

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. *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着想し，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* ハムスターからの実験用系統開発と，そ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。*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のハムスターであり，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，遺伝的モデル動物の開発，生物学的基礎特性データの蓄積，新規突然変異の収集，突然変異原因遺伝子の探索，ならびにマイクロサテライトマーカーの開発を継続中である。また，生化学第二講座との共同研究として，独自に育成した日本産野生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探索中である。

II. 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。

III. 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。当該年度においては，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について検討を開始し，現在進行中である。

IV. 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も重要である。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，細胞死を導く物理学的療法である。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。

「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のみならず，研究者に対する動物実験環境の整備・提供および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 20 年度の実験動物研究施設利用登録者は 173 名であった。

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。一方、医学科においては、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、本学動物実験規程に基づいて行われた動物実験教育訓練を担当した。

3. 研究

研究概要で示したように、施設教職員が解剖学、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、施設利用登録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) 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.
- 2) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M(Hiroshima University). A candidate gene approach for a black coat color mutation in the *Phodopus* Hamster. Exp Anim 2008; 57(3): S118.
- 3) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M(Hiroshima University). Sequencing of the tyrosinase gene in the albinotic *Phodopus campbelli*. Genes Genet Syst 2008; 83(6): 484.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 村田英則¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 湯浅 真¹⁾(東京理大). 活性酸素種の排卵への関与について. 第49回日本哺乳動物卵子学会. 名古屋, 5月.
- 2) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). 黒色被毛突然変異 *Phodopus* ハムスターの原因遺伝子探索. 第55回日本実験動物学会総会. 仙台, 5月.
- 3) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli* の赤目白色被毛突然変異体における tyrosinase 遺伝子塩基配列. 日本遺伝学会第80回大会. 名古屋, 9月.
- 4) 成相孝一, 中村元彦, 富山僚子¹⁾, 竹下俊行¹⁾(日医大), 湯浅 真(東京理大), 坪田昭人, 並木禎尚, 保科定頼, 藤瀬清隆, 金山喜一(日大), 川口里恵, 田中忠夫, 大川 清. 末梢循環血中の食細胞の除去は排卵を抑制する. 第27回日本生殖免疫学会. 富山, 12月.

- 5) 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.

V. その他

- 1) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus* 属ハムスターの実験動物化—モデル動物候補としての突然変異収集—. 第100回関西実験動物研究会. 京都, 12月.