

関西実験動物研究会会報

Kansai Journal of Laboratory Animals

昭和61年10月 2号

関西実験動物研究会

Kansai Laboratory Animal Research Association

目 次

関西実験動物研究会だより	1
＜第4回研究会＞	
学術講演会	
Current Trend for Degradation of animal Experiment	
G.J.R.Hovell	3
＜第5回研究会＞	
会員の研究発表	27
＜第7回研究会＞	
学術講演会	
新しい遺伝標識RFLP (restriction fragment length polymorphism)	
—ヒトアミラーゼ遺伝子を中心に—	
石崎寛治	40
＜第8回研究会＞	
会員の研究発表	42
＜その他＞	
総会・評議員会議事概要	55
会員名簿	57
編集後記	

関西実験動物研究会だより

関西実験動物研究会会報1巻1号で御案内した第2回研究会以後、以下の研究会が開催された。

1) 第3回研究会

学術講演会

昭和59年10月18日

Bacterial Translocation in immune-deficient Hosts

Rodney D. Berg (Louisiana State University)

2) 第4回研究会

学術講演会

昭和59年12月8日、京都教育文化センター

Current Trend for Degradation of Animal Experiment

G. J. R. Hovell (ICLAS Secretary General)

3) 第5回研究会

会員の研究発表13題

昭和60年3月15日、京都大学楽友会館

4) 第6回研究会

学術講演会

昭和60年6月14日、京都大学楽友会館

GLPの査察を行って

堀内茂友(国立衛試)

5) 第7回研究会

学術講演会

昭和60年 9月20日, 京都大学楽友会館

マウスのゲノム中に組み込まれたヒト遺伝子の発現

—ヒト免疫関係遺伝子を中心に—

清水章 (京大・医・医化学)

新しい遺伝標識RFLP (restriction fragment length polymorphism)

—ヒトアミラーゼ遺伝子を中心に—

石崎寛治 (京大・放生研)

6) 第8回研究会

会員の研究発表13題

昭和60年12月13日, 京都教育文化センター

7) 第9回研究会

シンポジウム

昭和61年 3月 7日, 京都大学楽友会館

「実験動物における人畜共通寄生虫症」

司会: 吉田幸雄 (京府医大・医動物)

- | | |
|------------------------|-----------------|
| 1. はじめに | 吉田幸雄 |
| 2. トキソプラズマ及びマラリア | 松本芳嗣 (京府医大・医動物) |
| 3. 赤痢アメーバ及びその他の消化管内寄生虫 | 吉川尚男 (京府医大・医動物) |
| 4. ニューモチスチス・カリニ | 塩田恒三 (京府医大・医動物) |
| 5. 犬猫蛔虫の幼虫移行 | 及川 弘 (塩野義・油日) |
| 6. 鞭虫及び糸状虫 | 山田 稔 (京府医大・医動物) |
| 7. 総合討論とまとめ | 吉田幸雄 |

以上

<第4回研究会>

学術講演会

Current Trend for Degradation of Animal Experiment

(動物実験の衰退に関する最近の傾向) G. J. R. Howell

日時：昭和59年12月 8日

場所：京都教育文化センター

演者：Mr. G. J. R. Howell

(University Laboratory of Physiology, Oxford, ICLAS Secretary General)

通訳：市村純子 (勝バース インターナショナル)

記録：新谷 聡

宮脇宏彰： ただいまから第4回の関西実験動物研究会を開催いたします。私は武田薬品の宮脇と申します。本来ならば、当研究会の会長である京都大学の山田先生が、親しく皆様方にご挨拶するはずでございますが、所用で出席できませんので、代わりに私がお世話をさせていただきます。

本日はご案内しましたように、ICLASの事務局長のG. J. R. Howell 先生をお招きし、“Current Trend for Degradation of Animal Experiment”という題で講演をお願いします。

なお、この講演会につきましては、別途ICLASの日本代表で、実験動物中央研究所の所長の野村先生が組織されておられまして、それと合同という形をとっております。野村先生はHowell先生と非常に親しくておられますので、紹介は、野村先生からいただきます。それでは野村先生をお願いします。

野村達次： ただいまご紹介いただきました野村でございます。

Howell先生はICLASの事務局長を1979年からしておられます。先生は、1931年にスコットランドのエジンバラでお生まれになりました。イギリスのタイトルというのはアメリカその他の国と違って“Member of Royal College of Veterinary Surgeons”これはいわゆるD. V. M. (獣医師)と同じなんだそうです。1966年にオックスフォード大学の実験動物の責任者となられて、今日にいたっております。それから国際生理科学連合 (International Union of Physiological Science) の代表としてICLASに1970年から参加しておられます。あとで説明されると思いますが、ICLASにはいろんなカテゴリーのメンバーがあって、いろんなユニオンから代表が送られています。

本日特にお話しを願うのは、日本ではあまり現実の問題になっておりませんが、ヨーロッパ特にイギリス、最近ではアメリカ、スイスなどにおいて、動物愛護団体によって、非常に激しくなっている動物実験反対の動きについてです。10年ほど前にCouncil of Europe（ヨーロッパ会議）が、EEC（European Economic Community）という経済を中心としたヨーロッパ連合とは違って、経済問題じゃなく人権問題をとりあげるCouncil of Europeに向けて、動物愛護団体が動物実験はもうやるべきでないと提言しています。それに対して、ヨーロッパの製薬企業、それからバイオメディカルの研究が、そういうことになっては困るので、実験動物を担当しているICLASにその対応を頼んできて、ICLASがいろんな活動をやっているわけです。

この活動のほとんどをHovell先生が、中心になってやってきておられるので、きょうはそのヨーロッパの動物愛護団体の動きがどうであるかということと、Council of Europeがどういう動きをしているか、それに対してICLASがどう対応したかというような話をさせていただくつもりです。これは我国では身近に感じられませんが、日本からいろんな論文を外国へ投稿したり、学会に出るときにこの問題を十分知っていなければ、拒否されるケースが昨今できております。そういう意味で知っておかねばなりません。

もう一点、我国でもそれに対応して文部省が今、動物実験のガイドラインを学術審議会の資料部会で検討しておりまして、それには科学的に動物実験はどうあるべきかということだけでなく、倫理的な問題を十分に盛り込んでおかないと、国際的に日本のガイドラインというものが非常におかしなものになるんで、そういう意味でこの審議会の資料部会のメンバーにも本日来ていただいております。それではHovell先生お願いします。

Hovell： 最初に、紹介のスピーチはなるべく短くして下さるようお願いしていたんですが、野村先生はこの指示に従ってくださいませんでした（笑い）。

ご臨席の皆様方、この講演会を企画された日本学術会議ならびに野村先生の研究所に対しまして、日本にお招き頂きましたことを非常にうれしく思っております。特に日本滞在中のスケジュールなど細かい手配をして頂きまして大変感謝しております。

野村先生が何をお話しになったかわかりませんので、繰り返しがありませんでしたらお許し下さい。まず法律というものは、皆様方が選択すべきものであるということです。私は何年もの間、法律制定に関する細かいディスカッションにかかわってききましたが、特に今回は日本でその法律について話すためにやってまいりました。

先週、私は中国での会議に出席しておりまして、今回の訪日と同じく、訪中もはじめてでした。会議の主な話題は実験動物の疾病防止と品質管理に関するものでして、これらのディスカッションに、私はICLASの立場というよりもオックスフォード大学の立場で参加しておりました。しかし法律について語るということになれば、ICLASの立場をとるべきだと考えています。

私共は所属する委員会によって、それぞれ異なった組織を代表することがあります。疾病防止についてお話する場合には、大部分が私個人の経験に基づいてお話することになります。法律に関しては、ICLASの経験が大部分を占めて私個人の比重は小さくなります。

ICLASはここ数年間、ヨーロッパでさかんにディスカッションされてきました法律制定の問題に取り組んでまいりました。本日はICLASについて簡単に説明することから始めたいと思います。それからCouncil of Europeは、ヨーロッパにおける法律制定の発展過程を通して、中心的な役割を果たしてきました。現在では、ガイドラインを導入して、実施する組織が他にもたくさんありますが、Council of Europeがどのような動きをみせるかについては、常に多くの人々が注目しているところです。

法律というものは、決して“バケモノ”のようなものではなく、利益をもたらすものなのです。法律は人々や職業を守り、理想というものを擁護することができますので、法律の考え方を全面的に拒否するようなことをしてはなりません。私共は法律を運用することによって、動物の飼育管理を改善し、研究施設を充実できれば良いと考えております。法律が遵守されるかぎり、科学者の活動が正当化され、かつ擁護されるような道を求めているわけです。

医学、獣医学における発展と実験動物の飼育管理上の重要性との間にバランスをとることが必要です。實際上これらの二つは、大部分が共同しつつ進歩するものであり、質の高い動物と充実した研究施設があってこそ、優れた科学研究が可能となるのです。

スライドを用いて、ICLASの最近の活動についてご説明します。表1はICLAS（国際実験動物会議）について示したのですが、以前はICLA（国際実験動物委員会）と呼ばれていました。ICLASは、他の主要な国際機構と公的な関係をもっておりまして、それらにはWHO（世界保健機構）、ICSU（国際科学連合）、CIOMS（国際医科学機構委員会）などがあります。

表1 ICLAS and ICLA

ICLAS (International Council for Laboratory Animal Science)
 ICLA (International Committee on Laboratory Animals)
 in official relation with
 W.H.O. (World Health Organization)
 I.C.S.U. (International Council for Scientific Unions)
 C.I.O.M.S. (Council for International Organizations of Medical Science)

野村： ちょっと私がコメントしますと、ICLASは最初はInternational Committee on Laboratory Animals (ICLA) といっていました。1972年にInternational Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) に変わりました。ICSUというのはいろいろな科学の連合体が集まったもので、CIOMSは医学の国際的な総合母体です。ICLASは、これらの非常に大きな組織と公的な関係があるということを説明しているのです。

Hovell： ICLASとこれらの国際機構との大きな違いの一つは、他の機構はすべてフルタイムの職員によって構成されている点です。

表2はICLASの主な目的を示したものです。第1に実験動物学の国際的な発展、第2に実験動物学における協力と規格化の促進、第3に実験動物学に関する情報を集めたり送り出したりするインフォメーションサービスです。

表2 Aims of ICLAS

-
- | | | |
|-----------------------------------|---|------------|
| 1. International Development of : | } | |
| 2. Promotion of : | | |
| a) Collaboration and | | Laboratory |
| b) Standardization in | | Animal |
| 3. Information on : | | Science |
| a) Collection and | | |
| b) Dissemination | | |
-

私共は I C L A S の規定 (Constitution) を再調査しておりますが、変更すべき用語があります。その一は、第 2 点でとりあげた規格化 (Standardization) という言葉です。これは遺伝学的であれ、微生物学的であれ、動物を定義づけて考えるためには、追加または変更が必要ですし、少なくとも定義 (Definition) という言葉をどこかに挿入すべきだと考えています。

表 3 は I C L A S の Membership の構成図です。第 1 に National Member (各国の代表), 第 2 に Scientific Member (各国の実験動物関係の学会や協会の代表) それに Union Member (国際的学術団体の代表) があり, これら 3 つのカテゴリーのそれぞれが投票権のある Member (会員) をかかえています。I C L A S の Scientific Member は常に増加しており, National Member より早く増えています。最近はオーストラリアとニュージーランドの実験動物学会が加入いたしました。

表 3 Membership of ICLAS

1. Nations (43)

Argentina, - - - - U.S.S.R.

2. Scientific Societies

Europe, Middle East, North America, Scandinavia, Japan,

U.K. (Australia, Newzealand)

3. International Union

Biology I.U.B.S.

Nutrition I.U.N.S.

Pharmacology I.U.PHAR

Physiology I.U.P.S

Cancer Reseach U.I.C.C.

4. Associate Members (78 in 16 Countries)

表には示しておりませんが, I C L A S にとって非常に重要なカテゴリーとして, 名誉会員というものがあります。これは通常退職された年輩の会員で, I C L A S の会長, 財務担当理事, 事務局長などをされた方々です。現在 5 名ほどおりますが, その内 2 名は National Member として活躍しております。

投票権のあるカテゴリーとしては、国際連合体の代表 (Union Member) があり、最近は免疫学の国際連合体が加入しました。各機関の代表の方々は、非常に多数の科学者を代表しており、例えば生物学の国際連合体は、全世界で20万人ほどのメンバーがいます。しかし、これらのすべての人々が実験動物を使っているわけではありません。私の所属する国際生理科学連合 (IUPS) には、さまざまな国の生理学会に約2万人の生理学者がメンバーに入っております。

ICLASは、もしAssociate Member (賛助会員) からの援助がなかったなら、現在存続していなかったかもしれません。私共にとって大変重要なこのカテゴリーには、16ヶ国から78の会員が加入しておりまして、年会費や年間講読料などを納めて下さいます。主として製薬業界または実験動物分野の民間企業から成っております。

最大のAssociate Memberをかかえている国は、日本、英国、西ドイツで、その他の国はそれほど多くの会員を送り込んでおりません。

表4はICLASの機構を示したのですが、総会 (General Assembly) が一番上にありまして、総会の方針はNational, Scientific, Union の各Memberによって選出された統括委員会 (Governing Board) によって実行に移されます。その下にAssociate Memberがあって、これらの企業が総会および委員会を支えているわけです。

表4 Organization

General Assembly

Governing Board

National, Scientific and Union Members

Associate Membership

Honorable Members, Cooperated Workers,

Other International Bodies.

名誉会員については述べましたが、この機関には専門家集団として作業協力者 (Co-operated Worker) がおりまして、特定の遺伝学的問題などの専門的な事柄を扱っています。また私共は、他の国際団体といっしょに作業を進めておりますが、その中には世界獣医会議とか自然保護団体の国際連合などがあります。これらの団体は実験動物分野の人々とは別個に、動物の運搬についての特別会議を持ち

たいと考えています。

表5にICLASの活動を要約していますが、第1は総会で、4年に一度開催されまして、同時に科学シンポジウムも行われます。

表5 Activities

-
1. General Assembly and Scientific Symposium : every 4 years
 2. Governing Board : annually
 3. Regional Seminars : periodically
 4. Special Meetings sponsored
 5. Working Parties
 6. Representation on Outside Bodies
 7. Scholarships
 8. Publication
-

第2は統括委員会で、毎年少なくとも1回は開かれます。本当は6ヶ月に1回ずつ開く方がよいと思いますが、世界各地から委員会のメンバーを集めるのは経費がかかりますので、財務担当者の意見に従わなくてはなりません。

第3は総会時に行われる科学シンポジウムとは別個に開催される地域別のセミナーです。これは従来3～4年に1回でしたが、現在では毎年開かれておりまして、ますます盛んになっております。地域別の科学集会やセミナーは、だいたい科学シンポジウムと同じくらいの規模で開かれておりますが、時によっては1日で終了するような小さな会議のこともあります。

第4はスポンサー付の専門家会議でして、その議題は低温生物学、遺伝子モニタリング、ヌードマウスなどに関するものです。

第5はワーキングパーティーで、これは分科会に分かれて、輸送、栄養、霊長類、法律などさまざまなトピックを扱っております。

第6は他の機関の会議に代表を送り込むことですが、異なった分野の実験動物学の発展を評価したり、またそれを援助するのに何をすることができるかを考えるための資料として報告を受けています。

第7は奨学金制度です。いくつかの国の人々は私共が金持の国から資金をとって、まずしい国にそれを与えていると考えていますが、ある意味でこれは正しいと思います。といいますのも、主に発展途上国の人々に奨学金をさし上げているわけで、これははっきりしたルールではありませんが、そのような傾向にあります。この奨学金の基金を増やすために、WHOやUNESCOその他の国際団体から補助金をいただいております。

先ほど申し上げませんでした。Associate Memberのカテゴリーにはいる機関のすべてが民間企業というわけではなく、National, Scientific, Union のいずれのMemberにも適合しない研究所などがICLASの活動に参加を望まれる場合には、Associate Memberになるわけでして、そのような例もたくさんございます。

ICLASの出版物に関しましては、ICLAと呼ばれていた時代から、臨時のリプリント (Special Reprint) が出版されておりまして、各々のリプリントは、一つの主題を取り扱っておりますが、規約、教育と訓練、法律、会員報告、命名法、霊長類などが、全て異なったリプリントでカバーされておりまして、定期的に新しくされています。また、ICLASとは何か、何をやっているのかを説明したパンフレットも出しておりますし、ICLASのBulletin (定期刊行物) は年に2回出版されています。

さて、ICLASの観点あるいは実験動物学の立場からお話しする際に、皆様方に思い起こしていただきたいことがあります。それは私共の常に関心をいだいていることの中心は、実験動物であって、しかも生きた良質の動物で、研究者の要請を十分に満たすものであるということです。

ICLASには法律に関する分科会がありまして、研究活動を改善するために法律を活用すること、ならびに法律が研究者の活動を制限することがないように注意を払っております。そこでEuropean Convention (欧州議会) の成立についてお話しする前に、Council of Europe (ヨーロッパ会議) について少し説明しておきます。これは皆様よくご存じのEEC (ヨーロッパ経済共同体) を構成する国々とは、少し異なった国の集合体です。EECは現在9ヶ国から成っており、主な目的というのは貿易と経済関係の問題を解決することです。

一方、Council of Europe には現在21ヶ国が参加しており、北はスカンジナビア諸国、南はイベリア半島、東はトルコ、マルタ、キプロスへと東地中海沿岸国まで広くヨーロッパ全体をカバーしております。Council of Europe が主として関心をいだいている問題は、EECの問題とはかなり異なっておりまして、人権に関する事柄です。これは環境保全、環境汚染、その他European Convention で討議されるさまざまな議題を含む分科会に分かれておりまして、その中の主要な委員会の1つが動物保護に関するものです。

表6に示しましたように、Council of Europe は、1971年に勧告を發表しましたが、これは実験動物分野の人々の間では、勧告 621として大変有名になったものです。その主旨は実験動物を用いるすべての研究、試験をやめて、これらの活動はいわゆるオルタナティブの手技、コンピュータ、細胞培養のようなものに置き換えることが可能であり、また望ましいというもの

