

目 次

はじめに	山村 研一	1
第1章 活動内容報告書		
1. 概要	浦野 徹	2
1) 名称		
2) 沿革		
3) 組織		
4) 教職員等の名簿		
5) 本館と新館の工事、建築及び設備概要		
2. 各種委員会（委員名簿及び委員会開催内容）	浦野 徹	8
1) 運営委員会		
2) 動物実験委員会		
3. 運営報告		
1) 予算及び決算	浦野 徹	14
2) 遺伝子改変マウスの作製及び供給状況	山田 源	17
3) 遺伝子改変マウス胚の凍結保存及び供給状況	中潟 直己	17
4) 微生物学的品質管理状況	浦野 徹	18
5) ホームページの内容	中潟 直己	23
6) CARD R-BASE の概要	中潟 直己	23
7) CARD メーリングリスト	中潟 直己	23
8) 登録者数及び入館者数	浦野 徹	24
9) 動物別入荷匹数及び飼育匹数	浦野 徹	24
10) エネルギー使用量	浦野 徹	28
11) 新聞に掲載された記事	浦野 徹	30
4. 教育及び研究等の活動報告	浦野 徹、中潟 直己、山田 源	34
1) 各分野の研究・教育の概略		
2) 教職員等の他組織での活動状況		
3) 科研費及び共同研究		
4) 学術研究奨学寄付金		
5) 海外研究機関との部局間協定締結		
6) 海外との学術交流・指導・情報交換等		
7) 国内外研究機関からの客員教授の招聘		
8) 海外の大学等への客員教授等就任		
9) 海外からの研修生等の受け入れ		
10) 各分野における研究業績（論文、総説、著書、口頭発表）		
5. セミナー・講習会等		
1) 学部学生・大学院生 講義	浦野 徹、中潟 直己、山田 源	77
2) CARD セミナー	浦野 徹	80
3) 実験動物関係教職員 高度技術研修（生殖工学）	中潟 直己	94
4) ES 細胞講習会	山田 源	94
5) 利用者講習会	浦野 徹	95
6) 九州地区国立学校等技術専門職員研修	中潟 直己	95
7) 国際生殖工学技術研修会・上海	中潟 直己	95
8) 九州地区実験動物技術研修会	浦野 徹	95

6. CARD を利用している教室の研究成果（口頭発表、論文発表）	浦野 徹	97
7. 所属図書目録	浦野 徹	128

第2章 外部評価報告書

1. 外部評価委員会出席者名簿	149
2. 外部評価委員会実施要項	149
3. 配布資料一覧	149
4. 説明資料	149
5. 外部評価報告	150

資料1：センター概要報告（山村研一センター長） 資料1－1

資料2：センター全体の活動報告（浦野 徹副センター長） 資料2－1

資料3：病態遺伝分野の活動報告（病態遺伝分野：浦野 徹教授） 資料3－1

資料4：技術開発分野の活動報告（技術開発分野：山田 源教授） 資料4－1

資料5：資源開発分野の活動報告（資源開発分野：中潟直己教授） 資料5－1

第2章 外部評価報告書

1. 外部評価委員会出席者名簿

1) 外部評価委員会委員（氏名の五十音順）

長崎大学先端生命科学研究支援センター長	佐藤 浩
東北大学大学院医学系研究科付属創生応用医学研究センター長	野田 哲生
理化学研究所筑波研究所長	森脇 和郎

2) 動物資源開発研究センター列席者

センター長（発生医学研究センター器官形成部門教授）	山村 研一
専任教授（病態遺伝分野）	浦野 徹
専任教授（技術開発分野）	山田 源
専任教授（資源開発分野）	中潟 直己

2. 外部評価委員会実施要項

- 1) 日 時：平成16年3月29日（月）14：30～17：30
- 2) 場 所：動物資源開発研究施設 新館 2階会議室
- 3) 実施方法：書面審査

口頭審査

- 4) 次第：14：30 開会
14：30～15：00 センター長挨拶・報告（山村研一）
15：00～15：40 活動報告・質疑（浦野 徹）
15：40～15：50 休憩
15：50～16：20 活動報告・質疑（山田 源）
16：20～16：50 活動報告・質疑（中潟直己）
16：50～17：30 総括質疑
17：30 閉会



3. 書面審査用配布資料

- 1) 熊本大学動物資源開発研究センター外部評価資料（平成16年3月作成）
- 2) 熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究部門に関連する規則（平成15年作成）
- 3) CARD パンフレット（平成12年作成）

4. 口頭審査用説明資料

- 1) センター概要報告（山村研一センター長）……資料1 参照
- 2) センター全体の活動報告（浦野 徹副センター長）……資料2 参照
- 3) 病態遺伝分野の活動報告（病態遺伝分野：浦野 徹教授）……資料3 参照
- 4) 技術開発分野の活動報告（技術開発分野：山田 源教授）……資料4 参照
- 5) 資源開発分野の活動報告（資源開発分野：中潟直己教授）……資料5 参照

