

《巻頭随想》

ソ連の学者の訪問

国際交流の一齣

A visitor from the U.S.S.R.

本庄重男

前号の本欄で私は当センターの国際交流に関していささか固苦しい文章を書いたが、その中で、ソ連の学者はまだ来訪したことがないと述べた。ところが、その号が発行される少し前に、ソ連医学アカデミーの実験病理学・治療学研究所長の B. A. Lapin 教授から突然来訪予定の通知が来た。そして幸いにも、7月18日にそれが実現した。当センターとしては初めてのソ連人学者の来所で大変貴重な機会なので、学友会主催による講演会もおこなうことになった。

私的なことだが、ソ連の学者で私が親しくしていた人に、モスクワの Tarasevich 名称国立生物製剤管理研究所の S. G. Dzagurov 教授がいた。氏とは1970年にジュネーブの世界保健機構本部で開かれた「実験用サルの供給と使用」に関する科学者グループ会議で親しくなり、それ以来文通を続けていた。学問以外のことでも、たとえば中・ソ連関係の断絶についての私の質問に対し、氏は、毛沢東が居なくなる限り両国の友好関係は修復しないだろうという意見を率直に述べてくれたりした。2、3度来日の意が伝えられたことがあったのに、実現しないまま4年前に亡くなってしまわれた。誠に残念でならない。一方、Lapin 博士の令名を私は1960年代から聞いていた。氏が編集された「医学実験用サル」(ソ

連医学アカデミー刊、1963年)を、予研の同僚でロシア語の上手な、和気朗博士と一緒に翻訳・出版しようと企てたことなどもあり、是非会いたい学者であった。しかも、周知のように、氏の研究所は1927年にグルジア共和国のスフミ市に設立された世界最古の医学実験用サルの研究所である。アメリカの NIH は1960年代に7カ所の地域霊長類センターを創立するに当たり、スフミ研究所へ調査団を派遣し、多くの情報・資料を入手し参考にしたほどである。

Lapin 教授来訪の日、私は東京から筑波までの車中で氏とすっかり打ちとけることができた。氏は英語を得意としているので、私も英語に少しロシア語の単語を混ぜるといやり方で会話を楽しんだ。亡くなった Dzagurov 博士のことも話題になったが、Lapin 教授は Dzagurov 博士と縁戚関係にあるということであった。また、来訪日前後にグルジア共和国で広がっていると伝えられていた民族運動の嵐で、家族が困難に陥っていないかと、色々心配の様子であった。

ところで、Lapin 教授の来訪目的は、現在スフミの研究所の施設の改良・拡張工事を計画しているので、兼ねて聞き及んでいた筑波の施設を実際に見るとともに、繁殖・飼育の状況や研究遂行の様子をよく知り、情報交換・研究交流を進めることであった。教授は私達のサルの管理や研究室の運営が精細で効率よくおこなわれているとの印象を得、大層感銘したと述べてくれた。

氏の講演は、美しい響きのロシア語でおこなわれ同行のイスクラ産業(株)齋藤肇氏が巧み

に通訳して下さった。「私の研究所には 8,000 もの霊長類が居ります。そのうち nonhuman が 7,000, human が 1,000 です」というユーモラスな話ぶりで氏は講演を始めた。将来 1 万頭を目指しているという誠に壮大で羨しい規模の計画をもっている由で、現在年間 1,000 頭の新生仔を得ているとのことであった。ここでは、実験腫瘍学、感染症、高次神経活動、内分泌、老化、宇宙生物学等々の研究が総てサルをもちいて活発におこなわれている。私達として特に興味深かったのは、飼育下で既に 400 例もの leukemia/lymphoma が見出されている点である。汲めども盡きぬ興味深い話が 2 時間半にわたりおこなわれた。

Lapin 教授は 1921 年生れの 68 歳。小柄でガッチリした体格の、エネルギーではあるが温厚な人間味溢れる人であった。お互いに今後の交流の活発化を念願して別れの挨拶を交わした。なお、来年 7 月の第 13 回国際霊長類学会の際にも氏は来日し、私と医科研山内一也教授および米国の S.S. Kalter 博士とが組織するシンポジウムで報告をする予定である。

(1989 年 10 月 13 日日記)

《繁殖育成情報》

繁殖用野生ザルの利用

出産回数、流・死産、哺育について

Activity of wild breeders — On parity, abortion, stillbirth and nursing—

1978 年 4 月の TPC 開設に先だつ 77 年に私どもは、輸入野生カニクイザルから繁殖用種ザルの選抜を開始した。TPC 開設後もひき続

きこの選抜作業を 82 年 2 月まで実施した。3 つの原産国、つまりマレーシア、インドネシア、フィリピンから、それぞれほぼ同数の種ザルを選抜した。毎年末に保持していた種雌ザル頭数は表 1 に示したごとくである。

1980 年から 84 年までは 500 頭台の野生由来カニクイザルが種ザルとして使われ、その後漸減し今日に至っている。それは次世代 (F1) の種ザルとの交代が進められた結果である。なお表中の 85 年以降に登用された F1 種雌は、82 年から始まったラインローテーション方式による F1 世代である。

野生由来種ザルの妊娠総数は 2293 例である(表 2 参照)。10 回も妊娠している例がある。TPC における妊娠の大部分は作業計画にもとずいて交配適期の雌ザルを人為的に雄ザルケージに交配のため移動し、出合わせるにより作出されている。すなわち、妊娠作出は種雌の月経周期だけでなく、6, 12 ヶ月先のケージ収容計画等を考慮しつつ実施される。これらの事情を勘案すると、10 年間に 10 回もの妊娠・出産を繰り返した個体は稀にみる幸運なサルと言えるかもしれない。

流・死産率は 13.2% でかなり低率である。一般に、流死産率はサル種、飼育条件によって大きな差があるが、普通 15%(屋内飼育)程度で、時には 30%(屋内、群飼育)を越えることもある。TPC における低い流・死産率は日頃の詳細な観察、厳正にして的確な飼育管理によってもたらされたものと思われる。なお、第 7~10 産次の例数は未だ少ないので確定的なことは言えないが、第 7, 8 産次以降の流・死産率は少しずつ高くなっているように思わ

れる。今後注意すべきことである。

これら野生由来種雌ザルの哺育成功率は95%以上であった。私達は野生雌ザルを繁殖用の種ザルとして選抜する場合「乳首の発達すなわち、過去に授乳した形跡のあること」をひとつの要件としているので、このように哺育成功率の高いのは当然であろう。では、哺育をしなかった残る5%以下の事例はどのような場合に起きたのか。それらは、帝王切開直後 難産(例えば骨盤位娩出) 削瘦 脱肛、膣脱等の異常があったこと、等により起きたものである。いずれにしても「哺育能力そのものに欠陥がある」とは思われなかった。この点当センター産の育成種ザルと比べて野生由来種ザルは哺育能力において多かれ少なかれ優れているとみられる。(長 文昭)

《検査情報》

DIA 法による抗ヘルペス B ウイルス抗体検出法

Serodiagnosis of herpesvirus B by the dot immunobinding assay

当センターでは設立以来、数種のウイルスに対する抗体調査を定期的に行ない、サルコロニーのウイルス汚染状況をモニターしている。その理由は、当センターの飼育・繁殖・育成方式の妥当性をウイルス疫学的立場からだけでなく、人獣共通伝染病予防の立場からも検討するためである。後者の立場からヘルペス B ウイルス(HBV)を検査対象の一つとしているが、それは、HBV がマカク属サル類固有のウイルスであり、ヒトに対して危険性を

有するからである。実際、米国で最近このウイルス感染によるヒトの死亡報告があり(1987年2例, 1989年1例), 病原体危険度分類でHBVはクラス4にランクされている。ところでHBVとHSV-1とは強い共通抗原性を有しているので、従来当センターでは、HSV-1を抗原として補体結合反応(CF)を行い、抗HBV抗体の有無を推測して来た。

最近米国・南テキサス医療センター・ウイルスレファレンス研究所の S. S. Kalter 博士と R. L. Heberling 博士が DIA 法による簡単で迅速な抗 HBV 抗体検出法を開発し、当センターでも本法を導入したのでその概略を紹介する。

DIA 法(Dot Immunobinding Assay)は、ドットウエスタンプロットティング(ドット WB)を用いた酵素抗体法(EIA)とすることが出来る。また通常の WB では、希釈抗体溶液をそのままニトロセルロース膜(NC 膜)に反応させるのに比べ、本法では、抗原ドット(スポット)した NC 膜に希釈抗体液をしみ込ませた濾紙を貼付けて抗原抗体反応を行うところに特徴がある。そして標準検査に於て、88mm×88mm の NC 膜上で 27 種の抗血清を同時に試験でき、多数の検体のスクリーニングや抗体価の測定を行うことが出来る。**抗原**としては、プソラレンと紫外線により不活化した HBV 培養液(感染細胞を培地と共に凍結融解 3 回、低速遠心、2000rpm30 分、した上清)を用い、1μL を NC 膜にドットして用いる。**発色**(EIA)は、抗原抗体反応の終わった NC 膜にアルカリフォスファターゼ標識 2 次抗体を反応させ、基質とファスト赤により行う。もし血清が抗 HBV 抗体を含んでいるとピンク色に発色する。対照

