

関西実験動物研究会会報

Kansai Journal of Laboratory Animals

平成18年12月 27号

関西実験動物研究会
Kansai Laboratory Animal Research Association

目 次

〈第87回研究会（平成17年9月2日）〉

テーマ：個体レベルの遺伝子操作による中枢神経系の発生と機能の解析

1. 哺乳動物のneuronal identity 決定の分子機構

斎藤哲一郎（千葉大院・医・発生生物学領域）----- 3

2. 代謝型グルタミン酸受容体遺伝子操作マウスを用いた小脳の機能解析

饗場 篤（神戸大院・医・分子細胞生物学）----- 10

〈第88回研究会（平成17年12月2日）〉

＜特別シンポジウム＞

テーマ：実験動物関連法に係る対処と展望

1. サル飼育に関連した新規法律と省令改正、とくに外来生物法と 感染症法等について

鳥居 隆三（滋賀医科大学・動物生命科学研究センター）----- 15

2. 動物の輸入届出制度における実験用げっ歯類の輸入の実際

八神 健一（筑波大学大学院人間総合科学研究科／
生命科学動物資源センター）----- 23

3. 実験動物と動物実験に関わる規制の最近の動向

浦野 徹（熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究部門）--- 28

＜会員の発表 16題＞ ----- 33

〈第89回研究会（平成18年3月3日）〉

テーマ：ヨーロッパからの風

1. イギリスから ～鼻粘膜からの神経幹細胞分離とその有用性の検討～

桑村 充（大阪府立大学大学院・獣医病理学教室）----- 51

2. ドイツから ～脊椎形成メカニズムの分子遺伝学研究～

今井 賢治（東海大学医学部基礎医学系分子生命領域）----- 56

〈第90回研究会（平成18年6月9日）〉

テーマ：彩る研究拠点ー北大阪に注目

1. 国立循環器病センター研究所動物飼育施設の現状・展望

塩谷 恭子（国立循環器病センター研究所実験動物管理室）----- 65

2. 基盤研実験動物開発研究室の紹介

ー特に基盤研動物資源バンクについてー

松田潤一郎（（独）医薬基盤研究所生物資源研究部実験動物開発研究室）--- 69

3. 各種実験動物の性腺刺激ホルモン配列比較と過排卵技術の改良

鈴木 治（（独）医薬基盤研究所生物資源研究部実験動物開発研究室）--- 72

4. プロスタグランジンD合成酵素の構造と機能について

裏出 良博（（財）大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門）--- 76

〈関西実験動物研究会だより〉----- 79

〈幹事会、評議員会、総会の議事概要〉----- 81

〈会員の異動〉----- 85

〈個人会員名簿〉----- 86

〈維持会員名簿〉----- 90

〈評議員名簿〉----- 91

〈会長、幹事、監事名簿〉----- 93

〈第87回研究会（平成17年9月2日）〉

テーマ：個体レベルの遺伝子操作による中枢神経系の発生と機能の解析

1. 哺乳動物のneuronal identity 決定の分子機構

斎藤哲一郎（千葉大院・医・発生生物学領域）

2. 代謝型グルタミン酸受容体遺伝子操作マウスを用いた小脳の機能解析

饗場 篤（神戸大院・医・分子細胞生物学）

哺乳動物の neuronal identity 決定の分子機構

斎藤 哲一郎 (千葉大学 大学院医学研究院 発生生物学)

Molecular mechanism to determine neuronal identity in mammals.

Tetsuichiro Saito, Department of Developmental Biology, Graduate School of Medicine,
Chiba University, Chiba 260-8670. E-mail: tesaito@faculty.chiba-u.jp.

はじめに

哺乳動物には極めて多種多様な神経細胞が存在し、個々の神経細胞は各々に特徴的な性質 (neuronal identity) を有し、高次神経機能を担っている。そのため、neuronal identity がいかに決定されるのかは、神経科学の根本的な課題である。また、再生医学の1つとして神経疾患を細胞で治療することを目指す上でも極めて重要である。我々は neuronal identity 決定の機構をマウス個体のレベルで解析するため、種々の実験系を開発しながら研究を進め、大脳皮質の神経幹細胞の性質を解析するとともに、脊髄の交連神経細胞の分化機構を明らかにした。

I. in vivo electroporation 法の開発

現在では、electroporation (電気穿孔) 法は、様々な細胞へ遺伝子を導入する手法として利用されている。大学院生の時に、手製の機器でタバコモザイクウイルスのゲノムをタバコのプロトプラストへ electroporation 法で感染させた経験もあり[1]、動物細胞への応用を長い間考えていた。初期の機器では細胞の生存率が悪く、生体への応用は到底不可能であったが、安定した矩形波の電気パルスを利用した機器の登場で、高い生存率が得られるようになり、ニワトリ胚に遺伝子を導入する実験が各所で行われるようになった[2]。しかし、哺乳動物は子宮の中で発生するため、遺伝子導入は困難と思われていたが、我々は組織や子宮の外側から電気パルスをかけることにより、高効率で遺伝子導入する in vivo electroporation 法を初めて開発した[3, 4]。

様々な時期のマウス胎児で至適条件を決定し、ほぼ9割以上の胎児が生存し、生き残った胎児の9割以上で遺伝子を発現させることができるようになった。この実験手法の詳細は、ウェブ上で公開している (http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/dev/in_vivo_electroporation.html)。

胎児脳へ遺伝子導入すると、遺伝子の発現は3か月以上も続くことが観察された。さらに、細胞死もほとんど引き起こさないことも確認し、個体発生から高次神経機能に至る様々な遺伝子機能の解析に極めて有用であることを明らかにした[4]。

II. 大脳皮質の神経幹細胞の分化能は減衰する

哺乳動物の大脳皮質は6層の構造をしており、各層の神経細胞は情報の入力・処理・出力を分担している。この構造は胎児期に作られ、神経幹細胞から最初に生まれた神経細胞は第6層に行き、次に生まれた神経細胞は第5層へと順々に積み上がるように構築される(図1の上段)。この時、神経幹細胞の能力は発生の進行とともに漸減し、最初の神経幹細胞は全ての層の神経細胞を生み出せるが、発生と同じ順番で下層の神経細胞を生み出す能力を失っていく。

発生の初期では、多くの神経幹細胞は等分裂を行い幹細胞の数を増やすが、発生の進行とともに不等分裂を起こすようになり、幹細胞と神経細胞を生み出すようになる。不等分裂で神経細胞が盛んに作られている時に、Notchの活性化型遺伝子(*caNotch*)をin vivo electroporation法で発現させると、神経幹細胞は神経細胞を生み出さず等分裂を繰り返した(図1の下段)[5]。

さらに、*caNotch*の両端にloxP配列を置き、下層の神経細胞が作られる時期に働かせた後でCre遺伝子を2度目のin vivo electroporation法で導入し、*caNotch*を不活化すると、神経細胞が再度生み出されるようになった。しかし、この時にできる細胞は上層の神経細胞のみで、下層の神経細胞は作られなかった。*caNotch*を働かせる時間を伸ばすと、より上層の神経細胞が作られ、どの層の神経細胞になるのかは神経細胞が生まれる時期のみに依存していた。つまり、*caNotch*で神経細胞の分化を止めても、個体発生とともに神経幹細胞の能力が減衰することが示唆された。

この神経幹細胞の変化が確かに細胞自身に起きていることを確かめるため、

細胞移植の実験をおこなった。早い時期の神経幹細胞を若い脳に移植すると、全ての層の神経細胞になるが、遅い時期の神経幹細胞は既に能力を狭めており、上層の神経細胞にしか出来ない。caNotchを一時的に発現させた神経幹細胞を若い脳へ移植しても、遅い時期の神経幹細胞と同様に、上層の神経細胞にしか出来なかった。これにより、どの層の神経細胞になるのかは神経細胞が生まれる時点での環境で決まるのではなく、神経幹細胞自身の能力の変化によることが明らかとなった[5]。

この結果は再生医学にとっては、ある意味衝撃的である。ヒトの神経細胞の大半は胎児期に生まれるので、新生児以降の既に老化した神経幹細胞からは限られた種類の神経細胞しかできないことを意味するからである。これは、成人の海馬の神経幹細胞が顆粒細胞とグリア細胞しか産まない知見とも合致し、成人の神経幹細胞

を神経疾患の治療に用いることの困難さを示唆する。しかしながら、哺乳類より下等な魚類や両生類では、成体であっても神経組織の再生中に神経細胞の新生が起きる。何らかの方法で神経幹細胞の老化を止めたり若返らせることができれば、臨床応用への道は広がる。

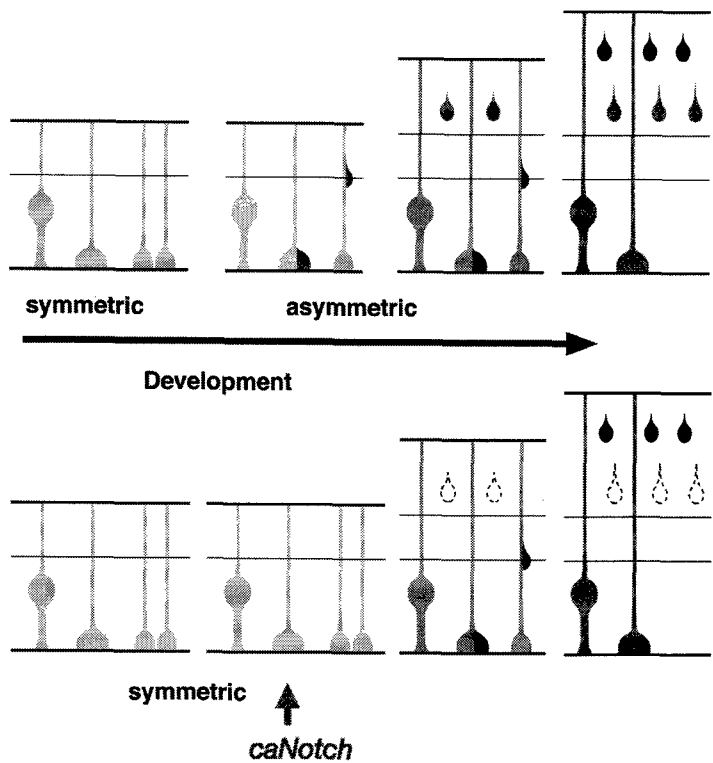


図1 大脳皮質の神経幹細胞から神経細胞が生まれる様子。

Ⅲ. 脊髄の交連神経細胞の分化機構

同じ神経幹細胞から、神経細胞の分化を操作することにより異なる神経細胞を得られるのだろうか。神経幹細胞の性質は場所毎に異なり、大脳皮質の神経幹細胞は皮質の神経細胞のみを産み出し、感覚神経や運動神経細胞を産み出すことはない。つまり、神経幹細胞は自身の位置情報に基づき特定のプログラムを起動することにより、その場に適した神経細胞を産み出す。プログラムの起動スイッチ役が、プロニューラル因子である。プロニューラル因子はヘリックス・ループ・ヘリックスのモチーフを持つ転写因子で、ショウジョウバエで最初に発見された後、哺乳動物でも次々に見つかった。プロニューラル因子を過剰に働かせると神経細胞の数が増えるのに対し、プロニューラル因子の機能を抑えると神経細胞が減少する。各プロニューラル因子は特定の神経幹細胞で機能し、決まった種類の神経細胞を生み出す。しかし、ヒトのプロニューラル因子は、神経細胞の種類よりはるかに少ないので、位置や時間の情報を担う他の因子と協調的に働くことにより、多様な機能を発揮すると考えられている。

プロニューラル因子の発見から15年が経ても、数多くの研究者の努力にも関わらずプロニューラル因子が直接に制御する遺伝子（標的遺伝子）は不明であった。我々は *Mbh1* (*mammalian BarH1*) 遺伝子の解析を通し、*Mbh1* がプロニューラル因子の標的遺伝子であることを初めて明らかにした[6]。

Mbh1 は Bar 型のホメオボックス遺伝子で、発生過程の神経系で特異的に発現する[7,8]。*Mbh1* を発現する細胞は胎生 10.5 日のマウス脊髄の蓋板近傍で生じた後、発生が進むとともに脊髄の中間（翼板の最下部）へ移動する。*Mbh1* 遺伝子の発現制御を明らかにするため、*Mbh1* のゲノム DNA 断片をレポーター遺伝子の *lacZ* と繋いだコンストラクトを種々作製し、トランスジェニックマウスで解析を行った。その結果、*Mbh1* を発現した細胞は交連神経細胞に分化し、*Mbh1* の発現にはゲノムの 3' 側に存在する E ボックスが必須であることが明らかとなった（図 2）。この E ボックスにはプロニューラル因子の *Math1* が *in vivo* で結合し、*Mbh1* の発現を活性化させていた。

次に *Mbh1* の機能を調べるため、*in vivo* electroporation 法を用いマウス胎児の脊髄へ高効率で遺伝子導入する実験系を開発した[8]。この系で *Mbh1* 遺伝子を異所的に発現させると、脊髄背側の神経になるべき細胞が交連神経細胞へ

運命転換し、Tag-1 やネトリンレセプターの Dcc を発現するようになった。この時、プロニューラル因子の発現には全く影響を与えなかった。つまり、Mbh1 は交連神経細胞の neuronal identity を決定する因子であり、プロニューラル因子が働き神経分化を開始した後でも、Mbh1 を働かせることで交連神経細胞に運命転換できることが初めて示された[8]。

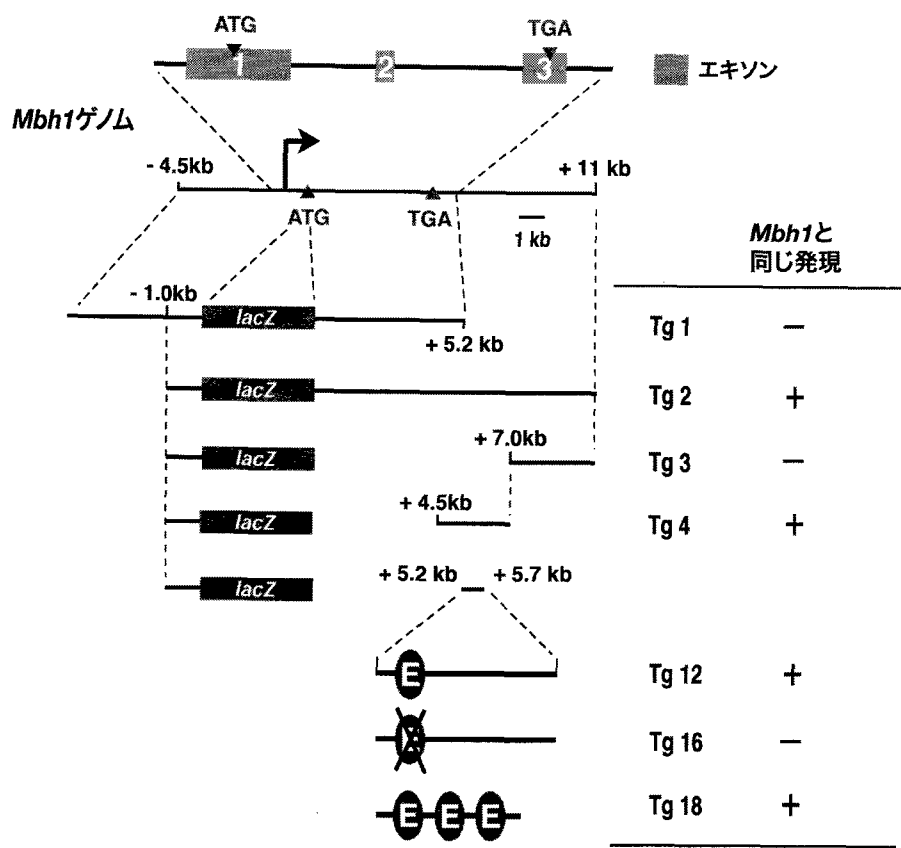


図2 Mbh1 遺伝子の転写制御領域の同定

Mbh1 のゲノム DNA 断片を lacZ 遺伝子と繋ぎ、マウス受精卵にマイクロインジェクションし、トランスジェニック胎児で lacZ が Mbh1 と同じ様式で発現するのかを解析した。3' 領域の E-box に変異を導入すると発現しなくなり (Tg16)、E-box を 3 つ繋ぐと Mbh1 と同様の発現を示した (Tg18)。

さらに、Mbh1 のキメラタンパク質を利用することにより、Mbh1 は転写抑制因子として機能することが示された。*Math1* を強制発現させると *Mbh1* の発現が誘導され交連神経細胞が生まれるが、Mbh1 のドミネガ (dominant negative) 体を発現させると *Math1* を働かせても交連神経細胞が生まれないことも示され、Mbh1 は交連神経細胞の分化に必須の因子であることが明らかとなった[6]。以上の結

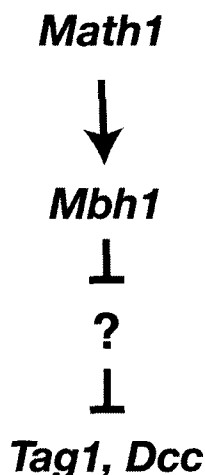


図3 脊髄交連神経細胞の運命を決定する遺伝子カスケード

果、脊髄交連神経細胞の分化では、まず *Math1* が *Mbh1* の発現を直接的に制御し、Mbh1 は何らかの転写抑制因子の発現を抑えることで、交連神経細胞の運命を決定することが明らかとなった (図3)。

神経疾患の治療に適した神経細胞を生体内と同一のプログラムで得ようとする、多くの因子を操作せねばならず、極めて困難な作業となることが予想される。しかし、Mbh1 のような運命決定因子を利用すれば、ES 細胞や老化した神経幹細胞からでも必要な神経細胞を容易に得られると期待される。Mbh1 と類似の因子が他の神経細胞の分化で働くのかを明らかにすることは、今後の課題である。また、Mbh1 がどの遺伝子を制御し、いかに神経細胞の運命を決めるのかを解明することも重要である。

文献

- 1) Saito T., Yamanaka K., Watanabe Y., Takamatsu N., Meshi T. and Okada Y. (1989) Mutational analysis of the coat protein gene of tobacco mosaic virus in relation to hypersensitive response in tobacco plants with the *N'* gene. *Virology* 173, 11-20.
- 2) Itasaki N., Bel-Vialar S. and Krumlauf R. (1999) "Shocking" developments in chick embryology: electroporation and *in ovo* gene expression. *Nature Cell Biol* 1, 203-207.
- 3) Huang Z., Tamura M., Sakurai T., Chuma S., Saito T. and Nakatsuji N. (2000) In vivo transfection of testicular germ cells and transgenesis

- by using the mitochondrially localized jellyfish fluorescent protein gene. FEBS lett **487**, 248-251.
- 4) Saito T. and Nakatsuji N. (2001) Efficient gene transfer into the embryonic mouse brain using in vivo electroporation. Dev Biol **240**, 237-246.
 - 5) Mizutani K. and Saito T. (2005) Progenitors resume generating neurons after temporary inhibition of neurogenesis by Notch activation in the mammalian cerebral cortex. Development **132**, 1295-1304.
 - 6) Saba R., Johnson J.E. and Saito T. (2005) Commissural neuron identity is specified by a homeodomain protein, Mbhl, that is directly downstream of Math1. Development **132**, 2147-2155.
 - 7) Saito T., Sawamoto K., Okano H., Anderson D.J. and Mikoshiba K. (1998) Mammalian *BarH* homologue (MBH1) is a potential regulator of neural bHLH genes. Dev Biol **199**, 216-225.
 - 8) Saba R., Nakatsuji N. and Saito T. (2003) Mammalian *BarH1* confers commissural neuron identity on dorsal cells in the spinal cord. J Neurosci **23**, 1987-1991.

代謝型グルタミン酸受容体遺伝子操作マウスを用いた小脳の機能解析

饗場 篤 (神戸大学大学院医学系研究科)

1. はじめに

1980年代後半に確立された胚性幹細胞を用いたジーンターゲットイングの技術は、神経科学、特に記憶学習研究に大きなインパクトを与えた。これまで、主として薬理的な手法により解析されてきた個体レベルでの分子の機能が、個別の分子を不活性化することにより、明らかにすることが可能になったのである。我々は1990年代初頭に小脳の運動学習の分子基盤を明らかにするため、中枢神経系での主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体のうち、代謝型グルタミン酸受容体(mGluR1)を欠損したマウスを作製した。このマウスでは神経回路形成に大きな異常がなく、特定のシナプス可塑性の異常を示し、小脳でのシナプス可塑性が個体レベルでの運動学習において果たす役割を検討するのに優れたモデルとなった。その後もこのノックアウトマウスにトランスジーンを導入することにより部位特異的な mGluR1 分子のレスキュー実験や、mGluR1 アイソフォーム特異的なレスキュー実験等を行ってきた。

2. mGluR1 ノックアウトマウス

mGluR は三量体 G 蛋白質と共役するグルタミン酸受容体で、現在までに 8 種の遺伝子が同定されている。そのうち、mGluR1 は中枢神経系で小脳、嗅球、視床等で強く発現し、Gq ファミリー蛋白質と共役してプロテインキナーゼ C (PKC) 活性や細胞内カルシウム濃度を調節している (図 1)。また、mGluR1 には長い細胞内 C 末端を持つ mGluR1a やそれを欠いた mGluR1b 等スプライシングの違いにより、複数のアイソフォームがあることが知られている (図 2)。我々は、全ての mGluR1 のアイソフォームを欠損したマウスをジーンターゲットイング法により作製した (文献 1, 2)。mGluR1 ノックアウトマウスは小脳失調を示したので、mGluR1 の発現の特に強い小脳プルキンエ細胞を中心に解析した (図 3)。1 個の成熟プルキンエ細胞は 10 - 20 万本の平行線維と 1 本の登上線維からの興奮性入力を受けている。mGluR1 ノックアウトマウスでは、登上線維-プルキンエ細胞シナプスの生後発達の異常があり、成体でもプルキンエ細胞が登上線維の多重支配を受けていた (文献 3)。また、平行線維-プルキンエ細胞シナプスでのシナプス伝達の可塑性 (長期抑圧) が全くななくなっていた。さらに連合学習の一種である瞬目反射条件付けに異常が見られた。従って、mGluR1 がこれらの機能に必要なことが明らかになり、小脳長期抑圧は瞬目反射条件付けのような運動学習に必要であることが示唆された (文献 2)。

3. mGluR1a レスキューマウス

mGluR1 ノックアウトマウスは小脳長期抑圧の異常、シナプス除去の異常、運動学習の異常を示した。これらの異常は小脳、特にプルキンエ細胞での mGluR1 の異常が原因だと考えられたが、mGluR1 はプルキンエ細胞以外の脳の他の領域にも多く発現する (図 1)。そこで、mGluR1 ノックアウトマウスに mGluR1acDNA を発現

させるトランスジーンを導入し、プルキンエ細胞特異的に mGluR1a を発現するマウス (mGluR1a レスキューマウス) を作製した。mGluR1a レスキューマウスではノックアウトマウスで見られたこれらの異常が全て正常に戻っていることから、ノックアウトマウスで見られた小脳依存的な表現型は全てプルキンエ細胞で発現する mGluR1 の欠損が原因であることが明らかとなった (文献 4, 5)。また、この mGluR1 ノックアウトマウスでは運動失調、自発運動の低下等も正常に戻っていたので、プルキンエ細胞以外の mGluR1 の機能を行動を伴う学習実験によって検討できるようになった。そこで、mGluR1a レスキューマウスを用いて、2 種の海馬依存性の非空間学習実験を行ったところ、mGluR1a レスキューマウスは短期の記憶には問題ないが、長期の記憶には異常があった (文献 5)。従って、mGluR1 はプルキンエ細胞以外にも記憶学習に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

4. mGluR1b レスキューマウス

我々は mGluR1a レスキューマウスで成功した *in vivo* での相補実験をさらに進めた (図 2)。mGluR1 スプライスバリエーションの内 mGluR1b は、Gq ファミリーとの共役およびその下流分子の活性化は可能であるが、mGluR1a に存在する Homer との結合に必須な proline-rich モチーフや PDZ ドメインを持つシナプス後部に存在する足場蛋白質が結合する PDZ 結合モチーフを欠いている。従って、mGluR1b サブタイプのみを発現するマウスを作成し、その表現型を解析することにより、これらの蛋白質のシナプス伝達、可塑性における機能を同定することができる。mGluR1b をプルキンエ細胞特異的に発現させた mGluR1b レスキューマウスでは運動失調が見かけ上なくなり、ローターロッド試験での運動協調能がレスキューされた。また、ウェスタンブロット解析により、mGluR1b レスキューマウス小脳での mGluR1 蛋白質発現量が mGluR1a レスキューマウスよりも多いこと、mGluR1b 蛋白質の免疫沈降産物には Homer 蛋白質が含まれないことが明らかとなった。一方で、mGluR1b レスキューマウスでは、登上線維-プルキンエ細胞シナプスの生後発達の異常、連合学習である瞬目反射条件付けはレスキューされなかった。さらに、初代培養プルキンエ細胞を用いた実験では mGluR1b レスキュー細胞では野性型および mGluR1a レスキュー細胞で観察される mGluR1 アゴニストによる細胞内カルシウムの上昇の維持ができないことがわかった。すなわち、mGluR1a の長い細胞内 C 末端と相互作用する Homer 等のシナプス後部に存在するアダプター蛋白質や足場蛋白質は、プルキンエ細胞での mGluR1 依存的なシグナルのうちでも、運動協調に必要なシグナル伝達には必須ではないが、登上線維シナプスの生後発達、瞬目反射の連合学習、mGluR1 依存的な細胞内カルシウム濃度の持続的な上昇に必要であることが明らかとなった。

5. 今後の展望

現在テトラサイクリン誘導系を用いて時期特異的 mGluR1 遺伝子発現マウスを作製中である。このマウスを解析することによって、これまで困難であった mGluR1 分子がいつ必要なのかという時間特異性の問題を解決することが期待できる。

参考文献

- 1 Aiba A, Chen C, Herrup K, Rosenmund C, Stevens C F, and Tonegawa S.
Reduced hippocampal long-term potentiation and context-specific deficit in associative learning in mGluR1 mutant mice.
Cell, 79, 365-375, 1994.
- 2 Aiba A, Kano M, Chen C, Stanton M E, Fox G D, Herrup K, Zwingman T A, and Tonegawa S.
Deficient cerebellar long-term depression and impaired motor learning in mGluR1 mutant mice.
Cell, 79, 377-388, 1994.
- 3 Kano M, Hashimoto K, Kurihara H, Watanabe M, Inoue Y, Aiba A, and Tonegawa S.
Persistent multiple climbing fiber innervation of cerebellar Purkinje cells in mice lacking mGluR1.
Neuron, 18, 71-79, 1997.
- 4 Ichise T, Kano M, Hashimoto K, Yanagihara D, Nakao K, Shigemoto R, Katsuki M, and Aiba A.
mGluR1 in cerebellar Purkinje cells essential for long-term depression, synapse elimination, and motor coordination.
Science, 288, 1832-1835, 2000.
- 5 Kishimoto Y, Fujimichi R, Araishi K, Kawahara S, Kano M, Aiba A, and Kirino Y.
mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is required for normal association of temporally contiguous stimuli in classical conditioning.
Eur. J. Neurosci., 16, 2416-2424, 2002.

Metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGluR1)

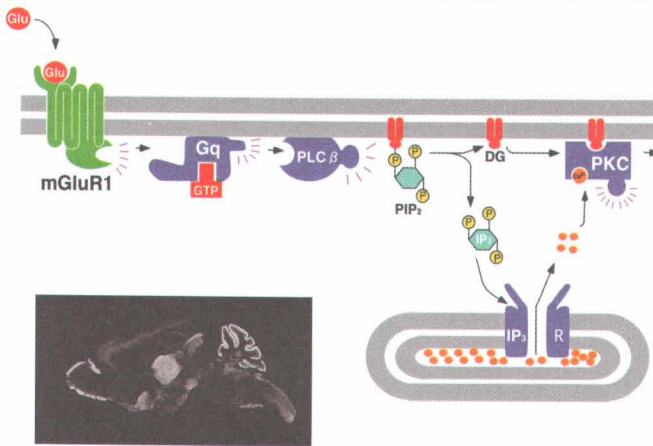


図1 mGluR1の下流のシグナル伝達と脳内での発現領域(免疫染色実験)

Possible roles of mGluR1 on Purkinje cells

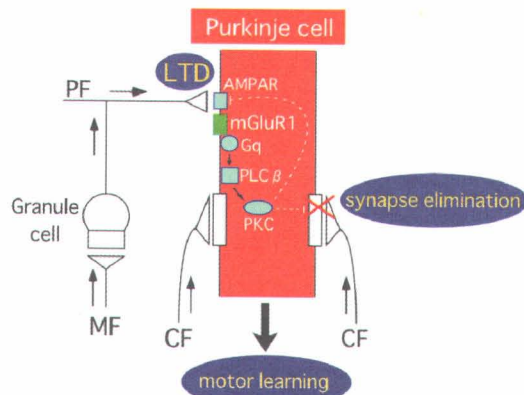


図2 プルキンエ細胞で発現するmGluR1は長期抑圧(LTD)、シナプス除去(synapse elimination) 運動学習(motor learning)に関与する。

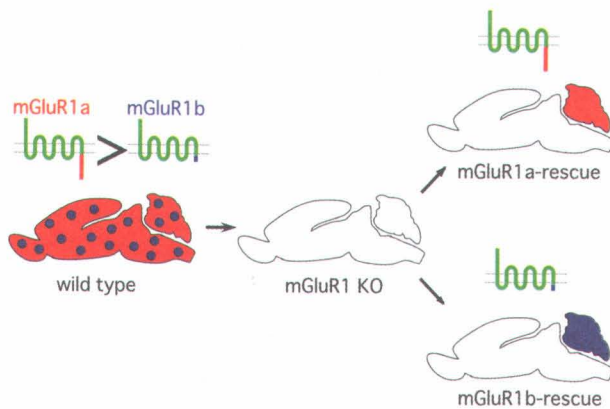


図3 mGluR1ノックアウトマウスではmGluR1a, mGluR1bを含む全てのmGluR1アイフォームが欠損している。mGluR1a-rescue, mGluR1b-rescueではそれぞれmGluR1a, mGluR1bがプルキンエ細胞のみで発現している。

〈第88回研究会（平成17年12月2日）〉

〈特別シンポジウム〉 テーマ：実験動物関連法に係る対処と展望

1. サル飼育に関連した新規法律と省令改正、とくに外来生物法と感染症法等について

鳥居 隆三（滋賀医科大学・動物生命科学研究センター）

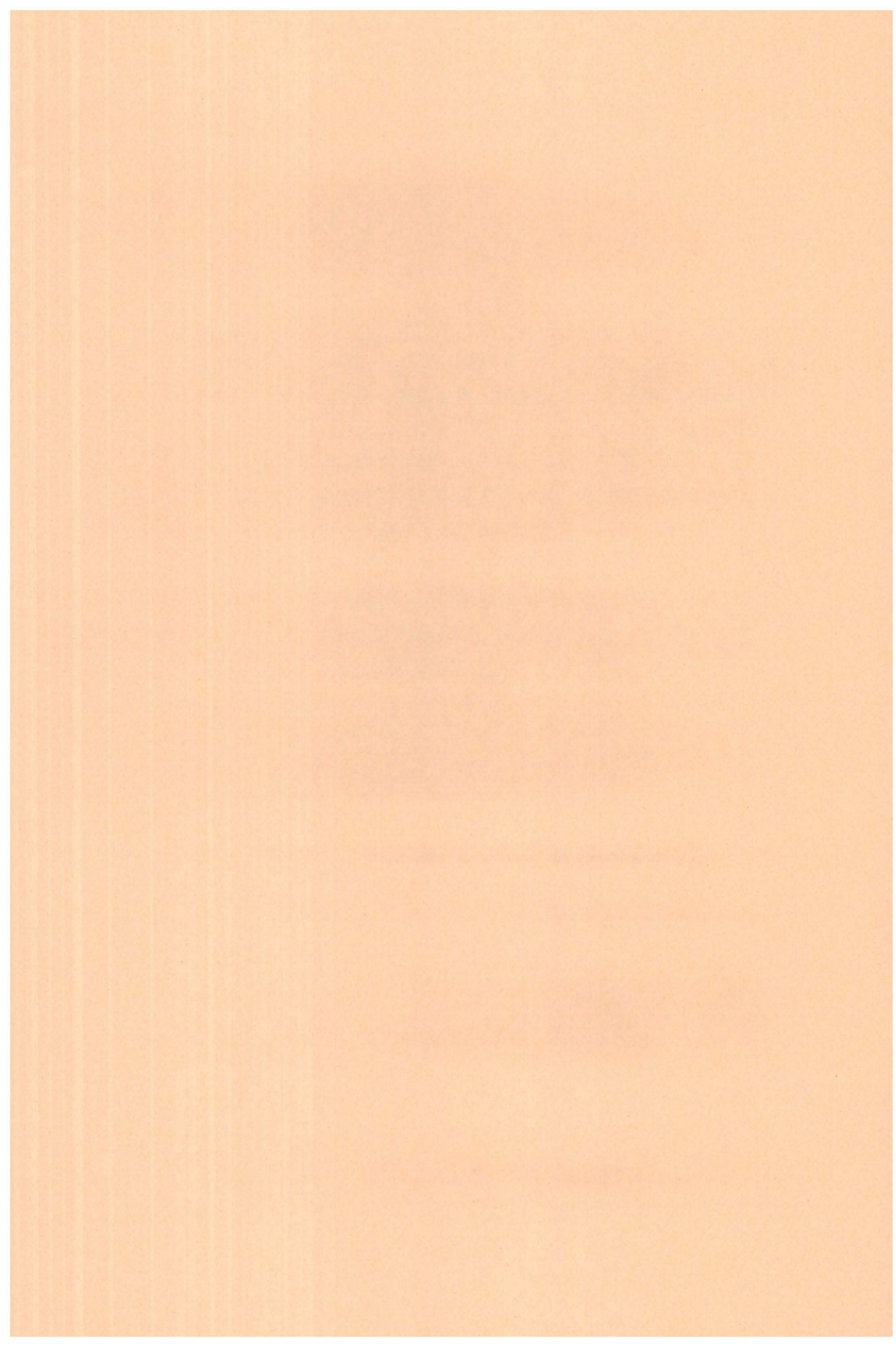
2. 動物の輸入届出制度における実験用げっ歯類の輸入の実際

八神 健一（筑波大学大学院人間総合科学研究科
生命科学動物資源センター）

3. 実験動物と動物実験に関わる規制の最近の動向

浦野 徹（熊本大学生命資源研究・
支援センター動物資源開発研究部門）

〈会員の発表 16題〉



サル飼育に関連した新規法律と省令改正、特に外来生物法と感染症法等について

鳥居 隆三（滋賀医科大学・動物生命科学研究センター）

平成17年、サル類を輸入・飼育する上で重要な新たな法律として「特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律」と「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第54条第1号輸入禁止地域等を定める省令」の改正がそれぞれ施行された。ここでは、これらの目的、申請手続きおよび施行に伴いサルを用いた実験に与える影響等について述べる。

1. 「特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律」（外来生物法と略）

「特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律」（外来生物法と略）は平成17年6月1日に施行された。この法律は、侵略的外来生物による被害を予防するために、1. 入れない（悪影響を及ぼすかもしれない外来生物をむやみに日本に入れな）、2. 捨てない（飼っている外来生物を野外に捨てない）、3. 拡げない（野外にすでにいる外来生物は他地域に拡げない）、の外来生物被害予防三原則のもと平成17年6月1日施行された。（図-1）

この法律の目的は、「特定外来生物の飼養・輸入等について必要な規制を行うと共に、野外等に存する特定外来生物の防除を行うこと等により、特定外来生物による生態系、人の生命若しくは身体又は農林水産業に係る被害を防止する」ことにある。この特定外来生物とは生態系等に係る被害を及ぼし、又は及ぼすおそれのある政令で指定される外来生物種を指し、サル類ではアカゲザル、カニクイザル、タイワンザルの3種が指定され、輸入は原則禁止となった。しかし、個体識別措置を施し野外放出を行わないことを基本として、学術研究等の目的で逸出防止を軸とした適正な管理を行える動物飼育施設はこれらサル類の飼養の許可を得ることができる（図-2）。許可を得るためには特定外来生物飼養等許可申請書を環境大臣に提出しなければならない。この手続きを行うに当たって、外来生物法に関連する手続きのフローチャートが環境省のホームページ <http://www.env.go.jp/nature/intro/6.1tetuzuki2.html> に掲載されているので、参考にされたい。

また「特定外来生物飼養等許可申請書」等の申請書、届出書などは必要に応じて

<http://www.env.go.jp/nature/intro/6tetuzuki.html> からダウンロードして環境省自然環境局野生生物課に提出すればよいが、電子申請も可能とのことである。申請書に添付する書類としては、図-3に示したように、①申請書、②飼養等を行う予定の施設の規模及び構造を明らかにした図面、③及び飼育施設の写真、④施設内における施設の一図面、⑤周辺地域が分かる縮尺 1 : 5000 以上の概況図面、⑥申請者（申請者が法人である場合は、その法人及びその法人の役員）が外来生物法法律施行規則

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H17/H17F17002003002.html> 第六条第三号から第五号までに該当しないことを証明する書類、および⑦その他主務大臣が必要と認める事項を記載した書類、等の提出が必要になる。

なおサルの場合、記載項目の中で規模と構造に関して、規模とはケージ毎の大きさと数を、構造とは固定あるいは移動用のケージの材質、構造等を指し、それぞれ詳細に記載することになっている。また、サルを飼養するケージを特定飼養施設として位置づける場合とケージを収容している建物（部屋）を特定飼養施設として位置づける場合とでは、平面図、立面図等の書類が異なるので注意が必要である。また、自らの施設を所有せず、他者の施設を借りて特定外来生物を輸入、飼育する場合は、施設所有者から当該施設を利用出来る旨を証する書類を添付して申請することが出来る。

（特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律に関する手続に関しては、<http://www.env.go.jp/info/one-stop/66/006.html> を参照。）

現在、オナガザル科のマカカ属のアカゲザル、タイワンザル、カニクイザルの3種が特定外来生物に指定されているがその理由は、我が国の固有種であるニホンザルとの交雑が確認されている（アカゲザル、タイワンザル）もしくは交雑の恐れがある（カニクイザル）ことによる（図-4）。今後、更なる追加が行われる可能性があるので、常に環境省のホームページで確認する必要がある。なお、特定外来生物である3種とニホンザルを除くマカカ属全種は未判定外来生物とされていることから、これらのサルを輸入しようとするときは、事前に主務大臣に届出をする必要がある

<http://www.env.go.jp/info/one-stop/66/008.html> 。

環境省は届出があった場合、生態系等へ悪影響を及ぼすおそれがあるかを審査し、その結果悪影響を及ぼすおそれがないと判断された場合は輸入することができるが、悪影響を及ぼすおそれがあると判断された場合は、その生物は特定外来生物に指定され、原則として輸入が禁止される。

ここではサル類に絞った話題とたが、サル以外の特定外来生物に指定された種は多く、我々のような大学に附属する動物飼育施設では見逃されやすいのがカエル、とくにヒキガエル（平成17年8月1日指定）やウシガエル（平成18年2月1日指定）である。これ以外にも実験用に供される種も多く見あたることから常に注意を払っていただきたい。

なおこれら、申請の手続きに当たっては、環境省での事務的負担を少なくしより速やかな受理と許可がなされるために事前に担当者に書類確認をして頂くことをお勧めする。

2. 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第54条第1号輸入禁止地域等を定める省令」（感染症法と略）の改正

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第54条第1号輸入禁止地域等を定める省令」の改正は、平成17年7月1日に施行された。これは、アメリカ、中国、インドネシア、フィリピン、ベトナム、ガイアナ、スリナム以外からの輸入は禁止するとした平成11年の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第54条第1号輸入禁止地域等を定める省令」に加えて、ペット用のサルの輸入を禁止するために厚生労働大臣及び農林水産大臣の指定を受けた試験研究機関、動物園において試験、研究、展示を行うことを目的としたサルのみが輸入許可されるというものである（図-5）。本省令の改正の趣旨は、サルは人に感染症を感染させる可能性が高いことから、OIE国際動物衛生規約にも準拠し、試験研究等の用に供されるもの以外のサルの輸入を認めないというものである。具体的には、試験研究機関又は動物園において、業として行われる試験若しくは研究又は展示の用に供されるサルのみ輸入を認めるが、輸入サルを取り扱うためには、それぞれの機関は厚生労働大臣及び農林水産大臣の指定を受けなければならない、すなわち、ペット用サルの輸入は禁止するというものである（図-6）。

とくにエンドユーザーにあたる試験研究機関等は指定を受けていない限り輸入は出来ず、勿論飼育も出来ないことになる（図-7）。指定に当たって、輸入サルを飼育しようとする施設は、輸入サルの飼育施設の所在地や法人の役員氏名、住所、施設管理者の氏名、施設の住所に加えて、感染症を人に感染させるおそれがない施設であることを証する書類、すなわち施設の能力と申請者の能力を確認するための書類を提出しなければならない（図-8）。

施設の能力を審査する項目としては、①施設の構造としての平面図と構造図、②施設の付近の見取り図、③試験・研究の概要、実績、④施設の維持管理方法、⑤輸入サルを取扱作業手順、⑥業務に係る従業員の雇用と配置状況および技術的能力、⑦施設の衛生管理に従事する獣医師の氏名と登録番号、などがあり、これらは輸入サルが逸走しない構造であり、必要な消毒設備等を備えており、獣医師による適切な衛生管理が行われているか否かなどを確認するためのものである。

また、申請者の能力を審査する項目としては、⑧業務に要する資金の総額とその調達方法、⑨申請者が法人の場合：直前3年の貸借対照表、損益計算書と法人税の納付額及び納付済額を証する書類、定款など、⑩申請者が個人の場合：個人の資産に関する調書と直前3年の所得税納付額及び納付済額を証する書類、住民票の写し、⑪指定の審査基準等の第2の3に定める欠格条項に該当しないこと、⑫施設の使用権限を有すること、などがあり、これらは試験・研究、展示を的確に行える知識及び技能をもち、的確かつ継続して行える経理的基盤を備えていることの確認を行うものとなっている。これらは、全てペット用への流出防止をチェックするためのものとなっているので、通常の研究機関、動物園であれば問題はない（図-9）。本省令の指定の審査基準等については、厚生労働省のホームページをご覧ください。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou13/index.html>

これら申請の手続きに当たっては、厚生労働省での事務的負担を少なくしより速やかな受理と許可がなされるために事前に担当者に書類確認をして頂くことをお勧めする。

この他、厚生労働省のホームページに感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項及び第14条第2項に基づく獣医師の届出の基準が纏められ掲載されている。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/index.html>

この中で、細菌性赤痢が平成16年10月1日より、2類感染症に新たに追加されたことにより、獣医師の届出が義務付けられることになった。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01.html>

すなわち追加された届出事項は、従来の①動物の種類、②動物の所有者の氏名・住所、③感染症の名称、④動物の所在地、に加えて、⑥診断方法、⑨感染原因、⑫接触状況、

⑬獣医師の住所、施設名、⑭感染症の発生予防、蔓延防止等を含む10項目の追加と獣医師の責務が明確化された。これに伴い、サルの細菌性赤痢はサルの飼育状況が適切な管理が実施されている医薬系の試験研究施設から家庭のペット等まで幅広いことから、それぞれの飼育状況に応じた対応が必要との判断で、ヒトへの感染リスクの検証及びリスクに応じた対応としての確認事項、実施事項および留意事項が、サルの細菌性赤痢対策ガイドラインとして平成17年6月に纏められている

これらの新規法律並びに省令改正等を含むサルの飼育に関連する届出、許可等を図-10にまとめた。

以上、サルの輸入・飼育に関連する新たな法律と省令の改正等について紹介した。これらの法律等の施行に伴い、サルを実験に用いようとする場合、上記の通り事前に許可のための手続きが必要になることは勿論のことではあるが、これに伴っていくつか危惧される問題点もある。例えば、1. 届出に必要な添付書類の施設の図、施設の写真、敷地内の位置図面、縮尺 1/5000 以上の概況図等はサル施設や飼育ケージの場所を明確化することから、これら書類が情報開示されると施設への侵入、動物の盗難・解放等の危険性に繋がるのではないか、2. サルの移動（販売、譲渡、授受等）に際してそれぞれの間で書類の記録や保管を今まで以上に慎重に行わねばならないことは言うまでもないが記載漏れやミスは絶対に許されない、3. ケージ単位ではなくマイクロチップや入れ墨等の個体識別を明確に実施することとなり、同時に動物の数の増減の正確な記録と届出という手間が加わる、4. 衛生管理に重点を置いた作業手順書が必要となり、提出・許可を急ぐ余り実際よりも許可を得るためのその場しのぎ的なものになりはしないか、5. 業務に携わる作業者の高度な技術的能力（免許）が必要となる、6. 許可期間がそれぞれの法律で異なることに加え、許可された日から起算することになり、年度更新ではないことに注意しなければならない、などの問題点が先ずは浮かび上がる。しかしその反面、1. 飼育環境の再確認、2. 飼育管理方法の見直し、3. 緊急連絡体制の再見直し／整備、4. 感染症に対する予防知識と発生時の対応方法の再確認、5. セキュリティの強化／見直し、6. 法律等の再確認、7. サルの飼育頭数の削減、等再確認、再認識することが出来るのではなかろうか。

すでにこれらの法律が施行されて1年余りが経過した。カニクイザルやアカゲザル等

を飼育する施設や新たに外国から輸入した施設などは本法の適応を受けるため、申請が行われたが、いずれも今まで経験したことのない多くの書類を作成・準備しなければならなかったことから、大変な時間と労力を費やしたと聞いている。しかしサル類を飼育するということは、それだけの責任と義務が生じるのは当然であり、今までは余りにも安易にサル類を購入し、飼育していたように思われる。今回の苦労は、本年6月に施行された動愛法に基づく「特定動物飼養・保管許可申請」が、比較的スムーズに申請がなされていると聞いているが、これらの苦労が活かされた結果ではないかと思われる。当センターでは、外来生物法の許可を受けてから1年を経過しようとしており、申請時の飼育数からの増減などを記載した台帳を提出する時期になった。これから毎年このような事務的作業が加わるのは少々気が重いが、サルという動物種を扱う上からは最低限必要かつ当然の義務である。これからもサル類を飼育し、実験に用いる施設では、各種法律、指針等に則ることは勿論のこと、動物の愛護と福祉、動物実験の倫理および生命倫理に十分配慮した取扱、飼育等を行って頂くように心より願っている。

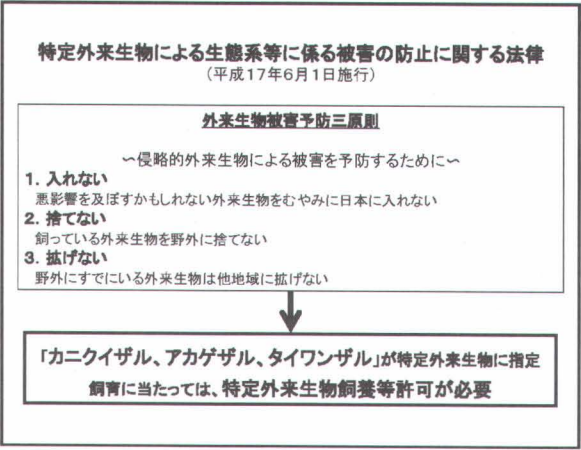


図-1 特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律

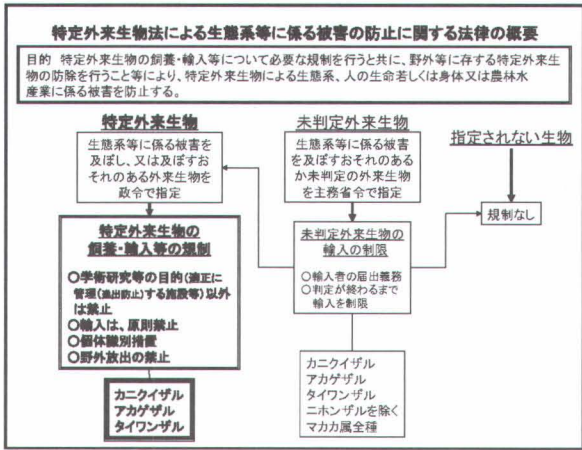


図-2 特定外来生物法による生態系等に係る被害の防止に関する法律の概要

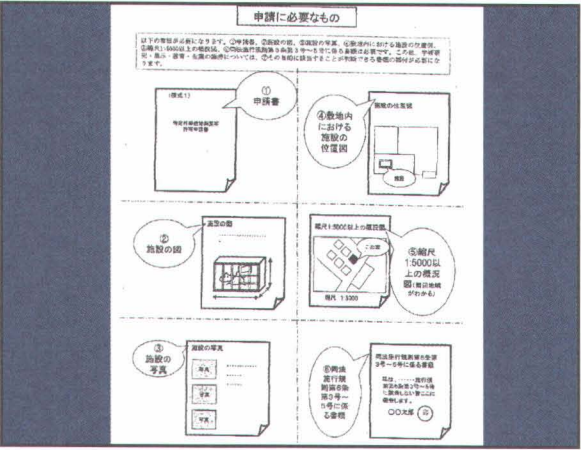


図-3 特定外来生物指定の背景

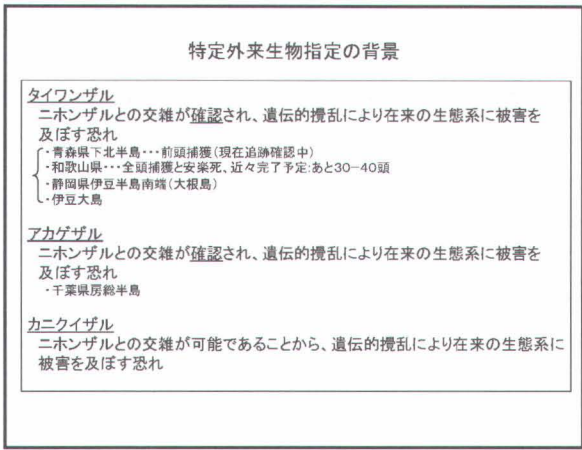


図-4 申請に必要なもの

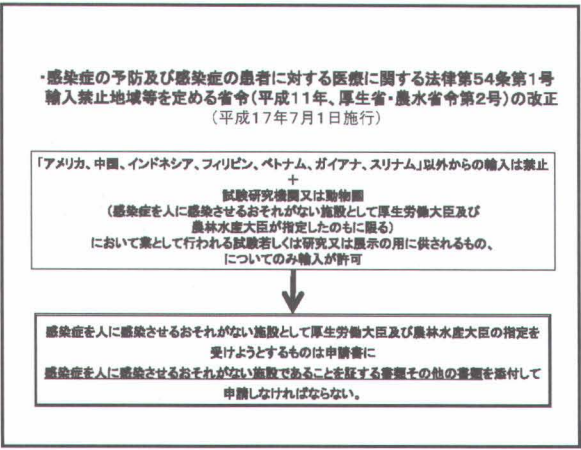


図-5 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第54条第1号輸入禁止地域等を定める省令(平成11年、厚生省・農水省令第2号)の改正の概要

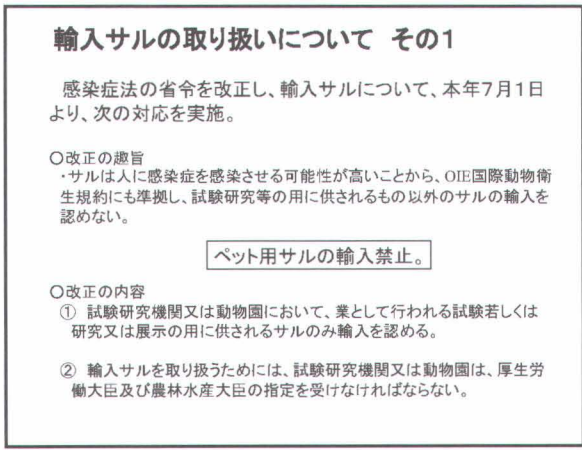


図-6 輸入サルの取扱について その1
(厚労省 滝田氏提供)

輸入サルの取り扱いについて その2

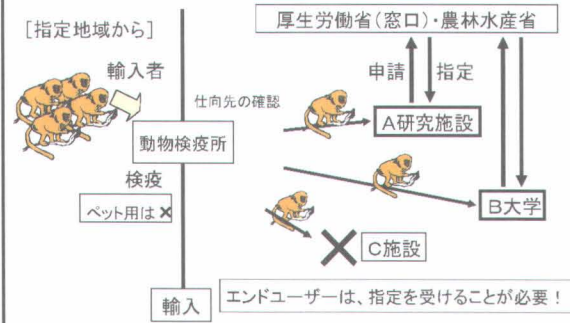


図-7 輸入サルの取扱について その2
(厚労省 滝田氏提供)

輸入サルの取り扱いについて その3

○指定のための申請書の主な記載内容

- ・輸入サルの飼育施設の所在地・位置
- ・法人の場合は、役員の氏名・住所
- ・施設の管理者の氏名・住所

○添付書類等

- ・施設の構造(平面図、構造図)
- ・施設の付近の見取り図
- ・試験・研究の概要、実績
- ・施設の維持管理
- ・輸入サルの取り扱い作業手順
- ・業務に係る従業員の雇用、配置、技術的能力
- ・施設の衛生管理に従事する獣医師の氏名・登録番号
- ・業務に要する資金等
- ・法人の場合は、直前3年の賃借対照表、定款など
- ・個人の場合は、資産の調書、住民票写しなど
- ・欠格条件に該当しない旨
- ・施設の使用権限を有する旨

施設の能力

申請者の能力

図-8 輸入サルの取扱について その3
(厚労省 滝田氏提供)

輸入サルの取り扱いについて その4

指定の審査基準等

施設、申請者の能力が当該業務を的確かつ継続して行えること。

① 施設の能力

- ・輸入サルが逸走しない構造
- ・必要な消毒設備等
- ・獣医師による適切な衛生管理 など

② 申請者の能力

- ・試験・研究、展示を的確に行える知識及び技能
- ・的確かつ継続して行える経理的基盤

施設指定の目的は、ペット用への流用防止のチェック！

➡ 従って、通常の研究機関、動物園であれば問題なし。

図-9 輸入サルの取扱について その4
(厚労省 滝田氏提供)

サル種と飼育における届出、認可等

	輸入検疫	外来生物法	感染症予防法 (輸入サル飼育施設指定)	都道府県 条例 特定動物、 危険動物	動物愛護法 (特定動物)	その他 届出義務
ニホンザル	×	×	×	○ (?)	◎	・細菌性 赤痢
アカゲザル カニクイザル ライオンザル	○	◎	◎	○ (?)	△	・細菌性 赤痢
オマキザル科 オナガザル科 テナガザル科 ヒト科	○	×	◎	○ (?)	◎	・細菌性 赤痢
その他の サル類	○	×	◎	○ (?)	×	・細菌性 赤痢

外国産

都道府県
により異なる

全国一律

△: 特定外来生物飼養等許可済みの場合は不要

図-10 サル類の飼育における届出、認可等

動物の輸入届出制度における実験用げっ歯類の輸入の実際

八神 健一

(筑波大学大学院人間総合科学研究科／生命科学動物資源センター)

近年、ゲノム解析をはじめとする医学・生命科学研究において、遺伝子改変マウスの利用拡大に象徴されるように、研究者間での実験動物の授受が激増し、諸外国との輸出入の事例も増えている。一方で、各種法令が改正され、実験動物の輸出入に少なからぬ影響が生じている。今回の講演では、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症予防法）」に基づき平成 17 年 9 月 1 日より施行されたげっ歯類動物の輸入届出制度について、制度制定の経緯と施行後の状況について紹介し、併せて「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（別称：カルタヘナ法）」で規制を受ける研究用遺伝子組換え動物の輸出入に関しても触れる予定である。

平成 17 年 9 月より新たに始まった感染症予防法による動物の輸入届出制度は、「生きたげっ歯目、ウサギ目、その他の陸生哺乳類」、「生きた鳥類」及び「げっ歯目、ウサギ目の動物の死体」を輸入する際、厚生労働省の検疫所に届出書を提出することが基本的な制度である。既に輸入検疫が行われている動物（家畜、家禽、イヌ、ネコ、一部のサルなど）は除外されることから、最も影響が大きいものは実験用のげっ歯類動物となる。しかも、届出書には輸出国政府の発行する衛生証明書を添付しなければならないといううえに、当初予定された制度では相手国の動物飼育施設を 4 項目の基準に沿ってあらかじめ輸出国政府が指定し、日本政府に通知しなければならなかった。平成 16 年 12 月に開かれた説明会でこのことが明らかになると、多くの研究者や実験動物関係者が制度の見直しを要求し、遂に再度の省令改正で一部の手続きの修正が図られた。省令改正で新たな制度を制定しながら、施行前にさらに省令改正をすることは異例のことであったが、それだけ反響が大きかったといえる。

修正後の制度では、実験動物としてのげっ歯類動物は高度な衛生管理が行われているという現状を踏まえ、高度な衛生管理がなされているげっ歯目に属する動物については新たな基準を設ける代わりに、あらかじめ相手国政府による施設の指定を不要とした。これにより、ほとんどの動物実験施設で飼育された実験用げっ歯類動物は、所定の Health certification を施設獣医師が作成・署名し、米国の場合農務

省の州事務所を経由して農務省担当者の署名（スタンプ）を得ることで、政府発行の衛生証明書となる一連の手続きが行われることとなった。

日本の研究者あるいは輸入業者は、あらかじめ衛生証明書を FAX 等で入手し、それを添付して厚生労働省検疫所に輸入届出を行い、通関の際、動物の輸送箱と共に送られてくる衛生証明書の原本を提出することで、輸入が許可されるというものである。まだまだ、施行後間もないことから、いろいろな問題点が生じていると思われる。施行後の現状についても調査し、紹介する。

動物の輸入届出制度における
実験用げっ歯類の輸入の実態

筑波大学大学院 人間総合科学研究科
同 生命科学動物資源センター

八神 健一

1

輸入動物の感染症対策の強化

従前

サル(アフリカ等)
フレーリードッグ
ハクビシン等
コウモリ
ヤワケネズミ
犬、猫、キツネ
アライグマ
スカンク

輸入
禁止

追加・改正

平成17年9月施行

げっ歯目
ウサギ目
その他の哺乳類
鳥類
げっ歯目の死体
うさぎ目の死体

届出

係留
観察

サル(中国等)
その他の動物

平成17年7月施行

ペット用の輸入禁止
・取扱い施設の指定
(試験研究機関、動物園)

2

わが国の法規・基準・指針等の分類		
法律	国会の議決を経て制定される法規範	動物の愛護及び管理に関する法律
政令	行政機関が作る命令で内閣総理大臣が定めるもの 法律に基づく委任命令と法を実施するための執行命令に分類	動物の愛護及び管理に関する法律施行令
省令	省庁の大臣が所管事務に関して制定する命令 (効力：法律＞政令＞省令)	動物の愛護・・・施行規則 ・・・施設の構造基準
告示	上記規則等を補うために行政機関で指定ある4 は制定する事項	実験動物の飼養及び保管等に関する基準
訓令・通達	上級行政機関が下級行政機関に対し指揮監督権に基づき発する命令(訓令)、解釈、処分、意見等の伝達(通達、通知)	大学等における動物実験の実施について
行政指導	行政機関が一定の目的を達成するために行う勧告、警告、助言、指導など	動物取扱業の規制の対象範囲等について
指針・基準	省庁、学協会、地方自治体等が自主的に決める(拘束力はない)が、 <u>水・法</u> 令で指定された場合は拘束力を持つ	動物実験に用いる指針(学会) 大特定経の指針(文科省告示) ヒトES細胞の指針(文科省告示)
条例	地方自治体が議会の議決により、法や省令の規定に地域事情を加味して定める	〇〇県動物の愛護・・・に関する条例

感染症予防法

(感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律)

第8章 感染症の病原体を媒介するおそれのある動物の輸入に関する措置
(輸入届出)

