

関西実験動物研究会会報

Kansai Journal of Laboratory Animals

平成28年12月 38号

関西実験動物研究会

Kansai Laboratory Animal Research Association

目 次

<第127回研究会（平成27年9月12日）>

テーマ：哺乳動物における生殖工学技術の新たな展開

1. CRISPR/Cas9による哺乳動物でのゲノム編集
真下 知士（大阪大学医学部附属実験動物施設） 1
2. ライブセルイメージングを用いた着床前初期胚の質の評価
山縣 一夫（近畿大学生物理工学部 遺伝子工学科） 5

<トピックス>

動物福祉と供養の倫理

- 伊勢田 哲治（京都大学文学研究科 現代文化学専攻現代文化学講座）... 6

<第128回研究会（平成27年12月4日）>

特別講演

1. iPS細胞を用いる細胞治療の現状と展望
木村 貴文（京大iPS細胞研究所 基盤技術研究） 23
2. 角膜再生医療のあゆみ
外園 千恵（京都府医大院・医・視覚機能再生外科） 24

<一般講演>

- 会員の発表10題..... 25

<第129回研究会（平成28年3月4日）>

テーマ：マウスとサルを用いて脳の高次機能を探る

1. マウスを用いた情動性行動の解析
小出 剛（国立遺伝学研究所 マウス開発研究室） 37
2. 霊長類の脳科学——特に脊髄損傷からの機能回復機構に関して
伊佐 正（京都大学大学院医学研究科 神経生物学） 46

<第130回研究会（平成28年 6 月17日）>

テーマ：神経科学の新たな展開

1. 細胞骨格の調整による神経細胞の形態制御機構

八木 秀司（兵庫医科大学解剖学細胞生物部門） 49

2. 大脳新皮質の形成とリーラーマウス

寺島 俊雄（元神戸大学大学院医学研究科 神経発生学分野） 52

<トピックス>

ARRIVE guidelines

塩見 雅志（神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設） 53

<関西実験動物研究会だより> 61

<幹事会、評議員会、総会の議事概要> 62

<維持会員名簿> 67

<評議員名簿> 68

<会長、幹事、監事名簿> 69

<収支・予算、会則> 70

<第127回研究会（平成27年 9 月12日）>

テーマ：哺乳動物における生殖工学技術の新たな展開

1. CRISPR/Cas9による哺乳動物でのゲノム編集

真下 知士（大阪大学医学部附属実験動物施設）

2. ライブセルイメージングを用いた着床前初期胚の質の評価

山縣 一夫（近畿大学生物理工学部 遺伝子工学科）

<トピックス>

動物福祉と供養の倫理

伊勢田 哲治（京都大学文学研究科 現代文化学専攻現代文化学講座）

CRISPR/Cas9 による哺乳動物でのゲノム編集

真下知士

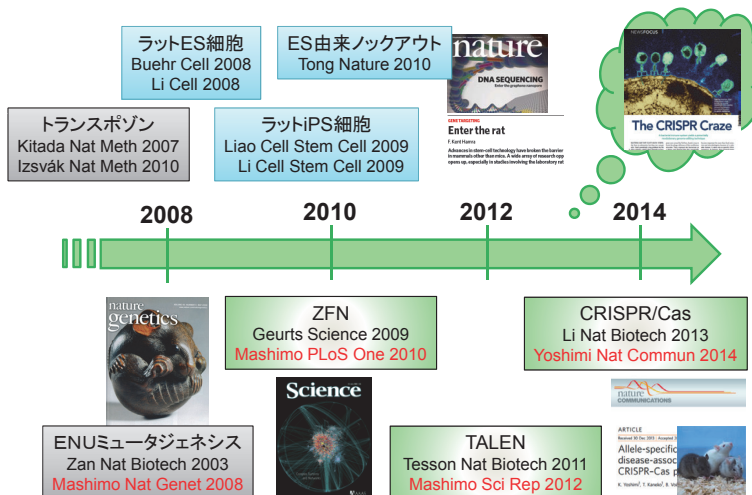
大阪大学大学院医学系研究科附属動物実験施設

近年、ZFN、TALEN、CRISPR といったゲノム編集技術の登場により、簡単、短期間、低コストで遺伝子改変動物を作製できるようになった。これら人工ヌクレアーゼは、受精卵にインジェクションするだけで遺伝子改変動物を作製できるため、ES 細胞が利用できなかったマウス以外の実験動物でも遺伝子改変が可能となった。これまでに実験用ラットを中心に行ってきたゲノム編集技術の方法、さらにゲノム編集技術により開発した疾患モデルラットについて、紹介する。

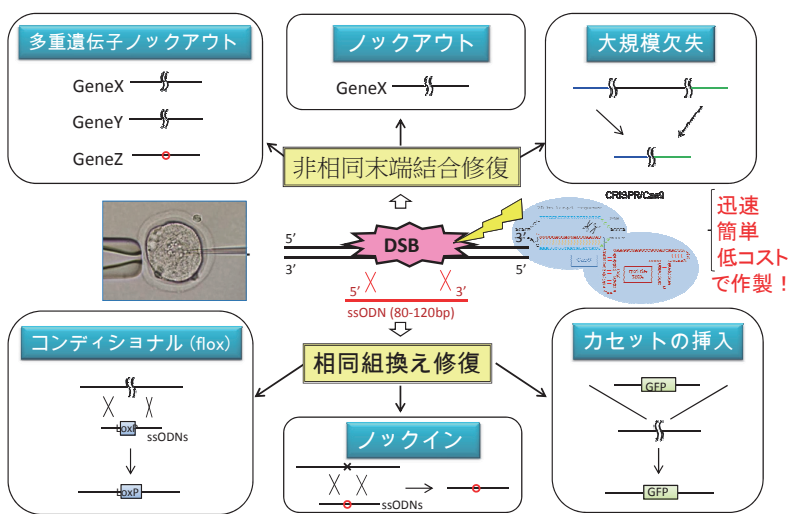
我々は、ラット遺伝子の片側アレルだけを改変したアレル特異的ゲノム編集、一本鎖オリゴヌクレオチド (ssODN) を用いることで、1 塩基置換、数十塩基挿入、数 kb 欠失といった様々なノックインを行ってきた (Yoshimi K *et al.*, *Nat Commun* 2014)。短い DNA 断片のゲノム編集は ssODN を利用するが、GFP などの長い DNA 配列はドナープラスミドを用いる。我々は、標的配列とプラスミド DNA を二つの gRNA (はさみ) で切断し、切断点を結合させるための二つの ssODN (のり) を利用することで、効率的にプラスミドをノックインする方法 (2H20P 法) を開発した。さらに 2H20P 法を利用することで、BAC プラスミドの標的配列への導入や、ラット遺伝子をヒト遺伝子ホモログへ入れ換えたヒト遺伝子置換にも成功した (Yoshimi K *et al.*, *Nat Commun* 2016)。

CRISPR/Cas9 は、マウス、ラットだけでなく様々な生物種においてノックアウト、ノックインなどのゲノム編集を行うことができる。今後、遺伝子機能解析、病態解明、新規医薬品の開発等に広く利用されるだろう。

ラットにおける遺伝子改変技術の歴史！



実験用ラットにおけるゲノム編集基盤技術



遺伝子改変ラットの作製(京大:2008-2014)



遺伝子改変法	特徴	種 類	系統	機関	モデル
ENU ミュータジェネシス	○ENUアーカイブ × 点突然変異	遺伝子変異	16系統	10機関	てんかん、がん、肥満、 高脂血症、など
ZFN	○簡単、KO × 特許、特異性	ノックアウト	12系統	9機関	免疫不全、アトピー、 動脈硬化、筋ジスなど
TALEN	○簡単、効率的 × デザイン	ノックアウト	11系統	6機関	免疫不全、てんかん、 脱髄、代謝、発生など
CRISPR/Cas9	◎簡単、短期間、 費用、自由な編集	ノックアウト ノックイン	11系統 13系統	11機関	毛色、パーキンソン、 動脈硬化、免疫不全、 酸化ストレスなど
合計			63系統	36機関	

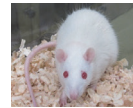
<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/gma>

ラットはマウスよりヒトに近い？

Tgモデル		比較		比較	
	ヒト	マウス	ラット	文献	
	アルツハイマー	ヒト症状と異なる	ヒト類似(タウオパチー、神経消失等)	Cohen, J Neurosci 2013	
	パーキンソン	ヒト症状と異なる	ヒト類似(ドーパミン変性等)	Nuber, Brain 2013	
	ハンチントン病	ヒト症状と異なる	ヒト類似(神経原線維変化、不随意運動)	Yu, Neurobiol Dis 2012	
KOモデル					
	ヒト	マウス	ラット	文献	
	大腸がん(APC)	小腸に腫瘍	ヒト類似(大腸に腫瘍)	Amos, PNAS 2007	
	免疫不全(SCID)	Leaky(一部Ig生産)	Leakyなし(T、B細胞欠失、体重減少)	Mashimo, Cell Rep 2012	
	肥満症(OB)	TZD薬投与による脂肪肝増悪	TZD薬投与による脂肪肝増悪 遺伝子発現変化がヒト類似	Aizawa-Abe, Physiol Genomics 2013	
	小脳失調症(AT)	小脳失調なし	ヒト類似(免疫不全、小脳失調)	unpublished	

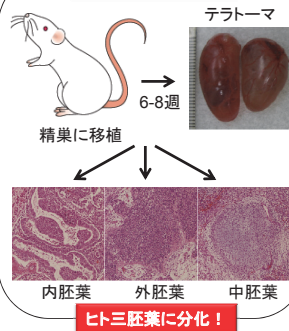
ヒト化ラットの開発！

ヒト化動物: 拒絶反応の弱い免疫不全動物に
ヒト細胞や組織を移植した動物

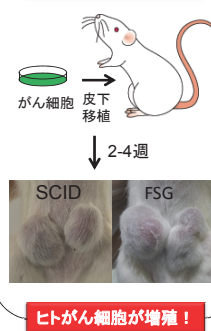


FSGラット

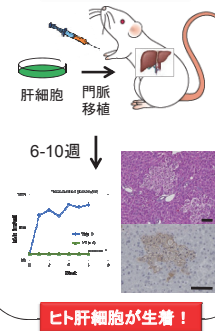
ヒトiPS細胞



ヒトがん細胞



ヒト肝細胞



(Mashimo et al. *Cell Reports* 2012)

大阪大学医学部附属動物実験施設

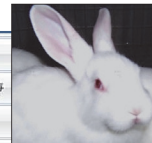
利用時間: 年中無休 受付時間: 平日9:00-17:00
TEL: 06-6879-9101 / FAX: 06-6879-9107

計行事予定	お知らせ
12/20 学生ユーザー登録作業報告 12/21 12/14 上院委員会及び利用委員会について	12/20 学生ユーザー登録作業報告 12/21 12/14 上院委員会及び利用委員会について

生殖工学ユニット

(大阪大学医学部附属動物実験施設)

- マウスSPF化、受精卵凍結保存
- 遺伝子改変マウスの作製 (トランスジェニック、ES細胞等)
- CRISPRによる自由なゲノム編集 (ノックイン、コンディショナル)
- マウス、ラット、ウサギにおけるゲノム編集



<http://www.iexas-osaka-u.jp/index.htm>

ライブセルイメージングを用いた着床前初期胚の質の評価

山縣 一夫

近畿大学生物理工学部

国立社会保障・人口問題研究所の調査によると、2010年時点で不妊に悩み、実際に何らかの治療を受けているカップルは実に6組に1組にのぼる。一方で、生殖補助医療技術が進歩しているにも関わらずその成功率は20%前後であり、むしろ近年は減少傾向にある(日本産科婦人科学会「倫理委員会・登録・調査小委員会報告」)。その主たる原因として、母体の高齢化や外的環境ストレスによる胚の質の低下が想定されている。つまり、妊娠率を向上させるためには、胚の質を科学的知見によって理解し、正確に評価する手立てが必要であろう。

現在、評価基準として呼吸活性や遺伝子発現、エピジェネティクス、活性酸素産生、染色体正常性などが挙げられ、それらと発生率の関係が議論されている。特に染色体異常に関しては、不妊患者の8から9割の胚において異数性や染色体モザイシズム(注:1つの胚であるにもかかわらず、染色体の構成が割球間で異なること)があることが最近になって報告されており、その原因解明は喫緊の課題である。これら胚の質を表すと考えられるさまざまな因子は、発生段階で時々刻々変化するものであり、かつ、染色体モザイシズムからもわかる通り、必ずしもすべての割球で等価であるとは言えない。つまり、より正確に質を評価しそれを理解するためには、ある瞬間、ある部分を切り取るような手法ではなく、継時的にかつ胚全体を観察する必要がある。また、これら現象がいかに関係しながら胚の質を制御しているのかについて明らかにするためにも、現象を数値として表し(定量化)相関関係を記載することが重要であると考えている。我々は、胚にダメージを与えずにさまざまな現象を3次的に継時観察できるライブセルイメージング技術を開発し、胚の評価につなげることを目的として研究を行っている。

本講演では、これまでの技術開発に加えて、得られた多次元画像情報をコンピューター処理し、そこから独自のアルゴリズムで自動認識を行うことで、各種特徴を抽出、定量化する手法を解説する。それにより、マウス胚の発生速度や染色体分配異常を定量化し、胚の質を評価する試みを紹介したい。さらに、最近、より多くの情報を抽出するために、胚へのダメージを極力抑えたまま画像や時間分解能を飛躍的に向上させる取り組みを行っている。そこで、マウス胚を用いた高精細イメージングの結果に加えて、所属機関の倫理審査、日本産科婦人科学会への登録を経て、患者へのインフォームドコンセントを得て実施されたヒト胚高解像度イメージングの進捗に関して話させていたいただきたいと考えている。

動物福祉と供養の倫理

伊勢田哲治（京都大学）

日本における動物の福祉への配慮の取り組みは常に欧米からの外圧に答える形で、いわば受動的に進んできたように見える。動物実験に対する規制も同様のパターンをとってきた。このように後追いにまわらざるをえなくなる一つの理由は、日本の文化において動物福祉のとりくみの背後にある思想が非常に異質だからではないだろうか。発表者の分析では、欧米における動物福祉を理解するためには動物の権利論との対抗関係を視野に入れる必要があり、そして動物の権利論は「種差別」の概念を通して過去の人権運動から訴求力を得ている。倫理学においても、動物の権利論への反論は非常に難しいことが判明し、動物への配慮が何らかの形で求められるようになっている。

しかし、日本文化の文脈でも「腑に落ちる」動物福祉の理論を構築することで、単なる欧米の後追いでない動物福祉の取り組みを日本から発信していくことができるのではないだろうか。その手がかりとして注目されるのが「動物供養」や「動物慰霊」という営みである。日本では学術機関も含めて広く行われている動物供養であるが、諸外国ではあまり行われていない。日本において人間と動物の関係が供養を軸としていることをきちんと考察していくならば、日本からの人間と動物の関係についての発信は可能かもしれない。

ただし、日本的な動物倫理を構築しても、それが欧米の観点から受け入れ不可能であったり、まじめにうけとってもらえないような水準のものであったりしたなら、そうした役割は果たせない。本稿では、動物供養の基礎にある考え方を「犠牲にするものとされるものの間の関係から発生する責任」ととらえ、これを一種の关系的倫理として倫理学の中に位置づける。

なお、本稿ではそれぞれの話題についてつまみ食いのような形でしか紹介することができない。最後の「供養の倫理」をめぐる論点以外は拙著『動物からの倫理学入門』（伊勢田 2008）でより体系的に紹介しているので、興味を持たれた方はそちらを参照されたい。

1 動物福祉・動物の権利運動・動物解放論

動物についての倫理的考え方を理解する上では、外からは区別が分かりにくい動物福祉、動物の権利運動、動物解放論の3つの概念の違いを知っておく必要がある。

まず、動物福祉(animal welfare)とは、1950年代に提唱された「3つのR」や1960年代から1970年代にかけて形成された「5つの自由」などを中心とした動物の待遇改善の運動である。動物実験を行う研究者や畜産業関係者などを中心に進められてきた。

次に動物の権利運動(animal rights movement)がある。これは動物への人道的扱いをラディカルに求める運動である。この運動は、人間が動物を利用している現状から出発するのではなく、そもそも人間と生物学的種が異なるというだけで他の動物に何の権利も認めないというのは「種差別」(speciesism)だ、という認識から出発する。この出発点から、動物の権利運動では、動物実験（とりわけ化粧品などの嗜好品のための動物実験）や集約的畜産業（いわゆる「工場畜産」factory farming）については全廃かそれに近い措置を求め、スポーツハンティング、毛皮の使用などに対しても非人道的であるとして厳しく非難する。

最後に、動物解放論(animal liberation)はピーター・シンガーやトム・レーガンといった哲学者が行っている、動物の権利運動の理論的根拠となる哲学的な考察である。ただし、おなじ「動物解放」という言葉を使っている、過激な動物の権利運動団体である「動物解放戦線」(Animal Liberation Front, ALF)の主張とは区別する必要がある。動物の権利運動はシンガーの『動物の解放』などの著作を出発点としてはじまった。種差別という言葉を作ったのはリチャード・ライダーという動物愛護活動家だが、この言葉を広め、動物について考える上での基礎概念の一つとしたのは、ライダーらが共著した本についてのシンガーの書評だった。近年では、人間と動物の関係はいかにあるべきかということ論じる領域は「動物倫理学」(animal ethics)と呼ばれることが増えてきたが、動物解放論はその中の主要な立場の一つである。

動物解放論がどのような議論をしているか、簡単に見ておこう。動物解放論の議論は、幸福を増やすような行為はよい行為であるとか、われわれは他者に危害を加えてはならないという義務（危害原理と呼ばれる）などから出発する

(これらは、以下で見るように、倫理学において道德の基本的な原理とみなされているものである)。そして、生物学的な事実として、動物もまた快楽や苦痛を感じ、したがって危害を被ることがありうる。動物だからというだけの理由で幸福や利害に配慮しないでもいい、というのは、黒人だからというだけで配慮しないでもいいというのが人種差別であるのと同じように、種差別だということになる(これについてはさらにあとで補足する)。種差別を避けるには、道德的に正当化可能な根拠なしに人間と動物を別扱いするのはやめるしかない。

