
 研究会だより

第7回岡山実験動物研究会報告

昭和60年4月27日(土)午後1時30分より岡山大学薬学部長田坂賢二先生の世話人で、同学部第2講義室において開催された。

講演会に入る前に事務局倉林から会員の方々への連絡事項があった。その要旨は、①岡山大学歯学部口腔解剖学第1講座の永井廣先生がお世話して下さっていた事務局が、岡山大学医学部附属動物実験施設へ移転したこと。

したがって、本研究会会則第10条「本会の事務局は当分の間、岡山大学歯学部口腔解剖第1講座内に置く」を「本会に事務局を置く」と訂正された。②昭和60年度より、年会費1,000円を徴収することになったので、その納入方をお願い、③本研究会会員以外の方で、年1回発行される本研究会会報の入手を希望される方は、1部500円にてお譲りすること、④次回の研究会は、9月下旬に川崎医科大学の山下貢司先生が世話人となり開催される予定であること等の理事会で決定した事項の報告があった。

その後、事務局倉林の司会で、まず世話人の田坂賢二先生から御挨拶戴いた後、猪貴義会長からも御挨拶を載き、講演会に移った。各演題の進行は次の座長の各先生をお願いした。1, 2の演題は、岡山大学農学部の鳥海徹先生、3, 4の演題は、岡山大学文学部の三谷恵一先生、5, 6, 7の演題は、岡山大学医学部の矢部芳郎先生が担当された。

7演題の要旨は以下の理事会記事の後に示した。

昭和60年度理事会

日時：昭和60年4月27日(土)13:00~13:30

場所：岡山大学薬学部

出席者：猪・永井・倉林・田坂・鳥海・中江・三谷・矢部・沖垣・栗本各理事計10名(順不同・敬省略)議事録：

- 1) 本研究会費を昭和60年度より、会員1名につき1,000円を徴収する。賛助会員は、従来通り1口30,000円/年を徴収する。

- 2) 会員以外の方が研究会誌購入を希望する場合1冊につき500円を徴収する。
- 3) 次期研究会の開催は、川崎医科大学の山下貢司先生に会長からお願いしてありお引受けけることになっている。
- 4) 次期研究会報(No. 4号)について、岡山大学医学部小川勝士名誉教授の特別講演要旨をお願いする。寄稿については積極的をお願いしたい。
- 5) 永井理事より、会員名簿の中から東北大の2~3名の先生を抜いて下さる様依頼される。
- 6) 賛助会員の中に1回目は出してくれたが、2回目は出してくれないところ、あるいはその反対のところがあった。現在は16社23人25口である。

1. 実験動物の薬効評価への応用

赤木正明(岡山大学薬学部薬物学教室)

薬効の評価は、臨床試験に至るまでのすべての段階で行なわれるべきであるが、動物試験の段階での正確かつ精密な評価は欠くことのできない手段となる。その際に重要なことは、独創的な薬理試験法を考案し、それが臨床的治療目的とよく一致することである。そこで、今回は、鼻部あるいは胸部の impedance (IMP) 変動を指標とした鼻アレルギー治療薬や抗喘息薬の薬理試験法について紹介する。

(1) 鼻アレルギー治療薬試験法

成犬(体重約10kg)を pentobarbital (30mg/kg, i.v.) により麻酔した後背位に固定し、2本の針電極を両側鼻翼皮下に刺入する。IMP 測定は、IMP plethysmograph(搬送波:50kHz, 1mA)を用いて行なう。自発呼吸に同期して反復する比較的小さい信号の DC level が安定した後、1% histamine (Hi) 生理食塩水溶液を1側の鼻粘膜に噴霧する。その結果、2~3分後より IMP は減少し始め、30~40分で最低に達し、60~90分で元の level に回復する。また、IMP 減少が最大に達する頃には、鼻粘膜に発赤腫脹が観察され、鼻アレルギーの際の症状と類似している。IMP が元の level に回復した後、治験薬を前処置し、反対側の鼻粘膜に Hi を同様に噴霧する。治験薬投与前後の IMP 減少の程度を比較することにより薬効を検定する。