でした。いうまでもなくCouncil of Europe は、この勧告を出すにあたって、いかなる科学的な機関にも全く相談しませんでした。

表6 Events leading to European Convention

1971 Recommendation 621

1972 ICLA Statements

1974 ICLA Guideline for Regulation of Animal Experimentation

1976 Terms of Reference to CAHPA

1978 1st Ad hoc Committee Meeting on Experimental Animals

1983 10th Meeting Convention completed

ただちに私共はこの勧告に対抗するために、当時はまだICLAとっておりましたので、ICLAステートメント1972年と題する臨時のリプリントを発行しました。

これはやや積極性を欠いた内容の文書でしたが、すべての研究をオルタナティブの方法に置き換えることができるという考え方に反論するものでした。そして近い将来において、実験には動物を使い続けなければならない、そうしなければ医学知識およびその発展が中断されるであろうと訴えています。しかしながら現在、一般的な実験動物の管理は、けっして満足のゆくものではなく、これは改善すべきであって、もし改善されるならさらに優れた科学研究が可能になることも強調しております。この勧告に関する問題を処理するのに、もう少し時間的余裕があれば、もっと建設的な文書を作成できたと思います。1974年にはICLAが主導権を握った動物実験規制のためのICLAガイドラインというものが出されましたが、これが計画案となって、Council of Europe が自分達の勧告を引っ込めることを期待したわけです。

その後2年間は何事も起こらず、Council of Europe は、動物保護委員会に対して、いくつかの委任事項を設けて、ここで質疑応答がなされるべきであると要求しました。そこで1978年にはじめて専門家委員会が組織されて、1983年までに10回の全体会議が催され、最終的な草案に達したわけです。この会議がEuropean Convention といわれるもので、10回の全体会議に加えて、少なくとも7回の小委員会が開かれまして、非常に細かい事項、例えばケージの大きさとか統計表、動物管理に関する詳細な事項など、法的には問題とならないことについても話し合われました。

Council of Europe に代表を送っている21ヶ国に、オブザーバーとして参加している国を加えて、全体は4つのカテゴリーに区分されています。委員会のメンバーは3つに分けられ、4つ目がオブザーバーです。

表7に参加国を示していますが、a)の12ヶ国は、ストラスブール(Strasbourg)会議の代表団として、ICLASの代表を送っていない国々です。しかもここに示した国はほとんどの場合、政府からただ一人の参加があるというものです。これらの代表団の方々はストラスブール会議の間に、ICLASの代表と十分に話し合いをして、さまざまなアドバイスを受けていますし、自国にもどってからもICLASの代表と意見を交換しています。

表7 Participants of European Convention

a) Member Nations with no ICLAS representatives on Delegation			
Austria	France	Iceland	Spain
Belgium	Germany (FR)	Ireland	Switzerland
Denmark	Greece	Italy	Turkey
b) ICLAS Representatives including on Delegation			
Cyprus	Netherlands	Norway	
Sweden	U.K.		
c) Non-members of ICLAS			
Lichtenstein	Luxemburg	Malta	
Portugal			

表7のa)に示した国の例外的存在として、かなりの数の代表を出しながらICLASの代表をその中に含まないという国は西ドイツです。

表7のb)はストラスブールの代表団としてICLASの代表を含めている国々ですが、その中でも最大の代表団を送り込んでいるのが英国とスウェーデンです。

以前にICLASの事務局長をなさったアレキソン博士は、ストラスブールでは何年かの間に、3つの職責をはたされました。まずICLASのオブザーバー代表になられ、次に自国の国家代表団の長となられ、最後に委員会の委員長をつとめられました。

表7のc)に、今まで言及しませんでした4つの国を示していますが、この内リヒテンシュ

タイン、ルクセンブルク、マルタの3つは非常に小さな国で、時々代表を送ってこないこともあります。

表8はオブザーバーの代表で、米国はヨーロッパで何が起きているのかを知りたいということで参加しておりますし、EECもCouncil of Europe およびICLASで行われていることを見極めたいと考えているわけです。

表8 Observers

-
- 1) United States of America
 - 2) Commission of the European Communities (EEC)
 - 3) International Council for Laboratory Animal Science
 - 4) European Federation of Pharmaceutical Industries' Association
 - 5) Federation of Veterinarians of the EEC
 - 6) World Society for the Protection of Animals
-

私共はヨーロッパ製薬業協会からも、通常代表を受け入れておりまして、製薬企業も事の成り行きに大変関心を示しています。その他に、EECの獣医師連合といった団体や、私共にとって当面最大の敵なんです、世界動物保護協会も代表をおくってきております。たいていの団体が代表を一人しか出していませんが、世界動物保護協会は2～3人を送り込んでおります。

ICLASは通常2人ですが、3人、4人になることもあります。3～4人の代表を出す場合、この内2人分はICLAS以外の他の団体から資金が出ております。

非常に興味あることですが、Council of Europeの永久的なオブザーバーとしての席をローマ法王が確保しておられます。ローマ法王の席というのは神聖な席という意味で、法王個人をさすのではなく、バチカン市の代表の席ということです。しかし今までの会議で、このバチカン席にどなたかが実際にすわったということは一度もありません（笑）。

表7に参加国を示しましたので、何人くらいの人があつまったのか想像がつくと思いますが、代表はいつも同じ人というわけではありません。1976年だったと思いますが、この時には委任事項に関する議論が生じまして、一人は英語をしゃべる人、もう一人はフランス語をしゃべる人を代表として、2名を出席させました。というのもCouncil of Europeはこの2ヶ国で運営されておりまして、何が議論されているのか正確に理解するために、各々の言葉を話す人を送

ったわけです。この時にはストラスブールで開かれた委任事項に関する議会公聴会に、さらに別の2名がICLAS代表として参加しました。

さて、Council of Europe 独自の問題に関してですが、私共の理解している欧州議会というものは、数個の部分からなるパッケージのようなものです。

表9に示したCAHPAというのは、この委員会の略号です。これは実験動物に関する議論を行うために構成されたものでAd Hoc Committee of Experts for the Protection of Animals (動物保護のための専門家による特別委員会)の頭文字をとったものです。

表9 AD HOC COMMITTEE OF EXPERTS FOR THE PROTECTION OF ANIMALS (CAHPA)

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for
Experimental and other Scientific Purposes
Explanatory Note
Appendix A: Guidelines on Accommodation and Care of Animals
Appendix B: Statistical Table and Guidance Note

タイトルは“実験および他の科学的目的に用いられる脊椎動物を保護するための欧州議会”というものでした。この主題をわかりやすくするために補足説明が付けられておりまして、補足Aは法的に要求されるというものではありませんが、飼育設備と動物の管理において勤められる規準です。この後半部分ではケージの大きさなど非常に細かなことを規定しており、しかもそれらは最小限の要求とみなされる事柄です。補足Bには統計的な表と理解を容易にするためのガイダンスが付けられています。

表10はEuropean Convention の中心を成す重要な部分を示したもので、条項は33から40項目に達しており、表のように区分されています。

表10 Council of European Convention

Preambles

- I. General Principles
 - II. General Care and Accommodation
 - III. Conduct of Procedure
 - IV. Authorization
 - V. Breeding or Supplying Establishments
 - VI. User Establishments
 - VII. Education and Training
 - VIII. Statistical Information
 - IX. Recognition of Procedures
 - X. Final Provisions
-

序文すなわち導入部分と、以下に続くすべての項目を調整しているので、大変重要です。そこには新しい知識の追及や動物が受容せざるを得ない飼育管理の程度において、何が正当化できるのかが記載されています。

第1は一般原則です。

第2は通常の飼育と施設に関するものです。

第3は実験手順の定義とその手順を実施するための方法を示しています。

第4は認定に関するもので、建物の認可および人員の認定を扱った部分です。

第5は動物の繁殖と供給の施設に関するものです。

第6は動物実験の施設に関するもので、動物を繁殖している同じ建物で実験する場合と、あ
る施設で繁殖された動物を実験専用の建物に運んで使用する場合とが考慮されています。

第7は教育と訓練に関するもので、実験動物の全てのステージにわたって、動物にたずさ
わる人々の教育と訓練が求められています。

第8は統計的な情報に関するもので、これは補足Bの細部に応じて、情報や資料を毎年一年
の終わりに、Council of Europe に送らなければならないと述べています。

第9は実験方法の相互確認ということで、これはヨーロッパの二つの国が、この会議の方針
を取り入れた場合には、この2国は互いにそれぞれの国内で行われた試験手順を認め合うこと

を意味しております。これによって現在数多く行われている安全性試験や効力判定などの回数を減らすことができます。

最後の第10は最終的な対策に関することで、これらの取り決めの書類を有効なものとするには、法律家が法的な措置をとって、Council of Europe と E E C との間の橋渡しの役目をはたすべきであると述べております。

ここで再び私共が深く関心をいだいている動物は、生きた健康な動物で、繁殖する意義を十分に満たしているものであるということを思い起こして下さい。

英国ならびにヨーロッパ諸国においては、Antivivisectionist（動物の生体解剖反対論者）といわれる少数の人々がおりまして、生物医学研究をしている人達に対してさまざまな問題を提起しています。一方、英国にはResearch Defence Society（研究保護協会）という団体がありまして、研究者が保護されているかどうか、また法律が医学研究を抑制する方向に悪用されていないかどうかを監視しております。

Research Defence Societyの人々は医学研究を続行すべきであると発言しており、私共 I C L A S もそれに賛同しています。医学研究を続けることによって、私共はさまざまな病気に対して対抗できるのだということを強調しています。動物を実験に使用することによって、世界的にあるいは英国において、ほぼ完全に消失してしまった病気がいくつかありますが、これらは動物実験が役に立ったことの証例であります。

病気の治療に薬が必要であり、病気の予防にワクチンが必要であって、この状況は急に変わりそうもありません。現在十分に解明されていない疾患として、癌、関節炎、多発性硬化症などがありますが、その究明には動物を用いた実験を続行することが望ましく、またそうすることによって、これらの疾患を減少させることができるのです。

1984年現在、私達は過去に行われた研究を通して発展してきた健康の水準と医療サービスの恩恵をこうむっているわけです。現在の子供達が私達の年齢に達するときのことを考えて、このような便益を保持しつづけたいと思っています。もし研究を中断するならば、他の分野の技術的發展に比べて医学分野の發展が立ち遅れ、バランスの崩れた状態になるかもしれません。

I C L A S が参加しているEuropean Convention はある程度の結論に到達し、委員会は書類作りを終了しましたが、政治家はまだ解答を保留しておりまして、発表が行われておりません。また、その発表はいつなされるのか確かではありません。

ここで手短に、最近の2～3年間に I C L A S が行ってきた作業についてお話しします。それはガイドラインおよび実施要項の作成に関するもので、過去2年間に C I O M S は、動物実

験を含めた生物医学研究のための国際的なガイドラインを作成してきました。

C I O M S は多くの医学研究所、特に発展途上国においてはいかなる実施規定もなしに実験が行われていることを指摘し、なんらかのガイドラインを作成することによって、それらの国が独自に実施規定を作ることを期待しています。

W H O も現在、発展途上国における実験動物の使用ならびに施設に関するガイドラインを作成しているところです。そして I C L A S は W H O がこれらの草案を作るお手伝いをしています。

話をスタート点にもどしますが、私達にとって良質の動物を使うように指導する実施規定ができるなら、それだけで立派なことです。しかもこの実施規定が国家の法律に基礎をおいて、それによって指示されているならばさらに有益であると申せます。なぜなら、これによって実施規定は一層強力なものとなり、当局に対してより多くの研究費を要求したり、研究のために良好な施設を要求することができるからです。

私は、田嶋先生から Council of Europe の法律制定に関して、大変興味ある質問をいただいております。最も多く議論された分野のいくつかを良く言い当てておられます。また、私が Council of Europe の委員会に出席しております時には、私のすぐそばに田嶋先生がすわっておられるような感じがしたものです。ご質問に対して十分にお答えができれば幸いと思っております。

—質疑応答—

野村： 動物実験のガイドラインを作ろうとしている背景には、傾向として人体実験というか人を使った薬の試験に対しては非常にきびしいガイドラインが作られているわけで、それがきびしくなればなるほど、動物実験というものも厳格にしなければいけないという動きがあって、C I O M S がガイドラインを作っているわけです。

それからもう一つ、W H O は絶対に自分達が責任をもって取り上げるということは言わないで、どこかに作らせておいてそれを承認するという形をとっており、実際に C I O M S でガイドラインが作られた背後には、W H O がそうとうな投資をしているわけで、このガイドラインはわりあい重要だと思います。

同様のことがヨーロッパの製薬企業の研究についても言えるわけで、製薬企業の団体としてはガイドライン作りなどをやれないので、C I O M S に依頼して、Council of Europe による妙なものができないように協力しているようです。

田嶋嘉雄： Hovellさんのお話をうかがって、前々からいろいろ疑問に思っていた点や、この機会に教えていただきたいと思うことが五つ六つありますので、先がけて一つ質問させていただきます。最初は英国の法律のことですけれども、英国の動物虐待防止法（The Cruelty to Animals Act）、これは1876年にできておるのですが、それに対して最近改正案が議会で提出されているという話を聞いております。それが改正されるポイントはどういうことなのか、また、それは通過する見通しかどうかかかいたいと思います。

Hovell： このご質問にはYes or No といった割り切った答えができれば良いのですが、残念ながらお答えはYes and Noです。

現在国会に先立って、法案が出されているというのは正しくありません。しかし、1985年の秋から1986年にかけての国会には、改正案が提出されるものと思っております。問題が複雑な場合には、改正案が提出される前に、政府はいわゆる白書（White Paper）というものを出しまして、これは提出された議案の考え方に興味を示す政党に対して提示する議事録のようなものです。

しかしながら、その段階ではまだ修正を求めることは可能でありまして、私共もすでに白書を入手しております。一般的ではありませんが、私共は現在さらに説明書を作ろうとしております。これはけっして第2の白書ではなく、やっかいな問題を数多く含んでいる最初の白書の細部について解説をくわえるためのものです。

次にどの部分が改正されようとしているのかというご質問に関してですが、これに対するお答えは簡単に言えば“すべての部分”ということになります。現在の法律が悪いからという理由ではなくて、非常に多くの法律がすでに100年以上続いたものでして、その他の分野の法律も含めて、現在の法律はさまざまに違った方法で組み立てられているからです。そこで法律の専門家は現在の様式に適合するように、すべての書式を改正したいと考えています。

この議案が国会を通過することは、ほとんど確実であると言って良いと思いますが、国会での議事進行中になんらかの変更が加えられたり、修正がおこなわれることがあり得まして、これは私共が常に危惧していることなんです。私共が一度賛成した最終草案が、国会で決定される法律とはかならずしも完全に一致するわけではなく、この違いは国会の議事進行に最終決定権があるために生じるものです。

野村： 先ほど話されたResearch Defence Societyは、どういう役割をしているのかというこ

とと、これに反対しているグループは何であるかをおたずねします。

Hovell: Research Defence Societyというのは、法案に研究者の観点を取り入れようとしている主な団体ですが、これに敵対しているのがAntivivisectionistのグループでして、彼らはかなりの発言権をもっています。大きな科学的学会の人々の中でも、例えば生理学者のグループは、彼らのために個別的な証言を行ったりしていますが、Research Defence Societyは、一般的な科学的視点に立って意見を述べています。

野村: Research Defence Societyは科学者の側に立って、草案の骨子を作って、それに反対の動物保護団体とかいろんな団体が加わって、改正案を考えているということですね。

田嶋: 改正案を提出しようとしているのはどの団体なんですか。Research Defence Societyはこれを出すことをバックアップしているのですか、あるいはAntivivisectionistのグループがこれを出しているのですか。

Hovell: 改正案を提出するのは政府の役目です。

田嶋: それでは政府はどちらの側に立っているんですか。

Hovell: 政府は街の一般の人々の意見をできるだけ代表する責任があります。したがって政府はさまざまな団体から意見を集めまして、それらを煮つめます。そして何らかの案を作成するわけです。しかも政府は白書の形で各提案をまとめていますから、私共も何が決まろうとしているかを知ることができます。私共もすでにいくつかの事項を要求しておりますし、同時に動物実験に反対する人々も要求を出しているわけですから、私共はまけずに要求しつづけなければなりません。

田嶋: 2番目の質問です。動物福祉 (Animal Welfare) とか動物実験反対というようなことは、宗教との関係があるのですか、とくにキリスト教との関係はどうでしょうか。

Hovell: これは大変きびしい質問ですが、私自身が納得したお答えとして、動物実験反対運

動は宗教とは全く関係がありません。

この運動が宗教によるというのは単純すぎる見方でして、もっと複雑なものだと思います。さまざまに異なった宗教の国々で、動物にかかわりのある人々が、どのような態度をとっているかを比較してみる必要があると思います。皆様方も細部にこだわらないでこの比較をしてみられれば、このような運動が宗教に関係ないということがおわかりになることでしょう。

一つお話ししておきたい例ですが、英国において1876年の法律（動物虐待防止法）を促進したのは、主として生理学者自身であったということです。彼らは1870年代に他のヨーロッパ大陸の諸国で行われていた動物実験の状態を良くないと考えておりまして、科学者達が動物実験をあまりにもほしいままにしていると感じておりました。彼らのほとんどが、自分達の科学研究と自分達自身を守るためには、動物を保護しなければならないと考えておりましたので、1876年の法律を成立させるために大いに援助したわけです。

田嶋： ヨーロッパ大陸では1870年代にいろいろと虐待的な動物実験がやられていたので、英国の科学者達、ダーウィンはじめそういう連中が反対していたといういきさつがありますね。

Hovell： このAntivivisectionistの活動の背景には失業という側面がありまして、この影響は無視できません。また英国人の間で一般的にみられるようになった社会秩序の崩壊という傾向も関係がありまして、30～40年前と比べて人々の行動様式に抑制がきかなくなってきました。

