

関西実験動物研究会会報

Kansai Journal of Laboratory Animals

平成19年12月 28号

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

目 次

〈第91回研究会（平成18年9月8日）〉

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）----- 3
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）----- 9
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）----- 13

〈第92回研究会（平成18年12月8日）〉

＜特別講演＞

1. ラットとラット形ロボットを用いた生物とロボットの共生に関する研究
石井 裕之（早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構）----- 23
2. Klotho蛋白が制御する新たな生体応答システム
鍋島 陽一（京都大学医学研究科）----- 27

＜会員の発表 19題＞ ----- 29

〈第93回研究会（平成19年3月9日）〉

テーマ：実験動物の感染症：過去～現在～未来

1. 実験動物の微生物感染症
ーわが国で認められた実験動物固有及びズーノチックウイルス感染症ー
佐藤 浩（長崎大学先端生命科学研究支援センター）----- 49
2. 実験動物におけるE型肝炎ウイルス感染の現状
山本 博（富山大学生命科学先端研究センター動物資源開発分野）--- 53
3. 感染症法の改正：伝染病予防法から改正感染症法までの変遷
喜多 正和（京都府立医科大学大学院実験動物センター）----- 61

〈第94回研究会（平成19年6月8日）〉

テーマ：実験動物と薬効評価

1. 特定保健用食品をはじめとする健康食品の研究・開発

木曾 良信（サントリー（株）健康科学研究所）----- 67

2. アンジオテンシンⅡ抑制薬の新しい薬効の発見

宮崎 瑞夫（大阪医科大学薬理学教室）----- 76

〈関西実験動物研究会だより〉----- 87

〈幹事会、評議員会、総会の議事概要〉----- 89

〈会員の異動〉----- 93

〈個人会員名簿〉----- 94

〈維持会員名簿〉----- 98

〈評議員名簿〉----- 99

〈会長、幹事、監事名簿〉----- 101

〈第91回研究会（平成18年9月8日）〉

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）

「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

(日本新薬株式会社 知的財産部)

はじめに

特許で保護される技術分野は、技術革新や時代背景の変化に伴い拡大されて来たが、動物に特許が認められるようになったのは比較的最近のことであり、また、国によってその取り扱いに差が見られる。我が国においては、1988年に初めて動物自体（子宮角短縮豚、外科的手術により作出されるもの）に特許が付与され、1991年になって初めて育種された動物（遺伝性白内障ラット）に特許が付与された。本稿は、2006年9月8日に開催された第91回 関西実験動物研究会の講演記録であるが、講演全般に渡る概説は添付する講演スライドのコピーで替えることとし、以下においては特に、実験動物を用いるスクリーニング方法を含むリサーチツール特許の特許権の効力が及ぶ範囲と免責事項（試験・研究の例外）の問題に関して簡単に要点を述べる。

特許権の効力の及ぶ範囲

スクリーニング方法等のリサーチツール特許に係る最も大きな問題は、特許権の効力の及ぶ範囲に関する解釈であろうと思われる。特許法上、「方法の発明」は「物を生産する方法（生産方法）」と「それ以外の方法（単純方法）」とに区分され、それぞれに、特許権の効力の及ぶ範囲が異なる。「単純方法の発明」であれば、その方法を使用する行為にしか効力が及ばない。「リサーチツール」は「単純方法」に属すると考えるのが自然であり一般的でもあるので、例えば、医薬スクリーニングの実施によって得られた情報・成果物（特定化合物）にはスクリーニング方法特許の効力は及ばないとの見方が大勢である。単純方法であるか生産方法であるかの判別は、その方法を実施する前と後とで対象物に物理的あるいは化学的な変化があったと言えるか否かによってなすことができると一般に考えられている。特許侵害の免責事項（試験・研究の例外）

特許法第69条第1項には、「試験又は研究」のためにする実施に

は特許権の効力が及ばないことが規定されているが、その適用は「技術の進歩」を目的として特許発明それ自体を対象になされるもの（特許性調査、機能調査、改良・発展を目的とする試験）に限定されるべきとするのが通説であり、たとえ営利を目的としないアカデミアの研究であっても、他者の特許発明の実施は特許権侵害に該当する行為と判断される場合があることに留意する必要がある。

研究における特許使用円滑化のための施策

リサーチツールの中には、汎用性が高く且つ代替性の低い上流技術に属するものがあり、これらに関する特許のライセンスが拒否されたり、あるいは不当に高額なロイヤリティーを求められたりすれば、技術の進歩や産業の発展が阻害されることとなりかねず、研究活動における他者特許発明の使用の円滑化を図る方策が求められている。例えば、「大学等における政府資金を原資とする研究開発から生じた知的財産権についての研究ライセンスに関する指針」（2006年5月23日、総合科学技術会議）では、このような知的財産権が他の大学等による非営利目的の研究には原則としてロイヤリティー・フリーでライセンスされる考え方が示されている。また、「ライフサイエンス分野におけるリサーチツール特許の使用の円滑化に関する指針」（2007年3月1日、総合科学技術会議）も出されている。

参考文献

1. 増岡 国久. 米国における判例法上の試験免責とボーラー条項に関する判決の展開. 知財研紀要 2004 : 104-107 (2004).
2. 松居 祥二. 薬事法の交錯する特許権侵害事件を裁いた最高裁判決と事例の特徴. AIPPI, 44 (10) : 558-568 (1999).

添付資料

次ページ以降に、講演で用いたスライドのコピーを添える。

第91回 関西実験動物研究会

2006年9月8日

「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

日本新薬(株) 宮脇茂樹



1

本日の話題

1. 生物特許の歴史
2. 生物関連発明の特許要件
3. リサーチツール特許権の効力の及ぶ範囲
4. 特許権侵害の免責
試験・研究の例外
前臨床試験における特許化合物の使用
5. 発明の保護と社会公共の利益の調和
代替性のない上流技術特許の円滑な活用の方策
6. 発明者認定基準の考え方

2

生物特許の歴史

特許で保護される対象(技術領域)の拡大

1975 年	医薬・物質特許	法律上の除外規定の除去
1979 年	微生物特許	審査基準の明確化
1983 年	植物特許	倍数体ヨモギ特許公告
1987 年	遺伝子組換え特許	tPA (血栓溶解剤)特許公告
1988 年	動物特許	子宮角短縮豚特許公告

3

特許権が付与されるための要件

(1) 特許権付与の一般原則

1. 特許法上の発明(特許法第2条1項)

「発明」とは、自然法則を利用した技術的思想の創作のうち高度のものをいう。

2. 特許権が付与されるための要件

- ・新規性
- ・進歩性
- ・産業上の利用可能性

* 天然に存在する物の単なる発見は、特許法上の発明とはなり得ない

4

特許権が付与されるための要件

(2) 明細書及び特許請求の範囲の記載要件

1. 実施可能要件(特許法第36条4項1号):発明の詳細な説明

その発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者がその実施をすることができる程度に明確かつ十分に記載されていること

2. サポート要件(特許法第36条6項1号):特許請求の範囲

特許を受けようとする発明が発明の詳細な説明に記載したものであること

5

特許権が付与されるための要件

(3) 各論:生物関連発明

- ◆ 新種の生物や微生物を単に発見しても特許権は付与されない。
遺伝子組換えによって創生した生物・微生物は特許の対象となる。
- ◆ 遺伝子やタンパク質は天然に存在する物であるが、人の手が加わらなければ単離・精製された状態で存在しないので、機能(有用性)が明らかにされれば特許の対象となる。

6

生物関連発明(動物)の審査基準

明細書及び特許請求の範囲の記載要件 (要点)

1. 動物の表示: 学名又は標準和名
2. 特許請求の範囲
 - (1) 動物自体、動物の部分、動物の利用に関する発明

動物の特定を、当該動物が有する特徴となる遺伝子、特性等の組合せによって行う。さらに、**作出方法**を加えて特定しても良い。
 - (2) 動物の作出方法の発明

作出過程を順を追って記載する(選抜に必要な特性、必要な環境条件等)。
3. 発明の詳細な説明
 - (1) 実施可能要件
 - ① 特性等の明確な説明、② 作出できること(寄託)、③ 使用できること
 - (2) 進歩性

容易に予測できない特性、作出の困難性、予測できない有利な効果、等

7

DNA断片: ESTs(特許性に関する三極比較研究: 1999年)

- ◆ 機能や特定の断片された有用性の示唆のないDNA断片は、特許が受けられる発明でない。
- ◆ 高い相同性に基づいて、ある構造遺伝子の一部であると推測されたDNA断片には、特許が付与されない。(EPO・JPO)

相同性検査の結果に基づいて機能を推定した遺伝子 (特許性に関する三極比較研究: 2000年)

- ◆ 低い相同性に基づく機能推定の場合は特許性なし(有用性なし)
- ◆ 高い相同性に基づく機能推定の場合
 - USPTOのみ特許性あり(非自明)、EPO・JPOは進歩性なし

SNPs (SNPs及びHaplotypes)に関する三極比較研究: 2003年)

- ◆ 特定の表現型(疾患感受性や薬剤応答性など)とSNPsとの間の関連性が明確であれば(SNPsを確認した母集団の量または質、表現型の評価手法などの根拠づけデータの信頼性が低くなければ)特許が付与される可能性が高い。

8

リサーチツール特許権の効力の及ぶ範囲

リサーチツールの特許権の効力は、それを用いることによって得られた情報や製品にまで及ぶか?

スクリーニング方法の発明は、特許されたスクリーニング方法そのものの実施に権利の効力が及ぶが、スクリーニングの結果得られる化合物にまで権利の効力が及ぶものと考えられるのか?

- ✓ 製造差し止め請求ができるのか?
- ✓ リーチスルー・ロイヤリティーの要求は妥当か?

9

スクリーニング方法の特許権の効力

(1) 日本の特許法に基づく判断

特許法第2条3項

3 この法律で発明について「実施」とは、次に掲げる行為をいう。

1. 物(プログラム等を含む。以下同じ。)の発明にあつては、その物の生産、使用、譲渡等(譲渡及び貸渡をいい、その物がプログラム等である場合には、電気通信回線を通じた提供を含む。以下同じ。)若しくは輸入又は譲渡等の申出(譲渡等のための展示を含む。以下同じ。)をする行為
2. 方法の発明にあつては、その方法の使用をする行為
3. 物を生産する方法の発明にあつては、前号に掲げるもののほか、その方法により生産した物の使用、譲渡等若しくは輸入又は譲渡等の申出をする行為

10

「単独方法」であるか「生産方法」であるかの判断基準: その方法を実施する前後で対象物に物理的あるいは化学的な変化があるか否かによる

根拠

カリクレイン事件の最高裁判決

方法の発明に係る特許権に基づき、当該方法を使用して品質規格を検定した物の製造販売の差し止めを請求することはできない。

事件概要
方法の発明: 被検物質のカリクレイン生成阻害能測定法
発明の実施: 医薬品を製造するに際し、品質規格の検定のために、カリクレイン様物質生産阻害活性の確認試験として、当該方法を製造工程に組み込んで使用した。

確認試験を実施する前と実施した後で、物には何の変化もなく、全く同一の物質であるから、確認試験方法を特許法第2条にいう「物を生産する方法」と解する余地はないと判断された。

11

スクリーニング方法の特許権の効力

(2) 米国における判断

米国特許法: 35USC § 271条(g)

「a product which is made by a process patented in the United States」を権限なく米国に輸入し、または米国内で販売の申し出をし、販売し、もしくは使用する行為は侵害となる

判例: [方法特許によって得られた製品の輸入]について判断

(CAFC) Bayer v. Housey Pharmaceuticals, Docket No.02-1598

“スクリーニング特許(方法特許)の利用を介して開発された「医薬品」および同方法によって得られた「情報」は、271条(g)の「方法特許により製造された物」に該当しない”

12

スクリーニング方法の特許権の効力 (3) 欧州における判断

欧州: EPC Art. 64(2)

「If the subject-matter of the European patent is a process, the protection conferred by the European patent shall extend to the products directly obtained by such process.」と規定されており、

生産物について特許権の効力が及ぶ範囲は、その方法の直接生産物に限定されている。

以上のように、方法の発明を単純方法と生産方法とに区別することを明文上行っていない欧米においても、日本と同様、スクリーニング方法特許の権利の効力は、特許されたスクリーニング方法そのものの実施には及ぶが、スクリーニングの結果得られる化合物には及ばないものと考えられる。

13

特許権侵害の免責 (1) 試験・研究の例外

特許法第68条

特許権者は、案として特許発明の実施をする権利を専有する。ただし、その特許権について専用実施権を設定したときは、専用実施権者がその特許発明の実施をする権利を専有する範囲については、この限りでない。

特許権の効力が及ぶ範囲は、「案としての実施」*に限定される。

* 個人的あるいは家庭的な実施以外のものを指す。

非営利の実施(公共事業など)も含まれる。

特許法第69条1項

特許権の効力は、試験又は研究のためにする特許発明の実施には、及ばない。

14

「試験又は研究」の範囲 (染野説)*

対象

「特許発明それ自体」

目的

- (1) 特許性調査
- (2) 機能調査
- (3) 改良・発展

* 染野啓子「試験・研究における特許発明の実施(I)」
AIPPI, Vol. 33, No. 3 (1988年)

15

「試験的使用の例外」に関する諸外国の考え方

米国

慣習法免責(明文規定は存在しない)

単に哲学的試験(philosophical experiments)を目的とした行為や明細書の真実性及び正確性を確認することを目的とした行為は侵害に当たらない。

for amusement (娯楽のため)

to satisfy idle curiosity (単なる好奇心を満たすため)

for strictly philosophical inquiry (厳密に哲学的真理探求のため)

Duke大学事件において、商業目的でなくとも、組織(大学)の「正当な業務」の遂行のための特許発明の実施には「試験的使用の例外」が適用されないと判示された。

16

欧州

欧州特許条約(European Patent Convention: EPC) 第64条3項

欧州特許における権利侵害は各国法に依拠するため、試験的使用の例外に関する規定はない。

1989年共同体特許条約(Community Patent Convention: CPC)(未発効)の第27条(b)

特許発明の主題に関し試験目的でなされる行為については、権利が及ばないことが規定されている。この「試験的使用の例外」規定は、欧州共同体加盟国の多くの国において、既に国内法に導入されている

(英国) 私的にかつ非商業的目的でなされる場合、あるいはその特許発明の主題に関し試験目的でなされる場合は、特許侵害を構成しない(特許法第60条第5項)

17

特許権侵害の免責 (2) 前臨床試験における特許化合物の使用

米国特許法: 35 USC § 271(e)(1) : Bolar 条項

「連邦法の下での開発および情報提供に合理的に関連する用途」(solely for uses reasonably related to the development and submission of information under a Federal law) のための特許発明の実施は侵害とはならない

メルク・インテグラ事件

事件の概要

Integra 社の特許発明: RGDペプチドに関するもの

Merck 社の行為: 血管新生を阻害する医薬品候補の同定を行い、複数の候補を取得した。

争点: 試験結果が最終的にFDAへの提出書類に含まれない場合にも前臨床試験での特許発明の実施が、271(e)(1)による非侵害行為の対象となるか否か

18

メルク・インテグラ事件

(CAFC) Integra Lifesciences v. Merck, Docket No.02-1052 (2003年)

FDA認可申請用のデータが直接的に得られない行為は271条(e)(1)による“非侵害行為の対象の範囲”の限界を超えるものである。

(最高裁) Merck KGaA v. Integra Lifesciences I, Ltd. Docket No.03-123 (2005年)

- (1) 271条(e)(1)による免責対象から、(1)最終的にFDAへの提出対象とならない薬物に関する実験、または(2)最終的にFDAに提出されない実験における特許化合物の使用が除外されるものではない。
- (2) 医薬の製造、使用、または販売を規制する“連邦法に基づく開発および情報提供の過程に”合理的に関連する“特許化合物の”すべて“の使用を免責とするのが立法趣旨である。
- (3) ある前臨床試験を行うことにより、INDまたはNDAに関連する形式の情報が得られる予定であると信ずる合理的な根拠がある限り、その前臨床試験における特許化合物の使用は、271条(e)(1)による特許侵害の免責となる。

19

メルク・インテグラ事件・リサーチツール特許発明の実施に関する判断

(CAFC判決)

新薬の開発におけるリサーチツール特許発明の実施が271条(e)(1)に規定する非侵害行為の対象となるか否かについての判断がなされた。

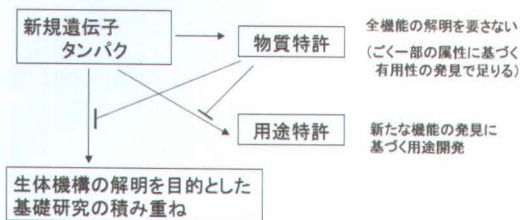
- (1) 新しい医薬品候補の同定のための研究
ツール特許発明の実施は侵害となる
- (2) 同定された医薬品候補の安全性評価
(特許期間満了後の販売を目的とする、認可申請のためのデータ収集)
ツール特許発明の実施は、271条(e)(1)による非侵害行為に該当する

(最高裁判決)

271条(e)(1)の免責の範囲につき再審理すべきとして、CAFC判決を破棄差し戻したが、リサーチツール特許発明についての判断は示されなかった。

20

権利者保護と利用のバランス



研究の自由度を担保する手段・方策が求められる。

21

知的財産の円滑な利用の促進

「大学等における政府資金を原資とする研究開発から生じた知的財産権についての研究ライセンスに関する指針」

平成18年5月23日 総合科学技術会議

政府資金を原資として得られた研究開発の成果に基づく大学等の知的財産権について、他の大学等が非営利目的の研究のためにその知的財産権の使用を求める場合は、原則としてロイヤリティ・フリー(実費を除き無償)又は合理的なロイヤリティとする。

「リサーチツール特許のライセンスに関するガイドライン(提言)」

平成18年 年1月16日 日本製薬工業協会 知的財産委員会

リサーチツール特許は、医薬の研究開発の発展を阻害することのなきよう、権利者と利用者のバランスを考慮した合理的な条件で非独占的に広くライセンスされるべきである。

22

発明者認定基準の考え方

発明者とは:

①着想者

特許が成立しうる新規な技術的構成(アイデア)を具体的に着想した者。

発明の特徴部分を具体的に着想し、特許請求の範囲に影響を与えたと認めることができる者(発明を構成する問題解決の着想に寄与した者)。

②具現者

着想を具現化する技術的解決方法(実験やデータの評価など)が当業者にとって自明でない場合において、その技術的解決方法を見出し、発明を完成させた者。

23

次のような者は、発明者とは考えられない。

- ✓ 漠然とした技術的構成を着想したに過ぎない者。着想に具体性がない場合。研究の方向性を提示したに過ぎない者(部下の研究者に対し、具体的着想を示さずに、単に研究テーマを与えたり、一般的な助言や指導を行ったに過ぎない者)。
- ✓ 実際に実験を行うことにより技術的構成を具現化した者であっても、その具現化のための技術的解決方法が自明である場合。

24

特許は情報を秘匿することが本意ではありません。その点を理解いただきたいと思います。

スライド4～8

特許とはどのようなもの？

独占的排他権

1. 特許の範囲に入る製品の製造／販売を他人が実施すること、権利を持つ国において禁止できる。
市場でのトップランナーとしての立場を強固にし、利益を上げられ、研究投資を回収できる。
2. 他人がその特許を実施したい場合、実施することの許可を与える代わりに、実施料がもらえる。
3. 無断で実施していた場合、特許権保有者が被った損害の賠償、あるいは無断実施者が得た利益に相当する金額の支払いを請求できる。

4

特許の保護の対象として、生物は？

アメリカ特許法の保護の対象

新規で有用な方法、機械、製造物、組成物またはその改良

かつて、工業所有権と呼ばれており、
鉱工業における発明が保護の主たる対象であった。
現在、産業財産権と改称された。
保護の対象はどうなったか？

保護の対象として、生物は入るのか？

微生物は？
植物は？
動物は？
ヒトもしくはヒトの一部は？

5

保護の対象としての動物

「非自然的に生じた、ヒトを除く多細胞の生物は、特許法の認める特許になる」 PTO長官の声明

1984 ハーバード大 ガンにかかりやすい人工マウスとその子孫を出願

1988 USP 4736866号

ヒトの発ガン遺伝子(乳ガンの遺伝子)をプラスミッドに組み込み、これを受精卵に注入するという方法で得られた非ヒト動物(齧歯類)

1998 生物工学発明に関する指令

第8条(保護の範囲)

- 1) 生物学的素材が特許により受ける保護の範囲は、繁殖または増殖により上記生物学的素材に由来する同一又は多様な形態、及び前記と同じ特性を有するものに及ぶものとする
- 2) 発明の結果として特定の特性を有する生物学的素材を生産する方法が特許から受ける保護の範囲は、その方法により直接得た生物学的素材、繁殖若しくは増殖により直接得た生物学的素材に由来する同一又は多様な形態及び前記と同じ特性を有する他の生物学的素材に及ぶものとする。

6

特許の保護対象について(日本)

特許法第2条第1項

この法律で、「発明」とは、自然法則を利用した
技術思想の創作のうち高度のものを言う

審査基準第Ⅱ部第1章1.1「発明に該当しないものの類型
(保護対象外)

- (1) 自然法則自体
- (2) 単なる発見であって創作でないもの
- (3) 自然法則を利用していないもの
- (4) 情報の単なる提示

7

実験動物と知的財産

特許発明の保護の対象になりうるか？

1. 自然発生の変異種(Spontaneous Mutation)
発見のみでは、保護の対象にならないが、有用性が付加されれば保護の対象になる
2. 人工的に創出された動物
3. (実験)動物を作成する方法
精子、卵子の変異処理
遺伝子改変(導入、欠損、外部から制御誘導等)

8

特許を取得するとどのような権利を持つことになるのか、特許の保護の対象として実験動物はどう位置づけられるかに関して説明します。

スライド4は、権利者として、何が出来たかを説明しています。特許をもつことは、強い排他権をもつことがわかりいただけだと思います。

保護されるべき対象として、生物とくに動物はどう位置づけられているのでしょうか？

特許の先進国であるアメリカにおける特許法の保護の対象は、かつて「新規で有用な方法、機械、製造物、組成物またはその改良」に対して工業所有権として保護されていました(スライド5)。逆にいえば、保護の対象として生物が入るかどうかが明確でなかった時代がありましたが、1980年代の遺伝子工学的な技術により新しい動物が創作される時代となり(スライド7)、それらの発明をどう保護するかの議論がなされて、現在はスライド8にある様な条件にあうよう

なケースでは特許として保護されると考えられています。

スライド9～12

知的財産基本法

平成14年12月

(目的)

第一条

——、新たな知的財産の創造及びその効果的な活用による付加価値の創出を基礎とする活力ある経済社会を実現するため、知的財産の創造、保護及び活用に関し、基本理念及びその実現を図るために基本となる事項を定め、国、地方公共団体、大学等および事業者の責務を明らかにし、並びに知的財産の創造、保護及び活用に関する推進計画の作成について定めるとともに、知的財産戦略本部設置することにより、知的財産の創造、保護及び活用に関する施策を集中的かつ計画的に推進することを目的とする

(大学等の責務)

第七条

大学等はその活動が社会全体における知的財産の創造に資するものであることにかんがみ、人材の育成並びに研究及びその成果の普及に自主的かつ積極的に努めるものとする

9

国立大学の第三の職務

国立大学法人法

第22条(業務の範囲等)

第1項 国立大学法人は、次の業務を行う。

第1号 国立大学を設置し、これを運営すること。

第2号 学生に対し、修学、進路選択及び心身の健康等に関する相談その他の援助を行うこと。

第3号 当該国立大学法人以外の者から委託を受け、又はこれと共同して行う研究の実施その他の当該国立大学法人以外の者との連携による教育研究活動を行うこと。

第4号 公開講座の開設その他の学生以外の者に対する学習の機会を提供すること。

第5号 当該国立大学における研究の成果を普及し、及びその活用を促進すること。

第6号 当該国立大学における技術に関する研究の成果の活用を促進する事業であって政令で定めるものを実施する者に出席すること。

第7号 前各号の業務に附帯する業務を行うこと。

10

日本のプロパテント政策

科学技術基本法(1995)

科学技術創造立国を目指し、科学技術振興を推進

科学技術基本計画(1996)

大学等技術移転促進法(1998)

TLOの設立・振興

産業活力再生特別措置法(1999)

国の委託研究成果の特許権を委託者に帰属可能

日本版Bayh-Dole法(米国:1980)

産業技術力強化法(2000)

大学等の研究者の特許出願料減免

第2期科学技術基本計画(2001)

知的財産戦略本部設置・知的財産基本法(2002)

大学の知的財産本部設置(2003)

国立大学 法人化(2004)

11

国立大学法人における知的財産経営

1998年 大学等技術移転促進法(いわゆるTLO法)

承認TLOの設置(各大学、地域等)

38機関(2005年時点)

特許流通アドバイザー(32TLOに40名を派遣)

2001年 大学発ベンチャー3年1000社計画発表

2002年 知的財産管理アドバイザー(特許庁)

17大学(2004年時点)

2003年 文部科学省大学知的財産本部整備事業

34大学に知的財産本部設置

9機関に支援プログラム 合計43実施機関

産学連携コーディネーター(文部科学省)

2004年 国立大学法人化

研究成果からの発明は、原則大学帰属となった。

2005年 国立大学からの出願数 約4000件

12

一方大学が法人化され、大学でなされた研究成果から生まれる発明は原則大学帰属となり、大学での特許出願が奨励されるようになっていきます。またこれら「研究の成果を普及し及びその活用を促進すること」が大学の責務となっています(国立大学法人法)。これがいわゆる「産学連携」活動の推進の法的な背景となっています。この様なプロパテント政策の必然性とその背景をまとめています。

スライド13

京大医学研究科における出願の目的

大学の第3の責務である社会貢献(研究成果の普及と活用)を具体化する手段であって、出願自体が目的ではない。

- 1) 産学連携研究の活性化
- 2) 研究成果活用型企業創設の基盤作り
- 3) 技術移転によるライセンス収入の確保
(大学独自の育英資金・研究活動資金の確保)

を通して、大学の研究活動と社会貢献を直接的に結びつける事にある

このスタンスでの知財経営が
リスク低減への最適な方策

13

この様な時代の流れの中で、京都大学医学研究科においてはここにあるような考え方で、特に産学連携による研究活性化の必要な1つのアプローチとして出願を行ってきています。

各大学において、出願の意味を明確にし、その方針を研究者に伝える責任が、知財管理/経営を担当するものにはあると考えています。そして出願の

可否を判断する担当部署、京都大学においては、医学領域発明評価委員会がその

責を担っており、スライド14にあるような判断基準で成果としての発明の大学への帰属を判断しています。

京都大学医学領域発明評価委員会の承継の考え

大学への特許承継の基準

1. 新規性
2. 進歩性
3. 産業上有用性／市場性(ライセンス可能性)
(非常に判断が難しい→ライセンス先があるか否か？
で、判断。評価委員会の委員の見識／人脈に依存)

ライセンス可能性を考慮し、特許法30条適用の出願は原則しない。

↓
動物に関する特許は？

14

スライド15

動物の知財管理

産業上の有用性

特定疾患のモデルとして有効と判断できるデータもしくは、ある疾病の薬剤スクリーニング系として利用可能性があれば、出願する。

遺伝子改変動物等については、新規性はあるが、産業上有用性が証明出来ていない場合が多い。
→この時点では出願しない。

ただし、研究成果有体物として管理する。
(共同研究先への移動はMTAで管理。)

新たな知見が生まれ、疾病モデルとして確立すれば、権利化出来る場合は権利化。公知になっている場合は、研究成果有体物として管理して行く。

15

動物に関しての知的財産管理をどうするかという問題に対しては、特許出願に拘らないでも、実際的に有効利用が図れるように出来ると考えています。例えば動物の病態モデルとしての特徴を把握し、評価系としての利用のノウハウを管理した上で、研究成果有体物として研究資源移転契約書に基づく共同研究等の形で有効利用が適当ではないかと考えています。

またスライド16にあるように、実験動物の創出においては、他者の権利を利用しているケースがまま見受けられるので、この他者の権利が自分の創出したものに含まれるかどうかを明確にしておく必要があります。

このような点を十分に考慮して、研究成果を発明として出願するか、ノウハウとして管理するかを判断してゆくのが妥当な線かと考えます。

最後に私見として、実験動物は、特許出願よりも研究成果有体物として管理することが、コスト面からみても妥当性があると考えていることをお伝えして、締めくくりとさせていただきます。

実験動物を利用する場合に気を付けるべき事

1. 他者が作成した実験動物を利用する場合
ア) 特許発明については、試験・研究の範囲か否か
大学であっても、特許侵害行為になりうる可能性あり
ロ) 研究マテリアルとしての受け入れ(ライセンスング)
a) リーススル一権の問題
実験動物を利用して生まれてくる知的財産を動物提供者が専有する権利を要求してくる場合がある →大学としては、認められない方向
b) Hybrideの問題
提供された動物と自分で作成した動物との掛け合わせるケースは、特許権や、所有権は共有になる可能性が高く、成果を自由に第三者移転は出来ない
2. 作成者が研究機関を移動する場合の知財の取り扱い
研究成果物を境間継承した場合
移動前の機関と移動後の機関との権利関係の整理

16

動物の特許について(私見)

大学で生まれた遺伝子改変動物等の権利化の問題点

- ・改変動物作成に他者の権利を利用していないかどうかの確認が困難な場合が多い
- 過去のMTAのチェックが出来ない
- 権利侵害の恐れなしとはいえない
- ・交配等で、権利関係が複雑になる
- ・費用対効果が判断しにくい

特許ではなく、研究成果有体物として管理する方向が望ましい

一 完 一

17

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

(熊本大学発生医学研究センター)

はじめに

ヒトゲノムプロジェクトの進展で、多くの生物のゲノムの塩基配列が解読された。それを受け、ポストゲノムシーケンスの時代に入った。ポストゲノムとしては、機能ゲノム学、ゲノム医学、ゲノム創薬が含まれる。これらに関する多くの研究が行われたが、遺伝子機能は予想したよりの複雑であること、ヒト疾患の発症機構は疾患遺伝子とその変異の同定だけでは説明できないこと、創薬ターゲットは発見できても、創薬までの期間短縮等の創薬においてこれまで指摘されてきた問題点は解決できないことが明白となってきた。したがって、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* 解析の重要性が新たに認識されている。これを受けて、世界におけるノックアウトマウスプロジェクトが始動した。計画自体は、網羅的な遺伝子破壊 ES クローン単離であるが、それらがやがて大量の遺伝子破壊マウスとなって世の中に出てくることになる。このような時代における特許がどうなるのか考察してみたい。