5. 外部評価報告（各委員の評価報告書をそのまま掲載）（氏名の五十音順）

1) 佐藤 浩委員（長崎大学先端生命科学研究支援センター長）

（1）全体評価（センター長報告から）

●センター設置経緯とセンターの理念について：

まず、旧六大学の一つとして熊本大学が学内組織の再編と統合を経て遺伝学と発生学に特化した「動物資源開発研究センター（以下、CARD と略）」の体制作りを独自の戦略のもとに昭和56年頃から着々と進め、それまでの実績も相俟ってその新体制作り成功したことに深い敬意を表する次第です。さらに単なる研究センターだけでなく、視点を変えその狙いを先端研究の支援を行うべく一流の技術者を養成するオールジャパン的支援体制にと一貫していることにも高い評価を与えるものです。一方、CARD の役割として、教育・研究・支援の他に、国際拠点、地域連携と周辺産業の育成と拡充して活発に活動している状況が理解できるが、アジアでは中国との連携が顕著であり、その他の例えば韓国、シンガポール、オセアニアの豪州なども CARD に関連する事業が急速に進展していると考えられることから、わが国のアジア重視の立場や CARD のオールジャパン的理念・役割を考えた場合、今後中国のみでなく他国とも連携を深めることが必要であろう。

（2）CARD の役割（副センター長報告から）

●概要、管理運営（支援）、教育・研究等について：

本邦における生命科学領域研究支援の拠点センターとして、極めて恵まれたスタッフや予算的な裏付けがあるとはいえ、センターの運営と三分野による各種研究支援事業が順調に営まれてきていることは高く評価される。予算獲得についても様々な外部資金の導入を積極的に図っている努力が見られる。なお、新館にて急激な飼育匹数の増加を見せている Tg / KO 関係マウス飼育であるが、今後のことを考慮すると、本館もニーズに応じた受入れスペースが必要となることが予想され、改修や用途転換を伴った収容飼育匹数の増加をはかる必要性が指摘される。

（3）各分野について

●病態遺伝分野

教官2名、技官4名、その他アウトソーシング職員多数のもと、本館における従来の業務の他に新館におけるこれまでにない新しい業務に日々邁進対応してきたことがうかがえる。わが国の動物実験施設で起きた MHV 感染事故に一部熊大発もあつた事例が取りざたされているが、結果的にはそれらも研究成果として業績に反映しつつ、完成度の高い微生物学的品質管理システムの構築にも成功したのは見事である。

全体的に見ると、多数のアウトソーシング職員がいる状況、技官職員の活用次第では、教官が専門領域でさらなる研究業績をあげられるのではないかと考えられる。今後の一層の奮闘に期待したい。

●技術開発分野

教官3名、非常勤研究員、大学院生、学生の参加のもと本分野における運営と研究教育が行われてきた。特に昨今はポストゲノムシーケンスからゲノム機能解析研究に移行してきている現状が業務にも反映していることがうかがえる。業務に関連した業績の実績は高く評価される。しかし、技術開発分野としての支援業務事業については、この6年間作製件数が横ばい状態であり、この原因が需要の問題なのか職員配置数やラボスペースなど分野側の問題であるか不明であるが、もし分野側の問題であれば、なお一層の努力を行い迅速な作製を期待する研究者に応える必要があろう。

分野自身の研究内容も高度であり研究について評価が与えられるが、一方、病態遺伝分野や資源開発分野に比し、支援事業に関する具体的な面が見えて来ない。外部への人間にも良く浸透するような宣伝努力が必要であろう。

●資源開発分野

受精卵、精子などの保存、供給、データベース構築及び講習会の開催などを行っている CARD の顔ともいえるべき本分野についての活動は、センターでも最も高い評価を与えられるべきである。これらの業務の他に遺伝子改変マウス領域におけるクローンマウスの量産技術の研究開発も行いその確立に心がけており、実験動物生産企業に対するインパクトも高い。また、希少動物の保存にも取り組んでいる状況もうかがえる。一方、マウス寄託件数が毎年減少気味であるのが気がかりである。競合する企業等が漸次増えつつある現状、一層の特色を出す努力と奮起が望まれる。

結論として、このセンターは約6年間極めて優れた活動を行ってきたといえる。しかし、全体的な三分野の役割や分担を考えた場合、外部から見ればごく一部に、例えば技術開発分野と資源開発分野とで重複した機能や領域が垣間見え、効率的でない面も存在すると思われる。センターの名称が「動物資源開発研究センター」から「生命資源研究・支援センター」と改称されたが、今後、各分野のあり方について検討が必要ではないかと考える。一方、労基法のもととはいえ教員の任期制をどこかで導入する必要性もありうるので、研究・支援センター教員がこの制度に馴染むのかどうか、さらに個人評価方法も含めて今後検討する必要もあろう。

大学法人化を迎えた現状、知的所有権を巡って従来と異なった作製依頼者である研究者の側面もあるので、この面でも検討が必要であろう。

最後に、今回の外部評価を経て国内的にも国際的にも真に注目され信頼される研究・支援センターへと円熟味を益して成長していくことを期待したい。

2) 野田哲生委員（東北大学大学院医学系研究科付属創生応用医学研究センター長）

目次

- I. はじめに
- II. 評価の総括
- III. センターとしての活動について
- IV. 各分野の活動について
 - A. 病態遺伝分野
 - B. 資源開発分野
 - C. 技術開発分野