ドットとしては、HSV-1 ウイルス及び非感染細胞培養液を用いる。HBV 抗体陽性検体では、HBV と HSV-1 ドットのみが発色する。**確定診断**では、検体を HBV 培養液かまたは HSV-1 培養液で希釈することにより吸収し、発色がなくなることにより判定する。図にその例を示す。実際に当センターの野生由来カニクイザルで過去 HSV-1 に対する中和抗体もしくは CF 抗体が陽性であった 16 個体の 32 血清を本 DIA 法で検査したところ、全例に於いて、4 ~ 10 倍の感度で HBV 抗体陽性と判定された。

我々は、今後 DIA 法の活用により HBV 感染のないサル繁殖育成コロニーの作出を目指す、このことは、マカク属サル種の飼育管理者や研究者の安全性の観点から重要であると同時に、人獣共通伝染病原体のいないサル作出作業の前提として位置づけねばならないと考える。(向井)

《施設紹介》

血清銀行

Serum bank

以前にこの施設紹介で「冷凍庫室」が、とり挙げられ、その中で「血清銀行」の紹介も簡単にしていた事は、ご存知かと思えます。

「血清銀行」は、施設というよりコンピューター利用の 1 業務システムと言えます。今回は、TPC における「血清銀行(SERUM BANK)」の概要を、やや詳しく紹介します。

TPC の「血清銀行」は、必要に応じて採取をした血清を、サル類の健康管理や免疫学的研究に役立たせるために保管するシステムで、

採取した血液から無菌的に血清分離を行ない、Serum tube に分注し、8 ケタの保存番号をラベルします。この番号の決定は、SERUM BANK 交換表を用います。そして - 80 フリーザー内に、各検体ごとにアドレスを決定して、格納するわけです。

当初すべての作業は、我々の手作業でしたが、1983 年以来 NEC コンピューターの端末を利用し、現在に至っています。

本システムの機能は、血清保存データの登録(保存場所アドレスの割り付け、内容変更、個々の試料の明細記載) 血清保存データの情報検索(蓄積されたデータを基に、条件指定をし情報検索を行ない出力する等) 血清保存データの払出 (払出血清の保存場所を求め、アドレスを打ち出す等)に大別されます。

現在、「血清銀行」には、野生由来各種サルの検疫時の血清をはじめ、2 年に 1 回の定期健康診断時の血清、流・死産時や長期下痢等の疾病時の血清約 4 万本が保存されています。また、当センター職員の入所時の血清も保存され、サル類に接する人達の健康管理にも役立てています。最大収容能力は、- 80 フリーザー4 台で約 7 万検体です。

次に登録、保存されているサル血清が、どのような分野で活躍しているか紹介します。ウイルスや細菌感染の疫学的検索のための利用を筆頭に、特定の遺伝マーカーのサルの家系分析による遺伝様式の研究、死亡したサルの死亡前の血液生化学値検査、そしてある実験のデータを評価するためのノーマルデータ採取用試料としても役立っているわけです。

特に注目を浴びた疫学調査の1つとしては、STLV-1感染によるATL様白血病の発見に際し、そのミドリザルが果してアフリカより輸入した時点で、すでにそのウイルスに感染していたか否か、6年前に逆のぼって調査し得た事が挙げられます。SIVについても同様です。また外国には無い、スギの花粉に対して未感作と思われるサルの血清を供試する事ができた例もあります。

しかし、まだ眠ったままのサルの血清も少なくありません。今後TPCにおける「血清銀行」のサル血清が1本でも多く、多方面にわたる研究で有効利用できる事を願って、我々は今日もコンピューターにデータをinputしています。

最後に、保存No8ケタとSERUM BANKシステムメニューを下に示しました。(成田豊子)

《特別寄稿》

実験用霊長類における組織適合遺伝子複合体

Major histocompatibility complex (MHC) of laboratory primates

筑波大学基礎医学系

東大医科学研究所研究生

羽柴克子

霊長類組織適合遺伝子複合体(MHC)解析は、多数のサルの血液とサル同士の相互免疫により作成された多くの抗血清が基準となる。私はTPCのカニクイザルでこの解析の第1段階を終え、昨年日本霊長類学会で報告した。次の段階に入って、使用予定していたサルが払

出されてしまったり繁殖育成候補ザルであったりして戸惑っている時に、霊長類MHCのシンポジウムが、オランダのライデン大学近くのOegstgeestで約20年ぶりに開催された。そこで、このシンポジウムの報告を兼ねて霊長類のMHC研究の現状を記したい。

1 MHC と霊長類

MHCの歴史は、20世紀初頭、腫瘍の生じたマウスとレシピエント(受容体)の遺伝的背景の近い時に限って、腫瘍の移植が成功するという発見に始った。Littleらは腫瘍移植の成否を決定する一連の遺伝子群を、[histocompatibility]と名付けその存在を主張したが、後に正常な組織・器官移植にも同様の遺伝的支配機構が関与していることが明らかになり、この遺伝子領域を[組織適合性]遺伝子群あるいは[H]遺伝子群と命名した。これが後のマウスのMHCであるH-2系となった。続いて1946年、ヒトにおいてMedawarがはじめて非血縁個体間の移植片拒絶を報告した。この臓器移植におけるドナーとレシピエントの組織適合性の問題が、MHCの研究を大きく発展させたひとつの理由である。この遺伝子領域は、著しい多型性を有していることから、実験用霊長類の遺伝的コントロール、モニタリングや野生霊長類資源確保のための遺伝的指標といった応用が考えられる。遺伝的指標としての役割のみならば、ヒト血液型にみられるように200種以上の遺伝子型の解析も有効であるが、MHCの他の遺伝子座と大きく異なる点は、

対立遺伝子に生物学的免疫学的機能

が伴っていること(疾患感受性)

この遺伝子座そのものに免疫学の基本的問題点,すなわち,自己と非自己とを識別する機構が関わっていることである。

2 疾患感受性

ヒトが外来異物の侵襲を受けた時の反応性の差は古来,[体質]と言われているが,これを決定する最も重要なものが,個体の遺伝素因である。その遺伝素因のうち,免疫応答の個体差を規定する原因のひとつが,MHCの多型性である。多型性が免疫応答の個体差と関連して,疾患との相関という事実に結びついた。

例えば,白人の強直性脊椎患者の87.4%は,HLA-B27対立遺伝子を有しているが,日本人では32.4%である。このことから,B座近傍に強直性脊椎炎の遺伝子が存在するという考えもある。また,強直性脊椎炎と関連の深い*Klebsiella*菌とHLA-B27には共通抗原性があることが,以前から示唆されている。最近,B27と*Klebsiella pneumoniae*菌とアミノ酸配列には,6個所に渡って共通している部位がみられるという報告がなされた。B27とこの疾患との相関についてHLA抗原自体が,ある病因物質と類似しているためその病因物質に対して有効な免疫反応が起こらなったり,自己破壊反応が起こるとする擬態説が有力である。なお,その他の疾患との相関に関しては,抑制遺伝子説,受容体説などで説明されている。

3 抗原認識機構

T細胞がどのように抗原を認識するのか,二

つの説が立てられていたが,近年の分子免疫学の知見によれば,T細胞は自己のMHC分子と共に抗原を認識しているようである。MHC抗原そのものが,ポケット状の構造であるというX線解析結果(図1)は,抗原ペプチドがMHC分子と結合する部位(アグレトープ)とT細胞レセプターに結合する部位(エピトープ)の存在を裏付けた。このような細胞間接着分子のDNA及び蛋白質レベルの構造の解析は,疾患の病因解明へと結びつくと考えられる。

4 ヒトのMHC=HLA

1958年,Daussetらが6人の頻回輸血患者血清とランダムに選んだ細胞との凝集反応のパターンの相似性から,その抗原を"Mac"(現在のHLA-A2)と名付けた。同年,van RoodやPayneが別々に妊産婦の血清中に同種白血球抗体を報告(4,9:LA1,LA2,LA3)し,その4年後にはコンピューターが導入され抗原系の遺伝学的解析が著しく発達した。その後,HLA抗原の国際レベルでの標準化の機運が高まり,1964年に米国のNIHのバックアップで第1回Workshopが開催された。10年後の第6回WorkshopでHLAと任命され各抗原名も統一された。日本の正式参加は第7回からであったが,1991年の第11回会議は日本で開催される(第10回会議により決定されたHLA抗原系および遺伝子群を示す:図2)。

5 霊長類のMHC

1960年代中頃,臓器移植の臨床研究の進展に伴い,前臨床実験のための実験動物モデルの必要性が高まった。そのためアカゲザルの

生物学的バックグラウンドデータのひとつとして、米国とオランダでアカゲザルの MHC の研究が始った。1969 年には、チンパンジーの MHC として 5 対立遺伝子が報告された。1971 年オランダの TNO 霊長類センターのある Rijswijk 市に、9 研究室 20 名が集って、第 1 回の霊長類の MHC の Workshop とシンポジウムが開催された。その目的は、いくつかのグループで研究されているために方法、抗血清や命名の統一が必要となったからで、まったく、ヒト HLA の Workshop の場合と同様であった。この時の会議で、公認された対立遺伝子は RhLA ではなく、RhW と名付けるように決められたが、その後、この命名法を用いた報告はない。第 2 回 Workshop は米国で開催されたと聞いているが、その報告も出ておらず、詳細は不明である。1970 年代後半にはアカゲザルの MHC である RhLA-A 座、B 座、D/DR 座、チンパンジーの MHC である ChLA-A 座、B 座、D/DR 座が確立した(図 3)。