1. 大学法人化前後における大学の役割の変遷

(1) 大学法人化前の状況

国立大学が法人化される以前の大学の役割は、「教育」と「研究」の2本柱であった。しかし、法人化される以前より「社会貢献」が、大学が果たすべき第3の役割として求められることとなった。その理由は、高度成長時代が過ぎ去り、安定性長期に入り、民間の企業の体力が減少したためである。高度成長期時代は、大企業は大学に何も求めなかった。むしろ、入社後自分たちが教育するので、白紙のほうがよいとまで豪語していた。しかし、体力なくなるにつれ、企業にとってすぐに役に立つ人材の育成を大学に求め始めた。それが文部科学行政を通して反映され、大学院修士課程における高度専門職業人の育成が行われるようになった。また、大学入試における試験科目の柔軟化にともない、高校の履修体制もかわり、たとえば生物を履修しなくても、大学の生命科学系の学部、たとえば医学部に合格できることとなった。このため、大学の学部が高校化し、大学院修士課程が学部化する傾向が見られ始めた。さらに、社会貢献の一環として、大学に実用化研究を求め始め、知的財産の保護および大学発ベンチャーの設立までも奨励し始めた。このような状況の中、公務員減らしの一環としても国立大学が法人化された。本来は高等教育と基礎研究のあるべき姿を議論し、理念に基づき国立大学が法人

化されたのであればよいのであれが、そうではないのが、日本の見識の低さを物語っている。

(2) 大学法人化後の状況

大学の知的財産を保護するという目的で、知的財産推進本部設置にかかわる補助金が設けられ、各大学は知的財産推進本部の設置に向けいっせいにまい進することとなった。熊本大学も申請し、補助金を獲得した。その結果、知的財産創生推進本部が設置され、研究から特許新生の流れが整備された。それまでは、発明委員会が、特許の帰属を審議し、個人か国かを決定していたが、リエゾンオフィスを設け、研究者等からの相談にのったり、あるいは帰属を審議する知的財産審査専門部会等が設けられた。大きな違いは、大学内で職務に関する発明は、教員への配分はあるものの、原則機関帰属になったことであろう。

しかしながら、多くの問題を抱えながら、走っているのが現状であろう。たとえば、補助金はあるとはいえ、国際特許を出せるほどの金額ではないこと、補助金が途絶えた後は自前で運転資金を確保できる見込みはうすいこと、しからば大学発ベンチャーを通しての資金調達を図るべきだが、その大学発ベンチャーへの投資はできないこと、特許出願して、特許が成立し、それが実際に実施されるまでに長期間がかかり、また実施例の確率が低いこと、特許の出すに当たって、どれを選別すべきは専門家でも難しいこともあり、そのような人材を確保できるのか、などである。

一方で、法人化後運営費交付金は毎年1%カット、附属病院の収入を2%カット、人件費は5年で5%カットという波が押し寄せている。カットしたお金の大部分が競争的資金にまわされているとのことだが、内実は文部科学省の科学研究費補助金の基盤研究のような、研究者個人の研究に対する補助ではなく、たとえばCOEのようなグループ：グループの競争に対する資金に転換されている。その結果、旧帝大という教員数も多い、人材の多い大学に資金が流れるのは必然であろう。地方大学が、ある研究領域で10人ともトップレベルを集めるのは至難だが、旧帝大は楽にできるからである。これらは、基盤研究等の科学研究費補助金の総額から見ても容易に推し量れる。表1に平成13年度から17年までの旧帝大と熊本大学の科学研究費補助金の動きを示した。この間、東大が、140億から200億と60億円の増加、京都大学が60億から130億と50億円の増加であるのに対し、熊大は10億から14億と同様の伸びを示しているようであるが、実際は平成18年度12億台に戻っているもので、このあたりをいったりきたりしているだけで、本当の伸びではない。熊本大学の獲得した科学研究費補助金の総額が、京都大学の獲得した間接経費とほぼ同じである。

2. 実験動物関連の特許

(1) 特許対象

実験動物関連で特許対象になるのは、自然突然変異動物、変異原物質または遺伝子操作による誘発突然変異動物、ES 細胞、発生工学あるいは生殖工学技術であろう。技術に関しては、特許取得のメリットは大きい、変異マウスそのものに関しては多数作製できる状況になり、どこまで特許取得すべきかの判断が必ずしも容易ではない。

(2) 実例

1) 可変型遺伝子トラップ法

一例として筆者らが特許申請を行った遺伝子トラップ法の概略を図 1 に示した(1-5)。遺伝子トラップ法の原型の技術は、大腸菌内で転写されている遺伝子を見つけるための儀中として開発されたものであり、1980 年代にさかのぼることができる。その後、培養細胞、ショウジョウバエ、ES 細胞に応用されてきた。したがって、基本部分は、公知であり特許対象にはならなかった。しかし、レキシコンジェネティクス社が、ベクターに工夫を加え、エクソントラップとポリ A トラップについて、特許を取得していた。筆者らのものは、プロモータートラップであり、かつ Cre-loxP システムを利用し、遺伝子置換や条件的破壊ができるようにしたものであり、新規性がありとの判断がなされ、すでに幾つかの国で認可された。ただ、Cre-loxP は米国のデュポン社が持っており、米国ではそのまま事業化はできない状況である。いずれにせよ、方法論の特許は、各社がしのぎを削るところであり、遺伝子破壊マウスの作製においても、競争は激しい。

2) 遺伝子破壊マウス

遺伝子破壊マウスについては、すでに先例があるが、その後特許自体が認められない状況が続いた。しかし、最近特許取得にいたった筆者らの例を紹介したい。これは科学技術振興事業団の新規事業志向型事業に応募して採択されたプロジェクトにおいて作製された遺伝子トラップマウスの 2 系統である。発明の名称は「ノックアウト動物」であり、特許の請求項としては、「Tubedown 遺伝子破壊の“ES 細胞”」と「Tubedown 遺伝子破壊のノックアウトマウス」である。本特許は、当初、審査官よりすべての請求項について拒絶された。すなわち、新規性については、すでに発表した荒木らの文献に記載されたおり、当社の遺伝子トラップ法特許により公知であることから、否定された。進歩性については、荒木らの文献に記載、当業者であれば容易に発明可能) とのことで否定された。さらに、産業上の利用性については、単なる学術的・実験的にしか利用できないとされ、これも否定された。そこで、補正書を提出したが、その骨子は、(1) 出願時に「変異型 lox 配列を含むトラップベクターを導入してなる・・・」として特定された請求項を、単に「Tubedown 遺伝子が破壊された胚幹細胞、ノックアウトマウス」に補正した点、(2) 新たにノックアウトマウスの作製方法に係る発明の請求項を追加した点であった。また、意見書の骨

子としては、(1) 新規性なしに対しては、遺伝子のトラップはランダムで起こるため、引用文献に記載された Ayu-8030 クローンが Tube-down1 遺伝子が破壊されたクローンであるかどうかは、その解析が行われていないために引用文献の開示からは不明と記載した、(2) 進歩性なしに対しては、引用文献には Tube-down1 遺伝子が破壊されたマウス及びその作製方法について具体的開示がないこと、引用文献ではトラップ又は破壊された遺伝子が同定されていないため、その有用性は不明であること、遺伝子トラップ法は、遺伝子をランダムに突然変異するため数万種類以上もある遺伝子のうちどの遺伝子が破壊されているかは ES クローンを分析して初めてわかることである。ゆえに、Tube-down1 遺伝子を破壊するには当業者といえども過度の実験を要するとの記載を行った。産業上の利用性なしに対する反論として、Tube-down1 に関しては、出願前にその生理学的に重要な機能の1つである血管形成への関与がすでに知られていたのであるから(※別途疾患に関する文献を提出)、血管形成をターゲットとした新薬の開発のモデルのためのモデル動物としての利用があり、産業上利用しうる発明であるとの反論を行った。その結果、特許が成立した。

3. 遺伝子導入および破壊マウスの有用性を示す具体例

(1) 家族性アミロイドポリニューロパチーのモデルマウス

家族性アミロイドポリニューロパチー (Familial amyloidotic polyneuropathy: FAP) は、常染色体優性遺伝病であり、発症年齢は20-45歳、主たる症状は末梢神経および自律神経障害である。予後は悪く、いったん発症すると10-20年後に死亡する。原因は、変異トランスサイレチン (transthyretin: TTR) 遺伝子の存在で、一塩基置換に基づくアミノ酸を持つトランスサイレチンが、末梢神経や自律神経を含むの種々の組織にアミロイドとして沈着することによる。変異トランスサイレチンからアミロイド沈着にいたるには5ステップが必要である(図2)。すなわち、肝臓で産生された4量体のTTR分子が血液中に分泌されたあと、①その4量体が単量体に分離すること、②単量体が修飾受けること、③修飾された単量体が凝集すること、④凝集した単量体が不溶性のアミロイドタンパクになること、⑤アミロイド分子に血清アミロイドP成分 (serum amyloid P component: SAP) が結合することである。しかしながら、種々のファクターがこれらのステップに関与することが予想され、それらの解明無くして、新しい治療法の開発はない。

治療法開発に向けた一例には次のようなものがある。SAPのアミロイドへの結合が、アミロイドの分解を妨げていること、従ってSAPを除去すればアミロイドの分解を促進できるといわれている。そこで、このことを検討するために、筆者らはヒトSAPを導入したトランスジェニックマウスを作製した(6)。このhSAPトランスジェニックマウスと別途作製したヒト変異TTRを持つトランスジェニックマウスとの

交配により、組織に沈着したヒト変異TTRにヒトSAPが結合することが分かった(7)。そこで、イギリスのPepys 博士らは、ヒトSAP と結合し、アミロイドとの結合を阻害し、それを除去する薬剤の開発を行い、CPHPC と呼ばれる化合物がその活性を持つことを見出した。これをヒトSAP トランスジェニックマウスに投与したところ、血中のヒトSAP が速やかに除去されること、また、アミロイドに結合していたヒトSAP も速やかに減少することが明らかになった(8)。このように、モデルマウスが薬効の検定にも極めて有効であることが示唆された。

(2) Rubinstein-Taybi 症候群のモデルマウス

常染色体性優性遺伝病である Rubinstein-Taybi 症候群の原因遺伝子は、Crebbp (Creb binding protein) である(9)。知能障害、拇指の拡大、頭顔面形成異常、成長障害等多様な症状を示す。完全破壊マウスが、Tanaka らにより作製されたが、ヒトで見られる表現型のごく一部しか遺伝子破壊マウスでは見られず(10)、よいモデルは作製されていなかった。筆者らは、この遺伝子をトラップしたマウスを得たが、トラップベクターは、Crebbp 遺伝子のほぼ中央部分に入り、Creb 結合ドメインは残ったものの、Acetyltransferase 部分は欠失したタンパクが産生されると考えられた。つまり、ドミナントネガティブの変異が生じたと思われた。そこで、このマウスを解析したところ、成長障害、頭顔面の発生異常、長期記憶障害等、単なる完全破壊マウスでは観察されなかった症状が発現していることが分かった(表2)(11)。この長期記憶障害を指標に、開発した薬剤の薬効評価ができることも、Bourtchouladze らによって示された(12)。したがって、ヒトのモデルを作製するには、いくつかの変異を持つマウスをそれぞれ作製する必要があることを示している。

4. 世界のノックアウトマウスプロジェクト

(1) 現状

上記のように、これまでES細胞を用いた「個々の」遺伝子破壊マウス作製は大きな威力を発揮し、その機能解析のための「戦術」として用いられてきた。しかし、個々の研究室でこの方法を用いて遺伝子破壊マウスを作製すると、膨大なコストと労力と時間が必要であるという欠点がある。例えば、1系統の破壊マウス樹立には最低500万円かかるとしても、3万個の遺伝子については1,500億円必要である。この方法による律速段階はES細胞を用いた相同組換えであり、世界中で作製されている遺伝子破壊マウスの数は多くても1年間約1,000系統であり、これだと30年かかることになる。そこで、集中的に大規模に突然変異マウスを「網羅的」に作製する構想が浮上した。つまり、マウス変異体作製がこれまでの「戦術」から「戦略」目標となったのである。

現在、世界では3つのプロジェクトが始動した。第1は、EUのEUCOMMプロジェクトである(13)。遺伝子トラップ法と相同組換え法を併用し、20,000個の遺伝子破壊

ES クローンを取る、3 年間で 1300 万ユーロの計画である。第 2 は、カナダの NorCOMM プロジェクトで、主に遺伝子とラップ法を用い 4 年間で 840 万カナダドルのプロジェクトである。第 3 は、米国の KOMP プロジェクトであり (14)、5 年間で 5200 万ドルで、相同組換え法のみで、約 8000 の遺伝子破壊 ES クローンを取る予定である。さらに、中国でも 3 年間で 1 億中国元でのプロジェクトがはじめられることが決定された。世界中の予算を合計すると、年間約 40 億円のプロジェクトとなる。筆者らも、我が国のプロジェクトの必要性を叫んでいるが、まだ実現していない。早く始めないと、日本は何の貢献もできないことになる。

(2) ノックアウトプロジェクトの理念と思想

理念は、生命科学の全領域における研究推進であり、リサーチのためのリソースの創出であり、個人の利益ではなく公の利益のためである。したがって、このプロジェクトは大規模で網羅的でなければならず、それゆえ国家プロジェクトとして実施し、成果は共有するという思想が必要である。額の研究費を持たず自ら塩基配列の決定を大規模に行えない研究者にとっても、大きく研究を推進させることができています。遺伝子破壊マウスから得られる情報は、非常に多大であるが、そのコストが高いゆえ、誰でも可能ということではない。多くの研究者が行いたくてもできない状況にある。したがって、個々の研究者にとって、大きな価値がある。また、世界でプロジェクトが進行する中で、我が国が影響力を発揮でき、発言権を確保できるリソースを持つ必要がある。ばらばらに進めれば、同じ遺伝子を複数の研究者が作製するという重複が生じるし、コスト、労力、時間が無駄になる。さらに、研究者は遺伝子破壊マウスを作製することが仕事ではなく、それを解析して新しい発見をすることであるので、遺伝子破壊マウスの作製に時間を取られることがなくなれば、それだけ解析に集中でき、研究が進展する。

(3) 必要性

ヒトゲノムプロジェクトにおいて、我が国は 8% のゲノムの塩基配列を決定した。ゲノムの塩基配列の決定により、多額の研究費を持たず自ら塩基配列の決定を大規模に行えない研究者にとっても、大きく研究を推進させることができています。遺伝子破壊マウスから得られる情報は、非常に多大であるが、そのコストが高いゆえ、誰でも可能ということではない。多くの研究者が行いたくてもできない状況にある。したがって、個々の研究者にとって、大きな価値がある。また、世界でプロジェクトが進行する中で、我が国が影響力を発揮でき、発言権を確保できるリソースを持つ必要がある。ばらばらに進めれば、同じ遺伝子を複数の研究者が作製するという重複が生じるし、コスト、労力、時間が無駄になる。さらに、研究者は遺伝子破壊マウスを作製することが仕事ではなく、それを解析して新しい発見をすることであるので、遺伝子破

壊マウスの作製に時間を取られることがなくなれば、それだけ解析に集中でき、研究が進展する。

5. 我が国の野生マウス由来の ES 細胞

現在、マウスには少なくとも 4 種類の亜種が存在している。それらは、*Mus Musculus Domesticus*, *Mus Musculus Castaneus*, *Mus Musculus Musculus*, および *Mus Musculus Molossinus* である。*Domesticus* は、欧米に分布し、現在ほとんどの研究者が用いている実験用マウス、たとえば 129, C57BL/6 や BALB/c、の起源は *Mus Musculus Domesticus* という亜種である。*Castaneus* は東南アジアに、*Musculus* は、ロシアから中国の東北部に分布している。一方、日本には *Mus Musculus Castaneus* と *Mus Musculus Musculus* の雑種である *Molossinus* が分布している。これらの亜種は、約 100 万年前に分離したといわれ、ゲノムの塩基配列も約 1% 異なっていることがわかった (図 3)。ヒトとチンパンジーの違いが焼く 1. 23% といわれているので、この 1% の違いは大きいと考えている。また、60,000 個の BAC クローンもあり、50 万種類の SNP も判明している。幸いなことに、この亜種に属する野生マウスが、1978 年に国立遺伝学研究所研の近くで捕獲された。森脇たちは、このマウスから近交系化を図り、MSM/Ms と名づけた。現在までにすでに 80 代となっている。表現型には、特徴的なものがあり、自発運動は活発で、エネルギー代謝も節約型で、がん等の疾患に対して抵抗性である。つまり、がんが好発する実験用マウスとはかなり異なっている。この MSM/Ms とは異なるが、やはり *molossinus* 由来の JF1 も樹立されている。筆者らは、これらのマウスからの ES 細胞の樹立に成功し、生殖系列への伝達も確認した。我が国としては、独自性のあるプロジェクトが求められており、MSM/Ms 由来の ES 細胞を用いることが必要であると思われる。

文献

1. Araki, K., Araki, M. and Yamamura, K. Targeted integration of DNA using mutant lox sites in embryonic stem cells. *Nucleic Acid Res.* 25: 868-872, 1997.
2. Araki, K., Imaizumi, T., Sekimoto, T. et al. Exchangeable gene trap using the Cre/mutated lox system. *Cell. Mol. Biol.* 45: 737-750, 1999.
3. Araki, K., Araki, M. and Yamamura, K. Site-directed integration of the cre gene mediated by Cre recombinase using a combination of mutant lox sites. *Nucleic Acid Res.* 30: e103, 1-8, 2002.
4. Taniwaki, T., Haruna, K., Nakamura, H. et al. Characterization of an exchangeable gene trap using pU-17 carrying a stop codon-beta2-microglobulin cassette. *Dev. Growth Differ.* 47:163-172, 2005

5. Araki, K., Araki, M. and Yamamura, K. Negative Selection with the Diphtheria toxin A fragment Gene Improves Frequency of Cre-Mediated Cassette Exchange in ES Cells. *J. Biochem.* **140**, 2006, in press
6. Iwanaga, T., Wakasugi, S., Inomoto, T., Uehira, M., Ohnishi, S., Nishiguchi, S., Araki, K., Uno, M., Miyazaki, J., Maeda, S., Shimada, K. and Yamamura, K. Liver-specific and high-level expression of human serum amyloid P component gene in transgenic mice. *Dev. Genet.* **10**: 365-371, 1989.
7. Tashiro, F., Yi, S., Wakasugi, S., Maeda, S., Shimada, K. and Yamamura, K. Role of serum amyloid P component for systemic amyloidosis in transgenic mice carrying human mutant transthyretin gene. *Gerontology* **37**(suppl 1): 56-62, 1991.
8. Pepys, M. B., Herbert, J., Hutchinson, W. L., Tennent, G. A., Lachmann, H., Gallimore, J. R., Bartfai, T., Alanine, A., Hertel, C., Hoffmann, T., R., Jakob-Roetne, Norcross, R. D., Kemp, J. A., Yamamura, K., Suzuki, M., Taylor, G. W., Murray, S., Thompson, D., Purvis, A., Kolstoe, S., Wood, S. P. and Hawkins, P. N. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component (SAP) for treatment of human amyloidosis. *Nature* **417**: 254-259, 2002.
9. Petrij, F., Giles, R.H., Dauwerse, H.G. et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature*, **376**, 348-351, 1995.
10. Tanaka, Y., Naruse, I., Maekawa, T. et al. Abnormal skeletal patterning in embryos lacking a single *Cbp* allele: a partial similarity with Rubinstein-Taybi syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **94**, 10215-10220, 1997.
11. Oike, Y., Hata, A., Mamiya, T. et al. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: Implication of a dominant negative mechanism. *Human Mol. Genet.* **8**: 387-396, 1999.
12. Bourtchouladze, R., Lidge, R., Catapano, R., et al. A mouse model of Rubinstein-Taybi syndrome: Defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **100**: 10518-10522, 2003.
13. Auwerx, J., Avner, P., Baldock, R. et al. The european dimension for the mouse genome mutagenesis program. *Nature Genetics* **36**: 925-927, 2004.
14. Austin, C., Battey, J. F., Bradley, A. et al. The knockout mouse project. *Nature Genetics* **36**: 921-924, 2004.

表1. 文部科学省科学研究費補助金

大学	H13	H14	H15	H16	H17	間接経費
東大	14,675,200	18,568,920	18,751,950	22,101,670	20,111,565	2,169,600
京大	8,012,770	9,448,240	9,370,080	12,244,230	13,114,960	1,425,060
阪大	5,970,410	7,169,390	7,487,350	9,243,530	8,928,940	852,240
東北大	5,882,780	6,905,290	6,889,540	8,475,650	9,479,090	1,056,390
名大	3,643,370	5,248,010	5,474,200	6,722,390	6,455,040	648,840
北大	4,043,580	4,738,960	4,920,000	5,347,770	5,614,351	513,930
九大	4,040,320	4,511,900	4,535,730	5,415,150	5,662,570	449,070
熊大	1,028,650	1,288,300	1,166,520	1,241,500	1,454,870	71,070
総額	105,130,390	118,660,700	133,372,800	140,318,871	162,454,232	12,546,810

大学の選別化は、法人化前から起きている

表2. *Crebbp*^{Gt/Gt}:表現型

Phenotype	RTS	<i>Crebbp</i> ^{Gt/Gt}	<i>Gt/Gt</i>
Broad thumbs and toes	100%	0%	0%
Mental retardation	100%	ND	100%
Craniofacial abnormalities	100%	+(?)	100%
Growth retardation	94%	0%	100%
Retarded osseous maturation	94%	0%	100%
Large anterior fontanel	64%	25%	100%
Cardiac anomalies	33%	ND	17%
Skeletal abnormalities	?	+(?)	7%

単なる完全破壊マウスに比較して、ドミナントネガティブ型となった遺伝子トラップマウスでは、ヒトと同様の表現型が出現した。

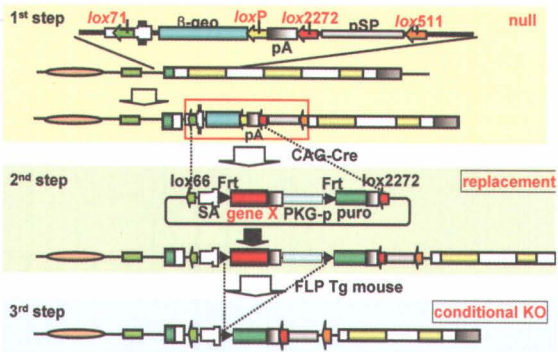


図1. 可変型遺伝子トラップ法

第1段階で完全破壊、第2段階で遺伝子置換、第3段階で条件の遺伝子破壊が可能

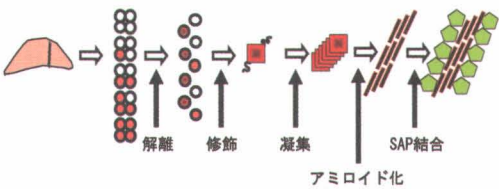


図2. FAPにおけるアミロイド沈着機構

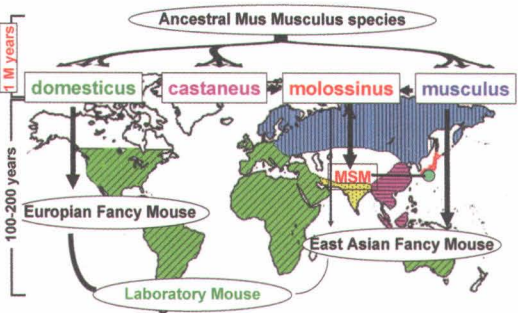


図3. マウス亜種の分布

Moriwaki, K. Genetics in Wild Mice, 1994より改変

〈第92回研究会（平成18年12月8日）〉

〈特別講演〉

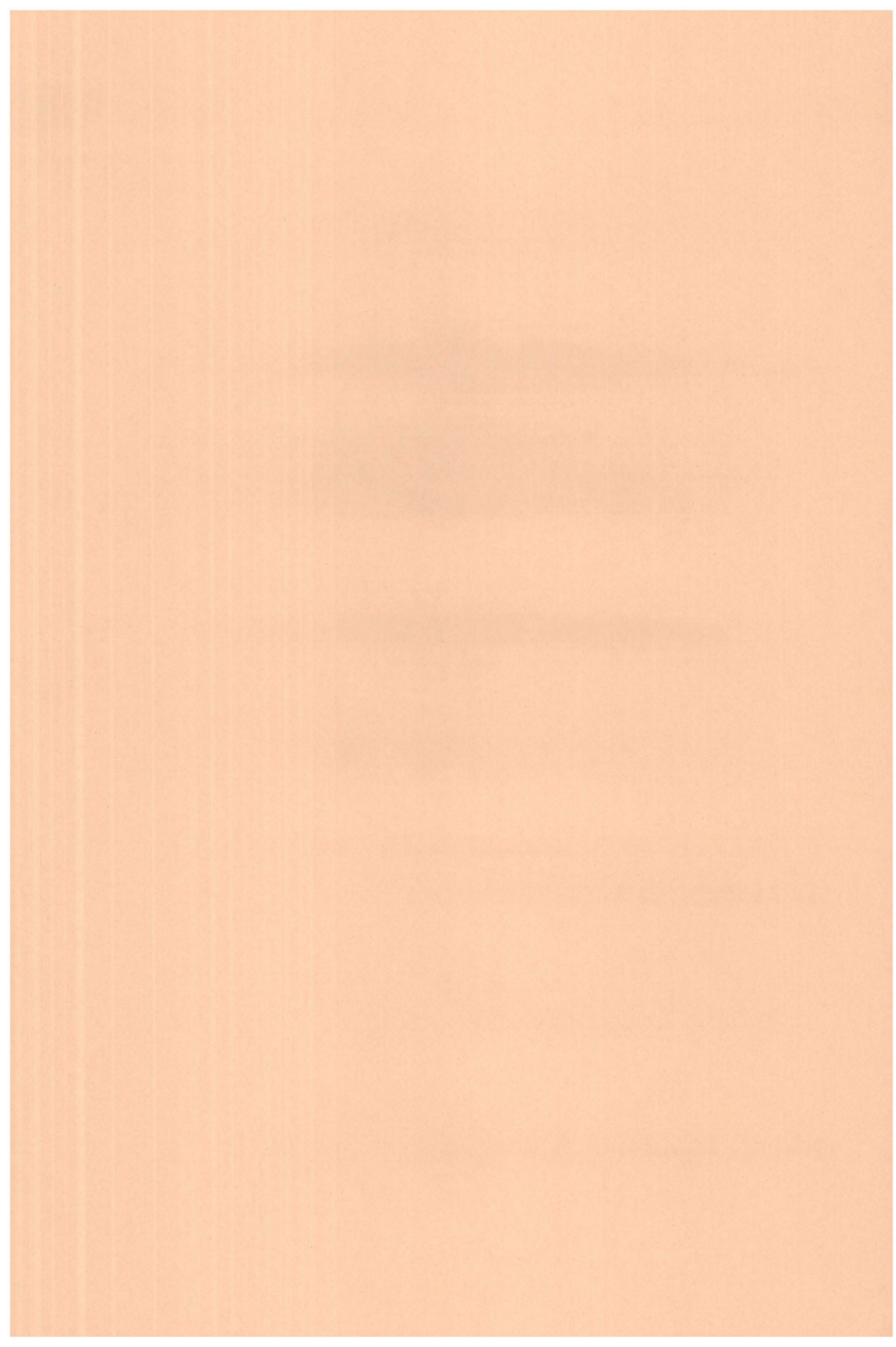
1. ラットとラット形ロボットを用いた生物とロボットの共生に関する研究

石井 裕之（早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構）

2. Klotho蛋白が制御する新たな生体応答システム

鍋島 陽一（京都大学医学研究科）

〈会員の発表 19題〉



ラットとラット形ロボットを用いた 生物とロボットの共生に関する研究

石井裕之：早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構
h-ishii@takanishi.mech.waseda.ac.jp

1. はじめに

超高齢化社会や人口減少局面を迎えたわが国では、今後、日常生活のさまざまな場面において、人間を支援してくれるロボットの登場が切望されている。このようなロボットは「次世代ロボット」との名称で呼ばれており、さまざまな研究機関において、その開発が進められている。またそれと平行して、「人間とロボットの共生」に関する議論や研究もさまざまな領域において行われている。

「人間とロボットの共生」に関する研究パラダイムの難しさは、研究対象となる事象に、従来工学が対象としてこなかった「人間」という要素が含まれる点にある。このために、人間とロボットの共生に関する研究を効率的に推進するためには、この課題を複合領域的課題と捉え、工学のみならず他の研究分野の視点や手法を積極的に導入する必要があると思われる。

そこで筆者は、人間の行動理論の構築に多大な貢献をもたらしてきた動物心理学に注目し[1]、動物とロボットによるインタラクション実験を通して、動物とロボットの共生における問題と効用の基本的枠組みの解明を目指す新たな研究の方法論を提案してきた。実験動物にはラットを選んだ。ラットを選んだ理由は、動物心理学における豊富な先行研究を参照しながら効率的に研究を進めることが可能であると考えたからである。筆者はこれまで心理学者と連携し、この方法論を1つの実験システムとして具現化することに取り組んできた。本稿では、筆者が構築した実験システムの概要と、それを使用して行った実験について紹介する。

2. 実験システム

2.1 小型移動ロボット

まず、筆者らが開発した小型移動ロボット WM-6 について紹介する。このロボットは後述のオープンフィールド型実験装置内にお

いて、ラットとインタラクションを行うことを主眼において開発された。WM-6 は DC モータによって駆動される2個の能動輪と1個の全方向受動輪を有しており、成体ラットとほぼ同等の大きさで運動性能を実現している。また、WM-6 はマイクロコントローラ、無線通信モジュール、バッテリーを搭載しており、実験装置外部に設置された制御用 PC によって遠隔操縦される。さらに WM-6 には2個のレバーが搭載されている。WM-6 へのレバーの搭載は、ラットの自発行動に関する研究で多用されている Skinner Box[2]に着想を得たものであり、これによりラットからロボットへの自発的働きかけについての調査が可能となると考えた。なお、2個のレバーはそれぞれ青と黄に着色されているが、これは後述の画像処理によるロボットの位置算出を容易にするためであり、ラットに対する弁別刺激とする意図は無い。

