

関西実験動物研究会会報

Kansai Journal of Laboratory Animals

平成24年12月 34号

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

目 次

<第111回研究会（平成23年9月9日）>

テーマ：医薬品の開発を支える基盤研究—安全性評価研究の進展—

1. 大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した安全性バイオマーカー探索
山田 弘（（独）医薬基盤研究所）…………… 1
2. 実験動物の眼毒性—網膜障害部位と網膜電図（ERG）
今井 良悦（武田薬品工業（株））…………… 9
3. ラット切歯の病理—薬剤安全性試験でみられた症例
阿部 敏男（（株）武田ラビックス）…………… 13
4. 皮膚の病態モデル動物の病理—医薬品の薬効・安全性研究から
飯田 晶敏（岐阜大学）…………… 22

<第112回研究会（平成23年12月2日）>

<特別講演1>

生体分子イメージング：概要と臨床画像診断・創薬研究への展開

- 佐治 英郎（京都大学大学院薬学研究科 病態機能分析学）…………… 35

<特別講演2>

モデル動物を用いた糖尿病の遺伝解析：1型、2型、そして・・・

- 池上 博司（近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科）…………… 41

- <会員の発表 12題> …………… 51

<第113回研究会（平成24年3月2日）>

テーマ：マウスモデルを用いた神経機能の解明

1. 内耳有毛細胞の感覚毛形成におけるWhirlinの役割
吉川 欣亮（東京都医総研・哺乳類遺伝プロジェクト）…………… 65
2. パーキンソン病の分子病態—動物モデルを中心に
高橋 良輔（京都大・医・脳病理生理学講座・臨床神経学）…………… 71

<トピックス>

家畜伝染病予防法施行規則の改正

- 喜多 正和（京都府立医大・医・実験動物センター）…………… 72

<第114回研究会（平成24年 6 月15日）>

テーマ：泌尿生殖器の発生と病態

1. 発生制御遺伝子と病態ミュータントモデルから考える生殖器官形成

山田 源（和歌山医大・先端医学研・遺伝子制御研究部） 81

2. ラット実験モデルの解析から見えてきた腎線維化の病理発生

山手 丈至（大阪府立大・獣医病理） 83

<トピックス>

実験動物における環境エンリッチメント充実への取り組み

小山 公滋（アステラスリサーチテクノロジー株式会社） 90

<関西実験動物研究会だより> 91

<幹事会、評議員会、総会の議事概要> 93

<会員の異動> 97

<個人会員名簿> 98

<維持会員名簿> 101

<評議員名簿> 102

<会長、幹事、監事名簿> 103

<収支・予算> 104

<会則> 106

<第111回研究会（平成23年9月9日）>

テーマ：医薬品の開発を支える基盤研究―安全性評価研究の進展―

1. 大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した安全性バイオマーカー探索

山田 弘（（独）医薬基盤研究所）

2. 実験動物の眼毒性―網膜障害部位と網膜電図（ERG）

今井 良悦（武田薬品工業（株））

3. ラット切歯の病理―薬剤安全性試験でみられた症例

阿部 敏男（（株）武田ラビックス）

4. 皮膚の病態モデル動物の病理―医薬品の薬効・安全性研究から

飯田 晶敏（岐阜大学）

大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した安全性バイオマーカー探索

(独)医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

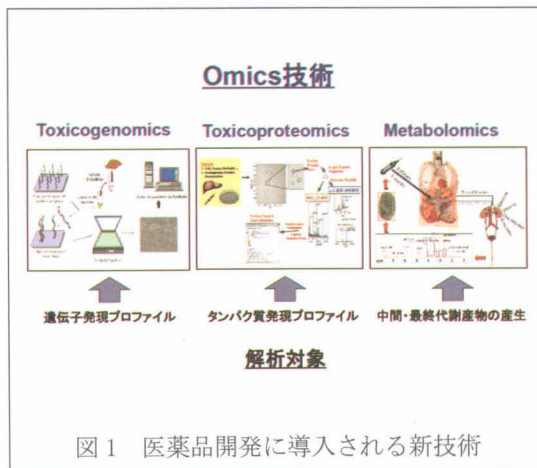
山田 弘

はじめに：

“トキシコゲノミクス”は、主に遺伝子発現プロファイル技術を応用した毒性学研究として発展してきた。しかしながら、ポストゲノム時代へと突入し、ゲノムに係る新たな知見が蓄積されるにつれ、ゲノム全体の構造や機能等にも着目し、それらの解析を実現するゲノム技術も応用した毒性学研究として、以前より幅広く捉えられるようになってきている。この場合、従来の遺伝子発現プロファイルに基づく毒性学研究は、トキシコトランスクリプトミクスと呼ばれることになる。医薬品開発において、医薬品の副作用回避は重要な課題の一つとなっているが、依然として臨床試験中あるいは上市後に予期せぬ副作用が発生し、開発を断念あるいは市場から撤退する医薬品が後を絶たない。このような背景の中で、医薬品のヒトでの安全性を予測および診断する新しい測定法、技術およびバイオマーカー等の開発が急務となっており、それによりトキシコゲノミクス研究の発展に対する期待も大きくなっている¹⁾。

1. トキシコゲノミクス研究が求められる背景

医薬品開発の効率化、即ち開発成功確率の向上および開発期間の短縮を実現するためには、医薬品安全性評価能力の向上が、大きな課題となっている。この課題を克服するための取り組みとして、医薬品開発プロセスに新しい安全性評価技術の導入が精力的に進められている。その代表的な新技術として、トキシコゲノミクス、トキシコプロテオミクスおよびメタボロミクス、いわゆるオミクス技術が挙げられる。トキシコゲノミクス、トキシコプロテオミクスおよびメタボロミクスは、それぞれ遺伝子発現、タンパク質発現、中間・最



終代謝産物の産生が解析の対象となり、これらの変化を網羅的且つ高感度に検出することができる（図1）。そのため、医薬品の安全性評価領域において、オミクス技術は安全性バイオマーカーの開発あるいは毒性の機序解析などに応用されている。また、医薬品の安全性評価能力を向上させるためには、さまざまな試験法、情報、機器、モデル動物などを導入する必要がある（図2）。即ち、

Mechanistic Tool Box を充実するための研究が必須となっているが、当研究においてもオミクスデータは重要な役割を担っており²⁾³⁾、新しい安全性評価系における評価エンドポイントの設定やモデル動物の評価⁴⁾⁵⁾などに活用されている。また、毒性学分野と他の研究分野との連携が、今まで以上に活発となっており、Science誌⁶⁾が選ぶ2007年度に最も進展した科学として示されたヒトの遺伝的多様性およ

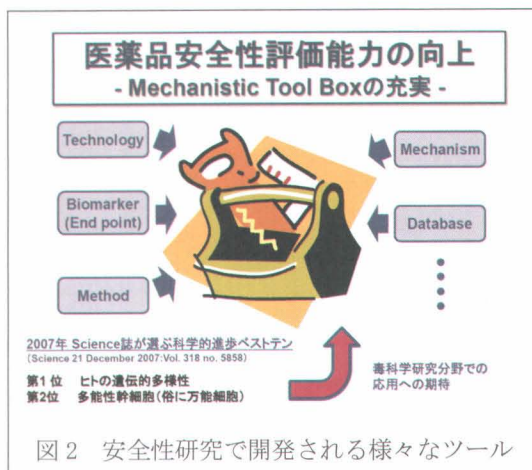


図2 安全性研究で開発される様々なツール

び多能性幹細胞に係る研究は、既に、非臨床から臨床への外挿性の向上や個人差のある副作用（特異体質性薬物毒性）の回避を目指した安全性研究などに応用されつつあり、その研究成果の報告も年々増えている。

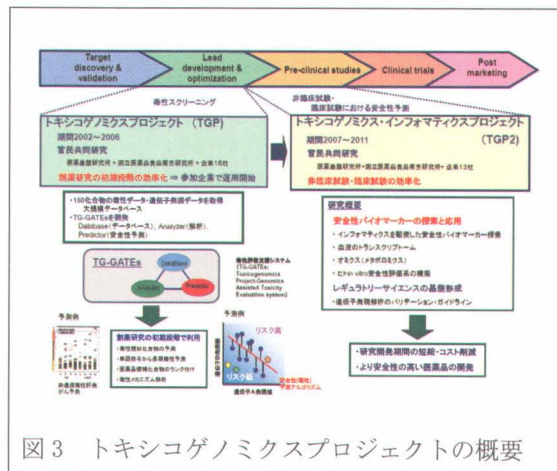
以上の企業サイドでの動きに呼応するように国レベルでの活動も始まり、本邦では、2001年から独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構、2002年から国立医薬品食品衛生研究所（2005年より独立行政法人 医薬基盤研究所に移管）が主体となったトキシコゲノミクス研究に関わるコンソーシアムが設立され、産官学が連携した研究が盛んに行われるようになっていく。

2. トキシコゲノミクスプロジェクトの概要

2002年～2006年度に実施した「トキシコゲノミクスプロジェクト」（TGP）では、独立行政法人医薬基盤研究所（医薬基盤研）、国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）および製薬企業15社が参加し、毒性情報および遺伝子発現情報などを集積した大規模データベースを構築した。さらに、プロジェクト活動期間内には、データベースに解析および毒性予測機能を加え、毒性評価支援システム（TG-GATEs: Toxicogenomics Project-Genomics Assisted

Toxicity Evaluation system) の開発を行った。

これらの研究成果を発展させるべく、医薬基盤研、国立衛研および製薬企業 13 社は、TGP の継続研究として「トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト」(TGP2) を平成 2007 年度より 5 ヶ年計画で開始した。本研究は、TG-GATEs を最大限に活用し、①安全性予測の向上・安全性バイオマーカーの開発、②ゲノミクスデータの応用によるヒトの副作用予測性の向上、③医薬品審査での安全性評価におけるゲノミクスデータの応用の 3 点を達成しようとするものであり (図 3)、5 ヶ年計画の終了時には 36 種の肝毒性および腎毒性に係るバイオマーカーの特定を達成した。



3. 大規模トキシコゲノミクスデータベースの概要

トキシコゲノミクス研究においては、大規模なデータベースの活用が有効である。トキシコゲノミクスプロジェクトでは、最終的に医薬品を中心とした約 170 種の化合物を用いて大規模トキシコゲノミクスを構築した。当データベースの構築においては、肝臓や腎臓への副作用報告がある医薬品、および肝毒性・腎毒性を有することが知られている毒性学的モデル化合物から選定して用いた。実験はいずれも、統一プロトコールおよび標準操作手順書の下で実施した。In vivo データの取得においてはラット（肝臓および腎臓が評価対象臓器）、in vitro データの取得においてはラット初代培養肝細胞およびヒト初代培養肝細胞を用いた。選定した化学物質を曝露した際の遺伝子発現情報はアフィメトリクス社のマイクロアレイにより取得した。In vivo 実験では、単回投与および 28 日間反復投与を実施し、遺伝子発現の用量相関的变化および経時的变化を確実に捉えるため、単回・反復それぞれ 4 用量・4 時点という複数の用量段階およびサンプリング時間を設定した。さらに全ての用量・時点で、体重、臓器重量、血液学、血液生化学、剖検所見、病理所見等の毒性学データを取得し、フェノタイプ情報としてデータベースに格納した。In vitro 実験においても、複数の用量とサンプリング時間を設定し、遺伝子発現データおよび細胞毒性データを取得してデータベースに格納した。

本データベースに格納された 170 化合物に関わるデータについては、医薬基盤研（URL：<http://toxico.nibio.go.jp/>）およびバイオサイエンスデータベースセンター（以下、NBDC、URL：<http://dbarchive.biosciencedbc.jp/>）より公開されている。医薬基盤研から公開されているデータベース（名称：Open TG-GATEs）（図 4）の特徴は、遺伝子発現データと病理所見等のフェノタイプのデータを相互に関連づけて閲覧できること、化合物名あるいは臓器別病理所見を起点とした検索を行うことができ、且つ絞り込んだ遺伝子発現データをファイルとしてダウンロードできることにある。さらに、動物試験で作製した肝臓および腎臓の病理標本（プレパラート全体）の高解像度デジタル画像も公開されており、必要に応じて病理組織学的データをユーザー自身で確認できる環境が提供されている。Open TG-GATEs から公開されているデータは全て NBDC でアーカイブされており、NBDC のデータベースでは、多くのデータを一括ダウンロードできる環境が提供されている。



図 4 Open TG-GATEs の概略

4. バイオマーカーについて

バイオマーカーは、ある生理学的状態に対して先行・後行して、又は同時に示される生物学的指標（反応）を意味するといえる。医薬品開発において対象となるバイオマーカーは、薬理バイオマーカー、疾患バイオマーカーおよび安全性バイオマーカーに大別することができる。この中で安全性バイオマーカーは、化合物が薬効標的あるいは標的外器官・組織において特定あるいは非特定分子と反応することによって示される毒性関連の生体反応であり、防御、修復あるいは障害に関連する反応など、通常は多くの生体応答が存在し、その中には種々の毒性の間で共通する変化も存在する。従って、ある毒性の同定や診断に用いる安全性バイオマーカーを抽出するためには、先ず生体内反応の包括的且つ経時的な解析を行い、その結果から特定の毒性を特徴づけるバイオマーカーを絞り込む手法が有効となる。

5. 安全性バイオマーカー探索の事例

TGP2 では、大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用し、2通りのアプローチによりバイオマーカー探索研究を行った。即ち、病理組織学検査、血液学検査や血液化学検査等、毒性試験において通常設定される検査データを基に対象とする毒性を規定し、これらの検査データと相関して変動する遺伝子についてインフォマティクスを駆使して抽出する方法（フェノタイプアンカリング型アプローチ）、および文献等で報告されている毒性メカニズムから関連するパスウェイを設定し、当該パスウェイに係る遺伝子を抽出した後、トキシコゲノミクスデータベースに格納されたデータとの比較の中から毒性発現に相関して特徴的に変動するマーカー遺伝子を絞り込む方法（シグナルパスウェイ型アプローチ）によりバイオマーカーの特定を試みた。

例えば、ラット単回投与試験で肝臓のグルタチオン枯渇をスコアにより定量評価する診断マーカーの特定⁷⁾においては、単回投与動物試験のデータを用い、グルタチオン枯渇メカニズム（抱合に起因した枯渇、酵素阻害に起因した枯渇）に特徴付けられる遺伝子および肝臓中グルタチオン含量の変化に相関して変化する遺伝子の観点からマーカー探索を実施した

（図5）。その結果、抱合型化合物に特異的なマーカーとしてAkr7a3、Trib3およびGstp1の3種、抱合型および酵素阻害型化合物の両方に共通なマーカーとして14プローブセットが、グルタチオン枯渇メカニズムの解明にも応用可能なマーカーとして特定した（図6）。

ラット反復投与試験で肝臓における細胞障害型遺伝毒性および非遺伝毒性発がん作用を予測する判別マーカーの特定⁸⁾では、6種の非遺伝毒性肝発がん誘発

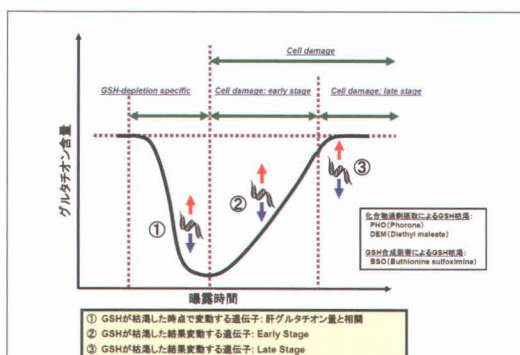


図5 グルタチオン枯渇関連マーカー探索

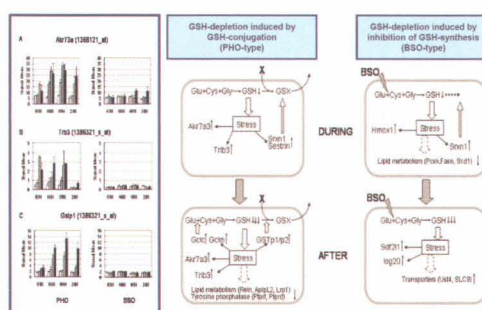


図6 グルタチオン枯渇に起因する肝毒性のバイオマーカー

化合物と 54 種の非肝発がん誘発化合物のデータを用いて判別器の構築を行い、最終的に Abcb1a/1b、Cd276、Ical、Tmem184c、Acot9、Tes および Cdh13 の 7 遺伝子からなる感度 99% および特異度 97% を示す判別モデルを構築した (図 7)。なお、一定の抽出条件を満たしたランキング上位のプローブセットを用いてパスウェイ解析を行ったところ、発がん機序の中で重要な役割を担っていると考えられている p38

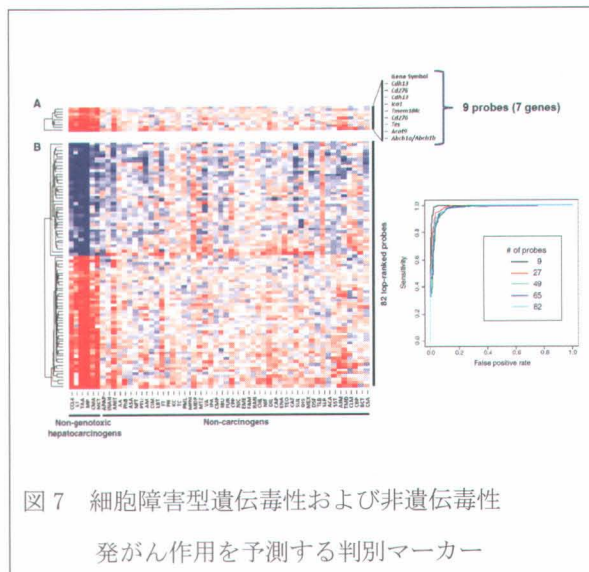


図 7 細胞障害型遺伝毒性および非遺伝毒性
発がん作用を予測する判別マーカー

Mapk-および Myc-を中心としたネットワークを形成することが確認された。

6. 安全性バイオマーカーの応用

医薬品開発において、可能な限り早期に化合物が有する毒性リスクを検出することは、開発の効率化の点で重要な意味を持っている。特に、探索研究段階において精度良く開発化合物の毒性を予測することができれば、その後に構造活性（毒性）相関からトキシコフォアを排除する対応を行うことにより、創薬早期から開発リスクの低い医薬品の開発が実現できる。TGP2 で特定したバイオマーカーは、様々なタイプの肝毒性および腎毒性予測への応用が期待できることから、医薬品候補化合物の毒性に係る特性を早期に検出するためのツールとして有用と考えられる。また、現在、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞を用いた毒性評価系の構築が盛んに行われているが、これらの細胞を有効に活用して毒性評価系を構築するためには、従来の毒性評価エンドポイントだけではなく、新たな評価指標の設定も必要となってくる。特に、検出された評価エンドポイントの変化が、どのような毒性フェノタイプにつながるのかを知ることはリスクマネージメントを行う上で重要となる。このような評価においては、毒性フェノタイプ毎に設定されたトランスクリプトームに基づくバイオマーカーを評価エンドポイントとして設定することが有効と考えられ、この点でも、TGP2 で特定したバイオマーカーが新規安全性評価系の構築に貢献できる可能性があるものと考えられる。

おわりに：

ゲノム研究の進展に伴い、トキシコゲノミクス研究も従来のトランスクリプトームを中心とした研究から新たな展開を示そうとしている。中でも、ヒトの遺伝的多様性に着目し、非臨床から臨床への外挿性の向上や個人差のある副作用（特異体質性薬物毒性）の回避を目指した安全性研究などに応用されつつあり、その研究成果の報告も年々増えている。現在では、遺伝的要因と環境要因（エピジェネティクス）を踏まえた遺伝的多様性に基づく研究が、ヒトでの副作用を精度良く予測および診断する上で重要であると考えられている。これらの研究は、従来に比べて低価格かつ短時間で膨大なゲノムデータの取得を実現するシーケンス技術の革新的進歩に支えられており、今後ますますトキシコゲノミクス研究において重要な位置を占めるものと考えられる。

将来は、オミクス等により得られた知識を *in silico* 技術に組み込み、自動的に生命の挙動を解析するようなシステムバイオロジー（システムトキシコロジー）を応用した安全性評価系も登場すると考えられ、毒性研究者もこれらの新しい知識や技術の恩恵を受けることになる予想される。

謝辞

第 111 回 関西実験動物研究会におきまして発表の機会を御提供頂きました関西実験動物研究会会長の芹川忠夫先生、(独) 医薬基盤研究所 松田潤一郎先生に深謝致します。

第 1 期および第 2 期トキシコゲノミクスプロジェクトは、厚生労働科学研究費補助金 H14-トキシコ-001 および H19-トキシコ-001 の支援を受けています。

文献

- 1) 山田弘, トキシコゲノミクスとバイオマーカー, 日薬理誌, 印刷中
- 2) 堀井郁夫, 山田弘, 創薬段階での非臨床安全性評価—ハイスループット・トキシコロジー, 野村護, 堀井郁夫, 吉田武美編集, 非臨床試験—ガイドラインへの対応と新しい試み—, 419-440, エル・アイ・シー, 2008

- 3) 堀井郁夫, 山田弘, 創薬段階での非臨床安全性評価—分子毒性学的アプローチ, 野村護, 堀井郁夫, 吉田武美編集, 非臨床試験—ガイドラインへの対応と新しい試み—, 441-479, エル・アイ・シー, 2008
- 4) Yamamoto T., Tomizawa K., Fujikawa M., Sato Y., Yamada H., Horii I., Evaluation of human hepatocyte chimeric mice as a model for toxicological investigation using panomic approaches - effect of acetaminophen on the expression profiles of proteins and endogenous metabolites in liver, plasma and urine, *J. Toxicol. Sci.*, 32, 205-215, 2007.
- 5) Sato Y., Yamada H., Iwasaki K., Tateno C., Yokoi T., Yoshizato K., Horii I., Human hepatocytes can repopulate mouse liver: Histopathology of the liver in human hepatocyte-transplanted chimeric mice and toxicologic responses to acetaminophen, *Toxicol. Pathol.*, 36, 581-591, 2008.
- 6) Kennedy D., *Science*, 318, 1833, 2007.
- 7) Gao W., Mizukawa Y., Nakatsu N., Minowa Y., Yamada H., Ohno Y. and Urushidani T., Mechanism-based biomarker gene sets for glutathione depletion-related hepatotoxicity in rats, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 247, 211-221, 2010.
- 8) Uehara T., Minowa Y., Morikawa Y., Kondo C., Maruyama T., Kato I., Nakatsu N., Igarashi Y., Ono A., Hayashi H., Mitsumori K., Yamada H., Ohno Y., Urushidani T., Prediction model of potential hepatocarcinogenicity of rat hepatocarcinogens using a large-scale toxicogenomics database, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 255, 297-306, 2011.

実験動物の眼毒性
—網膜障害部位と網膜電図（ERG）—

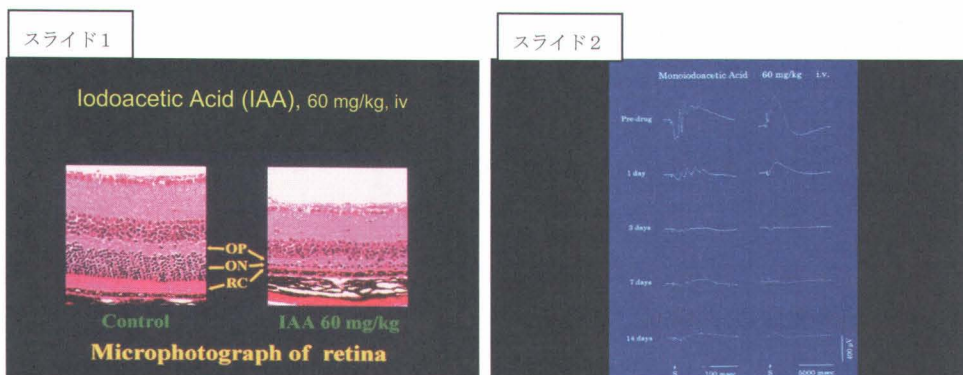
今井良悦（武田薬品）

人間は外界からの情報の大部分を視覚情報として得ており、視覚の障害は社会生活を営む上で極めて重大なハンデと成りうることから、新薬の開発過程におけるヒトへの安全性を確認する中で視覚器に対する毒性評価は重要な位置を占めている。網膜電図（ERG）は網膜を起源とした電位で網膜機能を反映したものであり、視覚機能評価に重要な役割を持っている。ERG 波形の各成分は網膜の各層・細胞を起源とすることが知られており、網膜内層の障害部位によって ERG 波形の変化に差異が生じる。今回は、薬物により網膜の特定部位を障害した場合に ERG 各波がどのように変化するかを紹介する。

1. 視細胞（桿・錐体層、外顆粒層）障害時の ERG 波形

視細胞は ERG a 波の発生源であり、視細胞（一次ニューロン）が障害を受けると a 波に影響が出ると共にそれ以降に発生する b 波にも影響が及ぶ。

スライド 1 に monoiodoacetic acid (IAA) 60 mg/kg を C57BL マウスに単回静脈内投与した場合の網膜の病理像を示す。桿・錐体層および外顆粒層の著明な萎縮が認められる。スライド 2 に ERG 波形を示す。IAA 投与後、a 波、b 波、c 波の著明な抑制がみられる。IAA の投与により視細胞が障害されると a 波が抑制され、以降に発現する b 波及び c 波の発生も抑制されている像として観察される。

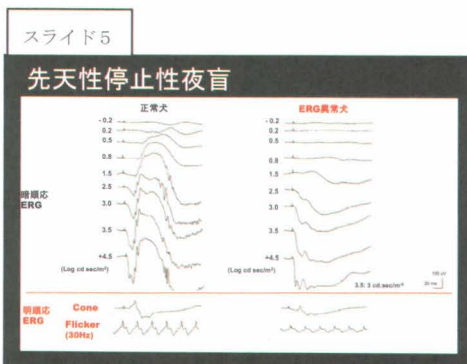


2. 内顆粒層障害時の ERG 波形

内顆粒層は ERG b 波の発生源であり、特に双極細胞（二次ニューロン）に障害を受けると b 波に影響が見られる。

スライド3に chloroquine をロングエバン斯拉ットに 0.15%の濃度で 13 週間混餌投与した場合の網膜の病理像を示す。内顆粒層の萎縮が顕著である。その他、神経節細胞およびアマクリン細胞などのフォスフォリビドーシスもみられる。スライド4に ERG 波形を示す。ERG では b 波の減弱が顕著であるが、a 波の変化は明らかではない。

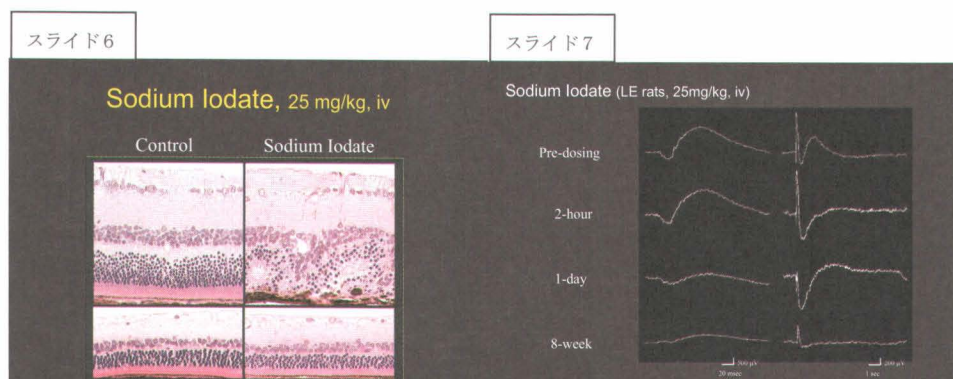
スライド5に先天性停止性夜盲イヌの ERG を示す。網膜組織所見では異常を示さないが、暗順応 ERG 所見では a 波が正常であるが b 波が消失しており、双極細胞の機能不全が推測される。また、明順応 ERG、cone response が検出されることから、ON 双極細胞のみ機能不全が推測される。この ERG 所見は遺伝性であることが確認されていることから、先天性停止性夜盲であると考えられる。



3. 網膜色素上皮障害時の ERG 波形

網膜色素上皮層は ERG c 波の発生源であり、網膜色素上皮細胞が障害を受けると c 波に影響が観察される。

スライド6に sodium iodate (SI) 25 mg/kg をロングエバンスラットに単回静脈内投与後8週後の網膜の病理像を示す。網膜色素上皮層の消失、外顆粒層の皺曲などがみられる。スライド7に ERG 波形を示す。右側波形に示すように SI 投与後2時間で既に c 波に著明な減弱が認められるが、a 波及び b 波には変化が及んでいない。投与翌日には、左側波形に示すように a 波及び b 波も減弱が見られる。SI の投与により、網膜色素上皮が障害されると c 波が抑制され、引き続き視細胞が障害されることにより a 波及び b 波が抑制される経過が観察される。



4. 錐体及び桿体機能障害時の ERG 波形

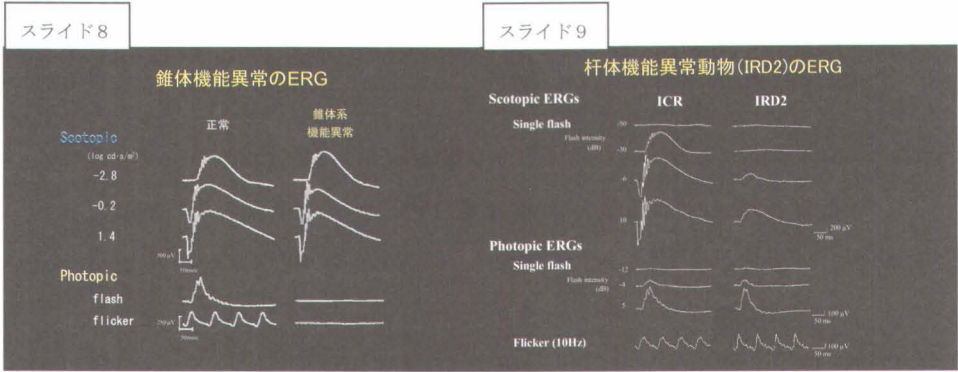
一般的な ERG は二種の視細胞（桿体及び錐体）の両方を発生源とする電位であるが、記録条件により桿体及び錐体由来の ERG を分離記録することが可能となる。

スライド8に錐体機能異常マウスの ERG を示す。暗順応 ERG (Scotopic) は正常であるが、明順応 ERG (Photopic) は消失しており、桿体機能は正常であるが、錐体のみが機能不全であることを示している。網膜組織に異常はみられていない。

スライド9に桿体機能異常マウス (IRD2 マウス) の ERG を示す。明順応 ERG

(Photopic)は正常であるが、暗順応 ERG (Scotopic)は著減しており、錐体機能は正常あるが、桿体のみが機能不全であることを示している。網膜組織には異常はみられていない。

両方の異常とも ICR 系のマウスから 1%~10%程度の動物に検出されており、眼科実験に使用する場合には注意が必要である。



ラット切歯の病理 — 薬剤安全性試験でみられた症例

阿部敏男（株式会社 武田ラビックス・光事業所）

ラットのようなげっ歯目の切歯は、旺盛に成長し続けることから、形成が阻害された場合は変色異常として肉眼的経過観察が可能であり、生体への影響をretrospective(遡及的)に知る上で重要な情報を提供してくれる biological indicator として毒性学的にも特異な器官である。本稿では開発中の新規薬剤の安全性試験でみられたラットの切歯異常について、正常な切歯の形成過程とあわせて紹介する。

I. ラット切歯の基本構造

歯は鳥類を除く全ての脊椎動物に存在し、歯を構成するエナメル質（無機成分 95%）は外胚葉由来のエナメル芽細胞によって、また象牙質（同 65%）およびセメント質（同 45%）はそれぞれ中胚葉由来の象牙芽細胞およびセメント芽細胞によって形成される。ラットでは上顎および下顎に 1 対の切歯と 3 対の後臼歯が存在し、切歯は歯胚細胞の分裂増殖によって常に形成されて完成後に萌出し、噛み合わせによって摩耗消失する。切歯の萌出速度は上顎 2.1mm/週および下顎 2.8mm/週で、40～50 日で全て生えかわり (1)、終生成長し続けることから常生歯または無根歯と呼ばれる (2)。一方、後臼歯は完成後に萌出するが、生えかわることはない。通常、ラット切歯の唇側面（表面）は後述する鉄色素沈着により黄褐色調を示す[図 1]。

II. エナメル質の形成過程

ラット切歯の矢状縦断標本でエナメル質、象牙質およびセメント質の各形成過程を同時に観察することができる。エナメル質は口腔粘膜上皮由来のエナメル芽細胞によって形成され、その過程は有機基質が形成される基質形成期および形成された有機基質の脱却とともに結晶化が進行する成熟期に区分されるが、組織学的には形態的特徴から細胞増殖期、組織分化期、基質形成期および成熟期に区分され、成熟期はさらに移行期、鉄色素沈着期および退縮期に細分化される[図 2] (3)。各時期のエナメル芽細胞は形態変化しながら切歯の先端方向へエスカレーター式に移動する[図 3-9]。

細胞増殖期および組織分化期は上皮性細胞が増殖、分化する時期で、エナメル芽細胞および乳頭層を形成する細胞が分化/出現する[図 4]。基質形成期ではエナメル芽細胞は背丈が高く、細胞極性が顕著となり、先端部に形成されるトームス突起から基質物質

を分泌する[図 5]。基質はアメロゲンインやエナメルリンなどのエナメル蛋白に富み、高度の石灰化を示さず、脱灰処理に対して不溶性である(4)。移行期(成熟期の初期)においてはエナメル芽細胞は短小化して次のステージへ移行する。移行期では、一部のエナメル芽細胞の変性・壊死(アポトーシス)が散発的に発現し[図 6]、電顕的には胞体内に autophagic vacuole が出現して成熟期への移行に対応した細胞内小器官の再構成を示す像と考えられている(5, 6, 7)。成熟期(形態変化期)ではエナメル芽細胞の背丈が低く、細胞の先端部は平坦化する[図 7]。この時期のエナメル質は基質の脱却と電解質輸送が活発となり、次第にエナメル質の石灰化が促進される(8)。色素沈着期のエナメル芽細胞(成熟期の色素沈着期)では胞体内に鉄反応陽性の褐色微細顆粒が出現し、エナメル質表層に移行沈着する[図 8]。エナメル芽細胞は最終的には退縮する。エナメル質は成熟期において石灰化が完了し、標本作製時の脱灰処理によって完全に溶出するために通常の組織標本では観察はできない。一方非脱灰標本を用いた顕微 X 線法ではエナメル質の石灰化の状態を観察できる。電子顕微鏡的に成熟期から退縮するまでのエナメル芽細胞には基質側細胞端に刷子縁が存在する時期(ruffle-ended ameloblasts:RA)と存在しない時期(smooth-ended ameloblasts:SA)が観察される[図 9]。これはエナメル質の有機性基質脱却に加えてミネラル成分添加等、エナメル質成熟化に関連する形態変化と考えられている(8)。

III. 各種薬剤投与ラットに発現した切歯の形成障害

各種薬剤や化合物投与による歯牙の障害において、ラット切歯には白色変色巣が観察される。各薬剤投与例に発現したこれら異常は肉眼的には類似しているものの病理組織学的には病像や発現部位に差異が認められた。以下各種薬剤の安全性試験で認められた切歯異常の事例について述べる。

1. フルオロウラシル誘導体投与例；基質形成期に始まるエナメル芽細胞の障害

抗がん剤として開発中のピリミジン系のフルオロウラシル誘導体 TAC-278 および Tegafur は化学構造式で 5 位の位置にフッ素を各々約 7~8% 含有し、吸収された後は体内で 5-fluorouracil (5-FU) に変換されて核酸合成を阻害する。

TAC-278 (投与量 500mg/kg/day) および Tegafur (同 500mg/kg/day) の Wistar 系雌ラットにおける 8 週間経口投与試験において、投薬 4 週以降に上下顎切歯の歯頸部表面に横縞状の白色巣が発現した[図 10]。これらの変化は下顎切歯において顕著で、萌出に伴って順次切歯端へ移動し、歯頸部からは新たな白色巣が発現して切歯表面全体に