他の霊長類では、ニホンザルの MHC が、1980 年第 6 回日本免疫学会で野口らにより報告されたが、家系調査による遺伝学的証明が、家系調査による遺伝学的証明が十分できなかった。ニホンザルの場合、現状では父親が不明なコロニーや野生集団を用いざるを得なかったのである。

6 オランダでの霊長類 MHC シンポジウム

このようにサル MHC の研究には歴史が有るにもかかわらず、その後、免疫遺伝学分野においては目立った報告はない。その主たる原因は、ワシントン条約締結以後のサル入

手困難と、繁殖体制の世界的立ち遅れによると考えられる。霊長類 MHC の解析は、多くのサルと家系を必要とすることから、整備された繁殖施設を有するところのみ生き残ることができた。このような状況下のため、この分野は沈滞していた。ところが、今秋、Workshop の名の消えたシンポジウム [The primate MHC: Implications for evolution and disease] が開かれた。

11 月 19 日夕方から 22 日まで、紅葉も終りのライデン大学に近い Oud Poelgeest 城(個人の所有する城を一般公開している。)の一角に、約 50 人の研究者が参加して開催された。(登録者: オランダ 22 人そのうち TNO 霊長類センター 8 人、西ドイツ 8 人そのうちゲッチンゲン霊長類センター 1 人、アメリカ 7 人、イギリス 3 人、スペイン 2 人、フランス、スウェーデン、オーストラリア、日本、各 1 人)

始めに、TNO 霊長類センターを創設し、現在は、引退した Balner が霊長類 MHC の歴史を述べたので、要約する。当初、全世界で 7 研究室がアカゲザル、ヒヒ、チンパンジーの同種相互免疫により得られた抗血清を用いて同定を行っていたが、現在もこの研究を続けている所は、TNO 霊長類センターのみであり、血清等の比較検討を行なう Workshop の必要がなくなったのである。他所は多数のサル類の繁殖や維持管理困難のために、この研究が続行できなかった。なぜ TNO 霊長類センターが現在でもなお霊長類 MHC の研究ができ、センター内すべてのアカゲザルの RhLA の型判定がなされ、依頼があれば他所の霊長類センターのサル型判定ができるのか。それは、

Key persons である TNO 霊長類センターの Balner と Leiden 大学の van Rood の緊密なる関係があったからである。その上、このセンターと大学が、非常に近い所に位置していたという地理的条件にも依った。また、オランダは歴史的にヨーロッパにおける動物輸送の中心地のため、ヨーロッパ最大のセンターがオランダに設立されたのであろうが、Rijiswijk とアムステルダムのスキポール空港間は、約 45 分以内に位置していたことも有利であったと思われる。さて、van Rood は、ヒト HLA の先駆者のひとりであり、現在もこの分野の第一人者である。移植免疫学の発展のためには、前臨床研究上、雑交系でかつヒトに系統的にも近いサル類での研究が必要であった。サルの移植免疫遺伝学を進めるために、まず、抗血清による型判定が必要になった。また、MHC 型の判明したサルを用いた研究の可能性がでてきたことで、Eurotransplant(ヨーロッパにおける非血縁の腎や骨髄移植やそれらの研究をオーガナイズる機関)設立のきっかけにもなった。こうして、サル類で免疫抑制効果や移植前輸血効果をみるための前臨床実験ができるようになったのである。

次に(以下発表内容を羅列する)、[サルからヒトへ MHC の多型性の方向]と題して、Klein(西ドイツ、Max Planck 研究所)が、分子生物学的手法を中心に DR 座におけるヒトと類人猿の比較等について講演した。van Leeuwen(オランダ、ライデン大学)は、ヒト抗血清を用いたヒト人種差とチンパンジーの比較について報告した。Parhamら(米国、スタンフォード大学)、Gyllensten(スウェーデン、

Uppsala の医生物センター)は各々 PCR(polymerase chain reaction)法を用いて Class-II のヒトとサル類の比較や系統樹を示した。Nei(米国、テキサス大学)は、MHC の多型性理論を歴史的に述べた後、超優性説(ヘテロの適応度が両ホモ個体よりもよいこと)を主張した。Van Rood は移植免疫学の歴史をサル類との関わりを含めて述べた。Bontrop(TNO 霊長類センター)は、チンパンジーとアカゲザルのタイピングの方法の比較を述べ、Dawkins(オーストラリア、Royal Perth 病院)は、いわゆる non-HLA 領域(Class-II と Class-III に挟まった領域)について報告した。後半は、Vries(オランダ、ライデン大学)、Charron(フランス、Cordeliers 研究所)が、疾患と HLA について総合的に述べ、Jonker(TNO 霊長類センター)がアカゲザルで EAE(実験アレルギー性脳脊髄炎: 脳脊髄炎自己免疫疾患の動物モデル)を作成した事を報告した。これらの講演の他に、9 題の一般演題があり、筆者もカニクイザルの MHC 解析の報告をした。

今回のシンポジウムの白眉は、Nei の集団遺伝学的立場からの報告であろう。分子免疫学はヒトとマウスの相同性の研究(例えばヒト DQ はマウス I-A とヒト DR はマウス I-E と相同である)が進み、比較生物学的検討が必然の流れになり、その結果、集団遺伝学的考察の必要性が生じたためと思われる。このような傾向は、一般演題の中にも窺えた。強直性脊髄炎患者と強く関連のある HLA-B27 は、現在、6 個のサブタイプがヒト集団でみつまっている。その内、HLA-B2705 は二つに分られて、HLA-B2704 はアジア大陸に、HLA-B2703 はア

アメリカ大陸に分れたものと推察されるデータが出された。

最後の夜は、Klein の提唱で、各研究室から続々と出ているマーカーの命名について、統一することを目的とした小会議が開かれた。幾つかの案が提案された後、参加者の挙手によって、例えばチンパンジーの場合は、[MHC Patr-DR 8]という記載方法を採用することが決定された。また、次回のシンポジウムは2年後に米国で開催されることになった。

最終日の午後は、TNO 霊長類センター見学であった。ライデン市からバスで約 30 分、Rijswijk 市は近代建築の並ぶ大都市であり、その端に TNO がある。TNO は、1930 年に制定された法律に基づいて設置されたオランダの応用科学研究機関であり、5200 人のスタッフと年 6 億 6 百万オランダギルダー(約 460 億円)の予算で運営されている。霊長類センターは、その機関のひとつであり、基本的には政府の予算で運営されているが、民間からの受託研究も GLP 基準下で受けている。1970 年に設立され、現在総計 1200 頭のサル類(チンパンジー 120 頭、アカゲザル 1000 頭、マーモセット 80 頭)が、50 人のスタッフの下で維持されている。案内されたのは創設者の名を付けたバルナーハウスという飼育棟と、P3 レベルの施設および野外飼育施設であった。飼育棟には、クラシック音楽が流れ、1 歳未満のチンパンジーは、ベットに寝かされていた。3 才までは集団で生活し、その後個別ケージで飼育するとのことであった。また、夏のみを使用する outdoor 施設もあった。アカゲザルの場合、そのすべてではないが、15 頭づつ子ザルが大

きなケージの中で、保育園の如く賑やかに過ごしていた。その横の繁殖用ケージに 1 対のサルがいたが、そのケージの大きさは、TPC の個別ケージの 5~6 倍はあった。P3 施設は玄関での説明だけであったが、個別ケージのチンパンジーにテレビを観せている様子がわずかにみえた。

7 おわりに

この季節のヨーロッパの日昇は遅く、夕方 4 時にはすでに日は落ちて暗い。開催日の朝、空港からそのまま会場に入ったため、外国気分を味わう余裕もなく 3 日間、朝まだうす暗い 8 時の朝食から夜 10 時まで一つ屋根の下で、MHC にどっぷりと浸った。約 50 人が寝食を共にしたといった様相であり、家族的なムードで参加者には好評であった。MHC 以外の話としては、各国共、サル類が使い難くなっている現状のためか(西ドイツでは書類提出から使用まで最低 3 ヶ月かかるとぼやいていた)、cell line の利用が多く、次回からはその利用方法についても討議されると思われる。

今回、痛切に感じたことは、多数の家系を有する実験用霊長類の繁殖体制の充実であった。これなくして霊長類の MHC の研究、ひいては霊長類免疫学もできないであろう。欧米特に米国の霊長類 MHC の免疫遺伝学研究のいきづまりは、しっかりした遺伝子保存を背景にした繁殖を前提としない医学・生物学研究そのものであったためといえる。TPC は、厳密な環境統御と遺伝統御下で実験動物として多数の良質なサルを繁殖・確保している。TPC のポリシーのような施設でこそ、霊長類

MHC 研究を確立することができると、ベルリンの壁の崩壊という新しい歴史的息吹を身近に接しながら、強く感じた。

終了後、Nei 夫妻と国立民族博物館を訪問し、約 150 年前シーボルトが日本から持ってきたニホンザル(剥製)に霊長類関係者としておそらく始めて会えたこと、そしていまだに邦訳されていないシーボルトの書いた日本動物誌哺乳類編のコピーをもらえたことがもうひとつの収穫であった。

《研究手帳》

37 年間の研究活動を回顧し

TPC の将来へ期待すること

Recollections of my 37-year study life and hopes for the future activities of TPC

