

実験動物研究施設

教授：大川 清 がんの生化学，病態生化学
(兼任)
講師：成相 孝一 生殖生理学，実験外科学，
実験動物学一般

教育・研究概要

I. 末梢血中の食細胞除去による排卵抑制作用

排卵には活性酸素種 ROS が関わりとされている。我々もこれまでに排卵卵巣においてスーパーオキシドが遊離していることを活性酸素センサーによって確認するとともに排卵卵胞における酸化ストレスマーカーの局在を証明した。また、排卵時の酸化ストレスに関わる ROS の産生源を知るために、その候補と考えられる好中球および単球（マクロファージ）を、特異的吸着能を有する酢酸セルロースビーズを用いて末梢血中より除去すると排卵が抑えられるか等についても検討を行っている。

II. 光線力学療法 (PDT) を応用した卵胞退行の誘導に関する基礎的研究

多嚢胞性卵巣 (PCO) は、排卵に至らない卵胞が異常に蓄積する卵巣疾患で、卵巣性の不妊因子として重要である。一方、PDT は、標的細胞に選択的に取り込まれる光感受性物質を投与し、患部にレーザー光線を照射することで光感受性物質を励起させ、細胞死を導く物理的療法である。PDT は主として腫瘍の治療に応用されるが、我々は光感受性物質が卵胞に集積する性質を利用して PDT による卵胞退行の誘導について検討しており、将来的には上述のような卵巣疾患の治療に応用させたいと考えている。

III. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus* ハムスターを用いた実験用系統の開発と有用性探索

近年の多岐にわたる医科学研究領域からの需要に対応するためには、未開発の遺伝的資源から実験動物を育成する必要があると考えられる。そこで、従来の実験用マウスと遺伝的な隔たりが大きい日本産野生マウス (*Mus musculus molossinus*) から独自に育成した近交系の維持と改良、ならびに多様な実験動物確保のために非ネズミ亜科の *Phodopus* ハムスター等から実験用系統の開発を試み、これらの有用性探索を行っている。

日本産野生マウスは、一般に用いられる実験用マウスとは異なる亜種に分類され、従来の実験用マウスと異なる特性を多くもつ。当研究施設では、大阪府にて捕獲された野生個体から育成された近交系を維持しつつ、これを起源として、既存近交系をドナーあるいはレシピエントとしたコンジェニック系統あるいはコンソミック系統育成を試みている。育成されたコンソミック系統において、骨格あるいは代謝の異常が疑われる系統が得られており、現在解析中である。

また、分子生物学講座との共同研究として、維持している *molossinus* マウス由来近交系の一つ；MSKR をドナー系統に用い、ポリアミンの負の調節因子；アンチザイム 1 遺伝子（以下 AZI）をノックアウトしたアレルをもつコンジェニック系統と、AZI ノックアウトアレルをもつ C57BL/6J 系統由来第 10 番染色体をもつコンソミック系統を完成した。これら遺伝的背景を変更した系統を用いて AZI ノックアウトアレルのヘテロ接合体同志から産子を得ると、それぞれ異なった AZI ホモ接合体死亡率が観察される。現在この現象を生じさせる要因を引き続き探索中である。

Phodopus ハムスターは、従来実験動物として用いられてきたシリアンハムスターとは別属の小型ハムスターであり、実験動物として好適な種である事が判明している。我々はすでに、この属のハムスターでは世界初となる近交系を確立した。現在さらに新たな近交系の育成、すでに確立した近交系を基礎にした改良系統の育成、マイクロサテライトマーカーの開発など実験動物としての基盤を引き続き整備している。2009 年には、黒尿症を発症する家系を発見するとともに、確立した近交系で胃腫瘍が発症することを確認し、解析を開始している。

IV. モデルマウス；NC/Nga 系統を用いた、アトピー性皮膚炎治療薬の探索

熱帯医学講座との共同研究で、当研究施設にて経代維持しているアトピー様皮膚炎好発系統である NC/Nga 系統を用いた、新規アトピー性皮膚炎治療薬の探索等を行っている。

「点検・評価」

1. 施設

実験動物研究施設では、*in vivo* 研究に不可欠な実験動物の飼育管理だけにとどまらず、研究者に洗練された動物実験環境の提供を行い、動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じて

いる。平成21年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系15講座および基礎系11講座とその他部門からあわせて176名であった。また、新規施設利用者に対する施設利用説明会の開催を、平成21年度より開始した。

2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および動物実験実習を担当したほか、大学院生の要望に応じて、各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。医学科では2年生の機能系実習において動物の取り扱いに関するオリエンテーションを担当した。

また、教員2名が本学動物実験委員会に委員として参加し、随時、動物実験計画申請者に対するコンサルテーションに応じた他、本学動物実験規定に基づいて行われる動物実験教育訓練講師を担当した。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が生理学、育種学および動物実験手技といった各々の専門領域の下で研究活動を展開したほか、施設利用者との共同研究も積極的に行い、学会発表や論文公表を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 成相孝一, 和田あづみ, 青木正隆, 木村靖男, 杉村由紀子, 飯塚きよみ, 角田正紀, 石野田康広, 中谷武夫, 竹淵礼子, 大竹行夫, 住吉伸夫, 馬橋康雄, 松村明, 南井孝介, 清水光行, 大川 清. 小型げっ歯類における簡便な気管挿管法. 慈恵医大誌 2009; 124(6): 250.
- 2) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Ishii Y, Tsubota A, Koido S, Nariai K, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Mabashi Y, Yumoto Y, Hoshina S, Fujise K, Tada N. A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. Nat Nanotechnol 2009; 4(9): 544-5.
- 3) Ikeshima H, Wada A, Ishiwata K, Watanabe N, Saito S. Cloning and expression of cDNA for interleukin 4 from the MSKR inbred strain of *Mus musculus molossinus*. In Vivo 2009; 23(2): 277-80.
- 4) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Hiroshima University). Two dilute coat color mutations of *Phodopus hamster* found in *P. campbelli* and *P. sungorus*. Exp Anim 2009; 58(3): S69.
- 5) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Hiroshima Uni-

versity). Sequencing of the tyrosinase-related protein 1 gene in the black-eyed yellow coated mutant *Phodopus campbelli*. Gene Genet Sys 2009; 84(6): 457.

II. 総 説

- 1) 成相孝一. 【生殖と免疫をめぐる】排卵と食細胞, ケモカイン. 臨免疫・アレルギー科 2009; 52(2): 139-44.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一. 内分泌・神経・免疫系からみる排卵の機序. 第6回月経関連医学研究会. 東京, 3月.
- 2) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus*属ハムスターに存在する2つの淡色被毛突然変異. 第56回日本実験動物学会総会. さいたま, 5月.
- 3) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli*の黒眼黄色被毛突然変異体における tyrosinase-related protein 1 遺伝子塩基配列. 日本遺伝学会第81回大会. 松本, 9月.

V. その他

- 1) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli*に発見された黒眼黄色被毛色突然変異ハムスターの tyrosinase-related protein 1 遺伝子 cDNA 塩基配列には欠損領域が存在した. 第104回関西実験動物研究会. 京都, 12月.