

## 滋賀医科大学・動物生命科学研究センターの紹介

鳥居 隆三

滋賀医科大学・動物生命科学研究センター

### 【動物実験施設から動物生命科学研究センターへ】

#### 1. 動物実験施設の設置

1974年に単科の新設医科大学として開学した本学も、すでに29年の歴史を築いてきた。その中で、動物の飼育は開学2年目の1976年12月にブレハブの仮動物舎(150m<sup>2</sup>)で開始され、1978年には実験動物センターを設置、3階建ての1期建物(650m<sup>2</sup>)が完成した。その後1980年に省令施設として医学部附属動物実験施設が設置され、1981年に2期建物(908m<sup>2</sup>)、1985年に3期建物(901m<sup>2</sup>)がそれぞれ竣工し、総床面積2,459m<sup>2</sup>となった。しかし本学は規模(床面積)としては国立大学の中では最も小さい施設であった。(写真-1)(この動物実験施設の設備、特徴等はすでに同研究会報、第7号、37-40、1990に掲載したので省略する。)



写真-1 旧動物実験施設棟

#### 2. 特徴ある施設作り

この小さな規模の施設を特徴ある施設にするために、マウスやラットを対象としたのでは総合大等とは全く勝負にならないと判断し、有害鳥獣として滋賀県から譲渡を受けていたニホンザルを活

用し、サルを特徴とする施設作りを開始した。そこには私自身がサルの内分泌に興味を持っていたことと、着任時すでに数十頭が飼育されていたことにもよる。生殖内分泌の成績を集積しつつ学内でのニホンザルの需要を賄うために行っていた室内個別ケージ下での自然交配による繁殖は、ニホンザルの繁殖季節が冬期に限定されることもあり効率は悪く、1992年頃から誘起排卵や人工授精などの試みなども行ったが大きく改善することは出来なかった。

#### 3. 発生工学的手法の導入

1996年頃から、いつかやってみたかった試験管ベビー作り(体外受精法)を近畿大学の入谷明先生、細井美彦先生に御指導いただいた結果、1998年に体外受精胚の胚移植によってニホンザルでは世界で初めての出産にこぎつけた。さらに顕微授精も試みた結果、2000年にサルでは世界で2例目、カニクイザルでは世界で最初の出産に成功した。この時期、ヒトのES細胞の樹立の報告(1998年)があり、世界が再生医学に着目し出した時でもあった。本学にも田辺製薬(株)からサルのES細胞樹立の話が持ち込まれ、近畿大学、京都大学再生研との共同研究を行った結果、先の体外受精、顕微授精等の発生工学的手法が功を奏して短期間で樹立に成功した(2000年)。これら一連の、体外受精、顕微授精、体外培養、胚移植等の発生工学的手法に加え、サルES細胞という材料を活用してサルに特化した新たな開発・研究分野を開くため、一昨年に平成14年度概算要求を提出した。その結果、平成14年4月1日から医学部附属教育実習施設の「動物実験施設」を改組、改称し、学内共同教育研究施設としての「動物生命科学研究センター」の設置が認められ、教官は今までの助教授1人から、教授、助教授、助手と客員教授の4人となった。そして本年平成15年3月14日に第4期の新棟3,078m<sup>2</sup>も竣工し(写真-2)、総延床面積は5,537m<sup>2</sup>となった。

以下に、この新棟についてその概略を紹介する。



写真-2 動物生命科学研究センター新棟

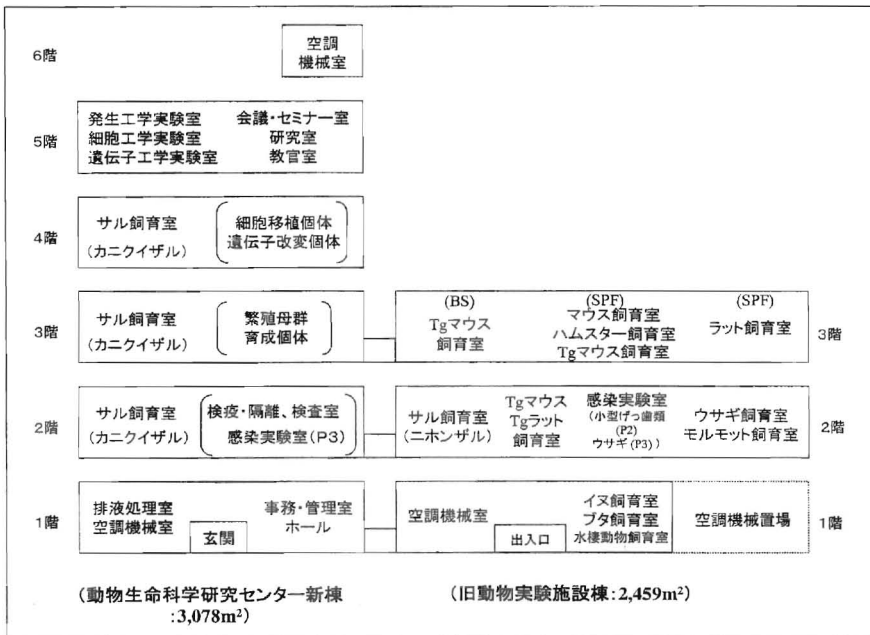


図-1 滋賀医科大学 動物生命科学研究センター (概念図)

