

実験動物と動物実験について今思うこと

My reminiscence of experimental animals and animal experimentations

西川 哲

Tetsu Nishikawa

(独)放射線医学総合研究所 研究基盤センター
Research, Development and Support Center,
National Institute of Radiological Sciences

〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1
4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba, 263-8555, Japan.

Tel ; 043-206-3054 Fax ; 043-251-6404
E-mail ; tnishika@nirs.go.jp

Summary

Ten years ago, Takayoshi Ino, emeritus professor of Okayama University wrote a memoir titled, "The look back at 50 years of the experimental animals," in the Okayama Association for Laboratory Animal Science Report(Vol. 18, 2010).

Here, I wish to discuss the following topics.

1. Experimental Animals

1)Development of laboratory animal science

Approximately 60 years ago, Dr. Kohji Ando established the Laboratory Animal Association and after 20 years, the book struck laboratory animal Sciences was issued in 1970. In the 1980s, numerous books on laboratory animal science were published. At present, laboratory animal sciences forms a part of medical, pharmaceutical, agricultural, and other field. Thus, it can be said that laboratory animal sciences is important.

2)Genetic control

In the management of laboratory animal facilities, genetic and microbiological controls are most important. In our institute, Mice have been bred for the past 50 years and provided researchers. The genetic monitoring system using mouse micro satellite markers(MSMs) was originally established for 15 inbred strains of mice. It was considered to give excellent results with regard to time, labor, economy, efficiency, validity, and accuracy. In facilities which have maintained inbred mouse strains, this system can be applied to everywhere.^{4) 5) 6) 7) 8)}

3)Microbiological control

When mice are transferred among institutions and universities, it is important to verify whether they were raised under specific-pathogen-free (SPF) conditions. Fifty years ago, SPF condition animals were very rare in JAPAN; however, nowadays, it is common to use SPF animals for all of animal experimentations. The Riken Bio Resource Center (Riken-BRC) and Center of Animal Reproduction and Development at Kumamoto University (Kumadai-CARD) maintain frozen stocks of embryos of almost all mouse strains. It is now possible to simply obtain SPF mice from either center, and methods of checking SPF conditions have advanced considerably over the past 50 years.

4)Development and utilization of animal models for human diseases

Animal models for a range of human diseases were originally established by careful observation of animals by care takers and researchers. Currently, they can be manufactured by artificial treatment of embryos to produce Tg or Ko mice.

2. Animal Experimentation

1)Development of laws, regulations, and guideline on animal experimentation

In 1973, the first law concerning laboratory animals was instituted, And 23 years later, the animal experiment guideline was developed. In 1996, the law on protection and management of experimental animals was instituted, and 26 years later, the law on protection and management of animals was revised.

2)Problems to be addressed in the 21 century

The most important problems are animal welfare and ethics concerning animal experimentation. It is necessary to consider animal experimentation from an ethical, social, historical, legal, political, psychological viewpoint. In addition, the 3Rs comprising responsibility, reporting and remembering,

will be required.

3. Experimental Animals and Animal Experimentation at National Institute of Radiological Sciences

1) Introduction of National Institute of Radiological Sciences (NIRS)

NIRS was founded in 1957, and remains the only research and development institution for radiation studies in Japan.

2) Basis of radiological biology

The fields of radiation biology includes cytology, genetics, molecular biology, physiology, pathology, immunology, diagnostics, therapy, and other subject areas. Animal experimentation is the bridge that connect basic research with applied research in radiation biology.

3) Radiation research and experimental animals

The main characteristics of animal experimentation at NIRS are as follows:

- 1) Study of long-term biological effect on laboratory animals after exposure to Various radioactive nuclides.
- 2) Use of animals maintained under strict quality control from a microbiological view point.
- 3) Use of various imaging devices to capture images when radioactive substance are used.

はじめに

岡山実験動物研究会の初代会長である、猪貴義先生(岡山大学名誉教授)が岡山実験動物研究会会報の第18号(2001)に「実験動物の50年を顧みて」と題して表-1に示した項目について述べられています。このたびの講演では私自身が業務として関わった下線を付した項目について経験・私見を交え、述べてみたいと思います(本要旨は当日の講演に追記しました)。

表-1 岡山実験動物研究会報 第18号(2001)より
実験動物研究の50年を顧みて ~猪 貴義~

- 実験動物研究会の設立とその背景
- 動物実験の特徴と変動要因
- 遺伝コントロール
- 病気コントロール
- 環境コントロール
- ヒト疾患モデル動物の開発と利用
- 動物実験に関する法規と指針の策定
- 実験動物学の構築
- 21世紀において検討すべき諸問題

なお、便宜的に内容を実験動物と動物実験の二つに大別し、さらに、3月11日の東日本大震災によって惹起された東京電力福島第一原発の事故と当所は今後大きく関わりを持つことになると思われますので当所の実験動物・動物実験についても述べさせていただきます。

1、実験動物

・実験動物学の構築

何をもって学として成り立っているかを論じるのは難しいが、成書として「実験動物学」という言葉が使われたのは五島清太郎の著による「実験動物学」(1900)をその嚆矢とすると思われる。ただし、この書は理学部の学生実習で使用する各種動物の解剖学書であり、ここで論じている実験動物学の書とは趣を異にする。

表-2 1979年以降発刊された実験動物学の成書

・実験動物学概論	1979	田嶋嘉雄 監修
・実験動物学	1982	猪 貴義
・実験動物学への招待	1984	川俣順一 編
・実験動物学—総論—	1985	石橋武彦、高橋寿太郎、菅原七郎、安田泰久
・新実験動物学	1986	前島一淑
・実験動物学辞典	1989	藤原公策、前島一淑、宮嶋宏彰、森脇和郎、沢崎 担、横山 昭 編
・獣医実験動物学	1990	光岡知足、波岡茂郎、興水 薫、前島一淑 編
・実験動物学	1991	田嶋嘉雄 監修 江崎孝三郎、藤原公策、前島一淑、光岡知足、高垣善雄 編
・実験動物学—比較生物学的アプローチ	1994	土井邦雄、林 正信、高橋和明、佐藤 博、二宮博義、板垣慎一
・最新 実験動物学	1998	前島一淑、笠井憲雪 編

