

NIBS LETTER 2009 NOVEMBER
No. 559

日生研たより

2009年(平成21年)11月号 第55巻第6号(通巻559号)

挨拶・巻頭言

網羅的遺伝子機能解析プロジェクト
.....岩倉洋一郎 (2)

獣医病理学研修会

第48回 No. 958 イヌの皮膚
.....北海道大学比較病理学教室 (3)

第48回 No. 951 イヌの肺
.....鹿児島大学獣医病理学教室 (4)

レビュー

マウスを使った高脂肪食給餌による肥満の
実験モデル系の開発
.....上塚浩司・西川智美 (5)

豚エンテロウイルス性脳脊髄炎
.....小川寛人 (10)

お知らせ

学会発表演題..... (13)



NIBS

財団法人 日本生物科学研究所
NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE
<http://nibs.lin.go.jp/>

網羅的遺伝子機能解析プロジェクト

岩倉洋一郎

ゲノムプロジェクトのおかげで、多くの生物でゲノムの遺伝子配列が明らかとなった。言うまでもなく、ゲノム配列自体を眺めていても機能は見えてこないため、これからはこれらの遺伝子の機能、生体での役割を明らかにすることに大きなエネルギーが注がれることになると思われる。その背景には、純粹に科学的な興味に加え、創薬の標的となる様な遺伝子機能を同定すれば、特許としてその権利を確保できるということがある。このような目的の研究に欠かせないのが遺伝子欠損マウスである。特定の遺伝子の機能を失わせるとマウスにどのような異常が見られるかを解析することによって、その遺伝子の機能を明らかにしようとするもので、特に試験管内で解析することが難しい神経や免疫などの分野では唯一の研究手段と言っても良い。実際、このことは一昨年の Cell 誌の 1/3、Nature Medicine 誌の 2/3 は遺伝子欠損マウスを用いた研究で占められていることから分かる。

ところで、生体は多くの遺伝子の働きによって恒常性が保たれている一つのシステムであり、疾病は遺伝子の機能異常によって引き起こされる生体システムの異常と捉えることが出来る。従って、全ての遺伝子の機能、相互関係が分かれば、個体がどのようにして生まれ、成長し、死ぬのかを分子のレベルで理解できるばかりでなく、病気の中でどの遺伝子がどのような役割を果たしているかを知ることにより、病気を予測し、新たな治療法を開発することもできると考えられる。今から 10 年位前までは、多くの人は遺伝子は 10 万以上はあると考えていたが、ヒトゲノムプロジェクトによって高々 2 万数千しかないということがわかってきた。漠然といくつあるかわからない状態では全部の遺伝子の機能を調べようなどと考えるのは無謀であるが、2 万数千しかないと分かれば、一つ一つしらみつぶしに調べても全部調べきれるという確信を持つことが出来る。このため、3 年ほど前からアメリカ、カナダ、ヨーロッパなどで、最終的に 600 億円をかけて全ての遺伝子の機能を明らかにする、という大型プロジェクトが一斉にスタートしている。この背景には、その対象が 2 万数千しかないとなれば、早くしないと競争相手に遺伝子を利用する権利をとられてしまうという強迫観念もあるのであろう。我が国においてもこうしたプロジェクトを強力に進めなければ、将来サイエンスだけでなく、経済的にも大きな損失を被るのではないかという危機感を持たざるを得ない。このようなことで、我々は現在、他大学と連携して文科省にそのための予算を要求している。ただ、欧米の様に全ての遺伝子を網羅的に解析するのではなく、病気に関連した遺伝子に焦点を絞り、治療に結びつく様な深く掘り下げた解析を行うことを特徴としている。

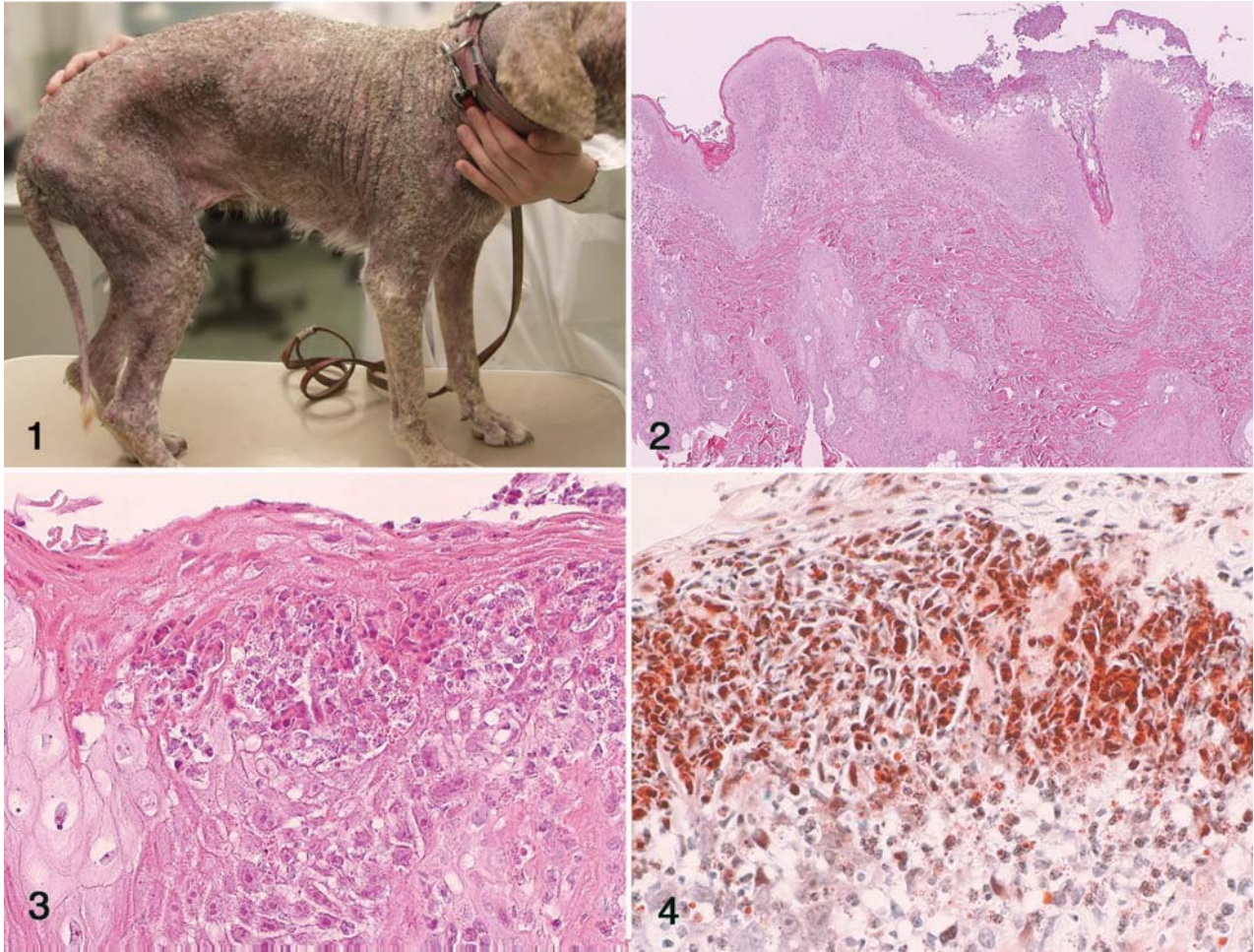
6 月初めにヨーロッパの状況を見るために、イギリスのサンガー研究所とドイツのヘルムホルツ研究所を訪れた。サンガー研究所はロンドンから車で 1 時間程の、なだらかな丘陵が続く田園の中にある研究所で、20 万 m² を超える敷地には池や川が流れていてとても美しいところである。1,300 人以上のスタッフを抱えており、ご存知の様にゲノムプロジェクトを中心的に押し進めた研究所であるが、今、所長の Allan Bradley を中心にノックアウトマウスプロジェクトを進めている。シークエンスから機能解析に完全に舵を切っていることが分かる。充実した研究システムと巨大なマウス飼育施設には圧倒された。また、ヘルムホルツ研究所はミュンヘンにあり、ビールとホワイトアスパラガスがおいしいところである。この研究所でも大規模な KO マウスの作製と表現型解析が行われており、ロボットによる大量の遺伝子欠損 ES 細胞の培養が印象的であった。いずれの研究所でも 1 年で 200 系統の遺伝子欠損マウスの作製と解析が可能とのことである。