2.2 オープンフィールド型実験装置

ラットと WM-6 によるインタラクション実験は、図2に示すオープンフィールド型実験装置において行われる。この装置は、行動薬理学や動物心理学において広く行われているオープン・フィールド・テスト[3]と呼ばれる実験系に着想を得て開発されており、その大きさは 1100 x 1100 [mm] となっている。

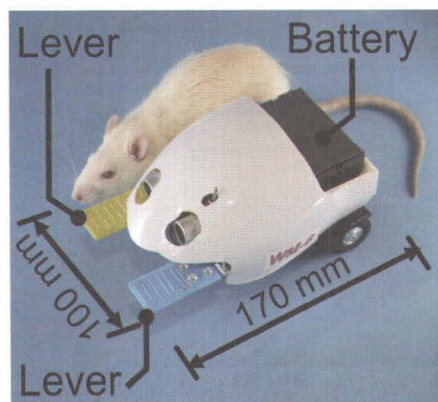


Fig. 1 ラットと小型移動ロボット WM-6

この装置内には、餌呈示装置、水呈示装置およびロボットの電池交換を行う電池交換装置が設置されている。

2.3 実験システムの制御

WM-6 および実験装置は図3に示す制御系によって自動的に制御される。オープンフィールド内での実験の様子は、フィールド上方高さ 2000 [mm]の位置に取り付けられた CCD カメラによって撮影され、撮影された映像は制御用 PC へと送られる。制御用 PC には、画像処理、ロボットおよび実験装置の動作生成、そしてロボットの移動制御を行うソフトウェアが実装されている。このソフトウェアは、まず CCD カメラから送られてきた映像に画像処理を行い、オープンフィールド

ド内のラットおよびロボットの位置を算出する。次にソフトウェアに組み込まれたロボットの行動テーブルにもとづき、ロボットの「行動」を決定する。そして決定された「行動」にもとづき、ビジュアルフィードバックと呼ばれる制御法を用いてロボットの移動を制御する。また、同時にラットとロボットの位置、および他の実験装置の動作の計測と記録を自動的に行う。

3. インタラクション実験

3.1 目的と概要

ここでは、ラットとロボットによるインタラクション実験の場面において、人間とロボットの相互適応系のモデルとなる場面を作り出すことを目指して行った実験について紹介する。人間とロボットの相互適応系とは、人間とロボットがインタラクションを通じて相互に相手に対して適応する系を意味し、両者の円滑な関係構築を実現するフレームワークの1つとして期待されている[4]。そこで筆者は、ロボットによる教示をとまなうラットの課題学習場面において、両者の間に相互適応を成立させることを目標として、ロボットの行動モデルやラットの適応過程について調査を行ってきた[5]。相互適応の場面として教示をとまなう課題学習の場面を選ん

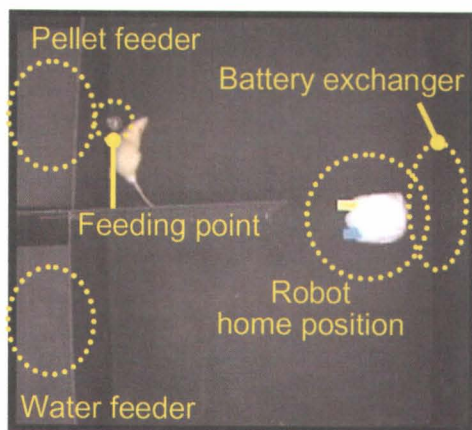


Fig.2 オープンフィールド型実験装置

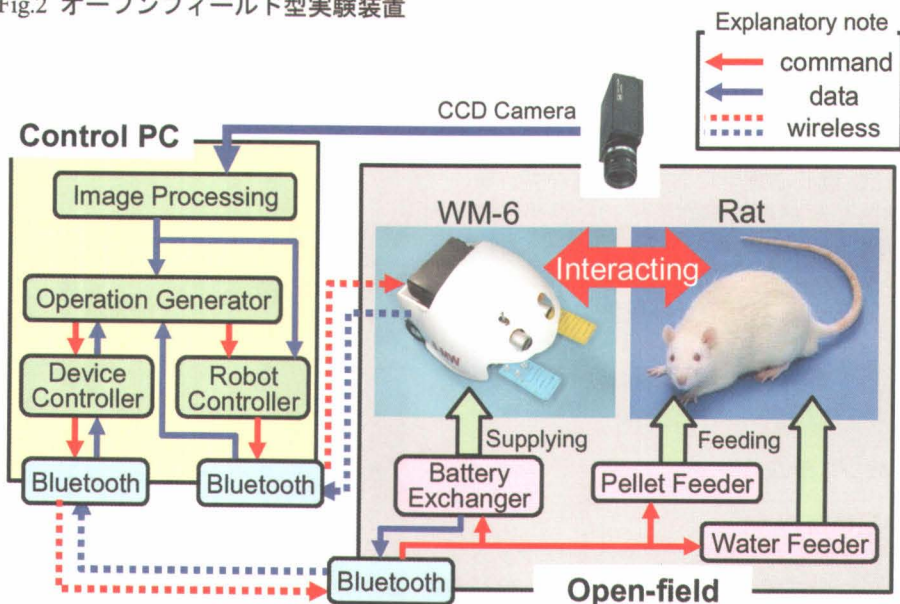


Fig.3 ロボットおよび実験装置の制御系

だ理由は、教示者は学習者の学習進度に応じて適応的に行動を変容させることが求められ、学習者は教示者および課題への適応が求められると考えたためである。すなわち、効率的な課題教示には教示者と学習者の相互適応が必要となると考えたためである。

3.2 手順

ロボットがラットに教示する課題は、図4に示す「ロボット上のレバーを押して餌を取得する行動」とした。この課題場面においてラットは、ロボット上のレバーを押し、次いでロボットとともに餌場に移動することが求められる。この課題教示を行うロボットの行動モデルとして図5に示す行動テーブルを作成し、ロボットの行動生成部に実装した。この行動テーブルは、オペラント条件づけの

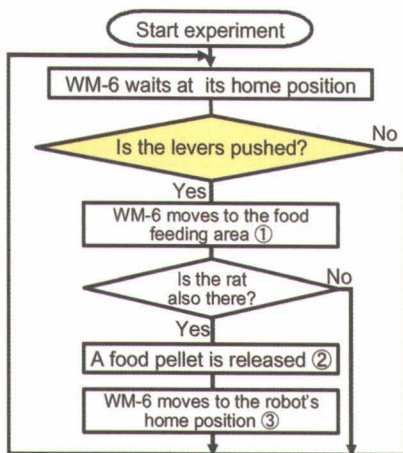
技法であるシェイピング（逐次反応形成）[2]と呼ばれる手法にもとづいて設計した。シェイピングとは、動物に複雑な行動を条件づける際に、最初から複雑な行動の条件付けを行うのではなく、条件づけを複数のステップに分割し、徐々に条件づける行動の難易度をあげることで最終的に複雑な行動の条件づけを目指す手法である。この実験ではシェイピングの手法にもとづき、課題教示のプロセスを3つのステップに分割し、ラットの学習状況に応じてこのステップを変更することで、課題教示の実現を目指した。また、各ステップにおけるロボットの行動を設計する際には、自動的反応形成など、動物心理学で用いられているさまざまな手法を利用した。

3.3 結果

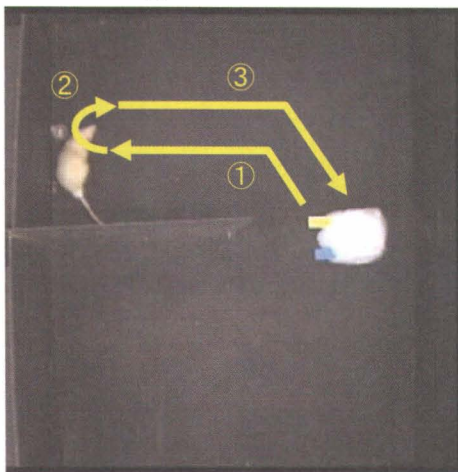
課題教示のための行動テーブルを実装された実験システムを用いて実験を行った。実験にはWister系ラット雄3匹（15週齢×2匹、75週齢×1匹）を使用した。そのいずれもロボットによる教示を受けて課題を学習することができた。学習時間が最長となったラットと（Rat 1）、最短で学習を完了したラット（Rat 2）の学習過程を図6に示す。図中には、累積移動距離、累積（ロボットへの）接近行動回数、累積レバー押し回数が示されている。一方、2匹のラットを用いてロボットが自律的教示動作を行わない条件でも実験を行ったが、こちらの実験ではいずれのラットもロボット上のレバーを押す行動を学習することができなかった。これにより、シェイピングや自動反応形成などの手法にもとづいて設計されたロボットの行動テーブルに、意図したとおりの課題教示の効果があることが確認された。

4. おわりに

以上本稿では、筆者が提案する新たな方法論にもとづいて構築された実験システムと、そのシステムを用いて行われたラットとロボットによる相互適応に関する実験について紹介した。本稿にて紹介した実験ではロボットがラットに適応する要素が少なかったが、今後はロボットの適応モデル（学習モデル）の研究を進め、より高次元での両者の相互適応の実現を目指す。また筆者は、本稿にて紹介した実験システムを、人間とロボットの関係を考える上でのスクリーニング系に



(a) 課題チャート



(b) 課題遂行時のロボットの動作

Fig. 4 ラットに条件づける課題

発展させていくことを目指している。今後はこの実験システムを用いて、心理学において確立されたさまざまな理論をラットとロボットのインタラクションの場面に適用し、その問題と効用についての調査を進める。

これまで動物心理学は人間の行動理論の解明に多大な貢献を行ってきた。本研究もこれにない、ラットとロボットによる実験によって人間とロボットのインタラクションの場面における基礎理論の構築を行い、それによって人間とロボットが共生する豊かな社会の実現に貢献することを目指している。

謝辞

本研究は筆者が早稲田大学理工学術院高西淳夫研究室において行わせていただいたものです。この場をお借りして、筆者の恩師であり、現在も一緒に研究をさせていただいている高西淳夫教授にお礼を申し上げさせていただきます。また、本研究の実施に際し、心理学の立場からさまざまな助言を頂いた早稲田大学文学学術院の木村裕教授にもお礼を申し上げさせていただきます。

参考文献

[1] (著) ロバート A. ボークス, (訳) 宇津木保, 宇津木成介: 動物心理学史, 誠信書房, 1990.
 [2] (著) J.E. Mazur, (訳) 磯博行, 坂上孝之, 川合伸幸; メイザーの学習と行動 日本語版第 2 版, 二瓶社, pp. 121-146, 1999.
 [3] 山田勝士: オープン・フィールド・テスト, 生体の科学, Vol. 45, No.5, pp.426-427, 1994.
 [4] Tetsuya Ogata, et al. : Open-end Human -Robot Interaction from the Dynamical Systems Perspective -Mutual Adaptation and Incremental Learning, Advanced Robotics, Vol.19, No. 6, pp.

651-670, 2005.

[5] 石井裕之ほか, “ラットの課題学習場面におけるロボットによる教示に関する実験”日本機械学会論文集 (C) 編, Vol. 73, No.727, 2007.
 [6] <http://www.takanishi.mech.waseda.ac.jp>

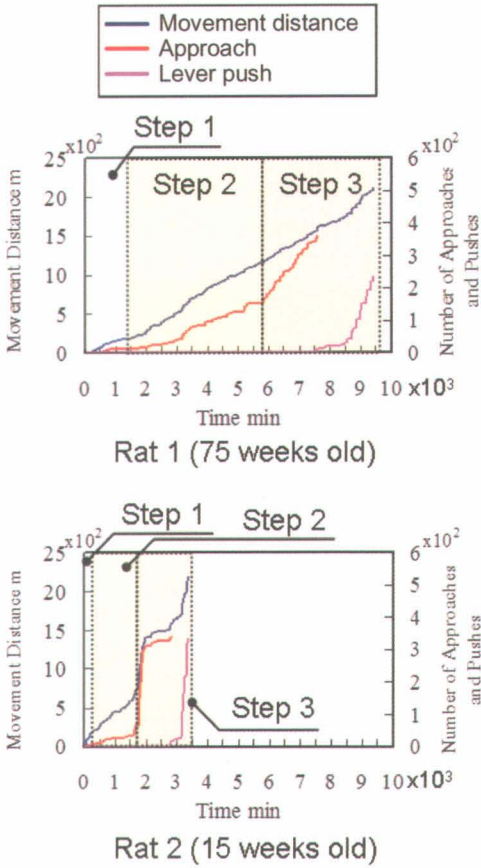


Fig. 6 実験結果

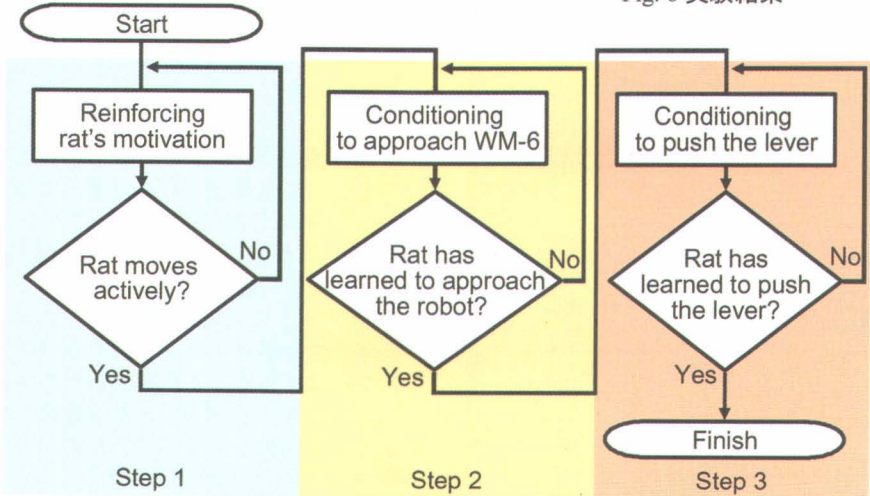


Fig. 5 課題教示のためのロボットの行動テーブル

Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム

鍋島 陽一

(京都大学医学研究科)

多彩な老化類似症状を呈する *klotho* 変異マウスを樹立し、ヒトの老化疾患解析の重要なモデルマウスであると提唱した。*klotho* 遺伝子は腎遠位尿細管、脳の脈絡膜、副甲状腺で強く発現しており、電解質を調節する新たな因子と推定された。

抗 Klotho 抗体を用いた免疫沈降により野生型マウスサンプルでは共沈するが、Klotho 変異マウスサンプルでは共沈しない蛋白を分離し、質量分析により Klotho 蛋白に結合する分子として Na⁺/K⁺ ATPase を同定した。Klotho 蛋白は細胞膜直下の輸送小胞様構造で Na⁺/K⁺ ATPase と結合していると推定され、細胞外のカルシウム濃度の低下に素早く応答して Na⁺/K⁺ ATPase の細胞表面へのリクルート、即ち、Na⁺/K⁺ ATPase の機能を調節している。この調節を介して Klotho 蛋白は動物個体の恒常性を維持するために働いていると推定され、例えば、脈絡膜では細胞外のカルシウム濃度の低下に伴い細胞表面の Na⁺/K⁺ ATPase 量が増加し、脳脊髄液へのカルシウムの流入が制御されている。同様に腎臓におけるカルシウムの再吸収も制御される。また、血清カルシウム濃度が低下するとたちどころに副甲状腺ホルモンの分泌が誘導されるが、Klotho を欠失すると PTH 分泌応答能が顕著に低下する。なお、Na⁺/K⁺ ATPase 阻害剤であるウバインを投与すると PTH の分泌量は Klotho 変異マウスレベルにまで低下する。これらの結果から細胞外のカルシウム濃度の変化を認識し、Na⁺/K⁺ ATPase の細胞表面へのリクルートを制御することによって Na⁺/K⁺ ATPase の機能を制御する新たな応答システムの存在が明らかとなった。同時にこのシステムがカルシウム濃度の低下によるカルシウムの脳脊髄液への移送、腎臓での再吸収、PTH の分泌の制御を担う機構であることも明らかになった。

一方、Klotho は血清を循環する FGF 23 のシグナルが腎尿細管で特異的に伝えられる機構に関与しており、このシグナルはビタミン D 合成の律速酵素である 1 α -Hydroxylase の発現を負に制御している。ちなみに Klotho, FGF 23 のノックアウトマウスは極めてよく似た変異表現型を示し、この表現型は活性型ビタミン D レベルを正常化することによって改善することから、過剰なビタミン D 合成が多彩な変異表現型の重要な要因であることが示されている。

これらのことから Klotho はカルシウム恒常性を維持するための基本的な因子であることが明らかとなり、また、Klotho 変異マウスが老化様症状を呈することについての基本的な理解に到達したので、この一連の結果を報告する。

< 会 員 に よ る 発 表 >

1. 個別換気ケージ飼育法における微生物モニタリングの状況
○藤本祐次郎、池田民代、鈴木英之、片桐 稔（株式会社オリエンタルバイオサービス 神戸BMラボラトリー）
2. *Helicobacter pylori* に対する漢方薬の抗菌効果
○喜多正和、塩見聡史、今西二郎（京都府立医大大学院医学研究科・感染免疫病態制御学）
3. Fast PCR法と従来のPCR法との比較 ―PCRの感度と必要時間の検討―
○小沢康彦²、田島優¹、愛原勝巳¹、太田晶子¹、黒澤努¹（¹大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室、²三協ラボサービス(株)）
4. コンベンショナルマウスから検出されるMHV N蛋白遺伝子塩基配列の多様性
○小谷祐子¹⁾、太田晶子¹⁾、小沢康彦²⁾、愛原勝巳¹⁾、河合澄子¹⁾、鍵山壮一朗¹⁾、田島 優¹⁾、黒澤 努¹⁾（大阪大学医学部附属動物実験施設¹⁾ 三協ラボサービス(株)²⁾）
5. 老齢雌ラットにおける膣インピーダンス値と膣スメア像の相関
○市橋優、西村友成、西田敦之、新比恵啓志、北村和之（田辺製薬株式会社 安全性研究所）
6. ウサギにおける妊娠前のジャケット装着ストレスによる毒性パラメータの影響
○浅野裕三、松岡哲也、佐野絵麻、溝口靖基、芹沢光太郎、石倉寿一、鎌田 亮、遠藤貴子（ボゾリサーチセンター・函南研究所）
7. 根尖病巣のマウスモデル作成と病態解析
○喜多正和¹⁾、大迫文重²⁾、山本俊郎²⁾、金村成智²⁾、今西二郎¹⁾（¹京都府立医科大学大学院動物実験センター、²歯科口腔科学）
8. ENUミュータジェネシスによるラットリソース：新規てんかんモデルの開発
○真下知士¹、徳田智子¹、柳原克彦²、平林真澄³、中西聡¹、庫本高志¹、芹川忠夫¹（¹京大院・医・動物実験施設、²京大院・医・先端融合、³岡崎・生理研）
9. *Phodopus*属ハムスターに発見された優性白色被毛突然変異
○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）
10. モルモットにおける壊血病の再来
○中井伸子、勝田義弘、小林忍、河口千晴、名和孝二（日本新薬(株) 安全性研究部 動物管理課）

11. 母体5/6腎臓摘出時のラット胎子腎臓の発達に関する研究
八木久仁子、北野陽子、三野将城、○岡田利也（大阪府立大学大学院実験動物学教室）
12. アトラクチン欠損ミュータント mv ラットの病理発生:ミクログリア関連サイトカインの動態
○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）
13. 水頭症ミュータントマウス hhy の上皮細胞の形態
○名部美琴¹、桑村充¹、山手丈至¹、小谷猛夫¹、森展子²（大阪府立大学大学院，¹獣医病理，²理・生物遺伝子科学分野）
14. 『ラット胚・精子の超低温保存と個体復元技術マニュアル（DVD版）』の作製
○滝澤明子¹、Birger Voigt¹、日置恭司²、江藤智生²、平林真澄³、柏崎直巳⁴、庫本高志¹、芹川忠夫¹（¹京大院・医・附属動物実験施設、²（財）実験動物中央研究所、³自然科学研究機構 生理学研究所、⁴麻布大院・動物繁殖）
15. カニクイザル卵子の体外成熟培養
○山崎樹里、岩谷千鶴、岡原純子、土屋英明、鳥居隆三（滋賀医科大学・動物生命科学センター）
16. 口腔スワブを用いたAmp-FTA法による遺伝子改変動物のジェノタイピング
○中西 聡、庫本高志、鶴見東志子、真下知士、芹川忠夫（京大院・医・動物実験施設）
17. 慢性腎不全モデルマウスICGN/OaのPCR法を用いたゲノムタイピングと表現型での分類の比較
○河合澄子¹、加藤貴史²、田島 優¹、黒澤 努¹（¹大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学、²大阪大学大学院医学系研究科分子再生医学）
18. 1型糖尿病の発症を修飾する遺伝子の解析：KDPラットとTM.KDP-Cblbコンジェニック系統を用いた交配実験による検討
○横井伯英、藤原結花、林 千尋、清野 進（神戸大学大学院医学系研究科細胞分子医学）
19. 難聴と平衡感覚障害を示す $mawaru$ マウスにおける原因遺伝子の同定
徳田雄祐¹、山根知恵美²、柴田直哉¹、石下聡¹、芹川忠夫²、○北田一博¹（¹北大・創成機構・実験生物、²京大院・医・動物実験施設）

個別換気ケージ飼育法における微生物モニタリングの状況

○藤本祐次郎、池田民代、鈴木英之、片桐 稔

(株式会社オリエンタルバイオサービス 神戸BMラボラトリー)

弊社神戸BMラボラトリー(以下、神戸ラボ)は、2004年8月に稼動し、2年間の経過した。その間、設立の目的である受託飼育およびレンタル実験室のサービスは、関西の研究機関をはじめ全国の研究者にご利用頂いてきた。特に、神戸ポートアイランド内では再生医療分野の研究が盛んなため移植実験を目的とした利用者が多く、細胞等を移植したスキッドマウスやヌードラットを長期間飼育する依頼は少なくない。また、全国的にウイルスベクターを投与する実験が増加傾向にあり、飼育室に併設したP2A実験室の利用頻度は上昇してきている。これらの移植実験や投与実験に使用する動物を飼育する場合は、ケージ毎にバリアー化が可能な個別換気ケージ飼育法が、オープンケージよりも適していると考えられる。

半面、個別換気ケージの場合、微生物モニタリング用のサンプリングに課題が残る。すなわち、すべてのケージ内が独立した環境であると考え、個々のケージ内をモニタリングする場合には膨大な数のサンプル(検査個体)が発生してしまう。そこで、弊社では現在、サンプル数をできるだけ少なくし、適切なスクリーニングが実施できる方法を検討している。

神戸ラボでは過去2年間、精力的な微生物モニタリングを実施したので、この度、現在の飼育手順と共に、それら幾つかのデータをご紹介したい。

Helicobacter pylori に対する漢方薬の抗菌効果

○喜多正和、塩見聡史、今西二郎

(京都府立医科大学大学院医学研究科・感染免疫病態制御学)

〔目的〕 *Helicobacter pylori*(以下 *H.pylori*)は胃十二指腸疾患の原因菌であり、除菌療法により治療することが可能になってきた。しかし、その反面、抗生物質に対する耐性菌の出現が問題となっている。本研究では、*H.pylori* に対して漢方薬の成分である生薬が抗菌活性を有するかどうかを検討した。

〔材料と方法〕 18 種類の生薬を用いて、*H.pylori* (薬剤感受性菌および耐性菌) に対する *in vitro* 抗菌活性を Broth Microdilution Methods を用いて測定した。また、*in vivo* における生薬の抗菌活性を検討するため、マウスに *H.pylori* を感染させ生薬投与群と非投与群の胃内菌数を測定し、PCR 法にて菌の同定を行なった。

〔結果および考察〕 18 種類の生薬の *H.pylori* に対する抗菌活性を *in vitro* で検討した結果、黄連、甘草、丁子が強い抗菌活性を示した (MIC: 1mg/ml)。また、これらの生薬は抗生物質耐性菌に対しても同様の抗菌活性を示した。耐性菌の誘導実験の結果、clarithromycin に対してはいずれの菌株も耐性を獲得したが生薬に対する耐性菌は出現しなかった。さらに、マウスに黄連、甘草、丁子、茵陳蒿、大黄を経口投与した結果、胃内菌数は黄連、甘草、丁子、茵陳蒿投与群で非投与群に比較して有意に低値であった。以上の結果、黄連、甘草、丁子などの生薬は抗生物質感受性菌および耐性菌に対して抗菌活性を示し、かつ生薬に対する耐性菌が誘導されないことより、*H.pylori* 除菌治療に有効である可能性が示唆された。

Fast PCR 法と従来の PCR 法との比較

—PCR の感度と必要時間の検討—

○小沢康彦², 田島優¹, 愛原勝巳¹, 太田晶子¹, 黒澤努¹

(¹大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室、²三協ラボサービス(株))

はじめに

当施設では, *P.pneumotropica*(以下 *P.p*)検査には約 2 時間の PCR を 1 回実施し, MHV 検査のための nested RT-PCR には約 2 時間半の PCR を 2 回実施している. 従って, 従来の PCR 法は結果を得るのに半日から 1 日を必要としている.

現在, 短時間で PCR 可能な装置と Taq が市販されているが, それを使用すれば, より短時間で検査結果が得られるとされているので検討した.

Fast PCR 法と従来法の測定感度を検討するため, 培養菌液の希釈列から DNA を抽出した陽性 DNA の PCR 結果を比較した.

Fast PCR 法と従来法とで, PCR に要する時間を比較した.

材料と方法

Fast PCR は, Applied Biosystems 9800 Fast Thermal Cycler および GeneAmp Fast PCR Master Mix (2X)を使用した. *P.p* (菌株: ATCC 35149) は, BHIB の液体培地で培養した. 菌液は培地を用いて 10 倍希釈列を作成し, 希釈液を PBS と QDW で各 1 回洗浄し, 1% トライトンを用いて 100°C 10 分煮沸し, DNA を抽出した. MHV では, MHV に感染したマウスの糞便より RNeasy Mini Kit を用いて抽出した RNA から cDNA を合成し, QDW で 10 倍希釈列を作成した. *P.p* には 3 種類, MHV には 1 種類 (2 組) のプライマーを使用した.

また, 各方法の PCR に要する時間を計測した.

結果とまとめ

P.p については, 1 つのプライマーで従来法より感度が低下した. 2 つのプライマーでは従来法と同様の感度が得られた. MHV については, 1stPCR 従来法・2ndPCR Fast PCR 法の組合せにおいて従来法と同様の感度が得られた.

PCR の時間は *P.p* では約 3 分の 1 に, MHV では 2 回の PCR 合計で約 8 分の 1 に短縮できた.

従って, Fast PCR の装置とその方法は, プライマーの設定によっては, 従来法と同様の感度が得られるだけでなく, 検査系の時間短縮に用いることが可能であると考えられた.

コンベンショナルマウスから検出される MHV N 蛋白遺伝子塩基配列の多様性

○ 小谷祐子¹⁾、太田晶子¹⁾、小沢康彦²⁾、愛原勝巳¹⁾、河合澄子¹⁾、

鍵山壮一朗¹⁾、田島 優¹⁾、黒澤 努¹⁾

(大阪大学医学部附属動物実験施設¹⁾、三協ラボサービス(株)²⁾)

背景

最近、多くの施設で Mouse hepatitis virus(MHV)による汚染事故が報告されている。汚染事故を防止するには病原体の侵入ルートを明らかにする必要があるが、これまではルートが明らかになることは希であった。我々は当施設で MHV 汚染事故を経験した際、その N 蛋白遺伝子の塩基配列を解読することによってウイルスの由来を明らかにしたことを昨年の本研究会で報告した。その後、由来を明らかに出来なかった 1 室の汚染源を解明するため、汚染源となった可能性のあるコンベンショナル動物から糞便等を入手し、その塩基配列を解読した。

材料と方法

コンベンショナル動物から、大腸あるいは糞便を検査用材料として入手した。抽出した RNA から cDNA を合成し、2つのプライマー、6P544 (5'-CACCTTTGCACTTATAAGCG-3') と 7NB (5'-CGGGATCCGACATAGGATTCATTCTC-3')を用いて得られた PCR 産物の塩基配列解読を行った。系統樹解析は neighbor-joining による解析ソフト CLUSTALW 用いて行い、系統樹作成には Tree View を用いた。

結果と考察

コンベンショナル動物 21 匹から 1 例ずつ MHV N 蛋白遺伝子の塩基配列が解読された。これらの例中 3 例は昨年の汚染事故で汚染源が不明であった飼育室由来の N 蛋白遺伝子の塩基配列と類似していた。また、21 例は、10 クラスターを形成した。それぞれのクラスターは約 20 塩基の違いが認められた。また、同じ飼育室内から異なるクラスターに属する塩基配列を示す例も認められた。汚染源の由来を推定することが出来た。各クラスターを形成したサンプルは、異なる飼育室から得られており、多様な塩基配列を示した。同じ飼育室に異なる塩基配列を示す例が複数あることから株間の組み換え頻度はあまり高くないことを示しているかもしれない。

老齢雌ラットにおける膣インピーダンス値と膣スメア像の相関

○市橋優，西村友成，西田敦之，新比恵啓志，北村和之

(田辺製薬株式会社 安全性研究所)

膣インピーダンス法は膣粘膜上皮の角質層の形成に伴うインピーダンス(交流電気抵抗)値の増加(3.0k Ω 以上)を指標として、雌ラットおよび雌マウスの交配適期を判定する簡便な方法として利用されている。今回、文献的に生殖機能の低下を示す月齢に達した老齢ラットを用い、膣インピーダンス値と膣スメア像の相関について検討したので報告する。

膣インピーダンス値の測定には膣インピーダンス・チェッカー(室町機械(株))を用いた。動物は無処置の13ヶ月齢(8匹)および19ヶ月齢(4匹)のCr1:CD(SD)系ラットを用い、膣インピーダンス値を14日間毎日1回(13時～15時)測定し、膣スメア像による性周期と比較検討した。

その結果、

- 1) 正常な性周期が観察された13ヶ月齢の1例では、発情前期に膣インピーダンス値が3.0k Ω 以上で交配適期と判定され、それ以外のステージではおよそ1.0k Ω 以下であり、正常な生殖機能を持った動物と同様の推移を示した。
- 2) 発情前期から発情期への推移が観察され、その後連続発情を示した動物では、発情前期においても膣インピーダンス値は1.5k Ω 前後を示し、その変動幅は小さかった。
- 3) 連続発情を示した動物では、測定期間を通じ膣インピーダンス値が1.0k Ω 前後を示し正常の休止期と比較してわずかに高い値で推移した。
- 4) 持続的な休止期を示した13ヶ月齢の動物の膣インピーダンス値は0.8k Ω 前後、19ヶ月齢の動物では0.5k Ω 前後であった。

膣インピーダンス法ではほぼ5日周期を示すF344系ラット、さらには不規則な性周期を示す種々の系統のラットにおいても、膣インピーダンスの低値から高値への変動をみることにより交配適期の判定にできることが報告されている⁽¹⁾。今回の検討において、加齢に伴う異常な性周期を示す動物では、膣インピーダンスの低値から高値への変動がないか、あるいは小さかったことから、膣粘膜上皮において十分に角質層が形成されていない可能性が考えられた。また、膣スメア像で連続的に角化細胞がみられる連続発情ラットでは、持続的な休止期を示した動物より膣インピーダンスが高値を示したことから、持続的に薄い角質層が存在すると思われた。以上のことから、膣インピーダンス値は膣スメア像と非常によく相関し、膣粘膜上皮の状態を的確に反映したものであると考えられた。

(1) 古藤正男ら:膣インピーダンス法によるF344系ラットの交配適期判定。

実験動物技術, 22(2), 82-85, 1987.

