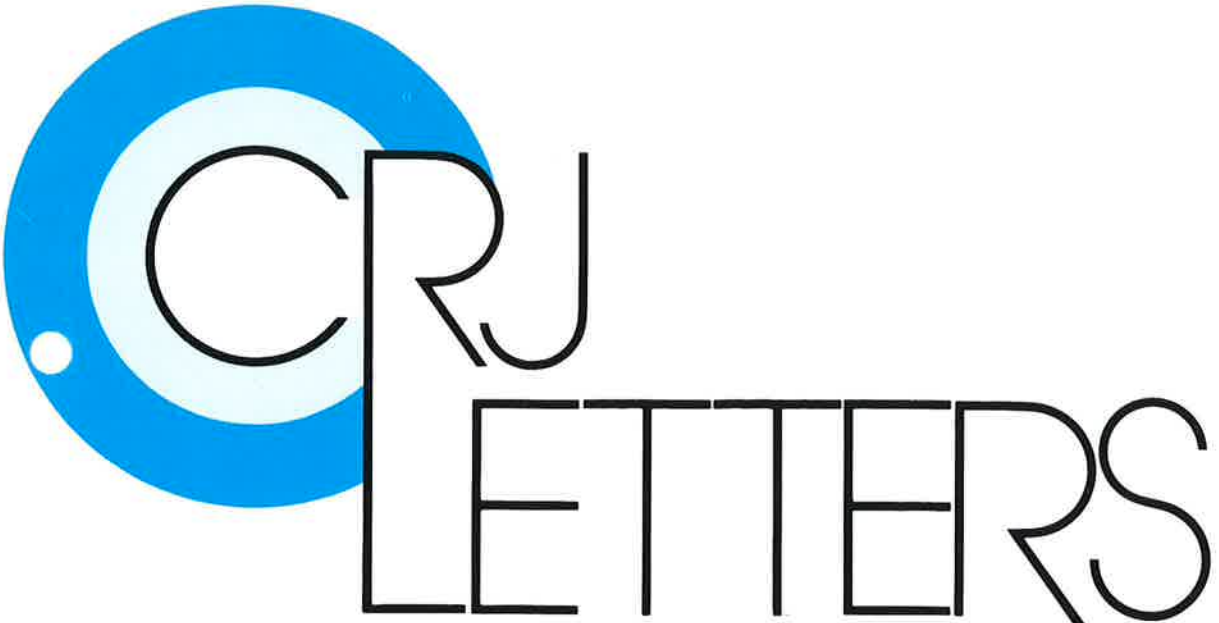


Vol.2 No.1

April 1989



# CRJ LETTERS

— 卷頭論文 —

慢性関節リュウマチと動物モデル — コラーゲン誘導関節炎を中心にして —

**Charles River  
Japan Inc.**



FROM THE  
HAND OF THE  
VETERINARIAN  
TO RESEARCH



# 慢性関節リュウマチと動物モデル ——コラーゲン誘導関節炎を中心にして——

熊本大学医学部免疫研究生化学教室 垣本毅一

## はじめに

ヒトの慢性関節リュウマチ (RA) は原因不明の自己免疫疾患のひとつで、難治疾患として、現在もなお、根本的な治療法が見出されていない。この疾患について研究する手段のひとつとして、これまでアジュバント関節炎をはじめとして、種々の動物モデルが開発され、研究に供されてきた。一方、RAでは、結合組織成分のコラーゲンに対する自己免疫反応が成立している症例が少なからず見出されることにヒントを得て、Trenthamらは1977年、関節などの軟骨中に多量に含まれるII型コラーゲン (IIC) をラットに免疫することにより、RAによく似た多発性関節炎の誘導に成功した<sup>1)</sup>。その後マウスでも、このコラーゲン誘導関節炎 (CA) を発症できることが見出され<sup>2)</sup>、免疫遺伝学的によく解析されているマウスを用いて、CAに関する研究が一層進展した。その結果、現在実験自己免疫性脳炎 (EAE) や実験自己免疫性甲状腺炎 (EAT) などと並んで実験自己免疫性関節炎 (EAA)として、また臓器特異的な自己免疫実験モデルのひとつとして、その疾病概念が把握されつつある。加えて、近年急速に進歩したバイオテクノロジーの技術を取り入れた研究によって、その病因の追求と治療法の開発が試みられている。本綜説では、これまでCAについて、我々が明らかにして来た事実を要約して紹介したい。