本庄重男

はじめに

既に 1 年以上も前、私はこのニュースの巻頭随想欄で、「10 年余の歩みと将来」と題する小文を書いた。それは、その時点から 1 年半ほどで定年退職する私が、センターの研究活動について述べた早目の遺言のようなものであった。果たしてセンター職員の皆さんの何人がそれを読み、考え、私の意のあることをきちんと受けとめてくれたか、よく判らぬまま 1 年以上を経過した。自己満足であってはならぬと自戒しつつも、やはりこの 1 年間というものの皆それぞれに頑張り、将来を模索してきたように私は思う。このように思っていた矢先に、編集委員長から「研究者としての過去を顧みて、何か言い残したいことを思

いきって書くように」との依頼を受けた。色々考えたすえ、その意に従い、37 年間の回顧と、今後への希望を書かせて頂くことにする。

一. 予研時代以前(1953 年 4 月～1961 年 3 月)

私は、1953 年に東京大学農学部(旧制)を卒業後、恩師越智勇一先生のお勧めで直ちに茨城大学農学部(文部教官(助手))として赴任した。当時は、あの愚かしく悲惨だった太平洋戦争が終って既に 8 年近く過ぎていたけれども、未だ敗戦後の窮乏の世相が人々の生活のあらゆる面に色濃くその影を残していた。大学制度は古い戦前のものから新しい戦後の制度へと変ったばかりで、各県に発足したいわゆる新制大学は、混沌とした状態ながら、どこでも若手の教官が民主主義的雰囲気や昂揚させ、戦後の新しい価値観に基づく教育や研究に情熱をたぎらせていた。茨城大学においても、その若々しいムードは今思い出してみても、実に胸の高鳴りを感じたようなものであった。先輩の若手教官方が進めていた学内民主化の運動や、専門分野の違いを越えた推計学や科学・技術論の勉強会などに、私もごく自然な形で参加しながら、東も西も分らぬ青二才の研究者としての生活を始めたわけである。

思えば、当時の新制地方大学の施設・設備等の乏しさは言語に絶するものであった。戦後の窮乏期にあっても、東大はやはり大学の老舗だけあって、学生実習・研究用の設備、資材等をそれなりに保有しており、学生がその点で不足を感じないようなことはまず無かった。しかし、地方大学では事態は全く違って

いた。電気や水道のような基本設備さえ、文字どおり不完全であり、ガスの設備は皆無であった。私の所属した教室に備わっていた実験用備品といえば、コッホ釜、縦型オートクレーブ、孵卵器、ミクロトームぐらいであった。白金耳を灼くときにはアルコールランプを使った。組織片を包埋するときにもアルコールランプでパラフィンを融かしていた。学生実習用の家畜骨格標本さえ無かったので、私は学生と一緒に山羊や豚の全骨格を採取し、自力で標本を組み立てることもした。

私にとり大変幸いであったことは、教室主任の久池井教授が極めて豊かな包容力の持主であられ、私のような若造にも本当に自由に伸び伸びと仕事をされて下さったことである。そういう雰囲気の中で、私は少しずつ自分の研究テーマとすべきものをつかめるようになった。誠に未熟ではあったが、いくつか論文も書いた。当時は未だ外国語で論文を書くのは今日ほど当り前のことではなかったが、苦心していきなり英文でも書いたりもした。それらのうちで最も印象に残っているのは、学生時代の先輩、今道友則博士(元日本獣医畜産大学学長)と協力して、我が国の医学内分泌学界でその頃通説となっていた「唾液腺内分泌学説」を否定する実験結果を発表したことである。その学説が導かれた研究過程には、時代的制約から来る実験方法上の不完全さが内在しており、かつまた、相関関係と因果関係を見誤るといふ認識上の過誤があったことを、私達は明らかにし得たのである。それともうひとつ見落してならないことは、或る大学者の「学説」を批判するようなことは、同門の

中ではできないどころか、それを肯定する仕事だけが陽の目をみるという日本の学界の封建的性格の故に、この「学説」派では誤りが拡大再生産されていたということである。その後この「学説」はアメリカの内分泌学者によっても否定されたが、私達の発表はその学説に対する最初の批判的発表となった。このようにして私は、地方大学で研究生活を始めて間もない頃に、学問研究は権威や権力に対する批判と抵抗の姿勢無しには決して進められるものではないということを経験を通して深く教えられたのである。逆に言えば、権威への盲従は真の学問研究とは無縁ということである。

二. 予研村山時代(1961年4月～1978年3月)

8年間在職したのち私は茨城大学を去り、予研獣疫部に転じた。1961年のことである。その少し前、日米安全保障条約をめぐる国内の世論は真二つに割れ、政治・社会情勢は真に騒然としていた。その中で、科学者の戦争への協力・軍事研究の是非についても激しい議論が巻き起こっており、原子爆弾の開発との関わりを反省した物理学者達は、科学者としての社会的責任を自覚し、戦争のための科学技術の研究には一切従わないという決意を公表していた。私もそのような決意に心から共鳴した。

その頃、公衆衛生上の大問題としてポリオ(いわゆる小児麻痺)の世界的規模での流行があり、我が国では、ワクチンの開発研究・予防体制の確立をめぐる世論が沸騰していた。

多くの母親が子供達の健康を守るために、ポリオの予防接種実施や研究促進を求めて厚生省や予研に陳情にやってきた。多くの研究者達も、この重大な国民健康上の実際問題に積極的に取り組み、自らの社会的責任を果たす動きを示していた。私が予研に移ったのは、このポリオワクチンの開発や安全性・有効性テストに多数のサルを必要とすることから、予研がサルを実験動物としての確に健康管理する仕事に関わるメンバーを求めていたのに応じた結果である。それまでサルに全くさわったこともなかった者が、一気に、常時何十頭ものサルのいる施設で働くようになったのであるから驚きである。獣医学的知識や畜産学的知識を敷くことにより解決できる問題も多いが、全く違ったアプローチ必要とする問題もまた多かった。色々な先輩方や、少し早く着任していた武藤健氏(現獣疫部実験動物第2室長)から教えられつつ、何とかサルとのつき合いにも慣れてきた頃、村山の敷地にサル専用の施設が完成した。その頃は毎日がサルとの「格闘」の連続であった。たとえば、1961年4月から'64年3月までの満3年間に私達は総計4,477頭のカニクイザルを東南アジアから輸入した。1年間平均約1,500頭の検疫と健康管理をしたわけである。現在の筑波の施設に比べると問題にならぬくらい劣悪、狭隘な施設で、十分な知識も経験もないままに、年間1,500頭ものサルを取り扱っていたということは今考えると、無謀と言われても仕方のないようなことであった。1回の新入荷サルの半数以上が入荷後2,3週以内に死亡してしまうようなこともたびたびあり、

死亡サルの剖検に毎日追われ続けた。未だバイオハザードというような言葉さえ現れていない時代で、B-ウイルスの恐ろしさだけを頭に刻み込んで、慎重に解剖をしたものである。しかも、サル関係の学界の一部の人から「予研の人はサルの殺し屋」などという偏った見方の批難を受けたりもした。しかし、若かったせいも、日本からポリオという恐るべき病気を撲滅するための礎石たらんと使命感に燃えて、私は外の批難などはほとんど苦にせず、夢中で仕事を続けた。

ともあれ、次第に豊富に蓄積されてくる経験やデータをふり返り、分析・整理するという方法で、私は「実験動物としてのサル」についてのコンセプトを形造ることに努め、何とかまとめ上げた意見を当時の獣疫部長、今泉清先生と連名で公表した(生物科学, 17巻3号, 1965年)。不十分なものではあったが、その論文で述べた考えは、今日の筑波の霊長類センターの構想や方針の基本を構成しているものと本質的に同じである。

実は私は、茨城大学から予研に転職するとき、先述した、今道博士のアドバイスを得て、野生サルを実験として確かなものとするには、人工繁殖を成功させることが根本的に重要であると考え、たとえどのように長い年月を要し、なかなか他人の理解・賛同を得られぬにしても、「繁殖」に関する基礎研究を必ずやろうと決意していた。この考えは、幸い、今泉先生にも即座に容認して頂くことができたので、私は予研に入所以来、その仕事を開始するチャンスを把えることに意を用いていた。そして、主たる協力を故藤原徹博士に求め、

少しずつ成果を蓄積して行った。彼一流の黙々とした努力が、その遂行を支え続けたことは改めて記すまでもない。そして、1967年8月に開かれた予見学友会第9回将来計画委員会(学友会報8巻6号、1968年5月、参照)の席上で、「実験動物としてのサルの人工繁殖」の必要性を述べたところ、意外に色々な方から賛成・支援の意見が得られた。そして、1970年には繁殖コロニー設立の予算要求が実験動物委員会で議せられるところまで行った。それ以後、私達は、予研という感染症を対象とする研究所に在って、「サルの繁殖」などという全く場違いの研究を公然と遂行することになったのである。そして、筑波センターの創設頃までには、小規模ながらカニクイザルの繁殖コロニーが確立され、F3世代の仔ザルさえ得られるようになっていた。

