

## 実験動物研究の50年を顧みて

猪 貴 義

岡山実験動物研究会名誉会員

記念すべき第40回岡山実験動物研究会において、講演の機会をいただきましたことは、まことにありがたく、研究会長の佐藤勝紀先生を始め、会員の皆様に厚くお礼申します。

また、佐藤先生より、日本実験動物学会功労賞の受賞についても、ご紹介いただきましたが、この度の受賞は永年にわたり、ご指導とご鞭撻をたまわりました関係者のご支援とご協力によるもので、この席をかりて厚くお礼申します。

わが国の実験動物研究会は、1951年に設立された「実験動物研究会（現、日本実験動物学会）」によって組織的活動が開始されました。1951年は私が東北大学農学部を卒業した年であり、当時の指導教授から、実験動物研究は、将来、実験医学、実験生物学の立場からも重要となってくるとみられるので、是非参加するようにすすめられ、設立間もない「実験動物研究会」に入会することになりました。このことが、私と実験動物とをむすびつける動機となりました。

50年を経過すると当時の状況を知っている生存者も少なくなり、私自身の記憶もうすれてまいりました。しかし、折角の機会をいただきましたので、本日は、実験動物研究会設立当時の頃を思い出しながら、わが国の実験動物研究が、50年にわたり、どのような主要な問題をとりあげ、解決してきたのか、そして新しく迎えた21世紀において、どのような問題にとりくむべきなのか、私見を加えながら話したいと存じます。

### 1. 実験動物研究会の設立とその背景

わが国の実験動物研究会が設立された1951年頃は、第二次大戦終了後の間もない時期で、食糧難、住宅難、経済不況が続き、大学や各種研究機関では、動物実験は細々と続いていた

ましたが、その実態は現状からは想像もつかないような状況でありました。

当時、研究に使用される実験動物は、系統（由来、経歴）不明、年齢不明、病歴不明のものが大部分であり、時には、原因不明の感染症を発症し、実験途中で死亡する例も多くみられました。また、動物の飼育は物置同然のような動物小屋で行われ、温度、湿度、換気などをコントロールする施設はなく、夏期は高温・高湿、冬期は極度の低温・低湿の条件下にあり動物舎内はアンモニア臭が充満しているような状況でした。動物室に出入する研究者、飼育者の白衣はアンモニア臭がしみ込み、ダニに食われ、当時、動物実験でダニに食われなかった人はほとんどいませんでした。

人間の食糧が満足に確保できない条件下では、動物の飼料までは手がとどかず、クズ米、フスマ、オカラ、残飯、クズ野菜など特別のルートで入手し、動物をなんとかかかしておくような状況でありました。吉田肉腫を開発された吉田富三先生が肉腫の継代に用いられるラットに配給米を供与し、先生ご自身の弁当はさつまいもで、先生が次第にやせていったという元教室員の記録があります。また、動物の飼育にあたる管理者は全く専門知識のない老年の用務員、臨時雇いの作業員にまかせられていたのが実情であります。

1951年におけるわが国の実験動物研究会の発足は、このような劣悪な状況下にある実験動物の改善をはかり、科学的批判にたえる動物実験を、わが国において一日も早く確立することにおかれていました。

この研究会の発起人としては、国立遺伝学研究所々長（小熊捍）、癌研究所長（中原和郎）、生物学（駒井卓）、医学（中泉正徳、安東洪次）、獣医学（中村稔治、田嶋嘉雄）など、少数の有識者の名前があげられています。そして、実験動物研究会の設立趣意書には、「動物を用い

た実験研究を推進するためには、①自然感染病のない動物で、各種の感染や毒に対して、感受性の一定した動物の供給、②腫瘍研究に必要な特殊な系統の動物の供給、③四季を通じて一定した飼料の供給、④各種動物の飼育管理の改善等の問題を早急に解決する必要がある」と記し、動物実験及び実験動物関係者に広くよびかけています。

1951年当時、多くの研究者達は、動物実験に対して全くの無関心か、または、動物実験では、再現性のある、精度の高いデータを得ることは本質的にむずかしく、半ば宿命としてあきらめていました。ところが、この問題を解決しなければ、将来とも内外の科学的批判にたえる動物実験成績をあげることができないとして、具体的行動を開始した少数の有識者集団があったことは、まことに幸いであり、その後におけるわが国の動物実験の進歩・発展にとって重大な影響を与えることとなりました。もしも、このような有識者集団を核とした実験動物の近代化運動がおこらなかったなら、わが国の動物実験は国際的に見て10～20年のおくれをとっていたであろうと考えられています。

