

産業医科大学アイソトープ研究センターにおける動物実験の現状



馬田 敏幸

1. はじめに

生命科学や産業医学の領域において個体レベルの影響を調べるには、実験動物を用いた研究が必要不可欠である。動物実験の実施においては、動物の福祉と苦痛軽減の対策が講じられなければならない。

本稿では、産業医科大学の放射線施設で行われている動物実験の現状をご紹介します。

2. 産業医科大学での動物実験

産業医科大学では、動物愛護及び動物の福祉に配慮しつつ動物実験を適正に実施するために、「産業医科大学動物実験管理規程（以下、「動物実験規程」という。）」が定められている。この規程は「動物の愛護及び管理に関する法律（動物愛護法）」及び文部科学省の「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」に則して、代替法の利用（Replacement）、使用する動物数の削減（Reduction）及び苦痛の軽減（Refinement）の3Rの原則の下、動物実験委員会にて各実験内容の審査を行っている。

動物実験責任者は動物実験計画を立案し、産業医科大学動物実験計画承認申請書を学長に提出し、承認を得なければならない。ノックアウトマウスやトランスジェニックマウス等を用いた遺伝子組換え実験を行う場合は、遺伝子組換え規則に従い学長の承認を得る必要がある。

実験動物を飼養可能な「動物飼養保管施設」は、動物研究センター、産業生態科学研究所及びアイソトープ研究センター（以下、「RI研究センター」という。）に設置されている。主たる飼養保管施設は動物研究センターである。実験動物の飼養は、環境省の「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」に則して適正に管理されている。更に、毎年、動物飼養保管施設毎に自己点検・評価を実施するとともに、5年に1度、（公財）日本実験動物



図1 アイソトープ研究センターの外観

学会による外部検証を受審している。また、毎年、実験動物に感謝し冥福を祈るために、動物慰霊祭が執り行われている。

3. RI研究センターの概要

1978年の開学当初は、RI研究センターは動物研究センターと共に大学4号館に設置され、1、2階がRI管理区域であった。その後、RI標識化合物を用いたDNAシーケンスが盛んに行われるようになったことで実験室が手狭になり、隣地に新たにRI研究センターが建設された。4号館の放射線施設は廃止され、建物は動物研究センターが占有することになった。現在のRI研究センターは平成6年に竣工され、地上7階の独立建屋である（図1）。使用許可核種は25核種、管理区域の総床面積は2200m²、そのうち動物実験関連の部屋面積は192m²である。1階は管理室、研修室及び汚染検査室、2階は主に学生実習を行うためのフロア、3階から6階は研究のためにRI実験室、準備室、測定室、

画像解析室，低温室，培養室，RI 動物飼育室，RI 使用動物処置室等からなる。空気浄化装置は最上階の7階に設置されている。RI 動物飼育室の排気，排水系統は他の実験室と同じである。なお，冷暖房は動物系統24時間，他の実験室等は8時間制御である。

動物実験室や飼育室の設置適合条件が維持されているか確認のために，各委員会による定期的な実験室等の点検が行われる（表1）。学生実習では遺伝子組換え動物の使用はないので，実習室と管理実験室は動物実験委員会のみでの点検となっている。

実験動物及び細胞等に放射線を照射する目的で，放射線照射室に高線量率 γ 線照射用のガンマセル（GAMMACELL 40 EXACTOR，ノーディオン）（図2）と低線量率及びシミュレーション照射が可能な γ 線照射装置（SK-95型，産業科学（株））（図3）が設置されている。ガンマセルは，試料を装置内で照射する方式である。 ^{137}Cs による照射線量は照射時間を設定することで任意に指定できる。一方，低線量率 γ 線照射装置は本体及び移動照射台と遠隔制御盤から構成されている。本体には3種類の ^{137}Cs の線源が

内蔵されており，この中から任意の線源を選択することにより，照射強度の切替えができる。なお，本体及び移動架台は照射室に，遠隔制御盤は隣の操作室に設置されており，照射の状態を操作室からカメラによって監視することができる。実験動物への放射線照射が48時間を超える場合もあるので，放射線照射室は動物飼育室と同様に飼養保管施設の承認を得ている。また，放射線の生体影響や免疫細胞の消失のためのX線照射装置（MBR-1520R-3，（株）日立パワーソリューションズ）1台と小型実験動物用3DマイクロX線CT（CosmoScan GX，（株）リガク）1台は動物研究センターに設置されている。

4. RI 研究センターにおける動物実験の現状

1) 学生実習

RI 研究センターは教育研究支援施設に所属するので，医学部の学生実習に利用されており，センター職員は総出で実習を支援している。1学年105名の学生は全員，放射線業務従事者として登録を行う。2つのテーマでマウスを用いた実習が行われている。1つは γ 線全身照射による造血組織への放射線の影響である。1 Gy，2 Gy，3 Gy，4 Gy の γ 線全身照射マウスと非照射マウスの赤血球数，白血球数及び脾臓，胸腺，腎臓の重量を照射1週間後に比較し，臓器の放射線感受性を検討する。この実習にはガンマセルが利用される。もう1つのテーマはヨウ素の生体内分布の解析である。マウスの腹腔内に Na^{131}I 水溶液を接種し，1時間後に各種臓器を採取する。学生自身に条件設定を行わせた NaI シンチレーションカウンタで，臓器からの γ 線を計測する。

