



美国实验动物品种资源现状分析

孔琪¹, 夏霞宇¹, 赵永坤²

(1. 中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心; 卫生部人类疾病比较医学重点实验室; 国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室; 北京 100021; 2. 军事医学科学院军事兽医研究所, 长春 130122)

【摘要】 实验动物是生命科学和生物医药创新研究等重要的支撑条件。随着生命科学和生物医药产业的快速发展, 实验动物、动物模型资源数量和种类都快速增加。据统计, 世界各地共培育着 200 多种共计 26 000 多个品系的实验动物, 其中有 2607 个品系为常规实验动物。美国是世界上实验动物资源大国, 拥有最全的实验动物品系品种资源和保藏机构。本文首次对美国实验动物资源进行了系统分析归类, 以便为我国实验动物资源发展提供借鉴。

【关键词】 实验动物; 动物模型; 品种; 资源

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 05-0539-05

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.05.019

Analysis of laboratory animal strain resources in USA

KONG Qi, XIA Xia-yu, ZHAO Yong-kun

(1. Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Comparative Medical Center, Peking Union Medical College, Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Diseases Animal Model, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100021 China; 2. Institute of Military Veterinary Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Changchun, 130122, China)

【Abstract】 Laboratory animal is an important support condition in life science and biomedical research. With the rapid development of life science and biomedical industry, laboratory animals, and quantity and variety of animal model resource are rapidly increasing. According to the statistics, there are more than 200 kinds of a total of more than 26000 strains, including 2607 strains of conventional laboratory animals in the world. USA is a big country of laboratory animal resource in the world, with most of the laboratory animal breed resources and preservation organization. In this paper, we analyzed American laboratory animal resources, and provided references for the development of laboratory animal resource in China.

【Key words】 Laboratory animal; Animal model; Strain; Resources

实验动物资源包括常规实验动物、基因突变动物、基因工程动物、动物模型、以及实验动物化的野生动物等。丰富的实验动物资源对生命科学、医药、农业和食品卫生的支撑作用直接或间接的影响人类健康、社会安全和生命科学的创新研究。实验动物资源是实验动物科学赖以发展的基础, 也是实验动物行业发展的重点内容。美国是生命科学技术最发达的国家, 实验动物资源在其中发挥了重要的支撑作用。本文对美国实验动物资源进行了系统梳理分析, 希望对

我国实验动物资源发展提供一定借鉴作用。

1 美国实验动物资源管理

为了有效开发和保存实验动物资源, 美国 NIH 在 1962 年设立的国家研究资源中心 (NCRR) 资助建立了许多实验动物种质资源中心, 并采用现代分子生物学、胚胎工程及低温生物学等手段来保存实验动物种质资源, 如美国的 Jackson 实验室、Charles River 公司、小鼠突变资源中心 (MMRRC) 等。在美

【基金项目】 中央科研院所基本业务费 (DWS200502, DWS200709, DWS201208) 和传染病科技重大专项 (2009ZX10004-503), 中国工程院咨询研究项目 (2012-XZ-18); 国家自然科学基金 (L1222012) 资助。

【作者简介】 孔琪 (1978 -), 助理研究员, 医学博士, 研究方向为实验动物学。E-mail: infor@cnilas.org。

国有 1300 个有关实验动物工作的生产与研究单位。实验动物工作已成为一个专业化、规格化、商品化和社会化的科研和经济体系。2011 年, NCRR 光荣地完成历史使命, 被国家转化科学促进中心 (NCATS) 替代。

美国国家研究资源中心 (NCRR) 是 NIH 下属的一个非官方非营利机构, 以项目资助的方式管理美国研究资源。美国 NIH 和其名下的比较医学部或实验动物中心多没有隶属关系, 只是要从 NIH 获取资助就要服从 NIH 的管理。NCRR 有个比较医学部 (DCM), 负责资助个人或研究机构以促进这些资源单位为生物医学研究提供高质量、无疾病的健康动物或特殊动物。NCRR 经过 50 年的发展, 资助开发了 200 种 26 000 个品系的实验动物资源, 包括: 啮齿类动物、非人灵长类动物、脊椎动物、鱼类动物、生物材料及相关生物信息等^[1-2]。

相对于欧洲而言, 美国实验动物使用情况并不透明。有人估计美国每年实验动物使用量在 2000

万只以上。美国《动物福利法》和《实验动物福利法》要求美国农业部定期检查实验用猫、狗和非人类灵长类动物的使用情况 (不包括啮齿类动物、鱼类和鸟类)。美国动物福利组织 PETA 调查发现 NIH 资助的 25 个主要机构, 实验动物用量在过去 15 年间增加了 73%, 这主要是小鼠、大鼠的使用量^[3]。

