

# 事業計画書

(第 65 期)

2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

公益財団法人実験動物中央研究所

## 目 次

<b>2021 年度研究計画の概要</b> . . . . .	1
<b>I. プロジェクト研究 (公益目的事業 1, 2)</b>	
1. ヒト化マウスプロジェクト . . . . .	6
2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト . . . . .	6
3. 実験動物開発のための新技術プロジェクト . . . . .	7
4. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト . . . . .	7
5. 先端的動物実験研究手法樹立プロジェクト . . . . .	8
<b>II. 研究部門</b>	
<b>A. 実験動物研究部 (公益目的事業 1, 2)</b>	
1. 免疫研究室 . . . . .	9
2. ヒト化モデル研究室 . . . . .	9
3. 生殖工学研究室 . . . . .	9
4. バイオメディカル研究室 . . . . .	9
5. 腫瘍研究室 . . . . .	9
<b>B. マーモセット医学生物学研究部(公益目的事業 2)</b>	
1. 疾患モデル研究室 . . . . .	9
2. 応用発生学研究室 . . . . .	9
3. 分子発生学研究室 . . . . .	10
<b>C. ライブイメージングセンター(公益目的事業 2)</b> . . . . .	10
<b>III. 基盤技術部門</b>	
<b>A. ICLAS モニタリングセンター (公益目的事業 2)</b>	
1. 微生物検査室 . . . . .	11
2. 標準物資頒布室 . . . . .	11
3. 受託事業室 . . . . .	11
4. 遺伝検査室 . . . . .	11
<b>B. 動物資源技術センター (公益目的事業 2)</b>	
1. 飼育技術開発室 . . . . .	12
2. 無菌動物実験開発室 . . . . .	13
3. 資源開発室 . . . . .	14
<b>C. マーモセット基盤技術センター (公益目的事業 2)</b>	
1. 遺伝子改変マーモセット開発室 . . . . .	14
2. マーモセット飼育支援室 . . . . .	15
3. マーモセット事業化準備室 . . . . .	15
<b>D. 教育・研修室 (公益目的事業 2)</b> . . . . .	15
<b>IV. 受託・事業開発部門</b>	
<b>A. 事業開発室 (公益目的事業 2)</b> . . . . .	17
<b>B. 試験事業部 (公益目的事業 2)</b> . . . . .	17
<b>C. 病理解析センター (公益目的事業 1)</b> . . . . .	17

## V. その他プログラム（公益目的事業共通）

A. 公的普及活動	19
B. コンプライアンス活動	19
C. 危機管理活動	19
D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価	19
E. 広報活動	19

公益目的事業 1：実験動物及び関連資材並びに動物実験法に関する研究開発

公益目的事業 2：実験動物の品質統御に関する研究調査

## 2021 年度研究計画の概要

### －実中研の目標とその成果－

実中研は 1952 年の設立時より一貫して、最適な前臨床試験システムを構築し人類の健康と福祉向上に貢献することを目標としている。実験動物の研究と研究基盤である実験動物の品質の統御を行いそれら生きた物差しを利用しての動物実験ならびにそれらに関連する技術を開発することにより、医学研究の発展、新薬の開発や新たな医療技術の開発に寄与することが最重要課題である。この目標の達成のためには、本来の研究活動と共に研究の成果を 10～20 年かけて実用化することが必要であり、これこそが、民間公益財団の研究所であるからこそ成しうるものであり、使命であると考え実行してきている。

昨年 1 月 10 日に首相官邸に於いて「日本医療研究開発大賞 / 健康・医療戦略担当大臣賞」を受賞することができ実中研の組織としての貢献が認められた。本年は同賞を宮城県立がんセンターの菅村和夫先生が受賞されたが、受賞理由として概況説明の半分近くに亘り、その成果と実中研が所有する動物と掛け合わせて実中研で作られた NOG マウスの医療、医学、創薬分野への貢献が記載されており、本年は実中研の研究成果が認められることとなった。

### －コロナウイルス拡大による影響－

今年の研究計画の説明で触れるべき点として、コロナウイルス拡大による影響の有無があるが、幸い、資金繰り、業績、研究内容に関して大きなマイナスの影響はないと思われる。一方、共同研究では国立国際医療センター、国立感染症研究所、東大医科学研究所などとコロナウイルス関連の動物の開発等を開始している。

### －研究の基本方針－

研究の基本は、ヒトや動物の機能を解明する科学領域であるインビボ実験医学であり、これが生体の本質を解明する最終最適手段である。ゲノムの解明、多くの最先端技術の開発や、コンピューターによる *in silico* 手法による研究などは現在の研究活動に必須であるが、複雑且つ時系列変化が起こり、また個人差もあるような生体に関する研究にはインビボ実験医学が不可欠である。この重要性は、今後ますます高くなっていくと考えられ、当研究所は本分野での世界の中核研究機関となることを目指している。

当研究所は過去 69 年にわたる研究成果として、①実験動物の品質・規格の確立を成し遂げ、わが国のみならず、世界の実験動物の質の向上に多大なる貢献をすると共に、実験動物を利用した研究において、再現性を保証出来るようにした。②その技術をベースにモデル動物の作出に重点を置き、研究目的に対応する実験動物を開発し、大学・研究機関・企業に供給した。③更にそれらを深化させ品質・規格が制御された実験動物を用

いて、精密な動物実験系、インビボの物差しとしての実験・評価システムを世界に提供し、医薬品開発・医療技術の向上に大きく貢献してきている。

それらの具体的な成果として、TgPVR-21 マウスが WHO からポリオワクチンの神経毒力検定系基準として「ポリオマウス検定試験」認定された。また医薬品安全性試験では「短期がん原性試験モデル Tg-rasH2 マウスシステム」が国際スタンダードとして既に世界中で利用されているが、本年度中には ICH-S 1（医薬品がん原性試験に関するガイドライン）が改訂される予定である。その中で今までの遺伝子改変マウスという言葉に変わり rasH2 マウスという具体的な名称が学術名を含め記載されることとなり、本動物を使ったがん原性試験システムが開発から 35 年間という長い期間を経て世界のガイドラインとして認められこととなる見込みである。

