

15. 実験動物管理室

研究員：津村 秀樹

【ミッション・目標】

実験動物管理室は、動物実験において感染症が発生しない衛生的な飼育管理を実施指導し、動物福祉に配慮した飼育、実験環境を提供する。また、実験動物委員会を通じて適正な動物実験や法規についての最新情報の入手に努め、実験動物講習会やホームページなどを通して情報提供する。また、厚生労働省の動物実験の基本方針に基づく研究所長による自己点検が2012年3月より実施されている。研究支援としては、遺伝子改変動物の作製支援、胚保存や動物の清浄化を積極的に推進する。また、研究面では遺伝子改変マウスを利用し、網膜色素変性の機序やインプリンティング遺伝子 (*Impact*) の発現調節機構を調べている。

【研究プロジェクト】

1. 網膜色素変性マウスのゲノム編集治療
2. ゲノムインプリンティングの研究

【研究体制】

常勤職員

研究員：津村秀樹、進導美幸

業務委託動物飼育技術員：

(株・JAC)：澁谷武史、鍵本千秋、佐藤敦、三浦滉也、熊谷直宏、八木翔太、福永加奈美、登丸静夏、菅野千尋、田中祐子

【国内共同研究】

1. 明治大学農学部生体制御学研究室 河野菜摘子准教授
2. 明治大学農学部動物再生システム学研究室 乾雅史准教授
3. 別府大学食物栄養科学部食物栄養学科 宮戸真美教授
4. 国立成育医療研究センター病院：内木康博医長
5. 国立成育医療研究センター研究所：上野瞳上級研究員

【研究の概要】

1. 網膜色素変性マウスのゲノム編集治療

CBA/J, C3H/HeJ マウスは遺伝的に網膜色素変性症を発生する。原因遺伝子は *Pde6b* (ホスホジエステラーゼ 6B) の1塩基置換により桿体細胞がアポトーシスを起こし発症すると報告されている。CRISPR/Cas9により、この原因遺伝子の変異を正常に戻した。CBA/J, C3H/HeJ は正常遺伝子に置換する事により桿体細胞が正常に認められた。行動試験では視覚的断崖課題、可視逃避台課題、明暗選択課題を実施した。試験の結果、CBA/J と C3H/HeJ では視覚の正常行動が両系統に認められたが、若干異なる行動様式が認められ系統差が存在していることが判明した。

2. ゲノムインプリンティングの研究

哺乳類は、父親と母親それぞれから1セットずつもらった遺伝情報をゲノムとして持っている。そのうち一部の遺伝子は片方の親由来のみが働くゲノムインプリンティングと呼ばれる、進化の過程で哺乳類が獲得した特異な遺伝子発現制御を受ける。二倍体としての利点を捨ててまでなぜ特定の遺伝子がインプリンティングを受けるようになったのか、またどのようなしくみで生物種を越えてインプリンティングが維持されているのかなどわかっていないことも多くある。*Impact* はほぼ全ての生物に存在する遺伝子であるが、哺乳類のなかでもウサギ目とげっ歯目では父親由来のアレルのみが発現する。ウサギ目のなかでも初期に分化したナキウサギは、*Impact* の周辺領域が他のどの生物とも一致しない特徴を持っていることから、ナキウサギ *Impact* が、他のウサギと同様にインプリンティングを受けていることを確認するために日本固有種であるエゾナキウサギ (*Ochotona hyperborea yesoensis*) の全ゲノ

ムシークエンシングを行った。その結果、*Impact* は他のウサギと同様に父親由来のアレルのみが発現している可能性が示唆された。また *Impact* 周辺の遺伝子配置がナキウサギ間で保存されていることを見出した。今後、ナキウサギゲノムをより詳細に解析するとともに、ナキウサギゲノムをマウスゲノムに挿入した遺伝子改変マウスの解析により、*Impact* の発現制御機構の解明を目指す。

【業務活動】

1. 講習会の実施

新規利用者に対して動物実験利用者講習会をオンラインで実施している。2年間で合計78名の職員や共同研究員が受講した。内容は3Rの精神に沿って動物愛護法と実験動物の飼養と管理に関する基準の概要を説明し、動物福祉の精神を持って実験が遂行されるよう指導している。また、動物飼育施設は共同利用施設であり、その使用ルールが定められており、その実際の手順も簡単に説明している。講習会受講より5年以上経過した継続利用者に対しても2024年6月より、講習会の再受講をお願いし、56名の参加があった。

