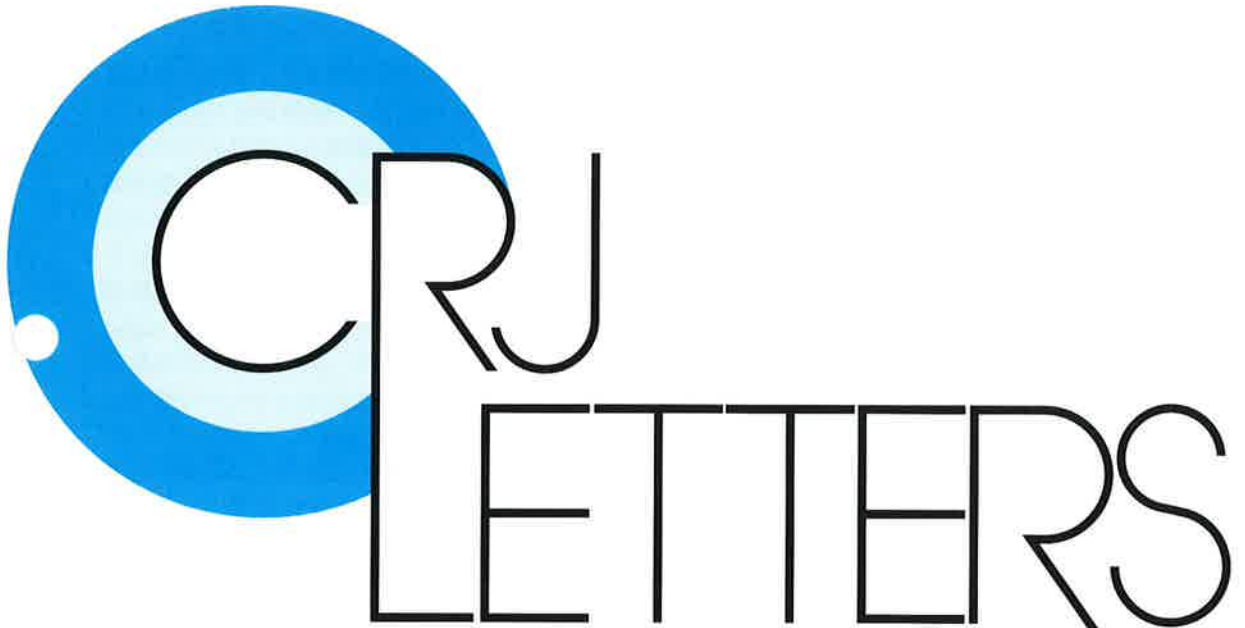


Vol.8 No.1

October 1995



CRJ LETTERS

巻頭論文

CBA/JNCrjマウスによるペニシリン耐性肺炎球菌肺炎モデル

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

CBA/JNCrj マウスによるペニシリン耐性肺炎球菌肺炎モデル

東邦大学医学部微生物学教室

館田一博、山口恵三

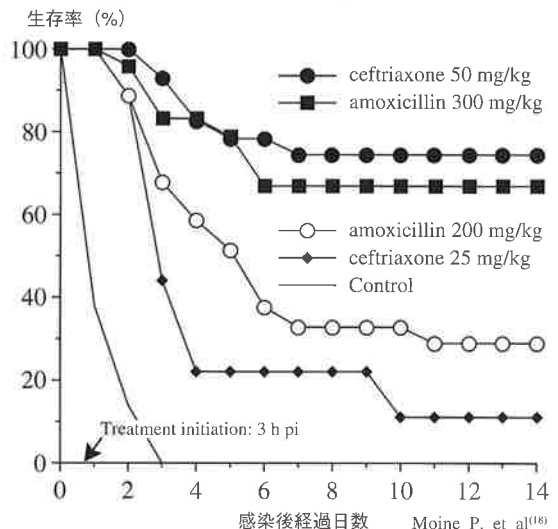
1. ペニシリン耐性肺炎球菌感染症

肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は健常人における中耳炎や上気道炎をはじめとして、肺炎、髄膜炎などの全身性感染症を引き起こす重要な病原菌である。その抗菌薬療法に関しては、肺炎球菌はペニシリンに高い感受性を示していたことから、1940年代にはじまるペニシリンの臨床への導入以降、本剤が第一選択薬として用いられてきた。しかし、1967年オーストラリアにおけるペニシリン低感受性株⁽¹⁾、1977年南アフリカにおける多剤耐性肺炎球菌の分離にみられるように⁽²⁾、肺炎球菌における耐性菌の出現はゆっくりとではあるが確実に進行していた。近年においては、肺炎球菌におけるペニシリン耐性は急激に蔓延し、アメリカ、ヨーロッパの国々はもちろんのこと⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾、日本においてもペニシリン耐性あるいは低感受性肺炎球菌の増加が認められている。紺野ら⁽⁶⁾の全国規模の調査においては、肺炎球菌1127株中471株(41.8%)がペニシリンGに対して0.125 μ g/ml以上のMICを示していたとしている。それにともない、ペニシリン耐性株による感染症、特に肺炎や髄膜炎などにおいて治療失敗例が散見されるようになり⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾、臨床において本菌感染症に対する適切な抗菌薬療法の確立が望まれている。本稿においては、最近我々が見いだしたCBA/JNCrjマウスを用いたペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎モデルを紹介するとともに、このモデルを用いた各種抗菌薬の評価、およびペニシリン耐性肺炎球菌感染症研究の今後の展望について述べてみたい。