一方、「実験動物としてのサル」についての研究では、病気の摘発や防遏のための研究も大変必要である。サルの病気といった場合、もちろん急性感染症だけでなく、慢性の感染症、代謝性疾患、癌、遺伝病等々あらゆる種類の病気を念頭に置かなければならないが、当時、野生由来サルだけを扱っていた段階で、先ず何より注意せねばならぬのは急性感染症であった。その中で細菌性赤痢は私達にとって最も頭痛の種であり、諸外国のサル関係施設でも事情は同じであった。私は遅疑することなく、サルにおける細菌性赤痢を私どもの重点研究課題のひとつとし、高阪精夫君(現霊長類センター検査室長)を主たる協同者として、輸入サルでの疫学調査から始まり実験的赤痢モデルの確立に至る一連の研究に取り組

んだ。周知のように、志賀潔博士以来その頃までに、赤痢菌の *in vitro* の研究は非常に進んでいたが、赤痢菌に感受性のある実験動物種が見当らぬため、適切な動物実験モデルの開発がおくれ、病理発生や治療・予防の実験的研究は実施できない状態であった。私達は小規模の感染実験に成功した段階で、当時病理部第一感染病理室長の小河秀正博士(現第一製薬株式会社中央研究所顧問)、細菌部の中谷林太郎博士(現東京医科歯科大学医学部長)、中村明子博士(現細菌部ファージ型別室長)、三瀬勝利博士(現国立衛生試験所微生物部長)等と協同研究体制を組み、強力に研究を進めた。その結果、経口投与、盲腸内注入、直腸内投与等の感染方式で感染発症のモデルを確立し、それにより感染発症に関わる菌側・宿主側のさまざまな因子の解析が進んだ。このサルの細菌性赤痢実験モデルは、ヒトの細菌性赤痢と極めて類似した病態を示すものであり、数多いサルでのヒト感染症モデルの中でも、その有用性は最高の部類に属すると思われる。このモデルによって、東京オリンピックの直前の時期に、厚生省が計画した経口赤痢ワクチンの有効性試験も行なわれた(残念ながら、そのワクチンは無効と判定されたのであるが)。なお、私達と前後して、米国の S. B. Formal 博士一派もサルの赤痢感染・発症モデルの作出に成功した。私達はカニクイザルを使ったが、Formal らは、アカゲザルを用いた。私達は、アメリカの後塵を拝することなく、独自の方法で研究成果を挙げ得たことを大いに喜んだものである。多くの部の方々と協同研究で、毎日サルの状態を知らせ合ったり、

休日であることも忘れて剖検に駆けつけたりしたことなど、つい昨日のここのように思われる。当時の興奮した研究上の感動は今思い出しても快い刺戟である。

1970年代に入ると、私は筑波のセンターの設立計画に相当の時間をさかねばならなくなった。その計画は、1968年頃新たに私達のグループに加わった長文昭君(現霊長類センター繁殖育成室長)を主たる協同者とし、米国の経験や実績を学びつつも、なおかつ日本独自の特徴の定立に努める中で次第に具体化して行った。そして、多くの方々の指導や支援・協力を頂きながら、今日のセンターは1978年に出発することになったのである。この設立の経緯については、別に詳しく書いている(たとえば予研学会友報、25巻3号、1984年12月)ので、ここでは詳述を避ける。

上に述べた予研村山時代を顧みて思うことは、実学的態度に徹して問題をつかみ、基礎的に深く着実に解明して行くことが、私達のような研究領域にあっては根本的に大事だということである。そして、そのためには、研究の自由が保障され、息長くひとつの課題に取り組んで行ける学問的雰囲気が必要である。そしてもうひとつ、常に斬新な問題意識を持つこと。私が村山にいたころの予研には、多くの問題があったとはいえ、基本的には上記の条件は存在していたと思う。それには歴代所長や部長方の学問愛好の自由な指導精神が大きく影響していたことは確かである。また、自画自賛かもしれないが、私をふくむ中堅、若手の研究者層にも、学問研究の自由を守る気概と相互協力の気持ちおよび研究成果によ

り自らの社会的責任を果たすという自覚がはっきりしていたと思われてならない。

三. 筑波時代(1978年4月～1990年3月)

筑波の計画が提出された頃は日本経済の高度成長が頂点に達した時期であり、その後第一次石油ショックを経て、センター創設の時点では成長しきった経済に大きなかげりが現れ、国の財政も次第に逼迫し、「小さな政府」論が盛んに叫ばれるようになっていた。また、欧米ではこの頃から動物実験反対運動が急速に高まりをみせてきた。

ともあれ、筑波でのセンター活動が始まったとき、私は研究活動で最低限取り組まねばならぬ分野を、1. 繁殖生理(とくに内分泌)、2. 遺伝・育種、3. 免疫および臨床病理、4. 病原微生物、5. 栄養、6. 行動、と考えていた。この他に、飼育・繁殖・育成の現場で日常的に発生する問題に迅速かつ有効に対処するための臨床技術や飼育関連技術の開発・改良部門、国内・外の霊長類関係情報を収集・整理・配布する部門および、サル由来実験材料(血液・臓器等)の有効利用を促す部門、の3部門も是非あってほしいと思っていた。そして、それらの分野や部門が年とともに逐次整備されて行くことを願っていた。けれども、そのような願いは、センター発足後3年目からの政府予算の縮減方針のために、今日に至るも全く実現していない。誠に残念なことである。しかし、落胆ばかりしてはいられないので、私は現組織と現員をもって、できるだけ努力をし、最大限の研究成果を挙げるべしと断えず自分を叱咤激励し、かつまた現員諸氏が

旺盛な敢闘精神を持ってくれることを期待した。

さて、私は上述した 6 つの分野、3 つの部門にひろがるセンターの研究活動は、次の 3 つの基本的立場を踏まえるべきであると兼ね兼ね主張してきた。すなわち第一の立場は、常時 3 種以上 2,000 頭を越えるサルを飼育・繁殖・育成している第一線で断えず発生する問題をつかみとり、具体的に対応する方策を編み出し実行して行くという立場である。たとえば、仔ザル育成のための損耗の少ない群れ形成法、流産の予兆を検出し予防する法、里仔哺育法等々の開発・改良、各種の飼育関係器具・器材の開発・改良、遺伝体質のコントロールを目指した繁殖方式の開発、等々、文字どおり実際の課題への取り組みである。この立場での研究の方法論は、試行錯誤的、経験的、溯及分析的(retrospective analysis)である。つまり、日常的に行なわれているサルの飼育・繁殖・育成計画、方法、結果等を正確に記録・分析し、問題点を剔抉し、それに対応した改変・修正を考案・実行し、その結果を従来の方法によるものと対比し、考察し、結論を出すというやり方である。それは、たとえて言えば、学校教育の現場で教師の方達が実践している教育研究活動とか、病院で医師・検査技師・看護婦の方達が行なっている臨床研究活動と同類のものである。センター開設以来、この立場で達成された成果は枚挙に遑が無く、発表論文もかなりの数に達している。当センターの諸氏が発表した原著論文の約 2 割はこの立場で成された研究の成果をまとめたものである。具体的例示は省略する

が、それらのいくつかは、単に実際の意義を評価されているだけでなく、基礎学問的問題提起をもふくむものとして外国の研究者からも注目されている。つまり、この第 1 の立場で達成される研究成果は、第 2 の立場で成されるべき研究活動に多くの問題点を提示することになるのである。

私達の研究業務の第 2 の立場は、実験動物としてのサル類の生物学的特性をさまざまな角度から多面的かつ基礎的に明らかにすることである。この立場で採られる研究方法は、調査や試験的手法が主であるが、実験的方法もまたしばしば採用されている。そして、この第 2 の立場で得られる成果は、第 1 の立場での仕事に直接・間接に貢献することになる。また、第 3 の立場での研究活動に刺激を与える。たとえば、各サル種における血液型、MHC 抗原、血清蛋白、ミトコンドリア DNA 等々の遺伝的多型の解析は第 2 の立場、つまり各サル種の生物学的特性を明らかにする立場でおこなわれている基礎研究であるが、それは第 1 の立場でおこなわれている繁殖コロニーの遺伝統御法の開発・改良にとって不可欠な遺伝マーカーを確立していることにもなる。また、繁殖機能に関わる何種類かのホルモンの測定法の確立や性周期に伴うそれらホルモンの動態の解明は第 2 の立場での研究活動と解されるが、そこで得られたデータは、第 1 の立場でおこなわれている繁殖方式の改良のための有用な情報となる。さらに、個体成長についての生物測定学的解析データが第 2 の立場で着実に蓄積されているが、それは、第 1 の立場での飼育管理法の改良にとって不可欠

な参考資料となる。さらにまた、自然発生疾病の病原学的・病理学的検索は第2の立場での研究活動に分類されるが、それは第1の立場における健康管理や疾病診断・治療に役立つだけでなく、第3の立場、つまり疾患モデルの開発・確立に通ずる研究活動でもある。

私達は、過去12年間に、この第2の立場では第1の立場を上廻る研究課題に取り組み、多くの成果を発表してきた。この立場で成された研究の論文数は、全原著数の約6割に達している。そして今後とも、この立場での研究活動が当センターの研究活動の中で最もウエイトを占めねばならないと私は考える。ここで蛇足をつけ加えるが、私達のこの立場での研究活動が他の追随を許さぬものとなり得るのは、第1に、受胎日から始めて高齢に至る年齢の極めて正確に伴っている育成サルを多数確保していること、第2に、父系であれ母系であれ血縁関係が明確なサルを既に3、4世代にわたり維持していること、の2点に依拠してデータを得ることができるからである。このような条件は、野生由来サルに依存する実験的研究では決して満たされるものではない。また、少数のサルしか飼育できないところでも、このような条件の確保は不可能である。くり返して言うが、当センターの研究活動は、今後もこの有利な条件を最大限に生かして進められるべきだと私は確信する。基礎のしっかりしたデータを持っていることこそが、結局、他分野に対するセンターの貢献を確実なものにするのだということについて、センター職員は一層自覚を高めねばならない。とくに、老化とか長寿とかに関する研