2. 動物実験計画申請書の審査

研究所内で行われる動物実験はすべて動物実験計画書を提出しなくてはならない。2023年1月～2024年12月には新規課題10件、継続課題44件を審査承認した。

3. 微生物モニタリング

2年の間に4回の微生物モニタリングを実施し、異常は検出されなかった。2022年11月より微生物モニタリングは環境モニタリングに変更し使用動物の削減を行った。

4. 遺伝子改変動物の作製支援と胚保存

令和5年

1月19日	再生医療	OTCD/SCID	IVF・受精卵保存
2月2日	明治大学	RG3000Tg	Tg 作製
2月7日	小児血液	Bcor/ITD	IVF・受精卵移植
2月14日	明治大学	FbnI KI	KI 作製
2月16日	明治大学	C3 KO	受精卵保存
3月9日	薬剤治療	CAG-FLAG-ΔExoc5	Tg 作製
4月25日	小児血液	Bcor/ITD	IVF・受精卵移植
5月11日	薬剤治療	CAG-shNkx2.8	Tg 作製
5月12日	小児血液	Bcor/ITD	受精卵移植
5月18日	分子内分泌	Pou1f1 sub	IVF・受精卵移植
5月18日	小児血液	Bcor/ITD	受精卵移植
6月15日	明治大学	FbnI KI	KI 作製
6月22日	成育遺伝	BALB-KuO-Tg 他7系統	精子保存
6月27日	再生医療	Cst9 DTR-KI/NOG	KI 作製
6月29日	再生医療	Cst9-DTR	KI 作製
7月4日	分子内分泌	Kmfs/Tao kts	卵巣移植
7月6日	分子内分泌	Hirasub/Ints10fs、Intsfs/Tle4fs	IVF・受精卵移植
7月6日	分子内分泌	Ghrh-Tt1del、Hirasub/Ints1-fs、Intsfs/Tle4fs	精子保存
7月18日	小児血液	Bcor/ITD	IVF・受精卵保存
7月20日	小児血液	Bcor/ITD	IVF・受精卵移植
7月25日	明治大学	RG3000Tg	Tg 作製
9月12日	薬剤治療	B6J	受精卵保存
9月21日	薬剤治療	GH-cre、Dgcr8-flox	受精卵移植
10月11日	東京大学	Chr12miRdel DBA	精子保存
10月12日	東京大学	Ghrh-Tt1del	精子保存
10月12日	周産期	Traf3	受精卵保存
10月26日	小児血液	Bcor/ITD	IVF・受精卵移植
11月16日	免疫アレルギー	G4、OT-II	IVF・受精卵保存
11月17日	再生医療	OTCD/SCID	受精卵移植
12月11日	薬剤	FRT#1、FRT#3、CAG-Flp	IVF・受精卵保存
12月20日	再生医療	Vasa-mut TK	TESE-ICSI・受精卵移植