拡大した。病理組織学的には基質形成期エナメル芽細胞に初期変化が発現し、同エナメル芽細胞の空胞変性・壊死、配列不整と嚢胞形成および異常（酸不溶性の）エナメル基質が観察された[図 11,12]。後続する成熟期においてもエナメル芽細胞の配列不整が、また色素沈着期においてはエナメル芽細胞の胞体内に鉄反応陽性の褐色顆粒が異常に充満し、エナメル質表層への鉄色素分泌障害が認められた。色素沈着期においてもエナメル芽細胞は修復せずに存在していた[図 13]。象牙質においては象牙芽細胞の変性および象牙質の限局性の減形成が認められた[図 11]。切歯の顕微 X 線法ではエナメル質に成長線と一致して斜めに走行する線状の低石灰化（石灰化不全線 *Calcio-traumatic line*）[図 14]およびエナメル質表層からエナメル・象牙質の境に向かう帯状の低石灰化（石灰化不全帯 *Calcio-traumatic zone*）[図 15]が認められ、それぞれ基質形成期および成熟期のエナメル芽細胞の障害を反映している所見と考えられている(9)。一方、両薬剤投与ラットの細胞増殖期および細胞分化期のエナメル芽細胞には異常は認められないことから休薬によって正常な組織が順次形成され、正常な切歯が萌出すると考えられる（追試試験で回復性が確認された）。発生要因として両フルオロウラシル誘導体の核酸合成阻害作用の影響は否定できないが、両化合物から遊離したフッ素がエナメル芽細胞や象牙芽細胞を障害して基質形成および石灰化の不全を引き起こしたと推察される。

以上、フルオロウラシルを投与されたラット切歯には、いずれもエナメル芽細胞の障害に起因したエナメル質の形成不全および一部に象牙質の形成不全が認められた。これらの病理変化はフッ素中毒症における変化と極めて類似しており（9）、別途行った試験では化合物中のフッ素の関与が示唆された（10）。ちなみに、フッ素化合物の大量投与が実験動物の歯牙形成障害を引き起こすことは、多くの実験で確認されており、フッ素は基質形成期エナメル芽細胞の分泌を障害して異常基質を形成するだけでなく、成熟期エナメル芽細胞においても水分や有機基質の脱却を障害することによって二次石灰化にも異常を引き起こすことが報告されている(9, 11, 12)。

2. マクロライド系抗生剤投与例；移行期に始まるエナメル芽細胞の障害

開発中のマクロライド系抗生剤（ML-100）の4週齢 Wistar 系ラット雌雄における大量（5,000mg/kg）5週間経口投与試験において、投薬4週以降に上下顎切歯の表面に周期性をもった帯状あるいは不規則な横縞状の白色変色巣がみられ、下顎切歯で発現頻度が高かった。病理組織学的にエナメル質形成過程における初期変化は移行期エナメル芽細胞に発現し、同細胞の変性・壊死が多発して認められた[図 16,17]。また後続

する成熟期においてもエナメル芽細胞の空胞変性・壊死あるいは萎縮、脱灰処理で溶出せずに残存した酸不溶性の異常エナメル質が局在し、これら病巣部の乳頭層領域には結合組織の増生が認められた[図 18]。さらに色素沈着期のエナメル芽細胞の胞体内には鉄反応陽性の褐色顆粒が異常に充満し、鉄色素の分泌障害を示していた。顕微 X 線法ではエナメル質表層部に石灰化不全帯が周期的に認められた。休薬 9 週後には切歯の肉眼的白色巣は萌出に伴って順次消失し、白色変色巣の再発はみられなかった。

移行期エナメル芽細胞は基質形成期から成熟期への機能的変化に対応して細胞内小器官の再構成が行われて細胞の高さが減じ、短小化する特徴を有している (13)。このことから移行期のエナメル芽細胞に多発した壊死像は機能及び形態転換の障害を示唆しており、結果的にエナメル基質の脱却及び石灰化の障害を招いたものと考えられる (14)。

3. セフェム系抗生剤投与例；色素沈着期に始まるエナメル芽細胞および乳頭層細胞の障害

開発中のセフェム系抗生剤 (SCE-1278) の 5 週齢の雌雄 Wistar 系ラットにおける大量 (3,000mg/kg) 5 週間経口投与試験において、投薬 4 週以降に上下顎切歯に横縞状の白色変色巣が発現した[図 19]。病理組織学的には色素沈着期に最初の変化がみられ、乳頭層細胞の変性・壊死および乳頭層構築の乱れ、ならびに近接するエナメル芽細胞の萎縮と鉄反応陽性褐色顆粒を含有するエナメル芽細胞の乳頭層への埋没像が認められた[図 20、21]。

色素沈着期における乳頭層細胞はエナメル芽細胞と終末毛細血管との間の物資輸送あるいは細胞外物質の吸収等に関連すると考えられていることから[図 22] (15)、本例では乳頭層細胞の障害が先行して発現し、続いてエナメル芽細胞の鉄色素分泌障害が起きたと考えられる。乳頭層細胞の萎縮変化はビタミン A 欠乏ラットでもみられているが、その意義については不明である (16)。

4. アルドース還元酵素阻害作用の化合物 (糖尿病合併症治療剤) 投与例；基質形成期から退縮期に及ぶエナメル芽細胞の障害

開発中の糖尿病合併症治療薬 (アルドース還元酵素阻害剤) の 5 週齢の雌雄 Wistar 系ラットにおける大量 (600mg/kg) 26 週間経口投与試験において、投薬 17 週以降に上下顎切歯の白色化と表層の剥離、および先端部欠損あるいは萌出方向の異常等がみられ[図 23]、これら変化は強度の削瘦発現と前後して観察された。切歯の肉眼観察では白

色化が経時的に増強拡大する例あるいは回復性を示す例があり個体差があった[図 24]。病理組織学的には基質形成期の早期から退縮期に至る全域にわたってエナメル芽細胞の変性・壊死・不整配列、異常エナメル基質の残存および鉄反応陽性褐色色素の分泌障害像が認められた[図 25、26]。また変性エナメル芽細胞に近接する乳頭層細胞層にはマクロファージの集簇が認められた。退縮期には鉄色素を保有するエナメル芽細胞が歯肉層に陥入してみられた[図 27]。

アルドース還元酵素阻害剤はグルコースをソルビトールに変換する酵素の働きを阻害し、糖尿病合併症の原因となる細胞内へのソルビトール蓄積を抑制する薬効を有している。肉眼的異常は実験の後期（17 週後）において強度の削蝕とともに発現しており、動物の強度の糖代謝障害等が全域のエナメル芽細胞の成熟過程を障害する一因となっているものと考えられる。

IV. 各薬剤投与にみられた病変の分布

前述した 4 薬剤の毒性試験において認められた切歯形成細胞の病変分布を図 28 に示す（括弧内は各薬剤の薬効、また矢印は病理変化が発現開始時期を示す）。病理組織学的にはその病像および発現部位ともに多様であったが、それぞれ高感受性の細胞あるいは最初に障害を受ける時期が特定された。また、障害を受けたエナメル芽細胞は修復せずに経過する傾向が認められた。病変の発現機序および各薬剤の薬効と発現病変との関連性については不明な点もあるが、初期病変あるいは回復性については薬剤投与のタイミングあるいは休薬などの処置によってより明らかになるものとする。

V. まとめ

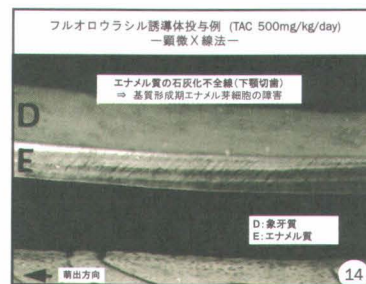
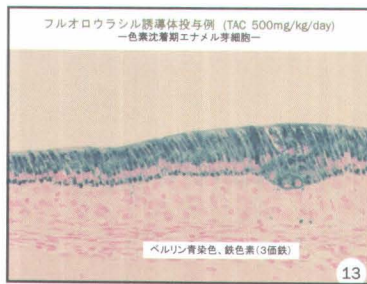
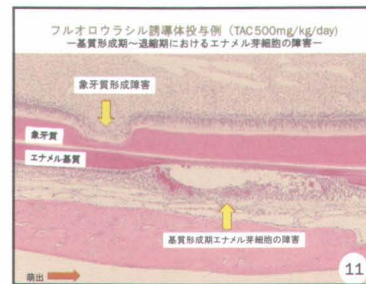
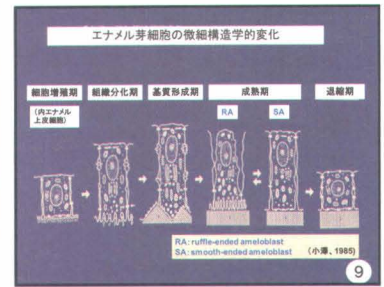
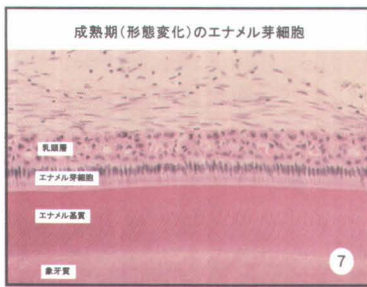
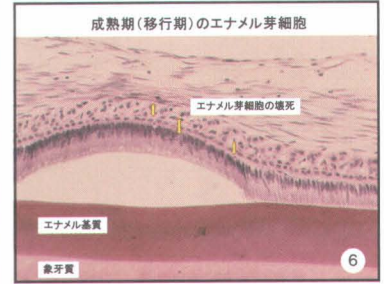
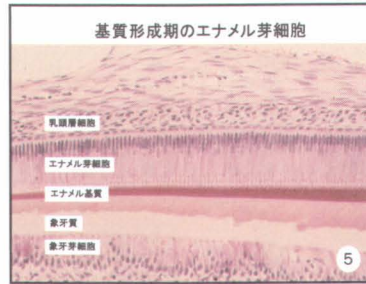
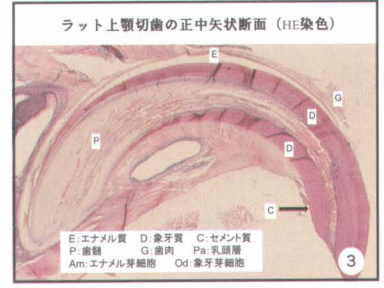
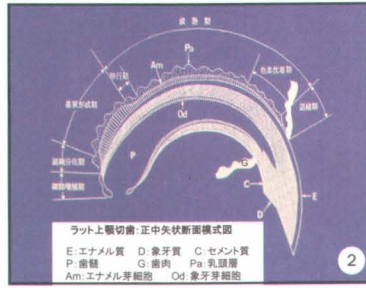
ラットの切歯は終生成長を続けることから、化学物質等の障害を受ける可能性が高い。開発中の薬剤の安全性試験において、時にラット切歯には白色変色巣が発現し、これらの変化は切歯が摩耗によって消失するまで観察することができる。病理組織学的にはエナメル芽細胞の変性・壊死、同細胞層の配列不整と嚢胞形成、異常エナメル基質の産生、鉄色素沈着障害、支持組織である乳頭層細胞の変性・壊死およびエナメル質の低石灰化などが認められた。エナメル質形成過程における病変の発現開始時期は各薬剤投与によって基質形成期、移行期および色素沈着期と異なっており、また障害を受けたエナメル芽細胞は修復せずに経過する傾向が認められたが、最終的には共通して色素沈着障害が認められることから、切歯の変色はエナメル質形成過程の障害を反映する鋭敏な指標になると考えられる。また、これらの病巣はエスカレーター式に押し出されて切歯端へ順

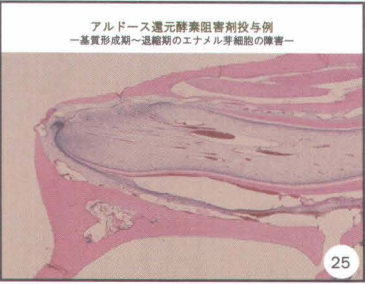
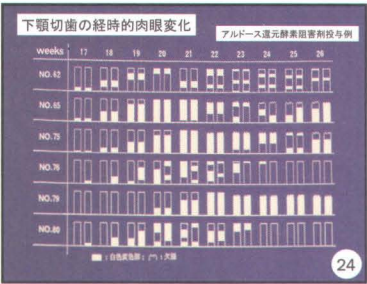
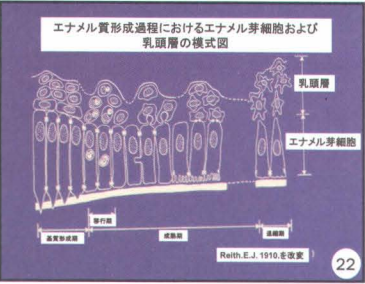
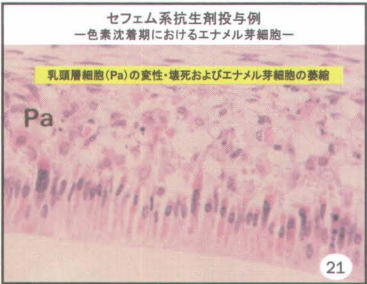
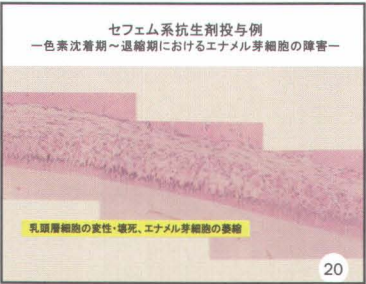
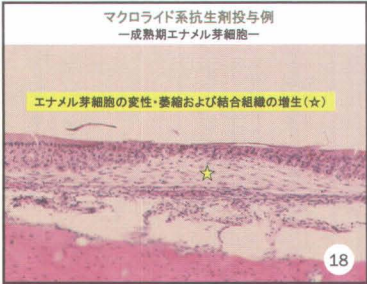
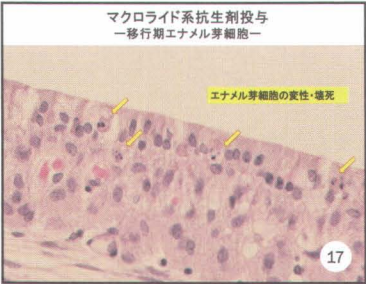
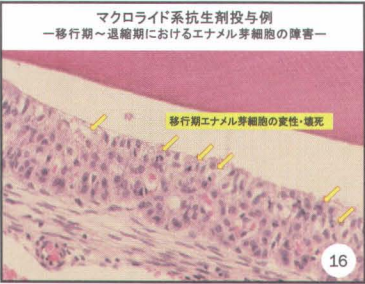
次移動することから、薬剤投与に高感受性の細胞あるいはステージを明らかにすることが可能で、とくにエナメル質形成過程における標的時期を特定することは毒性発現機序を知る上で重要である。エナメル芽細胞に対する障害作用として蛋白合成阻害、エネルギー代謝障害、抗腫瘍剤および微小管形成阻害等の事例が報告されているが(19, 20, 21, 22, 23, 24)、各薬剤投与と切歯病変の発現機序に関しては不明な点も多く、さらなる毒性病理学的解明が必要と考える。

参考文献

1. Schour I, and Massler M. The teeth. In: The Rat in Laboratory Investigation. ET Farris and JQ Griffith Ed, JB Lippincott Co. Philadelphia. pp.104-165. 1963.
2. 後藤仁敏：歯の比較解剖学。医歯薬出版、東京、1-30頁。1986.
3. 須賀昭一。エナメル質形成過程のあらまし。エナメル質その形成、構造、組成と進化。クインテッセンス出版株式会社、東京、46-49頁。1987.
4. 佐々木 哲。エナメル基質の生化学—アメログとエナメルイン。須賀昭一編。エナメル質、その形成、構造、組成と進化。クインテッセンス朱パン、東京、153-162, 1987.
5. Smith C.E, and Warshawsky H. Quantitative analysis of cell turnover in the enamel organ of the rat incisor: evidence for ameloblast death immediately after enamel matrix secretion. Anat Rec. 187:63-97, 1977.
6. Moe H. Physiological cell death of secretory ameloblasts in the rat incisor. Cell Tissue Res. 197:443-451, 1979.
7. Reith E. J. The stages of amelogenesis as observed in molar teeth of young rats. Ultrastr Res. 30:111-151, 1970.
8. 高野吉郎、小澤英浩。エナメル質成熟化—細胞機能と基質変化。細胞。16:6-11, 1984.
9. 石田武。急性フッ素中毒症におけるエナメル質形成に関する実験的研究。歯基礎誌。12:88-107. 1970.
10. Abe T, Masuoka M, Nomura M, and Miyajima H. Effects of Fluoride on developing enamel and dentin of rat incisors. Fluoride Research. 27: 299-305. 1986.
11. 伊集院直邦。急性フッ素中毒症におけるエナメル質形成細胞の障害に関する実験的研究。歯基礎誌。13: 39-61. 1971.

12. 長谷川清. 慢性フッ素中毒症におけるエナメル質形成障害に関する実験的研究. 13: 239-254. 1971.
13. Reith E. J. The stages of amelogenesis as observed in molar teeth of young Rats. *Ultrastr Res.* 30: 111-151, 1970
14. Abe T, Miyajima H, and Okada K. Effects of a macrolide antibiotic on enamel formation in rat incisors - Primary lesion of ameloblast at the transition stage. *J Vet Med Sci.* 65: 985-988. 2003.
15. 須賀昭一. 歯の細胞—特にエナメル質の形成. 小川和朗, 黒住一昌, 小池聖淳, 佐藤正一編. 動物細胞学 I. 朝倉書店. 東京. PP. 15-46. 1977.
16. Pindborg, J. J. Pathology of the dental hard tissues. W. B. Saunders, Philadelphia. PP. 138-210. 1970.
17. 阿部敏男、宮寫宏彰. ラット切歯のエナメル質形成に及ぼす薬剤の影響. *J Toxicol Pathol.* 3: 245-256. 1990.
18. 阿部敏男、宮寫宏彰. 毒性病理組織学 各論、3 章 歯、日本毒性病理学会編 PP. 137-150. 2000
19. Marga H. M. Kuijpers, Aart J. Koou, and Pieter J. Slootweg. The rat incisor in toxicologic pathology. *Toxicol Pathol.* 24:346-360. 1996.
20. Philip H. Long, Ronald A. Herbert, and Abraham Nyska. Hexachlorobenzene-induced incisor degeneration in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol.* 32: 35-40. 2004.
21. Hiroshi S, Uesugi Y, Kawabata T, Mori K, Fujii F, Kashimoto Y, Kajimura T, and Furuhashi K. Morphological classification of dental lesions induced by various antitumor drugs in mice. *Toxicol Pathol.* 29: 292-299. 2001.
22. Klaus Weber: Induced and spontaneous lesions in the teeth of laboratory animals. *J Toxicol Pathol.* 20: 201-213. 2007.
23. Hashimoto K. The effect of colchicine on the pigmentation of the enamel surface in rat incisors. *Bull Tokyo Med Dent Univ.* 31: 115-126. 1984.
24. 小椋秀亮. エナメル質の形成異常に関する実験薬理学的研究. 須賀昭一編. エナメル質、その形成、構造、組成と進化. クインテッセンス出版. 東京. 324-337 頁、1987.





ラット切歯における病変分布 (初期変化)

薬剤・化合物 (作用)	細胞増殖期/組織分化期	エナメル質形成過程			
		基質形成期	成熟期		
			移行期	形態変化	色素沈着期
フルオロウラルシル誘導体 (DNA合成阻害)		→	→	→	→
マクロライド系抗生剤 (蛋白合成阻害)			→	→	→
セフェム系抗生剤 (細胞壁合成阻害)				→	→
アルドース還元酵素阻害剤 (糖尿病合併症治療薬)	→	→	→	→	→

28

皮膚の病態モデル動物の病理

— 医薬品の薬効・安全性研究から—

飯田晶敏 (岐阜大学 応用生物科学部・獣医学)

医薬品の開発研究の過程で、とくに薬効・安全性研究では、様々な実験動物が使用される。本稿では、皮膚病薬や経皮投与される薬物・薬剤の開発・安全性研究に使用されている、あるいは今後有用性が期待される皮膚の病態モデル動物について記述する。

本稿では、以下の自然発生性の皮膚病態モデル、および主に長期飼育の動物実験でみられる皮膚病変について述べる。なお、ここで述べる病態モデル動物は、著者が経験した例に限定したものであり、皮膚の病態モデル動物の一端を紹介するに過ぎない。

1. アトピー性皮膚炎モデル、NC マウス(NC/Nga)
2. ヘアレスマウス (Hos:HR-1)
3. ヘアレスラット (HWY/Slc)
4. スードマウス (BALB/c-nu/nu Slc, KSN/Slc)
5. マウスの自然発生脱毛症 (B6C3F1, C57Black)
6. 無毛ハムスター (Slc : Syrian)
7. 皮膚および皮膚付属器の自然発生病変
 - 7-1) 耳標装着による耳介の病変
 - 7-2) ラット後肢の足蹠皮膚炎、Ulcerative pododermatitis
 - 7-3) 脱毛、局所性
 - 7-4) 皮膚・痂皮
 - 7-5) 皮下織・膿瘍
 - 7-6) 皮下織・嚢胞
 - 7-7) 皮膚および皮膚付属器の増殖性・腫瘍性病変
 - 7-7-1) 角化棘細胞腫
 - 7-7-2) 皮膚・表皮の増生
 - 7-7-3) 皮下・線維腫
 - 7-7-4) 乳腺の腫瘍

1. アトピー性皮膚炎モデル、NC マウス (写真 1-8)

アトピー性皮膚炎は、表皮、なかでも角質層の異常に起因する皮膚の乾燥とバリア機能の異常を伴う、多彩な非特異的反応および特異的アレルギー反応が関与して生じるもので、慢性に経過する炎症と掻痒を生じる湿疹・皮膚炎であり、患者の多くはアトピー素因を持つとされている（*注）。

*注) アトピー素因

①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎のいずれか、あるいは家族の疾患）

②IgE 抗体を産生し易い素因

一方、NC マウスは、通常環境で飼育すると、以下に示すようなアトピー性皮膚炎と類似の特徴を示すとされる。ただし、SPF 環境下ではこのような特徴は認められない。また、ダニの寄生（写真 3, 4）による自然発症であるために、病態発症までに時間を要し、個体間の病態のバラツキが大きい。

アトピー性皮膚炎モデル、NC マウスの特徴

- ・皮膚炎
- ・血中 IgE の上昇
- ・表皮の肥厚、皮膚の乾燥
- ・マスト細胞の増加と炎症細胞浸潤の増加
- ・引っ掻き行動の出現・増加

2. ヘアレスマウス（写真 9-13）およびラット（写真 14—25）

いわゆる“ヘアレスマウス”、および“ヘアレスラット”は、被毛がないことから、ヒトの皮膚のモデルと看做されている。これらマウスおよびラットでは、ともに出生時には被毛が存在するが、その次のヘアサイクルである生後 3 週目からは、無毛状態となる。

組織学的には、表皮は肥厚し、毛嚢および皮脂腺は退縮し、崩壊・消失する像がみられる。同時に毛嚢の組織構造は崩壊するが、これを元にして時間の経過とともに皮下組織には大小の嚢胞（cyst）が形成される。また、皮下組織には結合組織成分の増生がみられ、加齢とともに嚢胞形成と皮下組織の結合組織成分の増生は加速して行く。

3. ノードマウス（写真 26-30）

胸腺が欠損していることから、免疫学の領域で繁用されるノードマウスもまた、被毛の無い、ヘアレス動物である。したがって、この動物もまた、皮膚モデルと看做することが出来る。4 週齢を過ぎた本マウスでは前述のヘアレスマウス、ラットと同様に、皮膚・表皮の肥厚、皮脂腺と毛嚢の退縮・崩壊像がみられるものの、ヘアレスマウス・ラットとは異なり、毛嚢を基にした嚢胞の形成はみられない。

4. マウスの脱毛症（写真 31-34）

癌原性試験など長期飼育のマウス（B6C3F1 マウス、C57Black マウス）では、18 月齢以降にまれに脱毛症がみられる。これは、飼育ケージや餌箱との摩擦による脱毛とは異なるもので、ヒトの円形脱毛症に類似した以下のような特徴があるとされる。すなわち、1) 先行病変がなく、脱毛巣は限界明瞭、2) 毛器官各

構造の変性、壊死性変化（矮小化や数の減少）、3) 毛器官および皮脂腺周囲における巣状リンパ球浸潤、である。

5. 無毛ハムスター（写真 35-40）

ハムスターにもときに無毛の動物が出現するが、系統化された“無毛”ハムスターはない。ここではシリアンハムスター（Slc:Syrian）に出現した“ヘアレスハムスター”について述べる。前述したマウスやラットのヘアレス動物がいずれもアルビノであるのに対して、このハムスターは、有色で、ヒトと同様にメラニン色素を有する特徴を持っている。動物が組織学的には、本動物の皮膚は、ヘアレスマウスやラットと異なり、上述のヌードマウスに類似した組織学的変化を示す。

5. 長期飼育動物にみられる、皮膚および皮膚付属器の自然発生病変

医薬品などの開発研究に使うラット、マウスには、とくに長期飼育の実験において、様々な“自然発生”病変がみられる。言うまでもなく、自然発生病変を熟知しておくことは、医薬品などの動物組織への影響を判断するうえで重要である。ここではそのうち、代表的な以下の病変について述べる。

1) 耳標装着による耳介の肉芽腫性炎(Auricular chondritis)（写真 41-43）

個体識別に用いる金属製の耳標により、耳介の腫脹、炎症性病変がみられることがある。耳介の皮膚組織は構造的に薄い層より成ることから、耳介軟骨へも炎症が波及して、軟骨の壊死・崩壊に至ることもある。これはヒトのピアスによる耳介の（肉芽腫性）炎症と同じメカニズムに因るとされ、ラットにおいても耳標装着と対側の耳介においても炎症がみられる。

2) ラット後肢の足蹠皮膚炎（Ulcerative pododermatitis）（写真 44-48）

長期に飼育したラットでは、後肢に足蹠皮膚炎、Ulcerative pododermatitis が多くの動物にみられる。この後肢の異常は、飼育後 12 カ月以降に発生が増加し、体重の重い雄ラット、とくに肥満ラットに多発し、飼育ケージの形態により差があるとされている。

本病変は、持続的に圧力のかかる足蹠（後肢の足根関節あたり）における皮膚・角質の肥厚、すなわち胼胝（タコ）の形成、ついでこの部位における潰瘍形成と二次感染、その刺激による関節炎と仮骨形成により成立する。

3) 脱毛（写真 49）

4) 痂皮（写真 50 および 51）

5) 皮下織・膿瘍（写真 52 および 53）

6) 皮下織・嚢胞（写真 54）

7) 皮膚・皮膚付属器の増殖性・腫瘍性病変

7-1) 角化棘細胞腫（写真 55 および 56）

7-2) 皮膚・表皮の増生 (写真 55 および 56)

7-3) 皮下・線維腫 (写真 57)

7-4) 乳腺の腫瘍 (写真 60-67)

まとめ

1. NC マウスは、ダニの寄生によりアトピー性皮膚炎のモデルと成り得るの皮膚の形態学的変化を示す。

2. ヘアレスマウスおよびラットは、無毛で、外見上はヒトの皮膚に類似していることから、医薬品開発やその他の分野で繁用される。しかしながら、組織学的にはヒトの正常皮膚とは異なり、毛嚢や皮脂腺は崩壊・消失など、“正常”な組織構造はみられない。この特徴を十分に踏まえて実験に供することが肝要である。

3. 長期飼育したマウスに、ヒトの円形脱毛症に類似した変化がみられることがある。

4. 長期飼育したラットの後肢(足蹠)には、潰瘍性皮膚炎、ulcerative dermatitis (pododermatitis)がみられる。この病変は、ラット個体や飼育条件により発生状況に差異がみられる。またラットでは、耳標装着により耳介の炎症(肉芽腫性炎)が発生する。その他、皮膚および皮膚付属器における潰瘍、出血、乳腺腫瘍を含む腫瘍性病変について述べた。

・ 参考資料

- Chiu T, Lee KP (1984) Auricular chondropathy in aging rats. *Vet Pathol.* 21: 500-4
- Elwell MR, Stedman MA, Kovatch RM. 17.Skin and Subcutis. In:Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, MontgomeryCA, MacKenzie WF editors. *Pathology of the Fischer Rat.* San Diego: Academic Press; 1990. P261-278.
- Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The Musculoskeletal system and the skin. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ editors. *Atlas of Experimental Toxicological Pathology.* Lancaster: MTP Press Limited; 1987. 156-166
- Greaves P. Integumentary System, Skin and subcutaneous tissue . In: Greaves P. editor, *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies.* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p10-67
- 伊東信行(編): E.皮膚, 皮下, 最新毒性病理学, 外表系, p.342-350, 中山書店, 東京(1994)
- Jin H, He R, Oyashi M, Geha RS. (2008) Animal Model of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 129: 31-40
- Kitagaki M, Suwa T, Yanagi M, Shiratori K (2003) Auricular chondritis in young ear-tagged Crj:CD(SD)IGS rats. *Lab Anim.* 37: 249-253
- Meingassner JG Sympathetic auricular chondritis in rats: a model of autoimmune disease? (1984) *Lab Anim.* 25: 68-78. 1991
- 宮川義文. 皮膚/乳腺/外耳道脂腺. 非腫瘍性病変. 皮膚・皮下. In: 前川明彦責任編集, 毒性病理組織学. 名古屋: 日本毒性病理学会; 2000. P.542-4

1. NC マウス



写真1 NCマウス 8週齢



写真2 NCマウス 12週齢



写真3 NCマウス 8週齢 背部皮膚



写真4 NCマウス 12週齢 背部皮膚



写真5 NCマウス 8週齢 耳介(皮膚)

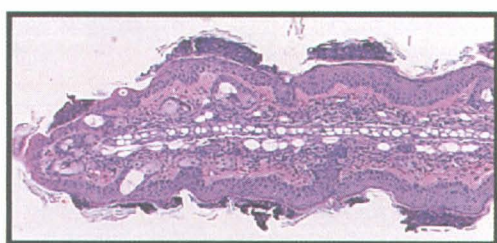


写真6 NCマウス 12週齢 耳介(皮膚)

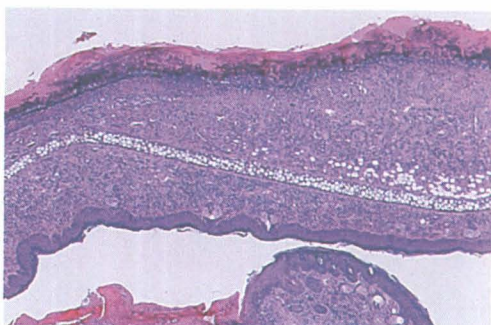


写真7 NCマウス 16週齢 耳介(皮膚)

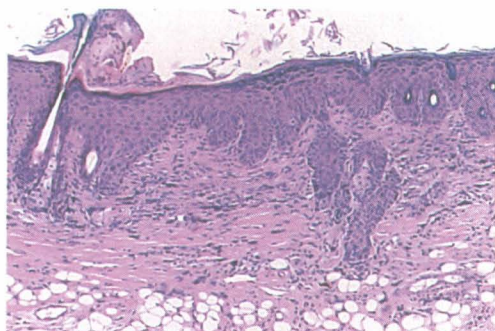


写真8 NCマウス 16週齢 背部皮膚

2. ヘアレスマウス *Hos:HR-1*



写真9 HR-1マウス30週齢



写真10 HR-1マウス38週齢

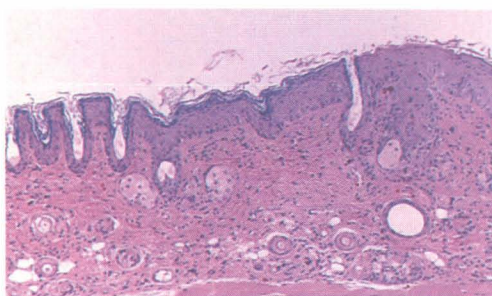


写真11 HR-1マウス 4日齢

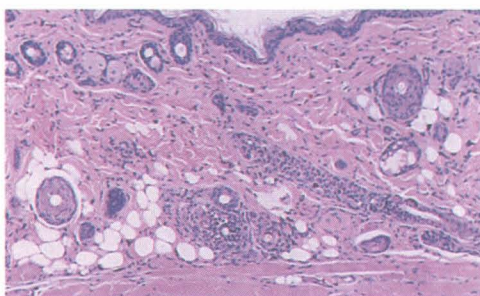


写真12 HR-1マウス 8週齢



写真13 HR-1マウス 46週齢

3. ヘアレスラット *HWY/Slc*

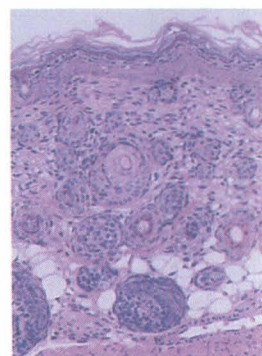
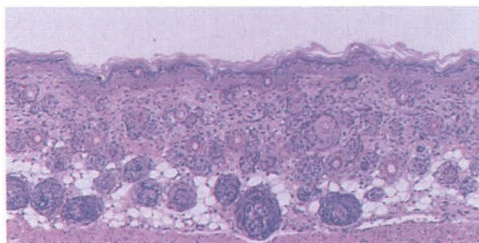


写真14(左)、15(中)および16(右)HWY/Slc 5日齢

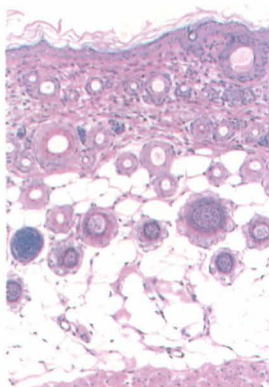


写真17(左)、18(中)および19(右) HWY/Slc 5日齢



写真20(左) HWY/Slc 5日齢

写真21(右) Wistar/Slc 5日齢

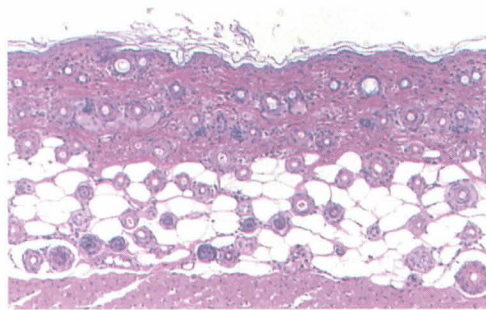
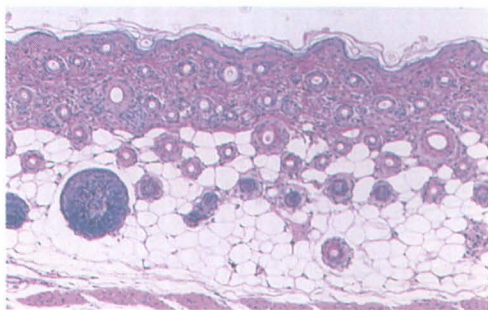


写真22および23 HWY/Slcラット 18日齢

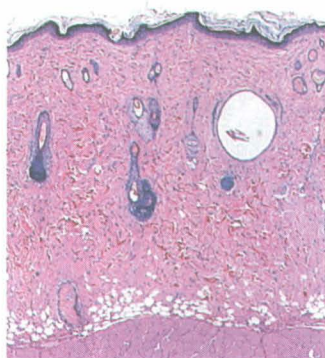


写真24 HWY/Slcラット 11週齢

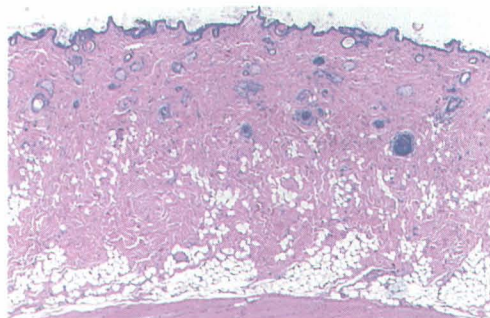


写真25 HWY/Slcラット38週齢

4. ノードマウス BALB/c-nu Slc



写真26 BALB/c-nu Slc 7週齢



写真27 BALB/c-nu Slc 7週齢

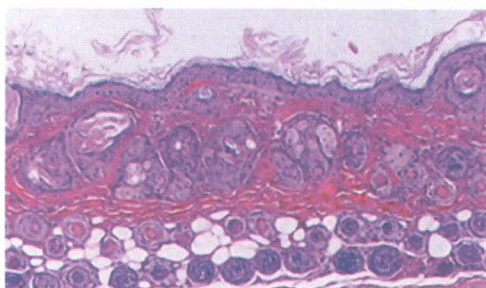


写真28 BALB/c-nu Slc 13週齢

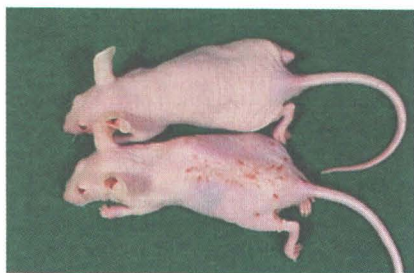


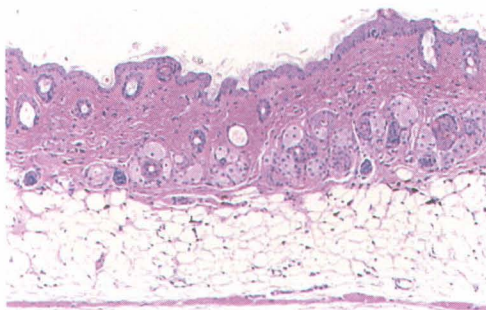
写真 29(左)および30(右) BALB/c-nu Slc 13週齢 皮膚の赤色点、潰瘍

