



# “実験動物の選定に関するガイド”& “実験動物の命名法ガイド”初級編

岡山大学自然生命科学研究支援センター  
動物資源部門 教授 樫木 勝巳  
2018.6.1 暫定第一版



## はじめに

現在の動物実験実施に関する法体系が確立して約10年が経過、昨秋、環境省動物愛護管理室が編集に携わった「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の解説」が発行された。これまでの“おそらくこういうことであろう”と条文等を推測して実施されていた動物実験に関して、より明確な目安がその解説とともに与えられたといえる。動物を用いた教育・研究にたずさわる者はこの解説書も参考にしつつより科学的合理性のある動物実験を実施しなければならない。

一方、同時に、この10年間、本学のすべての動物実験計画を査読してきたわけであるが、特に動物実験に初めて取りかかろうとする方々の計画書では、「実験動物の特性に基づいた実験動物の選択が各動物実験計画立案時になされているのか?」、そして「実験動物の特性を理解されているのか?」という点に疑問を抱く事が多々あった。そこで、せめて実験動物供給会社が提供している各種情報を読めるようになってもらいたいと思い、この資料を作成した。

## “動物実験”とは？

動物に対してなんらかの処置を加え、その反応を読み取り、この処置が与えられない対照群（Control群）と比較して反応を解析する手段。

※法的には、「動物を教育，試験研究または生物学的製剤の製造の用，その他の科学上の利用に供すること」と定義されており、一般的な動物実験の範囲よりは広い範囲をカバーする。

科学上の目的を達成するために必要な条件

1. 動物の入手が容易で、使用できる器具やツールが揃っている等、動物の取扱や実験処置が実施しやすい。
2. 環境的な要因や遺伝的な要因が人為的にコントロールされており、観察・データ読み取りが容易で、解析しやすい。

原則として、

動物実験はコントロールされたProspectiveなものでなければならない！

## 動物実験のデータに影響する2大要因

### 1) 環境的な要因

⇒生活環境の均一性等をコントロールして解析の精度を向上させる。

→温度や照明といった変化や病原性の有無の違いといった要因を排除できれば解析しやすいかも？

※本学では、実験動物の飼養保管箇所を集約してこれら施設設備を集中的に整備及び保守を実施しているため、動物実験実施者が意識する割合は少ないと思われる。

### 2) 遺伝的な要因

⇒動物の遺伝的な背景をコントロールして解析の精度を向上させる。

#### ①個体レベルでの均一性の確保

→一因子性ならば非常にわかりやすいかも？

#### ②集団レベルでの均一性の確保

→より現実的な結果が得られるかも？

※動物の遺伝的な背景をコントロールするには本学の動物実験施設の事業規模が小さすぎるので、基本的には実験動物供給会社に頼ることになります。

## “実験動物の販売価格表”を理解できるようになろう。

日本チャールズリバー株式会社のアカデミア向けマウス販売価格（一部抜粋）

	Outbred	Inbred			免疫欠損モデル		Transgenic	Hybrid
系統名 (一般名)	ICR	BALB/c	B6N	B6J	BALB/c nu/nu	BALB/c nu/+	ApoEKO	B6C3F1
3週齢	650	1,700	1,500	2,020	—	—	—	1,980
4週齢	710	1,700	1,500	2,030	5,540	2,350	13,230	1,980
5週齢	780	1,760	1,500	2,100	5,540	2,350	13,800	2,050
6週齢	820	1,830	1,600	2,150	5,810	2,490	14,380	2,130
7週齢	870	1,900	1,700	2,220	5,810	2,490	14,950	2,210

2018年4月日本チャールズリバー株式会社価格表より転載

※資料を作った時に、たまたま手元に2018年4月日本チャールズリバー株式会社のアカデミアへの納入価格表があったので参考とします。なお、表は説明しやすいように変更しています。