ウサギにおける妊娠前のジャケット装着ストレスによる毒性パラメータの影響

○ 浅野 裕三, 松岡 哲也, 佐野 絵麻, 溝口 靖基, 芹沢 光太郎,

石倉 寿一, 鎌田 亮, 遠藤 貴子

(ボゾリサーチセンター・函南研究所)

被験物質を経皮投与する場合、塗布部位の保護及び被験物質の経口摂取を防ぐ為に保護ジャケット（以下、JK）を用いるが、JK による拘束が動物の一般状態に影響し、試験結果の評価を困難にすることを経験している。我々は、先にウサギを用いた生殖発生毒性試験モデルにおける JK の拘束効果を知るために実験を行い、JK 装着を妊娠 0 日（以下、GD 0）から開始した群では GD 6 から開始した群よりも、影響が少ないことを報告した（J. Toxicol. Sci., 31, 83-86, 2006）。今回は、同じモデルを用い、GD - 9 から JK を装着させた場合の影響を検討した。

Kbl:NZW ウサギ（6 ないし 10 月齢）の 40 匹を無処置群（N 群）と JK の装着時期を GD - 9 から GD 19 まで継続する群（JK 群）に分けて、GD - 9 から GD 28 の間、一般状態の観察、体重・摂餌量の測定及びに GD 28 の子宮内観察による胎児への影響を調べた。その結果、JK 装着による拘束の影響として、妊娠率に異常は見られなかったが、JK 装着後、妊娠前の 9 日間にわたり、体重増加量及び摂餌量が共に低値を示し、その差は有意となった。JK 装着日の体重に回復する日数は GD 0 から JK 装着させた群に比べ、有意に延長した。妊娠子宮内観察では妊娠黄体数に統計的な有意差は無かったが、減少傾向が認められた（N 群：10.2±1.8、JK 群：9.3±1.7）。胎児観察結果では JK 装着による影響は明らかでなかった。

ウサギを用いた生殖発生毒性試験では投薬期間（GD 6～18）中における被験物質の影響と識別し難い所見の発現は極力避けることが必要であるが、GD - 9 からの JK 装着では受胎能に軽微な影響を及ぼすこと及び体重の回復が妊娠中期となることが明らかとなった。この結果、GD - 9、すなわち交配前からの JK 装着は生殖試験では採用しがたいと判断した。

根尖病巣のマウスモデル作成と病態解析

○喜多正和¹⁾、大迫文重²⁾、山本俊郎²⁾、金村成智²⁾、今西二郎¹⁾

(¹ 京都府立医科大学大学院動物実験センター、² 歯科口腔科学)

【目的】根尖病巣の病態形成においてサイトカインの関与が報告されているが、まだ不明な点が多い。今回我々は、根尖病巣マウスモデルを作成し、 μ CT を応用した 3 次元的评价方法を確立した。また、サイトカイン KO マウスを用いて病態形成におけるサイトカインの関与を検討した。

【方法】正常 C57BL/6 マウスとインターフェロン- γ (以下 IFN- γ) および腫瘍壊死因子- α (以下 TNF- α) KO マウス第 1 臼歯の歯冠を削除、*Prevotella intermedia* (ATCC25611) および *Porphyromonas gingivalis* (ATCC33277) を髓腔内に注入、感染群を作製した。なお、歯冠を削除していないものをコントロール群とした。感染 21 日後に下顎骨を摘出し、 μ CT 撮影を行った。そして、3D 画像解析ソフトを用いて 3 次元画像構築後、補間抽出を用いて歯根部分と病巣部を抽出、再度 3 次元画像を構築した。さらに、a: 根尖病巣の体積と b: 歯根部分の体積を計測、骨吸収比率 (ratio of bone resorption: $RBR = (a/a+b) \times 100$) で数値化、感染群とコントロール群で比較検討を行った。

【結果および考察】感染群のマウスでは明らかな根尖病巣が形成され、コントロール群と比較して RBR が有意に増加した。一方、IFN- γ KO マウスおよび TNF- α KO マウスにおいては RBR の差を認めなかったが、IL-17 KO マウスのみ有意差を認めた。以上の結果、マウス根尖病巣における骨吸収には、IL-17 が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、 μ CT を応用した 3 次元的评价方法は非常に有用であった。

ENU ミュータジェネシスによるラットリソース:新規てんかんモデルの開発

○ 真下知士¹、徳田智子¹、柳原克彦²、平林真澄³、中西聡¹、庫本高志¹、
芹川忠夫¹

(¹京大院・医・動物実験施設、²京大院・医・先端融合、³生理研)

てんかん発症機構の解明や新規てんかん薬の開発は、てんかん治療の確立に向けた重要な課題である。近年、患者家系の遺伝学的解析から複数のてんかん原因遺伝子が報告されている。ラットは、脳波解析や行動観察、長期薬物投与による慢性実験等に適当なサイズであり、遺伝要因と環境要因を厳格にコントロールして実験を行うことができるため、古くからてんかん研究に貢献してきた。しかし、ES 細胞が未だ確立されていないため、マウスのように人為的に標的遺伝子を破壊した遺伝子改変動物を作製することができない。そこで我々は、**gene-driven** ENU ミュータジェネシス法を利用して、標的とするヒトてんかん原因遺伝子に変異を持つ遺伝子改変ラットモデルの開発プロジェクトを開始した。

40mg/kg の ENU を雄ラット F344/NSlc に 2 回 (9、10 週齢時) 腹腔内投与し、雌ラットと交配することで G1 ラット雄 1600 匹を作製した。多数 G1 ラットの中から標的遺伝子に点突然変異を有する個体を効率的に検出する方法として、トランスポゾン Mu と DNA プーリング法を組み合わせた新規 DNA スクリーニング法 (MuT-POWER, 特許出願中:特願 2006-003855) を開発した。今回、その成果として、ヒト全般てんかん熱性痙攣プラス (GEFS+) の原因遺伝子の一つであるナトリウムチャンネル (*SCN1A*) 遺伝子に点突然変異を有する個体を 2 例検出したので紹介する。これまでに報告されているてんかん患者の遺伝子変異型は、1塩基置換によるイオンチャンネル機能の部分的欠失あるいは異常に起因することが多い。本プロジェクトにより作製されるモデルラットは、てんかん原因遺伝子の機能をより深く理解するためだけでなく、創薬・試験研究への応用も期待される。

ENU により得られた全ての G1 ラット 1,600 匹の精子は、凍結精子バンクとして保存されている。MuT-POWER と顕微授精法とを組み合わせることで、てんかんモデルだけでなく、様々な遺伝子改変ラットモデルを効果的に作製することが可能である。

*Phodopus*属ハムスターに発見された優性白色被毛突然変異

○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。すなわち、人工的環境への順化が進みつつ、突然変異体の発見・収集が愛好家達によって精力的に行われている。この点に着目した我々は、*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。PMI系統は現在近交34世代目が繁殖中であるが、我々はこの系統の有用性を充実させるために、各種突然変異遺伝子の導入を行っている。

P. campbelli と別種とされている *P. sungorus* に、白色被毛と黒色の目をもつ毛色突然変異が存在する。我々は2002年8月にこの変異体を導入してPMIハムスターと交配し、その子世代に出現した同様の形質をもつ個体をPMI系統に継続的に戻し交配し、コンジェニック系統の育成を行った。その過程で産子の表現型分離比を解析したところ、この変異体は常染色体性単一優性遺伝子支配である事が判明した。また、この原因遺伝子はホモ接合体が胎生致死している事が示唆された。

一方、我々は、常染色体性単一劣性遺伝子によって制御されている、通常固体より被毛の長い *Phodopus* ハムスター変異体を維持している。この長毛変異体と上述の黒目白色被毛変異体と交配することによって得られた交雑第一世代の黒目白色被毛の個体を、長毛変異体と戻し交配すると、非長毛かつ非黒目白色被毛個体、長毛かつ非黒目白色被毛個体および非長毛かつ黒目白色被毛個体が4：47：41に分離し、長毛で黒目白色被毛個体は出現しない。

すなわち、長毛原因遺伝子と黒目白色被毛原因遺伝子の両者が同一染色体の近い位置に存在している事が示唆された。現在、これらの情報に基づいたさらなる解析を進行中である。

モルモットにおける壊血病の再来

○中井伸子、勝田義弘、小林忍、河口千晴、名和孝二

(日本新薬㈱ 安全性研究部 動物管理課)

モルモットはヒトと同様、体内でビタミンCを合成できないことから、飼料中のビタミンCが欠乏することにより壊血病を発症することが古くから知られている。従って現在はモルモット用飼料には充分量のビタミンCが添加されているため、実験用モルモットにおいては、本症は過去の疾患であるとの認識が一般的である。

本年7月末、当施設のモルモット飼育室1室において、微生物モニタリング用の無処置のおとり動物に歩行不全等の異常が発見された。その後、他のモット飼育室においても、おとり動物だけではなく実験用動物の一部にも歩行不全、体重減少を中心とした異常が発見された。これらの動物は微生物モニタリング検査では異常はなく、剖検では後肢を中心とした皮下出血が認められた。血液学的検査においては網状赤血球数の増加が認められたが白血球数の上昇はなかった。また、血漿中のビタミンC濃度は検出限界以下であった。更に一部のおとり動物6匹に飲水中に混入しビタミンCを投与した結果、体重減少の激しかった1匹を除き、5匹は体重の増加等順調な回復が認められたことから、本症は壊血病であるとの最終診断を下した。なお、壊血病の原因と考えられる飼料のビタミンC不足については、潜伏期間を考慮すると、発症した時点では給餌飼料は消費済みであったため証明できなかった。

今回、本研究会で症例報告することにより、本症に関する知識と情報を共有し、過去の疾病と考えていたモルモットにおける壊血病の存在を再認識するとともに、他施設との情報交換を行うことにより、ビタミンC不足を招いた要因分析と再発防止策の検討に役立てたい。

母体 5/6 腎臓摘出時のラット胎子腎臓の発達に関する研究

八木久仁子、北野陽子、三野将城、○岡田利也

(大阪府立大学大学院実験動物学教室)

胎子の老廃物は主として胎盤を通じて母体の腎臓によって排泄されている。一方、妊娠後期には胎子の腎臓は濾過機能を有している。妊娠母体が腎臓機能低下に陥った場合、胎子の成長が抑制されると同時に胎子腎臓の発達が刺激されることが考えられる。本研究では母体 5/6 腎臓摘出時の胎子腎臓における組織形態計測学的変化、細胞増殖活性、アポトーシスならびに細胞増殖因子の局在を調べ、母体腎臓機能低下による胎子腎臓の発達への影響を明らかにすることを目的とした。

Wistar 系ラットを用い、妊娠5日目に左側腎臓を 2/3 摘出し、妊娠 12 日目に右側腎臓を摘出した。妊娠 22 日目に胎子を取り出し、摘出胎子とした。対照胎子として、偽手術母体より得られた胎子を用いた。母体血液、胎生 22 日齢胎子の血液ならびに羊水中の尿素窒素およびクレアチニン濃度を測定した。胎生 22 日齢胎子腎臓における腎小体数、腎小体総体積、近位尿細管長および近位尿細管総体積を組織形態計測法によって求めた。さらに、腎小体／近位尿細管総体積比を算出した。酵素抗体法により、PCNA、TGF- β 、TGF- β receptor I (TGF- β RI)、TGF- β RI I、EGF、EGFR、および VEGF とその receptor (Flk-1) の局在を調べた。また、胎生 16 日齢胎子腎臓における TUNEL 陽性細胞および bcl-2 陽性細胞の局在を調べた。

尿素窒素濃度は妊娠5日目以降の母体血液ならびに妊娠 22 日目の胎子血液および羊水中において、クレアチニン濃度は妊娠 14 日目以降の母体血液ならびに妊娠 22 日目の胎子血液中において摘出群の方が対照群に比べて有意に高かった。胎生 22 日齢摘出胎子の腎小体／近位尿細管総体積比は対照胎子に比べて有意に小さかった。髓質集合管における TUNEL 陽性細胞は摘出胎子において対照胎子に比べて多く認められた。髓質集合管における TGF- β RI 陽性細胞の反応は摘出胎子で対照胎子より強かった。胎生 16 日齢胎子では TUNEL 陽性細胞が対照胎子に比べて多く認められたが、bcl-2 の反応は弱かった。

腎小体の成熟とともに尿細管部分が形成されることから、母体腎臓機能低下によって胎子腎臓の発達が促進されると考えられた。また、母体腎臓機能の低下によって胎生 16 日齢胎子腎臓におけるアポトーシスの増加し、bcl-2 の発現が減少することがわかった。

アトラクチン欠損ミュータント *mv* ラットの病理発生：
ミクログリア関連サイトカインの動態

○ 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ミエリン形成異常を特徴とするミュータントで、その病態は膜蛋白アトラクチン (*Atrn*) の欠損による。 *mv* ラットの脊髄では、病態の進行に伴ってアストロサイトとミクログリアの活性化が認められる。特にミクログリア活性化はミエリン病変の主座する白質よりも灰白質に強く、その役割が注目される。今回 *mv* ラットの脊髄における各種サイトカインの発現を検索するとともに、 *Atrn* mRNA の発現細胞を調べ、ミクログリアの病態への関わりを検討した。

【材料・方法】 4, 6 週齢の *mv* および対照ラットの脊髄から RNA を抽出し、半定量およびリアルタイム RT-PCR 法により、iNOS, TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β 1 の mRNA 発現を検索した。また、10 週齢の *mv* および対照ラットの脊髄を採材し、Western blot 法により iNOS 蛋白の発現を調べた。 *Atrn* mRNA を認識する RNA プローブを作製し、in situ hybridization 法により *Atrn* 発現細胞を検討した。

【結果・考察】 4, 6 週齢の *mv* ラットにおいて、TGF- β 1 mRNA 発現量の増加が認められた。白質においては、TNF- α および IL-1 β の mRNA 発現量の減少がみられた。in situ hybridization 法により、対照ラットの脊髄灰白質・白質において *Atrn* 陽性細胞が観察され、形態的にはグリア細胞と考えられた。6, 10 週齢の *mv* ラットにおいて、iNOS 発現量の上昇が認められた。iNOS 発現の上昇は、活性化ミクログリアの出現時期と一致することから、ミクログリア活性化と関連する変化と考えられた。

水頭症ミュータントマウス *hhy* の上衣細胞の形態

○名部美琴¹, 桑村充¹, 山手丈至¹, 小谷猛夫¹, 森展子²

(大阪府立大学大学院, ¹獣医病理, ²理・生物遺伝子科学分野)

【目的】*hhy*(hemorrhagic hydrocephalus) マウスは、水頭症、脳内出血および大脳白質における異所性灰白質を特徴とするミュータントマウスである。*hhy* マウスは交通性水頭症を特徴とし、その原因遺伝子は 12 染色体上に存在し、近傍に既存の水頭症関連遺伝子はないことから、水頭症の新規モデル動物であることが明らかとなっている。これまで成体の *hhy* マウスの病態解析を行い、上記のような 3 つの異なる病変が明らかとなったが、それらの病変の相互関係や病理発生には不明点が多い。本研究は *hhy* マウスの病理発生を明らかにする目的で、上衣細胞の形態に注目し検討した。

【材料と方法】免疫組織化学：2, 15 週齢の *hhy* 発症マウスおよび同腹の非発症マウスの大脳のメタカン固定パラフィン切片を作製し、抗 CD24 抗体, F4/80 抗体を用いた免疫組織化学を行い、それぞれ上衣細胞、ミクログリア/マクロファージの形態および動態を評価した。

走査型電子顕微鏡観察 (SEM)：脳室上衣細胞の形態を評価する目的で、2, 8 週齢の *hhy* マウスおよび対照マウスの脳の大脳皮質を剥離して脳室を露出し、2%グルタルアルデヒド固定、1%オスミウム後固定し、臨界点乾燥、白金パラジウム蒸着を行い観察した。

光学顕微鏡 (光顕) および透過型電子顕微鏡観察 (TEM)：2, 8 週齢の *hhy* マウスの脳を 2%グルタルアルデヒド固定、1%オスミウム後固定し、エボン包埋した。厚切り切片を作製し、トルイジンブルー染色を行い、光学顕微鏡観察を行った。さらに、超薄切片を作製し、酢酸ウラン・硝酸鉛で二重染色し、電子顕微鏡観察を行った。

【結果】光顕所見：*hhy* マウスでは、側脳室を内張りする上衣細胞は扁平化あるいは消失し、側脳室周囲の白質に水腫が認められた。さらに、*hhy* マウスの側脳室内では、しばしばマクロファージの浸潤が認められた。SEM：*hhy* マウスでは、側脳室の一部の上衣細胞は脱落し、側脳室内ではしばしばマクロファージの浸潤が認められた。軽症例の *hhy* マウスでは、側脳室を内張りする一部の上衣細胞に残存する線毛が認められたが、重症例のマウスでは、上衣細胞の線毛は消失していた。TEM：TEM 観察においても、*hhy* マウスでは、上衣細胞の扁平化あるいは脱落が観察され、さらに脳室周囲のミエリン変性が認められた。免疫組織化学：*hhy* マウスでは、側脳室周囲の白質にアストロサイトの増生および F4/80 陽性の活性化ミクログリアが認められ、これらは軽症例に比べて重症例で顕著であった。*hhy* マウスの側脳室内では、しばしばマクロファージの浸潤が認められた。

【考察】*hhy* の病理発生において上衣細胞の機能異常が生じ、脳脊髄液が脳実質に流入して水腫およびグリア細胞の病変を引き起こす可能性が示唆された。

『ラット胚・精子の超低温保存と個体復元技術マニュアル（DVD 版）』の作製

滝澤明子¹、Birger Voigt¹、日置恭司²、江藤智生²、平林真澄³、柏崎直巳⁴、
庫本高志¹、芹川忠夫¹

(¹ 京都大院・医・附属動物実験施設、² (財) 実験動物中央研究所、

³ 自然科学研究機構 生理学研究所、⁴ 麻布大院・動物繁殖)

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、ラットという生物資源を有効に利用できるようにするため、ラット系統の『収集・保存・提供』の事業を行っている。これまで 300 を超える系統の寄託と 293 件の提供を行ってきたがそのほとんどが生体による寄託・提供であり、超低温保存胚・精子による寄託提供はまれである。これはガラス化保存胚または凍結精子を用いて個体復元させる技術を持っている研究機関が非常に限られていること、また研究機関ごとに保存手法が異なるためである。

しかし、今後リソースの迅速な寄託・提供を行うためにはガラス化保存胚・凍結精子による系統の「収集、保存、提供」が望まれる。このため NBRP-Rat では国内で有数のラット胚・精子操作に関する技術を持つ研究機関と協力し、超低温保存技術と個体復元技術の標準化に取り組み、この標準化したプロトコールのマニュアル DVD を作製した。

本マニュアル DVD の主なコンテンツは、①2 細胞期胚のガラス化保存法（担当機関：実中研）、②桑実胚のガラス化保存法（担当機関：京大）、③顕微授精（担当機関：生理研）、④精巢上体精子の凍結保存（担当機関：麻布大）、⑤胚移植・人工授精からなっている。それぞれのコンテンツは一般の DVD プレイヤーでも再生が可能なムービーで収録されており、顕微鏡下での操作も習得しやすいようになっている。また PC で閲覧が可能な PDF 形式の詳細なプロトコールも含まれており、このプロトコールを確認しながら実際の作業を行えるようになっている。

本マニュアル DVD を活用していただき、各研究機関でラット胚・精子の超低温保存技術と個体復元技術が確立され、NBRP-Rat と各研究機関との間でのラットリソースの効率的なやりとりが可能となり、それらリソースを用いた研究活動が迅速に実施されることを期待している。

カニクイザル卵子の体外成熟培養

○ 山崎樹里、岩谷千鶴、岡原純子、土屋英明、鳥居隆三

(滋賀医科大学・動物生命科学研究センター)

【目的】未受精卵子の体外成熟培養(IVM)法の確立は、体細胞核移植胚の作成による移植医療研究、体外受精・顕微授精等の発生工学的研究の推進に必須な課題の一つである。我々はホルモン投与によって発育誘起を施したカニクイザルの卵巣から腹腔内視鏡を用いて未受精卵子を採取しているが、採取された卵子には成熟卵子(MII)の他に未成熟卵子(MI, GV)が含まれている。MI, GV 卵子は体外操作に供することが出来ないため、これらを体外培養によって MII 卵子へ成熟させなければならない。そこで今回我々は IVM における支持細胞として卵胞上皮細胞、卵丘細胞および卵管上皮細胞を用いて未成熟卵子、特に GV 卵子について培養条件の検討を試みた。

【方法】カニクイザルに卵巣刺激処理を施し、腹腔鏡下で卵子を採取した。採取した卵子はヒアルロニダーゼ処理により裸化し顕微鏡下で発育ステージごとに分類した。GV 卵子は細胞培養用ペトリディッシュに接着させた 1. 卵胞上皮細胞、2. 卵丘細胞および 3. 卵管上皮細胞上に静置し、定期的な観察を 72 時間実施した。培養液には 10%FCS-TCM199 を用いた。

【結果および考察】1. では 45 個中 3 個(17.7%)が、2. では 10 個中 1 個(10.0%)、3. では 20 個中 7 個(35.0%)が MII 卵子へ成熟し、卵管上皮細胞が卵子の成熟を促す作用が高い可能性が示された。内視鏡による卵巣観察をホルモン投与中に導入することによって高効率に成熟卵子を採取することが可能となっている。しかし、貴重なカニクイザル卵子をより有効に利用するため、支持細胞の他に、培養液へ添加するグロースファクター等も含め未成熟卵子の IVM の効率化を進めることは今後とも重要である。

口腔スワブを用いた Amp-FTA 法による遺伝子改変動物のジェノタイピング

○中西 聡、庫本高志、鶴見東志子、真下知士、芹川忠夫

(京大院・医・動物実験施設)

マウス・ラットの口腔スワブ法を用いた Amp-FTA 法を紹介する。Amp-FTA 法は、FTA®カード上に塗布した血液を PCR テンプレートとして用いる。Ampdirect®Plus バッファーを用いることで、テンプレートの処理が一切不要となる。血液は、マウス・ラットの尾端を切断することにより得ている。尾の切断は、動物にとって侵襲的である。また、麻酔下で行うことが推奨されている。

そこで、非侵襲的なサンプリング法として、口腔スワブ法を検討した。口腔スワブ法により採取された口腔粘膜細胞を用いて、Amp-FTA 法を行った。

【材料と方法】

自家開発した BAC トランスジェニックマウス(4～8週齢)を用いた。トランスジーンを BAC ベクター特異的なプライマーにより検出した。マウスを保定し、滅菌綿棒(先端径 2mm)を用いて口腔粘膜細胞を採取した。同一個体の尾端から血液を採取し、対照サンプルとした。口腔スワブ、血液を FTA カード上に塗布し、乾燥させた。FTA カードを耳パンチ(径 1.5mm)で打ち抜き、PCR テンプレートとした。PCR は 15 μ l の反応液中で行い、35 サイクルとした。

【結果と考察】

滅菌綿棒をあらかじめ滅菌水で湿らせることにより、口腔スワブ法を確実に実施できた。麻酔も必要なく、血液採取に比べ簡便であった。

口腔スワブ法によっても、目的の PCR 産物が得られた。バンドの濃さは、血液を用いた場合よりも薄かった。しかし、PCR サイクルを5回追加することにより、改善できた。従って、スワブ法により採取したマウスの口腔粘膜細胞からもジェノタイピングが行えることが明らかとなった。

動物愛護管理法が改正され、実験動物に苦痛を与えない実験方法が求められている。Amp-FTA 法は、簡便・迅速で、人や環境に優しいだけではない。口腔スワブ法を組み合わせることにより、動物福祉を考慮したジェノタイピング法になった。

慢性腎不全モデルマウス ICGN/Oa の PCR 法を用いたゲノムタイピングと 表現型での分類の比較

○ 河合澄子¹、加藤貴史²、田島 優¹、黒澤 努¹

(¹大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学、

²大阪大学大学院医学系研究科分子再生医学)

【目的】自然発症型慢性腎不全マウス (ICGN/Oa) は、単一の劣性遺伝子を原因とし、ホモ固体(nep/nep)では慢性腎不全を発症する。この系統維持は、ホモ♂とヘテロ♀を組み合わせて次世代を得ている。ホモ固体は、表現型として尿中に ICGN/ Oa マウス特異タンパクを有することで定義している。その確定には SDS-PAGE 法、もしくは色比法を用い尿中タンパク濃度を測定している。尿は 24 時間尿が最適であることは以前報告したが、匹数が多くなると困難になるため簡便法としてスポット尿を採用している。最近、我々はこのマウスの腎不全の原因遺伝子が第 15 染色体の Exon18 上にある Tensin2 であることを明らかにした。そこで、この遺伝子を検出するプライマーを用いて PCR 法によるゲノムタイピングを試み、従来用いていた表現型により確定する遺伝子型と一致するかどうかを検討した。

【材料と方法】PCR 法は、ヘテロ♂とヘテロ♀から生まれたマウスから採取した口腔粘膜より抽出した DNA から、プライマーtensin2-F3, tensin2-R2 を用いて行った。コントロールのホモとワイルドの DNA は、各々近交系統として維持されたマウスより抽出したものをを用いた。表現型の尿中タンパク濃度は、比色法 ALB-S (デンカ生研) と SDS-PAGE 法により、同じマウスからスポット尿を 4 週齢以降 2 回以上採取して行い、PCR 法の結果と比較した。

【結果】PCR 法の結果、ヘテロでは 80bp 前後に 2 本のバンドが検出された。ホモ固体ではヘテロで見られた 80bp 以下のバンドと同じ位置に 1 本、ワイルド固体ではヘテロで見られた 80bp 以上のバンドと同じ位置に 1 本検出された。また同じマウスからのスポット尿による表現型の測定結果は、PCR 法による遺伝子型の結果と一致した。

【考察】PCR 法の 2 本のバンドは、理論上ワイルド固体の DNA である 83 塩基と、Tensin2 の一部を欠損しているホモ固体の DNA である 75 塩基であると考えられる。これまでの尿中タンパク濃度で見る表現型判定では、ヘテロとワイルドの区別が不可能であった。しかし、今回の PCR 法を用いることによって遺伝子の有無を確認することができ、すべての遺伝子型を確定することができるようになった。またスポット尿では見落とすことのある表現型での系統維持を誤ることなく継続できる方法が開発できたものと考えられる。

1 型糖尿病の発症を修飾する遺伝子の解析：KDP ラットと
TM.KDP-Cblb コンジェニック系統を用いた交配実験による検討

○横井伯英、藤原結花、林 千尋、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 Komeda diabetes-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発症モデルを提唱している (Yokoi, N., Exp. Anim. 54:111-115, 2005)。この発症モデルを検証するため、KDP ラットと同一の MHC 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 (TM.KDP-Cblb) を作出し、1 型糖尿病を再構成することに成功したが、コンジェニック系統の発症率が低いことから、発症を修飾する遺伝子の存在が示唆された。そこで今回、発症を修飾する遺伝子について遺伝学的解析を行った。

【方法】TM.KDP-Cblb コンジェニック系統と KDP ラットを交配して F1 ラットを、さらに F1 ラット同士を交配して F2 ラットを作出し、コンジェニック系統、KDP ラット、F1 および F2 ラットの 4 系統について糖尿病の発症を観察した。

【結果】KDP ラットは糖尿病発症開始日齢が早く、210 日齢において全個体が糖尿病を発症した (累積発症率 100%)。一方、コンジェニック系統は発症開始日齢が遅く、発症率が低かった (同約 25%)。F1 ラットは KDP ラットと同様に発症開始日齢が早く、発症率が高かった (同約 80%)。F2 ラットは KDP ラットと同様に発症開始日齢が早い個体から発症しない個体までばらつきがあった (同約 70%)。

【結語】1 型糖尿病の発症を修飾する遺伝子として、KDP ラットの遺伝的背景に優性 (あるいは偽優性) の遺伝様式で作用する遺伝子が存在することが示唆された。

難聴と平衡感覚障害を示す *mawaru* マウスにおける原因遺伝子の同定

徳田雄祐¹、山根知恵美²、柴田直哉¹、石下聡¹、芹川忠夫²、○北田一博¹

(¹北大・創成機構・実験生物、²京大院・医・動物実験施設)

【緒言】 京大院・医・動物実験施設で維持されていた ICR コロニー中に、旋回運動を呈するミュータントが見出された。家系分析により、その異常表現型は常染色体劣性の遺伝様式に従って伝達されることが明らかとなった。ミュータントマウスにおける異常行動は、個体により旋回運動を呈するものから軽度な斜頸を示すものまで、ばらつきが見られる。ホモ個体は、異常行動に加え、音に対する驚愕反応を示さず、**swimming test** においても正常な泳ぎができないことから、内耳障害の可能性が示唆されている。ホモ個体間の繁殖成績は極めて悪く、現在、ホモ個体とヘテロ個体間の兄妹交配により維持され、F15 世代に達している。今回、このミュータントマウスの難聴・平衡感覚障害モデルとしての有用性を高める目的で、原因遺伝子を同定したので報告する。