2. ペニシリン耐性肺炎球菌動物実験モデル

ペニシリン耐性肺炎球菌感染症に対する抗菌薬療法の確立のために、多くの施設がin vitroおよびin vivo系において各種抗菌薬の有効性について検討している⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾。ヒトの感染症における抗菌薬の有効性を評価する上で、適切な動物実験モデルの確立は有効な助けとなることは言うまでもない。今までに報告されているペニシリン耐性肺炎球菌感染症の動物実験モデルをみってみると、rabbitを用いた髄膜炎モデル⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾、gerbilを用いた中耳炎モデル⁽¹⁶⁾、マウスを用いた肺炎モデル⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾などがある。このうち、マウス肺炎モデルにおいては、サイクロフォスファミドの前投与により顆粒球減少状態としたマウスに、10⁷CFU/mlという比較的大量の菌が接種されるというものであった。図1にMoineら⁽¹⁸⁾が報告したペニシリン耐性肺炎球菌性マウス肺炎モデルにおける生存曲線と抗菌薬の効果を示した。このモデルでは抗菌薬非投与コントロール群は感染1日後に半数以上が死亡するために、抗菌薬は感染3時間後に投与することを余儀なくされている。肺炎球菌性肺炎が健常人に発症する市中肺炎の重要な起炎菌であることを考えると、免疫抑制剤を投与されたマウスに発症する肺炎球菌性肺炎はヒトの市中肺炎の病態を的確に

図1 ペニシリン耐性肺炎球菌性マウス肺炎モデルにおける生存率と抗菌薬の効果



著者プロフィール
館田一博
医学博士

1985年長崎大学医学部卒業後、同第二内科にて臨床研修。同大学院（臨床検査医学教室）修了後、1990年東邦大学医学部微生物学教室助手。1995年同講師。研究テーマは、臨床細菌学、感染免疫。緑膿菌に対するエリスロマイシンの作用機序、老齢マウスにおけるエンドトキシン感受性など。



反映したものとは考えにくい。また、一般にヒトにおける抗菌薬の投与は感染症の成立後、言い換えると病原体の侵入に引き続き局所での菌増殖とこれに対する生体反応が生じたのちに行われるものである。この点で菌接種直後の抗菌薬投与がはたしてヒトの感染症における抗菌薬効果を正しく反映しているのかという疑問も生じる。以上のような理由から、ペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎モデルにおいて、ヒトの発症病態に近い動物モデルの確立が望まれていた。

3. CBA/JNCrjマウスによるペニシリン耐性肺炎球菌肺炎モデル

我々もペニシリン耐性肺炎球菌感染症の重要性を強く認識し、本菌による実験肺炎モデルができないのかと臨床分離株を用いて検討を行っていた⁽⁹⁾。ペニシリン感性および耐性肺炎球菌それぞれ

表1 TMS 3株を用いた経鼻感染による致死率と肺病変の有無

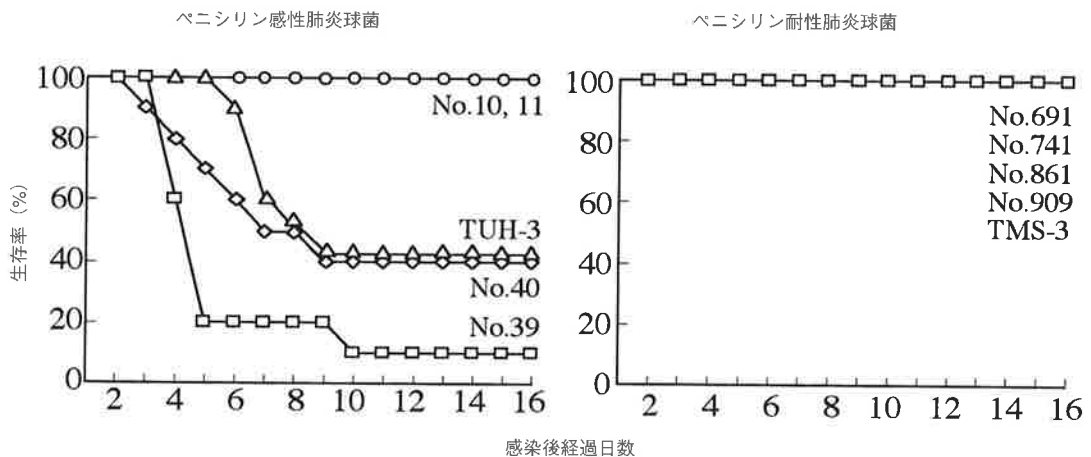
マウス	Lethality ¹⁾ (dead/toral)	Gross lung lesion (positive/survivor)
CBA/JNCrj	11/11	—
CBA/N	0/10	4/10
C3H/HeN	0/11	3/11
C3H/HeJ	0/10	3/10
C57BL/6	0/5	0/5
ICR	0/5	0/5

1) Mice were intranasally challenged with 2×10^7 CFU/mouse of strain TMS3.

