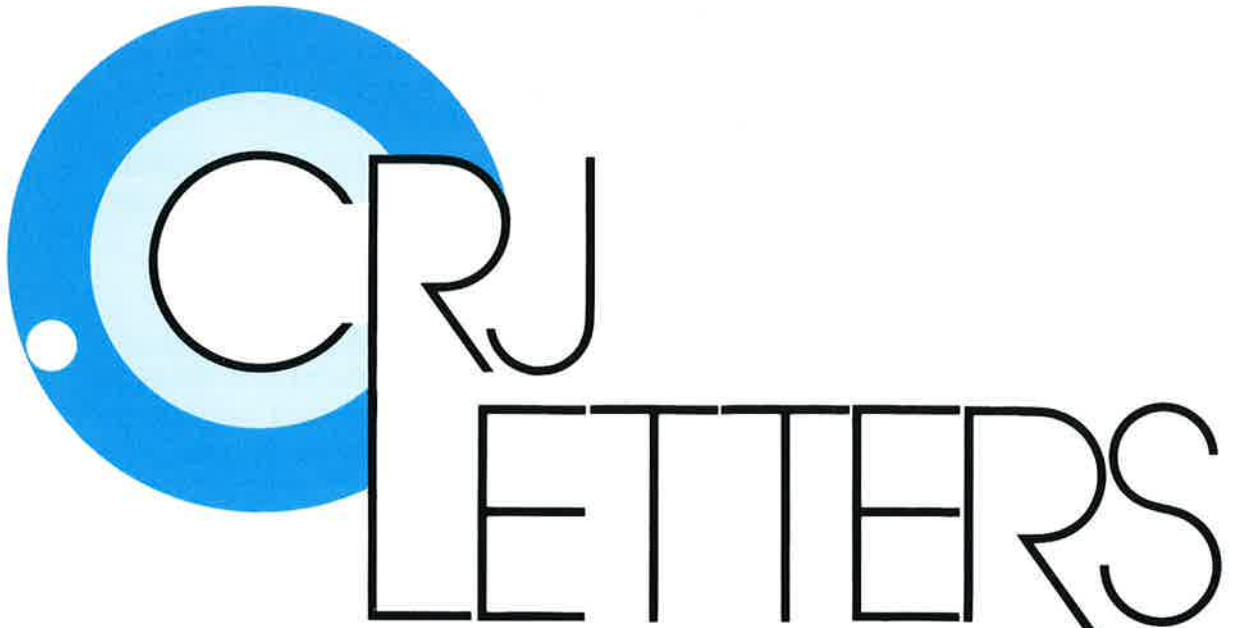


Vol.4 No.2
October 1991



CRJ LETTERS

卷頭論文

移植実験研究と近交系ラット

Charles River
Japan Inc.  FROM THE
HAND OF THE
VETERINARIAN
TO RESEARCH

移植実験研究と近交系ラット

東京医科大学八王子医療センター臓器移植部 外科部長 玉置 透

はじめに

欧米における臓器移植は、すでに確立された医療として臨床の場に定着しているが、さらに安全な医療技術として確立するために、新しい免疫抑制剤の開発や免疫学的寛容の導入を端とする移植免疫の研究が盛んに行われている。これらの研究を円滑に推進するために、多くの実験動物が重要な役割を演じているが、問題点のひとつとして、ヒトとの相関性に乏しい点があげられる。相関性の問題として、1) ヒトと動物の種属差、2) 遺伝的背景の差異、3) 免疫機構の差異、4) 薬物代謝、感受性の差異などがあげられる。これらの問題点を踏まえつつ、実験研究領域とくに基礎的な免疫研究に関しては、従来より遺伝的背景の確立されているマウスが多くの研究者たちにより使用されてきたが、近年、ラットに関しても、解剖学的観点から手術手技がより容易であること、遺伝的背景についても解明されてきたことから繁用されてきている。

ここでは、移植実験研究に用いられるラットについて、その遺伝的背景ならびに使用状況の概要を述べるとともに、系統維持、品質管理についての問題点についても言及したい。

ラットの主要組織適合性遺伝子複合体(MHC)

それぞれの脊椎動物は移植片拒絶反応を引き起こすMHCを有し、この領域の遺伝子は機能的に3つの遺伝子複合体に分けられている。クラスI分子の α 鎖は43KDのペプチドであり、 β_2 ミクログロブリンと結合している。クラスII分子は α 鎖34KDと β 鎖28KDのペプチドが結合したヘテロ二量体である。クラスIII遺伝子はC3変換酵素の形成に関

与する補体成分をコードしている。これらの遺伝子は多型性を有し、ある特定のMHC遺伝子群は“ハプロタイプ”と定義されている。

ラットのMHCについては、近年Gillらの細胞遺伝子学的研究により、ラットのクロモソーム20に位置していることが判明した¹⁾ (図1)。

近交系ラットのハプロタイプ

ラットのMHCは、1977年までは各研究者によりH-1、Ag-BやRなどと称されていたが、1978年Gillらによって組織された“the First International Workshop on Alloantigenic Systems in the Rat”において“RT1”と正式に呼称することが決定された²⁾。表1は近交系ラットの様々なハプロタイプと移植研究に繁用されるラットの系統を示した^{3,4)}。

移植研究に用いられる実験動物—近交系ラットの役割

1986年から1990年までに発刊された移植雑誌“Transplantation”中の発表論文から、使用され

表1 Haplotype of inbred rat strains.