【方法と結果】 ミュータントマウスを野生由来近交系マウス **MSM** と交配して 181 匹の F2 個体を作成し、行動異常の有無を判定した。さらに、全ゲノム領域に散在するマイクロサテライトマーカーを用いて連鎖解析したところ、異常表現型は第 1 2 染色体上のマーカー **D12Mit59** と完全に一致して分離することが示された。そこで、この原因遺伝子を *mawaru* (*mw*) と命名した。このマーカーは、甲状腺腫大を伴う症候群性難聴であるペンドレッド症候群と前庭水管拡大を伴う感音性難聴(**DFNB4**)の原因遺伝子として同定された *solute carrier family 26, member 4* (*Slc26a4*) 遺伝子の内部に存在する。ミュータントにおける *Slc26A4* 遺伝子の配列を決定したところ、第 14 エクソンに **G418W** のアミノ酸置換を伴う G から T への塩基置換が生じていた。このアミノ酸残基の近傍はゼブラフィッシュからヒトまで広い脊椎動物種で保存されているとともに、ヨーロッパにおけるペンドレッド症候群の主要な変異型はこの領域内の **T416P** のアミノ酸置換であることが知られている。また、*Slc26a4* 遺伝子の null 型ノックアウトマウスが作出されており、その表現型は *mawaru* マウスのものに酷似する。以上の結果から、*mawaru* マウスの原因遺伝子は *Slc26a4* 遺伝子であり、ペンドレッド症候群、特に欧米で高い頻度で見られるタイプのよいモデルになり得ると結論付けた。

【考察】 正常な *Slc26a4* 遺伝子産物は、Cl⁻イオントランスポーターや I⁻イオントランスポーターの活性を持つとする報告例があるものの、その詳細な機能は依然不明である。一次構造が保存されている領域は重要な機能を担っていることが推測され、今後、ミュータント型の遺伝子産物がイオントランスポーター活性を欠いているか否かの検索が望まれる。また、今回作出された F2 世代においても、行動異常のばらつきが見られた。このばらつきを支配する修飾遺伝子の探索を進めることにより、さまざまな内リンパ液の代謝障害を伴う平衡感覚障害の病因を解明することにつながることを期待される。

〈第93回研究会（平成19年3月9日）〉

テーマ：実験動物の感染症：過去～現在～未来

1. 実験動物の微生物感染症

－わが国で認められた実験動物固有及びズーノチックウイルス感染症－

佐藤 浩（長崎大学先端生命科学研究支援センター）

2. 実験動物におけるE型肝炎ウイルス感染の現状

山本 博（富山大学生命科学先端研究センター動物資源開発分野）

3. 感染症法の改正：伝染病予防法から改正感染症法までの変遷

喜多 正和（京都府立医科大学大学院実験動物センター）

実験動物の微生物感染症(過去、現在、未来)

—わが国で認められた実験動物固有及びズーノチックウイルス感染症—

佐藤 浩

(長崎大学先端生命科学研究支援センター)

実験動物の微生物感染症に係る研究発表は、昨今その微生物統御が各生産業者により、あるいは各研究機関等によって適切に行われているためか、学会等でも研究発表数が減少してきている。たとえば、本研究会の講演会を検索しても、第 77 回(平成 15 年)以来途切れている。また、実験動物学会の動向も、やはり直近の昨年の大会(2006 年、第 53 回、神戸大会)において関連演題は数題のみである。他方、20 年前の 1986 年の第 33 回実験動物学会(東京大会)における演題数は 18 題であり、それ以前の 1980 年の第 27 回(浜松大会)でも 20 数題発表されていて、総演題数を考慮すると過去においてはかなりの高率で微生物感染症関連の研究発表が行われていたこととなり、まさに隔世の感である。感染症法の改正により、一昨年からスタートした輸入動物届出制度と相俟って、実験動物の微生物感染症は旧聞の一つになってしまうのであろうか？

翻って、人間を取り巻く環境では、実験動物分野と相反し、微生物感染症、特にズーノチックウイルス感染症が新興・再興感染症としてグローバルな問題となり、常日頃ニュースとして事欠かない状況である。

実験動物分野においても、新しい免疫不全動物の開発や KO・Tg など遺伝子操作動物の激増など、あらたな局面を迎えていることは周知のことであり、これまで我々が蓄積してきた知識だけではただちに解決できない感染症の出現を危惧するのは私だけであろうか？さらに、実験動物の近代的な飼養保管法にフィットした新しい微生物検出法の開発なども強く望まれている。

演者は、微生物感染症の中でも特にウイルス感染症について、実験動物分野と係わって早や 20 数年間経過したが、このたび、その足跡ともいべき講演する貴重な機会を頂戴したので、これまで演者らが進めてきた実験動物固有及びズーノチックウイルス感染症並びにその他の研究内容を網羅的に紹介した。それらについて記録として概説する。今回、折角の機会でもあったので、演者が実験動物学分野に参入する以前の研究も紹介すべく下記のステップで述べた。

内容は次のごとくであった。

1. 実験動物学分野参入以前の研究
2. 実験動物固有のウイルス感染症(げっ歯類:総論)
3. 実験動物固有ウイルス感染症に関するこれまでの研究
4. ズーノチックウイルス感染症(総論)
5. ズーノチックウイルス感染症に関するこれまでの研究
6. その他の研究
7. 今後の展望

なお、3.の「実験動物固有ウイルス感染症に関するこれまでの研究」、5.の「ズーノチックウイルス感染症に関するこれまでの研究」、6.の「その他の研究」に関する具体的内容は以下の通りであった。

実験動物固有 ウイルス感染症	ズーノチック ウイルス感染症	その他の研究
センダイウイルス	ハンタウイルス	感染動物実験用安全キ ャビネットの開発
マウス肺炎ウイルス	パラインフルエンザ 3 型ウイルス	オゾンのウイルス不活化 効果
マウス脳脊髄炎ウイルス	サルヘルペスB ウイ ルス	感染動物実験安全対策
ラットコロナウイルス	リンパ球性脈絡髄 膜炎ウイルス	遺伝子組換えマウスに おける微生物汚染と検 査メニューの検討
ラットカルジオウイルス		ケージダストによる微生 物モニタリング
マウス肝炎ウイルス		

「1. 実験動物学分野参入以前の研究」においては、麻疹の亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)、風疹の催奇形性、ムンプスワクチンに関する疾患モデル動物の現状及び樹立の必要性、ワクチンの安全性判定のための基礎的研究、多発性硬化症 (MS) の問題や病因などについて、その経緯や今後解明すべき点などに触れるとともに、演者の米国 FDA 留学中の課題等に関して講演した。

「2. 実験動物固有のウイルス感染症(げっ歯類:総論)」に関しては、直近の Comparative Medicine 雑誌 57 巻、No. 1、2007 の感染症特集号の話題、及び欧米における微生物関連書籍の出版状況やモニタリング関係の現状に関して、下記の著書等から話題とした。(1) Recommendations for the health monitoring of rodent and rabbit colonies in breeding and experimental units. FELASA Working Group on Health Monitoring of Rodent and Rabbit Colonies, (June 2001), (2) Laboratory Animal Medicine, 2nd Edition, Biology and Diseases of Mice, Biology and Diseases of Rats -Viral Diseases- James G. Fox, *et al.*, (2002), ACLAM series, Academic Press. (3) Natural Pathogens of Laboratory Animals (Mice and Rats). Their effect on Research -Viruses-, David G. Baker (2003), ASM Press. (4) The Mouse in Biomedical Research, 2nd Edition, Vol. II, Diseases -Viral Diseases- James G. Fox, *et al.*, (2007), ACLAM series, Academic Press. また、演者らがこれまで研究してきた中で、ラットのカルジオウイルスの発見の経緯やわが国での今後の研究が期待されるウイルス項目についても話題とし、さらに、マウスサイトメガロウイルス、マウス胸腺ウイルス、乳酸脱水素酵素上昇ウイルス、パルボウイルスなど、今後わが国でもさらに研究を進める必要のある研究領域の紹介を試みた。

「3. 実験動物固有ウイルス感染症に関するこれまでの研究」に関しては、ラットパルボウイルス、センダイウイルス関係の話題、マウス肺炎ウイルスのわが国での初分離、ラットコロナウイルスの培養細胞比較関係、マウス肝炎ウイルスの検出法に関する話題、タイラー脳脊髄炎ウイルスのマウスからのわが国での初分離及びラットからの世界的初分離と遺伝学的解析、さらにそれらの経緯とウイルス分類なども紹介した。

「4. ブーノチックウイルス感染症(総論)」については、世界的な諸問題と現状について、サル痘、ハンタウイルス、E 型肝炎ウイルス、パラインフルエンザ 3 型ウイルス (PIV3) 等を話題とし、演者らが分離したモルモット由来 PIV3 のリバーズブーノーシスの可能性などについても話題提供した。また、PIV3 を使用した感染動物実験についても最近の研究結果を報告した。なお、PIV3 の場合、免疫不全動物よりもむしろ正常動物において肺の組織学的所見で炎症像が認められることから、ヒトの respiratory syncytial (RS) virus に似た側面を有することと、そのモデル動物実験としての可能性を話題とした。また、ケージダストを使用した PIV3 と PIV1 との型別鑑別診断の可能性などについても触れた。

「5. ブーノチックウイルス感染症に関するこれまでの研究」に関しては、リンパ球性脈絡髄膜炎 (LCM) ウイルスのわが国及びヨーロッパでの現状とトピックを述べ、ここ数年、ヒトの臓器移植に際してレシピエントでの感染致死例の報告が数編あることを報告し、注意喚起した。次に、サルの B ウイルスに関する演者らの最近の研究結果についても報告し、特に、B ウイルスのゲノム断片が近畿地方野生生息由来の抗体陽性ニホンザルで 10% の確立で検出されたこと、さらに今まで報告されているタイプの B ウイルスゲノムと相違が認められたこと、今後、分離が成功した場合、これらの B ウイルス亜種間の病原性比較研究などが必要であり、興味のあることなど展望についても述べた。

「6. その他の研究」及び「7. 今後の展望」に関しては、これまでの実験動物・動物実験関連領域に関する活動や研究成果の応用面などについても話題提供し、最後に、演者の 25 年間余りの研究等について自己点検評価とした。

実験動物における E 型肝炎ウイルス感染の現状

山本 博

(富山大学 生命科学先端研究センター 動物資源開発分野)

はじめに

ヒトの E 型肝炎ウイルス (HEV) 感染は動物由来感染症と言われており、家畜や野生由来の動物を実験に使用する際にヒトへの感染の危険性も考えられている。また、ブタおよびイノシシは日本国内において HEV の保有宿主と言われている。しかしながら、全国の動物実験施設において用いられている実験動物における HEV の感染状況についての調査・報告は見当たらない。HEV 感染実験動物が施設に維持されまた実験に使用される場合、飼育管理や外科的手術操作などにおいて HEV への注意が必要と思われる。我々は、施設において維持され、動物実験に用いられたサルおよびブタの HEV 感染状況の調査を最近実施した。そこで今回は、HEV とそのヒトおよび動物の感染について簡単に紹介した後、我々の調査結果とその対応について考察を行う。

E 型肝炎と E 型肝炎ウイルス

1. E 型肝炎とは

E 型肝炎は、従来、経口伝播型非 A 非 B 型肝炎と呼ばれてきたウイルス性の肝炎で、E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus) の感染による急性肝炎（稀に劇症肝炎）で慢性化しない。発展途上国における経口伝播型非 A 非 B 型肝炎の大部分は E 型肝炎であるといわれている(表 1)。

HEV の感染経路は一般に経口感染であるが、稀に感染初期にウイルス血症者から血液感染することも報告されている。発展途上国では、時として汚染飲料水により大規模流行をおこす。一方先進国では、輸入感染症とされてきたが、国内発症例も見られ土着株が存在していると思われる。自然界における感染サイクルは未だ不明であるが、ブタなどからヒト HEV に酷似したウイルスが検出されていることより人獣共通感染症として捉える必要性が出てきている。

表 1. ウイルス肝炎の病型と原因ウイルス

種類	A 型肝炎	B 型肝炎	C 型肝炎	D 型肝炎	E 型肝炎
原因 ウイルス	HAV	HBV	HCV	HDV (+HBV)	HEV
分類	ピコナ ウイルス科	ヘパドナ ウイルス科	フラビ ウイルス科	サテライト ウイルス科	ヘペ ウイルス科
感染経路	経口	血液	血液	血液	経口
潜伏期間	2～6 週	1～6 ヶ月	2 週間 ～6 ヶ月	1～6 ヶ月	2～9 週間 (平均6週間)
キャリア化	無	1～2%	2～3%	無	無
癌化	無	全肝癌の 20%	全肝癌の 70～80%	無	無
劇症化	1%	1～2%	有	重症化・ 劇症化多し	有 ことに妊婦

2. 症状

HEV は不顕性感染が多く特に若年者に多いと言われている。肝炎の症状は A 型肝炎に類似し、黄疸を伴う。潜伏期（6 週）の後、発熱、悪心、腹痛、肝腫大が出現し、稀に劇症化する。妊婦で、特に妊娠第 3 期に感染した場合、致死率が 20%に達する可能性が報告されている。大流行でも散发例でも罹患率は青年、大人で多く、小児では低い。

予防方法

ワクチンは開発段階であり現在実用化したものはない。HEV は経口感染によるため、手洗い、飲食物の加熱を徹底する。HEV 流行域への旅行の際は、清潔でない飲料水、非加熱の貝類、非調理の果物・野菜をとらないようにする。

治療方法

現在は急性期の対症方法のみおこなっている。劇症化の場合血漿交換、人工肝補助療法、肝移植などの特殊治療を施す。

E 型肝炎検査

病原体分離については E 型肝炎ウイルスが増殖可能な培養細胞系はない。核酸増幅検査（RT-PCR）によって HEV 遺伝子の検出を行う。特異抗体の検出は ELISA 法による。抗原は ORF2 の N 末端から 111 アミノ酸を欠乏させたフラグメントを組換えバキュロウイルスで発現させた中空粒子（VLP）を抗原とした ELISA 検査を行う（文献 1）。

E 型肝炎ウイルス

直径 27nm、エンベロープを持たない小型球形ウイルスであり肝臓が主な標的器官。1980 年代、未知の経口伝播型非 A 非 B 型肝炎が流行し発見の発端となった。1983 年に患者の糞便と回復期血清からウイルスを観察した。現在へペウイルス科に属する(図 1)。

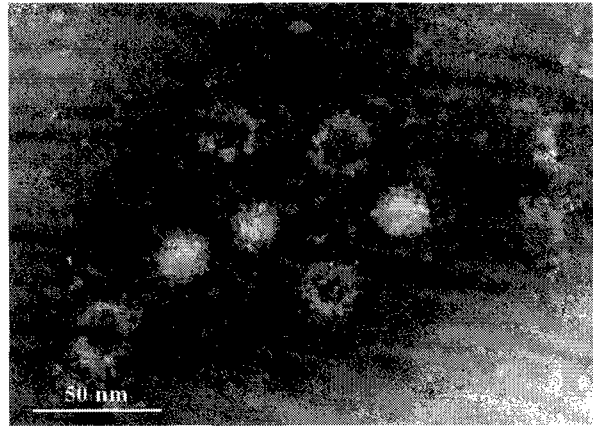


図 1 E 型肝炎ウイルス
(国立感染研 李博士より)

HEV の地理的分布と遺伝学的分類

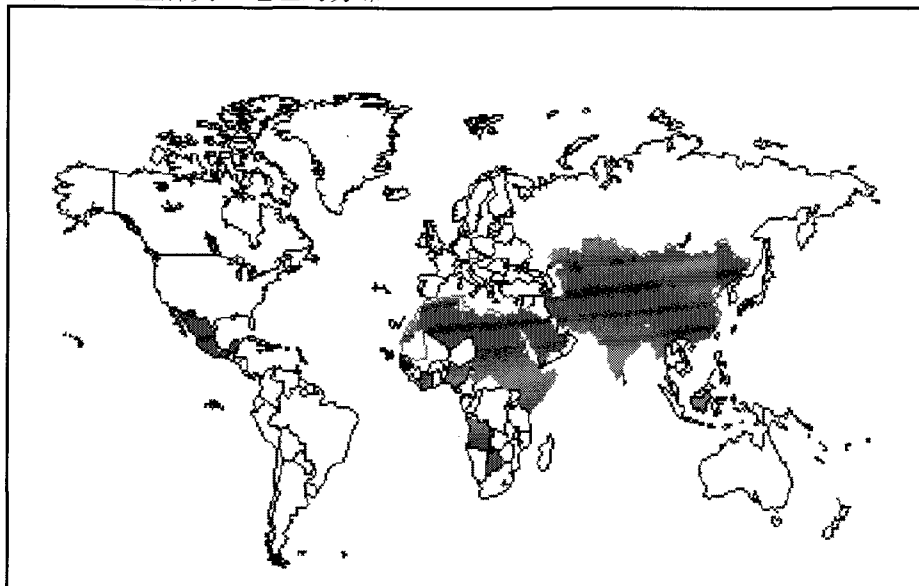
HEV の地球上の分布について図 2 に示した。HEV は ORF2 の比較により遺伝学的に 4 つに分類されており、以下に簡単に説明する。

- I 型； 相互に塩基で 90%以上のホモロジー（遺伝学的に同一）があり、ミャンマー、インド、パキスタン、中国、ロシアにおける分離株である。
- II 型； 81～82%の塩基ホモロジーを示す。メキシコ株と他のアジア株が属する。

III 型； 海外渡航歴のない急性肝炎患者と豚から検出した新種の HEV であり、この株はアジア株とメキシコの株に塩基レベルで 78～80% のホモロジーしかない。また、過去 10 年間に海外渡航歴が全くない E 型肝炎患者からの分離株であるこれらの株と最近ブタから検出された株において塩基レベルで 92.2%、アミノ酸レベルで 97.7% のホモロジーを有し、非常に近縁の関係にあると思われる。

IV 型； 中国、日本で散発例の急性肝炎患者から検出した株であり、主な流行地はベトナムである。

図 2 E 型肝炎の地理的分布



動物由来感染症

1. 動物における HEV 感染報告

ブタでは、アメリカ、日本、中国、韓国、インド、ネパール、カナダ、オーストラリア、スペインなどにおいて血中 HEV 抗体を検出している。原因は不明であるが、ブタから検出された HEV の遺伝子型は III 型と IV 型のみである。ブタ以外以外の動物では、鶏、犬、ラット、牛、山羊、ニホンザルなどで血中 HEV 抗体を検出しており多くの動物が HEV に暴露されている可能性がある。しかし、HEV 遺伝子の検出はブタ、ラット、及びシカからのみであり、今後の調査が必要である。

2. ブタにおけるHEV感染

2001年カナダの報告（文献2）によれば、6ヶ月令の屠殺ブタの59.4%がHEV抗体陽性であり、インド、中国、アメリカ、オーストラリアでも高い抗体保有率が報告されている。

台湾及び日本での調査では、豚の月齢によりウイルスの検出(RT-PCR)に特徴的傾向が報告されており、肥育初期の2〜3ヶ月令を中心にウイルスは検出できるが、ほ乳期や6ヶ月令を越えるものからは検出できないといわれている。つまり、感染後一過性のウイルス血症が起こるが抗体出現と共にウイルスは消失すると考えられている。日本のブタについて行われた調査でも生後60日のブタ73頭中2頭と、生後90日のブタ22頭中1頭からHEV遺伝子を検出したとの報告がある。

3. 人獣共通感染症

近年、日本を含む先進国においてHEV常在地への渡航歴のない急性肝炎患者からHEVが検出されており、分離されたHEVが当該地のブタから採取されるHEVと極めて類似していることより人獣共通感染症であると思われる。ブタHEVのヒトへの伝播の可能性については、米国、台湾、ニュージーランドにおいて、ヒトHEVと類似するウイルスがブタに感染していると報告されており、日本でもブタからHEVを分離（文献3）している。ブタ由来HEVがヒトに感染する可能性については、実験的感染で、ブタ由来HEVはアカゲザル、チンパンジーに感染し、ウイルス血症、糞便へのウイルス排出を認める（文献4）ことよりヒトにも感染すると考えられる。また、ヒト由来HEVはブタに感染する（文献4,5）と報告されている。

ブタ以外にも種々の動物にHEV特異抗体の存在が報告されており、ヒトに感染する可能性を示唆している。最近 日本において野生のイノシシの肝臓、シカの生肉および加熱不十分のブタレバーを食したことより、E型肝炎の集団発表が報告された。厚生労働省は改正感染症法により動物由来感染症対策を強化しており、医師にはヒトの感染についてHEV報告義務を定めている。感染症法における取り扱いは平成15年11月に感染症法が改正され、従来の「急性ウイルス性肝炎」は4類感染症の「E型肝炎」「A型肝炎」および5類感染症の「ウイルス性肝炎（A型及びE型を除く）」に分けられた。「E型肝炎」を診断した医師は直ちに最寄の保健所に届け出る。報告のための基準は以下の通りである。

①診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、②かつ、以

下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたものが必要である a.病原体遺伝子の検出 (RT-PCR 法による遺伝子の検出等) あるいは b.血清抗体の検出 (特異的 IgM 抗体が陽性等)。

実験動物における HEV 感染

1. 上に示したように、実験動物として用いられている家畜、野生動物およびマウス、ラット等様々な動物に HEV の抗体が存在することが報告されている。今回私達は、これらの実験動物のうち比較的多数動物実験に使用されているが、実験動物としての微生物学的なコントロールがまだ十分には行われていないブタ、サルについて調査を行った。

国立大学法人附属動物実験施設協議会(JALAN)のバイオセーフティー委員会の 2005 年度事業として公私大学動物実験施設協議会(JALAP)の協力を得て抗体調査を行った。検査用検体は JALAN および JALAP 傘下の施設由来のサル血清 916 検体およびブタ血清 77 検体を検査材料とした。HEV 抗体検査は国立感染研の検査マニュアルにより行った。抗原は組換えバキュロウィルスで作製した中空粒子 (HEV-VLP) を用いた (文献 1)。二次抗体は HRP-conjugated goat anti-human IgG(Cappel No.55224) および HRP-conjugated goat anti-swine IgG(KPL No.14-14-06)を用いて ELISA 検査を行い、OD492nm にて測定した。一部検体は RT-PCR により HEV RNA の存在を調べた。

サル 916 検体のうち抗 HEV-IgG 抗体陽性は 107 検体 (11.7%) であったが、RT-PCR の結果では 一部サンプルの検査より HEV RNA は見あたらなかった。またサルの検体についてウェスタンブロットを行ったところ、HEV 特異抗原のバンドが cut off 値 (OD490 にて 0.106) 以上の血清では確認された。またブタでは 77 検体のうち 36 検体 (46.8%) が IgG 抗体陽性であった。そのうちわけは家畜ブタ 62 頭のうち 36 頭 (58.1%) が HEV-IgG 抗体陽性であり、ミニブタは検査した 15 検体が陰性であった。HEV-IgM 抗体陽性であった家畜ブタ由来の 6 検体 (血清) について RT-PCR の検査を行ったが、HEV RNA は確認できなかった。

2. 動物実験施設における HEV に関する基本事項

2005 年度の全国調査の結果より、施設においてじっけんに用いたサル、ブタが高度に HEV 感染していることが判明したので、以下の守るべき基本事項をまとめた。

HEV は動物由来感染症の一つであり、感染症法において4類感染症に分類されている。一般に、抗体陽性動物が HEV を保有あるいは排出している可能性はかなり低いと考えられるが、一方、HEV 抗体陽性養豚場由来の感染後間もない幼ブタはウイルスを保有し、場合によっては糞便中にウイルスを排出している可能性がある。したがって、一般的な遵守事項でもある血液や臓器などとの直接的接触を避けるとともに、水洗作業などの汚物飛沫が多量に発散する作業時等に、微生物学的注意を払い、基本的飼育管理法に則っていれば、実験動物からヒトへの感染を充分防止することが可能と考えられる。

3. 動物実験施設における課題

今回の調査や以前の家畜ブタ、サルにおける抗体調査報告より今後動物実験施設において、家畜ブタ、サルなどを動物実験に用いる場合の安全に対する対策が必要と思われたので以下に動物実験施設における検討課題について箇条書きに示した。

1) 実験動物における HEV 感染の把握、確認

- ・ ELISA における抗体検査
- ・ RT-PCR

2) 対象実験動物

- ・ マウス、ラット等の小動物
- ・ イヌ、ネコ、サル、ブタ等の中動物

3) 対応策の検討

- ・ In house システムの構築（あるいは外注検査）——Dry antigen plate 作製の検討
- ・ 研究者、職員の安全への注意喚起。
- ・ 危険手当の必要性については今後の検討が必要である。
- ・ ヒトへの HEV 感染源としては血液、糞便が考えられこれらの取り扱いに注意が必要である。特に感染後3週から9週の動物に注意する必要あり。

終わりに

以上の結果を総合するとサル、ブタの飼育管理者やこれら動物を用いて実験を行っている研究者は HEV 感染に対してウィルス一般に対する取り扱いに注意が必要と思われた。また、動物由来感染症の予防には日頃より施設管理者や研究者の動物由来感染症にたいする心構えが大事と考えられる。

文献

1. Li T-C, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Kiso K, Mast EE, Miyamura T, Takeda N: A Empty Virus-like Particle-based Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Antibodies to Hepatitis E Virus. *J. Med. Virol.* 2000;62: 327-333.
2. Yoo, D. et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in Canadian Swine herds and identification of a novel variant of swine hepatitis E virus. *Clin Diagn Lab. Immunol.* 8, 1213-1219 (2001)
3. Okamoto, H. et al. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 289, 929-936 (2001)
4. Meng, X.J. et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by the swine hepatitis E virus. *J. Virol.* 72, 9714-9721 (1998)
5. Halbur, P. G. et al. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis e viruses recovered from a pig and a human. *J. Clin. Microbiol.* 39, 918-923 (2001)

「感染症法の改正：伝染病予防法から改正感染症法までの変遷」

喜多 正和

(京都府立医科大学大学院実験動物センター)

2006年12月8日、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等の一部を改正する法律（法律第一〇六号、厚生労働省）、すなわち改正感染症法が公布された。主たる改正事項は、以下の3点である。

- 1、生物テロや事故による感染症の発生・まん延を防止するための病原体等の管理体制の確立
- 2、最近の医学的知見に基づく感染症の分類の見直し
- 3、結核を感染症法に位置付けて総合的な対策を実施

基本的理念として、国際的動向を踏まえた施策、人権尊重、責務規定として、医師等の責務規定の充実、病原体等の検査を行っている機関の責務、基本指針として、病原体等を適正に取り扱う体制の確保に関する事項、を挙げている。

病原体等の適正な管理を含めた総合的な感染症対策として、従来の一類～五類感染症とは別に、以下の一種～四種病原体等の四分類を導入して、病原体の適正な安全管理を義務付けている。

- 1) 一種病原体等：所持等の禁止

エボラウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、痘そうウイルス、南米出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス

- 2) 二種病原体等：所持等の許可

SARS コロナウイルス、炭疽菌、野兔病菌、ペスト菌、ボツリヌス菌、ボツリヌス毒素

- 3) 三種病原体等：所持等の届出

Q熱コクシエラ、狂犬病ウイルス、多剤耐性結核菌

政令で定めるもの：

コクシジオイデス真菌、サル痘ウイルス、腎症候性出血熱ウイルス、西部馬脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス群、東部馬脳炎ウイルス、ニパウイルス、日本紅斑熱リケッチア、発疹チフスリケッチア、ハンタウイルス肺症候群ウイルス、Bウイルス、鼻疽菌、ブルセラ属菌、ベネズエラ馬脳炎ウイルス、ヘンドラウイルス、リフトバレーウイルス、類鼻疽菌、ロッキー山紅斑熱リケッチア

4) 四種病原体等：基準の遵守

インフルエンザウイルス (H2N2)、黄熱ウイルス、クリプトスポリジウム、結核菌（多剤耐性結核菌を除く）、コレラ菌、志賀毒素、赤痢菌属、チフス菌、腸管出血性大腸菌、鳥インフルエンザウイルス、パラチフス A 菌、ポリオウイルス
政令で定めるもの：

ウエストナイルウイルス、オウム病クラミジア、デングウイルス、日本脳炎ウイルス

また、感染症法上の感染症類型については、以下のような改正が行われている。

1) 重症急性呼吸器症候群 (SARS コロナウイルスに限る) が一類感染症から二類感染症に移行

2) 二類感染症に、結核が新たに追加

3) コレラ、細菌性赤痢、腸チフス、パラチフスが二類感染症から三類感染症に移行

4) オムスク出血熱、キャサヌル森林熱、西部馬脳炎、ダニ媒介性脳炎、東部馬脳炎、鼻疽、ベネズエラ馬脳炎、ヘンドラウイルス感染症、リフトバレー熱、類鼻疽、ロッキー山紅斑熱の 11 疾患が、従前の四類感染症 30 疾患に追加され、四類感染症は計 41 疾患となった。

5) 五類感染症には変更なし

明治 30 年 (1897 年) に制定された「伝染病予防法」は約 100 年ぶりに改正され、1999 年、現在の「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」(いわゆる感染症法) となった。その後、少しずつ法律の一部が改正され、今回の改正となった。本講演では、今回の改正内容を中心に、これまでの感染症法の変遷について解説する。

2006 年 12 月 8 日に公布された改正感染症法における病原体の種別と取り扱い、病原体等所持者の義務等の要点

(日本細菌学会 BS 委員会 荒川)