第五十六条の二

動物(指定動物を除く。)のうち感染症を人に感染させるおそれのあるものとして厚生労働省令で定めるもの又は動物の死体のうち感染症を人に感染させるおそれのあるものとして厚生労働省令で定めるもの(以下、「届出動物」という。)を輸入しようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該届出動物等の種類、数量その他厚生労働省令で定める事項を記載した届出書を厚生労働大臣に提出しなければならず、この場合において、当該届出書には、輸出国における検査の結果、届出動物等ごとに厚生労働省令で定める感染症にかかっていない旨又はかかっている疑いがない旨その他厚生労働省令で定める事項を記載した輸出国の政府機関により発行された証明書又はその写しを添付しなければならず、

2 前項に規定するもののほか、届出動物等の輸入の届出に関し必要な事項は、厚生労働省令で定める。

4

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則(省令)
 ……施行規則の一部を改正する省令(平成16年9月15日)

第8章

(届出動物等)

第二十八条(要点のみ記載)

省令で定める届出動物および感染症…別表第1

げっ歯目に属する動物: ペスト、狂犬病、サル痘、腎臓線性出血熱、ハンタウイルス肺症候群、野兔病及びレプトスピラ症

げっ歯目に属する動物の死体

げっ歯目に属する動物の死体であってホルマリン又はエタノール溶液中に密封されたもの

(輸入届出)

第二十九条(要点のみ記載)

動物の輸入後遅滞なく、届出書を検疫所長に提出

届出書の記載事項 15項目

届出書に添付する書類

衛生証明書、本人確認の書類、印鑑証明、航空運送状など

5

……施行規則の一部を改正する省令(平成16年9月15日)

< 続き >

第30条、31条

衛生証明書の記載事項 8項目

英語で記載、政府機関の押印等、担当者の署名等

衛生証明書の様式
は各国が準備

衛生証明書の事項

・ 証明内容

過去1年間、ペスト等の感染症が人及び動物で臨床的に確認されていないこと。

・ 施設要件

告示で定める基準を満たすものとして輸出国政府が指定したものであること。



あらかじめ輸出国政府が施設を指定

6

厚生労働省への対応

・ 平成16年7月、11月

各国大使館へ依頼(制度の本国政府への周知)

衛生証明書の様式の厚生労働省への事前登録

施設の指定と厚生労働省への事前登録

・ 平成16年12月16日

動物の輸入届出制度に係る説明会

厚生労働省第15会議室

200名以上の参加

約50件の事前質問

研究者の猛反対、反撃

7

厚生労働大臣への研究者の抗議、要望

国立大学医学部長会議

国立大学法人動物実験施設協議会(国動協)

公私立大学動物実験施設協議会(公私動協)

理化学研究所

その他



省令の再改正



5月20日: 法令説明会(ホール船堀)

5月12~31日: 省令改正のバコメ募集

8月18日: 第2回動物の輸入届出制度説明会

8月下旬: 厚生労働省の担当者の渡米、最終調整

9月1日: 輸入届出制度の施行

Nature
13 January 2005

8

輸入届出制度における実験動物(齧歯目)の取扱いについて

実験動物については円滑に輸入可能となるよう措置

実験動物(齧歯目)について

適切にSPF管理のなされた実験動物は、通常の動物と比較して高度な衛生管理がなされていることから、

① 輸出国(主に米国)における円滑な衛生証明書の発行の確保

② ①について、輸出国(主に米国)と協議を実施

現行

証明内容

過去1年間、ペスト等の感染症が人及び動物で臨床的に確認されていないこと。

施設要件

告示で定める基準を満たすものとして輸出国政府が指定したものであること。



省令改正

により

右を追加

左右のいずれ

でも輸入可能

追加

証明内容

定期的な微生物モニタリングが実施されている等、高度な衛生管理が行われていること。

施設要件

衛生要件を満たす場合には、個々の施設の輸出国政府による指定は不要。

齧歯目の衛生証明書

< 現行 >

動物	感染症	事項
げっ歯目	ペスト、狂犬病、サル痘、腎臓線性出血熱、ハンタウイルス肺症候群、野兔病及びレプトスピラ症	1 輸出の際に、狂犬病の臨床症状を示していなかったこと。 2 過去12ヶ月間左欄に掲げる感染症が発生していない保管施設において、出生以来保管されていたこと。



< 追加案 >

パブリックコメント募集中(5/12~5/31)

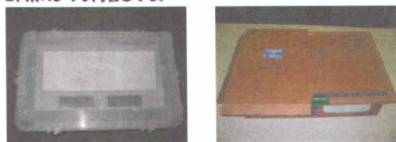
高度な衛生管理がされているマウス等については、上記に代えて、その特徴に対応した衛生証明書の記載事項によっても輸入可能とするもの。

10

改正案(パブリックコメント募集内容) その1

1. 別表第一において、高度な衛生管理がなされている畜産目に関する動物(厚生労働大臣が定める形状及び材質の容器に入れられているもの)については、衛生証明書の記載事項として、次のような内容とする。

SPFマウスの輸送箱



ペット用ハムスターの輸送箱



11

改正案(パブリックコメント募集内容) その2

(1) 次のいずれにも該当する施設において、出生以来保管されていたこと。

① 施設内の委員会を組織し、これにより衛生管理及び飼養管理がなされていること。

米国でいう、IACUCにより監督されていること。

② 動物の侵入防止のための措置が講じられていること。

③ 当該施設に持ち込まれる動物に対して、感染症に関する確認を実施した後に施設内に導入されていること。

導入時に、いわゆる検疫が実施されていること。

④ 施設内の動物に対して、定期的な微生物検査が実施されていること。

定期的な微生物モニタリングが実施されていること。

⑤ 動物の衛生管理及び飼養管理に関する記録を作成していること。

12

改正案(パブリックコメント募集内容) その3

(2) 衛生管理されている閉鎖された環境下で保管されていること。

外界と遮断された環境下(服を着替え、靴を履き替えるなどした後)に入室するなど)で保管管理されていること。

(3) 出生以来、病原体を用いた感染実験をしていないこと及び実験に用いた動物と接触していないこと。

最低限、対象感染症による感染実験をしていないこと、感染実験に用いた動物と接触していないこと。

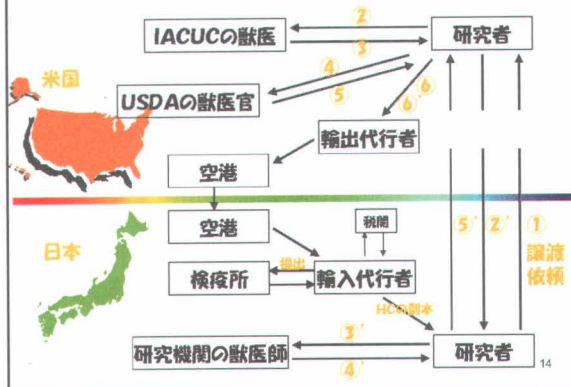
※ なお、個々の保管施設についての輸出国政府による指定は不要とする。

2. 施行規則第二十九条に基づき届出書に添付する書類として、保管施設において実施されている定期的な微生物検査の結果書を定め、高度な衛生管理がなされている点について確認することとする。

検疫所における届出区分の把握のため、届出の際に必要な添付書類として、現状において相手施設より入手している微生物モニタリングの結果書について添付する。

13

米国からの輸入手続きのフロー



必要書類

- 届出書
- 衛生証明書
- 本人確認のための書類
 - 個人(代理人に依頼): 届出者の委任状
 - 法人(代理人に依頼): 法人の登記事項証明書、届出者の委任状、印鑑証明(委任状に使用した印鑑)
- 航空運送状
- 検査の結果書
 - (高度な衛生管理がなされた場合) 菌類、指定の容器に入ったものに限り、いわゆる、微生物モニタリング成績書)



検疫所で書類の確認を受け、受領印を押印、「届出受理証」「届出受理証」の提示により通過

15

動物の輸入届出制度について (厚生労働省HP)

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/10/tp1015-2.html>

1. 制度の全般について(1)概要(PDF: 122KB)(2)詳細(3)法律(PDF: 90KB)・省令(PDF: 156B)・告示(PDF: 259KB)(4)我が国の動物の輸入状況について、平成15年及び16年(PDF: 149KB)、平成17年9月より(PDF: 60KB)(5)検疫所の届出窓口一覧

2. 届出書(1)様式(PDF: 58KB, Excel: 25KB)(2)記載方法(3)届出対象動物の種類名リスト、哺乳類(Excel: 795KB)、鳥類 スズメ目以外のもの(Excel: 894KB) スズメ目(Excel: 1298KB)

3. 衛生証明書(1)衛生証明書の入手方法(例)(2)輸出国政府への例示(PDF: 61KB)(3)輸出国から連絡のあった衛生証明書(4)鳥類の輸入が可能な国・地域(高病原性鳥インフルエンザの発生のない国・地域)のリスト

4. 輸出国政府が指定した畜産目の保管施設(1)畜産目の保管施設に関する輸出国政府から日本への報告事項(輸出国政府への例示)(PDF: 10KB)(2)輸出国から連絡のあった畜産目の保管施設のリスト(PDF: 50KB)

16

各国の衛生証明書の様式（11月現在）

- アジア：中国、韓国、台湾
- 北アメリカ：米国、カナダ
- ヨーロッパ：英国、オーストラリア、チェコ、ドイツ、スイス、フランス、デンマーク
- 中東：イスラエル
- オセアニア：ニュージーランド、オーストラリア

厚生労働省 HP に掲載

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/10/t01015-2k.html>

問合せ先：厚生労働省健康局結核感染症課

動物由来感染症担当 電話：03-5253-1111(内2384)

米国農務省の日本向け衛生証明書の様式

<http://www.aphis.usda.gov/vs/ncie/ireqs/animals/ja.html>

17

施行後の輸入実績(マウス、ラット)

厚生労働省

マウス	届出件数	届出頭数	輸出国
9月	26	2364	米国、チェコ
10月	32	2200	米国、ドイツ、フランス、オランダ、チェコ、英国、オーストラリア、カナダ
11月	36	1602	米国、オランダ、オーストラリア、スイス、デンマーク
12月	31	1584	米国、ドイツ、オーストラリア、ベルギー
計	125	7750	

ラット	届出件数	届出頭数	輸出国
9月	4	512	米国、イタリア
10月	5	522	米国
11月	5	616	米国、ドイツ
12月	4	401	米国、英国、スイス
計	18	2051	

18

施行後の輸入実績(ハムスター)

厚生労働省

ハムスター	届出件数	届出頭数	輸出国
9月	75	31,162	米国、韓国、オランダ、台湾、チェコ
10月	74	52,129	米国、韓国、オランダ、台湾、チェコ
11月	56	36,418	米国、韓国、オランダ、台湾、チェコ
12月	49	32,053	米国、韓国、オランダ、台湾
計	254	151,782	

19

施行後の輸入状況

(株)ワールド・クワリアー(他に、クラボウ、バンテック)

米国の場合

衛生証明書の発行手続き：先方の研究者

(有料で代行可能な場合もある)

USDAのスタンプは発送直前になる

衛生証明書の原本の到着が遅れた事例がある

(原本の到着確認後に発送)

時間的余裕を持って手続きを！！

依頼者(日本の研究者)で準備するもの

輸入届出書(有料で書類作成の代行可能)

印鑑証明(大学の場合、研究者の個人名で手続き実施)

委任状

20

実験動物と動物実験に関わる規制の最近の動向

浦野 徹（熊本大学生命資源研究・支援センター）

はじめに

1973 年（昭和 48 年）に、あらゆる動物の親法である「動物の保護及び管理に関する法律」が、そしてその 7 年後にこの法律を受けて実験動物についての「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」がそれぞれ制定された。ただし、これらの法律と基準は実験動物に対しての規制であって、動物実験に対してはほとんど踏み込んでいなかった。そこで、動物実験については、1980 年に日本学術会議が動物実験についてのガイドラインの作成を勧告し、これを受けて、7 年後に文部省が学術国際局長名で各国公私立大学長宛に「大学等における動物実験について」という通知文を出した。この通知文に従って、その翌年以後にそれぞれの大学ごとに動物実験に対する規制である動物実験指針が整備された。この指針の整備によって、我が国では、動物実験に関しては法律とか基準で縛るのではなく、各大学や研究機関ごとに自分達で独自に規制する、すなわち自主管理していく道を歩き始めた。そして、これらの動きが基盤となって、2004 年に日本学術会議第 7 部から下記の提言が出され、さらに後述する 2006 年 6 月 1 日の一連の動きにつながっていった。

1)2004 年 7 月 15 日に提言された日本学術会議第 7 部報告「動物実験に対する社会的理解を促進するために」

2004 年 7 月 15 日に、日本学術会議第 7 部は「動物実験に対する社会的理解を促進するために」を提言した。本提言では、最初に、「我が国は、各研究機関が動物実験指針、法律に準拠して動物実験指針を自ら制定して、自ら動物実験委員会を設けて自主管理している。しかも、この自主管理は定着をしてよく機能しており、日本の動物実験は科学的にも倫理的にも適正に運用されており、国際的にも高い水準にある」と現状分析している。それでは、現状で十分かというと、それはそうではなく種々の問題点があることを指摘している。すなわち、我が国には全国統一の動物実験ガイドラインがないこと、ガイドラインは各研究機関が個別に定めていること、そのために具体的規制内容が外から見えにくい、また、各研究機関が実施している自主管理の内容を客観的に評価検証する

仕組みがないために、動物実験について適正に管理されていることを社会に説得するには問題がいろいろ残っていることが現状の問題点として指摘された。それでは、これらの問題点を解決するためにどのようにしたらいいかについて、二つの提言をした。第一の提言は、国内で統一された動物実験ガイドラインを制定すること、第二の提言は、ガイドラインを実効確保するために第三者評価システムを構築することである。この二つの提言は、我が国の科学者が動物実験については今後も自主管理の道を選ぶこと、ただし、この自主管理をさらに適切に実施していくための仕組みとして、統一ガイドライン及び第三者評価システムの二つを構築することを宣言した。

2) 2006 年 6 月 1 日に施行された「動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律」

1973 年に制定された「動物の保護及び管理に関する法律」は、その後、1999 年に一度見直されて「動物の愛護及び管理に関する法律」に改正されたが、その時は実験動物に関連した条文は改正されなかった。その後、本法律は環境省の所管のもとに再び見直され、今回は実験動物に関連した条文が改正され、そして 2006 年 6 月 1 日に「動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律」

(以下「動物愛護管理法」と略す)として施行された。実験動物に関連した主たる改正ポイントは、第 41 条の、動物を科学上の利用に供する場合の方法、事後措置等の部分であって、今回の改正で初めて実験動物の愛護に関する理念であるいわゆる 3 R が盛り込まれた点である。すなわち、「動物を科学上の利用に供する場合には、科学上の利用の目的を達することができる範囲において」の後に、一つ目の改正ポイントとして、「できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること」(Replacement)、そして二つ目の改正ポイントとして、「できる限りその利用に供される動物の数を少なくすることなどにより動物を適切に利用することに配慮するものとする」(Reduction)と改正された。三つ目の R である Refinement については以前から謳い込まれており、今回もそのまま残った。

3) 2006 年 6 月 1 日に施行された「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」

1980 年に制定された「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」は、2006

年 6 月 1 日に、環境省の所管のもとに「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（以下「実験動物基準」と略す）に改正され施行された。主たる改正のポイントは次のごとくである。すなわち、(1) 基準の構成（項目立て）の整理、(2) 実験動物の福祉に係わる基本的な考え方の充実、(3) 委員会の設置や細目の策定等による本基準の普及啓発の推進、(4) 記録整理の適正化、人獣共通感染症に関する知識の習得、施設廃止時の取扱い等の各種配慮事項の追加、(5) 飼養保管方法、施設の構造、危害防止、輸送時の取扱い等の各種配慮事項の内容の充実についてである。

4) 2006 年 6 月 1 日に文部科学省等から告示された「動物実験等の実施に関する基本指針」

動物愛護管理法の施行を踏まえ、各研究機関における動物実験等の適正な実施に資するために、文部科学省は 2006 年 6 月 1 日に、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（以下「基本指針」と略す）を告示した。さらに、厚生労働省及び農林水産省からも、ほぼ同様の内容で、同じ日に、それぞれごとに基本指針を告示した。これらは、2004 年に日本学術会議第 7 部が提言した「動物実験に対する社会的理解を促進するために」の中で示されていた統一ガイドラインの中の基本指針にあたる内容である。すなわち、これらはいずれも、動物実験を各機関ごとに適正に自主管理していくために、各省庁単位で基本指針を定めたもので、例えば文部科学省が制定したそれについてみれば、各研究機関の長である学長が新たに対応する主な事項として、(1) 動物実験委員会の設置、(2) 機関内規定の策定、(3) 教育訓練等の実施、(4) 自己点検・評価、(5) 情報公開をあげた。文部科学省は学長に対して、基本指針を関係者に周知すること、基本指針において学長の責務としている機関内規定の策定及び動物実験委員会の設置などについて、適切に対処することを通知した。

5) 2006 年 6 月 1 日に日本学術会議で制定された「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」

文部科学省や厚生労働省が取りまとめた基本指針を踏まえて、両省は日本学術会議に対して、各研究機関が自ら制定する動物実験等に関する規定、すなわち機関内規定を整備するに際してモデルとなる共通ガイドラインの作成を依頼した。これを受けて、日本学術会議は 2006 年 6 月 1 日に「動物実験の適正な実

施に向けたガイドライン」(以下「ガイドライン」と略す)を作成した。本ガイドラインに示された目次は、各省が定めた基本指針のそれと同様で、(1) 定義、(2) 機関等の長の責務、(3) 動物実験委員会、(4) 動物実験計画の立案及び実験操作、(5) 供試動物の選択並びに授受、(6) 実験動物の飼養及び保管、(7) 実験動物の健康管理、(8) 施設等、(9) 安全管理、(10) 教育訓練等の実施、(11) その他よりなる。当然のことながら、そこに示されている内容は基本指針にもとづく詳細なものであるが、個々の項目について具体的に数値をあげての解説とはなっていない。

6) 新しく「機関内規定」を制定する動き

動物愛護管理法と実験動物基準を踏まえ、さらに基本指針とガイドラインを参考にして、各研究機関は機関内規定を作成する必要がある。国立大学法人動物実験施設協議会においては、機関内規定のひな形を作成すべく急ピッチで検討を進め、平成 18 年 9 月中旬に完成した。それ以外の動きについては把握していないが、いずれにしても今後は、これらのひな形を参考にするなどして、各研究機関はそれぞれごとに機関内規定を制定し、適正に自主管理していかなければならない。

7) 「第三者評価システム」への動き

2004 年の日本学術会議第 7 部の提言「動物実験に対する社会的理解を促進するために」にある第三者評価システムに関しては、現在までのところ明らかにされていない。

8) 今後の問題点

2006 年 6 月 1 日に施行された動物愛護管理法の附則第 9 条に次のことが唱われている。・・・「政府は、この法律の施行後 5 年を目途として、新法の施行の状況について検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとする。」・・・今回の動物愛護管理法の改正については、法律は 3 R については明文化したものの動物実験に対しては踏み込まなかった。すなわち、我が国では、動物実験に対しては動物愛護管理法や実験動物基準で規制するのではなく、科学者自らが今後も自主管理の道を選ぶことを明らかにして、動物実験に関しての基本指針、ガイドライン及び機関内規定を整備する

こととした。これにより我が国の研究者が動物実験を適正に実施できたか否かについては、実験動物界を取り巻く様々な人々そして団体が注視している。そこで、もしも 5 年後に動物実験に関して自主管理が適切に機能しなかった場合には、恐らくは大きな見直しが加わるであろう。この 5 年間は、実験動物と動物実験に係わる全ての関係者の力量が問われてる。小さなほころびも大きな問題に発展する可能性がある。全員が一丸となって立ち向かっていかなければならない。

おわりに

2006 年（平成 18 年）6 月 1 日は、実験動物と動物実験に関連した規制をめぐってのいくつかの動きが集結した記念すべき日であり、これらの規制に直接的あるいは間接的に係わった人は、私を含めて一生忘れることのできない日となった。平成 17 年 12 月 2 日に開催された第 88 回関西実験動物研究会での私の講演内容は、当然のことながら講演時の情報であり、現在となってはきわめて陳腐化したものとなっている。本原稿はそれから約 10 ヶ月後に執筆しており、上述の記念すべき平成 18 年 6 月 1 日も過ぎており、当然のことながら実験動物と動物実験に関連した規制をめぐっての状況はかなり変化している。そこで、むしろ執筆時の平成 18 年 9 月末現在の状況を記述した方が読者に役に立つと考え、そのようにしたので御容赦願いたい。

< 会 員 に よ る 発 表 >

1. 肺マイコプラズマ汚染ラットを含むラット系統の子宮切断術による微生物的クリーニング
熊藤健太¹、吉田真由美¹、鶴見東志子²、直井国子²、鷺溪文¹、藤井修²、中根良文²、
芹川忠夫²（¹清水実験材料(株)、²京都大・医・動物実験施設）
2. MHVの Nucleocapsid gene塩基配列解析はウイルスの由来推定に有効
田島優¹、小沢康彦²、太田晶子¹、愛原勝巳¹、鍵山壮一郎¹、加藤貴史¹、金田安史¹、
黒澤努¹（大阪大院・医・実験動物医学¹）、(株)三協ラボサービス²）
3. CVD (Cerebellar vermis defect) ラットの聴覚系の病態解析
桑村有規¹、平川公昭¹、宮脇宏彰¹、庫本高志²、芹川忠夫²、桑村充³（¹新日本科学・
安全研、²京都大院・医・動物実験施設、³大阪府大院・獣医病理）
4. アトラクチン欠損ミュータントmvラットのグリア細胞動態
井澤武史、桑村 充、山手丈至、小谷猛夫（大阪府立大大学院・獣医病理）
5. 冠動脈病変が自然発症するWHHLCA or WHHLMIウサギを用いた動脈硬化による冠
動脈の拡張反応に関するメカニズムの検討
塩見雅志¹、山田悟士¹、松川昭博²、伊藤隆¹（¹神戸大・医・動物実験施設、²岡山大・
院・医歯薬学総合研究科・病態探求医学）
6. クラウン系ミニブタのSLA(Swine Leukocyte Antigen)新ハプロタイプの同定
三吉由佳里¹、岩永健裕¹、菅野正美¹、鳥取潤一¹、安藤麻子²、太田正穂³、佐田正
晴⁴（(株)ジャパンファームクラウン研究所¹、東海大学医学部基礎医学系分子生命科
学²、信州大学医学部法医学教室³、国立循環器病センター再生医療部⁴）
7. NBRP-Ratにおける遺伝子型診断システム
中西聡、庫本高志、山崎賢一、直井国子、芹川忠夫（京大院・医・動物実験施設）
8. ラットフェノームプロジェクト：既存ラット系統の有用性
直井国子¹、Birger Voigt¹、鶴見東志子¹、真下知士¹、左近上博司²、西森司雄²、庫
本高志¹、芹川忠夫¹、（¹京都大・医・動物実験施設、²(株)日精バイリス研究所）
9. 組み換えゲノムクローン技術を利用したセミノックイン動物の作出
塩田明、倉持隆、水野公博、青柳一樹、青砥利裕、上田正次（(株)ワイエス研究所）
10. コンジェニック系統を用いたMHCとCblbによる1型糖尿病発症モデルの検証
横井伯英、林千尋、藤原結花、清野進（神戸大院・医・細胞分子医学）

11. 肥満・高血圧自然発症ラットSHR/NDmcr-cpにおけるDNAチップによる遺伝子発現の検討
安井菜穂美¹、山本潤子¹、池田克巳¹、三木知博²、根岸裕子³、北森一哉³、奈良安雄⁴、家森幸男⁵（武庫川女子大学健康未来学講座¹、武庫川女子大学薬学部²、金城学院大学生活環境学部³、就実大学薬学部⁴、循環器疾患予防国際共同研究センター⁵）
12. Phodopus属ハムスター由来近交系PMIに導入した黄色被毛突然変異原因遺伝子の解析
和田あづみ¹、大川清¹、都築政起²（¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター実験動物研究施設、²広島大学大学院生物圏科学）
13. WTC deafness Kyoto (dfk) ラットの原因遺伝子同定と特性解析
郷間宏史¹、庫本高志¹、桑村 充²、岡島涼子²、谷本憲昭³、山崎賢一¹、中西 聡¹、北田一博⁴、牧山 武⁵、赤尾昌治⁵、北 徹⁵、笹 征史⁶、芹川忠夫¹（¹京大・医・動物実験施設、²大阪府大・獣医病理、³田辺製薬・安全研、⁴北大・先端研、⁵京大・医・循環器内科、⁶渚病院）
14. ウサギにおける流早産及び胎児の発生に及ぼす摂餌制限の影響に関する施設差
浅野 裕三、松岡 哲也、溝口 靖基、芹沢 光太郎、石倉 寿一（ボゾリサーチセンター・函南研究所）
15. プレチスモチャンバー法を用いた非拘束ラットの呼吸機能評価に及ぼす自発運動の影響
高谷尋美、橋本善勝、矢野浩二、西田敦之、新比恵啓志、乾俊秀、北村和之（田辺製薬(株) 安全性研究所）
16. 含フッ素ウレタンプレポリマーの止血効果の検証:ウサギ頸動脈を用いたSC-625Aの効果
伊東孝^{1,2}、大山貴之¹、金子司郎¹、小沢康彦^{1,3}、斉藤孝^{1,3}、加藤貴史¹、岡本明¹、田島優¹、吉村哲治⁴、杉浦正和⁴、金田安¹、黒澤努¹（大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学¹、(株)アスク²、(株)三協ラボサービス³、(株)三洋化成工業⁴）

肺マイコプラズマ汚染ラットを含むラット系統の子宮切断術による 微生物的クリーニング

○ 熊藤健太¹、吉田真由美¹、鶴見東志子²、直井国子²、鷲溪文¹、
藤井修²、中根良文²、芹川忠夫²

(¹清水実験材料(株)、²京都大・医・動物実験施設)

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」では、凍結胚の移植あるいは子宮切断術によって、寄託系統の微生物的クリーニングを実施している。今回、子宮切断術によるラット系統の微生物的クリーニング法の実際について紹介する。対象とされる系統の雌雄を同居した翌朝にプラグの有無と膣垢検査により交尾の判定を行った。プラグ確認日を1日目として、21日目と22日目に、プロゲステロンを皮下投与して、23日目に無菌の手技にて子宮切断術を実施した。先ず、妊娠雌の腹部を脱毛クリームにて除毛後、軽麻酔下に頸椎脱臼による安楽死後、ヒビテンアルコール液を入れた容器に全身を浸漬した後、パスボックスを経て隔離領域に搬入した。隔離領域内で無菌的に開腹、子宮頸管を鉗子でとめた子宮を取出し、加温した希ヨーチンに漬けた後、クリーンベンチ内に入れた。次いで、子宮から胎子を取り出し、41℃のホットプレート上で蘇生させた。里親にはSPFコロニー由来のSlc:Wistar/STを用いた。産後0日から1日目の里親の子を除いて、代りに子宮切断術から蘇生した子を哺育させ、マイクロアイソレーションシステムの個別隔離ケージ内にて飼育した。第一次の微生物的クリーニングの結果は、子宮切断術日から数えて、38日～40日後に、里親ラット及び離乳した子の検査によった。その後は、定期的な微生物モニタリングを実施した。現在まで、22系統34匹のラットの子宮切断術を実施した。各系統の蘇生率、離乳率は、いずれも良好であった。調べた微生物検査の結果は、すべて陰性であった。子宮切断術による微生物的クリーニングにおいては、肺マイコプラズマは除去できない場合があると報告されている。今回、肺マイコプラズマ汚染コロニー由来の7頭の妊娠ラットについて子宮切断術を行ったが、そのクリーニングに成功した。子宮切断術によるラットの微生物的クリーニングは、術後の厳格な微生物検査を実施する条件下では推奨される方法であることが確かめられた。

MHVのNucleocapsid gene 塩基配列解析はウイルスの由来推定に有効

田島優¹、小沢康彦²、太田晶子¹、愛原勝巳¹、鍵山壮一朗¹、加藤貴史¹、
金田安史¹、黒澤努¹

(大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室¹⁾、(株)三協ラボサービス²⁾)

はじめに：MHVは伝染力が強く、実験結果に与える影響も大きいが、汚染事故がしばしば報告されている。本年5月に、当施設のSPFマウス室4室（汚染室）で抗MHV抗体が検出された。導入時にMHV抗体陽性と判定された動物をCV室2室に収容しており、汚染源となった可能性があることから、汚染の経緯を解明するため、株を同定する必要があった。MHV株の同定は、変異が少ないMHVのNucleocapsid(N) geneの塩基配列を解析することで可能といわれている。MHVのN gene塩基配列を解析したところ、株が同定され、汚染経緯を明らかにすることができた。

材料と方法：サンプルは糞便あるいは大腸を用いた。RNAの抽出にはQIAGENのRNeasyMiniKitを使用した。塩基配列解読のためのPCRにはYamadaら(2001)の報告したプライマーを用いた。

結果：一つの飼育室から検出されるN geneの塩基配列は、サンプル間での違いは7塩基以下であった。汚染室4室中3室の間ではそれぞれ塩基配列は数十カ所で異なっていた。CV室2室の間でも、検出された塩基配列は数十箇所異なっていた。1つの汚染室で検出された塩基配列は2つのCV室の一方で検出されたものと類似していた。また、もう一方の汚染室の塩基配列は、もう一方のCV室から検出されたものと類似していた。動物の室間移動が行われていた2つの汚染室からのサンプルは、塩基配列が一致していた。

考察：塩基配列解析の結果、汚染室2室のMHVは別々のCV室由来であることが示唆されたが、残り1室から検出されたMHVの由来は不明であった。MHVは動物の移動以外では、SPF室間での拡散は見られなかった。

参考文献：Yamada et al. 2001, 51, 319-325. Comparative Medicine

CVD (Cerebellarvermis defect) ラットの聴覚系の病態解析

○桑村有規¹, 平川公昭¹, 宮脇宏彰¹, 庫本高志², 芹川忠夫², 桑村充³
(¹新日本科学・安全研, ²京都大院・医・動物実験施設, ³大阪府大院・獣医病理)

【はじめに】 CVDラットは小脳虫部欠損を特徴とする自然発症ミュータントであり, その原因遺伝子は神経軸索誘導因子 Netrin-1 の受容体遺伝子 *Unc5h3* である. CVDラットは小脳虫部欠損とともに聴覚伝導路に隣接する小脳脚にも形態異常がみられるため, 聴覚系の病態解析を行った.

