

提出用

事業計画書

(第67期)

2023年4月1日～2024年3月31日

公益財団法人実験動物中央研究所

目 次

| | |
|---|----|
| 2023 年度研究計画の概要 | 1 |
| I. プロジェクト研究 (公益目的事業 1、2) | 4 |
| 1. ヒト化マウスプロジェクト | 4 |
| 2. 実験動物開発のための新技術プロジェクト | 5 |
| 3. 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 | 5 |
| 4. 先端的動物実験研究手法樹立プロジェクト | 6 |
| 5. ワクチン開発のための拠点形成事業における小型実験動物サポートプロジェクト | 6 |
| II. 研究部門 | 7 |
| A. 実験動物基礎研究部 (公益目的事業 1) | 7 |
| 1. 免疫研究室 | 7 |
| B. 実験動物応用研究部 (公益目的事業 1,2) | 7 |
| 1. ヒト疾患モデル研究室 | 7 |
| 2. ヒト臓器/組織モデル研究室 | 7 |
| 3. 腫瘍研究室 (室員不在により休室) | 7 |
| C. 生殖工学研究室 (公益目的事業 2) | 7 |
| D. マーモセット医学生物学研究部 (公益目的事業 2) | 8 |
| 1. 疾患モデル研究室 | 8 |
| 2. 応用発生学研究室 | 8 |
| 3. 分子発生学研究室 (室員不在により休室) | 8 |
| E. ライブイメージングセンター (公益目的事業 2) | 8 |
| 1. 画像解析研究室 | 8 |
| 2. 代謝システム研究室 | 8 |
| III. 基盤技術部門 | 9 |
| A. ICLAS モニタリングセンター (公益目的事業 2) | 9 |
| 1. 微生物検査室 | 9 |
| 2. 標準物質頒布室 | 9 |
| 3. 受託事業室 | 9 |
| 4. 遺伝検査室 | 9 |
| 5. その他の活動 | 10 |
| B. 動物資源技術センター (公益目的事業 2) | 10 |
| 1. 飼育技術開発室 | 10 |
| 2. 無菌動物実験開発室 | 11 |
| 3. 資源開発室 | 12 |
| C. マーモセット基盤技術センター (公益目的事業 2) | 12 |
| 1. 遺伝子改変マーモセット開発室 | 12 |
| 2. マーモセット飼育支援室 | 13 |
| D. 教育・研修室 (公益目的事業 2) | 13 |
| E. 細胞資源センター (公益目的事業 2) | 14 |
| 1. 標準細胞作製室 | 14 |

| | |
|------------------------------|----|
| 2. 細胞品質管理室 | 14 |
| IV. トランスレーショナルリサーチ部門..... | 15 |
| A. 事業開発部（公益目的事業2） | 15 |
| 1. 新規事業開発室 | 15 |
| 2. 試験技術開発室 | 15 |
| B. 試験事業センター（公益目的事業2）..... | 15 |
| C. 病理解析センター（公益目的事業1） | 16 |
| V. その他プログラム（公益目的事業共通） | 17 |
| A. 公的普及活動 | 17 |
| B. コンプライアンス活動 | 17 |
| C. 危機管理活動 | 17 |
| D. 動物実験の実施状況等に係る自己点検評価 | 17 |
| E. 広報活動 | 17 |

2023 年度研究計画の概要

—実中研の理念と方針：

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にしている。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こから派生する関連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。

その理念を具体的に説明すると実中研には大きく 3 つの業務があると考えている。

1. 日本の基礎医学、医療、創薬を支える基盤技術の提供
2020 年に日本医療研究開発大賞を受賞した研究所としての責任を果たしていく
2. 国や社会が直面する課題に対し、実中研技術で克服して行く具体的挑戦の実行
3. 実中研として世界最先端の新たな動物、動物実験法、医療技術等の開発により、世界で唯一無二の研究所を目指し、さらにそれらを事業化し人類の健康に貢献するという本来の意味の公益事業を目指す。