ただ、人間以外の動物の持つ利害がホモ・サピエンスとまったく同じとは限らない。たとえばシンガーは死という概念を持たない生物にとっては「死なない」という利害は成立せず、したがってそういう生物を殺すこと自体は危害としないと論じる(シンガー 1999)。しかし、仮に生命を奪うこと自体が危害とならないとしても、現在の動物の利用法の多くが動物に苦痛を与え、不幸にし、危害を加えている。

この認識にもとづいて、これらの哲学者たちは、自ら動物実験や工場畜産などの具体例に踏み込んで、立場表明をしてきた。その主張内容は、哲学的立場によって若干の差はあれ、動物の権利運動の主張と近いものだった。

動物福祉と動物の権利運動は別個の動きではあるが、1980年代以降の動物福祉の強化の動きは動物の権利運動抜きには理解できない。動物の権利運動は実験動物や畜産動物の置かれているみじめな境遇を(ときには隠し撮りなどの手段を使って)世間に公表し、動物実験廃止や工場畜産廃止の運動を盛り上げてきた。これに対抗し、動物実験や工場畜産という営みへの世論の支持を維持するためには、動物実験を行う研究者や畜産業の関係者たちは、「別に動物実験や工場畜産を廃止せずとも、きちんと規制をかけることで動物の苦痛は減らすことができる」ということを示す必要があった。これが1980年代以降に動物福祉の取り組みが急速に進んだ一つの理由だと考えられる。そうした因果関係を証明するのはもちろん難しいが、たとえば3つのRという概念が1950年代に提案されていたながら1970年代までほとんど言及されておらず、動物の権利運動が盛んになった1980年代に急速に広まったことは一つの傍証となるだろう。

2 動物解放論の背景となる倫理学の基礎

動物の権利運動がなぜそれだけ強い影響力を持つか理解するには、それを支える論理としての動物解放論についての理解が不可欠である。これはとりわけ日本において重要だと思われる。というのも、前節で紹介したような動物解放論の議論の組み立てには、多くの日本人が違和感を抱いているようだからである（統計をとったわけではないので、あくまで印象論ではあるが）。そして、そうした違和感があるとするなら、違和感の源を理解するには、動物解放論の背景となる倫理学について知るのが一つの方法である。

倫理学と一口にいても内容はさまざまだが、ここで紹介するのはイギリスやアメリカで特に 20 世紀に発達してきた英米倫理学である。シンガーもレーガンもこの分野の専門家であり、この分野の考え方を背景に立論しているからである。

英米倫理学を特徴づけるのは、言語分析や概念分析という道具を使い、できるだけ明晰に議論を行うという志向性を持つ点である。英米の倫理学においてもカントやアリストテレスといった他の国の大哲学者の主張は参照されるが、それらはあくまで英米流に消化された形で取り込まれている。以下、本稿では英米の倫理学に話を限るので、特に断らないかぎり「倫理学」といえば英米倫理学を指す。

倫理学はさらにいくつかの問題領域に区別される。よく使われる区別として、「規範倫理学」と「メタ倫理学」という区別がある。規範倫理学とは「われわれは何をなすべきか」という、正しい規範についてストレートに問う営みである。メタ倫理学とは、一歩引いて、「そもそも「善い」とか「べき」とかそういう判断をするとき、我々は一体何をしているのだろうか」と考える分野である。これだけでは分かりにくいので少し比喻を使って解説する。道を歩いていて、外国人に話しかけられたとしよう。相手の言葉はよく分からなかったが、どうやら駅に行きたいらしい。自分も駅がどこにあるか知らなかったのでいろいろ調べて「たぶんあっちだよ」と教えてあげた、とする。このとき、わたしは二段階のタスクをこなしている。最初が相手がそもそも何を質問しているかをはっきりさせるというタスク、次がその質問に対する答えを探すというタスクである。倫理学は、この駅を探す外国人の質問のようなものとして道徳的な問いをとらえている。まず「善い」や「べき」をつかった質問がどういう質問なの

かはっきりさせるというタスクがあり（これがメタ倫理学）、次にその質問への答えを探すというタスクがある（これが規範倫理学）わけである。

駅の場所であれば調べれば大体一つの答えが見えてくるが、「われわれは何をすべきか」という問いについて倫理学者たちが論じてきた結果は、一つの答えには収束していない。どうやら、われわれが「倫理」や「道德」と呼んでいるものは、お互いに対立するような性質を持ついくつかの考え方の集まりのようなのである。そのため、規範倫理学では、倫理や道德の異なる側面に注目するいくつかの基礎理論が対立しつづける状況が続いている。代表的な対立としては、行為の評価の根拠（どこに着目してある行為をいいとか悪いとか言うのか）についての帰結主義、義務論、徳倫理学の対立である。

帰結主義によれば、行為の評価の根拠はその行為の結果である。シンガーのような「幸福」を重視し、幸福を増進するかどうかで行為の善し悪しを判断する立場は帰結主義の一種の「功利主義」である。義務論によれば、行為の評価の根拠はその行為の内容であり、どんな結果を生むかは二の次である。レーガンは「生の主体」と呼ばれるカテゴリーの存在（ここで詳しく説明するスペースはないが、信念や欲求や記憶や性格を持つ存在で、哺乳動物ならだいたいこの条件を満たす）を尊重する義務を理論の基礎においており、これは義務論に属する。徳倫理学は、行為の評価の根拠はその行為がどのような性格や動機を持つ人によってなされたかで行為を評価する。徳は文化差が大きく、ギリシャ哲学では四元徳（勇気、知恵、節制、正義）、儒教では五常（仁、義、礼、智、信）などがリストアップされる。徳倫理学に基づく動物倫理も存在するが、動物の権利運動の成立にはほとんど関わっていないので今回は紹介しない。

もう一つ、本稿のあとの方の議論とのかかわりでここで言及しておきたいのが、責任の根拠からの分類、つまりわれわれが道徳的に行為する責任はどこから発生しているか、ということについての分類である。実は英米のほとんどの倫理学理論は「普遍的倫理」ないし「客観的倫理」に分類される。すなわち「幸福」や「生の主体」が普遍的な価値や客観的価値を持つと考え、それが責任の根拠になるという立場である。帰結主義、義務論、また、「博愛」など他人に向かう徳を重視する徳倫理学などがこれに含まれる。他方、自分自身に対する責任こそが倫理の根拠だ、という「自己志向的倫理」の考え方もある。倫理学で

は少数派だが、自分の能力を開発し発揮することに価値がある、というようなタイプの徳倫理学（ニーチェの考え方がこれに近い）はこれに分類される。最後に、特定の相手に対して、相手との関係を根拠として責任が発生するのだという「関係的倫理」という考え方もある。これを基本原理に据えるのがケアの倫理とよばれる考え方で、親が子に対して持つ責任のように、相手が自分に頼らざるをえないということ自体が責任の根拠になると考える。

これらさまざまな規範倫理学上の立場が対立するためには、これらは同じことについての主張でなくてはならない。先程の比喻を使うなら、駅に向かうルートは分かれ道を左だ、という人と駅に向かうルートは分かれ道を右だ、という人は対立するが、駅に向かうルートは左だ、という人と市役所に行くルートは右だ、という人では言っていることは矛盾しない。矛盾しないのに、お互いに違う行き先の話をしていることに気づかずに「右だよ」「いや、左だ」と論争していたらそれは滑稽である。行き先についての論争ならこういう行き違いは比較的簡単に気づくが、抽象的な概念の場合はお互い違うものの話をしていることに気づかずにいることがしばしば起きるので注意が必要である。そもそも倫理とは何かというメタ倫理学が必要になるのはこのせいである。

実はメタ倫理学という分野もいろいろな立場があって、規範倫理学以上に多様である。しかし、ここではそのさまざまな立場の多くが認める道徳的判断の特徴の一つに注目する。それは「普遍化可能性」と呼ばれる考え方である。普遍化可能性とは、ある場面である倫理判断を下したなら、それと道徳的に重要な点で変わらないあらゆる場面で同じ判断にコミットすることになる、という考え方である。もう少し平たい言葉で言うなら、いわゆるダブルスタンダードは道徳的判断については許されない、ということである。

普遍化可能性という考えがどう適用されるか、いくつか事例を見てみよう。たとえば、ある野党の政治家が「首相たるもの失言をしたら退陣するべきだ」と主張して与党を批判していたとしよう。この政治家がのちに選挙で与党となつて、自分の党から首相が出て、その首相が同様の失言をしたとしよう。この政治家は自分の党の首相に対しても同様に「退陣するべきだ」と主張しなければ筋が通らない。「いや、うちの首相は退陣しなくてもいい」と前言を翻すなら、それはダブスタであり、この政治家の発言はそもそも道徳判断ではなかったと

言わざるをえない。あるいは、「人間は知性が高いから、知性の劣った動物を好きに扱ってよい」と言って動物の利用を正当化したとしよう。これは、「知性が高い存在は知性の劣った存在を好きに扱っていい」という判断を暗黙の前提にしている。ダブスタをしないということは、自分が「知性の劣った動物」の立場に立ったとしても同じ判断をするということである。

「普遍化可能性」はいわゆる「普遍性」とは違うので注意が必要である。だれもが同じ判断を下すという意味ではなく、自分の判断にはあらゆる場面で責任を持つことが求められるという趣旨である。だから、さきほどの分類でいう自己志向的倫理や関係的倫理でも普遍化可能な判断を下すことはありうる。「わたしはあなたと特別な関係があるからあなたを守り育てる責任がある」という判断を下した人が別の相手に対して「わたしは君とは特別な関係にないから別に君に対する責任はない」という判断をしても別にダブスタにはなっていない。

3 倫理学から動物解放論へ

シンガーやレーガンの動物解放論は、前節で紹介したような倫理学の考え方を深く反映している。シンガーの立場を例に考えよう（もう一人の代表者であるレーガンについては前掲『動物からの倫理学入門』を参照されたい）。

シンガーの倫理学の基本となる原理は「利害に対する平等な配慮の原理」と呼ばれるが、これは功利主義の一種（したがって帰結主義の一種）である。また、シンガーは「利害」の主観説をとり、「願いが叶う」ことを利益、「叶わない」ことを不利益ととらえている（倫理学の用語では「選好充足」と呼ばれる）。このあたりも帰結主義の倫理学の基礎的な議論がそのまま援用されている。動物の「願い」もそれが単に動物のものだという理由で無視するのは「平等な配慮の原理」に反する。

他方、「願い」をそもそも持たないものは利益・不利益も持たない。ここから、シンガーの興味深い議論である、「多くの動物については、命を奪うこと自体は危害とはならない」という主張が出て来る。ある生物が本質的に持ち得ない「願い」に対応する利害はない。多くの動物は「自己」や「未来」の概念を持たないので、「生存」という概念を理解しえず、「生存したい」という願いももちえない。だから彼らは生存することへの利害を持ち得ない。

シンガーの立場の特徴は、「行為のよしあしはそれがどのくらい人々の願いを叶えるかで決まる」という非常に抽象度の高い倫理学の理論を、できるだけ余計な手を加えずにそのまま動物を殺すことの是非という非常に具体的な問題にあてはめていることである。手を加えないことで、恣意的な要素が減り、結果として、もとの抽象的な理論の説得力がそのまま具体的な議論の説得力につながっている。

普遍化可能性という考え方は、すでに紹介したように人間の動物への態度を考える上でも十分適用可能であり、実際にシンガー、レーガンをはじめとする動物解放論の議論の中で繰り返し用いられている。一般に、人間に対してしてはならないことは、なんらかの根拠を示せないかぎり、他の動物に対してしてもはならない。もちろん、そこで持ち出される根拠自体、われわれが道徳的に妥当だと認めるものでなくてはならない。これはまさに種差別を批判する考え方であり、種差別の議論は普遍化可能性という性質の直接的な適用例となっている。

種差別批判に反論しようとする、この点はさらに明確になる。たとえば、人間には他の動物にはない能力があるから、それを根拠に別扱いするのは種差別ではないのではないかと、というのは誰しもが思いつくことだろう。たとえば言葉を話すことができない存在は配慮しなくていいはずだ、とか、倫理というものも約束事的一种なのだから、約束を理解する能力を持たない存在に対しては、倫理的な責任は発生しないとか、そういった議論がありうる。しかし、こういう議論で持ち出される能力はどれをとっても、ある種の動物（たとえばイヌ）と同程度か、それ以下しか持たないというヒトの個体が存在する（乳児、認知症患者、精神障害者 etc.）。そうした人たちは総称して「限界事例」(marginal cases)と呼ばれる。その人たちが配慮の対象になるのに動物は配慮の対象にならないというのはダブスタである。

また人種は生物学的に根拠がないのに対し、生物学的種は明確に存在するから、人種差別と種差別は同列には扱えない、という路線で種差別批判に反論する人がいるかもしれない。これはホモ・サピエンスと他の生物種とのゲノムの違いが、道徳的な扱いを変える根拠になりうるという主張だと理解できる。しかし、遺伝的な差をそういう場面で使っていいという考え方は、人間どうし

の間では遺伝子差別につながりうる。人種差別も、生まれつきの肌の色を決めるような遺伝子に着目した別扱い、として正当化されてしまいかねない。それでもなお、人間同士については生まれ持った遺伝子や肌の色の遺伝子で差別するのはいけない、と主張するなら、遺伝的差異というものの扱いが、人間同士の場合と人間対動物の場合とでダブスタになってしまっている疑いがある。

もう一つだけ見ておこう。現状人間は動物を利用して生きており、動物解放論はまったくその現状にあっていない。これに対し、女性差別や人種差別は現状やってはならないことになっている。したがって、机上の空論ではなく、現実 に即して何をするべきか考えるべきだ。このような現実主義的な反応もあるだろう。この現実主義的な反応は、大変立派なことを言っているように見えるが、ほんの200年も遡れば、奴隷農場主が奴隷解放論に対して同じように「現実主義的」な答えをしていただろうし、同じころに女性解放論についても同じようなやりとりがありえただろう。もし、当時の「現実主義者」たちに対して、奴隷制や女性差別を現にやっているということはまったく奴隷制や女性差別を正当化することにならない、と答えるなら、現在の現実主義者に対しても同じ答えをしなければダブスタとなる。

以上のような応酬から見えるのは、動物解放論は、普遍的な価値にもとづいて筋を通して考えるという倫理的思考のプロセスの模範的な例だということである。「限界事例の人々もふくめてあらゆる人が危害を被らないなどの基本的権利を持つ」という考え方と、普遍化可能性（つまりダブスタの禁止）などの倫理学で合意された前提を組み合わせると、ほとんど不可避免的に動物にも危害を被らない権利に類するものを認めざるをえなくなるのである。

4 日本人に腑に落ちる動物倫理とは

筆者は、以上のような動物解放論の議論とその背景となる倫理的な考え方を講演や講義などさまざまな場所で紹介してきた。そこから一つ感じてきたのは、欧米において非常な説得力をもって受け止められてきた動物解放論の議論が、日本の聴衆にはほとんどピンとこないようだということである。これは筆者の講演者としての力不足もあるだろうが、それよりも深いところで、倫理学的な考え方は、日本人の多くが持っている倫理観と、非常に基本的なところで異

なる前提に依拠している可能性がある。

まず、よく言われるのは、功利主義や義務論といった規範倫理学の理論が日本人にはなじみがないということである。確かに、たとえば義務論で出てくるような絶対的な権利や義務という考え方は日本には近代になって入ってきたものであり、いまだによそよそしさがあるということは十分考えられる。ただし、現代の民主社会の基礎となっている「基本的人権」という理念は、まさにこの絶対的な権利の一種であり、西洋的な規範倫理学など認めない、という人は、民主主義社会の基礎そのものを掘り崩してしまう可能性がある。

判断の整合性や普遍化可能性を重視する点も違和感の原因になりうる。日本人はもしかしたら、そもそも道徳や倫理についての判断がなんらかの整合性や合理性を持たなくてはならない、という前提を受け入れていないのかもしれない。もちろん、人間についての判断と動物についての判断が整合的でなくてはならないという前提を否定するなら、もちろん動物解放論を相手にする必要はなくなる。しかし整合性は合理的な思考と深く結びついている。普遍化可能性は、道徳問題について筋道を立てて考える上での数少ない手がかりの一つである。日本人がこれらの要請を拒否するなら、欧米人からは日本人はそもそも合理的に議論できない野蛮な民族だとみなされることになるだろう。

民主主義を放棄するのも欧米人から野蛮人扱いされるのもいやだ、でも功利主義も義務論も普遍化可能性もピンとこないし、だから動物解放論はさっぱり説得力が感じられない。こんなふうに思う人もいるかもしれない。そういう人にできることはあるだろうか。よく分からないものをだまって受け入れるしかないのだろうか。

ここで筆者が提案したいのは、われわれ自身にとっても「腑に落ちる」と同時に欧米人にも尊重したいという気持ちを起こさせるような動物倫理を日本から提案し、それを基礎にすえつつ動物福祉の取り組みを行うという方向性である。現在、さまざまなマイノリティの文化や価値観を尊重する「多元文化主義」の考え方が欧米で重視されるようになっている。きちんと発信するならば、日本的な動物倫理が建設的な形で欧米の動物倫理に取り入れられることもあるだろう。それは、日本人にとっても欧米人にとっても、そして何より動物たち自身にとってもより好ましい結果につながるだろう。

日本的な動物倫理と一口にいても、日本人の動物観は多様な要素が渾然一体となって成立しており、一概にどんなものかというのは難しい。宗教でいえば、仏教と神道の混合が日本人の動物観や自然観の基層をなしていると思われるが、この二つの宗教はもともと動物や自然についてかなり異なった態度を持っている。神道の影響をうけて日本独自に発達したと考えられるのが「悉有仏性論」である。これは人間以外の動物から植物、はては山や川といった無生物にいたるまで仏となる性質を持つ、つまり一種の魂を持つという考え方である。