5. マウスの脱毛症 (Alopecia)



写真31 B6C3F1マウス(C57BL × C3H/He) 104週齢 頭部、顔面および背部の脱毛

写真32 同上、背部皮膚



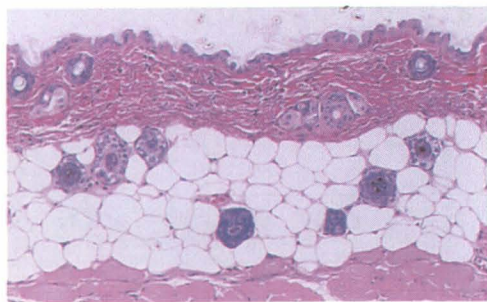
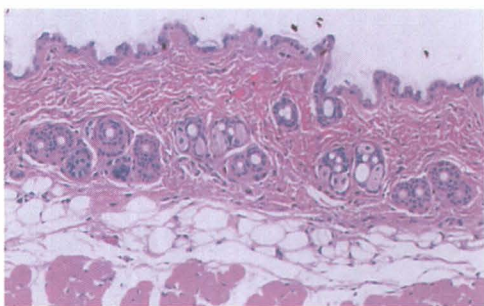


写真 33および34 C57BL♀ 104週齢 脱毛： 背部皮膚

6. "無毛"ハムスター、*Slc:Syrian*



写真 35" 無毛"シリアンハムスター、雄、6日齢

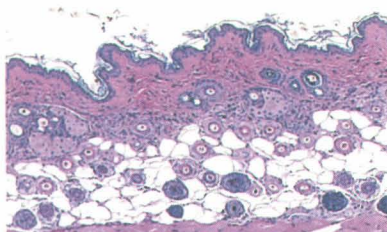
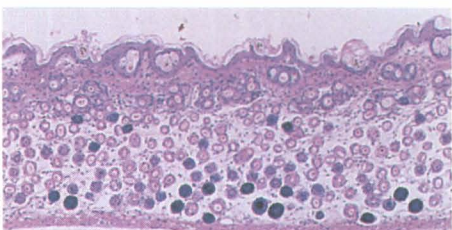


写真36および37 同上、シリアンハムスター、雄、6日齢



写真 38 "無毛"シリアンハムスター、雄、25週齢

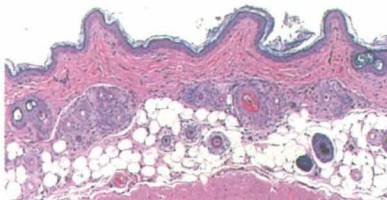
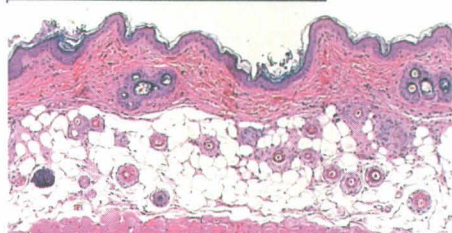


写真. 39および40 同上、シリアンハムスター、雄、25週齢

7. 長期飼育動物にみられる自然発生病変

7-1) 耳標装着による耳介の病変 *Auricular chondritis*



写真 41 (写真右) 耳標装着14週後、耳介の腫れ、SDラット、18週齢
写真 42および43 同上

7-2) ラット後肢の足蹠皮膚炎、*Ulcerative pododermatitis*



写真45(左), 46(中)および47(右) SD ラット、いずれも110週齢、雄

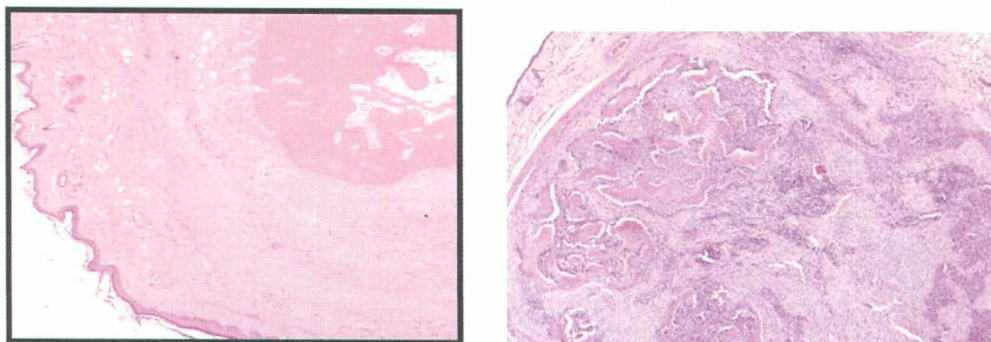
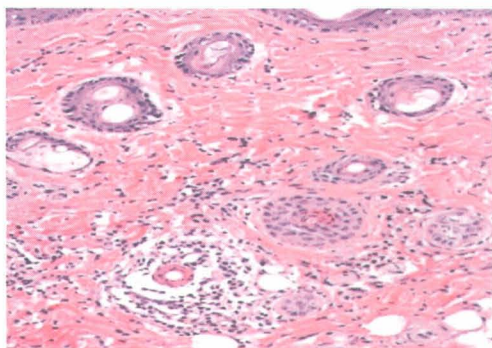


写真 47および48 SD ラット、110週齢、雄

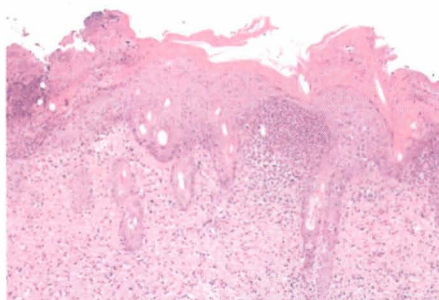
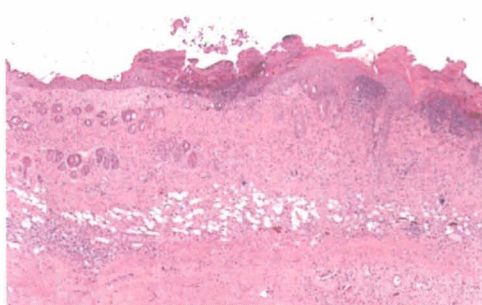
7-3) 脱毛、局所性

写真 49 SD ラット、52週齢、雄



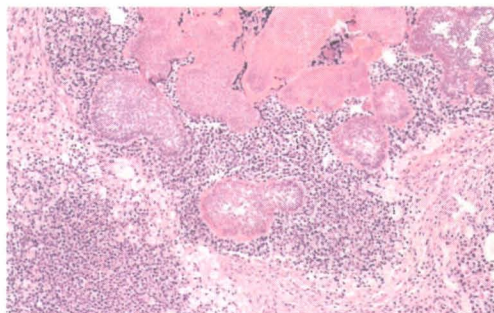
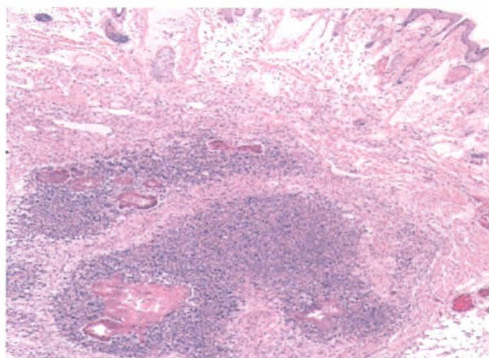
7-4) 皮膚・痂皮

写真 50および51 SD ラット、13週齢、雄



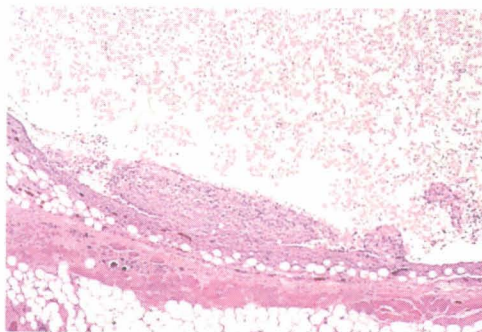
7-5) 皮下組織・膿瘍

写真 52および53 B6C3F1マウス、6週齢、雄



7-6) 皮下組織・嚢胞

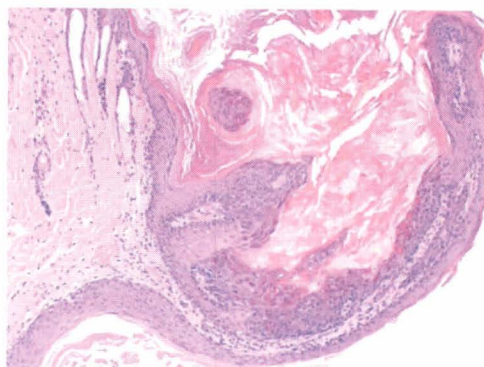
写真 54 SDラット、雌、52週齢



7-7) 皮膚および皮膚付属器の増殖性・腫瘍性病変

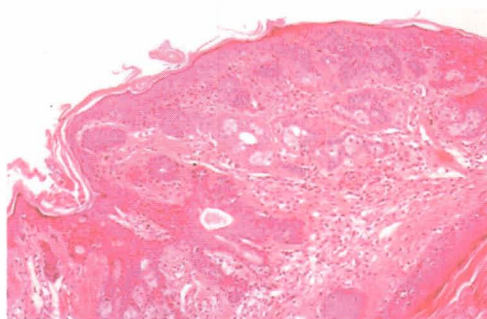
7-7-1) 角化棘細胞腫Keratoacanthoma

写真. 55および56 SDラット、雌、52週齢



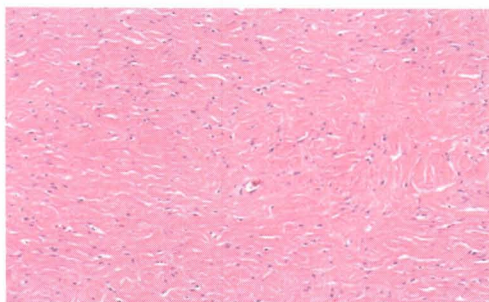
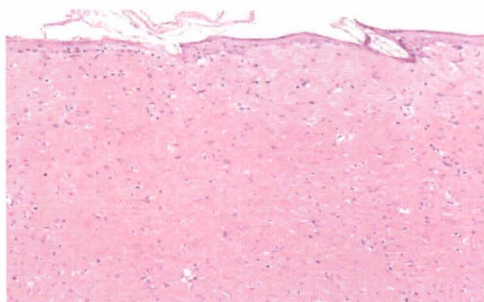
7-7-2) 皮膚・表皮の増生

写真 57 F344ラット、雄、104週齢



7-7-3) 皮下・線維腫

写真58および59 F344ラット、雄、110週齢



7-7-4) 乳腺の腫瘍



写真 60および61 F344ラット、雌、110週齢

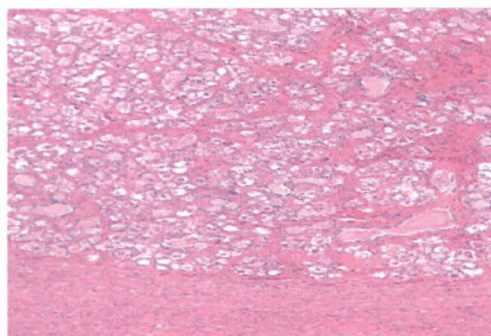
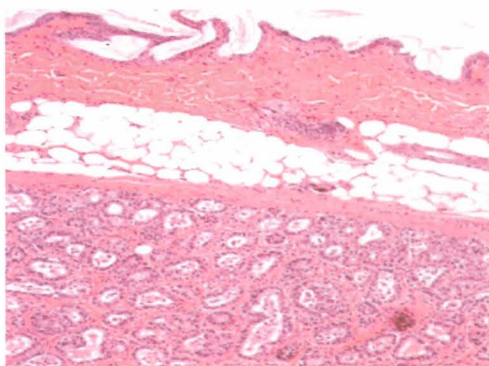


写真 62 F344ラット、線維腺腫、雌、110週齢

写真 63 F344ラット、腺腫、雌、110週齢

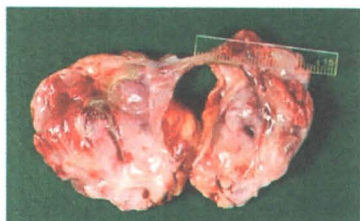


写真 64および65 F344ラット、雌、110週齢

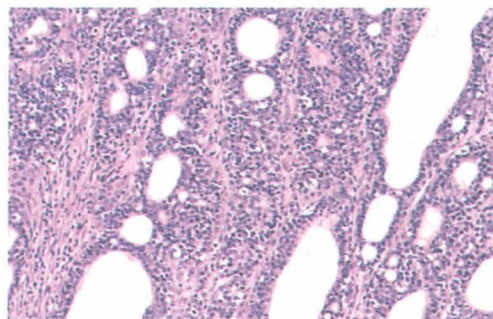
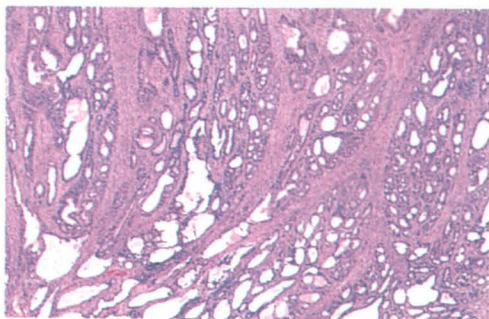


写真 66および67 F344ラット、腺癌、雌、110週齢

<第112回研究会（平成23年12月2日）>

<特別講演1>

生体分子イメージング：概要と臨床画像診断・創薬研究への展開

佐治 英郎（京都大学大学院薬学研究科 病態機能分析学）

<特別講演2>

モデル動物を用いた糖尿病の遺伝解析：1型、2型、そして・・・

池上 博司（近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科）

<会員の発表 12題>

生体分子イメージング：概要と臨床画像診断・創薬研究への展開

京都大学大学院薬学研究科 佐治英郎

1. はじめに

最近進歩が著しい生体画像工学と分子・細胞生物学の成果を融合させて、生体を対象として、細胞／分子レベルの生物学的・分子生物学的なプロセス(事象)の空間的・時間的分布をインビボで画像化する研究が積極的に展開されている(図1)。この領域は「分子イメージング(生体分子イメージング)」と呼ばれ、ライフサイエンスの基礎研究から医薬品開発研究、診断や治療などの臨床分野などへの応用が期待されている。

この分子イメージングの手法としては、放射線を利用する方法(核医学イメージング：PET, SPECT)、磁気共鳴イメージング(MRI)、蛍光や化学発光などの可視光を用いる光イメージング、超音波、近赤外光イメージングなど多岐に至っている。中でも、核医学分子イメージング法はこの生体分子イメージング法の中心的なものである。

核医学分子イメージング法は物質透過性に優れる γ 、X線放出放射性同位元素(RI)(表1)を構成元素に有する化合物(分子プローブ)を体内に投与し、その体内分布挙動をRIが放出する放射線(γ 、X線)を体外で検出・測定し、その情報をもとに、分子プローブの体内挙動を非侵襲的に可視化する手法である。したがって、生理、生化学、薬理学的な反応に関与する標的分子と特異的に相互作用する分子を核医学イメージングに適切な γ 、X線放出RIで標識できれば、それを分子プローブとして用いて、その体内挙動を指標に病態の把握、疾患の質的診断法(機能診断法)、さらには治療効果の評価などが可能となる。また、核医学イメージングに適切な γ 、X線放出RIで医薬品、候補化合物、あるいは製剤を標識することが出来れば、その化合物の動態や作用点での分布挙動(標的との相互作用)を生体で直接測定できる。これにより、医薬品開発の基盤段階で、ヒトでの薬効や安全性を裏付ける基礎データを直接確認ができることができるため、新薬候補化合物の選択の意思決定過程に有効な情報を与えることができ、医薬品開発が時間と費用の観点から非常に効率的に進み、創薬研究に画期的な手法となりえることが期待される。

本稿では、生体分子イメージングの概要とその臨床画像診断・創薬研究への展開について述べる。

2. 生体分子イメージング

生化学・生物学・臨床診断・治療に適用するために、細胞／分子レベルの生物学的・分子生物学的なプロセスの空間的・時間的分布をインビボで画像化する、分子イメージングが、新たな切り口で生体機能を読み解く新しい研究方法論として注目されてい

る。

米国においては、2000 年末に NIH に National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) が設立され、また National Cancer Institute (NCI) において主要な大学を中心にした全米のマルチセンター研究組織が構成されて、腫瘍を中心に分子イメージングの大規模な研究プロジェクトが 2003 年ごろから本格的に開始され、以来約 10 年になる。その間、米国では 2006-2007 年に研究の評価・更新が行われ、現在研究プロジェクトは第二期に入っており、また欧州においても、EC の第 6 期枠組みプログラムとして 2004 年から分子イメージングプロジェクトが開始され、現在第 7 期枠組みプログラムにおいても継続されている。我が国においても、放医研、理研の分子イメージングプロジェクトが 2005 年に開始され、第一期が終了、現在第二期に入っている。このように、分子イメージングは初期段階を終え、真にその有効性を評価し、その応用性を示していく時期に入ってきている。

3. 生体分子イメージングの臨床画像診断（核医学画像診断）への応用

対象とする生理、生化学、薬理学的な反応に関与する放射性化合物を解析用プローブとして用いれば、その体内挙動を測定することによって、それが関与する生体機能を定量的に評価できる。これは、核医学画像臨床診断の基本である。

核医学画像診断は 1960 年代中頃から臨床展開され始め、その後 1970 年代に入り急速に広まった。最初は血流、排泄系などの組織、臓器レベルでの機能の診断が中心であった。もちろん、それらは臨床診断において有効な情報を提供するものあり、現在も臨床診断の現場で広く活用されているが、近年生体機能が分子レベルで解明されるようになり、その成果を基盤に、生体内で起こる分子生物学的な事象の空間的・時間的分布を分子レベルで、生体で直接画像化できる、生体分子イメージングが可能となってきた。すなわち従来の核医学画像診断より根幹的なレベルでの診断情報を与えることが可能となった。

この分子イメージング領域開拓の基盤となったのは、現在この領域で最も広く行われているグルコースの誘導体である ^{18}F FDG を用いた腫瘍イメージングである(図 2)。

^{18}F FDG の腫瘍診断への利用は、腫瘍は細胞増殖が盛んであり、その細胞のエネルギー源としてグルコースが利用されていることから FDG が腫瘍に高く集積するということがに基づいている。したがって、 ^{18}F FDG イメージングは腫瘍の検出はもちろんであるが、最近では化学療法や放射線療法に対する反応性や治療効果を予測でき、治療計画の設定にも有効な情報を与えるものとして汎用されている。しかし、 ^{18}F FDG も万能ではなく、生理的に高い集積を示す脳、尿排泄系などの部位での腫瘍の検出は難しい。また、炎症部位へも高い集積を示す。そこで、これらの問題点を克服するポスト ^{18}F FDG として、より高い腫瘍特異性を求めて多くの研究がなされている。例えば、DNA、タンパク質の合

成の亢進を反映したイメージングが可能な核酸誘導体、アミノ酸誘導体などの標識プローブが開発され、臨床使用が活発に検討されている。また、抗がん剤や放射線照射治療に抵抗性を示して治療効果が悪い腫瘍低酸素領域のイメージングのための分子プローブなどの開発も活発に進められ、一部は臨床での有効性も評価されている(表2)。

また、腫瘍領域とともに分子イメージングの主要な標的となっている脳機能の分子イメージングにおいては、ドーパミン、セロトニン、ベンゾジアゼピン、アセチルコリンなどの神経伝達系の受容体、神経終末における神経伝達物質取込を担う輸送担体、代謝酵素などを対象として、多くの検討がなされている。さらに、アルツハイマー病(AD)の画像診断に向けて、老人斑の構成成分である β アミロイドプラークの沈着が症状の進行よりも早期に起こるとの報告に基づいて、 β アミロイドプラークのイメージングが注目され、いくつかの β アミロイドイメージングプローブが精力的に開発されている(図3)。

4. 生体分子イメージングの医薬品開発へ応用

PET、SPECTを用いた分子イメージングの創薬研究への具体的な応用には、①薬や製剤自身の標識体を用いることにより、その体内挙動を測定する、②薬の標的とする受容体、酵素などのリガンドや基質の標識体を用いることにより薬の受容体占有率、酵素の活性や阻害率、さらには血流やエネルギー代謝などの生理機能を測定できる化合物の標識体を用いることにより薬物投与による生理機能変化を測定し、薬効を評価する、などがある。

4. 1 医薬品、医薬品候補化合物、製剤の標識体を用いる場合

PET・SPECTでの測定が可能な放射性同位元素を用いて、薬や製剤自身の標識体を得られるものは、薬の分布・動態に関する情報を直接得ることができ、標的部位への薬の分布状態、代謝プロファイル、副作用部位などに関する評価を行うことができるとともに、作用点が明確でない場合には薬の作用点に関する情報も得ることができる。特に医薬品の候補化合物自身を標識できる場合には、投与する物質量が極微量であることから、非臨床試験をかなり簡略化してヒトに投与し、ヒトでの体内動態、特に作用部位での分布挙動を測定してファーマコキネティック(薬物動力学)およびファーマコダイナミック(薬力学)な情報を得ることができ、第1相臨床試験に入る前に、医薬品開発の最終目標であるヒトでの薬効や安全性を裏付ける基礎データを直接確認ができることができるため、新薬候補化合物の選択の意思決定過程に有効な情報を与えることができ、医薬品開発が時間と費用の観点から非常に効率的に進むことが期待されている。これはマイクロドージング臨床試験と呼ばれており、最近欧米で進められているが、現在日本でもその導入が検討されている。

4. 2 薬の標的分子と相互作用する分子の標識体、生理機能測定用分子の標識体をバイオマーカーとして用いる場合

対象とする生理、生化学、薬理学的な反応に関与する放射性化合物を解析用プローブと

して用いれば、その集積率の変化をバイオマーカーとして測定することによって、それが関与する生体機能を定量的に評価可能とする。これは、核医学画像臨床診断の基本であるが、これを薬投与時に応用することにより、受容体占有率、酵素の活性や阻害率などの薬効や薬による治療効果を評価することができる。

例えば、受容体に結合する PET/SPECT 用分子プローブを用いれば受容体占有率を測定することができる。すなわち、対象領域での放射能 (T) から、受容体の存在しない領域での放射能または薬物大過剰投与状態での対象部位での放射能 (NS : 非特異的結合量) を差し引くことにより、対象部位における総受容体数 ($B_{max} : T - NS = B_{max}$) を求める。ついで、治療薬投与後、同様の測定を行い、その状態での放射性薬剤の特異的結合量 (D) を求める。これらのデータより、治療薬投与時の薬物による受容体占有率 (%) ($[1 - (D/B_{max})] \times 100$) を求めることができる (図 4)。別に観察・測定した薬理作用とこの受容体占有率との関係を求めることにより、観測された薬理作用へのその受容体の関与、適切な薬物の投与量の設定などに役立つ情報を得ることができる。

また、薬物投与により変化する生体機能、例えば血流量や細胞の生存や成長のエネルギー源となるグルコース代謝など測定し、それらをバイオマーカーとして用いることにより薬効の評価に有効な情報を得ることができる。

5. おわりに

分子イメージング領域で現在注目されている分子プローブに関連したものを紹介したが、これら以外にも生活習慣病などに対応した分子プローブなども精力的に開発されている。一方、ここでは示さなかったが、画像を撮像・解析するためのイメージング装置の開発は、分子プローブの設計・開発とともに、分子イメージングの発展に不可欠である。分子プローブとイメージング装置の益々の発展が、生体内における、薬の挙動、薬の生体内分子との相互作用をより高解像力、高感度でイメージングすることを可能とし、臨床画像診断や医薬品開発に大きく貢献することが期待される。今後、病態で特異的に変化する、あるいは薬物の作用点となるなどの標的分子の探索、また、その生体内標的分子を特異的に検出できる適切な分子プローブの開発との相乗効果により、多岐に渡る疾患や生命現象を包含し得る分子プローブ (核医学画像診断薬) の創製と革新的核医学臨床画像診断、医薬品開発に大きく貢献することが期待される。また、この分子イメージングを臨床展開していくためには、実験動物を用いた基盤研究は極めて重要である。特に PET/SPECT を用いる分子イメージング法は高解像力、高感度の核医学イメージング装置の開発が最近急速に進み小動物での実験も可能となってきたことから、遺伝子壊変動物を含めて、数的に少ない種々の病態モデル動物での検討、さらには同一動物での経時的な変化の検討が可能となっており、その貢献は大いに期待されるところである。

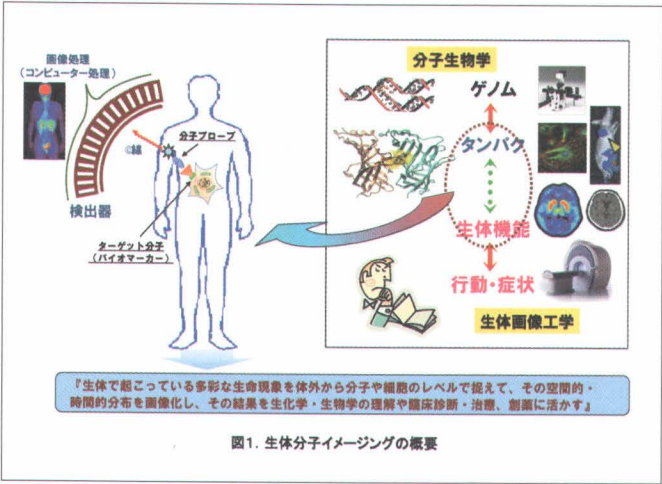


表1 放射性分子プローブに用いられている主な放射性核種の物理的性質

核種	半減期	崩壊形式	主なγ線エネルギー (keV)	断層画像撮影装置
^{11}C	20.4 m	β^+	511	PET
^{13}N	9.96 m	β^+	511	PET
^{15}O	122 s	β^+	511	PET
^{18}F	110 m	β^+	511	PET
^{64}Cu	12.7 h	β^+	511	PET
^{68}Ga	67.7 m	β^+	511	PET
^{67}Ga	77.9 h	EC	93,185,300	SPECT
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.01 h	IT	141	SPECT
^{111}In	2.81 d	EC	172,247	SPECT
^{123}I	13.2 h	EC	159	SPECT
^{201}Tl	73.6 h	EC	135,167*	SPECT

β^+ : β^+ 崩壊(ポジトロン崩壊), EC: 軌道電子捕獲, IT: 核異性転移.
 s: 秒, m: 分, h: 時間, d: 日
 *測定の対象となる放射線はHgの特性X線(69,70,80 keV)である。

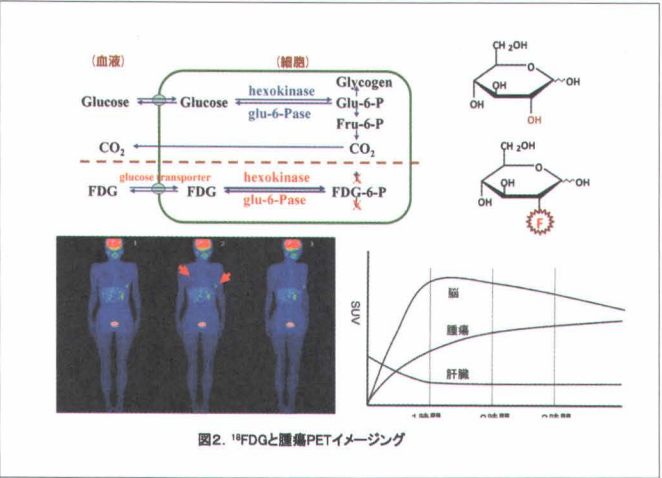


表2 腫瘍イメージングプローブ

腫瘍細胞で亢進した生体機能に 着目したトレーサ	疾患部位の組織環境、特異的発現分子に 着目したトレーサ
糖代謝イメージング剤 グルコース誘導体： [¹⁸F] FDG 核酸代謝イメージング剤 核酸誘導体： [¹⁸F] FLT、[¹⁸F] FMAU [⁷⁵Br] BFU、[¹¹C] S-dThd アミノ/核酸代謝イメージング剤 アミノ酸、アミノ酸誘導体： [¹¹C] メチオニン、[¹⁸F] FET、 [¹⁸F] FMT、[¹⁸F] FACBC 脂質代謝イメージング剤： コリン、コリン誘導体： [¹⁸F] フルオロコリン、[¹¹C] コリン	低酸素部位のイメージング剤 [¹⁸F] F-MISO、[¹⁸F] FAZA [⁶⁵/⁶⁷Cu] ATSM アポトーシスイメージング剤 [¹⁸F/^{99m}Tc] annexin V、[¹⁸F] ML-10 レセプタ、特異的タンパク質イメージング剤 ソマトスタチンレセプタリガンド： [¹⁸F/¹¹¹In/^{99m}Tc] オクトレオタイド エストロジオールレセプタリガンド： [¹⁸F] フルオロエストラジオール HER2、EGF、MMP-2抗体： [¹⁸F/¹¹¹In/^{99m}Tc] 抗体 血管新生イメージング剤 [¹⁸F/¹¹¹In/^{99m}Tc] RGDペプチド

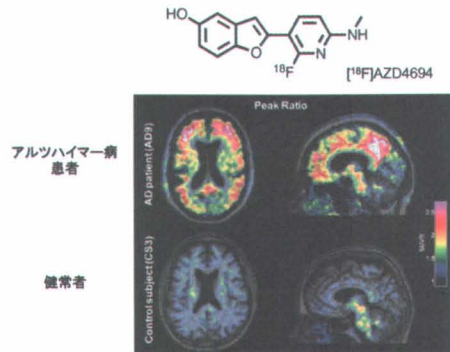


図3. PETによる脳のβ アミロイドイメージング
(J Nucl Med, 53, 415-424 2012.)

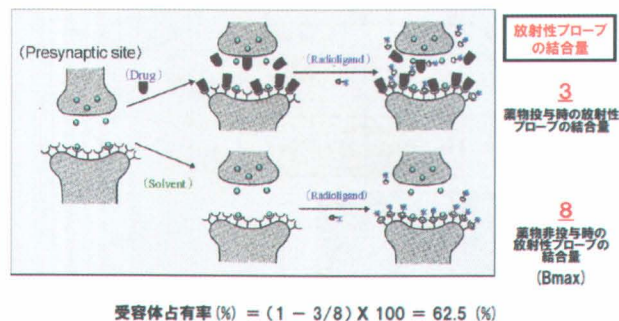


図4 レセプター占有率のインビボ測定原理

モデル動物を用いた糖尿病の遺伝解析：1型、2型、そして・・・

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科

池上 博司

はじめに

糖尿病人口は年々増加し、2007年の調査では少なくとも890万人が糖尿病、予備軍を加えると2200万人以上、即ち40歳以上の国民の3人に一人が糖尿病かその予備軍という深刻な状況にある。糖尿病を放置すると網膜症、腎症、神経障害といった糖尿病特有の合併症が発症・進展する。糖尿病網膜症は成人の失明原因の第二位、糖尿病腎症は新規透析導入原因疾患の第一位であり、年間16000人以上の方が糖尿病のために透析導入を余儀なくされている。また、糖尿病は動脈硬化の大きな危険因子でもあることから心筋梗塞や脳卒中、閉塞性動脈硬化症の発症リスクが極めて高く、寿命や生活の質が大きく損なわれる。これらの合併症の発症予防、進展抑制には血糖の厳格なコントロールが不可欠であるが、現在の治療法でこれを達成するのは必ずしも容易ではない。

糖尿病は成因論的に1型と2型に大別される。1型糖尿病は自己免疫により膵β細胞が破壊され、インスリンの絶対的な欠乏をきたして発症する臓器特異的自己免疫疾患である。一方、2型糖尿病はインスリン分泌の予備力が十分でない症例に、肥満や運動不足などによるインスリン抵抗性が加わると、これを代償するに足るインスリン分泌増加ができないために相対的インスリン不足をきたして発症する。1型糖尿病では自分の体から分泌される内因性インスリンがほとんど完全に枯渇するために、頻回のインスリン注射あるいはインスリンポンプを用いた皮下注入療法と自己血糖測定による注射量の調節を生涯続ける必要があり、患者の負担は大きい。しかも、このような治療を行っても安定して厳格なコントロール達成することは必ずしも容易ではなく(1)、長い罹病期間の間に合併症が発症・進展し、寿命や生活の質が損なわれるリスクが高い難病である。移植医療や再生医療による1型糖尿病の根治が期待され、移植医療は既に実践されているが、ドナー不足と生涯にわたる免疫抑制を要することがネックとなって一般化するには至っていない。このため、再生医療に期待が寄せられているが、膵β細胞の再生が必ずしも容易でないことに加えて、再生させた膵β細胞が自己免疫の再発によって再び破壊されることを示す研究結果が報告されている。従って、自己免疫による膵β細胞破壊のメカニズムを解明し、これに対する対策を講じない限り、1型糖尿病の根治はありえないといえる。このような観点から我々は、発症の根本に位置する遺伝因子を分子遺伝学的アプローチで解明し、1型糖尿病発症の分子メカニズムの解明とそれに基づいた予防法・治療法構築することを目的に研究を進めてきた。

糖尿病は成因や病態において極めて不均一な疾患である。このため、遺伝的に不均一なヒトで解析を行うことは必ずしも容易でない。この点を克服する上でモデル動物、特に遺伝的に均一な近交系モデル動物の意義は大きい。我々は、1型糖尿病のモデル NOD マウスを対象に、forward genetics のアプローチを用いて、遺伝子のマッピング、コンソミック・コンジェニック系統の樹立、マップした個々の遺伝子の同定・機能解析を進めるとともに、得られた情報を

ヒト1型糖尿病へとフィードバックしてきた。さらに、2型糖尿病に関しても NSY マウスというモデルを対象に同様のアプローチで解析を進めている。

1 型糖尿病の遺伝解析：MHC 遺伝子

1 型糖尿病には我が国の牧野進博士によって系統化された優れたモデル、NOD マウスがある(2)。NOD マウスとコントロールマウスの交配実験の結果、最も強力な遺伝子が主要組織適合遺伝子複合体(MHC)領域にマップされ(3, 4)、NOD マウスの特異なクラスII MHC がその本体であると考えられた(3, 4)が、生物学的・機能的証明はなされていなかった。我々は NOD 関連系統をスクリーニングした結果、クラスII MHC は NOD と同一だが周辺マーカーが NOD と異なる組換え MHC を有する系統(CTS マウス)を見だし(4-6)、この MHC を導入したコンジュニク系統を作出した(7)。その結果、従来、NOD 以外の MHC を NOD に導入したコンジュニク系統が全く1型糖尿病を発症しなかったのとは対照的に、CTS の MHC を導入したコンジュニクマウスは1型糖尿病を発症することが明らかとなった(7-9)。このことから、NOD マウスの特異なクラスII MHC が1型糖尿病遺伝子であることが証明された。しかしながら、作出したコンジュニク系統は、背景遺伝子ならびにクラスII MHC が NOD マウスと全く同一であるにもかかわらず、1型糖尿病の発症頻度が低く、発症年齢も大きく遅延していることが明らかとなった(7)。このことから、MHC 領域の1型糖尿病遺伝子は複数のコンポーネントから構築されており、クラスII領域の感受性遺伝子に加えて、その近傍の領域に第2の遺伝子が存在することが明らかとなった(図1)。その後の解析で、第2の遺伝子の少なくとも1つはクラスIのK遺伝子であることを示す結果を得ている(10, 11)。モデル動物の解析結果に基づいてヒト対応領域を解析すると、ヒトでもクラスII領域の感受性遺伝子に加えて、クラスI領域に発症年齢を左右する遺伝子が存在することが明らかとなった(図1)(12, 13)。この結果は、最近、欧米の研究グループによる大規模研究によって確認されている(14)。