2 啮齿类实验动物资源

啮齿类实验动物包括小鼠、大鼠、地鼠、豚鼠、仓鼠等, 是最常用的实验动物, 占总数的 90% 以上。啮齿类实验动物在生命科学和医药研究中发挥核心作用, 可以转化为人类疾病的治疗方法。特别是小鼠, 与人类遗传基因上许多共同之处, 常用于开发、生理、行为、疾病和基因工程技术等方面研究。基于啮齿类动物模型, 科学家们发现了许多重要的生物医学成果, 推动了人类健康发展。表 1 列举了美国啮齿类实验动物资源中心。

表 1 美国啮齿类实验动物资源中心一览表

Tab. 1 Rodent laboratory animal resource centers in USA

| 资源单位 Resource units | 承担机构 Undertaking institutions | 资源种类 Resources |
|---|--|---|
| 基因敲除项目 Knockout Mouse Project (KOMP) Repository (2 期) | 包括杰克逊实验室、密苏里大学、加州大学戴维斯分校、北卡罗莱纳大学、贝勒医学院等 | 13 581 个小鼠品系, 包括活体小鼠 957 个, ES 细胞系 13 466 个。 |
| 突变小鼠资源中心 Mutant Mouse Regional Resource Centers (MMRRC) | 包括杰克逊实验室、密苏里大学、加利福尼亚大学、北卡大学等。是一个信息库, 多个不同国家的中心的整合信息。 | 32 776 个小鼠品系, 包括活体小鼠 3856 个, ES 细胞系 28 920 个。 |
| 诱发突变小鼠资源 (Induced Mutant Resource) | 杰克逊实验室 | 304 种化学诱变小鼠品系。 |
| 国家无菌啮齿类动物资源中心 (National Gnotobiotic Rodent Resource Center) | 北卡罗来纳大学 | 无菌、悉生、SPF 小鼠、大鼠、斑马鱼等 20 多种。小鼠品系包括 129S6/SvEv、BALB/C、C57BL/6J、Swiss、CD 和部分转基因动物。 |
| 鹿鼠遗传资源中心 (Peromyscus Genetic Stock Center) | 南卡罗来纳大学 | 10 种野生型鹿鼠和 20 种突变型鹿鼠。用于生态学、遗传学、生物进化、疾病和行为学研究。 |
| 特殊小鼠品系资源 (Special Mouse Strains Resource) | 杰克逊实验室 | 249 个特殊品系, 包括重组近交系 (199) 和染色体置换系 (50)。 |
| 大鼠资源研究中心 (Rat Resource and Research Center, RRRRC) | 包括密苏里大学、密歇根大学和德克萨斯大学等 | 300 多种大鼠品系。 |
| Cre 条件敲除品系资源 (Cre Driver Strain Resources) | 杰克逊实验室 | Cre 品系, Cre 报告品系, loxP-flanked (floxed) 品系。 |

3 非人灵长类实验动物资源

非人灵长类动物是生物医学研究中常用实验动物, 美国 NIH 资助开发非人灵长类动物 (NHP) 人类

疾病模型, 提供基础设施和专业知识, 并促进 NHP 在生物医学研究各个领域应用, 以及提高动物福利等。美国有八个国家级非人灵长类实验动物中心, 还有若干实验基地 (表 2), 其 NHP 资源最丰富。