Haplotype	Strains
a	AVN, DA (av1), ACI (av1), ACP (av1)
b	BUF, ALB
c	AUG, PVG
d	BDV, TAL (dv1), BDIX (dv1)*
e	BDV II
f	AS2
g	KGH
h	HW
i	BI
j	LEJ
k	WKA, OKA, W*, KYN*
l	LEW, F344 (lv1), BS (lv2), BH (lv3), A990 (lv4), BIL/1 (lv5)
m	MNR
n	BN
o	MR
p	RP
q	NIG-III
s	WIN
t	TO*
u	WF, YO, SDJ*, LEP (uv1), LE (uv2), OM (uv3)

from Gill, T. J. III. et. al. 1987

*from Aizawa, M & Natori, T. 1988



著者プロフィール

医学博士。1974年、北海道大学医学部卒業。1983~85年、英国ケンブリッジ大学に留学。1987年、国立小児病院小児医療研究センター実験外科生体工学部室長を経て、現在、東京医科大学八王子医療センター臓器移植部外科部長。主な研究テーマは、新しい臓器保存液の開発、免疫生理活性物質の探索など。趣味はゴルフ、スキー、囲碁、油絵など他人がなすこと全て興味あり。



た各種実験動物の年度別推移を検討した(図2)。実験動物の種類は多岐にわたっており、マウス、イヌ、ラット、ラビット、ブタ、サルのほか、ハムスター、ウシ、ウマ、ニワトリからカエル、ミミズ、コイ、カなどの昆虫まで幅広く使用されている。年度別にみると、マウスとラットが使用実験動物の大部分を占めており、大動物では、従来のイヌから動物愛護の問題もありブタへ移行しつつあることがうかがえる。

近交系ラットは様々なハプロタイプの組み合わせによる各種臓器移植の研究に用いられているが、ある種の遺伝子およびその産物の研究のためにコンジェニックラットが使用されている。現在ではほとんどのハプロタイプのMHC-コンジェニックラットが入手できるが、表2は使用頻度の高い近交系ラットならびにそのコンジェニックラットを示した。近交系ラットの年度別使用頻度では、LEW(RT1^k)およびBN(RT1ⁿ)が増加している(図

3)。この代表的な近交系ラットLEWおよびBNは心、肝移植モデルのほか基礎免疫学の研究にとくに数多く使用されている。ラット心移植モデルは手技的にも簡便であり、異所性に移植されたグラフトが拒絶されて心停止した場合、その判定がきわめて容易であるところから、新しい免疫抑制剤の効果判定や免疫寛容の導入などの実験に好んで用いられている。また、ラットの遺伝的背景が明らかになるに従って、マウスにかわり基礎免疫学の場合にもニーズが高まっている。

移植研究の分野に近交系ラットが注目されてきたのは、ZimmermannやKamadaらが各臓器の主要血管の吻合にポリエチレン製のカフを用いて、移植後高い生着率を示すようになったことも一因として考えられる⁵⁻⁷⁾。筆者もラット肝移植モデルを用いて、48時間低温灌流保存した冷虚血肝の同所性移植に成功した⁸⁾が、手縫い吻合と異なり、カフはきわめて有用であった。

図1 Structure of the major histocompatibility complex in the rat. (From Gill III T.J. et al 1990)

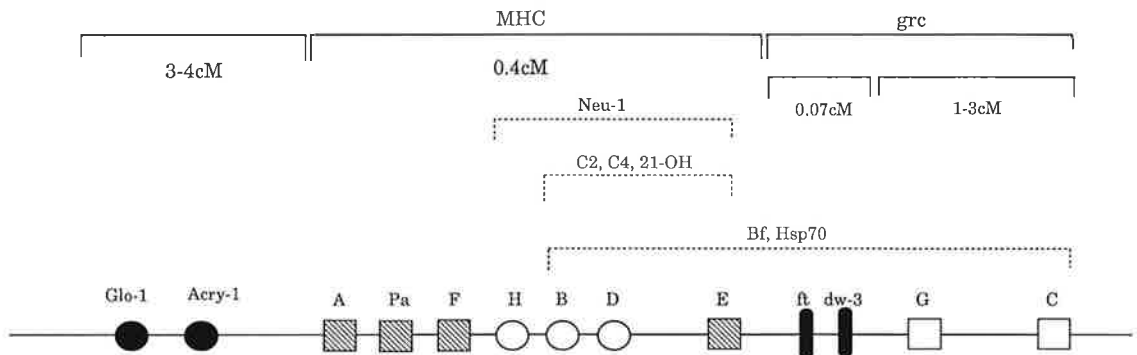


図2 Yearly changes of experimental animals used for transplantation researches. (From "Transplantation" published between 1986 and 1990)