さらに、これが宗教に基づいた行動でないことを示す例をあげますと、感情のおもむくままに行動を起こしている他のグループは、核兵器の禁止を求めておりまして、英国においてさまざまな問題を引き起こしております。同様な現象を日本の例で取り上げますと、皆様方も成田の飛行場を開港しようとしていた時に、過激派のデモンストレーションがあったのをご存じだと思います。

もちろん多くの明らかになっていない要因があると思いますが、根本的な要因は宗教ではないと私は考えています。

田嶋： 第3の質問は、European Convention のExpert Committee（専門家委員会）についてですが、野生のサルだとか、家庭のペットであるイヌやネコ、それから野良イヌ（Straying dog）などを実験に使うということに対して、Expert Committeeは Convention の中で、どう考えているのですか、またICLASはそれに対してどのような見解をもっているのですか。

Hovell： 専門家委員会は近い将来においても、自然界から十分な野生サルが入手できることを認めておりますけれども、一方では多くのサルが研究のために特別に飼育されることが好ましいと考えておまして、もしそうしなければ、野生環境から捕獲できなくなる種類のサルがでてくると考えています。というのはある種のサルでは生存していくために必要な一定の数を下まわれば、絶滅してしまう可能性があるからです。

つづいて、ペットのイヌやネコが実験に使われる件に関してですが、委員会はペットの動物を実験に用いることは認められないと言っております。なぜなら特定の状況では、盗まれた動物がたまたま研究に使われることがあり得るからです。委員会はそれが動物であれ、お金であれ、その他の所有物であれ、事実を大目にみることはしません。したがってペットの利用は認められないわけです。しかし、免除の条項の中に特別に繁殖された動物に関する項目があって、もしその動物が特定疾患の状態を研究するのに都合の良いもので、この疾患状態がそのペットの動物にしかみられない場合には、必要な免除を出すことがその国の政府にゆだねられるとしています。

ここでお話ししておくべきもう一点は、会議が開かれてすぐに免除に関する議論が始まりまして、そこでは実験動物の規制は日常の獣医臨床に対して、いかなる点においても対立するものではないと明言しています。ペットであってもさらに詳しい臨床研究を行うために獣医学校へ寄贈された動物は、この規則から免除することになっております。

ICLASは野良イヌや野良ネコ、その他の動物に関しては狭義に解釈するよう努力しており、飼い主のいない動物はAct of Straying に示されるように、家を失ったかまたはもともと家のないもので、その飼い主が確認できず、現実にはさまよっている動物をさすのであって、一度この動物が収容所に送り込まれたら、もはやStray（野良イヌ、野良ネコ）ではないとしています。おそらく10日間くらいの期間、飼い主が引き取りにくるかもしれない期間はStrayであるとしても、その期間がすぎれば、その動物を保護したりあるいは殺処分する責任は収容所を運営している当局に移るとというのがICLASの見解であります。

ICLASは特定の状況のもとでは、これらの動物を急性実験、手術の練習、獣医学上の解剖などに利用すべきであると考えています。私共はこの点に関して論争に破れておりますが、まだ一生懸命に努力しているところです。

Convention で私共に反対している人々は、いちど野良イヌになったら一生野良イヌであるといっているわけで、これは奇妙というかばかげたことです。これは人間が一度囚人になったら一生囚人であるといっているようなものですから（笑い）。

田嶋： 第4の質問ですが、遺伝的に異常のある動物はAnimal Model for Human Diseaseという立場で、大変重要な動物なんですけど、これを Establishment（作出）したりあるいはそれを Breeding（繁殖）したりすることについて、Council of Europe はどう考えているのですか、また ICLAS はどう考えているのですか。

Hovell： ICLAS はこの論争では勝ったと思いますが、これは全体会議で決着した最後の技術的問題でして、議論は約2～3年間にわたって続けられ、ICLAS は終始私共の満足できる解決策を得るべく努力してまいりました。Convention または Committee としては遺伝的欠損のある動物はすべて、彼らが言うところの実験または手順として取り扱いたいと考えて、そのような動物をリストアップしてもらい、報告を受けて、実験あるいは手順としてすべての動物を検閲したいと考えておりました。

これらの動物では遺伝的にあまりにも多くの変異がありまして、どこに一線を画したら良いか、どのレベルに線を引くべきかについて、私共も答えることができません。そこですべての法律に適合するような何らかの方式を見つけなければなりませんでしたが、最終的にこの問題は ICLAS の見解と合意をみることができました。

すなわち、遺伝的欠損のある動物からすでに生まれた子孫は、実験の一部とみなし、また両親が実験の一部であれば、その子孫も実験の一部とみなされます。そしてこれらの動物は、それ自体実験手順として管理されることになります。一方遺伝的欠損のある動物を将来の研究に用いるために繁殖して増やすことは、実験手順とはみなされず、これらの動物に必要な条件は生産業者によって満たされるべきであって、生産場では特別の室温やその他に要求される特殊な飼育管理上の条件をそなえなければなりません。私はこれが正しい解決方法だと思います。

野村： ちょっと今の説明が難解だったんですが、突然変異とか疾患モデル動物を繁殖することは、実験ではないという ICLAS の主張が通ったこと。すなわち突然変異を持つ種々の動物を繁殖することは、生産者側の問題であると ICLAS は言っているわけです。

田嶋： 5番目の質問は、二つ言葉の使い方の問題です。代替（オルタナティブ）という言葉は、狭い意味で Replacement の同義語に使われていますけれども、広い意味では、Replacement の他に Reduction, Refinement（ラッセルの3Rという）の意味を含めた言葉として使っております。先ほどの C I O M S の解説あたりをみても、どうも狭い意味、広い意味どちらを当ては

めて良いのかわかりません。Research Defence Societyあたりの人の使い方は広い意味に使っているようです。動物実験をやる立場でも広い意味に使っているようですが、Alternative という言葉をICLASあたりはどのようなふうに使っているのか、そしてこの言葉はまぎらわしいんですが、将来とも使っていくのかどうかうかがいたい。

Hovell: これらすべての質問が向けられているのはICLASに対してであって、私個人に対してではないということではっとしております。ICLASはこの言葉を狭義でも広義でもあまり良いものとは思っておりません。なぜならこの用語はさまざまな人々によって、いろいろ異なった事柄を意味するのに用いられているからです。問題なのはこれに取って代えられる他の言葉が英語の中に見あたらないということです。

過去 100年間に科学が発達しまして、古い技術に代わって新しい手技が発見されてきました。この新しい方法(Alternative)によって、動物実験に使われる動物の数もずっと減少してきたわけです。

Alternative というのはあまり良い言葉ではなくて、Refinement, Reduction, Replacement という言葉が今後とも使いつづけられるでしょうが、Replacement, Refinementの方が他の言葉よりも広い意味があり、現在では特定の分野においてさらに実用的になるものと思われます。私自身もこのAlternative という言葉をうまく使うことができます。全くやっかいな言葉です。

野村: 非常に不明確な言葉だからできるだけ使わないようにしようということですが、わりあい動物実験の反対派がこの言葉をよく使うんで、ReplacementとかRefinementとかReductionという言葉をもっと明確に使っていこうというのがICLASの方針のようです。

田嶋: 私は今までオルタナティブを使ってたけれども、これからはできるだけ使わないようにしましょう。

野村: 結局悪い方にとられることがありますから。

田嶋: だいぶ時間がたって、一人で質問して申し訳ありませんが、もうちょっと続けます。六番目の質問は、もう一つ言葉の問題です。Euthanasia(安楽死)という言葉は今までしばしば使われていたように思うんですが、最近のいろいろな出版物をみますと、そういう言葉はなく、Humane Killingという言葉が使われていますが、これは何か意味があるのかEuthanasiaが

なぜ使われなくなったのかおたずねしたい。

Hovell: 非常に深い意味のある質問をしていただいて感謝しています。この件に関しては真剣にならざるを得ません。そこで私個人の考えではなくて、ICLASの代表としての経験にもとずいてお答えしたいと思います。

田嶋先生の六番目の質問は、Euthanasiaという用語に何がおこったのかということですが、私共はストラスブールで Convention を成立させるにあたり、ある特定の学術用語を開発する必要がございました。というのもすべての用語、句、節といったものが、英語とフランス語で同じ意味をもたなければならず、たとえ英語の用法で通常よく用いられている言葉でも、またフランス語の用法で頻繁に使われている用語でも、それらが一方から他方へ容易に通訳出来ない場合には、取り除かなければなりません。私共は原本を訂正、編集するためにフランスや英国だけでなく、その他の国においても平等に良く理解されるような用語を選ぶ必要がありました。

Humaneという言葉ですらフランスや英国以外の人々にとっては問題がありまして、私共は Humane Killingという語を採用しましたが、他の国ではHumaneは人間だけに応用されるものであって、動物に対しては全く用いる余地がないということでした。

しかしここでは私共は意味論の世界へ入って行きまして、言葉の意味について何時間も議論いたしました。田嶋先生がEuthanasiaに手が加えられたと考えられる背景には以上のような議論があったわけです。

田嶋: では最後の質問です。どうもこの質問は、おかしな質問だと思うんですが、Purpose Bred Animal ということに関連して、Antivivisectionist、動物実験反対の人達は、Purpose Bred Animal の中でも、犬なんかを使うことにできるだけ反対していますが、そういう人達は肉やなんかは食べているんだろうと思うんです。そういうPurpose Bred Animal としての肉を食べることについてはあまり反対はないんでしょうか。

Hovell: そのような反対運動はありません。ただある種のAntivivisectionistは肉を食べません。きわめて少数派ですが、肉を食べず、革製のハンドバックを用いず、革靴をはかず、毛皮を身につけず、さらに動物を使って試験された製品（化粧品など）を用いないといった徹底した人達もおります。

私共は彼らの見解に対しては、ただひたすら尊敬するしかありません。モラルの点で私共は彼らとは違った立場におりますので、これらの人々と話し合ったことはありません。

また、食用および実験用の動物がPurpose Bred Animal であるかどうかについては全くそのとうりです。いずれの働きをする動物も食用あるいは実験用に利用する目的で繁殖されておりますが、Antivivisectionistはこれらの違いを述べております。家畜を農場で飼育して殺す前の短時間ストレスを加えるだけのことなら容認できるが、実験動物に故意にストレスを加えたり、傷つけたりして、殺す前に長時間の苦痛を与えることは問題であると考えているわけです。

田嶋： 追加の質問ですが、家畜なんかを実験に使うことに対する批判はあるのですか。

Hovell： Antivivisectionist達は、すべての種類の動物を実験に使うことに反対しています、特にイヌやネコのような動物の使用については、英国で強い反対があります。ラットやフェレットやヘビのような種類の動物を使うことにはあまり強い反対がみられません。一般大衆はラットなどの動物を好みませんので、Antivivisectionist達もこの種の動物が実験に使われることをそれほど気にしていないわけです。彼らは終始一貫した態度をとっておらず、また、科学的な考え方をしておりません。

家畜を実験に用いることについてですが、人間が農場の家畜を実験に用いる場合、それらの動物は、本来の目的をもって繁殖された動物ではないということになり、その利用に対しては反対があります。農場の家畜は実験の目的で繁殖されたものではないかもしれませんが、他方ではそのような場合もあり得るわけです。

家畜が実験を目的として特別に繁殖されている生産場を除けば、家畜は専門家すなわち農民によって繁殖されていると考えることができますが、彼らを研究従事者というわけにはいきません。すべての民間の実験動物生産業者を私共が登録しているのと同様に、すべての農家の人達を登録することはできません。

私共は家畜を購入することは、免除によって保護されるであろうと考えております。事実、General Conventionにおいても合目的に繁殖されたブタ、ヒツジ、ウシなどの動物を用いることが、特に要請されているわけではありません。

田嶋： ありがとうございます。

Hovell: 申し分のない通訳をしていただいたことと思いますが、もっと直接に皆様方とお話してきたらと思っております。

ICLASがヨーロッパで、1つの活動団体として必要になり実現しましたときから、私共は世界の他の地域に対して、ICLASがどのような影響を及ぼし得るかを今でも考えているということをご理解いただきたいと思います。

私共は日本の人々のICLASに対する要望や関心を必要としております。なぜなら、日本は実験動物の分野でも非常に活発であると考えからです。

ご存じのようにICLASは現在まで、法律制定に関しましては多くの経験を積んでまいりまして、Conventionが終了したからといって、この作業を中断したいとは思っておりません。私共の経験は今後とも利用されるべき源泉であろうと思っております。

私共は現在ヨーロッパで、どのくらいの数の品種の動物が明確な目的のもとに繁殖されているのかを調査しているところです。この調査に関する情報は、各方面に流しまして、実験用の動物の数が不十分な地域との隔差をうずめるために何らかのお手伝いができればと考えています。現在までに調査の返事がまだ少ししか集まっていませんので、どのような傾向にあるのか予測できませんが、動物種のみでみますと、大型品種のものが一番不足してきていることは明白です。これらの動物は生産に時間のかかるものですから、予備の動物を確保するために、これに関する情報は有益であろうと思います。

私共の経験を利用すべきであるとするもう一点は、実験動物に関する法律をもたなかったり、あるいは法律の改善を必要としている国々を援助することです。その国で必要とされる活動を促進するために私共の情報を自由に利用していただければ幸いです。

ICLASはすでに日本から多くのAssociate Memberを受け入れておりますが、さらに多くのメンバーの席を常に用意しております。代表としてここに来ておられる諸団体の皆様方の中で、将来特にこの地域あるいは国際的にICLASの活動に参加したいと思っておられる方は、野村先生にお話しになれば、Associate Memberになる方法についてアドバイスいただけることと思います。

宮脇: 関西実験動物研究会の会員を代表いたしまして、本日、まことに有益で興味あふれる講演をしていただき、つづいて多くの質問に、わかり易くていねいにお答え下さいましたHovell先生に心から感謝を申し上げます。ありがとうございました(拍手)。

<第5回研究会>

会員の研究発表

Clenbuterol が分娩期のラット子宮運動に及ぼす影響

○玉田尋通・山村佳宏・森純 一 （大阪府立大学農学部）

β 交感神経作動性物質がさまざまな動物の子宮運動を抑制することは、多くの研究者によって報告されているが、この薬物がラットの分娩に対してどのような影響を及ぼすのかは明らかでない。本研究は、持続型の β 交感神経作動性物質である clenbuterol が分娩期のラット子宮運動、並びに分娩に及ぼす影響を検討した。

方法：当研究室で累代繁殖した SD 系成熟ラットを使用した。妊娠 18 日（精子確認日を妊娠 0 日とする）に右側卵巣端の受胎産物をバルーンと置き換え、分娩時に 0.05 ml の生理食塩液又は clenbuterol (0.15~0.75 μ g) を筋肉内投与し、この時のバルーンの圧力の変化をトランスジューサーで測定した。バルーンの容積は、バルーン内に各妊娠日令の受胎産物の容積に相当する量の水を注入することによって毎日調節した。

次に clenbuterol の投与が、ラットの分娩時刻に及ぼす影響を調べるために、妊娠 20 日から分娩までの毎日、決められた時刻に clenbuterol を筋肉内投与し、これらのラットの分娩時刻を観察した。1 群は無処置正常ラット群で、2 群は対照群として、0.05 ml の生理食塩液を午前 8 時 30 分と 11 時 30 分に投与した。3 群は、2 群と同時刻に、毎回 0.15 μ g の clenbuterol を投与した。4 群は、午後 6 時と 9 時に 3 群と同量の clenbuterol を投与した。

結果：薬物を投与しなかったラットの分娩期の子宮収縮運動については、時間の経過と共に振幅が顕著に増加したが、頻度に著変はなかった。また、胎児は 1~19 分の間隔で正常に娩出された。生理食塩液の投与は、子宮収縮運動と胎児の娩出に影響を及ぼさなかったが、clenbuterol を投与すると、5 例中 4 例の子宮収縮の振幅と頻度が顕著に抑制され、胎児の娩出が 194~384 分に遅延した。残りの 1 例では、胎児の娩出と子宮収縮の頻度は正常であったが、振幅は減少した。

1 群と 2 群では、26 例中 22 例が妊娠 22 日の午前中に分娩を開始し、午後 2 時までにはすべてのラットが分娩を開始した。3 群のラットは妊娠 21 日の深夜から 23 日にかけて万べんなく分娩した。4 群では、14 例中 5 例が妊娠 22 日の午前中に分娩を開始し、残りの 9 例は 22 日の午後分娩を開始した。

以上の結果は、clenbuterol はラット分娩期の子宮運動を抑制し、分娩を遅延させることを示唆する。

各種動物の雄尿が雌マウスの性機能に及ぼす影響

吉岡知恵子・矢子 欽也・松永 寛^{*}・沢田 勉・○森 純一
(大阪府立大学農学部、^{*}大阪府農林技術センター)

ある種の哺乳動物の雄尿中には同種の雌の性機能に影響を及ぼす化学物質があり、フェロモンと呼ばれている。一方、ある種の雄動物の尿中物質が異種の雌動物の性機能に影響を及ぼすことも報告されている。もし、家畜ならびに実験動物の雄の尿中物質が種属をこえて、実験動物の雌の性機能に影響を及ぼすならば、実験動物の雌の性機能の変化を指標として、これら雄動物の尿中物質の同定や性状の検討が可能となる。本実験ではこの可能性を検討するため各種動物の尿を用い、成熟雌マウスの発情周期に及ぼす影響を調べ、影響のあった雄尿について幼若雌マウスの性成熟に対する影響について調べた。

材料と方法：牛、緬羊、山羊、豚、ウサギ、ハムスター、ラットおよびマウスの雄尿はそれぞれの成熟動物から採取し遠心分離した上清を -20°C に保存し、実験時に融解して用いた。成熟雌マウスは ddY系を用い、雄尿を朝夕 2回、20日間 雌マウスに 噴霧した。これらのマウスは毎日午前10時に膣垢検査を行い、発情回帰の頻度を観察した。性成熟については ddY系の幼若雌マウスを用い、その指標として膣開口と初発情および子宮重量を用いた。雄尿処置は午前10時に 1日 1回行った。その際、膣の開口を調べ、開口しているものについては膣垢検査で初発情を判定した。子宮重量については36日齢にと殺し測定した。