表 2 美国非人灵长类实验动物资源中心一览表

Tab. 2 Nonhuman primate laboratory animal resource centers in USA

| 资源单位 Resource units | 承担机构 Undertaking institutions | 资源种类 Resources | 研究领域 Research fields |
|---|----------------------------------|---|--|
| 加利福尼亚国家灵长类研究中心 (California National Primate Research Center) | 加利福尼亚大学 | 5300 只恒河猴和 56 只南美伶猴。 | 传染病、生殖和发育、神经疾病、肺疾病、器官移植、认知行为等。 |
| 新英格兰国家灵长类研究中心 (New England National Primate Research Center) 注:已关闭。 | 哈佛大学医学院 | 9 种 1700 多只猴,包括 1000 多只恒河猴,其他旧大陆猴,及新大陆猴,包括狨猴、松鼠猴、绢毛猴。 | 艾滋病、癌症、药物成瘾、精神疾病、神经退行性疾病等。 |
| 俄勒冈国家灵长类研究中心 (Oregon National Primate Research Center) | 俄勒冈州大学 | 3800 只恒河猴,335 只日本雪猴,10 只长尾黑颞猴,9 只狒狒和 85 只食蟹猴。 | 生殖和发育学、神经科学、病理学和免疫学、代谢性疾病、干细胞治疗、衰老等研究。 |
| 西南国家灵长类研究中心 (Southwest National Primate Research Center) | 西南大学 | 3200 只猴,包括 1600 只狒狒,其他为 SPF 恒河猴、狨猴和绢毛猴。还有 160 只黑猩猩。 | 慢性疾病、传染病和生物防御、发育和老化等。 |
| 图兰国家灵长类研究中心 (Tulane National Primate Research Center) | 图兰大学 | 5000 只猴,包括恒河猴、食蟹猴、狒狒 (5 种)、绿猴、松鼠猴、白眉猴 (5 种)、赤猴、豚尾猴。 | 传染病和再生医学研究,包括艾滋病、莱姆病、结核病和生物防御相关产品。 |
| 华盛顿国家灵长类研究中心 (Washington National Primate Research Center) | 华盛顿大学 | 3000 只猴,包括食蟹猴、恒河猴、松鼠猴、豚尾猴。 | 艾滋病相关疾病、系统生物学、神经科学、生殖和发育学、新发传染病等。 |
| 威斯康辛国家灵长类研究中心 (Wisconsin National Primate Research Center) | 威斯康辛大学 | 3000 只猴,包括恒河猴、食蟹猴和狨猴。 | 全球传染病 (GID)、再生和生殖医学 (RRM)、能量代谢和慢性疾病 (EMCD)、神经科学。 |
| 耶基斯国家灵长类研究中心 (Yerkes National Primate Research Center) | 耶基斯大学 | 3400 只猴,包括恒河猴、白眉猴、松鼠猴、食蟹猴,还有黑猩猩。 | 微生物和免疫学、神经行为学和精神疾病、发育和认知神经科学、神经药理学和神经疾病。 |
| 加勒比灵长类动物研究中心 (CPRC) | 波多黎各大学医学院 | SPF 猴 | 社会和性行为,群体遗传学、生殖生物学、药理学、功能形态和自发疾病和恒河猴寄生虫。 |
| 狒狒研究资源 (Baboon Research Resource) | 俄克拉荷马大学健康科学中心 | 不同年龄段的狒狒及 SPF 狒狒。 | 狒狒相关生物医学、行为学研究,疾病动物模型。 |
| 松鼠猴繁殖和研究资源 (Squirrel Monkey Breeding and Research Resource) | 安德森癌症中心热带灵长类中心 | 450 个不同年龄段的松鼠猴。 | 行为研究、生殖内分泌学、医学灵长类动物学、遗传学。 |
| 长尾黑颞猴研究中心 (Vervet Research Colony) | 维克森林大学医学院 | 每年提供 100 只长尾黑颞猴,包括 SPF 猴。 | 代谢性疾病、神经病理学、生殖生物学研究。 |

4 其他脊椎和无脊椎动物资源

包括酵母、果蝇、线虫、四膜虫、海兔、猪、蟾蜍等资源 (表 3), 以及使用这些动物开发的动物模型、基因工程动物、干细胞、细胞系或遗传资源、计算机建模等。

5 水生实验动物资源

包括斑马鱼、其他鱼类、海洋鼻涕虫等水生动物、疾病模型和相关生物材料。水生实验动物生殖周期短,卵透明,常用于发育生物学、行为学、人类疾

病和功能基因组学研究。俄勒冈州大学斑马鱼国际资源中心拥有斑马鱼 13 161 个品系。德克萨斯州大学的剑尾鱼遗传资源中心拥有剑尾鱼 23 种,65 个品系。

6 其他资源

美国其他生物材料资源中心,包括基因分析资源、信息资源、兽医资源与试剂、生物材料资源等。德州农工大学医药学院健康科学中心再生医学研究所拥有数千种成人间充质干细胞资源。美国疾病研究交换所 (NDRI) 拥有人体组织和器官资源,每年提

供 4000 多份样本给癌症、传染病、心脏病、毒理和器官移植等研究机构。德州农工大学 Kingsville 自然毒素研究中心构建了毒蛇资源中心,拥有 29 种 450