1 型糖尿病の遺伝解析：膵β細胞特異性を決定する遺伝子

膵β細胞特異性に関与する遺伝子として、ヒトではインスリン遺伝子のCis調節領域にあるプロモーター多型が1型糖尿病の疾患感受性と関連を示すこと(15-18)、そのメカニズムが胸腺でのインスリン発現低下によるインスリン反応性T細胞の淘汰不全であることが欧米白人で報告されている(19, 20)。しかし、日本では1型糖尿病発症頻度が低いために十分なサンプル数が得にくいこと、インスリン遺伝子プロモーター多型の頻度に大きな偏りがあり、大部分の日本人が同一のアリルを有すること、などの理由からインスリン遺伝子と1型糖尿病の関連を証明することは困難であった(21)。この点を克服する目的で1型糖尿病の遺伝解析を行っていた7つの研究グループに働きかけて、多数例を集積して共同研究を行うコンソーシアムを2003年に立ち上げた(22)。このチームで解析した結果、日本人においてもインスリン遺伝子の多型が1型糖尿病と有意の関連を示すことが証明され、インスリン遺伝子は人種を越えて1型糖尿病の疾患感受性に関与することが証明された(23)。一方、NOD マウスではインスリン遺伝子領域に1型糖尿病遺伝子がマップされていないが、胸腺におけるインスリン発現は対照マウスに比し明らかに低下している(24)。そこで、胸腺におけるインスリン発現調節機構を詳細に検

討した。膵β細胞でインスリンプロモーターに作用して遺伝子発現に関与する転写調節因子 (trans-activator) としては Pdx1、NeuroD、MafA などが報告されている。これらの胸腺における発現を解析したところ、Pdx1 や NeuroD は発現しておらず、MafA のみが発現していることが明らかとなった (23)。また、免疫組織学的解析の結果、MafA は胸腺の髄質上皮細胞に発現していること、発現部位がインスリンと一致していることも明らかとなった (24)。さらに、NOD マウスでは胸腺における MafA の発現ならびにインスリンの発現が低下していること、胸腺における MafA とインスリンの発現量の間には強い相関を認めること、MafA をノックアウトすると胸腺のインスリン発現が低下することも明らかとなった (24)。そこで、MafA 遺伝子の塩基配列を NOD マウスを含む複数の系統で決定すると、NOD マウスにおいてのみ複数の塩基置換を認めること、その大部分がプロモーター領域に存在すること、これらの塩基置換は MafA の発現を低下させる機能多型であることが示された (24)。これらの結果から、1 型糖尿病のモデル NOD マウスにおいてはインスリン転写調節因子である MafA のプロモーターに存在する機能多型によって胸腺における MafA 発現が低下し、MafA によって調節を受けるインスリンの発現が低下、このためインスリンに対する自己反応性 T 細胞が淘汰されずに末梢へ移行し、インスリン産生細胞である膵β細胞が攻撃されて 1 型糖尿病を発症するものと考えられた (図 2) (1, 24)。これらの結果に基づいて、ヒト対応遺伝子 (MAFA) を解析した結果、調節領域に繰返し多型、エクソン領域にアミノ酸置換を伴う多型を同定し、機能解析を行った結果、前者は MAFA の発現量変化、後者は MAFA の転写調節能を変化させる機能多型であることが示された (24)。これらの多型と 1 型糖尿病との関連を解析した結果、量的・質的に MAFA 機能が最も高まるハプロタイプが 1 型糖尿病に対して有意の抵抗性を示すこと、これらの多型とインスリンのプロモーター領域の多型の間に相互作用があることが示された (24)。このように、マウスとヒトの対応解析の結果、胸腺におけるインスリン発現をコントロールする cis 調節領域(ヒト)と trans-activator (マウス・ヒト) の両者が、胸腺におけるインスリン発現低下を介して 1 型糖尿病疾患感受性に関与することが示されるとともに、このパスウェイへの介入により臓器特異的な 1 型糖尿病予防法・治療法を構築できる可能性が示された (図 2) (1, 24)。

2 型糖尿病の遺伝解析

NSY (Nagoya-Shibata-Yasuda) マウスは Jcl:ICR マウスから耐糖能障害を指標とした選択交配により近交系化された 2 型糖尿病モデルマウスである (25)。インスリン分泌低下、インスリン抵抗性、軽度肥満、内臓脂肪蓄積を基盤として糖尿病を自然発症することから (26-29)、日本人の 2 型糖尿病によく類似する優れたモデル動物と考えられている。NSY マウスとコントロールマウス (C3H/He) との交配実験により作出した F2 マウス (n=307) を対象として経時的 (12, 24, 36, 48 週) に糖負荷試験を行って得たデータに関して全ゲノム解析を行った結果、糖尿病に関与する 2 つの主要遺伝子 (*Nidd1n*, *Nidd2n*) をそれぞれ第 11 染色体、第 14 染色体にマップするとともに、内臓脂肪蓄積に関与する遺伝子を第 6 染色体にマップした (30, 31)。2 つの糖尿病遺伝子 (*Nidd1n*, *Nidd2n*) それぞれが局在する第 11 染色体、第 14 染色体に関して、NSY マウス由来の染色体をコントロール C3H/He マウスに導入したコンソミック系統を樹立して解析した結果、各遺伝子が単独で高血糖を惹起すること、*Nidd1n* はインスリン分泌低下と抵抗

性, *Nidd2n* はインスリン抵抗性を惹起すること、両遺伝子とも肥満をとまわずにインスリン抵抗性を惹起すること、両遺伝子を共存させると、遺伝子間相互作用によって各遺伝子単独では認めなかった肥満が惹起されることが明らかとなった (32)。

一方、高血糖以外の糖尿病関連形質として、肥満や内臓脂肪蓄積に関与する遺伝子座を詳細に解析した結果、肝臓への脂肪蓄積 (脂肪肝) に強く関与する遺伝子 (*Flin*: Fatty liver 1 NSY) が第6染色体にマップされることを見いだした (33)。*Flin* に NSY アリルを有する個体では肝臓の脂肪量が増加する一方で、精巢上体脂肪量は逆に減少し、個体全体の脂肪量・肥満度には影響を与えず、脂肪の分布を変化される興味深い遺伝子座であることが示された (33)。一方、個体全体の体重増加、脂肪蓄積、肥満に関与する遺伝子座 (*Bw1n*: Body weight 1 NSY) は上記 *Flin* とは異なる第7染色体にマップされること、糖尿病関連形質であるインスリン抵抗性は *Bw1n* ではなくて *Flin* と関連を示すことが明らかとなった (33)。さらに、これらの病態を悪化させる高脂肪食負荷や改善させる薬物治療を行うと、肝臓内代謝経路の変化と肝臓への脂肪蓄積の改善が糖尿病やインスリン感受性の変化と最も密接に関連することも示された (34)。

ヒトでは肥満、内臓脂肪蓄積、脂肪肝は全て同じ個体に共存する場合が大部分であり、これらのどれがインスリン抵抗性や糖尿病に直結するかを解明することは容易でない。今回のモデルマウスを用いた解析によって、これらの各要素を分解して解析することが可能となり、個体全体の肥満・体重増加と脂肪分布・脂肪肝は異なる遺伝的支配を受けていること、肥満よりも脂肪の分布、特に肝臓への脂肪蓄積がインスリン作用や糖尿病により直接的に関与することが示された。ヒトにおける肥満、脂肪分布、インスリン作用、糖尿病の相互関係に関しても今回の結果に基づいて再考する必要がある。

1 型、2 型、そして・・・

最初に述べたように、1 型糖尿病と 2 型糖尿病は成因の異なる糖尿病であり、遺伝的にも独立していると一般に考えられている。しかしながら、1 型糖尿病患者の家族には一般人口に比して 2 型糖尿病の家族歴を有する率が高いことはよく知られている (35)。

モデル動物においても 1 型糖尿病モデルの姉妹系統に 2 型糖尿病モデルが見いだされることがまれでない。以下に示す 1 型糖尿病のモデル NOD マウスの発見・系統化の経緯からもこのような関係が見いだせる。

クローズドコロニーである Jcl:ICR の中に小眼と白内障を示す個体が見いだされたことから近交系化が進められ、白内障モデルマウス CTS (cataract Shionogi) が樹立された。白内障は糖尿病によく合併することから、このマウスから 2 型糖尿病のモデル動物が姉妹系統として分離できるのではないかという予想のもとに、血糖が比較的高い系統を分離して選択交配する試みがスタートした。コントロール系統として血糖が正常な系統の選択交配も同時に開始された。残念ながら血糖が高めのラインからは何世代交配を重ねても糖尿病を発症する動物は得られなかった。ところが思いがけないことに、コントロール系統として近交系化を進めていた正常血糖ラインの中に顕性糖尿病を発症する動物が見いだされた。正常血糖から突然発症したことから予想される通り、この動物の糖尿病は 1 型糖尿病であり、これを系統化したのが NOD (nonobese diabetic) マウスである (36)。高血糖を指標に選択交配されていたもう一方の系

統は、NOD マウスが見いだされたことで血糖による選択は中止されたが系統維持は継続され、NOD のコントロール系統 NON (nonobese normal) マウスとなった。しかし、高血糖を指標に選択交配がなされていた経緯から想像されるように NON マウスの耐糖能は” normal” ではなく、糖負荷試験を行うと耐糖能低下を認める (37)。

一方、我々が2型糖尿病のモデルとして用いている NSY マウスも Jc1:ICR マウスから耐糖能障害を指標とした選択交配で近交系化されたことは先に述べた通りである (25, 29)。樹立者である柴田博士のお話によると、CTS マウスから糖尿病ラインの分離が開始されたちょうど同じ頃、NOD の樹立者である牧野博士が維持しておられた Jc1:ICR マウスのコロニーから分与を受けて選択交配をスタートしたそうである。即ち、2型糖尿病モデルの NSY マウスは NOD マウスと同じ祖先に由来する近縁系統なのである (38)。

NOD マウスの姉妹系統 (NON) や近縁系統 (NSY) に耐糖能障害、2型糖尿病のモデルが存在するのと同じことは、ラットでも観察されている。1型糖尿病のモデルラットとして我が国で樹立された KDP (Komeda diabetes prone) ラットは、大塚製薬の Long-Evans コロニーに見いだされた1型糖尿病個体から系統化された LETL (Long-Evans Tokushima Lean) ラットの発症率を高めた系統である (39, 40)。大塚製薬では LETL が樹立された同じ Long-Evans コロニーから肥満・2型糖尿病のモデルである OLETF (Otsuka Long-evans Tokushima Fatty) が樹立され、繁用されていることは周知の通りである (41)。このようにみえてくると、マウス、ラット、ヒトのいずれにおいても1型糖尿病の近縁に2型糖尿病が見いだされることに気づく。これは単なる偶然であろうか？

上記の NSY マウスを用いた解析で2型糖尿病遺伝子がマップされた第 11 染色体の領域には NOD マウスでも糖尿病遺伝子がマップされている (42)。NOD マウスでマップされた遺伝子座は膵β細胞に対するリンパ球浸潤 (ラ氏島炎) とは連鎖を認めず、糖尿病とのみ連鎖を認めることが報告されており (42)、自己免疫ではなくて自己免疫から糖尿病への進展、即ち、自己免疫に対する膵β細胞の脆弱性のようなものを規定する遺伝子である可能性がある。さらに、同じ領域に実験的糖尿病に用いられるストレプトゾトシンによる糖尿病感受性遺伝子もマップされることを我々は見いだしている (43)。即ち、この遺伝子座は自己免疫 (1型糖尿病 NOD マウス)、インスリン抵抗性 (2型糖尿病 NSY マウス)、膵β細胞傷害性化学物質 (ストレプトゾトシン糖尿病) といった膵β細胞に対する負荷・傷害機転が作用した際の膵β細胞脆弱性を規定する遺伝子である可能性がある。原因遺伝子を同定もせず、多数の候補遺伝子が存在する遺伝子座・領域の段階でこのような仮説をとることは極めて乱暴な話であるが、モデル動物とヒトの両方で臨床と研究を進めてきた経験と以下に述べる機能面のデータからすると、必ずしも荒唐無稽な話ではない。

自己免疫 (1型糖尿病)、インスリン抵抗性によるインスリン需要量の増大や高血糖による糖毒性 (2型糖尿病)、化学物質による膵β細胞傷害 (ストレプトゾトシン糖尿病) と一見全く異なる成因にみえる糖尿病であるが、膵β細胞傷害という最終段階の分子メカニズムには酸化ストレスやアポトーシスといった共通するパスウェイが存在する。以前に我々は抗酸化・抗アポトーシス作用を有するチオレドキシンを膵β細胞特異的に過剰発現させると、NOD マウスの1型糖尿病とストレプトゾトシンによる糖尿病・膵β細胞傷害がともに抑制されることを報告

した (44) が、同じトランスジーンを 2 型糖尿病モデルである db/db マウスに発現させると 2 型糖尿病、膵ラ氏島組織所見が改善することを見いだしている (45)。従来、インスリン抵抗性が強調されていた 2 型糖尿病も、抵抗性を代償しきれない膵 β 細胞に問題があつて初めて発症に至ること、膵 β 細胞量は 2 型糖尿病でも減少していることが最近のコンセンサスであり、膵 β 細胞傷害のメカニズム面でも 1 型と 2 型の共通性が注目されている。

話を遺伝子に戻すと、1 型糖尿病も 2 型糖尿病も複数の遺伝子によって構築される遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する多因子疾患である。大部分の疾患感受性遺伝子は病型特異的なもの、即ち、1 型糖尿病であれば自己免疫関連、2 型糖尿病であればインスリン抵抗性やインスリン分泌能に関連する遺伝子であろう。しかし、それらに加えて病型を超えて糖尿病に関与する遺伝子が存在する可能性があり、その候補として膵 β 細胞の脆弱性や再生能力に関与する遺伝子が考えられるということである (図 3) (38)。このような遺伝子やパスウェイの同定は、糖尿病体質の根本にかかわるとともに、病型を超えた糖尿病の予防法・治療法の構築につながる可能性があり、重要な研究課題である。

文献

1. Ikegami H, Noso S, Babaya N, Kawabata Y. Genetics and Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Prospects for prevention and intervention. *J Diabetes Invest* 2:415-420, 2011.
2. Ikegami H, Makino S: The NOD mouse and its related strains. In: *Animal Models of Diabetes A Primer*, Sima AAF and Shafrir E (eds.), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 2000, pp43-61
3. Hattori M, Buse JB, Jackson RA, Glimcher L, Dorf ME, Minami M, Makino S, Moriwaki K, Kuzuya H, Imura H, Strauss WM, Seidman JG, Eisenbarth GS. The NOD mouse: recessive diabetogenic gene in the major histocompatibility complex. *Science* 231:733-735, 1986.
4. Ikegami H, Makino S, Harada M, Eisenbarth GS, Hattori M: The cataract Shionogi mouse, a sister strain of the non-obese diabetic mouse: similar class II but different class I gene products. *Diabetologia* 31:254-258, 1988.
5. Ikegami H, Eisenbarth GS, Hattori M: Major histocompatibility complex-linked diabetogenic gene of the nonobese diabetic mouse: analysis of genomic DNA amplified by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 85:18-24, 1990.
6. Ikegami H, Kawaguchi Y, Ueda H, Fukuda M, Takekawa K, Fujioka Y, Fujisawa T, Uchida K, Ogihara T: MHC-linked diabetogenic gene of the NOD mouse: Molecular mapping of the 3' boundary of the diabetogenic region. *Biochem Biophys Res Comm* 192:677-682, 1993
7. Ikegami H, Makino S, Yamato E, Kawaguchi Y, Ueda H, Sakamoto T, Takekawa K, Ogihara T: Identification of a new susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus by ancestral haplotype congenic mapping. *J Clin Invest* 96:1936-1942, 1995.

8. Ikegami H, Makino S: Genetic susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus: from the NOD mouse to man. In: *Frontiers in Diabetes Research: Lessons from Animal Diabetes IV*, Shafir E (ed.), Smith-Gordon, London, 1993, pp39-50
9. Ikegami H, Makino S, Ogihara T: Molecular genetics of insulin-dependent diabetes mellitus: analysis of congenic strains. In: *Frontiers in Diabetes Research: Lessons from Animal Diabetes VI*, Shafir E (ed.), Birkhauser, Boston, 1996, pp33-46
10. Inoue K, Ikegami H, Fujisawa T, Noso S, Nojima K, Babaya N, Itoi-Babaya M, Makino S, Ogihara T: Allelic variation in class I K gene as candidate for second component of MHC-linked susceptibility to type 1 diabetes in NOD mouse. *Diabetologia* 47:739-747, 2004
11. Hiromine Y, Fujisawa T, Noso S, Babaya N, Kawabata Y, Ikegami H: Congenic mapping of the MHC-linked susceptibility to type 1 diabetes in the NOD mouse: at least two genes contribute to the Idd16 effect. *Ann NY Acad Sci* 1150:90-92, 2008
12. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Takekawa K, Nakagawa Y, Hamada Y, Ueda H, Ogihara T: Class I HLA is associated with age-at-onset of IDDM, while class II HLA confers susceptibility to IDDM. *Diabetologia* 38:1494-1496, 1995
13. Kawabata Y, Ikegami H, Fujisawa T, Noso S, Asano K, Hiromine Y, Ogihara T: A second component of HLA-linked susceptibility to type 1 diabetes maps to class I region. *Ann NY Acad Sci* 1079:278-284, 2006
14. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, Szeszkó J, Field SF, Stevens HE, Reynolds P, Hardy M, King E, Masters J, Hulme J, Maier LM, Smyth D, Bailey R, Cooper JD, Ribas G, Campbell RD, Clayton DG, Todd JA; Wellcome Trust Case Control Consortium. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* 450:887-92, 2007
15. Bell GI, Horita, JH, Karam. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33:176-183.
16. Julier C, Hyer RN, Davies J, et al. Insulin-IGF2 region on chromosome 11p encodes a gene implicated in HLA-DR4-dependent diabetes susceptibility. *Nature* 1991; 354:155-159.
17. Lucassen AM, Julier C, Beressi JP, et al. Susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus maps to a 4.1kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated with VNTR. *Nat Genet* 1993. 4:305-310.
18. Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC, et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at *IDDM2* is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995; 9:284-292.
19. Vafiadia P, Bennett ST, Todd JA, et al. Insulin expression in human thymus is modulated by *INS* VNTR alleles at the *IDDM2* locus. *Nat Genet* 1997; 15:289-292.
20. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlate with allelic variation at the *INS* VNTR-*IDDM2* susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet* 1997. 15:293-296.

21. Kawaguchi Y, Ikegami H, Shen G-Q, Nakagawa Y, Fujisawa T, Hamada Y, Ueda H, Fu J, Uchigata Y, Kaitagawa Y, Omori Y, Shima K, Ogihara T: Insulin gene region contributes to genetic susceptibility to, but may not to low incidence of, insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 233:283-287, 1997.
22. Ikegami H, Awata T, Kawasaki E, et al. The association of *CTLA4* polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multi-center collaborative study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1087-1092.
23. Awata T, Kawasaki E, Ikegami H, et al. Insulin gene/IDDM2 locus in Japanese type 1 diabetes: contribution of class I alleles and influence of class I subdivision in susceptibility to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1791-1795.
24. Noso S, Kataoka K, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Yamaji K, Fujisawa T, Aramata S, Kudo T, Takahashi S, Ikegami H: Insulin transactivator MafA regulates intra-thymic expression of insulin and affects susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 59:2579-87, 2010
25. Shibata M, Yasuda B. New experimental congenital diabetic mice (N. S.Y. mice). *Tohoku J Exp Med* 130: 139-142, 1980
26. Ueda H, Ikegami H, Yamato E, Fu J, Fukuda M, Shen G-Q, Kawaguchi Y, Takekawa K, Fujioka Y, Fujisawa T, Nakagawa Y, Hamada Y, Shibata M, Ogihara T: The NSY mouse: a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity. *Diabetologia* 38:503-508, 1995
27. Ueda H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Nojima K, Babaya N, Yamada K, Shibata M, Yamato E, Ogihara T: Age-dependent changes in phenotypes and candidate gene analysis in a polygenic animal model of type II diabetes; NSY mouse. *Diabetologia* 43:932-938, 2000
28. Hamada Y, Ikegami H, Ueda H, Kawaguchi Y, Yamato E, Nojima K, Yamada K, Babaya N, Shibata M, Ogihara T: Insulin secretion to glucose as well as non-glucose stimuli is impaired in spontaneously diabetic Nagoya-Shibata-Yasuda (NSY) mice. *Metabolism* 50:891-894, 2001
29. Ueda H, Ikegami H, Shibata M, Ogihara T: The NSY mouse: an animal model of human type 2 diabetes mellitus with polygenic inheritance. In: *Animal Models of Diabetes A Primer*, Sima AAF and Shafir E (eds.), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 2000, pp43-61
30. Ueda H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Yamato E, Shibata M, Ogihara T: Genetic analysis of late-onset type 2 diabetes in a mouse model of human complex trait. *Diabetes* 48:1168-1174, 1999
31. Ueda H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Nojima K, Babaya N, Yamada K, Shibata M, Yamato E, Ogihara T: Paternal-maternal effects on phenotypic characteristics in spontaneously diabetic NSY mice. *Metabolism* 49:651-659, 2000
32. Babaya N, Fujisawa T, Nojima K, Itoi-Babaya M, Yamaji K, Yamada K, Kobayashi M, Ueda H, Hiromine Y, Noso S, Ikegami H: Direct evidence for susceptibility genes for type 2 diabetes on mouse chromosomes 11 and 14. *Diabetologia* 53:1362-1371, 2010
33. Itoi-Babaya M, Ikegami H, Fujisawa T, Ueda H, Nojima K, Babaya N, Kobayashi M, Noso S, Kawaguchi Y, Yamaji K, Shibata M, Ogihara T: Fatty liver and obesity: phenotypically correlated

- but genetically distinct traits in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 50:1641-1648, 2007
34. Kobayashi M, Ikegami H, Fujisawa T, Nojima K, Kawabata Y, Noso S, Babaya N, Itoi-Babaya M, Yamaji K, Hiromine Y, Shibata M, Ogihara T: Prevention and treatment of obesity, insulin resistance and diabetes by bile acid binding resin. *Diabetes* 56:239-247, 2007
 35. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Nojima K, Kawabata Y, Ono M, Nishino M, Noso S, Taniguchi H, Horiki M, Itoi-Babaya M, Babaya N, Inoue K, Ogihara T: Common genetic basis between type 1 and type 2 diabetes mellitus indicated by interview-based assessment of family history. *Diab Res Clin Prac* 66S:S91-S95, 2004
 36. Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, Mizushima Y, Katagiri K, Tochino Y. Breeding of non-obese, diabetic strain of mice. *Exp Anim* 29:1-13, 1980
 37. Makino S, Yamashita H, Kunimoto K, Tsukahara K, Uchida K. 1992. Breeding of the NON mouse and its genetic characteristics. In: Sakamoto N, Hotta N, Uchida N, eds. *Current Concept of a New Animal Model: The NON Mouse*. Amsterdam: Elsevier. p 3-10
 38. Ikegami H, Fujisawa T, Ogihara T: Mouse models of type 1 and type 2 diabetes derived from the same closed colony: genetic susceptibility shared between two types of diabetes? *ILAR Journal* 45:267-276, 2004
 39. Komeda K, Noda M, Terao K, Kuzuya N, Kanazawa M, Kanazawa Y. Establishment of two substrains, diabetes-prone and non-diabetic, from Long-Evans Tokushima Lean (LETL) rats. *Endocr J* 45:737-744, 1998
 40. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. New inbred strain of Long-Evans Tokushima Lean rats with IDDM without lymphopenia. *Diabetes* 40:1375-1381, 1991
 41. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*. 41:1422-8, 1992
 42. Todd JA, Aitman TJ, Cornall RJ, Ghosh S, Hall JRS, Hearne CM, Knight AM, Love JM, McAleer MA, Prins J-B, Rodrigues N, Lathrop M, Pressy A, DeLarato NH, Peterson LB, Wicker LS. Genetic analysis of autoimmune type 1 diabetes mellitus in mice. *Nature* 352:542-7, 1991
 43. Babaya N, Ikegami H, Fujisawa T, Nojima K, Itoi-Babaya M, Inoue K, Ohno T, Shibata M, Ogihara T: Susceptibility to streptozotocin-induced diabetes is mapped to mouse chromosome 11. *Biochem Biophys Res Commun* 328:158-164, 2005
 44. Hotta M, Tashiro F, Ikegami H, Niwa H, Ogihara T, Yodoi J, Miyazaki J-I: Pancreatic beta-cell-specific expression of thioredoxin, an antioxidative and anti-apoptotic protein, prevents autoimmune and streptozotocin-induced diabetes. *J Exp Med* 188:1445-1451, 1998
 45. Yamamoto M, Yamato E, Shu-Ichi T, Tashiro F, Ikegami H, Yodoi J, Miyazaki J: Transgenic Expression of Antioxidant Protein Thioredoxin in Pancreatic β Cells Prevents Progression of Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal* 10:43-50, 2008

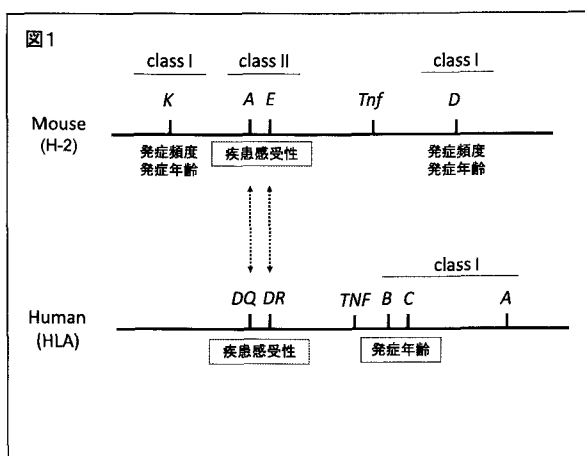


図1 マウスとヒトにおけるMHC領域の1型糖尿病遺伝子クラス2領域の疾患感受性遺伝子に加えて、その周辺領域に発症年齢や発症頻度に関与する第2の1型糖尿病遺伝子がマウスでもヒトでもマップされている。

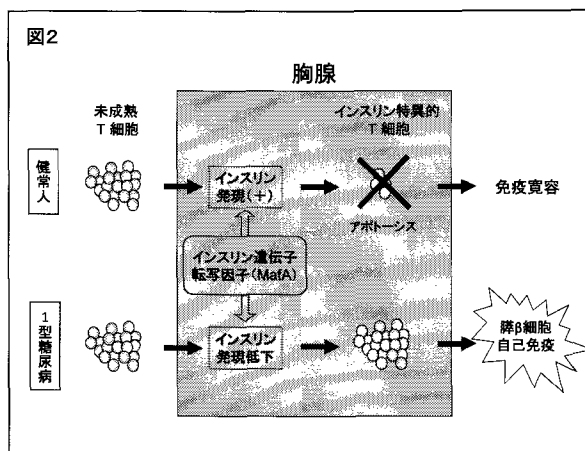


図2 胸腺におけるインスリン発現と1型糖尿病の疾患感受性

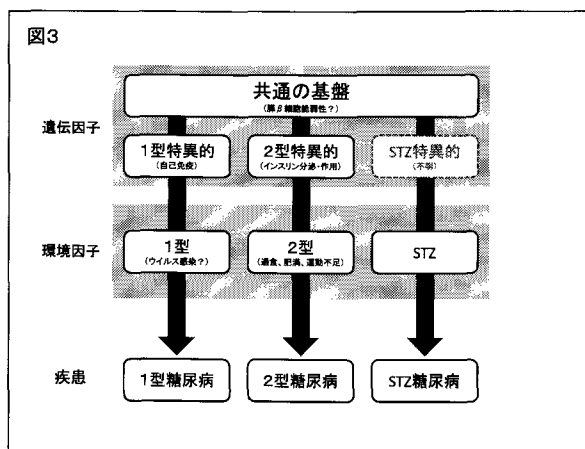


図3 糖尿病発症における遺伝因子と環境因子の相互作用
遺伝因子には病型を超えて疾患感受性に関与する遺伝子と各病型に特異的な遺伝子が存在する。これに環境因子が加わると糖尿病発症にいたる。

第 112 回 関西実験動物研究会

平成 23 年 12 月 2 日（金）10:00～16:30 京都大学楽友会館

1. アルツハイマー経口ワクチン接種の老齢カニクイザルにおけるアミロイド β タンパクの解析
○中村紳一朗¹、松本信英²、鳥居隆三¹、田平 武²
(¹滋賀医科大学動物生命科学研究センター、²順天堂大学認知症診断・予防・治療学講座)
2. 前方リーチ距離と足趾把持力の関係に見る高齢者モデル動物の必要性
○坪田裕司、森下宗之、津本和寿、前尾江美、檜垣貴徳（大阪河崎リハ大・リハビリテーション・生理）
3. ホエイペプチド含有補助食品は C57BL/6 マウスにおけるエラスターゼ誘導肺気腫を抑制する
○久保 薫¹、友田恒一²、西井康恵³、中村篤宏²、吉川雅則²、濱田 薫²、木村 弘²
(奈良医大・¹動物実験施設、²第二内科、³畿央大・健康科学部)
4. *Porphyromonas gingivalis* による心筋炎の誘発とその機序
○喜多正和^{1,2}、赤松佑紀²、山本俊郎³、金村成智³
(¹京府医大院・実験動物センター、²免疫・微生物、³歯科)
5. 自己免疫性 1 型糖尿病および甲状腺炎の発症機構における主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラス II 分子の役割
○横井伯英¹、日高志保美¹、田辺幸子¹、大矢美紀¹、井嶋 誠²、高木弓枝²、増井則夫²、清野 進¹
(¹神戸大院・医・細胞分子医学、²日本エスエルシー株式会社)
6. Episodic ataxia type1 (EA1) のモデルラット ADMS の特性評価
○石田紗恵子¹、坂本 雄²、西尾健資³、Stephanie Baulac¹、桑村 充⁴、大野行弘⁵、滝澤明子¹、金子周司²、芹川忠夫¹、真下知士¹
(¹京大院・医・動物実験施設、²京大院・薬・生体機能解析学、³京大院・医・認知行動脳科学、⁴大府大院・獣医病理学、⁵大薬大院・薬品作用解析学)

7. 遺伝子トラップラットを用いた大脳皮質における Netrin4 の発現解析
○北田一博¹、早野泰史²、山本亘彦²
(¹ 北大・理学院・生命理学、² 阪大・生命機能研究科・細胞分子神経生物学)
8. F344/Stm ラットにおける効率的な卵子および胚採取法の検討
○竹鶴裕亮, 芹川忠夫, 金子武人
(京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設)
9. マウス由来繊維芽細胞(3T3-L1)を用いた検討
○西山瑛美¹、安井菜穂美¹、橋本恵利¹、家森幸男²、池田克巳¹
(¹武庫川女子大学薬学部・²武庫川女子大学国際健康開発研究所)
10. 虚血腎傷害マウスを用いた骨髄幹細胞による血管内皮再生分子機構の解析：
SDF-1/CXCR4 シグナル経路の重要性
大西浩之、○水野信哉(阪大院・医・分子再生医学)
11. 細胞リプログラミングと発がん
○山田泰広, 田中彰人(京都大学 iPS 細胞研究所 動物実験施設)
12. BMPRII 介在シグナル低下による頭顔面形成異常の発症機構
○齋藤浩充、鈴木 昇(三重大・生命科学研究支援セ・動物機能ゲノミクス)

〈特別講演-1〉

生体分子イメージング：概要と臨床画像診断・創薬研究への展開
佐治英郎（京都大学大学院薬学研究科 病態機能分析学）

〈特別講演-2〉

モデル動物を用いた糖尿病の遺伝解析：1 型、2 型、そして・・・
池上博司（近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科）

アルツハイマー経口ワクチン接種の老齢カニクイザルにおけるアミロイド β タンパクの解析

○中村紳一朗¹、松本信英²、鳥居隆三¹、田平武²

(¹滋賀医科大学動物生命科学研究センター、²順天堂大学認知症診断・予防・治療学講座)

アルツハイマー病 (AD) の様々な治療法のうち、原因タンパクに対するワクチン療法が注目されている。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターにアミロイド β タンパク ($A\beta$) を組み換えた経口ワクチン (AAV ワクチン) で、老人斑の減数または $A\beta$ の減量が可能か、また安全性を確保できるのか、老齢カニクイザルで検討した。

使用動物は経口 AAV ワクチンを非投与のメス 2 頭 (23 歳、25 歳)、投与のメス 2 頭 (23 歳、29 歳)。投与前と投与後 3 ヶ月に ¹¹C-PIB-PET によるアミロイドのイメージングを行った。後に病理解剖し、大脳の前頭葉、扁桃体を含む側頭葉、海馬を含む側頭葉、後頭葉皮質の 4 ヶ所を切り出し、組織標本作製し、 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42、82E1 (オリゴマー $A\beta$ を検出) による免疫染色を行った。それぞれの陽性領域を数値化するため、Image-J を用いた画像解析を行った。各陽性領域から任意の 1mm²、5 ヶ所を抽出し、陽性部分の面積を計算した。また、各 4 ヶ所から可溶、不溶および血管分画を抽出し、免疫染色と同じ抗体による ELISA を行った。

¹¹C-PIB-PET による計測では、AAV ワクチン投与後に投与群 2 頭のアミロイドシグナルが減少していた。免疫染色ではすべての個体で、82E1 が最も広い陽性像を検出し、 $A\beta$ 42、 $A\beta$ 40 の順で多かった。4 ヶ所の部位間での陽性領域の多少については、AAV ワクチン投与、非投与に関係なく、特定の傾向は見られなかった。4 ヶ所の陽性領域の合計は、82E1 は非投与の 2 例は投与の 2 例より広く、両群に差が見られたが、 $A\beta$ 40 と $A\beta$ 42 では非投与の 25 歳が最も広く、投与の 2 例が続き、非投与の 23 歳が最も狭く、投与および非投与群の差は見られなかった。ELISA ではいずれの抗体に対しても、非投与の 25 歳が高値を示す傾向にあったが、投与および非投与群の差は見られなかった。

今回の検索項目だけでは、PET で確認されたシグナルの減少を十分に説明することはできなかった。少なくとも免疫染色によるオリゴマー $A\beta$ だけは、両群の間に差が見られ、AAV ワクチンが毒性の強いとされるオリゴマー $A\beta$ を押さえている可能性がある。今後、別の $A\beta$ 分子種やウェスタンブロットによる検討が必要と考えている。

前方リーチ距離と足趾把持力の関係に見る高齢者モデル動物の必要性

○坪田裕司、森下宗之、津本和寿、前尾江美、檜垣貴徳
(大阪河崎リハ大・リハビリテーション・生理)

ヒト高齢者における転倒事故はそのまま寝たきりになるなど高齢者の QOL に影響が大きく、臨床現場ではバランス能力の低下に注意を促している。個人のバランス能力の測定に、前方へ手を伸ばせる距離を計る事例が多いが、まだ十分な解析が行われている状況に無い。今回、前方リーチ距離と足趾把持力に着目して分析を行い、高い相関性を認めたので報告する。合わせてヒト高齢者の問題に対応するための動物モデルのあり方についても議論したい。

【材料と方法】

研究審査承認の元で、本学の健康な学生 36 名に協力を求め、functional reach test に従って前方リーチ距離を測定し、同時に手製の足趾把持力測定器を用いて足趾の把握力強度を測定した。その他に影響が推測される因子として年齢、身長、体重、腕の長さとのサイズも測定し、これらの関係について分析した。

【結果と考察】

その結果、足趾把持力が前方リーチ距離と最も高い相関 ($r=0.916$, $p<0.001$) を示し、多くの因子にも高い相関が認められたが、ステップワイズ重相関分析の結果では、足趾把持力以外に有意な説明変数は認められなかった。以上から、前方リーチ距離には、交絡のある身体サイズ因子などよりも、直接前方への体重移動を支える足趾の筋力が重要である事が示された。しかしながら、臨床応用を考えると個別の相関が高い身長とリーチ距離で青年層による基準線を作り、高齢者の筋力低下による前方リーチ距離の低下を検出可能であることが示唆された。今後青壮年のデータをさらに追加すれば、前方リーチ距離によるバランス能力、筋力低下、ひいては廃用症候群進行程度の指標を作成できるであろう。

これまでの老化モデル動物は加齢変化の速さや特定遺伝子などが注目されているが、ヒト高齢者の福祉に繋がる研究のためには、廃用症候群を含むヒトの加齢変化を検討し、新たな視点での高齢者モデルとしての実験動物の特性評価が必要ではないだろうか。

ホエイペプチド含有補助食品は C57BL/6 マウスにおけるエラスターゼ誘導肺気腫を抑制する

○久保 薫¹、友田恒一²、西井康恵³、中村篤宏²、吉川雅則²、
濱田薫²、木村 弘²
(奈良医大・¹動物実験施設, ²第二内科, ³畿央大・健康科学部)