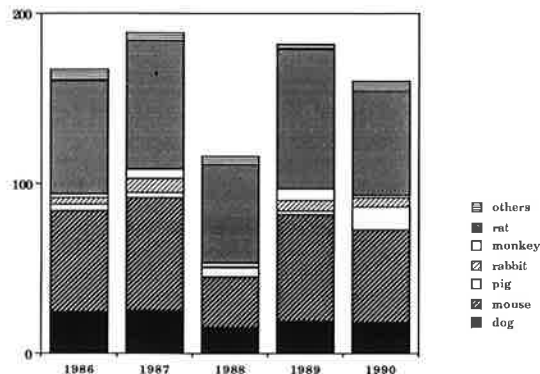


表2 Inbred rat strains used for transplant research from "Transplantation" published between 1986 and 1990

Haplotype	Strain	Congenic rats
RT 1 ^a	DA, ACI	LEW1A, PVG1A
RT 1 ^b	BUF, ALB	
RT 1 ^c	PVG, AUG, CAP	PVG2A, AUG2B
RT 1 ^f	AS 2	
RT 1 ^k	WKA	
RT 1 ^{l*}	LEW, AS	BN1L, PVG RT1I
*Variants : F344, BS, BH, AGUS		
RT 1 ⁿ	BN	LEW1N, DA1N
RT 1 ^{u**}	WF, YO	
**Variants : WAG, Wistar, AO, LOU		

近交系ラット系統間の臓器移植

1) 各臓器移植後の生着率の比較検討 (表3)

種々の臓器の移植後の免疫応答能には差異が認められる。拒絶系の組み合わせACI(RT1^a)をドナー、LEWをレシピエントとして心、皮膚、腎および肝移植を行った。心移植片は平均6.3日、皮膚は平均8.3日、腎は平均8.9日であったが、肝は平均10.2日と最も長い生着日数を示した。

2) 肝移植

近交系ラットの肝移植において、ある系統間では拒絶されずに長期間生存するが、他の系統間では短期間に拒絶されることが観察され、移植片に対するホストの免疫応答能は近交系ラット系統間の組み合わせに依存していることが証明された⁹⁾(表4)。DA(RT1^a)からLEWに移植した場合は平均11日で拒絶されるが、PVG(RT1^c)からBNでは平均36日で拒絶されるまで生存する。一方、DAからPVGへの移植では肝移植片は拒絶されず半永久的に生存する。これらの長期生着ラット系統間の組み合わせでも、皮膚、腎、心などの移植片は常に

急性拒絶反応が出現するので、肝に特異的な現象と考えられている。

DA肝を拒絶系、非拒絶系ならびにそのF1ハイブリッドラットに移植した場合の移植後生着率(表5)を検討した¹⁰⁾。DA肝と非拒絶系PVG、拒絶系BNさらにその(PVG×BN)F₁(RT1^{cn})に移植したところPVGとF₁では長期生着を示し、BNでは平均16.7日で拒絶死亡した。

また、PVGラットをレシピエントとして、同系、非拒絶系DA、拒絶系BNおよび(PVG×BN)F₁の肝を移植して、術後の生化学的検査値(GPT)の変動(図4)を検討した¹¹⁾。同系および非拒絶系ではそれぞれ術後4、9週間で正常域に回復したが、F₁では拒絶死亡を回避しているとはいえ、GPT300u/l前後と高値を維持したままであった。一方、拒絶系では術後1週間ですで

図3 Yearly changes of inbred rat strains used for transplantation researches. (From "Transplantation" published between 1986 and 1990)

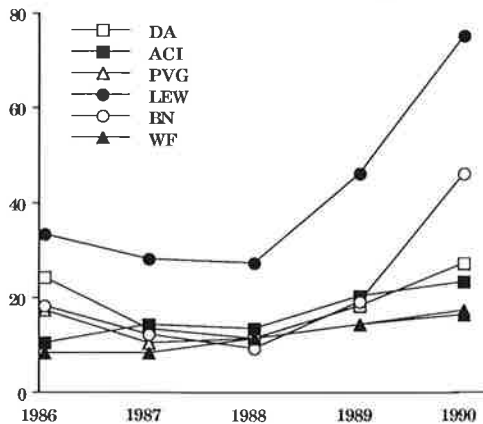


表3 Various organ graft survivals
ACI(RT1^a)→LEW(RT1^l)

Organ	Survival time (day)	Mean survival time (mean days±SE)
Heart	6,6,6,6,6,7,7	6.3±0.5
Skin	6,7,7,8,8,10,10,10	8.3±1.6
Kidney	7,8,8,9,9,10,11	8.9±1.3
Liver	9,9,9,9,10,10,10,11,12,13	10.2±1.4

Tamaki T: unpublished data (1985-6)

表4 Survival of orthotopic liver transplantation in inbred rats

Donor strain (MHC haplotype)	Recipient Strain (MHC haplotype)	Graft survival (days)	Mean survival time(days)
DA(RT1 ^a)	PVG(RT1 ^c)	191,218,232,288,631	313
PVG	DA	179,198,216,222,305	224
BN(RT1 ⁿ)	DA	175,198,201,209,298	216
BN	PVG	90,171,211,281,297	210
BN	LEW(RT1 ^l)	152,178,226,251	202
LEW	DN	114,147,195,236,291	197
AUG(RT1 ^c)	DN	116,124,136,198,231	161
BN	AUG	47,49,50,53,63	52
LEW	BN	42,46,48,53,53	48
AUG	BN	38,39,46,49,53	45
PVG	BN	28,29,32,35,57	36
LEW	PVG	29,31,32,32,39	32
AUG	LEW	17,17,18,19,20	18
PVG	LEW	11,15,16,18,20	16
DA	LEW	9,11,11,12,13	11
DA	BN	8,9,11,12,12,13	11
DA	AUG	10,10,11,12,13	11

from Zimmermann F. A. (1979)

