

実験動物の感染症

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

平成18年環境省告示第88号
最終改正：平成25年環境省告示第84号

第3 共通基準

1 動物の健康及び安全の保持

(1) 飼養及び保管の方法

実験動物管理者、実験実施者及び飼養者は、次の事項に留意し、**実験動物の健康及び安全の保持に努めること。**

(略)

イ 実験動物が傷害を負い、又は実験等の目的に係る疾病以外の**疾病にかか**ることを**予防する等必要な健康管理を行うこと。**また、実験動物が傷害を負い、又は疾病にかかった場合にあっては、実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、適切な治療等を行うこと。

(略)



国立成育医療研究センター研究所 津村 秀樹

実験動物に感染症が発生した時の問題点

- 1、人獣共通感染症（人への感染、人からの感染）
- 2、実験動物の健康に影響、繁殖効率の低下、さらに施設内での感染蔓延拡大
- 3、動物実験の精度に影響

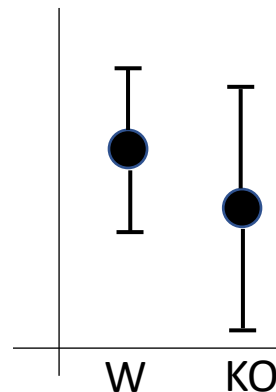


人への感染

営利目的でのご利用はご遠慮ください



繁殖効率の低下



バラツキが多い結果に

微生物モニタリング

目的：感染症の迅速な摘発

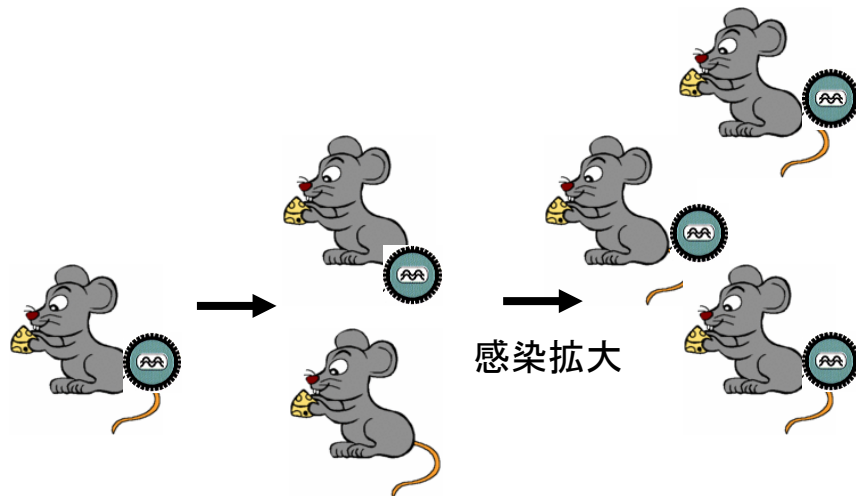
モニタリング概要：検査対象動物数、飼育期間、検査項目、検査方法、検査頻度、委託検査機関は各動物実験実施機関によって決められています。



