

湘南ヘルスイノベーションパーク RI 動物実験施設の紹介

武田友紀子*¹, 山本 将己*²

1. はじめに

湘南ヘルスイノベーションパーク（湘南アイパーク）は、2018年4月、武田薬品工業(株)が湘南研究所を開放することにより設立された、企業発のサイエンスパークである。2022年12月時点で、約160社の企業・団体が集積しており、多様な研究者が協業しながらイノベーションを生み出す場として発展している。1棟から5棟にわたる研究施設は約30万m²の床面積にも及び、動物実験・生化学実験・合成実験エリアに加えてRI実験エリアが設置されている。湘南アイパークにおいてライフサイエンス、特に創薬研究にはRI実験は欠くことができないものであると考えており、幅広い研究のニーズを満たしつつも、安全な研究環境の提供を目指している。

Axcelead Drug Discovery Partners(株)(Axcelead)は2017年に武田薬品工業(株)の創薬プラットフォームを継承して事業を開始した、日本初の創薬ソリューションプロバイダーである。湘南アイパーク設立時より入居し、創薬プレーヤーのパートナーとして、創薬に必要なサービスを提供している。従業員は約270名であり、サイエンスを担うサイエンティストはもちろんのこと、管理職も9割以上がサイエンティスト出身である。数多くの創薬プロジェクトを実際に経験し、あらゆる薬効領域において、のべ100品目以上のIND (Investigational New Drug Application, 新薬臨床試験開始申請)、20品目以上のNDA (New Drug Application, 新薬承認申請)/BLA (Biologic License Application, 生物学的製剤承認申請)申請の経験を持つ研究者が試験の立案・実施から結果の解釈、開発戦略を提供でき、試験単位、プロジェクト単位更には包括的なコンサルティングも受託可能である。また、湘南アイパークRI実験施設の設計段階から関わっている人員も多数在籍している。

本稿では、湘南アイパーク及びAxceleadより、

企業により運営されるRI動物実験施設及びそこで実施されるRI動物実験の状況を中心にご紹介する。

2. 湘南アイパークのRI施設

湘南アイパークのRI施設は、床面積6890m²の管理区域（排気・排水設備、保管廃棄設備用を除く）を有している。大きくは生化学実験エリアと動物実験エリアに分かれており、各実験室にはドラフトチャンバーや安全キャビネット、インキュベーター、遠心機等の汎用実験機器が設置されている。また、各種サーベイメータや液体シンチレーションカウンタ、ガンマカウンタ等も共用機器として利用可能である。

核種については、多様な実験に対応するため、2020年11月に α 線核種 (²¹¹At, ²²⁵Ac) 2核種を含む8核種を新たに追加し、全24核種の使用が可能となっている。現在施設運営スタッフは、RI施設責任者1名、放射線取扱主任者1名、RI管理担当者8名、動物飼育担当者4名で、施設の運営、放射線業務従事者及びRI化合物の管理、実験動物の飼育管理、及び放射線教育等を行っている。

3. RI施設の動物実験環境

(1) 動物実験室







RI施設の動物実験エリア内は小動物エリア、イヌエリア、サルエリアの3区画に分かれている。小動物エリアには、小動物飼育室（ラット、マウス、モルモット、ハムスターの飼育が可能）（1）、小動物実験室（5部屋）（2）及び検体調製室（1部屋）が、イヌエリアには、イヌ飼育室（1部屋）（3）及びイヌ実験室（2部屋）（4）が、サルエリアには、サル飼育室（1部屋）（5）、サル実験室（2部屋、犬実験室と同じ仕様）（4）が設けられており、各動物の飼育及び実験が可能である。また、