(2) 抗喘息薬試験法

Hartley 系雄性モルモット (体重400~450 g) を egg-albumin と百日咳ワクチンにより感作し、14日目に pentobarbital (30 mg/kg, i.v.) 麻酔下気管カニューレを挿入する。Gallamine (1 mg/kg, i.v.) で不動化した後人工呼吸 (72回/分, 送気量10ml) 下に気道抵抗を Konzett-Rössler 法の変法と胸部 IMP 法により測定する。抗原を静注することにより実験喘息を惹起させると、気管内圧は上昇し、肺の換気量減少に伴って胸部 IMP 変動の振幅は小さくなり、3~4分後に反応は最大に達する。治験薬を前処置した後に同様の反応を惹起させ、無処置群の気道抵抗増大反応と比較検討することにより薬効を検定する。

2. マウスにおける体重選抜とその効果

河本 泰生 (岡山大学農学部
家畜育種学研究室)

動物の成長のあり方は、それ自体重要な特質であるとともに、一般的な生産能力 (繁殖能力, 適応能力など) と重要な関連をもつ。そこで、本研究は、成長型の異なる大及び小系マウスを選抜育種し、体重選抜の効果を検討するとともに、選抜の過程で繁殖能力などがどのように変化するか (相関反応) を明らかにするために行なった。

gene pool の大きい集団より選抜を開始するために、DSD, RR, AA 及び SS の4近交系マウスの四元雑種を作出し、これを選抜基礎集団とした。この集団より、45日令体重大 (L系) 及び小 (S_M 系) へ家系内個体選抜により、また、無選抜のまま世代を重ねる群 (RB系) をつくった。交配方法はいずれも無作為交配によった。選抜30代までの結果について選抜効果と相関反応を検討した。

体重選抜の効果は、選抜世代の初期には明瞭ではないが、8代以後は L系と S_M 系は RB系を中心に対称の位置に位する型になった。30代の雄雌平均45日令体重は L系: 24.5g, RB系: 19.3g, S_M 系: 13.9gであった。選抜反応は、世代に対する回帰でみると、L系: 0.155g, S_M 系: -0.157g となった。次代に残した子の数で重みづけした選抜差の世代に対する回帰は L系: 0.609g, S_M 系: -0.424g となり、実現遺伝率は L系: 0.254土

0.038, S_M 系: 0.370±0.042となつて、 S_M 系で得られた値が大きく、L系で低かつた。

体重選抜に伴う相関反応として産子数, 生時体重, 一腹産子体重及び分娩時母体重のいずれも L系>RB系> S_M 系の順となつて、体重選抜の世代の進行に伴つてこれらの差が徐々に大きくなることが明らかとなつた。 S_M 系では、これらの形質の各世代での変動係数が大きく、体重が小さくなることによって環境適応能力が低下していることが示唆された。

3. 実験用ウサギに寄生するウサギツメダニについて

小郷 哲・北 徳・山下 貢司
(川崎医科大学実験動物飼育センター)

実験用ウサギに寄生するダニ類としてはウサギキュウセンヒゼンダニが一般的に知られているが、他のダニについてはほとんど報告を見ない。今回私たちは当施設のウサギが、ツメダニに汚染されている事を検索し得たので報告する。材料と方法: 当施設内長期飼育中のウサギ91匹と、購入直後のウサギ75匹を対象とした。成績: [汚染状況] 施設内長期飼育中のウサギでは、61.5%に、また購入直後のウサギでも、24%にツメダニの寄生が認められた。[形態的特徴] このダニの体色は雌雄共に淡黄緑色で、体長は雌が430~480 μ 前後、雄は若干小さく310~350 μ 前後である。触肢は特に強大で、末端にこのダニの最大の特徴である。跗節の2倍程度の大きな爪がみられる。前体部と後体部は境界溝で区分され、雌は前体部のみに背板をもち、雄は前体部と後体部にそれぞれ背板をもち、雌雄共に前体部と後体部にそれぞれ数対の剛毛がみられ、その数、位置および長さに性差がみられる。雌の生殖肛門部は大きく縦切開口し、その周辺に数対の柔毛がみられ、雄では交接器と思われる突起と、その周辺に雌とは若干異なる数対の柔毛がみられる。背板以外の体表面には、ヒトの指紋様皺構造がみられる。考察: 現在まで実験用ウサギに寄生するダニとしては、ウサギキュウセンヒゼンダニが重視されているが、当施設においてはウサギ体表よりツメダニが高率に検出され、形態的特徴からウサギツメダニと同定された。