れ5株ずつを用いて、ICRマウスに経鼻感染を起こし、肺炎の発症をその致死率により観察した。図2に見られるように、ペニシリン感性肺炎球菌においては5株中3株において致命的な肺炎が観察された。一方、ペニシリン耐性肺炎球菌においては5株中いずれの株においても1匹のマウスの死亡も観察されなかった。この結果は、無処置マウスにおいてはペニシリン耐性肺炎球菌により致命的肺炎の発症は認められなかったとするAzoulay-Dupuisら⁽¹⁷⁾、Moineら⁽¹⁸⁾の報告と良く一致するものであった。

そこで次に、この中の1株(TMS 3株)を用いてマウスの種類を変えて同様に経鼻感染を行い、その致死率、肺病変の有無を観察した。その結果を表1に示したが⁽²⁰⁾、CBA/N、C3H/HeN、C3H/HeJマウスでは感染5日後に肺に肉眼的病変形成が観察されたものの、C57BL/6、ICRマウスを含めこれら5系統のマウスにおいては致命的肺炎の発症はみられなかった。一方これらのマウスとは対照的に、CBA/JNCrjマウスにおいては本株の感染により11匹すべてのマウスが死亡した。この結果から、CBA/JNCrjマウスはペニシリン耐性肺炎球菌(TMS 3株)の経鼻感染系において特異的に感受性が高いことが示された。そこで、前述したペニシリン感性および耐性5株ずつを再度CBA/JNCrjマウスに経鼻感染させたところ、ペニシリン感性肺炎球菌では5株中4株で致命的肺炎がみられたことに加え、株間で病原性の違いはみられたものの、ペニシリン耐性肺炎球菌においても5株中5株でマウ

図2 ペニシリン感性および耐性肺炎球菌を用いたICRマウスへの経鼻感染による肺炎の発症（致死率）



スの死亡が観察された(図3)。これらの結果から、ペニシリン感性和耐性の区別なく、CBA/JNCrjマウスは広く肺炎球菌の経鼻感染系に対して高い感受性示すマウスであることが確認された。

4. CBA/JNCrjマウスにおける肺炎の発症経過と病理学的特徴

CBA/JNCrjマウスを用いることにより、ペニシリン耐性肺炎球菌においても致死性肺炎が発症することが確認されたことから、次にその肺炎発症経過、病理学的特徴について検討を行った。図4にCBA/JNCrjマウスにペニシリン耐性肺炎球菌741

株を約 10^6 CFU/マウス経鼻感染させた場合の典型的な経時的肺内菌数の推移、肺および血液からの菌分離、生存率を示した。肺内菌数の推移をみると、感染1-2日後には 10^6 CFU/肺前後であるが、感染4日後には 10^7 CFU/肺、感染7日後には 10^8 CFU/肺と増加していた。マウスの死亡は感染5日目からみられており、この時期には血液および菌数は少ないものの髄液からも本菌が分離されている。すなわち、このモデルにおいては比較的少量の菌の経鼻感染後、肺内における緩やかな菌の増殖に引き続き、最終的には敗血症、髄膜炎の合併によりマウスは死亡するものと考えられた。

図3 ペニシリン感性和およびペニシリン耐性肺炎球菌を用いたCBA/JNCrjマウスへの経鼻感染による肺炎の発症(致死率)

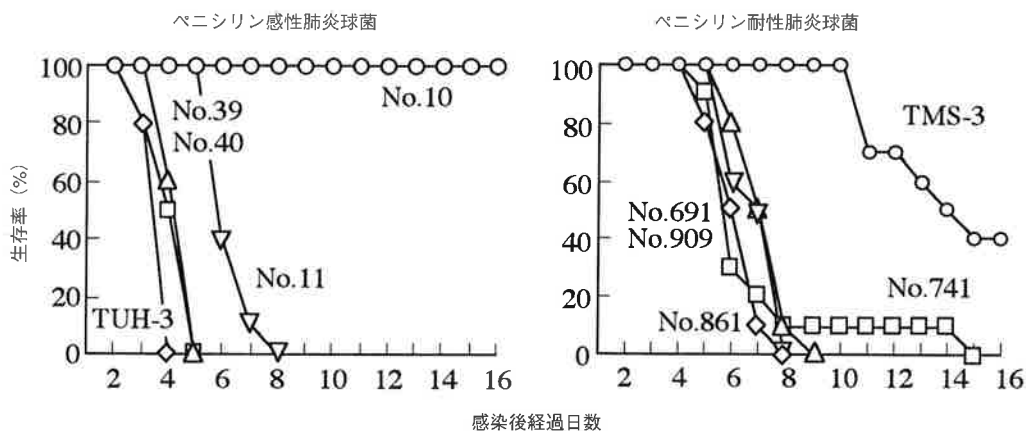


図4 CBA/JNCrjマウスにペニシリン耐性肺炎球菌741株を約 10^6 CFU/マウス経鼻感染させた場合の典型的な経時的肺内菌数の推移、血液および髄液からの菌分離、生存率