国際的にみると、実験動物研究の活動は、1947年、英国におけるLaboratory Animal Care Bureau、1948年、米国におけるAnimal Care Panelが始まりであるが、わが国の場合は、1951年当時は、戦後間もない頃で、欧米との学術交流もなく、独自のスタートを切ったもので、国際交流の始まったのは、1963年、国際実験動物委員会(International Committee on Laboratory Animals、ICLA)加盟以降であります。

1951年に設立された「実験動物研究会」は、1957年に「日本実験動物研究会」に、1980年に「日本実験動物学会」と名称を変更し、既に50年を経過しようとしています。このような状況を背景として、わが国における実験動物の進歩・発展の跡をたどってみたいと考えます。

## 2. 動物実験の特徴と変動要因

動物実験は、実験条件に対する動物の生体反応を観察または計測するもので、物理・化学実験でみられるような機械的(無生物的)反応を観察または計測する場合と著しく異なる内容をもっている。その主要な違いは、動物実験は物理・化学実験に比べて、実験結果に影響する変動要因が多く、実験結果から得られる反応値についてもバラツキが大きく発

現し、その人為的制御がむずかしいことがあげられている。

従って、動物実験の実施にあたっては、このような変動要因を予めコントロールして実験に臨まないと、再現性のある、精度の高いデータを得ることが困難となる。わが国において、1951年に実験動物研究が開始された当時、動物を使用する多くの研究者達が、動物実験成績のバラツキは、半ば宿命的であると考えていたのは、このような理由にもとづいている。

動物実験結果に影響する変動要因は極めて多く、さらに、それぞれの変動要因が複合的にかからまってくると、その影響は一層複雑となることが知られている。しかし、現状では、動物実験に影響するとみられる主要な変動要因として、動物側の要因と動物をとりまく環境側の要因の2つに大きく分類し、さらに、2つの要因内を細分類して整理されている。

動物側の要因としては、種差、系統差、個体差に関係する**遺伝要因**、雌・雄差に関係する**性別要因**、日齢・月齢・年齢差や成長・発育過程におけるlife stageに影響する**年齢要因**、さらに、感染症・非感染症の有無によって影響される**疾病要因**などがあげられている。

また、動物側をとりまく環境側の要因としては、飼料・水などの**栄養要因**、温度・湿度・気圧・気流・換気などの**気象要因**、音・照明・臭気などの**物理・化学要因**、建物・ケージ・床敷などの**住居要因**、その他、**社会要因**、**異種生物要因**などがあげられている。

1951年、実験動物研究会の発足当初には、動物実験に影響する変動要因は、このように明確に分類・整理されていなかったが、動物実験を実施するには、遺伝的に均一な動物、自然感染病のない動物、一定の組成をもった固型飼料、一定の飼育環境が必要不可欠であるとする考えのあったことは、研究会の設立趣意書からもうかがうことができる。

## 3. 遺伝コントロール

1951年、実験動物研究会発足当初、最初に手がけたのは、いわゆる純系(pure strain)、後に近交系(inbred strain)とよばれるマウス、ラットを早期に開発して研究者に生産・供給しようとする活動であった。

マウスでは、1910年～1920年頃、秦佐一郎博士がドイツより持ち帰ったドイツマウス(dd)の近交系化であり、ラットでは戦前より東京大学農学部において維持されてきたwistar系ラットの近交系化であった。この

wistar系は、1957年以來、今道らによって、繁殖能力の大きい方向に選抜が加えられ、近交系ではないがクローズドコロニーとして確立された。私共のような家畜育種学の研究者達は、古くからわが国で飼育されてきた在来のマウスを材料として近交系の作出にとりかかった。(KK, NC, SS, RR, KA1, KB2等)。

1950年～1960年代にかけて、外国で作出されたマウス、ラット、ハムスター、モルモットなどの近交系がわが国にも導入され、1960年代に入って、遺伝コントロールからみた実験動物の分類・整理が進められた。すなわち、近交系 (inbred strain)、ミュータンド系 (mutant strain)、クローズトコロニー (closed colony)、交雑群 (hybrid) についての分類・整理とそれぞれの系統のもつ生物学的特性が次第に明らかにされてきた。また、交雑群を材料として、それぞれの研究目的に適した系統の選抜育種が新たに進められた。