「動物愛護」という言葉は西洋流の動物愛護運動が日本に入ってきたときに作られた言葉だが、ここでも少し日本的なひねりが加えられている。「動物愛護」にあたる欧米語の言葉には、「愛」という情操的な要素は含まれていない。たとえばイギリスでは「動物虐待防止」(prevention of cruelty to animals)や「人道的扱い」(humane treatment)が伝統的に動物愛護を指す言葉として使われてきたが、実際に我々が動物に対して何をするかという行動にもつばら着目した表現である。日本でも最初の動物愛護団体は「動物虐待防止会」と名付けられたが、ほどなくして「動物愛護会」と改名された。この改名は、動物の待遇改善を主目的とする欧米の伝統的運動と、動物を愛し護る心を涵養するという情操教育を主目的とする日本の伝統的運動の差を表しているように思われる。

日本的な動物倫理を象徴するもう一つの特徴が動物供養・動物慰霊という風習である(伊勢田 2011)。これは日本以外ではほとんど行われていないのに対し、日本では動物を産業的に利用する多くの業種で広く行われている。とりわけ、動物実験機関が必ずと言っていいほど動物供養・動物慰霊祭などの行事を行っていることは注目に値する(西川・森下 2011a, 西川・森下 2011b, Nishikawa and Morishita 2012)。本来宗教的な行事であるはずの供養や慰霊祭が、迷信や宗教とは距離をおくはずの科学研究の場で行われている。さらに言えば、国立大学や国立研究機関でも動物供養・動物慰霊は広く行われているのだが、公的機関が宗教行事を行うということには抵抗があるのが普通だろう。もっと興味深いのは、キリスト教系の大学での動物慰霊である。動物は靈魂をもたないというキリスト教の教理から考えると動物に対する礼拝は異端になる可能性もあるのだが、名古屋学院大学では「実験動物感謝記念礼拝」を行っているという(大宮 2012)。さまざまな不利な条件をのりこえてこれだけ動物供養・動物慰

霊が普及しているということは、日本人と動物の関係にかなり深く根ざした行事なのだと推測される。

実は日本人が供養するのは動物ばかりではない。草木供養、針供養、人形供養など、植物から道具にいたるまで、多様なものが供養される（これは悉有仏性論から考えても自然である）。供養される対象に共通するのは、人間による利用と関わって命を失った、ないし（針や人形の場合は）廃棄された、という「人間との関わりにおける犠牲」である。関わりを基礎に置くという意味で、これらの供養の営みは第二節で分類した中でいう「関係的倫理」に分類できそうである。

動物供養・動物慰霊は多面的な意味を持つ。秋田大学では動物実験慰霊式の式辞を公開しているが、その基調となるのは「感謝」と「敬意」である。平成26年の慰霊式では以下のように述べられている。「これまでの医学生物学の発展には、数多くの実験動物の犠牲の上に成し遂げられたものであり、常に哀悼と敬意の念を忘れることがあってはなりません。」「本学における医学研究のために尊い命を捧げ犠牲となられた多くの実験動物に対し、謹んで感謝と敬意の念を表し、我々の健康や福祉が動物たちの命のうえに成り立っている事実を再認識して研究に従事していくことを誓い、慰霊の言葉といたします。」¹ これは日本の動物実験を行う研究者が動物に対して持つ倫理観や態度のある側面を端的にあらわしているように思われる。

実験動物への感謝と敬意の念は動物福祉にもつながる。同じ秋田大学の慰霊式の式辞では以下のようなことも述べられている。「近年では、分子細胞学的研究手法の発展により、細胞のみの使用によって目的とする研究成果を上げることが可能になり、研究が進んでおりますが、それでもヒトへの応用を考えると、命ある動物個体を用いての検証が必要になります。そこで我々は無駄な動物使用数の削減、代替法の利用に基づいた適正な実験計画を練り、動物の健康管理、ストレス・苦痛軽減の実施に尚一層努め、実験に携るすべての者が、命を大切に思い、取り扱う心構えで、研究に真摯に取り組み、社会に貢献できる成果を

1

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~doubutu/Default/ireisai/ireisiki26/ireisiki.html>

発信し、還元することが使命であると考えます。」つまり、実験で犠牲となる動物に感謝と敬意の念を持つならば、それは自然に無駄な実験や無用な苦痛を差し控える方向へ向い、3つのRの実践につながるというわけである。さらには、「犠牲を無駄にしない」という考え方は、犠牲に基づく研究をきちんと形にし公表するという倫理にもつながる。これは欧米の動物福祉にはあまり見られない発想である。日本的な動物倫理の手がかりの一つはこのあたりにあるように思われる。

他方、ある調査によれば、動物実験に従事する研究者・学生の7割が「動物実験に罪悪感・抵抗感がある」と答え、そのうち41%がその感情を「供養」という形で処理していると答えている（依田ら1999）。こうした面をとらえて、産業動物の動物供養を「免罪符」と批判する論者もいる。「短絡を承知で言ってしまうと、こうした供養が現代日本で果たしている機能は、個人の私的活動を全面的に解放するための心理的・文化的装置であり、ひいてはそれが資本主義的企業経営の全面解放を保証する心理的・文化的装置としても流用されているということではないか」（中村2001, p.242）。つまり、動物供養が動物福祉にとりくまないことの代償行為となってしまうてはいないか、というわけである。動物供養という儀式が、動物福祉へ向かう面と、逆に動物福祉の取り組みを消極的にしてしまう面と、両方を持つことは意識にとどめておくべきだろう。

5 比肩性を持つ「動物供養の倫理」のために

日本の動物観や動物倫理を言語化して発信するのは、欧米の動物福祉の単なる押しつけを脱する第一歩となるだろう。しかし、多元文化主義の下で尊重されるような価値観とみなしてもらえるためには、いくつかの条件を満たさなくてはならないだろう。たとえばISのような残虐な刑罰をよしとする「文化」やボコ・ハラムのように女子教育を誘拐等の手段を使って妨害するような「文化」は、多元文化主義の下でもとうてい尊重すべき文化とはみなされないだろう。

筆者は異質であっても尊重される倫理の持つべき性質として、「比肩性」というものを考えることができるのではないかと考えている。あるマイノリティ文化の規範が主流文化と「比肩する」ための条件として、若干天下り的であるが以下のようなことが考えられるのではないだろうか。

(1) 人権など、文化依存性の低い基本的な利害は尊重される構造になっていること

(2) 他の文化における重要な利害と調停可能であること

(3) その文化にとって非常に重要な価値観であること

(4) 単にその文化の支配的グループにとって都合のいいだけの規範になっていないこと

(5) 理論化、洗練が行われていること

たとえば、女子教育を否定する「文化」は、(1) や (4) の観点から認められないだろうし、ただの思いつきのようなものは (3) や (5) の観点から認められないだろう。欧米の主要な価値と対立するもの ((2) の条件を満たさないもの) が価値観として認めてもらいにくいのは言うまでもない。

では、動物倫理としてみたときの「動物供養」はどうだろうか。(1) と (2) については、動物福祉を動物の基本的利害と見なすのか、欧米文化の特別な価値観と見なすのかで判断が分かれるが、いずれにせよ供養し感謝を示せばどんな利用をしてもよい、というのは (1) ないしは (2) に反するのは確かだろう。他方、(3) については、動物を扱うさまざまな業種にわたってこれだけ浸透し、宗教性が薄いと思われる動物実験機関にまでおよんでいる動物供養・動物慰霊という慣習はかなりわれわれの価値観の基層と結びついていると言っているだろう。(4) についても、動物が日本文化の虐げられたメンバーと見るかどうかで判断が分かれるだろう。しかし、動物供養が単に罪悪感を解消する装置になっているとしたら、結局動物供養の考え方は人間にとって都合のいいだけのものになっているとみなされる可能性は十分にある。以上のような点も含め、まだ動物供養・動物慰霊に基づく動物倫理の考え方はきちんと整理・洗練されているとはいえず、(5) の条件も満たされない。

したがって、日本からの動物倫理の発信を行うために次に行わなければならない作業は、(1) (2) (4) などの条件をできるだけクリアするような形で、われわれが感じていることを洗練し、理論化していくことではないかと思われる。以下、その端緒となるような考察を若干行って本稿を閉じたい。

動物供養をめぐる感謝や敬意の気持ちにつきまとう一つの概念的な問題として、はたして動物実験に供せられた動物に対して「感謝」したり「敬意」をはらったりするというのは、「感謝」や「敬意」という言葉の意味からして適当だろうか、という問題がある。これはたとえば、スーザン・イリフが紹介するゲルフ大学の動物メモリアルサービス（これは海外において動物供養に類する行事が行われている珍しい例の一つである）の言葉で指摘されている(Illif 2002)。感謝というのは通常自発的に何かをしてくれた相手に対して感じるものである。「雨に感謝する」といった用例はなくはないが、それでもこちらから相手を犠牲にした場合には「感謝」という表現は不適切である。たとえば、強盗が被害者に「感謝」するのは変である。そこで、ゲルフ大学のメモリアルサービスでは、自分が犠牲にせざるをえなかった相手に対して感じる感謝に似た気持ちをとりあえず「有り難さ」(gratefulness)と呼び分けている。

秋田大学の「慰霊の言葉」に見られるように、有り難さの気持ちを突き詰めるなら、相手の犠牲を無駄にせず、きちんと研究に生かすなど、さまざまな形でわれわれの行動につながる。その気持ちをつきつめれば、無駄な犠牲を求めない、3つのRの考え方にもつながるはずである。この考え方をつきつめていくなれば、先にあげた(1)(2)(4)などの要請は、単なる欧米の価値観への妥協としてではなく、われわれに腑に落ちる、内発的なものとして、自然に解決していくことになるだろう。

「供養の倫理」を倫理学の言葉でもう少し理論化するならば、これはすでに触れたように関係的倫理の一種である。倫理学の主流は普遍的倫理だが、これもすでに紹介したように、「ケアの倫理」という、関係的倫理の立場も存在する。これは、ケアするものとされるものの関係に立つことでケアの責任が発生するという考え方である。供養の倫理の場合は、自らのために犠牲をはらってもらった（相手の意図にかかわらず）ことで犠牲に報いる責任が発生する。ケアの倫理においては愛情が人を動かすのに対し、供養の倫理の場合は「有り難さの気持ち」が人を動かす。

供養の考え方をこのように位置づけるメリットは、欧米の主流の価値観との距離が測りやすくなり、お互いの違いが明確になることである。また、理論化・抽象化することで(5)の条件も満たされるだろう。

さらには、同じ構造の「ケアの倫理」が、たとえば人権思想とどのような関わりを持ってきたかを調べることで、供養の倫理がたとえば動物の権利運動とどのように関わればいいのかも出てくるだろう。ケアの倫理についても指摘されていることだが、関係的倫理は「だれもが持つ人権」という概念と折り合いが悪い。つまり、相手との関係にかかわらず相手の人権は尊重しなくてはならないはずが、ケアの倫理では自分と関係ない相手はどうでもいいことになってしまう。動物についての関係的倫理も同じ問題をかかえる。ケアの倫理は、ケアの対象を直接関係のない人まで拡張したり(つまり関係的倫理から普遍的倫理へと衣替えしたり)、通常の人権思想とケアの倫理の併用を考えたりするなど、いろいろな工夫をして折り合いをつけてきている。同じような工夫が、これから供養の倫理を洗練していく際にも役立つことだろう。

ただ、以上のような考察を進めていく上で、筆者には気になることがある。それは、実際に動物実験に携わる方たちが、欧米流の動物福祉の規制を一方的に受け入れさせられ、後追いをさせられているという現状を問題と感じているかどうかということである。だれも問題と感じていないなら、本稿のような考察は無駄となるだろう。さらには、その対案として「有り難さの気持ち」に基づく責任という考え方は、現場の方たちにとって「腑に落ちる」ものなのか、それとも、実験動物供養は所詮罪悪感を処理するだけのものだと感じているのか、といったことも気になる。もしこういう点で問題意識が共有されていないのであれば、供養の倫理について考察を進めるのは意味がないことになるだろう。この点について、ぜひ、動物実験の現場にいる方たちからの情報発信、フィードバックをいただけると大変ありがたい。

文献

和文

伊勢田哲治(2008)『動物からの倫理学入門』名古屋大学出版会

伊勢田哲治(2011)「動物実験の倫理---権利・福祉・供養---」一ノ瀬正樹、新島典子編『ヒトと動物の死生学-犬や猫との共生、そして動物倫理』東京大学大学院人文社会系研究科 107-130 ページ

大宮有博(2012)「名古屋学院大学における実験動物感謝記念礼拝の取り組み

—私たちのいのちの源に目をむける礼拝の神学的考察（1）—」名古屋学院大学
論集 社会科学篇第 49 巻 第 2 号 67-75 ページ

ピーター・シンガー(1999)『実践の倫理 新版』山内友三郎ほか訳(原著は
Practical Ethics, second edition, 1993) 昭和堂

中村生雄(2001)『祭祀と供犠—日本人の自然観・動物観』宝蔵館

西川哲、森下直貴 (2011a) 「実験動物の慰霊祭について考える ～アンケート
の結果から～」『静岡実験動物研究会会報』37(1)別冊 2-6 ページ

西川哲、森下直貴 (2011b) 「実験動物慰霊祭参列者の意識調査：アンケート
の結果から」『実験動物技術』46(2)67-72

依田健太郎・松尾しのぶ (1999) 「動物実験の倫理に関する調査研究」『東海
大学紀要 開発工学部』9 pp. 265-274.

欧文

Illif, S. A. (2002) “An additional “R”: remembering the animals.” ILAR Journal 43(1), pp.
38-47.

Nishikawa, T. Morishita N. (2012) “Current status of memorial services
for laboratory animals in Japan: A Questionnaire survey” *Experimental
Animals* 61(2) 177-181.

<第128回研究会（平成27年12月 4 日）>

特別講演

1. iPS細胞を用いる細胞治療の現状と展望

木村 貴文（京大iPS細胞研究所 基盤技術研究）

2. 角膜再生医療のあゆみ

外園 千恵（京都府医大院・医・視覚機能再生外科）

<一般講演>

会員の発表10題

iPS 細胞を用いる細胞治療の現状と展望

京都大学 iPS 細胞研究所 基盤技術研究部門

木村貴文

induced pluripotent stem cell (iPS 細胞)は、多能性幹細胞の特性を利した新たな細胞治療を創生するための臨床用リソースとして期待できることから、その基礎研究から臨床応用に至るまでを資金とシステムの両側面から強く推進してきました。

その成果もあり、平成 26 年 9 月には理化学研究所の高橋政代プロジェクトリーダーらによって世界発となる iPS 細胞を用いた細胞治療が実施され、この時に自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮の移植を受けた患者の経過は良好です。平成 23～24 年度の再生医療実現化ハイウェイでの採択課題（10 課題）のうち 5 課題が iPS 細胞を用いるものですが、それらに必要な移植細胞リソースである医療用 iPS 細胞ストックは iPS 細胞研究所（CiRA）において拡充がはかられており、iPS 細胞を用いるハイウェイ課題のいくつかはここ一両年で実施可能なところまでたどり着くものと期待されています。

とはいえ、コストのかかる研究的医療をささえる社会全体のしくみや海外での細胞治療の動向なども見極めながら、新たな細胞治療を、先進医療を経て保険医療として定着させるための長期的な戦略が求められましょう。本講ではこのような問題を提起させていただきながら、iPS 細胞を用いる細胞治療の将来展望についてみなさんと一緒に考えてみたいと思います。

角膜再生医療のあゆみ

京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学

外園千恵

角膜とは「くろめ」の表層を覆う透明な組織で、上皮・実質・内皮という三つの層から成り立っています。このうち角膜上皮が何らかの理由で傷害されると角膜の表面が混濁し視力障害をきたすようになります。その代表的な疾患としては、先天無虹彩、化学外傷、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡などがあります。角膜上皮の障害による角膜混濁を治療するには「角膜上皮移植」を行わねばなりません。しかしながら、上皮移植は通常の角膜移植である全層移植よりもさらに眼球の新鮮さが必要であり、圧倒的なドナー不足から何年も上皮移植を待っている患者さんが数多くいらっしゃいます。また上皮移植を必要とする角膜疾患の一部は難治性疾患に分類され、通常の角膜上皮移植では満足する視力回復を得ることが困難です。

近年、再生医学は目覚ましい進展を遂げつつありますが、角膜は体の表面にあることから手術的なアプローチがしやすく、試験管内あるいは動物実験で得られた成果を実際の治療に応用しやすいという利点をもっています。京都府立医科大学眼科では、角膜上皮を増やして人工的な角膜上皮シートを作成することに成功し、1999年より臨床応用を行ってきました。その結果、角膜上皮シートの移植はドナー不足を補うのみでなく、さまざまな効果をもつことがわかってきました。さらには、口腔粘膜を少量採取して角膜に似た上皮シートを作成することにも成功し、これにより患者さん本人の細胞を使った上皮移植（自家移植）もできるようになりました。

本講演では角膜再生医療の現状について、角膜が透明である理由、角膜上皮移植の概念、我々が長年取り組み、現在は先進医療Bとして実施している培養自家口腔粘膜上皮シート移植の成果、今後の方向などをお話させていただく予定です。