## CA発症における感作IICの種特異性

PVG/c ラットを用いて、ヒト、ウシ及びラットのIICで感作して、その発症頻度と抗IIC抗体について調べた。その結果、表1に示す様に、ラットにラットIICを免疫するよりもヒトやウシの様な

異種のIICを免疫した方がCAの発症頻度が高い事が判明した。これに相応して、ラットIIC感作よりも異種IIC感作の方が高い抗IIC抗体が産生されるという結果を得た (表2)。この事は、同種IICで感作するよりも異種IICで感作した方が、いわゆる“modified self”として作用して自己抗原に対するトレランスが破綻し易い事を示していると考えられる<sup>3)</sup>。

## CA発症における液性免疫の役割

CA関節炎の発症は、感作に使用したIICに対する免疫反応の結果、自己IICに対する免疫反応が誘導され、それが基盤となって発症すると考えられている。しかし、ラットの場合、CAを発症している個体は、確かに抗IIC抗体価が高値であるが、逆に、抗体価が高ければCAを必ず発症するわけではない。この事から、細胞性免疫の関与の可能性も考えられるし、抗IIC抗体の質 (どの様な抗体ができてくるのか) が問題となるのかもしれない。マウスの場合、H-2<sup>a</sup>ハプロタイプを有するDBA/1マウスがCA感受性が高いが、このマウスでは、抗IIC抗体価とCA発症性との間に、ラットの場合よりも明確な相関性が認められる。即ち、ELISA法を用いて、IIC感作後のDBA/1マウスの血清抗体価を経時的に調べてみると、関節炎発症の前後から抗体価の上昇が認められる様になり、発症と共に急速に上昇する事が明らかになった。この事から、抗IIC抗体がCA発症に恐らく重要な役割を果たしているであろう事が予想されたが、さらに、それを確認する事実として、Stuartらは、抗IIC抗体を正常の動物に移入する事で関節炎が発症する事をラット及びマウスを用いて報告した<sup>4),5)</sup>。我々もStuartらとは独立に抗IIC抗体の移入でDBA/1マウスに受身関節炎が発症する事を見出していたが、さらに抗IICモノクローナル抗体 (この抗体は非変性IICに特異的であった) を作製して、この節注によって関節炎がDBA/1マウスに発症する事を報告した (表3)<sup>4)</sup>。さらに、この抗体が認識するIIC分子上の抗原決定基 (エピトープ) について、オタマジックシコラゲナーゼを用いて分解したIICのフラグメントを用いて調べたところ、IICのN



### 著者プロフィール

医学博士。1967年、九州大学医学部卒業。同大学院終了後、米国ローズヴェルトパークメモリアル研究所に2年間留学。腫瘍免疫学の研究に従事。九州大学温泉治療学研究所、同大医学部口腔生化学教室助教授を歴任の後、1987年から現職。1988年から約半年、スイスのロシュ株式会社中央研究所に留学。研究テーマは自己免疫疾患の発症機序の解析とその治療法の開発。趣味は読書、野球など。

端3/4のTC<sup>A</sup>フラグメント上に存在することが明らかになった。この事は、TC<sup>A</sup>フラグメントの部分にCA発症に関与するエピトープが存在する可能性を示唆しており、エーザイの寺戸博士らが見出したCA誘起活性のあるCNBr分解フラグメントCB11も、このTC<sup>A</sup>フラグメントに含まれている。

### CA発症における細胞性免疫の役割

一方、CA発症動物では、IICに対する細胞性免疫も成立していることはよく知られているが、この細胞性免疫の役割に関しては、あまりよく解っていない。そこで我々は、IICで免疫したDBA/1マウスからIIC反応性のT細胞株を樹立して、その性質について調べた。その結果、表4に示す様にこのT細胞株はヒトのI型やIII型コラーゲンには反応せず、IIC特異的なT細胞株であった。さらに、非変性及び加熱変性させたIIC両方に反応することがわかり、モノクローナル抗体とその点で異なる<sup>5)</sup>。また、感作に使用したヒトIIC以外にも、ウシやラットのIICとも種を越えて反応するが、ウサギIICとの反応性はやや低値を示した。さらに表5

