

《巻頭言》

最近の伝染病のこと

Current topics on infectious diseases

松浦十四郎

この頃細菌感染の問題が世間を騒がせている。O-157 は昨年岡山、境、岐阜等で集団感染発生があったことは記憶に新しい。突然のこのような事態がおきたとき関係者はとまどったようである。しかしすぐにとまどいから立直って、保健所を中心とした防疫体制を整えたという事を聞き感心した。最近このような腸管伝染病の流行は殆ど見ないにも拘わらず、対応できたのは、長い間の公衆衛生の歴史が生きていて、丁度生物が免疫を持っているのと似ているようである。とはいえ、すべてがうまくいったというわけでもない。発生源調査の疫学的方法に対する認識が少なくなっていて、原因追求にあたって細菌検査で菌が証明されなければ発生源とはいえない、というような何でも 100%の証拠を求める議論になってしまい、調べれば何でもわかるはずという安易な風潮を反映している。それに情報過多が加わって住民にパニックをおこすようなことになったのは反省されなければならない点である。

レジオネラ菌の感染による肺炎は 1976 年にアメリカで空調機の水中に繁殖した菌で同一会場の在郷軍人が集団発生したため在郷軍人病と言われた感染症である。最近病院内での集団発生、あるいは、24 時間風呂内で菌が高率に証明されているので問題になっている。

これらはいずれも常在している菌が集団給

食とか空調とかいう現代の特殊な環境のなかで集団発生をひきおこしたと考えられる。結核についても最近集団発生がみられているが、国民の間で免疫力が低下しているのも原因の一つとされている。また私達のサルと関係の深いエボラ等のウイルス性出血熱も、開発が熱帯雨林の中に及んだことが人間への感染の原因だともいわれており、伝染病の様相は人間の社会生活の変化に対応して変化していることは間違いない。

他方予防接種については集団摂取=社会防疫の目的がほぼ達成され、個別接種に移行している。また抗生物質により感染症が比較的容易に治療できるようになり、一般国民の間に感染症を軽視する傾向ができています。

わが国の伝染病対策の基本である伝染病予防法は明治 30 年に施行され法律でコレラ、赤痢、腸チフス、痘そう、発しんチフス、しょう紅熱、ジフテリア、ペストの 8 疫病を法定伝染病と規定し、その後パラチフス、流行性脳脊髄膜炎、日本脳炎を追加、さらにポリオ、ラッサ熱、O-157 が指定伝染病とされている。しかしここにあげられる疾患がいまの日本でどのような状態であるかをみれば、この法律はどんなに現状に沿わなくなっているかはよく理解できるであろう。

そこで厚生省では平成 10 年を目途として、伝染病予防法の全面改正の準備をしている。そこではまず現在日本にある、あるいは将来発生しそうな伝染病をリストアップし、病原体の感染力、感染経路、重症度、治療法の確立度などを考慮し、それぞれのレベルに応じて隔離、消毒、就業制限、届出等の防疫対策

をたてるようにすること、さらに隔離、就業制限等に伴う人権問題について十分配慮することも考えられている。またこの機会に人畜共通伝染病についても、輸入検疫をふくめて、検討されると聞いている。

私達予防衛生協会も社会の変化に対応しつつ、予期せざる伝染病の発生に対して十分対処できるような力をたくわえておかねばならないと痛感させられる次第である。

《挨拶》

ご挨拶

Greetings from the new director of the TPC

山田章雄

常磐線の中距離電車の窓の外を流れる春の景色を眺めていると、今から18年前私たち夫婦が新しい生活を始めた時と余り変わらない部分が多く感じられ、どこことなく郷愁のような感覚が生まれてくる気がいたします。当時私が予研村山庁舎、家内が筑波研究学園都市の公害研(現環境研)に勤務していたため常磐線の新松戸に居を構えていたからです。