岡山大学 50 年史によると、1958 年に、岡山大学医学部において、米国のペイラー大学及びテキサス大学から 10 系統の純系マウスの寄贈を受けて、医学部にマウス・コロニーが設置されていることが記されている。このことは一般に知られていない事実であり、岡山大学医学部では、早くから実験動物に関心が寄せられていたことを物語るものである。

現在、わが国においては、各種実験動物の近交系、ミュータント系、クローズトコロニー、交雑群 (特に  $F_1$ ) の多数が開発され、諸外国からも代表的系統が導入され維持されている。そして、動物実験を行う研究者は、これらの維持系統のうちから、それぞれの研究目的に適した系統を選択し、実験を実施することが可能となってきた。

#### 4. 病気コントロール

わが国において、実験動物研究会設立当初、最も頭を痛めていた問題は、自然感染症のない健康動物をいかにして確保するかにあった。動物実験において感染症が発生したら、その実験は失敗に終わることは明らかである。

動物実験の実施にあたり、明らかに不健康とみられる動物は実験群から除外できるので問題は少ないが、特に問題となるのは、外見上健康にみえる不顕性感染 (inapparent infection) 動物である。

不顕性感染病は容易に慢性化し、不顕性の形となって広がるため、その発見が困難であり、長年月にわたり努力が払われてきたにもかかわらず、みるべき成果はあげられてこ

なかった。ところが、1950～1960年代にかけて、無菌動物 (germfree animal) の作出方法が確立し、これらの技術を応用することによって、ノトバイオト (gnotobiote)、SPF 動物 (specific pathogen free animal) の作出が可能となり、はじめて、自然感染症のない健康動物の生産・供給が可能となってきた。

現在、わが国の動物実験施設または実験動物飼育施設では、検疫の実施、バリヤ方式の採用、SPF 動物の使用、器具・器材の滅菌・消毒などによって、徹底した感染症の予防対策がとられ成果をあげてきている。従って、1950年代の頃のような心配はなくなってきているが、感染症は忘れた頃に発生をみているので、引き続き油断することなく、厳重な警戒が必要である。

#### 5. 環境コントロール

動物実験において、動物をとりまく環境もまた重要な意義をもっている。年間を通じて、環境が一定にコントロールされていなければ、再現性のある科学的批判にたえる実験成績を得ることはできない。1950～1960年代にかけて、わが国の動物実験施設または実験動物飼育施設は極めて劣悪な飼育環境条件下におかれていた。そして、このような劣悪な環境条件が動物実験成績に重大な影響を与えることも次第にわかってきた。

1961年に設置された文部省総合研究班「環境調節実験室委員会」は1963年に解散したが、それらの作業結果は1966年、「実験動物飼育施設の建築および設備計画の基準案」として公表された。そこには「実験動物飼育室における環境調節目標値」が示されている。

温度 (21～27℃)、湿度 (45～55%)、騒音 (40～50 ホン以下)、照明 (150～300 ルックス)、アンモニアの許容濃度 (20ppm 以下)、気流速度 (13～18cm/sec)、換気量 (10～12 回/hr) などがあげられている。この基準案はその後数年にわたり見直しが行われ、1983年、「実験動物施設の新しい基準の策定」に関する研究委員会によって、更に再検討が加えられ、最終案が提示された。最終案では、温度の基準値がマウス、ラット、ハムスター、モルモットでは 20～26℃、ウサギ、イヌ、ネコ、サルでは 18～28℃の 2 群に分けられたこと、湿度 (40～60%)、騒音 (60 ホンを超えない)、換気量 (10～15 回/hr) などの許容範囲が僅かながら広げられた以外に大きな変更はみられていない。

1970年代にはいると、東京大学医科学研究

所を始めとして、国立大学医学部、各種研究機関、製薬企業研究機関において環境調節された大規模な近代的施設が次々に完成し、現在に至っている。

岡山大学では、1983年に医学部に、1996年に農学部・薬学部の共同利用動物実験施設が新設された。

また、実験動物用飼育器具・器材についても著しい改善が加えられ、自動給餌・給水を含む飼育管理の自動化が一段と進められてきた。

なお、ここで実験動物用飼料の改善についてもふれておきたい。1951年、「実験動物研究会」設立当初、各種実験動物の栄養要求をみだし、均一の組成をもった実験動物用飼料を開発することは緊急課題の一つであった。当初、1950～1960年代にかけて、米国で発行している各種動物の飼養基準（NRC）、欧米での実験動物飼料の分析値、その他の文献を参考として検討が進められてきたが、1960年代の前半において外国から同一品質の原料が大量に輸入されることによって、ようやく一定品質をもった各種実験用固型飼料の製造が可能となってきた。