に示す様に、本T細胞株が由来したDBA/1J (H-2<sup>d</sup>) 以外のハプロタイプを有するマウスの脾細胞を抗原呈示細胞として用いて調べたところ、H-2<sup>d</sup>以外のマウスではうまく抗原を呈示できないことが明らかになり、また、H-2<sup>d</sup>であればDBA/1Jでなくても、SWR (H-2<sup>k</sup>) の脾細胞でもIICをこのT細胞株に呈示できることが明らかになり、T細胞と抗原呈示細胞間に一般に存在するH-2拘束性に従っていた。

このT細胞株の細胞表面抗原について蛍光抗体法によって調べたところ、Thy-1<sup>+</sup>、Lyt-1<sup>+</sup>、Lyt-2<sup>-</sup>、L3T4<sup>+</sup>でヘルパーT細胞あるいは遅延型過敏

表3 抗IICモノクローナル抗体の移入による受身関節炎の発症

注射に使用したIg	発症率 (発症マウス匹数 / 全マウス匹数)
モノクローナル抗IIC抗体(H-I) (5mg/匹)	10/10
正常マウスIgG2a (5mg/匹)	0/10

表1 種々の動物由来のIICで免疫したPVG/CラットにおけるCAの発症率

感作IIC	ラット	発症率
ウシ	♂	9/35
	♀	8/23
ヒト	♂	11/36
	♀	4/18
ラット	♂	3/22
	♀	4/24

IIC 400μg + MDP 200μg をフロイントの不完全アジュバントに混ぜてオイルエマルジョンとしてPVG/Cラットの右後趾足趾に皮内感作した。

※, ▲: P ≤ 0.01で有意 IIC: II型コラーゲン CA: コラーゲン関節炎

表2 各種動物由来II型コラーゲン感作ラットの抗体価の種特異性

感作	ラットの匹数	抗IIC抗体価(cpm ± SD)		
		抗ラットIIC	抗ウシIIC	抗ヒトIIC
ウシIIC	22	18,679 ± 2,031	15,013 ± 1,522	13,844 ± 2,522
ヒトIIC	8	16,681 ± 2,182	11,650 ± 1,086	12,800 ± 2,161
ラットIIC	12	8,336 ± 1,230	6,646 ± 1,783	3,332 ± 2,837

感作後21日目の血清(100倍希釈)についてラジオイムノアッセイによって測定したもの。(125I一標識ウサギ抗ラットIg使用) IIC: II型コラーゲン



症 (DTH) T細胞のマーカーを有していた。実際、IIC感作DBA/1マウスの脾臓B細胞をIICでin vitroで刺激して、その抗体産生細胞 (PFC) を調べる系にこのT細胞を加えて調べたところ、表6に示す様に、ヘルパー活性を示した。

この様な特徴を示すT細胞株に関節炎誘起活性があるかどうか調べた。即ち、このT細胞株をIICで刺激後3日目によく洗って $10^7 \sim 10^8$ ヶ、正常のDBA/1Jマウスに腹腔内注射したところ、20匹中3匹と、頻度は低いが、関節炎の発症が明確に認められた。この様なT細胞株の移入による受身関節炎は、注射後一週間位して始まり、四肢の小関節に限局し、その持続は2~3週間で、IICに対するモノクローナル抗体によって発症した受身関節炎とよく似ていたが、発症時期がモノクローナル抗体の場合2~3日であるのに対して、やや遅れる傾向を示した。病理学的検索でも関節炎の存在が確認されたが、臨床的に認められなくても組織学的に約1/2~1/3のマウスが発症している事が明らかになった。

この事から、CAはIICに対する液性抗体だけでなく、T細胞のみによっても引き起こしうる事が示された。しかし、ヘルパーないしDTH活性を有するT細胞によって、どの様にしてCAが惹起されるのか、その機序については不明である。可能性としては、この様なヘルパーT細胞株を移入する事によって抗IIC抗体を作り易くなるという事がひとつ考えられるが、この様なT細胞を移入されたマウスの血清中の抗IIC抗体価をELISAで測定しても、上昇は認められなかった。他方、このT細胞