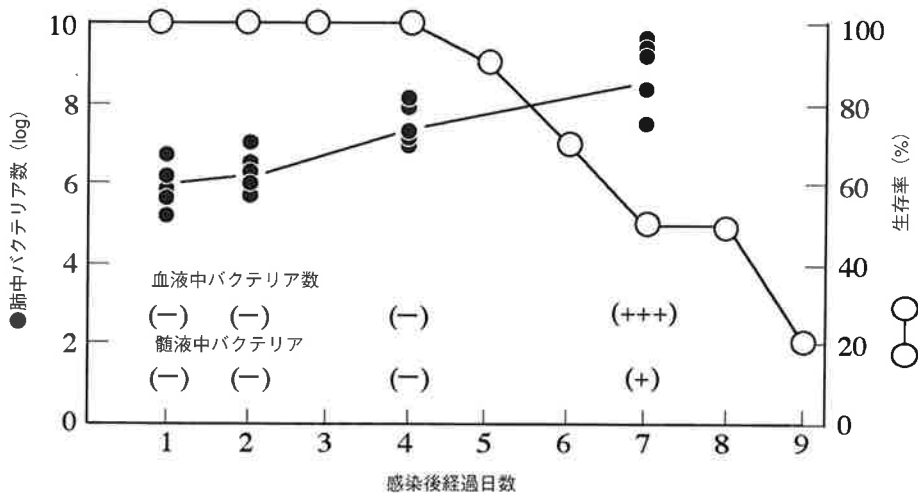




写真1に感染2日目のマウス肺肉眼所見を示した。肺炎部は赤褐色で正常部に比べやや硬く、大葉性の病変の広がりを示している。写真2、3にその病理像を示した。比較的境界のはっきりした病変が観察され、肺炎の中心部においては多数の炎症細胞の肺胞腔への遊走が認められている。また写真4に肺組織のグラム染色像を示した。肺炎周辺部を観察したものであるが、肺胞内腔および隔壁内に多数の連鎖状グラム陽性球菌がみられる。ヒトにおける肺炎球菌性肺炎の特徴は、胸部X線的には大葉性肺炎、病理学的には肺胞腔への著明な炎症細胞浸潤であることから、CBA/JNCrjマウスにおける肺炎モデルはヒトにおける肺炎球菌性肺炎に近いモデルであると考えられた。

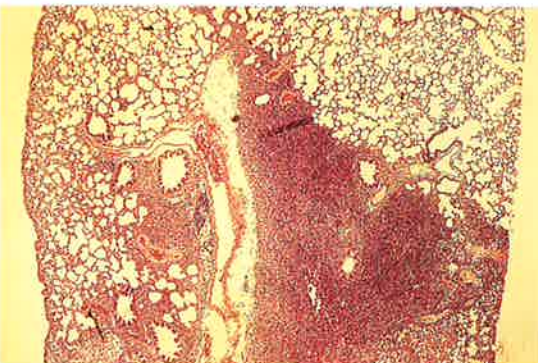
5. 抗菌薬有効性の評価

このCBA/JNCrjマウス肺炎モデルを用いて、抗菌薬による治療効果を(1)肺内菌数の変化、(2)生存率、および(3)in vitro シュミレーションシステムにおける抗菌効果との比較において検討した。

写真1 感染2日目のマウス肺肉眼所見



写真2 感染2日目のマウス肺の病理像



(1) 肺内菌数の変化による抗菌薬効果の比較

CBA/JNCrjマウス肺炎モデルを用いて、ペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎における各種抗菌薬の治療効果を比較した。まず我々が興味を持ったのは、ペニシリン耐性といってもそのMICはたかだか1-2 $\mu\text{g/ml}$ であるということから、本菌肺炎に対してペニシリンは無効かどうかという点であった。実際、本菌を感染させたCBA/JNCrjマウスにペニシリンを投与してその体内動態を調べてみると、血中、肺内濃度ともMICよりもはるかに高い濃度が得られている(表2)。そこで、前述の実験からCBA/JNCrjマウスに同等の致死病原性を示すと考えられた2株(ペニシリン感性肺炎球菌No.11株とペニシリン耐性肺炎球菌No.741株)による肺炎を複製し、ペニシリンの肺内菌数に及ぼす影響について比較検討した。これらの株を経鼻感染させたのち、48時間後からペニシリンを1時間間隔で6回皮下投与し、最終投与から2時間後に肺を摘出、肺内生菌数を測定した(図5)。No.11株においてはペニシリン0.6mg/kgですでに有意な肺内菌数の減

写真3 感染2日目のマウス肺の病理像

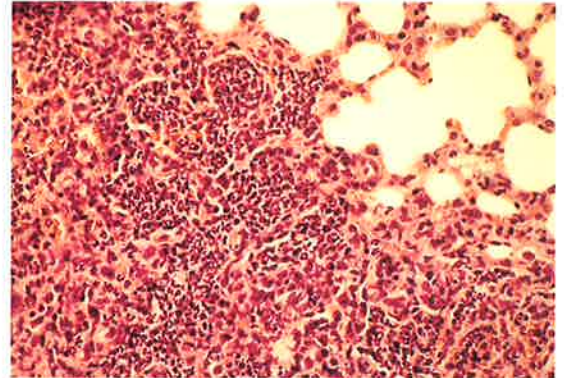
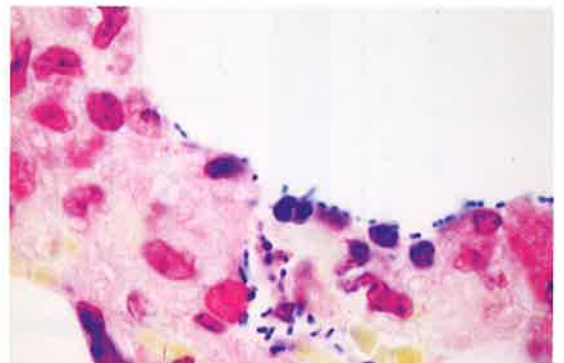