## 【動物生命科学研究センターの概要】

### 1. 新棟の部屋割 (図-1)

この新棟は、サルに特化した研究を行うためのものであることから、2階から4階部分は全てサル飼育関連の部屋(2階:検疫隔離室、検査室、感染実験室、感染動物飼育室など、3階:育成動物飼育室、手術室、リカバリー室など、4階:繁殖動物飼育室、育成動物飼育室、遺伝子改変動物飼育室、ES細胞移植動物飼育室など)で占めており、1階には、電気室、機械室、感染排水滅菌処理室、事務室、技官室など、5階には発生工学実験室、細胞工学実験室、遺伝子工学実験室、会議

セミナー室、教官室、大学院生等の研究室など、そして6階にはファンルームと機械室が、それぞれ設けられている。

### 2. 新棟の特徴

この新棟での特徴をいくつかあげる。

- 1) まず飼育空調システムは全て陰圧空調システムとし、とくに検疫動物飼育室、検疫検査室、P3対応の感染実験室および動物飼育室は、いずれも給・排気にHEPAフィルターを設けたことと、感染系排水は全て感染排水滅菌処理を行った後、一般飼育室排水系と合流し、後述の消毒・排水処理がなされるようにした。





写真-3 飼育装置 (水洗式飼育装置と育成用ケージ)



写真-4 空間噴霧装置

2) サルの飼育装置は、感染動物飼育室を除き基本的には個別ケージと自動水洗装置からなる。個別ケージは NIH のガイドラインに従った大きさとしたが、ケージの中に木製の止まり木、スライド式の横扉、ぶら下がり棒、円穴をもつ白色焼付塗装スノコ等を設け、内部はステンレス板の折り曲げ構造としより良い居住性への配慮を行った。また前扉はサルの腕が出せる広い間隔とし、鍵はサルの指ではまず開けられないラッチ錠を用いた等の特徴がある。また、これらのケージは、離乳した仔ザルの飼育用として横のスライド扉を開けて横に連結する、あるいは天井部あるいはスノコを外して縦に連結することが出来るなど、サルの運動空間を幾通りにも設定できる工夫もした。即ち、単一の個別ケージのみではなく、必要に応じてケージサイズ(居住空間)を適時変更させることが出来るものが必要と考え、かつ個体間のプライバシーも守れること、また観察、定期検査、治療等にも容易に対応できることを念頭に作製した。(写真-3の右)

3) この新棟では最大 800 頭のカニクイザルを収容できるようになっているが、当面現在の 2 名の技官で担当せざるを得ないことを考えて自動水洗方式を考案した。即ち、ケージ下に設けた大型トレーに水を貯めた方式とし、定期的に片側を持ち上げて水溜層の糞便、飼料、体毛等を流す自動水洗方式 (H15. 5. 28、実用新案登録 3095749 号)である。(写真-3の左)

4) ここで用いる水溜用の水及び洗浄用の水は、次亜塩素酸ナトリウム (50ppm) と塩酸添加によって作られる弱酸性水を用いたことが大きな特徴である。これは水溜層に落下した糞便等の消毒・殺菌を行う他に、手指や器材の消毒・洗



写真-5 建物外部の消毒・中和層、固液分離器および有機物処理プラント

浄用として、また作業や実験用着衣の消毒用としても用いることとし、飼育室、手術室の全てに、さらに廊下、トイレ、ホールなどでも一般水道水と並列して設置した。この弱酸性水は消毒・殺菌効果と共に脱臭効果も期待できることから、空間噴霧装置を手術室、飼育室、廊下、ホール等の天井部に各々設置した。(写真-4)

5) この弱酸性水を用いた一般飼育室系の排水は、先の感染系の感染排水滅菌処理がなされた排水と合流し、消毒・排水処理槽に導かれ、ここで次亜塩素酸ナトリウムをさらに加え (200ppm) 再殺菌後、中和、固液分離処理を行う。固液分離装置により分離された糞便、残餌、体毛等の固形物は有機物処理装置に導かれ、そこでバクテリアによる処理を行う。この処理装置は約 200kg の有機物を 24 時間以内に炭酸ガスと水に分解する能力を持っている。(写真-5)この一連の排水処理装置は稼働してすでに