はDTHを惹起しうる可能性があり、実際、このT細胞株を移入後、radiometric ear indexによって局所のDTH反応が誘起される事を認めたので、関節軟骨中に存在するIICに対するDTH反応によって関節炎が発症するのかもしれない。近年マウスのヘルパー細胞にTh<sub>1</sub>とTh<sub>2</sub>の2つのサブクラスが存在し、サイトカインの産生などその性質の違いと共にTh<sub>2</sub>がDTH機能を有している事が明らかになっている。我々の確立したT細胞株はこの様なTh<sub>2</sub>を含んでいるか、Th<sub>2</sub>そのものなのか等、今後明らかにしなければならない問題であると共に、Th<sub>2</sub>が産生するサイトカインが関節炎発

表4 抗IIC T細胞株の特異性

抗原	<sup>3</sup> H-チミジンの取り込み (cpm ± SE)
—	259 ± 29
未変性ヒトII C	19,781 ± 826
熱変性ヒトII C	21,732 ± 1,250
未変性ヒトI C	410 ± 76
熱変性ヒトI C	347 ± 44
未変性ヒトIII C	203 ± 22
熱変性ヒトIII C	278 ± 31
ConA (5μg/ml)	15,764 ± 1,338

T細胞株(5×10<sup>6</sup>/0.25ml)にコラーゲン(40μg/ml)あるいはConAを加えて、X線照射したDBA/1マウスの脾細胞を抗原呈示細胞として加えて(25×10<sup>6</sup>/0.25ml)培養し、4日目の<sup>3</sup>H-チミジンのとり込みを調べた。

- I C : I型コラーゲン
- II C : II型コラーゲン
- III C : III型コラーゲン

表5 T細胞株のH-2拘束性

抗原呈示細胞(脾細胞) の由来	H-2ハプロ タイプ	IIC	<sup>3</sup> H-チミジン とり込み (cpm ± S6)
DBA/1	q	+	19,684 ± 751
BALB/C	d	+	476 ± 33
C57BL/6	b	+	231 ± 21
DBA/2	d	+	277 ± 30
SWR	q	+	14,842 ± 787
DBA/1	q	—	327 ± 49
—	—	+	287 ± 34
DBA/1	q	ConA	27,432 ± 923

表4脚注と同じ条件で実験を行った。

症に関与している可能性も、興味ある問題と考えられる。

### T細胞ワクチン

ところで、面白いことに、このT細胞株は、関節炎を発症させる活性を有しているだけでなく、逆にCAの発症を防ぐ能力も有することが判明した。即ち、T細胞株を3000 $\gamma$ 照射して不活化した後DBA/1Jマウスに静注し、3週間後通常のようにIICを感作して発症するCAに及ぼす影響について調べてみた。図1に示す様に、注射するT細胞の数を増やすに従ってCA発症の開始日が遅れると共に、その発症頻度が少なくなり、重症度が軽くなるのが認められた。そこで、T細胞株のどのような分画にそのような活性があるのか、細胞をホモジェナイザで破碎して、膜画分と細胞質画分に分けてCAの発

症抑制活性を調べたのが、表7である。この結果から、主として膜画分に抑制活性が存在する事がわかった。このようなT細胞株ないしクローンの疾患発症抑制活性は、イスラエルのワイズマン研究所のI.R. Cohenらによって、EAEやEATでも認められているが、彼らはこれを“ワクチン”活性と呼称している。勿論、本来の細菌やウイルスによるワクチンとは異なるのであるが、疾患発症活性のあるT細胞を不活化して疾患発症抑制効果を認めたので、この様に呼んでいるのである。そして、ワクチン活性の機序としてT細胞膜面上に存在するIICに対する抗原レセプターに対する免疫反応（抗イデオタイプ免疫反応）による可能性が考えられている。そこで我々は、それを確かめるため、T細胞株でワクチン注射した後、3週目のDBA/1Jマウスの血清を採取して、その抗イデオ

表6 T細胞株のヘルパー活性

	加えたT細胞株の細胞数	10 <sup>7</sup> 細胞当りのPFC数
	0	354 ± 23
	1 × 10 <sup>5</sup>	368 ± 19
IIC特異的	1 × 10 <sup>6</sup>	811 ± 37
T細胞株	2 × 10 <sup>6</sup>	1,205 ± 30
	5 × 10 <sup>6</sup>	1,594 ± 38
	1 × 10 <sup>7</sup>	1,442 ± 26
	1 × 10 <sup>6</sup>	309 ± 18
PPD特異的	5 × 10 <sup>6</sup>	331 ± 28
T細胞株	1 × 10 <sup>7</sup>	286 ± 17