図1 小動物飼育室



図2 小動物実験室

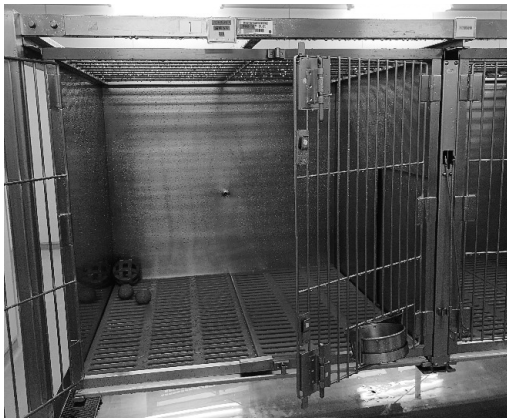


図3 イヌ飼育室（飼育ケージ）



図4 大動物実験室



図5 サル飼育室（飼育ケージ）

表1 RI 動物実験室と主要設備等

部屋名	許可レベル	主要設備	使用可能な核種数
小動物飼育室	P1A	小動物飼育ラック	0
小動物飼育室	P1A	小動物飼育ラック	0
小動物飼育室		小動物飼育ラック	0
小動物実験室		小動物用陰圧型ラック、ドラフトチャンパー	2核種
小動物実験室		小動物用陰圧型ラック、ドラフトチャンパー	8核種
小動物実験室		小動物用陰圧型ラック、ウォークインドラフト、ドラフトチャンパー、局所排気装置	7核種
小動物実験室		ドラフトチャンパー	7核種
小動物実験室	P1A	小動物用陰圧型ラック、ウォークインドラフト、ドラフトチャンパー、局所排気装置	7核種
小動物実験室	P1A	ドラフトチャンパー、安全キャビネット	16核種
検体調製室		ケミカルハザードチャンパー	7核種
イヌ飼育室		イヌ用自動水洗式ラック	7核種
イヌ実験室		ウォークインドラフト	7核種
イヌ実験室		ドラフトチャンパー	7核種
サル飼育室		カニクイサル用引掛式ラック	7核種
サル実験室		ウォークインドラフト	7核種
サル実験室		ドラフトチャンパー	7核種

小動物については、遺伝子組換え実験（P1A）を行うことができる。各実験室の主要設備については表1に記載した。小動物、イヌ、サルエリアの各実験室で使用可能な核種については異なっているが、動物実験エリア全体としては19核種の使用が可能である。使用許可申請における動物実験エリアに関する

記載は特別なものではなく、使用核種の種類と物理的状態、化学形、使用数量（年間使用数量、3月間使用数量、1日最大使用数量）、使用の目的、使用の方法、使用の場所である。「医薬品開発のための基礎及び応用化研究」を使用の目的としている。

(2) RI 施設内での動物の取扱い

小動物については、RI 施設に搬入されると、非 RI 用のポリケージに動物を入れ飼育室で飼育されたのち、各実験室に移動して実験に使用されるのが基本的な流れとなっている。大動物（イヌ、サル）についても、各飼育室で飼育されたのち、各実験室に移動して実験に使用される。いずれも実験室における飼育は代謝ケージ等が用いられる。大動物は、飼育室においては通常2~3頭で群飼育をされている。動物使用計画書で許可された場合に限り、実験終了後再度飼育室にて飼育を継続することが可能であるが、RI の汚染防止として、飼育ケージは尿糞の拡散防止板で養生し、投薬後1か月は単独で飼育を行っている。各飼育室における給餌・動物の状態確認・体重測定・ケージ交換（小動物）・ケージ清掃（大動物）等の飼育管理は、基本的に施設の飼育管理者が実施し、実験期間中の実験室内における飼育管理は実験者が実施することとしている。また、全期間にわたって、湘南アイパークの選任獣医師が、すべての動物の獣医学的ケアと健康管理を行っている。なお、小動物床敷用のチップや各種動物の飼料、小動物用の非 RI ポリケージと RI 投与後に使用する金網ケージ、大動物の飼育ケージ、各種動物のエンリッチメントは施設にて準備している。実験終了後、RI 汚染された動物、生体試料、糞・尿については、実験者により専用のフリーザーに入れられ、その後の廃棄作業については、施設管理者が実施している。

(3) AAALAC 認証施設

湘南アイパークは、施設全体で Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) International による第三者認証を取得しており、RI 施設についてもこれを遵守した運営を行っている。したがって、湘南アイパークで実施した RI 動物実験は、AAALAC 認証施設で実施した試験であること、ひいては動物福祉に配慮した試験であることを示すことができる。

4. RI 施設で動物実験を行う場合の利用者の手続き

(1) 各種登録及び申請

初めて RI 施設を利用する際には、従事者や実験計画書及び被ばく歴等を管理するシステムの利用登録を行い、システム内にて従事者登録申請を行う。

同時に、立入前健康診断の結果及び放射性同位元素等の取扱い歴がある利用者については、従事者証明書を RI 管理室に提出いただく。その後、オンラインによる立ち入り前教育（6時間程度）を受講して、従事者登録が完了する。また、湘南アイパークにて初めて動物実験を行う際には、湘南アイパーク IACUC (Institutional Animal Care and Use Committee) 主催の導入教育を受講し、動物実験実施の資格を得る必要があるほか、遺伝子組換え実験を実施する際には、バイオセーフティに関する教育を受ける必要がある。RI 施設で動物実験を行う手続きとしては、1) RI 実験計画書を提出し、利用者が所属する組織の責任者、放射線取扱主任者及び RI 管理者の承認を受ける、2) 動物使用計画書を提出し、IACUC の承認を受ける、3) 遺伝子組換え実験を行う場合は、遺伝子組換え実験計画書を提出し、湘南アイパーク生物実験安全委員会の承認を受ける必要がある。