写真4 肺組織のグラム染色像



少が認められた。そして、ペニシリン0.6mg/kgの効果は2.5、10mg/kgのペニシリン量におけるものと同等であり、この3濃度において投与量依存的な肺内菌数の減少は見られなかった。一方、No.741株においては10mg/kgの投与では肺内菌数の低下は明らかではなく、40mg/kgのペニシリン投与ではじめて有意な肺内菌数の減少が見られた。この結果から、肺内菌数を2オーダー減少させるペニシリン量を計算して表3に示した。No.741株肺炎において感性株No.11株と同程度の肺内菌数減少効果を得るためには73.7倍のペニシリン量が必要であると計算され、この倍率は両株におけるMIC比(66.7)に近い値であった。すなわち、ペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎においては、MICの増加に比例したペニシリンの増量によりはじめて感性菌と同程度の治療効果がみられるという結果が得られた。

その他の抗菌薬として、臨床および動物実験モデルで一般的に使用されているcefotaxime (CTX)、imipenem (IPM)、vancomycin (VCM)の3剤について検討を行った。この中ではIPMが最も効果が強く、0.6mg/kgですでに2オーダー以上の肺内菌数の低下が見られた。また、VCMの効果はCTXと同程度であったが、その肺内菌数減少効果は本剤の投与量に依存して認められた。

(2) 生存率における各種抗菌薬の治療効果の比較

ペニシリン耐性肺炎球菌No.741株を感染させた後、感染5日目から抗菌薬を1日2回6日間投与した場合の生存曲線を図6に示した。無処置マウスは感染8日目までにすべて死亡した。一方、CTX (40mg/kg)、PCG (160mg/kg)投与群ではコントロール群に比べ急性期の死亡は明らかに抑えられたものの、感染後18日目における生存率はそれぞれ

表2 CBA/JNCrjマウスを用いた、ペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎におけるPCGの体内動態

Antibiotics (mg/kg)	MIC (μ g/ml)	Site	t 1/2 (min) ^a	C max ^b (μ g/ml or g)	AUC ^c (μ g min/ml or μ g min/g)	T MIC ^d (min)
PCG (40) (20)	1	Serum	8.5	19.3	474.6	
		Lung	15.0	10.5	231.8	38.1
		Serum	7.9	1.7	30.5	
		Lung	25.0	0.4	15.6	0.0

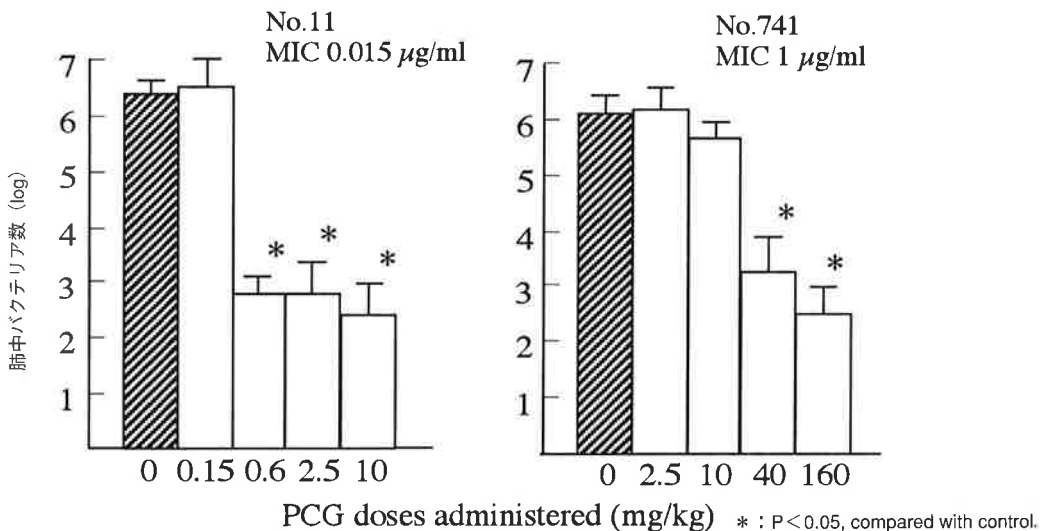
a: half-life.

b: maximum concentration

c: area under the curve.

d: time above MIC.