3~4週前にIICで感作したDBA/1Jマウスから採取した局所リンパ節細胞(1.5 × 10<sup>7</sup>)をIIC(20 $\mu$ g/ml)と種々の数のT細胞株と共に培養し、7日目に生ずる抗IIC抗体産生細胞(PFC)をELISA-SPOT法で測定した。

表7

T細胞株	分画	各分画に同等なT細胞株数(マウス当り)	罹患マウス/全マウス
IIC特異的	細胞	5 × 10 <sup>7</sup>	0/15 (0%)
IIC特異的	膜画分	5 × 10 <sup>7</sup>	2/8 (8.0%)
IIC特異的	細胞質画分	5 × 10 <sup>7</sup>	22/25 (88.0%)
IIC特異的	血清	5 × 10 <sup>7</sup>	23/25 (92.0%)
PPD特異的	膜画分	5 × 10 <sup>7</sup>	14/15 (93.3%)
	細胞質画分	5 × 10 <sup>7</sup>	15/16 (93.7%)

T細胞株を超音波破碎後10,000G, 60分間遠心して膜画分と細胞質画分に分けて調べた。



オタイプ抗体価を測定してみた。表8に示す様に、ポリクローナルな抗IIC抗体あるいはモノクローナルな抗IIC抗体を被覆したヒツジ赤血球を用いた受身赤血球凝集反応によって、対照の正常マウスIgGやIgG<sub>2a</sub>（モノクローナル抗IIC抗体もIgG<sub>2a</sub>サブクラスである）に比して有意に、抗体価の上昇が認められた。それ故、これは抗IIC抗体に特異的な抗体、恐らくは抗イデオタイプ抗体と考えられる<sup>5)</sup>。

この様な抗イデオタイプ免疫反応を利用して、種々の難治疾患を治療できないかという試みが現在種々行われている。表9には、それを示しているが、1)及び2)は、感染症の治療に抗イデオタイプ抗体を投与することで元の抗原に対する抗体を誘導しようという試みで、これまで述べた様なワクチンという考え方とは反対の考えであるが、免疫反応の誘起や増強を旨としたものである。一方3)及び4)の方が、T細胞ワクチンとしての効果を狙ったもので、自己免疫反応の様な有害な免疫反応を抑えるのに利用しようという考え方であ

る。実際Weizmann研究所では、ヒトの多発性硬化症の実験モデルであるEAEにおける基礎実験から一歩踏み込んでヒトの治療に着手しているという事である（I.R. Cohenよりの私信による）。

表8 “T細胞ワクチン”接種されたマウスにおける血清中の抗イデオタイプ抗体価（受身赤血球凝集反応による）

SRBC上に被覆された抗体	IIC特異性T細胞株でワクチン接種されたマウス血清	PPD特異的T細胞株でワクチン接種されたマウス血清
コンベンショナル抗IIC抗体	4	1
モノクローナル抗IIC抗体 (H-1, IgG <sub>2a</sub> )	5	1
正常マウス IgG	2	2
正常マウス IgG <sub>2a</sub>	2	2