—世界の医薬品開発の変化と前臨床研究の変化を先取りした経営方針：

世界の医薬品開発の大きな流れは、低分子化合物から高分子化合物、中分子化合物に変化してきている。それにともない医薬品開発の手法も変化してきている。その結果、国内の大手製薬企業の研究開発部門の縮小や開発手法の変化が起きている。この部分を外部の有望開発テーマを発掘しライセンスインするケースが増え、われわれの共同研究や受託サービスなどの相手先が国内外のバイオベンチャーや類似する業態に移りつつある。

また、手法の変化により、使用する実験動物もより高度化し、実中研が世界最先端の技術を有するヒト化マウスやその他遺伝子改変動物が高頻度で使用されることとなり、日本国内はもとより、米国、欧州、中国、韓国などでもライセンス先の販売が大変好調になってきている。また、医療分野では再生医療・細胞治療の実用化が見えてきて、この分野の開発が進み、原料としての細胞の安全性試験も、実中研動物で実施することがガイドラインに盛り込まれてきていることなどもあり、実中研の最先端動物の順調な販売（ライセンス先経由）の傾向は今後まだ 5～10 年は継続すると期待されている。

しかし一方で、動物福祉運動の広がりや、iPS, ES 細胞などの最先端技術や Invitro 試験、さらには AI を使った insilico 試験等を使った代替法が今後伸びてくることから、実中研としてもこの分野への進出や連携を積極的に行うことにより、実中研主導型の前臨床システムの提案、実用化に向けた動きを積極的に進めたいと考えている。

—所長の交代：

本年 4 月 1 日より所長を現在の伊藤守から末松誠に交代する。伊藤守は理事として引き続き研究活動を実施し、世界の実験動物研究業界の雄として実中研で活動をして行く。一方末松誠は、本年 3 月 31 日慶應義塾大学医学部教授を退官、実中研の常勤理事となり、同時に所長に就任する。

—2023 年度の研究方針：

2022 年度の決算の概要が見えてきたが、実中研開発した動物たちが世界中で大変多く使われ、医薬品開発、医学研究、新規医療技術の開発、再生医療の安全性試験を始め多くの分野で利用され、主力の動物の国内外での販売量はコロナウイルスの流行にもかかわらず 2~3 年前と比較し 2 倍近くに伸びてきているものもある。これは常に世界最先端の研究・開発・事業化を多方面からの見方で自らが進めてきていることが大きな成功の理由で、このような研究所は世界に例がないと思われ、今までの研究手法や方向を更に深化させて行くことが基本であると考える。

昨年からはじめた、今後 10 年を見据えた日本の感染症研究基盤構築の国家プロジェクトである AMED SCARDA（先進的研究開発戦略センター）による「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」においても実験動物の重要性は認識されており、実中研は小動物に関するサポート機関として採択され、今後発生する可能性がある新興ウイルス感染対応のためのワクチン、治療薬の開発に役立つ実験動物開発を担うこととなった。実中研は幸い今まで種々のヒト化マウスの作製に成功しており、今回京都大学呼吸器内科と共同で肺をヒト化したマウスを作成することを目指した研究に着手することとした。これも国や社会が直面する課題解決に具体的に貢献できる研究の一つと位置付けている。

一方で、欧州で特に顕著な動物実験離れという大きな世の中の流れを見据えた研究活動も将来を考えて重要である。実中研は蓄積された技術を使い、hepaSH 細胞という肝臓細胞を作製する技術を確立した。この手法で生産される肝臓細胞は、同一品質の細胞を大量に供給できるという利点を持つため、今後世界で肝臓細胞を使ったインビトロ試験の中心的研究材料となることが期待され、この分野の研究、更には将来の事業化に向けたパートナーとの協業を進めて行く。

もう一つの実中研の目標である世界標準システム作りでは、がん原性試験用マウスの rasH2 マウスが 35 年間の歳月と国内数大学や国衛研などの研究機関との共同での動物の開発、日米欧中国の規制当局（FDA, PMDA, EMA 等）やライセンス先の動物生産販売会社、メルク、ファイザーを始めとしたユーザー、実際に現在試験を主に実施する CRO 各社などと連携しながらの短期がん原性試験システムが構築された。世界標準システム策定機関の ICH の S1B ガイドラインが昨年発行され、そこに rasH2 マウスという名前が正式に記載され、世界の低分子、中分子新薬申請には本システムを使用して実施された試験結果が用いられることとなった。実中研としてはこの経験やノウハウを利用して、以前開発し実用化された PVR21 マウスというポリオワクチンの安全性検定マウスと rasH2 に続く、第 3、第 4 の世界標準システムの構築を目指して行く。