図5 ペニシリン感性肺炎球菌No.11株とペニシリン耐性肺炎球菌No.741株経鼻感染マウスの肺内菌数におよぼすペニシリンの影響





れ30、40%であった。これに比べIPM (40mg/kg)、VCM (40mg/kg)投与群の生存率はともに90%であった。CBA/JNCrjマウス肺炎モデルを用いたペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎における抗菌薬効果の比較においては、今回検討した抗菌薬の中ではIPM、VCMが最も優れた治療効果を示した。

(3) マウス肺炎モデルとin vitroシミュレーションモデルにおける抗菌薬効果の比較

抗菌薬のin vivo効果をin vitroで推測する目的で、抗菌薬の体内動態を加味した試験管内殺菌(シミュレーションシステム)による解析が検討されている。本システムでは感染局所における抗菌薬濃度を反映した殺菌効果を知ることができるものの、生体内において抗菌薬効果を左右するその他の因子(例えば生体側因子としての貪食細胞や補体の関与、菌側因子としてのバイオフィーム形成やphenotypic toleranceなど)の影響を再現することはできない。そこで、このCBA/JNCrjマウス肺炎モ

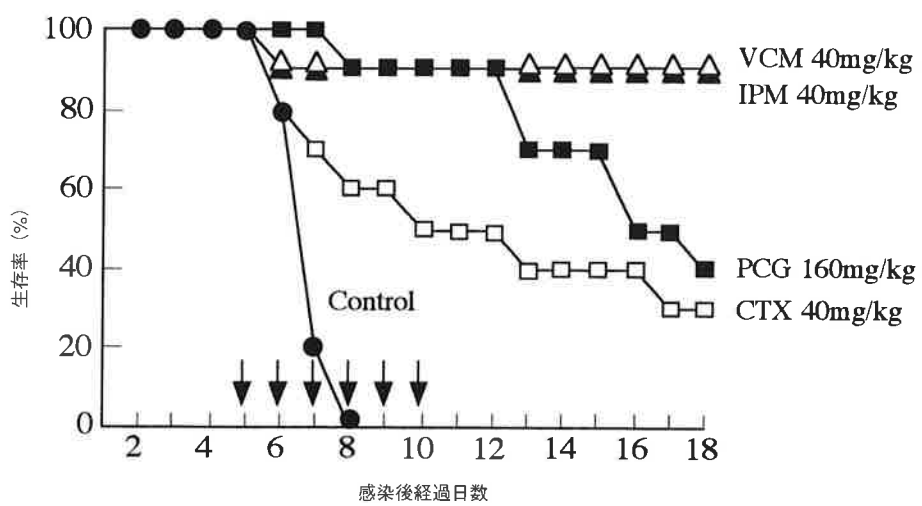
デルとin vitroシミュレーションシステムにおける抗菌薬効果を比較することにより、シミュレーションシステムにおける抗菌薬の評価は適切であるのか、あるいは体内動態以外で抗菌薬効果を左右する因子の関与について検討を行った。図7にそれぞれPCG、IPM、VCM(40mg/kg)の効果をin vivoとin vitroで比較して示した。No.741株感染マウスに抗菌薬を投与した場合の肺内抗菌薬濃度を予め測定しておき、菌を接種した試験管内でこの濃度推移を再現することによる試験管内殺菌曲線をシミュレーションシステムにおける結果として示した。PCG、IPMのin vitroシミュレーションシステムにおける殺菌効果は強く、それぞれ4、2時間で 10^7 - 10^8 CFU/mlの菌は 10^2 CFU/ml以下にまで減少した。これに対しマウス肺炎モデルにおいてはIPMでたかだか1オーダーの肺内菌数の減少がみられたにすぎなかった。すなわちこの結果から、PCGとIPMにおいてin vitroとin vivo効果の乖離が存在することが明らかとなった。一方、VCMではPCG、IPMに比べin vitro系における殺菌は緩徐であったが、その減少率はin vivoにおける肺内菌数の減少と良く相関したものであった。PCGとIPMにおいてin vivoとin vitro効果に乖離がみられたことは、抗菌薬の体内動態以外の因子が本菌感染症において抗菌薬効果を左右していることを示唆している。

表3 肺内菌数を2オーダー減少させるペニシリン量

Factors compared	No. 741	No. 11	Ratio
MIC (μ g/ml)	1	0.015	66.7
PCG doses required (mg/kg) ¹⁾	30.2	0.41	73.7

1) PCG doses required to obtain 2 log decrease in bacterial number of infected lungs were calculated from data of Fig.5.

図6 ペニシリン耐性肺炎球菌No.741株を感染させた後、感染5日目から抗菌薬を1日2回6日間投与した場合の生存率



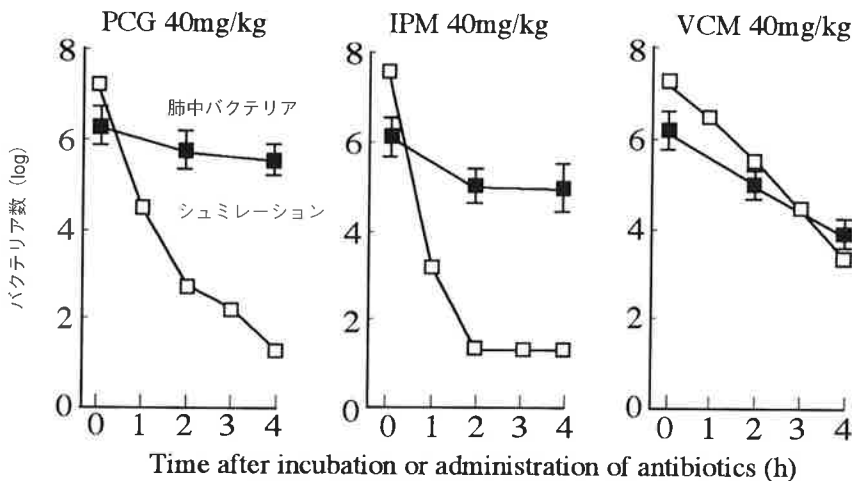
6.なぜCBA/JNCrjマウスは感受性が高いのか？

CBA/JNCrjマウスを用いることによりペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎が発症することが明らかとなり、このモデルが本菌感染症に対する抗菌薬療法の確立に大きく貢献することは疑いがない。しかし、なぜCBA/JNCrjマウスはペニシリン耐性肺炎球菌に感受性が高いのかというもう1つの大変重要な疑問が残されている。