ゲノムプロジェクトや iPS 細胞をもちいた再生医療研究、あるいは我々が提案している遺伝子欠損マウス作製による遺伝子機能の解析の様に、最近世界中で同時に同じプロジェクトが立ち上げられることが多くなった。このような大型研究は、個人の能力というより、ある程度研究予算の多少によって世界の中での寄与の程度が決まってくることはやむを得ない。それにも係らず、現在、我が国の科学研究費が欧米に比べかなり見劣りしていることは、この国の将来を考えると憂慮すべき大きな問題である。政権が交代したことにより、大幅に科学技術予算が増えることを期待したい。それまでは、少ない予算の中から如何に良い結果を出すかに知恵を絞るしかないであろう。

(東京大学医科学研究所 システム疾患モデル研究センター長・教授、日本生物科学研究所 評議員)

イヌの皮膚

北海道大学比較病理学教室 第48回獣医病理学研修会 No. 958



動物：イヌ，ラブラドルレトリバー，雌，7歳。
臨床事項：本例はアトピー性皮膚炎のためときおりセファレキシムとプレドニゾロン（0.2 mg/kg）を投与されていた。2007年9月腰背部皮膚に脱毛，発赤，痂皮形成，落屑があらわれ，病変は背部から頸部，顔面へと広がっていった。エンロフロキサシン，プレドニゾロン（1.5 mg/kg），ビタミン剤，アザチオプリンを投与したが，効果はなかった。同年10月の血液検査では白血球59,600/ μ l，好酸球1,190/ μ lであった。同年11月病変は四肢末端を除く概ね全身の皮膚に広がり（図1），掻痒も認められた。明瞭な水疱は確認されなかった。前頭部，頸背部，右肩部，腰背部の皮膚から生検材料が採取された。細菌検査では皮膚の一部から黄色ブドウ球菌とMRSAが検出されたが，いずれも少数であった。本例は翌年1月に死亡し，剖検は行われなかった。
組織所見：提出標本は病変が軽度で病変形成初期の変化と判断される頸背部皮膚である。主な変化は表皮および毛包漏斗部の角層下好酸球性微小膿疱（図2）と有棘細胞層内の好酸球浸潤であった（図3）。浸潤細胞の顆粒はルナ染色で鮮赤色に染まった（図4）。このほか，表皮の過角化と過形成，毛包萎縮，表皮間水腫，真皮浅層

の好酸球，肥満細胞，好中球のびまん性軽度の浸潤，軽度の血管周囲性リンパ球・形質細胞浸潤が見られた。
診断：表皮内好酸球浸潤の著明な丘疹膿疱性皮膚炎
考察：好酸球性膿疱が出現する疾患には，膿痂疹，表在性拡大膿疱性皮膚炎，皮膚糸状菌症，マラセチア皮膚炎，天疱瘡，犬の無菌性好酸球性膿疱症（SEP），角質層下膿疱性皮膚炎，表在型膿疱性薬物反応などがあげられる。これらのうち，特染により病原体が検出されなかったことから，感染症を否定した。また，典型的な棘融解がないことから天疱瘡を除外した。残る後者3疾患の臨床経過，病変の性状と分布を比較した結果，本例はSEPと考えられた。しかし，ステロイドに無反応であったこと，剖検されなかったことを考慮し，疾患名は「SEPを疑う」とした。

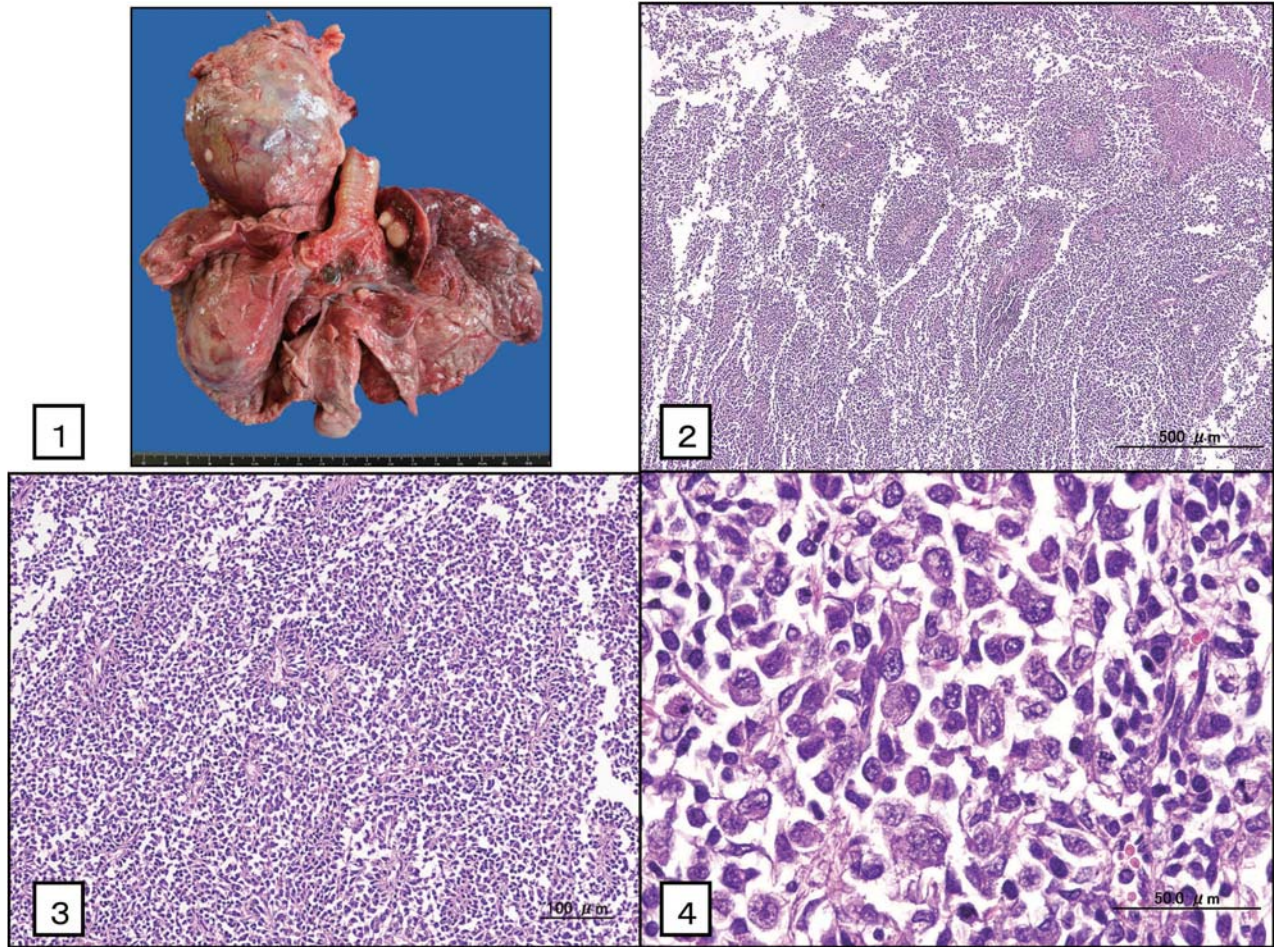
（落合謙爾）

参考文献：

1. Scott, D. W. 1984. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 20:585-589.
2. Gross, T. L. *et al.* 2005. *Skin Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Blackwell. 417-418.