I. はじめに

熊本大学医学部附属動物実験施設にその流れを発する熊本大学動物資源開発センター（以下 DARD）は、平成10年に設立され、平成15年に生命資源研究・支援センターに改組・統合されて、その活動形態を終えている。今回の外部評価会は、この5年間にわたる CARD の活動を総括的に評価するためのものであったと理解している。ただし、評価に割くことの出来る時間の制限のため、あらかじめ、その評価の項目や基準に関する話し合いに時間を割くことが出来なかった。そのため、今回の評価書を書くに当たっては、山村研一センター長が述べられた「CARD 設立の目的」を若干変更して、（1）研究・教育・支援活動の推進、（2）国内および国際的拠点としての活動、（3）地域連携と周辺産業の育成、という3つの項目を設定して、これらの項目に関し、センター全体および各分野に関して、その活動状況と成果の評価を行い、それをまとめるかたちで、総合評価を行った。従って、この記述形式は私独自のものであり、ある点では、今回の評価の目的にそぐわないものである可能性もある。その点については、あらかじめ、お詫び申し上げます。また、この評価に当たっては、あくまでも絶対評価として行われていることを、あらかじめ明記しておきたい。

Ⅱ．評価の総括

センターとしての各種活動に関する具体的評価は下記に述べるが、まず包括的に述べさせてもらえば、CARDは遺伝子組み換え動物をはじめとする実験動物を用いた医学生物学研究の領域に於いて、教育・研究・支援という、質的に異なる活動を精力的かつバランスよく推進することによって、各領域で大きな成果を上げると同時に、国内における拠点として十分に機能してきたといえる。その意味で、十分に設立時の国内の研究者の要望を満たした上に、今後に繋がる質の高い研究開発の成果を発信していると考ええる。一方、国際的ネットワークにおける拠点としての機能には物足りないものがある。勿論、ここには、国際的ネットワーク形成そのものの遅れという問題点があるが、今後積極的に取り組んでもらいたい課題であり、国としても真剣に考えるべき問題である。

一方、今回の外部評価においては、当該期間における成果や業績のみをチェックすることにより評価が行われた。しかし、本センターは既に昨年度に合併・統合による改組がなされており、今回の外部評価が何のために行われ、その成果はいかに今後の活動に生かされるのか、という点に、大きな疑問を抱かざるを得なかった。また、独立法人熊本大学の中期計画・中期目標において、現在のCARDがどのように描かれているのかについての資料の提示もなかった（きちんと質問しなかった点は評価者の能力不足であることを認める）。特に、国内の大学における実験動物研究の一大拠点として機能しているCARDが、今後の独立法人化時代を迎えた国立大学に於いて、いかなる形態での研究支援を目指していくのか、そうした今後の指向性に関する部分が一切提示されなかったのは大変残念である。CARDおよび周辺では、ベンチャー企業の立ち上げ等、こうした流れを先取りする動きがあることから、明確な将来ビジョンが描かれているものと推測されるが、今回の評価に当たっては、「過去の成果の評価」を求められ、「将来構想に対する評価」を行うことが出来なかったことは、大変に残念であった。CRADは、当該分野における研究活動だけでなく、大学における研究基盤の整備に関して指導的立場を果たしてきた組織であるだけに、評価者としては、この点は特に重要であると考えている。

Ⅲ．センターとしての活動について

総合評価：本センターは、設立時の理念に基づき、教育・研究・支援という、各々質的に大きく異なる領域に於いて、質の高い活動を精力的に推進し、各領域に於いて大きな成果を上げており、高く評価できる。特に、研究支援活動を精力的に行うことで国内の拠点としての機能を十分に果たしながら、研究開発において一定の成果を出し続けている点は称賛に値する。こうしたバランスのとれた活動内容からは、センター長の質の高い指導力がうかがえる。

問題点：国内の大学・研究所における遺伝子組み換え動物を用いた各種研究において、研究・教育・支援のための一大拠点として機能しており、その意味での機能には問題はないが、国際的なネットワークにおける拠点としての機能を備えるべく努力をしてほしい。

研究・教育・支援の活動：特に、「トランスジェニックマウス作製支援」「マウス凍結バンクの設立と維持」「CRADデータベースの立ち上げ・運用」等の支援活動は、日本国内の医学生物学研究レベルの向上と維持に大きく貢献してきた。一方、「生殖工学技術講習会」の開催や「マウス生殖工学技術マニュアル」の作製等の教育活動を通じて、国内の実験動物を用いた研究の基盤形成にも大きく貢献している。加えて、これらの活動と平行して、各研究分野が各々の分野の研究領域に関して、極めて重要かつ的確な研究テーマを選択して、研究開発に大きな成果を上げて来ていることも重要である。活動をバランスよく推進している。

国内および国際的な拠点としての活動：上記の充実した教育・研究・支援活動の成果をみても、本センターが国内における遺伝子組み換え動物研究の、ひいては実験動物研究の一大拠点として十分に機能していることは明らかである。一方、設立時の理念の中でも打ち出されている「国際的拠点としての機能」に関しては、未だ十分にその役割を果たしているとは言い難い。勿論、その理由として拠点間の国際的ネットワーク自体の整備の遅れが挙げられることはよく理解しているが、CARDにもより積極的に国際的ネットワーク作りに参画してもらいたい。