結果：成熟雌マウスの発情周期への影響については同種のマウスの他、ラット雄尿処置において発情頻度が増加した。しかしその他の動物では発情頻度の増加は見られなかった。幼若雌マウスの性成熟への影響は、マウス雄尿により初発情が早くなったが、ラット雄尿では変化は見られなかった。また両雄尿ともに子宮重量に対する影響は見られなかった。

考察：雄マウス尿中には雌マウスの発情を促進し、また性成熟も促進する活性物質があることが確かめられた。更にラット雄尿中にも雌マウスの発情を促進する物質が存在することがわかった。これらより雌マウスの性機能の変化を指標として、雄マウスおよびラットの尿中物質についての検討は可能であるが、その他の動物については不可能であることがわかった。

In vitro におけるハムスターの排卵に関係する平滑筋収縮因子

森岡宏至（大府大・農）

ほ乳類の排卵は、LHサージによつて誘起されるが、LHサージから卵胞破裂に至るまでに関与する諸要因とそれらの相互関係については不明な点が多い。演者ら（1982）は、発情前期の21:00時から24:00時の間で摘出したハムスター卵巣を体外培養し、自然排卵数に近い排卵数が得られること報告した。次いで、市川ら（1983）はハムスターの排卵にはCollagenaseと α -MAPIによつて特異的に阻害される蛋白分解酵素が不可欠であることを報告した。しかし、これらの酵素作用が完了して排卵に至るまでには、なお1時間の間隔がある。最近、電顕によつてハムスターの卵胞基底部には平滑筋が存在し、排卵直前にはこれが収縮状態を呈していることが観察された。また、卵胞壁の組織片がNorepinephrine (NE) Acetylcholine (Ach)、PGF2 α などに収縮反応を示すことが報告されている。そこで、既報の卵巣の体外培養法を用いて、平滑筋に作用する薬物の排卵におよぼす影響を調べ、排卵に関係する平滑筋収縮因子について検討した。【材料と方法】動物は60-90日令の処女ゴールデンハムスターを用いた。発情前期の24:00時に断頭と殺し、摘出した卵巣をTyrode液または修飾M-199液を用い、95% O₂+5% CO₂混合ガス通気後、37°Cで液面上培養した。種々の平滑筋収縮剤とその拮抗剤、Ca拮抗剤、Ca-influx促進剤などは、培養開始直前に培養液に添加した。排卵検査は、培養途中において適時顕微鏡下で行った。【結果】1. Ach (5 μ M)、NE (50 μ M)、PGF2 α (1 μ g/ml) Histamine (30 μ M)およびOxytocin (0.1U/ml)には排卵促進効果は認められなかったが、BaCl₂ (5mMと20 mM)とSerotonin (5-HT, 10~500 μ M)は排卵を促進した。この促進効果は用量の増加と共に増大した。2. 5-HT拮抗剤のMetysergideは、自然排卵および5-HTによる誘起排卵を阻止した。3. 1mM EGTA加Ca-free溶液とCa拮抗剤のPapaverine (100 μ M)添加溶液による培養では、排卵はほぼ完全に阻止されたが、Ca-free溶液ならびにCa拮抗剤(Verapamil, 5 μ M ~ 1 mM, Nicardipine, 15 μ M、Cadmium, 100 μ M)添加では排卵阻止は見られなかった。High-K溶液(60mM)では排卵促進を認めたが、50 μ M Ionophore添加では排卵促進は起らなかった。

以上の結果は、ハムスターの排卵過程の最終段階において5-HTとCaが不可欠であることを示唆する。5-HTとCaは酵素による卵胞壁の軟化に続き、卵胞壁の平滑筋細胞を収縮することによつて卵胞破裂を誘起するものと考えられる。

小型霊長類、マーモセット類の内分泌学的特質、とくに副腎皮質および膵内分泌機能について

鳥居 隆三 (滋賀医大・動物実験施設)

各種の霊長類につき、内分泌学的に比較検討を行なっているが、この中でマーモセット類において、血中の副腎皮質ホルモン (G c) がヒトの 10~50 倍もの高値を示し、また血糖値も高い値を示したことから、これらの点につき分析を加えた。

まず、G c 高値につき検討を加えたところ、血中の G c 結合蛋白である CBG 濃度が極めて低く、G c は大部分活性型で存在していること、Dexamethasone 抑制試験から下垂体の G c 感受性が低下していること、ACTH に対して副腎皮質は反応性を有すること、副腎の組織に分泌亢進像がみられること、などから、内分泌学的にヒトの Cushing's 症候群に類似することが分った。しかし、血液性状、血清生化学値、脂肪代謝、電解質代謝において、食前血糖値の高値を除き、何ら異常がみられず G c 効果の過剰は認められなかった。一方、肝 cytosol 中の G c レセプターの分析において、post receptor system を含む、レセプター機構の低下がみられたことから、マーモセット類が、G c の量の過剰に伴う、ヒトの Cushing's 症候群にみられる過剰効果が発現しない理由として、レセプター機構の低下に伴う感受性の低下が示唆された。

次に、血糖値の高値につき検討を加えたところ、ブドウ糖の経口負荷試験で耐糖能が低下していること、この時の血中インスリン値は低値を持続すること、マーモセットのインスリンは膵臓の抽出物の RRA および RIA の displacement curve から判断して、構造上ニホンザルとかわらないこと、インスリン投与によって血糖値は抑制されること、インスリン分泌刺激に対して増加がみられないこと、膵臓のラ氏島内 B-cell は、ニホンザルと差がなく認められること、末梢におけるインスリン感受性が低下していること、などの成績が得られた。これらの成績から、マーモセットは、G c 高値に伴う耐糖能異常による高インスリン血症はみられず、G c 過剰効果はなく、インスリン低値とインスリン感受性の低下に伴う高血糖と耐糖能異常がみられたと考えられることから、これらの機能は、先の下垂体-副腎皮質機能とともに、マーモセット類に特有の生体機能であると判断される。

WHHL rabbit の繁殖能力に及ぼす近交退化ならびに高脂血症の影響

塩見 雅志、伊藤 隆、渡辺 嘉雄 (神戸大・医・動実施)

封鎖集団で維持されている WHHL rabbit (WHHL) の繁殖能力は、正常ウサギ (JW) と比較して著しく低下している。この繁殖能力の低下の原因が近交退化によるものか、あるいは低比重リポタンパク (LDL) リセプター欠損による高コレステロール血症に由来するものかについて検討した。

(結果) 1) 近親交配を行った WHHL では近交 4 世代で妊娠率は 76% から 29% に、同腹産仔数は 5.7 匹から 2.3 匹に、離乳率は 70% から 32% にそれぞれ顕著に低下した。2) 封鎖集団で維持された WHHL の妊娠率は 65% であったが、これは heterozygous WHHL (ヘテロ) より 8%、平沢らの報告している JW より 19% 低率であった。同腹産仔数も WHHL の 4.9 匹は、ヘテロより 1.1 匹、JW より 3.1 匹少なかった。離乳率においても WHHL の 47% は、ヘテロより 16%、JW より 41% 低率であった。3) 封鎖集団の WHHL では、世代の進行による繁殖成績の低下は認められなかったが、血中コレステロール (Ch) の上昇により繁殖成績が低下した。とくに離乳率への影響が顕著であった。Ch が 300mg/dl の低レベルにおける離乳率は 63% であったが、700mg/dl 以上の高レベルになると離乳率は約 20% に低下した。世代別でも Ch が約 500mg/dl であった 4 世代の離乳率は 80%、Ch が約 800mg/dl であった 2 世代の離乳率は 36% であった。母ウサギの哺育能力と Ch の関係では、Ch が 300mg/dl レベルで哺育成績の良好であった母ウサギは全検査数の 40%、まったく哺育できなかった母ウサギは 13% であった。Ch が 800mg/dl 以上では前者は 0%、後者は 62% であった。4) 産仔の離乳に要した日数は、母仔のいずれも WHHL であった場合 39 日であったが、母ウサギがヘテロの場合の WHHL は 36 日であった。

(考察) 封鎖集団の WHHL の繁殖能力の低下は近交退化によるものではなく、高コレステロール血症の影響の大きいことが認められた。通常、ステロイド・ホルモンの合成素材である Ch は LDL リセプターを経由して血中から効率的に細胞内に取り込まれる。WHHL ではその機構が遺伝的に欠如しているために、副腎細胞内の Ch のプールが減少し、ACTH の刺激に対応できない。したがって副腎皮質ホルモンの分泌量が低下する。卵巣においても、肝臓、副腎について多くの Ch を要求する臓器であるので、副腎と同様、機能が低下していると考えられる。つぎに、WHHL では高コレステロール血症に起因する粥状硬化や脂肪栓塞が各種の動脈で観察されている。これらの動脈病変による中小動脈の管腔狭窄は、当然組織の虚血をもたらし、内分泌器官や乳腺機能の障害となってホルモン、乳汁の合成、分泌量の低下の原因となる。

以上のことから、封鎖集団で維持されている WHHL の繁殖能力の低下は、先天的コレステロール代謝障害によるホルモンの合成、分泌障害に起因するものと考えられる。

2 2 近交系ラット系統に於ける生化学的標識遺伝子構成の検索 とその類縁関係の推定

西川 哲（静岡協）， 西村 正彦（浜松医大・動物施設）

多数の系統を維持している機関では異なった系統間での不測の交雑を監視し、各系統に於ける遺伝的斉一性や特性を確認する為に定期的に遺伝学的monitoringを実施する必要がある。現在、浜松医大・動物施設では18系統、静岡協では4系統の近交系ラットを維持・生産しているが、以後のmonitoringに際しての情報を得る目的で今回、12遺伝子座位に於ける生化学的標識遺伝子構成を電気泳動法によって検索し、standard chart を作成した。なお、これら22系統中には極めて特異な起源を有する系統も含まれているのでその類縁関係についても若干の考察を加えた。

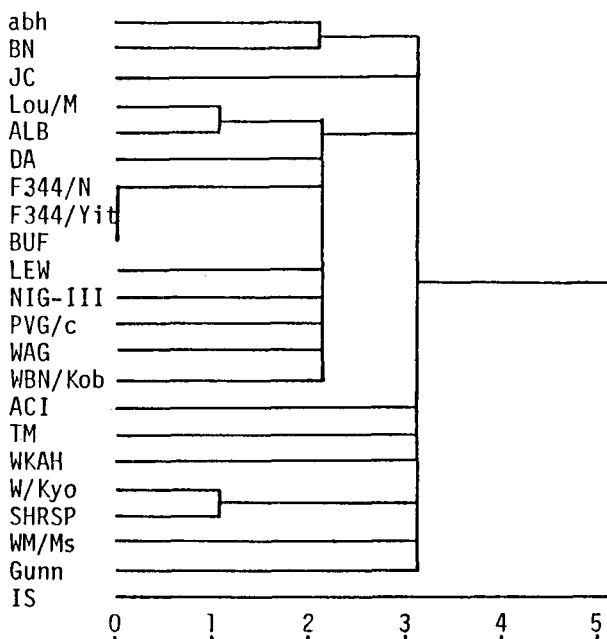
（材料および方法）

調査した系統は浜松医大・動物施設で維持されているabh, ACI, ALB, BN, BUF, DA, F344/Yit, Gunn, IS, JC, LEW, Lou/M, NIG-III, PVG/c, SHRSP, TM, WAG, W/Kyo, 静岡協で維持されているF344/N, WBN/Kob, WKAH/Hkm, WM/Ms の総計22系統である。被験動物として各系統の系統維持に用いた種動物もしくは兄妹交配によって生産された adult の動物の雌雄を用いた。調査した遺伝子座位名はAlp-1, Amy-1, Cs-1, Es-1, 2, 3, 4, Si, Hbb, Hvp-1, Svp-1, Ld-1 の計12遺伝子座位である。試料の調製ならびに電気泳動法、遺伝子型の判定は既報によった。

（結果および考察）

調査した22系統の12遺伝子座位に於ける遺伝子型は全てhomoに固定しており、遺伝的斉一性は良好に保たれている事が分かった。従って以後のmonitoringに際しては今回の結果をstandardとする事が可能である。なお、静岡協で維持されている4系統間では同一の遺伝子構成を有する組み合わせはなかったが、浜松医大・動物施設で維持されている系統間（BUF とF344/Yit）では12遺伝子座位に於ける遺伝子型は全て同一であり、早急に両系統間で異なった遺伝子型を有する遺伝子座位を開発するか、もしくは新たな調査項目として採用する必要がある。右下に Cluster 分析によるこれら22系統相互間の類縁関係を図示した。図からも明らかな様に垂系統間もしくは系統作出にあたって、その起源となった系統間は極めて近縁関係にある事は当然であるが、ISは他の21系統と比較して最も遺伝的に遠い位置に存在する事が分かった。ISは Wistar x Wild rat から作出された系統であるが、この事は Wild rat が極めて特異な遺伝子構成を有する（新たな遺伝子源となる）可能性を示唆しているのかも知れない。

類縁関係の分析にあたり、御指導、御助言を頂いた金沢大学・動物施設早川純一郎先生ならびに名古屋大学・家畜育種学教室川本芳先生に深謝の意を表する。



LPS-E.coli 055免疫マウスにおけるM-component like IgG3の発現とその遺伝

芹川 忠夫, 村口 武彦, 松村 由紀, 山田 淳三 (京大・医・動物施設)

大腸菌 055 : B5のLPS (LPS-B5) で免疫されたマウスに主にIgG3に属する特異抗体が産生され、このIgG3はM成分のように電気泳動上、狭い範囲内に限局した移動度を示すことが報告されているが、あるマウス系統では diffuse な泳動型を示す。今回2つの応答型を示すBALB/cとC57BL/6マウスを用いてこの応答の発現と2近交系間におけるこの応答性の遺伝について検索したので、その成績を報告する。BALB/c抗LPS-B5血清は slowest γ -globulin 領域にM-component様蛋白帯が見られた。これは免疫源として用いた大腸菌055: B5のLPSによって吸収されたが、大腸菌の他株 : B4,B6,B8,B12及びSalmonella abortus equiのLPSによっては吸収されなかった。このマウスの slowest 電気泳動画面にはIgG3のみが含まれており、またこの血清を寒天電気泳動後LPSと各mono-specificな抗immunoglobulins を用いて immunofixation testをした結果、この蛋白帯はLPS-B5と抗IgG3を用いた2つの反応系でのみ免疫複合体のバンドを形成した。そこでLPS-B5免疫BALB/cマウスに生じたこの蛋白帯はLPS-B5に対する特異IgG3抗体であると判定した。同様の方法でC57BL/6抗LPS-B5血清を調べた結果、これもLPS-B5に対するIgG3抗体を検出したが、diffuseな泳動型を示した。この応答性は年齢依存性であり、BALB/cでは週齢を増すごとにそのIgG3-Mが強く出現したが、20週齢以上で死亡する個体が現れ、44週齢以上では全て死亡した。一方、C57BL/6では4~16週齢ではIgG3-Mは陰性であったが、20週齢以上からBALB/cと同じ陽性の応答型を示す個体が出現し、52週齢では全例陽性となった。2近交系間でこの応答型を明確に決定するためには8~10週齢のマウスを用いて50又は100 μ g/0.2mlのLPSを3回、1週間隔で腹腔接種し、その1週後採血して判定することが効果的である。この免疫方法によって調べた結果、CB6抗LPS-B5血清とCB6 $\times$ C抗LPS-B5血清のIgG3-Mはすべて陽性型であった。CB6 $\times$ B6抗LPS-B5血清では陽性が63例、陰性が78例でほぼ1 : 1の分離比を示した。この戻し交配仔について、Akp-1 (chr.1), agouti (2), Car-2 (3), Gpd-1 (4), Hbb (7), Es-1 (8), Igh-1 (12), H-2 (17), および性染色体の変異を調べ、IgG3-Mの応答型と9つの遺伝子座との連鎖を検討した。その結果IgG3-Mの応答性とIgh-1 (chr.12) 遺伝子座との間で連鎖を認め ($\chi^2=49.82$)、その連鎖価は0.21であった。CB6F₂抗LPS-B5血清ではIgG3-Mは陽性が67例、陰性が22例で3 : 1の分離比を示し、F₂の成績から計算した連鎖価は0.10であった。このF₂の成績とCB6 $\times$ B6での成績をGreenの計算式で連鎖価を算出すると0.169 $\pm$ 0.029となった。以上の結果、LPS-B5免疫によって生じる slowest globulin領域のM-component様IgG3-応答は優性形質であり、この応答性は第12染色体のIgh-1遺伝子座から約17cM離れた1遺伝子座によって制御されていると推定された。

エンドトキシンショック易発系モデル (ICR/1-系白内障ラット)

における劇症型肝炎の発症

伊原信夫、杉浦喜久弥 関西医大第一病理学教室

ICR/1-系白内障ラットはEndotoxin によって容易に全身性微小血栓症とショック状態を引き起こすことが発見され、本研究では、少量の腹腔内投与による劇症型肝炎の発症を試みた。

実験動物：ICR/1-cataract rats (IHARA), Control:JCL:Wistar rats

方法：大腸菌Endotoxin(055:B5, Difco Lab.) Dosis: 0.2mg/kg. 腹腔内 one shot 投与後、1,2,3,4,6,時間目に採血。白血球数、血小板数、Fibrinogen 値、FDP 値、PTT, APTT を測定した。肝は2.5%glutaraldehydeによる灌流固定を施して電顕的に観察した。