現在、わが国では、実験動物用飼料として、動物種別、目的別である「実験用飼料」、「繁殖用飼料」、「離乳飼料」、「長期飼育用飼料」、「特殊飼料（特殊の研究目的のため調整された飼料）」などの固型飼料が市販され、栄養的にみても、ほぼ満足できる飼料を利用できる状況に至っている。

なお、実験動物用飼料は国際的にも標準化が進み、わが国と外国との動物実験が同一の栄養水準で比較検討することが可能となってきた。

## 6. ヒト疾患モデル動物の開発と利用

上記のわが国における実験動物研究成果に、さらに加えるものとして、1970年以降、積極的にとりあげられてきたヒト疾患モデル動物の開発と利用がある。

ヒト疾患モデル動物の利点は、人体実験を禁止している医学研究にとって、ヒト疾患と類似の疾患をもつモデル動物が開発されれば、このヒト疾患モデル動物を用いて、ヒト疾患の原因、発病機構、治療、予防などを類推することが可能とみられることである。

1960年代後半より欧米諸国ではヒト疾患モデル動物の必要性をいち早く認め、その開発と有効利用を積極的に推進してきた。わが国は欧米の流れに幾分遅れたが、1970年代以降、

急速に医学・薬学分野からヒト疾患モデル動物についての関心が高まり、1972年、「日本臨床」（30巻1号）に初めて「特集・疾患モデル」がとりあげられ、1973年、日本実験動物研究会にもワーキンググループが設置され、「疾患モデル動物ニュース」が定期的に刊行されることとなった。1978年には、大学・各種研究機関を対象として、「疾患モデル動物の維持と現状」について調査が行われ、国内における維持と利用の実態が明らかにされた。このような調査は、その後、たびたびくりかえされ、調査結果より、わが国の現状を知ることができる。わが国では、1984年、「日本疾患モデル動物研究会（現、日本疾患モデル学会）」が設立され、現在、この学会を中心として組織的活動が展開されている。

現在、ヒト疾患モデル動物としては、実験的発症モデル、自然発症モデル、遺伝子操作モデルの3種類に分類されているが、既にわが国の研究者によってすぐれたモデル動物が開発され、なかでも、高血圧・脳卒中ラット（SHR、SHRSP）、肥満・糖尿病マウス（KK、NOD、ALS）、高脂血症ウサギ（WHHL）、てんかん（EL、SER）、その他多数が国際的にも高く評価され利用されてきている。

最近の資料によると、わが国の研究機関に維持され利用されている疾患モデル動物の種は急速に増加してきているが、特に利用度が高く、将来とも重要とみられる例として、癌、高血圧、動脈硬化、脳血栓症、肥満・糖尿、高脂血症、免疫疾患、筋萎縮症を含む各種難病、脳神経疾患、老化、その他などがあげられている。

現在、わが国の医学・薬学分野の研究者達は、上記のような情報をもとにして、それぞれの研究目的に適したヒト疾患モデル動物の選択が可能となってきたが、依然として、ヒト疾患と類似性の高いモデル動物が少ない現状から、その開発は今後とも一層重要となってくるとみられる。

## 7. 動物実験に関する法規と指針の策定

従来、動物実験に対する研究者の倫理は、個人のもつ倫理観にゆだねられてきたが、科学的に適切でない、また、動物保護、動物福祉の配慮に欠けるような動物実験が一部で実施されたこともあり、社会問題としてとりあげられるようになった。それに加えて、1960～1970年代にかけて急速な高まりをみた動物実験反対運動に対応して、法律や指針を策定することによって、動物実験が科学的かつ倫理

的立場から実施されるよう要請されることとなった。

わが国では既に、1973年、「動物の保護及び管理に関する法律」、1980年、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」さらに、1999年、「動物の愛護及び管理に関する法律」が公布されている。また、1987年、日本実験動物学会が「動物実験に関する指針」を学会総会の承認を得て提示した。これを受けて、文部省は、1987年、「大学等における動物実験」を策定し、関係機関へ通知し、各機関とも科学的かつ倫理的立場から動物実験を実施するよう強く要請した。

現在、大学や各種機関では、それぞれの実情を考慮して、独自の「動物実験指針」を策定し、この指針にもとづいて生命倫理的立場から動物実験が実施される状況になってきている。このような状況変化は、1951年、「実験動物研究会」の設立当初は考えられなかったことであり、50年史を顧みて大きい成果の一つにあげることができる。今後、わが国の動物実験に関する規制は諸外国との関連・調和のもとで進められてゆくことであろう。