イヌの肺

鹿兒島大学獣医病理学教室 第 48 回獣医病理学研修会 No. 951



動物：イヌ，雑種，雄，11歳齢。

臨床事項：元気消失で某動物病院に来院し，X線検査により前胸部から左側肺野に腫瘤があり，右側には多数の微小な陰影が認められた。四肢は末端が肥大しており，これらのことから肺腫瘍および肺性肥大性骨症が疑われた。治療はステロイド投与のみであり，約1ヵ月後に死亡し，同日に病理解剖を行った。

剖検所見：肺の左前葉前部に直径約8cm，左後葉に直径約5cm，右副葉に直径約3cm大で，内部の融解が著しい白桃色の腫瘤があり，さらに様々な大きさの白色腫瘤が肺全体に散在していた（図1）。また縦隔部には多数の白色米粒大腫瘤があり，左前葉前部の腫瘤と連続し，さらに右副葉は横隔膜と癒着し，癒着部および横隔膜には白色微細腫瘤が播種性に存在していた。脳では左側の大脳脚や橋にかけて直径約2cm大の灰白色の結節性腫瘤があり，周囲の脳組織の融解，硬膜の癒着と腫瘤に接する頭蓋骨の融解や下垂体窩の変形が認められた。左右腎臓にも直径1cm大以下の白色腫瘤が散在し，左腰部の腹壁にも直径約3cm大の融解顕著な腫瘤が存在した。四肢の骨幹部には骨増生が顕著であり，肺性肥大性骨症を呈していた。その他としては心臓の左右房室弁の顆粒状肥厚や骨形成性エプリスであった。

組織所見：肺において融解が著しい腫瘤の辺縁や散在する白色腫瘤は，主に小型紡錘形の未分化な神経系腫瘍細胞が高密度で瀰漫性に増殖し，大小の血管周囲には偽ロゼット配列がみられ，さらに散在する壊死巣周囲にはpseudopalisadingも認められた（図2）。腫瘍細胞は濃染する類円形の核を有し，細胞質は細くて伸長し，Homer-wright型の偽ロゼット配列も散在性に認められた（図3）。また，核小体明瞭な大型核を有する異型性が強い腫瘍細胞の集簇もみられた（図4）。分裂像は散在性であった。同様の腫瘍細胞は肺以外にも縦隔，胸膜，横隔膜，腹膜，腎臓，副腎，大脳脚から橋さらに小脳にかけて，およびそれに連続する頭蓋骨にも認められた。免疫組織学的検索ではvimentin, S-100, NSEに対する抗体に陽性で，cytokeratin (AE1/AE3), desmin, neurofilament, GFAP, MBP, CNPase, chromogranin A, synaptophysin, calcitonin, ACTH, HLA-DR α , CD3, CEA, c-kit, CD99 (MIC2)に陰性であった。

診断：肺の原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）

考察：本腫瘍は中枢神経系原発が多く，本症例も小脳を含む脳実質や連続する頭蓋骨への浸潤が認められたが，長期的な呼吸器症状や肉眼的所見から，肺原発で脳の腫瘍は転移性であると推察した。（三好宣彰）

マウスを使った高脂肪食給餌による 肥満の実験モデル系の開発

上塚 浩司 (日本生物科学研究所 研究部)

西川 智美 (田辺三菱製薬株式会社 研究本部 安全性研究所 かずさ病理グループ)

肥満は万病の元、とよく言われるが、肥満それだけではまだ病気と言えるものではない。しかしメタボリックシンドロームが世間で騒がれるようになり、肥満はほとんど病気であるかのような印象を与えている。病気と言えるものではないながら、ほとんど病気のような扱いを受けているこの肥満とは一体何なのだろうか。考えてみても明快な答えが見つからない。知っているようでいて、実は自分でよく分かっていない。それならば、肥満についての実験を行ない、調べていきながら肥満についての考察を深めていってはどうだろうか。そういう考えから、肥満についての研究を行なうべく検討を始めた。まずは、どのような肥満研究がどういう実験系を使って行なわれているのかを調べてみることにした。

マウスを使った肥満の実験モデルとしては、ob/ob マウス、db/db マウスの系がよく知られている [1, 2, 3]。このうち db/db マウスは以前に脂肪肝における肝再生障害を調べる研究で使用したこと、馴染みがあった [4, 5, 6]。しかし、これらのマウスは食欲やエネルギー消費に関わるレプチンシグナル系 [7, 8] に遺伝的な変異が起こったことが原因で、摂食中枢機構が破綻して食べ過ぎを起し肥満してしまう。そのため、体脂肪が増えて肥満していることに変わりはなくとも、肥満するに至った経緯や背景、原因が、世間一般で騒がれている肥満とは異なっているように思われた。検討したいと考える肥満は、遺伝子変異を原因とする異常な食欲の亢進によって起こる肥満ではなく、通常の食欲の範囲の中で栄養の過剰摂取を起こして体脂肪が増加してしまっただけの肥満であるため、今回行なう実験ではそれに相当したモデル系を使用したいと考えた。

論文を検索してみれば、マウスに栄養を過剰に摂取させることで肥満を起こした報告はすでに多数存在していた。しかし、例えば何を食べさせて与えたのかによって、その結果として起こる肥満は性状の異なるものとして区別されていた。つまり、高脂肪食に起因する肥満であるのか、それとも高炭水化物食による肥満なのか、ということである。高脂肪食での肥満と高炭水化物食による肥満は、性状が異

なるものとして区別されていた [9]。肥満実験のモデルとしては、肥満させる原因となる食餌の栄養組成についてもきちんと考えて選択することが重要であった。

また、使用するマウスの系統の選択も重要な意味合いを持っていた。マウスには様々な系統があるが、それらの系統に同じ餌を与えた場合に、どの系統も同じように肥満するのではなく、マウスの系統ごとに肥満の起こりやすさに違いがあると報告されていた [10, 11]。つまり、せっせと餌を与えて世話をしても、もともと肥満しにくい系統のマウスを選択していたら、十分に体脂肪がついて肥満するまでに非常に時間と労力を必要とするわけである。したがって効率よくマウスを肥満させるためには、肥満実験のモデルとして使用するマウスの系統についても検討の必要があることを認識した。

さらに、性別や年齢についても、マウスの肥満に関わりのある要因として報告されていた。これについてはヒトの場合も同様であり、例えば性別については男性と女性で脂肪の蓄積しやすい部位の違いが言われており、エネルギーのホメオスタシスの違いも指摘されている。インスリンやレプチンに対する脳の感受性にも性差のあることが報告されている [12]。また、年齢について言えば、老化に伴ってエネルギー消費が減少するし、エネルギー摂取量の調節能力も衰える。したがって、若者と年寄りが同じ食事を同じだけ食べたとすれば、両者の間では肥満への影響において栄養学的に大きな違いがあることになる。肥満実験のモデルとしては、使用するマウスの性別と年齢についても、きちんと考えておくことが重要であった。

肥満とは何であるのか。そのことをマウスを使って実験を行ない、考察を深めていきたいと考えて実験系の検討を開始したが、どのようなマウスモデル系を使って実験を行なおうかと下調べを始めたところで、上述したように選択肢のあまりの複雑さに辟易してしまった。マウス実験モデルを計画する上で、食餌組成、マウス系統、性別、年齢をどのように組み合わせるかは、まるで高校数学での順列・組合せ

を彷彿とさせた。論文検索してもこれらの項目の組合せは論文ごとに少しずつ異なるため、内容の比較検討が困難であり、どのようなモデル系を用いるのがよいのかは非常に難しい問題であった。

そこで、まず餌について考えてみることにした。実験モデル系であるからには、複数の実験に用い、その結果を比較検討してゆく必要がある。そうであるならば、マウスに与える餌の栄養学的な組成はどの実験においてもきちんと常に一定でなければならない。とすれば、餌は市販されているものを使用するのが一番望ましいということになる。そこで高栄養のマウス用飼料として市販されているものを検索してみると、高脂肪食用のマウス飼料として **High Fat Diet 32 (HFD32)** が日本クレア株式会社から販売されていた。従来使用されてきた高脂肪食用の飼料は固形化することが困難であるために粉末状をしており、そのため食べこぼしが起こりやすく、摂食量の測定などに非常に苦労していたと聞くが、HFD32 は固形飼料であり、取り扱いが容易であるように工夫されていた。また、近年騒がれている肥満においては、その食事成分中の脂肪の過多が問題視されることが多いため、HFD32 をマウスに給餌して肥満させる実験系は、まさしく求めていた実験モデル系であった。

マウスへの高脂肪食給餌の研究には、多数の論文報告がすでにある。しかし、それらの報告でマウスに給餌されている餌は、高脂肪という共通点はあるものの、その栄養組成がバラバラであるために、実験結果の比較検討を行なうのが困難である。したがって、市販の飼料である HFD32 をマウスに給餌する実験系は、まさしくこの点において大きな利点がある。すなわち、多くの研究者が栄養組成の完全に同一な高脂肪食を給餌したマウスの肥満実験系を利用できるわけである。しかし、HFD32 をマウスに給餌した肥満実験の報告はまだ少なく、基礎データに乏しかった。そうであれば、自分たちでこの実験系を開発してみてもどうかと思い立った。