購入直後のウサギに比べ長期飼育中のウサギに極めて高寄生率であることから、このダニは施設内で増殖していると考えられる。しかし、購入直後のウサギでも24%に汚染がみられることから、業者の繁殖コロニーが直接の汚染源であるものと思われる。従って他の施設においても広範な汚染があるものと推察される。以上のことから、このダニ自体には重大な病原性はないけれども、今後、ウサギ衛生管理の指標の1つとして監視すべきものとする。

4. 我々の飼育したハムスターにおける自然発生腫瘍について

矢部 芳郎 (岡山大学医学部)

実験動物の発癌実験に使用するに当って、その自然発生腫瘍について知っておくことは本質的に大切なことと考える。我々は1962年雌7匹、雄1匹のシリヤン・ゴールデン・ハムスターを入手し、closed colonyの形で繁殖させ、実験に使用するとともに自然発生腫瘍について観察して来た。以下はその一部の結果を纏めたものである。尚集計に当っては、何等かの理由で殺されたもの又は死後早期に発見され解剖所見のよくとれたもののみを採用した。

生後6ヵ月以内に殺し又は死亡した829匹、又生後半年から1年の間に殺し又は死亡した759匹では自然発生腫瘍を認めたものは無かった。生後1年以上生存し自然死したもの又は自然死の直前に殺されたもの156匹では、その10匹(6%)に自然発生腫瘍を認めた。その内訳は悪性リンパ腫6、骨肉腫1、血管肉腫1、睪丸線維肉腫1、唾液腺癌1であった。

悪性リンパ腫6つのうち3つは腺型で、残り3つは皮膚型であり、皮膚型の多いのが特徴的であった。骨肉腫には電顕的にC型ウイルス粒子を認めた。

これらの腫瘍はすべて可移植性であった。皮膚型悪性リンパ腫は経代移植を重ねるにつれ、皮膚に対する親和性を感じ、リンパ腺その他の臓器に対する親和性を強めて行った。睪丸線維肉腫は移植第一代では雄のみに、しかも睪丸に密着して増殖したが、経代を重ねるにつれ睪丸親和性を感じ、

更に雌にも着生増殖するようになった。

5. 経験に基づく実験動物の行動変容

三谷 恵一 (岡山大学文学部心理学教室)

成長の過程で実験動物が目・耳・手・足・肌から経験した内容によって、その行動と心理とが全く異なってくることを以下の三点に分けて例示した。

① 初期経験と後期経験との関連による実験動物の学習および発達の促進と遅滞

ヒトの場合、2歳までの感覚的要因を初期経験、それ以後を後期経験という。KYO-Wistar 雄ラットに、生後50, 80, 110, 140日頃に続けて Hebb-Williams 知能検査を経験した“初期学習—学習継続群 (N=20)”の知的機能が最も上昇した。この様に知能検査にすら経験効果 (experience effect) が見出された。一方、110日という充分成長した“成熟期学習群 (N=20)”の知的機能は著しく劣り、成熟効果 (maturation effect) は見出されなかった。更に50日と140日に検査された“初期学習—学習非継続群 (N=20)”の場合は、初期学習の効果は消えた。“初期学習—学習継続群”の動物は、最短距離を落ち着いて迅速に美しく走行し、手に取るとその身体はしなやかである。一方、“成熟期学習群”の身体は硬く、ブラウン運動または多動を示し、排尿と排便をくり返して、情動性 (emotionality) は著しく高い。

② 潜在学習という認知経験の効果

この経験効果を支える要因は、目標箱で食物、つまり強化 (reinforcement) を与えられることではなく、視覚的経験と視覚・運動的経験を伴った潜在学習 (latent experience) という認知経験により最も深く開発されることを示した。

③ 知覚学習と認知経験の効果

Fischer ラット (F344) に生後35日より190日間三角形の市松模様を知覚学習させると黒円・白円及び横縞・縦縞弁別学習能力が向上し、曲線図の場合は妨害された。

6. 小動物の水洗ラックでの飼育

—特に出産について—

河口 充宏 (林原生物化学研究所)