令和6年

1月11日 小児血液 Bcor/ITD IVF・受精卵保存
 1月18日 小児血液 Bcor/ITD 受精卵移植
 2月8日 薬剤治療 CAG-Nkx2.8 Tg Tg 作製
 2月14日 免疫アレルギー Adar1 flox 精子保存
 2月15日 免疫アレルギー Adar1 flox IVF・受精卵移植
 2月21日 免疫アレルギー Rag2 x IL-17 reporter IVF・受精卵保存
 2月28日 明治大学 RG3000Tg Tg 作製
 3月6日 薬剤治療 OXTR f/f、GFP-tdTomato、V1bR f/f 受精卵移植
 3月6日 明治大学 RG3000Tg Tg 作製
 3月12日 小児血液 Bcor/ITD IVF・受精卵保存
 4月2日 薬剤治療 CAG-cre、Nestin-cre IVF・受精卵移植
 4月18日 薬剤治療 CAG-Nkx2.8 Tg Tg 作製
 4月19日 薬剤治療 V1aR f/f 受精卵移植
 4月19日 周産期 Cdkn2a -/- 受精卵移植
 4月25日 薬剤治療 CAG-Nkx2.8 Tg Tg 作製
 5月8日 薬剤治療 CAG-cre、OXTR f/f 受精卵移植
 5月14日 明治大学 MaLionR Tg Tg 作製
 5月22日 小児生理 H19-knockin 受精卵移植
 5月22日 再生医療 MPSVII 受精卵移植
 5月23日 免疫アレルギー Langerin、TLR2 x TLR4、IL-17 reporter 精子保存
 6月6日 免疫アレルギー AREG、Fcgr、RDT、TLR2、IL-22 精子保存
 6月6日 成育遺伝 B6-CD40LG-W139X 精子保存
 6月7日 免疫アレルギー G4 受精卵移植
 6月7日 再生医療 MPSVII 受精卵移植
 6月7日 明治大学 RG3000Tg Tg 作製
 6月18日 薬剤治療 RARS Tg Tg 作製
 7月12日 明治大学 SVS1 KO 受精卵移植
 7月23日 RI Rag2/B6 IVF・受精卵保存
 7月25日 免疫アレルギー Wsh 精子保存
 7月31日 明治大学 RG3000Tg Tg 作製
 8月2日 小児生理 Dopey1-KO 受精卵移植
 8月2日 薬剤治療 CAG-cre 受精卵移植
 8月23日 薬剤治療 OXTR f/f 受精卵移植
 8月23日 RI TREM2 KO 受精卵移植
 8月25日 成育遺伝 B6-STAT3-R382W 精子保存
 9月6日 臨床検査 Lipa-KO、Lipa-E8SJM 精子保存
 9月19日 再生医療 NOG IVF
 10月8日 小児生理 Dopey1-KI IVF・受精卵移植
 10月29日 薬剤治療 RARS Tg Tg 作製
 11月7日 ゲノム医療 Tfg1-KO 精子保存
 11月7日 薬剤治療 Glpr-flox 精子保存
 11月21日 臨床検査 Lipa-KO IVF・受精卵保存
 12月5日 臨床検査 Lipa-E8SJM IVF・受精卵保存
 12月17日 分子内分泌 Cyp21a1 IVF・受精卵保存
 12月19日 RI CD86cKO IVF・受精卵保存

5. 整備実施日・出来事

年月日	業者	作業内容
2023年1月17日	日本クレア	動物空調機整備点検
2023年1月24日	ジョンソン・コントロール	空調制御機器点検
2023年1月26日	三浦工業（日本クレア）	Dエリア AC法定点検・整備

2023年1月31日	三浦工業（日本クレア）	Aエリア AC法定点検・整備
2023年2月8日	エネルギーセンター	Dエリア 蛍光灯修理
2023年2月13日	エネルギーセンター	Aエリア 蛍光灯修理
2023年2月20日	ジョンソン・コントロール	空調制御機器点検
2023年3月4日	エネルギーセンター	電気設備点検に伴う停電
2023年3月14日	エネルギーセンター	消防設備点検
2023年4月28日	三浦工業（日本クレア）	Bエリア AC内缶給蒸弁交換
2023年5月12日	日本クレア	動物空調整備点検
2023年5月21日	エネルギーセンター	A洗浄室 ケージワッシャー排気ファン停止
2023年5月29日	日本クレア	BC洗浄室 ケージワッシャー蒸気漏れ
2023年6月26日	日本保健衛生教会	EOG作業環境検査
2023年7月9日	エネルギーセンター	建築設備点検
2023年7月28日	日本クレア	動物空調機1系統 熱交換器分解整備
2023年8月10日	三浦工業（日本クレア）	Bエリア AC法定点検・整備
2023年8月10日	三浦工業（日本クレア）	Cエリア AC法定点検・整備
2023年8月30日	エネルギーセンター	消防設備点検
2023年9月11日	エネルギーセンター	Dエリア洗浄室 シンク排水水漏れ箇所修理
2023年9月29日	日本クレア	バイオバブルHEPAフィルター交換更新
2023年9月30日	エネルギーセンター	防火設備点検
2023年11月6日	日本クレア	動物空調機整備点検
2023年12月14日	三浦工業（日本クレア）	Bエリア AC内缶給蒸弁交換
2023年12月16日	エネルギーセンター	電気設備点検に伴う停電
2023年12月18日	日本保健衛生協会	EOG作業環境検査
2023年12月21日	エネルギーセンター	汚水槽清掃
2023年12月26日	日本クレア	動物空調機修繕

年月日	業者	作業内容
2024年1月22日	ジョンソン・コントロール	空調制御機器点検
2024年1月23日	三浦工業（日本クレア）	Dエリア AC法定点検・整備
2024年1月25日	三浦工業（日本クレア）	Aエリア AC法定点検・整備
2024年1月25日	日本クレア	A洗浄室 ケージワッシャー蒸気モーターバルブ交換修理
2024年3月7日	日本クレア	A洗浄室 ケージワッシャー蒸気モーターバルブ交換修理
2024年3月10日	エネルギーセンター	Dエリア洗浄室 天井裏 蒸気配管蒸気漏れ修理
2024年3月26日	ジョンソン・コントロール	空調制御機器点検
2024年3月28日	エネルギーセンター	消防設備点検