肥満については、これまでに述べてきた通り、マウスの系統、性別、年齢が影響を及ぼすことが報告されているので、それらの要因について包括的な実験を行ない、基礎データを整理すれば、実験モデルの利用にあたって非常に有用なものとなる。そこで私たちは、HFD32 の給餌によって起こる肥満モデル系におけるマウスの系統、性別、年齢の影響を調べる実験に取り掛かった。

HFD32 給餌マウスにおける系統、性別、年齢の影響

マウスの系統ごとの肥満し易さを調べた論文では、

C57BL/6J と DBA/2J が最も肥満しやすい系統であり、肥満に抵抗性なのが SWR/J と A/J、そしてそれらの中間が BALB/cByJ, C3H/HeJ, C57L/J であると報告されていた [10, 11]。そこで HFD32 の給餌による肥満モデル実験に用いるマウスの系統には C57BL/6J マウスを選んだ。その理由は、C57BL/6J (通称 B6) マウスは肥満研究で広く利用されている系統であること、そして B6 マウスは低脂肪食給餌では痩せた体型でありながら、高脂肪食を給餌すると体脂肪の量が増加し肥満体型となり高血糖や高インスリン血症を伴うことが報告されており [9, 13], HFD32 の給餌によっても確実に肥満を起こすだろうと予測されたからである。

B6 マウスと系統差を比較する相手としては、BALB/cA マウスを選んだ。この理由については、脂肪、蛋白、炭水化物を自由に選択摂取できる実験的な状況下では、BALB/cByJ マウスの脂肪摂取量が B6 マウスより少なかったという報告 [14] を参考にした。さらにこれとは別に、レプチン異常による肥満マウスである ob/ob マウスの遺伝的バックグラウンドはもともと B6 マウスだが、これを B6 から BALB/cJ に変更した結果、摂食量に変化がないにも関わらず、BALB/cJ をバックグラウンドとする ob/ob マウスでは体重と体脂肪量が減少したことが報告され、レプチン異常によって起こる代謝経路の変化は B6 と BALB/cJ のバックグラウンドで異なることが示された [15]。BALB/cByJ と BALB/cJ のどちらも BALB/cA とは異なるが、BALB/c が系統名に付いていて国内で入手可能なマウスは BALB/cA だけしか見つけられなかった。しかし、BALB/c が系統名に共通であることから、HFD32 での高脂肪食給餌を行なった場合に、BALB/cA マウスにおいても B6 マウスと何らかの系統差が認められる可能性が高かろうと予測した。さらに、BALB/cA マウスでの高脂肪食給餌についてはほとんど報告が見当たらなかったことから、BALB/cA マウスを使った実験を行なう意義はあると考えられた。

性別の影響を調べるためには、B6 と BALB/cA の両系統でオスとメスの比較実験を行なうことにした。

さらに年齢については、若齢として 5 週齢、中年齢として 54 週齢を高脂肪食の給餌の開始時の週齢として設定した。マウスの寿命は一般に 2 年から 3 年程度と言われることから、54 週齢はマウスにとっての中年齢に相当すると考えられた。マウスに給餌する餌には、高脂肪食の HFD32 に対して、同じメーカーの CE-2 を通常食として対照群用に設定した。HFD32 と CE-2 の栄養学的組成は Table 1 に示す。

Table 1. 栄養学的組成

		HFD32	CE-2
水分	(%)	6.9	9.2
タンパク質	(%)	25.0	25.6
脂肪	(%)	32.4	4.0
繊維	(%)	2.9	3.8
灰分	(%)	4.0	6.9
可溶性無窒素物	(%)	28.8	50.5
エネルギー	(kcal/100 g)	506.8	340.4
脂肪由来エネルギー	(%)	57.5	10.6
タンパク質由来エネルギー	(%)	19.7	30.1

以上をまとめると、実験はHFD32を給餌する高脂肪食群とCE-2を給餌する通常食群での比較を基本として、系統(B6 vs. BALB/cA)、性別(オス vs. メス)、年齢(5週齢 vs. 54週齢)についての実験を行う。その上でまず系統・性別・週齢の一致するマウス群で高脂肪食群と通常食群での結果の違いを検討する。次に、その違いが系統、性別、あるいは週齢が変わった場合に同様かそうでないのかを検討する。このように書くと非常にややこしいので、図にまとめてみた。

図Aは、実験系の全体像を示したものである。例えばまずこの中で、若齢のメスのB6マウスについて高脂肪食と通常食との間で体重変化の違いを検討する(図B)。続いて、同じく若齢のメスのBALB/cAマウスについて高脂肪食と通常食の間の体重変化の違いを検討する(図C)。どちらにおい

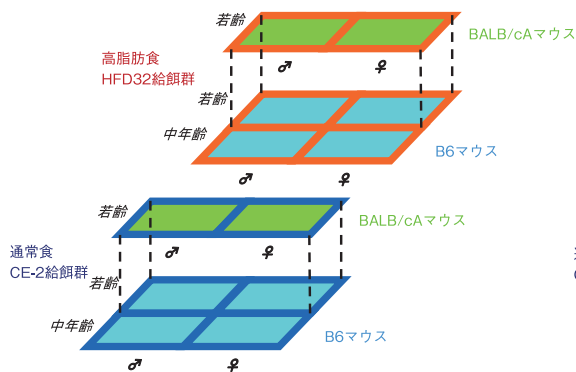
ても、高脂肪食を給餌した方が通常食給餌よりも体重が重くなったわけだが、通常食群に比較しての高脂肪食群での体重の増え方がB6マウスにおける場合とBALB/cAマウスにおける場合で同様なのかそうでないのかを検討するのが、若齢のメスのマウスにおける体重変化の系統差の解析である(図D)。

単純に、若齢のメスのB6マウスで高脂肪食と通常食での体重変化を比較するのであれば、通常の統計解析による有意差の検討でよいが、体重変化における系統差、性差、週齢差の解析には分散分析(analysis of variance; ANOVA)という統計解析が必要となる。ANOVAについて詳しくは専門書などを参照していただきたい。

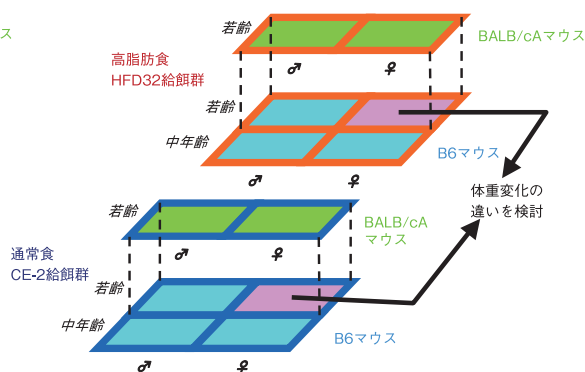
実際の実験では、高脂肪食給餌群と通常食群にそれぞれHFD32とCE-2を9週間にわたって自由給餌し、一日当たりのエネルギー摂取量、体重変化を調べた。9週間の自由給餌後、グルコース耐性試験を行なってから安楽殺した。血液生化学、脂肪蓄積量および体重との比率、肝重量、全身臓器の病理組織学的変化を調べた。この実験結果はすでに論文報告しており、詳細について興味があればそちらを参照していただきたい[16]。

結果として、高脂肪食給餌マウスでは、通常食群のマウスに比べて体脂肪が蓄積し肥満したが、予想された通りに高脂肪食給餌による肥満の程度には系統差、性差、週齢差があることが示された。