結果：対照動物と比較して以下のような点特徴的であった。(1) 劇症型肝炎によるLD₅₀は冬期で 0.15-0.2mg/Kgの範囲にあった。(2) 電顕的には、1-2時間目より随所に血小板の脱顆粒・凝集像、白血球集合像、Fibrin析出像、実質細胞広範囲空胞形成・壊死像がみられた。(3) 白血球数：対照動物の場合と同じく2時間目に減少、但し本系では4時間目に反転上昇、血小板数：2,4時間目に著明な減少6時間目に正常レベルへ復帰、Fibrinogen：2,3時間目に減少し4時間目に最高度に達する、FDP：2時間目に著しい減少4時間目に正常レベル復帰、PTT, APTT：2-4時間目に明瞭な遅延化傾向などの所見が得られた。

考察：本ICR/d-系白内障ラットは Endotoxin (非絶食時、腹腔内投与条件) に対して、各系対照動物の10-20 倍の感受性を持つことが明かになった。更に、別の実験によって、本系における肝類洞・星細胞や内皮細胞の活性酸素・過酸化水素生成系は Endotoxin に対して極めて敏感であり、高水準の準備状態にあることも明かにされている。ヒトの劇症型肝炎の発生には、全身並びに臓器レベルに於ける微小循環障害、更に臓器性シュワルツマン反応による機転も一定の役割を果たすことが指摘されており、本系ラットはそれらの関連要因を解明するための格好の病態のモデルになり得るものである。

ウサギの脊柱前弯症について

武下政一, 山中 久, 和田 功, 湊 良雄, 小嶋明廣, 岡庭 梓(田辺製薬・安全研)

自家繁殖の SPF 日本白色ウサギのコロニー内に呼吸困難を呈して急死するものがあり, 剖検で脊柱の胸腔内への弯入が注目された。その後, コロニー内で触診により検出された脊柱弯曲個体を基に交配を行い, 弯曲を次世代に継代している。発症例の兄妹交配を続けると世代が進むにつれて発症率が上昇しその発症率は $F_1: 37.8\% (3/8)$, $F_2: 48.7\% (11/23)$, $F_3: 70.8\% (38/48)$ であった。臨床的には起立位で肩甲骨後方の胸部背線に陥凹(脊椎前弯症)を認め, 高度の例では陥凹部で体が背方に折れ曲り後頭部が背部に近接する姿勢を示し, 歩行・交尾行動に支障を来した。発症の時期は早いもので3週齢で, 多くは7~10週齢の間にみられた。血液生化学検査ではカルシウム, リン, ALP などについて検査したが発症と関連する一定の傾向を得ていない。

この弯曲ウサギは家畜およびヒトの脊柱弯曲症の疾患モデルとして興味あるが, その病理発生については未だ十分な知見が得られていない。本症を形態学的に解明するために発症前後の1~4カ月齢の幼若例について胸椎の病理組織学的検査を実施したのでその概要を報告する。

弯曲が未だ確認されていない例では椎体の骨端板の成熟帯と肥大細胞帯の間に好塩基性に染まる細胞変性層が認められ, これらの変性層は亀裂に続いていた。一部の例では亀裂が骨端軟骨に広範囲に亘って認められ, 骨端軟骨と骨幹部との接合部および黄色靱帯直下にまで及び亀裂周囲の基質は好酸性を呈し, 亀裂の腔内に赤血球を入れていた。

弯曲が確認された例では第8胸椎がわずかではあるが腹側に移動し, 背側部前方の骨端部の円形化あるいは関節軟骨と骨端板との幅が背側部に狭くなっていた。当該部の黄色靱帯は粗鬆になり椎体から分離していた。椎間板では髄核が腹側に偏位し, 線維輪の層板状配列の乱れ, 亀裂, 巣状壊死, 嚢胞形成などが認められ, 椎間板は扇状に広がっていた。この様な椎体の変化を呈する骨端部は化骨の途上にあり, 軟骨が残存していた。一部の例では骨幹部にも軟骨の残存が認められ化骨の遅延が示唆された。椎骨に変化を認めた一部の例の骨端板には肥大軟骨細胞の増殖巣および壊死巣が認められた。これらの部位では軟骨への血管侵入が乏しく, 軟骨の増殖巣に接する骨髓腔では線維の増生および破骨細胞が目立った。以上に述べた変化は第8・9胸椎を中心にして認められた。

以上, 現在までに得られた形態学的特徴について述べたが, これらの変化は脊椎すべり症の像と類似するものと思われ, 弯曲はこのウサギの系統が有する素因に体重の負加が加わって惹起されると考えられるが詳細についてはさらに検討を要する。

ラットの自然発生性横紋筋肉腫および脂肪 肉腫（症例報告）

○ 湊 良雄, 高田 博, 山中 久, 和田 功, 武下政一, 岡庭 梓(田辺製薬・安全研)

我々はラットの自然発生性の腫瘍を光顕的および電顕的に検査している。今回は若令ラットの左腋窩部皮下に認められた横紋筋肉腫および老令ラットの腹膜に認められた多形性脂肪肉腫の各1例について所見の概要を報告する。

（症例1．横紋筋肉腫）

病理解剖所見：5週令のSlc：Wistar系雄ラット（体重125g）の左腋窩部皮下に薄い被膜に被われた腫瘤（5×5×2.5cm, 25g）が認められた。外観は表面平滑で硬度をもち周囲の皮下組織から容易に分離された。また、横隔膜筋部に転移巣と思われる直径4mmの球形の腫瘤を認めた。

病理組織所見：腫瘍は3種の異った特徴をもつ細胞から成っていた。最も多いものは紡錘形で弱好酸性の胞体と細胞の中央に位置する楕円形の核を有し筋芽細胞に類似する細胞であった。ついで好酸性で胞体に富み2～10個の明調で大きな核をもつ大型の多角形あるいは細長い形態を示す細胞が認められた。これらのうち、多角形のものには明瞭な横紋を認め、細長い細胞はmyotubeに類似した核の配列を示した。上述の2種に加えて、胞体に乏しく核も小さい小型の細胞が認められた。

電顕所見：腫瘍細胞の胞体は一定の間隔において電子密度の高いZ線様の構造を示すフィラメントを含んでおり、横断面には骨格筋原線維の特徴であるアクチン線維とミオシン線維の規則的配列が認められた。この筋原線維は腫瘍細胞の分化の程度に対応した発達を示していた。

（症例2．多形性脂肪肉腫）

病理解剖所見：生存時に腹部の膨満を示した68週令のKBL：Wistar系雄ラット（体重664g）に直径約5mmの充実性で弾性を有する黄白色半透明の結節が大網では塊状に、腸間膜では播種性に認められた。さらに脾臓の門部に2カ所、肝臓の横隔面に1カ所、浸潤あるいは転移巣と思われる直径約3mmの黄白色半透明の結節を認めた。

病理組織所見：腫瘍を構成する細胞には紡錘形の線維芽細胞様の細胞と多角形で異型性に富む組織球様の細胞とがあり、前者は豊富な結合組織線維を伴っていた。これら2種類の腫瘍細胞の比率は部位により異っているが、いずれの部位でも分裂像が目立った。線維芽細胞様の細胞の多くのは胞体に脂肪染色陽性の微細顆粒を多数含み脂肪芽細胞の特徴を示していた。印環型の成熟脂肪細胞および核が中央に位置し胞体に多数の脂肪滴を含むいわゆるクモの巣細胞も認められた。

電顕所見：線維芽細胞様の細胞は胞体に限界膜に包まれていない脂肪滴を多数含んでいた。また粗面小胞体に電子密度の高い円形構造物が散見され、脂肪滴との関連性が注目された。

ラットの死後変化に関する病理組織学的検討

伊藤隆康, 安藤孝夫, 宮脇宏彰 (武田薬品・中研)

毒性試験における途中死亡例について, 正しい毒性評価をおこなうこと, 死因を明らかにすること, および死後経過時間を推定することを目的として, エーテル麻酔死させたラットの0.1, 5, 10, 15 および20時間後における諸臓器の死後変化について病理組織学的に検討した。

その結果, 以下の6型に分類された。まず, 細胞の形態あるいは機能の違いに由来すると考えられるものとして, I. 空胞化, 核濃縮から始まって細胞融解に至る過程が比較的早い腎臓型 (腎臓遠位尿細管上皮, 顎下腺顆粒性膨大部上皮など), II. Iと同様の過程をとるが, 経過が遅い脾臓型 (脾臓腺房細胞, 顎下腺腺房細胞, 前立腺上皮など), III. もともと細胞質が小さいため細胞質の変化は不明瞭であり, 核濃縮を特徴とするリンパ節型 (脾臓・胸腺・リンパ節・骨髓などのリンパ球, 精上皮細胞など), IV. 細胞膜の透過性変化に由来すると考えられる膨化を特徴とする眼球型 (眼球水晶体)。そして, 細胞外の要因によって特徴づけられるものとして, V. 初期にはIと同様の過程をとると思われるが, 後には細胞外の消化液の影響を強く受ける消化管型 (消化管粘膜上皮), VI. 心筋硬直に伴う部分的な血圧上昇に起因すると考えられる充血, うっ血あるいは出血を特徴とする胸腺型 (胸腺, 肺) である。

また, 腎臓遠位尿細管上皮, 顎下腺顆粒性膨大部上皮, 消化管粘膜上皮, リンパ組織内のリンパ球などでは, 死後変化の強さと死後経過時間の間に比較的高い相関が認められ, 死後経過時間を推定するのに適した組織であると考えられた。

頸静脈内留置カニューレを利用した多数のラットに
対する長期反復静注法

青野 皆基, 長谷川 裕, 千葉 祐広

(武田薬品・中研)

ラットでは無麻酔・無拘束下に薬液を持続的かつ反復静注することは、技術的にも困難で、しかも多大の労力を要する。我々はこれらの点を解決するため、Weeks (1972) の方法に準じて頸静脈内に慢性的に留置したカニューレを介しての静注法について検討した。本方法では、既製のインフュージョンポンプにアダプターを装置することによって1台のポンプで同時に5~10匹のラットに無麻酔・無拘束下に静注することができ、しかも投与速度の調製が容易である。また、静注用チャンバーの前面を透明板にすることによって投与中の動物の一般状態を観察できる様にした。さらに、動物の動きによるカニューレの絡みは、カニューレをコイル状にして、カニューレ自体にたるみが生じないようにして防止した。

以上の種々の工夫の結果、同時に多数の動物に長期間反復して持続静注することが可能となった。本方法は、実験精度の向上と、高率化に寄与する有用な方法と考えられた。

近畿大学医学部共同研究施設実験動物室の紹介並びに利用状況について

古河恵一，小林嘉代，渡辺信介，茅野久夫，稲田正直，（近大・医・共同研・実験動物）

動物室は医学部が開設された当初，ライフサイエンス研究所小動物室の名称で，研究棟7階に設置され，主に小・中動物（マウス，ラット，ハムスター，モルモット，ウサギ等）を収容する施設であった。昭和56年に新研究棟が増設され，その7階，8階，9階，地下1階，屋外の検収・検疫室と従来の研究棟7階の施設を併せて，近畿大学医学部共同研究施設実験動物共同研究室となり，収容される動物種も小・中動物のほかに，鳥類，水生動物類，大動物（ネコ，イヌ，サル）を飼育することができるようになった。また新しく，実験室，手術室，レントゲン室，回復室，特定実験室，検収検査室，病理解剖室等も併設され，施設の内容もより一層充実し，医学部の基礎，臨床，研究施設の各講座における共同利用施設として運営されることになった。

今回，過去10年間動物室に搬入された動物種について，利用状況並びに新しく増設された動物室について報告する。尚，系統維持を主体としている動物種（SHRその他）については，今回の搬入動物と趣きを異にするゆえ除いた。

1) 動物種別利用状況

医学部における特徴として，多岐の目的のために，多様な実験に使用されることで，動物の種，品種，系統は多様性となって現われる。

マウス（25講座），ラット（32講座），ハムスター（5講座），モルモット（15講座），ウサギ（25講座），砂ネズミ（3講座），水生動物（9講座），ネコ（5講座），イヌ（11講座）である。

系統別では，マウスの場合，ICRが37.9% ddYは36.2%と全体の74.1%を占めており，残りの25.9%は免疫，癌研究を主とする系統となっている。ラットでは，Wistar系が圧倒的に多く80.5%，次いでSprague-Dawley (SD) の19.3%である。いわゆるWistar系が目的とする多くの研究に適した動物種の系統であることを意味している。

2) 施設の概要

a. 面積及び収容数

飼育室約900㎡，実験室約300㎡，その他約1300㎡（ソーラシステム関係約1500㎡）

収容数はマウス約6300匹，ラット約10000匹，ハムスター500匹，モルモット320匹，ウサギ216匹，ネコ68匹，イヌ54匹（検疫用46匹），サル30匹である。

b. 構成人員

教授（兼任）1人，講師（専任）1人，主任技師2人，技術員2人，洗浄関係10人。

c. 利用範囲

医学部各講座，東洋医学研究所，ライフサイエンス研究所，高血圧研究所，理工学部，薬学部，農学部。

d. 太陽熱エネルギーの利用

近畿大学医学部では，従来から，一部太陽熱を利用する方法で，エネルギーの節約を計ってきましたが，今回動物室関係に，全面的利用を行う方針で併設された。

新しい遺伝標識 RFLP

石崎 寛治

京都大学 放生研センター

ヒトや実験動物の遺伝標識として形態学的なものや血液型、アイソザイムなどの多型形質がよく利用されている。しかし、これらは遺伝子の変異を直接観察しているわけではなく、遺伝子が機能した結果を通して遺伝子の変異を観察していることになる。近年、遺伝子工学的技術の著しい発展によって遺伝子の本体であるDNA分子の変異を直接観察できるようになった。DNA分子の変異とはすなわち、G, A, T, Cの4つの塩基の配列の変異ということになる。DNA分子全体の塩基配列の変異を多数の試料について調べることは不可能であるが、DNA分子上に散在している制限酵素の認識部位に塩基配列の変化が生ずれば、その制限酵素によって切断されなくなり、切断部位の変異として容易に検出することが可能である。このように制限酵素でDNAを切断することによって見られるDNA分子の多型をRFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) と呼んでおり、何らかの遺伝子やDNA配列の中や近傍にRFLPが存在すればその遺伝子をプローブにしてサザンハイブリダイゼーションを行うことによって検出される。ヒト集団についてはRFLPの検索とマッピングが精力的に行われているが、現在すでに160以上のプローブについてRFLPが報告されている。

我々はヒトアミラーゼ遺伝子のcDNAをプローブにしてRFLPが見られるかを調べた。健康成人より得た末梢リンパ球よりDNAを分離し、種々の制限酵素を用いてDNAを切断した後、アガーロースゲル電気泳動を行いDNA断片をその長さに応じて分離した。DNAをナイロンフィルターに転写した後、紫外線照射によってフィルター上に固定し、³²Pでラベルしたプローブとハイブリダイゼーションを行い、オートラジオグラフィによってバンドの位置を検出した。いくつかの制限酵素を用いて個体間の差異を調べたが、1種類の制限酵素で切断しただけでは約25名の集団中には個体差は見られなかった。次に2種類の制限酵素を同時に用いたところ、Pst I と BamH I でDNAを切断した場合に6.5Kb (キロベースペア) と5.7Kbの2つのバンドが個体差を示した。この変異がRFLPであればメンデル遺伝をしていなくてはならないので、3家統の家族から試料を得て調べたところ、メンデル遺伝に矛盾する例は観察されなかった。6.5Kbと5.7Kbの2つの遺伝子が日本人集団中にどのような頻度で存在するかを知るために、54人の試料について調べたところ6.5Kb遺伝子が0.45、5.7Kb遺伝子が0.55の頻度で観察された。この6.5Kbと5.7KbのDNA断片がアミラーゼ遺伝子のどの部分から出現するのかは今の所明らかではないが、ヒトの第一染色体に連鎖しているものと考えられ、このように変異度の高いRFLPは非常に有用な遺伝標識となるものと思われる。

RFLPを検出するプローブは何も遺伝子である必要はなく、くり返し配列でないDNA配列であればその機能は問題でない。事実、今までのRFLPが報告されたプローブのうち機能の明らかな遺伝子は約1/3しかない。このことは遺伝子ライブラリーなどにクローン化されたヒトDNA配列はほとんどプローブとして用いることができることを示唆する。もしヒトの検出可能なRFLPをすべて見出したとすると染色体1本あたり 10^5 のマーカールが得られるであろうと予想されている。すなわちDNA 1Kbに1つのマーカールが見出されることになり、Kb単位の染色体地図が作成できることになる。RFLPは単に遺伝子標識としてだけでなく、遺伝病の出生前、発症前の診断の非常に有用な手段として注目されている。これまでの所、鎌型赤血球貧血症、家族性アミロイドニューロパチーなどでそのような例が報告されている。RFLPのこのような面での利用も今後盛んになっていくものと思われる。

<第8回研究会>

会員の研究発表

[(BM x TM) x TM] 戻し交配ラットによるリンケージの検索

○山田淳三、浜田修一（京大・医）、K. Bender (Freiburg 大・人類遺伝研)、M. Adams (南オーストラリア博物館)

[(BN x TM) x TM] 戻し交配ラット 64 匹について分離が認められた次の 15 遺伝子座の遺伝子を同定した。Acon-1 (LG ?), Ahd-2 (?), d (?), Es-1 (V), Es-3 (V), h (VI), Fh (?), Gc (VI), Hao-1 (?), Hbb (I), Mup-1 (II), Pep-3 (?), Pg-1 (?), RT1 (IX), Svp-1 (IV)。この 15 遺伝子座について 2 座間のすべての組み合わせ 105 組についてリンケージの有無を検索した。

有意なカイ自乗が得られたのは Gc: h ($\chi^2=39.552$), Acon-1: Mup-1 (36,089), Es-1: Es-3 (27,018), Hbb: d (14,076), Svp-1: Hao-1 (11,524), Fh: Pep-3 (7,869), h: RT1 (7,179), Gc: Fh (5,395), Hbb: Gc (4,135) の 9 組であった。