地域連携と周辺産業の育成：ベンチャー企業の立ち上げに成功している点からみても、この領域に関しても CARD が大きな成果を上げていると考えられる。ただし、外部評価会の資料には、ベンチャー企業の活動内容とその運営に関してあまり詳細な記載がなく、実際の状況については評価することが出来ず、大変残念であった。特に、今後の独立法人化した大学における研究活動の形態を考える際に、こうしたベンチャー企業との相補的關係は極めて重要であろう。

Ⅳ. 各分野の活動について

A. 病態遺伝分野

総合評価：微生物感染症の研究と動物実験施設の微生物モニタリング等の管理運営システムの確立に関して、大きな研究成果を上げている。加えて、総合評価にも述べたように、CARD が研究および支援業務の両面において、国際的および国内的に目を見張るような成果を上げているのは、本分野の研究支援活動が充実している点が大きいと考えられ、その研究基盤維持に関する質の高い支援活動も高く評価される。

問題点：本分野に限定されての問題点は認められない。ただし、総合評価の部分でふれたように、新たな教育プログラムの実施に関して、本分野にも積極的に取り組んでいただきたい。

個別活動の評価

教育・研究・支援

当該領域において、本分野の活動の中心となるのは、A. 実験動物の病原微生物感染症と微生物学的品質管理に関する研究活動と、B. CARD 施設の実験・研究環境の整備・維持による支援活動の二つである。これらの領域において、本分野はきわめて充実した研究・支援活動を推進してきている。CARD は、国内の大学・研究所の動物実験施設の中で、この数年、マウスを中心として恐らく最も多くの数の動物の導入・分与を行って来たと思われ、CARD における充実した微生物学的モニタリングの結果は、国内の大学における実験動物飼育施設の微生物学的環境を極めてよく反映していると考えられ、大変貴重な情報である。また、CARD は、これら多くの感染動物の感染除去およびその後の微生物学的品質管理にも成功しており、これらのシステムの確立も本分野の大きな成果である。

国内および国際拠点としての活動

上記の極めて充実した研究・支援活動に比して、国内拠点としての各種活動においては、本分野の活動には若干の物足りなさを感じる。特に、上記の各種微生物学的モニタリングに関する情報や、CARD が施設管理のために確立・運用している微生物学的管理システム、さらには各種感染事故に対する対応の記録等の各種資料を、より積極的に国内の研究者に発信してほしいと感じる。さらには、他分野と協力することにより、国内の動物実験従事者・支援者の教育活動にも積極的に取り組んでいただくことも必要と感じた。

地域連携と周辺産業の育成

特に本分野に関しては該当する事項はない。

B. 資源開発分野

総合評価：本分野は、マウスの先進的発生工学的技術の開発において世界をリードする研究を推進すると同時に、マウス胚・精子バンクの設置・運営をはじめとして、CARD が当該領域研究の一大拠点として機能するための各種支援活動を強力に展開しており、希にみる成果を上げて来ている。

問題点：本分野に限定されての問題点は認められない。

個別活動の評価

教育・研究・支援

本分野は、実験動物、それもマウスを中心とする齧歯類の先進的発生工学的手法の開発において、国際的に高く評価される研究を展開している。特に、マウスの配偶子、生殖細胞および初期胚の保存法の開発に関しては、世界をリードしており、その成果は高く評価できるが、発生工学技術における研究対

象は、それにとどまらず、小動物用マイクロチップの開発から、簡便な ES 細胞の樹立法の確立まで、まさに多岐にわたっており、世界的に当該研究分野の進展に大きく貢献してきていることは明白である。教育・支援業務としても、極めて質の高い内容を持つ生殖工学技術の講習会を開催しており、この点においても高く評価される。

国内および国際拠点としての活動

本分野では、常に上記の研究活動の延長線上で国内外の研究者を意識した支援活動を行っている。特に、自らが開発した研究システムに関しては、つねにその一般化を行っており、本分野で開発された研究システムが、いち早く国内外の研究コミュニティに伝搬されることを強く意識した活動を行っている。この点は、日本のライフサイエンス領域全体を見渡しても、まさに希有な例であり、高く評価される点である。その第一の成果として、「マウス生殖工学技術マニュアル」の作成と配布を挙げることが出来る。また本分野が中心となって制作・運用を行っている「マウス胚・精子バンク」と「CRAD データベースシステム」も極めて充実したものであり、国内の大学をはじめとする各種施設の医学生命科学領域の研究者に対する強力な支援となっており、国内の研究支援拠点の活動として高く評価できる。一方、前述のように、国際的拠点の一つとしての CARD の活動には、さらなる発展が望まれるが、上記のマウスバンクや CARD データベースは世界的にも非常に充実した内容であり、これを軸に国際的拠点としての活動を強化して頂きたい。

地域連携と周辺産業の育成

DARD センター長の山村研一氏を中心としたベンチャー企業の立ち上げが高く評価されることは、総合評価の部分にも記載したが、本分野の開発する先進的発生工学的技術が、その活動の優位性・先進性を支えていることは明らかであり、高く評価できる。