わが国の実験動物の近代化は1951年に安東洪次・田嶋嘉雄によって設立された実験動物研究会の発足という実践活動によって始まり、その活動内容は機関紙の発刊、研究会の開催を通じての啓蒙活動であった。その5年後、それまでの活動の一応のまとめとして安東洪次・田嶋嘉雄編「医学研究—動物実験法」が世に出された。その後、田嶋嘉雄が編集した「実験動物学—総論」(1970)が刊行され、以降、この書は各論(1972)、技術編(1977)と続刊された。

その要約版が「実験動物学概論」(1979)として田嶋嘉雄によって監修され、実験動物・動物実験に関わる研究者、技術者はもとより、大学生、高校生の教科書としても利用されるにいたった。1980年代に入ると時代の要請からか筆者の知る限りでも表-2に示した如くに実験動物学と銘打った書が陸続と出版されるようになった。この頃から全国の医学、薬学、農学系の大学において実験動物学が授業として

おこなわれ、科学研究費の複合領域としても実験動物が取り上げられるようになった。

田嶋嘉雄は実験動物学(1970)の「はじめに」の項で「医学研究—動物実験法」が発刊された1956年当時、実験動物学なる学問分野は考えられなかったと記しており、実験動物学(1970)の刊行にいたってようやくその輪郭が浮かび上がり、実験動物学という名称にも抵抗を感じなかったと述べている²⁾。

表-3 猪が提唱した実験動物学の構成

- 実験動物分類学：
 - 比較解剖学、比較生理学、比較生態学、比較病理学、比較生物学
- 実験動物育種学：
 - 動物遺伝学
- 実験動物繁殖学：
 - (繁殖に関する)形態学、生理学、生態学
- 実験動物栄養学：
 - 飼料の配合、調整、製造、貯蔵
- 実験動物衛生学：
 - 非感染病&感染病の原因と防除対策(予防衛生)、実験動物医学
- 実験動物管理学：
 - 施設・設備、器具・器材、飼育環境の統御、飼育管理

猪 貴義(1982)

なお、猪はその著、実験動物学(1982)でその構成を表-3に示した学問体系であるとしている。これは、実験動物研究会が発足するにあたって提言した遺伝、(病原)微生物、栄養(餌料)、環境の4大統御を踏まえた上、疾患モデル(実験動物分類学)、器具・器材(実験動物管理学)にまで配慮されており、その後の実験動物学の行く末を予見したものであると言えよう³⁾。

・遺伝コントロール

筆者が静岡県実験動物農業協同組合に職を得た1980年当時は免疫学の隆盛とともに近交系のマウス、ラットが使用され始めるようになり、遺伝コントロールの重要性が認識されるようになった。この項では当所で維持・生産されていた近交系マウスについての遺伝モニタリングについて述べる(表-4)。遺伝モニタリングの要諦は □同一毛色で外見からは見分けがつかない系統間での誤った交配の監視 □同一系統間での遺伝的な斉一性の保証 □特定の遺伝子を保有していることの証明の3つが挙げられる。汎用されているのは生化学的、免疫学的標識遺伝子を用いることであるが、表-5に示した如くの問題点があった。そこでマイクロサテライトマーカー(MSMs)を用いた遺伝モニタリングシステムの可否を検討し、37座位のMSMsを用いた当所独自のシステムを確立するにいたった(表-6)。このシステムは図-1に示した如くに効率的にモニタリングをお

こなえ、維持系統が異なるそれぞれの機関でMSMsを換えることにより近交系はもとより、交雑群、コンジュニック系、アウトブリード系の総てについてモニタリングをおこなうことが可能である。

本法の今後の展開として凍結した卵子、精子よりDNAを抽出してPCR法にて増幅しモニタリングをおこなったり、融解、移植した蘇生子のDNAで同様にモニタリングをおこなう他、これらの情報、技術を基に遺伝子のマッピング、スピードコンジュニック系統の作製の際に活用できると考えている⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

・病気コントロール

動物実験施設の管理はそのほとんどが、実験動物の疾病の原因となる病原微生物から実験動物を守ることにあるといっても過言ではない。先にあげた4大統御のうち、この病気のコントロールは他の3項に比べて動物実験施設の管理上最も厄介な項目である。

筆者自身が記憶にあるのは1970年代のティザー病(*Tyzzers disease*)、センダイウイルス感染症(*Sendai virus infection*)1980年代のマイコプラズマ病(*Mycoplasmosis*)、ハンタウイルス感染症(*Hantavirus infection*)、1990年代のマウス肝炎(*Mouse hepatitis*)、等である。これら以上に厄介だったのが蟯虫(*Syphaciasis*)、等の内部寄生虫である。他の施設からマウスを導入する際に微生物検査の結果を提出するように求めるが、血清検査で検査可能なティザー病、センダイウイルス感染症等と違って、寄生虫は生体でしか検査できないので血清検査の結果のみでマウス、ラットの清潔度を判断すると導入後に当該室の動物が陽性であったりする場合があった。その他、新たな微生物としてヘリコバクター病(*Helicobacteriosis*)や病原性は低い古くから知られているパステレラ(*Pasteurellosis*)、緑膿菌(*Pseudomoniasis*)といった微生物は当所のように長期飼育する動物が多い施設にとってこれらの微生物に注意する必要がある。

図-2に浜松医科大学における微生物汚染事故がおこった際の対応マニュアルを示した。

事故がおこった際に研究者が最も気にかけるのは研究の継続・連続であるが、これへの対応は個々に対処する他ない。動物実験ある限りヒトと動物の関係は続くものであり、施設管理者にとって必要なことは原因の解明、当該動物の処置方法であろう⁹⁾。

動物実験施設の管理に関して先人の思いを紹介しておく(表-7)。動物実験施設の管理で最も重要なことは山極も述べているように利用者、一人一人の自覚、それらに対する管理者の教育ではないだろうか。