第128回関西実験動物研究会

平成27年12月4日（金）京都大学 楽友会館

1. TRM/Kyo ラットにおける本態性振戦の原因遺伝子の解明

○西谷あい1、田中美有1、桑村 充2、佐久間哲史3、山本 卓3、吉田裕作4、鈴木登志郎4、庫本高志1

（1 京大院・医・動物実験施設、2 大阪府大・獣医病理、3 広島大・理、4 日本エスエルシー）

2. ミエリン異常ミュータントラットの病態比較

○谷村聡美1、田中美有1、2、竹中重雄1、井澤武史1、庫本高志2、山手丈至1、桑村 充1

（1 大阪府大、2 京大院・医・動物実験施設）

3. 新規肥満・糖尿病モデル ZFDM ラットにおける脾島の形態学的解析

○横井伯英1、本田洸平1、田村香楠子1、山口拓郎1、川畑綾子1、星野貴一2、星野雅行2、清野 進1

（1 神戸大院・医・分子代謝医学、2 星野試験動物飼育所）

4. アトピー性皮膚炎モデルラットの治療試験

○庫本高志1、横江繭子1、西谷あい1、由利 梓1、日合 弘2、杵島健治3

（1 京大院・医・動物実験施設、2 京大、3 京大・医・皮膚科学）

5. WHHLMI ウサギを用いた新規脂質低下剤の薬剤効果および作用機序

○田村翔平1、ユウイン2、永坂亮輔1、中川貴之1、小池智也2、塩見雅志1,2

（神戸大院・医・疾患モデル動物病態生理1、動物実験施設2）

6. 冠動脈の走行がアテローム性動脈硬化病変の発生・進展に及ぼす影響、WHHLMI ウサギを用いた病理組織学的解析

○永坂亮輔1、小池智也2、田村翔平1、ユウイン2、塩見雅志1,2

（神戸大院・医・疾患モデル動物病態生理1、動物実験施設2）

7. 系統差による癌型 K-Ras 依存的な肺発癌感受性遺伝子座の探索

○齋藤浩充、鈴木 昇

（三重大生命科学研究支援センター・機能ゲノミクス・動物機能ゲノミクス）

8. 4週間の反復投与毒性試験結果（肝臓小核試験および病理組織学的検査）から肝発がん性を予測する

○濱田修一1、森田 健2、成見香瑞範3、涌生ゆみ1、川迫一史1、大山ワカ子3、本間正充2、林 真4

（ILSI メディエンス、2 医薬品食品衛生研究所、3 ヤクルト本社、4 食品農医薬品安全性評価センター）

9. 大阪大学大学院医学系研究科 附属最先端医療イノベーションセンター中大動物実験施設の紹介

○福田 肇、橋川美子、小薮 望、梶川幸子、水野洋子、田島 優
(阪大院・医・最先端医療イノベーションセンター中大7動物実験施設)

10. CAR バチルスに学名がつきました！

○池 郁生¹、坂本光央¹、小久保年章²
(¹ 理研バイオリソースセンター、² 放医研基盤技術センター)

TRM/Kyo ラットにおける本態性振戦の原因遺伝子の解明

○西谷あい¹、田中美有¹、桑村 充²、佐久間哲史³、山本 卓³、吉田裕作⁴、鈴木登志郎⁴、庫本高志¹

(¹京大院・医・動物実験施設、²大阪府大・獣医病理、³広島大・理、⁴日本エスエルシー)

【背景】最近、我々は TRM/Kyo ラットを本態性振戦モデルとして確立した。また、本態性振戦は、第 10 染色体上の *tm* 変異と第 2 染色体上の *Hcn1* 遺伝子の A354V ミスセンス変異が組合わさることで発症することを見出した (Kuramoto et al., 2015)。

tm 変異は、約 200kb の欠失であり、12 個の遺伝子を含む。このうち、aspartoacylase 遺伝子(*Aspa*)が本態性振戦の有力な候補遺伝子であると考えた。そこで、*Aspa* 機能欠損変異と *Hcn1*^{A354V} 変異をともにホモにもつダブルミュータントラットを作製した。

【材料と方法】TALEN 法により、*Aspa* 遺伝子のエクソン 4 に変異を導入し、*Aspa* ノックアウトラットを作製した。次いで、*Aspa* ノックアウトラットと *Hcn1*^{A354V} をホモに持つ WTC/Kyo ラットを交配させ、F2 産子から *Aspa/Hcn1* ダブルミュータントラットを得た。

【結果と考察】

Aspa 遺伝子エクソン 4 に 16bp の欠失を持つ変異ラットが得られた。このラットの脳では、*Aspa* 転写産物と ASPA タンパク共に、発現量の低下が観察された。*Aspa/Hcn1* ダブルミュータントラットは、TRM 同様の振戦を示した。以上、*Aspa* 遺伝子は、TRM ラットの本態性振戦の原因遺伝子であることが明らかとなった。

2

ミエリン異常ミュータントラットの病態比較

○谷村 聡美¹、田中美有^{1,2}、竹中 重雄¹、井澤 武史¹、庫本 高志²、
山手 丈至¹、桑村 充¹

(¹大阪府立大学、²京大院・医・動物実験施設)

demyelination (dmy) ラットは、後肢の運動失調を特徴とする自然発症ミュータントで、7 週齢頃より中枢神経系の白質において急速なミエリン崩壊が進行する。その原因遺伝子はミトコンドリア内のマグネシム流入に関与する *Mrs2* 遺伝子である。tremor (TRM) ラットは、ヒトのカナバン病の原因遺伝子 *Aspa* を含むゲノム欠失があり、中枢神経系の海綿状の空胞形成が認められる。本研究は、これらのミエリン形成異常の病態を比較検討することにより、ミエリン形成異常のメカニズムの詳細を解明することを目的としている。

【材料と方法】

dmy ラットのホモ型および野生型、TRM ラットのホモ型ラットおよび対照ラットの脊髄を採材し、①抗 Olig2 抗体、抗 Nkx2.2 抗体を用いた免疫組織化学によるオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) の動態解析、②proteolipid protein (PLP) を認識する DIG 標識 RNA プローブを用いた *in situ* hybridization、③エボン包埋サンプルを用いた電子顕微鏡的解析、④脳脊髄液を用いたガスクロマトグラフィー質量分析を行った。

【結果と考察】

①7、8 週齢の dmy ラットの脊髄腹索において Nkx2.2 陽性の OPC が有意に減少した。このことから dmy ラットではオリゴデンドロサイトの分化・成熟異常が起こっていることが示唆された。TRM ラットでは Nkx2.2 の免疫染色性に差は認められなかった。②dmy ラットでは、オリゴデンドロサイトの PLP mRNA の発現が減弱していた。TRM ラットでは PLP 陽性の突起の伸長が悪く、未熟な形態をしたオリゴデンドロサイトが多数認められた。③dmy ラットでは脊髄腹索を中心にミエリンの崩壊が観察された。TRM ラットでは腫大した軸索が多数認められた。④dmy ラットの脳脊髄液ではクエン酸及びイソクエン酸の有意な減少、グリセロールの有意な増加が認められた。TRM ラットではクエン酸及びイソクエン酸の有意な増加が認められた。両ミュータントラットにおいて代謝障害に起因するクエン酸回路の異常が起こっていることが示唆された。

以上より、両ミュータントラットではオリゴデンドロサイトの分化・成熟・機能異常が生じ、その結果、ミエリン形成障害がおこっている可能性が示された。

3

新規肥満・糖尿病モデル ZFDM ラットにおける膵島の形態学的解析

○横井伯英¹、本田洸平¹、田村香楠子¹、山口拓郎¹、川畑綾子¹、星野貴一²、
星野雅行²、清野 進¹

(¹神戸大院・医・分子代謝医学、²星野試験動物飼育所)

【目的】我々はレプチン受容体 (*Lepr*) に突然変異 (*fatty, fa*) を有する肥満モデル Zucker fatty (ZF) ラットを起源として、新たな肥満・糖尿病モデル Zucker fatty diabetes mellitus (ZFDM) ラット (正式名称 Hos:ZFDM-*Lepr^{fa}*) を確立した。今回、ZFDM ラットにおける膵島の形態学的解析について報告する。

【方法】ZFDM 系統の *fa/fa* ホモ型と対照の *fa/+*ヘテロ型および ZF 系統の *fa/fa* ホモ型と対照の *+/+*野生型のオス個体について、8 週齢および 12 週齢時にコラーゲナーゼにより膵臓を消化した後、フィコール・コンレイ比重法により膵島を分離回収し、顕微鏡下で膵島の数と直径を計測した。また、膵組織標本を用いて個々の膵β細胞の大きさについても検討した。

【結果】8 週齢において、ZFDM 系統のホモ型はヘテロ型と比較して膵島数は増加し、膵島の直径は増大していた。12 週齢では、ホモ型の膵島の直径はさらに増大したが、膵島数は減少した。ZF 系統においてもほぼ同様の傾向が認められたが、12 週齢時のホモ型における膵島数の減少は ZFDM 系統と比較して軽度であった。個々の膵β細胞の大きさについては、両系統のホモ型と対照との間に相違が認められなかった。

【結語】新規肥満・糖尿病モデル ZFDM ラットでは、経時的に膵島が肥大化する一方で膵島数が減少し、膵β細胞の絶対数が減少することが糖尿病発症に関与すると考えられる。

アトピー性皮膚炎モデルラットの治療試験

○庫本高志¹、横江繭子¹、西谷あい¹、由利 梓¹、日合 弘²、梶島健治³

(¹京都大・医・動物実験施設、²京都大、³京都大・医・皮膚科学)

我々は、愛玩ラット由来の近交系である KFRS4/Kyo ラットをアトピー性皮膚炎モデルとして確立した (Kuramoto et al., 2015)。KFRS4 ラットは、引掻き行動を伴う皮膚炎を自然発症する。皮膚炎の発症に伴い血中 IgE も上昇する。雌では、6 か月齢でほぼすべての個体が皮膚炎を発症する。また、皮膚病変部には、ヒトアトピー性皮膚炎と同様、好酸球、リンパ球、マスト細胞が浸潤する。今回、ヒトのアトピー性皮膚炎の治療薬であるステロイド軟膏とタクロリムス軟膏を用い、KFRS4 ラットの皮膚炎の治療試験を実施した。

【材料と方法】4 か月齢の雌 KFRS4/Kyo を、無処置群、保湿剤群、ステロイド群、タクロリムス群（各 6 頭）に分けた。頭頸部を毛刈りし、週に 3 回軟膏を塗布した。1 か月ごとに、皮膚炎と引掻き行動の観察、採血を行った。7 か月齢で屠殺、皮膚を採材した。

【結果と考察】保湿剤群、タクロリムス群では、無処置群に比べ、皮膚炎、引掻き行動ともに優位な差はなかった。一方、ステロイド群では、皮膚炎、引掻き行動が優位に改善され、皮膚組織でも炎症状は見られなかった。ヒトアトピー性皮膚炎の多くは、ステロイド軟膏の塗付で改善する。このことから、KFRS4 は、アトピー性皮膚炎の治療モデルとして利用できることが示唆された。

5

WHHLMI ウサギを用いた新規脂質低下剤の薬剤効果および作用機序

○田村翔平¹、ユウイン²、永坂亮輔¹、中川貴之¹、小池智也²、
塩見雅志^{1,2}

(神戸大学医学研究科 疾患モデル動物病態生理学¹、附属動物実験
施設²)

要旨については発表後、掲載予定です。

6

冠動脈の走行がアテローム性動脈硬化病変の発生・進展に及ぼす影響、
WHHLMI ウサギを用いた病理組織学的解析

○永坂亮輔¹、小池智也²、田村翔平¹、ユウイン²、塩見雅志^{1,2}

(神戸大学医学研究科 疾患モデル動物病態生理学¹、附属動物実験
施設²)

要旨については発表後、掲載予定です。

(三重大学生命科学研究支援センター・機能ゲノミクス分野・動物機能ゲノミクス部門)

【背景】*K-Ras* 変異は肺癌全体の 30% を占めるにもかかわらず *K-Ras* に対する臨床上利用可能な分子標的薬は無く、治療につながる新たな標的遺伝子の探索が重要な課題である。我々は、化学発がん系における発がん物質の投与から遺伝子の異常までのプロセスをスキップし、*K-Ras* 遺伝子変異から腫瘍が出現するまでの発症過程（変異後過程）に焦点をあてるため、*Cre* 組み換え酵素発現により、癌型 *K-Ras* 遺伝子を肺気管支上皮細胞特異的な発現によりヒトの肺胞上皮 2 型様腺がんを発症する遺伝子改変肺がんモデルを作製した。さらに、近交系マウス C57BL/6J(B6)、A/J 系統の遺伝背景をそれぞれ導入することにより、遺伝子改変肺がん高感受性系統 C57BL/6J(B6)-*Ryr2^{tm1Nobs}* 及び低感受性系統 A/J-*Ryr2^{tm1Nobs}* を樹立した。

【目的と方法】約 20 cM 間隔で、polymorphism マーカーを設定し、F2 マウス 96 匹による QTL 解析（単点解析）を行い、癌型 *K-Ras* 変異を原因とし、変異後過程において肺発癌の抑制、促進にかかわる因子の探索を試みた。

【結果と考察】まず、このシステムの有効性を検討する目的で、化学発癌モデルにおける発癌感受性 QTL が報告されている第 11 染色体 (*Par1* (59.8cM), *Pas5(Sluc4)* (42.9cM)) と、報告が無い第 3 染色体においてその結果、第 11 染色体上のマーカー *D11Mit20* (27.23cM) で A/J 由来の遺伝子座が B6 由来の遺伝子座に対して有意に肺発癌を抑制し ($P = 0.042$)、第 3 染色体上のマーカー *D3Mit19* (80.6cM)、*D3Mit45* (72.4cM) は、有意に促進する ($P = 0.030, 0.040$) ことを見出した。いずれも新規の QTL 遺伝子座であり、癌型 *K-Ras* 依存的かつ、化学発癌モデルでは検出されない肺発癌感受性遺伝子の探索に有効であることが示唆された。そこで、残りの染色体についても解析を行うこととした。現在までの解析で、新たに第 6、13、19 染色体上に A/J 由来の遺伝子座が B6 由来の遺伝子座に対して有意に肺発癌を抑制する ($P = 0.008, 0.028, 0.025$) QTL 遺伝子座、第 7、8、9 染色体上に有意に促進する ($P = 0.032, 0.043-0.006, 0.022$) QTL 遺伝子座を見出した。

4週間の反復投与毒性試験結果（肝臓小核試験および病理組織学的検査）から肝発がん性を予測する

○濱田修一¹，森田 健²，成見香瑞範³，涌生ゆみ¹，川迫一史¹，
大山ワカ子³，本間正充²，林 真⁴

(¹株式会社LSIメディエンス，²国立医薬品食品衛生研究所，³株式会社ヤクルト本社，⁴公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター)

現在，ICH の S1 ガイドライン改定が進められている．このガイドライン改定案では 2 年間ラットがん原生試験の実施意義について評価する際，特に注目すべき病理組織学的所見として，6 か月の慢性毒性試験における細胞肥大，びまん性／限局性の細胞過形成，持続性組織損傷／慢性炎症，前がん病変，及び腫瘍をあげている．我々は 3R の観点から，さらに短期の 2 週間もしくは 4 週間の反復投与毒性試験結果を用いて，肝発がん性を予測するため，ガイドライン改定案に示された病理所見の中から，発がん過程における初期の事象（所見）として組織損傷，再生性変化・細胞過形成に着目した．そしてこれらの病理所見に肝臓小核試験結果を加えて，肝発がん物質 14 化合物，発がん物質ではあるが肝臓をターゲットとしない 6 化合物の評価を行った．肝臓小核試験陽性に加えて組織損傷，再生性変化・細胞過形成を示す化合物は全て肝臓でがんをつくる肝発がん物質であり，肝小核試験陰性に加えて組織損傷，再生性変化・細胞過形成のいずれの所見も認められない化合物は全て肝臓を発がんターゲットとしない化合物であった．我々は反復投与肝臓・消化管小核試験に関する日本環境変異原学会 MMS 研究会の共同研究において，肝臓小核試験による肝発がん物質に対する sensitivity は 86% (12/14)，肝臓をターゲットとしない発がん物質への specificity は 66.7% (4/6)を示し，肝臓小核試験が単独でも肝発がん物質の高い検出力をもつことを報告した(Mutation Research 780-781 (2015) special issue)．今回，この肝臓小核試験に上記の病理所見を合わせて総合的に評価することで，その予測精度はさらに高まり，2 週間もしくは 4 週間の短期反復投与毒性試験結果からも肝発がん性が高い精度で予測できる可能性を示した．

大阪大学大学院医学系研究科 附属最先端医療イノベーションセンター中大動物実験施設の紹介

○福田 肇、橋川 美子、小薮 望、梶川 幸子、水野 洋子、田島 優
(阪大院・医・最先端医療イノベーションセンター 中大動物実験施設)

最先端医療イノベーションセンター（以下、CoMIT 棟）は、産学官連携の下、企業、大学、異分野領域の研究者が一つ屋根の下で基礎研究から臨床実証、さらに産業化までを行う事を目的として設置された。中大動物実験施設は CoMIT 棟 B1F に併設された施設で、総延床面積 1,884m²、収容動物は中大動物（ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、マーモセット、カニクイザル）に特化している。手術室は 4 室（A：48m²、B：70m²、C：52m²、画像解析室（CT）：65m²）設置されており、移植実験用に広いスペースを確保している。施設職員は実験動物技術者、獣医師および動物看護師の資格を持つ職員を配置し、前臨床研究における動物実験支援体制を確保している。

飼育室の総延床面積は 365m² で、ケージサイズは米国 ILAR の基準に準拠した大きさを採用している。飼育室には、動物のグルーミングのための温水を装備した。また、各所流し台には、室内消毒・殺菌効果の高い次亜塩素酸ナトリウムと塩酸添加によって作られる弱酸性水（以下、次亜水）を水道水と並列して設置した。次亜水は脱臭効果も期待できることから、次亜水空間噴霧装置を各飼育室に設置している。

遺伝子組換え動物由来汚物や動物の感染事故対策用として、動物排水は全て滅菌処理を行うため、1 日最大 12t の排水滅菌処理が可能な排水オートクレーブ装置を設置した。また、飼育室内は廊下に対して陰圧を保つ構造となっており、排気には HEPA フィルターおよび脱臭フィルターを導入し、周辺環境への汚染防止に対する配慮を行っている。

学内の新たな試みとして、実験支援サービスの提供を始めた。これは、実験時の動物への麻酔導入から、実験中の維持管理、実験終了時のケージへの返却および術後管理をサポートとするサービスである。施設が稼動し 1 年が過ぎ、実験支援サービス依頼も増えてきている。今後はより充実した実験支援サービスを行えるよう更なる環境整備が急務である。

CAR バチルスに学名がつきました！

○池 郁生¹、坂本光央¹、小久保年章²

(¹理研バイオリソースセンター、²放医研基盤技術センター)