表5 Survival of DA liver grafts in rejector, non-rejector and F1 hybrids

Recipient	RT1 haplotype	R/NR status	Mean survival time (days)
PVG	c/c	NR	> 100
BN	n/n	R	16.7±7.1
(PVG×BN)F ₁	n/c	(R×NR)F ₁	> 100

from Kamada N. et. al. (1985)



に高値を示し2週間以内に拒絶死亡した。

以上のことから、ラットの肝移植ではドナーとレシピエントの組み合わせにより拒絶反応の時期が異なり、ある系統間では免疫学的寛容が誘導されるがそのメカニズムは多くの因子が関与していると考えられている。Kamadaらの研究では、1) 移植されたドナー肝に殺細胞性に機能するリンパ球はKupfer細胞などに取り込まれることにより、循環血中から消失し、2) ドナーから免疫抑制活性を有する大量の可溶性MHC抗原を血中に放出すること、3) 組織レベルでの拒絶現象に伴って、種々の抗体や免疫抑制系細胞が出現し寛容状態の維持に働くことを報告している。これらの機序について、ラットの特異性を含めたさらに詳細な検討が必要であると思われる。

3) 心移植

通常、移植研究に用いるラット心移植モデルは、異所性移植のダブルハートであるため心機能自体の評価には適さない。従って、拒絶反応の判定が簡便である点から、新しい免疫抑制剤の効果判定、免疫的寛容状態の導入などに用いられている。また、手技的にきわめて容易であるところから、ラットとハムスターやマウス間の異種心移植などにも積極的に応用されている¹²⁾。

4) 腎移植

ラット腎移植モデルを使用して、免疫的寛容導入などの研究が行われていたが、尿管膀胱吻合をめぐる手技上の問題により最近では特定の研究施設において続けられている。その理由として、尿管系の再建はカフを使用することにより比較的容

易であるが、尿管膀胱吻合は術後狭窄に陥りやすく移植成績に影響を与えるところにある。しかしながら、現在臨床的に最も多く使用されている免疫抑制剤サイクロスポリンなどの腎毒性などの評価については、ラット腎移植モデルはきわめて有用である。免疫抑制剤などの薬理作用などに関しては、必ずしも近交系ラットを使用する必要はなく、一般的にクローズドコロニーSPFのWistar (RT1^u)系ラットやSDラットが主として用いられている。

5) 膵移植

ラットを用いた膵移植の研究は近年盛んになってきている。これは欧米において膵移植が糖尿病末期患者に対する根治療法として広く受け入れられてきたからであり、わが国でも糖尿病性腎症に対して膵腎同時移植が積極的に応用されている。膵移植には、生体から分離したLangerhans島移植(以下ラ島移植)と血管吻合法による全膵あるいは部分膵移植があるが、ラ島移植の長期生着例は未だ報告されていず、臨床的には全膵移植が広く行われている。

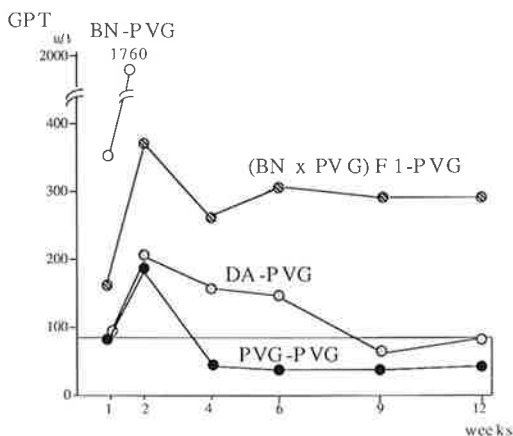
近交系ラットを用いた膵移植研究は、ドナー血、脾細胞などのアロ抗原を投与するDonor specific transfusionなどの免疫的寛容状態の導入や免疫抑制剤の効果を検討するうえで有用である。インスリン依存性糖尿病の病因に関する研究では、近交系ラットにストレプトゾトシンなどを投与した糖尿病モデルを作成したり、BBラット¹³⁾などのモデルも検討されている。しかしながら、免疫抑制剤による膵毒性などの研究では、腎移植モデルと同様に必ずしも近交系ラットを使用する必要はなく、クローズドコロニーSPFを用いることが多い。

一方、ラ島移植では近交系ラットはハプロタイプの異なった同種移植やハムスター、モルモットなどの間での異種移植のモデルとして繁用されている。

6) 皮膚移植

従来より近交系ラットを用いた移植研究は皮膚移植がほとんどであった。しかし、皮膚移植後の拒絶反応の発現ならびに生着日数の評価に関して、拒絶反応によるグラフトの壊死なのか、移植技術の稚拙による血流障害による壊死なのか、あるいは両者のほかに感染が合併している場合、これらの鑑別診断は困難であるので正しい判断がしにく