詳細は本文で説明するが、超免疫不全 NOG マウスならびにそれを基盤とした数十種類におよぶ目的別に作製された次世代型 NOG マウスを用いたヒト化マウスと、世界初の遺伝子改変霊長類である遺伝子改変マーモセットを次の世界標準実験動物とすべく、鋭意研究ならびに事業化に向けた開発に注力している。

当研究所は、その一貫した考え方で世界でも類を見ない総合的なインビボ実験システムと信頼性を基盤とし、一方で時代の変化を先取りしながら医学・創薬・医療技術の開発に寄与し、人類の健康と福祉向上に貢献することを目的とし、更なる活動を継続して行く。

当研究所では 20 年先を見据え、常に攻め続け、自分たちの枠に捕らわれない研究活動、柔軟な発想での新規プロジェクトにも挑戦をし続けている。以前は前臨床試験といえば動物実験を指していたが、近年は *in vitro*, *in silico* の新たな技術が前臨床試験として利用されてきている。我々も実中研ならではの強みを活かしながら画像解析をはじめとした多様な形態で新たな前臨床試験分野へ参入を目指していくと共に iPS, ES 等細胞由来臓器や、3D プリンターを使った立体細胞を用いた試験、IT 技術、AI 技術を使ったデータ、コホート研究と医療統計学手法を使った試験等多くの新技術とのコラボレーションも目指して行く。

以上の事項の実現のために、研究所の研究、事業ならびに財務に関する中長期的な展望を議論する戦略会議を定期的開催し、研究所が今後進むべき方向を明確化して行く。

## —2021 年度の研究計画—

### 1) 基盤技術の継承と強化

実験動物の基盤技術・応用技術を総合的に研究し、それらを公的に普及する組織は日本のみならず世界でも他に例を見ない。その責任を担い本分野において、新たな技術の開発や、世界中で開発される最先端の革新的な技術と連携させた研究を進めて行く。特に昨今大変注目を浴びている腸内フローラ研究の基本技術は、当研究所が長年培い、かつ最も得意とする無菌動物の作出および飼育技術である。それらを使った受

託試験体制を更に進化させて行く。

## 2) 次世代超免疫不全マウスならびにヒト化マウス

当研究所では、独自開発した超免疫不全マウスである NOG マウスを過去 18 年近くにわたり世界に頒布してきており、昨年は日米欧中国を中心に 120,000 匹以上が使用された。しかし、目的によっては NOG マウスにも限界があり、その問題解決のために数十種類の付加価値次世代 NOG マウスを既に上市又は開発中であり、一部はライセンス先の Taconic 社経由欧米に、更には中国、韓国、台湾などに本格的な販売を開始している。さらに当研究所はその目標である人類の健康に貢献することを実践する為に、上記の免疫不全マウスを種々の方法によりヒト化することに成功してきている。ヒト化された臓器を持つマウスやヒトの免疫システムを持ったマウスを利用して研究を実施することにより、医学研究、創薬の分野で画期的な成果が出始めている。特にノーベル賞に輝かれた本庶佑先生が開発されたがん免疫関連の抗体医薬品開発には、この系統のマウスが必要であり、製薬企業が各社過激な開発競争をされている高分子医薬品の開発に多く利用されている。また、高価な抗体医薬品と低分子医薬品の併用が医療費抑制に必要となる為、新たな形での医薬品開発にも利用されることが期待されている。更に再生・細胞治療に利用される細胞の安全性試験でも、国立医薬品食品衛生研究所と開発した NOG マウスを利用した安全性試験システムが、国の安全性試験のガイドラインに採用され、今後の新たな需要が期待されている。

## 3) コモンマーモセット研究の推進

当研究所が、40 年以上維持し実験動物化した繁殖効率の高い小型霊長類であるコモンマーモセットで、世界に先駆けて霊長類で初の遺伝子改変動物の作出に成功した。この動物と発生工学技術の更なる深化により、更に有用性の高い高次機能疾患、脳科学研究モデルの作出を継続して行い、2015 年に作出に成功した霊長類初の遺伝子改変病態モデルであるパーキンソン病を発症したマーモセットは理研においてその後の解析を実施しており、大きな成果が期待される。昨年には AMED の革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトの一環でアルツハイマーモデルの作出に成功し、本年はその繁殖を行うと共に、解析を進めていく。この他にも数多くのマーモセットを使用した研究論文が近年増加し、世界の脳科学研究・中枢神経系の研究に不可欠なものになりつつある。マーモセットは今後日本が直面する高齢化社会最大の問題である種々の病気の予防、治療の為に貢献して行くことを目指す。

## 4) 新たな前臨床試験法の開発

実中研は創立の理念から最高の前臨床試験システムの構築を目指す研究所である。一方で、その研究は再現性を担保するものでなければならないという考え方があり、実験動物を使った前臨床試験にとどまっていたが、再現性のあるデータを出すことが出来る均一化された細胞の作成の可能性が出てきたため、今後の展開として細胞研究、更には *in vitro* 研究への進出も考えていきたい。

#### 5) 実験動物解析方法の開発

生体機能解析方法は画像、代謝、ゲノム等様々な面で急速に進歩している。特にバイオイメージング解析に関する需要は増加している。それに対応するため、MRI および 3D マイクロ X線 CT 装置を備えたライブイメージングセンターを活用し、新技術の研究開発および共同研究を深め、新たな分野の基盤を今後強化していく予定である。当研究所で開発された MRI 手法が現在慶應義塾大学病院で人体用にも利用されるようになり、研究成果の実用化も進んでいる。