村山の麻疹ウイルス部に入所以来ムンプスウイルスの基礎及び応用研究のみならずムンプスおよび麻疹、風疹ワクチンの検定業務にも携わってきましたが、これらのワクチンの検定にはサルを用いた神経毒力試験が(麻疹では弱毒確認試験)国家検定項目として定められているので、ユーザーとして多くのサルと接しては参りました。しかし、これまでもサルそのものを研究対象とすることはありませんでしたし、国家検定あるいは医学研究

のために良質な実験用サルが供給されてさえいれば、それらのサルが供給されるまでのシステムなどについて深く考える機会も殆どなかったと言っても過言ではないと思います。

ところが本年4月1日付けをもって霊長類センター長を命ぜられ、事態は一変してしまいました。研究分野も、業務内容も全てが私にとっては未知の部分ではありますが、取り敢えずはセンターのシステムをハード、ソフトの両面で的確に捉えることが急務と考え目下勉強中であります。

本年4月1日は予研にとっても大きな節目となる日であることは周知のことと思います。予研はこの日をもって国立感染症研究所と名称を変更いたしました。近年の地球規模での新興・再興感染症の勃発から、感染症は制圧されたという考えが人間の傲りであったことが明らかになったことを受けてのことであろうことは想像に難くありません。エイズあるいは大腸菌 O157 感染症などの有効な治療法の開発には、優れた動物モデルが不可欠ですが、当センターで育成されている霊長類に対する期待は更に高まることだろうと考えられます。

一方、本年秋の竣工を目指して建設が進められている共同利用施設では遺伝子治療、長寿科学、高次脳機能研究といった先端的研究がスタートすることになり、当センターの役割は非常に複雑でかつ重要なものとなると予想されます。

元来浅学、非才の身ですが、本庄初代センター長、吉川前センター長が予研ならびに予防衛生協会との共同のものと基礎を築き発展

させてきた筑波霊長類センターの更なる飛躍と発展のために僅かでも貢献できればと願っております。

《挨拶》

センターの出来事を振り返って

Looking back over the events at the TPC

吉川泰弘

石の上にも3年と言いますが、あっという間に6年と3ヵ月がたってしまいました。本人以外のヒトは皆、筑波で僕にセンター長が勤まるとは思っていなかったのではないかと思います。四十半ばまで研究三昧に過ごしてきたわけですし、研究以外のことは全く興味がなく、また経験もなかったわけですから、霊長類センターの置かれた状況と複雑さを知っていればいるだけ無理だろうと予想したのでしょう。

センターに来て何をしようとしたか、どんな抱負を持っていたかは、TPC ニュースにその都度書いてきました。今センターを去るにあたって、もう一度この間の出来事を振り返ってみる必要性を感じます。きっと随分独りよがりであったでしょう。時には無理を承知で頼んだり、規則を曲げたり拡大解釈したり、システム変更したりは朝飯前で、みんなよくこんなセンター長に協力して下さったと、感謝します。

初代の本庄先生が厳格に全てを采配されてきたのは、着任してすぐに分かりました。センターを新しく出発させ、機能を維持させていくためには当然のことだったと思います。

どの組織も最初の10年は成長期で、当面する問題は沢山ありますがそれほど根の深い深刻な問題はできません。勿論次に来るシリアスな問題の芽は出来ているのですが、10年を過ぎると円熟期に入ります。最初のシステムと現実のズレが目立つようになり、また日常はマンネリ状態で、はけ口をどこに向けるか迷うことになります。5年から10年の円熟期を過ぎれば、衰退するカリストラして生き残るか、二者択一になります。僕がセンターに来たのは丁度円熟期の最後で、去るのはリストラ期のはじめというプログラムになっていました。二代目の役割はそういうものです。

この、あしかけ7年間の霊長類センターの変遷は激しいものでした。自分達から求めた変化もあったし、対応を迫られてその場で判断しなければならないものもありました。センターは本所(目黒, 戸山)とは遠く離れており、情報の伝達に欠陥が生じる危険性が高く、誤解を招いたことも多かったと思います。でも言うべき時には言い、やるべき時には自分の責任でやるという方針が支所である筑波には必要です。