この表に基づき解説します。

見慣れない英語やアルファベットの略号で書かれているので初めての方はよくわからないかもしれませんが、まずは表の各項目の意味から読んでみましょう

実験動物の  
遺伝的分類等 →

品種とは違う。→

この週齢の個体を販売するという意味。Transgenicや免疫欠損モデルは3週齢では離乳できないので、4週齢から供給されます。

	Outbred	Inbred			免疫欠損モデル		Transgenic	Hybrid
系統名 (一般名)	ICR	BALB/c	B6N	B6J	BALB/c nu/nu	BALB/c nu/+	ApoEKO	B6C3F1
3週齢	650	1,700	1,500	2,020	—	—	—	1,980
4週齢	710	1,700	1,500	2,030	5,540	2,350	13,230	1,980
5週齢	780	1,760	1,500	2,100	5,540	2,350	13,800	2,050
6週齢	820	1,830	1,600	2,150	5,810	2,490	14,380	2,130
7週齢	870	1,900	1,700	2,220	5,810	2,490	14,950	2,210

2018年4月日本チャールズリバー株式会社価格表より転載

通常、離乳週齢以降の個体が供給される。そして、飼育の手間があるので週齢が進むと販売価格が一般的に上がる。

※鹿田施設の1日あたりの利用料は8円/匹。56円/週/匹なので、ICRを使った実験において6週齢で実験のための順化開始する場合、5週齢で購入するよりは6週齢で購入したほうが16円/匹お得と結論できます。

## 実験動物の遺伝的コントロールによる分類

- 1) クローズドコロニー (outbred)  
集団としては特定の遺伝的形質を示すようにして維持された系統
- 2) 近交系 (inbred)  
個体間の遺伝的差異をできるだけ少なくなるように維持された系統
- 3) ミュータント系 (mutant)  
遺伝子記号をもって示しうる特性を持つように維持された系統
- 4) 交雑群 (hybrid)  
遺伝子的背景が明らかな状態の雑種
- 5) モングレル (mongrel)  
野生動物やmixと称される愛玩動物  
遺伝子的にコントロールされていない動物のこと。

※とりあえずこの5つを覚えましょう。特に本学でよく使われるのは1)～3)です。

## “品種 (breed, race)”と“系統 (strain)”

1) 品種は、ペット・家畜の実用的分類として用いられ、同一種内であっても区別できるような特徴を持っている集団の区分に用いられる表記のことです。

(例) ブタのランドレース、大ヨークシャー、イヌのビーグルや柴犬、  
トリのレグホン、ウシのホルスタインやジャージー、ウマのサラブレッド

2) 系統は、“計画的”な交配方法によって作出され、他と明らかに異なった遺伝的形質を共通にもった血縁関係の強い集団に対して用いられています。マウスやラットでは、系統名が一般的な通称名としても用いられます。

(例) マウス：C57BL/6、BALB/c、ICR  
ラット：SD、Wistar、Long-Evans

## “まずは、OutbredとInbredの違いから”

	Outbred		Inbred	免疫欠損モデル	Transgenic	Hybrid
系統名 (一般名)	ICR	BALB/c	 ICR   BALB/c	BALB/c <i>nu/+</i>	ApoEKO	B6C3F1
3週齢	650	1,700		—	—	1,980
4週齢	710	1,700		2,350	13,230	1,980
5週齢	780	1,760		2,350	13,800	2,050
6週齢	820	1,830		2,490	14,380	2,130
7週齢	870	1,900		2,490	14,950	2,210

2018年4月 日本チャールズリバー株式会社

ICRとBALB/cを写真で比較するとBALB/cのほうが痩せているような印象を与えますが、同じような白いマウスに見える。何が違うのか？

わざわざ2倍以上の価格差があるのにBALB/cを使う理由は何か？

## クローズドコロニー (closed colony, Outbred)

マウス・ラットにおいて5年以上外部からたねとなる動物を導入することなく一定の集団内で繁殖し、母集団がさらに細分化されて遺伝的に分離・隔離が生じないように維持されている群と定義される。すなわち、クローズドコロニーでは個体間の遺伝的な性質にばらつきを残しつつ、集団としては特定の遺伝的形質を示すようにして維持されている。クローズドコロニーは、精度の高い遺伝子機能の解析には向かないが、一般に飼育がしやすく、産仔数も多く、哺育能も優れていることから、胚移植時の継母や生物検定用といったたくさん動物を使う必要がある場合（用途）に用いられる。

当然ながら、ある程度の生産規模がないとoutbreedingできないので、クローズドコロニーとして維持することができない（地方国立大学医学部の動物実験施設レベルではコスト的にも不可能）。