#### 6) 実験動物研究関連技術の研究ならびに開発

当研究所での動物関連研究に必要な技術の開発を通じ、凍結保存技術、遺伝子改変動物作製機器、モニタリング関連の種々の新技術が生み出されてきている。これらの技術を実用化してきており、本年度より殿町地区で開始予定の脊髄損傷等に利用される再生医療用細胞の品質管理体制確立のためのプロジェクトに、国立医薬品衛生研究所、理研との協力のもと参画する予定となっている。

#### 7) 研究成果の実用化と普及

ヒト化マウス、遺伝子改変マーマセットを始めとした世界で初となる研究成果が増え始めており、これらの実用化、安定供給に向けた技術開発、世界に向けた普及体制の確立を図ると共に用途開発にも注力して行く。その中心となる部署が事業開発部門である。基礎研究と事業の橋渡し機能を果たしてきているが、この機能こそ研究所の成果の事業化を実行する上で非常に重要な組織と考えられる。その成果が出始め国内外からのロイヤリティーの増加につながっている。

#### 8) 研究活動の国際化

我々の研究分野においては、世界を見据え協力して行かなければ競争に勝つことが出来ず、また真に人類に貢献できる研究成果は得られない。従来から欧米を中心に共同研究を続けてきたが、2017 年秋に研究員を派遣したシンガポールにプロジェクトは軌道に乗り始め、第 2 ステージに進む予定である。自らの研究活動を強化すると共に、ライセンス先による NOG マウスの生産を米・欧・中国に続き韓国でも開始させ、日本、欧米、中国、韓国、シンガポールでの研究並びに商業利用が増加してきている。

#### —対外活動—

##### 1) 川崎・殿町研究拠点、キングスカイフロント：

当研究所が、2011 年に第一号で進出した川崎市川崎区殿町の研究拠点は、キングスカイフロントと命名され 9 年半経過した現在 69 機関が進出する一大研究拠点になってきている。その中で当研究所は中核的役割を果たし、ネットワーク協議会の会長ならびに総務企画部会長を拝命し、実体のあるエコシステム構築に向け、域内各機関、川崎市、神奈川県と共に日本の中心的な研究拠点を目指し協業している。

昨年度より、慶應義塾大学、国立医薬品食品衛生研究所、神奈川県等と協力し、近

未来医療の実装拠点づくりが開始された。この中で、再生細胞治療の細胞の安全性試験を域内で実施していくとともに、地域内の企業、ベンチャー、研究機関より具体的な受託試験が増加することが期待される。

## 2) 大学・大学院との連携化

慶應義塾大学と東北大学と包括的連携・協力協定を締結、順天堂大学、京都大学、大阪大学、大阪府立大学等医学部、岐阜大学を中心とした獣医学連合大学院に加え、海外との連携を強化してきている。具体的には Broad Institute(Harvard 大学と MIT の Joint 研究所)、Stanford 大学、Toronto 大学、シンガポール国立大学、Seoul 大学他多くの大学との MOU をベースにした共同研究を推進し、国際的に成果を出して行く。

## 3) ヒト化マウス国際会議開催：

昨年 10 月に京都大学と共同で第 6 回ヒト化マウス国際ワークショップを 350 人規模で開催予定であったがコロナウィルス拡大の影響で来年後半まで延期の予定となった。この会は Web 開催ではなく、実際に対面で開催したいという強い意向が世界の研究者からあり延期としたが、このような会議の主催を通じ、本分野での中核拠点であるということを世界にアピールしていきたい。

## 4) 動物福祉への取り組みの強化

当研究所では従来動物福祉に力を入れ、あらゆる場面において具体的に 3R を実践してきている。本年も最優先で確認し、間違いのないように実行して行く。

## 5) 実験動物ならびに動物実験のための人材養成と教育活動

本年も引き続き、実験動物ならびに動物実験に関連する人材育成に注力し、セミナーの実施と各省庁の動物実験指針、日本学術会議動物実験ガイドラインの適正な実施に向けた普及・啓発活動を行う。

2021 年 3 月 31 日  
理事長 野村 龍太



## I. プロジェクト研究（公益目的事業 1、2）

### 1. ヒト化マウスプロジェクト

このプロジェクトでは、NOG マウスを改良することで従来不可能であったヒト化 *in vivo* 実験系を確立し、ヒト疾患を直接的に試験研究できる画期的なモデル動物を提供することを目的に、昨年引き続き以下の多様な研究課題に取り組む。

#### 1) 新たな免疫不全マウスの開発とヒト造血能・免疫機能の改善

- ① NOG マウスに、未だ存在する自然免疫に関連するマウス細胞、自然免疫に関連する分子群を除去した改良マウスを作製し、新たな免疫不全マウスを開発する。主にヒト赤血球生着性を向上させる。
- ② 機能的皮下免疫反応を惹起できるマウスの作製を行う。主にヒト樹状細胞の遊走を可能にできるマウスを作製する。
- ③ ヒト細胞の生着性向上を目指すためにマーマセツト組織を移植したトリメラマウスの作製を行う。ヒト PDX との組み合わせを検討する。

#### 2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究

- ① 改良型ヒト化マウスの抗腫瘍免疫反応解析への応用を検討する。（実中研・シンガポールとの共同研究）
- ② 各種ヒトアレルギーモデルの作製と改良
- ③ ヒト骨髄由来抑制性細胞を誘導できるマウスの開発と解析

#### 3) ヒト肝保有モデルを用いた実用化・応用研究

- ① 次世代型 TK-NOG マウスの実用性評価を開始する。
- ② ヒト肝キメラマウス由来肝臓細胞の実用性評価を行う。
- ③ 次世代型ヒト肝キメラマウスにおける ADME（吸収: Absorption、分布: Distribution、代謝: Metabolism、排泄: Excretion）基礎データを取得する。
- ④ 感染症研究、毒性研究、薬物動態研究領域に特化した次世代型ヒト肝キメラマウスを開発する。