着任してまもなく、平成3年6月3日、厚生省から「実験用動物の供給体制の在り方について」答申がでました。内容の多くは実験用霊長類の供給・研究に関する答申で占められており、国家レベルでの医学実験用霊長類の有効利用、安定供給、開発研究の必要性が指摘されました。この答申に沿って、センターは、高品質サル類の供給という従来の目的の他に、情報、遺伝子保存、疾患モデルの開発研究など実験用霊長類の研究を行う方向性

を模索することになりました。平成4年6月30日に予研本所の移転に伴う省令改正の際センターでも所掌事務に、サル類を用いた疾患モデルの開発研究、霊長類研究に関する情報の収集・提供、遺伝子保存などの業務が新しく加わることになり、公に認められることになりました。

平成4年12月より、徳永前所長の示唆を受けてスタートした筑波霊長類センタープロジェクト委員会は、センターの将来像として厚生省霊長類共同利用研究センター構想をまとめ、予研霊長類センター協議会および部長会で同意を得ました。構想の概要は、厚生省所轄の研究機関にサル類の供給を含めて門戸を広げる。目的別共同利用研究棟を設置し、高品質サルや疾患モデルサルを用いた集約的厚生科学研究を推進するというものです。これが現在建設中の共同利用センターの原案ということになります。

平成5年度には会計検査院と数回にわたり、これまでの経過に関する話し合いが持たれました。その結果、今後予研の事業に必要な頭数のサルを保有することを認めること、その為に必要な予算を要求することに関する了解が得られました。また開発研究の柱となるサルエイズモデル等の研究を推進するため、平成4年度補正予算で建設されたP3施設が完成し、約1年にわたる予備運転を行った後、本格稼動にはいりました。

平成5年12月より厚生科学課の主宰による厚生省リサーチリソースバンク(RRB)に関するワーキング委員会が持たれ、約半年間にわたる討議の結果、厚生科学課事務局案ができ

ました。センターはRRBとしてマスターバンクの管理と開発研究業務を行うとともに、共同利用センターとしての機能を持つことが提案されました。今後、ある程度の変動は予想されるものの当センターの将来像の1つが厚生省レベルで提示された意義は大きいものでした。平成6年度には医学実験用霊長類需給調整委員会はその任務を終え解散しました。新しくサル類の研究用資源としての幅広い有効利用を計るため、実験用霊長類資源調整委員会が発足しました。ここでは検定用のサルの余剰を研究用に利用することが認められました。

平成7年度は筑波医学実験用霊長類センターにとって、創立以来の画期的な年度になりました。この年の補正予算で、センターに厚生省の霊長類共同利用研究施設建設の為に予算がつきました。昭和53年、医学実験用霊長類の繁殖・育成・供給及びそのための研究からスタートした霊長類センターが、所掌事務変更に伴い、その業務に疾患モデルの開発、遺伝子の保存、情報の収集・提供を新しく加え、感染症をはじめ、発生工学、行動科学、長寿研究などの新しい分野の研究を開始し、また遺伝子解析や遺伝子治療研究などの基盤技術の開発を行ってきた実績と、厚生科学に対する国民のニーズ、疾病構造の変遷等のいろいろな要因が組み合わさって、以前から模索していた案が具体化したものです。共同利用施設が順調に進展すれば、センターは我が国唯一の実験用霊長類センターとして、繁殖・供給と医学霊長類研究の中心的役割を果たすことになるはずです。また厚生科学課主

率で共同利用施設のハードウェアとソフトウェアに関する原案を作成するためのワーキンググループが発足し、予算、組織、運営等に関する事項を具体的に検討し、原案が完成しました。平成9年1月には、共同利用施設に宿泊機能をそなえた情報センター建設の為の補正予算が認められました。