今は不顕性感染
が主流なのね

立ち絵：雨巻家

営利目的でのご利用はご遠慮ください



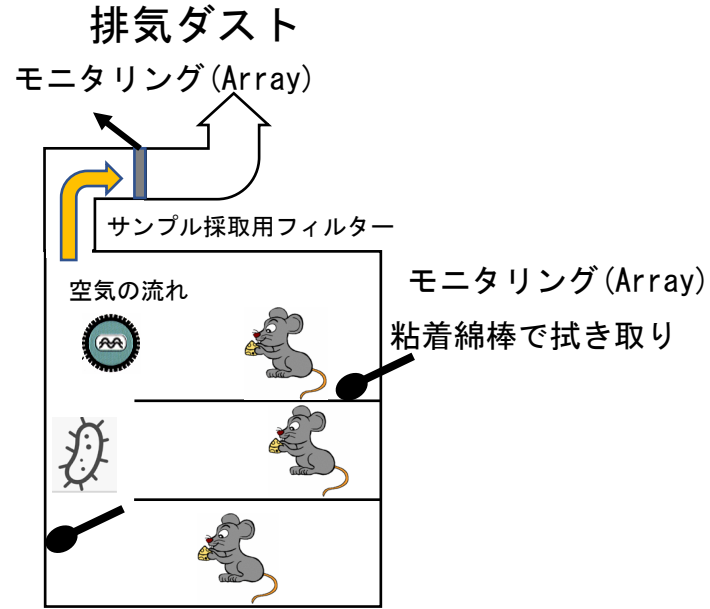
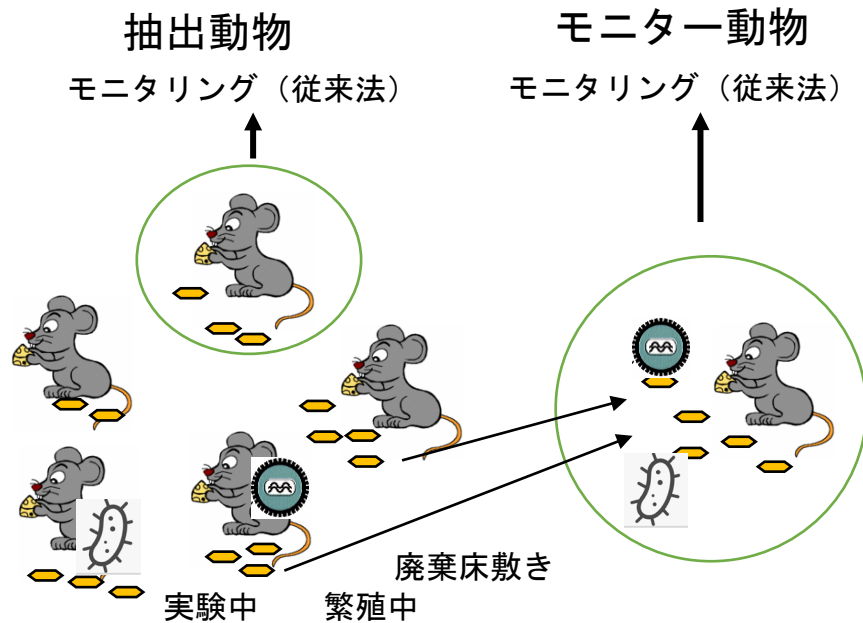
気付かない間に

微生物モニタリング検査方法

抽出動物・モニター用動物:

従来法: 培養、抗体価、鏡検、生体材料からのPCR

排気ダスト (Exhaust Air Dust: EDA): Array (high-density PCR array)



病原性に基づく微生物カテゴリー（小動物モニタリング対象微生物での基準）

A 人獣共通感染症

ハンタウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、サルモネラなど

B 動物を致死させることができる**高度病原微生物**で、伝染力も強い。
センダイウイルス、マウス肝炎ウイルス、肺マイコプラズマなど

C 動物を致死させる力はないが、**発病の可能性**があり、生理機能を変化させる。
唾液腺涙腺ウイルス、ティザー菌など

D 実験処置により病気が**誘発する恐れ**がある。
肺パスツレラ、黄色ブドウ球菌、緑膿菌など

E 非病原性。飼育環境の**微生物統御の良否**を判断する指標として有用である。
ネズミ盲腸ギョウ虫、未同定原虫など

微生物モニタリングの現状（欧米）

約50万匹

約8万匹

ウイルス

	病原性	症状	マウス		ラット	
リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス	A	不顕性	○	0%		
ハンタウイルス	A	不顕性			○	0.07%
センダイウイルス	B	気管支炎	○	0%	○	0.02%
マウス肝炎ウイルス	B	不顕性、肝炎、腸炎	○	0.80%		
エクトロメアウイルス	B	痘瘡、痂皮形成	○	0.02%		
唾液腺涙腺炎ウイルス	C	顎下腺肥大、目鼻に血様分泌物			○	0.29%
マウスノロウイルス	C	不顕性	○	32.37%		

細菌

サルモネラ	A	敗血症、発熱、下痢	○	0%	○	0%
肺マイコプラズマ	B	鼻音、肺炎	○	0.10%	○	0.23%
ティザー菌	C	不顕性、消瘦、下痢	○	(NT)	○	(NT)
ネズミコリネ菌	C	不顕性、消瘦、下痢	○	0%	○	0%
気管支敗血症菌	C	不顕性			○	0%
ニューモシスティス	C	慢性肺炎	○	(NT)	○	6.36%
パスツレラ菌	D	不顕性	○	12.90%	○	0%