C. 技術開発分野

総合評価：

問題点：本分野に限定されての問題点は認められない。

個別活動の評価

教育・研究・支援

本分野は、教育・研究・支援の各領域において、この数年間、着実に一定の成果を上げてきており、そのバランスのとれた活動状況は高く評価することが出来る。即ち、研究支援活動としては、本分野が有する質の高い技術を駆使してトランスジェニックマウスやキメラマウスの作製を行い、多くの遺伝子組み換え動物の開発を行って来ている。研究活動としての、ほ乳類の生殖器の発生機構の解析においても、Development をはじめとする一流誌に論文を発表しており、当該分野をリードする研究活動を行っている。また、多くの学部学生や大学院生の指導を積極的に行っており、この点においても高く評価される。

国内および国際拠点としての活動

国内拠点としての活動としては、TG マウス作製による国内研究者の研究支援と ES 細胞講習会を挙げることができる。特に前者の活動は多くの成果につながる活動であり、国内の医学生物学研究者から高く評価されている。一方、国際拠点としての活動は、前述のマウスバンクとデータベースの運営への若干の関与をのぞけば、あまり積極的には行われていない。

地域連携と周辺産業の育成

ベンチャー企業の立ち上げに関し、その活動の優位性・先進性を支えていることは明らかであり、高く評価できる。

3) 森脇和郎委員（理化学研究所筑波研究所長）

(1) 基本方針（山村センター長報告）について

●支援およびサーチの重要性に対する主張は全面的に賛成である。山村センター長がこの主張を実現す

るために傾注された長年の努力に敬意を表する。

- 山村教授と本センターが国立大学動物実験施設協議会のリーダー的な役割を果たしておられると思うが、国立大学の法人化に伴って国動協にたいする本センターの立場、役割をどのように考えられるか？
- わが国のライフサイエンスの知的基盤整備という視点から見て、理研バイオリソースセンターとの役割分担をどのように考えられるか？
- 支援の対象となるマウス系統の知的財産権について、学術研究のため自由に流通させるという立場と、開発者および大学法人の権利保護という立場の折り合いをつける必要があるだろう。

(2) 管理運営と教育（浦野教授報告）について

- 飼育ラック等の設備および空調システムに独自の工夫がなされている。また、予算、収容動物数等の点でバランスの取れた運営がなされていると思う。
- 動物費、飼料費に比べて消耗品費が大きい内容は何か？
- CARD セミナー、学内研究者に対する講義、講習会等は十分に行われている。
- ES 細胞講習会は貴重な試みであるが、1 回に何人くらいの受講者を予定され、実際にはどのくらいの受講者があったのか？
- 細かいことであるが、先日配布された外部評価資料 1 頁の教職員等の名簿にセンター長の名前が見えない。兼務であっても載せておくべきであろう。

(3) 微生物学的品質管理（浦野教授報告）について

- 導入される動物および飼育環境に対して高いレベルの微生物学的統御を行っておられることが分かった。とくに供給時にも微生物学的検査を行い獣医師の証明書をつけることは、他の施設では行われていない厳密な手法として評価される。
- 緑膿菌汚染に対する検査と対策を進められているのは貴重な努力である。この菌は免疫欠損動物等に対しては病原性を持つが、それ以外の動物に対しては病原性を持たない。どこまで厳密に統御するのか、本センターの方針を確認したい。
- MHV のクローンの差異を PCR 法で解析しているのは、新しいアプローチであるが、従来の検定法でもこのクローンの差異は検出されるのか？感染性病原体の検出に PCR 法を用いると汚染源の由来を識別するために有効な手段となることは判ったが、本質的な問題として、病原性に関与している塩基配列を含む DNA 断片を特定して PCR で増幅することは可能なのか？伝統的な検定法によって決められた菌種と PCR で決められる菌種とは分類学的に正しく対応しているのかという課題が残る。これらの問題は、*Helicobacter* や *Pasteurella* 等他の感染性病原体においても取り上げられなければならないのではないか？
- 動物飼育環境にたいする微生物学的統御が十分に行われていることは今回の報告からよく判ったが、対象動物特にマウスに対する遺伝的統御をどのように進めているか、十分な報告が聞けなかった。微生物学的統御と同様に力を入れるべきではないか？

(4) マウス胚バンク事業（中潟教授報告）について

- マウスの生殖工学技術の開発と普及に努力された実績は大きい。
- 代表的な実験用マウス系統については胚凍結およびそれらの蘇生においてよい成績を上げているが、KO を含む飼育の難しい突然変異系統においても広く同じように高い蘇生率が見られているのか？
- 胚および配偶子の凍結法の開発改良を進められていることには敬意を表するが、凍結胚および配偶子の蘇生に当たっては、新しい方法とこれまでに使っていた方法とは同じ条件を用いることができるように配慮されているか？
- B 6 マウス精子の新しい凍結保存液を開発され大いに期待される。なぜ B 6 マウス精子のみ凍結する

と頭部が破壊されるのかとい知見は基礎的にも興味深いが、実用上のインパクトが大きい。特許申請中と聞いたが、いずれ論文に発表されるのか？ もし発表されれば学術研究用には自由に使えることになるのではないのか？