体重減少を伴う慢性閉塞性肺疾患 (COPD) において栄養補給は栄養不良のみならず疾患の進展の改善にとって必須である。しかしながら、COPD に対する効果的な食品は確立されていない。ホエイペプチド含有補助食品は、消化管内環境を改善し、抗炎症効果を有する。今回、C57BL/6 マウスにおけるエラスターゼ誘導肺気腫に対するホエイペプチド含有補助食品の効果を検討した。

【材料と方法】

6 週齢の雄 C57BL/6 に対してホエイペプチド含有補助食品 (A 群)、ホエイペプチド含まない補助食品 (B 群) あるいは AIN-93G (C 群) を不断給餌した。給餌開始から 2 週間後にブタ膵臓由来のエラスターゼを気管内投与した。エラスターゼ投与後 4 週間後に安楽死させ、肺の組織学的解析、糞便中の有機酸量ならびに気管支肺胞洗浄液中の白血球数を測定した。

【結果と考察】

肺胞壁の破壊に伴う気腔 (気腫性病変) は C 群に比べて A 群では顕著に抑制されていた。気管支肺胞洗浄液中の好中球数は B 群 > C 群 > A 群であった。総有機酸量は A 群 > B 群 > C 群であった。

以上の結果から、ホエイペプチド含有補助食品は C57BL/6 マウスにおけるエラスターゼ誘導肺気腫を抑制することが明らかとなった。この気腫性病変に対する抑制効果には、ホエイペプチド含有補助食品の有する抗炎症効果と腸内環境の改善が寄与するものと考えられる。

Porphyromonas gingivalis による心筋炎の誘発とその機序

○喜多正和^{1,2}、赤松佑紀²、山本俊郎³、金村成智³

(¹京府医大院・実験動物センター、²免疫・微生物、³歯科)

【緒言】近年、歯周病と冠動脈心疾患の関連性が示唆されているが、歯周病菌が心臓にどのような影響を与えるか検討した報告はない。そこで、我々は代表的な歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* (以下 *P. gingivalis*) を用い、一過性の実験的菌血症マウスモデルにおいて *P. gingivalis* の心臓への影響について検討した。

【結果と考察】*P. gingivalis* 感染により心血管系疾患を惹起することができるかどうか検討するために、正常マウスに *P. gingivalis* 生菌を静脈内投与した。その結果、感染 5 日後には好中球や単球などの炎症性細胞浸潤および心筋細胞のアポトーシス様変化を部分的に認め、感染 14 日後には線維芽細胞の著明な増生を認めた。さらに *P. gingivalis* を再感染した結果、再感染 5 日後の心臓において、初回感染 5 日後よりも著明な炎症性細胞浸潤を認め、再感染 14 日目の心臓においても、初回感染より著明な線維芽細胞の増生を認めた。また、感染後の心臓におけるサイトカイン mRNA 発現について検討した結果、IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α mRNA 発現は感染前後に検出されたが、IL-17A、IFN- γ mRNA 発現は感染後のみ検出された。さらに、サイトカイン mRNA 発現量について検討した結果、IL-1 β 、IL-6、IL-17A、IL-18、TNF- α 、IFN- γ mRNA 発現量が感染 14~15 日後に感染前と比較して有意に増加した。特に、IL-17A と IFN- γ mRNA 発現量の増加が顕著であった。また、感染後の心臓における IL-17A のタンパク量を検討したところ、感染 5 日、14 日後に有意な増加を認めた。さらに、感染後の心臓病態におけるサイトカインの役割を検討するために、TNF- $\alpha^{-/-}$ マウス、IFN- $\gamma^{-/-}$ マウス、IL-17A $^{-/-}$ マウスを用いて同様の感染実験を実施し、感染 5 日後の組織学的変化を検討した。その結果、TNF- $\alpha^{-/-}$ マウス、IFN- $\gamma^{-/-}$ マウスにおいては正常マウスと同様に、感染 5 日後の心臓組織に好中球や単球等の炎症性細胞浸潤を認めた。しかしながら、IL-17A $^{-/-}$ マウスにおいては、明らかな炎症性所見は認めなかった。

以上の結果、*P. gingivalis* の感染により心筋炎および心筋梗塞が惹起される可能性を初めて明らかにした。また、IL-17A は *P. gingivalis* によって惹起されるマウスの心臓病態において重要な役割を担っていることが示唆された。

自己免疫性 1 型糖尿病および甲状腺炎の発症機構における主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス II 分子の役割

○横井伯英¹、日高志保美¹、田辺幸子¹、大矢美紀¹、井嶋 誠²、
高木弓枝²、増井則夫²、清野 進¹
(¹神戸大院・医・細胞分子医学、²日本エスエルシー株式会社)

【目的】ラットにおける自己免疫性 1 型糖尿病の発症に MHC クラス II の u ハプロタイプが強く関与することが知られるが、発症機構における MHC クラス II 分子の役割については明らかでない。今回、2 種類のコンジェニック系統を用いて、1 型糖尿病および甲状腺炎の発症と MHC クラス II 分子との関係を検討した。

【方法】1 型糖尿病モデル KDP ラット (MHC クラス II^u) の遺伝的背景に正常系統 PVG.R23 ラット (MHC クラス II^a) の MHC 領域を組み込んだコンジェニック系統を作出し、クラス II 領域をヘテロ型で維持した (KDP.PVG-Class II^{a/u})。また、PVG.R23 ラットの遺伝的背景に KDP ラットの *Cb1b* 変異を組み込んだコンジェニック系統 (PVG.KDP-*Cb1b*) を作出した。これらの系統について 300 日齢まで糖尿病の発症の有無を観察し、膵島炎および甲状腺炎について組織学的解析を行った。

【結果】KDP.PVG-Class II^{a/u} 系統において、MHC クラス II が u/u 型の個体は KDP ラットと同等の糖尿病発症率を示した。a/u 型には糖尿病の発症が認められたが、発症が遅延し発症率が低かった。a/a 型には糖尿病の発症が認められなかった。膵島炎の程度は、u/u 型が a/u 型に比べて重度であった。一方、甲状腺炎は a/a 型および a/u 型が u/u 型に比べて重度であった。PVG.KDP-*Cb1b* 系統では重度の甲状腺炎を呈する個体が認められたが、重度の膵島炎や糖尿病の発症は認められなかった。一部の個体には重度の脱毛や甲状腺刺激ホルモンの異常高値など、橋本病に類似する甲状腺機能低下症の症状が認められた。

【結語】MHC クラス II 分子が臓器特異的自己免疫疾患における臓器特異性を規定することが示唆された。また、新たに確立した PVG.KDP-*Cb1b* 系統は甲状腺機能低下症まで進行する初めての自己免疫性甲状腺炎モデルとして有用であると考えられた。

Episodic ataxia type1 (EA1) のモデルラット ADMS の特性評価

○石田 紗恵子¹、坂本 雄²、西尾 健資³、Stephanie Baulac¹、桑村 充⁴、大野 行弘⁵、滝澤 明子¹、金子 周司²、芹川 忠夫¹、真下 知士¹

(¹京大院・医・動物実験施設、²京大院・薬・生体機能解析学、³京大院・医・認知行動脳科学、⁴大府大院・獣医病理学、⁵大葉大院・薬品作用解析学)

Autosomal-dominant myokymia and seizures (ADMS) ラットは、ENU ミュータジェネシス法により、自発的な筋の不随意運動及びてんかん様発作を発症する個体として発見された。遺伝形式は常染色体優性で、原因遺伝子として電位依存性カリウムチャネル遺伝子 *Kcna1* のミスセンス変異 T925A (S309T) を同定している。ヒト *KCNA1* 遺伝子は、常染色体優性に発作性運動失調と一過性の筋波動症(ミオキミア)、及び高いてんかん発症率を示す Episodic ataxia type1 (EA1) の原因遺伝子として報告されている。本研究では、EA1 モデルとしての ADMS ラットの有用性を評価する目的で、1) 筋不随意運動、てんかん様発作、冷水刺激誘発けいれん等の詳細な特性解析、2) アフリカツメガエル卵母細胞及び HEK 細胞を用いた電気生理学的解析を行った。

1) ADMS ラットは、筋不随意運動を約 6 週齢より、てんかん様発作を約 10 週齢より自発的に示し、進行性の症状を示した。また、2 分間の冷水刺激により、振戦、運動失調、てんかん様発作が誘発された。これらの症状は抗てんかん薬カルバマゼピンの投与により緩和された。

2) 野生型 Kv1.1 cRNA を注入したアフリカツメガエルの卵母細胞は、電位依存的な電流応答を示すのに対し、S309T 変異型 cRNA を注入した細胞では電流応答が認められなかった。また、野生型と変異型を同量注入した細胞では、電流応答が顕著に低下し、S309T 変異型 Kv1.1 による dominant-negative な影響が観察された。

ADMS ラットは、EA1 患者と同様に優性遺伝形式で中枢および抹消の神経症状を示し、電気生理学的にも変異型 Kv1.1 の機能不全が認められたことから、EA1 の新たなモデル動物になると期待される。

遺伝子トラップラットを用いた大脳皮質における *Netrin4* の発現解析

○北田一博¹、早野泰史²、山本亘彦²

(¹北大・理学研究院・生命理学、²阪大・生命機能研究科・細胞分子神経生物学)

【目的】哺乳動物の脳は白紙の状態で出生し、生後外界の刺激に影響を受けてニューロンネットワークを構築する。しかし、そのような生後発達の分子機構の詳細は現在も知られていない。われわれはこれまでに、*Sleeping Beauty* トランスポゾンにより得られた *Netrin4* (*Ntn4*) 遺伝子トラップホモラットでは、視床から大脳皮質への神経投射の減少が観察されること、すなわち *Ntn4* が神経軸索の枝分かれに必要であることを示している。今回、*Ntn4* の機能を類推するために、大脳皮質における *Ntn4* の発現解析を行ったので報告する。

【材料と方法】表現型が正常であることから、*Ntn4* 遺伝子トラップヘテロラットは、LacZ 染色を実施するだけで簡便に *Ntn4* 遺伝子の発現動態を解析するツールとして使用できる。そこで脳を摘出し、LacZ 染色の後に組織観察を行った。また、ヘテロラットの大脳皮質と正常ラットの視床をテトロドトキシンの存在下および非存在下で共培養して、LacZ 染色を実施した後に両者を比較観察した。

【結果と考察】LacZ 染色を行った *Ntn4* 遺伝子トラップヘテロラット脳において、大脳皮質、特に一次感覚野の第 IV 層に陽性細胞が観察された。また、体性感覚野において生後 4 日例から陽性細胞が観察され始め、生後 7 日齢、生後 14 日齢と陽性細胞数が増加する傾向が観察された。さらに大脳皮質と視床の共培養実験において、テトロドトキシンの非存在下で観察される LacZ 陽性細胞がテトロドトキシンの存在下では観察されなかった。以上により、*Ntn4* 遺伝子は (1) 主に大脳皮質で、(2) 生後発達期特異的に、かつ (3) 神経活動依存的に発現することが示された。*Ntn4* 遺伝子トラップラットの解析を通じて、神経軸索の枝分かれに必要であるとともに、今回明らかとなった発現様式からも、*Ntn4* が大脳皮質の生後発達に関与する分子であることを示唆することができたのは興味深いと考える。

F344/Stm ラットにおける効率的な卵子および胚採取法の検討

○竹鶴裕亮, 芹川忠夫, 金子武人

(京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設)

【目的】近交系 F344/Stm ラット (F344/Stm) は, LEXF/FXLE リコンビナント近交系の一方の親系統である。またラットの標準系統として, 全ゲノムシーケンスの対象になり, ジンクフィンガーヌクレアーゼ法などの遺伝子ノックアウトラット作製への活用が期待されている。しかし, F344/Stm の生殖工学的基礎データは十分ではなく, これらのデータの収集は F344/Stm の更なる利用性の向上に繋がる。本研究では F344/Stm における過排卵処理の条件および過排卵処理により得られる卵子と胚の数について調べた。

【方法】5~8 週齢の F344/Stm に妊馬血清性性腺刺激ホルモン (PMSG; 150 IU あるいは 300 IU) およびヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG; それぞれ 75 IU あるいは 300 IU) を腹腔内に投与して過排卵処理し, 卵管灌流によって卵子を採取した。次に, F344/Stm に過排卵処理後, 同系統の成熟した雄ラットと交配し, 2 細胞期胚を採取した。

【結果および考察】PMSG: 150 IU および hCG: 75 IU を投与した場合, 平均 25.3 ± 7.6 個 (10 匹使用) の卵子が得られ, PMSG: 300 IU および hCG: 300 IU 投与した場合, 平均 23.9 ± 5.7 個 (10 匹使用) の卵子が得られた。次に, 過排卵処理後, 交配によって得られた 2 細胞期胚は, 平均 24.2 ± 6.4 個 (6 匹使用) であった。以上の結果より, F344/Stm において, PMSG および hCG の少量投与で過排卵誘起が可能であり, 過排卵処理した雌から 2 細胞期胚が採取可能であることが明らかとなった。この方法を用いて, F344/Stm の卵子および胚を効率的に生産することができ, ICSI や DNA インジェクション, または出生日を同一とする個体の大量生産に利用可能である。

マウス由来繊維芽細胞 (3T3-L1) を用いた検討

Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) の抗酸化作用について

○西山瑛美¹、安井菜穂美¹、橋本恵利¹、家森幸男²、池田克巳¹
(¹武庫川女子大学薬学部・²武庫川女子大学国際健康開発研究所)

ポリフェノールの 1 種である CAPE の抗酸化作用について、マウス由来の 3T3-L1 を用いて検討を行った。

材料と方法

3T3-L1 をプレートへ播種し、confluent に達した日から更に 2 日間培養した後、Dexamethasone・isobutylmethylxanthine・Insulin (Ins) を添加した high glucose (HG) -DMEM によって脂肪細胞への分化誘導を開始した。誘導開始 3 日後に Ins と CAPE を添加した HG-DMEM に交換し、その後は 2 日毎に CAPE のみ添加した HG-DMEM に培地交換した。分化誘導を開始してから 7 日目に細胞を回収し、中性脂肪 (TG) 含量を測定した後、酸化ストレスの評価として、細胞における活性酸素種 (ROS) 産生量を NBT assay にて測定した。更に酸化ストレス関連遺伝子である p67phox、gp91phox、superoxide dismutase (SOD)、glutathione peroxidase (GPx)、catalase の発現量を CAPE 未添加群と CAPE 添加群で比較した。また SOD 活性を測定した。

結果と考察

分化 7 日目の脂肪細胞では、CAPE 未添加群と比較して CAPE 添加群で TG 含量が有意に低下していた。NBT assay により、CAPE を添加することで ROS の産生が有意に抑制されることが示された。ROS 産生系の p67phox、gp91phox は CAPE を添加することで減少傾向にあった。ROS 消去系である SOD、GPx、catalase は、CAPE 添加群で発現が増加していた。更に SOD 活性も CAPE を添加することで増加傾向にあった。

CAPE は、脂肪細胞における ROS を軽減させることが明らかになり、その抗酸化能は ROS の分解を促進することで発揮されることが示唆された。この結果が肥満動物モデルでも観察されるか更に検討したい。

虚血腎傷害マウスを用いた骨髄幹細胞による血管内皮再生分子機構の解析：SDF-1/CXCR4シグナル経路の重要性

大西浩之、○水野信哉

(阪大院・医・分子再生医学)

【背景と目的】造血幹細胞を含む骨髄由来細胞が血管再生に加担して組織傷害に抑制的に働く事が心筋梗塞マウスを用いた研究から明らかにされている。近年、**Stromal cell derived factor (SDF)-1/CXCR4** シグナルが **homing** に重要な機能を担うとの報告が集積されつつある。今回私達は、腎虚血病態における骨髄細胞動員を介した腎血管再生の可能性と **SDF-1** シグナルの貢献度をマウスモデルにより解析した。

【材料と方法】**GFP-transgenic** マウスからの移植によって骨髄細胞を置換したマウスを作製し、両腎クランプによる腎傷害を与えた。腎虚血 2 日後までに、腎皮髄境界部を中心に組織傷害が誘導され、ピモニダゾールの沈着でみた低酸素領域が拡大したが、その後低酸素状態の改善とともに修復に向かった。虚血 2 日目の腎には **HIF-1** の発現が誘導され、その下流分子である **SDF-1** の mRNA およびタンパク発現が尿細管上皮を中心に増加した。これに一致して傷害部位には **GFP** 陽性骨髄細胞が動員されており、その一部には内皮マーカー **CD31** が発現していた。そこで **CXCR4** の機能阻害抗体を腎虚血マウスに投与したところ、傷害部位への骨髄幹細胞の動員は阻害され、骨髄由来の微小血管内皮細胞数も減少する事が判明した。

【考察】以上の解析から、腎虚血傷害に伴う低酸素によって誘導される **SDF-1** はその受容体である **CXCR4** を発現する骨髄幹細胞に作用し、低酸素領域に骨髄幹細胞を動員する事によって血管新生をもたらすと予想される。**SDF-1**・**CXCR4** 経路を介した骨髄幹細胞による微小血管再生は、低酸素状態の改善を介して、腎再生を容易にする環境を提供している可能性が示唆される。

細胞リプログラミングと発がん

○山田 泰広, 田中 彰人
(京都大学 iPS 細胞研究所 動物実験施設)

分化した体細胞に 4 つの異なる転写因子を導入することで、胚性幹細胞 (ES 細胞) とほぼ同等の細胞、すなわち induced pluripotent stem cell (iPS 細胞) の樹立が可能となった。iPS 細胞は無限に増殖させることが可能であり、かつ全ての体細胞に分化するという特徴から、再生医療のソースとして大きな期待を集めている。一方でマウス iPS 細胞から作製されたキメラマウスには腫瘍形成が頻繁に見られ、iPS 細胞を用いた安全な再生医療の実現のためには、iPS 細胞由来の腫瘍発生を制御する必要がある。iPS 細胞からの腫瘍発生にはゲノム異常とともに、エピゲノム制御異常が関与していることが予想されるが、その詳細な発がんメカニズムについては未だ明らかとなっていない。我々は、細胞初期化と発がんの接点を明らかにするために、薬剤依存性に山中 4 因子 (Oct3/4, Klf4, Sox2, Myc) を誘導可能なマウス (Reprogrammable マウス) を作製した。成体マウス体細胞に初期化因子を強制発現させると、様々な臓器に異型増殖性病変が生じることが分かった。異型増殖性病変は初期化因子発現停止後に速やかに消失した。しかしながら、一部の異型細胞は初期化因子発現停止後も増殖を続けることが明らかとなった。本発表では、reprogrammable マウスの異型増殖性病変の解析から明らかとなりつつある、エピゲノム制御異常を背景とした、細胞リプログラミングと腫瘍発生の接点を議論したい。

BMPR1A 介在シグナル低下による頭顔面形成異常の発症機構

○齋藤 浩充、鈴木 昇

(三重大・生命科学研究支援セ・動物機能ゲノミクス)

(背景) ヒトの *BMPR1A* 遺伝子の機能低下、欠失を伴う遺伝性疾患である若年性ポリポーシス、10q23 欠損症候群は、顔面形成異常（眼間隔離症、扁平鼻梁）を伴う。*BMPR1A* 分子は、BMP-2, -4, -7 リガンド分子により誘導される 2 型受容体（BMPR2）との会合によって細胞内ドメインが活性化され、シグナルを細胞内に伝達し様々な発生過程に関与する。マウスの頭顔面形成原基においてこれらリガンド分子、およびレセプター分子が発現しており、BMP-BMPR1A/BMPR2 シグナルの頭顔面形成への関与が示唆されている。

(目的・方法) 細胞内ドメインを欠失した dominant negative タイプの *BMPR1A* 分子 (dn*BMPR1A*) を Cre 組み換え酵素による組み換えで発現誘導できるトランスジェニックマウス (*fllox-dnBMPR1A-tg*) を作製した。頭顔面形成原基を構成する神経堤細胞 (NCC) 特異的 Cre 発現トランスジェニックマウス (*P0-Cre-tg*) と交配し、NCC 由来細胞特異的に *BMPR1A* を介したシグナルをノックダウンしたダブルトランスジェニック (ダブル tg) マウスを作成し、顔面形成異常における BMP-BMPR1A/BMPR2 シグナル低下の関与を解析した。

(結果) 胎生 11.5 日から生後 0 日齢までのダブル tg マウスの 80% に上顎鼻部の顔面裂が生じていた。顔面裂を発症したマウスは、口蓋裂 (100%)、心室中隔欠損 (20%) を合併しており致死であった。生き残った残りの 20% は、ヒトにおける顔面形成異常と同様の眼間隔離症、短顔の顔面形態異常を示した。骨染色、および CT による解析から、全てのダブル tg マウスに前頭骨の形成不全が検出された。胎生 10.5 日胚における解析から、上顎鼻隆起、前頭骨原基の NCC 由来間充織細胞において、アポトーシス誘導に関与する p53 蛋白質の核への異常集積とアポトーシス抑制因子である *Bcl-1-XL* mRNA の発現低下を伴うアポトーシスの有意な増加を検出した。一方、細胞増殖は正常であった。以上の結果から、BMP-BMPR1A/BMPR2 シグナル低下は、頭顔面原基の NCC 由来間充織細胞のアポトーシスを誘導し、細胞数を減少させるという共通の機構により頭顔面形成異常を引き起こすことが示された。

<第113回研究会（平成24年3月2日）>

テーマ：マウスモデルを用いた神経機能の解明

1. 内耳有毛細胞の感覚毛形成におけるWhirlinの役割

吉川 欣亮（東京都医総研・哺乳類遺伝プロジェクト）

2. パーキンソン病の分子病態—動物モデルを中心に

高橋 良輔（京都大・医・脳病理生理学講座・臨床神経学）

<トピックス>

家畜伝染病予防法施行規則の改正

喜多 正和（京都府立医大・医・実験動物センター）

内耳有毛細胞の感覚毛形成における Whirlin の役割

吉川欣亮

東京都医学総合研究所・哺乳類遺伝プロジェクト

要約

内耳の有毛細胞の不動毛は、音を聞くために重要なオルガネラであり、近年その形態形成に機能する多くの分子が同定されてきた。我々はそのうちの Whirlin に着目し、その機能解析を行った結果、Whirlin が不動毛先端部に特異的に局在し、特に Myosin XV との直接の相互作用が不動毛伸長に必須であることが明らかとなった。加えて、不動毛先端部において Whirlin は p55, 4.1R, 4.1B および Gelsolin などの蛋白質と複合体を形成し、これらがアクチン重合に機能する可能性が明らかとなった。

1. 内耳有毛細胞の不動毛形成

内耳の有毛細胞は機械的エネルギーである音を電気信号に変換する受容器細胞として機能しており、特に、有毛細胞の頂部に厳密に組織された不動毛 (stereocilia) はイオンチャンネルの受容に重要な役割をもつ。聴覚器官である内耳の有毛細胞は図 1 に示すように、1 列の内有毛細胞 (inner hair cell: IHC) と 3 列の外有毛細胞 (outer hair cell: OHC) に分類され (図 1AB)、その形態形成は胎生期に開始され、胎生期においては、有毛細胞上に形成された Primary cilia である kinocilia (図 1C) の方向に、有毛細胞表面に突出した微絨毛が集積される。さらに、出生後、徐々にその不動毛は伸長し、マウスにおいては生後約 20~24 日齢で成熟した不動毛が形成され (図 1C-F)、“Staircase pattern” と称されるように異なった高さの不動毛が階段状に組織される (図 1F) ¹⁾。音の進入によって、有毛細胞周囲の内リンパ液の振動および Corti 器官全体の機械的ずれが生じると不動毛が傾き、不動毛間をつなぐ Tip-link と呼ばれるコイル状の繊維が、引っ張られるような形で不動毛膜のゲートが開き、不動毛内にイオ

ンが流入することによりシグナル伝達が誘発される¹⁾。すなわち、不動毛が傾いたときのゲートの開口をよりスムーズにするためには高さの異なる不動毛が階段状に並ぶ構造が不可欠であると考えられている。

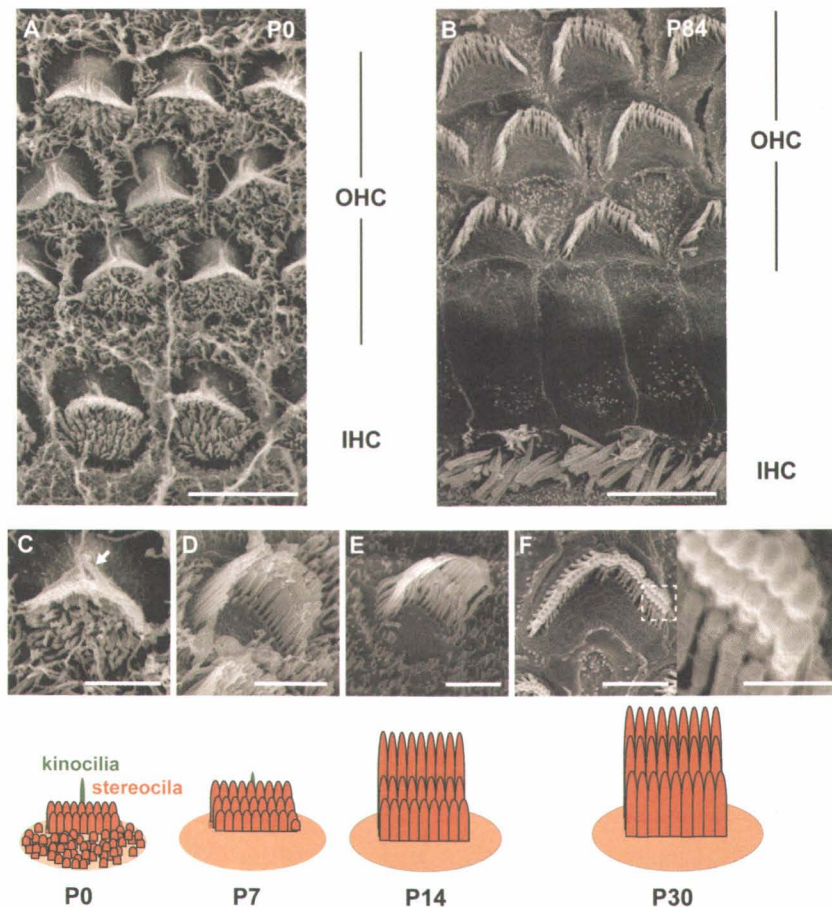


図 1. マウス内耳有毛細胞の生後の不動毛 (stereocilia) の形態と生後の形態形成過程. **A, B.** 未成熟 (**A**, 生後 0 日齢: **P0**) および成熟 (**B**, **P84**) したマウスの内毛細胞 (Inner hair cell: **IHC**) および外有毛細胞 (Outer hair cell: **OHC**) の不動毛形態. スケールバー: 5 μm . **C-F.** 生後の不動毛の形態形成. スケールバー: 2 μm . **C** の矢印は動毛 (kinocilia) を示している. **F** の左図は右図の点線部の拡大図を示した. スケールバー: 1 μm .

2. Whirlin の同定

近年、不動毛の形成に関与する様々な分子が同定され、特に、不動毛形態に

異常を示すマウス突然変異体からの責任遺伝子のポジショナルクローニングは、強力なツールとなった^{1,2)}。我々のグループもそのうちの1つであり、不動毛の短毛化(図2)を示すマウス突然変異体 *whirler* (*wi*) からポジショナルクローニングによって同定し、*wi* マウスの不動毛の短毛化は、新規遺伝子である *Whirlin* に、約 25 Kb の欠失変異であることが明らかになった(図3A)³⁾。同時に、*Whirlin* 遺伝子の突然変異は、ヒトにおける非症候群性難聴の1つである DFNB31 の患者においても検出され、さらに、ヒト症候群性難聴の1つである II 型 Usher 症候群の D 遺伝子座 (USH2D) においても突然変異アレルが同定された⁴⁾。一方、*Whirlin* 遺伝子からはオルタネイティブスプライシングによって Long および Short の2種のアイソフォームが転写・翻訳されることが明らかとなった(図3A, B)。また、両アイソフォーム間の不動毛における局在も異なり、Long アイソフォームは発生初期に限定して不動毛基底部間に形成される Ankle-link に、Short アイソフォームは不動毛伸長が活発な胎生 17.5 日齢から生後 15 日齢に不動毛の先端部および不動毛先端部間をつなぐ Tip-link に局在する(図3C)⁵⁾。さらに、*wi* マウスの不動毛の短毛化が Short アイソフォームのみをカバーする BAC クローンのトランスジェネシスによりレスキューされ³⁾、さらに Long アイソフォーム特異的 KO マウスが、不動毛異常は認められるものの、*wi* マウスとは異なり短毛化を示さないことから⁶⁾、両アイソフォームは独自の転写制御をうけることが推定されている。

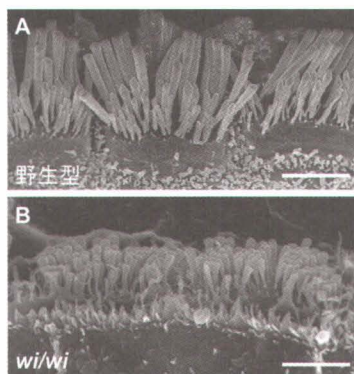


図2. 生後30日齢の野生型(A)および *whirler* (*wi*) マウスの IHC の不動毛形態。スケールバー：5 μ m。

3. 不動毛伸長における *Short whirlin* の機能

Whirlin は N 末端側に 2 つ、C 末端側に 1 つの計 3 つの PDZ ドメインをもつスカフォールド蛋白質であり(図3A)、蛋白質相互作用のメディエーターとしての役割が予想された。そこで我々は、特に、不動毛伸長への機能が予想され

る N 末端側に 2 つ PDZ ドメインを欠失した Short アイソフォームに着目し、それが相互作用する蛋白質の同定を試みた。我々も含めた複数のグループが最初に取り組んだのは Whirlin と非筋肉性ミオシンの 1 種である Myosin XV 間の相互作用である。Myosin XV のマウス突然変異体である shaker2 (*sh2*) は *wi* マウスと極めて類似した不動毛の短毛化を示し⁷⁾、さらに、Myosin XV は不動毛の先端部に特異的に局在する⁸⁾。相互作用解析の結果、両者は直接相互作用し(図

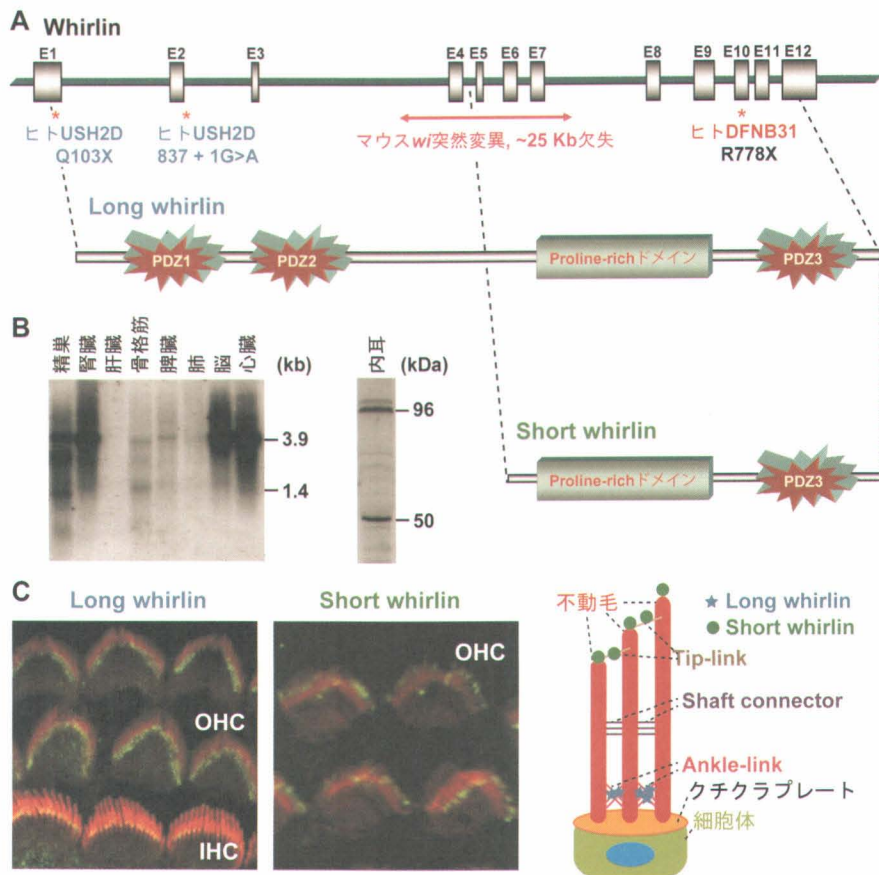


図 3. Whirlin 遺伝子と 2 種のスプライシングアイソフォーム. **A.** Whirlin 遺伝子のゲノム構造と転写・翻訳後の Long および Short whirlin アイソフォームの一次構造。上図の下にはヒト II 型 Usher 症候群 D 遺伝子座 (USH2D), ヒト劣性非症候群性難聴 (DFNB31) およびマウス *wi* 突然変異部位を示している。 **B.** マウス組織における whirlin 遺伝子のノーザン解析とマウス内耳組織における Whirlin 蛋白質のウェスタン解析。 **C.** 不動毛における Long (左図) および Short (中図) Whirlin の局在。それぞれ赤色は Phalloidin で視覚化した不動毛を、緑色は両アイソフォームの局在を示している。右図は両アイソフォームの局在を模式図として示した。

3B)、また、*wi* および *sh2* マウスを用いた発現解析によって、MYO15 によって不動毛の先端部に輸送されることが示された。すなわち、両蛋白質の相互作用が不動毛伸長に重要な役割を持つことが示唆され、加えて上皮成長因子受容体である EPS8 を含めた 3 つが、その機能に必須であることが、マウス突然変異体の解析および蛋白質相互作用解析によって明らかとなった⁹⁾。

また、我々は、不動毛先端部に輸送された WHRN は他の蛋白質群とも複合体を形成することを示した (図 4A, B)。特に、Whirlin は MAGUK 蛋白質の 1 種である p55 と直接結合し¹⁰⁾、さらに、p55 が FERM 蛋白質である 4.1R および 4.1B^{10,11)}、アクチンキャッピング蛋白質であるゲルソリンと結合する¹²⁾。これらの蛋白質のうち、4.1B は、不動毛において Whirlin, MyosinXV, EPS8 と同様に先端部に局在する。しかし、他の 3 種は先端部に加え、有毛細胞表面および

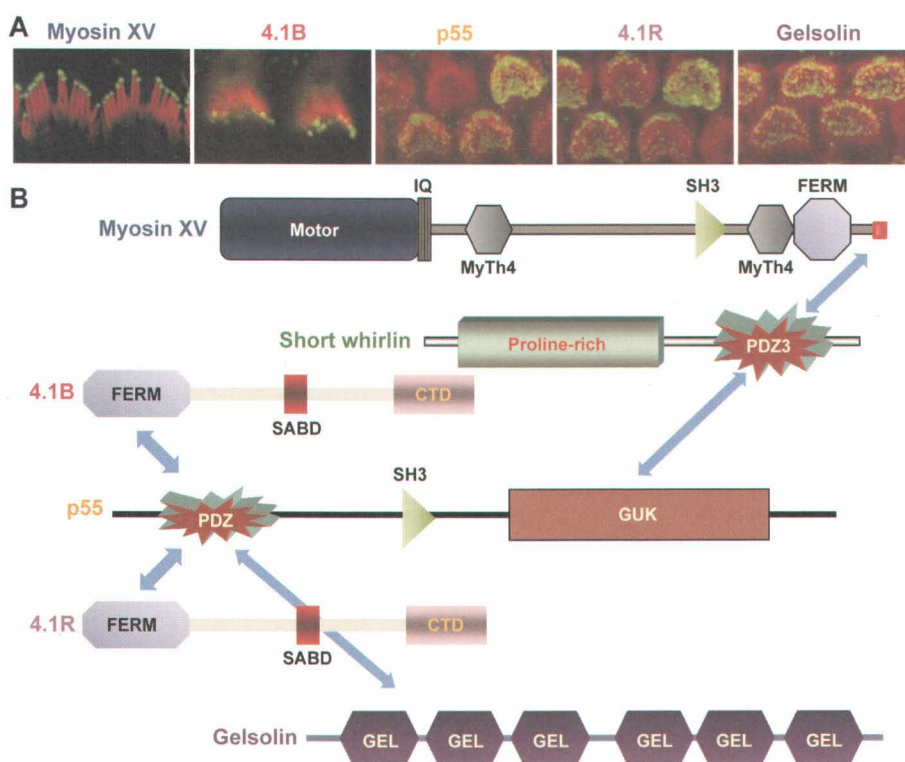


図 4. Whirlin 相互作用する蛋白質の不動毛における局在 (A) およびそれらの蛋白質間の相互作用 (B)。略語: IQ, isoleucine-glutamine; MyTh4, myosin tail homology4; SH3, src homology-3; FERM; 4.1, ezrin, radixin, moesin; SABD, spectrin-actin binding domain; CTD; C-terminal domain, PDZ, postsynaptic density disc large zonula occludens; GUK, guanylate kinase; GEL, Gelsolin.