実中研は、実験動物を研究し新たな動物の開発を目指してきているが、最近ではそれら動物を使った動物実験法の開発や解析分野に活動範囲を広げてきている。そのためにそれらの分野の専門技術を持った人材を採用して行く。更に現在実中研の一つの強みである画像解析システム、イメージング技術そのものの技術向上に加え、新たに静磁場 11.7 テスラー、口径 22cm の世界一強力な MRI 装置を本年 10 月に導入する予定で、現有の 7 テスラー、口径 16cm の 2 台保有することとなる。それらを使った広範囲の研究活動を進めて行き、本分野における世界のリーダーを目指したい。

さらには、過去 10 年かけて開発を進めてきた遺伝子改変動物作製用自動マニピュレータを人の不妊治療への利用に転用することを考え、日本が直面する最大の課題である少子化問題にも貢献できることを期待している。

われわれは、実中研が 70 年の歴史の中で育んできた基盤の技術に外部からの新たな考え方や手法を導入し、世界の人類の健康に貢献することを目的に本年も努力をして行く。

—対外活動：

川崎・殿町研究拠点、キングスカイフロント：

実中研が、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 10 年半経過した現在 70 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、実中研からは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。

2022 年 3 月 12 日に、念願の殿町と羽田を結ぶ多摩川スカイブリッジが開通した。これまでキングスカイフロントに医療機関が無いこと、交通アクセスが良くないことが弱点であった。しかしこの橋の開通により、羽田空港を利用して都内、国内各地、海外との交通が容易になり、実中研においても具体的な共同研究、さらには医療現場で具体的研究成果の実用化が期待できる。

大学・大学院との連携化

慶應義塾大学、東北大学、岐阜大学と包括的連携・協力協定を締結しているが、去年は藤田医科大学および東京農工大学との包括連携契約も締結された。海外では、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。

動物福祉への取り組みの強化

当研究所は、従来から動物福祉に力を入れ、3R を実践してきている。本年も最優先で実行して行く。

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。

2023 年 4 月 1 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、昨年に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探索し、これら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。
- ② 新たに作製した NOG-FcR 欠損マウスではヒト白血球が NOG マウスに比較して高生着性を示す。そのメカニズムを単一細胞トランスクリプトーム解析(scNaseq)により明らかにする。
- ③ ヒト iPS 細胞より誘導されるヒト肺組織オルガノイドを生着させるための新規 NOG マウスを作製する。
- ④ NOG-W41 を基盤としたヒト血小板生着モデルの開発に取り組む。
- ⑤ 炎症に伴う好中球遊走を再現した新たなヒト遺伝子導入マウスを開発する。

2) ヒト免疫系保有モデルによるヒト疾患の研究

- ① ヒトサイトカインを発現する複数系統の NOG マウスを用いヒト免疫系再構築後にヒトがん細胞を移植する。形成される腫瘍微小環境内のヒト細胞の性質を解析する。
本課題の一部は、実中研・シンガポールとの共同研究で実施する。
- ② NOG-FcR KO マウスを基盤としたヒトがん免疫研究モデルの開発
抗 PD-1 抗体 (OPDIVO) により拒絶できるヒト腫瘍の腫瘍微小環境構成細胞 (マウス、ヒト細胞) の解析を行う。
- ③ 次世代型高生着性 NOG マウスを作製し、アレルギーなど従来の疾患病態をさらに安定化、高度化させたヒト疾患モデルマウスを作製する。
- ④ ヒト造血幹細胞の体外増幅技術を用い、ヒト細胞キメラ率の安定化を図る。さらに増幅造血幹細胞への遺伝子導入技術を確立し、疾患遺伝子の導入を試みる。

3) ヒト肝保有モデルを用いた実用化・応用研究

- ① マウス薬物代謝酵素活性低減型 NOG-TKm30 ヒト肝キメラマウスの実用性評価研究を開始する。
- ② ヒト肝キメラマウス由来肝臓細胞の実用性評価を継続する。
- 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) の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。