繁殖場ごとにある程度の遺伝的変異が含まれている（遺伝的に細分化されている可能性がある）ので、同じ系統名を与えられても供給会社、供給会社の飼育場間に遺伝的な差異があるということを考慮に入れて使用する。

命名法＝生産者（維持機関）：クローズドコロニー名(由来となった近交系統名)

例えば、

ICRマウスは、日本クレアとSLCからも供給されてもいますが、それぞれJcl:ICR、Slc:ICRと表記される。すなわち、**区別して用いられるべき状況があるということを理解する。**

## 近交系 (inbred)

マウス及びラットにおいて兄妹（姉弟）交配を20世代、もしくはそれ以上継代した系統を近交系とする。この系統の各個体は、一組の共通の祖先に遡ることができる。近交系となった時点で、それぞれの個体のゲノムには、僅かなヘテロ接合性しか残されていない。従って、同じ生育場から供給されたものを用いている限りにおいて、各個体は遺伝的に同一と見なすことができる。

命名法=系統名/亜系統名（ラボコード）（ラボコード）・・・〈サプライヤーコード〉

C57BL/6またはB6と呼称されるマウスは、通常、C57BL/6N、C57BL/6Jが多く用いられている。同じ亜系統6であるが分離されて時間が経っているので基本的には別の遺伝的背景をもったものとして同一視しない。なお、“N”はNIHの“N”であり、“J”はジャクソンラボラトリーの“J”である。**NipponやJapanではない。**

例1) C57BL/6JJcl: 日本クレア（株）から供給されるジャクソンラボラトリー由来C57BL6の意

例2) WKY/NCrlCrij: 日本チャールズ（株）から供給されるWistar-Kyotoラットのこと

→このラットは、京都大学で維持されていたOutbred Wistarに由来。1971年 NIHにて兄妹交配を開始し、1974年米国チャールズリバーでSPF化(F11)、1981年 F25で日本チャールズ・リバー(株)に導入された近交系ラット。OutbredのWistarラットとは、実験動物として特性が異なっていると考える。

## 近交系 (inbred) を用意する目的

「近交系」は、同一系統内で個体間に現れる遺伝的変異をできるだけ少なくし、遺伝的差異による表現系の違いをできるだけ**見出しやすくするために**作製されたものである。

正確な結果を得るためには、母集団からまんべんなく抽出された偏りのない標本を用いるべき（これを無作為化（randomization）という）※であるが、近交系は、母集団がすでに偏りをもった集団であるという点を考慮に入れておく必要がある。近交系は、初期スクリーニングに重きをおいて用意されたツールと考えることができる。

※R.A.Fisher(1890—1962)の三原則のひとつ、他に反復（replication）と局所管理（local control）が良い結果を得るために必要な原則であると提唱した。

当然ながらmongrelのひとつであるヒトに近交系で得られた結果を適用するときには、結果が再現しないことがある。実験動物として特性を理解した上でデータの外挿化を実施する必要がある。

“C57BL/6は二つの研究機関由来のものがよく使われる”

	Outbred	Inbred			免疫欠損	Hybrid
系統名 (一般名)	ICR	BALB/c	B6N	B6J	BALB/c nu/nu	B6C3F1
3週齢	650	1,700	1,500	2,020	—	1,980
4週齢	710	1,700	1,500	2,030	5,540	1,980
5週齢	780	1,760	1,500	2,100	5,540	2,050
6週齢	820	1,830	1,600	2,150	5,810	2,130
7週齢	870	1,900	1,700	2,220	5,810	2,210



2018年4月日本チャールズリバー株式会社価格表より転載

毛色がBlackに固定されC57BLと命名されたマウスのうち6番目の亜系統がC57BL/6です。1947年にジャクソン研究所に導入されC57BL/6J (B6J) となりました。NIHはジャクソン研究所からB6Jを導入し、C57BL/6N (B6N) として維持してきました。見た目等はよく似ていますが、以下のような相違が知られ、実験結果に影響を及ぼすことが知られています。B6N は *Crb1* の変異により進行性の斑状角膜変性症になります。一方、B6J は *Nnt* の変異をもち、グルコース恒常性の異常に関してB6Nより強い反応を示すことが報告されています。