【材料および方法】 16週齢の Donryu 系と Lewis 系のハイブリッド CVD ラット (*cvd/cvd* 型, *cvd/+* 型, *+/+* 型各 2 例) について聴性脳幹反応 (ABR ; auditory brainstem response) を測定し, 小脳および内耳の病理組織学的検索を実施した. また, 4 および 40 週齢のコンジェニック CVD ; F344.CVD-*cvd* ラット (*cvd/cvd* 型, *cvd/+* または *+/+* 型各 2 例) について, 小脳および内耳の病理組織標本を作製し, HE 染色および抗 Netrin-1 抗体を用いた免疫組織化学を実施し, 観察した.

【結果および考察】 ハイブリッドおよびコンジェニック系ラットともに, *cvd/cvd* 型動物では小脳虫部が欠損し小脳脚部に異所性の小脳組織が確認された. ハイブリッド CVD ラットで実施した聴覚検査では, *cvd/cvd* 型で ABR 波形が消失し, 内耳ラセン神経節細胞の減少がみられた. ABR 波形は, 内耳の蝸牛神経活動電位である I 波から消失していたことから, II 波以降の聴覚伝導路への影響は不明であった. コンジェニック CVD の *cvd/cvd* 型ラットでも内耳組織に同様の組織変化がみられ, 4 週齢のものと比較して 40 週齢では減数がより顕著であった. また, 抗 Netrin-1 抗体を用いた免疫組織化学では, *cvd/cvd* 型ならびに *cvd/+* または *+/+* 型ラットの蝸牛神経線維において陽性反応がみられた. *Unc5h3* 欠損および非欠損ラットにおいても Netrin-1 蛋白の存在が確認され, *Unc5h3* 欠損ミュータントラットの内耳の異常には Netrin-1-*Unc5h3* シグナル伝達に関連する可能性が示唆された.

アトラクチン欠損ミュータント *mv* ラットのグリア細胞動態

○井澤武史, 桑村 充, 山手丈至, 小谷猛夫

(大阪府立大大学院・獣医病理)

【目的】 *mv* (myelin vacuolation) ラットは中枢神経系の空胞形成を特徴とするミュータントであり, その病態は膜蛋白アトラクチン (*Atrn*) の変異によることが明らかとなっている. 本研究は *mv* ラットの病理発生を明らかにし, ミエリン形成・維持に関する ATRN の役割を解明する目的で, *mv* ラットのグリア細胞の動態を解析した.

【材料・方法】 軸索・ミエリンの形態: 2, 4, 6, 10 週齢の *mv* ホモ型ラットおよび対照ラット (ヘテロ型または野生型) の腰髄エポソ厚切り切片を作製し, 軸索・ミエリンの形態を評価した. 免疫組織化学: 2, 4, 6, 8, 15, 24 週齢の *mv* および対照ラットの腰髄より凍結切片を作製し, 抗 CNPase 抗体 (オリゴデンドロサイト), 抗 GFAP 抗体 (アストロサイト), OX-42 抗体 (ミクログリア), および OX-6 抗体 (活性化ミクログリア) を用いて, グリア細胞の動態を評価した. RT-PCR: ホモ型 (27 週齢), ヘテロ型 (34 週齢), および野生型 (15 週齢) ラットの脳から RNA を抽出し, RT-PCR 法により $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, iNOS の mRNA 発現を解析した.

【結果と考察】 *mv* ラットの脊髄では, 2 週齢よりミエリンの菲薄化・解離および軸索腫大がみられ, 病変は週齢に伴って進行した. 各週齢の *mv* と対照ラット間のオリゴデンドロサイト数に有意差は認められなかった. *mv* ラットの脊髄白質および灰白質では, 2 週齢からアストロサイトの増数と腫大が観察され, ミエリン病変と関連する変化と考えられた. *mv* ラットの脊髄灰白質では, ミクログリアが増数し, 特に 6 週齢以降の灰白質において多数の腫大活性化ミクログリアが認められた. ミクログリアの活性化はミエリン病変の主座する白質よりも灰白質で強く, その役割が注目された. *mv* と対照ラット間において, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, iNOS の mRNA 発現に明らかな変化は認められなかった.

冠動脈病変が自然発症する WHHLCA or WHHLMI ウサギを用いた 動脈硬化による冠動脈の拡張反応に関するメカニズムの検討

○塩見雅志¹，山田悟士¹，松川昭博²，伊藤 隆¹

(¹神戸大・医・動物実験施設，²岡山大・院・医歯薬学総合研究科・病態探求医学)

【背景と目的】近年の研究では，冠動脈の動脈硬化による拡張反応が急性冠症候群の発症と関連していると報告されている．しかし，冠動脈の拡張反応に関するメカニズムについては明らかにされていない．WHHLCA or WHHLMIウサギは冠動脈に動脈硬化が自然発症することから，これらのウサギを用いて動脈硬化の進展による冠動脈の拡張反応について病理組織学的，免疫組織学的に検討した．

【方法】9 - 24月齢の WHHLCA or WHHLMIウサギを安楽死し，10%中性緩衝ホルマリン液 or 4 %パラホルムアルデヒド液で灌流固定した．心臓をパラフィン包埋し，左冠動脈回旋枝を 500 μ m 間隔で薄切した．薄切切片は elastic van Gieson 染色，Azan-Mallory 染色を実施するとともに，単クローン抗体 (1A4, RAM-11, MMP-1, MMP-12, IL-1 β , DLH3, bFGF, Ki-67) を用いて免疫染色し，TUNEL キットを用いてアポトーシスの染色を実施した．免疫染色ではヘマトキシリンによる核染色を同時に行った．内弾性板と外弾性板の長さ，内腔と中膜と病変の面積を画像解析ソフトで計測した．

【結果】動脈硬化の進行に伴って冠動脈は拡張したが，一部の切片では中膜平滑筋細胞の減少が認められた．菲薄化した冠動脈中膜には，マクロファージが認められ，MMP-12やMMP-1に陽性であり，内弾性板やコラーゲンの消失が認められた．中膜へのマクロファージの進入の有無に関わらず中膜平滑筋細胞の減少が認められ，TUNEL陽性あるいは核の染色性が低下した平滑筋細胞が認められた．IL-1 β と酸化 LDLの免疫染色ではマクロファージが陽性であった．中膜の肥厚部位では Ki-67 陽性の平滑筋細胞が認められたが，bFGF免疫染色の結果とは必ずしも一致しなかった．

【結論】動脈硬化による冠動脈の拡張反応には少なくとも 2つのメカニズムが関与していた．一つは中膜の菲薄化による血管壁の拡張であり，もう一つは平滑筋細胞の増殖による代償性拡張であった．WHHLCA or WHHLMI ウサギは動脈硬化が冠動脈に及ぼす影響を研究する上で有用な動物である．

クラウン系ミニブタのSLA(SwineLeukocyteAntigen)新ハプロタイプの同定

○ 三吉由佳里¹⁾、岩永健裕¹⁾、菅野正美¹⁾、鳥取潤一¹⁾、安藤麻子²⁾、
太田正穂³⁾、佐田正晴⁴⁾

(㈱ジャパンファームクラウン研究所¹⁾、東海大学医学部基礎医学系分子生命科学²⁾、
信州大学医学部法医学教室³⁾、国立循環器病センター再生医療部⁴⁾)

SLA (Swine Leukocyte Antigen) は、ブタの主要組織適合性遺伝子複合体 (MHC: Major Histocompatibility Complex) であり、外来抗原や移植片に対する拒絶反応に関与し、免疫応答に関与する重要な遺伝子群として知られている。当研究所では、各種移植試験、薬理・薬効試験などの遺伝的バックグラウンドデータとして、2003年より種豚を対象としたクラウン系ミニブタのSLA解析を実施している。2003年解析実施結果より、クラウン系ミニブタでは、主に2系統のSLAホモ接合集団 (C1, C2) を確認、2004年よりその2系統の作出、及び系統維持を行っている。それぞれのタイプの生産実績は、2004年1月～2005年9月までに、C1タイプで114頭、C2タイプで80頭 (全体生産数の約1割) 生産している。2系統を作出するため、種豚は随時 SLA解析を行っているが、その解析中に、新しいSLA交差ハプロタイプを見出したので、その親子確認を行った。

【方法】種豚末梢血から10cc採血を行い、PBSを用いて簡易DNA抽出を行った。PCR-SSP法、PCR-RFLP法により、アガロースゲル電気泳動にてSLAタイピングを実施した。解析座位は、class I 領域3座位 (SLA-1,2,3) とclass II 領域2座位 (DRB1, DQB) の5座位を解析した。【結果】今回、種豚解析中に発見されたのは、class I 領域の遺伝子座 (3座位) がC2タイプ、class II 領域の遺伝子座 (2座位) が C1タイプのclass I 領域とclass II 領域間の交差ハプロタイプであった。この新たに検出されたC4ハプロタイプは、親子3代に渡り確認され、このC4ハプロタイプを有し、稼動している種豚は、現在3頭生存している。

【考察】クラウン系ミニブタではC4とは異なる交差ハプロタイプ (C3ハプロタイプ) がすでに報告されているが、今回新たな交差ハプロタイプが確認され、これまで同定されたハプロタイプと合わせて4種のハプロタイプの存在が明らかになった。したがって、移植試験や薬効試験などにおいて、ハプロタイプの組み合わせのバリエーションを増やすことが可能となり、遺伝的背景の明らかな有用な実験動物として、その利用範囲の拡大が期待される。

NBRP-Ratにおける遺伝子型診断システム

○中西聡、庫本高志、山崎賢一、直井国子、芹川忠夫
(京大院・医・動物実験施設)

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat)では、ラット系統の収集、保存、提供を行っている。その中核機関である京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設では、平成17年10月1日現在において、約100系統のラットを生体で維持している。その内の25系統(ミュータント18系統、コンジェニック7系統)においてはPCR法によるジェノタイピングの結果に基づいて系統維持を行っている。内訳は、1)PCR産物を直接に電気泳動して多型を判定するもの16系統(80プライマーセット)、2)制限酵素処理後のPCR産物を電気泳動して多型を判定するもの7系統(7プライマーセット)、3)PCR産物をシーケンスして判定するもの2系統(2プライマーセット)である。正確、迅速、簡易な遺伝子型診断システムの構築は、本プロジェクトのように多くの系統を維持している場合には重要な検討課題である。我々は、最近開発されたAmpdirect技術とFTA技術を組み合わせたジェノタイピング法(Amp-FTA法)を導入して、この点についての改良を図った。

平成17年4月からの半年間で離乳時のラットを検査対象に約3,500検体のジェノタイピングを行ったが、Amp-FTA法は、従来法に比べ以下のような利点が挙げられた。1)極少量の血液を採取して被検材料とするので、動物へのストレスが軽減された。2)従来法での尾端サンプルを入れるチューブ、抽出したDNAを保管するチューブが不要となった。3)FTAカードに塗布した血液は室温で長期保存が可能であり、ファイルなどに挟んで保管できるので、僅かなスペースで被検材料を保存管理できるようになった。4)従来は丸一日かかっていたDNA抽出の過程が不要になった。5)有害物質であるDNA抽出試薬が不必要になったので安全に作業ができるようになった。

以上、Amp-FTA法による遺伝子型診断システムは、正確性、迅速性、簡易性に加えて、動物へのストレス軽減、作業の安全性向上にも繋がり、推奨できるものと結論づけられた。なお、本プロトコールについては、以下に掲載している。

http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/serikawas%20Lab/08_Protocol.htm

ラットフェノームプロジェクト：既存ラット系統の有用性

○直井国子¹、Birger Voigt¹、鶴見東志子¹、真下知士¹、左近上博司²、
西森司雄²、庫本高志¹、芹川忠夫¹

(¹京都大・医・動物実験施設、²日精バイリス(株)・滋賀研究所)

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat)は、ラットモデルを真に活用できる環境を造るために、日本で開発された様々なラット系統や諸外国で維持されているラット系統の収集・保存・提供の事業を展開している。本プロジェクトを開始してから現在までの間に、約300近いラット系統が寄託され、提供件数も徐々に増えている。集められた系統は、その利用価値および信頼性を高めるために、特性検査とゲノム検査からなるフェノームプロジェクトを行っている。特性検査は、生理学的、生化学的、行動学的検査の合計109項目の検査を、ゲノム検査は357のマイクロサテライトマーカー(SSLPマーカー)の解析を行っている(特性検査とゲノム検査の詳細については、第84回研究会で報告)。これらフェノームプロジェクトの検査結果は、NBRP-Ratホームページ上で公開しており、いつでも閲覧することが可能である(<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/>)。これまでは、特性検査・ゲノム検査共に具体的な検査数値を系統ランキングとして並び換えて見られるように公開していたが、今年度から、特性検査では、数値の他にグラフチャートとして検査結果を見られるようにし、ゲノム検査については、SSLPマーカーのタイピング結果を基にしてラット系統のSSLP多型率をグラフで表示できるようにした。これらのグラフ表示の更新により、表現型・遺伝型のどちらに関しても、ラット系統の比較が視覚化され、より見やすくなった。フェノームプロジェクトのデータから、既存ラット系統の新たな研究開発に発展することが期待される。

今回は、より多くの研究者に活用してもらうために、NBRP-Ratホームページ上で公開している特性検査とゲノム検査のデータについて紹介したい。

組み換えゲノムクローン技術を利用したセミノックイン動物の作出

塩田 明、倉持 隆、水野公博、青柳一樹、青砥利裕、○上田正次
(株式会社ワイエス研究所)

シンプルな発現ベクター利用するコンベンショナルなトランスジェニック (Tg) 動物による遺伝子解析手法は、長い歴史とともに技術的に成熟しており、いまでもなお汎用される一般的な方法である。しかしながら、導入された遺伝子発現の忠実さにばらつきが避けられないため、実験結果の評価が困難になる場合が多い。一方、遺伝子ターゲティングを利用するノックインマウスは、導入遺伝子の発現制御が忠実であるため、病態モデルの作出や、レポーター遺伝子による疾患関連遺伝子の発現解析を正確に行うことができる。しかしながら、ノックインマウス作出は技術的には十分に確立されているものの、その作出には1.5～2年を要し、さらにコンジェニック化が必要とされる場合が多いため、その利用は大きく制限されていた。

われわれは、Tg動物作出のスピード感を維持しつつ、発現制御の忠実性の問題を解決するために、200 kbにもおよぶBACクローンを直接組換えてTg動物を作出する、『セミノックインストラテジー』を考案した。

GeneBridges社により開発されたRed/ETテクノロジーを利用して、アディポネクチン遺伝子座にルシフェラーゼカセットを挿入したゲノムクローンを構築した。精子ベクター法により、この発現ベクターが導入されたセミノックインマウスを作出して、アディポネクチン遺伝子座の発現をレポーターアッセイにより定量した。その結果、アディポネクチンが発現しない組織には全くルシフェラーゼ活性が検出されなかったのに対して、アディポネクチンの分泌組織である内蔵脂肪組織には強力なルシフェラーゼ活性が確認された。さらに、ルシフェラーゼの基質を投与してその発光をCCDカメラで捉えることにより、生体のままアディポネクチンの発現を観察できることが明らかになった。

この結果から、組換えゲノムクローンを導入して作出されたセミノックインマウスが、内在性の遺伝子と同様の発現制御で外来遺伝子の発現を忠実に再現できることが示された。本技術を用いることで今後、様々なバイオマーカーの発現をin vivoで迅速、確実、定量的に測定できるモデル動物を作出していきたいと考えている。

コンジェニック系統を用いたMHCとCblbによる1型糖尿病発症モデルの検証

○横井伯英、林 千尋、藤原結花、清野 進

(神戸大学大学院医学系研究科細胞分子医学)

【目的】我々は1型糖尿病の動物モデルであるKomedadiabetes-prone (KDP) ラットの解析に基づいて、MHCとCblbの2つの主要遺伝子による1型糖尿病発症モデルを提唱している (Yokoi, N., Exp. Anim. 54:111-115, 2005)。今回、コンジェニック系統を用いてこの1型糖尿病発症モデルの検証を行った。

【方法】スピードコンジェニック法を用いて、KDPラットと同一のMHC遺伝子座を有するTMラットの遺伝的背景にKDPラットのCblb遺伝子座を組み込んだコンジェニック系統を作出した (N7世代)。N7世代以降はCblb遺伝子座についてヘテロ型同士の交配によって系統を維持

し、糖尿病の発症について210日齢まで観察した後、主に膵臓と甲状腺について組織学的解析を行った。

【結果】コンジェニック系統において変異Cblbのホモ型個体に糖尿病を発症する個体が認められた。糖尿病発症率は25%であり、KDPラットの発症率 (約80%) に比べて低かった。コンジェニック系統のヘテロ型および野生型個体は全く糖尿病を発症しなかった。糖尿病を発症しなかったホモ型個体には膵島炎が認められたが、その程度はKDPラットに比べて抑制されていた。

【結語】 KDPラットと異なるTMラットの遺伝的背景において、MHCとCblbの2つの主要遺伝子による1型糖尿病発症モデルを確認することができた。また、これら2つの主要遺伝子以外に発症を修飾する遺伝子が存在することが示唆された。

肥満・高血圧自然発症ラットSHR/NDmcr-cpにおける
DNAチップによる遺伝子発現の検討

○安井菜穂美¹、山本潤子¹、池田克巳¹、三木知博²、根岸裕子³、北森一哉³、
奈良安雄⁴、家森幸男⁵

(武庫川女子大学健康未来学講座¹、武庫川女子大学薬学部²、3 金城学院大学生生活環境学部³、
就実大学薬学部⁴、循環器疾患予防国際共同研究センター⁵)

SHR/NDmcr-cp (CP) は摂食抑制ホルモンであるレプチンの受容体の細胞内ドメインにナンセンス変異を持ち (Tyr763→Stop)、肥満・高血圧を自然発症する。CPにおける肥満・高血圧に伴う疾患発症・進展のメカニズムを検討する目的でCPにおける血中生化学パラメータを検討し、腎臓における遺伝子発現を非肥満同胞と比較・検討した。

14週齢雄性CPとその非肥満同胞 (WT) 各3匹を用いた。体重、血圧、血中生化学的パラメータ (糖 (Glu)、インスリン (Ins)、中性脂肪 (TG)、総コレステロール (T-cho)、遊離脂肪酸 (FFA) 濃度を測定した。また、組織重量を測定した。遺伝子発現の解析にはRatGenomeU34A (Affymetrix Inc, USA)を用いた。

14週齢CPおよびWTはいずれも高血圧であった (WT: 228 ± 12 mmHg, CP: 221 ± 13 mmHg)。CPの体重はWTの1.2倍以上の有意に高値であった (WT: 336 ± 25 g, CP: 417 ± 10 g, $p < 0.01$)。CPで脂肪組織重量の著増が認められた。CPではGlu、FFAはWTと比較して高い傾向にあり (Glu; WT: 132 ± 23 mg/dl, CP: 183 ± 51 mg/dl, FFA; WT: 0.69 ± 0.15 mEq/l, CP: 1.18 ± 0.27 mEq/l, n.s.)、Ins (WT: 0.8 ± 0.1 ng/ml, CP: 13.0 ± 0.8 ng/ml, $p < 0.0001$)、TG (WT: 31 ± 7 mg/dl, CP: 652 ± 57 mg/dl, $p < 0.0001$)、T-cho (WT: 80 ± 3 mg/dl, CP: 185 ± 11 mg/dl, $p < 0.0001$) は有意に高値であった。CPの腎臓では42個の遺伝子発現がWTと比較して亢進しており、75個の遺伝子発現がWTと比較して減少していた。

14週齢CPで既に高血圧、肥満および血中生化学パラメータの増悪が認められた。また、腎臓における遺伝子発現が非肥満同胞のWTと異なっており、これらの変化がCPでのメタボリックシンドロームの病態の発症・進展および臓器障害に関与している可能性が示唆された。

Phodopus属ハムスター由来近交系PMIに導入した
黄色被毛突然変異原因遺伝子の解析

○和田あづみ¹、大川清¹、都築政起²

(¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター実験動物研究施設、

²広島大学大学院生物圏科学)

Phodopus属とはユーラシア大陸の北寄りに原産する掌蹠が毛で覆われた小型ハムスターであり、分類されている3種；*P.sungorus*、*P.campbelli*および*P.roborovskii*は愛玩用に普及している。

我々は、Phodopus属ハムスターの実験動物化を目的として、1994年6月に入手した*P.campbelli*と考えられる雌雄から、2001年12月に近交系PMIを確立した。さらに、我々はこの系統をもとに、1999年11月に入手した黄色被毛を示す変異体の原因遺伝子を導入したcongenic系統を育成し、同時にこの原因遺伝子の解析を行った。

この突然変異は眼球色素異常の認められない被毛黄色化という表現型を示し、変異型ホモ個体の出生前致死を伴う常染色体性優性遺伝子によって主導されと考えられた。黄色被毛個体では対照個体に比較して体重が重く（成雄において黄色54.3g 対照39.9g）、非絶食時血糖が600mg/dlを超える個体も観察された。これらの特徴（被毛色 遺伝様式 体重増加 高血糖傾向）を併せもつ事実から、このハムスター変異体はマウスA^y変異体に相当する事が予想された。

そこで、正常PMIハムスターのagouti遺伝子の翻訳領域を含む部分塩基配列を決定し、その配列情報を用いて生後4日齢ハムスター皮膚のagouti遺伝子発現をRT-PCR法で観察したところ、黄色被毛個体において、微少ではあるが発現増加を確認した。

当研究において対象としている突然変異は、*P.sungorus*の特徴を示す個体群中に発見された。そこで、congenic系統から戻し交配第16世代目の黄色被毛個体と非黄色被毛個体を用い、それぞれのagouti遺伝子座のalleleを調査した。その結果、黄色被毛個体のみが原因遺伝子donorである黄色被毛*P.sungorus*と同じalleleをもつ事を確認した。

以上の結果、この変異体がマウスA^y変異体に相当する可能性は極めて高いと考えられた。

WTC deafness Kyoto (*dfk*)ラットの原因遺伝子同定と特性解析

○郷間宏史¹、庫本高志¹、桑村 充²、岡島涼子²、谷本憲昭³、山崎賢一¹、
中西 聡¹、北田一博⁴、牧山 武⁵、赤尾昌治⁵、北 徹⁵、笹 征史⁶、芹川忠夫¹

(¹京大・医・動物実験施設、²大阪府大・獣医病理、³田辺製薬・安全研、

⁴北大・先端研、⁵京大・医・循環器内科、⁶渚病院)

WTC-deafness Kyoto (*dfk*)ラットは旋回運動と音刺激に対する無反応性を特徴とする自然発症ミュータントとして見出された。WTC-*dfk*ラットの原因遺伝子(*dfk*)は第1染色体上の0.8cMの範囲にマッピングされ、その領域内にKcnq1遺伝子が存在することが明らかとなった。Kcnq1は心臓、胃、内耳、腸管、腎臓などの臓器で発現する遺伝子で、KCNEファミリーと複合体を形成することでカリウムチャネルを構成している。ヒト心筋では活動電位の再分極に重要な遅延整流性カリウム電流(I_{Ks})を発生し、Kcnq1の変異は重篤な不整脈の危険因子であるQT延長症候群を引き起こす。内耳では内リンパ液への K^+ イオンの供給を行い、胃では胃酸分泌に必須な H^+ イオンの供給に関連していることが知られている。Kcnq1ノックアウトマウスは旋回運動と難聴を示すことが報告されていることから、今回、我々はWTC-*dfk*ラットのKcnq1遺伝子と、このラットの生理学的並びに病理組織学的特性について調べた。対照には、コアイソジェニックの関係にあるWTCラットを用いた。

塩基配列を調べたところ、WTC-*dfk*ラットのKcnq1遺伝子はエクソン7を欠失していることが明らかとなった。聴性脳幹反応の結果、WTC-*dfk*ラットは聴覚をほとんど欠いていることが示された。また内耳の組織学的検査より、蝸牛ではライスナー膜の虚脱、また有毛細胞の消失が見られ、前庭では膜迷路の虚脱、またそれに伴う平衡砂、平衡砂膜、有毛細胞の圧迫が観察された。このラットの聴覚障害と旋回運動は、 K^+ イオンの供給不全による内耳構造の崩壊に基づくと推察された。また、心電図検査では、WTC-*dfk*ラットにQT間隔の延長が認められた。ラット心筋では I_{Ks} は確認されていないことから、WTC-*dfk*ラットのQT延長は自律神経系やホルモン分泌の阻害による二次的な現象である可能性がある。胃液の特性検査では分泌量は正常であったが、pHはほぼ中性であった。また胃の病理組織学的検査では、胃底腺細胞の過形成および粘膜の繊維化が認められた。これら胃の病変は管腔側への K^+ イオンの分泌不全により H^+ イオンの供給がなされな

いことが原因と考えられる。さらに、WTC-*dfk*ラットでは低体重と高血圧が観察された。Kcnq1は腸管では粘膜を構成するCl⁻イオンの分泌に必要であり、粘膜形成異常による食物の吸収不全があるのかも知れない。高血圧については自律神経系、腎機能の異常などが考えられるが、詳細な検討は今後の課題である。

Kcnq1遺伝子は上記の臓器以外にも肝臓や気管などでも発現しており、KCNQ1の諸機能を総合的に明らかにする上でWTCという厳格な対照系統を持つWTC-*dfk*ラットは優れたモデル動物になると考えられる。

ウサギにおける流早産及び胎児の発生に及ぼす摂餌制限の影響に関する施設差

○ 浅野 裕三, 松岡 哲也, 溝口 靖基, 芹沢 光太郎, 石倉 寿一
(ボゾリサーチセンター・函南研究所)

ウサギでは妊娠中に摂餌量及び体重の低下が続くと、流早産が起きやすいことを経験している。我々は摂餌量減少発現の時期及び持続期間と流早産の発現及び胎児発生に及ぼす影響の関係を検討した（スライド中A～E群）。その結果、摂餌制限の妊娠ウサギに及ぼす影響には時期依存性があり、器官形成期の影響として胚胎児致死率の上昇、器官形成期から末期への影響として流早産の多発及び胚胎児致死率の上昇、器官形成期以降の影響として流早産の僅かな発現及び胎児の軽度な発育抑制が確認された。これらの結果の内、器官形成期の影響については流早産の発現に関し過去の成績と著しく異なる点があった。そこで、この点を明らかにするために、制限給餌を文献的な条件と同一期間に合わせた補足的な実験を行った。

妊娠ウサギ（Kbl：NZW，6カ月齢、1群8匹）を2群準備、妊娠6～18日の間、日量を100 gとするF群及び妊娠6～20日の間、日量を20 gに制限するG群を設定した。妊娠ウサギは妊娠28日に深麻酔下にて帝王切開して、子宮内及び胎児観察を行った。

摂餌制限の影響は、F群の母体ではいずれ点についてもみられなかったが、G群の母体では1/8例の流早産及び体重の増加抑制が観察された。G群の胎児に対する影響として、胚胎児死亡率の上昇がみられたが、胎児の催奇形性及び発育抑制はみられなかった。したがって、流早産の発現については補足試験でも前回の結果の再現性が確認された。

今回の成績では摂餌制限の流早産発現に及ぼす影響は同一条件の文献結果に比べ著しく軽度に留まり、施設間の差が明らかであった。このような原因として、動物自身の問題（ブリーダー、摂餌量、微生物制御）或いは飼育条件による影響（餌の成分）が考えられたことから、背景データを整備することが生殖発生毒性試験の結果を解析し、意義を考察する上で重要と考える。

プレチスモチャンバー法を用いた非拘束ラットの 呼吸機能評価に及ぼす自発運動の影響

○高谷尋美、橋本善勝、矢野浩二、西田敦之、新比恵啓志、
乾俊秀、北村和之
(田辺製薬(株) 安全性研究所)

【目的】 nikethamide (NT)、theophylline (TP)、apomorphine (AM)、chlorpromazine (CP)、pentobarbital (PB) ならびに生理食塩液 (vehicle) を非拘束ラットに投与し、呼吸機能と自発運動量を同時に測定する事で呼吸機能に及ぼす自発運動の影響を評価する。

【方法】 雄ラット (CrI:CD (SD) 系、6～8週齢) に NT (50mg/kg, i.v.)、TP (50mg/kg, i.p.)、AM (3mg/kg, s.c.)、CP (30mg/kg, p.o. および 10mg/kg, i.p.)、PB (50mg/kg, i.p.) あるいは vehicle (i.v.) を投与し、非拘束チャンバーおよび自発運動量測定装置を用いて、投与直後から 90分間の呼吸数、1回換気量、分時換気量ならびに自発運動量を測定した。

【結果】 呼吸数・分時換気量と自発運動量は、vehicle群と比べて、TPおよびAM群では測定期間を通じて増加、CP (i.p.) およびPB群では投与後短時間減少した。NTおよびCP (p.o.) 群では、vehicle群と同様の推移であった。いずれの群においても呼吸数・分時換気量は自発運動量と同様に変動したため、呼吸機能変化が薬物の呼吸器系に対する直接作用か、自発運動量を介した作用かは区別できなかった。呼吸機能と自発運動量の関係を明らかにする目的で、X軸に自発運動量を、Y軸に分時換気量をプロットした結果、vehicle群およびNT群それぞれに高い相関が認められた (相関係数: 0.90および0.74)。またNT群の回帰直線の傾き (1.8) はvehicle群 (1.3) と比べて有意に大きく、NTの自発運動量変化によらない分時換気量増加作用が認められた。また、自発運動量の影響を除くために、高い相関が得られたvehicle群の回帰直線の傾きを用いて分時換気量の補正をおこなった。vehicle群と比べて、NT群では測定期間初期に、AM群では測定期間後期にのみ補正分時換気量が増加した。これらのことから、呼吸機能と自発運動量を同時に測定することで、呼吸機能に対する薬物の作用と自発運動による影響を分離できる可能性が示された。

含フッ素ウレタンプレポリマーの止血効果の検証：
ウサギ頸動脈を用いたSC-625Aの効果

○伊東孝^{1,2}、大山貴之¹、金子司郎¹、小沢康彦^{1,3}、斉藤孝^{1,3}、加藤貴史¹、
岡本明¹、田島優¹、吉村哲治⁴、杉浦正和⁴、金田安史¹、黒澤努¹
(大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室¹、(株)アスク²、
(株)三協ラボサービス³、(株)三洋化成工業⁴)

【はじめに】我々は、Matsudaら（1986）により開発された含フッ素ウレタンプレポリマーの外科用止血シーラント（三洋化成，京都）：（以下SCと略）のウサギ頸動脈からの止血効果の検討を行った。対照として組織接着剤（ZLBBehring，東京）：（以下フィブリン糊と略）を用い，止血効果の比較を行った。

【材料と方法】実験動物はSPF NZWを用いた。ケタミン・キシラジンの混合液の静脈投与により麻酔し，片側大腿動脈を約3 cm露出させた。このルートから全身血圧を圧transducerを介してポリグラフで測定した。頸部腹側正中切開により右頸動脈を露出させた。血流を停止させた後，外径1.2mmの注射針を血管壁に刺入し，針穴を作成した。その後SCまたはフィブリン糊を針穴上に塗布し5min後に血流を再開した。針穴からの出血をガーゼにて吸収し，10min間の出血量を測定した。

【結果】出血量は，SC群で 0.1 ± 0.23 g，フィブリン糊群では 19.1 ± 10.70 g，無処置群では 35.1 ± 10.78 gであった。SC群の出血量は，フィブリン糊群，無処置群と比較して有意に少ないことが認められた。血圧は，収縮期圧，拡張期圧および平均血圧ともにSC群では，経時的な変化は見られなかった。フィブリン糊群および無処置群では統計学的有意な差をもって，血圧が著しく低下した。

【考察】SC群では，フィブリン糊群，無処置群と比較して出血量が有意に少なかったことから，SC-625Aはフィブリン糊より，止血能が優れているものと考えられた。さらにSC-625Aの止血能が十分であったため，血流再開後も血圧を安定に保ったのに対し，フィブリン糊は止血能が低いため，出血を起こし，血圧の低下を招いたものと思われた。

【文献】Matsuda T., et al. Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs,32,1 51 .1 1986.