CAR(カー)バチルスは、齧歯類の呼吸器線毛上皮細胞に主に感染し慢性呼吸器疾患を起こすことから命名された(Cilia-associated Respiratory)、グラム陰性フィラメント状桿菌である。我々は哺乳類細胞の培養上清を用いて本菌を効率よく増殖させることに成功し、バイオフィームやコード様構造形成など本菌の相変異といえる現象を見出した。本菌の完全ゲノム塩基配列を決定したが、類縁菌情報は限られている。我々は CAR バチルスのさまざまな基本性質を調べ、本菌が分類学の「科」レベルで新しい生物群であることを論文にまとめ、先日 *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* (IJSEM 誌)に受理されたので報告する。

【材料と方法】 CAR バチルスのラット分離 SMR-C 株を、Vero E6 細胞で作成した conditioned medium を用いて培養した。この液体培養を使って、発育温度、耐塩性、初期 pH 増殖性、菌体脂肪酸組成の各検査、16S rRNA 遺伝子配列を用いた系統樹解析を行なった。

【結果と考察】 SMR-C 株の 16S rRNA 遺伝子配列は今までにマウス・ラットから分離された CAR バチルスのそれと 99～100%一致し、系統樹解析でマウス・ラットの CAR バチルスは独自のグループを形成した。

他の基本性質も合わせ、我々はマウス・ラットから分離された CAR バチルスを、バクテロイデス門スフィンゴバクテリウム目の新科フィロバクテリウム科 (*Filobacteriaceae*)、その中の新属・新種フィロバクテリウム・ローデンティウム (*Filobacterium rodentium*)と命名した。フィロバクテリウムは、新ラテン語でフィラメント状細菌の意味、ローデンティウムは齧歯類由来という意味である。標準株は SMR-C 株である。

IJSEM 誌に論文が掲載されることにより、本菌の学名および分類学的な位置が国際的に認められたことになる。今後、これを元にさらに本菌の研究を進めていきたい。

<第129回研究会（平成28年3月4日）>

テーマ：マウスとサルを用いて脳の高次機能を探る

1. マウスを用いた情動性行動の解析

小出 剛（国立遺伝学研究所 マウス開発研究室）

2. 霊長類の脳科学——特に脊髄損傷からの機能回復機構に関して

伊佐 正（京都大学大学院医学研究科 神経生物学）

マウスを用いた情動性行動の解析

小出 剛

国立遺伝学研究所 マウス開発研究室

〒411-8540 静岡県三島市谷田 1111

TEL: 055-981-5843, FAX: 055-981-5844

E-mail: tkoide@nig.ac.jp

はじめに

情動とは、外部からの受けた刺激に対して生じる一時的で本能的な怒り、恐れ、喜び、悲しみなどの感情の反応である。人において、ストレスによるネガティブな情動が非常に高いレベルで、あるいは長期にわたり継続するとさまざまなストレス関連疾患の発症をもたらすと考えられている。同様の外敵刺激を受けたとしても、情動反応の程度には大きな個人差が認められ、その背景には遺伝的要因の関与があると考えられている。情動反応の個人差はストレス関連疾患のリスクに関わると共に、治療薬の効果にも関わると予想されており、臨床において個人差を考慮した投薬・治療法を行う目的での応用も期待される。

人における情動反応の個人差は、他の多くの表現型、つまり身長・体重・血圧・行動などと同様に、その値が明確に段階分けすることができず連続的に分布している量的形質である。量的形質には複数の遺伝子が複雑に関与しており、その遺伝的機構の解明には現在でも多くの困難が伴う。人において、このような量的形質に関わる遺伝的要因を生物統計遺伝学的手法により解析する試みとして、Genome-wide association study (GWAS)が行なわれている。しかし、人における情動反応は生後の生活の中で受けるさまざまな環境要因による影響を強く受けることから、より環境要因の影響が少ない条件で研究ができる実験動物を用いた解析系の確立が求められてきた。

実験動物であるマウスでは、新奇な環境などの動物個体がストレスを受ける場面において示す行動の変化を情動性という。マウスの情動性は人の情動反応を研究す

る上での良い動物モデルになると考えられ、多くの研究が行なわれてきた。特に、天井がなく明るくて広い円形もしくは正方形の広場にマウス個体を入れて、そこでマウスの行動を詳細に解析するオープンフィールドテストは、マウスの情動性を調べるテストとして多用されてきた。もともとオープンフィールドテストは、1934年に Calvin S. Hall によってラットの情動性を定量する行動テストとして考案された。その後は、さまざまな動物種を通じて、新奇な場所における情動性を調べる方法として広く用いられるようになった。特にマウスでは、遺伝子破壊（ノックアウト）した個体の行動への影響を調べる目的などで本テストの利用が広まり、不安様行動をはじめとする情動性を調べる目的で広く研究に用いられている。

実験では、オープンフィールドに一頭のマウス個体を置き、その後のマウスの行動を一定時間観察する（図1）。マウスは本来天敵が多く、また夜行性の動物であるので、明るく開けた場所を嫌って暗く狭い場所をより好む傾向がある。そこで、オープンフィールド箱の周囲の壁ぎわと中心の区画における滞在時間の割合を調べることで、どの程度開けた場所を嫌悪しているか調べることができる。また、測定時間内におけるフィールド内での脱糞数を調べることで、自立神経の興奮に依存する情動性を定量することができる。

筆者の研究室では、オープンフィールドテストに代表されるような行動テストにおけるデータを指標としてマウスの情動性を遺伝学的に解析する試みを進めており、本稿ではその結果の一部を紹介する。

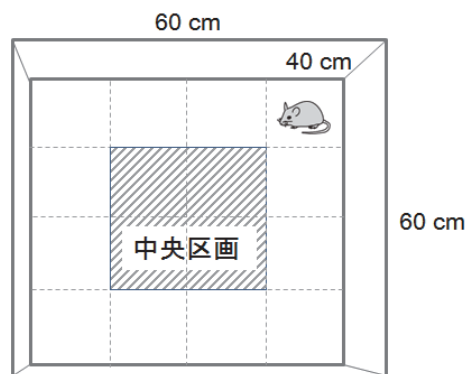


図1 オープンフィールド装置。
オープンフィールドは白色の塩化ビニール板でつくられており、60センチ四方の正方形のフィールドで、高さ40センチの壁から構成される。実験の際には上からビデオ撮影を行う。床面は16個の正方形により区画が分けられるが、それはビデオ画像のトラッキングデータのコンピュータ解析により行い、実際の床面は無地の白色で線は無い。中央の4つの区画が中央区画である。

実験動物としてのさまざまなマウス系統

マウスは、世界中で広く研究に用いられている代表的な実験動物の一つである。実験動物としての歴史的をさかのぼると、1909年に近交系統としてのDBA系統が最

初に作成されたのが大きな転換点であろう (Guenet and Bonhomme 2004)。その後は、C57BL/6 や BALB/c 系統などをはじめとして、これまでに多くの実験用系統が樹立されてきた。近交系統においては、雌雄差を除き遺伝的に均一な集団となっており、系統内では安定した表現型がみられる。この系統内でみられるばらつきは環境要因により生じ、そのばらつきを越えて系統間でみられる違いは遺伝的要因により生じていることを示している。このようにして作られた近交系統は、これまでに遺伝学のみならず様々な研究で実験動物として使用されており、生命科学において多くの知見をもたらしてきた。しかし、これらの実験用系統は、もともと西欧の国々で愛玩用に飼育されていたマウスコロニーから作製されており、比較的小さな遺伝的多様性しかないと考えられる (Koide et al. 2000, Sakai et al. 2005)。このような実験用系統間における遺伝的多様性の低さは、個人差に対応する表現型レベルでの違いを見いだす際の制限要因になると考えられている。また、実験用マウスは野生マウスに比較すると俊敏さに劣り、警戒心も薄らいでいる。このように、ヒトによる飼育下で長い年月にわたって維持されてきたことと、その維持の過程で扱いやすく繁殖の容易なマウスを選択してきたことが、行動という観点からすると正常とはいえない表現型を実験用系統に残すことにもつながっていると考えられる。

一方、野生系統は実験用系統とは大きく異なった特徴を持つ。現在野生のマウス (*Mus musculus*) は世界各地に生息している。種としてのマウスは数百万年前のインド中東地域に起源があると考えられているが、その後は爆発的に繁殖と移動を行い、ヒトと共に現在のような世界の隅々にまで生息域を拡大してきた。移動に伴い *Mus musculus* は遺伝的に異なった亜種へと分化をとげていった。現在の野生マウスは、遺伝的な特徴から大きく 3 つの亜種グループに分けることが可能である (表 1)。西ヨーロッパを中心に生息し、現在では北南米大陸、アフリカ、オーストラリアへと生息域を拡大した *domesticus* グループ、ユーラシア大陸を北欧・東欧から東アジアまで幅広く生息する *musculus* グループ、東南アジア地域に生息する *castaneus* グループである (Moriwaki et al. 1994)。これらの亜種グループは、更に生息する地域毎に多様な地理的分化をとげ、多くの分類学上の亜種へと細分類されている。国立遺伝学研究所の森脇和郎らは、こうした野生マウスをもとに新しい野生系統を樹立してきた (Furuse et al. 2002a, Furuse et al. 2002b, Koide et al. 2011,

Moriwaki et al. 2009)。野生系統のリストとその地理的由来を表1に示す。このような野生マウスをもとに樹立された近交系統は、系統間で進化レベルでの大きな遺伝的差異を有しているために、遺伝的な系統差が大きく表現型としても新しい形質の発見につながると期待される。また、例えば日本産野生マウス由来系統 MSM と実験用マウス系統 C57BL/6 との間ではマイクロサテライトマーカの多型頻度は80%に及び、これは同じ実験用系統同士である DBA/2 と C57BL/6 系統間でみられる多型頻度の実に2倍にあたる (Koide et al. 2000)。更に、野生系統はヒトによる積極的な愛玩化の選択を受けていない点から、マウス本来の行動を解析することが可能である。また、野生系統のみならず、日本産愛玩用マウスに由来する系統 JF1 も樹立されており、系統比較により興味深い行動形質を示すことが期待できる (Koide et al. 1998)。

表1 情動性比較に用いた野生系統と実験用系統

Strain name	Subspecies group	Subspecific name	Place of collection	Origin
C57BL/6J	Domesticus			Fancy mice
PGN2/Ms	Domesticus	<i>M.m.domesticus</i>	Pigeon, Ontario, Canada	Wild mice
BFM/2Ms	Domesticus	<i>M.m.brevirostris</i>	Montpellier, France	Wild mice
HMI/Ms	Castaneus	<i>M.m.castaneus</i>	Heimei, Taiwan	Wild mice
CAST/Ei	Castaneus	<i>M.m.castaneus</i>	Thailand	Wild mice
NJL/Ms	Musculus	<i>M.m.musculus</i>	Northern Jutland, Denmark	Wild mice
BLG2/Ms	Musculus	<i>M.m.musculus</i>	General Toshevo, Bulgaria	Wild mice
CHD/Ms	Musculus	<i>M.m.gansuensis</i>	Chendu, China	Wild mice
SWN/Ms	Musculus	<i>M.m.musculus</i>	Suwon, Korea	Wild mice
KJR/Ms	Musculus	<i>M.m.musculus</i>	Kojuri, Korea	Wild mice
MSM/Ms	Musculus	<i>M.m.molossinus</i>	Mishima, Japan	Wild mice
JF1/Ms	Musculus	<i>M.m.molossinus</i>	Japan *	Fancy mice

野生系統を用いた情動性の解析

上述したように、野生系統には顕著な遺伝的系統差が見られる。そこで、表現型としての情動性に関して系統差がはたしてみられるかこれまでに解析を行ってきた (Koide et al. 2000, Takahashi et al. 2006)。高橋阿貴らは、各種野生系統を用いて、オープンフィールド行動による情動性の詳細な系統間比較解析を行った。一例として10分間のテスト中の中央区画移動活動量をあげると、日本産の野生マウス

に由来する MSM や韓国の野生マウスに由来する KJR は低い中央区画移動活動量を示し、さらに日本産愛玩用マウスに由来する JF1 は特に低い移動活動量を示した (図 2)。一方で domesticus グループに属するフランス産野生マウス由来の BFM/2 や musculus グループに属するブルガリア産野生マウス由来の BLG2 は非常に高い中央区画移動活動量を示

した。さらに代表的な実験用系統である C57BL/6 も BFM/2 や BLG2 に次ぐ高い移動活動量を示した。

このように、中央区画移動活動量を指標

とした情動性を例にとっても、野生系統では顕著な系統差が

みられた。

情動性は動物が自然界で生存するために重要な役割を果たすと考えられる。テリトリーの確保、餌の獲得、交配相手の探索などの場面において、どのように行動するかということは生存のチャンスを大きく左右することになると考えられる。これらは、単に天敵の密度だけでなく、餌や交配相手の密度にも依存するため、どのような行動をすれば種にとってメリットがあるか解釈することは難しい。進化的にみても開けた場所での移動活動の高い動物は、より多くの餌を獲得し、新たな地で繁殖行動を行う可能性を有しているが、同時に移動中に外敵に狙われるリスクも高くなる。一方、移動活動量の低い動物は、捕食者に狙われるリスクは少ないが、より競争の少ない場所で餌の獲得や繁殖行動を行うことは難しくなる。動物の生存戦略上、移動活動量の高い動物と低い動物のどちらが有利になるかは、捕食者の密度や生息環境における隠れ場所の有無など多くの要因により影響されと考えられるが、こうした移動活動量を制御する遺伝的要因の解明は動物の行動進化や集団遺伝を考える上で重要である。ヒトにおいても新奇な場面など不安を惹起する場所における

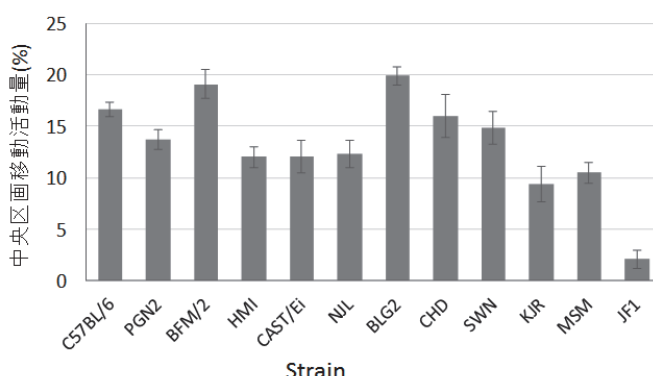


図2. 情動性の系統比較。

野生系統(10系統)と実験用系統(C57BL/6)および愛玩用マウス由来系統(JF1)を用いたオープンフィールドテストによる中央区画移動活動量の系統比較結果。

移動活動量に関して、その個人差は顕著であり、これが極端に高くなっても逆に低くなっても社会生活上支障をきたす場合がある。しかしながら、ヒトにおいてこのような移動活動量の違いが生じる遺伝的機構についてはほとんど研究が行われていないのが実情である。

コンソミック系統を用いた情動性の遺伝解析

すでに述べてきたように、情動性は量的形質であり、通常の遺伝解析では詳細に遺伝子の位置を絞り込むことは難しい。そこで本研究では、コンソミック系統を用いた遺伝的マッピングを進めた。コンソミック系統とは、異なった2系統（AとB）を親系統とし、そのうちのA系統の染色体1本ずつをB系統の対応する染色体と置換した系統群のことである（図3）。その結果として、遺伝的にはA系統とほぼ同一であるにも関わらず、19本の常染色体及び2本の性染色体のうち1本の染色体のみがB系統に由来する系統が、理論上は染色体の数だけ樹立されることになる。実際には、1本の染色体全体を置換することができず、2つの領域に分けて置換する系統も生じてくるので、染色体の本数よりも多い数のコンソミック系統が作成されることになる。このような系統群の表現型を解析し、そこで親系統であるA系統と表現型に違いが見出された際には、その違いに関わる原因遺伝子は置換された染色体上に存在していることが即座に判明する。このようなコンソミック系統はNadeau博士らのグループにより、既にA/J系統の染色体をC57BL/6系統に導入したもの

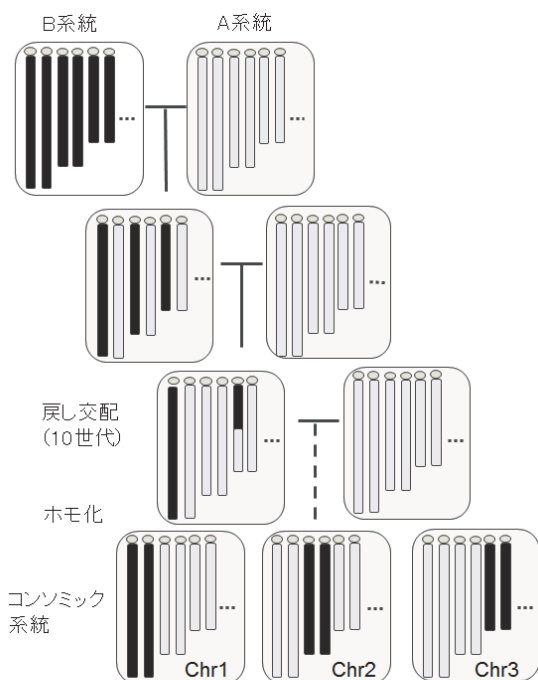


図3. コンソミック系統の作製過程概略図。
A系統の遺伝的背景にB系統由来の染色体1対を導入したものがコンソミック系統である。

(Nadeau 博士らは chromosome substitution strain と呼んでいる) として作出されており (Nadeau et al. 2000)、いくつかの表現型に関して効率よく遺伝子マッピングを行うことに成功している (Singer et al. 2004, 2005; Petryshen et al. 2005)。一方、国立遺伝学研究所哺乳動物遺伝研究室の城石俊彦教授と東京都医学総合研究所の米川博通博士らは日本産野生マウス系統である MSM を染色体の供与系統とし、代表的な実験用系統として知られる C57BL/6 系統を染色体の受容系統として、MSM 由来の染色体 1 本ずつを持ち他の染色体は C57BL/6 系統のままである一連のコンソミック系統を樹立した。