表1 実験動物に係る委員会

点検対象 実験施設	レベル	点検担当委員会
動物飼育室1,2	P1A	遺伝子組換え実験安全委員会
動物飼育室3	P1A	遺伝子組換え実験安全委員会
	P1A	動物実験委員会
γ 線照射室	P1A	遺伝子組換え実験安全委員会
	P1A	動物実験委員会
実習室、管理実験室	P1A	動物実験委員会



図2 ガンマセル



図3 ガンマ線照射装置



図4 学生実習の様子 (NaI シンチレーションカウンタ)



図5 外部放射線照射マウス飼育室

実習は3~4人の班単位で行われ、ヨウ素の組織親和性の特徴と γ 線の測定原理を習得する(図4)。

2) 研究

RI 研究センターで動物実験を行う者(以下、「動物実験者」という。)は、「放射線業務従事者」登録と「動物実験教育訓練講習」の受講が必須である。動物実験者は、RI 研究センター版「飼養保管マニュアル」と「動物実験マニュアル」を遵守して実験を行う。RI 研究センターで使用できる動物はマウス、ハムスター、モルモット、ラット及びウサギである。実験動物の搬入に際しては、利用者が隣建屋の動物研究センターで飼養している動物をRI 研究センターに移送する方法と、SPF 動物繁殖業者に注文した動物をRI 研究センターで受け取る方法がある。

これまでに i) 生体分子を RI 標識してトレーサとして使用する利用と, ii) 放射線の生体影響の研究で動物実験が行われている。放射線の生体影響に関する研究では低線量・低線量率での影響が調べら

れており、必然的に飼養期間は長期に及ぶ。外部放射線照射マウスの飼養には、IVC 個別換気式ケージシステム(76072 RAIR IsoSystem Super Mouse 1800, (株)夏目製作所)が導入されている(図5)。標記設備は、HEPA フィルタによって浄化された空気でマウスの飼育ケージ毎に換気し、飼料・飲水を供給するシステムである。ケージレベルでのエアータンクの物理的封じ込めを行うため、限られたスペースで免疫不全動物等様々な系統の動物実験が実施可能である。また、動物実験者がケージからの空気によく露されないの、動物アレルギーの発症を抑えることができる。更に、動物同士のコンタミネーションを防止する構造となっており、マウスの安全も確保できる。



図6 RI 投与マウス飼育室・実験室



図7 RI 投与マウス飼育室・実験室

動物研究センターでは外部の専門業者に動物飼養業務が委託されているので支援を受けることができるが、RI 研究センターでは動物の飼養は動物実験者自身が行う。ケージは動物研究センターで滅菌したものが提供される。放射線影響研究の外部被ばくに供せられた実験動物の死体は、RI 非汚染用冷凍庫に一時保管された後、動物研究センターで焼却処分される。また、動物感染症の監視のために、飼育室内の排気口近くで飼養したモニター用マウスの検疫が動物研究センターで行われ、2 か月毎に報告が届く。

分子標的がん治療の研究で、生体分子を ^{125}I で標識してウサギを用いた代謝実験が行われた。また、その生体分子がどの臓器に親和性を示すか、ハムスターを用いて調べられた。マウスを使った実験では ^3H や ^{45}Ca の生体影響の研究が行われている (図 6, 7)。RI を投与された動物は、ヘパフィルタを経由したフレッシュエアが供給される RI 動物飼養フード (セーフティラック, 日本クレア(株)) 内で飼養される。腹腔内に ^3H 水を接種されたマウスの呼吸や尿等から ^3H の水蒸気が発生するので、排気は排気口に間接的に接続されている。動物実験者は RI 投与実験の終了した実験動物を動物実験規程に従い安楽死させ、保管廃棄室の冷凍庫に一時保管させる。冷凍庫の死体が満杯になれば、センター職員が RI 使用動物処置室の遠赤外線動物乾燥機で乾燥させ、(公社) 日本アイソトープ協会の廃棄物分別に従って廃棄する。

表 2 マウスの使用数

	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
使用数	269	283	256	720	220

5. 動物実験の実績と今後の課題

表 2 に直近 5 年間の実験に供されたマウスの匹数を示す。以前にはウサギやハムスターの使用実績があるが、直近 5 年はマウスの使用のみである。

放射線の生体影響の研究を行っている研究室が、動物実験を継続的に実施している。RI 利用は、2000 年代初頭までは基礎医学系の実験において必須の実験手法であったが、蛍光物質を利用する実験手法の開発と技術の進歩により、徐々に減少してきた。したがって、トレーサとしての RI 利用の動物実験もまた、同様に減少してきた。この状況にどう対応していくのか、模索が続いている。

6. 謝辞

動物実験をはじめ RI 研究センターの放射線安全管理に尽力いただいている技術職員の阿部利明係長と、日南真理氏、府川洋代氏、糸長美穂氏の各特定補助職員に感謝する。

(産業医科大学教育研究支援施設アイソトープ研究センター)

主任者コーナーの編集は、放射線安全取扱部会広報専門委員会が担当しています。

【広報専門委員】

柴田理尋 (委員長)、井原智美、片岡隆浩、出路静彦、福島芳子、藤淵俊王