京都薬科大学 学長

ほ	朴木 進 干場 純治 堀 龍彦 ☆堀内 貞治 堀 孝司	御木本製薬 研究開発部 岡山大学 医 動物実験施設 武田薬品工業 中央研究所 大阪府立大学 農 家畜病理 オリエンタル酵母 大阪営業	山本 保信 八木佐和子 山下 浩文 ☆山崎 恒義	小野薬品 中央研究所 広島文化女子短大 講師 塩野義製薬 油日ラボ 日本チバガイキー
ま	☆松下 宏 ☆松林 清明 松浦 稔 ☆牧野 進 増岡 通夫 前田 勝弘 政本 浩二 ★増田 恭造 前田 啓子 松平 啓一 前田 敏宏 増田 義信 松田 拓男	和歌山県立医科大学 京都大学 霊長類研究所 塩野義製薬 研究所 塩野義製薬 研究所 武田薬品工業 中央研究所 大日本製薬 総合研究所 湧永製薬 中央研究所 日本クレア 大阪営業所 生産開発科学研究所 薬理 オリエンタル酵母 大阪営業 大日本製薬 安全性研究所 大日本製薬 総合研究所 藤沢薬品工業 研開総務	ゆ 湯浅 啓史 よ ☆吉田 幸雄 吉田 順一 吉岡 修 吉田 豊彦 ☆吉田 耕一 ☆吉田 康久 吉田 博次 四谷 収一 吉岡 正八 吉野 秀夫 吉田 賢治 米沢 邦三	田辺製薬 安全性研究所 京都府立医科大学 医動物 森下製薬 薬理研究所 サントリー 生物医科学研究所 塩野義製薬 研究所 神崎川 大日本製薬 総合研究所 大阪医科大学 衛生学 日本新薬 中央研究所 石原産業 中央研究所 積水化学工業 中央研究所 オリエンタル酵母 大阪営業 鐘淵化学工業
み	宮本 照男 宮本 誠 ☆宮脇 宏彰 三宅 可浩 宮脇 茂樹 湊 良雄 溝口 毅 峰沢 満 宮本 厚司 三日月 勝見 三浦 富夫 水谷 文美 宮本 照男	ラボス 大阪大学 医 病理 武田薬品工業 中央研究所 国立循環器病センター 日本新薬 山科植物研究所 田辺製薬 安全性研究所 塩野義製薬 研究所 京都大学 霊長類研究所 藤沢薬品工業 中央研究所 塩野義製薬 油日ラボ 大阪大学 医 純系動物事 浜松医科大学 動物実験施設 ラボス	わ ☆渡辺 信夫 和田 功 渡辺 信介 ☆渡辺 嘉雄	藤沢薬品工業 中央研究所 田辺製薬 安全性研究所 近畿大学 ライフサイエンス研 神戸大学 医 動物実験施設
む	☆村上 宏 村口 武彦	神戸大学 医学部 衛生 京都大学 医 動物実験施設		
も	森本 純司 ☆森 純一 ☆森岡 宏至 ☆森井 外吉	奈良県立医科大学 大阪府立大学 農学部 大阪府立大学 農学部 関西医科大学 病理		
や	☆山田 淳三 柳本 行雄 ☆家森 幸雄 山本 好男 山中 照明 山形真三郎 山村 英樹 矢ヶ崎 修 安田 正秀 ☆山中 久 山本 淑子 山本 義為 ☆山之内 孝尚 山北 修 山本 幸生 山田 明男 柳澤 宏樹 野内 工	京都大学 医 動物実験施設 生活科学研究所 島根医科大学 病理 II 滋賀医科大学 法医学 大正薬品工業 研究開発部 日本クレア 石部研究所 三重大学 医 解剖学第2講座 大阪府立大学 農 家畜薬理学 大阪薬科大学 実験動物センタ 田辺製薬 製品企画開発室 京都大学 医 法医学教室 参天製薬 研究部 大阪大学 微生物病研究所 大鵬薬品工業 研究部 ロート製薬 研究開発部 大阪府立環境科学研究所 船橋農場 京都営業所 武田薬品工業 中央研究所		

昭和60年1月31日現在

投稿規定

1. 投稿原稿は実験動物および動物実験に関する綜説、論文（原著も含む）、短報および資料とし、投稿者は関西実験動物研究会会員とします。
2. 原稿の長さは図・表など一切を含めて綜説および論文は 6 頁以内、短報および資料は 2 頁以内とします。（刷上がり 1 頁は表題・図・表などを含まない場合、英文では約 600 語、和文では約 1800 語）。
3. 原稿は B5 判 400 字詰め原稿用紙を使用し、2 部（1 部はコピー）提出して下さい。
図・写真・表などはそのまま写真にとって転写できるように白色紙または青色方眼紙を使用し、原稿にはこれらの挿入個所を指定して下さい。
4. 引用文献、数字、度量衡の単位、略語などは雑誌、「実験動物」の投稿規定に準じて下さい。
5. 別刷が必要なときは原稿に部数を明記して下さい。50 部までは無料ですがそれ以上は実費を申しあげます。
6. 原稿の審査は編集委員会で行います。
7. 本誌の発行は年 2 回とします。
8. 原稿の送付先は下記にして下さい。

〒606 京都市左京区吉田近衛町
京都大学医学部付属動物実験施設内
関西実験動物研究会事務局
TEL (075) 771 - 5578

編集後記

何事につけても初めて事を成すのは大変である。頭の中では一応組立てができていても、いざ作り上げてみるとあちらこちらにアラが目立つ。全体にわたって、通して処理したつもりでも、振り返ってみると、随所に一貫性が欠けていたりする。あれこれしているうちに月日の方はどんどん過ぎていく。やはりどこかで区切りをつける必要があった。

発行が大幅に予定より遅れたのは編集委員の責任である。はじめての生みの躊躇があった。

投稿論文をお寄せいただいた諸先生方には感謝の念で一杯である。本誌がすこしでも格調の高い雑誌であるという評価があるとすれば、それは挙げて諸先生方の論文の御力である。

編集委員一同、次回はもっとしめきりを守って、スマートに行きたいと念じている。心からの御協力をお願いしたい。

—H・M記—

昭和60年3月25日 印刷
昭和60年3月30日 発行

編集兼発行者 山田 淳 三
発行所 関西実験動物研究会
〒606 京都市左京区吉田近衛町
京都大学医学部附属動物実験施設
印刷所 関西ナショナル印刷株式会社
〒532 大阪市淀川区十三本町3-4-23