ワクチン接種後3週目のマウス血清。血清の最大希釈の逆数のlog<sub>2</sub>価で表示。SRBC：ヒツジ赤血球。

図1 Protective activity of T cell lines against active CIA

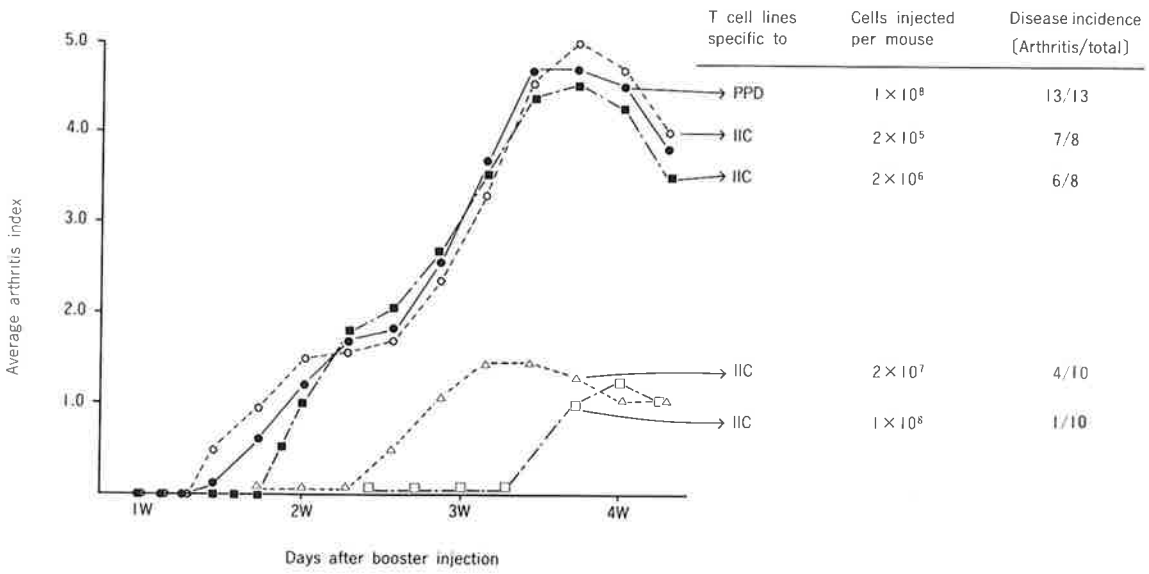




表9 種々の疾患の治療における  
イディオタイプワクチンの応用

1) 感染症
S. Pneumonial
Hepatitis B. Sendai virus
Trypanosoma rhodensiense
2) 腫瘍
Gastrointestinal adenocarcinoma
B cell lymphoma
3) 自己免疫疾患(実験モデル)
Experimental autoimmune myasthenia gravis
Experimental autoimmune thyroiditis
Experimental autoimmune tubulointestinal nephritis
Experimental autoimmune encephalomyelitis
4) Transplantation

おわりに

この様に、難治疾患の動物モデルについての基礎研究を土台にして、ヒトの治療にも応用できる治療法の開発が、バイオテクノロジーの発展などを背景として、現実になってきている。その様な意味で、ヒトの難治疾患の実験モデルの開発と、その研究というテーマは、今後ともその重要性を増していくものと考えられる。

(この内容の一部は、日本チャールス・リバーにおいて講演したものと重複する事を付記する)

文献

- 1) Trentham, D.E., Townes, A.S. and Kang, A. H.: Autoimmunity to type II collagens: An experimental model of arthritis, J.Exp. Med., 146.857, 1977
- 2) Courtenay, J.S., Dallman, M.J., Dayan, A.D., Martin, A. and Mosdale, B.: Immunization against type II collagen induces arthritis in mice. Nature, 283.666, 1980
- 3) Kakimoto, K., Hirofuji, T. and Koga, T.: Specificity of anti-type II collagen antibody response in rats. Clin. exp. Immunol., 57.57, 1984
- 4) Hirofuji, T., Kakimoto, K., Hori, H., Nagai, Y., Saisho, K., Sumiyoshi, A. and Koga, T.: Characterization of monoclonal antibody specific for human type II collagen: possible implication in collagen-induced arthritis.
- 5) Kakimoto, K., Katsuki, M., Hirofuji, T., Iwata, H. and Koga, T.: Isolation of T cell line capable of protecting mice against collagen-induced arthritis. J. Immunol, 140.78, 1988

当選発表

前号の“ちょっと！頭の体操？”に多数のご回答をいただき、有難うございました。正解者の中から抽選の結果、下記の方々に粗品をお送りいたしました。

今田修	波野平滋
玉木たか子	山下俊章
北村佐三郎	内田昌子
村田信弥	五十嵐恒雄
佐々木博	馬場雅子
中村和博	沖村史生

(順不同、敬称略)

正解例

- z y x  a b c
- z y  x a b c
- z y a x  b c
- z y a x b  c
- z y a  b x c
- z  a y b x c
- z a y b x c
- a z  y b x c
- a z b y  x c
- a z b y c x
- a z b y c  x
- a z b  c y x
- a  b z c y x
- a b  z c y x
- a b c z  y x
- a b c  z y x