表-4 放射線医学総合研究所で維持・生産されている15近交系マウス系統の一覧

系統	放医研での世代数	由来	特徴
A/J	111	Jax1964 →京大 1971→放医研	乳がん発生率が経産に高く未経産には低い、肺腫瘍は経産で高い。老令のものでは腎臓ガンの発生率が高い、仔の5~10%に口蓋破裂が生ずる。
BALB/c- <i>nu/nu</i>	36 SPF化(1990)後の世代数	実中研 1982→放医研	胸腺欠損による免疫機能不全。 人ガンの移植可能。
B10.BR/Sn	44 SPF化(1991)後の世代数	Jax1973→放医研	組織適合性遺伝子のうちH-2が異なる以外はすべてB10に同じ。Tlaa 遺伝子を有す。
B10.D2/new-Sn	48 SPF化(1990)後の世代数	Jax1973→放医研	水頭症多発。Tlac 遺伝子を有す。
B10.Thy1.1/Nrs	38 SPF化(1993)後の世代数	1976年から放医研で作出。 Sib1979年。	胸腺由来リンパ球(T細胞)にThy1.1抗原を表現している。他はB10系と同じ。NRH系のThy1.1を導入、11代戻し交配し育成。
C3H/HeNrs	133	Heston→阪大医病理 1952→遺伝研 1963→放医研	赤血球が少ない。血中カタラーゼ活性が低い。腰椎数6が主。照射後悪性肝腫(Hepatoma)発生、 ♂で85%。照射により骨髄性白血病を多発。 C3H/HeMsNrsと同一。
C3H/HeNrsTgH(Atm ^t <i>m1Awblm</i>)fnt	13 兄妹交配(2001、SPF条件下) 後の世代数	1997年にNIHより 129/SvEv-Atm ノックアウトマウスを放医研に導入し、 C3H/HeNrsに戻し交配。2001年にN15より兄妹交配を開始して育成。	使用に際して条件あり。ホモ欠損個体は放射線高感受性。 ホモ固体は胸腺リンパ腫の発生率が高い。
C3H- <i>scid</i>	29 SPF化(1997)後の世代数	JAX→日本クレア 1997→放医研	胸腺リンパ腫の発生率が高い。
C57BL/6JNrs	121	Jax1964→京大 1965→放医研	乳ガン発生1%、眼の異常が多く、放射線に抵抗性。照射後胸腺リンパ腫とHepatoma多発。
C57BL/6J- <i>bg-nu/nu</i>	39	愛知ガンセンター1976→医科研 1981→金沢大学 1985→放医研	T細胞及びNK細胞機能不全。
C57BL/10	31 SPF化(1994)後の世代数	Jax1973→放医研	B10系コンジェニックマウスの基本系統。1937年以前にC57BL/6から分離した系統。
C.B-17/Icr-+/+	39 SPF化(1992)後の世代数	FOXCHASE ガンセンター→日本クレア→1993放医研	Igh 遺伝子座が異なる BALB/cAn のコンジェニック系である。
C.B-17/Icr- <i>scid</i>	36 SPF化(1993)後の世代数	FOXCHASE ガンセンター→日本クレア 1993→放医研	ホモ個体(<i>scid/scid</i>)は機能的なT細胞、B細胞が欠如しているため、細胞免疫に加えて免疫グロブリンもほとんど産生されず、ヒトの重症複合型免疫不全症と類似した症状を呈す。
RFM/Ms	47 SPF化(1990)後の世代数	独国 1958→日赤 1958→遺伝研 1960→放医研→遺伝研 1968→放医研	骨髄性白血病低発だが放射線により高まる。 (25%/300Rad)。生殖器官の異常多発。
STS/A	48 SPF化(1990)後の世代数	チャールスリバー1989→放医研	胸腺リンパ腫の発生率が低い。

表-5 生化学的・免疫学的標識遺伝子の検査方法と MSMs による方法の比較

生化学的標識遺伝子による検査		免疫学的標識遺伝子による検査
検査試料	血液(血漿・血球)、腎臓、尿	リンパ球、胸腺
標識遺伝子	Alkaline phosphatase 1 (Akp1) Carbonic anhydrase 2 (Car2) Major urinary protein 1 (Mup1) など全部で 15 遺伝子座	Histocompatibility 2 (H2) Hemolytic complement (Hc) Thymus cell antigen 1, theta (Thy1) など全部で 4 遺伝子座
検出方法	セルロースアセテート膜を用いた電気泳動法 ポリアクリルアミドゲルを用いた電気泳動法 (銀染色法の併用)	寒天ゲル 2 重拡散法 細胞障害性試験
緩衝液・培養液	Tris-Citrate(pH8.2) Sodium-Acetate-EDTA(pH5.6) Tris-Glycine(pH8.8) など全部で 11 種類	アガロースゲル RPMI メディウム
染色液	Car2 などの蛋白は 0.3%ponceau S Akp1 などの酵素は緩衝液・液体試薬・粉末試薬を変えて 全部で 10 種類	寒天ゲル 2 重拡散法で Coomassie brilliant blue R-250 細胞障害性試験ではなし
(その他にゲル作製用液・脱色液・固定液が必要)		(その他に固定液と抗原ごとの抗血清が必要)

<p>(生化学的・免疫学的方法)</p> <p>①検査に適した標識遺伝子が染色体ごとにない。 ②各遺伝子座ごとに試料採取組織、検出方法、緩衝液、染色液が異なる。 ③試料採取組織の劣化が早い。</p>		<p>(マイクロサテライトマーカー (MSMs))</p> <p>①19 染色体全てに多数の MSMs がある。 ②どの MSMs でも試料採取組織、検出方法、緩衝液、染色液が同じ。 ③試料採取組織は-20℃で長期保存可能。</p>
---	--	--

表-6 15 系統マウスの 37 座位における遺伝子型の一覧

	D1Mit		D2Mit		D3Mit		D4Mit		D5Mit		D6Mit		D7Mit		D8Mit		D9Mit		D10Mit	
	415	267	61	226	40	319	286	54	145	213	9	15	77	88	280	269	51	10	180	
A/J	a	a	a	b	a	b	a	c	c	b	a	b	a	a	b	a	b	a	c	
BALB/c-nu/+	b	a	a	b	a	b	a	c	a	b	b	b	a	a	b	a	b	a	c	
B10.BR/Sn	b	b	a	b	b	a	b	a	c	a	b	c	b	b	a	b	a	b	a	
B10.D2/new-Sn	b	b	a	b	b	a	b	a	c	a	b	c	b	b	a	b	a	b	a	
B10.Thy1.1/Nrs	b	b	a	b	b	a	b	a	c	a	b	c	b	b	a	b	a	c	a	
C3H/HeNrs	a	a	a	b	a	b	a	b	c	b	a	b	b	b	b	a	b	a	d	
C3H-Atm	a	a	a	b	a	b	a	b	c	b	a	b	b	b	b	a	b	a	d	
C3H-scld	a	a	a	b	a	b	a	b	c	b	a	b	b	b	b	a	b	a	d	
C57BL/6JNrs	b	b	a	a	b	a	b	a	c	a	b	c	b	a	a	b	a	b	a	
C57BL6J-bg-nu/+	b	b	a	a	b	a	b	a	c	a	b	c	b	a	a	b	a	b	a	
C57BL/10	b	b	a	b	b	a	b	a	c	a	b	c	b	b	a	b	a	b	a	
C.B-17/Icr+/+	b	a	a	b	a	b	a	c	a	b	b	b	a	a	b	a	b	a	c	
C.B-17/Icr-scld	b	a	a	b	a	b	a	c	a	b	b	b	a	a	b	a	b	a	c	
RFM/Ms	b	a	a	a	a	a	a	c	b	b	a	b	a	a	a	a	b	a	b	
STS/A	a	b	b	a	a	b	a	c	a	b	a	b	a	a	a	a	b	a	b	