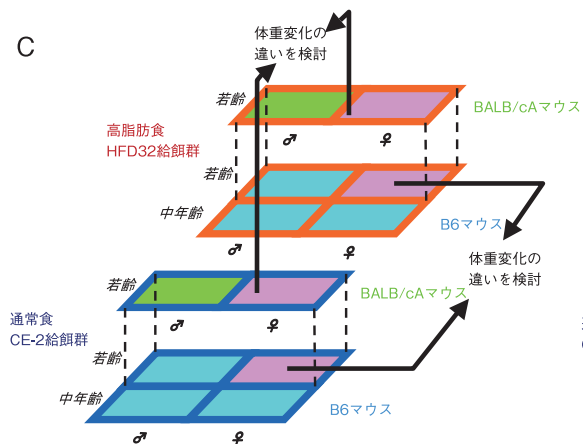
A



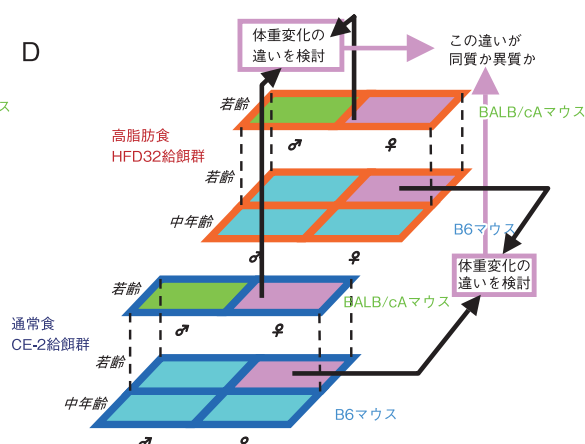
B



C



D



まず、系統差は、若齢のオスの B6 マウスと BALB/cA マウスの比較で明らかとなった。高脂肪食給餌による脂肪蓄積量の増加は、若齢のオスの B6 マウスと BALB/cA マウスでほとんど同様であったが、高脂肪食給餌による肝重量の増加、および肝組織中の脂肪空胞の増加は BALB/cA マウスの方が B6 マウスよりも顕著であった。

この肝臓での脂肪蓄積量の違いには、系統間での肝臓における脂質代謝の違いに関連している可能性が考えられた。一般的な飼料を給餌している場合においても、マウスの系統 (BALB/c, C57BL, SWR) ごとに肝臓の脂肪蓄積量が異なっており、その原因として、肝臓での脂肪酸合成率、およびトリグリセリドの放出と酸化における系統間の違いを示した報告がある [17]。したがって今回の実験では、肝臓での脂肪代謝が若齢のオスの B6 マウスと BALB/cA マウスで異なっており、高脂肪食給餌がその違いをさらに増幅していることが考えられるわけである。肝臓での脂肪蓄積は、肝臓における脂肪酸とトリグリセリドそれぞれの合成、輸送、放出のバランスに依存している [18]。今回の実験データでは血清トリグリセリドと遊離脂肪酸は B6 マウスと BALB/cA マウスのどちらにおいても高脂肪食群と通常食群で有意差はなく、さらに高脂肪食により誘導されたコレステロールの増加もほとんど同じであった。したがって、どの代謝経路が肝臓の脂質蓄積の違いに関与しているのかについては不明のままであり、今後の検討が必要なポイントとして残された。

次に、性差は、若齢の BALB/cA マウスのオスとメスの比較で顕著であった。若齢の BALB/cA マウスでは、9 週間の高脂肪食給餌による体重、体脂肪重量、肝組織中の脂肪空胞の増加は、メスに比較してオスの方が顕著であった。したがって、若齢の BALB/cA マウスでは高脂肪食給餌による肥満に対してはオスよりもメスの方が抵抗性であることが示された。この原因としては、高脂肪食給餌によるエネルギー摂取量の増加が、若齢の BALB/cA マウスではオス (20%) に比べてメス (5%) の方が有意に小さかったことが挙げられる。同じく若齢の B6 マウスでは高脂肪食給餌によるエネルギー摂取量の増加はオスとメスで同程度であり (オス 16%, メス 12%), BALB/cA マウスのようなオスとメスの有意な違いは認められず、高脂肪食給餌によって起こる肥満はオスとメスで同じようなものであった。

これらの結果を考慮するに、高脂肪食給餌によって誘導される肥満の雌雄差を調べる目的の実験において、BALB/cA マウスを用いる有用性も示唆された。

年齢による影響については、若齢および中年齢の

B6 マウスで比較を行なった。若齢および中年齢のどちらにおいても、高脂肪食群では通常食群と比較して、体重と体脂肪率が増加し、グルコース耐性については低下する傾向がみられた。しかしこれらの変化の程度は、我々の予測に反し、中年齢よりも若齢の B6 マウスの方が大きかった。この理由については、中年齢の通常食群マウスはすでにある程度肥満になっているために、高脂肪食群と比較した際の変化の幅が小さくなってしまふからだと考えている。実際に、中年齢の B6 の通常食群マウスを若齢の B6 の通常食群マウスと比較してみると、中年齢マウスの方が体重と体脂肪率が高かった。したがって、中年齢の B6 マウスは基本的に若齢の B6 マウスと比較して肥満が進行していると考えられる。いくつかの報告で体脂肪の蓄積は老齢のげっ歯類とヒトで増加することが示されている [19, 20, 21]。この増加の起こる原因は、肉体活動の変化や [20, 22]、全身的な代謝の変化 (全身的なエネルギー消費の減少、インスリン感受性の減少、およびレプチン感受性の減少) [23, 24] によるものと考えられている。つまり、中年齢では通常食群マウスにもすでにある程度の肥満が進行しているため、高脂肪食群と通常食群とを比較した際の変化の幅は、若齢マウスでの比較の場合よりも小さくなってしまふというわけである。

また、加齢に伴って中年齢の B6 マウスで起こっていると考えられる全身的な代謝の変化は、高脂肪食による肥満誘導効果をいっそう増幅させることになると考えられるため、今回の実験においても肥満そのものの程度としては、若齢の高脂肪食給餌 B6 マウスよりも中年齢の B6 マウスの方が重度の肥満が誘導されているものと考察している。

総括

肥満とは何であるのか。そのことをマウスを使って実験を行ない、考察を深めていきたいと考えて実験系の検討を開始した。市販の HFD32 をマウスに給餌する高脂肪食での肥満モデル系に着手し、9 週間の高脂肪食給餌でのマウスの系統差、性差、年齢差について調べ、それぞれの要因が肥満状態にどのように影響しているかについて、まずは基礎データの整理を行なった。HFD32 は市販されていることから、高脂肪食給餌によるマウス肥満実験を行なっている研究者には有用性の高い実験系の一つへと発展する可能性がある。

今回はページの関係で、この先の続きを紹介できなかったが、マウスの系統差についてはさらに実験を行ない検討を加えている。興味のある方は報告論文の方をご参照いただければ幸いです [25]。

参考文献

1. Bray, A. G. and York, A. D. 1979. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol. Rev.* **59**:719–809.
2. Hummel, P. K., Dickie, M. M., and Coleman, L. D. 1966. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* **153**:1127–1128.
3. Ingalls, A. M., Dickie, M. M. and Snell, G. D. 1950. Obese, a new mutation in the house mouse. *J. Hered.* **41**:317–318.
4. Yamauchi, H., Uetsuka, K., Okada, T., Nakayama, H. and Doi, K. 2003. Impaired liver regeneration after partial hepatectomy in db/db mice. *Exp. Toxicol. Pathol.* **54**:281–286.
5. Shirai, M., Yamauchi, H., Nakayama, H., Doi, K. and Uetsuka, K. 2007. Expression of epidermal growth factor receptor protein in the liver of db/db mice after partial hepatectomy. *Exp. Toxicol. Pathol.* **59**:157–162.
6. Uetsuka, K., Shirai, M., Yamauchi, H., Nakayama, H. and Doi, K. 2005. Impaired proliferation of non-parenchymal cells participates in an impairment of liver regeneration in db/db mice. *Exp. Mol. Pathol.* **79**:51–58.
7. Considine, R. V. and Caro, J. F. 1997. Leptin and the regulation of body weight. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **29**:1255–1272.
8. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J. M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* **372**:425–432.
9. Surwit, R. S., Feinglos, M. N., Rodin, J., Sutherland, A., Petro, A. E., Opara, E. C., Kuhn, C. M. and Rebuffe-Scrive, M. 1995. Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. *Metabolism* **44**:645–651.
10. Alexander, J., Chang, G. Q., Dourmashkin, J. T. and Leibowitz, S. F. 2006. Distinct phenotypes of obesity-prone AKR/J, DBA2J and C57BL/6J mice compared to control strains. *Int. J. Obes.* **30**:50–59.
11. West, B. D., Boozer, N. C., Moody, L. D. and Atkinson, L. R. 1992. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. *Am. J. Physiol.* **262**:R1025–R1032.
12. Woods, S. C., Gotoh, K. and Clegg, D. J. 2003. Gender differences in the control of energy homeostasis. *Exp. Biol. Med.* **228**:1175–1180.
13. Rebuffe-Scrive, M., Surwit, R., Feinglos, M., Kuhn, C. and Rodin, J. 1993. Regional fat distribution and metabolism in a new mouse model (C57BL/6J) of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **42**:1405–1409.
14. Smith, B. K., Andrews, P. K. and West, D. B. 2000. Macronutrient diet selection in thirteen mouse strains. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **278**:R797–R805.
15. Qiu, J., Ogus, S., Mounzih, K., Ewart-toland, A. and Chehab, F. F. 2001. Leptin-deficient mice backcrossed to the BALB/cJ genetic background have reduced adiposity, enhanced fertility, normal body temperature, and severe diabetes. *Endocrinology* **142**:3421–3425.
16. Nishikawa, S., Yasoshima, A., Doi, K., Nakayama, H. and Uetsuka, K. 2007. Involvement of sex, strain and age factors in high fat diet-induced obesity in C57BL/6J and BALB/cA mice. *Exp. Anim.* **56**:263–272.
17. Lin, X., Yue, P., Chen, Z. and Schonfeld, G. 2005. Hepatic triglyceride contents are genetically determined in mice: results of strain survey. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **288**:G1179–G1189.
18. Anstee, Q. M. and Goldin, R. D. 2006. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int. J. Pathol.* **87**:1–16.
19. Barzilai, N. and Gupta, G. 1999. Interaction between aging and syndrome X: new insights on the pathophysiology of fat distribution. *Ann. NY Acad. Sci.* **892**:58–72.
20. Villareal, D. T., Apovian, C. M., Kushner, R. F. and Klein, S. 2005. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American society for nutrition and NASSO, the obesity society. *Obes. Res.* **13**:1849–1863.
21. Zamboni, M., Maxxali, G., Zoico, E., Harris, T. B., Meigs, J. B., Francesco, V. D., Fantin, F., Bissoli, L. and Bosello, O. 2005. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int. J. Obes.* **29**:1011–1029.
22. Tou, J. C. L. and Wade, C. E. 2002. Determinants affecting physical activity levels in animal models. *Exp. Biol. Med.* **227**:587–600.
23. Jacobson, L. 2002. Middle-aged C57BL/6 mice have impaired responses to leptin that are not improved by calorie restriction. *Am. J. Physiol. Endo-*