〈第89回研究会（平成18年3月3日）〉

テーマ：ヨーロッパからの風

1. イギリスから ～鼻粘膜からの神経幹細胞分離とその有用性の検討～
桑村 充（大阪府立大学大学院・獣医病理学教室）
2. ドイツから ～脊椎形成メカニズムの分子遺伝学研究～
今井 賢治（東海大学医学部基礎医学系分子生命領域）

イギリスから ～鼻粘膜からの神経幹細胞分離とその有用性の検討～

桑村 充 (大阪府立大学大学院・獣医病理学教室)

ケンブリッジ大学について

2003年6月から約15ヶ月間、日本学術振興会と英国王立協会の支援を受け、英国ケンブリッジ大学獣医学部に留学する機会を得た。ケンブリッジはロンドン（キングスクロス駅）から電車で約1時間ほど北に位置している。ケンブリッジ大学は、オックスフォード大学とともに最も伝統のある大学の一つで、オックスフォード大学の創立が1249年、ケンブリッジ大学はそれよりやや遅れて1284年である。ケンブリッジ大学という実体はなく、31校のコレッジ、学部、研究所、その他支援機関の総体がケンブリッジ大学となる。ケンブリッジやオックスフォード大学はコレッジ制をとっており、コレッジは単科大学と和訳されることもあるが、日本の大学制度とはかなりかけ離れており、なかなか理解の難しい制度である。コレッジは教育施設であると同時に、寝泊まりする個室や食堂があり、教会、図書館、スポーツ施設、バーなどの娯楽施設なども整備されている。むしろ寄宿舎のイメージで捉える方が分かりやすい。ケンブリッジ大学の学生はどこかのコレッジに所属し、専門教育として色々な学部・研究所に進むのである。私が所属したのは獣医学部であったが、色々なコレッジから、解剖学、病理学、薬理学などの基礎医学を終了した獣医学生が配属され、獣医臨床を中心とした獣医学教育が行われている。

街の中心には13世紀にまでさかのぼる古いコレッジ群が立ち並び、キングス（図1）、トリニティーといった有名なコレッジには観光客が絶えることなく訪れる。どこのコレッジでも良く手入れされた芝生の中庭があり、コレッジの教員（フェロー）にのみ芝に立ち入る特権が与えられ、学生や観光客などは立ち入りが禁止されている。食堂では毎晩晚餐が行われ、コレッジに所属するフェローとそのゲストだけが使えるハイテーブルと呼ばれる特別席では、フォーマルな洋服を身につけたフェローが優雅に晚餐を楽しむらしい。また、毎年6月にはメイボールと呼ばれるコレッジ主催の公式ダンスパーティーが行われ、着飾った大学生が街にあふれて賑やかとなる。一般に英国人は古い物を大切に

し、伝統をかたくなに守っていると言われているが、私の目からはケンブリッジのフェロー、学生たちは伝統という遊具を優雅に楽しんでいるようにみえた。

英国の実験動物事情

英国では動物実験に対する法的規制が古くから行われており、1876年に動物実験に関連する法令が施行された。現在運用されている法令は1986年に施行された **Animal (Scientific Procedures) Act 1986** であり、英国内務省により統括されている。英国で一定以上の動物に対する処置を行う場合には、パーソナルライセンスを習得する必要がある。私は6月に渡英し、10月に行われたケンブリッジ大学主催のトレーニングコースを受講することができた。トレーニングコースは、Module 1 から 4 の講義（それぞれ2時間半から6時間）と実際に動物を使った実習が行われる（図2）。以下に主な講義内容を列記する。

Module 1：実験動物に関する歴史的背景，実験動物使用に関する倫理，3Rの原理と導入，法規の主な条項，保安など

Module 2：痛み，苦痛，ストレスの認識，動物の取り扱い・保定，安楽死，各施設における手順，取扱者の健康と安全など

Module 3：主な動物種の生物学と管理，疾病と認識，健康管理と疾病予防・コントロール，麻酔と鎮痛，小処置など

Module 4：麻酔，一般的な外科手術の原理など

終了後はそれぞれの **Module** 単位で筆記試験があり，その全てに合格すればライセンスの申請資格をもらえる（図）。予定している実験に応じて，その実験内容，用いる動物種，処置後の管理方法などの詳細とともに，トレーニングコースの合格書を添えて内務省に申請し，やっとパーソナルライセンスが届いた（図3）。

鼻粘膜由来神経幹細胞の有用性検討

ホストサイエンティストのロビン・フランクリン教授は，神経学のユニットに所属し，獣医学部の神経学の講義を担当するとともに，主にミエリン再生に

関する研究を精力的に行っている。その一つとして、ミエリンが消失した病変（脱髄病変）に対して、ミエリン再生を促すために細胞移植の実験を行っている。細胞移植は、脊髄損傷、神経変性疾患などの様々な神経疾患においても有用な治療法となり得ると考えられている。移植細胞のソースとしては、シュワン細胞、*olfactory ensheathing cell*、中枢神経由来の神経幹細胞などが用いられてきたが、よりアクセスの容易な神経幹細胞が求められている。鼻粘膜は常に物理的、化学的な障害因子にさらされており、哺乳動物の鼻粘膜神経細胞は生後も再生能を保持していることが知られている¹⁻⁴。今回、鼻粘膜からの神経幹細胞の分離を試み、その有用性を検討した。

F344 ラットの嗅球を外科的に破壊し（嗅球切除術）、鼻粘膜の神経細胞の変性を誘発し、幹細胞の活性化を行った。嗅球切除数日後に鼻粘膜を採材し、機械的およびトリプシン処理にて細胞を分離し、FGF-2、EGF 添加 DMEM 培地にて培養した。数日後、神経幹細胞類似の浮遊細胞塊(*neurosphere*)が認められた（図 4）。神経幹細胞としての特性を明らかにする目的で、*neurosphere* の凍結切片を作製後、免疫組織化学染色を行ったところ、神経幹細胞マーカーである *nestin* 陽性細胞が混在し、増殖細胞マーカーである BrdU 取り込み能を有することから、鼻粘膜由来の *neurosphere* が神経幹細胞の特徴を有することが明らかとなった。

次に、得られた神経幹細胞のミエリン再生能を検討するために、実験的脱髄病変に対して、鼻粘膜神経幹細胞の移植実験を行った（図 4）。用いた脱髄病変は、臭化エチジウム(EB)を脊髄背側に投与し、2 日後に放射線照射を行い内因性のミエリン再生細胞を破壊した脱髄モデル病変（EB 病変、図 5）である。F344 ラットに EB 病変を作製後、同部位に鼻粘膜神経幹細胞を投与し、4 週後にサンプリングし、ミエリン再生を組織学的に検討した。また、移植細胞を同定する目的で、*LacZ-retrovirus* を培養中に感染させ、移植細胞マーカーとした。鼻粘膜神経幹細胞を移植された EB 病変では、組織学的に広範囲なミエリン再生が認められ、*LacZ* 陽性細胞を染める X-gal 染色陽性細胞が認められた。再生ミエリンは、免疫組織学的に末梢性ミエリンマーカーである P0 蛋白陽性を示し、鼻粘膜神経幹細胞が末梢性のミエリンを形成することが明らかとなった。

以上の所見より，脱髄というミエリン再生が要求される環境において，鼻粘膜由来の神経幹細胞がミエリン形成能を有することが示され，神経疾患の治療のための自己移植ソースとしてのポテンシャルを有することが示唆された。

1) Calof AL, Mumm JS, Rim PC, Shou J.

The neuronal stem cell of the olfactory epithelium.

J Neurobiol. 1998 Aug;36(2):190-205.

2) Carter LA, MacDonald JL, Roskams AJ.

Olfactory horizontal basal cells demonstrate a conserved multipotent progenitor phenotype.

J Neurosci. 2004 Jun 23;24(25):5670-83.

3) Schwob JE.

Neural regeneration and the peripheral olfactory system.

Anat Rec. 2002 Feb 15;269(1):33-49.

4) Winstead W, Marshall CT, Lu CL, Klueber KM, Roisen FJ.

Endoscopic biopsy of human olfactory epithelium as a source of progenitor cells.

Am J Rhinol. 2005 Jan-Feb;19(1):83-90.

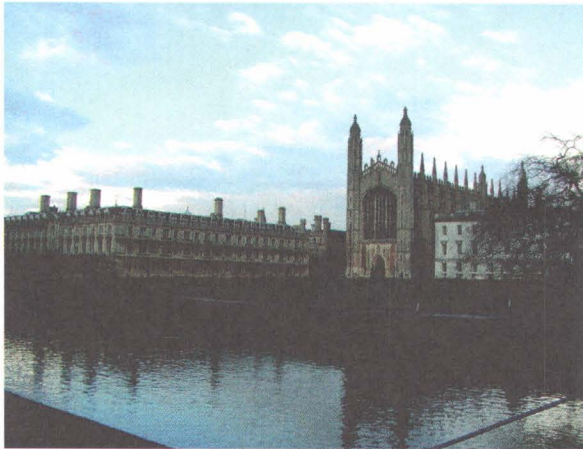


図1 バックスと呼ばれる大学周囲の芝生からみるケム川とキングスコレッジのチャペル

Page 1 of 10
Training School Manager

UNIVERSITY OF
CAMBRIDGE
Training School,
University Biomedical
Support Services

24 September 2003

Home Office Licence Course

I am writing to confirm Module Course dates as follows

Module	Expenditure	Start	Finish	Expenditure	Start
1	✓	18.00 hours	12.00 hours	£100.00	18.00 hours
2	✓	18.00 hours	12.00 hours	£100.00	18.00 hours
3	✓	18.00 hours	12.00 hours	£100.00	18.00 hours
4	✓	18.00 hours	12.00 hours	£100.00	18.00 hours

Please check that you have received the relevant module notes. If you have any, please contact the Training School office as soon as possible. It is important that you read the notes before attending the course as they are to be prepared to answer the multiple choice questions accurately, examples of which are included in the course information booklet with this letter.

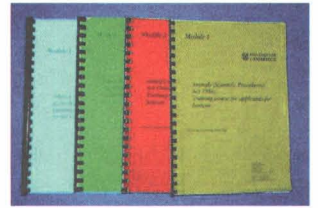
Details of how to find the Training School are enclosed with this letter. There is a map of the campus and the location of the Training School. There are also bus stops and public transport facilities within walking distance.

Lunch will be provided throughout the course.

If you have any enquiries beforehand please do not hesitate to contact the office or email. Thank you for your interest.

Yours sincerely

Training School
University Biomedical
Support Services



Module 1: 3時間15分
Module 2: 4時間15分
Module 3: 5時間
Module 4: 6時間45分
Module 4: 2時間30分
(実習)

図2 トレーニングコースの通知書(左), テキスト(右) および各moduleの時間数(右下)



No: PL 80/8903

ANIMALS (SCIENTIFIC PROCEDURES) ACT 1986

PERSONAL LICENCE

to

carry out regulated procedures on living animals.

In pursuance of the powers vested in him by the above Act, the Secretary of State hereby licences

Dr M Kuwamura
Dept of Clinical Veterinary Medicine
University of Cambridge
Maddingley Road
Cambridge
CB3 0ES

to apply the techniques specified in column a of paragraph 15 of the attached Schedule to the kinds of animals in column b of the same paragraph at the place or places specified in paragraph 14 of this Schedule, subject to the restrictions and provisions contained in the Act, and subject also to the limitations and conditions contained in this licence and to such other conditions as the Secretary of State may from time to time prescribe.

This licence shall be in force until revoked by the Secretary of State and shall be periodically reviewed by him.

Home Office
50 Queen Anne's Gate
London SW1H 9AT
9 December 2003

For the Secretary
of State



NB. This licence does not authorise the licensee to perform any of the procedures specified in it unless they are carried out in the course of a project for which there is a project licence in force under the Act.

BUILDING A SAFE, JUST AND TOLERANT SOCIETY

図3 パーソナルライセンス

Experimental protocol for injection of ONSC in

induced demyelinating lesion

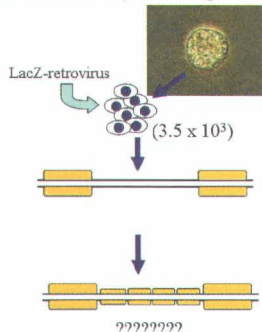
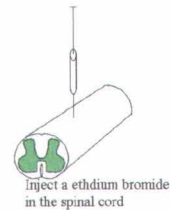


図4 鼻粘膜由来神経幹細胞の移植実験プロトコール

X-EB lesion

1μl of 0.1% EB

X-ray (40 Grays)



2 days

Irradiation to kill endogenous oligodendroglial precursor cells

図5 エチジウムブロマイド誘発脱髄病変作製プロトコール

ヨーロッパからの風：ドイツから
ー脊椎形成メカニズムの分子遺伝学的研究ー

今井 賢治

(東海大学医学部基礎医学系分生命領域)

はじめに

私は千葉大学で学位を取得して1年を経た1988年4月にドイツに留学し、その後18年近くに渡ってドイツ国内の3カ所（ゲッティンゲン、フライブルク、ミュンヘン）において分子発生遺伝学の分野での基礎研究に没頭できる機会を得た。ゲッティンゲンとフライブルクではマックス・プランク研究所にそれぞれ3年間程所属し、ミュンヘンではヘルムホルツ協会傘下のGSF国立研究センターに11年余り勤めた。初めはせいぜい3年程度の留学だろうと思って成田を飛び立ったのに、なぜこんなにも長い滞在になったのかは、「成り行きで」という以外にあまりいい理由が見つからない。しかし、ドイツを含むヨーロッパでの科学研究のあり方というものには、たぶんアメリカとは違いがあつて、目先のことだけにあくせくせずとも基礎的な研究にじっくりと取り組んでやれるのではないかという期待があつたことは確かである。実際ある時期まではそういう雰囲気を少なからぬ機会に感じる事が出来て、実に居心地の良い場所で、世の中の雑事に煩わされることもなく、研究に文字通り「没頭」できる日々があつた。ある土曜日の朝、週一度の買い出しに街に出た時に、道路に見慣れないオモチャのような車が溢れているのを見て「何事が起きたのか」と本当にびっくりしていたら、東西のドイツが統一されるという話を聞かされてもう一度驚いた記憶がある。1日も早く自分の手になるノックアウトマウスを作ろうと日々悪戦苦闘していた頃のことだ。とはいえ充実した日々で、確かにドイツの風を感じていた気がする。

風向きがはっきりと変わったのは、たぶんマウスにおける大規模ENUミュータジェネシスが、ヒトゲノム計画の世界的流れに乗り遅れたドイツにおいて、世界に先んずる形で国家プロジェクトとして鳴り物入りで立ち上がってからだろう。兆候は90年代初期から始まっていたと思うが、多くの方はそれと気づかず、あるいは気づいてもどうする事もできないということで、世紀の変わり目までにはドイツにおいても大規模・ハイスループットの大型共同研究ばかりが幅を利かす時代に確実になっていた。個別の研究テーマに腰を据えて取り組んで来た普通の人々にとっては全く冬の時代になってしまった訳で、なんとか自分なりにニッチを見つけて耐え忍び、いつか寒風が和らぐのを待とうということになるが、いつ再び春は来るのだろうか。

このような時代の風潮はドイツに限らず世界中何処にでもある状況であり、世界中の至る所で研究者たちはこのような時代の流れに翻弄されている気がする。私の講演には「ドイツからの風」という高尚なテーマが与えられているが、残念ながら「ドイツならではのとっておきの熱い風」というようなものについて語ることが出来ない。それでも、私の講演の中で語った脊椎形成について、主として4種類のマウスミュータントの解析を通じて、その分子メカニズムが様々なシグナル伝達経路と多数の転写調節因子が関与する非常に複雑なものであるということに認識するに至る、ディープでマニアックな研究を長年に渡って継続することができたことは、やはりドイツあるいはヨーロッパならではの可能であったことという気がしないでもない。今回の関西実験動物研究会の講演会の趣旨に見合うかどうかはわからないが、以上のように私なりの勝手な解釈をさせて頂いた上で、メイン研究テーマのひとつとしてドイツ滞在中のほぼ全期間を通じて取り組んで来た「転写調節因子Pax1とPax9の硬節分化／脊椎形成における役割」について講演の中で少し詳しく紹介したので、以下に要点を記しておきたい。

転写調節因子 Pax1 と Pax9 は脊椎形成に必須である

Pax1 と Pax9 は paired-box とよばれる DNA 結合ドメインをもつ転写調節因子で、このクラスに属する遺伝子が脊椎動物では9種類知られている。その中でも Pax1 と Pax9 は特に1次構造の相同生が高く、さらに発現パターンも非常に良く類似したパラログの遺伝子である (図1)。

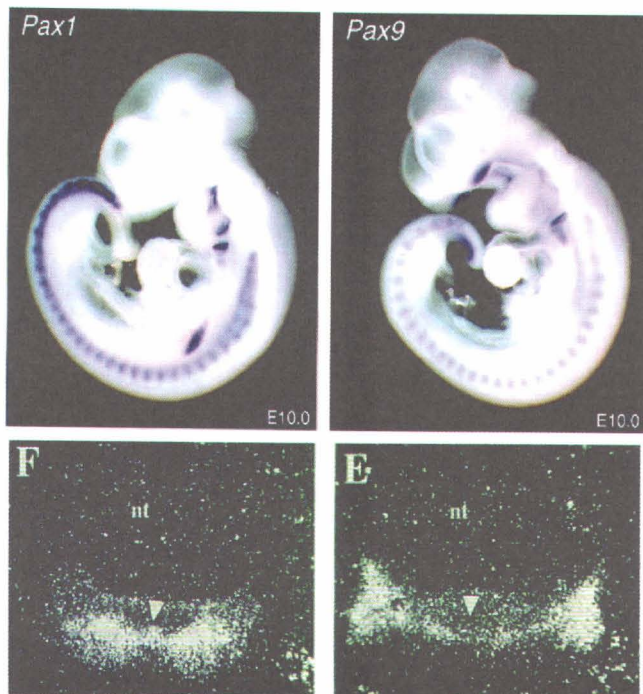


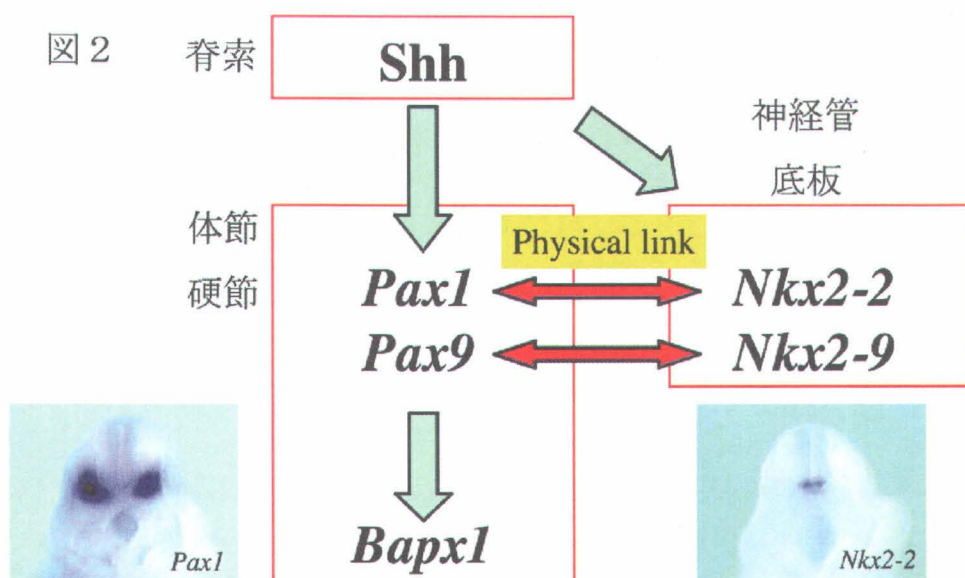
図1 nt : neural tube ▽: notochord

脊椎動物の中軸骨格である脊柱は体節中胚葉に由来するが、脊柱の持つ分節的構造は基本的に体節がそもそも持っている分節構造によっている（正確には体節細胞の再分節化という過程を経て個々の脊椎骨が作られることになるが詳細は省略）。分節化されたばかりの体節は未分化な中胚葉細胞から成るが、周囲組織との誘導的な相互作用を経て硬節、筋節、皮節などの特定の系譜にコミットした細胞集団に分化し、それぞれ脊椎、筋肉、皮下組織を形成する。この中で、脊索から分泌される Shh (sonic hedgehog) による誘導シグナルが未分化な体節細胞に働きかけて硬節に分化させるが、この過程で体節細胞において Pax1 と Pax9 が特異的に発現誘導される。この2つの転写調節因子の働きが硬節細胞の生存、増殖、分化に必須であることが、Pax1 の自然発生ミュータント (*undulated*) や我々のグループが作成した Pax1 と Pax9 のノックアウトマウス、ならびにダブルミュータントの解析から明らかになった（参考文献1、2）。興味深いことに、*Pax1* 単独のノックアウトマウスでは腰椎領域の椎体と椎間板を中心にした明瞭な脊柱の形成異常が起こるが、*Pax9* 単独のノックアウトマウスでは体節以外の *Pax9* 主要な発現ドメインである咽頭嚢内皮（胸腺、副甲状腺など）や第1鰓弓由来の組織（口蓋やその他の顔面骨など）の著明な形成不全を起こして生下時に致死となるが、脊柱の異常は全く起こらない。しかしながら、*Pax1* と *Pax9* のダブルノックアウトマウスでは、*Pax1* 単独のノックアウトマウスよりもはるかに重篤な脊柱の形成異常を呈し、椎体と椎間板の形成不全は腰椎領域に限局せず脊柱全体に渡って起こり、肋骨の近位部もすべて欠損する。この結果から、Pax1 と Pax9 の機能には重複性があり両者の協調的な働きが脊柱の腹側構成成分（椎体、椎間板、肋骨近位部）の正常な発生に必須であることを証明した（参考文献2）。

Pax1 と *Pax9* の発現調節メカニズムの解析

上記のような遺伝子ノックアウト法を用いた *in vivo* における loss-of-function study による機能解析と平行して、*Pax1* と *Pax9* の硬節特異的な遺伝子発現がいかにしてもたらされるかという質問に答えようと努力して来た。実のところこの問題は未だに明確な答えが得られていない大問題なのであるが、そのチャレンジの過程でいくつかの興味深い事実が明らかになった。まず、このアプローチでの明確な主たる目標は、*Pax1* と *Pax9* の硬節特異的な発現をコントロールするシス調節エレメントを同定することであるが、これがまだ捕まらずにいる（参考文献3、4、5）。常道に従って転写開始点上流の10数キロベースまでの領域をトランスジェニック・ファウンダー解析法で調べたが、硬節特異的な発現は全く再現されなかった。ついで *Pax1* のコスミドを用いてトランスジェニック法で硬節特異的な発現の再現を試みたが不可能であった。これらの痛い経験から、*Pax1* と *Pax9* の硬節特異的なシス調節エレメントは遺伝子のコーディング・エクソンの領

域からは非常に離れたところにある可能性が考えられた。そこで、*Pax1* と *Pax9* のゲノム解析として数100キロベースから1メガベースに及ぶ領域に注目することにした。その結果、パラログである *Pax1* と *Pax9* は、ホメオボックス遺伝子の一種である *Nkx2-2* と *Nkx2-9* という別なパラログのペアを作る遺伝子にそれぞれ物理的に連鎖していることを発見した。つまり、*Pax1* と *Nkx2-2* がマウス染色体2番上で（約200キロベースの距離：参考文献5のFigure 2）、また *Pax9* と *Nkx2-9* がマウス染色体12番上で（約100キロベース：参考文献3のFigure 1）リンクする、つまり隣同士の遺伝子であることが判明した（参考文献4）。この物理的連鎖（シンテニー）の関係は、ヒト、マウス、フグのゲノムにおいて共通して保存されていた（参考文献3）。ここで更に注目すべき事実は、*Pax1* と *Pax9* は脊索からの Shh シグナルに応じて体節の硬節部分で誘導され、その維持・増殖・分化に必須の因子であるが、これらの遺伝子にそれぞれ隣接してゲノム上に存在する *Nkx2-2* と *Nkx2-9* も、脊索からの Shh シグナルに応じて神経管底板の周辺領域で発現誘導される神経管の腹側部分のパターニングに重要な働きをするファクターであるということである（図2）。



これは非常に驚くべき事実である。なぜなら、脊索からの Shh シグナルに応じて体節と神経管の腹側側のパターンニングに中心的な役割を果たす転写調節因子がそれぞれの組織において誘導されるが、それらが隣同士の遺伝子だということで、これがたまたまそうなっているとは非常に考えにくいからである。さらにこれらの *Pax* 遺伝子の *Nkx* 遺伝子とは反対側のゲノム領域を見てみると、*Nkx2-2/Pax1* と隣接して *Foxa2* があり（参考文献 5 の Figure 2 参照）、*Nkx2-9/Pax9* に隣り合っていて *Foxa1* がある。*Foxa1* と *Foxa2* は winged-helix タイプの DNA 結合ドメインを持つまた別なタイプの転写調節で、両者は良く似たパラログである。さらに、これらの *Foxa* 遺伝子も脊索や神経管底板に発現する Shh 応答性の遺伝子であることが知られている。

以上をまとめると、マウス染色体 2 番上には *Nkx2-2/Pax1/Foxa2*、12 番染色体上には *Nkx2-9/Pax9/Foxa1* という Shh 応答性の遺伝子が並んでいるということである。原始的な脊索動物のホヤやナメクジウオでは、これらパラログ遺伝子のペアに相当する遺伝子が単独のコピーでしか存在しないが、シンテニーは保たれている。したがって、我々はこの 3 種類の転写調節因子の物理的連鎖が種を超えて保存されていることには何らかの理由があるのではないかと考えて、3 つの遺伝子に共通する Shh 応答性シスエレメントが存在するのではないかという作業仮説のもとにゲノム解析を行っている。現在までのところ *Nkx* 遺伝子と *Foxa* 遺伝子については、Shh シグナルの下流のエフェクター分子である Gli による直接の制御を受けていること示す証拠が挙げられているが（参考文献 3、4）、*Pax1/9* については徹底したゲノム解析によってもその証拠は見つかっておらず、更なる解析が必要である。ちなみに、*Pax1/9* は、ホヤやナメクジウオでは祖先型の単一遺伝子しか存在しないが、最も原始的な脊椎動物と考えられる無顎類のヤツメウナギではすでに *Pax1* と *Pax9* それぞれに相当する別個の遺伝子の存在が知られているので、原始的脊索動物から脊椎動物が進化した過程では *Pax1/9* 遺伝子の duplication が必須であったかも知れない（参考文献 3、4 の Discussion を参照）。

Pax1 と *Pax9* の硬節特異的シス調節エレメントが遺伝子本体からは非常に離れたところにあるかも知れないという可能性は以下の状況証拠からも示唆されている。

(1) BAC クローン (100~130 キロベース) をトランスジーンとして用いた *Pax1*-機能低下型ミュータントの表現型レスキュー実験がうまく行かない（参考文献 5）。(2) 200 キロベースの *Pax9* の BAC クローンをトランスジーンとして用いたシス調節エレメント解析でもその存在が確認されない。さらには、(3) *Pax1* を含む 125 キロベースのゲノム DNA 欠失を持つマウスミュータント

(*Undulated short-tail*) において、隣接する *Nkx2-2* はゲノムに残っているが、*Pax1* と全く同様のパターンで硬節において異所性の発現をする（参考文献 5 の

Figure 4 参照)。この所見から *Pax1* の硬節特異的シス調節エレメントは、この欠失領域の外側に位置すると考えられる（参考文献5の Figure 6 を参照）。