図4 Serum GPT levels in liver-grafted rats in rejector and non-rejector combination. (From Kamada N. et. al. 1983)



いことがある。とくに手技的にも血管吻合を必要としないところから、現在では基礎的移植免疫研究はマウスで十分その役割が果たされており、遺伝的背景のみならず操作性、経済性の面からも皮膚移植領域では有用であると思われる。

7) 小腸移植

種々の原因による短腸症候群は経静脈栄養法が発達した現在でも治療手段として限界があり、小腸移植の適応となっているが、移植小腸の機能的、免疫学的な至適長さの選択など、今後解決されねばならない問題が多く残されている。また、ドナー腸管膜にはリンパ節が豊富に分布しているため、移植小腸由来のリンパ球がレシピエントの組織を攻撃するいわゆる“GVH”反応が懸念されており、これらの検討のためにも、近交系ラットを用いた小腸移植の研究が盛んに行われている¹⁴⁾。

8) 臓器保存

現在、臓器保存液として“UW”液¹⁵⁾が臨床的に用いられているが、その開発過程ならびに前臨床評価において、ラットは重要な役割を演じてきた^{16,17)}。一般に、新しい保存液を開発する場合、構成する電解質濃度、浸透圧、pH、細胞保護添加薬剤、コロイドなど各臓器による至適条件の設定が要求されるが、これらの保存液の至適条件のほかにも、冷却温度、酸素濃度、灌流圧などの灌流条件が複雑に影響してくる。従来、イヌなどの大動物を用いた前臨床研究に先だって、細胞あるいは組織スライスにより検討していたが、前述したようにラット心、腎ならびに肝移植術が、ポリエチレン製のカフを使用することにより簡便化し、加えて保存され脆弱した臓器の血管系を損傷することなく、安全に吻合できることが確立されたため、一層この領域の研究が盛んになってきた。最近では、ラット心、腎、肝保存のみならず、膵十二指腸、小腸保存などにも積極的に応用されているが、この領域の研究では必ずしも遺伝的に制御された近交系ラットを使用しなくても可能である。

近交系ラットの系統維持に関する問題点

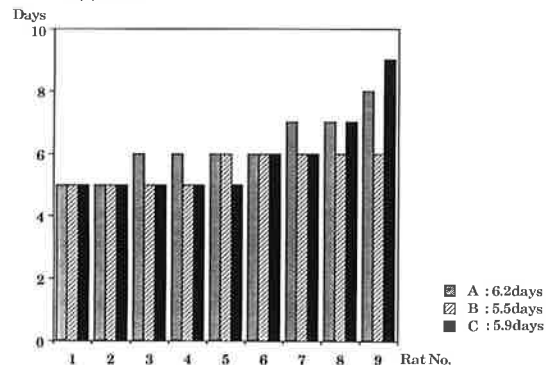
以上述べてきた移植研究を支えるためには、いつでもどこにいても遺伝的にも生化学的にも同質の近交系ラットが入手されねばならない。この問題を検討するために、まず国内の供給三メーカーから入手した近交系ラットを用いて心移植を行い、各供給メーカー間の系統維持の統一性について検

討した(図5-A)。

BNをドナーとして、LEWをレシピエントとした強い拒絶系の異所性心移植を行い、移植片の拍動停止までの生着日数は、A社の近交系ラット間では平均6.2日、B社は平均5.5日、C社では平均5.9日と差が認められた。また、B社では心移植ラット個体間の生着日数の変動は1日であったのに比較して、A社では5日から8日と3日間の差を示したことは近交系ラットの系統維持に関する問題点として指摘せねばならない。

さらに、同一メーカーにおける近交系ラットの系統管理の問題を同様の心移植モデルを用いて検討した(図5-B)。(LEW×BN)F₁をドナーとして、LEWをレシピエントとした中等度の拒絶系の異所性心移植を行った。1989年に供給を受けたラット間の平均生着日数は6.2日であったが、5日から9日まで生着日数の差が認められたため、移植免疫研究には用いることができず、同メーカーに近交系ラットとしての生化学的、微生物学的ならびに遺伝学的管理を重視するとともにこれらの再検討を求めた。1990年に供給されたF₁ラットで同様の心移植実験を行った結果、平均生着日数6.0日であり、移植ラット間においても±1日の変動までに改善した。しかしながら、その後1991年に供給されたラット間の移植の平均生着日数は6.5日であり、移植ラット間でも5日から9日と初期の状態に復した。ラット専門メーカーにおいても、遺伝子的に制御された近交系ラットを系統管理、維持していくことは困難な作業であるのかも知れない。

図5-A Survival time of heterotopic heart allograft in the rat. (BN to LEW) combination by inbred rat strains obtained from the three different domestic suppliers.