究が社会的に大層重視されるようになってきている昨今、私達が第2の立場で蓄積して行くデータは貴重な基本資料として役立つであろう。

私達の研究活動の第3の立場は、生物医学・心理学・行動学等の各専門領域の実験動物としてのサル類の有用性の開発・実証に目的意識的に取り組むことである。この立場で私達が達成した研究成果を発表論文数で見ると、全体の約2割である。実験動物としてのサル類の用途は一般に、(1)原・材料用、(2)試験・検定用、(3)実験モデル用と3大別できるが、私達の研究活動の第3の立場は端的に言って実験モデル(とくにヒト疾患モデル)を開発・確立することが主眼である。なお、試験・検定用としての有用性は、実験モデルとしての有用性に根ざすものとみることができ、確立された実験モデルが日常的に薬品の毒性試験とか、ワクチンの神経毒力テストに用いられることと考えてもよい。当然のことながら、第3の立場での研究は、主として実験的手法によって進められる。しかし、当センターにおけるヒト疾患モデル開発の第1段階は、既に触れたように第2の立場でおこなわれる自然発生疾病の臨床・病理学的な徹底した検索・調査である。そして、サルで見出された或る疾病とヒトのそれとの対比を的確におこない、発生要因を推定し、次の段階では実験的にその要因を負荷することにより、健康なサルでいわゆる疾患モデルの作出を試みるというのが、私達の常道である。勿論、ヒトで既に或る程度判っている発病因子を、意図的に健康なサルに負荷してモデルを作出する場

合もあり得る(たとえば、ヒトエイズウイルスによるチンパンジーでのモデル、高ステロール食給与によるマカカ属サルでの動脈硬化症モデル)。また、自然における発病の直接原因とはなり得ないけれども実験的に自然発生病と同一ような症状もしくは病変を発現させるような条件を負荷して疾患モデルを作出することもある(たとえば、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、MPTP、によるマカカ属サルでのパーキンソン病モデル、Streptozotocin によるマカカ属サルでの型糖尿病モデル)。さらに、自然発生病患で程度遺伝背景が推測された場合には、根気強く交配試験をおこなって、いわゆる homozygote(同型接合体)を作出する努力も必要である。また、近年の発達した発生工学的手法を応用して、特定の疾患遺伝子を導入された初期胚、胎仔さらには成体を作出することにも近い将来取り組む必要がある。

ところで、センターの研究者数や専門能力は極めて限られているので、この実験モデル開発・作出の立場での研究活動を成功させるには、センター以外の各個別専門領域の研究機関や研究者との相互協力関係が是非とも必要である。現に私達は、今日までそのようにしてきた。今後も引き続きそのような関係を発展させねばならない。

センター開設以来確認され病理学的診断について自然発生病患の種類は、*Nocardia asteroides* による脳腫瘍、STLV-I による ATL 様白血病、脂肪肝、網膜黄斑変性等々50種類以上に及んでいる、それらのうち、たとえば網膜黄斑変性は鈴木通弘君が、全てのサルに

についての広汎かつ徹底した眼底検査を遂行する過程で、家系的に好発していることをつきとめた症例であり、その遺伝的背景の解析もふくめ、今後、ヒトのこの種疾患のモデルとしての有用性が注目されることである。また、STLV-I によることが判明した ATL 様白血病(ミドリザル)も、サルの疾患として重要であるばかりでなく、HTLV-I によるヒトの ATL(成人T細胞性白血病)の好個のモデルとなり得るもので、今後、その実験的モデルの確立が期待される。

一方、実験的作出に成功した疾患モデルの種類は未だ数少ないが、赤痢菌血清型 1621-54 による赤痢モデル(カニクイザル)、SIV_{AGM} によるエイズ感染モデル(ミドリザル、カニクイザル、東大医科速水助教授らと協同)、SIV_{MAC} によるエイズ感染モデル(アカゲザル、京大ウイルス研速水教授らと協同)、カイニン酸・L-DOPA によるハンチントン舞踏病モデル(カニクイザル、筑波大学神経内科、金沢助教授に協力)、II型コラーゲンによる間接リュウマチモデル(カニクイザル、東京医科歯科大難治疾患研永井教授らおよびエーザイ(株)筑波研究所との協同)、末梢神経の同種異個体間移植・再生実験モデル(カニクイザル、岩手医大井出教授らに協力)等々を挙げるができる。次に、今後センターとして重点的に開発を心掛けるべき疾患モデルは、脳・神経系障害、老人病、遺伝病等の範疇に入る疾患であろう。また、遺伝子治療のモデル実験系の開発(TPC News, 7巻2号, 1988年12月の向井論文参照)もサルならではの有効性を期待して取り組まれるべき課題である。

以上縷々述べたように私は、筑波での12年間の研究活動の中で、3つの基本的立場を踏まえ、6つの専門分野に羽を広げ、3つのサービシ的任務も果たすということを断えず心掛け、折に触れ職員の皆さんにも説いてきたつもりである。随分欲張った考えだと評されるかもしれないが、霊長類センターというのは本来そういうものだというのが私の信念である。だから、私の去った後も、職員各氏が、そういった考えを根本においてしっかりと持って前進し続けて欲しいと心から願っている。

顧みて筑波の12年間の生活で、最も歓びと感じたのは、飼育・繁殖・育成の第一線から毎日のように新しい発展の報らせがもたらされることであった。その上に立って、飼育管理関係であれ実験室関係であれ、一人一人が常に研究的態度で問題点に取り組み、成果を学会で発表し、論文に書く努力を続けてきた。私自信は立場上、筑波に来てからは現場の仕事に直接手を下すことはほとんどできなかったが、それぞれの人の研究計画や学会発表リハーサル、論文原稿については必ず口うるさく議論をし、少しでも完全なものとするように努めた。とくに論文原稿については、どれでも恐らく、執筆者が僻易するほど、少なくとも4、5回は書き直しの筆を入れるようなことをした。やり過ぎであったかもしれないと反省するが、遅きに失した。ともあれ、今この回顧記を書いていて、多くのセンターの皆さんが、それぞれの才能と資質を發揮して真剣に研究活動を続けてきたことを実感する。一人一人の名を挙げて感謝と激励の意を表わすべきであるが、紙数の都合で割愛すること

をお許し頂きたい。

おわりに

今後のセンターの研究活動の発展と関係して、最後に述べておきたいことがいくつかある。ひとつは、動物実験反対運動への私達の対応についてである。私は既にこのことに関し、本 News の巻頭随想で2度ほど(3巻1号、1984年、5月;7巻1号、1988年5月)簡単な意見を述べている。また、「実験用霊長類の研究開発および国内安定供給に関する調査研究報告書」((財)新技術振興渡辺記念会、1988年10月)の中ではやや詳しく私の考えを記した。要は、人類の健康・福祉の確保と増進のために、動物実験は不可欠な基本的研究方法のひとつであるということについての自覚を、私達は一層明確に持つことが大事だということである。それと関連して、近頃「代替法」で萬事こと足りるとするような風潮が一部で目立ってきている。この問題についても、既上記の報告書で私は意見を書いているのが、要は、「代替法」というのはひとつの実験方法であるに過ぎないのであって、本質的に「動物実験に替り得る方法」ではないということである。代替法だけが一人歩きすることは、動物実験だけが一人歩きして臨床試験との対応を無視すること以上に危険なことであると、私は思う。サルでの動物実験に関わる仕事を任務する TPC 職員の皆さんがこの辺りのことについても、なお一層しっかりと論理を磨き、揺るがぬ態度で研究活動を進めて貰いたいと、私は願って止まない。

次に、色々と困難な事情はあったし、これ

からも生ずるであろうが、過去 12 年間ふり返ると、研究資材や設備、備品等は随分よく整備され、TPC は今やアメリカの同類研究室に比べても決して見劣りしない程度になったと思われる。この回顧談の始めに書いた私の若い頃の研究室の客観条件と TPC の現在のそれとでは、雲泥の差がある。今日、センターの諸氏はその豊かさに狎れ、乏しい中で創造的精神を鍛えるということの意義について考えることなどしたくもないかもしれない。しかし、ハングリー精神こそが偉大な仕事を達成してきたということを教える科学・技術の史書の類などをもセンターの諸氏が時には繙いて、自らの研究態度を律してもらいたいものだ、つくづく思う次第である。

あれやこれや思いをめぐらして、長ったらしい文章を綴ってしまった。編集委員会からの要請を受けたとき、回顧的な文章はどうしても反省の少ない自慢話となり勝ちであるので、未だ現職の身でありながら書くことには、ためらいを感じた。しかし、今までに共に働いて下さった多くの方々への責任を果たす意味でも、私たちが努力して達成した仕事を総括することは必要だと考え、その一端を果たすつもりで書かせて頂くこととした。また、これからの私自身の生き方を考えるうえでも、過去を顧みることは必要と思ひ筆を進めた。このような機会を与えて下さった TPC News 編集委員会の乾委員長始め委員各氏に、心から御礼申し上げる。なお、最後であるが、私の過去 37 年間の研究生活を導き、支え、共に喜び悲しみを分かちあって下さった総ての方々に深く感謝申し上げます。