(2) 実験室及び機器の利用方法

実験室の利用について基本的には、1) 実験室1部屋、又は実験室の一部を専用のスペースとして一定期間レンタルする方法と2) 実験室を利用する時間単位で予約する方法が用意されており、利用者の目的や実験頻度に応じて選択可能となっている。1) の場合は、利用する面積に応じて毎月固定の施設利用料が発生し、2) の場合は、使用時間に応じて施設利用料が発生する。また、共用機器として設置している、液体シンチレーションカウンタ及びガンマカウンタ等の測定器については、時間単位で事前に予約して使用し、使用時間によって料金が発生する仕組みとなっている。

5. RI 施設で行われている動物実験の現状

RI 施設の直近3年間の動物搬入実績を振り返ると、約半数、多い年では9割近くをラットが占めており、ラットを用いた研究が毎年一定数以上行われていると言える。一方、大動物についても、搬入数は多くないものの、小動物と同様に継続的な研究が実施されている。

RI 動物実験エリアの主な利用者層の1つが、製薬企業の研究者である。RI 実験は医薬品開発研究に必須であり、開発化合物の薬効・薬理試験及び吸収・分布・代謝・排泄 (absorption, distribution, metabolism,

and excretion; ADME) 試験が数多く実施されてきた。Non-RI 法の技術が進歩した現在においても、RI 実験の感度の高さや優れた定量性等から、ADME 試験を中心に継続して実験が行われている。

Axcelead では、遺伝子組換え動物を含む小動物（ラット及びマウス）において、血液、血漿中濃度試験・組織内分布試験・尿、糞、呼気中排泄試験・胆汁中排泄試験等が受託可能であり、大動物（イヌ及びサル）においても同様である（呼気中排泄試験及び胆汁中排泄試験を除く）。また、信頼性基準下においても試験を受託することができる体制を構築している。定型的な ADME 試験だけではなく、特殊動態実験（胎盤通過性試験、乳汁中移行性試験、消化管ループ法による吸収部位試験及びラットダブルカニュレーション等）も実績があり、また試験系や分析系の構築、薬理や安全性、合成の各部門と連携することにより特殊な実験（特殊投与経路による試験、バイオマーカー探索試験等の実績あり）も受託することができる。主要な測定機器（液体シンチレーションカウンタ、高感度液体シンチレーションカウンタ、全自動試料燃焼装置、電子天秤、HPLC、LC-MS/MS 等）については、専有としても保有しておりデータの機密を厳守したうえで前述の試験を実施している。

6. 今後の課題と取組み

湘南アイパークは、産官学が結集しエコシステムを形成する場として進化しており、RI 施設におい

ても多様な研究の場となることを目指している。その取組みの1つとして、超短半減期核種を用いた生化学・動物実験の受入れ準備を進めている。既に、 ^{211}At 、 ^{225}Ac の2核種については使用の許可を取得しているほか、 α 線の検出・測定を行うサーベイメータ・液体シンチレーションカウンタの導入、廃棄物等に使用する遮蔽の設置、RI 取扱管理システムの改修等が完了しており、2023年度には小動物を用いた動物実験が開始される予定となっている。より発展した研究を実施するためには、今後イメージング機器等の充実を図っていく必要があるが、本取組みをきっかけとして、臨床核医学という新たな分野に対して研究の場を提供することで、製薬企業に留まらず病院や大学の研究者の利用促進や共同研究の実施につながると考えている。

Axcelead はこれまで経験を重ねてきた低分子創薬の強みに加えて、再生医療、細胞治療、核酸医薬やペプチド創薬といったニューモダリティの研究技術にも力を入れており、パートナーシップの提携も積極的に行い取り組んでいる。湘南アイパークのRI施設で実施される多様な研究において、真摯にサイエンスと向き合い、深いディスカッションを重ね、プロジェクト成功へコミットすることによりエコシステムの発展に寄与し、日本から世界へ創薬イノベーションの創出に努めていく。

(*¹ アイパークインスティテュート(株)、*² Axcelead Drug Discovery Partners(株))