不動毛において点在し、極めて類似した発現パターンを示す(図 4A)。加えて、ゲルソリンの KO マウスの不動毛が長毛化することから¹²⁾、Whirlin, p55, 4.1R およびゲルソリンを加えた複合体は、不動毛伸長の抑制に機能する可能性が考えられた。

4. 今後の課題

我々は、これまで Whirlin のアイソフォームの一つである Short whirlin に着目して研究を進めてきた。加えて、現在は Long whirlin についてもその機能解析を進めている。最近、様々なグループから Long whirlin について多くの研究報告があり、特に Long whirlin は、Usher 症候群の責任遺伝子がコードする蛋白質で構成される蛋白質複合体である“Usher interactome”においてメディエーターとして機能することが示されている^{13,14)}。特に我々は Usher 蛋白質の一つである SANS と強固に結合することを見出しており、今後も Whirlin およびマウス突然変異体を基盤として不動毛形成における新たなメカニズムを明らかにしていきたい。

参考文献

- 1) Frolenkov *et al.* (2004) *Nat Rev Genet* 5: 489-498.
- 2) Kikkawa *et al.* (2012) *Exp Anim*, 61: 85-98.
- 3) Mburu *et al.* 2003, *Nat Genet*, 34, 421-428.
- 4) Ebermann *et al.* (2007) *Hum Genet*, 121: 203-211.
- 5) Kikkawa *et al.* (2005) *Hum Mol Genet*, 14: 391-400.
- 6) Yang *et al.* (2010) *PLoS Genet*, 6: e1000955.
- 7) Probst *et al.* (1998) *Science*, 280: 1444-1447.
- 8) Belyantseva *et al.* (2003) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 13958-13963.
- 9) Manor *et al.* *Curr Biol* (2011) 21: 167-172.
- 10) Mburu *et al.* 2006, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 10973-10978.
- 11) Okumura *et al.* 2010, *Brain Res*, 1307, 53-62.
- 12) Mburu *et al.* 2010, *PLoS One*, 5, e11627.
- 13) Millán *et al.* (2011) *J Ophthalmol*, 417217.
- 14) Riazuddin *et al.* (2012) *Nat Genet*, 44: 1265-1271.

パーキンソン病の分子病態—動物モデルを中心に—

高橋良輔

京都大学 医学研究科 脳病態生理学講座 臨床神経学
JST-CREST

パーキンソン病 (PD) はレヴィ小体と呼ばれる神経細胞体内の封入体形成を特徴とし、黒質ドーパミンニューロンの比較的選択的な変性脱落によって、進行性で深刻な運動障害をきたす、高齢者に多い神経変性疾患である。神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで多く、わが国の患者数は現在 15-18 万人と推定されている。PD は通常孤発性であるが、5-10% の症例で家族性発症をみる。家族 PD の原因遺伝子の機能解析によって PD における神経変性の分子メカニズムが次第に明らかになってきた。 α -シヌクレインは常染色体優性遺伝性パーキンソン病の責任遺伝子として最初に同定されたが、その後レヴィ小体の主成分であることがわかり、孤発性 PD の病因に深く関与していると考えられる。遺伝学的証拠から異常蛋白質としてのアルファシヌクレイン蓄積が PD の原因であることが強く示唆されている。また α -シヌクレインは細胞内タンパク質であるが、細胞から細胞へ、プリオン蛋白のように伝播することが実験動物で示され、PD の神経病理の進展様式もその考え方で説明可能なことから、最近のホットトピックとなっている。

一方、常染色体劣性遺伝性パーキンソニズム (AR-JP; PARK2) の病因遺伝子として同定されたパーキンはユビキチンプロテアソーム蛋白質分解系で重要な役割を果たすユビキチンリガーゼという酵素であり、蛋白質分解の破綻が PD の発症に関わることを示す強い証拠を提供している。その中で我々はパーキンの基質としてミスフォールドパエル受容体 (Pael-R) を同定した。ミスフォールド化した Pael-R はパーキンによりユビキチン化され、小胞体関連分解 (ERAD) と呼ばれる不要たんぱく質処理機能によって UPS 依存的に分解される。AR-JP ではパーキンの活性が低下するため、ERAD におけるミスフォールド化 Pael-R の分解が阻害され、小胞体に蓄積し、小胞体ストレスを起こしてドーパミンニューロンの変性、細胞死を引き起こすとの仮説を提示し、遺伝子改変マウスでもこの仮説を支持するデータを得ている。いっぽう、PARK2 同様、常染色体劣性遺伝性 PD である PARK6 の病因遺伝子でミトコンドリアに局在する蛋白質キナーゼ PINK1 と Parkin が遺伝学的に同一のカスケードに位置し、哺乳類ではミトコンドリアのオートファジーに関与することが示され、ミトコンドリア機能不全の PD 発症における役割も注目されている。

さらに最近、ゲノムワイドな関連解析 (GWAS) によって孤発性 PD にも家族性 PD の病因遺伝子が深く関与していることが明らかになった。加えて先天性代謝疾患であるゴーシェ病の原因遺伝子グルコセラブロシダーゼ (GBA) の変異が孤発性 PD のリスク遺伝子になることも判明し、注目されている。

このように PD の分子病態研究は目覚ましい進歩をとげているが、今後の課題のひとつは、ヒトの PD の臨床症状および病理所見を忠実に再現する動物モデルを作出することである。我々は数年前から小型魚類のメダカを用いた遺伝性パーキンソン病モデル作製の試みを行ってきた。最近の成果の一端を紹介したい。

「家畜伝染病予防法施行規則の改正」について

京都府立医科大学大学院医学研究科

実験動物センター 喜多正和

平成 22 年の宮崎県における口蹄疫対策を検証するために設置された第三者から成る口蹄疫対策検証委員会の報告書や昨年 11 月以来の高病原性鳥インフルエンザの発生状況等を踏まえて、家畜伝染病の発生の予防、早期の通報、迅速な初動等に重点を置いて家畜防疫体制の強化を図るため、「家畜伝染病予防法の一部を改正する法律案（平成 23 年法律第 16 号）」が、平成 23 年 4 月 4 日付で公布されました。また、それにともない、飼養衛生管理基準及び特定家畜伝染病防疫指針の見直し等が行われ、平成 23 年 10 月 1 日から施行されています。その主な内容および改正のポイントは、以下の通りです。

【主な内容】

- 1) 飼養衛生管理基準の改正
- 2) 都道府県への家畜の飼養に係る衛生管理の状況等に関する定期報告
- 3) 一定の症状を示す家畜を発見した場合の届出
- 4) 特定家畜伝染病防疫指針の改正
- 5) 病原体所持規制の改正
- 6) 空海港における水際検疫の強化

【改正のポイント】

- 1) 海外からのウイルスの侵入を防ぐため、水際での検疫措置を強化
- 2) 家畜の所有者は、
 - ・ 日頃から消毒等の衛生対策を適切に実施
 - ・ 家畜の飼養衛生管理の状況を都道府県へ報告（都道府県は、家畜の飼養衛生管理が適切に行われるように指導・助言、勧告、命令）
- 3) 飼養衛生管理基準の内容に埋却地の確保等についても規定
- 4) 患畜・疑似患畜の届出とは別に、一定の症状を呈している家畜を発見した場合、獣医師・家畜の所有者は、都道府県へ届出（都道府県は遅滞なく国へ報告）

- 5) 口蹄疫のまん延を防止するためにやむを得ないときは、まだ感染していない家畜についても殺処分（予防的殺処分）を実施し、国は全額を補償
- 6) 発生時において都道府県は消毒ポイントを設置でき、通行車両は消毒を受ける
- 7) 口蹄疫、高病原性鳥インフルエンザ等の患畜・疑似患畜として殺処分される家畜については、特別手当金を交付し、通常の手当金と合わせて評価額全額を交付
- 8) ただし、通報などの防止措置を怠った者に対しては、手当金・特別手当金を減額又は不交付

家畜伝染病予防法は、本来、家畜の伝染性疾病の発生の予防とまん延の防止により畜産の振興を図ることを目的とする法律ですが、今回の改正により、一部、実験動物あるいは動物実験に関係する内容が含まれています。対象となる実験動物としては、主にブタおよび鳥類（ニワトリなど）が関係し、実験動物として飼養している場合でも届出が必要となります。また、要管理監視病原体あるいは届出伝染病病原体であるインフルエンザウイルスなどを研究に使用する場合は、対象が家畜伝染病病原体であれば、所持の許可、発生予防規程の作成、病原体取扱主任者の選任、教育訓練、滅菌等の届出、記帳義務、災害時の応急措置などの対応が義務付けられています。

本講演では、「家畜伝染病予防法施行規則の改正」について概略を説明するとともに、大学や研究機関等で実施されている動物実験に関する点を中心に解説しました。講演で使用したスライドの中から、特に重要なものを選択して以下に掲載しておきますが、その詳細については農林水産省のホームページに掲載されておりますので、ご参照下さい。

(http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/eisei/e_koutei/kaisei_kadenhou/)

家畜伝染病予防法の改正について

- ・平成22年4月、宮崎県で口蹄疫が発生し、大きな被害をもたらしました。また、平成22年11月には高病原性鳥インフルエンザが発生し、平成23年3月までに9県で24例の発生がありました。
- ・このような状況を踏まえて、家畜の伝染病を早期に発見するための届出制度や発生農家等への支援の充実、海外からの病気の侵入を防ぐための水際検疫の強化などの措置を講じるために、家畜伝染病予防法が改正されました。

家畜伝染病予防法とは

家畜伝染病予防法は、家畜の伝染性疾病的発生の予防とまん延防止により畜産の振興を図ることを目的とする法律です。

- 1)家畜伝染病の発生を予防するための届出、検査等
- 2)家畜伝染病のまん延を防止するための発生時の届出、殺処分、移動制限等
- 3)家畜の伝染性疾病的の国内外への伝播を防止するための輸出入検疫
- 4)国・都道府県の連携、費用負担等
- 5)家畜の所有者が遵守すべき衛生管理方法に関する基準(飼養衛生管理基準)の制定
- 6)生産者の自主的措置等について定められています。

家畜伝染病予防法

(定義)

第2条 この法律において「家畜伝染病」とは、次の表の上欄に掲げる伝染性疾疾病であつてそれぞれ相当下欄に掲げる家畜及び当該伝染性疾疾病ごとに政令で定めるその他の家畜についてのものをいう。

- | | | | |
|------------------|------------------|-------------|----------|
| 1. 牛疫 | 2. 牛肺疫 | 3. 口蹄疫 | 4. 流行性脳炎 |
| 5. 狂犬病 | 6. 水胞性口炎 | 7. リフトバレー熱 | |
| 8. 炭疽 | 9. 出血性敗血症 | 10. ブルセラ病 | |
| 11. 結核病 | 12. ヨーネ病 | 13. ヒロプラズマ病 | |
| 14. アナプラズマ病 | 15. 伝達性海綿状脳症 | 16. 鼻疽 | |
| 17. 馬伝染性貧血 | 18. アフリカ馬疫 | 19. 小反芻獣疫 | |
| 20. 豚コレラ | 21. アフリカ豚コレラ | 22. 豚水腫病 | |
| 23. 家きんコレラ | 24. 高病原性鳥インフルエンザ | | |
| 25. 低病原性鳥インフルエンザ | 26. ニューカッスル病 | | |
| 27. 家きんサルモネラ感染症 | 28. 腐疽病 | | |

改正のポイント①

1. 海外からのウィルスの侵入を防ぐため、水際での検疫措置を強化
2. 家畜の所有者は、
 - ・日頃から消毒等の衛生対策を適切に実施
 - ・家畜の飼養衛生管理の状況を都道府県へ報告(都道府県は、家畜の飼養衛生管理が適切に行われるように指導・助言、勧告、命令)
3. 飼養衛生管理基準の内容に埋却地の確保等についても規定
4. 患畜・疑似患畜の届出とは別に、一定の症状を呈している家畜を発見した場合、獣医師・家畜の所有者は、都道府県へ届出(都道府県は遅滞なく国へ報告)

改正のポイント②

5. 口蹄疫のまん延を防止するためにやむを得ないときは、まだ感染していない家畜についても殺処分(予防的殺処分)を実施し、国は全額を補償
6. 発生時において都道府県は消毒ポイントを設置でき、通行車両は消毒を受ける
7. 口蹄疫、高病原性鳥インフルエンザ等の患畜・疑似患畜として殺処分される家畜については、特別手当金を交付し、通常の手当金と合わせて評価額全額を交付
8. ただし、通報などの防止措置を怠った者に対しては、手当金・特別手当金を減額又は不交付

家畜伝染病予防法施行規則の改正等について

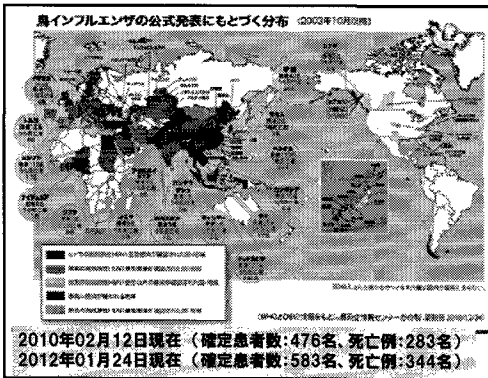
平成23年8月

農林水産省

消費・安全局動物衛生課

1. 改正の趣旨

昨年の宮崎県における口蹄疫の発生状況や昨年11月以降の高病原性鳥インフルエンザの発生状況等を踏まえ、家畜伝染病の発生の予防、早期の通報、迅速な初動等に重点を置いて家畜防疫体制を強化するため、家畜伝染病予防法の一部を改正する法律(平成23年法律第16号、以下「改正法」という。)が第177回国会において成立し、本年4月、公布されたところである。また、これに伴い、家畜伝染病予防法施行令(昭和28年政令第235号、以下「令」という。)の改正が行われたところである。これに伴い、以下のとおり、家畜伝染病予防法施行規則(昭和26年農林省令第35号)の改正等を行うこととする。



日本における92年ぶりの口蹄疫の発生と 家畜衛生試験場の防疫対応

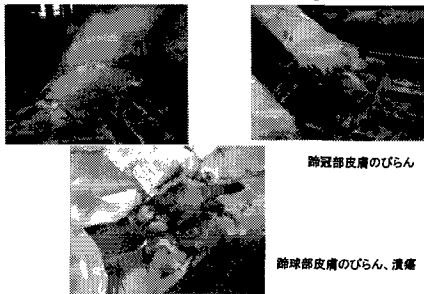
家畜衛生試験場口蹄疫対策本部①
Foot-and-mouth disease (FMD) outbreaks in 2000, Japan and the struggle
against FMD in the National Institute of Animal Health

2000年3月、わが国で92年ぶりに口蹄疫が発生し、畜産関係者を震撼させた。今回の発生は、2道県、4戸の農家にとどまらず、家畜衛生と防疫の重要性を世に知らしめる大いなる警鐘となった。本病の発生から終息に至るまで、行政機関をはじめとして、畜産関係者、獣医師、各種団体、研究機関等がそれぞれの立場から最善を尽くした。とくに、家畜衛生試験場は、口蹄疫の発生に際して、診断、抗体検査、疫学調査、各種対策委員会や現地における技術的アドバイスなど多方面にわたり、海外研究拠を中心に全場的な支援体制のもとで力をあけてそれらに対応した。その結果、本病の発生は2000年6月9日をもって終息し、さらに、同年9月28日、国際獣疫事務局(OIE)によって「日本は口蹄疫に対する清浄国」として再び認定されることになった。これは、国、地方自治体をはじめ、獣医、畜産関係者が一丸となって、口蹄疫の防疫対応にすばやく取り組んだ結果にほかならない。

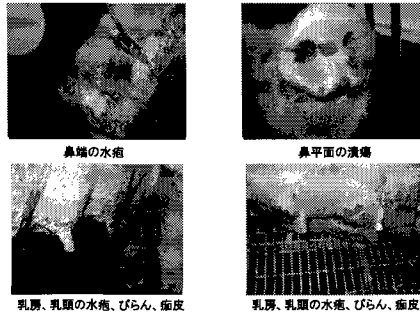
表1 日本における口蹄疫発生状況

発生日	発生場所動物物理農場飼養頭数
3月25日	宮崎県宮崎市牛:黒毛和種A 10
4月3日	宮崎県高岡町牛:黒毛和種B 9
4月9日	宮崎県高岡町牛:黒毛和種C 16
5月11日	北海道北見市牛: ホルスタインD 705種とF1種

口蹄疫の特徴的病変(宮崎県2010) ＜豚＞蹄部の病変①



＜豚＞鼻部の病変



口蹄疫は人に感染するか？

人に感染するかどうかという問いかけをすれば、ウイルス学的には、口蹄疫ウイルスは感染するという答えになります。

Handbook of Zoonoses(人獣共通感染症ハンドブック)第2版、1994やArchives of Virology (Suppl) 13, 1997の人獣共通感染症特集号に口蹄疫が取り上げられているように、口蹄疫ウイルスが人に感染することはウイルス学的に受け入れられています。

しかし、後で述べる状況証拠から正確には「口蹄疫ウイルスは濃厚接触がある場合、稀に感染することがある。しかし、軽い発熱や口内炎になる程度で完全に回復する」とでも言うべきと考えます。

2. 改正の主な内容①

(1)消毒設備の設置の方法等

改正法により、

ア、家畜の所有者は、畜舎等及びその敷地の出入口付近に、消毒設備を設置しなければならないこと(家畜伝染病予防法(昭和26年法律第166号。以下「法」という。)第8条の2第1項)

イ、家畜伝染病が発生した場合は、患者等の所在した畜舎等及び汚染物品の所在した倉庫等並びにその敷地の出入口付近に、当該家畜伝染病のまん延を防止するために必要な消毒設備を設置しなければならないこと(法第25条第4項及び第26条第4項)

ウ、ア及びイの施設に出入りする者は、当該施設に設置された消毒設備を利用して、その身体、車両等を消毒しなければならないこと(法第8条の2第2項及び第3項、第25条第6項、第26条第6項並びに第28条第2項)

2. 改正の主な内容②

(2) 飼養衛生管理基準の見直し

昨年の宮崎県における口蹄疫の発生事例や近年の高病原性鳥インフルエンザの発生事例に鑑みると、家畜の伝染性疾病の発生を予防するためには、平素から適切な飼養衛生管理を徹底することが重要であり、

- ① 改正法により、飼養衛生管理基準について、患者及び疑似患者の焼却又は運却が必要となる場合に備えた土地の確保をその内容に含めるとともに、家畜の飼養規模の区分に応じて定めることとされたこと(法第12条の3第1項)
- ② 今の改正により、飼養衛生管理基準の対象となる家畜について、養蜂を除く法令に掲げる全ての種類の家畜に拡大されたこと(令第4条)等を踏まえ、飼養衛生管理基準について、畜種別に分けた上で、その内容をより具体的に定めるべく見直しを行うこととする(詳細は別紙1参照)。

2. 改正の主な内容③

(3) 家畜の飼養に係る衛生管理の状況等に関する定期報告の内容等改正法により、飼養衛生管理基準が定められた家畜の所有者は、毎年、その飼養している家畜の頭羽数及び当該家畜の飼養に係る衛生管理の状況に関する事項について、都道府県知事に報告しなければならないこととされたこと(法第12条の4)に伴い、

- ① 報告は、牛、水牛、鹿、馬、めん羊、山羊、豚及びいのししの所有者にあっては毎年4月15日までに、鶏、あひる、うずら、きじ、だちょう、ほろほろ鳥及び七面鳥にあっては毎年6月15日までに、所定の様式によりしなければならないこと

2. 改正の主な内容④

② 報告の対象となる事項は、当該年の2月1日時点における次に掲げる事項とすること(別紙2)

- (ア) その飼養している家畜の種類及び頭羽数
 - (イ) 畜舎及びふり羽舎の数
 - (ウ) 飼養衛生管理基準の遵守状況
 - (エ) 飼養衛生管理基準を遵守するための措置の実施状況
- ③ 飼養している家畜の頭羽数がわずか(牛、水牛及び馬にあっては1頭、鹿、めん羊、山羊、豚及びいのししにあっては5頭未満、鶏、あひる、うずら、きじ、ほろほろ鳥及び七面鳥にあっては100羽未満、だちょうにあっては10羽未満)である者については、報告の対象となる事項は、②(ア)に掲げる事項のみとすること
- ④ 平成23年分の報告は、同年10月1日時点における②(ア)及び(イ)に掲げる事項について、同年12月15日までにするものとする。等と定めることとする。

定期報告書

飼養者 氏名 住所 電話番号

飼養している家畜の種類及び頭羽数

家畜の種類	頭羽数
牛	
水牛	
鹿	
馬	
めん羊	
山羊	
豚	
いのしし	
鶏	
あひる	
うずら	
きじ	
だちょう	
ほろほろ鳥	
七面鳥	

飼養している畜舎及びふり羽舎の数

畜舎の種類	数
畜舎	
ふり羽舎	

飼養衛生管理基準の遵守状況

飼養衛生管理基準を遵守するための措置の実施状況

飼養者(代表者)の署名 日付

都道府県知事の署名 日付

Q&A ①

Q1. 畜産業ではない動物実験施設においても家伝法の適用を受け、飼養衛生管理基準の定期報告が科されるのでしょうか？

【回答】

畜産業ではない動物実験施設においても、家伝法の対象となる動物を飼養するのであれば、飼養衛生管理基準の適用対象となり、したがって、定期報告も科されることになります。なお、今回の改正に関し、家伝法の趣旨に照り、例えば愛玩用として豚を飼養している場合でも、定期報告を行っていただくこととしています。

Q&A ②

Q2. 報告の基準日に飼育実績がない場合も定期報告の適用を受けるのでしょうか？

【回答】

定期報告の様式については、別紙を送付いたしますので、参考にしてください。また、基準日に飼育実績がない場合については、それまでの飼育実績による飼養頭数を、その旨を付記した上でご報告いただきたいと思います。

2. 改正の主な内容⑤

(4)家畜伝染病の発生を早期に発見するための届出の対象となる症状の内容及び当該届出の手続

家畜伝染病の発生をできる限り早期に発見し、被害を最小限のものとするため、改正法により、ア、届出が必要となる症状(以下「特定症状」という。)を農林水産大臣が家畜の種類ごとにあらかじめ指定した上で、イ、家畜が特定症状を呈していることを発見した獣医師等は、遅滞なく、都道府県知事にその旨を届け出なければならない。ウ、都道府県知事は、イによる届出があったときは、遅滞なく、農林水産大臣にその旨を報告しなければならないこととされたこと(法第13条の2)に伴い、

① 家畜の種類ごとに特定症状の内容を定める(告示で規定。詳細は別紙3参照)とともに、

② 獣医師等は、特定症状の内容、特定症状を呈している家畜の発見時における同一の農場のその他の家畜の状態等を届け出なければならないこと

2. 改正の主な内容⑥

(5)病原体の所持規制に関する規定の整備

改正法により、病原体の所持に関する規制が設けられたこと(法第5章)に伴い、規制対象となる病原体の種類、病原体の取扱施設の基準、病原体の保管等の基準等を定めることとする(詳細は別紙4参照)。

(6)その他

3. 施行期日

平成23年10月1日とする。

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定

Ⅰ 定義

一 届出伝染病等病原体取扱施設 届出伝染病等病原体(後述)の保管、使用及び滅菌等(滅菌又は無害化をいう。以下同じ。)をする施設をいう。

二 管理区域 監視伝染病病原体を取り扱う事業所において監視伝染病病原体を安全に管理するため、施設その他の方法により人の出入りを制限することが必要な区域をいう。

三 保管庫 監視伝染病病原体(家畜伝染病病原体(後述)又は届出伝染病等病原体をいう。以下同じ。)を保管する設備をいう。

六 実験室 監視伝染病病原体を使用する室(検査室又は製造施設の内部にあるものを除く。)をいう。

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定

Ⅱ 病原体所持規制に係る対象病原体

① 家畜伝染病病原体

家畜伝染病病原体(法第46条の5第1項本文の規定による農林水産大臣の許可等が必要となる病原体)は、次に掲げるものとする。

- 一 モルビリウイルス・リンダーベストウイルス(L株、BA-Y株及URBOK株を除く。)(牛痘ウイルス)
- 二 マイコプラズマ・マイコイデス(亜種がマイコイデスであってSC株に限る。)(牛肺疫菌)
- 三 アフトウイルス・フットアンドマウスディズエーズウイルス(口蹄疫ウイルス)
- 四 オルビウイルス・アフリカンホースシックネスウイルス(アフリカ馬疫ウイルス)
- 五 モルビリウイルス・ペストデフィニミナウイルス(小反芻獣疫ウイルス)
- 六 ペストウイルス・クラシカルスフィンフィーバーウイルス(痘コレラウイルス)
- 七 アスファウイルス・アフリカンスフィンフィーバーウイルス(アフリカ痘コレラウイルス)

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定

Ⅱ 病原体所持規制に係る対象病原体

① 家畜伝染病病原体

八 インフルエンザウイルスA・インフルエンザウイルス(国際獣疫事務局の陸生動物衛生規約上高病原性鳥インフルエンザウイルスに分類される病原体(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「感染症法」という。))第6条第7項に規定する新型インフルエンザ等感染症(以下「新型インフルエンザ等感染症」という。))の病原体及び鳥インフルエンザウイルスを除く。)(に限る。)(高病原性鳥インフルエンザウイルス)

九 インフルエンザウイルスA・インフルエンザウイルス(国際獣疫事務局の陸生動物衛生規約上低病原性鳥インフルエンザウイルスに分類される病原体であって、ヒト以外の動物から分離されたもの(新型インフルエンザ等感染症の病原体、鳥インフルエンザウイルス及び次に掲げる病原体を除く。))に限る。)(低病原性鳥インフルエンザウイルス)

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定

Ⅱ 病原体所持規制に係る対象病原体

② 届出伝染病等病原体

- 一 モルビリウイルス・リンダーベストウイルス(牛痘ウイルス)
- 二 ペンシキュロウイルス・ペンシキュロ・ストマチチスアラゴウイルス(水痘性口炎ウイルス)
- 三 ペンシキュロウイルス・ペンシキュロ・ストマチチスインディカウイルス(水痘性口炎ウイルス)
- 四 ペンシキュロウイルス・ペンシキュロ・ストマチチスニューギニアウイルス(水痘性口炎ウイルス)
- 五 パスツレラ・マルトシダ(菌体抗原がB又はEであって、菌体抗原型がHedlestonの菌で2又は2・5であるものに属する。)(出血性敗血症菌)
- 六 プルセラ・セピス(ブルセラ菌)
- 七 マイコバクテリウム・ボリス(結核菌)
- 八 マイコバクテリウム・カフ(結核菌)
- 九 レンチウイルス・エキシンプンフェグザスアネミアウイルス(鳥伝染性貧血ウイルス)
- 十 エンテロウイルス・スフィンギキロー・デグリスウイルス(日本脳炎ウイルス)
- 十一 インフルエンザウイルスA・インフルエンザウイルス(①の九のイからまでに掲げるウイルスに限る。)(低病原性鳥インフルエンザウイルス)
- 十二 エプスタイン・バーウイルス(鼻咽頭癌等の陸生動物衛生規約上ニューカッスル病ウイルスに分類される病原体に属する。)(ニューカッスル病ウイルス)
- 十三 サルモネラ・エンテリカ(血清型がガリナラムのものであって、生物価がガリナラム又はフローラムのものに属する。)(鳥サルモネラ腸炎菌)
- 十四 ライムウイルス・アムセラ・バインヘルベスウイルス1(慢性カタル熱ウイルス)
- 十五 ライムウイルス・バインヘルベスウイルス2(慢性カタル熱ウイルス)
- 十六 パラボクサウイルス・バインヘルベスウイルス・マチチスウイルス(牛狂牛病性口炎ウイルス)
- 十七 インフルエンザウイルスA・インフルエンザウイルス(H3N8亜型又はH7N7亜型のものであって鳥から分離されたもの(新型インフルエンザ等感染症の病原体を除く。))に限る。)(鳥インフルエンザウイルス)
- 十八 パラボクサウイルス・オルフィウイルス(伝染性膿痂疹皮膚炎ウイルス)のうち
- 十九 ペンシキュロウイルス・ペンシキュロ・ストマチチスアラゴウイルス(水痘性口炎ウイルス)

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
III 家畜伝染病病原体の所持の許可等

- 1 所持の許可(法第46条の5第1項)
家畜伝染病病原体の所持の許可は、事業所ごとに受けなければならない。
- 2 許可の申請(法第46条の5第2項)
家畜伝染病病原体の所持の許可の申請書の提出は、所定の様式により、次に掲げる書類を添えて行うものとする。
 - 一 法人にあっては、法人の登記事項証明書
 - 二 予定所持開始時期を記載した書面
 - 三 家畜伝染病病原体の所持の許可を受けようとする者が、法第46条の6第2項各号の欠格要件に該当しない旨の宣誓書
- 四 取扱施設(家畜伝染病病原体の保管、使用及び滅菌等をとする施設をいう。以下同じ。)を中心とし、縮尺及び方位を付けた事業所内外の見取図
- 五 取扱施設のうち、家畜伝染病病原体の取扱いに係る室の間取り、設備、用途及び出入口、管理区域並びに所定の標識(参考)を付ける箇所を示し、かつ、縮尺及び方位を付けた平面図
- 六 取扱施設のうち、家畜伝染病病原体の取扱いに係る主要部分の縮尺を付けた立面図(主要部分がすべて五の平面図に図示されている場合を除く。)
- 七 その他当該申請書の提出に係る取扱施設がIVの施設基準に適合していることを説明した書類

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
VII 家畜伝染病発生予防規程

- 1 家畜伝染病発生予防規程は、次に掲げる事項について定めるものとする。
 - 一 病原体取扱主任者その他の家畜伝染病病原体の取扱い及び管理に従事する者に関する職務並びに組織に関すること。
 - 二 家畜伝染病病原体の取扱いに従事する者であって、実験室に立ち入るものの制限に関すること。
 - 三 取扱施設の維持及び管理に関すること。
 - 四 家畜伝染病病原体の保管、使用、運搬及び滅菌環境に関すること。
 - 五 家畜伝染病病原体の受入れ、払出し及び移動の制限に関すること。
- 六～十一
- 2 家畜伝染病発生予防規程の作成の届出は、所定の様式により行うものとする。

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
VII 家畜伝染病病原体取扱主任者

- 1 病原体取扱主任者は、次に掲げる者であって、家畜伝染病病原体の取扱いに関する十分な知識経験を有するものでなければならない。
 - 一 獣医師
 - 二 医師
 - 三 歯科医師
 - 四 薬剤師
 - 五 臨床検査技師
 - 六 学校教育法(昭和22年法律第26号)に基づく大学等において生物学、農学又はこれらに相当する課程を修めて卒業した者
- 2 病原体取扱主任者の選任及び解任の届出は、別記様式第10により行うものとする。

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
IX 教育訓練

- 1 取扱施設に立ち入る者に対する教育及び訓練は、実験室(重点管理家畜伝染病病原体の取扱施設にあっては、管理区域、以下実験室等、という。)に立ち入る者及び取扱等業務に従事する者に対し、次に掲げるように行うものとする。
 - 一 病原体取扱主任者に対する教育及び訓練は、初めて実験室等に立ち入る前及び実験室等に立ち入った後には、3年を越えない期間ごとにを行うこと。
 - 二 病原体取扱主任者で重点管理家畜伝染病病原体の取扱施設の管理区域に係る者であって、初めて管理区域に立ち入った後、使用方法等の習熟のための教育及び訓練を行うこと。
 - 三 取扱等業務に従事する者で実験室等に立ち入らないものに対する教育及び訓練は、取扱等業務を開始する前及び取扱等業務を開始した後には、3年を越えない期間ごとにを行うこと。
 - 四 一から三までの者に対する教育及び訓練は、次に掲げる項目(三者の者には、イに掲げるものを除く。)について施すこと。
 - イ 家畜伝染病病原体の性質
 - ロ 家畜伝染病病原体の管理
 - ハ 家畜伝染病病原体による家畜伝染病の発生予防及びまん延の防止に関する法令
 - ニ 家畜伝染病発生予防規程
 - 五 一から三までの者以外の者に対する教育及び訓練は、その者が立ち入る取扱施設において家畜伝染病病原体による家畜伝染病の発生を予防し、又はそのまん延を防止するために必要な事項について施すこと。
- 2 1にかかわらず、1の四又は五に掲げる事項の全部又は一部に関し十分な知識及び技能を有していると認められる者に対しては、当該事項に関する教育及び訓練を省略することができる。

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
X 病原体所持規制に係る帳簿の記帳等の基準

- 1 許可所持者及び届出所持者(届出伝染病等病原体の所持の届出をした者をいう。以下同じ。)が掲げるべき帳簿に記帳しなければならない事項の種目は、次のとおりとする。
 - 一 許可所持者の場合
 - イ 受入れ又は払出しに係る家畜伝染病病原体の種別
 - ロ 家畜伝染病病原体の受入れ又は払出しの年月日
 - ハ 家畜伝染病病原体の保管の方法及び場所
 - 二 使用に係る家畜伝染病病原体の種別
 - ホ 家畜伝染病病原体の使用の年月日
 - ヘ 滅菌環境に係る家畜伝染病病原体の種別
 - ト 家畜伝染病病原体の滅菌環境の年月日
 - チ 家畜伝染病病原体の滅菌等の方法及び場所
 - リ 家畜伝染病病原体の受入れ又は払出しをした者の氏名
 - ス 家畜伝染病病原体の使用を行った者の氏名
 - ル 家畜伝染病病原体の滅菌環境を行った者の氏名
 - ヲ 重点管理家畜伝染病病原体に係る管理区域へ立ち入った者の氏名及び立ち入りの目的
 - ヅ 重点管理家畜伝染病病原体に係る管理区域への立ち入りの年月日
 - カ 重点管理家畜伝染病病原体に係る管理区域に立ち入る者に対する教育及び訓練の実施年月日、項目並びに出発教育及び訓練を受けた者の氏名
 - コ 取扱施設の点検の実施年月日、点検の結果及びこれに伴う措置の内容及び点検した者の氏名

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
XI 病原体所持規制に係る保管等の基準

- ① 重点管理家畜伝染病病原体の保管等の基準
 - 1 保管の基準
重点管理家畜伝染病病原体の保管に係る技術上の基準は、次のとおりとする。
 - 三 実験室の出入口には、所定の標識(参考)を付すること。
 - 2 使用の基準(省略)
 - 3 運搬の基準(省略)
 - 4 滅菌等の基準
 - 一 摄氏121度以上で15分以上若しくはこれと同等以上の効果を有する条件で高圧蒸気滅菌をする方法又はこれらと同等以上の効果を有する方法により滅菌をすること。
 - 二 排水は、摄氏121度以上で15分以上若しくはこれと同等以上の効果を有する条件で高圧蒸気滅菌をする方法又はこれらと同等以上の効果を有する方法により滅菌をすること。

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
XII 届出伝染病等病原体の所持の届出

- 1 所持の届出
 - (1)届出伝染病等病原体の所持の届出は、事業所ごとに行うものとする。
 - (2)X1の届出事項は、次のとおりとする。
 - 一 氏名又は名称及び住所並びに法人にあっては、その代表者の氏名
 - 二 所持開始の年月日
 - 三 届出伝染病等病原体取扱施設的位置、構造及び設備
 - (3)X1の届出は、所定の様式により、次に掲げる書類を添えて行うものとする。
 - 一 法人にあっては、法人の登記事項証明書
 - 二 届出伝染病等病原体取扱施設を中心とし、縮尺及び方位を付けた事業所内外の見取図
 - 三 届出伝染病等病原体取扱施設のうち、届出伝染病等病原体の取扱いに係る箇所の取り、用途及び出入口、管理区域並びに所定の標識(参考)を付ける箇所を示し、かつ、縮尺及び方位を付けた平面図
 - 四 届出伝染病等病原体取扱施設のうち、届出伝染病等病原体の取扱いに係る主要部分の縮尺を付けた立面図
 - 五 その他当該届出に係る届出伝染病等病原体取扱施設がIVの施設基準に適合していることを説明した書類