(1989 年 10 月 31 日)

《症例報告》

カニクイザルに見られた卵巢顆粒膜細胞腫

Ovarian granulosa cell tumor in a cynomolgus monkey

神原一兵

日本産科婦人科学卵巢腫瘍登録委員会の統計(1951~1975 年)によれば、顆粒膜細胞腫は日本人の充実性卵巢腫瘍中 4.6%(199/4355 例)であった。またその発生年齢については、10 歳以下の若年者と、40~50 歳の閉経期前後の婦人と、2 峰性に発現率が高くなるという報告もある。ここに報告する症例は当センターではじめての症例である。

症例:野生カニクイザル、フィリピン産、推定年齢 15 才以上。

本例は当センターにおいて 5 回出産したサルであるが、死亡前約 6 ヶ月は無月経であった。

解剖所見:右側卵巢は巨大(12×17×7cm)で茎(軸)捻転が観察された。被膜は灰色を呈し、表面は平滑であり、一部に表面より隆起する部位があった(写真 1)。ホルマリン固定後、断面の観察では大小の嚢胞がみられその中には淡黄色のゼラチン様物が充満していた。左側卵巢には特記すべき所見は無かった。

組織学的に多数の Call-Exner 体が認められた。即ち、小円形空隙内に無構造の好酸性物が観察された。その周囲に腫瘍細胞がロゼット状に配列していた。腫瘍細胞の核は卵円形、細胞質は淡染していた。(写真 2)。

〈学会報告〉

第 36 回実験動物学会シンポジウム

長寿科学研究における実験用霊長類の役割

Report on the Symposium “The Role of Laboratory Primates in Aging Research”

1989 年 5 月 29 日から 3 日間にわたり、第 36 回日本実験動物学会総会が、東大・医科研・山内一也教授を大会長として東京で開催された。シンポジウムは「長寿科学研究における実験用霊長類の役割」と題し、老化研究モデルとしてのサル類の有用性に関し 6 演題が報告された。今後の生物科学の重点課題が「脳の構造と機能」と「老化」に関するものであることは論をまたない。これらの研究領域ではヒトそのものを対象として実験的な解析を行うには限界があり、適切なモデル系が必須となる。今回のシンポジウムではこれら近未来の研究動向を先取りした形で、実験モデルについての問題提起を試みたものである。

「老化は脳・神経系から」というアプローチの導入部として、サルの胎生期における脳の発達、神経ペプチドや神経活性化物質の分布と消長に関する知見が京大・霊長研の大島教授から概説された。サル類の脳・神経系の構造及び機能発達がヒトのそれとわけて類似していることはモデルの第一条件だが、筑波大・神経内科の金沢助教授はカニクイザルでのハンチントン舞踏病の実験モデル作出例を紹介された。このような脳の機能疾患の実験モデルが作出できれば、脳機能に及ぼす脳内神経伝達物質の作用とその異常を解明する

ことが可能となる。東京都・神経科学総合研究所の岩井部長は、「学習と記憶のメカニズム」解明を目指したサル類のモデルを紹介された。ヒトの「痴呆」の病態を解明するためには、脳における記憶の構造を把握しておかねばならない。しかしながら、脳の構造と知覚・学習能力との関係を実験的に解明して行くためには、脳の各部位を破壊して学習能力の変化を探る以外に方法はない。サルを用いた学習実験の実際と現在解明されつつある学習・記憶に関わる脳の構造に関する知見が平易にかつユーモアを交えて報告された。

一方、老齡ザルの行動変化については、野外ニホンザル集団での老齡ザルの行動が大阪大学・糸魚川教授から報告された。長期に継続調査されている集団では、最長寿命(32 歳が記録されている)、平均寿命、閉経年齢等のデータが得られるばかりでなく、集団における老齡ザルの行動に関しても貴重なデータを得ることができる。老齡ザルでの機能低下を示すスライドや他の集団構成員との関わりについての調査結果は、聴衆の笑いを誘いつつ生物としてのヒト集団における老人の役割を考える上で多くの示唆を与えるものであった。老人の機能低下に関しては、ヒトでは疾病罹患率や発ガン率が高まることから、免疫機能の低下が指摘されている。老齡ザルにおいても高齡者と同様な免疫系の機能低下が見られるか?という問題に関する調査結果が予研・霊長類センターの寺尾から報告され、20 歳以上の老齡カニクイザルではヒトと同様に免疫機能を調整する細胞の機能低下が認められることが示された。

最後に、今回の特別ゲストであるワシントン大学霊長類センター所長のBowden博士が、博士のライフワークともいえる「サルを用いた加齢速度測定の試み」について紹介された。博士はブタオザルを用いて様々なパラメータの加齢変化を調査し、それぞれの測定値から加齢速度と相関の高いパラメータを抽出しようとする努力をされている。独創的な点は、複数の年齢群について5年を単位とする準縦断的調査を実施し、それぞれの結果の一部をオーバーラップさせることにより生涯の加齢速度を解析しようとする方法論である。自らの研究費で老齢ザルを確保し、専門外の研究領域の研究者に働きかけながら新たなパラメータを開拓されている努力と熱意は敬服に値する。

以上、シンポジウムの講演内容を著者の印象を含めて概説した。今回のシンポジウムで感じたことは、老齢ザル確保の困難さである。長寿研究には老齢動物が必須であり、モデルとしては寿命の長い動物が有用である。一方、長寿という条件は、モデル作出までに長時間を必要とするという欠点にもなる。老齢ザルの確保を含めた具体的措置の早期実現が強く望まれる。なお、今回のシンポジウムの記録は「実験動物」第39巻、2号に掲載される予定である。(寺尾)

《学会アピール》

日本霊長類学会第5回大会で採択された声明について

実験用霊長類の繁殖・供給体制の確立を求める

The Statement of the Vth Congress of

Primate Society of Japan

—For the establishment of breeding and supply system of laboratory primates in Japan—

去る7月24日から3日間にわたり、東京で開催された日本霊長類学会第5回大会(大会実行委員長:和秀雄日本獣医畜産大学教授)の総会において、「実験用霊長類の繁殖・供給体制の確立を求める」声明が満場一致で採択された。

この声明は、24日におこなわれた「国内における実験用霊長類の現状と問題点—資源保護と利用—」と題するシンポジウムで討論された問題点や提案意見を踏まえてまとめられたものである。そのシンポジウムでは、(1)心理学研究における実験用霊長類の必要性(東京女子大、岡野恒也氏)、(2)京大霊長研におけるサル類保有と繁殖の理念と実際(松林清明氏)、(3)予研霊長類センターにおけるサル類保有と繁殖の理念と実際(長文昭氏)、(4)実験用霊長類確保のための方策(筑波大、野口淳夫氏)、(5)野生チンパンジーの現状(京大、西田利貞氏)と題する報告がおこなわれた。実験動物や医生物学関係の会員だけでなく、心理学や生態学関係の会員も多数参加し、終始熱心な意見交換がおこなわれ、誠に有意義であった。

我が国では、霊長類学や霊長類を使つての医生物学研究は基本的に高いレベルに達しているとは言え、研究材料(或いは対象)としてのサルそのものをどう確保し利用して行くのかということについての社会的・行政的配慮や施策は、諸外国に比し著しく立ち遅れている

ように思われる。それ故、シンポジウムの席で、和実行委員長から翌日の総会に提出される声明案が紹介され、それをめぐり参加者から種々有益な意見が述べられたのは極めて当然のことと考えられる。

25日の総会においては、前日のシンポジウムで出された意見を入れて修正された以下の文案が異義なく無修正で採択された。この声明は、会員の一人一人の決意表明であると共に、日本霊長類学会の公式の意見でもある。なお、河合雅雄学会長の名により、この声明は政府の関係官庁等に送附または手渡された。(文責:本庄)

日本霊長類学会声明

国内における実験用サル類の繁殖・供給体制の確立について

日本霊長類学会は、創立以来一貫して、野生サルの保護に強い関心をもつとともに、サル類の実験用動物としての利用についても検討を加えてきた。

本学会第5回大会においては、シンポジウム『国内における実験用霊長類の現状と問題点』が開催され、人類の健康・福祉の維持・増進のために実験用サル類が重要な役割を果たしていること、その利用については野生の保護に十分留意して行うべきこと、さらにまた、繁殖・供給体制の確立が野生の保護のためにも実験用動物としての質の向上のためにも必須であることが、共通の認識として確認された。

日本霊長類学会は、これらの基本的な認識

に立って、以下の4点を第5回大会声明として、関係機関および広く社会に公表し、これらの早期実現を要望する。

(1) 野生由来のサル類の医学・生物学的研究および医薬品試験等への利用は、野生サルの保護に対する十分な配慮のもとに行われるべきである。

(2) 実験用動物としては、人為的に繁殖・育成されたサル類を使う方向をとるべきであり、このために大規模な繁殖・育成の施設をつくる必要がある。

(3) サル類の大規模繁殖・育成は、多額の経費を要するとともに、付随的に遺伝子保存や基礎研究等を必要とするため、その事業の確立と推進には、国家の政策的、財政的支援が必須である。