crinol. Metab. **282**:E786-E793.

24. Scarpace, P. J., Matheny, M. and Shek, E. W. 2000. Impaired leptin signal transduction with age-related obesity. *Neuropharmacology* **39**:1872-1879.
25. Nishikawa, S., Doi, K., Nakayama, H. and Uetsu-

ka, K. 2008. The effect of fasting on hepatic lipid accumulation and transcriptional regulation of lipid metabolism differs between C57BL/6J and BALB/cA mice fed a high-fat diet. *Toxicol. Pathol.* **36**:850-857.

レビュー 2

豚エンテロウイルス性脳脊髄炎

小川 寛人

はじめに

1990年代後半からの豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス (PRRSV) や豚サーコウイルス 2 型 (PCV2) の発見以降, これらのウイルスおよび種々の細菌の感染が関与する豚の離乳後多臓器性発育不良症候群 (PMWS), 豚の呼吸器複合感染症 (PRDC), 豚皮膚炎腎症候群 (PDNS) などの豚サーコウイルス関連疾病 (PCVAD) と総称される豚の新たな病態が認められるようになり, 今日の養豚業界で最も注目されている。しかしながら, このような感染症だけでなく, 過去に甚大な被害をもたらした後, 終息したにも関わらず再興する感染症も忘れることはできない。養豚業界において, このような再興感染症として被害をもたらす可能性がある疾病の一つに豚エンテロウイルス性脳脊髄炎が挙げられる。本疾病は, 海外でテッセン病 (1929年)・タルファン病 (1950年代) として特に東ヨーロッパを中心に猛威を振った疾病である。その後, 世界的に見ても高い罹患率・致死率を示す報告はなかったが, 2002年に国内において, 神経症状を呈する哺乳豚が認められ, その脳脊髄中より豚テシオウイルス (PTV) が分離された (後述)。本症は豚エンテロウイルス性脳脊髄炎の国内初発例であり, また近年の世界的な報告の中でも臨床学的, 病理学的, ウイルス学的に確定診断された例であった。本疾病は, 国内で届け出伝染病に指定されている重要疾病である。2002年以降も国内で疑似患者が報告されており, 今後注意すべき疾病の一つであると考えられる。本稿では, 原因ウイルスである PTV と豚エンテロウイルス性脳脊髄炎について概説する。

PTV および豚エンテロウイルス (PEV) の分類

豚エンテロウイルス性脳脊髄炎の原因ウイルスである PTV は, 一本鎖 RNA ウイルスであるピコルナウイルス科テシオウイルス属のウイルスである。ウイルス粒子は直径 22-30 nm であり, エンベロープ

を持たない正 12 面体である。

PEV は Dunne ら [3] および Knowles ら [11] による中和試験の報告を基に, 13 の血清型に分けられ (PEV-1 ~ PEV-13), 各血清型に属するウイルスは, 豚の腎臓培養細胞 (IBRS-2 または CPK) での増殖により引き起こされる細胞変性効果 (CPE) の形態の違いにより, 3 群 (I, II, III) に分けられている (表 1)。また, 日本分離株の解析では, 日本分離株の中には国際基準血清型と一致しない株があり, 日本分離株による分類も提唱されている。[6, 12]。

上述のように PEV は血清型別が主流であったが, 1990年代後半より分子生物学的解析を用いた報告が認められるようになってきた。1999年に開催された国際ウイルス分類委員会では, PEV-1 標準株である Talfan 株の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの推定アミノ酸配列が, 他のピコルナウイルスから独立したクラスターを形成することが基となり, テシオウイルス属が新設される事となった [7, 15]。テシオウイルス属の名前は, テッセン病に由来している。これ以降も, PEV の分子生物学的解析から PTV および PEV の更なる再分類が提唱されており [8], 現在では, 今までの PEV-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7, -11, -12 および -13 がテシオウイルス属に分類され, PEV-8 は PEV-A へ, PEV-9 および -10 は PEV-B へと名称が変更され改めてエンテロウイルス属に再分類されている [20] (表 1)。

PTV のゲノムの特徴の 1 つは, 他のピコルナウイルス科のウイルスと同様に Internal Ribosome Entry Site (IRES) を有することである。通常, ピコルナウイルス科の IRES は type I および type II の 2 型が知られているが, PTV の IRES はどちらのタイプにも属さず, フラビウイルス科の C 型肝炎ウイルスの IRES と高い塩基配列の相同性を示し, また同じ機能を持つことが報告されている。[2]。

豚エンテロウイルス性脳脊髄炎の発生

豚エンテロウイルス性脳脊髄炎は, 1929年旧チェ

コスロバキア共和国で高い致死率を伴う灰白脳脊髄炎として報告され、以後テッセン病として知られるようになった [10]。本症の重症例では、高熱・食欲不振・元気消失・起立不能・眼球振せん・痙攣などを呈し、数日で死亡する。致死率は 70-90% と言われている。1950 年代にヨーロッパでアウトブレイクが起き、養豚業界に甚大な被害が認められた。また、1957 年にイギリスで罹患率および死亡率は低いものの、灰白脳脊髄炎を主徴とする病態が認められ、タルファン病として報告されている [4]。デンマークでは 'poliomyelitis suum' と呼ばれている。これら症例からは PEV-1 (PTV-1) が分離されており、本疾病が豚のピコルナウイルスによって引き起こされることが発見された。

PTV および PEV は、脳脊髄炎の病巣以外に、健康豚の扁桃や腸管からも分離されるウイルスであり、神経病巣からであっても様々な PTV 血清型が分離されているため、必ずしも PTV-1 がエンテロウイルス性脳脊髄炎を引き起こすわけではなく、現在でもウイルス型と病態との関係は明らかとなっていない。

病性鑑定および検査方法 [10, 14]

本疾病は豚舎・豚房単位で限局性に発症する。神経症状は、特に 30 ~ 70 日齢の離乳豚に好発する。類症鑑別が必要な疾病として、オーエスキー病、豚血球凝集性脳脊髄炎、豚コレラ、日本脳炎、豚脳心筋炎、豚パルボウイルス、豚繁殖・呼吸障害症候群、豚連鎖球菌症および浮腫病（脳脊髄血管症）が挙げられる。また、塩中毒（摂水制限）、鉛中毒、殺虫剤による中毒等も考慮する必要がある。臨床症状や