- レーザーによる透明体穿孔卵子の作成は確立すれば応用範囲の広い技術であろう。
- 簡便かつ再現性の高いES細胞樹立法の開発はきわめて有意義な試みと思われる。出来上がったES細胞を保存しておくところまでが当面の計画なのか、あるいは種々の遺伝子をノックアウトしたES細胞株を作りそれらを保存しておこうというところまで進めるのか？
- マイクロチップを埋め込んで固体識別を行う手法は魅力的であるが、実用上問題はないのか？経費についての説明はなかったが、この点からも大量のマウスを対象とするととき支障はないか？

(5) 技術開発分野（山田教授報告）について

- 資源開発センターにおける基礎的研究は、一般の医学生物学研究講座における基礎的研究とは目的を異にするとと思われる。ここでの研究は、対象とする生物資源、この場合はマウス、に実験素材としての更なる価値を付加することにより、医学・生物学分野の利用者の研究の進展に貢献することが求められる。今回報告された研究内容は基礎研究として高いレベルのものであるが、例えばここで述べられた付属肢形成に関する発生カスケードモデルの一般性を確立することができれば上に述べた観点につなげることができ、CARDの活動としてさらに有意義なものとなろう。専門的、且つ高度な知識および技術に裏付けられなければセンターの業務に対する信頼性が得られないという主張には全面的に賛意であるが、それが単なる curiosity - driven の基礎的研究に留まっていられないところが、問題である。

3-1) 森脇和郎委員のコメントに対する動物資源開発研究センターからの回答

(1) 山村研一センター長関係

① (森脇委員からのコメント)

国立大学の法人化に伴って国動協にたいする本センターの立場、役割をどのように考えられるか？

(山村センター長からの回答)

法人化後、各大学において、動物実験施設がどのような予算的、人的裏づけを得られているのか、見守る必要があり、熊大が先頭に立って今後引き続き調査を継続したいと考えている。

② (森脇委員からのコメント)

わが国のライフサイエンスの知的基盤整備という視点から見て、理研バイオリソースセンターとの役割分担をどのように考えられるか？

(山村センター長からの回答)

当面は、それぞれが得意な分野、たとえば熊大は遺伝子改変マウス、を重点的に保存するが、いずれは天然災害等によるリソースの喪失のリスクを避けるため、及びより効率的な研究支援のため、お互いが同じリソースを保存しておく体制を構築する必要があると考えられる。具体的な体制については、議論を開始したいと考えている。

③ (森脇委員からのコメント)

支援の対象となるマウス系統の知的財産権について、学術研究のため自由に流通させるという立場と、開発者および大学法人の権利保護という立場の折り合いをつける必要があるだろう。

(山村センター長からの回答)

この問題は、国立大学が法人化されたことによって、より複雑化したと思われる。その理由としていくつか挙げられる。まずは、特許権やマウス等の有体物は個人ではなく機関帰属になり、各機関の知的

財産の取り扱いの基本方針等で、その取り扱いが規定されることになる。場合によっては、研究機関が、自由に流通させるのではなく、特許申請にいたる場合もあると予想される。また、これまで外部からの寄託においては、供給依頼者に寄託者の同意を取るように求めていたが、寄託者が、個人の研究者ではなく、研究機関となるので、書類上の煩雑化が予想される。早急な検討が必要な課題である。

（２）浦野 徹教授関係

①（森脇委員からのコメント）

動物費、飼料費に比べて消耗品費が大きい内容が何か？

（浦野教授からの回答）

動物費及び飼料費以外の関係を全て消耗品として集計したので、一見、金額が膨らんでみえる。内容は微生物モニタリングや消毒関係等の薬品類、床敷、被服、特殊装置関係消耗品、窒素ガス等である。

②（森脇委員からのコメント）

ES 細胞講習会は貴重な試みであるが、１回に何人くらいの受講者を予定され、実際にはどのくらいの受講者があったのか？

（浦野教授からの回答）

平成13年１月に第一回 ES 細胞講習会を開催して以来、毎年度ごとに１回、講習期間を10日間／回として開催し、毎回１～３名の受講者があった。

③（森脇委員からのコメント）

細かいことであるが、先日配布された外部評価資料１頁の教職員等の名簿にセンター長の名前が見えない。兼務であっても載せておくべきであろう。

（浦野教授からの回答）

御意見の通りに掲載する。

④（森脇委員からのコメント）

緑膿菌汚染に対する検査と対策を進められているのは貴重な努力である。この菌は免疫欠損動物等に対しては病原性を持つが、それ以外の動物に対しては病原性を持たない。どこまで厳密に統御するのか、本センターの方針を確認したい。