共同利用施設では、感染症モデルの他に、サル類を用いた遺伝子治療等の新しいテクノロジーを導入した研究、21世紀のフロンティアといわれる霊長類高次脳神経研究、老人病等を標的とした長寿科学研究を行うことになります。一時的に本所の感染研とは合致しない側面を持って、平成13年に予定されている厚生省研究機関の再編を待つことになります。平成13年の時点では、当然それまでの共同利用施設の実績が物を云うはずですから、研究業績と活力をつけておくことが必須です。

長々とセンターの業務に拘わる出来事を書いてきました。これはセンター長として風化させてはいけない情報なので、学友会報にも50周年記念誌にも、TPCニュースにも少しづつ手を加えて書いたわけです。思い出せばこうした出来事よりは、春の桜の下で花見を楽しんだこと、創立記念日が毎年晴天でソフトボール大会に興じたこと、夏の暑氣払いに徳永先生を招待しスタッフの若さに感激されたこと、地元の区長さんやつくば市の課長さんと話し合ったこと、忘年会に筑波山のホテルから見た夜景の美しさ等々のほうが生き生きと思い出されます。何よりも四季を通じて筑波が美しかったこと、筑波の人々が人なつこく、沢山の話し合う時間をもてたことが、セ

ンター長としての僕の喜びでした。

《時代を支える TPC の研究》

カニクイザルリンパ球サブセットの解析:末梢血 CD4/CD8 両陽性リンパ球の分布とその意義

Characterization of peripheral blood CD4⁺ CD8⁺ double-positive lymphocytes in cynomolgus monkeys.

徳島大学医学部ウイルス学教室

明里宏文

はじめに

カニクイザルは、アカゲザルとともにマカカ属に分類される主にアジアに分布する霊長類で、現在実験動物として多く国内外で使用されている。その有用性を最大限に発揮するためには、ヒトと比較した場合における類似点・相違点について充分把握しておく必要があると考えられる。我々は、AIDS ウイルスを中心とした感染症動物モデルの研究を行うにあたり、ウイルス学的側面のみならず宿主側の免疫学的特性を理解する必要があると考え、特にリンパ球を中心とした細胞性免疫機構をヒトとの比較といった観点から検討を行っている。興味深いことに、カニクイザルのリンパ球系細胞においてヒトとは異なった奇妙な細胞分画が認められることが明らかとなった。ここでは、この細胞に関する現在までの解析結果について解説したい。

カニクイザル末梢血リンパ球(PBL)における CD4CD8⁺(pDP)サブセットの分布

一般的に、胸腺では T 細胞が分化成熟していく過程で CD4⁺CD8⁺ から negative selection を受けて DP へ、さらに positive selection により CD4 または CD8 single-positive (SP) へと変化した後末梢へ出ていくようになる。しかしながら、PBL では CD4、CD8 SP サブセットのみならず若干の DP リンパ球も存在することが知られている(ヒトでは PBL の 1—3%)。

我々は、カニクイザル PBL における各サブセットを定量するため、CD4 及び CD8 分子に対応するモノクローナル抗体を用いて二重染色の後 FACS にて解析を行った(Fig.1)。その結果、pDP リンパ球が PBL に占める割合が 5% 未満のもの(pDP^{lo})はわずか 15 頭(27%)であった。一方、5—10%(pDP^{mid})は 19 頭(35%)、10% 以上(pDP^{hi})は 21 頭(38%)であり、平均は 9.3% とヒトの場合に比べ著しく pDP の割合が高いことが明かとなった。これらの代表的な FACS profile を Fig.2 に示した。ここで注目すべき点は、pDP サブセットにおける CD8 の蛍光強度が CD8 SP サブセットと比較して低いことである。このことは、CD8 鎖の発現に何らかの違いがあることを示唆するものと思われた。

pDP サブセットは胸腺 DP(tDP)リンパ球とは異なる細胞集団である。

次に、カニクイザルにおける pDP サブセットの由来について検討した。まず胸腺未熟 DP リンパ球が更なる分化過程を経ずに末梢へ放出されたのではないかとする可能性が挙げられる。この疑問を明らかにするため、CD8 鎖及び CD1b の発現様式について検討を行った。