	D11Mit		D12Mit		D13Mit		D14Mit		D15Mit		D16Mit		D17Mit		D18Mit		D19Mit		
	20	38	105	270	254	148	60	266	156	161	182	152	16	142	116	119	59	1	
A/J	c	b	a	a	a	a	a	b	a	b	a	a	a	a	b	a	b	a	b
BALB/c-nu/+	c	b	a	a	a	a	a	b	a	a	a	b	b	a	c	a	a	b	b
B10.BR/Sn	b	a	b	b	b	b	b	a	a	a	b	b	c	b	c	b	b	a	a
B10.D2/new-Sn	b	a	b	b	b	b	b	a	a	a	b	b	b	b	c	b	b	a	a
B10.Thy1.1/Nrs	b	a	b	b	b	b	b	a	a	b	b	c	b	c	b	b	a	a	a
C3H/HeNrs	c	b	a	a	a	a	a	b	a	b	a	a	a	a	c	a	a	b	b
C3H-Atm	c	b	a	a	a	a	a	b	a	b	a	a	a	a	c	a	a	b	b
C3H-scld	c	b	a	a	a	a	a	b	a	b	a	a	a	a	c	a	a	b	b
C57BL/6JNrs	a	a	b	b	b	b	b	a	b	a	b	b	b	b	c	b	b	a	a
C57BL6J-bg-nu/+	a	b	b	b	b	b	b	a	b	a	b	b	b	b	c	b	b	a	a
C57BL/10	b	a	b	b	b	b	b	a	a	a	b	b	b	b	c	b	b	a	a
C.B-17/Icr+/+	c	b	a	a	a	a	a	b	a	a	a	b	a	a	c	a	a	b	b
C.B-17/Icr-scld	c	b	a	a	a	a	a	b	a	a	a	b	a	a	c	a	a	b	b
RFM/Ms	b	b	a	a	a	a	a	b	a	a	a	a	a	a	a	a	a	b	b
STS/A	b	b	a	b	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	b	a	b	b

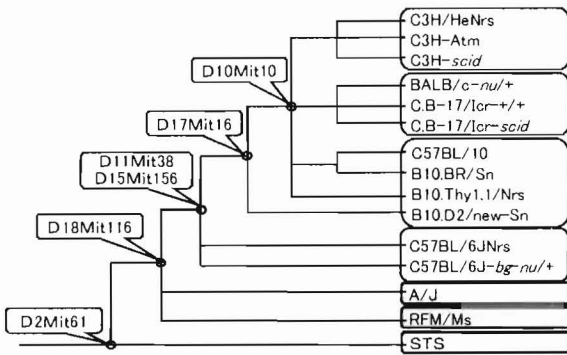


図-1 6座位による効率的な遺伝学的モニタリング

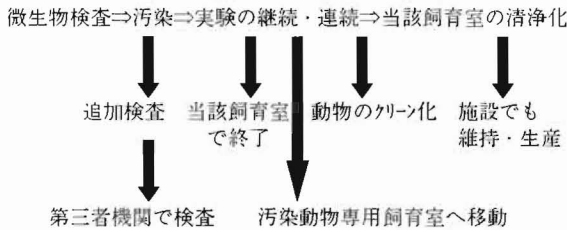


図-2 浜松医科大学の微生物汚染事故発生時の対応

表-7 動物実験施設を使用するにあたって

- ・様々な要求を主張する利用者が同じ施設を使用することに問題の根源がある。
- ・動物実験を行う中で研究の自由を追求するには同時に高いモラルが要求される。
- ・利用者一人一人の自覚が最も大切。

山極順二(1995)

・ヒト疾患モデル動物の開発と利用

哺乳類の祖先が生活し始めたのは約7000万年～1億年前といわれているが、その後ヒトへと進化(変化)する過程で現在我々が悩まされている諸疾患の原因遺伝子が淘汰されずに保持されてきたと考えればマウス、ラットにヒトと同一の疾患(例えば、高血圧、糖尿病等)が見出されるのはごく自然なことであると考えられる。ただ、現存している疾患モデル系統は多くが飼育者の注意深い観察眼によって維持経代され系統として確立されたに過ぎなかったのである。

筆者も幸運なことに系統維持していた DA/Ham ラット系統から ①毛色の淡色化 ②止血時間の延長 ③細菌等に易感染性を 3 大主徴とするヒトの Chediak-Higashi 病のモデルラットを系統として確立し、その原因遺伝子をヒトの第 1 染色体と相同のラットの第 17 番染色体にあてはめることができた¹⁰⁾。しかし、これは最初からこの系統の確立を目的として得られたものではなく、当時組織されていた厚生省の難病の疾患モデル動物研究班でマウス、ネコ、シャチ等の哺乳類で既に発見されていた本症をラットで見つけようという試みから偶然に発見されたものである。ちなみに最初の 1 個体を得るまでに要した DA 系ラットの匹数は約 500 匹である。現在では、ENU 等の化学物質で遺伝子に変異を誘発したり、遺伝子そのものを改変する技術で容易に疾患モデル系統を作成できるようになった。つまり、

- ①動物の維持・生産など日常の作業で発見された系統
 - ②化学物質、放射線などで誘発された系統
 - ③遺伝子改変技術を用いて確立された系統
- であるが、④として加藤によって考案された変異(疾患)マウス作出方法を紹介しておくが、これは①の派生型ともいえるもので、これはクローズドコロニーで生産されている CF1 系マウスに内在する変異遺伝