一般に、X-linked immunodeficiency 遺伝子(xid)を有するCBA/NマウスのコントロールとしてCBA/JNCrjマウスは実験に使用されている⁽²¹⁾。CBA/NマウスはB細胞の分化に異常があり、細菌の表層多糖などの抗原に対する抗体産生の低下が報告されている⁽²²⁾。一方、CBA/JNCrjマウスにおいては免疫・感染防御機構における明らかな異常は報告されていない。Brilesら⁽²³⁾は、ペニシリン感性肺炎球菌を用いた実験によりCBA/Nマウスは本菌に対して高い感受性を示すことを報告している。その理由として、CBA/Nマウスにおいては肺炎球菌に対する感染防御抗体として重要な抗phosphocholine抗体の産生が起きないことが重要であるとしている。我々の実験によると、今回使用したペニシリン耐性肺炎球菌TMS 3株では、CBA/JNCrjマウスにおいては致死性肺炎が発症したが、CBA/Nマウスにおいてはマウスの死亡は見られなかった。なぜ、TMS 3株では従来肺炎球菌に感受性が高いとされているCBA/Nマウスで肺炎が発症せず、逆にCBA/JNCrjマウスで致死性肺

炎が発症したのだろうか。ペニシリン感性株と耐性株でCBA系マウスへの感受性が異なる理由は何なのであろうか。残念ながらこの疑問に対する明確な回答は現在までのところ得られていない。Brilesら⁽²⁴⁾は肺炎球菌の莢膜抗原性と本菌のマウスへの病原性を検討し興味深い報告をしている。これによると莢膜型4、3、6型株はCBA/NやBALB/cJマウスに対して強い病原性を示すのに対し、14、19、23型株はこれらマウスへの致死病原性が弱かったとしている。この結果は、肺炎球菌の莢膜型がマウスへの病原性を決定する重要な因子であることを示したものである。ペニシリン耐性肺炎球菌においては23、19、14などの莢膜型の頻度が高いという疫学的報告を考えあわせると⁽²⁵⁾、CBA/JNCrjマウスはこれら莢膜型肺炎球菌に対して特異的に感受性が高いという可能性も考えられる。本実験で使用したTMS 3株は莢膜型19型であり、現在CBA/JNCrjマウスと肺炎球菌の莢膜型の関係について検討を行っている。CBA/JNCrjマウスがなぜペニシリン耐性肺炎球菌に対して感受性が高いのかという疑問を追求していくことにより、本菌感染症の発症病態、risk factors、効果的な予防法・治療法の確立が行えるものと考えられる。

図7 PCG、IPM、VCM (40mg/kg) の効果をin vivoとin vitroで比較





参考文献

- (1) Hansman, D., and M.M. Bullen. *Lancet* ii:264-265, 1967.
- (2) Jacobs, M.R., H.J. Koornhof, R.M. Robins-Browne et al. *N. Engl. J. Med.* 299: 735-740, 1978.
- (3) Fenoll, A., C.M. Bourgon, R. Munoz et al. *Rev. Infect. Dis.* 13: 56-60, 1991.
- (4) Spika, J.S., R.R. Facklam, B.D. Plikaytis et al. *J. Infect. Dis.* 163: 1273-1278, 1991.
- (5) Appelbaum, P.C. *Clin. Infect. Dis.* 15: 77-83, 1992.
- (6) 紺野昌俊、吉田 繁、井上真美子他、感染症学雑誌 68:1338-1351, 1994.
- (7) Bradley, J.S., and J.D. Conner. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 10:871-873, 1991.
- (8) Friedland, I.R., S. Shelton, M. Paris et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12:160-200, 1993.
- (9) Sloas, M.M., F.F. Barrett, P.J. Chesney, et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 11:662-666, 1991
- (10) McCracken, G.H., and Y. Sakata. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 141-145, 1985.
- (11) Barakett, V., D. Lesage, F. Delisle, et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 33: 1025-1028, 1994.
- (12) Doit, C.P., S.P. Bonacorsi, A.J. Fremaux, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 2655-2659, 1994.
- (13) Friedland, I.R., M. Paris, S. Sharon, et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 231-237, 1994.
- (14) Friedland, I.R., M. Paris, S. Ehrett, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37:1630-1636, 1993
- (15) Tauber, M.G., O. Zak, W.M. Scheld, et al. *J. Infect. Dis.* 149:575-583, 1984
- (16) Barry, B., M. Muffat-Joly, P. Gehanno, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37:1599-1603, 1993.
- (17) Azoulay-Dupuis, E. Vallee, B. Veber, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:2698-2703, 1992.
- (18) Moine, P., E. Vallee, E. Azoulay-Dupuis, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:1953-1958, 1994.
- (19) 高島勝典、館田一博、松本哲哉他. *Therapeutic Research* 16: 433-436, 1995.
- (20) 高島勝典、館田一博、松本哲哉他. 第4回実験感染セミナー講演集. 1994.
- (21) Narendran, A., D. Ramsden, A. Cumano, et al. *International Immunol.* 5: 139-144, 1993.
- (22) Scher, I. *Adv. Immunol.* 33: 1-71, 1982.
- (23) Briles, D.E., J. Horowitz, L.S. McDaniel, et al. *Current Topics in Microbiol. Immunol.* 124: 103-120, 1986.
- (24) Briles, D.E., M.J. Crain, B.M. Gray, et al. *Infect. Immun.* 60: 111-116, 1992.
- (25) Verhaegen, J., Y. Glupczynski, L. Verbist, et al. *Clin. Infect. Dis.* 20: 1339-1345, 1995.