寄生虫

消化管原虫	C,E	不顕性	○	≒8.88%	○	≒4.60%
蟻虫	C,E	腸管肥厚（免疫不全動物）	○	0.25%	○	1.10%
外部寄生虫	C,E	脱毛、痒み	○	0.12%	○	0%

検出される病原体はだいたい決まっているのね



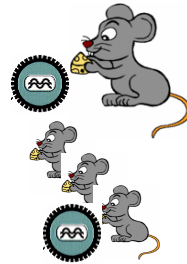
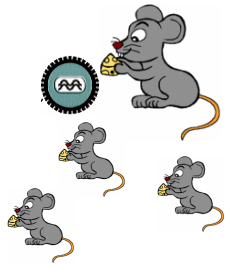
Laboratory Animals, 2009; 43: 165-173 チャールス・リバー

マウス肝炎ウイルス: Mouse hepatitis virus コロナウイルス属一本鎖(+)RNA
(Laboratory Animals, 2009; 43: 165-173 : 感染率: **0.8%**) カテゴリー **B**

Polytropic: 呼吸器系から感染し肝炎、脳炎

Enterotropic: 腸管から感染

処置: 淘汰、消毒、クリーニング



実験のバラツキ
は感染の影響
だったのね

現在の流行株は乳児・親も
不顕性感染

コロニーでの不顕性感染の成立
抗体価の上昇や実験のバラツキ



T細胞機能欠損マウス

衰弱、削瘦、下痢 Comparative Medicine. 2004, 54:29

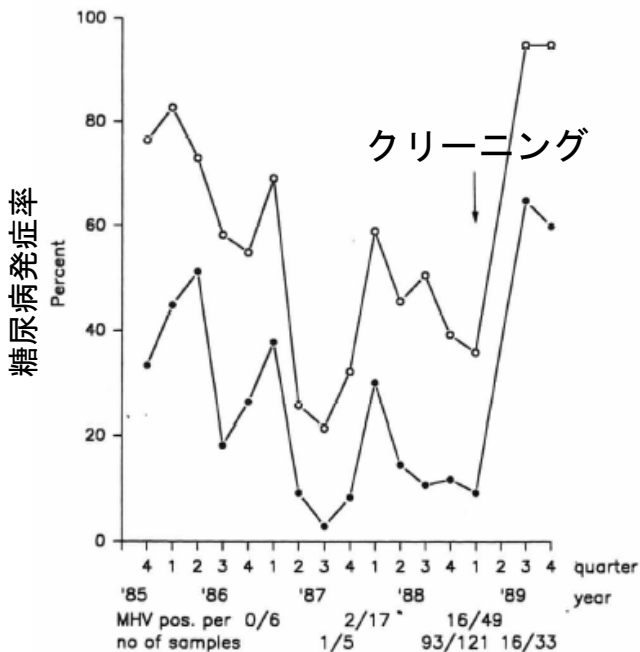
マウス肝炎ウイルス：糖尿病発症への影響

Diabetologia, 1991 Jan;34(1):2-5.

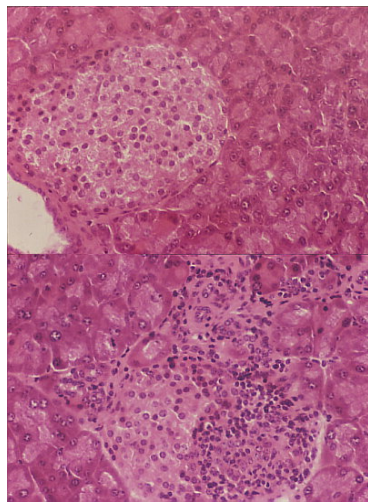
Persistent MHV (mouse hepatitis virus) infection reduces the incidence of diabetes mellitus in non-obese diabetic mice.

Wilberz S, Partke HJ, Daгнаes-Hansen F, Herberg L.

Diabetes Forschungsinstitut, Universität Düsseldorf, FRG.