劣性突然変異遺伝子の検出の原理図

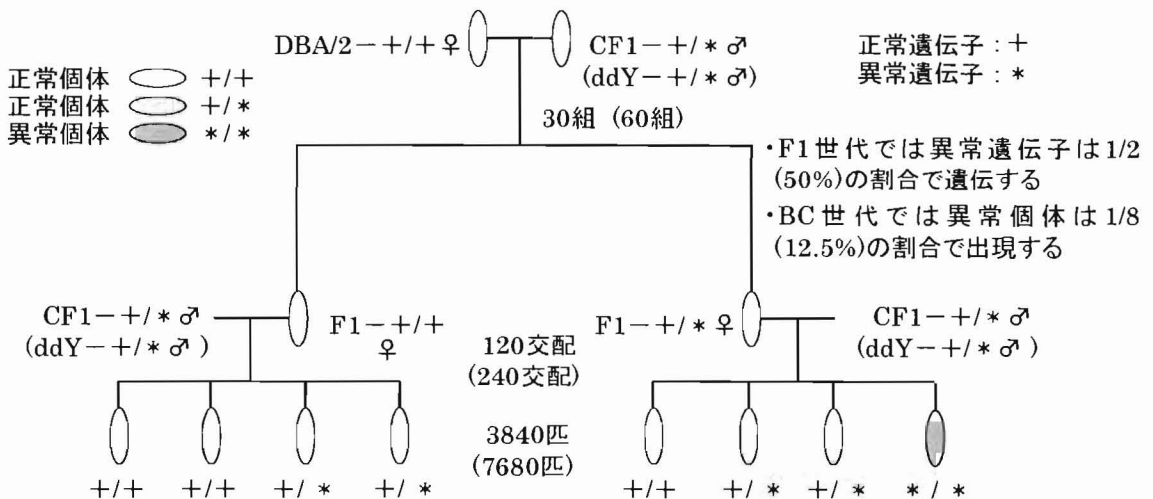
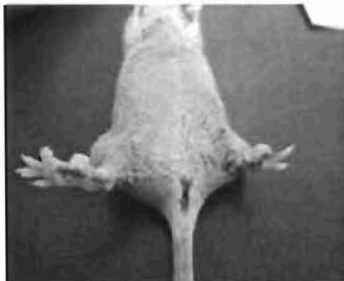


図-3 加藤によって考案されたアウトブリード系統から変異(疾患)遺伝子を交配によって発掘する方法

系統	匹数	出現頻度	表現型異常
CF1	30	30%	腎臓と脾臓の形成異常、脱毛、皮膚の発赤、削瘦、旋回・ふらつき行動、後肢の奇形に伴う歩行異常、尾部・腹部の白斑、毛色異常、肥満、尿糖陽性

●後肢の奇形に伴う歩行異常



●尾部・腹部の白斑

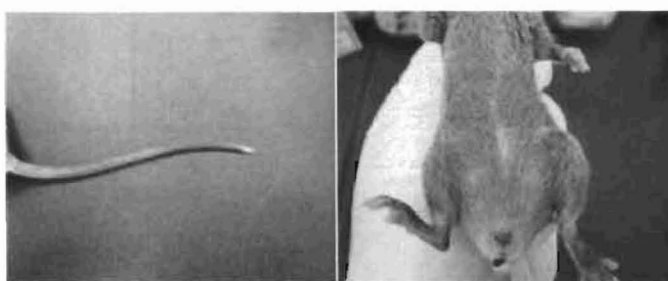


図-4 CF1 系統に内在する表現型異常結果

子を検索し(図-3、図-4)、系統成立にいたる他のクローズドコロニーICR系、ddY系マウスとの相互の関連の推定およびヒト疾患モデル研究、放射線医・科学研究に有用な系統を作出する目的でおこなっており、積極的にコロニー内の変異遺伝子を求めて交配をおこなう方法である¹²⁾。

アウトブレッッド系(クローズドコロニー)に着目したのは、その特徴として、

- ① クローズドコロニー(閉鎖集団)は近交系と異なり遺伝的多型を有している
- ② 長年にわたり閉鎖環境と集団の維持方法(ランダム交配)を行っている
- ③ ある個体を持つ一つの劣性突然変異遺伝子が顕在化することなく、集団内に浮遊している可能性がある、ことからである。

今後は、交配によって作出された場合と遺伝子変換の手法によって得られた同一の疾患のマウスについて手法の違いによる表現型の差異の有無を検索することは興味あるところである。

以上、実験動物のまとめとして、

- ① 学としての実験動物学は定着した
- ② 4大統御もほぼ満足すべきレベル
- ③ モデル動物の作成も容易になった

といえるのではないだろうか。

II、動物実験

・動物実験に関する法規と指針の策定

我が国で最初に制定された動物に関する法律は、表-8に示した動物の保護及び管理に関する法律、いわゆる動管法(1973)である。ただし、この法律の制定目的は他の国からの評判を気にした結果であったようで、その立法趣旨として「文化国家であるわが国といたしまして、また、わが国における動物に対する国際的評価を改善する上からも」と述べられていることから推測されるものである。事実、アメリカでその7年前に制定された動物福祉法で定められている動物実験施設の認可制度や実験動物の販売・輸送についての規制の如くの内容ではなく、実

験動物も含め、非常に一般的であり、扱いについての規制はほとんどなかった¹²⁾。

表-8 実験動物に関する法令等

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(総理府)
1999年	動物の愛護及び管理に関する法律(動愛法)の改正
1999年	感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)
2005年	特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律(外来生物法)
2005年	感染症法改正
2005年	動愛法改正
2006年	実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(環境省)
2007年	動物の殺処分方法に関する指針(環境省)

その後、この法律は26年後に改定され、その名も動物の愛護及び管理に関する法律、と保護→愛護に言葉が変わり、動愛法と称されている。その後、2005年に改正され、以降5年ごとに見直すこととなった。現在、来年の施行を目指して改定作業が進められているが、夜8時以降のペット店におけるイヌ、ネコの展示販売が禁止されるなど規制がより厳しくなっている。実験動物関係では先に述べたアメリカの動物福祉法の如くに動物実験施設の認可制度の問題がクローズアップされている。