（浦野教授からの回答）

緑膿菌はその感染により稀に耳炎、腎炎、敗血症などの症状を示すものの、通常はほとんど病原性を示さない。しかし、緑膿菌汚染マウスに対しては免疫抑制剤の投与やX線照射など、宿主が免疫不全状態に陥るような実験処置を行うと緑膿菌症が誘発されることから問題視されている。このことは、免疫欠損動物等においても同様の現象が起こることが懸念されることから、特に遺伝子改変マウスを大量に飼育管理している我がセンターとしては注意して対応する必要がある病原微生物として位置付けている。そこで、特に遺伝子改変マウスについては緑膿菌汚染の制圧をめざして、汚染源あるいは伝播経路を考慮しながら、また、我々の得ている本菌に関する基礎的データに基づきながら、本菌に有効な消毒や滅菌を適材適所に実施するなどの対策を講じて厳密に統御している。また、マウス生産業者のバリエーションシステム内飼育マウスからも緑膿菌が分離される事例もあることから、マウス生産の場まで範囲を広げて防除対策を講じている。マウスで問題となっている種々の病原微生物の中でも緑膿菌を制圧するのは最も難しく、そこで、本菌を対象として我々が現場で実際に行っている防除方法は、緑膿菌以外の病原微生物に対しても有効に働いていると考えており、今後も益々徹底して行っていく方針である。

⑤（森脇委員からのコメント）

MHV のクローンの差異を PCR 法で解析しているのは、新しいアプローチであるが、従来の検定法で

もこのクローンの差異は検出されるのか？

(浦野教授からの回答)

従来の PCR ではクローンの差異は検出できない。従来の PCR は、MHV が感染しているか、いないかを判断するだけである。

⑥ (森脇委員からのコメント)

感染性病原体の検出に PCR 法を用いると汚染源の由来を識別するために有効な手段となることは判ったが、本質的な問題として、病原性に関与している塩基配列を含む DNA 断片を特定して PCR で増幅することは可能なのか？

(浦野教授からの回答)

病原性に関与している部位を特定して増幅することは、本報告の技術ではできない。従来よく増幅の対象として用いられている、N タンパクをコードする部位のうち、各株間で多種の制限酵素サイトを保有すると考えられる部位を検索し、プライマーを設計している。そのため、PCR 増幅産物の制限酵素切断パターンが株間で多様な部位ということになる。

⑦ (森脇委員からのコメント)

伝統的な検定法によって決められた菌種と PCR で決められる菌種とは分類学的に正しく対応しているのかという課題が残る。これらの問題は、Helicobacter や Pasteurella 等他の感染性病原体においても取り上げられなければならないのではないのか？

(浦野教授からの回答)

御指摘のとおりである。今回も糞便からの MHV N タンパクをコードする一部を増幅しているのみであり、ウイルス分離による株と完全に同じパターンなのかどうかは不明である。しかし、以前ウイルス分離し、そのウイルスより RNA を抽出し、PCR - RFLP を行ったものと、糞便からの RNA 抽出、PCR - RFLP のパターンは完全に一致している。

また Helicobacter や Pasteurella 等の細菌類についてはより複雑であり、ウイルスと比較して DNA はかなり長いので、以前の分類と PCR による分類は一致していない場合も考えられ、PCR 増幅部位を複数もうけるか、根本的には、PCR 以外の遺伝子診断技術の開発が必要と思われる。

⑧ (森脇委員からのコメント)

動物飼育環境にたいする微生物学的統御が十分に行われていることは今回の報告からよく判ったが、対象動物特にマウスに対する遺伝的統御をどのように進めているか、十分な報告が聞けなかった。微生物学的統御と同様に力を入れるべきではないか？

(浦野教授からの回答)

遺伝的統御は現在のところ特に行っていないが、御指摘のとおり大切な問題であるので、今後検討していきたい。

(3) 中潟直己教授関係

① (森脇委員からのコメント)

代表的な実験用マウス系統については胚凍結およびそれらの蘇生においてよい成績を上げているが、KO を含む飼育の難しい突然変異系統においても広く同じように高い蘇生率が見られているのか？

(中潟教授からの回答)

現在までに、特殊な近交系、遺伝子改変マウス、突然変異、野生マウスを含む数百系統の凍結胚を融解して、移植を実施してきたが、産子が得られなかったケースは一例もなく、凍結融解胚から確実に産子を出すシステムを確立している。現在のところ、融解時の形態学的正常胚の割合は、全体を通して60~90%、移植による産子への発生率は、10~60%である。

②（森脇委員からのコメント）

胚および配偶子の凍結法の開発改良を進められていることには敬意を表するが、凍結胚および配偶子の蘇生に当たっては、新しい方法とこれまでに使っていた方法とは同じ条件を用いることができるように配慮されているか？

（中潟教授からの回答）

古くから行われている緩慢凍結法や修正緩慢凍結法（２段凍結法）、高知大学の葛西先生の方法を含む数種の代表的なガラス化法、すべてについて、CARD ではマスターしている。従って、私たちの開発した簡易ガラス化法以外で凍結した胚も CARD にたくさん送られているが、すべて高率に融解することが可能であり、それら胚の移植でたくさんの産子が得られている。また、簡易ガラス化法以外での胚の凍結も行っており、依頼者の希望によって、種々の方法での凍結を行うことが可能である。

③（森脇委員からのコメント）

B 6 マウス精子の新しい凍結保存液を開発され大いに期待される。なぜ B 6 マウス精子のみ凍結すると頭部が破壊されるのかとい知見は基礎的にも興味深いが、実用上のインパクトが大きい。特許申請中と聞いたが、いずれ論文に発表されるのか？もし発表されれば学術研究用には自由に使えることになるのではないか？