#### 4) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用

肝炎ウイルス感染や薬剤性肝障害に伴う免疫応答を再現するため、ヒト肝臓細胞とヒト血液・免疫細胞を同時に保持する 2 重ヒト化マウスを開発する。

### 2. 次世代 NOG マウス実用化プロジェクト

次世代 NOG マウス実用化プロジェクトは研究部門が開発した次世代 NOG マウスを実用化し、創薬研究ツールとして提供することにある。

#### 1) 担がん試験

NOG マウスあるいは次世代 NOG マウスに実中研が独自に採取・収集した患者

由来がん組織 (CIEA-PDX)を移植し、がん種の特性を評価する。昨年度は CIEA-PDX の中から肺腺癌を選択肢し、増殖曲線、病理解析、免疫チェックポイント阻害剤、PD-L1 の発現量などを確認した。その結果、創薬ツールとして有望な CIEA-PDX を 1~3 株ほど見出した。これら肺腺癌 CIEA-PDX と次世代 NOG マウスを組み合わせることで独自性の強い免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍評価実験系を構築している。本年度は、CIEA-PDX (肺腺癌) と hPBMC 移植 NOG- $\Delta$ MHC を使用した免疫チェックポイント阻害剤の評価動物実験法を確立する。また同様の検討を乳癌の CIEA-PDX と hPBMC 移植 NOG- $\Delta$ MHC を用いて検討する。

## 2) 次世代 NOG マウスパイプラインの開発

次世代 NOG マウスの中には、創薬ツールとして有望ながらマウスの健康状態などに問題のあるラインも散見される。その代表例が NOG-hIL-3/GM-CSF マウスである。該当マウスはヒト造血幹細胞の移植により、多様なヒト免疫細胞が分化することが明らかとなっており、腫瘍免疫研究やアレルギー研究の有用なマウスモデルになると考えられている。一方でヒト造血幹細胞を移植後 12 週を過ぎた頃から重度な貧血症状を呈する。この貧血症状を改善するために、脂質含量の高い飼料が有効であるとの予備結果を前年度までに得た。本年度は実際に使用する餌の配合を決定するための検討を実施する。

## 3. 実験動物開発のための新技術プロジェクト

### 1) 新たな遺伝子改変法の開発に関する研究

本年度も NOG ES 細胞を用いた改良型 NOG マウスの作製、導入用新ベクターの開発の継続および KI ベクターでの動物の作製とその有効性の検討を継続する。また、CRISPR/CAS9 などの新しいゲノム編集技術や人工染色体導入による遺伝子改変を行う。

### 2) 実験動物の保存と作製に関する研究

複数の実験動物種や系統からの生殖細胞や培養細胞に対する、採取、保存、個体復元、提供および顕微操作に関する研究開発を行う。技術開発に伴う機器・試薬等の開発改良、および開発技術の普及活動を行う。

## 4. マーモセットによるヒト疾患モデル研究・開発プロジェクト

本プロジェクトでは、コモンマーモセットを用いたヒト疾患モデル動物の作出、有用な実験系の確立、および作出されたヒト疾患モデルマーモセット等の事業化を検討する。

### 1) 発牛工学・遺伝子改変動物の開発と研究

既存のレンチウイルスベクターによるトランスジェニック技術およびゲノム編集技術を用いたアルツハイマー病や糖尿病などに対する新規遺伝子改変疾患モデルマーモセットの開発およびその有用性の検証を行う。

## 2) 無菌マーマモセットの確立

無菌マーマモセットの作出とその特性解析を進め、応用研究のための技術整備を行う。また、マーマモセットの健康管理法の向上のため、異常動物の早期検出と疾病の診断・予防・治療の技術整備を進める。

## 3) 脳脊髄形態情報の整備

マーマモセット脳組織の解剖組織学的所見を明らかにするため、形態学的手法によって解析し、マーマモセット脳の組織学的テンプレートを作製する。

## 4) ヒト疾患モデルマーマモセット等の事業化

これまでに作出された遺伝子改変マーマモセットを迅速に繁殖するための基盤技術の整備、および事業化のための情報収集を行う。

## 5. 先端的動物実験研究手法樹立プロジェクト

### 1) 動物実験の画像解析プロジェクト

実験動物の評価に特化した CT・MRI 技術を開発する。疾患モデル動物を対象とした定量的な評価系を確立するために、計測方法、解析技術の高度化を進める。

### 2) 実験動物・細胞の遺伝子解析プロジェクト

PCR 法を用いた、マウス、ラット、マーマモセットおよびヒト細胞の多型マーカープロファイルを作成し、研究用生物材料の遺伝モニタリングや個体識別管理を行う方法の開発を継続する。

## II. 研究部門

### A. 実験動物研究部（公益目的事業 1,2）

#### 1. 免疫研究室

- 1) 次世代 NOG マウスの開発を継続する。主に残存マウス自然免疫機能の排除を試みる。
- 2) 次世代 NOG マウスを利用してヒト疾患の再現を試みる。免疫チェックポイント阻害薬による腫瘍免疫反応の誘導が可能な実験系を構築する。
- 3) ヒト肝-免疫 2 重キメラの作製とその応用  
ヒト肝臓細胞とヒト血液・免疫細胞を同時に保持する 2 重ヒト化マウスを作製し、ヒト肝臓内でのヒト炎症反応を再現する。また市販の A2 肝臓細胞、A2 造血幹細胞を移植することにより抗体反応が可能な 2 重キメラを作出する。

#### 2. ヒト化モデル研究室

- 1) NOG マウスを超えるヒト細胞高生着性免疫不全マウスを開発する。
- 2) アレルギーや自己免疫疾患を再現したヒト疾患モデルマウスを開発する。
- 3) 感染症に対するヒト免疫細胞の応答、機能を評価できるヒト免疫系マウスを開発する。
- 4) ヒト好中球系骨髄由来抑制性細胞を誘導する担癌ヒト化マウスを作出する。