その他、表-8からも明らかのように2000年代に入ってから多様な法律が制定され、また、厚労省、環境省などが所掌する法律が制定されてきている。

・21世紀において検討すべき諸問題

猪は10年前に表-1について述べたことに関しての問題提起をおこなっているが、それら以上にクローズアップされている動物実験に関わる問題を論じてみたい。

表-9 放医研における実験動物・動物実験に関する規程等

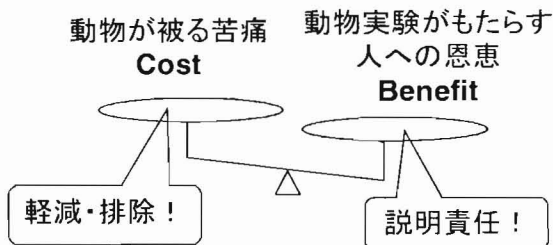
- 1、動物実験等実施に関する規程(2007)
- 2、サル類取り扱い作業基準(2006)
これらの規程・基準は動物実験委員会で制定され、理事長の承認を受けなければならない。
- 3、作業要領
規程・規準を補充するための規則として各動物実験施設ごとに制定され、生物研究推進課の判断で改訂できる。

表-9 に放医研における実験動物・動物実験に関する規程等をあげたが、従来、各機関では動物実験に関する指針(1987年)、動物実験に関する内規の2本立てで運用されていた。放医研では2007年にはこれらを統合して動物実験等実施に関する規程を制定した。これは、実験動物福祉として、図-5 に示した3Rsの明文化、特に苦痛の軽減が重要な点である。もう一つ、各機関における動物実験委員会の設置である。3R についてはその後、**Responsibility**；実験者の実験動物に対する責任、**Report**；動物の犠牲を無駄にしないためにも得られた結果は必ず論文等で公表する、**Remembering**；実験動物に対する慰霊の6つで**6Rs**を提唱する動きもある¹³⁾。動物実験委員会については必ず動物実験をおこなわない者、あるいは所外の者を委員に選任することが推奨されており、委員会のオープン化が計られるようになってきている。同様の規程は他の諸機関でも同様に制定されているものと思われるが、これは図-6 に示した如くによりやく日本も動物実験に対する最終責任者が明文化されようになった。

動物実験の3つのR

可能な限り実践することが倫理的な動物実験の基本理念。

- ・Replacement
他手段への置換。培養細胞やより下等な動物の実験系への置換。
- ・Reduction
使用動物数の削減。



- ・Refinement
苦痛の軽減。実験技術の洗練、麻酔の使用や侵襲性の少ない実験方法への転換、関連情報の収集。

図-5 動物実験の3つのR

国名	資格認定	施設認定	計画書承認	査察	責任者
イギリス	内務大臣	内務大臣	内務大臣	内務省	政府
ドイツ	州政府	州政府	州政府	州政府	州政府
アメリカ	なし	農務省 長官	研究機関 委員会	農務省	研究機 関長
日本	研究機関長	研究機関長	研究機関長	研究機関 の委員会	研究機 関長

図-6 動物実験に関わる諸条件の日米欧の比較

では、今後、日本の動物実験はどのように進んでいくのでしょうか？ 北の提唱する案(図-7)を紹介したい。

北は、動物実験を行っても良いか？ 動物実験はどのように行うべきか？を決定するのは市民であり、そのために必要な情報を市民に提供する必要性を指摘している¹⁴⁾。

ここで必要な情報とは何か？ 図-8 および表-10 に示したような多方面からの情報ではないだろうかと考えている。その手始めとして日本で動物実験

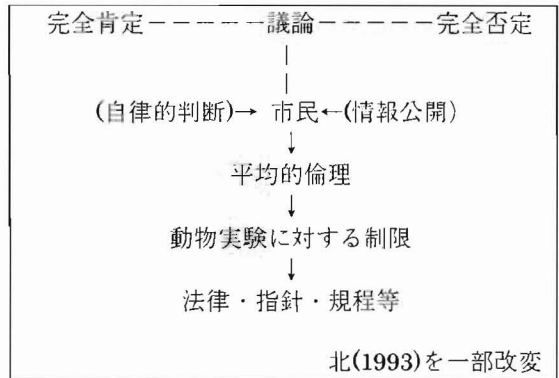


図-7 北が提唱した市民の形成する平均的倫理と動物実験の関係

をおこなっているほとんどの機関で実施されている実験動物慰霊祭についてアンケートによる実態調査と参列者の意識調査をおこなった。詳しくは拙文をご覧ください。調査対象とした大学、民間企業

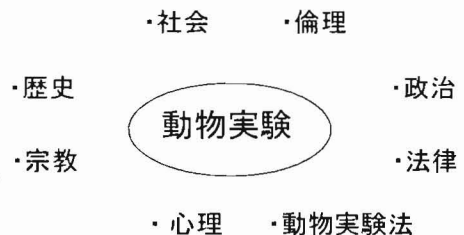


図-8 動物実験を多面的に考える必要があるのでは？

表-10 各構成分野の問題として考えられるのは

- ・社会：動物実験反対運動
- ・倫理：慰霊祭
- ・歴史：実験動物・動物実験の歴史
- ・政治：政党(団体)の動物実験に対する評価
- ・宗教：宗教団体の動物実験に対する評価
- ・法律：実験動物・動物実験についての法規制
- ・心理：動物実験に反対する心理
- (経済)：動物実験の施行対効果(cost-benefit)
- ・動物実験法:(手技・統計学)

西川(2010)



図-9 放射線医学総合研究所の実験動物慰霊祭の風景

(製薬、化学、ブリーダー等)120機関のうち約70%から回答が得られ、約95%の機関で実験動物慰霊祭がおこなわれており、参列者の意識として実験に供した動物への慰霊、感謝、供養という回答が得られた(図-9)¹⁵⁾¹⁶⁾。

伊勢田はこの実験動物慰霊祭を日本特有の行事であり、実験動物福祉・動物実験倫理の考えとして欧米の後追いでない、わが国オリジナルの発想として世界に発信すべきではないかと提唱している¹⁷⁾。今後、動物実験をどのようにおこなって行くかは研究者のみに任せるのではなく、多方面からの情報を得た市民も参加して決定していくことになるのではなかろうか。いずれにしても、異分野でありながら動物実験に関心のある研究者等との交流を計ることも必要となってくるであろうと考えている。

以上、動物実験のまとめとして、

- ① 実験動物の福祉、動物実験の倫理(供養の倫理)
- ② 動物実験の入口(審査)と出口(評価)
- ③ 動物実験の匹数、件数の増加を誇って良いのか?と考えている。

実験動物の福祉・倫理は実験動物の権利(動物権)に対して実験者側から述べられていることであり、今後、それに加えて伊勢田が述べている実験動物の供養という概念が追加されて来るかも知れない。

動物実験委員会は申請された動物実験計画書を3Rsを基準に検討し可否の判断を下し、動物実験経過報告書や実験終了後は動物実験終了報告書の提出

を義務づけることにより、適正に動物実験が遂行されているかどうかを正確に把握する役目を負っている。

今後、その役割はますます、重要となり、厳格な審査が求められていくであろう。

実際に動物実験計画書が3Rsを審査基準として判定されているのかを推し量る目安としてその機関での年度ごとの動物実験計画書申請件数の推移、実験に使用された実験動物の匹数、公表された論文数等で判断するような、つまり、件数、匹数は年々少なくなっていくが論文数は増加しているような状態が望ましいとされるような時代が来そうな気がするが如何であろうか?