※その他未知の相違が存在すると考え、一旦選択したら供給会社等を固定するのが一般的です。

免疫欠損モデルであるBALB/c-*nu*のように遺伝子記号で示し得るような遺伝子型を特性として保持している系統が用意されている場合があります。

	Outbred	Inbred			免疫欠損モデル		Transgenic	Hybrid
系統名 (一般名)	ICR	BALB/c	B6N	B6J	BALB/c nu/nu	BALB/c nu/+	ApoEKO	B6C3F1
3週齢	650	1,700	1,500	2,020	—	—	—	1,980
4週齢	710	1,700	1,500	2,030	5,540	2,350	13,230	1,980
5週齢	780	1,760	1,500	2,100	5,540	2,350	13,800	2,050
6週齢	820	1,830	1,600	2,150	5,810	2,490	14,380	2,130
7週齢	870	1,900	1,700	2,220	5,810	2,490	14,950	2,210

2018年4月日本チャールズリバー株式会社価格表より転載

このような特定の遺伝形質を維持することができた系統を特に**ミュータント系**と呼びます。

## 遺伝子変異動物の命名方法の解説



BALB/c-nuとは無胸腺、外見的に無毛の表現系を示す代表的な突然変異遺伝子をもつマウスです。この変異遺伝子がnuと名付けられ、以下のように呼称されます。

**BALB/c-nu**

系統名/亜系統名ー (ハイフン) 遺伝子記号 (イタリック)

遺伝子記号は、大文字で始まる場合=優性遺伝子、小文字の場合は劣性遺伝子を示します。

上記の命名方法では、アレル構造を示すことができないので、BALB/c-nu/nuやBALB/c-nu/+のように表現する場合があります。

価格表にはコントロール群用のBALB/c-nu/+が用意されていることからわかるように、この表現系は単一の劣性遺伝子nuが支配していることがわかります。

このような突然変異が見いだされたら、通常、その遺伝子が残るように既存の近交系へ導入を図り、新たな近交系の確立を図ります。このようにして作られた新たな近交系をコンジェニック系 (congenic strain) と呼びます。つまり、遺伝的背景の均一化を行い、遺伝子レベルでの比較実験が行いやすいようにするわけです。nuは、FOXN1が破壊されたものであると明らかにされていますから、日本チャールズリバーのホームページでは、CAnN.Cg-Foxn1<sup>nu</sup>/CriCrljとも記載されています。異なった表記ですが、同じマウスです。

CはBALB/cの略号、An及Nは維持されてきた研究機関を示します。Cgはコンジェニック系ということを示し、Foxn1<sup>nu</sup>はFOXN1がnuのタイプに突然変異しているということを示します。なお、スラッシュ以下は近交系の命名方法と同じです。

## “ 遺伝子組換え動物が現在の実験動物の主流”

	Outbred	Inbred			免疫欠損モデル		Transgenic	Hybrid
系統名 (一般名)	ICR	BALB/c	B6N	B6J	BALB/c nu/nu	BALB/c nu/+	ApoEKO	B6C3F1
3週齢	650	1,700	1,500	2,020	—	—	—	1,980
4週齢	710	1,700	1,500	2,030	5,540	2,350	13,230	1,980
5週齢	780	1,760	1,500	2,100	5,540	2,350	13,800	2,050
6週齢	820	1,830	1,600	2,150	5,810	2,490	14,380	2,130
7週齢	870	1,900	1,700	2,220	5,810	2,490	14,950	2,210

2018年4月日本チャールズリバー株式会社価格表より転載

上記の表で際立って高価格の実験動物があります。それは遺伝子組換え動物です。実験動物の命名規則に基づくとB6.129P2-Apoe<sup>tm1Unc</sup>/Jと表記されるこのマウスは、ApoE欠損マウスやApoeノックアウトマウスと呼ばれることもあります。



## トランスジーン

マウスの生殖系列に安定して導入されたDNAは、トランスジーンと呼ばれる。このようなトランスジーンをもった動物をトランスジェニック動物 (Tg動物) という。トランスジーンの導入方法には以下の2種類に分類される。