5) 次世代 NOG マウス実用化研究

次世代 NOG マウス実用化研究では、次世代 NOG マウスを用いた動物実験評価系を確立し、基礎医学・創薬研究における基盤ツールとして完成させることを目的としている。今年度は、下記の項目について検討を実施する。

① 担がんマウスを用いた抗がん剤評価試験の確立

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、抗がん剤評価試験を確立する。今年度は、CIEA-PDX (肺腺癌) と hPBMC 移植 NOG- Δ 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し、事業化をすることを目標とする。また免疫チェックポイント阻害剤と低分子の併用効果を評価する動物実験系の確立も検討する。

② 次世代 NOG マウスパイプラインの開発

今年度は、NOG-hIL-15Tg マウスの再作製の検討および次世代 NOG マウスパイプラインの拡充について検討・実施していく計画である。具体的な計画については下に記す。

- ・ NOG-hIL-15 KI の作製検討
- ・ 次世代 NOG マウス各系統間交配による新規モデル作製
 - i. NOG- Δ MHC/hIL-2 (CAR-T 評価モデル)
 - ii. NOG- Δ MHC/hIL-15 (ヒト T 細胞・NK 細胞共存モデル)
 - iii. NOG-EXL/FcgR KO (免疫チェックポイント阻害抗体評価用)

2. 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。

2) 実験動物の保存と作製に関する研究

in vivo 実験に必要な実験動物の品質維持や供給、新しい実験動物の開発を目的として以下を行う。

- ① 複数の実験動物種や系統からの生殖細胞と実験材料等の採取、保存、個体復元および提供に関する研究
- ② 新たな顕微操作法と顕微操作の自動化に関する研究
- ③ 技術開発にともなう機器・試薬等の開発改良、開発技術の公表と普及活動

3. 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) 発生工学・遺伝子改変動物の開発と研究

これまでに作製したアルツハイマー病や糖尿病などに対する遺伝子改変疾患モデルマーモセットの系統化に向けた繁殖およびその有用性の検証を継続する。

2) 無菌マーマセットの確立

無菌マーマセット作出および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・治療の技術整備を継続する。

3) 脳脊髄形態情報の整備

マーマセット脳組織の解剖組織学的所見を明らかにするため、形態学的手法により解析し、マーマセット脳の組織学的テンプレート作製を継続する。

4) ヒト疾患モデルマーマセット等の事業化

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継続する。

4. 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) ヒトがん組織等を用いた代謝システム制御研究を推進する。

3) 初期発生の分子機構、特に DNA のメチル化・脱メチル化等の代謝制御機構の解明に必要な技術開発、特にゲノム編集スクリーニング技術の確立を推進する。

5. ワクチン開発のための拠点形成事業における小型実験動物サポートプロジェクト

AMED SCARDA（先進的研究開発戦略センター）による「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」が昨年度2022年10月より開始された。この事業において、実中研は「感染症研究に有用な小型実験動物の開発と供給に関するサポート機関」（研究開発代表者：伊藤守）として採択された。これを受け、本プロジェクトを実験動物実中研で実施する。

1) 支援事業：様々な感染症に対して、迅速かつ適切な実験動物を提供して行く。

a. 感染症モデルとなる実験動物系統の収集、保存とデータベース化と公開、および供給

b. 遺伝子改変動物の迅速な作製と供給

c. 支援のための新規技術の開発

2) 高度化事業：新たな感染症モデルの開発を行う。

a. ヒト肺マウスモデルの開発

b. ヒト肝臓マウスモデルの開発

c. 遺伝子改変マーマセットモデルの開発

(関与する部署としては、動物資源開発センター、実験動物応用研究部、実験動物基礎研究部、マーマセット医学生物学研究部、マーマセット基盤技術センターが該当する。)

II. 研究部門

A. 実験動物基礎研究部（公益目的事業 1）

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) NOG-FcR 欠損マウスを利用してヒト血液細胞の高生着性の分子機構を解析する。またヒト腫瘍形成時の腫瘍微小環境について抗 PD-1 抗体投与前、投与後の変化を解析する。
- 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。ヒト臓器・組織モデル研究室と共同で行う。
- 4) ヒト肺組織保持マウスの作製
ヒト iPS 細胞から誘導されるヒト肺オルガノイドを生着させるための次世代 NOG マウスの開発を行う。