Dec. 28, 2006

特定病原体等の種別	病原体等名 (青字は細菌または毒素)	取り扱い	所持者の義務等	
			研究機関等	病院・診療所等
第一種病原体等	エボラウイルス クリミア・コンゴ出血熱ウイルス 痘そうウイルス 南米出血熱ウイルス マールブルグウイルス ラッサウイルス その他政令で定めるもの	【所持等の禁止】 国又は政令で定める法人のみ所持(施設を特定)、輸入、譲渡し及び譲受けが可能 【免散行為の処罰等】 (第六十七条)	病原体を所持前に「感染症発生予防規程」を作成し厚生労働大臣に届け出る。 「病原体等取扱主任者」を選任し 30 日以内に厚生労働大臣に届け出る。 「感染症発生予防規程」の周知と教育及び訓練 滅菌、譲渡する際の届け出 記録義務、施設の基準、保管、使用、運搬、滅菌等の基準の遵守 運搬の際には公安委員会へ届け出て証明書の交付を受ける。 盗難等事故発生時の届け出 災害時の応急措置と届け出	病院、診療所、検査を行う機関が、業務に伴い病原体を所持する事になった場合は、滅菌、無害化しなければならない。 (第五十六条の二十二第一項第二号) 滅菌、譲渡する場合も、記録義務、政令で定められた施設、保管、使用、運搬、滅菌等の基準の遵守 (第五十六条の二十三～二十五)
第二種病原体等	SARS コロナウイルス 炭疽菌 野兔病原 ペスト菌 ボツリヌス菌 ボツリヌス毒素 その他政令で定めるもの	【所持等の許可】 検査、治療、医薬品の製造、試験研究の目的で厚生労働大臣の許可を受けた場合に、所持、輸入、譲渡し及び譲受けが可能 許可無く所持した場合は処罰 欠格条項あり (第五十六条の七) 被産者、禁固刑以上の刑に処せられた者……	病原体を所持前に「感染症発生予防規程」を作成し厚生労働大臣に届け出る。 「病原体等取扱主任者」を選任し 30 日以内に厚生労働大臣に届け出る。 「感染症発生予防規程」の周知と教育及び訓練 滅菌、譲渡する際の届け出 記録義務、施設の基準、保管、使用、運搬、滅菌等の基準の遵守 運搬の際には公安委員会へ届け出て証明書の交付を受ける。 盗難等事故発生時の届け出 災害時の応急措置と届け出	病院、診療所、検査を行う機関が、業務に伴い病原体を所持する事になった場合は、滅菌、無害化しなければならない。 (第五十六条の二十二第一項第二号) 滅菌、譲渡する場合も、記録義務、政令で定められた施設、保管、使用、運搬、滅菌等の基準の遵守 (第五十六条の二十三～二十五)

特定病原体等の種別	病原体等名 (青字は細菌または毒素)	取り扱い	所持者の義務等	
			研究機関等	病院・診療所等
第三種病原体等	Q熱コクシエラ、狂犬病ウイルス、多剤耐性結核菌(RIF, INH に耐性) 政令で定めるもの コクシエラ菌、サルモネラ菌、野兔病原、西伯利亚炭疽ウイルス、ダニ媒介性炭疽ウイルス、東部馬炭疽ウイルス、ニバウイルス、日本紅斑熱リケッチャ、発疹チフスリケッチャ、ハンタウイルス、肺症候群ウイルス、B 型肝炎ウイルス、ブルセラ菌、ペネズエラ馬炭疽ウイルス、ヘンドラウイルス、リフトバレーウイルス、豚鼻炭疽、ロッキー山紅斑熱リケッチャ その他政令で定めるもの	【所持等の届出】 病原体を所持した場合、厚生労働大臣へ届け出が必要 届出せず所持した場合は処罰	病原体の種類等について厚生労働大臣へ事後届け出が必要(所持した日より 7 日以内) 記録義務、施設の基準、保管、使用、運搬、滅菌等の基準の遵守 運搬の際には公安委員会へ届け出て証明書の交付を受ける。 盗難等事故発生時の届け出 災害時の応急措置と届け出	病院、診療所、検査を行う機関が、業務に伴い第三種病原体を所持する事になった場合は、 <u>政令で定めるところにより、滅菌無害化を完了するまでの間、届出等はしない。</u> (第五十六条の十六第一項第一号) 滅菌、譲渡するまでの間、 <u>記録義務、政令で定められた施設、保管等の基準は適用されない。</u> (第五十六条の二十六第一項)
第四種病原体等	インフルエンザウイルス(H2N2)、黄熱ウイルス、クリプトスポリジウム、結核菌(多剤耐性結核菌を除く)、コレラ菌、赤痢菌、赤痢菌、チフス菌、腸管出血性大腸菌、鳥インフルエンザウイルス、パラチフス A、ボリオウイルス 政令で定めるもの ウエストナイルウイルス、オウム病クラミジア、デングウイルス、日本脳炎ウイルス その他政令で定めるもの	【基準の遵守】 病原体を所持した場合、厚生労働大臣へ届け出等は不要であるが、所持者に管理責任が負われる。	施設の基準、保管、使用、運搬、譲渡等の基準の遵守 運搬の際には公安委員会へ届け出は無用 盗難等事故発生時の届け出 災害時の応急措置と届け出	滅菌、譲渡するまでの間、 <u>政令で定められた施設、保管等の基準は適用されない。</u> (第五十六条の二十六第三項)

病原体等取扱施設基準：感染症法と文科省マニュアルの対比（調査委員作成）

	感染症法						大学等における研究用微生物安全管理マニュアル（文部省平成18年1月）		
	1種病原体等	2種病原体等(1)	2種病原体等(2)	3種病原体等	4種病原体等(1)	4種病原体等(2)	BSL4	BSL3	BSL2
病原体(例)	エボラウイルス 天然痘ウイルス	SARSウイルス 炭疽菌、野鳥ウイルス	ボツリヌス菌 ボツリヌス菌	狂犬病ウイルス 多利耐性結核菌	インフルエンザウイルス 結核菌	大腸菌O157、赤痢菌、コレラ菌		炭疽菌、結核菌、野鳥ウイルス、ボツリヌス菌、ペスト菌	大腸菌O157、赤痢菌、コレラ菌、ボツリヌス菌
自然災害対策	○	○	○	○	○	○			
火災対策	○	○	○	○	○	○			
管理区域	使用部屋、前室、シャワー室、更衣室、脱衣室、保管場所	使用部屋、前室（保管施設）	使用部屋、前室、保管場所	使用部屋、前室、保管施設	使用部屋、前室、保管施設	使用部屋、前室、保管施設	使用部屋、前室、保管施設	使用部屋、前室、保管施設	使用部屋、前室、保管施設
補助施設	○	○	○	○	○	○			
侵入防止	監視カメラ等	—	—	—	—	—			
通行制限	登録制	登録制	登録制	—	—	—	登録制	登録制	
使用部屋	○(3重以上)	○	○	○	○	○			使用部屋と前室の安全確保を完了する場所
前室	○	○	○	○	○	○	(○)		
シャワー室	○	—	—	—	—	—	○		
二重扉	○	—	—	—	—	—	(○)		
インターロック	○	どちらか	—	どちらか	どちらか	—	○	どちらか	
使用部屋内									
気密、耐水	○	—	—	—	—	—	○		
消火	○	○	○	○	○	○	(○)	○	
緊急連絡装置	○	○	○	○	○	○	—	—	
室内カメラ、音	○	○	○	○	○	○	—	—	
安全キャビネット	○(クラスⅡ)又はⅢ 又はⅣ(クラスⅡ)	○(クラスⅡ)	—	○(クラスⅡ)	○(クラスⅡ)	—	○(グローブボックス型)	○	○(エアロゾル発生の際の危険性のある菌類)
給気	独立(縦)	—	—	—	—	—	—	—	
HEPA	1層	—	—	—	—	—	1層		
排気	独立(縦)	独立	—	独立	独立	—	—		
HEPA	2層	1層	—	1層	1層	—	2層	○	
排水・廃液	高圧又は単液	高圧又は単液	—	高圧又は単液	高圧又は単液	—	高圧		
保管施設等	実験室内又は実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所	実験室内又は保管場所
場所の施設	○	○	○	○	○	○	○	○	
保管庫の施設	○	○	○	○	○	○	○	○	
保管施設	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所	使用部屋内又は実験室内又は保管場所
維持管理	年1回	年1回	年1回	年1回	年1回	年1回	年1回	年1回	年1回

・すでに実験室内に入置するものに3重の扉あり。

明治30年（ 1989 ）

伝染病予防法

法定伝染病

- ・腸チフス
- ・パラチフス
- ・赤痢
- ・コレラ
- ・猩紅熱
- ・ジフテリア
- ・ペスト
- ・流行性脳脊髄膜炎
- ・発疹チフス
- ・痘瘡
- ・日本脳炎
- 指定伝染病
- 届出伝染病

性病予防法

エイズ予防法

平成11年（ 1999 ） 2003

感染症法

一類感染症

- ・エボラ出血熱
- ・クリミア・コンゴ出血熱
- ・ペスト
- ・マールブルグ病
- ・ラッサ熱
- ・SARS
- ・痘瘡

二類感染症

- ・急性灰白髄炎
- ・コレラ
- ・細菌性赤痢
- ・ジフテリア
- ・腸チフス
- ・パラチフス

三類感染症

- ・腸管出血性大腸菌感染症

結核予防法

平成19年6月（ 2007 ）

改正感染症法

一類感染症

- ・エボラ出血熱
- ・クリミア・コンゴ出血熱
- ・ペスト
- ・マールブルグ病
- ・ラッサ熱
- ・痘瘡
- ・南米出血熱

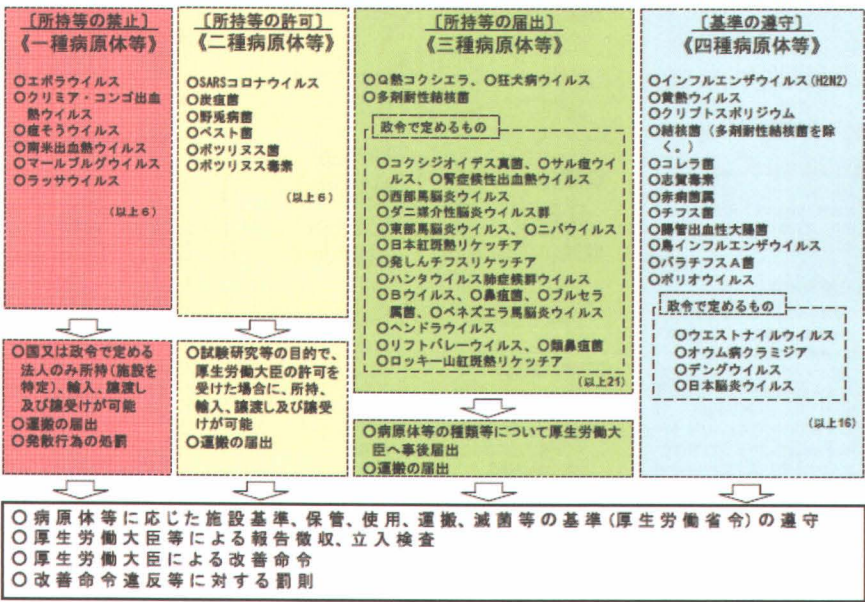
二類感染症

- ・SARS
- ・急性灰白髄炎
- ・ジフテリア
- ・結核

三類感染症

- ・コレラ
- ・細菌性赤痢
- ・腸チフス
- ・パラチフス
- ・腸管出血性大腸菌感染症

病原体等の適正な管理を含めた総合的な感染症対策の概要

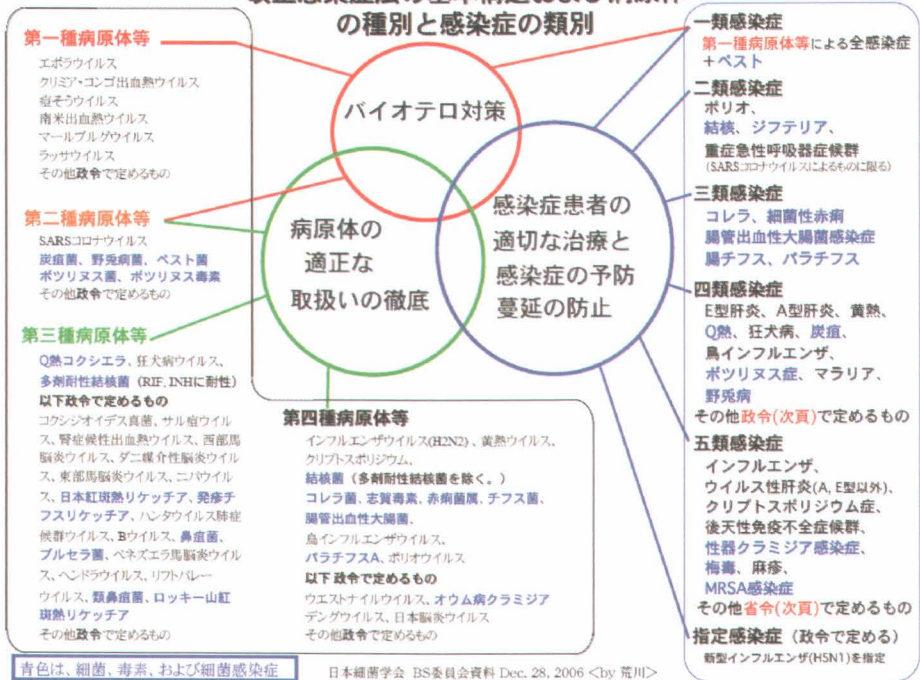


一種～四種病原体等所持者の法律上の義務・罰則等

	一種	二種	三種	四種
所持・輸入の大臣指定	◎			
所持・輸入の許可		◎		
所持・輸入の届出			◎	
感染症発生予防規程の作成	◎	◎		
病原体等取扱主任者の選任	◎	◎		
教育訓練	◎	◎		
滅菌等(指定・許可取消し等の場合)	◎	◎		
記帳義務	◎	◎	◎	
施設の基準	◎/○	◎/○	○	○
保管等の基準	○	○	○	○
運搬の届出(都道府県公安委員会宛)	◎	◎	◎	
事故届出	◎	◎	◎	◎
災害時の応急措置	◎	◎	◎	◎

【◎:法律上の義務・直罰 ○:改善命令】

改正感染症法の基本構造および病原体の種別と感染症の類別



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令（平成10年12月28日政令第420号）

改正履歴：これ以前の履歴は省略

平成12年6月7日政令第309号

平成15年2月5日政令第35号（第2条、第7条）、施行日：平成15年3月1日

平成15年10月22日政令第459号（第1条、第2条、第7条、第11条）、施行日：平成15年11月5日

平成16年7月9日政令第231号（第2条(5)(6)(7)追加）、施行日：平成16年10月1日

（四類感染症）

第1条 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（以下「法」という。）第6条第5項の政令で定める感染性の疾病は、E型肝炎、ウエストナイル熱、A型肝炎、エキノコックス症、黄熱、オウム病、回帰熱、Q熱、狂犬病、高病原性鳥インフルエンザ、コクシジオイデス症、サル痘、腎症候性出血熱、炭疽、つつが虫病、デング熱、ニボウイルス感染症、日本紅斑熱、日本脳炎、ハンタウイルス肺症候群、Bウイルス病、ブルセラ病、発しんチフス、ボツリヌス症、マラリア、野兔病、ライム病、リッサウイルス感染症、レジオネラ症及びレプトスピラ症とする。

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（平成10年12月28日厚生省令第99号）

改正履歴：これ以前の履歴は省略

平成13年3月30日厚生労働省令第80号

平成14年10月29日厚生労働省令第140号、施行期日：平成14年11月1日

平成15年10月30日厚生労働省令第167号、施行期日：平成15年11月5日

平成16年9月15日厚生労働省令第128号、施行期日：平成16年10月1日

平成17年7月27日厚生労働省令第124号、施行期日：平成17年9月1日

第1章 五類感染症

（五類感染症）

第1条 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（平成10年法律第114号。以下「法」という。）第6条第6項に規定する厚生省令で定める感染性の疾病は、アモeba赤痢、RSウイルス感染症、咽頭結膜熱、インフルエンザ（高病原性鳥インフルエンザを除く。）、ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く。）、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、感染性胃腸炎、急性出血性結膜炎、急性脳炎（ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く。）、クラミジア肺炎（オウム病を除く。）、クリプトスポリジウム症、クロイツフェルト・ヤコブ病、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、後天性免疫不全症候群、細菌性髄膜炎、ジアルジア症、水痘、髄膜炎菌性髄膜炎、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、先天性風しん症候群、手足口病、デング熱、伝染性紅斑、突発性発しん、梅毒、破傷風、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、百日咳、風しん、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、ヘルパンギーナ、マイコプラズマ肺炎、麻しん、無菌性髄膜炎、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症、流行性角結膜炎、流行性耳下腺炎及び淋菌感染症とする。

〈第94回研究会（平成19年6月8日）〉

テーマ：実験動物と薬効評価

1. 特定保健用食品をはじめとする健康食品の研究・開発

木曾 良信（サントリー（株）健康科学研究所）

2. アンジオテンシンⅡ抑制薬の新しい薬効の発見

宮崎 瑞夫（大阪医科大学薬理学教室）

特定保健用食品をはじめとする健康食品の研究・開発

木曾 良信

(サントリー (株) 健康科学研究所)

はじめに

高齢化社会の進展にともない、健康に対する意識も急増し、健康食品に対する期待が高まっている。本講演では、弊社の健康食品の研究・開発について紹介する。

1. セサミン

ゴマは古来より健康を増進する食品として広く親しまれてきたが、近年その様々な生理活性が科学的に解明されつつある。中でもゴマに特徴的な成分であるリグナン類の持つ生理活性が注目を集めている。セサミンはこのゴマリグナンの一種であり、含量が最も高く (0.5 - 1 %)、生理活性としてはこれまでに、コレステロール低下作用、抗高血圧作用、抗酸化作用、肝臓保護作用、アルコール代謝促進作用、肝臓癌予防作用、乳癌発生抑制作用、免疫賦活作用などが報告されている¹⁾。日本ではゴマ油を精製して使用するが、その精製過程で取り除かれていた画分にセサミンが含まれていることが明らかとなり、工業生産が可能となった。

セサミンは試験管内ではほとんど抗酸化作用を示さないことが知られていた。そこで、セサミンの代謝について調べたところ、肝臓でメチレンジオキシフェニル基が開裂してモノカテコール体およびジカテコール体に代謝されることが明らかになった。これらの代謝物について、試験管内で抗酸化活性を測定したところ、カテコール体セサミンに顕著なラジカル消去活性および過酸化脂質生成抑制作用が認められた。特にジカテコール体は作用が強く、ヒドロキシルラジカルに対しても顕著な抑制作用を示した (表1)²⁾。従って、モノおよびジカテコール体セサミンが生体内でのラジカル消去活性本体と判断された。

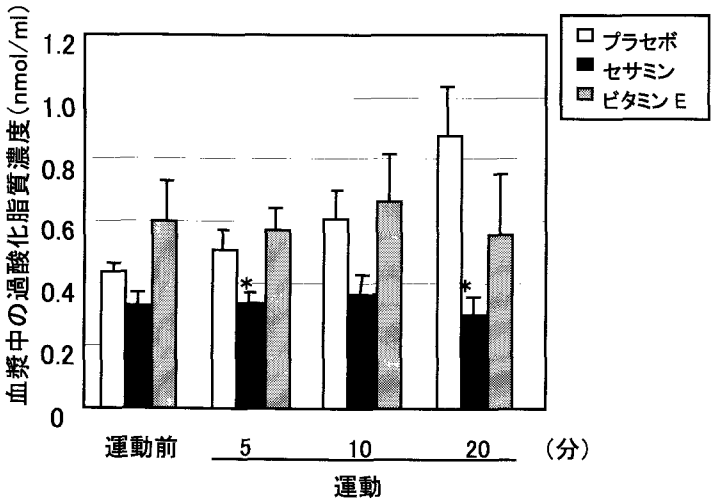
健康な成人男子7名にセサミンカプセル、ビタミンEカプセルあるいはプラセボカプセルを摂取させ、2時間後から自転車エルゴメーターで、最高心拍数の80%以上の運動を20分間継続させた。運動開始直前より経時的に採血して、血漿中の過酸化脂質濃度を測定した。その結果、プラセボ摂取時には経時的に

血漿中の過酸化脂質が有意に上昇したが、セサミン摂取時には過酸化脂質の上昇がほぼ完全に抑制された。ビタミンE摂取では明らかな抑制作用は認められなかった（図1）³⁾。

表1 セサミンおよびその代謝物の抗酸化作用

	スーパー オキシド 消去作用 ¹⁾	ヒドロキシル ラジカル 消去作用 ²⁾	過酸化脂質 生成抑制作用 ³⁾
セサミン	3.0%	2.3%	5.8%
モノカテコール体 セサミン	55.5%	5.4%	37.9%
ジカテコール体 セサミン	73.7%	59.2%	71.3%

- 1) キサンチン-キサンチンオキシダーゼ系で発生させたスーパーオキシドを5,5-Dimethyl-1-pyrroline-N-oxide (DMPO) でトラップしてESRで測定し、算出した(サンプル最終濃度 50 μ M)。
2) フェントン反応で発生させたスーパーオキシドをDMPOでトラップしてESRで測定し、算出した(サンプル最終濃度250 μ M)。
3) 2,2'-アゾビスによるホスファチジルコリンの脂質過酸化度をチオバルビツール酸反応生成物として測定し、算出した(サンプル最終濃度60 μ M)。

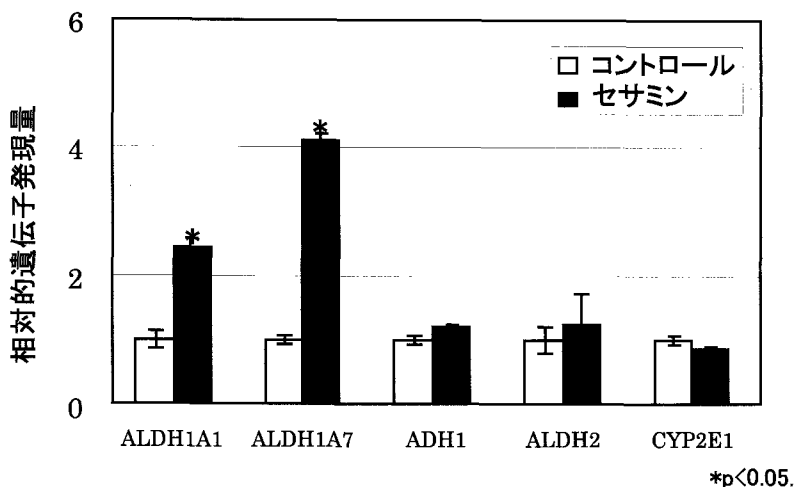


N=7, *p<0.05.

【図1】運動負荷による血中過酸化脂質の上昇とセサミンによる抑制作用
健康な成人男子7名にセサミンカプセル(36 mg)、ビタミンEカプセル(200 mg)あるいはプラセボカプセルを摂取させ、2時間後から自転車エルゴメーターで、最高心拍数(Hrmax)の80%以上の運動を20分間継続させた。運動開始直前より経時的に採血して、血漿中の過酸化脂質濃度をヘモグロビン・メチレンブルー法で測定した。

過激な運動は大量の酸素消費を必要とし、それに伴って多量の活性酸素が生成し、過酸化脂質が上昇すると考えられる。セサミンは生体内で発生した活性酸素を補足したものと推察された。以上のように、セサミンは生体内で有効に作用を発揮する抗酸化物質であることが証明された。

ラットにセサミンあるいはセサミンの溶解に用いたオリーブ油を3日間投与し、肝臓の mRNA の発現変化を、DNA マイクロアレイを用いて比較解析した。その結果、セサミン投与によってラット肝臓の脂肪酸 β 酸化系酵素ならびに脂肪酸酸化系酵素の発現が増強した。また、アルコール代謝系酵素では、アルコール脱水素酵素 (ADH) やアルコール代謝特異的 CYP2E1 には影響を与えず、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の発現を 3 - 4 倍に上昇させた。ALDH mRNA 発現量の上昇は、リアルタイム PCR でも確認された (図 2) ⁴⁾。



【図 2】セサミン摂取による ALDH 発現促進作用

ラットにセサミン 250 mg を懸濁させたオリーブ油 5 ml/kg あるいはオリーブ油 5 ml/kg を 3 日間投与し、肝臓の mRNA の発現変化を、DNA マイクロアレイを用いて比較解析した。

セサミンのアルコール代謝促進作用はかなり以前から動物およびヒトを用いた試験で確認されていたが、DNA マイクロアレイを用いた解析により、その作用はアルデヒドの分解促進を介していることが示唆された。また、同時に脂肪酸 β 酸化系酵素ならびに脂肪酸酸化系酵素の発現が増強したことから、脂肪肝の予防にも有効である可能性が示唆された。

高齢化社会を迎えて深刻になっている癌、心臓病、脳血管系の病気、さらに

は痴呆など、老化に伴う生活習慣病の原因として活性酸素が大きくクローズアップされている。セサミンは生体内で有効に働く抗酸化剤であることから、これらの生活習慣病に対しての有効性が期待される。

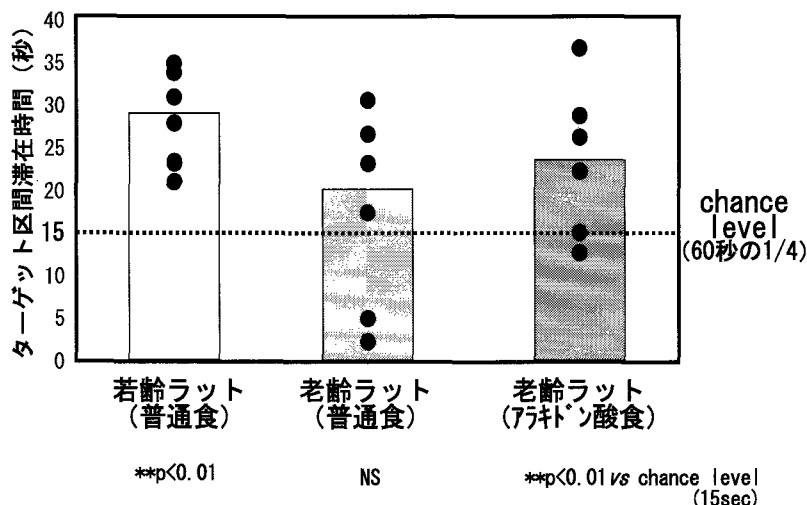
2. アラキドン酸 (ARA)

アラキドン酸 (ARA) は肉や魚に含まれる必須脂肪酸の一つである。われわれは、1985年に京都大学農学部との共同研究で、ARAを生産・蓄積する土壤微生物を発見した。ARAは必須脂肪酸であり、ヒトでは十分に生産できないものの、細胞膜の構造や機能を維持するのに不可欠である。ARA代謝物であるプロスタグランジンやロイコトリエンが炎症と密接に関係しているだけに、この発見は当時必ずしも好意的には受け入れられなかったが、アメリカの学者が母乳にあってベビーミルクにないものの研究から、ARAは乳児の発達に不可欠であることが判明、さらに最近では特に脳の発達に重要であることもわかってきた⁵⁾。本年7月にローマで開催された世界の食品規格を決める第30回CODEX委員会で、「DHAを乳児用調整乳に添加する場合、ARA量は少なくともDHAと同濃度にすべきである」という提言が採択された。近い将来わが国のベビーミルクにもARAの添加が始まるものと思われる。

ARAが必須なのは乳児だけと思っていたら、高齢者にも必要な栄養素であることが最近わかってきた。

老齢ラットを用いた実験から、加齢により脳のARA量が減少すること、ARAを摂取することでその低下が抑えられることが明らかにされている。さらに、記憶の指標の一つとされる長期増強もARAの摂取でその低下が抑制されていることが報告されている⁶⁾。そこで、老齢ラットを用いて、老化に伴う脳機能の低下が改善できるかどうか、また高齢者でもこの改善が認められるかについて検討を行った。

ARA含有油脂を2ヶ月間摂取させた老齢ラット、対照飼料を摂取させた老齢ラット、若齢ラットに分けて、それぞれの記憶能力に対するARA含有油脂の効果を、モリス型水迷路試験を用いて調べた。ARA含有油脂を2ヶ月間摂取した老齢ラットの場所記憶能力は、若齢ラットより劣ったが、老齢ラットの記憶能力より改善されることが示された (図3)⁷⁾。

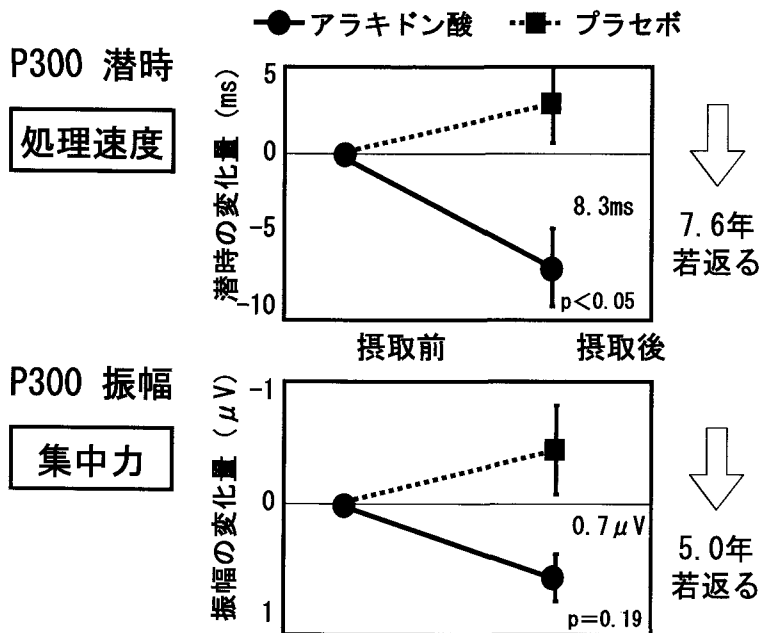


【図 3】 老化による空間認知能力低下に対するアラキドン酸摂取の効果
モリス型水迷路で場所課題訓練を実施し、学習で覚えた水面下にある見えない台を取り除いた時に各群のラットが訓練時に台のあった区間(ターゲット区間)に滞在していた時間。有意差は、無作為に泳いだ時にターゲット区間に滞在すると考えられる時間 (チャンスレベル) に対する実際の滞在時間の差を示す。

ヒトでの有効性に関する試験は脳波事象関連電位 P300 の応答を調べることで評価した。すなわち、2 種類の音 (高音 2KHz・低音 1KHz) をランダムに聞かせた際に、たまにしか出てこない高音 (20%) を聞いたときにボタンを押すという課題を与え、実際に音を鳴らしてから約 300 ミリ秒に認められる特徴的なピーク (P300) までの時間と振幅を算出した。この時間は加齢とともに延長し、その振幅も短縮されることが知られている。

健康な高年被験者 20 名に対して、ARA 含有油脂 (ARA240mg 相当量) あるいはプラセボを毎日 1 回、1 ヶ月間摂取させた。摂取前後の P300 を測定して比較した。試験はダブルブラインドクロスオーバー法を用いて行われた。

その結果、ARA 含有油脂を摂取させた後は、ARA を摂取させる前と比較して、P300 応答までの時間が速くなり、振幅が大きくなることが確認された。また、この応答の変化は被験者の血清リン脂質中の ARA 量と有意な相関が認められ、ARA が有効成分であることが示唆された。このことから、ARA は高年者の認知応答を改善することが明らかになった (図 4) ⁸⁾。