LG I において Hbb は毛色遺伝子 d とのリンケージが認められた。TM 系の持つ d 遺伝子は未だ同定されたものではない。今回 Hbb とこの d とに 26.6 cM のリンケージがみられたことは、すでに Hbb と p との間に 24.0 cM のリンケージが同定されているので、むしろこの d は pink-eyed dilution (p) と思われる。一方 Hbb と Gc との間に緩いリンケージが検出された。しかし Gc はすでに LG VI に位置付けられ、Hbb は LG I にあるので、このリンケージは疑わしい。

LG II では Mup-1 と Acon-1 の間に強いリンケージ (12.5 cM) が観察された。この結果は Cramer 等の結果と一致している。最近 van Zutphen 等は Acon-1 と Lap-1, c, Hbb との緩いリンケージをみているが、この間に二重組換えの頻度の多いことから疑わしいとみている。

LG IV では Svp-1 と Hao-1 間に中程度のリンケージ (23.8 cM) が観察された。これも Cramer 等の結果と一致している。

LG V では Es-1 と Es-3 間に以前から認められているリンケージ (17.2 cM) が検出された。

LG VI には今まで h, Gc, alb があてはめられている。今回認められた h: RT1 のリンケージは距離が遠く、又 Gc: RT1 とのリンケージがないこと、及び alb が第 2 染色体へあてはめられ、RT1 が第 14 染色体にあてはめられていること等からすると、このリンケージは疑わしい。又 Gc: Fh に認められた緩いリンケージは Bender (私信) の結果からも否定的である。結局 LG VI ではすでに認められている h: Gc 間にのみ強いリンケージ (10.9 cM) が認められた。

今回認められた Fh: Pep-3 の緩いリンケージ (32.3 cM) は、Adams 等、Bender 等及び Cramer 等の結果と同じく、距離は遠いながら一致してリンケージを認めており、Cramer 等の提唱したように Fh: Pep-3 は LG X を形成しているものと思われる。

Tremorラットにおける欠神様発作

大野行弘¹、笹 征史¹、赤池昭紀¹、芹川忠夫²、山田淳三²、高折修二^{1,2}、(京大・医・¹薬理、²動物実験施設)

我々は先に、自発的に欠神様発作ならびに強直性けいれんを示す自然発症てんかんラット (S E R ; $z^i/z_i, t^m/t_m$) の脳波所見について報告した (第32回日本実験動物学会総会)。今回、S E R の親系統である Tremorラット ($t^m/t_m, +/+$) および Zitterラット ($z^i/z_i, +/+$) においてもこれら欠神様および強直性の発作が認められるか否かを確かめるため、さらに脳波学的解析を行った。(方法) 実験には、2~3カ月齢の Tremorラット、Zitterラットおよび S E R を使用した。Pentobarbital 麻酔下に動物を脳定位固定装置に固定した後、Königと Klippelの脳座標図に従い、左側海馬にステンレス製記録電極を、同側の大脳前頭皮質に銀球製記録電極を留置した。導出用のソケットはデンタルセメントにより頭骨上に固定した。手術後約1週間の回復期間の後、動物を測定用シールドボックスに放ち、非拘束条件下に行動観察ならびに自発脳波の記録を行った。(結果) この月齢の Tremorラットではすでに振戦は減弱しており、行動時に軽度の体軀の揺れを示すにすぎなかった。このとき、大脳皮質には10~20 Hzの低電位速波が、海馬には6~8 Hzの θ 波が認められた。S E R に類似して、歩行・立ち上がり等の行動を一時的に停止し、一点を凝視する欠神様の状態が時折観察され、この際、大脳皮質および海馬には、同期した6 (3~7) Hzの棘徐波結合よりなる群発放電が出現した。この欠神様発作の出現頻度、持続時間および出現率は、それぞれ $1.2 \pm 0.37 \text{ times/min}$ 、 $4.1 \pm 1.51 \text{ sec}$ および $5.1 \pm 2.62 \text{ sec/min}$ (mean $\pm$ S.D., $n=6$) であった。また、強直性けいれんは認められなかった。Tremorラットにおける欠神様発作を S E R のそれと比較した場合、発作性脳波の特徴は両群でほぼ一致したが、Tremorラットの発作出現率は S E R に比し約50%低値を示した。さらに、Tremorラットにヒトの小発作治療薬である Trimethadione (100 mg/kg , i.p.) を投与した場合、投与後15~60分において欠神様発作はほぼ完全に抑制された。一方、Zitterラットは、絶えず体幹部主に尾部に振戦を示したが、大脳皮質および海馬には異常脳波は認められず、欠神様および強直性発作も観察されなかった。(考察) 本実験により、S E R の親系統である Tremorラットも欠神様発作をおこすことが明らかとなった。Tremorラットに認められた発作性脳波は、S E R と同様、ヒトのてんかん小発作にみられる spike and wave 等の異常脳波に類似し、かつ、小発作治療薬である Trimethadione により抑制されたことから、Tremorラットおよび S E R は小発作のモデル動物として有用であると考えられる。また Zitterラットにおいてこれら欠神様発作が認められなかったことより、S E R における欠神様発作は Tremorラットに由来すると考えられる。

片山 泰人 (岡山大・医・脳代謝研)

生後4週間で離乳させたのち、1週間2回の割合で、マウスを軽く上下に放り上げる体位変換刺激の条件づけを行った。開始後約4～8週間でほとんどの個体がけいれん発作を起こすようになる(80%)。発作様式は体位変換刺激を与えると、「きき」とないて横転し、四肢を下腹部へ引付ける屈曲性強直性けいれんが起り、次いで数秒間交代性けいれんを行い、やがて頸を後屈させ伸展性強直性けいれんへと移行する。極期に達すると全身を海老のごとくそり曲げる、いわゆるopisthotonusの状態を示す。その後回復するが、発作過程に糞尿の失禁がみられ、けいれん発作の全過程は10～15秒であった。けいれん発作様式は、E1マウスと同一であった。

けいれんの遺伝的解析はまだなされていないが、異系交配実験を行ったところ、 $D_{103}♀ \times CBA♂$ の交配で雑種一代目13匹(♀6、♂7)中12匹(♀5、♂7)にCBAマウス同様のけいれん発作が起こることを確かめた。CBAマウスのけいれんはE1マウス同様優性に遺伝するものと考えられる。現在さらに確認のため複数の異系統マウスとの交配実験を行っている。

けいれん準備性を獲得したCBAマウスの左右前頭部および後頭頂部に4個のビスを植え込み、これを電極として単極および双極誘導により安静時およびけいれん発作時脳波を記録した。安静時に100～150 μV の棘波が出現することを観察した。一方、発作波は体位変換刺激を与えると全汎性発作波が出現し、約30～120秒間続き、間歇期に入った。この際、後抑制が完全に起こる個体と、起こらない個体とがあった。これらCBAマウスに観察された発作波は、鈴木により報告されたE1マウスのそれと酷似していた。

CBAマウスの脳内遊離アミノ酸、モノアミン、グアニジノ化合物、アセチルコリンおよびアセチルコリンエステラーゼ活性について系統差、ならびにけいれん発作にともなう変化を調べた。

CBAマウスは脳内遊離アミノ酸中タウリン量が他系統マウスに比し非常に少ない系統マウスであることを明らかにした。なお、他のアミノ酸には大きな相異を認めなかった。

脳内モノアミンに関して、CBAマウスはE1マウス同様ドーパミン含有量の高い系統マウスに属しており、ドーパミンはけいれん直前期で、大脳皮質および脳幹において有意な減少を示すことを明らかにした。ノルアドレナリンには系統差をほとんど認めないが、大脳皮質においてのみけいれん直前期、中、および終了後1時間目において有意な減少を示すことを明らかにした。セロトニンはE1マウスに次いでその含有量の多い系統マウスに属し、けいれん中に脳幹においてのみ有意な減少を示すことを明らかにした。

CBAマウスは脳内グアニジノ化合物中けいれん発作誘発作用を有するタウロシアミン、グアニジノ酢酸およびメチルグアニジンの含有量が高い系統マウスであること、N-アセチルアルギニン、クレアチニンおよびアルギニンはけいれん直前期に有意な減少を示し、グアニジノ酢酸およびメチルグアニジンはけいれん終了後30分目に有意な減少を示すことを明らかにした。

アセチルコリンに関して、CBAマウスはE1マウス同様大脳皮質および間脳において高いアセチルコリン含有量を有する系統マウスであり、けいれん準備性を獲得すると、間脳のアセチルコリン量は有意に増加するとともにアセチルコリンエステラーゼ活性も上昇することを明らかにした。

外植ハムスター卵巢の排卵におけるplasmin 系酵素の関与について

○ 荒井 哲 ・ 森岡宏至 ・ 森 純一 （大阪府大農）

排卵が卵胞刺激ホルモン (FSH) の前作用のもとに黄体形成ホルモン (LH) との協同作用ならびに LH の血中濃度の一過性の上昇 (LH サージ) によって誘起されることはよく知られている。LH サージから卵胞破裂に至るまでの排卵機構に関しては、物理的要因と化学的要因の 2 つが考えられている。化学的要因については、proteinase などの関与が注目されており、最近、plasmin の前駆体である plasminogen の活性化酵素 plasminogen activator (PA) の活性が、排卵前に亢進していることを示す幾つかの研究が報告されている。そこで本研究では、ハムスター卵巢の外植培養法を用いて、PA および plasmin 阻害剤の排卵におよぼす影響を調べ、これら酵素の排卵過程における関与について検討し、併せて prostaglandin F-2 α (PGF-2 α) の影響についても調べた。

〔材料と方法〕動物は、成熟処女ゴールデンハムスターを用いた。発情前期の 20:00 時 - 24:00 時の指定時刻に断頭と殺し、摘出した卵巢を修飾 M-199 液を用い、95% O₂+5% CO₂ を通気後 37 °C で翌日の 10:00 時まで液面上培養した。この際、PA 阻害剤の transamin および ϵ -amino-caproic acid (CA)、plasmin 阻害剤の benzamidine、PGF-2 α 生合成阻害剤の indomethacin を培養液に添加した。排卵検査は培養終了後、実体顕微鏡下で行い、顆粒膜細胞に包まれた卵子数を数えて排卵数とした。

〔結果〕1. 21:00 時外植培養例において、24mM-transamin 添加群の排卵率と平均排卵数は対照群に比べて有意に減少した。2. Transamin 添加群では 20:00 時と 21:00 時、CA 添加群では 20:00 時 - 22:00 時、benzamidine 添加群では 21:00 時 - 23:00 時の外植例において排卵抑制が認められた。3. 20:00 時または 21:00 時に外植した卵巢を transamin 添加液中で 1 時間培養し、その後無添加培養液に移して培養すると排卵は抑制された。4. 21:00 時外植卵巢の排卵は、indomethacin で抑制され、この抑制は PGF-2 α の添加によって回復した。Transamin と PGF-2 α 併用添加群の平均排卵数は transamin 単独添加群より増加した。

〔結論〕ハムスターの排卵過程における PA および plasmin の作用は、発情前期の 20:00 時 - 23:00 時 (排卵 3 - 6 時間前) の間にほぼ完了し、その作用発現時間に 1 - 2 時間の差のあることが示唆された。また、PGF-2 α は PA の活性に影響を与えることにより排卵に関与する可能性が示唆された。

ラットの性行動——卵巣除去後Estrogen処置を行ったラットの

ロードーシス商の日内変動

岸本 真弓・玉田 尋通・森 純一（大阪府大・農）

雌ラットの典型的な性行動であるロードーシスは、雄の乗駕によって頭部と尾部を挙上し背を弓なりにする姿勢反射である。

卵巣除去後Estrogen処置を行ったラットのロードーシス商（ロードーシスの回数×100/乗駕回数，LQ）の日内変動の有無については統一した見解が得られていない。本研究では、その日内変動を認めたので、さらに若干の検討を加えた。

〔材料と方法〕卵巣を除去したSD系成熟ラットに以下の処置を施した。動物は明時14時間（5時～19時）の環境下で、餌・水は自由摂取できるようにして飼育した。Estrogenとして8 μ gのestradiol benzoate(E₂B)を皮下投与した。①E₂Bを4,8,12,16,20,24時に投与し、それぞれ投与48時間後にLQを調べた。②12時または24時にE₂Bを投与し、48時間後および60時間後にLQを調べた。③12時にE₂Bを投与し、投与48時間後から4時間毎に36時間同一のラットについてLQと行動量を調べた。④明暗を逆にした環境下で3週間飼育したラットについて③と同様の処置と検査を行った。⑤副腎を摘出し、③と同様の処置を行いLQを調べた。⑥セロトニン合成阻害剤であるp-chlorophenylalanine (5.0mg/100g)を5日間連日腹腔内投与して、投与開始2日目から③と同様の処置と検査を行った。⑦セロトニン枯渇剤であるp-chloroamphetamine (0.5mg/100g, 1.0mg/100g)を腹腔内投与し、投与3日後から③と同様の処置と検査を行った。⑧セロトニンの前駆物質である5-hydroxytryptophan(2.0mg/100g)を4日間連日腹腔内投与し投与初日から③と同様の処置と検査を行った。

〔結果〕①LQは明時に低く暗時に高い日内変動を示した。②E₂B 12時投与群のLQは48時間後の12時（明時）には低かったが、60時間後の24時（暗時）には高かった。E₂B 24時投与群のLQは48時間後の24時には高かったが、60時間後の12時には低かった。

③④⑤LQや或いは行動量は明時に低く暗時に高い日内変動を示した。⑥LQと行動量の日内変動は消失する傾向にあった。⑦⑧行動量の日内変動は消失しなかったがLQの日内変動は消失する傾向にあった。

〔考察〕卵巣除去後E₂B投与を行うことにより、LQは明時に低く暗時に高い日内変動を示す。またLQの値はE₂B投与の時刻ではなく、ロードーシス観察時刻によって決定される。このLQの日内変動成立に副腎は関与せず、セロトニンが関係していることを示唆する。

F344ラットの精巣間細胞腫に対するテストステロン持続投与の影響

茶谷 文雄, 野々山 孝, 須藤 勝一, 宮脇 宏彰 (武田薬・中研)

Fischer344ラットは加齢により高率に精巣間細胞腫を発生し、2年齢ではその率は70～100%に達する。間細胞はLHの支配をうけてアンドロゲンを産生・分泌するが顕著な間細胞腫を有する動物の精囊や前立腺は多くの場合萎縮しており、このように腫瘍化した間細胞は生物活性を有するアンドロゲンを分泌していないと考えられる。そこで、この腫瘍の増殖・維持に関するLHの関与をみるために、今回、我々はF344ラットにテストステロン(T)を持続的に投与してホルモンのネガティブフィードバック系を介した低LH状態を作出し、精巣間細胞腫の大きさの推移とその組織像を調べた。

〔材料および方法〕精巣に間細胞腫を有する69週齢のF344/NS1cラット12匹を、1) Tを1cmの長さに充填した内径1.55mmのシリコンチューブ(数か月間持続的にTを放出する)2本を背部皮下に埋めこむ群、2) Tを1)と同様の方法で埋めこみ4週間後にそのチューブを抜去し、6週間の休薬期間を設ける群、3) チューブのみを4週間埋めこむ群(対照群)の3群に分け、投与前と投与後あるいは休薬期間後の腫瘍の大きさをノギスで計測し比較した。精巣(腫瘍)はホルマリン固定後、H.E染色を施し鏡検した。

〔結果〕4週間の埋めこみで13週齢ラットの血中LHレベルが1/5に低下するT量(1cm×2本)を投与すると間細胞腫でほぼ占められた精巣(各群3～4例)はやや軟化しその大きさは1.4～3.3%減少した。一方、対照群の大きさの減少は0～1.0%であった。投薬群のこの減少は6週間の休薬で回復傾向を示した。組織学的には投薬後の腫瘍には胞体が乏しく車軸様核を有する細胞や胞体が明るく豊富で丸い核を有する細胞の他に対照群にはあまりみられない変性傾向を示す細胞が比較的広範囲に認められた。

〔考察〕テストステロンの持続投与で血中LHの低下した状態では腫瘍の縮小が認められたが、この変化は腫瘍細胞の変性による細胞体積の減少に起因すると考えられる。

ホルモン産生ラット下垂体腫瘍株の樹立とその特性

○山下浩文, 川口順子, 牧野進, 林幸之, 森浩志*

(塩野義製薬・油日ラボ, *阪大医・第二病理)

我々は、老齢（759日齢）Wistar雌ラットに自然発生した下垂体腫瘍から、成長ホルモン（GH）、プロラクチン（PRL）および副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）産生機能を有する腫瘍株を樹立した。

原発腫瘍を複数の雌ヌードマウスに移植し、87日後および147日後にそれぞれ腫瘍形成を認め、以後継代可能となった。しかし、前者の腫瘍は17世代で特性に変化が生じたため、今回は後者の腫瘍株（MtT-SA5）の樹立経過とその特性について報告する。なお、現在の世代数は、43世代に達している。

MtT-SA5はヌードマウスではほぼ100%移植可能で、腫瘍形成に要する日数は約20～30日である。MtT-SA5担癌動物の雌では、乳腺の発達が顕著である。担癌ヌードマウスは、無処置対照にくらべ肝臓および腎臓は約2倍、副腎は約3～3.5倍に肥大する。しかし、体重増加は顕著ではない。

この腫瘍は、ほぼ均一な色素嫌性細胞からなるが、好酸性細胞が散在し、それは雌の腫瘍により多く認められる。免疫組織化学染色では、rGH陽性細胞は雌雄とも全腫瘍細胞の約2/3を占める。rPRL陽性細胞は雄の腫瘍細胞の約1/3を占めるのに対し、雌では10%以下である。ACTH陽性細胞は、雌雄とも2%以下である。

Radioimmunoassay（RIA）法により測定した血清中のGH、PRL値は、担癌ヌードマウスおよび担癌ラットとも、無処置対照にくらべ著しい高値を示した。腫瘍組織中のACTH活性は、RIA法では全腫瘍で陽性であった。しかし、bioassay法では、6/14に陽性例が見られたのみで、その値も下垂体のそれにくらべ著しい低値（1/10⁷）であった。また、血清コルチコステロン値も、無処置対照にくらべ著しい低値を示した。