肉眼的病理所見から、エンテロウイルス性脳脊髄炎と上記疾病を鑑別することは容易でない。本症の確定診断には、1) 神経症状が認められること、2) 非化膿性脳脊髄炎が観察されること、3) 脳脊髄からウイルスが分離されることが必要となっている。

病理組織学的検査では、脳幹部（中脳・橋・延髄）、小脳、脊髄を中心に非化膿性脳脊髄炎が認められる。また、脊髄神経節および脊髄神経根にも非化膿性炎が認められる（図 1）。モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検査は抗原検出に有用である [18]。

血清学およびウイルス学的検索では、ペア血清を用いた血清学的検査にて 4 倍以上の上昇を確認するか、ウイルスの分離が確定診断に必要となる。血清学的検査には、蛍光抗体法または中和試験が一般的に用いられている。ウイルス分離には病理組織学的に異常の認められる脳幹部、小脳、脊髄を IBRS-2 細胞または CPK 細胞に接種する。通常 37°C (5% 炭酸ガス下) 培養で 3 代盲継代し CPE の確認を行う。しかしながら、腸管や扁桃からのウイルス分離例は多々認められるものの、脳脊髄からの分離は困難をきたしている。脳脊髄組織からのウイルス分離には何かしらの要因が障壁となっているのかもしれないが、現在のところ明らかとなっていない。

近年 RT-PCR を用いた検出方法が報告されており、遺伝子検出として有用となっている [19]。PTV の血清型別には各血清型に対する抗血清が必要であるが、RT-PCR 産物を塩基配列解析することにより PTV の型別を行う方法も報告されている [9]。しかしながら、RT-PCR はサンプル中に PTV 遺伝子が含まれている事を示すに過ぎず、あくまでも補助的に行うべきである。

表 1 PTV および PEV について (参考文献 8 および 20 より)

Former name	Reference Strain	GenBank accession no.	Japanese Serotype	Japanese Reference Strain	Proposed name
CPE type I					
PEV-1	Talfan	AF231769	PEV-J1	SF12	>>> PTV-1
PEV-2	T80	AF296087	PEV-J2	SFK10	>>> PTV-2
PEV-3	O2b	AF296088	PEV-J7	SFG30	>>> PTV-3
PEV-4	PS36	AF296089			>>> PTV-4
PEV-5	F26	AF296090	PEV-J3	SF1	>>> PTV-5
PEV-6	PS37	AF296091	PEV-J5	SFG12	>>> PTV-6
PEV-7	F43	AF296092			>>> PTV-7
PEV-11	UKG173/74	AF296093	PEV-J9	50L4	>>> PTV-8
PEV-12	Vir2899/84	AF296094			>>> PTV-9
PEV-13	Vir460/88	AF296095			>>> PTV-10
PEV-1	Dresden	AF296096			>>> PTV-11
CPE type II					
PEV-8	V13	AF406813	PEV-J4 PEV-J6	SF16 IP1	>>> PEV-A
CPE type III					
PEV-9	UKG410/73	Y14459			>>> PEV-B
PEV-10	LP54	AF36345	PEV-J10	W47H	>>> PEV-B

日本での発生報告

国内におけるエンテロウイルス性脳脊髄炎の初発例は、2002年2～3月富山県下の一農場にて、幼豚41頭の内7頭が40日齢で後肢麻痺を示した事にはじまった。本例では、大脳、脳幹、小脳、脊髄および扁桃乳剤をCPK細胞に接種し、ウイルスが分離されており、臨床症状、病理学的所見と共に確定診断されている[17]。

2002年以降も国内で病理組織学的、免疫組織化学的にエンテロウイルス性脳脊髄炎が疑われ、RT-PCRにてPTVの遺伝子が検出されている例が報告されているが、いずれもウイルス分離に至っておらず、エンテロウイルス性脳脊髄炎と確定された症例はない[1, 5, 13, 16]。

おわりに

ヨーロッパでの疾病発生時期には、ワクチンによる予防が重要な位置を占めていた。しかしながら、重症例が終息をみせると共にワクチンも使用されなくなり、現在ワクチンは世界中で生産および使用されていない。国内では2002年の初発例以後も、確定診断には至っていないが、擬似患畜がしばしば認められており、今後その予防対策が必要になるかも知れない。PRRSVおよびPCV2の蔓延が大きい養豚業界の中では、まだまだ知名度の低いウイルス病であるかもしれないが、多くの方に本症について

知っていただきたいと概説した。今後とも現場との連携を強め、多くの感染症の防除に努めることの大切さを痛感する今日この頃である。最後に、本稿にて示した免疫組織化学的染色は、動物衛生研究所、山田学博士のご厚意によるものであり、深謝いたします。

(研究員)

参考文献

1. 相田洋介. 2006. 豚テシオウイルス感染が疑われた脳幹部を中心とした非化膿性灰白脳脊髄炎. 臨床獣医 24:5.
2. Chard, L. S., Kaku, Y., Jones, B., Nayak, A. and Belsham, G. J. 2006. Functional analyses of RNA structures shared between the internal ribosome entry sites of hepatitis C virus and the picornavirus porcine teschovirus 1 Talfan. *J. Virol.* 80:1271-1279.
3. Dunne, H. W., Wang, J. T. and Ammerman, E. H. 1971. Classification of North American porcine enteroviruses: a comparison with European and Japanese strains. *Infect. Immun.* 4:619-631.
4. Harding, J. D. J., Done, J. T. and Kershaw, G. F. 1957. A transmissible polioencephalomyelitis of pigs (Talfan Disease). *Vet. Rec.* 69:824-832.
5. 平井卓哉. 2008. 豚の脊髄. 日生研たより 54:32.
6. Honda, E., Kimata, A., Hattori, I., Kumagai, T., Tsu-

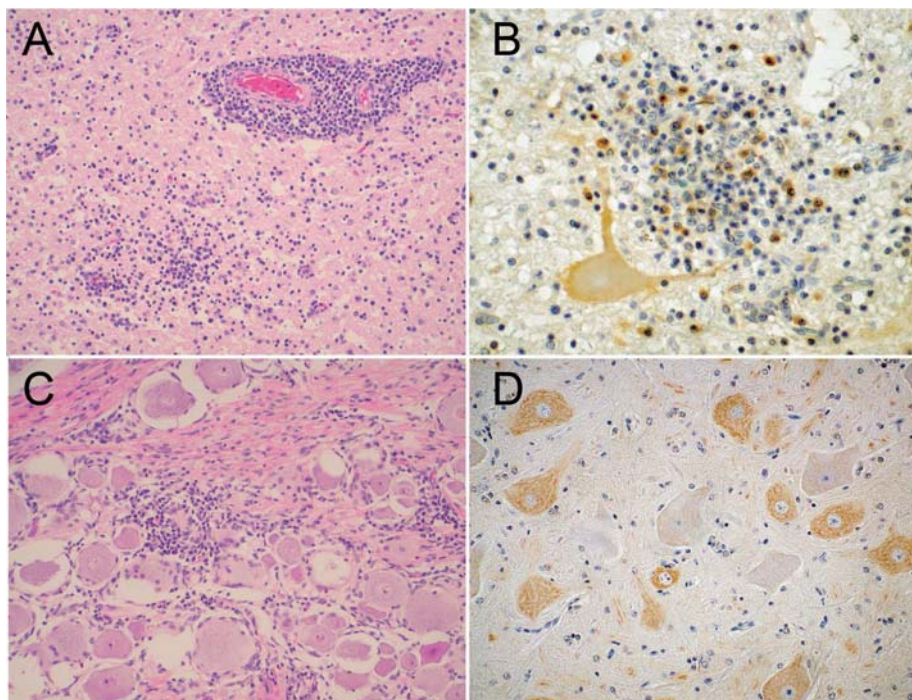


図1 豚エンテロウイルス性脳脊髄炎疑似患畜の脳神経系組織におけるHE染色ならびに免疫組織化学的染色
A. 大脳, HE染色。血管性細胞浸潤とグリア細胞の増殖(非化膿性脳炎)。B. 脊髄, マウス抗PTVモノクローナル抗体を用いた免疫染色。神経細胞および周囲リンパ球に陽性反応。C. 脊髄, HE染色。脊髄神経節炎。D. 脊髄, マウス抗PTVモノクローナル抗体を用いた免疫染色。脊髄神経節神経細胞に陽性反応。