Pax1 と *Pax9* の下流ターゲット遺伝子

上記のような *Pax1* と *Pax9* の上流発現調節メカニズムの解析に平行して、転写調節因子としての *Pax1* と *Pax9* の硬節における主要なターゲット遺伝子は何であることを解析して来た。このプロジェクトは10年余りに渡る非常に困難なものであり、候補遺伝子アプローチや differential (display) screening など様々な方法論を試みてすべて失敗したが、最近になってついに *Pax1* と *Pax9* が協調的に働いて *Bapx1* というホメオボックス遺伝子の硬節における活性化を直接に司ることを明らかにした（参考文献6）。この発見は、*Pax1* と *Pax9* のダブルノックアウトマウスの硬節では *Bapx1* の発現が消失しているということを見いだしたことに端を発している。また、この解析においては、組換えレトロウィルス (RCAS) の系を用いてニワトリ胚の未分化な体節においてマウス由来の *Pax1* または *Pax9* を強制発現するとニワトリの *Bapx1* 遺伝子の誘導に引き継いで軟骨分化が誘導されることを見いだした。この結果は、マウスにおけるノックアウト実験で *Pax1* と *Pax9* が硬節における軟骨分化に必須であることを示したことに加えて、硬節における *Pax1* と *Pax9* の発現が軟骨分化の誘導に十分であることを示したことになり、非常に重要な知見である。

ちなみに、先に述べた *Undulated short-tail* ミュータントにおいては、*Pax1* の完全欠失に加えて *Nkx2-2* の異所性（硬節における）活性化という、隣り合う2つの遺伝子の異常が同時に存在する contiguous gene syndrome の好例であるが、単なる *Pax1-null* の表現型よりも遥かに重篤な脊柱形成異常を引き起こし、ホモ個体は生下時に致死となるが、*Bapx1* の発現は著明に低下していた（参考文献5）。

さらに、この解析では、*Bapx1* のプロモーター領域の詳細な解析により、*Pax1* ならびに *Pax9* が結合しトランスアクチベーションに関わる DNA モチーフの同定まで行うことができた（参考文献6）。

Meox1 と *Meox2* は *Pax1/9* の上流で働き、かつ *Bapx1* の活性化も司る

ホメオボックス遺伝子である *Meox1* と *Meox2* は、形成過程にある体節細胞において *Pax1* ならびに *Pax9* に少し先立って発現されるが、それぞれ単独のノックアウトでは脊柱形成にさして大きな異常を来さない。ところが、*Meox1* と *Meox2* のダブルノックアウトマウスでは、*Pax1* と *Pax9* のダブルノックアウトマウスに良く似た、非常に重篤な脊椎の異常を呈する。興味深いことに、*Pax1* と *Pax9* のダブルノックアウトマウスにおいては、*Meox1* と *Meox2* は正常に発現されるが、*Meox1* と *Meox2* のダブルノックアウトマウスでは、*Pax1* と *Pax9* の発現が著しく障害される

(*Pax1* の発現ほぼ消失、*Pax9* の発現は著明に低下)。以上の観察事実から、*Meox1* と *Meox2* が *Pax1* と *Pax9* の上流で機能することが示唆された (参考文献 6、7)。さらに、*Meox1* と *Meox2* のダブルノックアウトマウスでは *Bapx1* の発現はほぼ消失しており、これは *Pax1*^{-/-};*Pax9*^{+/-} の genotype の *Pax1* と *Pax9* のダブルミュータントよりも低下の度合いが大きいように思えた。したがって、*Meox1* と *Meox2* は *Pax1* と *Pax9* の発現のコントロールに関わるのみならず、直接 *Bapx1* の発現制御に関与する可能性を考えて解析したところ、驚くべきことに、*in vitro* の系において *Meox1* または *Meox2* の過剰発現による *Bapx1* のトランスアクチベーションが可能であることが判明した。更に証な解析により、*Bapx1* のプロモーター領域に *Meox1* ないし *Meox2* の直接の結合モチーフを同定することに成功し、さらにその結合部位は *Pax1/9* の結合モチーフのごく近傍に位置することがわかった (参考文献 7)。この解析の中で用いた *in vitro* の解析方法によっては、*Bapx1* の発現制御において *Pax1/9* と *Meox1/2* が協調的に働くかどうかについては確証を得られなかったが、*in vivo* においてはそのようなことが起こっている可能性は大いに考えられる。

まとめ

以上、硬節分化における *Pax1* と *Pax9* の役割を明らかにすることを目的としたこの一連の研究には 15 年以上に渡る歳月を費やしたが、まだまだ不明の点が多く残されている。しかしながら、体節と脊索の相互作用によって硬節が誘導され、そこから内軟骨整骨形成による脊椎骨形成へ向かう過程の分子メカニズムの一端を明らかにすることが出来たと思う。基本的に、体節サイドの細胞内で起こる分子カスケードとして、

Meox1/2 => *Pax1/9* => *Bapx1* => chondrogenesis

という流れがメインなパスウェイであると考えられるが、これは椎体や椎間板を主体とする、硬節細胞の中でも脊索に近接した腹内側の領域に由来する脊椎のコンポーネントに関して当てはまるメカニズムである。*Pax1* と *Pax9* のダブルノックアウトマウスにおいても、より背側の脊柱のコンポーネントである神経弓は形態的には完全に正常ではないが、かなりの部分が形成される。このように、脊椎骨の成り立ちというのは複雑であり、神経弓の中でも腹側部分 (pedicle) と背側部分 (laminae) ではまた違った genetic コントロールが働いていると考えられる。実際、体節の形成やそれぞれの体節毎にある前後極性の決定に深く関与する Notch や Wnt シグナルの機能不全では、神経弓の特定の部位の特徴的な異常が現れることが知られている (参考文献 8)。

最近は、体節の形成や分化に関して、個々の遺伝子の機能解析やひとつひとつのマウスミュータントの異常表現型や現遺伝子について深く掘り下げて行くというアプローチの大切さは理解し、これからも継続して行くつもりである。しかし、もう少し違うやり方もあっていいという考えのもとに、網羅的遺伝子解析による脊椎形成にかかわる遺伝子ネットワークの解析や（参考文献 9、10）、遺伝子トラップ法で全く新規の遺伝子の発見などにも興味を持って関わっている（参考文献 11）。

18年に渡って私が味わって来たドイツの風は、当然のことながら決していつも順風という訳ではなかったが、今振り返ってみて、その間の努力と貢献に見合うクレジットは得られたと思っている。とはいえ、とくに留学当初の3年あまりはうまく行かないことが多く、一体これからどうなることかと本当に心細く感じたこともあったが、幸いにして私と同じくらい辛抱強く楽天的な上司と、少なからぬ数の sympathetic な同僚に囲まれて、そして後には優秀な若いスタッフにも恵まれ、なんとか切り抜けてやって来ることができたと思っている。彼らのほとんどは以下に挙げる参考文献の著者として登場するので、全員の名前を記すことで謝意を表したい。

参考文献

- (1) Wilm B, Dahl E, Peters H, Balling R & Imai K: Targeted disruption of *Pax1* defines its null phenotype and proves haploinsufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8692-8697, 1998.
- (2) Peters H, Wilm B, Sakai N, Imai K, Maas R & Balling R: Pax1 and Pax9 synergistically regulate vertebral column development. *Development* 126: 5399-5408, 1999.
- (3) Santagati F, Gerber JK, Blusch JH, Kokubu C, Peters H, Adamski J, Werner T, Balling R & Imai K: Comparative analysis of the genomic organization of *Pax9* and its conserved physical association with *Nkx2-9* in the human, mouse and pufferfish genomes. *Mamm Genome* 12: 232-237, 2001.
- (4) Santagati F, Abe K, Schmitt V, Schmitt-John T, Suzuki M, Yamamura K, Balling R & Imai K: Identification of *cis*-regulatory elements in the *Pax9-Nkx2-9* genomic region: Implication for Evolutionary Conserved Synteny. *Genetics* 165: 235-242, 2003.
- (5) Kokubu C, Wilm B, Kokubu T, Rodrigo I, Sakai N, Santagati F, Wahl M, Hayashizaki Y, Suzuki M, Yamamura K, Abe K & Imai K: *Undulated short-tail* deletion mutation ablates *Pax1* and leads to ectopic expression of its neighboring gene *Nkx2-2* in domains that normally express *Pax1*. *Genetics* 165: 299-307, 2003.

- (6) Rodrigo I, Hill RE, Balling R, Münsterberg A & Imai K: Pax1 and Pax9 activate *Bapx1* to induce chondrogenic differentiation in the sclerotome. *Development* 130: 473-482, 2003.
- (7) Rodrigo I, Bovolenta P, Mankoo BS & Imai K: Meox homeodomain proteins are required for *Bapx1* expression in the sclerotome and activate its transcription by direct binding to its promoter. *Mol Cell Biol* 24: 2757-2766, 2004.
- (8) Kokubu C, Heinzmann U, Kokubu T, Sakai N, Kubota T, Kawai M, Wahl MB, Galceran J, Grosschedl R, Ozono K & Imai K: Skeletal defects in *ringelschwanz* mutant mice reveal that Lrp6 is required for proper somitogenesis and osteogenesis. *Development* 131: 5469-5480, 2004.
- (9) Wahl MB, Heinzmann U & Imai K: LongSAGE analysis revealed the presence of a large number of novel antisense genes in the mouse genome. *Bioinformatics* 21: 1389-1392, 2005.
- (10) Wahl MB, Heinzmann U & Imai K: LongSAGE analysis significantly improves genome annotation: Identifications of novel genes and alternative transcripts in the mouse. *Bioinformatics* 21: 1393-1400, 2005.
- (11) Semba K, Araki K, Li Z, Matsumoto K, Suzuki M, Nakagata N, Takagi K, Takeya M, Yoshinobu K, Araki M, Imai K, Abe K, Yamamura K: A novel murine gene, *Sickle tail* (*Skt*), linked to the *Danforth's short tail* (*Sd*) locus, is required for normal development of the intervertebral disc. *Genetics* 172: 445-456, 2006.

〈第90回研究会（平成18年6月9日）〉

テーマ：受精機構の神秘を解く

1. 国立循環器病センター研究所動物飼育施設の現状・展望

塩谷 恭子（国立循環器病センター研究所実験動物管理室）

2. 基盤研実験動物開発研究室の紹介ー特に基盤研動物資源バンクについてー

松田潤一郎（（独）医薬基盤研究所生物資源研究部実験動物開発研究室）

3. 各種実験動物の性腺刺激ホルモン配列比較と過排卵技術の改良

鈴木 治（（独）医薬基盤研究所生物資源研究部実験動物開発研究室）

4. プロスタグランジンD合成酵素の構造と機能について

裏出 良博（（財）大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門）

国立循環器病センター研究所 動物飼育施設の現状・展望

塩谷 恭子（国立循環器病センター 研究所 実験動物管理室）

1. 国立循環器病センター・研究所



国立循環器病センターは大阪の北、吹田市に位置する循環器病に関する先端的な治療と研究を推進すべく昭和 52 年に設置され他、循環器病専門病院です。研究所は病院に隣接し、設立 28 年を迎えました。

国立循環器病センターは

『 私達は 国民の健康と幸福のために 循環器疾患の究明と制圧に 挑みます。透明性と説明性と高い倫理観こそ私達の理想です』を理念に掲げております。

またその基本方針として、

- 『 ・ 自己決定権を尊重した最善の医療を提供する。
- ・ 循環器病克服のため新しい医療の発展と普及に努める。
- ・ 循環器病について高度の知識と技術を持つ医療人を育成する。
- ・ 循環器病の医療情報・研究成果を国内外に広く発信する。』があります。

このような理念・基本方針のもと循環器疾患に対する医療と研究を推進していますが、研究所ではそれを具体的に実現して行くために、次のような 8 つの基本計画を策定して研究推進を図っております。

研究所の基本計画

- ・ 遺伝子医学を用いた本態解明及びその応用
- ・ 新しいリスク要因、環境要因の究明
- ・ 移植医療（臓器、組織）の確立
- ・ 画像による機能評価法の確立
- ・ 脳、心筋保護療法の開発
- ・ 超急性期治療の確立
- ・ 人工臓器・組織の実用化
- ・ 再生・再建医学の確立

研究所ではこれらの計画に沿って臨床を指向しつつ、基礎・基盤的な研究に支えられた様々な研究を行っていますが、これまでの基礎・臨床医学の範囲にとどまらず、急速に進歩している関連科学を導入し先進的な研究体制を取り、国内外の研究機関との研究交流を盛んにして、循環器病の制圧を目指しています。

人工臓器と組織の実用化について研究成果の一例を挙げますと



この患者様は補助人工心臓を装着しています。この補助人工心臓を動かすためには駆動装置必要です。



以前の駆動装置は写真右端のように大きく重いものでしたが、ヤギを使用した動物実験・生体内評価を重ねて開発を繰り返し現在では写真中央部前列のように小型軽量化されました。以前の大きく重い駆動装置は補助人工心臓とラインでつながり、また動力源となりますコンセントとつながっていました。このため、患者様はベッドで寝たきりの生活を余儀なくされQOLも低い状態でした。研究開発を重ねた結果、現在では小さく軽くなりまた小型バッテリーを内蔵できることから、患者様ご自身で持ち移動できるようになりました。これにより患者様はベッドから解放され、入院生活から自宅療養、そして外出へとそのQOLは上昇しております。

2. 動物飼育施設

このように、循環器病の制圧のための各種研究を支えている動物飼育施設は研究所本館 7 階をメインに、研究所新館、先進医工学センター、バイオテクノロジー棟、プレハブ棟の 5 箇所に分散されています。

研究所本館 7 階における飼育状況は床面積 1400m²に 15 の飼育室があり、そのほか研究所新館、先進医工学センター、プレハブ棟の 9 飼育室の合計 24 の飼

育室で、13種の動物を常時約 6500 頭、飼育環境としてはコンベンショナル中心に一部 SPF 区域として飼育しております。

この 6500 頭を職員 1 名と、実験動物 1 級技術師 1 名、実験動物 2 級技術師 3 名をはじめとする動物飼育委託業者 9 名で管理しております。

バイオテクノロジー棟では遺伝子組み換え動物を常時約 2500 ケージ飼育しております。これらは実験動物 2 級技術師 1 名を含む動物飼育委託業者 5 名で管理しております。

3. 動物飼育施設の問題点

・搬入・搬出経路について

研究所本館をはじめとする動物飼育施設は動物実験施設を併設していません。そのため研究者は自分の研究室・実験室まで動物を移動させなくてはなりません。病院と研究所は明確な境界が無いため、患者様と遭遇することもあり非常に神経を使います。

・動線の複雑化について

一日何回も SPF とコンベンショナルの動線が交差する現象が起こっています。また汚染物と清浄物の交差も起こっております。

・閉められない SPF 区域のドアについて

ドアを閉めることにより室圧に異常が起こり階下の研究室にウサギのにおいが降りていく現象があり、このために SPF のドアが閉められない状態になっております。

4. 動物飼育施設の問題点の改善に向けて

・搬入・搬出経路について

動物愛護法をはじめとする法体制を研究者に徹底的に周知するための教育を行い、細心の注意を持って搬入・搬出できるようにしたい。

・動線の複雑化について

施設の構造上、交差が起こらない方法は不可能に近いですが、飼育作業をする者の認識度を高め可能な限り動線の交差を控え、微生物的レベルの維持を図れるようにしたい。

・閉められない SPF 区域のドアについて

SPF マウス室とのドアの共用を中止し、室圧異状が改善・緩和できるよう工事が着工されます。

5. まとめ

このように老朽化した動物飼育施設ですがひとつずつ改善していくことによって、動物にとって、また飼育技術者にとって、そして研究者にとってもよりよい施設を運営することがよりよい研究のサポートとなり、その研究成果が現在わが国の死亡原因の30%以上を占める循環器疾患の原因究明と制圧に活かされるようお願い努力してまいります。

基盤研実験動物開発研究室の紹介 ー特に基盤研動物資源バンクについてー

独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部 実験動物開発研究室

松田潤一郎

E-mail: jmatsuda@nibio.go.jp

URL: <http://animal.nibio.go.jp/>

私どもの医薬基盤研究所（基盤研）の実験動物開発研究室の歴史を遡りますと、1947年に創立された厚生省所管の国立予防衛生研究所（略して予研と呼んでいました）獣疫部（発足当時は田嶋嘉雄部長）の実験動物部門に辿り着きます。発足当初、予研は東大付属伝染病研究所（現在の医科学研究所）に間借りしており、その後1955年に品川区の海軍大学校跡地に移転し、さらに1992年には品川区から新宿区の新施設に移転しました。1997年に予研が国立感染症研究所と名称変更になるなど、さまざまな組織再編を経て、2005年春、私たちの研究室は大阪に設立された厚生労働省傘下の新しい研究所である基盤研に移動することとなりました（スライド1）。当研究室はこのような日本における実験動物学の草創期からの60年近い歴史を持ち、SPF動物の普及における実験動物の微生物学的統御や、生物学的製剤などの検定に利用される系統動物（ddYなど）の作出など実験動物の品質向上に大きく寄与してきました。さらには世界的にも貴重な近交系モルモットの樹立や特殊動物（スナネズミ、マストミス、ハムスターなど）の系統維持、さらに自然発症の疾患モデル動物の開発なども長年に亘って行ってきました。最近では、特に発生工学を応用して積極的に疾患モデル動物を開発し、さらには貴重な系統の胚・精子などの凍結保存も行っています。

さて、基盤研は、非公務員型の独立行政法人であり、厚生労働省所管の研究所では初めての研究開発・支援型の研究機関とのことで、創薬支援に特化した研究所として、昨春、大阪北部（北摂）の国際文化公園都市「彩都」に設立されました。研究所の目的として、医薬品技術及び医療機器等技術に関し、①共通的・普遍的な研究開発（基盤研究）、②研究開発の振興（研究費助成）、③試験研究用生物資源の研究開発等の業務を行うことにより、医薬品及び医療機器

等の開発のための基盤の整備を図り、もって国民保健の向上に資することを旨指すと謳われています。このように基盤研では、研究所の大きな柱の一つとして「生物資源」があり、従来は厚生労働省傘下の各組織に分かれていた生物資源5部門、すなわち、国立医薬品食品衛生研究所に属していた細胞バンク、薬用植物及び、国立感染症研究所に属していた遺伝子バンク、霊長類、そして私たちの実験小動物が一つの研究所に統合されたことになり、医学・創薬を支える生物資源センターとしての発展が期待されています（但し、薬用植物はつくば、北海道、和歌山、種子島に、霊長類はつくばにセンターが存在）。なお、厚生労働省の研究資源事業に対する取り組みは、対がん10カ年総合戦略の一環として1984年に上記の細胞バンクと遺伝子バンクが発足するなど、20年以上の歴史を持っています（スライド2）。

当研究室では基盤研において、2005年度からの5年間の中期目標として、新たな疾患モデル動物の開発や発生工学など関連技術の開発を行うとともに、疾患モデルを中心に実験動物の収集、保存、供給及び関連情報の発信などの実験動物研究資源バンク事業を本格的に開始することとしました（スライド3）。医学・創薬に真に役立ち、研究者にとって利用しやすく、要望にもできるだけ答えられるような動物資源バンクを構築したいと考えていますので、広くご意見、ご要望、さらにご支援を頂ければ幸いです（スライド4、5）。

スライド 1

予研-感染研-基盤研の沿革

1947年：国立予防衛生研究所（予研）設立
 東京大学附属伝染病研究所（現東京大学医学研究所）の庁舎内に設置
 1955年：東京大学附属伝染病研究所から品川区上大崎の旧海軍大学校の跡地（品川庁舎）に移転した。
 1981年：村山分室（ワクチン検定庁舎）設置
 1976年：抗毒医学実験用霊長類センター設置
 1992年：品川庁舎より新富沢戸山町に移転
 1997年：国立感染症研究所に改称、国立多摩研究所を支所化
 2005年：獣医科学部実験動物開発室、遺伝子バンク、霊長類センターが基盤研へ移行



予研 品川庁舎(1955-1992)
感染研 品川庁舎(1997-)



予研 戸山庁舎(1992-1997)
感染研 戸山庁舎(1997-)



基盤研 御都本館(2005-)
〒567-0285
大阪府豊中市御都本町7丁目6番1号
TEL 072-641-9811 FAX 072-641-9812
HP: www.nibo.go.jp/

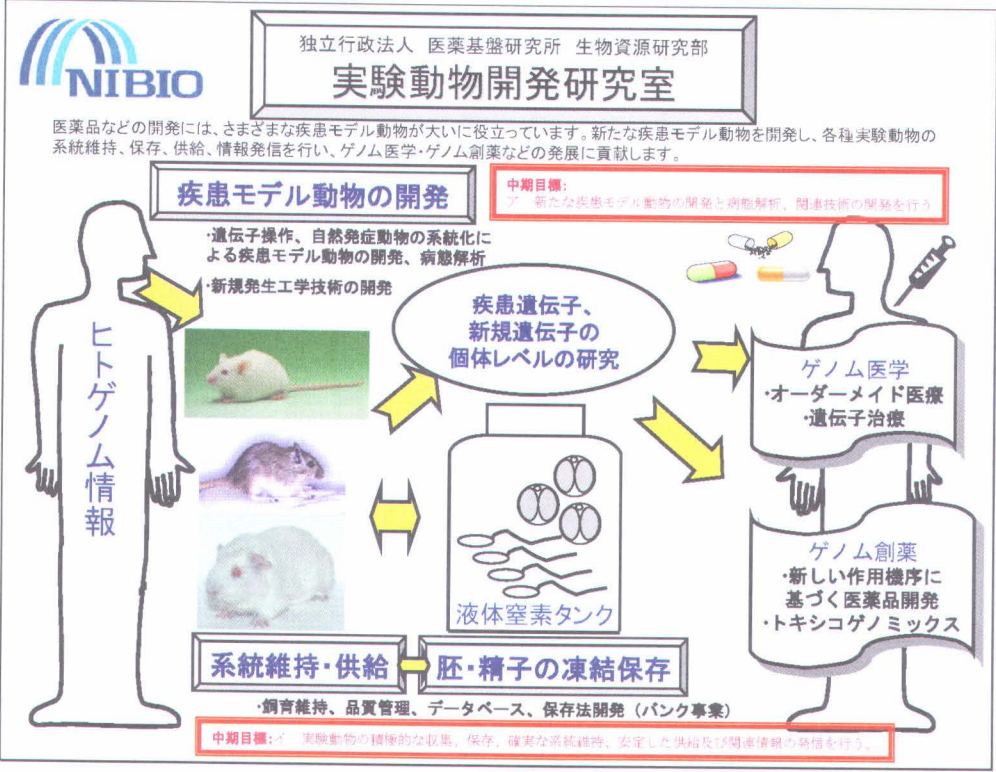
スライド 2

厚生労働省における研究資源供給業務への取り組み

JCRB細胞バンク(国衛研)、JCRB遺伝子バンク(感染研)
 1984年発足ー1995年まで
 Japanese Cancer Research Resources Bank
 対がん10ヵ年総合戦略、癌研連調査会・がん研究連調査会からの援助
 1995年以降
 厚生労働省研究資源バンク
 Japanese Collection of Research Bioresources(JCRB)
 厚生労働省一般会社から事業費 + 厚生労働科学研究費
 分譲有償化、分譲はHS財源(HSRABIが担当)

↓

2005年 独立行政法人医薬基盤研究所(基盤研)設立
資源研究部門へ移行
 細胞、遺伝子と共に、実験動物もバンク事業を担担



基盤研 動物資源バンクの目指すもの

- ✓ 目的: 医学、創薬
- ✓ 資源の特色: ヒト疾患モデル、医薬品評価系などを中心とする (とくに生活習慣病など政策的に重要なもの)
- ✓ 他機関との連携: とくに厚労省傘下の国研、センター、病院等との密接な連携
- ✓ 情報提供: 詳細な疾患/病態情報の提供、疾患研究に利用するための基礎データの充実
- ✓ 資源開発: 収集のみならず、創薬に役立つ疾患モデル動物の開発、改良、病態解析などを行う
- ✓ 利用しやすさ: MTAの簡素化、ユーザーの要望を反映、ユーザーフレンドリーな対応

NIBIO 独立行政法人医薬基盤研究所
National Institute of Biomedical Innovation

基盤研 動物資源バンク
(JCRB動物資源バンク) は、
厚生労働省の研究資源バンクとして、
医学・創薬に真に役立ち、
研究者にとって利用しやすいバンクを
目指しています。
ご意見、ご要望、ご支援を
お願いします。

各種実験動物の性腺刺激ホルモン配列比較と過排卵技術の改良

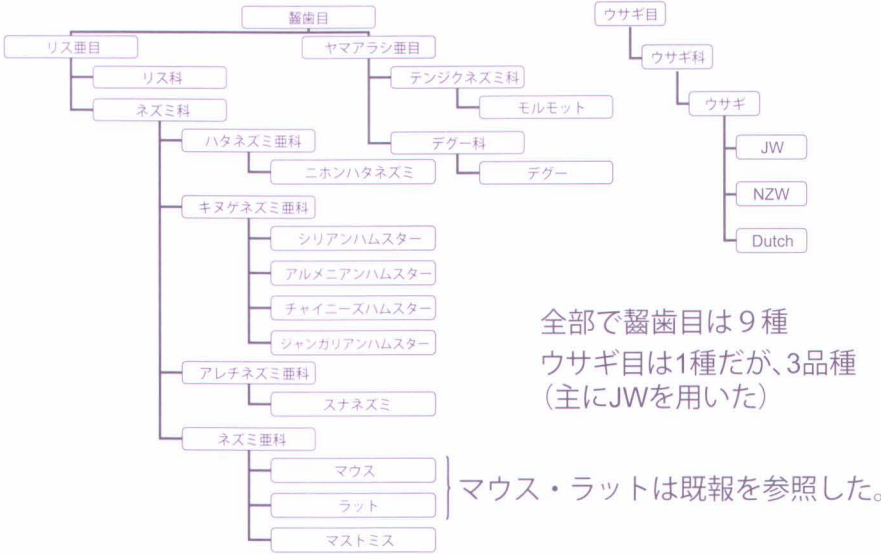
(独) 医薬基盤研究所 生物資源研究部 実験動物開発研究室

鈴木 治 (E-mail: osuzuki@nibio.go.jp)

現在、多種の実験動物が各々の特性を生かして様々な研究分野で用いられている。発生工学技術の発展による実験動物の効率の増産技術、凍結保存技術、遺伝子改変技術をこうした実験動物全体に効率よく応用できれば、科学の発展に大いに寄与するものと考えられる。

発生工学技術を支える技術は多々あるが、発生工学では卵子・胚を対象とするため、卵子・胚の品質向上・入手の効率化は発生工学技術全般の向上をもたらす。その意味で過排卵誘起技術の改良は発生工学技術の多方面への応用に
対する波及効果が高く、慎重に考慮すべき課題であろう。

実験動物の過排卵誘起はホルモン投与によってなされるのが一般的である。最も汎用されるホルモンは妊馬血清性性腺刺激ホルモンとヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの組み合わせである。実際、非常に有効なホルモンではあるものの、動物種



全部で齧歯目は9種
ウサギ目は1種だが、3品種
(主にJWを用いた)

マウス・ラットは既報を参照した。

Fig 1. 本研究で用いた実験動物の系統分類。

や系統によって卵胞は発達するが排卵率が低いとか、交尾率に影響するとか、ほとんど効かない例（モルモットなど）などが知られており、馬やヒト由来のホルモン製剤が齧歯類をメインとする実験動物の過排卵誘起に本当に最適なのだろうかという疑問がある。さらに、これらホルモンの選択は「対象動物に適しているから」ではなく、「製剤として入手が容易だから」という理由が大きいのではないだろうか。となれば、もっと対象動物に合ったホルモン製剤を用いるべきではないだろうか。特に近年、リコンビナント製剤等ホルモン製剤としても入手の選択肢が広がっていることから、改めてホルモン製剤の選択基準を考えるべきではないかと考えている。実験動物のほとんどが齧歯目に属するとはいえ、齧歯目内の動物ですら繁殖学的特性は多様であり（表1）、ホルモン処理を行うに当たっては各種動物への最適化が必要であろう。

そこで動物種本来の性腺刺激ホルモンのアミノ酸配列との類似性から過排卵誘起処理に使用するホルモン製剤の選択基準が考えられないかと考え、これまでに10種（スナネズミ、ハムスター4種、マストミス、ニホンハタネズミ、モルモット、デグー、ウサギ; 図1）の実験動物の性腺刺激ホルモンやその受容体の配列決定を行い、既報のマウス・ラット、家畜、ヒトの配列との比較を行った。本稿では主にリガンド側である性腺刺激ホルモンの比較について述べる。

性腺刺激ホルモンは、下垂体で産生・分泌される卵胞刺激ホルモン（FSH）と黄体化ホルモン（LH）、

Table 1. 各種実験動物の繁殖学的特徴

	マウス・ラット	ハムスター類	ニホンハタネズミ	モルモット	ウサギ
性周期	不完全 (4～5日)	不完全 (～4日)	不明瞭	完全性周期 (～20日)	連続発情
排卵	自然	自然	交尾	自然	交尾
黄体の活性化	交尾刺激	交尾刺激	(交尾排卵)	自然に活性化	(交尾排卵)
リッターサイズ	大きい	大きい	中等度(4匹程度)	小さい	大きい
妊娠期間	短い (～20日)	短い (15～18日)	短い (22～25日)	長い (～65日)	中間 (約1ヶ月)
新生仔	無毛、閉眼	無毛、閉眼	無毛、閉眼	被毛、開眼	無毛、閉眼
その他				膈閉鎖膜	

Common-α

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Mouse	-MDYYRYKAA	VILVNLNMF	HLHSLPDD	FIIGGCPCK	LKENRYFSKL	GAPYQCMSC	CFSRAYPTPA	RSKKTLVPR	NITSEATCCV	AKAPTATVM	GNARVENHTE	CHCSTCYHK S
Rat	-..C..R..	..V..	..	..	..	..	..	..	..	..	..D	..
Mastomys	-..C..R..	..V..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
M.Gerbil	-..D..R..	..V..	..	..	..G	..	..	..	..	..S..T..L	..Y..	..V
J.G.Vole	-..F..V..	..S..	..L..	..	..R..N.V..I..	..	..	..	..	..	..	..
C.Hamster	-..I..	..M..	..	..	..R..	..	..	..	..	..S..T..L	..Y..	..V
A.Hamster	-..I..	..M..	..	..	..R..	..	..	..	..	..S..T..L	..Y..	..V
S.Hamster	-..V..	..M..	..	..	..R..	..	..	..	..	..S..T..L	..Y..	..V
D.Hamster	-..V..	..M..	..	..	..R..	..	..	..	..	..S..T..L	..Y..	..V
G.pig	-..T..A..AI..CVC..	..D..Q..F..RE	YTM	..L..M..	..D..A..	..Q..	..	..S..	..V..K	..V..	..	..
Degu	-..A..AT..CVC..	..Q..F..RE	AML	..RA	..	..	..	..	..S..	..V..K	..V..	..
Rabbit	-..G..	..F..E	AM	..	..	..	..	..	..I..S	..HT..L	..	..
Cattle	-..T..T..Q..	..F..E	TM	..	..P..D..A..	..	..	..	..K..	..	..	..
Sheep	-..A..AI..L..Q..	..F..E	TM	..	..P..D..A..	..	..	..	..V..	..	..	..
Pig	-..AI..V..Q..	..F..E	TM	..	..P..D..A..	..	..	..	..V..	..	..	..
Human	-..IF..T..V..V..	..A..	..V..D..T	..Q..PP..QP	..L..	..	..L..	..Q..	..V..S..	..SNRV..	..GFX..	..A

FSHβ

	Signal sequence of mature protein sequence												
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
Mouse	MMKLIQIL	ENCLWRAIC	SCLEINITIS	VEKKEPCFCI	SINTYLAGI	CTRLVLYKD	PARPNTQKVC	TFKELIVYEV	RLPGCARHSD	SLTYTPVATE	CHGKCDSDS	TDCIVRGIGP	SYCSFSRMKE
Rat	..S..	..L..V..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Mastomys	..S..	..L..V..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
M.Gerbil	..SV..L..	..R..	..A..	..V..	..	..	..	..	..H..	..F..	..S..H..	..	..
J.G.Vole	..S..F..	..G..	..G..	..	..	..V..A..	..SL..	..I..	..H..	..F..	..S..H..	..	..
C.Hamster	..S..F..	..G..	..G..	..A..	..	..V..A..	..SL..	..I..	..H..	..F..	..S..H..	..	..
A.Hamster	..S..F..	..G..	..G..	..A..	..	..V..A..	..SL..	..I..	..H..	..F..	..S..H..	..	..
S.Hamster	..S..F..	..G..	..G..	..A..	..	..V..A..	..SL..	..I..	..H..	..F..	..S..H..	..	..
D.Hamster	..S..F..	..G..	..G..	..A..	..	..V..A..	..SL..	..I..	..H..	..F..	..S..H..	..	..
G.pig	..S..F..FF	..C..K..N	..G..	..T..	..R..	..V..A..	..SL..	..I..	..H..	..F..	..S..H..	..	..
Degu	..PT..P..P..C..G..	..N..G..M..	..A..R..D..	..AV..S..	..	..	..	..I..T..	..V..H..A..	..Q..	..K..N	..	..
Rabbit	..SV..F..F..C..K..	..S..A..	..A..	..S..	..	..	..	..I..T..	..V..H..A..	..Q..	..K..N	..	..
Cattle	..SV..F..F..C..K..	..S..A..	..A..	..S..	..	..	..	..I..T..	..V..H..A..	..Q..	..K..N	..	..
Sheep	..SV..F..F..C..K..	..S..A..	..A..	..S..	..	..	..	..I..T..	..V..H..A..	..Q..	..K..N	..	..
Pig	..SL..F..F..C..K..N	..A..	..T..N..	..	..	..	..	..I..A..	..V..H..A..	..Q..	..K..N	..	..
Human	..TL..FF..C..K..N	..A..	..T..N..	..	..	..	..	..I..A..	..V..H..A..	..Q..	..K..N	..	..