#### 3. 生殖工学研究室

実験動物の生殖細胞、培養細胞、組織の収集・保存・個体復元・提供ならびに顕微操作に関する、下記の研究開発および公表、普及活動を行う。

- 1) 実験動物の生殖細胞と培養細胞の収集、保存、復元および利用方法に関する研究。
- 2) 総合自動胚操作システム (IAEMS) を用いた顕微操作の自動化と顕微操作法の研究開発。

#### 4. バイオメディカル研究室

- 1) 次世代型ヒト肝キメラマウスによる応用研究を推進する。主に薬物動態研究に関する基礎データの取得を行う。
- 2) 次世代 TK-NOG ヒト肝キメラマウスを感染症、毒性、薬物動態研究に特化したマウスに改良する。
- 3) *in vitro* 評価研究のためのヒト肝キメラマウス由来のヒト肝細胞の有用性評価を行う。
- 4) 新規ヒト化モデルマウス・疾患モデルマウスの開発を行う。

#### 5. 腫瘍研究室（室員不在により休室）

## **B. マーモセット医学生物学研究部（公益目的事業 2）**

### 1. 疾患モデル研究室

マーモセットの有用性の拡大を目的に下記の検討を行う。

- 1) 無菌マーモセットの作出と応用のための技術開発
- 2) 獣医学的ケアおよび動物実験技術の洗練

### 2. 応用発生学研究室

遺伝子改変モデルマーモセットの実用化を目的に下記の検討を行う。

- 1) マーモセットの生理学的特性に則した繁殖工学、発生工学技術の確立と効率化
- 2) 既存の遺伝子改変モデルマーモセット有用性の検証と系統化に向けた繁殖
- 3) マーモセットの初期発生、生殖細胞の発生を理解するための基礎研究

### 3. 分子発生学研究室（室員不在により休室）

## **C. ライブイメージングセンター（公益目的事業 2）**

7テスラ MRI、マイクロ X 線 CT を用いて、マウス、ラットおよびマーモセットの構造・機能的解析を行う。

- 1) 疾患モデルマーモセットの経時的 MRI 解析を継続的に実施する。高齢で発症する疾患モデルを考慮し、疾患モデルマーモセットと年齢が適合した老齢健常マーモセットとを比較することで疾患モデルにはどのような相違点が見られるかを検証する。
- 2) アルツハイマー病など近年注目されている”脳脊髄液の流れ”を可視化する MRI 技術を開発する。脳脊髄液の流れの定量を行い、疾患モデルを対象とした評価を行う。

## Ⅲ. 基 盤 技 術 部 門

### A. ICLAS モニタリングセンター（公益目的事業 2）

#### 1. 微生物検査室

##### 1) 微生物検査の実施

所内外の実験動物施設より依頼された検体について、微生物検査また必要に応じ病理学的検査を実施し、わが国の実験動物施設の微生物汚染の現状を把握し公表する。

##### 2) 検査技術の開発・改良

- ① モニタリング検査項目微生物について、個別換気飼育装置のフィルターの排気ダストを用いた PCR 検査系の確立を行う。
- ② 感染症検査を主体とした病理学的診断の受託を継続する。
- ③ 免疫不全動物における疾患の病理学的データの収集を継続する。
- ④ 異常剖検所見を示した臓器（組織）の微生物学的・病理学的解析を継続する。
- ⑤ 寄生虫、ダニ、培養検査項目の PCR 化を進める。

#### 2. 標準物質頒布室

##### 1) 血清抗体検査による微生物検査を実施する。

##### 2) 検査技術の開発・改良

- ① 微量検体で検査可能なイムノクロマト法を用いた抗体検査系の構築を継続する。
- ② 実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ®の改良のための検討を行う。

#### 3. 受託事業室

##### 1) 微生物検査の実施

実験動物の腸内フローラ検査ならびに環境由来微生物等の検査を行う。

##### 2) 検査技術の開発・改良

- ① 次世代シーケンサーMiniSeq を用いた腸内細菌叢のメタゲノム（16S）解析による検査系を構築する。

#### 4. 遺伝検査室

##### 1) 遺伝検査の実施

所内外の動物施設から依頼された近交系、交雑系やクローズドコロニーのマウスおよびラットについて遺伝的モニタリング、遺伝背景検査、を実施する。また、遺伝子改変マウス、マーモセット、培養細胞等の遺伝子検査を実施する。

##### 2) 検査技術の開発・改良

- ① SNP 解析を用いた近交系マウス、ラットの遺伝的モニタリングに関する情報の発信およびデータベースの公表を行う。
- ② 遺伝子改変次世代NOGマウスを対象としたgenotyping方法の開発・改良を行う。
- ③ 個体および系統識別のためのコモンマーモセットの DNA マーカーの探索を行う。

## 5. その他の活動

### 1) モニタリング普及活動（全室共通）

- ① モニタリングに使用する抗原と抗血清の分与・配布を行う。
- ② 実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ®等の標準物質の頒布を行う。
- ③ 研修生、実習生ならびに見学者を受入れる。
- ④ 関連団体や大学と協力し、教育・講演・実技指導等を行う。
- ⑤ タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターへの支援を行う。また海外からの研修生を受入れる。
- ⑥ AALAS、AFLAS、ICLAS および日米科学技術協力事業実験動物委員会等への参加を通じ、海外情報の収集を行う。

### 2) 検査精度に関する外部検証（全室共通）

- ① ICLAS が実施しているモニタリング検査精度管理のための Performance Evaluation Program ならびに Genetic Performance Evaluation Program にリファレンスラボとして参加、協力する。
- ② ISO9001 による検査品質マネジメントを継続する。