（中潟教授からの回答）

B 6 精子は、凍結融解過程で頭部の先体膜に障害を受けることが観察されている。現在、この先体膜を保護するような物質を保存液に加えることにより、良好な受精率が得られる凍結保存液を開発しつつある。現在、特許を申請中であるが、論文投稿の準備も考えており、１年以内には、投稿を予定している。

④（森脇委員からのコメント）

レーザーによる透明体穿孔卵子の作成は確立すれば応用範囲の広い技術であろう。

（中潟教授からの回答）

レーザーによる透明帯への穿孔術は、極めて有用な方法である。この方法を用いれば、１時間に数百個の未受精卵の透明帯に穴をあけることが可能であり、また、穿孔卵子を凍結保存しておくことも可能である。もし、凍結精子を融解してみて、活力が弱ければ、直ちに、透明帯穿孔卵子を融解し、体外受精を行えば、かなりの卵子が受精し、得られた受精卵の移植により、多くの産子の誕生が期待できる。

⑤（森脇委員からのコメント）

簡便かつ再現性の高い ES 細胞樹立法の開発はきわめて有意義な試みと思われる。出来上がった ES 細胞を保存しておくところまでが当面の計画なのか、あるいは種々の遺伝子をノックアウトした ES 細胞株を作りそれらを保存しておこうということまで進めるのか？

（中潟教授からの回答）

これまでに簡便かつ再現性の高い ES 細胞樹立法によって、100系統以上の ES 細胞を樹立した。現在、その中の５～６ラインを用いて種々の遺伝子をノックアウトする試みを行っている。

⑥（森脇委員からのコメント）

マイクロチップを埋め込んで固体識別を行う手法は魅力的であるが、実用上問題はないのか？経費についての説明はなかったが、この点からも大量のマウスを対象とするとき支障はないか？

（中潟教授からの回答）

現在開発中のチップには、周波数の低い電波で個体識別や情報のやり取りを行うように開発されている。生体適合性試験などを何度か行っているが、生体への影響は観察されておらず、生体への安全性については、問題ないように思われる。価格は１個1000円と、多少、高めであるが、大量生産するこ

とで2～3年後には、100～200円程度まで価格を下げる予定である。

(4) 山田 源教授関係

○ (森脇委員からのコメント)

資源開発センターにおける基礎的研究は、一般の医学生物学研究講座における基礎的研究とは目的を異にすると思われる。ここでの研究は、対象とする生物資源、この場合はマウス、に実験素材としての更なる価値を付加することにより、医学・生物学分野の利用者の研究の進展に貢献することが求められる。今回報告された研究内容は基礎研究として高いレベルのものであるが、例えばここで述べられた付属肢形成に関する発生カスケードモデルの一般性を確立することができれば上に述べた観点につなげることができ、CARDの活動としてさらに有意義なものとなろう。専門的、且つ高度な知識および技術に裏付けられなければセンターの業務に対する信頼性が得られないという主張には全面的に賛意であるが、それが単なる curiosity - driven の基礎的研究に留まっていられないところが、問題である。

(山田教授からの回答)

生命資源研究・支援センターの性格を踏まえながら行なう研究内容についてはいくつか議論が御指摘のようにあると考える。遺伝子改変マウスを用いた研究、及び業務支援が要請されここまで伸びた背景には最新の分子発生学、分子生物学、生殖工学など科学分野の進展があったことは言うまでもない。審査員先生も御同意していただいております通り、科学分野として最先端の進捗状況は本分野として日々取り入れ、単に業務支援として遺伝子改変マウス作出注文を伺い作出するばかりでなく、先端科学研究の近況に基づく視点を持ち依頼者にアドバイスすることは必須と考える。実際現在執り行われつつあるような個体レベルでの遺伝子カスケード解析及びその成果に呼応してコンディショナルノックアウトマウスの応用開発、トランスジェニックマウス作出もモデル動物作出例に加え Cre 遺伝子等変異を導入する“手段”としてのマウスとしても作出されてきているなど、現時点での科学的知見や要請がダイナミックに変化しており、このような情勢が理解できなければ、センターとして業務作成だけの受け付けということになる。トランスジェニック実験室として発足以来の作出実績など報告したが、電話やメールによる依頼者との技術的また科学的議論は膨大な件数に上っており、上記の現状を依頼者に細く解説し、依頼者の要求を伺い、そして通常のトランスジェニックマウスやノックアウトマウス適応の可能性からコンディショナル KO マウス、またはトランスジェニックマウスでも各種の系の適用などコンサルタントしており、こうしたサービス、アドバイスは貢献として大きなものと自負している。今後もどのような技術的な要求が遺伝子改変マウスを応用する各学問分野で要求されているのかを知り、業務サービスを展開すべきと考えており、努力する所存である。また御指摘頂戴いたしましたように、生殖器の発生分化の分子メカニズムを調べることに御指摘のポイントである実験系としてのマウスモデルにさらに一般性を与え、各研究分野に対しても資する動物モデル、遺伝子解析モデルとするべく努力すべきと考えている。