LHβ

	Signal peptide <-										CAGYC<sub>50										38-57 loop<sub>80										93-100 Determinant loop																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Mouse	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Rat	MERLQ	LL	LL	LL	LL	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS

Fig 2. 性腺刺激ホルモンを構成する3サブユニットの amino 酸配列。CLUSTAL W ソフトウェアにより整理した。各略称は、M.Gerbil (Mongolian Gerbil、スナネズミ)、J.G.Vole (Japanese Grass Vole、ニホンハタネズミ)、C.Hamster (Chinese Hamster、チャイニーズハムスター)、A.Hamster (Armenian Hamster、アルメニアンハムスター)、S.Hamster (Syrian Hamster、シリアンハムスター)、D.Hamster (Djungarian Hamster、ジャンガリアンハムスター)、G.pig (Guinea pig、モルモット) である。

霊長類および馬の胎盤で産生分泌される絨毛性(胎盤性)性腺刺激ホルモン(CG)がある。これらホルモンは、甲状腺刺激ホルモン(TSH)とも共通するαサブユニット(Common-α)とホルモン特異的なβサブユニット(FSHβ、LHβ、CGβ)からなるヘテロダイマーである。今回用いた10種の動物ではCGは産生されない(論文的には産生される種もあると言われているが、コンセンサスを得られていないと思う)、下垂体のみを用いた。各種実験動物の下垂体よりTotal RNAを抽出し、SMART-RACE法(Clontech)によって各種ホルモンのcDNA配列を決定した。遺伝子特異的プライマーは、ラットの配列を基本とし、既報のマウス、牛、羊、豚との相同性からプライマー結合部位を選択した。Common-αおよびLHβのcDNAは約600塩基(polyAを除く)、FSHβcDNAは3'-非翻訳領域が長い点の特徴で種によってバラツキがあるが1,500~2,000塩基対程度の長さである。シグナル配列を含むアミノ酸配列は、若干の例外があるが、Common-αが120残基、FSHβが130残基、LHβは143残基である(これらは、Boucefield *et al.*, 1994の総説に詳しい)。

cDNA配列情報から得たアミノ酸配列を図2に示す。おおむね種間で高い相同性を示すが、細かい点で亜目レベル、亜科レベルを反映したような違いが見られる。例えば、Common-αでは成熟蛋白のN末端がリス亜目ではロイシンだが、ヤマアラシ亜目やウサギ、家畜ではフェニルアラニンである。ヒトはアラニンで異なる上、さらに4残基の欠損が見られる。FSHβでは、ネズミ亜科のみシグナル配列のN末のメチオニン

謝辞

本研究では以下の方々にお世話になった：現所属メンバー、国立感染研獣医科学部の皆様（旧所属）、チャイニーズハムスターについては上條信一先生（三菱生命研）、ジャンガリアンハムスターについては池 和憲先生（日獣大）、デグーに関しては土屋公幸先生（宮崎医大、分与当時）。この場をお借りして深謝したい。

参考文献

一般的な総説として：

Bousfield, G. R., Perry, W. M., Ward, D. N., 1994. Gonadotropins. In Knobil, E., Neill, J. D. (eds.), The physiology of reproduction. 2nd Edition, Raven Press, Ltd., New York, 1749-1792. (2006年にThe physiology of reproductionの第3版が出たが、配列比較の参考には第2版のほうが詳しい)

ウサギのLHβのアミノ酸配列とピログルタミル化について：

Glenn, S. D., Nahm, H. S., Ward, D. N. (1984) The amino acid sequence of the rabbit lutropin beta subunit. J. Protein Chem. 3:259-273.

本研究に関する論文：

Koura, M., Handa, H., Noguchi, Y., Takano, K., Yamamoto, Y., Matsuda, J., Suzuki, O. (2004) Sequence analysis of cDNA encoding follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone β-subunits in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). Gen. Comp. Endocrinol. 136:406-410.

Noguchi, Y., Takano, K., Koura, M., Uchio-Yamada, K., Matsuda, J., Suzuki, O. (2006) Sequence analysis of cDNA encoding rabbit follicle-stimulating hormone β-subunit precursor protein. Gen. Comp. Endocrinol. 147:231-235.

Suzuki, O., Mochida, K., Yamamoto, Y., Noguchi, Y., Takano, K., Matsuda, J., Ogura, A. (2002) Comparison of glycoprotein hormone α-subunits of laboratory animals. Mol. Reprod. Dev. 62:335-342.

Suzuki, O., Koura, M., Noguchi, Y., Takano, K., Yamamoto, Y., Matsuda, J. (2003) Optimization of superovulation induction by human menopausal gonadotropin in guinea pigs based on follicular waves and FSH-receptor homologies. Mol. Reprod. Dev. 64:219-225.

Suzuki, O., Koura, M., Noguchi, Y., Takano, K., Uchio-Yamada, K., Matsuda, J. (2006) Analyses of the cDNA and genomic DNA sequences encoding the luteinizing hormone β-subunit precursor protein in the rabbit. Gen. Comp. Endocrinol. (in press)

Takano, K., Koura, M., Noguchi, Y., Yamamoto, Y., Uchio-Yamada, K., Matsuda, J., Suzuki, O. (2004) Sequence analysis of cDNA encoding follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone β-subunits in the Mastomys (*Praomys coucha*). Gen. Comp. Endocrinol. 138:281-286.

Table 2. 本研究で新規登録した遺伝子配列の Accession Number

Species	Common-α	FSHβ	LHβ
Mongolian gerbil	AF303351	AY376547	AY369077
Mastomys	AF307149	AY458603	AY353073
Japanese grass vole	AF307150	AB262180	AB262179
Syrian hamster	AF307148	AB241062	AY353074
Armenian hamster	AB235912	AB235911	AB233028
Chinese hamster	AB248597	AB248599	AB248598
Djungarian hamster	AB250761	AB252645	AB250762
Guinea pig	AF257213	AF257212	AY373317
Degu	AB262181	AB262182	AB262183
Rabbit	AF318299 (JW)	AY614704 (JW)	AY614703 (JW)
			AB235913 (NZW)
			AB235914 (Dutch)

Table 3. 既報遺伝子配列の Accession Number

Species	Common-α	FSHβ	LHβ
Mouse	J00643	NP_032071	NM_008497
Rat	V01252	P18427	J00749
Pig	D00767 & D00768	P01228	NM_214080
Sheep	X16977	P01227	NM_001009380
Cattle	X00050	NP_776485	NM_173930
Human	NM000735	P01225	NM_000894
Cat	-	-	NM_001009277
Crab-eating macaque	-	-	AJ781396

プロスタグランジン D 合成酵素の構造と機能について

裏出 良博

((財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究部長)

プロスタグランジン (PG) D_2 は、中枢神経系や肥満細胞の主要 PG として産生され、睡眠や痛覚の調節を行い、アレルギー反応にも関与する。その合成酵素は、中枢神経系や雄性生殖器、心臓に局在するリポカリン型と、肥満細胞や Th2 リンパ球に分布する造血器型の 2 種類が存在する。リポカリン型酵素は疎水性低分子の輸送蛋白質で構成されるリポカリン遺伝子ファミリーに属する唯一の酵素であり、造血器型酵素は脊椎動物で初めて、我々が見出したシグマ型のグルタチオン転移酵素である。両酵素は異なる起源から進化して同じ機能を獲得した「機能的相似」の新しい例である。我々は、既に両酵素の X 線結晶構造とリポカリン型酵素の NMR 構造を決定し、経口投与で有効な各酵素に特異的な阻害剤を見出している。さらに、両酵素の遺伝子欠損マウスとヒト型酵素の大量発現マウスを作製し、これらの遺伝子操作マウスの示す睡眠や炎症反応などの生理機能の異常を解析している。

睡眠物質としての PG D_2 は、脳を囲むくも膜、脳質内の脈絡叢、脳実質のオリゴデンドログリア細胞に分布するリポカリン型酵素により合成され、脳脊髄液に分泌された後、睡眠ホルモンとして脳内を循環する。その後、前脳基底部のくも膜に局在する DP $_1$ 受容体を刺激して、くも膜下腔の細胞外アデノシン濃度を上昇させる。そして、第 2 の睡眠物質であるアデノシンとアデノシン A $_{2A}$ 受容体を介して睡眠情報を脳内に伝達し、前部視床下部の睡眠中枢を活性化する。同時に、睡眠中枢からの抑制性神経投射により、後部視床下部のヒスタミン系覚醒中枢を抑制して脳全体を眠らせる。この睡眠覚醒調節系は、カフェインの A $_{2A}$ 受容体拮抗作用による覚醒や、抗ヒスタミン薬による睡眠誘発を説明できる。現在、当部門では、(独) 農業・食品産業技術総合研究機構・農林水産省生研センターの支援を受け、我々の睡眠測定系を用いた睡眠覚醒調節作用を示す天然素材の探索が進んでいる。また、文部科学省のゲノム・ネットワークプロジェクトの研究課題として、睡眠による脳の疲労回復やレム睡眠中の記憶定着の分子機構を解明するため、睡眠中のマウス脳での遺伝子発現変化の解析も進めている。

造血器型酵素は活性化した Th2 細胞、好酸球、ミクログリアや壊死筋で誘導され、DP $_1$ と DP $_2$ 受容体を介して、アレルギー、神経炎症、筋壊死の増悪に関与する。従って、本酵素阻害剤は、アレルギー以外にも、現在、治療法の無いデュシャンヌ型筋ジストロフィーや多発性硬化症に対する治療効果が期待される。我々は、平成 18 年度より (独) 医薬基盤研究所の基礎研究推進事業として、そ

の治療法の開発を目指し、臨床試験に向けた研究が始まった。一方、リボカリン型酵素は、ヒト脳脊髄液の主要蛋白質であるベータトレースと同じ蛋白質であり、精液や血液にも分泌され腎疾患や動脈硬化の初期マーカーとしての利用が期待できる。

関西実験動物研究会だより

＜その他＞

関西実験動物研究会だより

関西実験動物研究会会報第 26 号に掲載した第 87 回研究会以後、以下の研究会が開催された。

1) 第 88 回研究会(平成 17 年 12 月 2 日 於京都市勧業館「みやこめっせ」)

会員による研究発表(16 題)

＜特別シンポジウム＞ テーマ： 実験動物関連法に係る対処と展望

1. サル飼育に関連した新規法律と省令改正、とくに外来生物法と感染症法等について
鳥居隆三(滋賀医科大学・動物生命科学研究センター)

2. 動物の輸入届出制度における実験用げっ歯類の輸入の実際
八神健一(筑波大学大学院人間総合科学研究科／生命科学動物資源センター)

3. 実験動物と動物実験に関わる規制の最近の動向
浦野 徹(熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究部門)

2) 第 89 回研究会(平成 18 年 3 月 3 日 於京大会館)

＜講演＞ テーマ： ヨーロッパからの風

1. イギリスから ～鼻粘膜からの神経幹細胞分離とその有用性の検討～
桑村 充(大阪府立大学大学院・獣医病理学教室)

2. ドイツから ～脊椎形成メカニズムの分子遺伝学研究～
今井 賢治(東海大学医学部基礎医学系分子生命科学)

＜維持会員ニュース＞

1. 日本照射サービス(株):実験動物用器材のガンマ線滅菌について
2. (株)イナリサーチ:活性炭ハニカムによる脱臭システムについて

3) 第 90 回研究会(平成 18 年 6 月 9 日 於大阪大学医学部学友会館「銀杏会館」)

＜講演＞ テーマ： 彩る研究拠点ー北大阪に注目

1. 国立循環器病センター研究所動物飼育施設の現状と展望
塩谷恭子(国立循環器病センター研究所 実験動物管理室)

2. 基盤研実験動物開発研究室の紹介ー特に基盤研動物資源バンクについてー
松田潤一郎((独)医薬基盤研究所 生物資源研究部 実験動物開発研究室)

3. 各種実験動物の性腺刺激ホルモン配列比較と過排卵技術の改良
鈴木 治((独)医薬基盤研究所 生物資源研究部 実験動物開発研究室)

4. プロスタグランジンD合成酵素の構造と機能について

裏出良博((財)大阪バイオサイエンス研究所 分子生物行動学部門)

<維持会員ニュース>

三和プラントエンジニアリング:実験動物管理システムの提案

4) 第91回研究会(平成18年9月8日 於京大会館)

<講演> テーマ : 実験動物と特許:出願から事業化まで

1. 「実験動物/リサーチツール」に関する特許上の諸問題について

宮脇茂樹(日本新薬・知的財産部)

2. 実験動物に関する特許出願は、どうあるべきか?

寺西 豊(京都大院・医・社会健康医学系・知的財産経営学)

3. 大規模ノックアウトマウスプロジェクトとその特許

山村研一(熊本大・発生医学研究センター)

<維持会員ニュース>

石川島芝浦機械(株):実験動物施設における殺菌・脱臭について

幹事会、評議員会、総会の議事録

1) 幹事会の概要 (平成 17 年 10 月 28 日 於 京大・医・動物実験施設)

1. 出席

浅野、阿部、飯田、池田、海野、岡田、喜多、久保、庫本、黒澤、芹川、中井、新谷、森本、山中、山本、山口(17名)

2. 議事

(1) 第 88 回関西実験動物研究会について

特別シンポジウム(3題)と一般演題(16題)のプログラムと座長を決定した。

一般演題の持ち時間は 1 題 12 分とした。

(2) 会報について

山本編集委員長より、会報の A4 版化、カラー部分のダイレクト印刷、電子出版、印刷費等の説明があり、編集委員の意見、アンケート結果の報告があった。

(3) 平成 18 年度研究会について

第 89 回研究会(平成 18 年 3 月 3 日(金)京大会館)の担当は、芹川会長、庫本幹事に決定した。

第 90 回研究会(平成 18 年 6 月)は、黒澤幹事、田島幹事に決定した。

第 91 回研究会(平成 18 年 9 月)は、塩見幹事、横井評議員に依頼することとした。

(後日、芹川会長と庫本幹事が担当することとなった。)

(4) その他

講演招待費については、現行の講演準備金(交通費含)を、謝金と交通費(実費)に分けることとした。

2) 幹事会の概要 (平成 18 年 2 月 22 日 於 京大・医・動物実験施設)

1. 出席

阿部、飯田、海野、久保、庫本、黒澤、芹川、田島、中井、新谷、森本、山中、山本、山口(14名)

2. 議事

(1) 第 24 回評議員会、第 23 回総会の件

総会時における司会を選出した。

(2) 第 89 回研究会の件

芹川会長より、第 89 回研究会の趣旨、特別講演者及び維持会員ニュースの紹介

があった。

(3) 平成 17 年度の事業報告

芹川会長より、平成 17 年度の事業報告があった。

芹川会長より、研究会への参加者数について報告があった。

芹川会長より、平成 12 年度から平成 17 年度にかけての会員数の推移について報告があった。

(4) 平成 17 年度の決算報告

平成 17 年度決算報告が作成された。

監事の指摘に従い、集会経費の細目を入れた。

(5) 平成 18 年度の事業計画案

平成 18 年度事業計画案が作成された。

<研究会>

第 90 回研究会は、平成 18 年 6 月 9 日(金)大阪大学で開催予定。

第 91 回研究会は、平成 18 年 9 月 8 日(金)に開催予定。

第 92 回研究会は、平成 18 年 12 月 8 日(金)に京都市(みやこめっせ)で開催予定。

<会報>

関西実験動物研究会会報第 27 号の発行を決定した。

会報の A4 版化については評議員会への提案は行わないこととした。

(6) 平成 18 年度の予算案

平成 18 年度予算案が作成された。

幹事会会議費を予算に計上することとした。

(7) その他

黒澤幹事より、第 6 回世界動物実験代替法会議サテライトミーティング(2007 年 8 月 26 日開催)の紹介があった。案内送付のために関西実験動物研究会の会員名簿と維持会員名簿の利用が求められ、これを了承した。

3) 第 24 回評議員会の概要 (平成 18 年 3 月 3 日 於 京大会館)

1. 出席

浅田、浅野、阿部、飯田、池田克、稲垣、内海、海野、及川、岡田、岡本、喜多、庫本、黒澤、久保、桑村、近藤、鈴木、芹川、高島、竹之下、田島、坪田、中井、橋本、原田、平川、平沢、古河、牧野、増岡、宮嶋、森島、森本、安田、山添、山中、山本好、横井、

吉田(40名)

2. 議事

(1) 平成 17 年度事業報告及び決算報告

阿部集会幹事より、平成 17 年度の事業報告がされた。

山本編集幹事より、第 26 号会報発行の報告がされた。

芹川会長より、平成 17 年度開催の研究会での出席者数の追加説明があった。

喜多庶務・会計幹事より、平成 17 年度決算報告がされた。

芹川会長より、会員数推移について追加説明があった。

芹川会長より、清水、高木両監事より監査を受けた繰越金決算書について報告があった。

平成 17 年度決算報告が全会一致で承認された。

(2) 平成 18 年度事業計画及び予算案

阿部集会幹事より、平成 18 年度の事業計画(案)が説明された。

山本編集幹事より、第 27 号会報の発行予定について説明があった。

黒澤幹事より、第 90 回研究会の進捗状況説明があった。

庫本幹事より、第 91 回研究会の進捗状況説明があった。

芹川会長より、第 92 回研究会の進捗状況説明があった。

喜多庶務・会計幹事より、平成 18 年度予算(案)について説明があった。

平成 18 年度事業計画(案)および予算案が、全会一致で承認された。

(3) その他

黒澤幹事より、第 6 回世界動物実験代替法会議サテライトミーティング(2007 年 8 月 26 日開催)の紹介があった。案内送付のために関西実験動物研究会の会員名簿と維持会員名簿の利用を求められ、承認された。

芹川会長より、3 月 9 日東京で開催される NBRP シンポジウムの紹介があった。

芹川会長より、実験動物医学会のホームページの紹介があった。

4) 第 23 回総会の概要(平成 18 年 3 月 3 日 於 京大会館)

司会の森本幹事より、総会の開催にあたり、議長の推薦が求められた。

久保幹事が、岡田幹事を議長に推薦した。岡田幹事が議長に選出された。

1. 議事

(1) 平成 17 年度事業報告

阿部集会幹事長より、平成 17 年度事業報告が行われ、承認された。

山本編集幹事より、関西実験動物研究会会報第 26 号会報の発行について報告された。

(2) 平成 17 年度収支決算報告

喜多庶務・会計幹事より、平成 17 年度収支決算報告が行われた。

高木監事より、監査の結果適正であったことが報告され、承認された。

(3) 平成 18 年度の事業計画(案)

阿部集会幹事より、平成 18 年度の事業計画(案)が説明され、承認された。

山本編集幹事より、関西実験動物研究会会報第 27 号の発行を予定していることが説明され、承認された。

(4) 平成 18 年度予算(案)

喜多庶務・会計幹事より、平成 18 年度予算(案)が説明され、承認された。

《 会員の異動 》

(平成17年11月～平成18年10月)

入会者	伊東 孝	大阪大学医学部附属動物実験施設
	安井 菜穂美	武庫川女子大学 健康未来学講座
	中西 聡	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
	三吉 由佳里	(株)ジャパンファームクラウン研究所
	高谷 尋美	田辺製薬(株)安全性研究所
	出口 央士	京都大学再生医科学研究所 附属再生実験動物施設
	山崎 章弘	日本チャールス・リバー(株)
	宮地 均	京都大学ウイルス研究所附属感染症モデルセンター
	土井 孝良	武田薬品工業(株)医薬研究本部研究推進部
	古川 雅一	(株)田辺R&Dサービス 薬理毒性部
	茂木正行	(株)新日本科学
	相模ノゾム	石川島芝浦機械(株)
	太田 誠	石川島芝浦機械(株)防災環境事業部
	鈴木 真	ファイザー中央研究所 実験動物研究室
	石坂和彦	エルエスジー(株)
	滝澤 信二	石川島芝浦機械(株)
退会者	赤川 利加寿	ハムリー(株)大阪営業部
	中井 洋一	(株)日本生物科学センター
	森田 剛仁	鳥取大学農学部家畜病理学教室
	秋元 博一	
	津村 秀樹	三重大学医学部附属動物実験施設
	長澤 久充	
	米川 幸秀	京都大学医学部附属病院移植外科
	尾形 美和子	住化テクノサービス(株)
	福西 克弘	(株)新日本科学
	小木曾 敬吉	
	櫻原 昭裕	大鵬薬品(株)
	福田 綾子	(株)新日本科学
	鈴木 秀作	鹿児島大学医学部動物実験施設
	石川 隆司	大日本住友製薬(株)研究本部 研究業務第1部
	嶋川 幸三	(株)武田ラビックス・系統管理第二部
	前田 勝弘	大日本住友製薬(株)研究管理部動物飼育室
	中島 文博	大日本製薬(株)開発研究所安全性研究部
	疋田 精一	
	大地 寧	日本チャールス・リバー(株)
	金田 平八郎	ラビトン研究所
	山北 修	大鵬薬品工業(株)信頼性保証部 QAU課
	林 千尋	神戸大学大学院医学系研究科細胞分子医学
	佐藤 雅樹	(株)新日本科学 薬物代謝分析センター
	清水 大	(株)ケーエーシー

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2006年10月現在

(五十音順)★は会長、☆は名誉会員、○は評議員、◎は幹事、△は監事

氏名	〒	住所	所属
香郷 昭夫	693-8501	出雲市塩冶町 89-1	島根医科大学附属動物実験施設
◎◎ 浅田 孝	650-0047	神戸市中央区港島南町5-5-2 神戸国際ビジネスセンター	ステムセルサイエンス(株)研究開発部門
◎◎ 浅野 裕三	419-0101	静岡県田方郡函南町桑原三本松1308-125	(株)ボソリサーチセンター 函南研究所
東 文男	640-1473	和歌山県海草郡美里町毛原宮 486	(株)紀和実験動物研究所
足立 民子	632-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	田辺製薬(株)安全研
證 友成	619-1401	京都府相楽郡南山城村童仙房小玉181	(株)オリエンタルバイオサービス南山城研究所
◎◎ 阿部 敏男	743-8502	山口県光市大字三井字武田4720	(株)武田ラビックス 光事業所
新井 健史	162-0814	東京都新宿区新小川町6-36 S&Sビル	エルエスジー(株)
荒木 宏昌	536-0025	大阪市城東区森ノ宮 2-3-3	扶桑薬品工業(株)研究開発センター
荒木 しおり	630-0101	奈良県生駒市高山町8916-16	参天製薬(株)安全性病理グループ 安全性チーム
有富 博之	561-0825	大阪府豊中市二葉町 3-1-1	シオノギ製薬 新薬研 実験動物管理室
安藤 孝夫	532-8686	大阪市淀川区十三本町 2-17-85	武田薬品工業(株)医薬研究本部 研究推進部
安藤 健史	615-0882	京都市右京区西京極葛野町 28 番	(株)オリエンタルバイオサービス
い◎◎ 飯田 晶敏	541-0044	大阪市中央区伏見町4-1-1明治安田生命ビル	(株)三菱化学安全科学研究所
◎◎ 池田 卓也	300-4247	茨城県つくば市和台43番地	グラクソ・スミスクライン(株)筑波研究所動物研究部
○ 池田 克己	663-8137	西宮市池開町 6-46	武庫川女子大学 生活環境学部
井澤 武史	599-8531	大阪府堺市学園町1-1	大阪府立大学・農・獣医療病理
石坂和彦	162-0814	東京都新宿区新小川町6-36	エルエスジー(株)
伊東 孝	565-0871	吹田市山田丘2-2	大阪大学医学部附属動物実験施設
伊藤 隆康	532-8686	大阪市淀川区十三本町 2-17-85	武田薬品工業(株)開発研究センター
伊東 久男	663-8501	西宮市武庫川1-1	兵庫医科大学動物実験施設
○ 稲垣 晴久	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田 1405	塩野義製薬(株)油日ラボラトリーズ
乾 俊秀	532-8505	大阪市淀川区加島3丁目 16-89	田辺製薬(株)安全性研究所
乾 公正	525-0025	滋賀県草津市西洪川 2-3-1	石原産業(株)中央研究所
井上 勉	578-0901	東大阪市加納7丁目 23-3-112	
○ 新比恵 啓志	532-8505	大阪市淀川区加島3丁目 16-89	田辺製薬(株)安全性研究所
今林 潤一	631-0806	奈良市朱雀6-17-3-7B	化合物安全性研究所 営業部
岩知道 公彦	532-8686	大阪市淀川区十三本町 2-17-85	武田薬品工業(株)創薬第一研究所
う 上田 正次	321-0973	栃木県宇都宮市岩嘗町1198-4	(株)ワイエス研究所
内田 克則	554-8558	大阪市此花区春日出中3-1-98	住化テクノサービス(株)
○ 内海 健二郎	604-8423	京都市中京区西の京西月光町40	(株)ケーエーシー
梅田 光夫	561-0827	大阪府豊中市大黒町1-1-11	大日本除蟲菊(株)
◎◎ 野野 隆	530-0003	大阪市北区堂島1-6-20堂島アバンザ14F	日本オルガノン(株)薬事統括部開発薬事部
え○ 江馬 真	158-8501	東京都世田谷区上用賀1-18-1	国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室
お○ 及川 弘	525-0028	滋賀県草津市上笠 2-1-8-1	
大島 洋次郎	532-8686	大阪市淀川区十三本町2-17-85	武田薬品工業(株)開発研究センター
大島 五紀	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田 1405	塩野義製薬(株)実験動物研究センター
大田 聖	648-0003	和歌山県橋本市隅田町山内514	(株)ケアリー和歌山研究所
太田 誠	541-0053	大阪市中央区本町4-2-12 東芝大阪ビル8F	石川島芝浦機械(株)防災環境事業部
大槻 重信	620-0802	京都府福知山市宇興 493	
大坪 義和	535-0004	大阪市旭区生江 1-8-14	沢井製薬(株)大阪研究所
大野 民生	466-8550	名古屋市中区鶴舞町65	名古屋大学医学部附属動物実験施設
大山 美千代	468-0004	名古屋市中天白区梅が丘2-207	
岡 智通	604-8444	京都市中京区西ノ京月輪町38	京都ヘルスカア(株)
岡崎 彰亮	107-0052	東京都港区赤坂1丁目11-28 森ビル5F	エデストロムジャパン(株)
◎◎ 岡田 利也	599-8531	大阪府堺市学園町 1-1	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科
岡庭 梓	560-0082	豊中市新千里東町2丁目5番25-1018号	
○ 岡本 宗裕	680-8553	鳥取市湖山町南4-101	鳥取大学農学部獣医学科実験動物機能学講座
沖本 一夫	564-0053	吹田市江の木町 33-94	大日本住友製薬(株)研究本部 研究業務第1部
荻野 信二	567-0878	大阪府茨木市蔵垣内 1-3-45	住友製薬(株)茨木工場
奥田 誠治	586-0006	河内長野市松ヶ丘中町 1330-1	堺化学工業(株)医薬事業部研究開発部
尾崎潤一郎	532-8505	大阪市淀川区加島3-16-89	田辺製薬(株)安全性研究所
か 鍵山 荘一郎	565-0871	大阪府吹田市山田丘 2-2	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
勝田 敦美	673-0885	明石市桜町14-16	(有)行動医科学研究所
加藤 鋭二	564-0053	大阪府吹田市江の木町 6-5	日本クレア(株)大阪事業所
加藤 仁五	532-0031	大阪市淀川区加島 2-1-6	藤沢薬品工業(株)実験サービスセンター
鎌木 力	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町	清水実験材料(株)
川合 是彰	573-1134	枚方市養父丘 1-12-17	
河田 昭彦	433-8114	浜松市葵東 3-5-1	日本エスエルシー(株)受託研究部
き◎◎ 神田 政典	561-0825	大阪府豊中市二葉町 3-1-1	塩野義製薬(株)新薬研究所
喜多 正和	602-8566	京都市上京区河原町広小路梶井町465	京都府立医科大学実験動物部門
○ 北田 一博	060-0810	札幌市北区北10条西8丁目	北海道大学先端科学技術共同研究センター
木下 邦明	224-0812	横浜市中区戸塚区粕尾町560	ポラ化成工業(株)医薬品開発研究部動物管理室
木村 国雄	426-8646	静岡県藤枝市源助301番地	科研製薬(株)研究開発本部信頼性保証部
く 日下部 健	569-8686	高槻市大学町 2-7	大阪医科大学・第一解剖
久世 博	541-8505	大阪市中央区道修町3-2-10	田辺製薬(株)医薬情報センター
国友 一朗	580-0016	大阪府松原市上田8-1-20	
○◎ 久保 薫	634-8521	橿原市四条町 840	奈良県立医科大学 動物実験施設
熊藤 健太	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町37	清水実験材料(株)
○◎ 庫本 高志	606-8501	京都市左京区吉田近衛町	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
倉林 譲	700-0914	岡山市鹿田町 2-5-1	岡山大学医学部附属動物実験施設
○◎ 黒澤 努	565-0871	吹田市山田丘 2-2	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
○ 桑村 充	599-8531	大阪府堺市学園町1-1	大阪府立大学・農・獣医療病理