### 3) ホームページの管理・充実（全室共通）

#### 4) 広報活動（全室共通）

第 68 回日本実験動物学会総会でのホスピタリティルームの出展やホームページを活用し広報活動を行う。

### 5) 連機関との協力（全室共通）

北海道大学、長崎大学、理化学研究所等の共同研究機関との協力関係を継続する。

## B. 動物資源技術センター（公益目的事業 2）

### 1. 飼育技術開発室

#### 1) 施設管理

- ① 所内生産系統、クレア委託生産系統の所内外への供給業務を行う。
- ② 飼育施設利用者に対し教育訓練や標準作業手順書の改定を行い、共同利用エリアの一元管理を行う。
- ③ 飼育管理に関する問い合わせに対しコンサルテーションを行う。

#### 2) 各種モデル系統の維持生産体制の確立と基盤データの整備

##### ① 次世代 NOG マウス群の維持・生産方式の検討

次世代 NOG マウス群の系統育成方式、生産方式の最適化を図り、供給体制の確立を行う（実験動物研究部との共同作業、詳細はヒト化マウスプロジェクトの項参照、実験動物研究部、事業開発室、病理解析センターと共同作業）。

##### ② その他系統の維持生産体制の確立と基盤データ整備

筋ジストロフィー関連新規系統の系統育成方式、生産方式の最適化を図り、特性データ（体重、臓器重量、血液検査、血液生化学値、免疫学的特性、生存曲線等）の収集を行う（実験動物研究部、病理解析センターとの共同作業）。

rasH2 マウスにおける自然発生性病変に関する病理学的モニタリング調査（体重、剖検所見、臓器重量、血液生化学値等）を行う（病理解析センター、日本クレアとの共同作業）。

- ③ 各種生産系統の微生物学的・遺伝学的な定期モニタリングを継続する。
- ④ 外部研究機関への動物頒布ならびに外部研究機関から依頼された各維持系統動物の微生物学的清浄化および遺伝学的純化を行う（資源開発室との共同作業）。
- ⑤ 各種消毒法の検討

微酸性電解水生を用いたバリア飼育エリア内の消毒効果を検討する。

また、アイソレータの日常管理（スリーブ接続、外キャップ閉めなど）の代替法として過酸化水素ガスを検討する。

- ⑥ 各種飼育装置における飼育環境のデータ収集および検討

アイソレータ、クリーンラック、IVC システムなどの異なる飼育装置の温度、湿度等の飼育環境データの収集を行う。また、新床敷材と環境エンリッチメント使用時の繁殖成績やケージ交換頻度の検討を行う。

### 3) 広報活動・教育研修

- ① 各種系統の特性や品質規格などの情報を当所ホームページ、学会発表あるいは論文公表などにより幅広く発信する。
- ② マウスの飼育管理に関する研修者を受け入れ、実験動物技術の普及に努める。

## 2. 無菌動物実験開発室

### 1) 施設管理

所内生産の無菌マウスの所内外への供給業務を行う。

### 2) 無菌マウスの基礎データ収集

無菌マウスの長期飼育を行い、老齢マウスの生物学的基礎データ（寿命、体重曲線、臓器重量、血液性状、血液生化学値）の収集を行う。

### 3) ヒト糞便細菌叢定着（Human fecal microbiota associated; HMA）ヒト化マウスの実験基盤の確立

造血幹細胞移植ヒト化無菌 NOG マウスに、ヒト糞便、ヒト腫瘍細胞株移植を同時に行い、抗体医薬の薬効に対する腸内細菌叢の影響を評価する動物実験系を確立する。また、無菌ヒト肝臓モデルマウスにヒト腸内細菌叢を定着させ腸内細菌叢解析およびメタボローム解析を行う。本研究はヒト化モデル研究室およびバイオメディカル研究室との共同で実施する。

### 4) 無菌マウスの行動解析

回転カゴ、行動解析装置等を用いて行い、無菌マウスと SPF マウスの行動評価の



基礎データを収集する。

#### 5) 新しい消毒剤の検討

新たな二酸化塩素系消毒剤を用いたアイソレータの消毒効果の確認と無菌マウス飼育を検討する。

#### 6) 広報活動・教育研修（飼育技術開発室共通）

- ① 各種無菌系統の特性や品質規格などの情報を当所ホームページ、学会発表あるいは論文公表などにより広く発信する。
- ② 無菌系統動物の維持や飼育管理等の実験動物技術の普及に努める。

### 3. 資源開発室

#### 1) 生殖工学技術を用いた資源保存と個体生産、および遺伝子改変マウスの作製

- ① マウスおよびラットの胚、精子の凍結保存業務を行う。
- ② 微生物クリーニング、個体復元、系統育成等における「体外受精－胚移植」による個体生産技術を活用した計画的生産体制を構築し、生産胚と精子の備蓄整備を継続して行く（飼育技術開発室との共同作業）。
- ③ 遺伝子改変マウスの作製時の材料となる前核期凍結保存胚の備蓄を行う。
- ④ 生殖工学業務データベースを系統管理まで発展させ、実験条件等の最適化、保管胚の整理に取り組む。
- ⑤ ゲノム編集、マイクロインジェクション、スピードコンジュクニックなどの技術を用いて遺伝子改変マウスの作出を実施する（実験動物研究部との共同作業）。
- ⑥ 遺伝子改変技術を用い、新型コロナ関連のモデルマウスの作製をおこなう。また、筋委縮性側索硬化症(ALS)のモデルマウス樹立の可能性を検討する。