B. 実験動物応用研究部（公益目的事業 1,2）

1. ヒト疾患モデル研究室

- 1) ヒト細胞高生着性免疫不全マウスを基盤とした改良型造血系ヒト化マウスを開発する。
- 2) ヒトアレルギーモデルマウスの病態解析と安定化に向けた新規モデルを開発する。
- 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) ヒト造血幹細胞の体外増幅技術による造血系ヒト化マウスの安定的作出する。

2. ヒト臓器/組織モデル研究室

- 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) NOG-TKm30 次世代型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* 評価研究に資するヒト肝キメラマウス由来ヒト肝細胞の有用性および実用性評価研究を行う。
- 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。

3. 腫瘍研究室（室員不在により休室）

C. 生殖工学研究室（公益目的事業 2）

生殖細胞や培養細胞の、収集・保存・復元・提供ならびに顕微操作に関する、以下の研究開発を行う。得られた成果は、公表や普及活動をおこない社会還元を目指す。

- 1) 体外受精、体外培養、保存および個体復元
- 2) 新たな顕微操作法、顕微操作の自動化

- 3) 生殖細胞や体細胞を実験材料として有効利用する為の技術開発

D. 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）

E. ライブイメージングセンター（公益目的事業 2）

1. 画像解析研究室

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) マーモセットの脳機能を評価するための MRI 撮像・解析の最適化を行う。感覚刺激下の脳機能マッピングを行うため最適な応答が得られるような撮影・解析方法を検討する。
- 2) MRI マーカーとなる酸素の安定同位体 $H217O$ を用いた脳水動態イメージング法を確立した。本手法を用いて筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデルマウスの脳水動態の違いを可視化し、早期診断の可能性について検討する。

2. 代謝システム研究室

導入予定の高磁場 MRI を非侵襲代謝マッピングに応用するための基盤技術開発を推進し、質量分析イメージング、表面増強ラマンイメージングなどを駆使して多面的な代謝解析プラットフォームを構築する。

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 検査系の有効性、妥当性について検証し、運用を開始する。
- 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 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。
- ④ 近年 *Rodentibacter* に分類が変わった旧 *Pasteurella pneumotropica* について、フーリエ変換赤外分光分析を用いた菌株タイピング機器 IR-Biotyper により、系統解析を行う。
- ⑤ PCR による寄生虫、ダニ、培養検査の運用を開始する。
- ⑥ オープンケージラック等を対象とした環境サンプルからの PCR モニタリング検査の運用を開始する。
- ⑦ 生体を使用しない糞便、口腔スワブ等からの PCR モニタリング検査の運用を開始する。

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、環境由来微生物等の検査ならびに菌株を用いた薬効評価等の *in vitro* 試験を行う。

2) 検査技術の開発・改良

菌株タイピングのサービス開始に向け、IR-Biotyper を用いたタイピングの検討を継続する。

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 次世代NOGマウスを対象としたgenotyping法の開発・改良を行う。

- ③ 個体・系統識別のためのコモンマーマセットのDNAマーカー探索を行う。
- ④ B6 マウスの亜系統判別パネルを作製し、データ収集を行う。

5. その他の活動

1) モニタリング普及活動（全室共通）

- ① 九州サテライト (K-Sat)を運営し、九州地区におけるモニタリング検査を実施する。
- ② 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。
- ③ 実験動物の微生物モニタリング試薬モニライザ[®]等標準物質の頒布を行う。
- ④ 研修生、実習生ならびに見学者を受入れる。
- ⑤ 関連団体や大学と協力し、教育・講演・実技指導等を行う。
- ⑥ タイおよび韓国 ICLAS モニタリングサブセンターならびに台湾大学への支援を行う。また海外からの研修生を受入れる。
- ⑦ 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 70 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 実中研保有全マウス系統、外部保管マウス系統の所内外への供給業務を行う。
- ② 関連会社等への生産移管系統/生産委託系統の管理および種更新管理を行う。
- ③ 維持生産系統に対し微生物学的・遺伝学的な定期モニタリングを継続する。
- ④ 飼育施設利用者に対し教育訓練や必要に応じて標準作業手順書の改定を行う。
- ⑤ マウス共同利用エリアの一元管理を統括、円滑な運用体制を継続する。
- ⑥ 所外からの動物施設の管理運用、免疫不全マウスの飼育等に対する問い合わせに対するコンサルテーションを行う。