実験動物・動物実験のまとめとして、

- ① 動物実験は必要ですか?
- ② 何故動物実験は必要ですか?
- ③ 何故動物実験をおこないますか?

これらは動物実験をおこなう者が動物実験をおこなわない者から問われた時に自問する問題であるが、それらの質問に対する1つの答えとして、当所の実験動物慰霊乃碑に記されている佐渡敏彦先生(元放医研主任研究官)が記された碑文を紹介しておく(図-10)。



図-10 放射線医学総合研究所の実験動物慰霊之碑(1993)

人の生命を救い、健康を守る医学のため人類の福祉増進に成果を反映せしめるためとは言え惻隱の情を禁じ得ません。医学・生物学等の研究におきまして動物実験は欠かすことの出来ないものであります。当研究所は特に優れた実験動物を用いた研究で高い評価を受け、また、大きな期待が寄せられています。それによって得られる成果は人類の幸福繁栄に寄与するところ極めて大なるものがあります。ここに犠牲となった幾多の実験動物に對しまして深甚なる感謝の意を表わすと共に実験動物の尊い生命を決して無駄にしないことを誓うものであります。最後にすべての動物達の霊が安らかに眠らんことをお祈りいたします。(一部抜粋、下線筆者)

～佐渡敏彦(1993)～

Ⅲ、放医研の実験動物・動物実験

・放医研の紹介

放医研は1957年(昭和32年)に科学技術庁の所掌の下、下記の設置目的により設立されたが、その背景には広島・長崎への原爆投下、1954年のビキニ海域における第五福竜丸の被ばく、核実験による生活環境の汚染の問題等があり、放射線障害の防止対策の確立が緊急の課題となっていたからである。また、結核予防法が制定されエックス線撮影が使われるようになるなど、放射線の医学利用に国民の期待が高まっていたことにもよる(図-11)。



図-11 放医研の鳥瞰図(○印は動物管理区域のある建物) 施設課のHPより

すなわち、

- ① 放射線による人体の障害ならびにその予防・診断および治療に関する調査研究
- ② 放射線の医学利用に関する調査研究
- ③ 放射線による人体の障害の予防・診断および治療ならびに放射線の医学利用に関する技術者の養成である。¹⁸⁾

この中で福島原発事故を受けて、特に③の技術者の養成が期待されている。

要約すると、放医研は放射線と人の健康に関わる総合的な研究開発を進める国内で唯一の研究機関であり、その構成は図-12に示したように低線量から高線量までの様々な放射線を扱い、放射線の安全性と、がん治療から万が一に備えた被ばく医療を含む医学応用に関する研究を行っている。これらの目的を達成するために、4つの研究センターと研究を支える研究基盤センターの5センターから成っている。

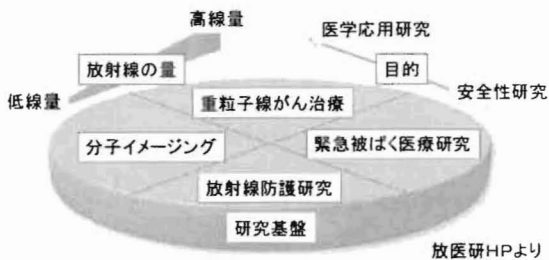
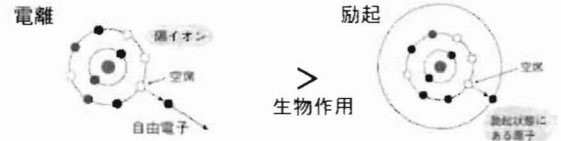


図-12 放射線研究と放医研

原因 様々な分子(高分子～低分子)が電離・励起される。



DNAに生じた障害→細胞障害 { 細胞死
突然変異

場所 身体的障害(体細胞に生じた障害)
遺伝的障害(生殖細胞に生じた障害→次世代)

時間 急性(早期)障害(被ばく直後から数十日以内)
晩発(後期)障害(数ヶ月から数年の潜伏期間を経る)

図-13 放射線の生物作用(放射線障害)

放射線生物学の基礎

図-13に放射線の生物作用について概説したが、放医研では放射線照射されたマウス、ラットを1~2年間SPFレベルで長期飼育できる施設、飼育技術者、照射装置の保守点検者等、動物実験を適正に遂行できる管理技術がある。

福島原発事故で今後注目されるのは晩発障害についての調査・研究であると思われる。すなわち、空気中の放射線物質の吸引、あるいは放射線に汚染された食物等を摂取した後の体内被ばくの問題である。

・放射線研究と実験動物

図-14に放射線による障害を分類した一覧を示したが、特に確率的影響は先に述べた晩発影響の問題であり、今後注目されていくであろう。

図-15に放射線研究と実験動物の関係および放射線生物学を構成する学問分野を挙げた。このように、多方面の分野の糾合体としてあり、具体的に実験動物が放射線研究でどのように用いられているかをイメージしていただきたい。

これらの分野を基に図-16に示した如くの研究がおこなわれている¹⁹⁾。

また、放医研には近年急速な進歩が見られる各種の撮像装置があり、これらの研究に動物実験は欠かせないものとなっている²⁰⁾。この他、がん治療のため放医研が独自に開発した重粒子線治療をおこなう重粒子医科学センターや最先端のイメージング研究をおこなっている分子イメージング研究センターがあるが、ぜひホームページ(<http://www.nirs.go.jp/index.shtml>)をご覧ください。

放射線障害	急性/晩発	身体的/遺伝的	
脱毛・皮膚紅斑 骨髄死・腸死 不妊 白内障・再生不良性貧血 発がん 遺伝的影響	急性(早期)	身体的	細胞死が原因 (組織や器官の障害)
	晩発(後期)		突然変異が原因
		遺伝的	
胎児への影響	早期/晩発	身体的/遺伝的	