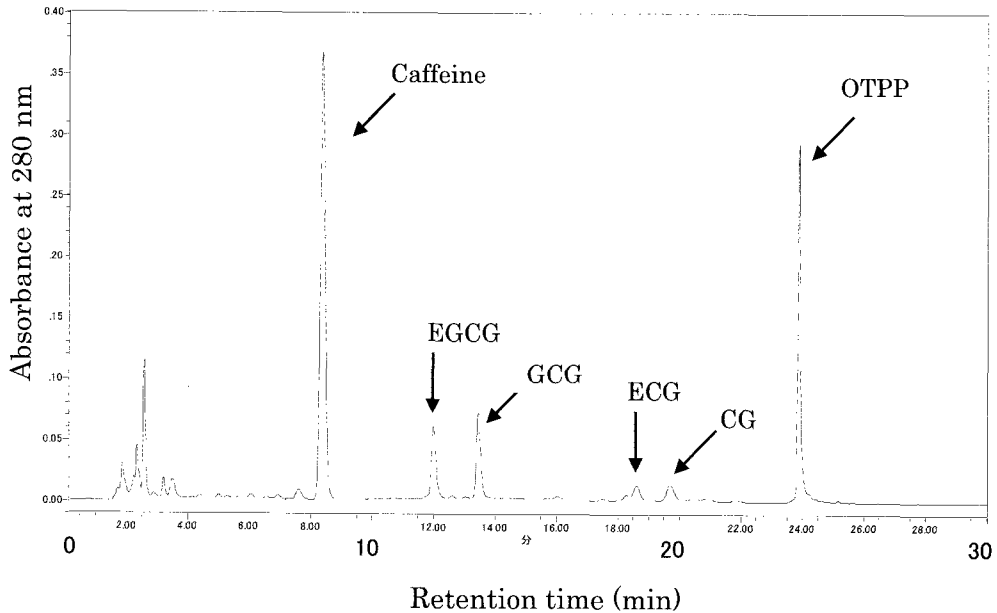


【図4】高年者の認知能力に対するアラキドン酸含有油脂カプセル摂取の効果
アラキドン酸含有油脂（アラキドン酸 240mg 相当）とプラセボ油脂（等量のオリーブ油）を1日1回、1ヵ月間摂取した健康高年者20名の脳波事象関連電位 P300 の比較（ダブルブラインドクロスオーバー試験）。潜時は P300 の波形が出現するまでの時間を示し、振幅は P300 の波形の大きさを示す。統計処理には、2元配置分散分析を用いた。

高齢になるとなぜ脳内の ARA が低下するのか、その理由は明らかではないが、酸化に対する防御が低下したためではないかと考えている。足らなくなった ARA は肉や魚などの食品から補うことはできるが、カロリーの過剰摂取を考えると、必要な量の ARA を他の必須脂肪酸とともにサプリメントなどで補うことは高齢者の健康を維持する上で重要なことと思われる。

3. 黒烏龍茶

ウーロン茶はその産地である中国・福建省を中心に広東省、江西省、海南省で主に飲用されている。この地域は、中国の他の地域に比較して、脂肪摂取量が多いにもかかわらず、肥満者の比率が低い。そこで、ウーロン茶の抗肥満作用についての研究を行ったところ、ウーロン茶に多く含まれるウーロン茶重合ポリフェノール（OTPP、図5）に強いリパーゼ阻害活性があることを見出した（OTPP IC_{50} : 0.28 $\mu g/ml$ 、ウーロン茶 IC_{50} : 0.91 $\mu g/ml$ 、緑茶 IC_{50} : 1.28 $\mu g/ml$ ）。



【図5】ウーロン茶抽出物の HPLC クロマトグラム

カラム: TSKgel ODS-80TsQA(4.6φ×150mm)、移動相: (A)10%アセトニトリル、0.05%トリフルオロ酢酸、(B)80%アセトニトリル、0.05%トリフルオロ酢酸、流速: 1ml/分、グラジエントプログラム: B液濃度 0%→0% (5分)→8% (11分)→10% (21分)→100% (22分)→100% (30分)

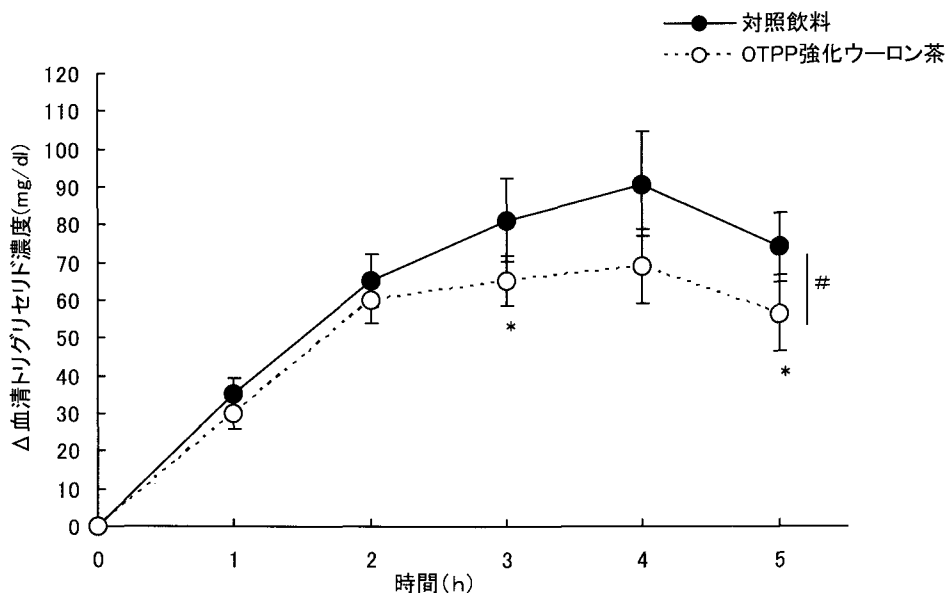
EGCG:エピガロカテキンガレート、GCG:ガロカテキンガレート、ECG:エピカテキンガレート、CG:カテキンガレート

さらに、OTPP強化ウーロン茶 (OTPP 68 mg 含有) を用いて、ヒトでの脂肪負荷後の血中 TG 上昇抑制作用を検討したところ、約 20%の抑制効果が確認された (図6)⁹⁾。

OTPP強化ウーロン茶の脂肪負荷後の血中 TG 上昇抑制作用が、消化管内での脂肪吸収抑制作用によるものであるかどうかについてより確実に検証するために、次にヒトの便中脂肪排泄量に及ぼす影響を検討した。

健康成人 (14 名、便に関する測定は 12 名) を対象として、単盲検クロスオーバー継続摂取試験 (10 日間×2 回) を行った。OTPP強化ウーロン茶を毎食時に 1 本ずつ摂取させた結果、便中の脂肪総排泄量が約 2 倍に有意に増加したことより、食事性脂肪の吸収が抑制されることが確認された¹⁰⁾。

種々の安全性試験を経て、2004 年 3 月に特定保健用食品の表示許可申請を行い、2006 年 2 月に取得、同年 5 月より「黒烏龍茶」として発売を開始した。



【図6】ウーロン茶重合ポリフェノール（OTPP）強化ウーロン茶摂取によるヒト血清トリグリセリド上昇抑制効果（ヒト）

mean±SE, n=20. *p<0.05（対応のある t-検定），#p<0.05（反復測定分散分析）

おわりに

本研究を通じて食の大切さを再認識した。セサミンはゴマ、ARA は肉や魚、OTPP はウーロン茶の成分である。いずれも日常摂取している食品であり、まさに医食同源の世界といえる。特に高齢者では、肥満や糖尿病の予防のためにカロリー制限を加えられる場合が多いが、ARA はカロリーの高い肉や魚に存在する。必要な栄養素は必ず必要量摂取できるように食の見直しが必要と考える。まずは正しい食生活をする事、それでも不足するものについては健康食品で補いたい。

われわれの食には、セサミンやアラキドン酸、OTPP 以外にも、たくさんの自然のちからが隠されている。一つひとつ明らかにしていきたい。

参考文献

- 1) 並木満夫編、ゴマ その科学と機能性、丸善プラネット（1998）.
- 2) Nakai, M., Harada, M., Nakahara, K., Akimoto, K., Shibata, H., Miki,

- W. and Kiso, Y. : Novel antioxidative metabolites in rat liver with ingested sesamin. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 1666-70.
- 3) Kiso, Y. and Moritani, T., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 35, S269 (2003).
- 4) Tsuruoka, N., Kidokoro, A., Matsumoto, I., Abe, K. and Kiso, Y.: Modulating effect of sesamin, a functional lignan in sesame seeds, and its effect on the transcription levels of lipid- and alcohol-metabolizing enzymes in rat liver: DNA microarray study. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005; 69: 179-88.
- 5) Birch, E. E., Garfield, S., Hoffman, D. R., Uauy, R. and Birch, D. G. : A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.*, 2000; 42: 174-81.
- 6) McGahon, B. M., Murray, C. A., Horrobin, D. F. and Lynch, M. A.: Age-related changes in oxidative mechanisms and LTP are reserved by dietary manipulation. *Neurobiol. Aging* 1999; 20: 643-53.
- 7) Kotani, S., Nakazawa, H., Tokimasa, T., Akimoto, K., Kawashima, H., Toyoda-Ono, Y., Kiso, Y., Okaichi, H. and Sakakibara, M.: Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. *Neurosci. Res.* 2003; 46: 453-61.
- 8) Ishikura Y., Ikeda, G., Akimoto, K., Kidokoro, A., Hata, M., Kusumoto A., Kiso, Y. and Koga, Y.: Arachidonic acid supplementation improves P300 latency in Japanese healthy elderly men. *Clin. Neurophys.*; submitted.
- 9) 原祐司、森口盛雄、楠本品、中井正晃、小野佳子、阿部圭一、太田裕見、柴田浩志、木曾良信、瀬川一忠、ポリフェノール強化ウーロン茶摂取による脂肪摂取後の血清トリグリセリド上昇抑制効果、薬理と治療, 2004: 32, 335-342.
- 10) Hsu, T-F., Kusumoto, A., Abe, K., Hosoda, K., Kiso, Y., Wang, M-F. and Yamamoto, S.: Polyphenol-enriched oolong tea increases fecal lipid excretion. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60: 1330-1336.

アンジオテンシン II 抑制薬の新しい薬効の発見

宮崎 瑞夫

(大阪医科大学薬理学教室)

アンジオテンシン(Ang)II はアミノ酸 8 個からなるペプチドで、強い血管収縮作用やアルドステロン分泌促進を介した Na^+ 貯留作用が生体の血圧上昇機構として古くから知られている。しかし最近では、心筋細胞や血管平滑筋細胞あるいは細胞外マトリックスに対しての分化・増殖作用が知られ、その重要性が注目されている。すなわち、この作用が広く心血管組織の病的な肥大や増殖の原因とみなされるからである。臨床的には近年、多くの AngII の作用抑制薬が使われている。これらは本来降圧薬として開発されたものであるが、AngII の新しい作用の発見を受けて、その用途は拡大を続けている。新しい薬効の可能性が次々に発見されるからである。現在、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、AngII 受容体拮抗薬(ARB)が、臨床で広く用いられている。ここでは、新規の薬剤としてキマーゼ阻害薬の可能性にも言及し、これらの薬剤の新しい標的疾患を紹介すると共に、そのような発見に供された病態動物モデルの数々をも紹介したい。

● 組織 AngII 産生機構の存在

AngII の産生機構としては、半世紀まえにレニン-アンジオテンシン(RA)系の存在が判明している。この系では、肝臓で作られ血液中を流れているアンジオテンシノーゲンと呼ばれる基質に、腎動脈の特殊細胞から血中に分泌される酵素レニンが作用することで、基質より アミノ酸 10 個からなる AngI が先ず切り出される。AngI は生理活性を欠いているが、これにさらにアンジオテンシン変換酵素(ACE)が働いて、強力な生理活性をもつ AngII が切り出される(図 1 左)。ここでの AngII 産生量は、血中へのレニン分泌量に依存している。ACE は過剰に存在している。レニンは血圧低下、血中 Na^+ 低下、交感神経興奮(B 刺激)などで増加する。その結果、血圧の上昇がもたらされる。RA 系は発見当初より高血圧の原因病態機序とみなされ、それ故に AngII の作用抑制薬が高血圧治療薬として開発されてきた。ACE 阻害薬や ARB がそれである。ACE 阻害薬は、ACE の活性を抑えて AngI から AngII への変換を止める。ARB は AngII よりも受容体への親和性が高く、AngII の受容体結合を競合的に阻止する。ところが、血中レニンの増加は高血圧をもたらすのは事実であるが、高血圧患者にはレニンが高い患者は極めて少ない事実が一方で判明した。けれども、開発された薬剤は高血圧に広く優れた降圧作用を発揮するという、矛盾した事実も確認された。1980 年代の中頃の話である。

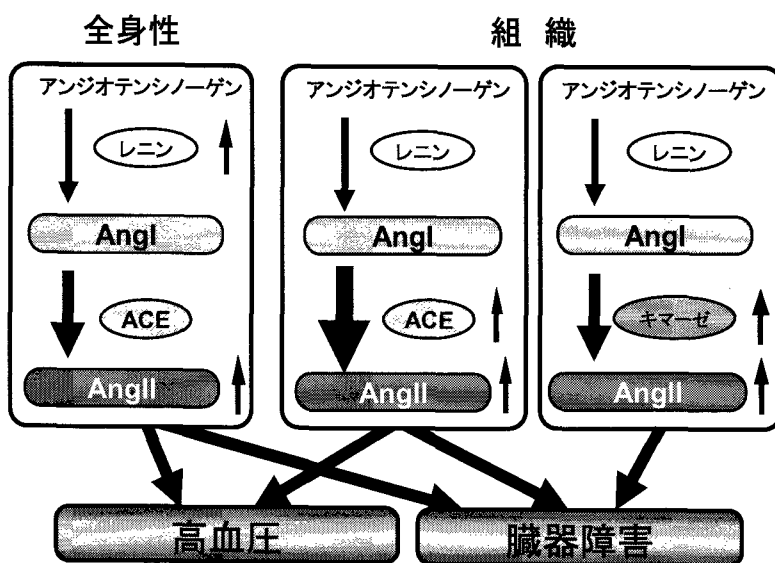


図1 AngII産生機構の多様性

私は、この矛盾の説明のために高血圧の AngII 増加を血中でなく、血管組織に求めた。種々の発症原因の異なる高血圧動物モデルを検討した結果、全身性の RA 系に依存しない、つまり血中のレニン活性が高くない高血圧で、AngII の抑制薬が降圧作用を発揮する時には、そのモデルの血管 ACE 活性が共通して高値を示し、且つ AngI から AngII への変換率が高まっている事実を見いだした。そして、図 1 中に示したように、AngII 産生量はレニンではなくて血管 ACE によって規制されているのが、一般的な高血圧の病態であろうと推察した。そうであれば、ACE 阻害薬がいわゆる旧来の RA 系の概念とは無関係に降圧を示しても何ら差し支えないのである。当時、RA 系の構成因子の蛋白や遺伝子の存在が多様な組織にも検出され、組織には独立した RA 系のミニチュアが存在するという仮説が提唱されており、この結果はこれの一部実証したものとして受け入れられた⁽¹⁾。つまり、組織ではレニンでなくて ACE に依存して AngII が産生されるので、従来の RA 系とは厳密には同じではないのである。

● 組織 AngII 産生機構と動脈硬化

この様な、血管組織における ACE 依存性の AngII 産生増大を特徴とする病態は、実は高血圧だけではない。我々は、高コレステロール食でニホンサルあるいはカンクイサルを、半年間飼育することでヒトの粥状動脈硬化に極めて近似したモデルを作製した。胸部大動脈を中心に血管内壁に顕著な脂質沈着病変が生じる。そして、

この病態血管でも ACE 活性は高い。これが、AngII 産生増をもたらし病態に関与していることは、このモデルに AngII 抑制薬である ACE 阻害薬や ARB を投与することによって、脂質沈着が顕著に抑制できることで明らかである^(2, 3, 4)。脂質低下や血圧低下の結果ではないことは、投与による脂質低下や本来正常血圧動物なので血圧低下も認められなかったことで理解できる。最近、AngII がマクロファージに働き、その脂質取り込みに関与していることを示す成績は多い。このサルモデルは、単に組織 AngII 産生の新しい病態の追加に留まらず、AngII を抑制することが血管への脂質の沈着の抑制につながるという、従来の動脈硬化治療の金科玉条である脂質低下療法とは全く異なる、論理的な新しい治療の可能性を提示できたものであると自負している。

● 全く新規な AngII 産生酵素;キマーゼ

1980 年当時、摘出した血管平滑筋条片が AngII のみならず AngI に強く反応して収縮する事実に興味を覚えた。何故なら、AngI は生物活性のないペプチドで、ACE によって AngII に変換されて初めて受容体を刺激すると信じ込んでいたからである。この AngI の収縮反応が ACE 阻害薬の存在下では減弱すること、また ARB によっても阻止されることから、血管組織の ACE が AngII へと変換することを血管反応として生理的に確証した。このことが前述の高血圧や動脈硬化の血管における ACE を介した AngII 産生機構の実証のヒントであった。ところが、この AngI の収縮作用について、さらに奇妙な事実気がついた。それは、AngI の収縮は ARB では完全に消失するのに、ACE 阻害薬では抑制はされるものの、完全な反応抑制がどうしても得られないのである。抑制残存の程度は動物によって異なり、イヌでは 30%、サルでは 50%、ヒトでは 70% にもなる。ラット血管でのみ完全な抑制が認められた。この ACE 阻害薬で消せない AngI の収縮は、セリンプロテアーゼ阻害薬の一つであるキモスタチンを併用すると完全に消失した。すなわちキモスタチンで阻害される ACE とは別の酵素が AngII を生理的な条件で作るという事実を初めて示したのである⁽⁵⁾。しかも、ヒトではその役割は ACE よりも遙かに大きいのである。他方、ラットの血管では ACE のみで AngII が作られるということも判明した(図 2)。AngII 産生機構は、決して単純ではないことを痛感した次第である(図 3)。その後、米国でもヒトの心臓に ACE でない AngII 産生酵素が多量に存在し、その酵素のアミノ酸配列は、従来肥満細胞が含有する酵素として知られていたキマーゼのそれと一致するとの報告がなされた⁽⁶⁾。我々もその後、ヒト血管で見つけた非 ACE AngII 産生酵素がキマーゼであることを確認した。キマーゼを産生貯蔵する肥満細胞は組織中に広く分布するが、炎

症刺激などで局所に集簇する。血管では、外膜周辺に特異的に存在する。放出されるとヘパリンの巨大分子と結合して長期間活性は保持される。しかし、血中では内因性の阻害物質セルフィンにより失活する。つまりキマーゼは組織でのみ局所的に活動し、その機能は ACE と同様に AngII 産生にあることが判明した。

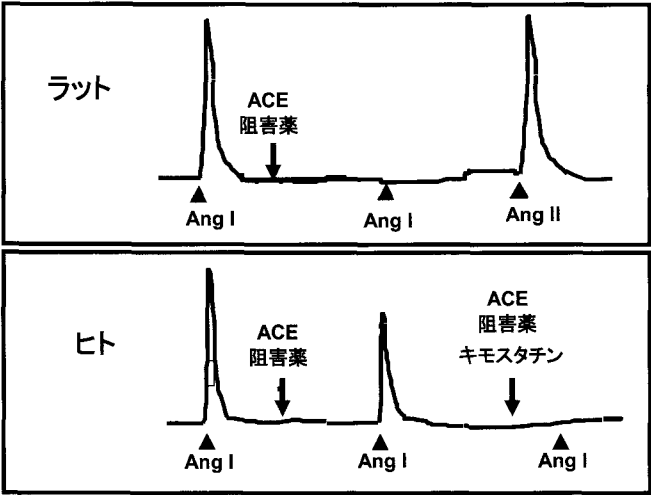


図2 摘出血管標本における非ACE AngII産生の発見⁵⁾
CAGE (Chymostatin sensitive Angiotensin II-Generating Enzyme)= Chymase

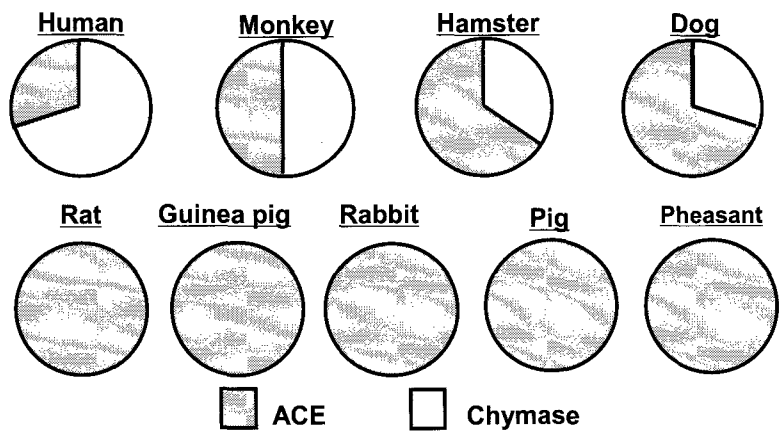


図3 AngII産生酵素の種差とACEとキマーゼの血管における関与の程度

- キマーゼ由来の病態とキマーゼ阻害薬

AngII の産生に関連するとされる酵素はこれまでも数多く知られていたが、それらは生化学的な *in vitro* の実験によるものであった。化学反応では実験条件を変えると、往々にして特異な、そして時には自分の仮説に好都合な反応が得られる。しかし、その反応が生理的に意味のある反応かどうかは、生体、それも遺伝子を改変したお化け動物などではない正常(?)な病態モデルでの *in vivo* 実験が不可欠である。我々の血管キマーゼは、組織をホモジネートして抽出精製して気付いたのではなく、血管の収縮という生理的な反応が契機でその存在を同定したもので、それ故にこの酵素の生体機能を追跡することの意義には確証が持てた。だからこそ我々だけがキマーゼの病態にたどり着けたと信じている。しかし、キマーゼが産生する AngII の生理機能については、はじめは全く攻略の手がかりがなかった。従来 of ACE が作る AngII と同じく血圧調節なのか、あるいは免疫反応なのか。AngII 産生キマーゼに気付いてからかれこれ 10 年以上が過ぎた頃に、二つの論文の存在に気がついた。一つは、冠動脈の狭窄の治療法である経皮的冠動脈拡張術(PTCA)後、早期に頻発する再狭窄に対する治療薬の可能性を示した論文で、ラットの血管内腔狭窄モデルに対して、ACE 阻害薬の有効性を示したものであった⁽⁷⁾。もう一つは、その結果を受けてのヒトでの PTCA 後再狭窄に対する ACE 阻害薬の予防効果を試した成績⁽⁸⁾で、結果的には無効とするものであった。キマーゼを念頭に置いていた我々は、これらの成績を ACE だけで AngII を作っていないヒトの特徴がここに示されていると捉えた。直ちに、イヌの頸動脈にバルーンカテーテルを挿入して、内皮傷害による血管内腔狭窄モデルの作製にとりついた。手技の確立には、かなりのイヌと時間そして経費を要したが、遂にイヌの狭窄頸動脈組織に AngII 産生キマーゼ活性の上昇を捉えることができた(図 4)⁽⁹⁾。このモデルでは、ACE は AngII 産生の主役ではなかった。この実験で、同じ組織 AngII 産生であっても、病態によって AngII 産生機序が異なるという事実が判明した。恐らくこの様な AngII の病態生理は、AngII の投与や遺伝子操作による AngII の作用増強のような実験方法では決して捉えることができなかったと信じている。

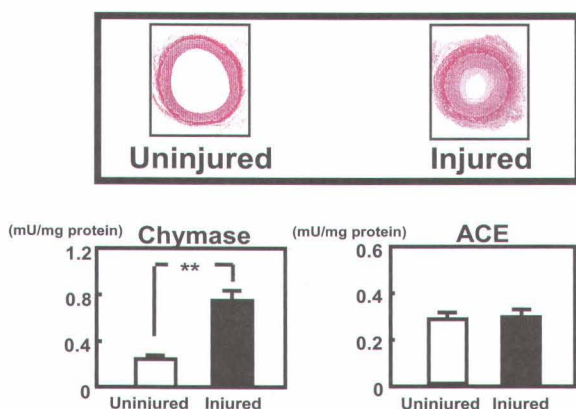


図4 イス頸動脈バルーン傷害後30日の内膜肥厚(右側)とAngII産生酵素活性

糸口が見つかると、キマーゼに依存したAngIIによる病態が次々に見つかった。血管では、冠動脈狭窄に対する静脈グラフト後の狭窄モデル⁽¹⁰⁾、血液透析患者の動静脈シャント部位の静脈内腔狭窄モデル⁽¹¹⁾、人工血管の易内腔狭窄モデル⁽¹²⁾などである。これらの病態モデルは、いずれも別途に開発したキマーゼ阻害薬に反応して病態進行を停止した。AngII受容体の抑制薬であるARBにも反応することから、AngII、しかもキマーゼに由来するAngIIが病態原因であることは明白である。最初にキマーゼとしての同定がなされた心臓でも、キマーゼに起因する病態として、心筋症ハムスターを用いて心筋の線維化にキマーゼが関与することを我々が初めて報告した⁽¹³⁾。さらに、心筋梗塞モデルにおいて梗塞直後に発症し、しばしば早期の致死因子となる不整脈がキマーゼに依存したAngIIに基づく事実も発見し⁽¹⁴⁾、病態においては発見者に先んじて心臓にも敬意を表することができた。自然発症高血圧ラット(SHR)の培養血管平滑筋細胞にAngII産生キマーゼが発現するとの報告を受けて、モノクロタリン誘発肺性高血圧ラットの病態にAngII産生キマーゼが関与する事実を見いだした⁽¹⁵⁾。しかし、培養細胞のソースであったラットの*in vivo*の検討では、AngII産生キマーゼがその血圧を維持している機能的な事実は証明できなかった⁽¹⁶⁾。*in vitro*の結果は虚構ではないのだが、短絡的に生体に戻そうとしても決して真実は捉えられないようである。いかに病態組織から得た細胞といえどもその病態を正確に反映するとは限らない。論文のレトリックには要注意である。

ところで、キマーゼはAngIIを作るためだけに存在する酵素ではあるまいとは、誰も考えるところであろう。何故ならAngIIは作らないが、ラットキマーゼは酵素としてのキマーゼ発見の元祖である。ただ、生理学的機能を見つけるのに手間取ってい

るだけである。我々はAngIIの反応から入ったことで、結果的にキマーゼの機能の一つに行き当たることができたのだが、種差を超えたキマーゼの機能は当然存在するはずであろう、との確信で研究を進めている。前述の心筋症においては心筋の線維化が主体であり、この線維化にはtransforming growth factor (TGF) - β が関与する。AngIIがTGF- β の遺伝子発現の強力な誘導因子であることは周知であるが、キマーゼはAngIIを介するだけでなく、AngIIによって誘導されたTGF- β の前駆体であるlatent TGF- β をその結合蛋白から切り離し、さらに活性型TGF- β に変換する役割を担っていることが判明してきた⁽¹⁷⁾。また、このような線維化の病態には術後の組織間癒着があるが、キマーゼ阻害が癒着の防止に極めて有用であることも各種の実験モデルで確認している⁽¹⁸⁾。

実験モデルのまとめとして、我々が検討した病態モデルと機序の異なる三つのAngII抑制薬の薬効を表1に示した。本誌の読者はこの表の示す膨大な中身を誰よりも理解して下さると信じている。

疾患名	ACE阻害薬	ARB	キマーゼ 阻害薬
高血圧	☺	☺	×
動脈硬化	☺	☺	×
PTCA	×	☺	☺
再狭窄	Graft	×	☺
AV Shunt	×	☺	☺
動脈瘤	×	☺	☺
心筋梗塞	×	☺	☺
心筋症	×	☺	☺
癒着	×	×	☺

表1 各種病態モデル動物に対するACE阻害薬、ARB、キマーゼ阻害薬の有効性の比較

● 実験病態モデル動物の意義

AngIIの産生あるいは、その作用の抑制を作用機序とする薬剤が現在広く臨床で用いられている。その対象疾患は、ここに述べた如くに初期の高血圧から心血管臓器、さらには蛋白尿、糖尿病にも広がっている。何故、これらの薬剤がこれ程まで多様な薬効を示すのかを、AngIIの産生機序と絡めて概説した。また、ACE阻害薬、ARB、キマーゼ阻害薬は、単に一元的に同じようにAngIIを抑制するのではな

いことも理解して頂きたい。

高血圧、動脈硬化、血管内腔狭窄、静脈グラフト、心筋症など、AngII は局所組織のリモデリングにおいて極めて多様な作用を発揮して、病態の発症進展に寄与している事実を示したが、強調させて頂きたいのは、紹介した実験成績の基本部分は全て、実験的病態モデル動物による *in vivo* の成績に基づいているということである。AngII に多様な作用があることは、以前より広く知られていた。しかし、その根拠は *in vitro* の実験に基づいたもので、AngII を細胞に直接作用させるなど、受容体を含めた AngII 産生系の遺伝子の過剰発現や削除などの手法によつての類推が今でも多い。勿論、AngII に限らず他の領域でも同じ手法であるが、しかし、それらの結果はそのまま生体で反映されているという保証はない。あくまでも可能性を示唆しているに過ぎない。細胞に AngII を適用したとして、生体での具体的 AngII 供給機序が存在するのか？組織受容体の数がそれ程に増減するのだろうか。分単位で動いた遺伝子発現が、慢性疾患を代表するのか。*in vivo* において、ヒトに近い病態でその機序が動いてこそ実証なのである。これを支えるのが病態動物モデルである。勿論、代替モデルの出現は切望するが、それとてヒトの病態を正確に反映してくれているという保証がなければ、所詮は仮説しか提唱できない。今は、遺伝子実験手技が普及しデータ作りが容易になったために、偏った成績が量産されている。折角の成績である。仮定だけでそれをまき散らさずに、その実証も己が行っておいて欲しいものである。実験動物の無駄も減らせるというものである。

文献

- 1) Dzau J : Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 8(7):553-9., 1986
- 2) Miyazaki M, et al.: Anti-atherosclerotic effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin II antagonist Cynomolgus monkeys fed a high-cholesterol diet. *Br J Pharmacol* 128: 523-529, 1999
- 3) Miyazaki M, et al.: Anti-atherosclerotic effect of alacepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in monkeys induced by a high-cholesterol diet. *Hypertens Res* 22: 49-54, 1999
- 4) Takai S, et al.: The regressive of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet. *J Hypertens* 23: 1879-1886, 2005

- 5) Okunishi H, et al: Evidence for a putatively New Angiotensin II-generating Enzyme in the Vascular Wall. **J Hypertens** 2: 277-284, 1984
- 6) Urata H, et al: Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. **J Biol Chem.** 265(36):22348-57, 1990
- 7) Powell JS, et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. **Science** 245: 186-188, 1989
- 8) MERCATOR Study Group. Dose the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? **Circulation** 86: 100-110, 1992
- 9) Miyazaki M, et al. Effect of angiotensin II receptor antagonist, candesartan cilexetil, on canine intima hypertensia after balloon injury. **J Hum Hypertens** 13: (Suppl. 1): S21-S25, 1999
- 10) Nishimoto M, et al: Significance of chymase-dependent angiotensin II-forming pathway in the development of vascular proliferation. **Circulation** 104: 1274-1279, 2002
- 11) Jin D, et al.: The effect of chymase inhibition on the arteriovenous fistula stenosis in dogs. **J Am Soc Nephrol** 16: 1024-1034, 2005
- 12) Jin, D, et al.: Roles of chymase in stenosis occurring after polytetrafluoroethylene graft implantations. **Life Sci** 2007 (in press)
- 13) Shiota N, et al: Activation of Angiotensin II-forming chymase in the hamster cardiomyopathic heart. **J Hypertens** 15: 431-440, 1997
- 14) Jin D, et al.: An antiarrhythmic effect of a chymase inhibitor after myocardial infarction. **J Pharmacol Exp Ther** 309: 490-497, 2004
- 15) Kishi K, et al: Role of chymase-dependent angiotensin II formation in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. **Pediat Res** 60: 77-82, 2006
- 16) Kirimura K, et al: Role of chymase-dependent angiotensin II formation in regulating blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Hypertens Res** 28: 457-464, 2005
- 17) Takai S, et al.: A novel chymase inhibitor, 4-[1-{bis-(4-methyl-

phenyl)- methyl]-carbamoyl}-3-(2-ethoxy-benzyl)-4-oxo-azetidine-2-yloxy]- benzoic acid (BCEAB) suppressed cardiac fibrosis in cardiomyopathic hamsters.