#### 2) 生殖工学技術の開発改良および安定性の評価

- ① ガラス化保存法（CIEA 法）を用いた個体復元成績や供給数に関する実施データ収集し、その安定性を評価する。
- ② 新規ゲノム編集技術の導入による遺伝子改変動物作製の効率化のための基盤整備を行う（実験動物研究部と共同作業）。
- ③ SCR7 など非相同末端結合阻害剤を添加することで、エレクトロポレーション法によるノックイン効率の向上を検討する。
- ④ 抗インヒビン血清(IAS)を用いた超過剰排卵誘起法を、新規次世代 NOG マウスの系統保存への適用し、データ収集と効率評価を行う。業務効率化を目指して排卵誘起ホルモンの投与間隔や投与量の見直しを行う。
- ⑤ 性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニストを用いた過剰排卵誘起法の検討を行う。
- ⑥ 系統維持保存の効率化を目指し、雌マウス 1 個体からの反復採卵ならびに卵巣培養による卵子採取の検討を行う。
- ⑦ 個体生産の効率化のため、雌雄判別技術の開発、導入をおこなう。

- ⑧ 新たなラット凍結精子保存法の導入とその評価を行う。
  - ⑨ 生殖工学で行われる外科的手術におけるマウスの鎮痛・鎮静効果の評価を行う。
- 3) 広報活動・教育活動
- ① ホームページの内容を充実させるとともに、学会発表、論文公表等による情報発信を積極的に行う。
  - ② 生殖工学技術に関する技術研修会を開催し、実験動物技術の普及に努める。

## C. マーモセット基盤技術センター（公益目的事業2）

### 1. 遺伝子改変マーモセット開発室

遺伝子改変マーモセット作製に関する発生工学技術の基盤整備を行い、個体作製とそれに伴う周辺技術を用いた事業を促進する。

#### 1) 遺伝子改変マーモセット作製技術効率化による迅速な個体獲得

遺伝子改変マーモセットの繁殖および個体作出の主要な技術である体外受精や胚移植等発生工学技術の効率化を図り、遺伝子改変マーモセット作出精度の向上のために以下に取り組む

- ① より成熟した卵子を得るための方法を確立する。
- ② 採卵効率が悪くなったマーモセットからの効率的な卵子採取方法の検討
- ③ 日常の記録などを効率的に実施できるような記録管理システムの整備

#### 2) マーモセットクローン個体作出の基盤整備

遺伝子改変マーモセットの迅速な次世代獲得のために、体細胞クローン個体作出の基盤技術を整備する。

#### 3) 遺伝子改変マーモセット作製の事業展開

受託した案件について確実に結果を出し、引き続き国内外問わず遺伝子改変マーモセット作製の事業展開を進める。

### 2. マーモセット飼育支援室

マーモセット飼育環境の整備と効率化を行う。そのために、ケージ洗浄自動化のマニュアルなどの整備、マーモセットの飼育環境の整備・効率化を行うとともに、衛生面の整備、補食などの環境エンリッチメントの充実により、適正なマーモセット飼育管理体制をめざす。

### 3. マーモセット事業化準備室

免疫不全モデルマーモセット、無菌モデルマーモセットなどの実用化を実現するための研究を継続するとともに、クリーン飼育環境の構築に伴って必要となる各種滅菌技術の研究開発も進め、事業展開に向けた準備を進める。

## D. 教育・研修室（公益目的事業2）

実中研が長年培ってきた実験動物の飼育管理や動物実験の基盤技術の普及のために、各種研修会、教育訓練を実施する。

### 1) CIEA セミナー I（初心者研修コース）

- ・ CIEA I-1：基礎総合研修
- ・ CIEA I-2：基礎短期研修
- ・ CIEA I-3：基礎技術研修

### 2) CIEA セミナー II（経験者研修コース）

- ・ CIEA II-1：専門技術研修
- ・ CIEA II-2：実技研修会

### 2) 受託研修事業

企業等の依頼による動物実験技術に関する新人社員教育を、所内の関連部署と共同で、研修を受託事業として実施する。

### 3) 所外への普及・啓発活動

- ① 実中研の教育研修事業を周知させることを目的に学会等で発表・紹介を行う。また、多くの受講者を獲得するために、開催案内を関連学会ホームページへの掲載依頼を行うとともに、関連企業への広報活動を行う。
- ② 実験動物と動物実験の必要性と重要性を正しく学んでもらうことを目的に、大学・短期大学・専門学校などからインターンシップの学生を受入れる。

### 4) 所内への情報提供・啓発活動

- ① 実験動物および動物実験等に関わる情報収集を学会やセミナー等を通じて行い、所内への情報提供を行う。
- ② 新入職員に対し、所の研究ならびに事業活動等について教育研修を実施する。
- ③ 所内の教育訓練に関わる研修会等を関連委員会と共同で実施し、それら受講記録の整理と保存を行う。
- ④ 教育研修事業の実施および実験動物関連資格取得の支援を通じて、所内の若手人材の育成を推進する。
- ⑤ 実験動物および動物実験等に関連した書籍、DVD、資料を収容したライブラリーを構築し、所内教育の推進に活用する。

### 5) 教育関連資料等の充実

- ① 動物実験基礎総合研修の講義内容を充実させるとともに、講義、実技の標準化を図る。
- ② 技術研修会では、マウスとラットを模したシミュレーターの有効利用を検討するまた、各種手技のデモビデオの制作など電子媒体の活用を図ることによって、3Rs の実践を推進する。

## IV. 受託・技術開発部門

### A. 事業開発室（公益目的事業2）

事業開発室は本研究所の研究成果を創薬研究・基礎医学研究に役立たせるべく研究成果を事業にトランスレーションすることにある。また、研究成果と創薬研究・基礎医学研究のニーズがマッチングするように外部研究者とのコミュニケーションも積極的に図っている。

腫瘍研究において非常に価値の高い実験ツールである。この CIEA-PDX と本研究所が開発した NOG マウス、次世代 NOG マウス、ヒト化免疫 NOG マウスそしてヒト化免疫次世代 NOG マウスを組み合わせることで、臨床試験への外挿性の高い動物実験法を確立する。