# 日本チャールス・リバーからのお知らせ

## トランスジェニックマウスに対する チャールス・リバーの取組み

### —新しいモデル動物 Onco Mouse™ について—

医学、薬学のみざましい進歩により、感染症をはじめとする多くの病気についての問題が解決されてきましたが、いまなお、がん、心筋梗塞、老人性痴呆症など多くの成人病や難治性疾患が未解決の問題として残されています。これらの病気の多くが内因性、もしくは遺伝性の疾患であるために、研究手段として多様な疾患モデル動物が求められています。しかし、偶然に発見される異常動物からヒトの病気の発症機序に近い疾患モデルを開発することは、多大な労力を要するのみならず、所詮ヒトとは異なる遺伝的背景を持つ動物を利用することに「限界」があることは否めません。

1980年、Gordonらによってトランスジェニックマウスが報告されて以来、世界の研究者によって新しい成果が次々と出されており、従来の「限界」を突破し、かつ多様な研究目的に合致した「新しい疾患モデル」が登場する可能性が出てきました。今後、多くのヒトの遺伝性疾患が、分子遺伝学の立場から明らかにされるにつれ、この可能性はますます大きくなると思われます。一方、ヒトの遺伝子をマウスにおいてもヒトに近い機序で発現させるためには、なお解決すべき問題があるとされています。

1988年4月、ハーバード大学出願による特許公告が、世界初の動物特許として話題になったのは記憶に新しいところです。これは、「胚期において導入された活性化組換え癌遺伝子を有することを特徴とするヒト以外のトランスジェニック哺乳動物」というもので、Du Pont社が Onco Mouse™ という商品名をつけて販売することになっています。

米国チャールス・リバー社は、トランスジェニックマウスについての研究が盛んな米国を中心に開発を進めていますが、第一段階としてこの Du Pont社の Onco Mouse™ を生産することになりました。いずれ日本でも発売する予定ですので、この機会に、簡単にご紹介いたします。

Du Pont社の Onco Mouse 第1号は、多くのがん遺伝子が発見されているなかで最も研究が活発に行われている、乳がんウィルス (MMTV) プロモーターによって制御される v-Ha-ras 遺伝子を

持ち、一定の週令に達すると一定の頻度で乳がんを発生します (Leder, et. al., CELL, Vol. 49, 465-475, May 22, 1987)。このマウスは近交系 FVB マウスをバックグラウンドとしている VAF (Virus Antibody Free) で、当然ながら、すべての体細胞に v-Ha-ras 遺伝子が組み込まれています。

ras 遺伝子により産生される GDP 結合蛋白質 p21 は細胞増殖に関与していると考えられ、v-Ha-ras 癌遺伝子により作られる p21 はヒトの ras とわずかに2つのアミノ酸が異なっています。その一つは12番目グリシンがアルギニンに変わっており、これが蛋白質の三次構造を変えて細胞の増殖を絶えず刺激することにより、がんが進展します。もう一つは、59番目のアラニンがスレオニンに変わっており、スレオニンが磷酸化されることから、v-Ha-ras により作られる p21 蛋白質を追跡することが可能です。

がんの進展に伴う活性化 p21 蛋白質の発現を測定するためには、抗-ras p21 モノクローナル抗体 R256が Du Pont社 で用意されています。

このような背景から、Onco Mouse は、発がんメカニズムの解明に有力なツールとして利用できるほか、下記の用途が期待されています。

#### 1. 発がん予防薬と制がん剤のスクリーニング

このトランスジェニックマウスは遺伝的にがんが発生することがプログラムされています。従って、外部からがん細胞を移植することなく、無投与群との比較により薬剤の効果がより正確に判定できます。

#### 2. 発がん性試験

遺伝毒性を持たない発がん物質に暴露された Onco Mouse は、暴露されないものに比べて腫瘍発生が加速化されるものと仮定すると、2年近くかかる試験が何ヶ月かで終わる可能性があります。1件200万ドルもかかると思われる発がん性試験のコストを大巾に下げ、時間、使用動物数を節約できるものと考えられます。

上記の用途については、今後米国において実績が重ねられることが期待されます。また、今後 rat-neu や c-myc のような活性化がん遺伝子を組み込んだ Onco Mouse が生産される予定です。とりあえず、下記特許をご参考にご検討の上、ご意見等をお寄せ下さいませようお願い申し上げます。