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
XIV 災害時の応急措置

- 1 災害時の応急措置は、次に掲げるところによる。
 - 一 必要に応じて監視伝染病病原体を安全な場所に移すとともに、監視伝染病病原体がある場所の周囲には、縄を張り、又は標識等を設け、かつ、見張人を配置することにより、関係者以外の者が立ち入らないようにするための措置を講ずるよう努めること。
 - 二 その他監視伝染病病原体による監視伝染病の発生を予防し、又はそのまん延を防止するために必要な措置を講ずること。
- 2 災害時の届出は、所定の様式により行うものとする。

(別紙4)病原体の所持規制に関する規定
XV その他

- 1 平成23年10月1日において要管理家畜伝染病病原体を所持している者であって、その所持の許可の申請をするものについては、IVの2の1の三の二及び五並びに3の三並びにXIの2の2の十(6)は、平成29年3月31日までの間は適用しない。この場合において、当該者は、必要な措置を講ずるよう努めなければならない。
- 2 届出伝染病等病原体を所持している者については、IVの3の1の三のイは、平成29年3月31日までの間は適用しない。この場合において、当該者は、必要な措置を講ずるよう努めなければならない。
- 3 平成23年10月1日において、家畜伝染病予防法施行規則第3条、第23条、第27条、第31条及び第33条に規定する許可製造業者等、指定検定機関及び学術研究機関とされている施設が家畜に対してその許可等に係る監視伝染病病原体を使用して感染実験等を行う場合には、IVの1の2、2の3及び3の2並びにXIの2の2の十二、2の2の十及び3の2の十一は、平成24年3月31日までの間は適用せず、従前のとおりとする。
- 4 平成23年10月1日において届出伝染病等病原体を所持している者がその後も継続して当該病原体を所持する場合にその届出にあっては、XIの1の(3)の届出書類の提出は、平成23年11月1日までにを行うものとする。

(別紙3)改正後の家伝法第13条の2第1項に基づく届出が必要な症状について

- 【口蹄疫】
- 牛、水牛、鹿、めん羊、山羊、豚及びいのしし
- 1-① 39.0℃以上の発熱を示した家畜が
 - 1-② 泡沫性流涎、跛行、起立不能、泌乳量の大欄な低下又は泌乳停止のいずれかを呈し、
 - 1-③ かつ、その口腔内、口唇、鼻腔内、鼻部、蹄部、乳房又は乳房(以下「口腔内等」という。)のいずれかに水泡、びらん、潰瘍又は腐爛(外傷に起因するものを除く。以下「水泡等」という。)を呈している場合
 - 2 同一の畜房(単飼の場合にあっては、同一の畜舎)内において、その口腔内等に水泡等を呈している家畜が複数頭存在している場合
 - 3 同一の畜房内において、哺乳畜の半数以上が過去2日以内に死亡した場合(単飼の場合にあっては、隣接する畜房において、複数頭の哺乳畜が過去2日以内に死亡した場合)

(別紙3)改正後の家伝法第13条の2第1項に基づく届出が必要な症状について

- 【高病原性鳥インフルエンザ】
- 鶏、あひる、うずら、きじ、だちょう、ぼろぼろ鳥及び七面鳥
- 1 同一の畜舎内における1日の死亡率が過去3週間の平均値の2倍以上になった場合
 - 2 畜事法第14条第1項又は第19条の2第1項の承認を受けている生物学的製剤を用いてインフルエンザA型ウイルスの抗原が確認された場合又は同ウイルスに対する抗体が確認された場合。
- 【低病原性鳥インフルエンザ】
- 畜事法第14条第1項又は第19条の2第1項の承認を受けている生物学的製剤を用いてインフルエンザA型ウイルスの抗原が確認された場合又は同ウイルスに対する抗体が確認された場合。

家畜伝染病予防法の改正により対応が必要な動物実験に関する事項

- 1、飼養している家畜(豚、鶏)の頭羽数の報告

毎年、その飼養している家畜(豚、鶏)の頭羽数及び当該家畜の飼養に係る衛生管理の状況に関する事項について、都道府県知事に報告しなければならない(法第12条の4)

 - 1)当該年の2月1日時点(豚:4月15日、鶏6月15日まで)
 - 2)飼養している家畜の頭羽数がわずかに(牛、水牛及び馬にあっては1頭、鹿、めん羊、山羊、豚及びいのししにあっては5頭未満、鶏、あひる、うずら、きじ、ぼろぼろ鳥及び七面鳥にあっては100羽未満、だちょうにあっては10羽未満)である者については、(ア)その飼養している家畜の種類及び頭羽数
- 2、病原体の所持規制に関する規定

家畜伝染病病原体あるいは届出伝染病等病原体を所持する場合には許可が必要(例、インフルエンザウイルス)

<第114回研究会（平成24年 6 月15日）>

テーマ：泌尿生殖器の発生と病態

1. 発生制御遺伝子と病態ミュータントモデルから考える生殖器官形成
山田 源（和歌山医大・先端医学研・遺伝子制御研究部）
2. ラット実験モデルの解析から見えてきた腎線維化の病理発生
山手 丈至（大阪府立大・獣医病理）

<トピックス>

実験動物における環境エンリッチメント充実への取り組み

小山 公滋（アステラスリサーチテクノロジー株式会社）

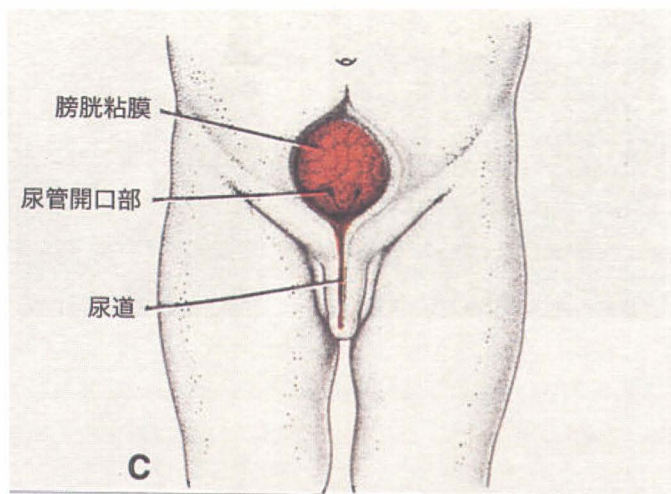
発生制御遺伝子と病態ミュータントモデルから考える生殖器官形成

和歌山医大(WMU) 遺伝子制御学研究部 山田源

今回コンディショナルなマウスミュータントモデル系を駆使したモデル系を御報告させて頂きました。

細胞増殖因子群が泌尿生殖器官形成過程において機能する役割を解析しております。これらの細胞増殖因子系は、ヘッジホッグ、Wnt、Fgf、Bmp（骨形成因子）シグナルを含みます。細胞増殖因子シグナルは、お互いにクロストークする事によって器官形成過程を制御しております。第114回のセミナーでは、それらのシグナルクロストークが器官形成過程、特に生殖器官が性差を示すプロセスにおいて如何に機能しているかについてお話しさせて頂きました。また器官群は単独で形成されるのではなく、（複数の生殖器系など）協調した複数器官としてできます。

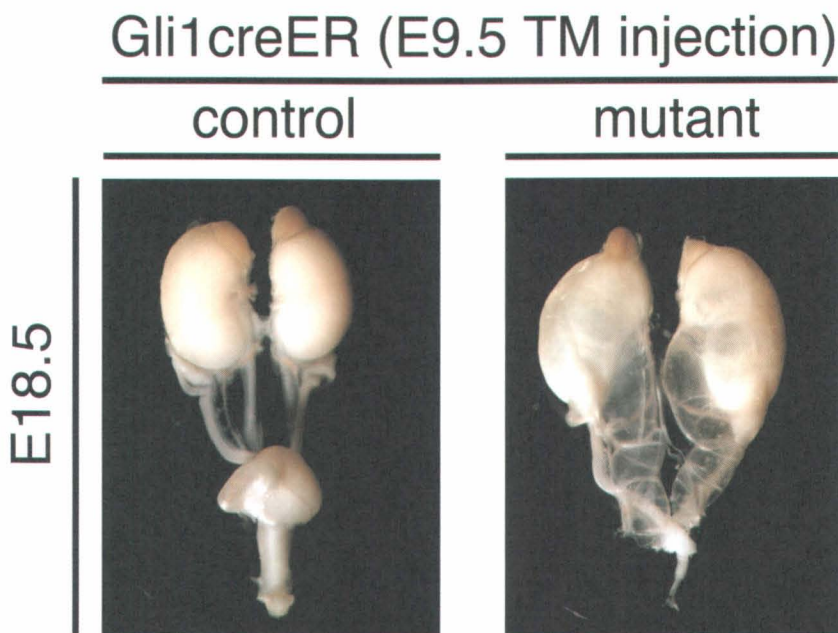
図 1



生殖器官系に限らず、消化器官系、他の器官群においても協調した発生が通常起こります。故に器官発生の異常は、単独でおこるのではなく器官群にまたがった、連携症候群として起こる事が示唆されていました。しかし、これまでその原因は全く不明でした。ミュータントマウスを用いた解析を行うと、こういった複雑な症候群の発症メカニズムも分かって参ります。図1においては膀胱や腹壁の異常及び外生殖器異常がリンクする症候群（EEC）が示されています。これらの症候群の発症原因が完全に分かったわけではありませんが我々のミュータントの解析によって、発症基盤が示唆されてきました。このような点について発表を申し上げご議論を頂きました。

さらに器官群として取り扱った場合どのような解析の手段があるのか、また器官形成の基盤としての細胞挙動（移動など）の機能解析についてお話しさせていただきました。こうしたフィールドは、ミュータント動物モデルを用いた発生医学、生殖医学、シグナル伝達系解析や上皮細胞の分化増殖機構など多くの分野と関連しており、多くの御討論、ご質問を頂きました。

図2



また胎児の発生、先天異常において有名な発生異常が、水腎症及び尿道系の異常です。それらは発症頻度が高い事で知られています。この発症においても上皮と間葉の作用の異常を含む複雑なメカニズムがあることが分かりました。これらもミュータントを駆使したコンディショナルな遺伝子変異解析によって示されました。この発症については Bmp シグナル系の異常について御報告し、ディスカッションを頂きました。

今後も関西の実験動物モデルを研究なさる多くの先生方にご指導いただき、共同研究させて頂ければと祈願しております。

genyama77@yahoo.co.jp

参考文献 Development, 127, 2471-2479, 2000., 128, 4241-4250, 2001., 131: 6209-6220, 2003., 134: 525-533, 2007., 134:4315-24, 2007., 136: 3969-3978, 2009., Endocrinology 151:367-372, 2009., 2011 in press.

ラット実験モデルでの解析から見てきた腎線維化の病理発生

山手丈至（大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学教室）

腎には間質成分はほとんどないにも拘らず、萎縮腎では、なぜあれ程の線維化が生じるのか？ 肝硬変はあるが、なぜ腎硬変はないのか？ 尿細管上皮の再生力は肝細胞に比べると、なぜ乏しいのか？ このように、腎線維化の病理発生機序には多くの疑問がある。

近年、慢性腎臓病（CKD）は、ヒトでは心筋梗塞や動脈硬化症の素因として、犬・猫においては加齢性疾患として注目されている（図1）。CKDは進行性の腎線維化の病態で、この形成には、浸潤マクロファージと、マクロファージから産生される因子により誘導される筋線維芽細胞が重要な役割を演じる。この筋線維芽細胞はコラーゲンなどの細胞外基質を異常に産生することで線維化を進行させる。そのために、腎生検において筋線維芽細胞の出現程度と線維化のグレード評価は、ヒトのCKDの予後判定に有用であるとされる。また、傷害を受けた尿細管の異常な再生も腎線維化に関わっていると考えられている（図1）。

モデルラット：

腎障害のモデルとしては、多彩な動物モデルが作出され、腎機能の生理学、あるいは腎機能障害や腎組織傷害・線維化の病理発生を解明するために、幅広く利用されている（図2）。

我々は、腎毒性を有する抗癌剤であるシスプラチンを用いて腎線維化モデルを作出し、研究に用いている。シスプラチンの投与量と投与回数により、急性と慢性モデルを作り出すことができる（図3）。シスプラチン単回（6 mg/kg 体重）投与により、投与後1-3日では尿細管上皮が壊死・剥離し、投与後5-7日では尿細管上皮が再生しはじめる。その後9日以降において、再生尿細管周囲に線維化が生じる。また、シスプラチンを週1回（2 mg/kg 体重）5-7週間投与し、その後休薬すると進行性の萎縮腎モデルが作製できる。萎縮腎では、尿細管上皮は不規則に拡張し、異常な再生像を示す（図3）。そのような尿細管周囲に線維化が生じる。線維化部位には、コラーゲンタイプIやフィブロネクチン、そして基底膜成分であるラミニンやコラーゲンタイプIVが過剰に沈着する。この

シスプラチン誘発ラット腎障害モデルは、尿細管上皮傷害後の間質線維化モデルとして有用である。

マクロファージの機能特性：

急性と慢性のどちらのシスプラチン誘発腎線維化モデルにおいても多様な機能を有するマクロファージが出現する。尿細管の傷害初期では、CD68 と CD162 マクロファージが出現し、その後線維化の進展に伴い抗原提示（MHC クラス II）マクロファージが増加する。CD68 は、リソソーム膜に局在するタンパク質であることから、CD68 を発現するマクロファージは傷害組織や役割を終えた炎症細胞の残屑を貪食する細胞と考えられる。CD163 は、ヘモグロビン-ハプトグロビン複合体を構成するタンパク質で、CD163 発現マクロファージは貪食活性と炎症性因子の産生に係わると考えられている。マクロファージにおける CD68 と CD163 の発現には、単球走化因子 MCP-1 が影響を与える。MHC クラス II 発現マクロファージは、線維化の進展期において T リンパ球の誘導・増加に係ると考えられている（図 4）。実際、シスプラチン誘発腎線維化モデルでは、リンパ管の形成を伴ったリンパ球の出現（集簇）が進展期においてみられる。しかし、MHC クラス II の発現、そしてリンパ球誘導のメカニズムについては十分には解明されていない。よって、MHC クラス II 発現細胞は、進行する腎線維化の病理発生を解明する上で今後興味ある細胞となる。

近年、M1/M2 型マクロファージ分極化の概念が提唱された（図 5）。CD68 と MHC クラス II 発現マクロファージは M1 型に、CD162 発現マクロファージは M2 型とされる。しかし、MHC クラス II 発現マクロファージは、線維化が進展する慢性期に出現することから、必ずしも M1 型とは言い切れない。M1 型あるいは M2 型マクロファージ機能特性に基づいた腎線維化の病理発生については、今後、さらに検証する必要がある。

筋線維芽細胞の細胞特性：

腎線維化では、線維原性因子である TGF- β 1 の発現が線維化に伴い漸次増加する。筋線維芽細胞は、TGF- β 1 の影響下で、ビメンチン、デスミン、 α -平滑筋アクチンなどの細胞骨格を単独あるいは共発現する（図 6）。シスプラチン誘

発腎線維化部位に出現する筋線維芽細胞の一部は Thy-1 を発現することが分かった。Thy-1 は、腎では糸球体のメサンギウム細胞に発現することは良く知られているが、それ以外の部位での発現は検討されていない。そこで、Thy-1 の発現を発生期のラット腎組織と成体腎組織で検討した。その結果、胎子と新生子に存在する後腎芽体に由来する未分化な腎間質細胞が Thy-1 を発現し、さらに成体では髄質の間質細胞も Thy-1 を発現することが分かった。しかし、皮質の尿細管間質細胞には Thy-1 の発現はみられなかった。さらに、Thy-1 は血管周皮細胞（組織幹細胞と考えられる）にも発現していた。すなわち、腎線維化部位に出現する筋線維芽細胞は、髄質の間質細胞と血管周皮細胞（幹細胞）に由来する可能性がある（図 4）。

また、近年、筋線維芽細胞は「上皮－間葉転換(EMT)」により誘導されと考えられている。これは、尿細管上皮細胞株 NRK-52E に、強力な線維原性因子である TGF- β 1 を添加することで証明された *in vitro* での現象であったが、実際シスプラチン誘発腎線維化では、傷害を受け再生している尿細管上皮に、分化した筋線維芽細胞の指標である α -平滑筋アクチンの発現が認められた。これは、*in vivo* での EMT 現象を証明する貴重なデータである。以上の所見は、腎線維化における筋線維芽細胞の形成と再生尿細管との係わりの重要性を示唆している。

そこで、再生尿細管上皮の特性について、シスプラチン誘発腎線維化モデルを用いて解析した。尿細管上皮の発生・分化に関わる内因性 PGE₂ の影響について検討したところ、シスプラチン誘発腎線維化モデルでは、COX-2 よりも COX-1 の影響下で PGE₂ の発現が増加し、その PGE₂ は、特に EP4 レセプターを介して尿細管の再生に関与していることが分かった。さらに、ラット尿細管上皮細胞株 NRK-52E を用いて解析した結果、PGE₂ は、TGF- β 1 による EMT 現象を抑制し、かつ、シスプラチンにより誘導される尿細管上皮細胞のアポトーシスをも抑制した。すなわち、PGE₂ は良好な尿細管の再生に関わると考えられる。一方、傷害尿細管上皮に発現するオステオポンチンと、筋線維芽細胞に発現する骨形成因子である BMP-6 について解析したところ、これらの因子は尿細管の再生を抑制し、かつ間質線維芽細胞や組織幹細胞からの筋線維芽細胞への誘導を促すことが分かった（図 4）。PGE₂、オステオポンチン、BMP-6 は、腎尿細管の発生や分化において重要な因子であるが、傷害後の尿細管上皮の再生と線維化に

においては異なる働きを示すことが分かった。しかし、再生尿細管による EMT 現象と線維化については、未だ不明な点も多く、今後更なる検討が必要である。

まとめ：

線維化とは、組織傷害後に生じる合目的的な修復機転である。しかし、内臓器に進行性に生じると、臓器の機能不全から個体に死を招来する。尿細管や肝細胞など実質細胞の急性の傷害機序に関する研究は多くあり、研究が集中しているが、慢性病変の形成において影武者的な役割を演じるマクロファージや筋線維芽細胞に関する研究は少ない。これら細胞に焦点を当てることは、複雑な機序により成り立つ進行性の線維化の病態解明につながると考える。また、筋線維芽細胞は骨髄幹細胞から動員され、慢性的に進行する線維化に関わると考えている。これは、『線維化の幹細胞理論』の構築につながる。本研究の遂行は、地味であるが CKD の病態を改善する医薬品の開発にも資すると考える。

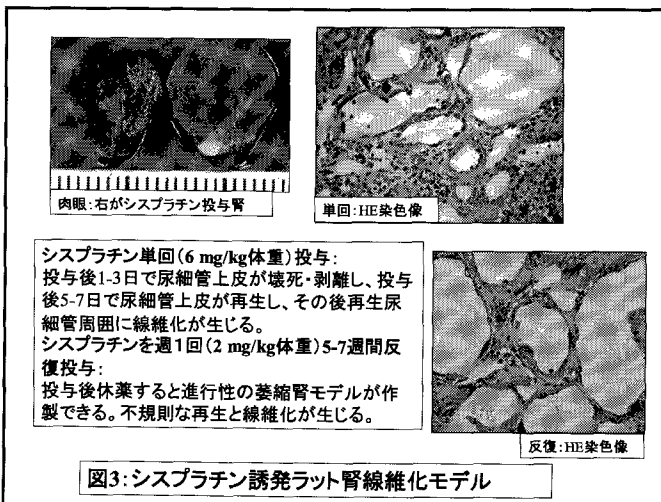
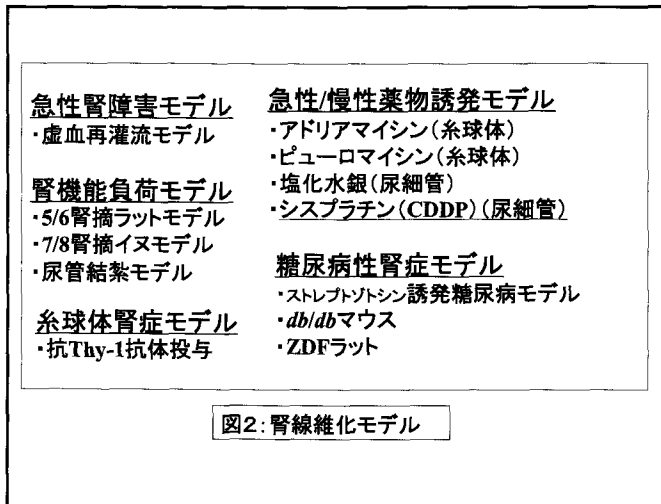
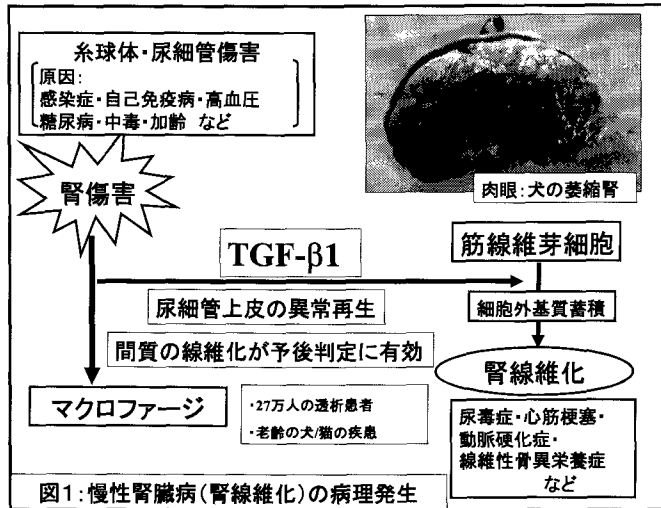
謝辞：

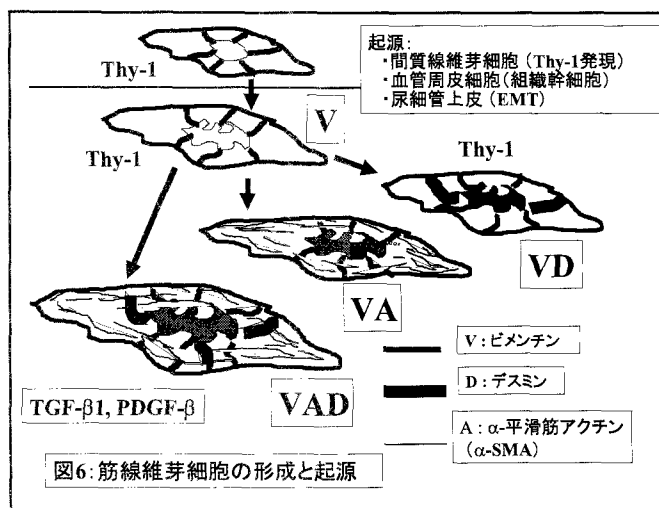
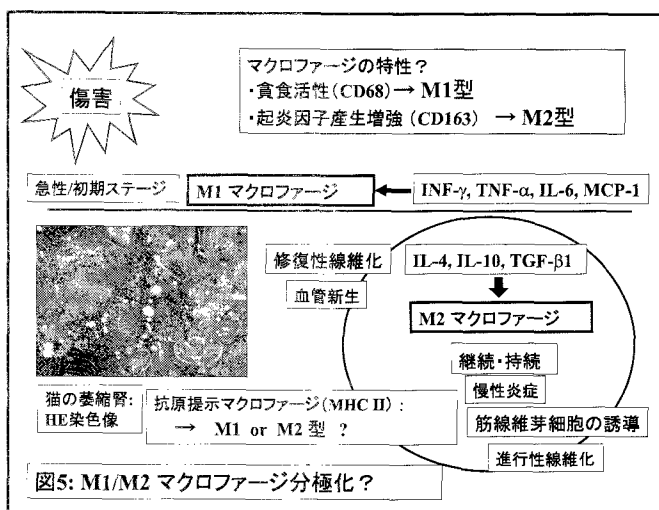
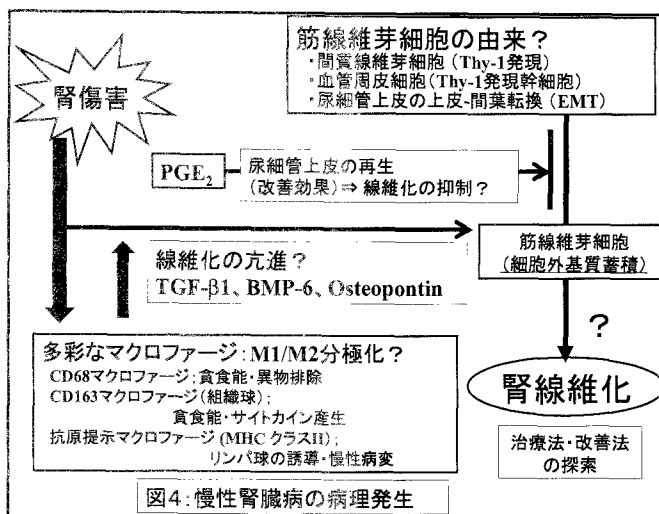
本研究にご協力いただいている本学獣医病理学教室の桑村充准教授、井澤武史助教、そして学生諸子に心より感謝いたします。

参考文献：

- Desmoulière A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis. *Lab Invest*, 83: 1689-1707. 2003.
- Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J, De Wever O, Mareel M, Gabbiani G. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*, 180:1340-1355. 2012.
- Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 27: 901-909. 2012.

- Juniantito V, Izawa T, Yuasa T, Ichikawa C, Yamamoto E, Kuwamura M, Yamate J. Immunophenotypical analyses of myofibroblasts in rat excisional wound healing: possible transdifferentiation of blood vessel pericytes and perifollicular dermal sheath cells into myofibroblasts. *Histol Histopathol*, 27: 515-527. 2012.
- Mizuno S, Nakamura T. Prevention of neutrophil extravasation by hepatocyte growth factor leads to attenuations of tubular apoptosis and renal dysfunction in mouse ischemic kidneys. *Am J Pathol*, 166:1895-1905. 2005.
- Mori Y, Izawa T, Takenaka S, Kuwamura M, Yamate J. Participation of functionally different macrophage populations and monocyte chemoattractant protein-1 in early stages of thioacetamide-induced rat hepatic injury. *Toxicol Pathol*, 37:463-473. 2009.
- Yamate J. Heterogeneity of macrophage populations and myofibroblasts appearing in rat renal interstitial fibrosis. *J Toxicol Pathol*, 20:185-195. 2007.
- Yamamoto E, Izawa T, Juniantito V, Kuwamura M, Sugiura K, Takeuchi T, Yamate J. Involvement of endogenous prostaglandin E₂ in tubular epithelial regeneration through inhibition of apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in cisplatin-induced rat renal lesions. *Histol Histopathol*, 25:995-1007. 2010.
- Yuasa T, Juniantito V, Ichikawa C, Yano R, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Thy-1 expression, a possible marker of early myofibroblast development, in renal tubulointerstitial fibrosis induced in rats by cisplatin. *Exp Toxicol Pathol* (in press), 2012.





実験動物における環境エンリッチメント充実への取り組み

アステラスリサーチテクノロジー株式会社
動物管理部 小山公成

アステラスは 2008 年に大阪、2010 年に筑波・焼津で動物実験・飼育施設の Association for Accreditation and Assessment for Laboratory Animal Care and Use（以下、AAALAC）による認証を取得した。国外の研究所でも AAALAC 認証取得を進めており、国内研究拠点はすべて、国外施設も複数の施設で認証を取得している。AAALAC 認証取得においては ILAR のガイド第 8 版に従い動物実験・飼育に関わる社内プログラムを整備・運用する必要があるが、第 8 版では前版よりさらに踏み込んだ環境エンリッチメントへの配慮が望まれている。

環境エンリッチメントは「実験動物のウェルビーイングを向上させること」が主目的とされ、動物種に固有の行動を発現しやすくなるような刺激、構造物、および資源を提供することによって達成される。実際には飼育ケージの構造への配慮や玩具等の資材の供与、動物の運動プログラムの向上や動物同士あるいは人間との交流の機会等ハード・ソフト両面での対応が含まれる。環境エンリッチメント充実に取り組む中では、実験目的を阻害せず且つ動物のウェルビーイングを達成しなければならないこと、業務量の増加等クリアしなければならないこともあり、悩む場面も多い。本研究会では上記も踏まえた上で社内での環境エンリッチメントへの取り組みについて私たちの経験・実践についてお話しさせていただこうと考えている。

関西実験動物研究会だより

＜その他＞

関西実験動物研究会だより

関西実験動物研究会会報第33号に掲載した第110回研究会以後、以下の研究会が開催された。

1) 第111回研究会(平成23年9月9日 於 (独)基盤技術研究所 図書室)

＜講演会＞テーマ:医薬品の開発を支える基礎研究-安全性評価研究の進展-

1. 大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した安全性バイオマーカー探索

山田 弘 (独立行政法人 医薬基盤研究所 創薬基盤研究部)

2. 実験動物の眼毒性-網膜障害部位と網膜電図(ERG)

今井 良悦 (武田薬品工業株式会社 研究業務部 動物管理グループ)

3. ラット切歯の病理-薬剤安全性試験でみられた症例

阿部 敏男 (株式会社武田ラビックス 光営業所)

4. 皮膚の病態モデル動物の病理-医薬品の薬効・安全性研究から

飯田 晶敏 (岐阜大学 応用生物科学部獣医学課程)

＜維持会員ニュース＞

日本エスエルシー(株):SHRSP系の新しいモデル動物

2) 第112回研究会(平成23年12月2日 於 京都大学楽友会館 2階 会議・講義室)

会員による研究発表(12題)

＜特別講演＞

1. 生体分子イメージング:概要と臨床画像診断・創薬研究への展開

佐治 英郎 (京都大学大学院・薬学研究科)

2. モデル動物を用いた糖尿病の遺伝解析:1型、2型、そして・・・

池上 博司 (近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科)

3) 第113回研究会(平成24年3月2日 於 京都大学 楽友会館 2階 会議・講義室)

＜講演＞ テーマ : マウスモデルを用いた神経機能の解明

1. 内耳有毛細胞の感覚毛形成における Whirlin の役割

吉川 欣亮 (東京都医学総合研究所・哺乳類遺伝プロジェクト)

2. パーキンソン病の分子病態-動物モデルを中心に

高橋 良輔 (京都大学大学院・医学研究科)

<トピックス>

1. 家畜伝染病予防法施行規則の改正

喜多 正和（京都府立医科大学大学院・医学研究科）

<維持会員ニュース>

1. 株式会社ケー・エーシー

（株）ケー・エー・シーの受託試験の紹介－動物繁殖、ミニブタ試験、抗腫瘍試験

- 4) 第114回研究会（平成24年6月15日 於 大阪府立大学 りんくうキャンパス）

<講演> テーマ：泌尿生殖器の発生と病態

1. 発生制御遺伝子と病態ミュータントモデルから考える生殖器官形成

山田 源（和歌山県立医科大学・先端医学研究所）

2. ラット実験モデルの解析から見えてきた腎線維化の病理発生

山手 丈至（大阪府立大学・生命環境科学研究科）

<トピックス>

1. 実験動物における環境エンリッチメント充実への取り組み

小山 公成（アステラスリサーチテクノロジー株式会社）

<維持会員ニュース>

1. エルエスジー株式会社

ローデント用紙製環境エンリッチメントの紹介

幹事会、評議員会、総会の議事録

1. 幹事会の概要(平成 23 年 10 月 28 日 於 京大・医・動物実験施設)

1) 出席

阿部、飯田、喜多、久保、黒澤、庫本、桑村、近藤、芹川、田島、中井、中村、松田、森本、山添、山本、横井(17 名)

2) 議事

(1)第 112 回研究会について

一般演題として 12 題が採択された。

特別講演 2 題が了承された。

プログラムと座長が決められた。

一般講演の演題時間は質疑応答を含め 12 分とした。

(2)今後の予定について

庫本幹事より、第 113 回の準備状況について説明があった。

桑村幹事より、第 114 回の準備状況について説明があった。

第 115 回は大阪で開催し、黒澤幹事、田島幹事、山添幹事が担当することとなった。

第 116 回は京都(みやこめっせ)で開催し、久保幹事、中村幹事が担当することとなった。

第 117 回は京都(楽友会館)で開催し、庫本幹事、森本幹事、山本幹事が担当することとなった。

(3)その他

山本編集幹事より、会報の発行について説明があった。

喜多幹事より、文部科学省主催の動物実験に関する基本指針についての説明に関する情報提供があった。

黒澤幹事より、動物福祉の国際情勢に関する情報提供があった。

2. 幹事会の概要(平成 24 年 2 月 10 日 於 京大・医・動物実験施設)

1) 出席

阿部、池田、喜多、久保、庫本、黒澤、桑村、近藤、芹川、田島、坪田、中井、中村、松田、森本、山添、横井(17 名)

2) 議事

(1)平成 23 年度事業報告

阿部幹事より平成 23 年度事業報告があった。

阿部幹事より、平成 23 年度研究会参加者数、会員数の推移について報告があった。

(2)平成 23 年度決算報告

庫本幹事より、平成 23 年度お決算報告があった。

芹川会長より、会費の納入状況について確認があった。

(3)新評議員について

芹川会長より、新評議員の選出について説明があった。

芹川会長より、新評議員候補者(佐藤 浩氏)について説明があった。

阿部幹事より、新評議員候補者(春日久男氏)について説明があった。

桑村幹事より、新評議員候補者(小林欣滋氏)について説明があった。

幹事会として、3 名の新評議員を推薦することとした。

(4)第 30 回評議員会、第 29 回総会の件

議長に桑村幹事が推薦され、了承された。

(5)平成 24 年度事業計画案

阿部幹事より、平成 24 年度事業計画案について説明があった。

庫本幹事より、第 113 回研究会の開催概要について説明があった。

桑村幹事より、第 114 回研究会の開催概要について説明があった。

黒澤幹事より、第 115 回研究会の開催概要について説明があった。

芹川会長より、第 116 回研究会の開催概要について説明があった。

第 118 回研究会は、横井幹事、塩見幹事、桑村幹事が担当することとなった。

第 119 回研究会は、田島幹事、山添幹事、松田幹事が担当することとなった。

第 120 回研究会(30 周年)は、喜多幹事、庫本幹事、近藤幹事が担当することとなった。

芹川会長より、第 11 期(平成 26～28 年度)以降の研究会のありかたについて、今後の検討課題とすることが提案され、了承された。

(6)平成 24 年度予算案

阿部幹事より、平成 24 年度予算案について説明があった。

3. 第 30 回評議員会の概要(平成 24 年 3 月 2 日 於 京都大学楽友会館)

1) 出席

浅野、阿部、飯田、池田卓、上田、今井、海野、大野、沖本、喜多、北田、久保、庫本、倉林、黒澤、桑村、近藤靖、塩見、塩谷、鈴木、芹川、高木、高島、竹之下、田島、千葉、坪田、中井、中村、星、真下、増岡、松田、宮畠、森島、森本、山添、山中、横井(39 名)

2) 議事

(1)新評議員について

芹川会長より、新評議員の紹介があり、承認が求められた。全会一致で承認された。
新評議員のあいさつがあった。

(2)平成 23 年度 事業報告及び決算報告

阿部幹事より、平成 23 年度の事業報告があった。
宮嶋評議員より、各研究会での出席者数について質問があり、阿部幹事が回答した。
庫本幹事より、平成 23 年度収支決算書について報告があった。
芹川会長より、繰越金決算書について報告があった。
海野評議員より、会費納入の状況について質問があり、芹川会長より追加説明があった。
平成 23 年度収支決算報告が全会一致で承認された。

(3)平成 24 年度 事業計画及び予算案

阿部幹事より、平成 24 年度の事業計画(案)が説明された。
庫本幹事より、平成 24 年度予算案について説明があった。
海野評議員より、編集費について意見が出された。
平成 24 年度事業計画(案)および予算案が、全会一致で承認された。

(4)今後の予定について

桑村幹事より、第 114 回研究会の開催について説明があった。
芹川会長より、第 114 回研究会のトピックスと維持会員ニュースについて説明があった。
黒澤幹事より、第 115 回研究会の開催について説明があった。
久保幹事より、第 116 回研究会の開催について説明があった。

その他

喜多幹事より、動物愛護法の改正についての情報提供があった。
海野評議員より、動物実験関連書籍の紹介があった。
星評議員より、神戸大学六甲台キャンパスに新設された動物施設の紹介があった。

4. 第 29 回総会の概要(平成 24 年 3 月 2 日 於 京都大学楽友会館)