このようなコンソミック系統を用いて、オープンフィールドにおける中央区画移動活動量の解析を行った。図4は親系統である MSM および C57BL/6 系統、さらにコンソミック系統の中央区画移動活動量を示している。各系統について雄各 15 個体を解析した結果を示す。C57BL/6 系統に対し MSM 系統は有意に低い中央区画移動活動量を示す。1 本の染色体を置換されたコンソミック系統について、中央区画移動活動量をみていくと、1 番、11 番、13 番、14 番染色体をもつコンソミック系統は親系統である C57BL/6 系統よりも有意に低い値を示すことが明らかになった。つまり、中央区画移動活動量に関与する遺伝子は多数あり、多くの染色体上に存在することが示された (図4)。

このように、コンソミック系統を用いた解析を行うことで情動性に関わる遺伝子が存在していると思われる染色体が明らかになった。さらに遺伝子を同定するためには、染色体領域を絞り込んだサブコンソミック系統を作製することにより詳細なマッピングが可能になる。これまでに、情動性に関わる遺伝子座の絞り込みに成功しており、この際、組換えの位置が少しずつ異なった一連

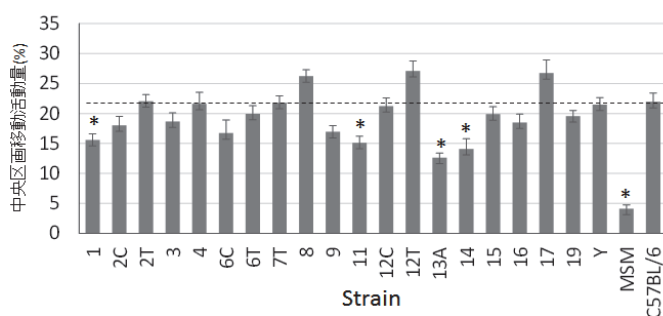


図4. コンソミック系統を用いた情動性関連遺伝子の染色体マッピング。
系統を示す番号は、コンソミック系統でMSM由来に置き換えられた染色体の番号を示す。番号に続くCまたはTは染色体全体が置換できず動原体側(C)あるいはテロメア側(T)の部分のみが置換されたコンソミック系統を表わす。点線はC57BL/6系統における中央区画移動活動量の値を示す。星印はC57BL/6系統と比較して有意に中央区画移動活動量が異なる系統。

の組換え体を得ることで詳細な位置情報を得ることができる。今後さらに研究を進めて、情動性の違いに関わる遺伝子の解明を進めていくことが求められる。

おわりに

情動性は多数の遺伝子に関わる量的形質であり、その遺伝的基盤は複雑であると予想される。しかし、コンソミック系統の解析により各染色体上で効果を持つ個々の遺伝子の解明が進むことで、情動性の個人差に関わる分子遺伝学的な仕組みが明らかになってくれば、全体的な情動性制御機構の理解も大きく進むと期待できる。さらにはヒトのストレス関連疾患の発症機序の理解やその治療法の開発に何らかの貢献ができると期待できる。今後は本稿で紹介したような遺伝学的なアプローチからさらに遺伝子同定を進めていくことが求められている。同時に、複数の遺伝子に関わる情動性の遺伝子ネットワークを網羅的に解析するような、新たな手法を用いたアプローチの開発や導入もこの分野の発展のためには必要であろう。

本研究は、研究室に所属していた高橋阿貴博士が主体となって行ったものである。また、コンソミック系統は城石俊彦教授と米川博通博士に提供して頂いた。最後に、野生系統は故森脇和郎先生が樹立されたものである。この場を借りて感謝申し上げます。

引用文献

- Furuse, T., Blizard, D. A., Moriwaki, K., Miura, Y., Yagasaki, K. *et al.* Genetic diversity underlying capsaicin intake in the Mishima battery of mouse strains. *Brain Research Bulletin*, 57, 49-55, 2002a.
- Furuse, T., Takano-Shimizu, T., Moriwaki, K., Shiroishi, T., & Koide, T. QTL analyses of spontaneous locomotor activity using mouse strains from Mishima battery. *Mammalian Genome* 13, 411-415, 2002b.
- Furuse, T., Miura, Y., Yagasaki, K., Shiroishi, T., & Koide, T. 2003 Identification of QTLs for differential capsaicin sensitivity between mouse strains KJR and C57BL/6. *Pain* 105, 169-175.
- Guénet, J.-L. and Bonhomme, F. Origin of the laboratory mouse and related subspecies. In H. Hedrich (Eds.), *The laboratory mouse* Oxford: Oxford: Elsevier. Pp. 3-13, 2004.
- Hall, C. S. Drive and emotionality: factors associated with adjustment in the rat. *Journal of Comparative Psychology* 17, 89-108, 1934.

- Koide, T., Moriwaki, K., Uchida, K., Mita, A., Sagai, T. *et al.* A new inbred strain JF1 established from Japanese fancy mouse carrying the classic piebald allele. *Mammalian Genome* 9, 15-19, 1998.
- Koide, T., Moriwaki, K., Ikeda, K., Niki, H. & Shiroishi, T. Multi-phenotype behavioral characterization of inbred strains derived from wild stocks of *Mus musculus*. *Mammalian Genome* 11, 664-670, 2000.
- Koide, T., Ikeda, K., Ogasawara, M., Shiroishi, T., Moriwaki, K., *et al.* A new twist on behavioral genetics by incorporating wild-derived mouse strains. *Experimental Animals* 60, 347-354, 2011.
- Moriwaki, K., Miyashita, N., Mita, A., Gotoh, H., Tsuchiya, K., *et al.* Unique inbred strain MSM/Ms established from the Japanese wild mouse. *Experimental Animals* 58, 123-134, 2009.
- Moriwaki, K., Shiroishi, T., Yonekawa, H. *Genetics in wild mice*. Japan Scientific Societies Press, Tokyo. 1994.
- Nadeau, J., Singer, J. B., Matin, A. & Lander, E. S. Analysing complex genetic traits with chromosome substitution strains. *Nature Genetics* 24, 221-225, 2000.
- Petryshen, T. L., Kirby, A., Hammer Jr., R. P., Purcell, S., O' Leary, S. B. *et al.* Two quantitative trait loci for prepulse inhibition on mouse chromosome 16 using chromosome substitution strains. *Genetics* 171, 1895-1904, 2005.
- Sakai T., Kikkawa Y., Miura I., Inoue T., Moriwaki K., *et al.* Origins of mouse inbred strains deduced from whole-genome scanning by polymorphic microsatellite loci. *Mammalian Genome* 16, 11-19, 2005.
- Singer, J. B., Hill, A. E., L. C. Burrage, L. C., Olszen, K. R., Song, J. *et al.* Genetic dissection of complex traits with chromosome substitution strains of Mice. *Science* 304, 445-448, 2004.
- Singer, J. B., Hill, A. E., Nadeau, J. H., and Lander, E. S. Mapping quantitative trait loci for anxiety in chromosome substitution strains of mice. *Genetics* 169, 855-862, 2005.
- Takahashi, A., Kato, K., Makino, J., Shiroishi, T., Koide, T. Multivariate analysis of temporal descriptions of open-field behavior in wild derived mouse strains. *Behavior Genetics* 36, 763-774, 2006.
- Takahashi, A., Nishi, A., Ishii, A., Shiroishi, T., Koide, T. Systematic analysis of emotionality in consomic mouse strains established from C57BL/6J and wild-derived MSM/Ms. *Genes, Brain and Behavior* 7, 849-858, 2008.

霊長類の脳科学——特に脊髄損傷からの機能回復機構に関して

京都大学大学院医学研究科

伊佐 正

脳梗塞や脊髄損傷を受けた患者は麻痺などの障害を抱えたまま長期間生存することから、その身体や認知機能の改善は患者の QOL の維持・向上のための喫緊の課題である。リハビリテーションによって機能回復できる可能性があることは周知の事実であるが、そのメカニズムは未知のことが多く、その神経機構が解明されるとより有効な機能回復戦略が開発できるのではないかと期待される。そしてこのような脳・脊髄損傷からの機能回復機構を調べるには、身体や脳の構造がヒトに近いサルを用いることが有効である。

私たちは、大脳皮質の運動野から脊髄運動ニューロンに至る経路（皮質脊髄路）を切断されたサルが、訓練によって数週間で手指の巧緻運動を回復させ得ることを見出し、そのメカニズムを、脳機能イメージング、電気生理学、行動解析、ウィルスベクターを用いた選択的回路機能操作、遺伝子発現解析、神経解剖学などの多様な研究手法を組み合わせで解析してきた。その結果、機能回復は脊髄レベルでの介在ニューロンを介する迂回路が使われるとともに、大脳皮質の運動関連領域の様々な領域、さらにはモチベーションの中枢といわれる側坐核などの経回路が関与する。現在、さらに数十チャンネルにわたる皮質脳波 (ECoG) 電極による大脳運動関連諸領域の活動を経時的に記録した大規模データを解析した大脳辺縁系が多様な形で関わることを明らかにしてきた。このように、脊髄の損傷であっても、その機能回復過程には、中枢神経系の多階層にわたる大域的な神経結果から、2 種類の重要な回路の活動動態が機能回復の過程にともなって変化することも明らかになりつつある。このような脳活動データは今後、脳・脊髄損傷からの回復過程に有効なバイオマーカーになることが今後期待される。

最後に、私は 2002 年から 2015 年まで、文部科学省のナショナルバイオリソースプロジェクトの課題管理者を務めてきた。ゼロからのスタートであったが、多くの方の協力を得て、生理学研究所と京都大学霊長類研究所の両方を合わせて年間 70－80 頭のニホンザルを国内の研究者に供給する体制を作ることができた。その過程で、現場の研究者が自分たちの研究リソースの維持に当事者意識を持ちつつ、関連する多くの分野の専門家の理解と協力を得ていくことの重要性を痛感している。今後も動物実験の健全な発展のため、研究者と実験動物の専門家の緊密な連携体制の健全な発展を心から願うものである。

参考文献

1. Sawada M et al. (2015) *Science*, 350: 98-101
2. Kinoshita M et al. (2012) *Nature*, 487: 235-238.
3. Alstermark B, Isa T. (2012) *Annual Review of Neuroscience*, 35: 559-578.
4. Nishimura Y et al. (2011) *PLoS One* 6: e24854.
5. Nishimura Y et al. (2007) *Science*, 318: 1150-1155.

<第130回研究会（平成28年 6 月17日）>

テーマ：神経科学の新たな展開

1. 細胞骨格の調整による神経細胞の形態制御機構

八木 秀司（兵庫医科大学解剖学細胞生物部門）

2. 大脳新皮質の形成とリーラーマウス

寺島 俊雄（元神戸大学大学院医学研究科 神経発生学分野）

<トピックス>

ARRIVE guidelines

塩見 雅志（神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設）

細胞骨格の調節による神経細胞の形態制御機構

八木秀司

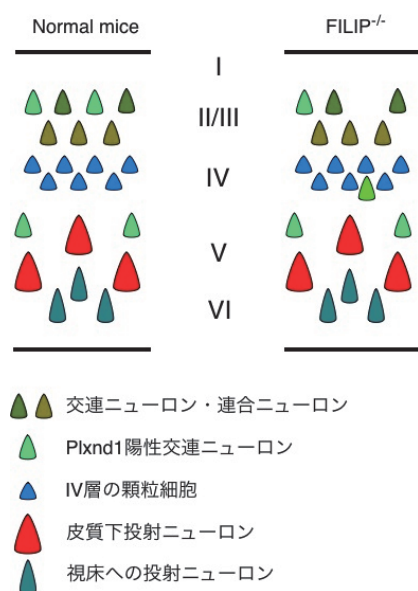
兵庫医科大学 解剖学細胞生物部門

中枢神経系の興奮性神経細胞は胎生期の脳室帯にある **radial glia** 細胞から生み出され、軟膜側の皮質に移動していく。われわれは神経発生に重要な場である脳室帯に発現している **FILIP(FILIP-1)**の解析を行ってきた。脳室帯に発現している **FILIP** はアクチン結合タンパクの **filamin A** に結合し、**filamin A** の分解を促進することで、細胞の移動に影響を与える^{1,2}。**FILIP** を脳室帯の細胞に強制発現させると細胞の移動が停止することが報告されている^{1,2}。そこで、**FILIP** 遺伝子欠損マウスを用いて、胎生期の神経細胞移動の影響の有無を検討した。本遺伝子欠損マウスでは、**FILIP** の主要な部分をコードするエクソンを欠損している³。**FILIP** の強制発現の実験により、**filamin A** の分解が促進され、細胞移動に支障が生じていた¹が、**FILIP** が存在しない場合は、**filamin A** が分解されないことから、早期に細胞は移動を開始することが予想された。しかしながら、**FILIP** 遺伝子欠損マウスでは、子宮内電気穿孔法を用いた解析において神経細胞の配置に大きな異常は認めなかった。そこで、大脳皮質に存在する興奮性神経細胞の機能的に異なる細胞集団に注目し、各種マーカーを用いて特定の細胞集団大脳皮質内の配置に異常がないかを検討した。大脳皮質に存在する興奮性神経細胞は脊髄や延髄など皮質下に軸索を投射する投射ニューロンと対側の脳皮質に投射する交連ニューロン、同側の脳皮質に投射する連合ニューロンに分けることが出来る。**DiI** を用いた交連ニューロンの配置の解析、および **in situ hybridization** 法を用いた各神経細胞のマーカーの発現の解析の結果、交連ニューロンの一部の細胞集団において皮質内の神経細胞の配置に異常を認める事が判明した⁴。この結果より、**FILIP** の機能は、一群の神経細胞の配置および移動に重要な働きをしていることが示唆された（下図）。

当初、**FILIP** は胎生期を中心とした発達期に脳内に発現していると考えられたが、成体の終脳腹側に位置する興奮性神経細胞にも発現していることが判明した³。そこで成体における **FILIP** の機能について **FILIP** 遺伝子欠損マウスを用いて検討した。ゴルジ染色法を用いて **FILIP** が発現している梨状葉皮質の神経細胞の形態について検討した。その結果、興奮性のシナプスの場となる樹状

突起上の棘突起が FILIP の欠損により短縮することが判明した³。また、FILIP を発現していない海馬神経細胞に FILIP 発現ベクターを導入した場合、棘突起の長さが長くなる事を見出した³。この FILIP が神経細胞の形態に影響を与える機構について検討したところ、非筋肉型ミオシンの機能を FILIP が調節していることが判明した³。免疫沈降法を用いて検討したところ、FILIP は非筋肉型ミオシンと結合することが判明した。さらに、FILIP の存在下ではアクチン線維に結合する非筋肉型ミオシンに対するアクチン線維に結合しない非筋肉型ミオシンの比率が上昇した³。これらの結果より、FILIP は非筋肉型ミオシンと結合し、非筋肉型ミオシンとアクチン線維との結合を阻害することにより、棘突起の形態に影響を及ぼすと考えられた³。以上の解析により、FILIP を中心としたアクチン細胞骨格系を調節する機構が存在し、その調節により中枢神経系の神経細胞の形態が制御されていることが明らかになった。さらに、成体では FILIP の発現部位が限られていることから、今回の知見は脳の領域の違いによる神経細胞の機能分化に関わる機序の一つであると考えている。

図 FILIP 遺伝子欠損マウス的大脑皮質神経細胞の配置の模式図



謝辞

本研究を遂行するにあたり、佐藤真先生、岡雄一郎先生、猪口徳一先生（以上、大阪大学）、謝敏珏先生、黒田一樹先生（以上、福井大学）、駒田致和先生（愛知学院大学）、野口光一先生（兵庫医科大学）、永野隆先生をはじめ、多くの方のご支援を受けて行うことが出来ました。この場を借りて御礼申し上げます。

参考文献

1. T. Nagano, T. Yoneda, Y. Hatanaka, C. Kubota, F. Murakami, and M. Sato, Filamin A-interacting protein (FILIP) regulates cortical cell migration out of the ventricular zone, *Nat Cell Biol.* 4 (2002) 495-501.
2. T. Nagano, S. Morikubo, and M. Sato, Filamin A and FILIP (Filamin A-Interacting Protein) regulate cell polarity and motility in neocortical subventricular and intermediate zones during radial migration, *J Neurosci.* 24 (2004) 9648-57.
3. H. Yagi, T. Nagano, M.J. Xie, H. Ikeda, K. Kuroda, M. Komada, T. Iguchi, R.M. Tariqur, S. Morikubo, K. Noguchi, K. Murase, M. Okabe, and M. Sato, Filamin A-interacting protein (FILIP) is a region-specific modulator of myosin 2b and controls spine morphology and NMDA receptor accumulation, *Sci Rep.* 4 (2014) 6353.
4. H. Yagi, Y. Oka, M. Komada, M.J. Xie, K. Noguchi, and M. Sato, Filamin A interacting protein plays a role in proper positioning of callosal projection neurons in the cortex, *Neurosci Lett.* 612 (2016) 18-24.