2) 維持生産体制の確立と基盤データの整備

- ① 次世代 NOG マウスの系統育成および生産方式の最適化を図るとともに、系統保存胚

および生産胚の拡充を行い、安定的な供給体制を維持する。外部へ生産委託を委託している次世代 NOG マウス系統の特性データの収集を継続する。

- ② 筋ジストロフィーモデルマウスの系統育成および生産方式の最適化を図り、特性データの収集を継続する。
- ③ rasH2 マウス自然発生性病変に関する病理学的モニタリング調査を継続する。
- ④ 維持生産の基盤データの整備のためのアプリケーション開発を継続する。

3) 飼育技術開発

① 各種消毒法の検討

過酸化水素ガス滅菌法の実用性および作業性の検証として、アイソレータのスリーブ接続、外キャップ閉めなどの管理操作を対象に評価を行う。

② 環境エンリッチメント資材の検証

エンリッチメント資材使用時におけるマウスの行動および繁殖性、交換頻度や耐久性など各種データを収集する。

③ ケージ内飼育環境のデータ収集

アイソレータ、クリーンラック、IVC システムなど異なる飼育装置におけるケージ内環境の温度、湿度、臭気、換気回数、騒音等の測定ならびに新たなケージやフィルター濾材を用いた環境データの検証を行う。

4) 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

- ① 無菌マウス維持系統の所内外への供給業務を行う。
- ② マウス系統の無菌化、ノトバイオートの作製、無菌環境下での実験処置ならびに BSL2 レベルのマイクロバイオーム実験の提供業務を行う。
- ③ 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、共同利用施設の管理を行う。また、所外からの問い合わせ（動物施設運用、無菌マウス飼育等）に対するコンサルテーションを行う。

2) 無菌マウスの動物実験系開発

- ① 造血幹細胞移植ヒト化無菌 NOG マウスに、ヒト糞便とヒト腫瘍細胞株の同時移植を行い、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。無菌ヒト肝臓モデルマウス作製のための技術開発を行い、そのマウスにヒト糞便細菌叢を定着させて腸内細菌叢解析およびメタボローム解析を行う。
- ② 無菌マウスと SPF マウスの行動を行動解析装置等を用いて評価する。
- ③ マウス受精卵を無菌的にマウスへ胚移植する実験手技を確立する。
- ④ 癌関連モデルマウス系統を無菌化し、癌患者糞便を移入する。腸内細菌の癌発症への影響を調査する。

3) 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 所外から希望がある無菌系統動物の維持や飼育管理および実験のために必要な技術研修は、従来の対面研修に加えオンラインの研修を行い、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系統保存と個体生産、新規遺伝子改変系統の作製

- ① 所内外から依頼されるマウス、ラットの胚および精子の凍結保存業務を行う。
- ② 所内外から依頼される微生物クリーニング、個体復元、系統育成等の業務に対し、「体外受精-胚移植」の生殖工学技術を活用した、効率的で計画的な生産・供給体制を継続する。
- ③ 生殖工学技術の業務データ（排卵数、受精率、出産率など）の解析から系統毎の課題を抽出し、実験条件等の最適化に取り組む。また、飼育技術開発室と連携し、過去より蓄積した膨大な凍結保管胚の整理に取り組む。
- ④ 所内外からの要望のある遺伝子改変マウスの開発を、ベクター設計の段階より支援し、ゲノム編集、マイクロインジェクション、スピードコンジェニックなどの技術を駆使し実行する。また、新型コロナウイルス感染症関連のモデルマウスの作製を行う。
- ⑤ 「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」の小型実験動物のサポート機関としての活動を行う。