(4) 上記3点の早期実現の一環として、既存の実験用サル類関連の機関・組織は、サル類のより有効な利用のために、外部に開かれた柔軟な施策の樹立・推進に努力し、必要に応じて改組・拡充を行うべきである。

1989年7月25日

日本霊長類学会

《海外トピックス》

ドイツ霊長類センター有限会社の財政状態(その2)

Financial aspect of the German Primate Center (DPZ) — —

“1988年は大変に喜ばしい年でありました。研究資源を一段と充実させることができ

ました。資金を提供して下さったすべての機関及び企業に対して、我々の研究を信頼して、経済的な援助をさしおいて下さった事を心からうれしく思い感謝致します。これは、ひとえに我研究所の科学者とその他のスタッフの日頃の努力のたまものです。私にとって、このような研究所の一員であるということは名誉であり、職員の皆様に感謝しています。”事務局長 J.W. von Krause このような結びの言葉のある会計報告は、いったいどの研究所から出されたものでしょう？

答えは、以前にも紹介した、ドイツ霊長類センターDPZ です(TPC NEWS Vol. 2 No.2, Vol.7 No.1)。近着の Primate Report 24, March, 1989,によると 1988 年度の経済状態はすこぶる好調で、今後の研究の発展が期待されるとの事です。以下にそのあらましを紹介いたします。なお DPZ は州と連邦の政府が半分づつ資金を出している、営利を目的としない有限会社となっています。

収入は、政府からの出資が約 84%を占めている。この強力でかつしっかりした援助は大変に重要で、この後立て無しには、長期的な研究やコロニーの発展はありえないとのコメントがついている。収入のうちわけは、図 1 に見るとおりで、全体としては企業との協同研究及び EC よりの助成金などが好調で、前年度(1987 年)より 380,000 マルク(45%)の増収との事である。年度別収入内容の推移は、図 2 に示されている。

支出についてはどうなっているのであろうか?図 3, に見るとおり、人件費がその大半を占めている。130 名の職員の専門部門別人数

は図 4 に示されている。支出の項目に建築費があるのは、今年の喜ばしい事の一つで、この予算がとれた事により、マカカ属サルの繁殖施設が広がり、研究用の屋内繁殖ユニットを整える事ができたとのコメントがついている。

強力な経済的支援を背景に、一段と充実した施設での、今後のドイツ霊長類センターの発展が期待されます。(坂本)

《実習生メモ》

TPC と私の出会い

—実習生活をふりかえって—

TPC and I

—TPC's door is always open to those students who want to study with laboratory primates—

筑波大学大学院体育研究科

深瀬陽子

実習生メモを依頼されました時に感想でもよいからというお話だったので、具体的な実験データはあえて省き、なぜ私が TPC で研究をやらせて頂きたいと思ったか、またなぜ現在取り組んでいる カニクイザルを用いた肥満および代謝性疾患と免疫機能について というテーマを選んだか等のいきさつを述べた後、実習生活を通しての感想について述べたいと思います。

私が、サルで栄養学の実験をしたいという強い衝動にかられたのは、TPC では同一の条件で餌を与えていても、長期にわたれば肥満や高脂血症、糖尿病になるサルが出て来ると

ということを知ってからでした。なぜなら通常このような疾患は、人為的にモデル動物として作られるか、高エネルギー食や高脂肪食などを与えて発症させるかのどちらかで、TPCにしているような自然発症の動物は、現代の画一的なラットによる栄養学実験では研究が不可能な貴重なモデルだと思ったからです。この自然発症というのは、正にヒトでいわれる遺伝的素因とか個人差によるものでしょう。また私のテーマは、これらの疾患が現在、TPCで大きな実際問題のひとつになっている点も考慮に入れて、認められたものです。以上が大体のいきさつです。

次に実習生として、私の目から見たTPCについて感想も含めて述べさせていただきます。私がこちらに来るようになってからまず感じたことは、外部の者にとって非常に開放的であり、協力的だということでした。というのはつまり、サルを用いることの意義を感じて或る目的について実験を行いたいという願いを持った様々な分野の人々に対し、広い門が開かれているということです。なぜなら私のような学生で、しかも霊長類には全くの初心者でも受け入れて下さるのですから。しかも、研究を進めやすいようにTPCの皆様が、実に親身になって理解して下さり、力を貸して下さったり指導して下さるということです。また、動物管理に関する全てのシステムが整備されており、各個体の様々のデータも網羅されている中で、私は、採血の時に注射筒と試験管だけを持って動物室に入るといって、申し訳ないくらい恵まれた環境の中で実験をやらせて頂けたということです。今日私がなんと

かここまでやってこられたのは、このような多くの方達の暖かい支援があったおかげでと思っています。そして、もし研究室の片隅で細々と実験をしていたら決して得られないような貴重な体験をしたと思っています。私は、TPCが益々より多くの人々によって研究がなされる場となり、今以上に発展していくことを願っています。

最後に、私はTPCにお世話になっていたおかげで、幸運にも4月から東京都老人総合研究所の栄養研究室で働かせて頂ける予定になっております。実は、同じ4月にこの老人研に高齢ザルが30数頭ほど引き取られるのだそうです。つまり、私は高齢ザルと一緒に引き取られるというわけです。将来TPCで学んだことがどう生かされ、そしてどこまでサルを用いた栄養学の実験が私なりに出来るかはわかりませんが、TPCの実習生になれたという誇りをいつまでも持って頑張るってゆきたいとおもっています。

飼育室から

サル舎内のサルに思う

Thinkings in a monkey colony

中山 満

今昔物語に丹波守平貞盛が胎児の肝臓、児肝というものを食べた話がある。サルの繁殖を任務とする筑波霊長類センターに勤め始めて、日頃ながらサルの胎児に想いがゆくとき、自ずと人の胎児というものにも想いがゆく。今昔物語は骨太ということにおいては比肩するものがない、日本が世界に誇れる説話集な

のであるが、その中に一つの説話として、このような現代の私たちには考えも及ばないような、おぞましい話がのっている。漢方や習俗としては今もサルや人の身柄の一部は利用されている。しかし現代はもっと別な面で、研究用としてサルも人もその身柄は大いに利用され、さらにますます利用されていく趨勢にある。このような實際を思うとき、飼育舎内のサルたちには人に代って入ってもらっているのだと思わずにはいられない。人の勝手ながら、人の干禄(かんろく=しあわせをもとめること)のためとはいいい、惻隱の情を感じずにはいられない。

現在私はわずかばかりの頭数のアカゲザルの飼育に与っているが、アカゲザルには個人的には親しさを懐いている。私は彼らを古代インドのラーマヤナ(注 1)の中のサルたちに置きかえる。彼らはその物語の中のアカゲザルたちであるわけではないのだが、センターの人工環境をカーリーダーサ(注 2)描くところの古代インドの自然界に置きかえてしばしば私は思いやる。飼育舎内はあくまで人工環境であり、彼らは飼育舎外の自然に接するすべがあるわけもない。そのため私は私自身の勝手な補完的心情にすぎないが、想いだけでもカーリーダーサ描くところの百花繚乱の世界でもって包んであげようとしたいからである。

古代中国の世界では食客数千人という話がよく出てくる。さだめしセンターのサルたちもこの食客であろうか。ただ彼らは人間のため役立つ仕事を待たされている食客たちである。

注 1: マハーバーラタと並ぶ古代インドの叙事物語。

注 2: シャクンラター、メーガドータ、ラグバンシャなどを書いた古代インドの詩人。

ケージ修理

Cage-repairing

羽成光二

当センターでのサル飼育ケージ保有台数は、約 2,000 台にのぼる。それらは動物の種類、大きさ、飼育目的別に分類されている。たとえば、カニクイザル用では、個別型、挟体付き個別型、交配型、連結型、群交配用大型等がある。この他にリスザル用、タマリン用、ミドリザル用、検疫動物用、アイソレータ用とさまざまである。連結型には、カニクイザルの約 1 歳齢から 4 歳齢位の動物が 2 から 4 頭飼育されている。このケージは付属のパーツを脱着することにより、2 連結、3 連結、4 連結となり、動物の大きさ、頭数により、その大きさを自由に変えることが出来る。

それぞれのケージはステンレス製で錆びず、やや目方は重いものの、たいへん衛生的である。

ところで、当センター発足後 12 年を経た今は、これらのケージにもいろいろな破損個所が目立つ。そのほとんどがサルのいたずらによる破損である。例えば、網目を広げるとか、床網をはずす(底抜け)、側面の板をはずす、挟体板を歪ませる、餌箱を壊す等々である。また、時にケージ全体がゆれて架台から落下し、歪むことさえある。これらケージの破損のう

ち簡単なものは我々が、またかなり重傷のものや、部品の交換が必要なものについては、専門の業者が定期的に修理を行うことになっている。

我々の修理台数は1回に、20台から40台位で、それを月に1,2回行うので、なかなか大変である。

まず、動物を新しいケージに入れ、壊れたケージをよく洗浄、消毒する。次に壊れた所に印を付け、修理を行う工作室へと運搬する。修理には、アルゴン溶接機、壊れた網などをはずすサンダー等が用いられる。大型ケージのように運搬できないものについては、移動のできるアルゴン溶接機を用いる。しかし、折角修理したケージもしばらくすると別の所が壊され、いつまでたっても、いたちごっこが終らない。

近ごろでは金網を太くしたり、補強をいれるなどしているが、なにしろ台数が台数なので、これからもずっとこのケージ修理は続くであろう。