大脳新皮質の形成とリーラーマウス

寺島俊雄

元神戸大学大学院医学研究科生理学・細胞生物学講座 神経発生学分野

リーラーマウス（以下リーラー）は1949年に発見された自然発症性の神経奇形マウスである。リーラーは、その名前の通り（reel<転がる）、失調歩行など小脳性運動失調を特徴とするマウスであるが、大脳皮質の層構造に異常を呈する。ウィバー、スタゲラーなど小脳に異常をもつミュータントマウスは数多く知られているが、小脳と大脳皮質の双方に障害を持つ神経奇形マウスは乏しい。大脳新皮質の細胞層（2/3層～6層）は、その発生過程で既に移動を終えた先行ニューロンを後続ニューロンが乗り越える結果、発生の早期に生まれたニューロンほど大脳新皮質の深層を占める。これをインサイド・アウト構造という。リーラーでは、後続ニューロンが先行ニューロンを乗り越えられないために、深層ほど発生後期に生まれたニューロンに占められる。これをアウトサイド・イン構造という。このためリーラーの大脳新皮質の層構造は逆転する。1995年、リーラーの原因遺伝子リーリンがクローニングされた。リーリンがコードするリーリントタンパク質は大脳新皮質の第1層のカハール・レチウスの水平細胞が産生する分泌性タンパク質で、このタンパク質を欠損するリーラーでは、プレプレート内に皮質板ニューロンが進入できない。つまりリーラーマウスはプレプレートが上半の皮質第1層（分子層、辺縁層）と下半のサブプレートに分離できない（これをスーパープレートという）。また皮質板ニューロンがスーパープレート直下にアウトサイド・イン形式で溜まるため、大脳新皮質の層構造が逆転する。このようにリーラーの大脳新皮質の研究から、リーリントタンパク質の機能が解明され、さらにカハール・レチウス水平細胞やサブプレートニューロンの機能、皮質板のインサイド・アウト構造など大脳新皮質の形成に関する事実が明らかになった。

リーリンは大脳新皮質のカハール・レチウス水平細胞ばかりではなく、中枢神経系の多くの領域に発現し、しかも発現部位ではリーラーで異常のあることがわかってきた。海馬、嗅球、中脳ドーパミンニューロン、鰓弓支配運動性神経核などである。リーリンの広範な脳内分布と、それを反映してリーラーマウスの呈するさまざまなフェノタイプを示すことにより、中枢神経系の組織形成におけるリーリンの機能について紹介したい。

ARRIVE guidelines

塩見 雅志

(神戸大学 医学部 附属動物実験施設)

はじめに

学術雑誌に掲載された研究成果は同一条件で実験を繰り返した場合に再現できることが原則である。しかし、英国国立 3 R 代替法センター (National Centre for the Replacement, Refinement and reduction of Animals in Research ; NC3Rs) によると、動物を用いた研究論文で掲載された研究成果を再現することが困難な場合が多数あり、その原因の一つとして、動物を用いた実験についての記載が不十分であり、学術雑誌の論文作成方法に何を何処まで記載するかが明示されていなかったと指摘した¹⁾。研究の信頼性を担保するために、NC3Rs は動物を用いた研究論文を投稿する場合に論文に明記すべきポイントを整理し、Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines として提案した²⁾。

現在、Nature や Cell をはじめとする多くの学術雑誌が ARRIVE guidelines を推奨している。ARRIVE guidelines には、実験計画の段階から考慮しておかなければ対応できない項目も含まれている。実験動物関係者として再現性を担保した信頼できる研究成果を公表できるよう、また、自らが論文を投稿する際に途惑うことがないよう ARRIVE guidelines について考えてみたい。

臨床試験における再現性の低下について

Johnston らは、1996 年から 2008 年の新薬開発経費と開発された新薬の数について FDA/CDER data, PhRMA data, PricewaterhouseCoopers analysis に基づいてまとめ、新薬開発経費が約 3 倍に増加したにもかかわらず開発された新薬の数は約 1 / 2 に減少したと報告した³⁾。この傾向はその後も続き、2011 年 9 月の Nature 誌に、85% の化合物が初期の臨床試験で脱落し、認可される化合物はその半分に過ぎないとする報告が掲載された⁴⁾。その原因として、Couzin-Frankel⁵⁾は次の 3 つを指摘した。1) マウスでは患者の状態を正確に反映することができるかどうかの検討が不十分、2) 動物実験のデザインの検討が

不十分、3) 動物実験には臨床試験のようなスタンダードがない。これに関連して、van der Worp ら⁶⁾は、動物実験のデザインとヒト患者の状態には大きな隔たりがあると指摘している。近年、多くの新規薬剤候補化合物は、潜在的な新しい創薬ターゲットに着目したヒトゲノムプロジェクト、分子生物学的アプローチ、コンピュータシミュレーションによる開発、ナノボディなどの新規薬剤に由来しているが、最近 10 年においては、臨床試験に進んだ多くの化合物のターゲットがヒトの疾患のターゲットとしてあまり有効ではなかったとの指摘もある⁷⁾。そして、Raven⁸⁾はトランスレーショナルリサーチの実施においては次の 2 点に留意する必要があると指摘している。1) ヒト疾患の発症メカニズムに類似したモデル動物、2) ヒトで観察される現象・治療効果を再現できるモデル動物。さらに、Cressey⁹⁾は臨床試験での再現性が低い原因の一つとして実験に使用する動物の匹数が少なすぎることを挙げ、必要動物数の適切な算出と実験結果の適切な統計解析が必要としている。

NC3Rs (the National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research) の取り組み

NC3Rs は 2004 年に英国政府によって設立された独立科学研究法人であり、3Rs (Replacement, reduction, refinement) の推進等の科学研究に動物を適切に使用するための取り組みを実施している。NC3Rs の Kilkenny らを中心とした研究チームは、271 報の動物を用いた様々な分野の研究に関する論文を調査し、その結果を 2009 年の PLOS one¹⁾に報告した。その報告によると、実験方法についての詳細な記載が不足している学術論文が多数あった。研究結果の再現性を高めるためには、論文の Materials and Methods に必要な情報を記載することが重要である。NC3Rs ではこの調査を基にして、実験結果の再現性を向上させるために、論文作成時の注意事項を ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines にまとめた。NC3Rs は ARRIVE guidelines の普及のための活動を展開しており、現在では、Nature, Cell, PLOS One をはじめとする 400 誌以上の学術雑誌が論文作成時のチェックリストとして ARRIVE guidelines の使用を推奨している²⁾。

ARRIVE guidelines

ARRIVE guidelines は 2010 年 6 月の PLOS Biol で Kilkenny らによって最初に報告され¹⁰⁾、その後同じタイトルで J Pharmacol Pharmacother¹¹⁾、Vet Clin Pathol¹²⁾、Osteoarthritis Cartilage¹³⁾に報告されている。ARRIVE guidelines では、論文タイトル、要約、イントロダクション、方法、結果、考察、研究資金について、20 のチェック項目を設定している（表 1）。一般的な論文作成方法と重複している項目もあるが、実験に使用した動物種の選択理由、動物の実験群への割付方法、選択した麻酔薬等の根拠、環境エンリッチメントを含む動物の飼育環境、サンプルサイズの根拠、実験期間中の動物の健康状態／有害事象、ヒトと動物の異同、ヒトあるいは他の動物種への外挿、使用した動物のリミテーション等について、論文中に記載することが推奨されている。原文は NC3Rs のホームページ (<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>) からダウンロードでき、日本語訳については、久原が実験動物と環境に報告している¹⁴⁾。したがってここでは、ARRIVE guidelines のチェック項目について逐一解説することはおこなわない。ARRIVE guidelines にまとめられているチェック項目は、そのほとんどが動物を用いて行った実験に関する論文作成の基本事項であると言っても過言ではなく、優れた論文では ARRIVE guidelines のチェック項目は概ね記載されている。しかし、近年、研究成果を断片的に報告することは好ましくないとされ、論文に掲載される図表の数が増加し、勢い、実験方法の記述が簡略化される傾向にある。一部の学術雑誌では、実験方法については論文のサプルメントとして公表できるようになってきた。サプルメントを十分活用して、読者が論文を読んで実験を追試できるようにすることが実験結果の再現性を向上させる一つの方法になるであろう。さらに、動物福祉の原則である 3Rs の Reduction を厳格に捉えすぎて、必要以上に実験に使用する動物の数を削減することについても再考する必要がある。信頼できる実験結果を得るためには、それ相応の数を使用する必要があり、一度に実験に使用できる動物匹数に制限があるならば、少数例の実験を複数回繰り返して再現性を確認してから研究成果を公表することも重要であろう。重要なことは採用した匹数の適切性を説明できることである。論文作成の経験が乏しい若手の研究者においては、ARRIVE guidelines を参考にして研究計画を立案し、研究結果を論

文にまとめることは、大変よい勉強になるであろう。400 誌以上が ARRIVE guidelines を推奨し、推奨する学術雑誌が増加している。しかし一方で ARRIVE guidelines のチェック項目に当てはまらない研究も存在するであろう。2016 年 6 月に開催された研究会の終了後に、参加者から、論文を投稿中だが査読者から ARRIVE guidelines に対応していない項目があるとの指摘を受けて苦慮している、との質問があった。重要な点は、なぜ ARRIVE guidelines に準拠せずに動物実験を実施したかを説明できるかどうかであろう。ARRIVE guidelines は 400 誌以上に推奨されているとはいえ一つの提案に過ぎず、すべての研究に対応しているとは限らないことを認識し、査読者に説明できることが重要であろう。

まとめ

医学研究における動物実験は、ヒトの疾病の発生機序や生理機構の解明および治療方法の開発が主要な目的である。ヒトに外挿できる動物実験を実施するためには、ARRIVE guidelines に従うだけではなく、比較生物学的なデータの集積を行い、研究目的に対応した動物種／疾患モデル動物を研究に使用することが重要であろう。同様の指摘を Bialkowski らもしている¹⁵⁾。遺伝子組換えマウスは必ずしもヒト疾患を正しく反映しているとは言えない場合がある。疾患の発症に複数の遺伝子が関係している場合があり、ヒトは SPF ではない。遺伝子組換え動物はヒト疾患の発生機序の一つを解明することにはきわめて強力なツールであるが、ヒト疾患の全体像を反映しているのかどうかについては慎重に検討する必要があるのではないだろうか。偶然かもしれないが、遺伝子組換えマウスが研究に多用されると平行して認可される新薬の割合が低下した。臨床試験における再現性を高める一つの方法として ARRIVE guidelines は重要な役割を果たすと期待されるが、動物実験のデザインや実験に使用する動物種の検討について、もう一度考え直してもよいのではないだろうか。

参考文献

1. Kilkenney C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *J Pharmacol Pharmacother* 2010; 1: 94-9.

2. <https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>
3. Sandy Johnston, Kate Moss, and Andy Brown. The Business of Virtualization in Research and Development. *Virtualization in Pharma R&D*. Oracle Health Science 2008; 5-10.
http://www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles_pdfs/brown_0.pdf
4. Ledford H. 4 ways to fix the clinical trial. *Nature* 2011; 47: 526-8.
5. Couzin-Frankel J. When mice mislead. *Science* 2013; 342: 922-5.
6. Van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, Macleod MR. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med* 2010; 7: e1000245.
7. Denayer T, Stohr T, van Roy M. Animal models in translational medicine: validation and prediction. *New Horizons Transl Med* 2014; 2: 5-11
8. Raven K. Rodent models of sepsis found shockingly lacking. *Nat Med* 2012; 18: 998
9. Cressey D. UK funders demand strong statistics for animal studies. *Nature* 2015; 520: 271-272
10. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski Ed, Festing MFW, Cuthill IC, Fry D, Hutton J, Altman DG. 2009. Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals. *PLoS One* 2009; 4(11): e7824
11. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000412
12. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Vet Clin Pathol* 2012; 41: 27-31.
13. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 256-260.

14. 久原孝俊. 動物実験の国際的な動向－ARRIVE ガイドラインを中心にして.
実験動物と環境 2015; 23: 85-90
15. Bialkowski L, van Weijnen A, Van der Jeught K, Renmans D,
Daszkiewicz L, Heirman C, Stangé G, Breckpot K, Aerts JL, Thielemans
K. Intralymphatic mRNA vaccine induces CD8 T-cell responses that
inhibit the growth of mucosally located tumours. *Scientific Reports* 2016;
6: 22509.

表 1. ARRIVE guidelines (NC3Rs ホームページから転載)

	ITEM	RECOMMENDATION
Title	1	Provide as accurate and concise a description of the content of the article as possible.
Abstract	2	Provide an accurate summary of the background, research objectives, including details of the species or strain of animal used, key methods, principal findings and conclusions of the study.
INTRODUCTION		
Background	3	a. Include sufficient scientific background (including relevant references to previous work) to understand the motivation and context for the study, and explain the experimental approach and rationale. b. Explain how and why the animal species and model being used can address the scientific objectives and, where appropriate, the study's relevance to human biology.
Objectives	4	Clearly describe the primary and any secondary objectives of the study, or specific hypotheses being tested.
METHODS		
Ethical statement	5	Indicate the nature of the ethical review permissions, relevant licences (e.g. Animal [Scientific Procedures] Act 1986), and national or institutional guidelines for the care and use of animals, that cover the research.
Study design	6	For each experiment, give brief details of the study design including: a. The number of experimental and control groups. b. Any steps taken to minimise the effects of subjective bias when allocating animals to treatment (e.g. randomisation procedure) and when assessing results (e.g. if done, describe who was blinded and when). c. The experimental unit (e.g. a single animal, group or cage of animals). A time-line diagram or flow chart can be useful to illustrate how complex study designs were carried out.
Experimental procedures	7	For each experiment and each experimental group, including controls, provide precise details of all procedures carried out. For example: a. How (e.g. drug formulation and dose, site and route of administration, anaesthesia and analgesia used [including monitoring], surgical procedure, method of euthanasia). Provide details of any specialist equipment used, including supplier(s). b. When (e.g. time of day). c. Where (e.g. home cage, laboratory, water maze). d. Why (e.g. rationale for choice of specific anaesthetic, route of administration, drug dose used).
Experimental animals	8	a. Provide details of the animals used, including species, strain, sex, developmental stage (e.g. mean or median age plus age range) and weight (e.g. mean or median weight plus weight range). b. Provide further relevant information such as the source of animals, international strain nomenclature, genetic modification status (e.g. knock-out or transgenic), genotype, health/immune status, drug or test naïve, previous procedures, etc.



The ARRIVE Guidelines: Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments. Originally published in *PLOS Biology*, June 2010¹

(次のページに続く)

(表 1 のつづき)

Housing and husbandry	9	Provide details of: a. Housing (type of facility e.g. specific pathogen free [SPF]; type of cage or housing; bedding material; number of cage companions; tank shape and material etc. for fish). b. Husbandry conditions (e.g. breeding programme, light/dark cycle, temperature, quality of water etc for fish, type of food, access to food and water, environmental enrichment). c. Welfare-related assessments and interventions that were carried out prior to, during, or after the experiment.
Sample size	10	a. Specify the total number of animals used in each experiment, and the number of animals in each experimental group. b. Explain how the number of animals was arrived at. Provide details of any sample size calculation used. c. Indicate the number of independent replications of each experiment, if relevant.
Allocating animals to experimental groups	11	a. Give full details of how animals were allocated to experimental groups, including randomisation or matching if done. b. Describe the order in which the animals in the different experimental groups were treated and assessed.
Experimental outcomes	12	Clearly define the primary and secondary experimental outcomes assessed (e.g. cell death, molecular markers, behavioural changes).
Statistical methods	13	a. Provide details of the statistical methods used for each analysis. b. Specify the unit of analysis for each dataset (e.g. single animal, group of animals, single neuron). c. Describe any methods used to assess whether the data met the assumptions of the statistical approach.
RESULTS		
Baseline data	14	For each experimental group, report relevant characteristics and health status of animals (e.g. weight, microbiological status, and drug or test naïve) prior to treatment or testing (this information can often be tabulated).
Numbers analysed	15	a. Report the number of animals in each group included in each analysis. Report absolute numbers (e.g. 10/20, not 50%²). b. If any animals or data were not included in the analysis, explain why.
Outcomes and estimation	16	Report the results for each analysis carried out, with a measure of precision (e.g. standard error or confidence interval).
Adverse events	17	a. Give details of all important adverse events in each experimental group. b. Describe any modifications to the experimental protocols made to reduce adverse events.
DISCUSSION		
Interpretation/scientific implications	18	a. Interpret the results, taking into account the study objectives and hypotheses, current theory and other relevant studies in the literature. b. Comment on the study limitations including any potential sources of bias, any limitations of the animal model, and the imprecision associated with the results². c. Describe any implications of your experimental methods or findings for the replacement, refinement or reduction (the 3Rs) of the use of animals in research.
Generalisability/translation	19	Comment on whether, and how, the findings of this study are likely to translate to other species or systems, including any relevance to human biology.
Funding	20	List all funding sources (including grant number) and the role of the funder(s) in the study.