↑ 汚染事故発生



正常

NODマウス
膵島炎
リンパ球浸潤

感染することによって免疫系に影響を与えるのね



マウスノロウイルス:カリシウイルス科、一本鎖(+)RNA

(Laboratory Animals, 2009; 43: 165-173 : 感染率 : 32.3 %、 カテゴリーC)
処置 : 淘汰、消毒、クリーニング

Comparative Medicine
Copyright 2015
by the American Association for Laboratory Animal Science

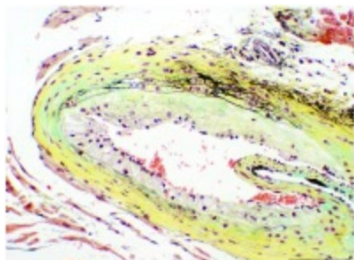
Vol 65, No 5
October 2015
Pages 300-381

Original Research

Murine Norovirus Infection Variably Alters Atherosclerosis in Mice Lacking Apolipoprotein E

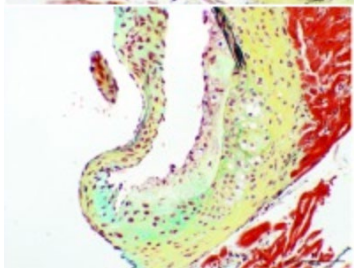
Charlie C Hsu,^{1*} Jisun Paik,^{1*} Thea L Brabb,¹ Kevin D O'Brien,² Jinkyu Kim,² Brittany G Sullivan,² Kelly L Hudkins,² Audrey Seamons,² Jennifer C Finley,² Stacey M Meeker,² and Lillian Maggio-Price²

ノロウイルス



アテローム性動脈硬化症モデルマウス
プラークの増加
ウイルス感染マクロファージの集積

未感染



モバットペンタクローム染色
営利目的でのご利用はご遠慮ください

マクロファージ
に感染するので
注意が必要ね



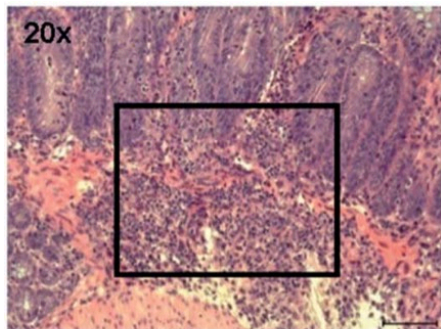
www.icrweb.jp

マウスノロウイルス感染:免疫不全マウスへの影響

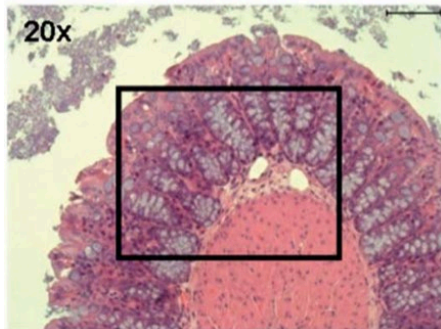
Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schröder B, et al.

Inflamm Bowel Dis. (2014) 20:431–43.

実験的感染4週間後



C3H-IL10 KO mice
軽度の過形成、浮腫、
粘膜固有層および粘膜
下層の炎症細胞集積



Wild

免疫不全マウス
は感染症に感受
性が高いよね



ニューモシスティス・カリニ: ラット間質性肺炎、特殊な真菌

旧名: ラット呼吸器ウイルス
免疫不全動物における消耗病(悪液質)

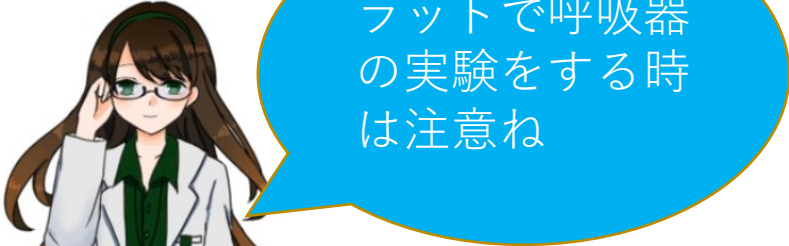
Comparative Medicine
Copyright 2011
by the American Association for Laboratory Animal Science

Vol 61, No 1
February 2011
Pages 45-52

Pneumocystis carinii Infection Causes Lung Lesions
Historically Attributed to Rat Respiratory Virus