影響の種類	線量に依存するもの	しきい値	主要な障害
確率的影響	影響の発現頻度	なし	悪性腫瘍(がん、白血病) 遺伝的障害(防護に関係する線量範囲で)
確定的影響 (非確率的影響)	影響の重篤度	あり	脱毛、白内障、皮膚の損傷、造血器障害、受胎能の減退

図-14 放射線障害の分類と確率的影響、確定的影響の特徴

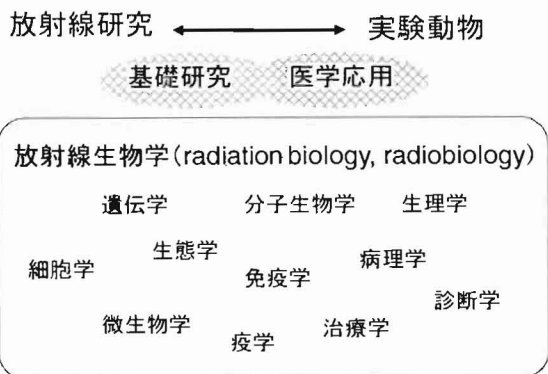


図-15 放射線生物学の構成分野

実験動物を用いた主な研究
(マウス・ラットなどのげっ歯類・サル類・魚類)

- * 放射線が人体に及ぼす免疫機能や血液への障害、白血病や乳がんなどの疾病、寿命の短縮や成長の異常などについての研究。
- * 放射線による障害の基本的なメカニズムや大きな障害に関連する遺伝子の変化など、診断と治療法の開発についての研究。
- * 放射性物質の体内での動き方と体外への排出方法についての研究。
- * 自然、または人工の放射線・放射性物質についての環境中の量や動き方についての研究。

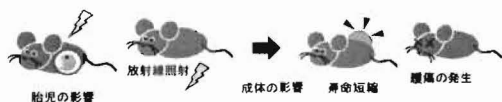


図-16 放医研で実験動物を使っておこなわれている様々な研究

謝辞

筆者を実験動物の世界へ導き、30余年の間、ご指導下さった猪貴義先生、佐藤勝紀先生の両岡山大学名誉教授、倉敷芸術科学大学北徳先生をはじめ、静岡県実験動物農業協同組合、日本エスエルシー(株)、浜松医科大学、国立遺伝学研究所、(独)放射線医学総合研究所の関係各位、またすべての名を記すことはできませんがお叱りや激励をいただいた諸先生方に心より御礼申し上げます。

引用文献(引用順)

- 1 竹脇潔、ミズカマキリは飛ぶ 一動物学者の軌跡 1985、157-159、学会出版センター
- 2 田嶋嘉雄編 1970、実験動物学、朝倉書店
- 3 猪貴義、実験動物学 1982、21-23、養賢堂
- 4 海野あゆみ、上野渉、飯名瑞希、新妻大介、伊田大貴、宮沢正光、早尾辰雄、西川哲 2008
マイクロサテライトマーカーを用いたマウス系統の遺伝学的モニタリングシステムの確立 実験動物技術、第43巻2号、47-52。(with English summary)
- 5 海野あゆみ、飯名瑞希、大久保喬司、新妻大介、石原直樹、伊藤正人、藤井功輔、武笠功、上野渉、早尾辰雄、西川哲 2010
MultiNAを用いたマイクロサテライトマーカーによるマウス系統の遺伝学的モニタリングの試み、実験動物技術、第45巻1号、9-14。(with English summary)
- 6 飯名瑞希、海野あゆみ、大久保喬司、上野渉、早尾辰雄、西川哲 2010
放医研におけるマイクロサテライトマーカーを

- 用いたマウスの遺伝学的モニタリングシステムとその応用、実験動物技術、第45巻2号、65-72. (with English summary)
- 7 飯名瑞希、海野あゆみ、大久保喬司、上野渉、早尾辰雄、西川哲 2011
マイクロサテライトマーカーを用いたB10コンジェニック系マウスの遺伝学的モニタリングの試み、実験動物技術、第46巻1号、23-26. (with English summary)
 - 8 上野渉、飯名瑞希、海野あゆみ、早尾辰雄、西川哲 2011
マイクロサテライトマーカーを用いたマウスの遺伝学的モニタリングの試み～アウトブリードマウス系統の場合～、実験動物技術、第46巻2号、61-65. (with English summary)
 - 9 刑部光利、鈴木初夫、西川哲、加藤秀樹 2004
浜松医科大学・動物実験施設におけるマウス・ラットの飼育室の微生物汚染への対応
静岡実験動物研究会会報、29, 2, 8-10,
 - 10 Nishikawa T., Nishimura M., 2000, Mapping of the beige (*bg*) Gene on Rat Chromosome 17. *Exp. Anim.*, 49(1), 43-45
 - 11 Katoh H., Nishikawa T., Kimura J., Yamauchi Y., Takabayashi S. 2010
Phenotype-Based Search of Natural Mutations Related to Hereditary Diseases Existing in a Closed Colony of Mice. *Exp. Anim.*, 59(2), 183-190
 - 12 青木人志 2002 動物の比較法文化 有斐閣
 - 13 Iliff A.S. 2002
An additional “R” remembering the animals. *ILAR J.* 43, 1, 38-47.
 - 14 北徳 動物実験は悪魔の所業か？ 1993、175、丸善(株)
 - 15 Nishikawa T., Morishita N. 2012
Current Status of Memorial Services for Laboratory Animals in Japan: A Questionnaire Survey, *Exp. Anim.*, 61, 2, (in press)
 - 16 西川哲、森下直貴 2011
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、67-71.
 - 17 一ノ瀬正樹、新島典子編集、ヒトと動物の死生学—犬や猫との共生、そして動物倫理—伊勢田哲治、動物実験の倫理—権利・福祉・供養—、2011、107-130、秋山書店
 - 18 西川哲 2011
(独)放射線医学総合研究所 実験動物開発・管理課の紹介
岡山実験動物研究会会報、第27号、46-51.
 - 19 石田有香 2011 放医研サマーサイエンスキャンプ1～22011テキスト
 - 20 遠藤節子、重兼弘法、成川覚、山口龍二、箱田詩織、松田優一、河合直士、北爪雅之、西川哲、2010
放射線医学総合研究所の分子イメージング研究における動物実験の役割、実験動物技術、45、1、21-31.