私供は、計画中の吉備製薬工場において、ハム

スターの大量飼育を行なう予定である。実験小動物の大量飼育をする上で、解決すべき問題として、作業の省力化、および NH₃ 濃度を一定レベル以下に制御する為の空調動力を含めた省エネルギー等が考えられるが、今回、それらを目的として、水洗ラックによる小動物の飼育一特に出産について、従来の床敷飼育との比較観察実験を行なった。

実験は、ゴールデンハムスターを用い、周囲をステンレス製の板で囲った金網ケージで、交配、出産させた。金網は、開口部4.8m/m角のメッシュとし、金網ワイヤーの交叉箇所は、ロール加工を施した。出産前には、ケージ内に、市販のプラスチック容器を巣箱として置き、1～2日間、動物を馴らした後、ティッシュペーパーを入れ、巣材とした。観察は、出産率、産子の発育状態等の一般観察の他、巣内の温度および室内定点での NH₃ 濃度について、床敷飼育の場合と比較した。

成績は、出産率、産子の発育とも、床敷飼育の場合と、ほぼ同様の良好な値が得られた。又、巣の保温性について、巣内温度を測定したところ、床敷の場合と差が認められず、問題ないと思われた。室内定点での NH₃ 濃度は、一定濃度を維持するのに、換気回数を、床敷飼育の場合の約1/2に減少させることが可能である。しかし、金網ケージで出産した仔の約1%が、後足の欠損するものが見られた事、飼育中、大量の餌が、餌箱スリットのすき間から、とり込まれた事など、今後、水洗ラックによる飼育をする上で、解決すべき点が残った。今回は、短期の飼育実験データーであるが、相当の改善工夫をすれば、充分、実用化可能と思われるが、長期間飼育した場合、動物のストレスの蓄積と繁殖、生育等への影響がどうなのか、未知の問題がある。

7. 実験動物飼育施設より分離される緑膿菌の血清型について

北 徳・山下 貢司(川崎医大・
実験動物飼育センター)
山口 司(同・附属病院中央検査部)

緑膿菌は、日和見感染原因菌として病院・動物施設などの衛生管理上重要視されている。本菌は、SPF 施設においてもしばしば汚染事故が報告さ

れており、動物施設にとって、衛生管理上の大きな未解決課題となっている。我々は、本菌対策の基礎とする目的で、当施設内外から得られる本菌の血清型について検討した。各所から採取した検体から、常法により分離した本菌1,180株について血清型分類を行った結果、施設内外ともに濃厚に汚染されており、衛生管理上大きな問題のあることが知れた。動物糞便では、自家生産 SPF マウスの17%、市販 SPF 動物を購入し CV 飼育室で飼育しているラットでは30%が陽性であった。これに対して、もともと CV 動物であるウサギなどの糞便からは検出されなかった。一方、血清型分布からみると、CV 区域の汚染(B, D, F, G, I, 判定不能)は、主に、保健所より払い下げられる犬の体表に附着(A, B, G, I)し持ち込まれている可能性が示唆される。他方、SPF 区域とその滅菌準備室流しからは、他区域にはほとんどみられない F 型のみ検出されたことから、SPF 区域における汚染は、隣接の CV 区域とは独立に発生したものと推察される。また、附属病院病棟からも多く本菌(B, C, E, F, G, I, K, 判定不能)が検出され、当施設との関連が懸念された。しかし、病棟および当施設の双方から B, G 両型が高率に検出されたが、病棟で最も多かった E 型は当施設からはまったく検出されないなど、両者の血清型分布に大きな差がみられ、両者の本菌汚染に直接の関連はないように思われた。しかし、施設利用者の行動如何によっては、相互に汚染源となる可能性は否定できず、注意が必要と考えられる。また、毎週持ち込まれる犬の体表に本菌が多量に附着しており、これの完全な殺滅は事実上不可能と考えられることから、定期的に本菌が持ち込まれる状況にあり、当施設の構造および運営体制の下では、本菌駆逐は極めて困難と結論せざるを得ない。

第8回岡山実験動物研究会報告

昭和60年9月28日(土)午後1時30分より川崎医科大学山下貢司先生の世話人で、同医科大学のメディカルミュージアム、3階小講堂にて開催された。

今回は、世話人の趣向で、講演4題ならびに交