2) 生殖工学技術の開発改良および安定性の評価

- ① NOG マウスのゲノム編集の効率化、遺伝的変異のモニタリングを主な目的として、次世代シーケンシング（NGS）解析により NOG マウスの全ゲノム情報を整備する。
- ② Cas3 ゲノム編集等の新規プロトコルの評価、SCR7 など非相同末端結合阻害剤の添加によるノックイン効率向上をエレクトロポレーション法を用いて検討する。
- ③ 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適用し、採卵効率の評価を行う。
- ④ 効率的な系統保存システムの開発を目指し、抗インヒビン血清過剰排卵誘起法を用いた反復採卵技術の確立、ならびに卵巣培養による卵子採取の検討を行う。
- ⑤ 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。
- ③ 感染症モデル動物のデータベース構築を行い、情報の公開の準備を進める。

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

とその関連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を目指し、事業展開に繋げる。

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検討を継続する。

③ 遺伝子改変マーモセット作製の事業展開

受託案件の表現型解析などを進め、引き続き国内外問わず遺伝子改変マーモセット作製・繁殖の事業展開をはかる。

2. マーモセット飼育支援室

マーモセット飼育管理 SOP の改定と引き続き飼育環境の整備と効率化を行う。

D. 教育・研修室（公益目的事業 2）

実中研が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

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

③ CIEA セミナー III の新設

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発表および展示ブース等で紹介を行う。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、維持会員を優先的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和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。
- ③ 大学等の課外活動の一環としての講義、見学の支援を行う。

4) 所内への情報提供・啓発活動

- ① 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。

- ② 法令で定められた関連委員会による所内教育訓練の支援を行う。具体的には関連委員会から集めた教材の e-ラーニング化と受講管理、受講記録の委員会への提出・保存を行い、昨秋より動物実験委員会で導入されたオンライン申請ツール PLACT での動物実験資格者の判定を支援する。
 - ③ 希望する所員への日動協実験動物技術者 1 級および 2 級の資格取得支援を行う。特に、マウス、ラットを用いた実習を開催し、所員の動物実験技術の底上げに寄与する。
- 5) 新規教育器材の開発
- 動物実験の基本的な手技であるマウスの保定、経口投与、腹腔内投与、皮下投与、尾静脈投与および解剖を習得できる Virtual Reality ゴーグルの開発を行い、教育研修活動に活用する。

E. 細胞資源センター(公益目的事業 2)

本センターは本年度より新設されたセンターで、従来の実験動物、動物実験系ばかりでなく、動物由来細胞、再生医療様細胞やがん細胞の作製や品質管理を行う。

1. 標準細胞作製室

標準ヒト肝臓細胞の作製、品質管理、頒布を行う。

2. 細胞品質管理室

再生医療用細胞や腫瘍細胞等の品質管理を行う。

IV. トランスレーショナルリサーチ部門

A. 事業開発部（公益目的事業 2）

1. 新規事業開発室

次世代 NOG マウスに hPBMC を移入し、免疫チェックポイント阻害剤の評価動物実験法を検討してきた。その結果、免疫チェックポイント阻害剤の効果を評価するためには一定以上のヒト化キメラ率が必要であることを見出した。今年度はヒト化マウスと CIEA-PDX を用いた免疫チェックポイント阻害剤の評価系を確立することを目指す。また肺腺癌を用いた評価系の確立に成功した後、乳癌や大腸癌などの CIEA-PDX の検討も開始する。

また、デジタル技術を利用した行動評価試験の確立にも注力しデジタル手法を駆使した行動評価実験の確立を目指す。

2. 試験技術開発室

1) CIEA-PDX の基盤整備

保有する CIEA-PDX205 株にゲノム情報、遺伝子発現プロファイルなどの核酸情報を加え、また病理組織型、増殖曲線などについて最新データを再取得し、データベースとして整備する。

2) CIEA-PDX の *in vitro* 株作製ならびに同所性移植モデルの確立

昨年度一部の CIEA-PDX において樹立した *in vitro* 株にレポーター遺伝子（発光・蛍光）を導入し、ライブイメージング評価等と組み合わせることで高付加価値試験系に向けた検討をする。