まず、CD8 に関して。解析に用いた個体の

PBL では、20%が pDP サブセットである(Fig.3A, 左上)。この場合、抗 CD8 は α 鎖を認識するものである。この CD4 SP、pDP、CD8SP サブセットにおける α β ヘテロダイマー鎖の発現を三重染色にて検討したところ、pDP サブセットには α β 鎖の発現は認められなかった。二重染色の結果でも同様に、CD4 陽性区画に CD8 α β 鎖は認められなかった(Fig.3A, 右上)。以上のことから、pDP サブセットの CD8 分子は α 鎖のみであることが示された。ちなみに、CD8 SP サブセットにおける α β 鎖陰性(すなわち α 鎖のみ陽性)細胞は CD16 陽性 NK 細胞であることが確認されている。一方 tDP 細胞では DP、CD8 SP どちらも α β 鎖の発現が認められた(Fig.3B)。

また、CD1b に関しても違いが見られた(Fig.4)。すなわち、tDP では胸腺マーカーである CD1b が発現しているのに対し、pDP では認められなかった。また胸腺が退縮した加齢カニクイザルにおいても、高い pDP の割合を示す個体が多数認められた。以上のことから、pDP サブセットは tDP 未熟リンパ球とは異なる細胞集団であり、おそらく胸腺外分化した T 細胞 lineage に属することが示唆された。

pDP サブセットは休止期記憶 T 細胞である。

次に、pDP サブセットがどのような細胞群として分類されるかを検討するため、三重染色により pDP 細胞を種々の CD マーカーに対するモノクローナル抗体で標識した FACS にて解析を行った。その結果を列記すると以下の通りである。pDP サブセットは、①CD3 陽性であることから T 細胞であることが確認さ

れた(Fig.5A), ②CD2, CD29(integrin β 1), CD49d(integrin α 4)が高いレベルで発現していることからおそらく記憶 T 細胞である(Fig.5A, B), ③CD16 陰性であることから NK 細胞ではない(Fig.5A), ④CD69 陰性であり, かつ細胞 scatter より小リンパ球であることから, 休止期リンパ球である(Fig.5A, C)。以上のことから pDP サブセットは休止期記憶 T 細胞であることが強く示唆された。また, naive T 細胞の活性化に必用とされている costimulatory molecule である CD28 陰性であり, かつ, 一般に抗原提示細胞またはある種の活性化 T 細胞に発現するとされている CD80 が陽性であることは非常に興味深い知見である。すなわち, これらの分子の発現パターンは, pDP サブセットがある種の抗原提示細胞として機能している可能性をしめしているものであり, 今後の機能解析の結果が待たれるところである。

pDP サブセットは加齢と密接な関係がある。

これまでの結果より, pDP サブセットは記憶 T 細胞であることが示された。このことから PBL における pDP サブセットの割合は加齢と共に増加するのではないかという仮定が成り立つ。このことを検証するため, 年齢別で構成された 4 群(0—4, 5—9, 10—14, >15 歳 齢;各 20 頭)について, pDP サブセットの割合を調べた(Table 1)。その結果, 胸腺の退縮する 10 歳以上の個体で平均 9%となるのに対し, それ以下では 1—3%と低値を示した。したがって, pDP サブセットの割合は加齢と共に増加することが明らかとなった。このことは,

加齢に伴う胸腺機能の低下と pDP サブセットの割合増加が関与している可能性が考えられ興味深い。

考察

今回の研究より明らかとなった pDP サブセットは, 我々のコロニー以外のカニクイザルでも同様に認められることが確認されており, カニクイザルでは一般的な現象と言えるであろう。このような細胞群はヒトにおいても報告されているが稀であり, 生理的な意義よりもむしろ何らかの疾病との関連性が議論されている。しかし我々の結果からは(少なくともカニクイザルにおいては)加齢に伴った, ある特定の機能的意義を持つ細胞群である可能性が高いと思われる。加齢による免疫学的変化に関してはまだ不明な点が多く残されており, こうした観点からもこの細胞群の機能解析を行うことは非常に興味深い。