Robert S Livingston, Cynthia L Besch-Williford, Matthew H Myles, Craig L Franklin, Marcus J Crim, and Lela K Riley

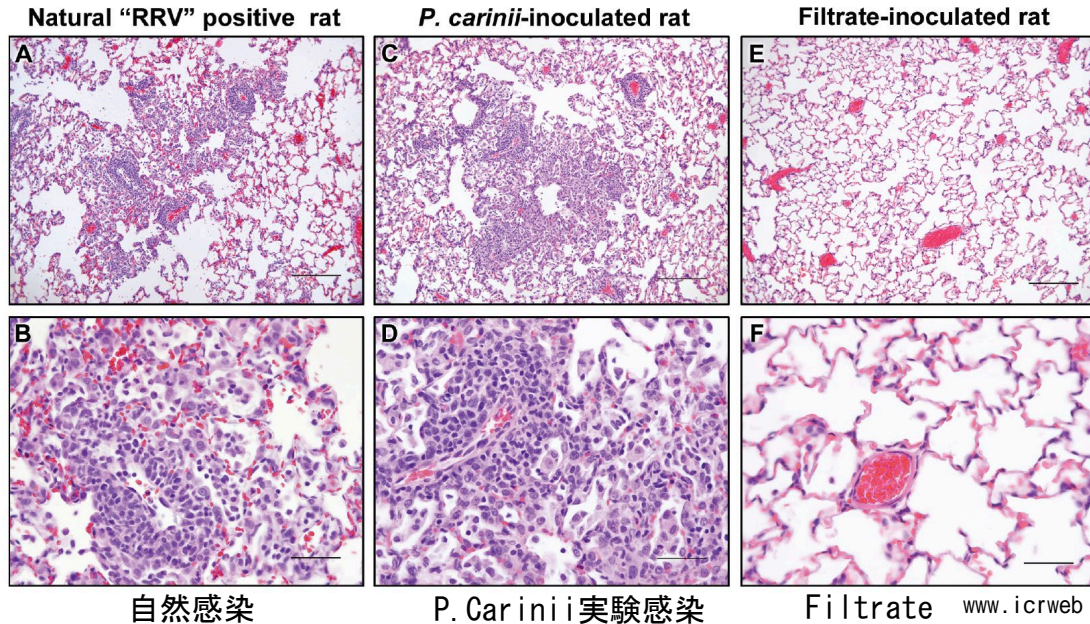
(Laboratory Animals, 2009; 43: 165-173 : 感染率 : 6.3%、カテゴリー-C) SD ラット



ラットで呼吸器
の実験をする時
は注意ね

Pneumocystis jiroveci (ヒト)
Pneumocystis carinii (ラット)
Pneumocystis murina (マウス)
交差感染はしない

営利目的でのご利用はご遠慮ください



パスツレラ: マウス、通常は不顕性感染、免疫不全動物では肺病変

(Laboratory Animals, 2009; 43: 165-173 : 感染率 : 12.9%、カテゴリーD)

処置 : エンロフロキサシンで除菌可能

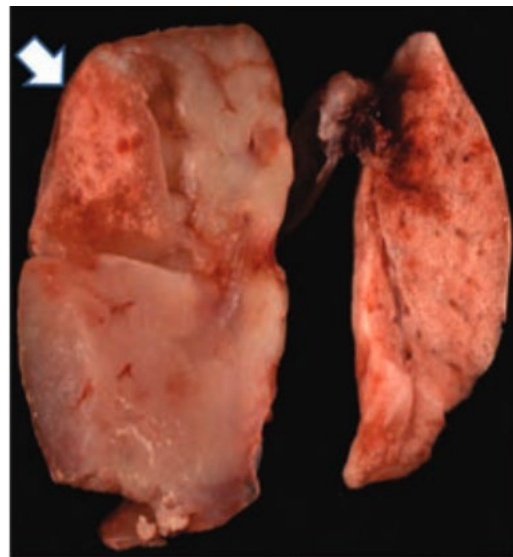
Pathogenicity of *Pasteurella pneumotropica* in
Immunodeficient NOD/ShiJic-scid/Jcl and
Immunocompetent Crlj:CD1 (ICR) Mice