日本チャールス・リバーからのお知らせ

日本チャールス・リバー（株）の新取扱いビジネス紹介
Human肝臓を含む新鮮な組織を用いたin vitroモデルが使えます！

日本チャールス・リバー（株）は、
Human組織を用いた代謝・毒性試験の受託を開始しました。

米国In Vitro Technologies, Inc., (IVT社) と提携して、Human肝臓新鮮切片を含む新鮮なHuman組織切片／初代培養細胞および多くの動物由来の組織切片を使用するin vitroモデルを用いた受託試験が可能です。

日本チャールス・リバー（株）はIVT社のアジア地区の総代理店であり、IVT社との提携の下、GLPに準拠して以下の4主要領域でさまざまなサービスを実施しています。

1. 薬物および化学物質代謝に関する受託試験

- 代謝プロファイルの動物種による比較

2. 目的臓器の毒性に関する受託試験

- 眼、皮膚、肝臓、腎臓、心臓に対する毒性評価

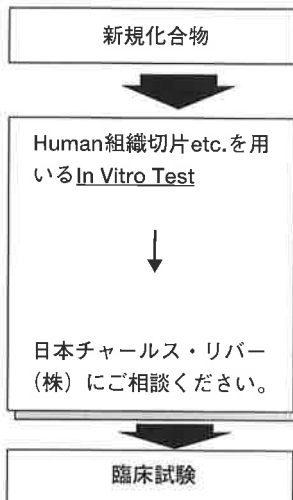
3. 経皮吸収および代謝に関する受託試験

- 新鮮なHumanの皮膚、および動物の皮膚を用いた経皮吸収と代謝

4. トレーニング

- 組織のスライス作成、およびその応用に関するワークショップ

日本チャールス・リバー（株）／IVT社が提供する毒性・代謝試験に関するin vitro試験により、医薬品の開発の各段階で効率よく開発の次のステップに進むか否かを判断していただけます。



1. 探索段階

薬効の認められた複数の新規の開発順序を決める

2. 前臨床（毒性）に入る段階

種差も考慮して実験動物の種を決める

3. 前臨床（毒性）で種差が出た

Humanのin vitroの代謝を調べ臨床に入るか否かを判断する

お問い合わせ：弊社 営業 2 部 TEL 045-474-9340

ゴールドスタンダードシステムによるCDラットの生産

日本チャールス・リバー（株）では、CRJ LETTERS Vol.6 No.2でお知らせしました、ゴールドスタンダードシステムによるCDラットの生産を開始しました。

このシステムでは全世界のチャールス・リバーグループ間の遺伝的分岐を最小にすることと、近交化防止の目的のため、従来のCDラットよりも厳密な生産方法が要求されます。当社では、この条件を満たすため、生産エリアの中に基礎ブリーダーという集団を新たに設けました。

基礎ブリーダーの動物は通常は遺伝管理を行いながら維持されていますが、2～3年ごとにアメリカ チャールス・リバーにあるリファレンスコロニー（上述CRJ LETTERSではGold Standard Stockの名称を使用）の動物と交換され、世界中の生産エリアの動物を遺伝的につなぐ役割を担うこととなります。

基礎ブリーダーから生まれた仔を育成したものをを用いて、モノガマス方式（♂♀を一匹ずつケージに継続同居させる繁殖方法）によってお客様へ出荷する動物を生産いたします。さらに安定的に出荷動物数を確保するため、モノガマス方式によって生まれた仔の一部を親としたポリガマス方式（♂♀複数を大ケージに同居させ、妊娠が確認された♀を哺育用ケージに離す繁殖方式）を併用して生産いたします。

当社の中でこの生産方式が定常的に機能するようになれば国際的に遺伝的形質の共通な動物をお客様へ安定供給できるようになると考えております。

なお、供給については、筑波飼育センターで本年11月より、日野飼育センターで来年1月より、本格出荷の予定です。

筑波営業所移転のご案内

平素は格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび弊社の筑波営業所は、

下記の新事務所にて業務を行うことになりました。

これを機会に、

北関東地区のお客様へのより一層のサービス向上に務める所存でございます。

今後共、倍旧のご愛顧を賜りますよう、お願い申し上げます。

日本チャールス・リバー株式会社 筑波営業所
〒305 茨城県つくば市竹園2-8-16 小竹園ビル2F2B
TEL 0298-54-9925 FAX 0298-54-9935



●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)9340 ファックス045(474)9341