多条毒蛇,提供蛇的毒液、腺体、皮肤、血液和器官用于毒物研究。

表 3 美国无脊椎实验动物资源中心一览表

Tab. 3 Invertebrate laboratory animal resource centers in USA

| 资源单位 Resource units | 承担机构 Undertaking institutions | 资源种类 Resources |
|---|----------------------------------|-----------------------------|
| 果蝇资源中心 (Bloomington Drosophila Stock Center) | 印第安纳大学 | 果蝇 41 000 个品系 |
| 果蝇基因组学资源中心 (DGRC) | 印第安纳大学 | 100 万以上的细胞克隆 |
| 线虫遗传资源中心 (Caenorhabditis Genetics Center, CGC) | 明尼苏达大学、爱因斯 斯坦医学院 | 线虫 11 273 株 |
| 国家海兔资源中心 (National Resource for Aplysia) | 迈阿密大学 | 海兔 10 000 多个 |
| 国家嗜热四膜虫资源中心 (National Resource for Cephalopods) | 康奈尔大学 | 多种嗜热四膜虫 |
| 国家猪资源研究中心 (National Swine Resource & Research Center) | 密苏里大学 | 杜洛克、长白猪等 10 个品系和 16 个转基因品系。 |
| 国家蟾蜍资源中心 (National Xenopus Resource Center) | 海洋生物研究所 | 25 个非洲爪蟾品系,提供近交系、突变系和转基因爪蟾。 |

7 结束语

本文对美国实验动物资源进行了系统梳理。自上个世纪 50 年代以来,以英美为首的发达国家在实验动物科学技术研究领域投入大量资金开发实验动物资源和技术,建立实验动物研究服务中心,为社会提供资源与技术服务^[4]。这些丰富的实验动物资源,带动了欧美生物技术和医药产业蓬勃发展,已经成为欧美国家人民健康、经济发展和社会稳定的重要引擎,成为欧美国家引领世界发展的核心动力。由于国情体制不同,我们不能照搬美国实验动物资源发展模式,但对我国实验动物资源建设具有借鉴意义。

7.1 制定实验动物资源建设中长期规划

由于缺乏长期系统规划,过去我们一方面通过引进解决燃眉之急,一方面在小规模研制。我国实验动物品系,尤其是基因工程品系每年增加不超过 200 种。以这样的速度,我们需要 100 年才能达到发达国家现在的水平。我们的实验动物资源面对发达国家,几乎是微不足道的。如果生命科学、医学、药学等领域的科技创新要和发达国家进行竞争,我们必须跳脱现在的思路,在 5~10 年内将实验动物资源建设提升到一定高度。

7.2 建立稳定的资金投入机制

实验动物资源保存是一项社会公益性的基础工作。应该把实验动物资源研制、保存与共享所需经费纳入国家财政经常性支出,代替目前的临时性项目方式维持国家实验动物资源库或中心的正常运

转^[5]。

7.3 实现实验动物资源集中研制和共享

改变“重建设、轻运行、无管理”的现状。我国实验动物资源需要以优势实验室或专业研究机构的集中研制为主,辅以分散深入分析,形成资源研制、资源积累共享、创新研究相互支持的良性循环^[6]。各机构应建立实验动物资源长期保持机制,并提供维持经费,或交到国家指定机构统一保存。重视实验动物数据库建设^[7]。

(致谢:感谢秦川教授对本文的指导和帮助。)

参 考 文 献

- [1] 美国 NIH 网站 [M/OL], (2015-04-16) http://dpcpsi.nih.gov/orip/cm/resource_dir.aspx
- [2] 李亚子, 钱庆, 王敏, 等. 美国国家科研资源中心 (NCRR) 战略规划及对发展我国转化医学的思考 [J]. 基础医学与临床. 2011, 31(3): 339-343.
- [3] Goodman J, Chandna A, Roe K. Trends in animal use at US research facilities [J]. J Med Ethics, doi:10.1136/medethics-2014-102404.
- [4] National Research Council (US) Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [M]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2008.
- [5] 岳秉飞. 实验动物资源开发, 引进, 共享, 供应 [J]. 中国比较医学杂志. 2011, 21(10): 45-47.
- [6] 张连峰. 我国常用实验动物资源的现状及对未来发展的思考 [J]. 中国比较医学杂志. 2011, 21(10): 39-44.
- [7] 傅江南, 黄韧, 胡凯, 等. 在 Internet 网上建立实验动物资源信息库系统的研究 [J]. 中国实验动物学杂志. 2001, 11(1): 59-61.

[收稿日期] 2015-05-14