MtT-SA5はGH、PRL、およびACTH産生腫瘍であることが示された。また、本腫瘍から産生されるACTHは、副腎肥大作用を強く持つものの、血清コルチコステロン値は非常に低値であったことから、コルチコステロン産生刺激能の乏しい、ACTH関連ペプチドの可能性が考えられる。

本腫瘍は細胞中のホルモン産生機構の研究、およびACTH関連ペプチドの研究等に有用であると考えられる。

Wistar-Furth 系ラット 自然発生大腸癌

。高田美津子，谷 洋一，宮本 誠（阪大・医・病理）

ヒト大腸腺腫症の疾患モデル動物として，当教室で1975年来継代飼育されているWistar-Furth系（WF系）ラット開発研究の現状を報告した。

1) 大腸癌発生頻度と自然退縮率

純兄妹交配群22-29世代雌雄701例中，大腸癌発症例は292例（41.7%），うち，32例（11%）は，晩発例であり，約90%は，生後4ヶ月時までに発癌していた。次に，晩発症例を除く担癌例260例中107例（41.2%）は，自然退縮現象が見られ，これら症例は，一部高度進行癌においても認められた。

2) いわゆるもどし支配における発生率の検討

担癌ラットをミュータントとしての表現型と相定したうえで，ミュータント遺伝子を導入する方法に基づき，交配を行った結果，当初高率に発癌するかに考えられたが，その発生率は著明に減少した。

3) 移植系および培養系の確立

大腸癌原発部を，0.25%グルコン酸クロルヘキシジンPBS（-）（w/v）中で1cm立方角に細切，さらにかゆ状に細切し，4～5匹の同系4-5週齢の雌雄ラットの腹腔内に移植し，移植系の樹立に成功した。

次に，この可移植性大腸癌結節を用い，培養系の確立に成功した。（doubling time；4.3日）

4) 担癌ラットにおける血清特異タンパクの検索

担癌ラット血清，移植系ラット腹水には分子量約16万の特異的糖蛋白が存在したが，癌の消退と共にこの蛋白も消失することが確認され，発癌に関与する一種の腫瘍マーカーと考えられた。

5) 発癌因子の検索

可移植性大腸癌，胃癌を移植された幼弱雌ラット宿主に子宮体部腺癌が誘発された。子宮体部腺癌は，WF系では未だ自然発生例を見ていなかった腫瘍であり，移植された腫瘍の子宮内転移でないことを証明した。又，同様の事が，宿主の大腸・胃にも，認められ，共に自然発症例よりもさらに高頻度に癌が誘発された。

これらの結果より移植に用いられた大腸癌・胃癌および子宮体部癌細胞に，宿主の大腸・胃・子宮内膜のいずれかを発癌させる因子を持っているのではないか，または，宿主の側でも組織学的には証明し得ないような前癌病変因子が存在する可能性が考えられた。

6) モノクローン抗体の作成

確立した培養細胞でBalb/Cマウスを免疫しその脾細胞とSP2ミエローマ細胞との細胞融合法を用いてハイブリドーマを作成し，それぞれに反応するモノクローン抗体を得た。

7) 胃癌培養細胞もどし移植によるヌードマウスの白血病化

胃癌培養細胞を用いてヌードマウス皮下に「もどし移植」を行った結果，ヌードマウスに移植結節の成着と共に，肝脾腫が認められ，組織学的検索により，骨髓，肝，脾に白血病細胞が認められた。

高血圧自然発症ラット (SHR) の生涯飼育試験：
血圧、蛋白尿および腎・心血管系の病理組織像

飯田晶敏、安場正子、沖本一夫、大西久美雄 (大日薬 総研)

遺伝的に高血圧を100%発症し、また高血圧に伴う腎臓・心血管病変などの合併症を確実に示す点で、ヒトの本態性高血圧のすぐれた病態モデルとされているSHRを生涯飼育して、血圧の推移、蛋白尿、さらに腎・心血管系の病理組織所見について検討を加えた。

動物は、京都大学医学部より分与を受け、以後自家繁殖により維持されてきた雄性SHRで、SPF環境下、日本クレア(株)製固型飼料 CE-2 および水道水を自由摂取させて飼育した。また、SHR のオリジナル系であるWistarラット (Slc:Wistar-Kyoto, WKY) を購入して、同様の条件下で飼育し、正常血圧対照動物として用いた。

SHRの実験群は生涯飼育群 (45匹) と、経時的変化をみるために6 (10匹)、11 (9匹)、25 (11匹) および50 (20匹) の各週齢で殺処分した各群よりなる。これらすべての動物について死亡発見。または殺処分後剖検して、病理組織学的検索に供した。このうち生涯飼育群については血圧を6、15、28、44 および57週齢時に、尿蛋白を6、15、28、57 および71週齢時に測定し、正常血圧のWKY群 (42匹) と比較した。

SHR生涯飼育群の生存日数は 419 ± 14.3 (mean $\pm$ S.E.) で、WKYと比較して明らかに短命であった。

血圧 (尾動脈収縮期圧) は Fig. 1 に示す如く、SHR 6週齢ではWKYと同様に正常血圧 (135 ± 1.0 mmHg) を示したが、15週齢以後は高血圧状態 (約180mmHg 以上) が維持された。また、高血圧性腎硬化症の指標となる尿蛋白も血圧と同様に上昇し、高度の蛋白尿を示した。

病理肉眼的に、生涯飼育群の大部分の動物および50週齢群の一部の動物では全身浮腫、胸水、腹水および肺のうっ血など心不全を特徴づける所見が得られた。組織学的には Table 1 に示す如く上記2群の動物の腎・心血管系の主要病変として、心臓：心筋線維化、左心房血栓、および乳頭筋の軟骨化生、腎臓：腎硬化症が高率にみられ、また脾臓、精巣における結節性動脈周囲炎が多数例にみられた。一方、高血圧発症前あるいは発症期の6、11および25週齢群では、25週齢群において初めて心臓、腎臓および脾臓にきわめて軽度の病変がみられた。

Fig. 1 Blood pressure

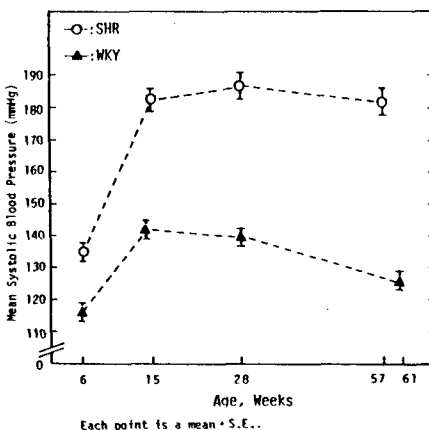


Table 1 Histopathological findings

	Duration(Weeks)	6		11		25		50		All life			
		5	5	5	5	0*	5	-48	-60	-72	-85		
		No. of animals	10	9	11	4	16	7	15	16	7		
Heart													
	+	0	2	11	0	10	6	3	9	2			
Arterial change	++	0	0	0	4	6	0	12	6	5			
	+++	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
Thrombi:	Small artery	0	0	0	4	3	1	6	2	0			
	Left atrium	0	0	0	3	0	1	11	10	6			
	Left ventricle	0	0	0	0	0	0	3	6	2			
Myocardial fibrosis	+	0	0	7	0	6	3	6	4	1			
	++	0	0	0	4	10	1	6	10	5			
	+++	0	0	0	0	0	1	3	2	1			
Osseous &/or cartilaginous metaplasia		0	0	0	3	2	2	9	10	4			
Kidney:													
Nephrosclerosis	+	0	0	4	0	7	3	5	4	0			
	++	0	0	0	2	7	2	9	7	3			
	+++	0	0	0	2	2	1	1	5	4			
Periaarteritis nodosa:													
Mesentery &/or pancreas		0	0	1	2	4	2	3	7	1			
Testis		0	0	0	4	9	2	12	11	5			

S: surviving animal, 0: dead animal. *: 34-49 weeks

薬剤誘発眼疾患モデルとしての実験動物

○ 久世 博, 堀 正樹, 岡庭 梓 (田辺製薬 安全研)

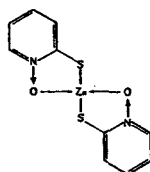
眼に特異的に障害を与える薬剤は幾つか知られているが網膜上に急性的に多彩な障害を出現させる薬剤は数少ない。イヌにジंकピリチオン(ZPT)を経口投与したときに網膜に急性に網膜下出血がおり、重症例では失明することが知られている(CLOYDら,1978)。ZPTは抗菌作用を持ち、抗フケ剤としてシャンプー等に添加されているが、イヌ、ネコ等の脈絡膜壁紙を持つ動物にのみ眼病変を起こすとされている。今回、我々はZPTをスナネズミ、有色モルモット(Strain 13)、白色モルモット(ハートレイ)、カニクイザル、ネコおよびビーグル犬等の多種の動物に経口投与し、ZPT中毒を起こし、比較眼科学的に網膜症発生の有無について検討を行った。

方法 ZPTの化学構造式および投与方法については下表に示す。検査項目としては前眼部検査、眼圧測定(空圧平式電子眼圧計、アルコン)、眼底検査(眼底カメラ、KOWA RC-2)を行い、電気生理学的検査として網膜電位(ERG)および視覚誘発電位(VEP)を記録した(光刺激装置KSP-2R、日本光電、多用途誘発反応記録装置MEB-3102 日本光電)。ERGには動物に合わせたコンタクトレンズ型電極(京都コンタクト)を用いた。1時間の暗順応の後にスナネズミ、モルモットについては20jouleの光刺激を、イヌ、ネコ、サルには2jouleの光刺激を30cm離れたキセノンランプより与えた。VEPについてはビーグル犬においてのみネジ電極を頭蓋骨視覚野上に埋めこみ行った。

結果および要約

スナネズミ、モルモットおよびサルではZPT投与による眼障害は認められず、ネコ、イヌにおいてのみ眼病変の発現をみた。

構造式



Zinc bis (2-pyridylthio-1-oxide)

ネコでは眼底検査でタパータム部の輝度の低下を、またERGでa、b波の低下を認めた。

イヌにおいては、臨床的検査で対光反射の鈍化あるいは消失、眼圧低下を、また眼底検査で網膜浮腫および出血を認め、ERGおよびVEPでも各波の平坦化を病勢進行状態に一致して、かなり早い時期よりとらえられることが出来た。病理学的検査からこれら病変は脈絡膜壁紙の変性、壊死を原発として網膜、視神経、視索に波及する障害であることが確認された。

動物	例数	投与経路	投与量×回数	急性致死量
モルモット (アルビノ)	6	経口 (ゾンデ)	10mg/kg×6	20mg/kg
モルモット (有色)	4	経口 (ゾンデ)	10mg/kg×6	20mg/kg
スナネズミ	6	経口 (ゾンデ)	2.5mg/kg×10	5mg/kg
サル	1	経口 (ゾンデ)	40mg/kg×19	30mg/kg23回投与で死亡(文献値)
ネコ	1	経口 (カプセル)	15mg/kg×18	30mg/kg
イヌ	3	経口 (カプセル)	20mg/kg×(19-33)	
	3	経口 (カプセル)	40mg/kg×(3-9)	40mg/kg8回投与で死亡

感覚器（蝸牛、水晶体）の固定法について

和田 功，湊 良雄，子林孝司，福島登美子，武下政一，岡庭 梓（田辺製薬・安全研）

感覚器の病理形態学的検索に当り、通常の固定では構造の保持に難点がある内耳（蝸牛）および眼球（水晶体）について、以下の固定法を試み良好な結果を得た。

蝸牛：摘出した内耳（モルモット）を各種の固定液で直接灌流固定し、従来の生体灌流法による固定の場合と比較検討した。さらに今回考案した固定法をカナマイシンにより作成した内耳障害モデルに適用し、病変部を観察し、本固定法の有用性を確認した。材料および方法：直接灌流法では最初に摘出した蝸牛について実体顕微鏡下で卵円窓のアブミ骨を抜き取り、前庭階と鼓室階の外リンパ液を流出させた。次いで輸液セットを連結した注射針を蝸牛窓に挿入し直接灌流を行った。固定液にはWittmaack液他数種を用い、灌流時間は6時間とした。結果：直接灌流固定の条件下では有毛細胞の保存性および染色性を指標として判断するとWittmaack液直接灌流固定標本ではCorti器の細胞構築および細胞の固定状態は同じ固定液による生体灌流標本のそれと同程度であったが、直接灌流法では有毛細胞の細胞質は好酸性を示し、弱好酸性の細胞質を有する指節細胞と明らかに識別可能で、この点Wittmaack液直接灌流標本が優れていた。カナマイシン連続筋肉内投与で作出した病変は今回我々が考案したWittmaack液直接灌流法で詳細が明瞭に観察された。

水晶体：摘出した眼球をDavidson液に浸漬固定すると良好な組織標本が得られる事から、この固定法をラットに50%Galactoseを投与する事により作成した実験的白内障に適用し、以下の結果を得た。3日後：検眼鏡的に赤道部に沿って暗褐色の構造物が認められた。組織学的に赤道部浅層皮質では線維の空胞化および線維間に小空隙が認められ、前面および後面の浅層皮質では線維の膨化が認められた。7日後：検眼鏡的に赤道部から前極方向にかけて褐色のレース状構造物の増幅が認められた。組織学的に赤道部浅層皮質は微細顆粒および空隙で占められた。前面では上皮の配列は不規則で、限局性の多層化が認められた。前面および後面の浅層皮質では線維の膨化は著しくなり、小空隙が後極付近にまで達していた。14日後：検眼鏡的に褐色の構造物は不明瞭となり、やや混濁を呈した。組織学的に上皮がほぼ全域に亘って多層化し、赤道部では後極方向に向かって核帯の線維がわずかに増殖していた。浅層皮質は顆粒状崩壊し、空隙も目立った。21日後：検眼鏡的に水晶体の中央部が白濁した。組織学的に14日目の変化に加え、浅層皮質では液化巣が認められた。深層皮質では膨化した線維内に種々の大きさの顆粒が充満し、水晶体核にも同様の病変が認められたが、その程度は軽度であった。

ラット、マウスおよびイヌ消化管上皮における

非特異的エステラーゼ活性の局在について

森島 英喜, 馬屋原 宏, 宮脇 宏彰 (武田薬・中研)

エステル化合物の消化管からの吸収の程度は動物種によって異なることが知られている。エステル化合物の吸収には上皮細胞内非特異的エステラーゼが関与していると考えられるが、本酵素活性の消化管内の部位差および種差に関する詳細な報告はない。そこで、本実験ではラット、マウスおよびビーグル犬の消化管各部における非特異的エステラーゼ活性の部位差および種差について酵素組織化学的に比較検討した。

材料および方法：Wistar ラット，ICRマウスおよびビーグル犬の成熟雌の胃，十二指腸，小腸上部・中部・下部，盲腸および結腸の7部位について，2%グルタルアルデヒドで0～4℃，2時間固定後，液体窒素で凍結し，約10μmの凍結切片を作製した。切片はチオ酢酸法（Crevier and Belanger, 1955）により，0～4℃，3時間浸漬し，光顕的に観察した。対照実験としては，コリンエステラーゼ阻害剤のエゼリンおよび非特異的エステラーゼ阻害剤の硝酸銀溶液（ 10^{-5} Mおよび 10^{-2} M）に切片を室温で1時間前処理した後，または切片を熱処理（80℃，30分）した後，同様に反応させた。また一部については，約40μmの未凍結切片を作製し，0～4℃，1時間反応後，1%オスミウム酸で後固定，脱水後エボン包埋，超薄切片を作製，酢酸ウラニル・くえん酸鉛二重染色し，電顕的に観察した。

成績および結語：非特異的エステラーゼ活性は，各動物の各腸管上皮に認められた。ラットおよびマウスの腸管上皮各部位における活性の強さは，十二指腸≒小腸上部>小腸中部>小腸下部>盲腸≒結腸の順であり，腸管の上部ほど活性が強かった。一方，イヌ腸管上皮における活性は，ラット・マウスと比較して極めて弱く，腸管の部位による差はほとんどみられなかった。これらの反応は硝酸銀の前処理により完全に抑制され，エゼリンの前処理では影響を受けず，また熱処理により消失したことから，非特異的エステラーゼ活性を示すものと考えられた。

胃においては，マウス腺胃部上皮およびイヌ胃上皮に反応が認められた。マウス腺胃部の反応は，硝酸銀感受性の非特異的エステラーゼ活性であることが示されたが，イヌの胃上皮の反応は，硝酸銀およびエゼリンのいずれにも感受性を示さなかった。

電顕的にラット十二指腸上皮細胞では，小胞体，核膜およびミトコンドリアに活性が認められ，細胞膜および刷子縁に活性は認められなかった。

以上の成績から，消化管上皮の本酵素活性は，部位により強さが異なり，動物種により局在や強さが異なることが明らかとなった。

ラットの血液、血清成分および臓器重量の正規化に およぼす加齢の影響

野田勉、山田明男、森田茂、大垣寿美子、清水充（阪市環科研）

毒性試験においては得られた結果を統計学的に検定を行ない試験結果の解釈の一助としている。小数例の検定にあつたては、正規分布しないデータにparametricな検定法を適用することには問題があり、適切な変数変換が必要となる。一方、血清中のalkaline phosphatase活性は幼若ラットでは高く、成熟ラットでは低い。また、下垂体は加齢に伴い腫瘍の発生が多くなる等の様に加齢によって値がかなり変動するものがあり、データの正規化に当たっては加齢による値の変動を考慮する必要がある。