そこで、移植研究に用いられる近交系ラットの状況を国内から海外に視点を変えてみた。表6は1986年から1990年までに移植雑誌“Transplantation”に掲載されたものであるが、海外のメーカーから供給された近交系ラットを使用した心移植実験の無処置対照群の平均生着日数の比較検討した。強い拒絶系であるACIとLEWの組み合わせを用いた場合、供給元の記載されていなかったWaymack J.Pらの報告¹⁸⁾では平均生着日数は5.5日、Harlan Sprague Dawley Inc. (Walkersville, USA)から供給されたOluwole S.Fらは¹⁹⁾平均6.5日、Simonsen Laboratory (USA)から供給されたMurase Nらは²⁰⁾平均6.3日であり、筆者は静岡から供給された近交系ラットを用いた結果平均5.5日であり、この組み合わせでは特に大きな差は認め

られなかった。しかしながら、比較的穏やかな拒絶系である(LEW×BN) F₁とLEWの組み合わせでは、Harlan Sprague Dawley Inc. (Walkersville, USA)から供給されたBalsi J.Dらの報告では²¹⁾平均7.3日、記載のないFoegh M.Lらは²²⁾平均8.5日、LEWはCharles River Inc. (Wilmington, USA)から(LEW×BN) F₁はHarlan Sprague Dawley Inc. (Hasslett, USA)からのProp Jらは²³⁾平均13.8日であった。筆者の経験ではこの組み合わせでは平均6.3日であったところから、このようなハイブリッド交配を重ねた場合は極く僅かな遺伝子レベルの差が生体の免疫応答能に大きな違いを生じさせることとなることが判明した。

図5-B [(LEW×BN) F₁ to LEW] combination by inbred rat strains obtained from the same domestic supplier between 1989 and 1990. (A) 1989 (B) 1990 (C) 1991

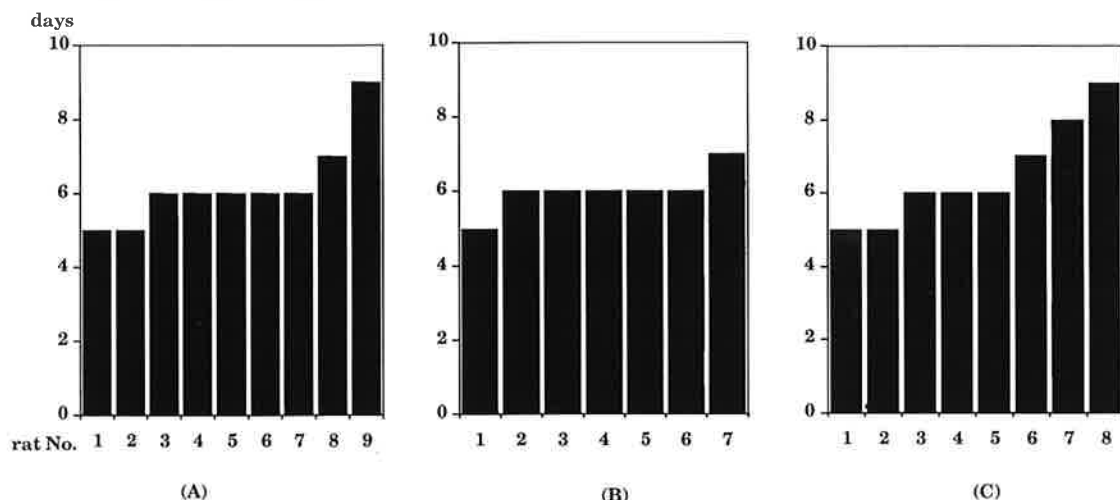


表6 A comparison of survival time after heart allografting with use of commercially available inbred rat strains

Combination	Supplier	Survivals(day)	MST*	First auther	Year
1 .ACI→LEW	N.D.**	N.D.	5.5±0.3	Waymack J.P	1987
	HSD***	6,6,6,7,7,7	6.5±0.5	Oluwole S.F	1988
	SL****	6,6,6,6,7,7	6.3±0.5	Murase N	1990
	Sizuoka	5,5,5,6,6,6	5.5±0.5	Tamaki T	1990
2 .(LEW×BN) F ₁ →LEW	HSD	N.D.	7.3±1.0	Balshi J.D	1986
	N.D.	N.D.	8.5±0.4	Rowles J.R	1986
	HSD,CR*****	12,13,13,15,16	13.8±1.6	Prop J	1987
	Seiwa	6,6,6,6,6,7,7	6.3±0.5	Tamaki T	1990

* : Mean survival time, (mean day ±SE)

** : not described, *** : Harlan Sprague Dawley Inc. (USA)

**** : Simonsen Laboratory(USA), ***** : Charles River Inc. (USA)

from "Transplantation" Published between 1986 and 1990

おわりに

欧米のみならずわが国においても末期臓器不全の根本的治療法として臓器移植が推進されてきているが、より安全な医療として確立するためには、複雑な生体間の免疫応答能やその制御法に関してさらに検討されなければならない。その基礎的研究を支えるものがマウスであり、ラットである。従来より、臓器移植自体の研究は他の分野とは異なり、臨床系のしかも外科系の研究者たちが検討してきたが、その対象動物はイヌ、ブタ、サルなどの大動物が主体であった。しかしながら、移植研究の多様化とともに、大動物の使用は遺伝的背景や再現性に欠くうえに経済性、効率性、動物愛護の観点からも限界があり、積極的に小動物の使用が行われてきている。近交系ラットはマウスの有する解剖学的限界性を克服しえる点で今後さらに使用されていくものと思われるが、移植研究の場において各国共通の討論ができるように、その遺伝的背景、各称の統一のみならず環境管理、微生物管理を含めた系統維持の早期確立が望まれる。