ところで, この細胞群はどこで産生・維持されているのだろうか?我々の予備的結果では, 少なくとも脾臓に比較的高い割合で分布していたのに対し, リンパ節では僅かであった。しかし胸腺外分化に関与する組織として腸管や肝臓等も知られており, これらを含めた供給源の検索を今後行っていきたい。

ともあれ, このような観点からの研究はヒトにおいては非常に困難であろう(材料入手の困難さから)。サル類の研究は, ヒトではまだ未知の世界を開拓できる可能性を秘めているのではないだろうか。

(終わりに)

現在霊長類センターでは、約 2000 頭のカニクイザルをはじめとする霊長類の繁殖育成が行われている。これらは、本来の目的であるワクチン検定のみならず、種々の疾患モデルとしての有用性が次第に高まってきている。特に、昨今にみられるように AIDS、狂牛病、病原性大腸菌症、エボラ出血熱等、既存の感染症の枠を超えた新たな感染症においては、これらの病原体における感染様式や発症機構の解明、さらにその予防・治療法の開発のため、サル動物モデルが重要な役割を占めるものと期待されている。

ところでこのようなサル動物モデルの重要性は、霊長類が実験動物として最もヒトに近縁であることが基礎となっている訳であるが、一方、実験動物としてのサル類そのものの基礎的研究はマウスを中心とする小動物と比較し立ち遅れている。また、実験動物研究のためのルーツ(例えばモノクローナル抗体)もほとんどはマウス、ラット用であり、サル用のものは全くと言っていいほどない(従って実際にはヒト用のものを流用しているわけであるが)。このような理由から、サルを用いた実験動物に制約が生じ、必ずしも十分なデータが得られているとは言いきれない。こういった分野での基盤的研究は、一見地味な仕事であり直接的な成果(すなわち評価の高い科学専門誌への発表)には結びつきにくいいため、多くの研究者が敬遠しがちである。しかし、このような基礎的研究の重要性の認識と十分な投資があるアメリカでは、霊長類医学研究が結果的に高い評価を受けており、「サル(の犠牲)からの恩恵」を充分活用しているように思

われる。わが国でも、10 年後を睨んだ研究のあり方が議論されることを期待してやまない。

謝辞

本研究にあたり、霊長類センターの皆様の多大なるご協力を頂きました。ここに厚く御礼申し上げます。

参考文献

H Akari, K Mori, K Terao, I Otani, M Fukasawa, R Mukai, Y Yoshikawa: *In vitro* immortalization of Old World monkey T lymphocytes with Herpesviruss Saimiri: its susceptibility to infection with simian immunodeficiency viruses. *Virology* 218, 382-388, 1996.

Hirofumi Akari, Keiji Terao, Yuichi Murayama, Ki-Hoan Nam, and Yasuhiro Yoshikawa: Peripheral blood CD4⁺ CD8⁺ double-positive lymphocytes in cynomolgus monkeys are of resting memory T lineage. *International Immunology*, 9: 591-597, 1997.

Ki-Hoan Nam, Hirofumi Akari, Keiji Terao, Hiromi Ohto, Shinichi Itagaki and Yasuhiro Yoshikawa: Age-dependent remodeling of peripheral blood CD4⁺ CD8⁺ double-positive T lymphocytes in cynomolgus monkeys. Submitted.