Leder et. al., U.S.PAT. No. 4,736,866 (April 12, 1988)



# 日本チャールス・リバーからのお知らせ

## ◆ 第7回チャールス・リバー実験動物国際シンポジウム開催のお知らせ ◆

### SEVENTH CHARLES RIVER INTERNATIONAL SYMPOSIUM “ANIMAL MODELS: SWINE IN BIOMEDICAL RESEARCH”

日本チャールス・リバー(株)では、「シムコSPFブタ」の発売を機にそのパンフレットとともに実験用ブタに関するアンケート用紙をお客様各位にお送りしましたところ、多数のご回答をいただきました。厚くお礼を申し上げます。

その結果、

- ①動物薬の開発と臓器移植の研究には、「シムコSPFブタ」に対する関心が高いこと
  - ②循環器系、代謝など医薬品関連の研究には、ミニブタに対する関心がきわめて高いこと、
  - ③ミニブタの有用性や実験法、飼育方法に関する情報の入手が要望されていること
- などが明らかになりました。ちなみに、米国では、ミニブタが日本の約20倍も使用されており、医薬

品開発の国際競争において日本の負っているハンデキャップのひとつと考えられています。

この機会をとらえて、本年9月18日から3日間、米国ボストン郊外でチャールス・リバーによるミニブタに関するシンポジウムが開催されることになりました。1985年には、CRJは京都国立国際会議場において「疾患モデル」に関する第6回チャールス・リバー実験動物国際シンポジウムを開き、多数のご出席を得ましたが、今回もふるってご参加下さいますようお願い申し上げます。

日 時：1989年9月18、19、20日

テーマ：Animal Models: Swine in Biomedical Research

場 所：Sheraton Tara Hotel & Resort at Ferncroft Village  
50 Ferncroft Road, Danvers, MA 01923, U.S.A.

#### 【内容】 <TENTATIVE>

9月18日(月)

Histocompatibility  
Transplantation..Heart/Lung  
Transplantation..Liver  
Transplantation..Pancreas  
Transplantation..Kidney  
Intestinal Development  
Pediatric Surgery  
Renal

David Sachs, M.D. NIH  
Bruce A. Reitz, M.D. Johns Hopkins University  
Thomas E. Starzl, M.D. University of Pittsburgh  
David Sutherland, M.D. University of Minnesota  
Robert L. Kirkman, M.D. Brigham & Women's Hospital  
Rob Shulman, M.D. Baylor College of Medicine  
Ian T. Cohen, M.D. University of Massachusetts Medical Center  
Dean Assimos, M.D. Bowman-Gray School of Medicine

9月19日(火)

Introduction  
Atherosclerosis/  
Laser Therapy  
Atherosclerosis/  
Lipid Metabolism  
Stents  
Infarct Model  
Hemorrhagic Shock  
  
Septic Shock  
Congenital Heart Defect  
Cancer Model

Dean Franklin M. Loew, DVM, Ph.D. Tufts Veterinary School  
Jeff Isner, M.D. St. Elizabeth's Hospital

Alan Attie, Ph.D. University of Wisconsin

Chris White, M.D. Alton-Ochsner Medical Institute  
Colin Bloor, M.D. University of California-San Diego  
John P. Hannon, Ph.D. Letterman Army Medical Research Institute  
Lynn Hoban, Ph.D. National Naval Medical Research Institute  
M. Michael Swindle, DVM Medical University of South Carolina  
J. Kimura, DVM, Ph.D. Medical Research Institute for Adult Diseases

9月20日(水)

Anesthesiology  
Drug Metabolism/  
Vascular Pharmacology  
Dermatology  
Closing Remarks

Simon Gelman, DVM University of Alabama  
Servier Co., France

L'Oreal Co., France  
Dean Loew

なお詳細は決定次第、印刷物にてお知らせいたします。ご希望の方は日本チャールス・リバー(株)営業部までご請求下さい。

《非売品》

---

CRJ LETTERS Vol. 2 No.1(通巻第3号)

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成元年4月20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2-3-8

東伸24 新横浜ビルB-4階

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

---



日本チャールス・リバー株式会社

●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	☎045(474)9350	ファックス045(474)9351
輸入動物	☎045(474)9333	ファックス045(474)9341