文 献

1. Gill III T.J., Misra D.N., et. al.: Structure of the major histocompatibility complex in the rat. *Transplant. Proc.* 22:2508,1990
2. Gill III T.J.: Report of the First International Workshop on Alloantigenic Systems in the rat. *Transplant. Proc.* 10:271,1978
3. Gill III T.J., Kunz H.W., et.al.: The major histocompatibility complex of the rat. *Transplantation* 43:773,1987
4. Aizawa M. and Natori T.: RT1, its structure and function—studies on the rat MHC since 1977. *Major Histocompatibility Complex of the Rat, *Rattus norvegicus*—its Structure and Function—Hokkaido University Medical Library Series Vol.21, Sapporo,1988*
5. Zimmermann F.A., Butcher G. W. et. al.: Techniques for orthotopic liver transplantation in the rat and some studies of the immunologic responses to fully allogenic liver grafts. *Transplant. Proc.* 11;571,1979
6. Kamada N. and Calne R. Y.: A surgical experience with 530 liver transplantation in the rat. *Surgery* 93:64,1983
7. Kamada N.: A description of cuff techniques for renal transplantation in the rat. Use in studies of tolerance induction during combined liver grafting. *Transplantation* 39:93,1985
8. Tamaki T., Kamada N., et.al.: Successful 48-hour preservation of the rat liver by continuous hypothermic perfusion with Haemaccel-isotonic citrate solution. *Transplantation* 43:468,1987
9. Roser B.J. Kamada N. et.al.: Immunosuppressive effect of experimental liver allografts *Liver transplantation* Ed. Calne R. Y. p35, 1983
10. Kamada N.: The immunology of experi-



- mental liver transplantation in the rat. *Immunology* 55:369,1985
11. Kamada N. Davies Hff.S. et.al.: Liver transplantation in the rat: biochemical and histological evidence of complete tolerance induction in nonrejector strains. *Transplantation* 35:304,1983
 12. Valdivia L.A., Monden M., et al: Evidence that deoxyspergualin prevents sensitization and first-set cardiac xenograft rejection in rats by suppression of antibody formation. *Transplantation* 50(1):132,1990
 13. Baekkeskov S., Dyrberg T., et.al.: Autoantibodies to the 64 Kilodalton islet cell protein precede the onset of spontaneous diabetes in the BB rat. *Science* 224:1348,1984
 14. DeBruin R.W.F., Heineman E. et.al.: Small bowel transplantation in rats. *Transplantation* 50:928,1990
 15. Ploeg R.J., Goossens D., et.al.: Successful 72-hour cold storage kidney preservation with UW solution. *Transplant. Proc.* 20(Suppl 1):20,1988
 16. Tamaki T., Kamada N., et.al.: Hypothermic preservation of the rat liver assessed by orthotopic transplantation: A comparison of flush solutions. *Transplantation* 41:396,1986
 17. Tamaki T., Kamada N., et.al.: Hypothermic preservation of the rat liver assessed by orthotopic transplantation. II Evaluation of citrate solutions. *Transplantation* 43:357,1987
 18. Waymack J.P., Munda R., et.al.: Immunomodulation of donor-specific transfusion. *Transplantation* 43:761,1987
 19. Oluwole S. F., Chabot J., et. al: Mechanisms of immunologic unresponsiveness induced by ultraviolet-irradiated donor-specific blood transfusions and peritransplant cyclosporine. *Transplantation* 46:352,1988
 20. Murase N., Kim DG., et.al.: FK 506 suppression of heart and liver allograft rejection. *Transplantation* 50:739,1990
 21. Balsi J.D. and Perloff L.J.: Splenectomy and donor-specific blood transfusion in rat cardiac allografts. *Transplantation* 41:118,1986
 22. Foegh M.L., Khirabadi B.S., et.al.: Prolongation of cardiac allograft survival with BN 52021, A specific antagonist of platelet-activating factor. *Transplantation* 42:86,1986
 23. Prop J., Hoyt E.G., et.al.: (Nva²)-cyclosporine-Less potent than cyclosporine A in rats with lung and heart transplants. *Transplantation* 44:5,1987



日本チャールス・リバーからのお知らせ

◆◆◆◆ バイオテクニカルサービス業務のご案内 ◆◆◆◆

医学・薬学分野におけるバイオテクノロジーの応用にはめざましいものがあります。チャールス・リバーは長年にわたり実験動物を通じて本分野の研究にささやかながら貢献してまいりましたが、バイオテクノロジーを通じて皆様方のご研究に役立てればと考え、従来より行ってきた本業務の体制を一新、強化いたしました。ここにご案内申し上げるとともに、ご支援をお願い申し上げます。