2024年4月8日	エネルギーセンター	Aエリア 蛍光灯修理
2024年4月11日	エネルギーセンター	Cエリア 蛍光灯修理
2024年4月18日	エネルギーセンター	Dエリア 蛍光灯修理
2024年5月9日	日本クレア	動物空調機修繕
2024年5月14日	日本クレア	動物空調機整備点検
2024年6月3日	日本保健衛生協会	EOG作業環境測定
2024年6月21日	エネルギーセンター	汚水槽清掃
2024年6月28日	三浦工業（日本クレア）	Bエリア AC排気配管蒸気漏れ修理
2024年8月7日	日本クレア	BCエリア ケージワッシャー蒸気漏れ修理
2024年8月21日	三浦工業（日本クレア）	Cエリア AC法定点検・整備
2024年8月22日	三浦工業（日本クレア）	Bエリア AC法定点検・整備
2024年9月5日	エネルギーセンター	消防設備点検
2024年9月10日	日本クレア	動物空調機修繕
2024年9月23日	エネルギーセンター	防火設備点検
2024年9月24日	エネルギーセンター	Aエリア 蛍光灯修理
2024年10月3日	日本クレア	動物空調機 紫外線殺菌装置用安定器交換修理
2024年10月18日	三浦工業（日本クレア）	Aエリア AC温度センサー交換修理
2024年11月5日	エネルギーセンター	防火対象物・防災点検
2024年11月6日	エネルギーセンター	Aエリア 蛍光灯交換
2024年11月27日	日本クレア	動物空調機整備点検
2024年11月29日	三浦工業（日本クレア）	Bエリア AC真空破壊弁交換修理
2024年11月29日	三浦工業（日本クレア）	Cエリア ACチャート紙レコーダー交換修理
2024年12月11日	エネルギーセンター	Dエリア マーモセット室ドアノブ修理
2024年12月16日	日本保健衛生協会	EOG作業環境検査
2024年12月17日	エネルギーセンター	Dエリア マーモセット室ドアノブ修理
2024年12月17日	日本クレア	Aエリア 限外ろ過装置電動バルブ交換修理
2024年12月19日	エネルギーセンター	汚水槽清掃
2024年12月26日	エネルギーセンター	Bエリア 器材室ドアノブ修理

【令和5年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Takezawa Y, Iwai M, Yokomizo R, Kishigami H, Miyado M, Kawano N, Yamada M, Shindo M, Suzuki M, Sato B, Katano D, Kamijo S, Hamatani T, Tanaka M, Umezawa A, Kang W, Miyado K. Embryonic β -Catenin Is Required for Priming of the Uterus to Implantation. Lab. Invest. 2023; 103(3): 100026
2. Suzuki M, Nakamura A, Matsumoto Y, Kang W, Ichinose M, Kawano N, Yamada M, Shindo M, Katano D, Saito T, Harada Y, Miyado M, Miyado K. Identification of a putative syncytin in a

- non-rodent laboratory mammal *Suncus murinus*. J. Vet. Med. Sci. 2023; 85(9): 912-920
3. Shindo M, Terao M, Takada S, Ichinose M, Matsuzaka E, Yooki T, Azuma N, Mizuno S, Tsumura H. Establishment and visual analysis of CBA/J-Pde6bY347Y/Y347X and C3H/HeJ-Pde6bY347Y/Y347X mice. Exp. Anim. 2023; 73(2): 203-210

【研究費】

公的研究費（研究分担者）

〔文部科学省科学研究費〕

進導美幸 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）

研究課題名「Bcor 遺伝子構造異常とゲノム修飾の関係」 研究代表者：上野瞳（成育医療研究センター）（2021 年度～2023 年度）

104 千円；間接経費含む

【令和 6 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Kawa Y, Shindo M, Ohgane J, Inui M. Epigenome editing revealed the role of DNA methylation of T-DMR/CpG island shore on Runx2 transcription. Biochem. Biophys. Rep. 2024; 38: 101733

2. 学会発表

(1) 国内学会一般演題

1 題

【研究費】

公的研究費（研究代表者）

〔国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部横断的研究推進事業〕

JH2024-若手-10 進導美幸 研究課題名「オープンソース・ソフトウェアを用いた実験動物管理システムの開発」（2024 年度～2025 年度）

850 千円（2024 年度）