また、外部にあるデジタル手法を事業開発室で積極的に取り入れ、より外挿性の高い動物実験法の構築を試みる。

具体的な研究・開発のテーマは下記に列挙する。

- 1) 次世代 NOG マウスパイプラインの事業化
  - ① 新たに日本クレアへ生産移管する次世代 NOG マウスラインを選定し、動物資源技樹センターと共同で生産技術の移管
  - ② ヒト造血幹細胞移植モデルマウス作製事業を日本クレアに移管
  - ③ ヒト造血幹細胞移植 NOG-hIL-3/GM-CSF の貧血を減弱される貧血緩和食の組成を決定
  - ④ 新規次世代 NOG マウスパイプラインの事業化に向けての必要な背景データの取得を行う。
- 2) 海外パートナー企業との連携

Taconic Bioscience、Vital River、Koatech との情報交換、市場動向調査
- 3) 遺伝子改変マウスの受託作製の事業化

カスタムメイドの遺伝子改変マウスの作製を受託試験として整備
- 4) CIEA-PDX の応用研究
  - ① CIEA-PDX（肺腺癌、乳癌）と hPBMC 移植 NOG- $\Delta$ MHC を組み合わせた評価系を検討
  - ② CIEA-PDX（肺腺癌）を用いた転移モデルを検討
  - ③ CIEA-PDX（消化器系癌）の遺伝子情報取得
- 5) デジタル手法を用いた行動評価法の確立

Actual Analytics 社製のホームケージアナライザー(HCA)を用いて、筋ジストロフィーモデル、喘息モデルなど、複数の疾病モデルを用いて行動評価試験を実施

## B. 試験事業部（公益目的事業 2）

### 1) 委受託試験の実施

下記 5 項目を事案主体として受託試験を実施する。

- ① ヒト悪性腫瘍細胞（CIEA-PDX）/ヌードマウス系を用いた抗がん剤スクリーニング試験の実施および CIEA-PDX の頒布（担がんマウスの提供）
- ② ヒト細胞キメラ NOG マウスを用いた薬効試験  
NOG マウスを用いた再生医療等製品（細胞）の造腫瘍性試験
- ③ ラットやマーモセットを用いた各種試験（脊髄損傷モデル、パーキンソン病モデルなど）
- ④ オルガノイド直腸移植モデルの確立および受託試験の実施

### 2) rasH2 マウスの品質管理及び国内外関係機関との情報交換。

Taconic/日本クレアにおける生産コロニーが更新されるので“大規模発がん感受性試験（Full volume performance study）”を実施し、rasH2-Tg マウスの発がん感受性を検証する。

### 3) ヒト悪性腫瘍細胞（CIEA-PDX）の補充及び不足情報の整備。

CIEA-PDX の僅少株について補充作業を継続する。CIEA-PDX で不足する遺伝子情報等の整備着手を 2021 年度の目標とし、まずは消化器系腫瘍株（食道がん、胃がん及び大腸がん）のデータ収集を目指す。

## C. 病理解析センター（公益目的事業 1）

1) 微生物モニタリング検査における病理組織学的診断を実施する。

2) 各種動物実験に用いられたモデル動物病理標本作製、病理組織学的診断を実施する。

3) スライドスキャナーによる画像提供サービス、実験動物病理のデジタルデータの構築を継続する。

4) 受託試験の組織材料の病理学的解析を実施する。

5) 実中研が開発した rasH2 マウス、NOG マウスおよび次世代 NOG マウスの病理学的モニタリング調査・解析を実施する。

## V. その他プログラム（公益目的事業共通）

### A. 公的普及活動

公益財団法人として国内外の公的機関と協力し、また教育機関と連携して実験動物学関連の普及活動に努める。

### B. コンプライアンス活動

コンプライアンス委員会は、理事長の諮問により、「コンプライアンス委員会規程」にもとづいて、公的研究、資金の運用、動物愛護ならびに生命倫理、ハラスメント等、コンプライアンスに関する事項について調査を行い、結果を理事長に答申する。同規程に基づき、これらの事項にかかる通報窓口を公益担当理事が務める。なお、研究不正に対しては、「研究不正への対応及び措置に関する細則」に従う。

### C. 危機管理活動

安全管理室は、動物福祉・管理に関する業務、労働衛生に関する業務、防火防災に関する業務あるいは危険物・薬物管理に関する業務等について関連部署あるいは委員会を支援し、緊急事態発生の際はタスクフォースを立ち上げ対応する。

### D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価

所長は動物実験実施機関の長として、年度内の所内における動物実験に関する規程等の整備状況、自主管理体制および動物実験の実施状況等について、年度終了後速やかに「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(厚生労働省平成 18 年通知)」ならびに「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(文部科学省平成 18 年告示)」、および「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(環境省平成 18 年告示)」への適合性の観点から自己点検および評価を行うとともに、適切な方法で外部へ公表する。また、本年度は第三者機関による動物実験施設調査を受ける。以上を通じて、所内の動物実験の関連法令等への適合性の維持および動物実験に関する管理体制の質の向上を引き続き継続する。

### E. 広報活動

#### 1) アウトリーチ活動の実施

「In vivo 実験医学シンポジウム」などの学術集会や、「実中研サイエンスキャンプ」、「キングスカイフロント夏の科学イベント」をはじめとする青少年の科学体験イベントを企画・開催する。

#### 2) 研究機関等の視察対応

国内・海外から訪問する視察者に研究活動の紹介や施設見学を実施することで、情報交換ならびに相互の交流を図る。また教育機関による視察では、動物実験医学やラ

イフサイエンスに対する青少年の理解を深めることを目的とする活動を行う。

3) ホームページの運営

研究成果や活動状況を国内外に広く発信し、研究所と世界との橋渡し役となるようホームページを管理・運営する。

4) 維持会員への情報発信

維持会員を対象とした学術懇話会を開催等、優先的な情報提供を行う。