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2006年10月現在

	氏名	〒	住所	所属
こ	桑村 有規	591-8032	堺市百舌鳥梅町3-14-15	(株)新日本科学)
	小泉 清	240-0012	神奈川県横浜市保土ヶ谷区月見台 33-8-201	
	甲田 彰	665-0817	兵庫県宝塚市平井山荘5-24-303	
	小谷 猛夫	599-8531	堺市学園町 1-1	
	小林 嘉代	589-0014	大阪狭山市大野東 377-2	
○	小林 忍	605-8550	京都市南区西大路八条下ル	大阪府立大学大学院農学生命科学研究科 近畿大学ライフサイエンス研究所 日本新薬(株) 田辺製薬(株)安全性研究所 科研製薬(株)中央研究所薬理研究部 京都大学再生医科学研究所 田辺製薬(株)先端医学研究部 三重大学医学部動物実験施設 日本チャールス・リバー(株) 田辺 R&D サービス 千寿製薬(株) 石川島芝浦機械(株) 大阪大学歯学部中央研究室
	小林 欣滋	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	
	小森 彰	607-8042	京都市山科区四宮南河原町14	
	近藤 玄	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	
	近藤 靖	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	
さ	齋藤 浩充	514-8507	三重県津市江戸橋 2-174	日本チャールス・リバー(株) 神戸大学医学部附属動物実験施設 国立循環器病センター研究所 動物管理室 清水実験材料(株) 清水実験材料(株) (株)日本バイオリサーチセンター羽島研 マルホ(株)京都 R&Dセンター医薬開発研究所 (財)慢性疾患・リハビリテーション研究振興財団
	齋藤 朋子	550-0005	大阪市西区西本町 1-6-2 阿波堀ビル8F	
	坂田 太二	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89 田辺製薬内	
	坂本 雄二	651-2241	神戸市西区室谷 1-5-4	
	相模 ノソム	164-8721	東京都中野区 1-32-2 ハーモニータワー11F	
L.O.◎	佐藤 良夫	565-0871	吹田市山田丘 1-8	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	鮫島 秀暢	890-0011	鹿児島市玉里団地1丁目 22-19	
	澤浦 雅人	550-0005	大阪市西区西本町 1-6-2 阿波堀ビル8F	
	塩見 雅志	650-0017	神戸市中央区楠町 7-5-1	
	塩谷 恭子	565-3565	大阪府吹田市藤白台5-7-1	
△	清水 何一	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町37	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	清水 英男	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町 37	
	清水 雅良	501-6251	羽島市福寿町間島 6-104	
	白石 弘之	600-8815	京都市下京区中堂寺粟田町93	
	菅原 努	604-8171	京都市中京区烏丸通池下ル虎屋町566-1	
す	杉井 学	576-0031	大阪府交野市森南 2-27-3	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	鈴木 昇	514-8507	三重県津市江戸橋 2-174	
	鈴木 真	470-2393	愛知県知多郡武豊町5-2	
	鈴木 稔	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田1405	
	角井 正義	532-8686	大阪市淀川区十三本町2-17-85	
せ★○	○(井川 忠夫	606-8501	京都市左京区吉田近衛町	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	○(曾我 正彦	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	
	○(高木 貞明	601-8151	京都市南区上鳥羽塔森東向町 93-8	
	○(高木 弓枝	433-8114	静岡県浜松市葵 3-5-1	
	○(高島 俊行	532-0011	大阪市淀川区西中島7-14-35-303	
そ	高谷 尋美	532-8505	大阪市淀川区加島3-16-89	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	高田 達之	520-2192	大津市瀬田月輪町	
	高橋 明男	187-0031	東京都小平市小川町東4-1-1	
	滝澤 信二	164-8721	東京都中野区本町1-32-2 ハーモニータワー11F	
	竹之下 誠	648-0003	橋本市隅田町山内 514	
た△	○◎田島 優	565-0871	吹田市山田丘 2-2	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	谷村 孝	590-0137	堺市南区城山台1-14-10	
	谷本 憲昭	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	
	多根井 昌孝	604-8423	京都市中京区西の京西月光町 40	
	田畑 一樹	222-0033	横浜市港北区新横浜3-17-6イノテックビル11F	
ち○	千葉 薫	569-1125	高槻市紫町 1-1	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	塚原 清志	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田 1405	
	辻 嘉昭	650-0033	神戸市江戶町85-1 ベイ・ウイング神戸ビル801号	
	土屋 英明	520-2192	大津市瀬田月輪町	
	都築 政起	739-0046	東広島市鏡山1-4-4	
○	蝶良 愛郎	570-0074	守口市文園町10-15	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	坪田 裕司	597-0104	大阪府貝塚市水間158	
	鶴田 恵三	642-0017	和歌山県海南市南赤坂16-1海南インテリジェントパーク	
	出口 央士	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	
	土井 清弘	604-8423	京都市中京区西の京西月光町40	
と	土井 孝良	532-8686	大阪市淀川区十三本町2-17-85	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	堂前 嘉代子	663-8558	西宮市池開町6-46	
	鳥取 潤一	895-2701	鹿児島県伊佐郡菱刈町前目字池田 3504-157	
	○◎鳥居 隆三	520-2192	滋賀県大津市瀬田月輪町	
	な直井 国子	502-8585	岐阜市三田洞東5丁目6-1	
○◎	中井 健史	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田 1405	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	中井 伸子	601-8550	京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14	
	中川 照文	125-0041	東京都葛飾区金町3-5-13 ワコーエレガンス301	
	中島 健博	531-0072	大阪市北区豊崎 4-12-1	
	中西 聡	606-8501	京都市左京区吉田近衛町	
に○◎	中村 正典	650-0047	神戸市中央区港島南町5-5-2	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	中山 亮	666-0112	川西市大和西 3-28-10	
	夏目 克彦	113-8551	東京都文京区湯島 2-18-6	
	並河 知子	535-0004	大阪市旭区生江 1丁目 8-14	
	新谷 聡	052-0023	大阪府箕面市粟生間谷西 1-4-8-202	
に○◎	西川 健志	601-8550	京都市南区吉祥院西ノ庄門口町13	三重大学生命科学研究支援センター機能ゲノミクス分野 ファイザー中央研究所 実験動物研究室 塩野義製薬(株) (株)武田ラビックス 技術教育担当 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 塩野義製薬(株)新薬研究所 日本エス・エル・シー(株) 日本エス・エル・シー(株) ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所 田辺製薬(株)安全性研究所 滋賀医科大学・動物生命科学研究センター 国立精神神経センター神経研究所 石川島芝浦機械(株)
	西川 哲	431-3192	浜松市半田山 1-20-1	
	西村 孝義	528-0052	滋賀県甲賀郡水口町宇川稻場 555	
	西村 友成	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2006年10月現在

	氏名	〒	住所	所属
ね	西村 正彦	431-3126	浜松市有玉台4-17-15	(株)ケーエーシー
	西村 弘道	597-0061	貝塚市浦田 172-12	日精バイリス(株)
	西森 司雄	528-0052	滋賀県甲賀郡水口町宇川稲場555	(株)武田ラビックス
	西山 秀志	532-8686	淀川区十三本町 2-17-85	塩野義製薬(株)新薬研究所
	根本 良夫	561-0825	豊中市二葉町3-1-1	ヒューマンリソシア(株)
	橋本 岩雄	542-0081	大阪市中央区南船場4-3-2	アステラスリサーチサービス(株)
	橋本 正晴	532-0031	大阪市淀川区加島 2-1-6	生活科学研究所
	蓮間 忠芳	550-0005	大阪市西区西本町2-5-19	三菱化学安全科学研究所鹿島研究所毒性第2グループ
	浜田 修一	314-0255	茨城県神栖市砂山14番地	
	早川純一郎	920-1161	金沢市鈴見台4-12-6	
ひ	原口 心雄	553-0002	大阪市福島区鷺洲5-12-4	塩野義製薬(株)医薬研究開発本部
	原田 正史	545-0051	大阪市阿倍野区旭町	大阪市立大学医学研究科動物実験施設
	原田 延行	220-8146	横浜市西区みなとみらい2-2-1ランドマークタワー46F	日本農産工業(株)バイオ部バイオ第1グループ
	東 稔広	611-0021	宇治市宇治蓮華67	
	東山 昇	553-0002	大阪市福島区鷺洲 5-12-4	塩野義製薬(株)中央研究所
	平井 誠	410-2321	静岡県田方郡大仁町三福632-1	旭化成ファーマ(株)開発研究所
	平川 公昭	541-0044	大阪市中央区伏見町2-1-1三井住友銀行高麗ビル	(株)新日本科学 安全性研究所 病理センター
	平沢 勉	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田 1405	塩野義製薬(株)実験動物研究センター
	平山 信恵	661-0031	尼崎市武庫之荘本町2丁目21番20号	第3ハイツ武庫庄303
	廣瀨 清香	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田1405	塩野義製薬(株)油日ラボラトリーズ
ふ	Birger Voigt	606-8501	京都市左京区吉田近衛町	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
	福岡 俊文	554-0022	大阪市此花区春日出中3-1-98	住友化学工業(株)生物環境科学研究所
	藤井 恒雄	532-0031	大阪市淀川区加島 2-1-6	藤沢薬品工業(株)安全性研究所
	藤沢 公忠	550-0005	大阪市西区西本町1-6-2 阿波堀ビル8F	日本チャールス・リバー(株)大阪営業所
	古河 恵一	589-8511	大阪府大阪狭山市大野東 377-2	近畿大学医学部共同研究実験動物室
	古川 雅一	532-8505	大阪市淀川区加島3-16-89	(株)田辺R&Dサービス 薬理毒性部
	星野 雅行	340-0801	埼玉県八潮市八条4035	(株)星野試験動物飼育所
	干場 純治	700-0914	岡山市鹿田町 2-5-1	岡山大学自然生命科学研究支援センター動物資源部門
	細江 和典	676-8688	高砂市高砂町宮前町1-8	(株)カネカ ライフサイエンス研究所
	堀 孝司	615-0882	京都市右京区西京極葛野町 28 番	(株)オリエンタルバイオサービス
ま	堀江 成光	630-0101	生駒市高山町 8916-16	参天製薬(株)奈良研究開発センター
	堀江 信一	592-8349	堺市浜寺諏訪ノ森東1-92-4	
	前田 敏宏	564-0053	吹田市江の木町 33-94	大日本住友製薬(株) 研究本部 研究業務第1部
	真壁 恭子	641-0012	和歌山市紀三井寺 811-1	和歌山県立医科大学 第2生理学教室
	牧野 進	520-3001	滋賀県栗東市東坂91	(株)ケーエーシー 技術研修所
	真下 知士	606-8501	京都市左京区吉田近衛町	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
	増井 則夫	433-8114	静岡県浜松市葵 3-5-1	日本エスエルシー(株)品質管理部
	増岡通夫	604-8423	京都市中京区西ノ京西月光町40	(株)ケーエーシー
	増田 亜紀	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	塩野義製薬(株)
	町尾 久夫	564-0043	吹田市南吹田 4-4-1	オリエンタル酵母工業(株)大阪バイオ営業所
み	松尾 公平	554-0022	大阪市此花区春日出中3-1-98	住友製薬(株)研究業務動物管理グループ
	松田 潤一郎	567-0085	茨木市彩都あさぎ7-6-8	(独)医薬基盤研究所 生物資源研究部 実験動物開発研究室
	松本 耕三	770-0042	徳島市蔵本町3	徳島大学医学部附属動物実験施設
	三日月 勝見	520-3405	滋賀県甲賀郡甲賀町隠岐 2235	
	神子田 武	532-8686	大阪市淀川区十三本町 2-17-85	(株)武田ラビックス
	水内 博	335-8505	埼玉県川口市川岸2-2-50	田辺製薬(株)創薬研究所
	水野 信哉	565-0081	吹田市山田丘 2-2	大阪大学医学部バイオメディカルセンター腫瘍化学講座
	水野 洋子	567-0048	大阪府茨木市北春日丘4-5-32 B101	
	三野 将城	599-8531	大阪府堺市学園町 1-1	大阪府立大学・院・農学生命科学研・実験動物学
	三原 隆子	410-0866	静岡県沼津市市道町 13-4 本山方	
☆	宮下 信泉	761-6793	香川県木田郡三木町大字池戸1750-1	香川大学総合生命科学実験センター動物実験部門
	宮島 宏彰	565-0821	大阪府吹田市山田東4-41・4-310	
	宮嶋 正康	641-8509	和歌山市紀三井寺 811-1	和歌山県立医科大学実験動物室
	宮地 均	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	京都大学ウイルス研究所附属感染症モデルセンター
	宮本 誠	560-0011	豊中市上野西 1-12-22	
	宮脇 茂樹	601-8550	京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14	日本新薬(株)知的財産部
	三吉 由佳里	895-2701	鹿児島県伊佐郡菱刈町前目字池田 3504-157	(株)ジャパンファームクラウン研究所
	武藤 通彦	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田1405	塩野義製薬(株)実験動物研究センター
	村口 武彦	606-8501	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
	茂木正行	642-0017	和歌山県海南市南赤坂16-1	(株)新日本科学
も	森 正人	598-8558	大阪府泉佐野市住吉町26	日本製薬(株)大阪研究所
	森 幹雄	564-0053	吹田市江の木町 33-94	大日本住友製薬(株)開発研究所
	森岡 宏至	591-8022	堺市北区金岡町 1200-6	
	森岡 一輝	544-8666	大阪市生野区箕西 1-8-1	ロート製薬(株)生物臨床研究部開発支援G
	森島 英喜	532-8686	大阪市淀川区十三本町 2-17-85	武田薬品工業(株)開発研究センター
	森本 純司	569-8686	高槻市大学町 2-7	大阪医科大学実験動物センター
	安井 菜穂美	663-8179	西宮市甲子園九番町11-68	武庫川女子大学 健康未来学講座
	安田 正秀	569-1094	高槻市奈佐原 4-20-1	大阪薬科大学動物関連研究施設
	安原 吉高	532-8686	大阪市淀川区十三本町 2-17-85	武田薬品工業(株)創薬第一研究所 病態モデルG
	柳本 行雄	550-0005	大阪市西区西本町 2-5-19	生活化学研究所
や	矢野 英樹	619-1401	京都府相楽郡南山城村童仙房小玉181	(株)オリエンタルバイオサービス
	山崎 章弘	550-0005	大阪市西区西本町1-6-2 阿波堀ビル8F	日本チャールス・リバー(株)大阪営業所
	山添 裕之	554-0022	大阪市此花区春日出中3-1-98	住友化学工業(株)生物環境科学研究所
	山手 丈至	599-8531	大阪府堺市学園町1-1	大阪府立大学・農・獣医病理

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2006年10月現在

	氏名	〒	住所	所属
	山田 篤	532-8514	大阪市淀川区加島2-1-6	アステラス製薬(株)安全性研究所
	山田 宣永	606-8224	京都市左京区北白川追分町	京都大学大学院農学研究科
○◎	山中 久	399-4501	長野県伊那市西箕輪2148-188	(株)イナリサーチ 営業本部
	山本 英明	550-0005	大阪市西区西本町1-6-2 阿波堀ビル8F	日本チャールス・リバー(株)大阪営業所
○	山本 博	930-0152	富山市杉谷 2630	富山医科大学 生命科学実験センター
○◎	山本 好男	520-2192	大津市瀬田月輪町	滋賀医科大学社会医学講座法医学分野
よ○	横井 伯英	650-0047	神戸市中央区港島南町1-5-6 神戸BTセンター	神戸大学大学院医学系研究科細胞分子医学
	吉岡 勝	532-8686	大阪市淀川区十三本町2-17-85	武田薬品工業(株)開発研究センター
○	吉田 元信	553-0001	大阪市福島区海老江1-5-51	大日本住友製薬(株)アニマルサイエンス部
わ	若狭 芳男	399-4501	長野県伊那市西箕輪 2148-188	(株)イナリサーチ 薬理研究部
	和田 あづみ	105-8461	東京都港区西新橋 3-25-8	東京慈恵医大・総合医科学研究セ・実験動物

上記個人会員名簿に追加、訂正等があれば

事務局(TEL:075-753-4489, FAX:075-753-4409, e-mail: kansajim@anim.med.kyoto-u.ac.jp)にご連絡下さい

個人会員

関西実験動物研究会 維持会員名簿

(五十音順)(平成 18年 10 月現在)

No.	社名	〒	住所
1	(株)アイセイ	594-1151	大阪府和泉市唐国町1丁目6-1
2	アステラスリサーチサービス(株)	532-0031	大阪市淀川区加島 2-1-6
3	石川島芝浦機械(株)	164-8721	東京都中野区本町 1-32-2 ハーモニータワー11F
4	(株)イナリサーチ大阪支所	541-0045	大阪市中央区道修町2-2-6道修町後藤ビル3F
5	エルエスジー(株)	162-0814	東京都新宿区新小川町 6-36 S&S ビル
6	(株)大塚製薬工場・栄養研究所	772-8601	徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 115
7	オリエンタル酵母工業(株)大阪バイオ営業所	564-0043	吹田市南吹田 4-4-1
8	(株)オリエンタル・バイオサービス	615-0882	京都市右京区西京極葛野町 28 番地
9	北山ラベス(株)	396-0021	長野県伊那市荒井区川北 3052
10	グローブ(株)	113-0033	東京都文京区本郷2丁目 29-1
11	(株)ケアリー 和歌山研究所	648-0003	和歌山県橋本市隅田町山内514
12	(株)ケー・エー・シー	604-8423	京都市中京区西の京西月光町 40
13	三協ラボサービス(株)	132-0023	東京都江戸川区西一之江 2-13-16
14	参天製薬(株)研究開発センター	630-0101	生駒市高山町 8916-16
15	(株)サンブラネット BMR部	503-1602	岐阜県大垣市上石津町牧田萩原4388
16	三和プラントエンジニアリング(株)	771-0202	徳島県板野郡北島町太郎八須字新開1-10
17	塩野義製薬(株)医薬研究開発本部	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田 1405
18	(株)島津製作所	305-0031	茨城県つくば市吾妻 3-17-1
19	清水実験材料(株)	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町 37
20	(株)ジャパンファーム クラウン研究所	895-2701	鹿児島県伊佐郡菱刈町前目字池田 3504-157
21	白井松器械(株)	540-0003	大阪市中央区森ノ宮中央 1-19-16
22	(株)新日本科学 大阪支社	541-0044	大阪市中央区伏見町2-1-1三井住友銀行高麗橋ビル
23	(株)精研	542-0066	大阪市中央区瓦屋町2丁目11-16
24	大日本住友製薬(株)研究本部 研究業務第1部	564-0053	吹田市江の木町 33-94
25	高塚薬品(株)	700-8577	岡山市国体町1番13号
26	田辺製薬(株)安全性研究所	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89
27	茶谷産業(株)バイオメディカル事業部	541-0052	大阪市中央区安土町1-8-15
28	(株)ティー・ティー・エム	532-0011	大阪市淀川区西中島 6-3-25 北白石ビル東館
29	(株)夏目製作所	113-0034	東京都文京区湯島 2-18-6
30	日精バイリス(株)	528-0052	滋賀県甲賀市水口町字川555
31	日本エスエルシー(株)	601-8151	京都市南区上鳥羽塔ノ森東向町 93-8
32	日本クレア(株)大阪事業所	564-0053	大阪府吹田市江の木町 6-5
33	日本照射サービス(株)	105-8716	東京都港区新橋5丁目11-3
34	日本新薬(株)創薬研究所・安全性研究部	601-8550	京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
35	日本チャールス・リバー(株)大阪営業所	550-0005	大阪市西区西本町 1-6-2 阿波堀ビル8F
36	ハムリー(株)大阪営業所	532-0011	大阪市淀川区西中島 7-14-35-303
37	丸石製薬(株)中央研究所	538-0042	大阪市鶴見区今津中 2-2-18
38	三浦プロテック(株)メディカル西日本営業部	533-0011	大阪市東淀川区大桐 2-7-12 三浦ビル
39	(株)三菱化学安全科学研究所大阪支店	541-0044	大阪市中央区伏見町4-1-1(明治安田生命ビル7F)
40	(株)美濃ラボ	503-0321	岐阜県海津郡平田町今尾 1195-1
41	メディカクリーン(株)	553-0002	大阪市福島区鷺洲 3-1-1-101
42	(株)ワイエス研究所	321-0973	栃木県宇都宮市岩曽町1198-4

入会

日本照射サービス(株)1/16
三和プラントエンジニアリング(株)4/12
メディカクリーン(株)7/21
グローブ(株)8/3
石川島芝浦機械(株)8/31

退会

(株)ラビトン研究所 5/16

住所変更

(株)サンブラネット 川島事業本部 2/22

上記維持会員名簿に追加、訂正等があれば下記までご連絡下さい

事務局(TEL:075-753-4489, FAX:075-753-4409, e-mail:kansaijim@anim.med.kyoto-u.ac.jp)

関西実験動物研究会 評議員名簿

第8期(平成 17 年度～19年度)

氏名	所属
浅田 孝	ステムセルサイエンス(株)研究開発部門
浅野 裕三	(株)ボゾリサーチセンター函南研究所
阿部 敏男	(株)武田ラビックス 光事業所
飯田 晶敏	(株)三菱化学安全科学研究所
池田 卓也	グラクソ・スミスクライン(株)筑波研究所動物研究部
池田 克巳	武庫川女子大学 生活環境学部
稲垣 晴久	塩野義製薬(株)
新比恵 啓志	田辺製薬(株)安全性研究所
内海 健二郎	(株)ケーエーシー
海野 隆	日本オルガノン(株)薬事統括部開発薬事部
江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室
及川 弘	
岡田 利也	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科
岡本 宗裕	鳥取大学農学部獣医学科実験動物機能学
喜多 正和	京都府立医科大学実験動物部門
北田 一博	北海道大学先端科学技術共同研究センター
庫本 高志	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
黒澤 努	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
久保 薫	奈良県立医科大学動物実験施設
桑村 充	大阪府立大学大学院農学生命科学科獣医病理
近藤 玄	京都大学再生医科学研究所
塩見 雅志	神戸大学医学部附属動物実験施設
鈴木 昇	三重大学生命科学研究支援センター
芹川 忠夫	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
高島 俊行	ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所
竹之下 誠	(株)ケアリー和歌山研究所
田島 優	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
谷村 孝	
千葉 薫	JT クリエイティブサービス 理化学関連事業本部
螺良 愛郎	関西医科大学第二病理学教室
坪田 裕司	大阪河崎リハビリテーション大学リハビリテーション学部生理学教室
鳥居 隆三	滋賀医科大学動物生命科学研究センター
中井 伸子	日本新薬(株)安全性研究部
新谷 聰	
橋本 正晴	アステラスリサーチサービス(株)
原田 正史	大阪市立大学大学院医学研究科動物実験施設
平川 公昭	(株)新日本科学 薬物代謝分析センター
平沢 勉	塩野義製薬(株)創薬研究所
古河 恵一	近畿大学医学部共同研実験動物室

氏名	所属
前田 敏宏	大日本住友製薬(株)研究本部研究業務第1部
牧野 進	(株)ケーエーシー 技術研修所
増岡通夫	(株)ケーエーシー
松田 潤一郎	(独)医薬基盤研究所 生物資源研究部
宮下 信泉	香川大学総合生命科学実験センター動物実験部門
宮脇 宏彰	(株)新日本科学
宮嶋 正康	和歌山県立医科大学実験動物施設
宮脇 茂樹	日本新薬(株)知的財産部
森岡 宏至	
森島 英喜	武田薬品工業(株)開発研究センター
森本 純司	大阪医科大学実験動物センター
安田 正秀	大阪薬科大学動物関連研究施設
山添 裕之	住友化学工業(株)生物環境科学研究所
山中 久	(株)イナリサーチ 営業本部
山本 博	富山医科薬科大学生命科学実験センター
山本 好男	滋賀医科大学社会医学講座法医学分野
横井 伯英	神戸大学医学系研究科細胞分子医学
吉田 元信	大日本住友製薬(株)アニマルサイエンス部

上記評議員名簿に追加、訂正等があれば
事務局(TEL: 075-753-4489, FAX: 075-753-4409,
e-mail: kansajim@anim.med.kyoto-u.ac.jp)にご連絡下さい

関西実験動物研究会 会長・幹事・監事名簿

(平成 17年～19年度)

	名前	所属
会長:	芹川 忠夫	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
庶務・	喜多 正和	京都府立医科大学実験動物部門
会計:	庫本 高志	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
集会:	阿部 敏男	(株)武田ラビックス 光事業所
	浅野 裕三	(株)ボゾリサーチセンター 函南研究所
	池田 卓也	グラクソ・スミスクライン(株) 筑波研究所 動物研究部
	海野 隆	日本オルガノン(株)薬事統括部開発薬事部
	岡田 利也	大阪府大大学院生命環境科学研究科獣医学専攻
	黒澤 努	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
	久保 薫	奈良県立医科大学 動物実験施設
	塩見 雅志	神戸大学医学部附属動物実験施設
	田島 優	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
	前田 敏宏	大日本住友製薬(株)研究本部研究業務第1部
	森本 純司	大阪医科大学実験動物センター
編集:	山本 好男	滋賀医科大学社会医学講座法医学分野
	浅田 孝	ステムセルサイエンス(株)研究開発部門
	飯田 晶敏	(株)三菱化学安全科学研究所
	鳥居 隆三	滋賀医科大学動物生命科学研究所センター
	中井 伸子	日本新薬(株)安全性研究部 動物管理課
	新谷 聰	
	山中 久	(株)イナリサーチ 営業本部
監事:	清水 英男	清水実験材料(株)
	高木 貞明	日本エスエルシー(株)

平成18年12月15日 印刷
平成18年12月15日 発行

編集兼発行者 芹 川 忠 夫
発行所 関西実験動物研究会
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町
京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
印刷所 プラスエー株式会社
〒525-0046 滋賀県草津市追分町376番地の10

関西実験動物研究会会報 第27号
Kansai Journal of Laboratory Animals
平成18年12月

第87回研究会：個体レベルの遺伝子操作による中枢神経系の発生と機能の解析

斎藤哲一郎：哺乳動物のneuronal identity 決定の分子機構 3

饗場 篤：代謝型グルタミン酸受容体遺伝子操作マウスを用いた小脳の機能解析 10

第88回研究会

＜特別シンポジウム＞ 実験動物関連法に係る対処と展望

鳥居 隆三：サル飼育に関連した新規法律と省令改正、とくに外来生物法と感染症法等について 15

八神 健一：動物の輸入届出制度における実験用げっ歯類の輸入の実際 23

浦野 徹：実験動物と動物実験に関わる規制の最近の動向 28

＜会員の発表 16題＞ 33

第89回研究会：ヨーロッパからの風

桑村 充：イギリスから ～鼻粘膜からの神経幹細胞分離とその有用性の検討～ 51

今井 賢治：ドイツから ～脊椎形成メカニズムの分子遺伝学研究～ 56

第90回研究会：彩る研究拠点ー北大阪に注目

塩谷 恭子：国立循環器病センター研究所動物飼育施設の現状・展望 65

松田潤一郎：基盤研実験動物開発研究室の紹介ー特に基盤研動物資源バンクについてー 69

鈴木 治：各種実験動物の性腺刺激ホルモン配列比較と過排卵技術の改良 72

裏出 良博：プロスタグランジンD合成酵素の構造と機能について 76

＜関西実験動物研究会だより＞ 79

幹事会、評議員会、総会の議事概要 81 会員の異動 85

個人会員名簿 86 維持会員名簿 90 評議員名簿 91

会長、幹事、監事名簿 93