〔実験方法〕 生後4,7,13,19ヵ月齢のJcl:Wistar系雄ラットを用いた。これらは無処置動物あるいは1973年以後本所で行なった毒性試験の対照動物である。なお、動物は屠殺前1昼夜の絶食を行なった。常法により採血、屠殺後血液学的検査、血清生化学的検査、臓器重量の測定を行ない、臓器相対重量を算出した。得られた結果について正規分布モデル、開平変換モデルおよび対数変換モデルのいずれと良く合うかを見るために赤池情報量基準（AIC）による比較を行なった。比較に際しては各AICの差が1以上の場合、その小さい方のモデルを最適モデルとした。

〔結果と考察〕 血液学的検査8項目、血清生化学的検査11項目、臓器重量および相対重量各11項目および体重の合計42項目について検討した。その結果、4つの月齢とも正規分布モデルと推定されたものは6項目、開平変換モデルと推定されたものは2項目、対数変換モデルと推定されたものは16項目、一定の傾向が認められなかったものが2項目であった。残りの16項目については加齢に伴い推定されたモデル型が変化した。加齢に伴い正規分布モデルから対数変換モデルに変化したものは血清総蛋白、Na、副腎、下垂体重量および肝、脾、副腎、下垂体相対重量の8項目であり、開平変換モデルから対数変換モデルに変化したものは白血球数であった。下垂体重量については19ヵ月齢で腫瘍の発生により平均値の増大が認められ、それに伴い分布型が変化したものと考えられる。しかしその他の項目については月齢とそれらの平均値の間に一定の傾向は認められなかったが、いずれにしても高い値を示す個体が増加しその結果分布様式の変化をきたしたと考えられる。これらの変化は肝および脾相対重量の2項目を除くといずれも13あるいは19ヵ月齢の時点で起こっているところから、この変化は主に老化によるものと推察された。一方、対数変換モデルから正規分布モデルに変化したものは赤血球数、hematocrit、体重、肝、心、脳重量であり、対数変換モデルから開平変換モデルに変化したものはalkaline phosphataseであった。これらの変化は主として7ヵ月齢の時点で起こっており、動物の未成熟から成熟への変化に起因すると考えられた。以上の様に動物の生長あるいは老化に伴いある種のデータの分布様式が変化することが示唆された。

<その他>

総会・評議員会議事概要

☆第3回評議員会議事概要（昭和60年3月15日 於 楽友会館）

出席：飯田、海野、及川、佐々木、佐藤（良）、志村、芹川、武田、高木、高島、鳥居、二階堂、新谷、橋本、古河、牧野、宮嶋、森、森岡、山田、山中、渡辺（嘉）（22名）

- 1) 昭和59年度事業報告が行われた。
- 2) 昭和59年度決算につき報告され、佐々木監事より監査の結果適正であったことが報告された。
- 3) 昭和60年度事業計画（案）につき説明され、承認された。
- 4) 昭和60年度予算（案）について説明され、承認された。
- 5) 機関誌英名を Kansai Journal of Laboratory (Experimental) Animals と変更したことを確認した（第2回評議員会）。

☆第2回総会議事概要（昭和60年3月15日 於楽友会館）

- 1) 昭和59年度事業報告が行われた。
- 2) 昭和59年度決算が報告された。
- 3) 昭和60年度事業計画が報告され、承認された。
- 4) 昭和60年度予算が報告され、承認された。
- 5) 機関誌英名を Kansai Journal of Laboratory (Experimental) Animals に変更したことが報告された。

☆第4回評議員会議事概要（昭和61年3月7日）

出席：飯田、海野、内海、及川、川俣、佐々木、佐藤（良）、志村、芹川、高島、鳥居、新谷、早川、古河、松林、牧野、宮嶋、山田、山中、吉田（幸）（20名）

- 1) 昭和60年度決算が報告され、佐々木監事より監査の結果適正であったことが報告された。
- 2) 昭和60年度事業報告が行われた。
- 3) 昭和61年度予算（案）につき説明され、承認された。
- 4) 昭和61年度事業計画（案）につき説明が行われ、承認された。
- 5) 機関誌は昭和60年3月、1巻1号が出たままになっているが、早急に手持ちの原稿により刊行することが報告された。
- 6) ICLAS モニタリングセンターにつき、第1回運営検討委員会の内容が報告された。

☆第3回総会議事概要（昭和61年3月7日 於楽友会館）

- 1) 昭和60年度決算が報告された。

- 2) 昭和60年度事業報告が行われた。
- 3) 昭和61年度予算が報告され、承認された。
- 4) 昭和61年度事業計画が報告され、承認された。
- 5) 機関誌を早急に刊行することが報告された。

☆研究会の開催

- 第3回研究会 (昭和59年10月18日 於京大会館)
講演会: Bacterial translocation in immune-deficient hosts
講 師: Dr. R. D. Berg (Louisiana 州立大学)
- 第4回研究会 (昭和59年12月8日 於京都教育文化センター)
講演会: Current trend for degradation of animal experiment
講 師: Mr. G. J. R. Hovell (ICLAS Secretary General)
- 第5回研究会 (昭和60年3月15日 於楽友会館)
研究発表会: 演題数13題
- 第6回研究会 (昭和60年6月14日 於楽友会館)
講演会: GLP の査察について
講 師: 堀内 茂友 (国立衛生試験所)
- 第7回研究会 (昭和60年9月20日 楽友会館)
講演会:
1. マウスのゲノム中に組みこまれたヒト遺伝子の発現—ヒト免疫遺伝子を中心に—
清水 章 (京都大学・医学部・医化学教室)
2. 新しい遺伝標識 RFLP (restriction fragment length polymorphism)—ヒトアミラーゼ遺伝子を中心に—
石崎 寛治 (京都大学・放射線生物研究センター)
- 第8回研究会 (昭和60年12月13日 於京都教育文化センター)
研究発表会: 演題数13題
- 第9回研究会 (昭和61年3月7日 於楽友会館)
シンポジウム: 「実験動物における人畜共通寄生虫病」
吉田 幸雄 (京都府立医科大学・医動物学教室)
- 第10回研究会 (昭和61年7月3日 於京大会館)
講演会: 癌原性試験の現状と問題点
講 師: 林 裕造 (国立衛生試験所)
- 第11回研究会 (予定) (昭和61年10月3日 於京大会館)
シンポジウム: 「哺乳動物卵及び胚取扱に関する最近の進歩」
入谷 明 (京都大学・農学部・家畜繁殖学教室)

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 赤羽 行武 有木 豊 安藤 孝夫	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 ラボリック・サービス 鐘淵化学工業 生物化学研 武田薬品工業 中央研究所	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 岡本 雅春 奥泉 仁一 小倉 基裕 織田 茂	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 サントリー 生物医学研 東レ 研究開発本部 関西医科大学 武田薬品工業 薬剤安全性
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 石川 隆司 伊藤 隆康 糸賀 鋭治 今井 章浩	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 実動センター 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 大日本製薬 総合研究所 武田薬品工業 中央研究所 塩野義製薬 摂津工場 関西アニマル・ケア	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 亀井 幸雄 川西 和夫 き 木原 隆英 木村 守 岸 嘉夫 杆川 文彦 木下 邦明 北山 博章	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 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
う ☆海野 隆 ☆内海 健二朗 浦谷 衛	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	く 黒崎 美保 倉林 譲 蔵満 茂晃 久世 博 久保 武 桑原 智恵美	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 田辺製薬 安全性研究所 東レ 実験室 京大 医 法医学教室
え 江馬 真 園入 克介 ☆江角 吉造 江守 武彦	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 武田薬品工業 薬剤安全性	こ 小林 喜代 河口 充宏 後藤 潤 小井出 康人 児玉 直己 甲田 彰 米田 友彦 小嶋 康義 小谷 猛夫 ☆小嶋 明広 近藤 靖 神山 八郎 小森 彰	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 科研製薬 安全性研究所
お ☆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	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	さ ☆笹川 祐成 ★佐々木 弘	近畿大学 医学部 日本チャールスリバー

佐幸	誠一	帝国製薬 研究開発部	谷本	純一	藤沢薬品工業 中央研究所
猿木	進二	神戸大学 医 動物実験施設	竹本	勇一	大日本製薬
佐藤	義範	カッタージャパン	竹川	眩輔	
☆佐藤	良夫	大阪大学附属病院	多賀谷	修	エーザイ 安全性研究センター
鮫島	秀暢	鍾紡 薬品研究所	竹之下	美恵	ケアリー
佐治	久江	塩野義製薬 油日ラボ	高橋	哲哉	石原産業 中央研究所
佐藤	公道	京都大学 薬 薬理学	高平	汎志	協和醸酵工業 安全性研究所
酒井	芳紀	小野薬品 福井安全性研究	竹村	公延	マルホ・研究所
			多田	輝典	日本農産工業 特品事業センタ
			玉田	尋通	大阪府立大学 農 獣医学科
し☆新谷	茂	武田薬品工業 中央研究所	ち	千葉 胤孝	
塩田	恒三	京都府立医科大学	つ☆辻	繁勝	和歌山県立医科大学
塩田	千代	近畿大学 医 衛生学	☆蝶良	義彦	奈良県立医科大学 第2 病理
東海林	隆次郎	発達障害研究所	筒井	一男	環境保健生物
☆城	勝哉	兵庫医科大学			
嶋川	幸三	武田薬品 中央研究所	て	寺島 幸男	科研製薬 京都研究所
☆志村	圭志郎	三重大学 医 動物施設	出口	隆志	協和醸酵工業 安全性研究所
清水	英男	清水実験材料	寺田	芳規	大日本製薬 総合研究所
☆塩見	俊朗	三重県衛生研究所	寺澤	一雄	藤沢薬品工業
清水	雅良	日本バイオリサーチセンター			
塩本	泰久	大塚製薬工場	と	富田喜久雄	塩野義製薬 油日ラボ
塩見	雅志	神戸大学 医 動物実験施設	堂前	嘉代子	大阪大学 微生物病研究所
嵩本	薫	東レ 安全性試験室	徳本	和弥	塩野義製薬 摂津工場
清水	達丈	積水化学工業 中央研究所	土井	安	ケアリー
す	鈴木 靖郎	小野薬品工業 福井安全性研	☆東条	英昭	富山医科薬科大学
菅原	努	日本バイオリサーチセンター	迎野	勲	環境保健生物研究センター
鈴木	靖幸	小野薬品工業 福井安全性研	☆島居	隆三	滋賀医科大学 動物実験施設
杉谷	順康	武田薬品 中央研究所			
杉村	幸治	日本メジフィジックス	な	中島 文博	大日本製薬 総合研究所
☆鈴木	秀作	島根医科大学 動物実験施設	☆中川	八郎	大阪大学 蛋白質研究所
杉浦	喜久弥	関西医科大学 病理学	中尾	寿夫	日本シェーリング 研究所
			永井	勝次	関西女子短期大学
せ☆芹川	忠夫	京都大学 医 動物実験施設	中川	一秋	藤本製薬 学術部
た	高木 順彦	朝日大学 歯学部	中山	亮	武田薬品工業 中央研究所
☆竹岡	成	滋賀医科大学 病理 I	中尾	博之	塩野義製薬 油日ラボ
谷口	雄三		中岡	農	藤沢薬品 中央研究所
☆武田	篤彦	大阪府立放射線研究所	長澤	久充	日本新薬 中央研究所
武居	秀夫	塩野義製薬 研究所 薬理	中村	公章	科研製薬 京都研究所
竹下	崇	日本新薬 山科植物研究所	永江	祐輔	日本チバガイギー 医薬研
☆高折	修二	京都大学 医 薬理学教室	中尾	嘉孝	石原産業 中央研究所
高田	博	田辺製薬 安全性研究所	中口	武	武田薬品工業 畜産事業部
田倉	進	日本チャールスリバー	中西	一	藤沢薬品 中央研究所
武下	政一	田辺製薬 安全性研究所	中野	大助	石原産業 中央研究所
田代	茂年	マルホ 大淀研究所	中川	和年	大鵬薬品工業
田中	達也	栗津神経サナトリウム	中島	健博	ケアリー
辰巳	光義	藤沢薬品工業 研究部門			
竹之下	洋司	ケアリー	に☆丹羽	皓二	岡山大学 農 畜産学
☆谷村	孝	近畿大学 医 第1解剖学	☆二階堂	浩子	金沢大学 医 動物実験施設
田中	兵太郎	森下製薬 薬理研究所	西村	正彦	浜松医科大学 動物実験施設
田口	俊雄	塩野義製薬	西川	哲	静岡協
谷口	三春	関西アニマル・ケア	☆新谷	聡	国立循環器病センター
多田	憲市	福井県家畜	西村	孝義	環境保健生物研究センター
☆高木	貞明	静岡協 京都営業所	西村	耕一	大日本製薬 総合研究所
田中	康晴	住友化学 宝塚研究所	西端	良治	日本臓器製薬 生物活性科学
☆高島	俊行	藤沢薬品 中央研究所	西川	健志	日本新薬 中央研究所
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	ぬ	沼沢 拓身	日本臓器製薬

の☆野澤 謙 野村 彰 能勢 尚志 野村 正行 野方 勝 野々山 孝	京都大学 霊長類研究所 日本新薬 中央研究所 鐘紡 薬品研究所 参天製薬 研究部 日本農薬 安全性研究所 武田薬品工業 中央研究所	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 美馬 信	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 フナイ薬品工業 総合研究所
は☆早川純一郎 橋野 秋彦 長谷川通規 橋本 和男 ☆林 幸之 畠山 邦彦 ☆橋本 喜信	金沢大学 医 動物実験施設 塩野義製薬 摂津工場 扶桑薬品工業 研究開発 京都大学 医 動物実験施設 塩野義製薬 油日ラボ 藤沢薬品工業 科研製薬 京都研究所	む☆村上 宏 村口 武彦 も 森本 純司 ☆森 純一 ☆森岡 宏至 ☆森井 外吉 森島 英喜	神戸大学 医学部 衛生 京都大学 医 動物実験施設 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 武田薬品工業 中央研究所
ひ 平松 保造 東野 浩司 東 稔広 平川 公昭 平松 幸一 平沢 勉 正田 精一	日本バイオリサーチセンター 大五栄養化学 日本シェーリング 鐘紡 薬品研究所 日本ベーリンガーインゲルハ 塩野義製薬 油日ラボ 科研製薬 安全性研究所	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 山本 保信 八木佐和子 山下 浩文 ☆山崎 恒義 山下 武夫 山本 孝史	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 実験動物センター 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 大鷲薬品工業 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 小野薬品 福井安全性研 小島文化女子短大 講師 塩野義製薬 油日ラボ 日本チバガイキー 塩野義製薬 油日ラボ 不二製油 生物化学研。
ふ 福永 育史 ☆古河 恵一 福西 克弘 藤平 司郎 古川 学 ☆藤村 一	大鷲薬品工業 品質管理部 近畿大学 医 共同研 鐘紡 薬品研究所 藤沢薬品 中央研究所 石原産業 中央研究所 京都薬科大学 学長	☆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 山本 保信 八木佐和子 山下 浩文 ☆山崎 恒義 山下 武夫 山本 孝史	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 実験動物センター 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 大鷲薬品工業 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 小野薬品 福井安全性研 小島文化女子短大 講師 塩野義製薬 油日ラボ 日本チバガイキー 塩野義製薬 油日ラボ 不二製油 生物化学研。
ほ 朴木 進 干場 純治 堀 龍彦 ☆堀内 貞治 堀 孝司 朴 鐘浩	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 マルホ 研究所	☆山之内孝尚 山北 修 山本 幸生 山田 明男 柳澤 宏樹 野内 工 山本 保信 八木佐和子 山下 浩文 ☆山崎 恒義 山下 武夫 山本 孝史	田辺製薬 安全性研究所
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 増田 実 松田恵美子 松本 耕三	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 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 オリケンタル酵母 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 研開発務 大鷲薬品工業 日本新薬 徳島大学 医 動物実験施設	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 吉船 伸一 吉村 章子	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 日本商事 医薬研究所 ラボリック・サービス
み 宮本 照男 宮本 誠 ☆宮崎 宏彰 三宅 可浩 宮脇 茂樹	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	わ☆渡辺 信夫	藤沢薬品工業 中央研究所

和田 功	田辺製薬	安全性研究所
渡辺 信介	近畿大学	ライフサイエンス研
☆渡辺 嘉雄	神戸大学	医 動物実験施設

維持会員

団体名

オリエンタル酵母株式会社 大阪営業所
 科研製薬株式会社 京都研究所
 カッター・ジャパン株式会社
 鐘紡株式会社 薬品研究所
 株式会社大塚製薬工場 研究開発部
 株式会社関西アニマル・ケア
 株式会社ケアリー
 株式会社船橋農場 京都営業所
 株式会社ミドリ十字 安全性研究所
 北山ラベス株式会社
 財団法人阪大微生物病研究会
 塩野義製薬株式会社 油日ラボラトリー
 大日本製薬株式会社 総合研究所
 武田薬品工業株式会社 中央研究所
 日本クレア株式会社 大阪営業所
 日本商事株式会社 医薬研究所
 日本チャールス・リバー株式会社
 藤沢薬品工業株式会社
 扶桑薬品工業株式会社
 丸石製薬株式会社 中央研究所
 和研製薬株式会社 中央研究所

昭和61年3月31日現在

編集後記

研究会の記録を会員の皆様に早くお届けしなければとあせりながら、発行がこのような遅れてしまったことを、おわび申し上げなければ成りません。編集委員の準備不足のゆえに、本号に記載できなかった何回かの記録については、次号に載せる予定ですので、もう少しお待ちください。

Mr. Hovellの講演は、最近我国でも関心の高まりつつある「動物実験反対の動き」に焦点をあてたもので、紙数の半分近くを占めることになりましたが、あえて全文を掲載させていただきました。石崎寛治先生の御講演の他は、会員の研究発表26題の要旨集となりました。会員各位の研究を進める上で参考となれば幸いです。

本誌の編集は、確固とした編集方針のもとで行う段階には達しておりませんが、号を重ねるごとに、理想的なスタイルが形づくられることを期待しております。投稿原稿をはじめとして、ご意見など多数お寄せ下さいますようお願い申し上げます。

- S.N. 記 -

昭和61年 9月30日 印刷
昭和61年10月 5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