① rasH2 マウスの定期モニタリングならびに新規モデルの有用性検討

従来通りに発がん感受性をモニタリングを実施し、情報を広く発信する。また、化学物質を肺、大腸、膵臓、脳などの局所に投与することでがん発生を促し、局所性発がんモデルとしての有用性を検討する。

② マーモセットを用いたレギュラトリーサイエンス応用への可能性検討

マーモセットに免疫賦活剤もしくは免疫抑制剤を投与することで、医薬品の免疫毒性試験あるいは他の毒性試験への応用の可能性を検討する。

B. 試験事業センター（公益目的事業 2）

1) 受託試験の実施

試験事業センターでは下記領域の事案に注力して受託事業を展開する。

- ① ヒト腫瘍株（CIEA-PDX）の頒布（凍結アンプルまたは担がんマウス）あるいは担がんヌードマウスを用いた抗がん剤スクリーニング試験
- ② 脊髄損傷ラットを用いた各種の再生治療/薬効試験
- ③ ヒト化 NOG もしくは担がんヒト化 NOG マウスを用いた各種の薬効試験
- ④ ヒト化 NOG マウス等を用いた IVIS 画像解析試験
- ⑤ ヒト化 NOG マウスを用いた移植片対宿主病(GvHD)モデル試験
- ⑥ iPS 細胞移植 NOG マウスを用いた造腫瘍性試験

⑦ その他

2) 外部企業との連携による受託試験系の移管

外部企業との連携を深め、実中研で確立した試験系の移管を協議し、適宜、実施する。2023 年度下半期を目途に、具体的な試験系及びタイムスケジュールを検討し、移管に着手する。

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の実施

微生物モニタリング検査で、肉眼的に異常所見が認められた個体から採取した各臓器・組織の HE 染色ならびに特殊染色および免疫染色標本の作製を行い、病態・病原の起因となる病原体（細菌、真菌など）の感染症が疑われる場合は、異常原因の究明を行う。

2) 病理標本作製ならびに病理組織学的診断

実験に用いたモデル動物の病理組織学的解析を行う。特に、様々なヒト細胞に特異的な新規マーカーの有効性の検証を行う。

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の継続

4) CIEA-PDX 試験における組織材料の病理学的解析の実施

CIEA-PDX 試験における病理組織学的評価・診断基準でのヒト腫瘍細胞またはヒト由来細胞の特異的検出が可能となるように継続的に検証を行う。

5) 実中研が開発した実験動物の病理学的モニタリング調査・解析

実中研が開発した rasH2 マウス、NOG マウスおよび次世代 NOG マウスでの自然発生病変の発生率やヒト細胞の移植後におけるヒト細胞の病理組織学的解析を実施する。

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本委員長が務める。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

理事長は動物実験実施機関の長として、動物実験等の実施に関する透明性を確保するため、動物実験委員会に「動物の愛護及び管理に関する法律（昭和 48 年法律第 105 号）」、「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（平成 18 年 6 月文部科学省告示第 71 号）」、「動物の殺処分方法に関する指針（平成 7 年総理府告示第 40 号）」及び「公益財団法人実験動物中央研究所 動物実験等に関する規程」への適合性への適合性、並びに「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（平成 18 年 4 月環境省告示第 88 号）」の遵守状況に関し、年度ごとに、自己点検・評価を行うように指示する。理事長は動物実験委員会の答申をもとに自己点検・評価を行い、所における動物実験等に関する情報（関連規程等、動物実験等に関する点検、評価及び検証の結果、実験動物の飼養及び保管状況等）を年度終了後に適切な方法により公表する。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

学術成果やイベント情報を研究所の内外に発信すると共に、所外の意見や情報を広聴し所内に反映する役割を担う。

1) 学術集会の開催

「In vivo 実験医学シンポジウム」などの学術集会を企画・開催する。

2) アウトリーチ活動の実施

「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。

3) 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。

4) 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。

5) 維持会員への情報発信

維持会員（製薬企業他 27 社）を対象とした学術懇話会を開催するとともに、優先的な情報提供を行う。

6) 研究・事業活動の支援

研究成果の記者発表や、学会等における広報面での支援を行う。

7) キングスカイフロントの広報活動の支援

キングスカイフロントに関する各種広報活動について、協力・支援を行う。