1) 動物細胞関連の安全性検査

動物細胞由来蛋白を治療薬、体内診断薬とする際に必要とする一連の安全性検査(細胞、蛋白)を、ウイルス検査で定評のある Quality Biotech社(米国/英国)と提携し受託いたします。現在、本検査に対するガイドラインは残念ながら、日、米、欧で若干異なっており、米、欧双方の関係当局と密接なコンタクトのとれる弊社システムのご活用をおすすめいたします。

代表的受託項目

(他項目についてもお問合わせください)

- ・ヒトウイルス検査(DNAプローブ/PCR等)
- ・レトロウイルス検査(RTase/共培養等)
- ・マイコプラズマテスト(染色法/培養法)
- ・電子顕微鏡観察
- ・マウス/ウシ ウイルス検査
- ・細胞株の腫瘍原性
- ・汚染DNA検査
- ・染色体分析
- ・プロセスバリデーション

2) モノクローナル抗体の受託生産

(マウス腹水増殖法)

治療薬、診断薬向けモノクローナル抗体(腹水)の受託生産で数多くの実績を有する米国チャールス・リバー社との提携の下に、ハイブリドーマ細胞を用いる腹水生産を受託いたします。以下の特徴を有する本サービスのご活用をお待ちいたしております。

- ①受託に当たり厳格に秘密を守ります。
- ②生産開始前にお預かりした細胞の安全性検査(無菌、マイコプラズマ、ウイルス)を行い、高品質の腹水を安定的にお届けいたします。
- ③マウス50匹から数万匹使用まで受託可能です。
- ④生産性評価試験(マウス200匹程度使用)も承ります。
- ⑤BALB/cマウス使用の外に、各種F1、ヌードマウスによる生産も可能です。

◆◆◆◆ 筑波飼育センターの建設について ◆◆◆◆

弊社では来年秋を完成予定に、筑波地区に新飼育センターの建設を進めています。

弊社が厚木飼育センター(神奈川県厚木市)においてSPFラット・マウスの生産を開始してから16年が経過しました。この間、1982年にはSPFモルモットの生産を開始、1985年には滋賀県蒲生郡に日野飼育センターを建設するなど、社会の要請に応じて品種の多様化と生産規模の拡大をはかりながら、世界トップレベルの高品質実験動物を安定供給する総合実験動物産業として社会的使命を果たしてきました。今後も、高品質を維持することはもちろん、ユーザーに対し過不足のない実験動物を供給し続けることによって、さらに高度化し多様化する研究開発を支えることが、弊社の使命であると考えております。

1) 建設の目的

- ①筑波地区を中心とする企業研究所の増加に伴う実験動物の地域的需要拡大に応えること。
- ②一部品種の供給不足を補うこと。
- ③厚木飼育センターの施設を段階的に補修・更新して高品質の維持をはかること。
- ④疾患モデルを始めとする品種の多様化要請に応えること。

2) 場所 茨城県新治郡八郷町大字上林955
(JR常磐線石岡駅より北10km)

3) 規模

開発面積 23,500㎡
 建設面積 第1期工事 1,728㎡(内、飼育室300㎡×2)
 2階建鉄筋コンクリート一部鉄骨スレート貼

4) 完成予定 1992年11月

5) 当初生産予定品種

CD(SD)ラット、Wistarラット、LEWラット

6) 供給開始予定 1993年夏

● 本社・東京営業所 移転のご案内 ●

平素は格別のお引立てを賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社は9月17日、従来厚木にありました本社及び総務部と、東京日本橋にありました営業部、開発グループ、東京営業所を統合し、新たに新横浜に事務所を開設いたしました。

これを機会に、高度化・多様化する医学・薬学研究にたずさわる皆様方へ最適なサービスをご提供すべく、CRLグループの国際的なネットワークを通じ、ますますの努力を重ねる所存でございます。

またこれに伴い、輸入動物の担当が新事務所に

変更されました。誠に勝手ではありますが、今後、輸入動物に関するご注文は、東京営業所（担当池田、中山）へお願い申し上げます。

なお、国内飼育動物につきましては従来通り、厚木飼育センター内業務部受注担当宛にご発注のほどよろしくお申し上げます。

新横浜事務所は交通の便もよく、東海道新幹線及び横浜線「新横浜駅」より徒歩約5分、お車の場合でも第3京浜港北インターから約2km（約5分）と便利なところです。お近くへおいでの節はお気軽にお立ち寄りください。

日本チャールス・リバー(株)本社・東京営業所
〒222 横浜市港北区新横浜3-19-5（新横浜第二センタービル）

本 社	電 話	0 4 5—4 7 4—9 3 3 0
	F A X	0 4 5—4 7 4—9 3 3 1
東京営業所	電 話	0 4 5—4 7 4—9 3 4 0
	F A X	0 4 5—4 7 4—9 3 4 1

《非売品》

CRJ LETTERS Vol.4 No.2（通巻第7号）

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せ下さい。

発行日：平成3年11月1日

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222 横浜市港北区新横浜3-19-5

新横浜第二センタービル

電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社

制 作：株式会社ティ・ティ・アイ



●弊社の英文社名は **Charles River Japan, Inc.** です。

動物についてのお問合せ、ご注文先

国内飼育動物 厚木受注センター

☎0462(47)8331 ファックス0462(47)1760

輸入動物 東京営業所

☎045(474)9340 ファックス045(474)9341