## 8. 実験動物学の構築

1950～1960年代にかけてあげられたわが国の動物実験、実験動物の研究成果、欧米におけるこの分野の成果によって、1970～1980年代にかけて、動物実験と実験動物に関する多数の出版物が次々と刊行され、わが国における実験動物学の構築に貢献した。このことも、50年史を顧みて大きい成果の一つである。

1956年には、今なお名著とされる安藤洪次・田嶋嘉雄（編）：医学研究—動物実験法（朝倉書店）が刊行され、医学・生物学関係者に動物実験における実験動物の重要性をはじめて知らしめることとなり、多大の注意と関心をよびおこすこととなった。1970年以降、田嶋嘉雄（編）：実験動物学総論・各論・技術論（朝倉書店）の三部作を始めとして、関連分野の研究者によって、多数の関係図書・資料が出版され、動物実験と実験動物との関連を含め、実験動物学の守備範囲とその学問体系が次第に明らかにされてきた。これまでに、実験動物学の体系化をめぐる多くの議論が試みられてきたが、現在までのところ、その結論はなお得られていない。

## 9. 21世紀において検討すべき諸問題

上述したように、50年にわたるわが国の実

験動物研究の進歩・発展によって、1951年、「実験動物研究会」の設立当初、解決がせまられていた主要な課題—遺伝的均一で自然感染症のない実験動物、年間を通じ一定した組成をもつ飼料の開発と飼育環境のコントロール—は解決し、わが国の動物実験成績の再現性並びに精度は著しく向上することとなった。現在のところ、研究会設立当初の目的はほぼ達成したとみてよい。

従って、新しく迎えた21世紀には、新しい発想にもとづく将来計画を明らかにし、関係者間で討議を深め再出発する必要があるとみられる。以下に、私見として21世紀において検討すべき諸問題をあげてみた。

第1には、再び実験動物研究の原点にもどり、動物実験と実験動物との不離不則の関係を再確認し、これまで以上に相互間の連繫強化をはかる必要がある。特に、医学・薬学分野から要請の強い、それぞれの研究目的に適した新しい実験動物の種や系統、ヒト疾患モデル動物の遺伝育種の開発、遺伝的コントロール、微生物コントロールされた高品質動物の生産・供給、環境コントロール条件下での飼育管理技術の確立、実験動物の感染症・非感染症の解明とその制御、動物実験手技の開発・改善、動物実験・実験動物分野を担当する専門技術者の養成・確保など、実験動物研究の原則にかかわる諸問題は引き続き検討を重ねる必要がある。このような原則的諸問題の解決・改善こそが、userが実験動物研究者に最も期待していることを知っておく必要がある。

第2には、1970年以降に新たに登場してきたLife Science、Bioscience、Biotechnology、Genome Scienceに対して、わが国の実験動物研究は十分に対応してきていない。これらの研究分野から実験動物研究にむけられている諸要請を早急に検討し、その対応をはかる必要がある。

第3には、生命現象の解明が、近年、遺伝子→DNA→ゲノムの方向へ進み、分子レベルに立った分析視点からの解明に比重が大きく移ってきている。このような方向は今後一層強まってくるとみてよい。将来に向けて、実験動物研究においても、ゲノムを基盤においた分析視点からの解明方法を検討する必要がある。しかし、分子レベルだけでは複雑な生命現象を解明することはできないことも事実である。従来のように、個体レベル、個体群レベルに立った総合的視点からの解明もまた必要であることはいままでもない。

第4には、受精→発生・分化→器官形成→胎児発育→出産・分娩→離乳→成熟→加齢→老化→死をむすぶ連続的視点に立った生命現象の解明もまた実験動物研究にとって重要となる。特に不明部分の多い生命の始まり（受精・遺伝・発生・分化）と終わり（加齢・老化・死）の部分についての解明が重要である。

第5には、ヒトを頂点とする各種動物を比較する比較生物学視点に立った解明も今後一層重要となってくる。なぜならば、比較生物学的視点の解明は、実験動物で得られたデー

タをヒトに外挿する場合に必要であり、現在、なお、不明の部分を残している生物進化科学に関連する諸問題の解明にもつながる重要な課題となるからである。

第6には、実験動物学の学問体系を衆知を集めて早期に構築する必要がある。実験動物学は果して Science になり得るのか、Technology にとどまるべきなのか、さらに、Science and Technology としての両面を荷なうのか将来にむけて検討が必要である。

（第40回岡山実験動物研究会講演より採録）