### 1) ゲノム中への無作為な挿入によって起こったもの

この方法で作成されたトランスジーンをもった動物を単にトランスジェニックマ動物と呼ぶことがある。

### 2) ある遺伝子座において相同組換えによって標的破壊して作製されたもの

この方法では、標的となった遺伝子を破壊することで実現する。このようにして遺伝子の発現を止めた動物をノックアウト (KO) 動物と呼ぶ。また、遺伝子配列を破壊するためにGFP等の蛍光タンパク質の遺伝子配列を挿入し、標的遺伝子の欠失を実現すると同時に挿入遺伝子が発現するようにした動物を特別にノックイン動物と呼ぶことがある。

## ノックアウト動物の命名方法の解説

ノックアウト動物に関してはgenomicsの発展とともに様々な方法が考案されております。動物実験計画書の審査を通して通称名 (例えば、○○○KOマウス) は、どの遺伝子組換え動物なのか一見して判別できません。添付の遺伝子組換えDNA計画書に書いてあるはずですが、○○○の部分と遺伝子名が一致していない例も多いので、確認作業が煩雑、動物実験計画書の審査の遅滞を招いています。そこで 本学では動物実験計画書の動物種等の欄の系統名に命名規則 (実験動物供給業者や国際データベースで採用) に準じた名称を記述 (通称名に追記) していただきたく、ApoE KOマウスを例に解説します。

例えば、日本チャールズリバーから供給されているApoE KOマウスは、カタログ等では、「B6.129P2-*ApoE*<sup>tm1Unc/J</sup>」とも表記されています。これは以下の通りの意味になります。

ES細胞の相同組換えで標的破壊された結果として得られる突然変異については、系統名-標的破壊された遺伝子記号 (イタリック) と“tm”+番号+施設記号 (上付き文字) で表記するのが基本です。

すなわち、B6.129P2-*ApoE*<sup>tm1Unc/J</sup>とは、ノースカロライナ大学で作製された最初の*ApoE*遺伝子の標的破壊突然変異を示し、C57BL/6にコンジェニック化したと言う意味です。なお、「.129P2」ドットは区分を示し、129P2系統から作出したES細胞\*を用いたことを示します。本学の動物実験計画書では、ここまでの情報を要求していませんので、B6-*ApoE*<sup>tm1Unc/J</sup>と記述しても問題はありません。

\*C57BL/6のES細胞の作出が難しいこともあり、129系統のマウスES細胞を用い、コンジェニック化したという時代がありました。

## “交雑系は近交系の特徴を持つスクリーニング試験用動物”

系統名 (一般名)	Outbred	Inbred			免疫欠損モデル		Transgenic	Hybrid
		BALB/c	B6N	B6J	BALB/c nu/nu	BALB/c nu/+		
3週齢	650	1,700	1,500	2,020	—	—	—	1,980
4週齢	710	1,700	1,500	2,030	5,540	2,350	13,230	1,980
5週齢	780	1,760	1,500	2,100	5,540	2,350	13,800	2,050
6週齢	820	1,830	1,600	2,150	5,810	2,490	14,380	2,130
7週齢	870	1,900	1,700	2,220	5,810	2,490	14,950	2,210

2018年4月日本チャールズリバー株式会社価格表より転載

異なる2つの近交系間の交雑群F1系は、ヘテロ性が高くなり、両親となる系統の優性形質の表現型や反応を示す一方で、各個体間の遺伝的なバラつきが近交系と同様に少ないとされています。また、F1では雑種強勢(ヘテロシス)によって、近交系よりも強健な動物が得られ、環境に対する調節機能が高く、悪性腫瘍の自然発症率も低く、寿命も長くなります。これらの特性を利用して、ガン研究やスクリーニング試験に利用されています。(♀の系統略号) (♂の系統略号) (世代数) で命名されます。

19

## 最後に一言

これでカタログや価格表が理解できるようになると思います。なんとなくこれまでC57BL6/Jを使用していた方は、もしかしたらC57BL6/Nを使っていたら500円/匹の研究経費が削減できたかもしれません。6群 (N=5) だと15,000円です。バカになりませんね。

動物実験は、数ある実験手法の中でも極めて労働集約率が高い手法です。つまり、それだけ人手を必要としているということは、培養細胞等の実験系に比べ、ハイコストとなりがちです。

限られた予算で効率的に実験を実施するためにも正しい知識を身につけましょう。

20