Eiichi KAWAMOTO¹⁾, Hiraku SASAKI¹⁾, Emi OKIYAMA¹⁾, Takao KANAI²⁾,
Hidehiro UESHIBA²⁾, Naoko OHNISHI²⁾, Takuo SAWADA³⁾,
Nobuhito HAYASHIMOTO⁴⁾, Akira TAKAKURA⁴⁾, and Toshio ITOH⁴⁾

Exp. Anim. 60(5), 463-470, 2011



健康なマウスには不顕性だけど免疫不全動物には症状が現れるのね



NOD/scid 感染後70日目肺病変
矢印は膿瘍

ネズミ大腸蟯虫：通常不顕性感染、たまに腸管肥厚

(Laboratory Animals, 2009; 43: 165-173 : 蟯虫感染率 : 0.25 %、カテゴリーC)
処置 : イベルメクチンで駆虫可能



© ICLAS Monitoring Center

蟯虫卵は外界で数年
感染力を有するので
厄介だよな

Aspicularis tetraptera

(ネズミ大腸蟯虫; カテゴリーC)

マウスの結腸に寄生、雄3.4mm、雌4.4mm前後
不顕性感染、活動低下、結腸部に腸管肥厚、
リンパ球異常増殖
免疫不全マウスでは、重症化

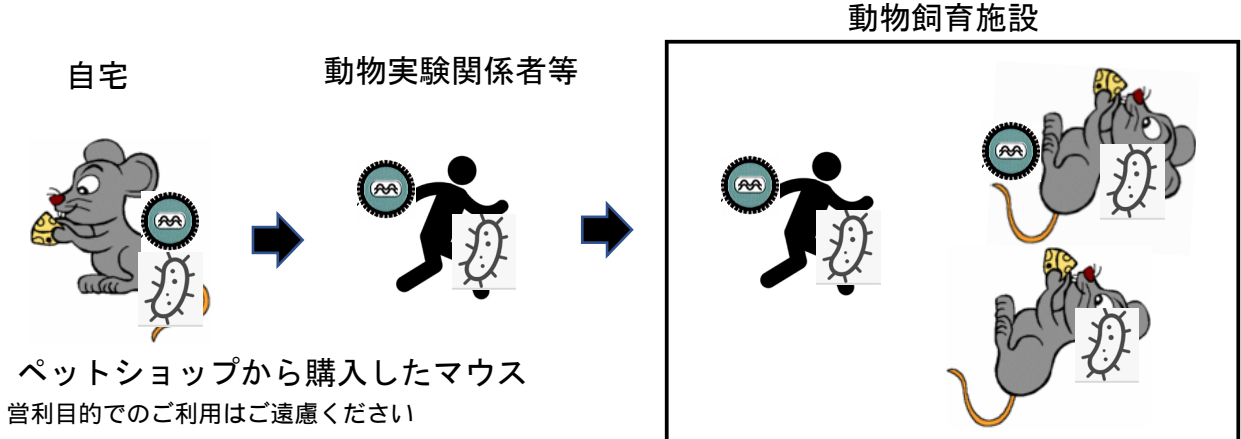


自宅でげっ歯類を飼うのを控えなければいけない理由

東京、神奈川のペットショップ5店舗28匹のマウス微生物モニタリングを実施しました。

マウスノロウイルス (60.7%)、マウス脳脊髄炎ウイルス (46.4%)
マウス肝炎ウイルス (42.8%)、マウスパストツレラ菌 (35.7%)
腸トリコモナス (67.8%)、蟯虫 (28.5%)、小型糸虫 (25.0%)

Exp. Anim. 64, 155-160, 2015



ペットショップのマウスは感染症の宝庫だよね



ペットショップから購入したマウス
営利目的でのご利用はご遠慮ください

まとめ

実験動物の感染症

- 1、感染症を発生させない動物飼育、動物実験の実施
- 2、微生物モニタリングによる迅速なサーベイランス



微生物モニタリング以外で感染症の可能性のある動物を発見した場合

- 1、記録の保存と関係者への報告・相談
- 2、異常が発生した飼育室の隔離・動物の移動禁止を検討
- 3、感染症の確定診断
- 4、対応を協議

免疫不全マウスは特に注意が必要ね

微生物モニタリング
検査項目以外の感染症は確定診断に時間が掛かることが多いよね