4カ月余り経過したが、バナナの皮も有機物処理装置にそのままの形で全て投入しているにも拘わらず、全て完全に処理されている。計算では200kgの有機物から分解されて生じる炭酸ガスはヒトが1日に放散する程度の量であることから、地球温暖化への影響はなさそうである。現在まで、装置からの悪臭の放散は全くなく極めて順調に稼働しており、使用する薬品の費用が産業廃棄物処理費用に比べて当初予想通りの約12分の1に押さえられれば大幅なコストダウンにつながるとともに、産業廃棄物をなくすという環境にも大きく配慮できることになる。将来、同様の装置を用いてマウスやラットの床敷の処理が出来るようになればと期待している。

- 6) 当センターは、動物実験のライセンスをもつ研究者が24時間自由に出入りできるように、1985年からカードによる入退館方式を導入している。新棟も旧棟での実績から、専用のICカード、テンキーそして指紋照合の3種を組み合わせた方法を取り入れた。また従来の実績と経験から出入口にはビデオカメラを複数台設置したとともに、この他にもカメラを随所に設け全ての画像を保存することとした。またピッキングし難い鍵の使用や、外に面する扉には鍵穴をなくすなど、当センターの特殊性から防犯にはとくに注意した設備とした。
- 7) この他、動物、飼料、器材の搬入を容易とするためトラックヤードを広く設け、複数の業者による同時搬入への対応を可能とした。
- 8) その他に従来通り全館FM放送や音楽を流すことに加えて、1階にホールを設けたこと、各階のエレベータホールに椅子を設けるなど、従来の動物施設とは異なる少し贅沢な空間を設けた。そして、当センター5,537m<sup>2</sup>を管理してくれる技官、非常勤職員の部屋には会議やセミナーが出来る区域も設けた。また風呂は1階に、シャワー室は各階に各々男女別に設け、ハンディキャップをもつ方への対応として玄関の外部と内部にスロープを、そして1階に専用トイレの設置も行った。さらに大きな飼育装置の移動はもとより、多くの人間を一度に移動できる20人乗りの大型エレベータを設置したが、これは引越し時からすでに大変活躍している。
- 9) 当センターの現時点での問題点は、①指紋照合機が、皮膚が乾燥する寒い時期や水分不足の指（老化してきた我が指）の照合を拒否すること、②建物が南北に長く、実験室をここの重要性から東面に取り、我々の居住区域は西面でかつ窓が床面から天井面までの全面に設けられたこと（動物施設らしからぬ格好良さ）から、西日

による猛烈な暑さに見まわれていることが、あげられる。すでに後者については5月の一時的な暑さで窓際にあったパソコンがダウンしたこと、7月以降外気が28度を超えないと冷房が入らないこと等から、はたして我々人間はこの真夏を乗り切れるか否か大きな不安を抱いている。見栄えが良い、見晴らしが良いことの裏腹に当初予想もしなかった頭の痛い問題である。

#### 【当センターの研究等】

当センターでは、サルに特化した研究を進める予定であるが、本学で用いる個体を全て賄うことを前提とし、しかもそれらは人工授精、体外受精-胚移植、顕微授精-胚移植により、SPF個体を作製することにある。これらの個体を用いて、遺伝子を導入したES細胞を核移植し、体外培養、胚移植により遺伝子改変個体の作製をめざすこと、サルES細胞を各種機能細胞へ分化・誘導する方法の確立、さらに先の遺伝子改変個体やSPFザルに移植を行い機能細胞の安全性、機能確認なども行う予定である。また、精子、卵子、体細胞などを保存するバンク作りも行う。これらの研究は、マウスとの比較により成果の評価ができる。これらの研究に携わるスタッフとしては現在大学院生4名の他、学内外の研究生や研修生、3、4年生の学生などが加わり、今までの動物実験施設の職員8名体制から一挙倍以上の大所帯になった。これらの研究を推進させるため、当センターが主催する研究会としては2000年12月に発足した「ES研究会」があるが、この他にも本年8月に発足させた「再生医療とMR医学研究会」、そして昨年4月からは技官の勉強会も兼ねた「RCALSランチョンセミナー」、大学院生を対象とした「プログレスレポート」等を開催している。これらの内容に関してはいずれもホームページに掲載している。

#### 【将来に向けて】

当センターは、マウス、ラットからイヌ、ブタ等の従来の飼育管理業務も今まで以上に充実させていくと共に、学内の研究支援として、技官の努力によって遺伝子改変マウスの作製、微生物クリーニング化、胚の凍結保存、微生物モニタリングなどの受託支援業務も開始することが出来た。

平成16年4月からの独法化を視野に入れて動物実験施設の改組と改称を計画したが、現在のところは予定通りに遂行している。今後産学連携と積極的な外部資金調達をめざし、研究をさらに押し上げると共に、より特徴あるかつ開かれたセンターを作り上げたいと考えている。