- da, T., and Tokui, T. 1990. A serological comparison of 4 Japanese isolates of porcine enteroviruses with the international reference strains. *Nippon Juigaku Zasshi* **52**:49-54.
7. Kaku, Y., Yamada, S. and Murakami, Y. 1999. Sequence determination and phylogenetic analysis of RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of the porcine enterovirus 1 (PEV-1) Talfan strain. *Arch. Virol.* **144**:1845-1852.
8. Kaku, Y., Sarai, A. and Murakami, Y. 2001. Genetic reclassification of porcine enteroviruses. *J. Gen. Virol.* **82**:417-424.
9. Kaku, Y., Murakami, Y., Sarai, A., Wang, Y., Ohashi, S. and Sakamoto, K. 2007. Antigenic properties of porcine teschovirus 1 (PTV-1) Talfan strain and molecular strategy for serotyping of PTVs. *Arch. Virol.* **152**:929-940.
10. Knowles, N. 2008. Teschovirus encephalomyelitis (previously enterovirus encephalomyelitis or Teschen/Talfan disease), 1146-1152. In B. Vallat and S. Edwards (ed.), *Manual of Diagnostic Test & Vaccines for Terrestrial Animals 6th Edition, 2. OIE, Paris.*
11. Knowles, N. J., Buckley, L. S. and Pereira, H. G. 1979. Classification of porcine enteroviruses by antigenic analysis and cytopathic effects in tissue culture: description of 3 new serotypes. *Arch. Virol.* **62**:201-208.
12. Morimoto, T., Dunne, H. W. and Wang, J. T. 1968. Serologic comparison of North American and Japanese porcine picornaviruses. *Am. J. Vet. Res.* **29**:2275-2280.
13. Nagai, M., Hayashi, M., Takai, H., Kuroda, Y., Hori, N., Minami, F., Nagato, M. and Komae, H. 2005. Detection of the genome of the porcine teschovirus and the porcine enterovirus from the central nervous systems of piglets with neural disorders. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **58**:607-610.
14. 農林水産省消費・安全局. 2008. 豚エンテロウイルス性脳脊髄炎. 病性鑑定マニュアル第3版 238-239. 全国家畜衛生職員会, 八王子.
15. Pringle, C. R. 1999. Virus taxonomy at the XIth International Congress of Virology, Sydney, Australia, 1999. *Arch. Virol.* **144**:2065-2070.
16. Takahashi, M., Seimiya, Y. M., Seki, Y. and Yamada, M. 2008. A piglet with concurrent polioencephalomyelitis due to porcine teschovirus and postweaning multisystemic wasting syndrome. *J. Vet. Med. Sci.* **70**:497-500.
17. Yamada, M., Kozakura, R., Ikegami, R., Nakamura, K., Kaku, Y., Yoshii, M. and Haritani, M. 2004. Enterovirus encephalomyelitis in pigs in Japan caused by porcine teschovirus. *Vet. Rec.* **155**:304-306.
18. Yamada, M., Kozakura, R., Kaku, Y., Nakamura, K., Yamamoto, Y., Yoshii, M., Miyazaki, A., Tsunemitsu, H. and Narita, M. 2008. Immunohistochemical distribution of viral antigens in pigs naturally infected with porcine teschovirus. *J. Vet. Med. Sci.* **70**:305-308.
19. Zell, R., Krumbholz, A., Henke, A., Birch-Hirschfeld, E., Stelzner, A., Doherty, M., Hoey, E., Dauber, M., Prager, D. and Wurm, R. 2000. Detection of porcine enteroviruses by nRT-PCR: differentiation of CPE groups I-III with specific primer sets. *J. Virol. Methods* **88**:205-218.
20. Zell, R., Dauber, M., Krumbholz, A., Henke, A., Birch-Hirschfeld, E., Stelzner, A., Prager, D. and Wurm, R. 2001. Porcine teschoviruses comprise at least eleven distinct serotypes: molecular and evolutionary aspects. *J. Virol.* **75**:1620-1631.

学会発表演題 (2008年10月～2009年7月)

第56回ウイルス学会学術集会

期 日：2008年10月26日～10月28日

開催地：岡山県岡山市 (岡山コンベンションセンター)

発表演題：リアルタイムイメージングを利用したHSV-1特異酵素の新規機能解明の試み

○佐合 健¹, 川口 寧² (¹日生研, ²東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター)

農研機構シンポジウム「DDS (ドラッグデリバリーシステム) が開く新しい家畜の疾病防除」

期 日：2008年10月31日

開催地：東京都台東区 (秋葉原コンベンションホール)

発表演題：経口投与による腸管免疫を目指す腸溶性カプセル

○竹山夏実 (日生研)

家畜衛生フォーラム 2008 「家畜伝染病診断法の現状と将来展望」

期 日：2008年11月14日

開 催 地：東京都中央区（明治製菓（株）本社講堂）

発表演題：鳥インフルエンザの診断における NS1-DIVA システム

○竹山夏実, 土屋耕太郎（日生研）

第 31 回日本分子生物学会年会

期 日：2008年12月9日～12月12日

開 催 地：兵庫県神戸市（神戸ポートアイランド）

発表演題：The analysis of chicken lactate dehydrogenase-A subunit gene promoter region

ニワトリ乳酸脱水素酵素 A サブユニット遺伝子プロモーター領域の解析

○勝俣 淳, 岩田 晃, 山元 哲（日生研）

第 25 回日本毒性病理学会学術集会

期 日：2009年1月27日～1月28日

開 催 地：静岡県浜松市（アクトシティ浜松）

発表演題：17βエストラジオール混餌投与したニホンウズラに認められた腎糸球体病変

○山下 龍, 兼田直人, 大嶋 篤, 長谷川也須子, 渋谷一元（日生研）

発表演題：老齢ラットの腹腔内にみられた自然発生性骨外性骨肉腫

○長谷川也須子, 渋谷一元, 大嶋 篤, 兼田直人, 山下 龍, 上塚浩司, 布谷鉄夫（日生研）

第 49 回獣医病理学研修会（第 147 回日本獣医学会学術集会）

期 日：2009年4月2日

開 催 地：栃木県宇都宮市（栃木県総合文化センター）

発表演題：ブタの腸管

○上塚浩司（日生研）

第 147 回日本獣医学会学術集会

期 日：2009年4月2日～4月4日

開 催 地：栃木県宇都宮市（栃木県総合文化センター）

発表演題：シナガチョウでみられた骨髓脂肪腫の一例

○鈴木敬之¹, 上塚浩司¹, 富岡ひとみ¹, 布谷鉄夫¹, 草薙公一¹, 土井邦雄¹, 平井卓哉²（¹日生研,
²宮崎大学 獣医病理学教室）**第 56 回日本実験動物学会総会**

期 日：2009年5月14日～5月16日

開 催 地：埼玉県さいたま市（大宮ソニックシティ）

発表演題：ブタ胚の単為発生培養および NIBS 系ミニブタへの移植について

○島津美樹, 堀井 渉, 坂本裕二, 佐野順一, 齋藤敏樹, 矢澤 肇（日生研）

第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会

期 日：2009年7月6日～7月8日

開 催 地：岩手県盛岡市（アイーナ）

発表演題：Zucker ラットにおけるカフェインの体重増加抑制効果

○兼田直人, 大嶋 篤, 長谷川也須子, 山下 龍, 渋谷一元（日生研）

日生研たより 昭和 30 年 9 月 1 日創刊(隔月 1 回発行)

(通巻 559 号) 平成 21 年 10 月 25 日印刷 平成 21 年 11 月 1 日発行(第 55 巻第 6 号)

発行所 財団法人 日本生物科学研究所

〒198-0024 東京都青梅市新町 9 丁目 2221 番地の 1

TEL : 0428(33)1056(企画学術部) FAX : 0428(33)1036

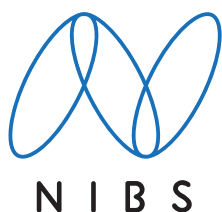
発行人 林 志鋒

編集室 委 員/竹山夏実(委員長), 入江拓也, 佐藤寛子

事 務/企画学術部

印刷所 株式会社 精興社

(無断転載を禁ず)



—— テーマは「生命の連鎖」——
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の持続性を願う気持ちを快いリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