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 37 号に掲載した第 126 回研究会以降、以下の研究会が開催された。

1) 第 127 回研究会 (平成 27 年 9 月 12 日 (土)、大阪大学 銀杏会館)

<講演会> テーマ: 哺乳動物における生殖工学技術の新たな展開

1. CRISPR/Cas9 による哺乳動物でのゲノム編集

真下 知士 (大阪大学医学部 附属動物実験施設)

2. ライブセルイメージングを用いた着床前初期胚の質の評価

山縣 一夫 (近畿大学生物理工学部 遺伝子工学科)

<トピックス>

動物福祉と供養の倫理

伊勢田 哲治 (京都大学大学院文学研究科 現代文化学専攻現代文化学講座)

<維持会員ニュース>

動物実験電子申請システムのご紹介

株式会社ビッグバン

2) 第 128 回研究会 (平成 27 年 12 月 4 日 (金)、京都大学 楽友会館)

<特別講演>

1. iPS細胞を用いる細胞治療の現状と展望

木村 貴史 (京都大学iPS細胞研究所 基礎技術研究)

2. 角膜再生医療のあゆみ

外園 千恵 (京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科)

<会員の発表> 10 題

3) 第 129 回研究会 (平成 28 年 3 月 4 日 (金)、京都大学 楽友会館)

<講演会> テーマ: マウスとサルを用いて脳の高次機能を探る

1. マウスを用いた情動性行動の解析

小出 剛 (国立遺伝学研究所 マウス開発研究室)

2. 霊長類の脳科学—特に脊髄損傷からの機能回復機構に関して

伊佐 正 (京都大学大学院医学研究科 神経生物学)

<維持会員ニュース>

スーパー次亜水脱臭効果の提案

清水実験材料株式会社 (吉田 裕介) / 株式会社エイチ・エス・ピー (小野 朋子)

4) 第 130 回研究会 (平成 28 年 6 月 17 日 (金)、神戸大学医学部会館 シスメックスホール)

＜講演会＞ テーマ：神経科学の新たな展開

1. 細胞骨格の調節による神経細胞の形態制御機構

八木 秀司 (兵庫医科大学 解剖学細胞生物部門)

2. 大脳新皮質の形成とリーラーマウス

寺島 俊雄 (元神戸大学大学院医学研究科 神経発生学分野)

＜トピックス＞

ARRIVE guidelines

塩見 雅志 (神戸大学大学院医学研究科 附属動物実験施設)

＜維持会員ニュース＞

QR コードを用いた個体認証システムの紹介

株式会社エーテック (福田 寛之)

《幹事会、評議員会、総会の議事概要》

幹事会の概要

日時：平成 28 年 2 月 16 日 (木)、午後 3 時～5 時

場所：京都府立医科大学 基礎 3 階会議室

出席者：喜多、桑村、庫本、横井、浅野、岡田、近藤、塩谷、田島、坪田、中井、中村、真下、
松田、山本

欠席者：宮嶋、伊川、池田、久保、佐加良、塩見、山添

議事：

1. 平成 27 年度事業報告について

・平成 27 年度の事業報告について確認した。

2. 平成 27 年度決算報告について

・平成 27 年度の決算報告について確認した。

3. 平成 28 年度事業計画 (案) について

・平成 28 年度の事業計画 (案) について確認した。

第 131 回は 9 月 10 日 (土) を第一候補日とすること、日本実験動物技術者協会 (関西支部) との合同開催とすることとした。

第 132 回は 12 月 9 日 (金) を第一候補日とすることとした。

第 133 回は平成 29 年 3 月 3 日 (金) を第一候補日とすることとした。

4. 平成 28 年度予算 (案) について

・平成 28 年度の予算 (案) について確認した。

5. その他

- ・池田幹事の幹事退任および評議員退任について報告があった。
- ・次回の幹事会（平成 28 年秋）において次期会長の選出を行なうこととなった。

日時：平成 28 年 11 月 4 日（金）、午後 3 時～5 時

場所：京都府立医科大学 第 3 会議室

出席幹事：喜多、桑村、庫本、横井、浅野、岡田、久保、近藤、塩見、塩谷、田島、坪田、中井、
中村、真下

欠席幹事：宮嶋、伊川、佐加良、松田、山添、山本

議事：

1. 第 132 回研究会（平成 28 年 12 月 9 日）について
（担当幹事：岡田、喜多、近藤、中井、山添）
 - ・一般演題 11 題、トピックス 1 題、および特別講演 2 題の時間割および座長を決定した。
2. 第 133 回研究会（平成 29 年 3 月 3 日）について
（担当幹事：浅野、久保、庫本、中村、山本）
 - ・庫本幹事から研究会企画の進捗状況について説明があった。
3. 次期会長について
 - ・次期会長について審議し、候補者を決定した。
4. 来年度の予定について
 - ・各回の担当幹事を決定した。9 月の大阪はこれまでと同様に土曜日開催とすることとした。
第 134 回（平成 29 年 6 月金曜日）滋賀：桑村、塩見、中村、横井
第 135 回（平成 29 年 9 月土曜日）大阪：伊川、塩谷、田島、中井、真下
第 136 回（平成 29 年 12 月 1 日金曜日予定）京都：喜多、久保、近藤、中井
第 137 回（平成 30 年 3 月金曜日）京都：浅野、岡田、庫本、坪田
5. その他
 - ・実験動物科学シンポジウムに関するアンケートについて
日本実験動物学会学術編集委員会の伊川正人委員長からメールにて依頼のあったアンケートにつき、日本実験動物学会と本研究会との共催の形で当該シンポジウムを開催することについて前向きに検討する旨の返事することとした。

評議員会の概要

第34回関西実験動物研究会評議員会

日時：平成28年3月4日（金）12:00～13:20

場所：京都大学 楽友会館 2階 会議・講演室

出席：41名

浅野雅秀、阿部敏男、今井良悦、上田正次、海野 隆、大野民生、岡田利也、岡本宗裕、沖本一夫、春日久男、加藤啓子、金子武人、喜多正和、久保 薫、倉林 譲、庫本高志、黒木宏二、桑村 充、近藤 玄、近藤 靖、佐加良英治、佐藤 浩、塩谷恭子、鈴木 昇、芹川忠夫、高木貞明、高島俊行、田島 優、千葉 薫、坪田裕司、中井伸子、中村紳一郎、橋本正晴、平川公昭、真下知土、増岡通夫、宮脇宏彰、森島秀喜、山中 久、山本好男、横井伯英

議事：

1. 平成27年度事業報告

- ・桑村幹事より、平成27年度の事業報告があった。
- ・山本幹事より、会報第37号の発行について報告があった。

2. 平成27年度決算報告

- ・庫本幹事より、平成27年度収支決算書について報告があった。
- ・橋本監事より、繰越決算書の監査の結果について報告があった。
- ・宮脇評議員より、編集費について質問があった。
- ・山本幹事より、編集費について説明があった。
- ・平成27年度収支決算報告が全会一致で承認された。

3. 平成28年度事業計画（案）

- ・桑村幹事より、平成28年度の事業計画（案）について説明があった。
- ・横井幹事より、第130回研究会（6月17日 金）をG7神戸保健大臣会合の関連事業として申請中であるとの報告があった。
- ・田島幹事より、第131回研究会（9月10日 土）を日本実験動物技術者協会（関西支部）との合同開催とするとの報告があった。
- ・喜多会長より、第132回研究会（12月9日 金）の日時と場所の決定について説明があった。
- ・山本幹事より、会報第38号の発行予定について報告があった。
- ・平成28年度の事業計画（案）について全会一致で承認された。

4. 平成 28 年度予算（案）

- ・庫本幹事より、平成 28 年度予算（案）について説明があり、全会一致で承認された。

5. その他

- ・喜多会長より、池田幹事の幹事退任について報告があった。
- ・喜多会長より、会費未納入者について報告があった。
- ・喜多会長より、動愛法改正の動向について情報提供があった。
- ・海野評議員より、動物愛護団体関係者との意見交換が重要との指摘があった。
- ・喜多会長より、実験動物の飼養保管基準の解説書の作成について情報提供があった。

総会の概要

第 33 回関西実験動物研究会総会

日時：平成 28 年 3 月 4 日（金）13:30～14:20

場所：京都大学 楽友会館 2 階 会議・講演室

喜多会長より、総会の開始にあたって挨拶があった。

司会の久保幹事より、総会の開催にあたり議長の推薦が求められ、塩谷幹事が議長に選出された。

議事：

1. 平成 27 年度事業報告

- ・桑村幹事より、平成 27 年度の事業報告があった。
- ・山本幹事より、会報第 37 号の発行について報告があった。

2. 平成 27 年度決算報告

- ・庫本幹事より、平成 27 年度収支決算書について報告があった。
- ・橋本監事より、繰越決算書の監査の結果について報告があった。
- ・平成 27 年度収支決算報告が全会一致で承認された。

3. 平成 28 年度事業計画（案）

- ・桑村幹事より、平成 28 年度の事業計画（案）について説明があった。
- ・横井幹事より、第 130 回研究会（6 月 17 日 金）を G7 神戸保健大臣会合の関連事業として申請中であるとの報告があった。
- ・田島幹事より、第 131 回研究会（9 月 10 日 土）を日本実験動物技術者協会（関西支部）との合同開催とするとの報告があった。

- ・喜多会長より、第 132 回研究会（12 月 9 日 金）の日時と場所の決定について説明があった。
- ・山本幹事より、会報第 38 号の発行予定について報告があった。
- ・平成 28 年度の事業計画（案）について全会一致で承認された。

4. 平成 28 年度予算（案）

- ・庫本幹事より、平成 28 年度予算（案）について説明があり、全会一致で承認された。

5. その他

- ・喜多会長より、池田幹事の幹事退任について報告があった。
- ・喜多会長より、動愛法改正の動向について情報提供があった。

関西実験動物研究会 維持会員名簿(平成28年度
(あいうえお順))

株式会社アイセイ
EPS益新株式会社
株式会社イナリサーチ 東京支所
株式会社イブバイオサイエンス
株式会社エイチ・エス・ピー
株式会社エーテック
小原医科産業株式会社
オリエンタル酵母工業株式会社
株式会社オリエンタルバイオサービス
北山ラベス株式会社
株式会社ケー・エー・シー
三協ラボサービス株式会社
清水実験材料株式会社
白井松器械株式会社
株式会社新日本科学
株式会社精研
セオービット株式会社
大日本住友製薬株式会社
高塚ライフサイエンス株式会社
テクノプラスト・ジャパン株式会社
一般財団法人動物繁殖研究所
株式会社特殊免疫研究所
株式会社夏目製作所
日精バイリス株式会社
株式会社日本医科学動物資材研究所
日本エスエルシー株式会社
日本クレア株式会社
日本新薬株式会社
日本チャールス・リバー株式会社
ハムリー株式会社
株式会社ビオスタ
株式会社ビッグバン
丸石製薬株式会社株式会社
三浦工業株式会社
株式会社美濃ラボ
有限会社メディア
株式会社レナテック

関西実験動物研究会 評議員名簿(平成26-28年度)

氏 名	所 属
浅野 雅秀	京都大学大学院医学研究科 附属動物実験施設
阿部 敏男	前 株式会社武田ラビックス光事業所
伊川 正人	大阪大学微生物病研究所 附属感染動物実験施設
池田 克己	武庫川女子大学 薬学部
今井 良悦	武田薬品工業株式会社 湘南研究所
上田 正次	元株式会社特殊免疫研究所
海野 隆	株式会社JCL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 附属医学教育研究支援センター
岡田 利也	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 実験動物学
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	株式会社新日本科学 大阪病理センター
春日 久男	株式会社武田ラビックス
加藤 啓子	京都産業大学総合生命科学部 動物生命医科学科
金子 武人	京都大学大学院医学研究科 附属動物実験施設
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	大日本住友製薬株式会社
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
小池 智也	神戸大学大学院医学研究科 附属動物実験施設
小林 欣滋	株式会社新日本科学 安全性研究所病理研究部
近藤 玄	京都大学ウイルス・再生医科学研究所 統合生体プロセス分野
近藤 友宏	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 実験動物学
近藤 靖	田辺三菱製薬株式会社
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	国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所 動物実験管理室
鈴木 昇	三重大学先端科学研究支援センター 動物機能ゲノミクス部門
芹川 忠夫	京都疾患モデル研究所
高木 貞明	日本エスエルシー株式会社
高島 俊行	ハムリー株式会社国際事業部 大阪出張所
竹田 潤二	大阪大学大学院医学系研究科
竹之下 誠	株式会社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 附属動物実験施設
千葉 薫	株式会社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	日本新薬株式会社 研開企画統括部研開業務部 業務管理課
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	株式会社ケー・エー・シー
原田 正史	大阪市立大学大学院医学研究科 附属動物実験施設
平川 公昭	株式会社新日本科学 大阪病理センター
平沢 勉	元塩野義製薬株式会社
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	大阪大学大学院医学系研究科 附属動物実験施設
増岡 通夫	株式会社トランスジェニック
松田 潤一郎	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
宮下 信泉	香川大学総合生命科学研究センター 動物実験部門
宮脇 宏彰	株式会社ケー・エー・シー
宮嶋 正康	和歌山県立医科大学 動物実験施設
森島 英喜	武田薬品工業株式会社 湘南研究所
山添 裕之	住友化学株式会社 生物環境科学研究所
山田 宜永	新潟大学農学部農業生産科学科 動物遺伝学
山中 久	株式会社イナリサーチ
山本 博	富山大学医学部ウイルス学教室
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

関西実験動物研究会 会長・幹事・監事名簿

(平成26～28年度、平成28年10月現在)

	氏 名	所 属
会 長	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
庶 務 ・ 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
	宮嶋 正康	和歌山県立医科大学 動物実験施設
	横井 伯英	神戸大学大学院医学研究科 分子代謝医学
集 会 (幹 事 長)	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
	浅野 雅秀	京都大学大学院医学研究科 附属動物実験施設
	伊川 正人	大阪大学微生物病研究所 附属感染動物実験施設
	岡田 利也	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 実験動物学
	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
	近藤 玄	京都大学ウイルス・再生医科学研究所 統合生体プロセス分野
	佐加良 英治	兵庫医科大学 動物実験施設
	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	国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所 動物実験管理室
	田島 優	大阪大学大学院医学系研究科 附属動物実験施設
	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
	真下 知士	大阪大学大学院医学系研究科 附属動物実験施設
	松田 潤一郎	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
	山添 裕之	住友化学株式会社 生物環境科学研究所
編 集 (委 員 長)	山本 好男	三重大学社会連携研究センター 伊賀研究拠点
	中井 伸子	日本新薬株式会社 研開企画統括部研開業務部 業務管理課
	中村 紳一朗	滋賀医科大学 動物生命科学研究所
監 事	清水 英男	清水実験材料株式会社
	橋本 正晴	株式会社ケー・エー・シー

平成27年度 収支決算書

費目		平成27年度決算	平成27年度予算	
		金額(円)	金額(円)	対比(円)
繰越金		1,744,154	1,744,154	0
収入の部	会費収入	1,796,000	1,740,000	56,000
	普通会员 (口)	405,000 (135)	390,000 (130)	15,000
	普通会员前受金 (口)	6,000 (2)	0 (0)	6,000
	評議員会員 (口)	275,000 (55)	300,000 (60)	△ 25,000
	評議員会員前受金 (口)	0 (0)	0 (0)	0
	維持会員 (団体)	1,110,000 (37)	1,050,000 (35)	60,000
	維持会員前受金 (団体)	0 (0)	0 (0)	0
	当日参加 (口)	108,000 (54)	160,000 (80)	△ 52,000
	会報代金	0	0	0
	預金利息	92	100	△ 8
収入計		1,904,092	1,900,100	3,992
収入総計		3,648,246	3,644,254	3,992
支出の部	事務局経費	547,416	590,000	△ 42,584
	人件費	350,000	350,000	0
	通信費	77,567	110,000	△ 32,433
	事務費	48,635	50,000	△ 1,365
	印刷費	71,214	80,000	△ 8,786
	機関誌発行経費	522,864	630,000	△ 107,136
	編集費	0	30,000	△ 30,000
	印刷費(PDF化を含む)	522,864	600,000	△ 77,136
	集会経費	611,491	630,100	△ 18,609
	会場費	81,751	100,000	△ 18,249
	講演者招待費	348,370	300,100	48,270
	幹事会・評議員会	169,370	200,000	△ 30,630
	アルバイト費	12,000	30,000	△ 18,000
	予備費	0	50,000	△ 50,000
支出計		1,681,771	1,900,100	△ 218,329
繰越剰余金		1,966,475	1,744,154	222,321
支出総計		3,648,246	3,644,254	3,992

<参考>

年度内収支 (収入 - 支出) = (1,904,092 - 1,681,771) = 222,321 円

平成28年度 関西実験動物研究会予算書

(普通会費: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28年度予算(案)	平成27年度決算	平成27年度予算
繰越金		1,966,475	1,744,154	1,744,154
収入の部	会費収入	1,795,000	1,796,000	1,740,000
	普通会員 (口)	360,000 (120)	405,000 (135)	390,000 (130)
	普通会員前受金 (口)	0 (0)	6,000 (2)	0 (0)
	評議員会員 (口)	295,000 (59)	275,000 (55)	300,000 (60)
	評議員会員前受金 (口)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	維持会員 (団体)	1,140,000 (38)	1,110,000 (37)	1,050,000 (35)
	維持会員前受金 (団体)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	当日参加 (口)	100,000 (50)	108,000 (54)	160,000 (80)
	会報代金	0	0	0
	預金利息	100	92	100
収入計		1,895,100	1,904,092	1,900,100
収入総計		3,861,575	3,648,246	3,644,254
支出の部	事務局経費	575,100	547,416	590,000
	人件費	350,000	350,000	350,000
	通信費	100,000	77,567	110,000
	事務費	50,100	48,635	50,000
	印刷費	75,000	71,214	80,000
	機関誌発行経費	600,000	522,864	630,000
	編集費	30,000	0	30,000
	印刷費(PDF化を含む)	570,000	522,864	600,000
	集会経費	670,000	611,491	630,100
	会場費	100,000	81,751	100,000
	講演者招待費	350,000	348,370	300,100
	幹事会・評議員会	200,000	169,370	200,000
	アルバイト費	20,000	12,000	30,000
	予備費	50,000	0	50,000
	支出計	1,895,100	1,681,771	1,900,100
繰越剰余金		1,966,475	1,966,475	1,744,154
支出総計		3,861,575	3,648,246	3,644,254

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上京区河原町通広小路上の梶井町 465、京都府立医科大学実験動物センターに置く。

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。
- (27) 本会則は平成 25 年 3 月 1 日より施行し、平成 25 年 4 月 1 日より適用する。
- (28) 本会則は平成 26 年 3 月 7 日より施行し、平成 26 年 4 月 1 日より適用する。

平成28年12月15日 印 刷
平成28年12月15日 発 行

編集兼発行者 喜 多 正 和
発 行 所 関西実験動物研究会
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465
京都府立医科大学 実験動物センター
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38号

Kansai Journal of Laboratory Animals

平成28年12月

第127回研究会：哺乳動物における生殖工学技術の新たな展開

真下 知士：CRISPR/Cas9 による哺乳動物でのゲノム編集 1

山縣 一夫：ライブセルイメージングを用いた着床前初期胚の質の評価 5

<トピックス>

伊勢田 哲治：動物福祉と供養の倫理 6

第128回研究会

<特別講演>

木村 貴文：iPS細胞を用いる細胞治療の現状と展望 23

外園 千恵：角膜再生医療のあゆみ 24

<一般講演>

会員の発表 10題 25

第129回研究会：マウスとサルを用いて脳の高次機能を探る

小出 剛：マウスを用いた情動性行動の解析 37

伊佐 正：霊長類の脳科学 ― 特に脊髄損傷からの機能回復機構に関して 46

第130回研究会：神経科学の新たな展開

八木 秀司：細胞骨格の調整による神経細胞の形態制御機構 49

寺島 俊雄：大脳新皮質の形成とリーラーマウス 52

<トピックス>

塩見 雅志：ARRIVE guidelines 53

〈関西実験動物研究会だより〉 61

幹事会、評議員会、総会の議事概要 62 維持会員名簿 67

評議員名簿 68 会長、幹事、監事名簿 69

収支・予算 70 会則 72