J Pharmacol Exp Ther 305: 17-23, 2003

- 18) Miyazaki M, et al: Pathological roles of angiotensin II produced by mast cell and the effects of chymase inhibition in animal models. **Pharmacol Ther** 112: 668-676, 2006

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 27 号に掲載した第 91 回研究会以後、以下の研究会が開催された。

1) 第 92 回研究会(平成 18 月 12 月 8 日 於京都市勧業館「みやこめっせ」)

会員による研究発表(19 題)

＜特別講演＞

1. ラットとラット形ロボットを用いた生物とロボットの共生に関する研究

石井裕之(早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構)

2. Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム

鍋島陽一(京都大学医学研究科)

2) 第 93 回研究会(平成 19 年 3 月 9 日 於京大会館)

＜講演＞ テーマ：実験動物の感染症:過去～現在～未来

1. 実験動物の微生物感染症 -わが国で認められた実験動物固有及びズーノチックウイルス感染症-

佐藤 浩 (長崎大学先端生命科学研究支援センター)

2. 実験動物における E 型肝炎ウイルス感染の現状

山本 博 (富山大学生命科学先端研究センター動物資源開発分野)

3. 感染症法の改正:伝染病予防法から改正感染症法までの変遷

喜多正和 (京都府立医科大学大学院実験動物センター)

＜維持会員ニュース＞

1. エルエスジー(株):Tecniplast社最新型個別換気ケージシステム
2. グローブ(株):再使用する床敷(アグレーブ)

3) 第 94 回研究会(平成 19 年 6 月 8 日 於大阪医科大学 別館 3 階講義室)

＜講演＞ テーマ：実験動物と薬効評価

1. 特定保健用食品をはじめとする健康食品の研究・開発

木曾良信 (サントリー(株)健康科学研究所)

2. アンジオテンシン II 抑制薬の新しい薬効の発見

宮崎瑞夫 (大阪医科大学薬理学教室)

＜維持会員ニュース＞

新光電子株式会社:音叉技術と動物はかり

4) 第 95 回研究会(平成 19 年 9 月 14 日 於神戸大学医学部「神緑会館」)

<講演> テーマ : トランスレーショナルリサーチにおけるウサギの重要性

1. トランスレーショナルリサーチにおける WHHL ウサギの役割

ー高脂血症, 動脈硬化等についてー

塩見雅志 (神戸大・医・動物実験施設)

2. Transgenic Rabbits for Translational Research

範 江林 (山梨大院・医学工学総合研究部分子病理学)

3. 凍結精子による遺伝子組換えウサギの系統保存

北嶋修司 (佐賀大・総合分析実験センター生物資源開発部門)

4. 実験用ウサギの SPF 化と胚保存

ーSPF ウサギ作出の歴史、病態モデルウサギ維持生産のためにー

桑原吉史 (北山ラベス(株))

<維持会員ニュース>

1. オリエンタル技研工業(株):最新型ディスポ式個別換気ケージシステム「イノラック」

2. (株)ヴィジョンズ:動物実験計画申請承認コンピュータシステム(WEB 版)のご紹介

幹事会、評議員会、総会の議事録

1) 幹事会の概要（平成 18 年 10 月 30 日 於 京大・医・動物実験施設）

1. 出席

阿部、飯田、岡田、喜多、久保、庫本、黒澤、塩見、芹川、田島、森本、山中(12 名)

2. 議事

(1) 第 92 回関西実験動物研究会について

特別講演(2 題)と一般演題(19 題)のプログラムと座長を決定した。

一般演題の講演時間は 1 題 12 分とした。

(2) 平成 19 年度研究会について

第 93 回研究会(平成 19 年 3 月 9 日(金)京大会館)の担当は、芹川会長、喜多幹事に、テーマは感染症に決定した。

第 94 回研究会(平成 19 年 6 月)は、森本幹事、黒澤幹事に決定した。

第 95 回研究会(平成 19 年 9 月)は、塩見幹事、神戸での開催に決定した。

第 96 回研究会(平成 19 年 12 月)は、芹川会長に決定した。

(4) その他

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」の HP リンク掲載を了承した。

芹川会長より、遼寧省実験動物学会との友好協力協定書について説明があった。

遼寧省実験動物学会の現状が不明なので協定締結には時期尚早であり、当面は相互に集会案内を知らせることから始めることが適当であると判断した。

岡田幹事より、大阪府立大学生命環境科学部獣医学科における実習用犬の飼育状況について、話題提供があった。

動物実験に関わる機関内規定の策定について、情報交換が行われた。

2) 幹事会の概要（平成 19 年 2 月 23 日 於 京大・医・動物実験施設）

1. 出席

阿部、海野、岡田、喜多、久保、庫本、黒澤、塩見、芹川、田島、中井、新谷、森本、山本、山口(15 名)

2. 議事

(1) 第 25 回評議員会、第 24 回総会について

評議員会における議長には、芹川会長、議事進行は阿部、山本、喜多幹事を、総会時における司会には森本幹事を選出した。

(2) 第 93 回研究会(平成 19 年 3 月 9 日(金)京大会館)について

喜多幹事より講演会の趣旨と演者の紹介があった。

阿部幹事より維持会員ニュースの紹介があった。

(3) 平成 18 年度の事業報告

芹川会長より、平成 18 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 19 年 2 月にかけての会員数の推移について報告があった。

(4) 平成 18 年度の決算報告

芹川会長より平成 18 年度の決算報告があった。

芹川会長より平成 18 年度繰越金決算書が監事の承認を得た旨報告された。

(5) 平成 19 年度の事業計画案

阿部幹事より平成 19 年度事業計画案の説明があった。

<研究会>

第 94 回研究会は、平成 19 年 6 月 8 日(金)大阪医科大学で開催予定。

担当は森本幹事、テーマは「実験動物と薬効評価」

第 95 回研究会は、平成 19 年 9 月 14 日(金)に開催予定。

担当は塩見幹事、テーマは「ウサギ(仮題)」

第 96 回研究会は、平成 19 年 12 月 14 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 28 号の発行を決定した。

(6) 平成 19 年度の予算案

喜多幹事より平成 19 年度予算案の説明があった。

(7) その他

芹川会長より、第 100 回記念研究会の開催について提案があった。

開催日は、平成 20 年 12 月 5 日(金)

会場は、京都大学医学部芝蘭会館

会費は、会員と会員 OB は無償

懇親会は、聖護院御殿荘

企画・運営委員会の委員長に芹川会長、副委員長に阿部幹事が選出された。

芹川委員長より、第 100 回記念研究会の企画・運営について、会員から意見を広く

募りたいとの申し出があった。

3) 第25回評議員会の概要（平成19年3月9日 於 京大会館）

1. 出席

浅野、阿部、池田卓、稲垣、新比恵、内海、及川、岡本、喜多、庫本、黒澤、久保、桑村、近藤、塩見、鈴木、芹川、高島、田島、千葉、坪田、鳥居、中井、平川、古河、牧野、増岡、宮下、宮嶋、森島、森本、安田、山添、山中、山本博、山本好、横井(37名)

2. 議事

(1) 平成18年度事業報告及び決算報告

阿部集会幹事より、平成18年度の事業報告がされた。

山本編集幹事より、第27号会報発行の報告がされた。

喜多庶務・会計幹事より、平成18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18年度決算報告が、承認された。

(2) 平成19年度事業計画及び予算案

阿部集会幹事より、平成19年度の事業計画(案)が説明された。

山本編集幹事より、第28号会報の発行予定について説明があった。

森本幹事より、第94回研究会の進捗状況説明があった。

塩見幹事より、第95回研究会の進捗状況説明があった。

芹川会長より、第96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19年度予算(案)について説明があった。

平成19年度事業計画(案)および予算案が、承認された。

(3) その他

芹川会長より、第100回記念研究会(平成20年12月5日(金)、京都大学芝蘭会館で開催予定)の準備状況について説明があった。

芹川会長より、大学等における機関内規定の施行状況について情報提供があった。

芹川会長より、大阪府和泉市におけるイヌブルセラ病の対策について情報提供があった。

芹川会長より、平成19年3月3日付け報道のあった遺伝子組換えマウスの逃亡

について情報提供があった。

4) 第 24 回総会の概要（平成 19 年 3 月 9 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。

中井幹事が、山中幹事を議長に推薦し、山中幹事が議長に選出された。

1. 議事

(1) 平成 18 年度事業報告

阿部集会幹事長より、平成 18 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 27 号会報の発行について報告された。

(2) 平成 18 年度収支決算報告

喜多庶務・会計幹事より、平成 18 年度収支決算報告が行われた。

清水監事より、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 19 年度の事業計画(案)

阿部集会幹事より、平成 19 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 28 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 19 年度予算(案)

喜多庶務・会計幹事より、平成 19 年度予算(案)が説明され、承認された。

《 会員の異動 》

(平成18年11月～平成19年10月)

入会者	藤本 祐次郎	(株)オリエンタルバイオサービス
	小沢 康彦	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
	市橋 優	田辺製薬(株)安全性研究所
	滝澤 明子	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
	河合 澄子	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
	名部 美琴	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医病理
	小谷 祐子	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
	山崎 樹里	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター
	岩谷 千鶴	滋賀医科大学動物生命科学研究センター
	小山 公成	アステラスリサーチサービス(株)
	西井 康恵	幾央大学 健康科学部
	茂木 亮一	日本チャールス・リバー(株)大阪営業所
	那須 礼史	堺化学工業(株)医薬事業部
	生島 泰博	日本製薬(株)大阪研究所
	川中 栄奈	立命館大学大学院心理学
	中村 紳一朗	滋賀医科大学
	佐加良 英治	兵庫医科大学動物実験施設
	季 成一	関西医科大学附属生命医学研究所モデル動物部門
	渡邊 仁美	京都大学再生医科学研究所附属再生実験動物施設
退会者	西村 孝義	日精バイリス(株)
	平井 誠	旭化成ファーマ(株)開発研究所
	小林 嘉代	近畿大学ライフサイエンス研究所
	伊東 久男	兵庫医科大学動物実験施設
	荒木 しおり	参天製薬(株)安全性病理グループ 安全性チーム
	東 稔広	
	角井 正義	(株)武田ラビックス 技術教育担当
	堀江 成光	参天製薬(株)奈良研究開発センター
	鎧 友成	オリエンタル酵母工業(株)東京バイオ営業所
	東山 昇	塩野義製薬(株)中央研究所
	森 正人	日本製薬(株)大阪研究所
	山本 英明	日本チャールス・リバー(株)大阪営業所
	奥田 誠治	堺化学工業(株)医薬事業部研究開発部
	橋本 岩雄	ヒューマンリソシア(株)

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2007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
	吾郷 昭夫	693-8501	出雲市塩治町 89-1	鳥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2-2 先端医療センター内	(財)先端医療振興財団
○◎	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	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	田辺三菱製薬(株)安全研
○◎	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	大阪府城東区森ノ宮 2-3-3	扶桑薬品工業(株)研究開発センター
	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	520-3001	滋賀県栗東市東坂 531-1	(株)ケーエーシー バイオサイエンス事業部
	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	季 成一	570-8506	守口市文園町10-15	関西医科大学附属生命医学研究所モデル動物部門
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
	生島 泰博	598-8558	大阪府泉佐野市住吉町26	日本製薬(株)大阪研究所
○◎	池田 卓也	222-0033	横浜市港北区新横浜3-17-6 イノテックビル11F	日本チャールス・リバー(株)
○	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)
	市橋 優	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	田辺三菱製薬(株)安全性研究所
	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
○	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	335-8505	埼玉県戸田市市川岸2丁目2-50	田辺三菱製薬(株)研究推進部
	乾 公正	525-0025	滋賀県草津市西汲川 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	田辺三菱製薬(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
	岩谷 千鶴	520-2192	大津市瀬田月輪町	滋賀医科大学動物生命科学研究所
	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	栃木県宇都宮市岩曽町1198-4	(株)フェニックスバイオ宇都宮事業所
	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	大日本除虫菊(株)
○◎	海野 隆	105-0004	東京都港区新橋5-23-7 三栄ビル9F	シンバイオ製薬(株)開発戦略本部前臨床開発部
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	大阪府中央区本町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	532-0003	大阪市淀川区宮原 5-2-30	沢井製薬(株)
	大野 民生	466-8550	名古屋市昭和区鶴舞町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	京都ヘルスケア(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所
	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	大日本住友製薬(株)茨木工場
	尾崎潤一郎	532-8505	大阪市淀川区加島3-16-89	田辺三菱製薬(株)安全性研究所
か	鍵山 莊一朗	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	アステラスリサーチサービス(株)
	鍋本 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	
	河合 澄子	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
	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
	川中 栄奈	606-8202	京都市左京区田中大堰町45 デトムワン京大前206号	
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	京都府立医科大学大学院・動物実験センター
	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	横浜市戸塚区粕尾町560	ボーラ化成工業(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	599-8531	大阪府堺市中区学園町1-1	大阪府立大学大学院獣医学専攻動物構造機能学
	久世 博	541-8505	大阪市中央区道修町3-2-10	田辺三菱製薬(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	奈良県立医科大学先端医学研究機構施設部動物実験施設
	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	559-0034	大阪市住之江区南港北1-26-16	森ノ宮医療大学保健医療学部鍼灸学科

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2007年10月現在

	氏名	〒	住所	所属
〇◎	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
〇	桑村 充	599-8531	大阪府堺市学園町1-1	大阪府立大学・農・獣医療理
〇	桑村 有規	591-8032	堺市百舌鳥梅町3-14-15	((株)新日本科学)
〇	小泉 清	240-0012	神奈川県横浜市保土ヶ谷区月見台 33-8-201	
〇	甲田 彰	665-0817	兵庫県宝塚市平井山荘5-24-303	
〇	小沢 康彦	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
〇	小谷 猛夫	599-8531	堺市学園町 1-1	大阪府立大学大学院農学生命科学研究科
〇	小谷 祐子	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
〇	小林 忍	605-8550	京都市南区西大路八条下ル	日本新薬(株)
〇	小林 欣滋	532-8505	大阪市淀川区加島3-16-89	田辺三菱製薬(株)安全性研究所
〇	小森 彰	607-8042	京都市山科区四宮南河原町14	科研製薬(株)中央研究所薬理研究部
〇	小山 公成	532-0031	大阪市淀川区加島 2-1-6	アステラスリサーチサービス(株)
〇	近藤 玄	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	京都大学再生医科学研究所
〇	近藤 靖	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	田辺三菱製薬(株)先端医学研究部
〇	齋藤 浩充	514-8507	三重県津市江戸橋 2-174	三重大学医学部動物実験施設
〇	齋藤 朋子	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)
〇	坂田 太二	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89 田辺製薬内	田辺 R&D サービス
〇	坂本 雄二	651-2241	神戸市西区室谷 1-5-4	千寿製薬(株)
〇	相模ノゾム	164-8721	東京都中野区1-32-2 ハーモニータワー11F	石川島芝浦機械(株)
〇	佐加良 英治	663-8501	西宮市武庫川町1-1	兵庫医科大学動物実験施設
〇	佐藤 良夫	565-0871	吹田市山田丘 1-8	大阪大学歯学部中央研究室
〇	鮫島 秀暢	890-0011	鹿児島市玉里団地1丁目 22-19	
〇	澤浦 雅人	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)
〇	塩見 雅志	600-0017	神戸市中央区楠町 7-5-1	神戸大学医学部附属動物実験施設
〇	塩谷 恭子	565-3565	大阪府吹田市藤白台5-7-1	国立循環器病センター研究所 動物管理室
〇	清水 何一	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町37	清水実験材料(株)
〇	清水 英男	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町 37	清水実験材料(株)
〇	清水 雅良	501-6251	羽島市福寿町間島 6-104	(株)日本バイオリサーチセンター羽島研
〇	清水 大	603-8214	京都市北区紫野雲林院町83パークシティ北大路308	
〇	白石 弘之	600-8815	京都市下京区中堂寺栗田町93	マルホ(株)京都 R&Dセンター医薬開発研究所
〇	菅原 努	604-8171	京都市中京区烏丸通御池下ル虎屋町566-1	(財)慢性疾患・リハビリテーション研究振興財団
〇	杉井 学	576-0031	大阪府交野市森南 2-27-3	
〇	鈴木 昇	514-8507	三重県津市江戸橋 2-174	三重大学生命科学研究支援センター 機能ゲノミクス分!
〇	鈴木 真	399-4501	長野県伊那市西賀輪2148-188	(株)イオリサーチ 試験研究センター
〇	鈴木 稔	520-3423	滋賀県甲賀郡甲賀町五反田1405	塩野義製薬(株)
〇	芹川 忠夫	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
〇	曾我 正彦	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
〇	高木 貞明	601-8151	京都市南区上鳥羽塔森東向町 93-8	日本エス・エル・シー(株)
〇	高木 弓枝	433-8114	静岡県浜松市葵 3-5-1	日本エス・エル・シー(株)
〇	高島 俊行	532-0011	大阪市淀川区西中島7-14-35-303	ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所
〇	高谷 尋美	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	田辺三菱製薬(株)安全性研究所
〇	高田 達之	520-2192	大津市瀬田月輪町	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター
〇	高橋 明男	187-0031	東京都小平市小川東町4-1-1	国立精神神経センター神経研究所
〇	滝澤 明子	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
〇	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	石川島芝浦機械(株)
〇	竹之下 誠	648-0003	橋本市隅田町山内 514	
〇◎	田島 優	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
〇	谷村 孝	590-0137	堺市南区城山台1-14-10	
〇	谷本 憲昭	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89	田辺三菱製薬(株)安全性研究所
〇	多根井 昌孝	604-8423	京都市中京区西の京西月光町 40	(株)ケーエーシー 営業本部
〇	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	日本チャールス・リバー(株)
〇	千葉 薫	569-1125	高槻市紫町 1-1	JT クリエイティブサービス 理化学関連事業本部
〇	塚原 清志	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
〇	辻 嘉昭	650-0033	神戸市江戸町85-1 ベイウイング神戸ビル801号	ステリスジャパン(株)
〇	土屋 英明	520-2192	大津市瀬田月輪町	滋賀医科大学 動物生命科学研究センター
〇	都築 政起	739-0046	東広島市鏡山1-4-4	広島大学生物生産学部家畜育種学教室
〇	蝶良 愛郎	570-8506	守口市文園町10-15	関西医科大学 第二病理学教室
〇	坪田 裕司	597-0104	大阪府貝塚市水間158	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
〇	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	(株)新日本科学
〇	鶴田 央士	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	京都大学再生医科学研究所 附属再生実験動物施設
〇	土井 清弘	604-8423	京都市中京区西の京西月光町40	(株)ケーエーシー
〇	土井 孝良	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
〇	堂前 嘉代子	663-8558	西宮市池開町6-46	武庫川女子大学生活環境学部
〇	鳥取 潤一	895-2701	鹿児島県伊佐郡菱刈町目字池田 3504-157	(株)ジャパンファーム クラウン研究所
〇	島隆 三	520-2192	滋賀県大津市瀬田月輪町	滋賀医科大学動物生命科学研究センター
〇	直井 国子	502-8585	岐阜市三田洞東2丁目6-1	岐阜薬科大学 薬物治療学講座
〇	中井 健史	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
〇	中井 伸子	601-8550	京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14	日本新薬(株)安全性研究部
〇	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	科研製薬(株)
〇	中島 健博	531-0072	大阪市北区豊崎 4-12-1	(株)ケアリ
〇	中島 聡	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
〇	中村 紳一朗	520-2192	大津市瀬田月輪町	滋賀医科大学
〇	中村 正典	650-0047	神戸市中央区港島南町5-5-2	カルナバイオサイエンス(株)標的分子研究部
〇	中山 亮	666-0112	川西市大和 3-28-10	

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2007年10月現在

	〒	住所	所属
に○◎	那須 礼史	586-0006 大阪府河内長野市松ヶ丘中町 1330-1	堺化学工業(株)医薬事業部
	夏目 克彦	113-8551 東京都文京区湯島 2-18-6	夏目製作所(株)
	名部 美琴	599-8531 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獣医療病理
	並河 知子	532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30	沢井製薬(株)生物研究部
	新谷 聰	052-0023 大阪府箕面市粟生間谷西 1-4-8-202	
	西井 康恵	635-0832 奈良県北葛城郡広陵町馬見中4-2-2	幾央大学 健康科学部
	西川 健志	601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町13	日本新薬(株)安全性研究部
	西川 哲	263-8555 千葉市稲毛区穴川 4-9-1	放射線医学総合研究所
	西村 友成	532-8505 大阪市淀川区加島 3-16-89	田辺三菱製薬(株)安全研
	西村 正彦	431-3126 浜松市有玉台 4-17-15	
ねは○	西村 弘道	597-0061 貝塚市浦田 172-12	(株)ケーエーシー
	西森 司雄	528-0052 滋賀県甲賀郡水口町宇川稲場555	日精バイリス(株)
	西山 秀志	532-8686 淀川区十三本町 2-17-85	(株)武田ラビックス
	根本 良夫	561-0825 豊中市二葉町3-1-1	塩野義製薬(株)新薬研究所
	橋本 正晴	532-0031 大阪市淀川区加島 2-1-6	アステラスリサーチサービス(株)
	蓮間 忠芳	550-0005 大阪市西区西本町2-5-19	生活科学研究所
	浜田 修一	314-0255 茨城県神栖市砂山14番地	三菱化学安全科学研究所鹿島研究所毒性第2グループ
	早川純一郎	920-1161 金沢市鈴見台 4-12-6	
	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
ひ○	原田 延行	220-8146 横浜市区西みなとみらい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
	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	650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1	神戸大学医学部附属動物実験施設
	廣瀬 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
	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
	藤本 祐次郎	650-0047 神戸市中央区港島南町1-5-5	(株)オリエンタルバイオサービス
ふ	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
	堀江 信一	592-8349 堺市西区浜寺諏訪ノ森東1-92-4	
	前田 敏宏	520-3001 滋賀県栗東市東坂 91	(株)ケーエーシー バイオサイエンス事業部生物科学センター
	真壁 恭子	371-8530 前橋市鳥羽町 580	群馬工業高等専門学校 物質工学科
	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
ま○◎	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	520-3001 栗東市東坂531-1	(株)ケーエーシー 生物科学センター
	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
	松尾 公平	545-0022 大阪市此花区春日日出中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
み	水内 博	335-8505 埼玉県戸田市川岸2-2-50	田辺三菱製薬(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生化学講座
	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 啓子	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
	宮脇 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	
む	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ワン研究所
	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
	茂木 亮一	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
	森 幹雄	544-0053 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
や○	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

関西実験動物研究会(個人会員名簿)2007年10月現在

	氏名	〒	住所	所属
	柳本 行雄	550-0005	大阪市西区西本町 2-5-19	生活化学研究所
	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
○	山崎 樹里	520-2192	大津市瀬田月輪町	滋賀医科大学・動物生命科学研究センター
	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
	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 博	930-0194	富山市杉谷 2630	富山大学命科学先端研究センター 動物資源開発分野
○○	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
	渡邊 仁美	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	京都大学再生医科学研究所附属再生実験動物施設
	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:kansaijim@anim.med.kyoto-u.ac.jp)にご連絡下さい

関西実験動物研究会 維持会員名簿

(五十音順)(平成 19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	オリエンタル技研工業(株)	532-0003	大阪市淀川区宮原 2-14-14
9	(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
10	北山ラベス(株)	396-0021	長野県伊那市荒井区川北 3052
11	グローブ(株)	113-0033	東京都文京区本郷2丁目 29-1
12	(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
13	(株)ケー・エー・シー	604-8423	京都市中京区西の京西月光町 40
14	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
15	参天製薬(株)研究開発センター	630-0101	生駒市高山町 8916-16
16	(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
17	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
18	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
19	(株)島津製作所つくば支店 ライフサイエンス研究所	305-0031	茨城県つくば市吾妻 3-17-1
20	清水実験材料(株)	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町 37
21	(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
22	白井松器械(株)	540-0003	大阪府中央区森ノ宮中央 1-19-16
23	新光電子(株)	651-2132	神戸市西区森友 2-15-2
24	(株)新日本科学 大阪支社	541-0044	大阪府中央区伏見町2-1-1三井住友銀行高麗橋ビル
25	(株)精研	542-0066	大阪府中央区瓦屋町2丁目11-16
26	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
27	高塚ライフサイエンス(株)	700-8577	岡山市今1丁目 3-9
28	田辺三菱製薬(株)安全性研究所	532-8505	大阪市淀川区加島 3-16-89
29	茶谷産業(株)バイオメディカル事業部	541-0052	大阪府中央区安土町1-8-15
30	(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
31	(株)夏目製作所	113-0034	東京都文京区湯島 2-18-6
32	日精バイリス(株)	528-0052	滋賀県甲賀市水口町字川555
33	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
34	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
35	日本照射サービス(株)	105-8716	東京都港区新橋5丁目11-3
36	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町 14
37	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
38	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
39	(株)ヴィジョンズ	271-0044	千葉県松戸市西馬橋 1-11-3 レオハイツ203号
40	(株)フェニックスバイオ	321-0973	栃木県宇都宮市岩曽町1198-4
41	丸石製薬(株)中央研究所	538-0042	大阪市鶴見区今津中 2-2-18
42	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
43	(株)三菱化学安全科学研究所大阪支店	541-0044	大阪府中央区伏見町4-1-1(明治安田生命ビル7F)
44	(株)美濃ラボ	503-0321	岐阜県海津郡平田町今尾 1195-1
45	メディカクリーン(株)	553-0002	大阪市福島区鷺洲 3-1-1-101

入会

新光電子(株) 4/12

オリエンタル技研工業(株)5/17

(株)ヴィジョンズ 6/11

社名変更

高塚薬品(株)→高塚ライフサイエンス(株)

(株)ワイエス研究所→(株)フェニックスバイオ

田辺製薬(株)→田辺三菱製薬(株)

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: kansajim@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	(財)先端医療振興財団
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	日本チャールス・リバー(株)
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	田辺三菱製薬(株)安全性研究所
内海 健二郎	(株)ケーエーシー
海野 隆	シンバイオ製薬(株)開発戦略本部前臨床開発部
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	京都府立医科大学大学院・動物実験センター
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
久保 薫	奈良県立医科大学先端医学研究機構動物実験施設
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
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 大阪病理センター
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	(株)ケーエーシー バイオサイエンス事業部生物科学センター
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
宮嶋 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	富山大学命科学先端研究センター動物資源開発分野
山本 好男	滋賀医科大学社会医学講座法医学部門
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	日本チャールス・リバー(株)
	海野 隆	シンバイオ製薬(株)開発戦略本部
	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	(株)ケーエーシー バイオサイエンス事業部 生物科学センター
	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部門
	浅田 孝	(財)先端医療振興財団
	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
	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19年12月15日 印 刷
平成19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28号
Kansai Journal of Laboratory Animals
平成19年12月

第91回研究会：実験動物と特許：出願から事業化まで

宮脇 茂樹：「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 3

寺西 豊：実験動物に関する特許出願は、どうあるべきか？ 9

山村 研一：大規模ノックアウトマウスプロジェクトとその特許 13

第92回研究会

＜特別講演＞

石井 裕之：ラットとラット形ロボットを用いた生物とロボットの共生に関する研究 23

鍋島 陽一：Klotho蛋白が制御する新たな生体応答システム 27

＜会員の発表 19題＞ 29

第93回研究会：実験動物の感染症：過去～現在～未来

佐藤 浩：実験動物の微生物感染症－わが国で認められた実験動物固有及び
ズーノチックウイルス感染症－ 49

山本 博：実験動物におけるE型肝炎ウイルス感染の現状 53

喜多 正和：感染症法の改正：伝染病予防法から改正感染症法までの変遷 61

第94回研究会：実験動物と薬効評価

木曾 良信：特定保健用食品をはじめとする健康食品の研究・開発 67

宮崎 瑞夫：アンジオテンシンⅡ抑制薬の新しい薬効の発見 76

＜関西実験動物研究会だより＞ 87

幹事会、評議員会、総会の議事概要 89 会員の異動 93

個人会員名簿 94 維持会員名簿 98 評議員名簿 99

会長、幹事、監事名簿 101