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。

桑村幹事が議長に選出された。

1) 議事

(1) 平成 23 年度事業報告及び決算報告

阿部幹事より、平成 23 年度の事業報告がされた。

庫本幹事より、平成 23 年度決算報告がされた。

山崎監事より、監査を行った繰越金決算書について報告があった。

平成 23 年度事業報告ならびに決算報告が全会一致で承認された。

芹川会長より、新評議員の紹介と承認要請があり、全会一致で承認された。

(2) 平成 24 年度事業計画及び予算案

阿部幹事より、平成 24 年度の事業計画(案)が説明された。

庫本幹事より、平成 24 年度予算案について説明があった。

平成 24 年度事業計画(案)ならびに予算案が、全会一致で承認された。

(3) その他

芹川会長より、会員各位による研究会の運営への積極的な参加の依頼があった。

《 会員の異動 》

(平成23年11月～平成24年10月)

入会者	竹鶴 裕亮	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
	安場 正子	(株)ケー・エー・シー バイオサイエンス事業部
	西山 瑛美	武庫川女子大学 薬学部
	岸 成好	株式会社レナテック
	浜井 美弥	自然科学研究機構 生理学研究所 NBR事業推進室
	春日 久男	株式会社 武田ラビックス
	佐藤 浩	自然科学研究機構 生理学研究所
	北村 典	株式会社ケー・エー・シー技術研修所
	中原 愛	株式会社ケー・エー・シー技術研修所
	三ツ口 陽子	ロート製薬 開発総務グループ
	近藤 友宏	大阪府立大学 実験動物学
	平嶋 司	大塚製薬(株)徳島研究所
	郊野 善弘	大阪大学医学部附属動物実験施設
	小池 智也	神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設
	寺嶋 昭夫	科研製薬(株)総合研究所
	前川 智樹	名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育支援センター
	麓 直浩	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
退会者	増井 則夫	日本エスエルシー株式会社
	三上 崇徳	川崎医科大学
	鶴見 東志子	関西医科大学動物実験施設
	熊藤 健太	清水実験材料株式会社
	大塚 健司	日本チャールス・リバー株式会社
	稲垣 晴久	自然科学研究機構生理学研究所 NBR事業推進室
	鳥居 隆三	滋賀医科大学動物生命科学研究センター
	古河 恵一	近畿大学医学部共同研実験動物室
	安田 正秀	大阪薬科大学動物関連研究施設
	内海 健二郎	
	牧野 進	

関西実験動物研究会（個人会員名簿）平成24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	郵便番号	住所	所属
あ	浅田 孝	606-8501	京都市左京区吉田牛ノ宮町	京都大学物質・細胞統合システム拠点 (CeMS)
	○ 浅野 裕三	419-0101	静岡県田方郡函南町桑原三本松1308-125	(株)ボノリサーチセンター 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
	◎◎ 阿部 敬男	569-1024	大阪府高槻市寺谷町6番7号	前 (株)武田ラビックス 光事業所
	安倍 宏明	305-0047	茨城県つくば市千現 2-1-6 つくば創業プラザ210	マーシャル・バイオリソーシス・ジャパン(株)
	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)
	有富 博之	561-0825	大阪府豊中市二葉町 3-1-1	シノノギ製薬 新薬研 実験動物管理室
	李 成一	570-8506	大阪府守口市文園町10-15	関西医科大学付属生命医学研究所モデル動物部門
	◎◎ 飯田 晶敏	562-0024	大阪府箕面市業生新家五丁目14-8	(岐阜大学 応用生物科学部獣医学課程)
	○◎ 飯田 郁生	305-0074	茨城県つくば市高野台 3-1-1	(独)理化化学研究所バイオリソースセンター
い	◎◎ 池田 卓也	222-0033	神奈川県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	兵庫県西宮市池開町 6-46	武庫川女子大学 薬学部
	池淵 一也	771-0194	徳島市川内町平石夷野 224-2	大鶴薬品工業(株)
	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	106-0046	東京都港区元麻布3-1-36 つなかわビル3F	テクニプラスト・ジャパン(株)
	厳原 美穂	650-0047	神戸市中央区港島南町6丁目7-4 HI-DEC	(株)ビオスタ
	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
	乾 俊秀	335-8505	埼玉県戸田市川岸2丁目2-50	田辺三菱製薬(株)研究推進部
	乾 公正	525-0025	滋賀県草津市西波川 2-3-1	石原産業(株)中央研究所
	乾 雅臣	574-0043	大阪府大東市灰塚 5-10-3	日本医科学動物資材研究所
う	井上 勉	578-0901	東大阪市加納7丁目 23-3-112	
	○ 今井 良悦	532-8686	大阪市淀川区十三本町2-17-85	武田薬品工業(株)研究業務部・動物管理グループ
	今林 潤一	631-0806	奈良市朱雀 6-17-3-4B	
	新比恵 啓志	541-8505	大阪市中央区北浜2-6-18	田辺三菱製薬(株)法務部
	岩谷 千鶴	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所
	○ 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
	上野 渉	263-8555	千葉県稲毛区六川 4-9-1	(独)放射線医学総合研究所 実験動物開発・管理課
	○ 内尾 こずえ	567-0085	大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8	(独)医薬基礎研究所生物資源研究部実験動物開発室
	○ 海野 隆	677-0032	兵庫県西脇市中畑町17-18	(株)JCL バイオアッセイ西脇ラボ
	○ 卯野 善弘	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附属動物実験施設
お	及川 弘	525-0028	滋賀県草津市上笠 2-1-8-1	
	大島 五紀	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	塩野義製薬(株) 医薬研究センター 創薬・探索研究所
	大田 聖	648-0003	和歌山県橋本市隅田町山内513	(株)イプバイオサイエンス
	大竹 聰	619-1401	京都府相楽郡南山城村萱仙房小玉181	(株)オリエンタルバイオサービス南山城研究所
	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	愛知県名古屋市中区鶴舞町65	名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育支援センター
	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・ロムジャパン(株)
	◎◎ 岡田 利也	598-8531	大阪府泉佐野市りんくう往来北 1-58	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻
	○ 岡本 宗裕	484-8506	愛知県大山市官林41-2	京都大学霊長類研究所 人類進化モデル研究センター
	○ 沖本 一夫	564-0053	大阪府吹田市江の木町 33-94	大日本住友製薬(株)研究管理部管理第1G 動物管理チーム
か	○ 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
	健山 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
	○ 加藤 啓子	603-8555	京都市北区上賀茂本山	京都産業大学
	春日 久男	560-0051	大阪市淀川区十三本町2丁目17-85	(株)武田ラビックス
	金子 武人	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
	鈴木 力	606-8304	京都市左京区吉田下阿達町	清水実験材料(株)
	河合 澄子	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
	河田 昭彦	433-8114	静岡県浜松市葵東 3-5-1	日本エスエルシー(株)受託研究部
	○ 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
	き 岸 成好	545-0011	大阪市阿倍野区昭和町1-3-27 ひかりビル2F	株式会社レナテック
き	◎◎ 喜多 正和	602-8566	京都市上京区河原町広小路堀井町465	京都府立医科大学大学院医学研究科実験動物センター
	○ 北村 典	604-8423	京都市中京区西の京西月光町40	(株)ケー・エー・シー 技術研修所
	○ 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
	北野 光昭	676-8688	兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8	(株)カネカ フロンティアバイオ・メディカル研究所
	木下 邦明			
	木村 国雄	520-2324	滋賀県野洲市近江富士 4-5-16	
	日柳 章彦	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所
	久世 博	419-0101	静岡県田方郡函南町桑原三本松1308-125	(株)ボノリサーチセンター 函南研究所
	国友 一朗	580-0016	大阪府松原市上田8-1-20	
	○ 国吉 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
こ	◎◎ 久保 薫	634-8521	奈良県橿原市四条町 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
	○◎ 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 隆	559-0034	大阪府住之江区南港北1-26-16	森ノ宮医療大学保健医療学部鍼灸学科
	○ 黒木 宏二	554-0022	大阪市此花区春日出中 3-1-98	大日本住友製薬(株)
	○◎ 黒澤 努	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
	○◎ 桑村 充	598-8531	大阪府泉佐野市りんくう往来北 1-58	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医病理学教室
	○◎ 桑村 有規	591-8032	大阪府堺市百舌鳥梅町3-14-15	(株)新日本科学
	こ 小池 智也	650-0017	神戸市中央区楠町7-5-1	神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設
	小泉 清	248-0007	神奈川県鎌倉市大町2-3-3キャトルセン鎌倉A21	(株)DIMS医学研究所
	甲田 彰	665-0817	兵庫県宝塚市平井山荘5-24-303	

関西実験動物研究会(個人会員名簿)平成24年10月現在

氏名	郵便番号	住所	所属
小浦 美奈子	567-0085	大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8	(独)医薬基盤研究所
小谷 祐子	565-0871	大阪府茨木市山田丘2-2	大阪大学医学部附属動物実験施設
○ 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
○◎ 近藤 玄	606-8507	京都市左京区聖徳院川原町53	京都大学再生医学科学研究所
○ 近藤 靖	541-8505	大阪府中央区北浜2-6-18	田辺三菱製薬(株) 監査部
近藤 友宏	598-8531	大阪府泉佐野市りんくう往来北1-58	大阪府立大学 実験動物学
さ 今野 兼次郎	603-8555	京都市北区上賀茂本山	京都産業大学
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
三枝 順三	600-8813	京都市下京区中堂寺南町134 京都/サーチパーク2号館	JST 山中PS細胞特別プロジェクト
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
坂田 進	635-0832	奈良県北葛城郡広陵町馬見中 4-2-2	畿央大学
坂本 雄二	651-2241	神戸市西区寒谷 1-5-4	千寿製薬(株)
○ 佐加良 英治	663-8501	兵庫県西宮市武庫川町1-1	兵庫医科大学動物実験施設
佐々木 昌志	554-0022	大阪府比治区春日出中 3 1-98	大日本住友製薬(株)研究管理部
佐藤 秀蔵	532-8686	大阪市淀川区十三本町 2-17-85	(株)武田ラビックス 実験支援部
○ 佐藤 浩	444-8585	愛知県岡崎市明大寺町西郷中 38	自然科学研究機構 生理学研究所
鮫島 秀暢	890-0011	鹿児島市芸里岡地1丁目 22-19	
澤浦 雅人	567-0865	大阪府茨木市横江 2-9-2	
し○◎ 塩見 雄志	650-0017	神戸市中央区南町 7 5 1	日本チャールス・リバー(株)ファスターサポートセンター
○ 塩谷 恭子	565-3565	大阪府茨木市藤白台5-7-1	神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設
清水 何一	606-8304	京都市左京区市田下阿達町37	国立循環器病センター研究所 動物管理室
△ 清水 英男	606-8304	京都市左京区市田下阿達町 37	清水実験材料(株)
清水 大	603-8214	京都市北区紫野露林院町83パークシティ北大路308	清水実験材料(株)
白石 弘之	600-8815	京都市下京区中堂寺栗田町95	マルホ(株)京都 R&D センター 医薬開発研究所
す 杉井 学	576-0031	大阪府交野市森南 2-27-3	
杉橋 裕道	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オナーズ 和食3Vラボラトリー
○ 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 機能ゲノム学分野
鈴木 穂	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	塩野義製薬(株)創薬・疫学研究部
須藤 有二	532-8514	大阪市淀川区加島 2-1-6	アステラスリサーチテクノロジー 株
せ★○◎ 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
そ 曾我 正彦	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	塩野義製薬(株)新薬研究部
た○ 高木 貞明	601-8151	京都市南区上鳥羽若森東向町 93-8	日本エスエルシー(株)
高木 弓枝	433-8114	静岡県浜松市美 3-5-1	日本エスエルシー(株)
高木 康博	565-0871	大阪府茨木市山田丘 2-2	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
○ 高島 俊行	532-0011	大阪市淀川区西中島7-14-36-303	ハムリー(株)国際事業部 大阪出張所
高橋 尚士	650-0047	神戸市中央区港島南町6丁目37-4 H-DEC	(株)ビオスタ
○ 竹之下 誠	648-0003	和歌山県橋本市南町山内 513	(株)イブイオサイエンス
竹鶴 裕亮	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
○◎ 田島 優	565-0871	大阪府茨木市山田丘 2-2	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室
田島 朋子	598-8531	大阪府泉佐野市りんくう往来北 1-58	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科
田中 卓二	500-8285	岐阜県南郷 5丁目1-2	(株)東海細胞研究所
田中 彰人	603-8478	京都市左京区聖徳院川原町	京都大学IPS細胞研究所
堀場 友子	615-0882	京都市南区西京極葛野町28	(株)オリエンタルバイオサービス 営業部
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
ち○ 千葉 薫	569-1125	大阪府葛城市紫町 1-1	JT クリエイトイブサービス R&D サポートグループ
つ 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
辻 嘉昭	650-0033	神戸市中央区京町83番地 XDC神戸ビル5F	サンタサーロ&ステリ プロソリューション株式会社
辻 正継	564-0053	大阪府茨木市江の木町 6-5	(株)ジェーエーシー
○◎ 坪田 裕司	597-0104	大阪府貝塚市水尾158	大阪河崎リハビリテーション大学 理学療法専攻生理学
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
て 寺嶋 昭夫	607-8042	京都市山科区西ノ宮南河原町14	科研製薬(株)総合研究所
出口 央士	606-8507	京都市左京区聖徳院川原町53	京都大学再生医学科学研究所 附属再生実験動物施設
と 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
鳥取 潤一	895-2701	鹿児島県伊佐郡豪町町前自宇池田 3504-157	(株)ジャパンファーム クラウン研究所
な 中原 愛	604-8423	京都市中京区西の京西月光町 40	(株)ケー・エー・シー 技術研修所
直井 国子	920-1192	石川県金沢市角間町	金沢大学
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
○◎ 中井 伸子	601-8550	京都市南区吉祥院西ノ庄門内町14	日本新薬(株)研開発司統括部研管理課
中西 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
○◎ 中村 紳一朗	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
中村 正典	650-0047	神戸市中央区港島南町 1-5-5 BMA3F	カルナバイオサイエンス(株)研究開発部
中山 亮	666-0112	大阪府川西市大和西 3-28-10	
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)
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
に 西井 康恵	635-0832	奈良県北葛城郡広陵町馬見中4-2-2	畿央大学 健康科学部
西川 哲	607-8414	京都市山科区御陵中内町5	京都薬科大学 動物研究センター
西村 正彦	431-3126	静岡県浜松市有玉台4-17-15	
西村 弘道	597-0061	大阪府貝塚市瀬田 172-12	(株)ケー・エー・シー
西山 瑛美	663-8179	兵庫県西宮市甲子園9-11-68	武庫川女子大学 薬学部
西山 秀志	532-8686	大阪府淀川区十三本町 2-17-85	(株)武田ラビックス
新田 静香	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	シオノギケナドパンスリサーチ(株)

関西実験動物研究会(個人会員名簿)平成24年10月現在

	氏名	郵便番号	住所	所属
ね	根本 良夫	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
	野々口 和幸	604-8423	京都市中京区西ノ京西月光町 40	(株)ケー・エー・シー
は○	橋本 正晴	604-8423	京都市中京区西ノ京西月光町 40	(株)ケー・エー・シー アニマルケア事業本部
	浜井 美弥	444-8585	愛知県岡崎市明大寺町西郷中 38	自然科学研究機構 生理学研究所 NBR事業推進室
	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
	原口 心雄	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	塩野義製薬(株) 医薬研究センター
○	原田 正史	545-0051	大阪府阿倍野区旭町	大阪市立大学医学研究科動物実験施設
ひ	引土 知幸	561-0827	大阪府豊中市大黒町1-1-11	大日本除虫菊株式会社 中央研究所
	飛田 康孝	520-3001	滋賀県東海市東坂 91	(株)ケー・エー・シー
○	平川 公昭	541-0044	大阪府中央区伏見町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	561-0825	大阪府豊中市二葉町3-1-1	塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所
	平嶋 司	771-0192	徳島市川内町加賀須野463-10	大塚製薬(株)徳島研究所
	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)油日ラボトリーズ
ふ	福岡 俊文	554-0022	大阪市此花区春日出中3-1-98	大日本住友製薬(株)安全性研究所
	藤沢 公忠	567-0865	大阪府茨木市横江 2-9-2	日本チャールス・リバー(株)カスタマーサポートセンター
	藤田 和隆	561-0825	大阪府豊中市二葉町 3-1-1	シオノギテクノアドバンサーチ(株)
ほ○	星 信彦	657-8501	神戸市灘区六甲台町1-1	神戸大学大学院農学研究科応用動物学科
	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
	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	大阪府堺市西区浜寺諏訪ノ森東1-92-4	
ま	前川 智樹	464-8550	愛知県名古屋市中区鶴舞町65	名古屋大学大学院医学系研究科 実験動物科学
	前田 敏宏			
○	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
○	増岡 通夫			
○◎	松田 潤一郎	567-0085	大阪府茨木市彩都あさぎ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	603-8555	京都市北区上賀茂本山	京都産業大学工学部生物工学科
み	三ツ川 陽子	619-0216	京都府津川市川見台6-5-4	ロート製薬 開発総務グループ
	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	大阪府吹田市山田丘 2-2-B7	大阪大学大学院医学系研究科分子再生医学教室
	水野 洋子	565-0871	大阪府吹田市山田丘3-2	大阪大学 蛋白質研究所 8 F動物室
○	宮下 信泉	761-6793	香川県木田郡三木町大字池戸1750-1	香川大学研究推進機構総合生命科学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	大阪府豊中市上野西 1-12-22	
	宮脇 茂樹	602-0841	京都市上京区河原町通今出川下ル堀井町448-5	iPSアカデミアジャパン株式会社 ライセンス部
も	森 幹雄	564-0053	大阪府吹田市江の木町 33-94	大日本住友製薬(株)研究管理部 管理第2グループ
	森岡 宏至	591-8022	大阪府堺市北区金岡町 1200-6	
	森岡 一輝	544-8666	大阪市生野区巽西 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	251-8555	神奈川県藤沢市村岡東2丁目26-1	武田薬品工業(株)薬剤安全性研究所
○◎	森本 純司	569-8686	大阪府高槻市大学町 2-7	大阪医科大学研究機構実験動物センター
や	安場 正子	520-3031	滋賀県東海市東坂91	(株)ケー・エー・シー バイオサイエンス事業部
	矢野 英樹	619-1401	京都府相楽郡南山城村萱山房小玉181	(株)オリエンタルバイオサービス
	藪内 かおり	665-0033	兵庫県宝塚市伊予志2-4-29-708	((株)新日本科学 CR事業カンパニー前臨床事業部 安全研)
△	山崎 章弘	174-8505	東京都板橋区小豆沢3-6-10	オリエンタル酵母工業(株) バイオ事業本部 ライフサイエンス部
	山崎 樹里	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
○◎	山添 裕之	554-0022	大阪市此花区春日出中3-1-98	住友化学(株)生物環境科学研究所
	山手 文至	599-8531	大阪府堺市学園町1-1	大阪府立大学・農・獣医療病理
	山田 篤	532-8514	大阪市淀川区加島2-1-6	アステラスリサーチテクノロジ(株)安全性研究部
○	山田 宣永	950-2181	新潟県西區五十嵐二の町 8050	新潟大学農学部資源動物遺伝学分野
	山田 泰広	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	京都大学 iPS細胞研究所
○	山中 久	541-0045	大阪府中央区道修町2-2-6 道修町後藤ビル7F	(株)イナリサーチ
○	山本 博	930-0194	富山県富山市杉谷 2630	富山大学生命科学先端研究センター 動物資源開発分野
	山本 博章	526-0829	滋賀県長浜市田村町1266	長浜バイオ大学
○◎	山本 好男	518-0131	三重県伊賀市ゆめが丘1-3-3「ゆめテクノ伊賀」内	三重大学社会連携研究センター 伊賀研究拠点
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研究科細胞分子医学
わ	若狭 芳男	101-0021	東京都千代田区外神田6-16-9 外神田千代田ビル3階	(株)イナリサーチ 東京支所
	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	東京慈恵会医科大学 総合医学研究センター 実験動物研究施設

上記個人会員名簿に追加、訂正等があれば

事務局(TEL/FAX:075-753-4687, 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 24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テクノロジー(株)動物管理部	532-0031 大阪市淀川区加島 2-1-6
3	(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
4	(株)イブバイオサイエンス	648-0003 和歌山県橋本市隅田町 513
5	(株)エーテック	662-0854 兵庫県西宮市壱塚町2-15サンコーポユウⅡ201号室
6	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
7	(株)大塚製薬工場 研究開発センター	772-8601 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 115
8	オリエンタル酵母工業(株)大阪バイオ営業所	564-0043 大阪府吹田市南吹田 4-4-1
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	(株)ケー・エー・シー	604-8423 京都市中京区西の京西月光町 40
12	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
13	参天製薬(株)研究開発センター	630-0101 生駒市高山町 8916-16
14	塩野義製薬(株)医薬研究本部	561-0825 大阪府豊中市二葉町 3-1-1
15	清水実験材料(株)	606-8304 京都市左京区吉田下阿達町 37
16	(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自字池田 3504-157
17	白井松器械(株)	540-0003 大阪市中央区森ノ宮中央 1-19-16
18	(株)新日本科学 大阪支社	541-0044 大阪市中央区伏見町2-1-1三井住友銀行高麗橋ビル
19	(株)精研	542-0066 大阪市中央区瓦屋町2丁目11-16
20	高塚ライフサイエンス(株)	700-8577 岡山市今1丁目 3-9
21	(株)トランスジェニック	650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町7-1-14
22	財団法人動物繁殖研究所	300-0134 茨城県かすみがうら市深谷1103
23	(株)夏目製作所	113-0034 東京都文京区湯島 2-18-6
24	日精バイリス(株)	528-0052 滋賀県甲賀市水口町宇川555
25	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
26	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
27	日本新薬(株)創薬研究所・安全性研究部	601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
28	日本チャールス・リバー(株)カスタマーサポートセンター	567-0865 大阪府茨木市横江2-9-2
29	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
30	(株)ビオスタ	650-0047 神戸市中央区港島南町6丁目7番4号 HI-DEC 404
31	(株)フェニックスバイオ	321-0973 栃木県宇都宮市岩曽町1198-4
32	丸石製薬(株)中央研究所	538-0042 大阪市鶴見区今津中 2-2-18
33	三浦工業(株)メディカル西日本営業部	579-8502 東大阪市西石切町 7-5-1 三浦大阪ビル3F
34	(株)美濃ラボ	503-0321 岐阜県海津郡平田町今尾 1195-1
35	(株)メディエート	611-0041 宇治市横島町目川 117-5
36	(株)レナテック	259-1114 神奈川県伊勢原市高森4-19-15

入会

平成23年11月28日 (株)レナテック

平成24年4月4日 (株)トランスジェニック

退会

平成24年6月26日 三和プラントエンジニアリング(株)

平成24年7月18日 (株)島津製作所

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/FAX:075-753-4687, e-mail:kansajim@anim.med.kyoto-u.ac.jp)

関西実験動物研究会 評議員名簿

第10期(平成 23年度～ 25年度)

氏名	所属
浅野 裕三	(株)ボゾリサーチセンター函南研究所
阿部 敏男	
飯田 晶敏	岐阜大学 応用生物科学部獣医学課程
池田 卓也	日本チャールス・リバー(株)
池田 克己	武庫川女子大学 薬学部
今井 良悦	武田薬品工業(株)研究業務部 動物管理グループ
上田 正次	(株)フェニックスバイオ宇都宮事業所
海野 隆	(株)JCLバイオアッセイ 西脇ラボ
大野 民生	名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育支援センター
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	京都大学霊長類研究所 人類進化モデル研究センター
沖本 一夫	株式会社ケーエーシー バイオサイエンス事業部 病理部
春日 久男	(株)武田ラビックス
喜多 正和	京都府立医科大学大学院医学研究科実験動物センター
北田 一博	北海道大学先端科学技術共同研究センター
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
倉林 譲	森ノ宮医療大学保健医療学部鍼灸学科
庫本 高志	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
黒木 宏二	大日本住友製薬(株)
黒澤 努	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学
桑村 充	大阪府立大学大学院農学生命科学科獣医病理
小林 欣滋	(株)新日本科学 大阪病理センター
近藤 玄	京都大学再生医科学研究所
近藤 靖	田辺三菱製薬(株)先端医学研究部
佐加良 英治	兵庫医科大学動物実験施設
佐藤 浩	自然科学研究機構 生理学研究所
塩見 雅志	神戸大学医学部附属動物実験施設
塩谷 恭子	国立循環器病センター研究所 動物管理室
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
高木 貞明	日本エスエルシー(株)
高島 俊行	ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所
竹之下 誠	(株)イブバイオサイエンス
田島 優	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学
千葉 薫	JT クリエイティブサービス R&Dサポートグループ
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
中井 伸子	日本新薬(株)研究企画統括部研究管理課
中村 紳一朗	滋賀医科大学動物生命科学研究センター
橋本 正晴	(株)ケーエーシー アニマルケア事業本部
原田 正史	大阪市立大学大学院医学研究科動物実験施設

関西実験動物研究会 会長・幹事・監事名簿

(平成23年～25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	京都府立医科大学大学院医学研究科実験動物センター
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	前 (株)武田ラビックス 光事業所
池田 卓也	日本チャールス・リバー(株)
岡田 利也	大阪府立大学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
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生命環境科学研究科獣医病理学
近藤 玄	京都大学再生医科学研究所
塩見 雅志	神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設
田島 優	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学
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
松田潤一郎	(独)医薬基盤研究所 生物資源研究部 実験動物開発研究室
森本 純司	大阪医科大学研究機構実験動物センター
山添 裕之	住友化学(株)生物環境科学研究所
横井 伯英	神戸大学大学院医学研究科細胞分子医学
編集： 山本 好男	三重大学社会連携研究センター・伊賀研究拠点
飯田 晶敏	岐阜大学 応用生物科学部獣医学課程
中村紳一郎	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)研開企画統括部研開管理課
監事： 清水 英男	清水実験材料(株)
山崎 章弘	オリエンタル酵母工業(株)

平成23年度 収支決算書

費目		金額 (円)	平成23年度予算	
			金額 (円)	対比 (円)
繰越金		1,566,190	1,566,190	0
収入 の 部	会費	2,023,000	2,231,000	△208,000
	普通会员	498,000(166)	486,000(162)	12,000
	評議員	271,000(55)	285,000(57)	△14,000
	維持会員	1,080,000(36)	1,260,000(42)	△180,000
	参加費 (非会員)	174,000(87)	200,000(100)	△26,000
	会報代金	0	1,500	△1,500
	預金利息	255	500	△245
-----		-----	-----	-----
収入計		2,023,255	2,233,000	△209,745
収入総計		3,589,445	3,799,190	△209,745
支出 の 部	事務局経費	334,349	630,000	295,651
	人件費	0	350,000	350,000
	通信費	125,669	150,000	24,331
	事務費	28,815	40,000	11,185
	印刷費	179,865	90,000	△89,865
	機関誌発行経費	667,800	630,000	△37,800
	編集費	0	30,000	30,000
	印刷費	667,800	600,000	△67,800
	集会経費	839,921	980,000	140,079
	会場費	49,300	150,000	100,700
	講演者招待費	487,340	500,000	12,660
	幹事会・評議員会	234,281	250,000	15,719
	アルバイト費	69,000	80,000	11,000
	予備費	0	50,000	50,000
-----		-----	-----	-----
支出計		1,842,070	2,290,000	447,930
繰越剰余金		1,747,375	1,509,190	238,185
支出総計		3,589,445	3,799,190	△209,745

参考： 年度内収支 (収入2,023,255 - 支出 1,842,070) = 181,185

平成 24 年度 関西実験動物研究会予算書

(普通会员費:3,000 円)

(評議員会費:5,000 円)

(維持会費:30,000 円)

(当日参加費:2,000 円)

費目		平成 24 年度予算	平成 23年度決算(円)
繰越金		1,747,375	1,566,190
収入の部	会費収入	2,134,000	2,023,000
	普通会员費(口)	474,000(158)	498,000(166)
	評議員会費(口)	290,000(58)	271,000(55)
	維持会費(団体)	1,170,000(39)	1,080,000(36)
	参加費(非会員)(口)	200,000(100)	174,000(87)
	会報代金	1,500	0
	預金利息	250	255
収入計		2,135,750	2,023,255
収入総計		3,883,125	3,589,445
支出の部	事務局経費	1,070,000	334,349
	人件費	700,000	0
	通信費	150,000	125,669
	事務用消耗品費	40,000	28,815
	印刷費	180,000	179,865
	機関誌発行経費	630,000	667,800
	編集費	30,000	0
	印刷費	600,000	667,800
	集会経費	980,000	839,921
	会場費	100,000	49,300
	講演者招待費	550,000	487,340
	幹事会・評議員会	250,000	234,281
	アルバイト費	80,000	69,000
予備費		50,000	0
支出計		2,730,000	1,842,070
繰越剰余金		1,153,125	1,747,375
支出総計		3,883,125	3,589,445

関西実験動物研究会会則

I. 総則

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

II. 会員

- (4) 本会の会員は個人からなる普通会員と法人及びこれに準ずる団体からなる維持会員からなる。
- (5) 会員は本会の趣旨に賛同し、本会を維持するために会費を支払う。
- (6) 会費は前納とし、普通会員は年額 3,000 円、評議員は 5,000 円、維持会員は 30,000 円とする。
- (7) 会員は会誌の配付を受ける。
- (8) 本会に名誉会員をおくことができる。

III. 役員

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

IV. 総会

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

V. 会計

- (19) 本会の事業年度は毎年 1 月 1 日より 12 月 31 日までとする。
- (20) 本会の経費は会費、寄付金その他の収入をもってあてる。

VI. 附則

- (21) 本会則は昭和 59 年 3 月 16 日より施行する。
- (22) 本会則の改正は評議員会の議決を経て総会の承認を受ける。
- (23) 本会の事務局は京都市左京区吉田近衛町 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設内に置く。

VII. 附則

- (24) 本会則は平成 2 年 3 月 9 日より施行し、平成 2 年 1 月 1 日より適用する。
- (25) 本会則は平成 8 年 3 月 9 日より施行し、平成 8 年 1 月 1 日より適用する。
- (26) 本会則は平成 14 年 3 月 8 日より施行し、平成 14 年 1 月 1 日より適用する。

2013 年 2 月 28 日

関西実験動物研究会

会員各位

会長 芹川 忠夫

関西実験動物研究会会報 34 号の訂正について

平素より、関西実験動物研究会の活動にご協力を賜り、誠にありがとうございます。

お手元に関西実験動物研究会会報 34 号が届いているものと存じますが、不手際により記載にいくつかの誤りがございました。以下のとおり訂正、追加をさせていただきます。

関係各位にはご迷惑をおかけしましたことを深くおわび申し上げます。

記

1. 目次、色紙、裏表紙の第 114 回研究会 小山公滋は、正しくは小山公成
2. 91 頁の 5 行目 (独) 基盤技術研究所 図書室は、正しくは(独) 医薬基盤研究所
3. 100 頁 個人会員 横井伯英の所属は、分子代謝医学
4. 100 頁 個人会員 和田あづみは、平成 24 年 10 月ご逝去により削除
5. 103 頁 会長・幹事・監事名簿 横井伯英の所属は、分子代謝医学
6. 102 頁 評議員名簿に印刷もれがありました。右頁のように追加訂正します。
 - 1) 評議員名簿 阿部敏男の所属 前 (株)武田ラビックス 光事業所
 - 2) 評議員名簿 宮寫宏彰の所属 (株)ケーエーシー
 - 3) 評議員名簿 山田宜永の所属 新潟大学農学部
 - 4) 評議員名簿 森島英喜の所属 武田薬品工業(株)開発研究センター
 - 5) 評議員名簿 北田一博の所属 北海道大学大学院理学研究院

関西実験動物研究会 評議員名簿

第10期(平成 23年度～ 25年度)

氏名	所属
浅野 裕三	(株)ポリサーチセンター函南研究所
阿部 敏男	前 (株)武田ラビックス 光事業所
飯田 晶敏	岐阜大学応用生物科学部獣医学課程
池田 卓也	日本チャールス・リバー(株)
池田 克己	武庫川女子大学 薬学部
今井 良悦	武田薬品工業(株)湘南研究所
上田 正次	(株)フェニックスバイオ宇都宮事業所
海野 隆	(株)JGLバイオアッセイ
大野 民生	名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育支援センター
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	京都大学霊長類研究所 人類進化モデル研究センター
沖本 一夫	(株)ケーエーシー バイオサイエンス事業部 病理部
春日 久男	(株)武田ラビックス
喜多 正和	京都府立医科大学大学院医学研究科実験動物センター
北田 一博	北海道大学大学院理学研究院
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
倉林 譲	岡山大学医学部
庫本 高志	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
黒木 宏二	大日本住友製薬(株)
黒澤 努	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学
桑村 充	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科
小林 欣滋	(株)新日本科学 大阪病理センター
近藤 玄	京都大学再生医科学研究所
近藤 靖	田辺三菱製薬(株)
佐加良 英治	兵庫医科大学動物実験施設
佐藤 浩	自然科学研究機構生理学研究所
塩見 雅志	神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設
塩谷 恭子	国立循環器病センター研究所 動物管理室
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
高木 貞明	日本エス・エル・シー(株)
高島 俊行	ハムリー(株)国際事業所 大阪出張所
竹之下 誠	(株)イフバイオサイエンス
田島 優	大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学
千葉 薫	(株)JT クリエイティブサービス 高槻事業所 動物管理課
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
中井 伸子	日本新薬㈱研開発企画統括部研開発業務部
中村 紳一朗	滋賀医科大学動物生命科学センター
橋本 正晴	(株)ケーエーシー アニマルケア事業本部
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	シオノギテクノアドバンスリサーチ(株)
星 信彦	神戸大学大学院農学研究科応用動物学講座
真下 知士	京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
増岡 通夫	(株)トランスジェニック
松田 潤一郎	(独)医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部
宮下 信泉	香川大学研究推進機構総合生命科学研究センター動物実験部門
宮嶋 宏彰	(株)ケーエーシー
宮嶋 正康	和歌山県立医科大学実験動物施設
森島 英喜	武田薬品工業(株)薬剤安全性研究所
森本 純司	大阪医科大学実験動物センター
山添 裕之	住友化学(株)生物環境科学研究科
山田 宜永	新潟大学農学部資源動物遺伝学分野
山中 久	(株)イナリサーチ
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
山本 好男	三重大学社会連携研究センター・伊賀研究拠点
横井 伯英	神戸大学大学院医学研究科分子代謝医学

上記評議員名簿に追加、訂正等があれば

事務局(TEL/FAX:075-753-4687 :e-mail:kansaijim@anim.med.kyoto-u.ac.jp)にご連絡下さい)

平成24年12月15日 印 刷
平成24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
〒525-0047 滋賀県草津市追分5丁目4番11号

関西実験動物研究会会報 第34号
Kansai Journal of Laboratory Animals
平成24年12月

第111回研究会：医薬品の開発を支える基盤研究－安全性評価研究の進展－

- 山田 弘：大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した安全性バイオマーカー探索 1
今井 良悦：実験動物の眼毒性－網膜障害部位と網膜電図（ERG） 9
阿部 敏男：ラット切歯の病理－薬剤安全性試験でみられた症例 13
飯田 晶敏：皮膚の病態モデル動物の病理－医薬品の薬効・安全性研究から 22

第112回研究会

＜特別講演＞

- 佐治 英郎：生体分子イメージング：概要と臨床画像診断・創薬研究への展開 35
池上 博司：モデル動物を用いた糖尿病の遺伝解析：1型、2型、そして・・・ 41
＜会員の発表 12題＞ 51

第113回研究会：マウスモデルを用いた神経機能の解明

- 吉川 欣亮：内耳有毛細胞の感覚毛形成におけるWhirlinの役割 65
高橋 良輔：パーキンソン病の分子病態－動物モデルを中心に 71
＜トピックス＞
喜多 正和：家畜伝染病予防法施行規則の改正 72

第114回研究会：泌尿生殖器の発生と病態

- 山田 源：発生制御遺伝子と病態ミュータントモデルから考える生殖器官形成 81
山手 丈至：ラット実験モデルの解析から見てきた腎線維化の病理発生 83
＜トピックス＞
小山 公滋：実験動物における環境エンリッチメント充実への取り組み 90

＜関西実験動物研究会だより＞ 91

- 幹事会、評議員会、総会の議事概要 93 会員の異動 97
個人会員名簿 98 維持会員名簿 101 評議員名簿 102
会長、幹事、監事名簿 103 収支・予算 104 会則 106