《時代を支える TPC の研究》

サル類でのエイズ治療薬の評価

Evaluation of anti-AIDS drugs in monkeys

向井鏖三郎

最近、国立感染症研究所・筑波医学実験用霊長類センターではサル類を用いたエイズの動物モデル系で、ジデオキシグアノシンの誘導体を用いて抗エイズ薬の評価実験を行った。本稿では、その結果と、今後の展望に関して述べる。

〔はじめに〕

1983 年にエイズの原因ウイルス (HIV: Human Immunodeficiency Virus) が発見されてから 10 年を経た現在、エイズの流行は止まるところを知らず、最近ではアジア、アフリカ大陸にもその流行がみられ、今や世界の脅威的感染症となってきた。従って、その予防法の開発が待たれている。幸いにも、昨年 4 月には、我国でも AZT, ddI に次ぐ第 3 番目の逆転写酵素阻害剤として、ddC が認可され、現在、さらに 3TC や d4T といった逆転写酵素阻害剤や、プロテアーゼ阻害薬の ABT538, MK639 を用いて Phase II の臨床試験(治験)が行われている。また、米国では、2 種の逆転写酵素阻害剤(AZT, ddC)と、プロテアーゼ阻害薬(サキナビル)を用いた 3 剤併用療法は単独や、2 剤併用療法と比較してはるかに有効で、血中ウイルス量を千分の 1 以下に低下させ、CD4 陽性細胞の増加がみられ、効果は半年から 1 年間持続したと報告されている。

さて、このような世界の状況の中で、我々の研究室で過去 9 年間のエイズ動物モデルの開発とエイズ予防と治療に関してどこまで到達出来たのか、また、何が解決されなくてはならないのか述べる。

〔サルのエイズウイルス〕

サル類においては、ヒトのエイズが問題となり始めた 1982 年頃からオンコウイルス亜科の Type-D レトロウイルス(SRV: Simian Retro Virus)によるサルコロニーの汚染が問題となり、エイズ様の症状を示すことから、しばらくの間は、この SRV のサル類への実験感染による免疫不全動物モデルが SAIDS (Simian AIDS) と呼ばれていたが、1985 年 Harvard Medical School のグループによる SIVmac (Simian Immunodeficiency Virus mac 株)の発見以降¹⁾は、SAIDS は HIV と同様のレンチウイルス亜科に属する SIV によるサル類の免疫不全症候群のことを指すようになった。

それ以降サル類で発見されたレンチウイルスとしては、前述のスーティマンガベイ由来の SIVsmm²⁾, SIVmne³⁾, SIVagm^{4),5)}, SIVmnd⁶⁾があるが、SIVmac/SIVsmm/SIVmne はマカク属のアカゲザル等にエイズを引き起こすが、これら SIV の自然宿主と考えられているスーティマンガベイへの感染では非病原性であると考えられているし、SIVmnd はウイルス自体が非病原性であると考えられている。

〔サルのエイズの病態〕

I 免疫不全と日和見感染症

アカゲザルへの SIVmac の実験感染では、その症状はヒトエイズと同様であり、劇症型では強度の免疫不全状態に陥り抗体の上昇もみられず、脳炎や日和見感染症により数カ月以内に死亡する。通常は潜伏期(無症候キャリア期: AC 期)は 3 年以内で、8 割のサルが死に至る。その症状は慢性の全身性リンパ節腫脹、

食欲不振、慢性あるいは再発生下痢、進行性の体重減少や発熱を伴い、貧血、CD4 陽性細胞を主とした白血病や血小板の減少などの血液学的異常を示し、細菌(黄色ブドウ球菌、抗酸菌等)、ウイルス(サイトメガロウイルス等)、原虫(カリニ)による日和見感染症や、EB ウイルスによる腫瘍(B 細胞リンフォーマ)の発生や著しい体重の減少と消耗である⁷⁻¹⁰⁾。

II エイズ脳炎

SIVmac251 株を静脈接種したアカゲザル 9 例中 1 例において接種後 6 週目以降しばしば食欲不振が認められ、8 週目より沈鬱、振戦、前肢の間代性痙攣及び目的不明瞭な手探り行動など神経症状が観察された。また、13 週目にはスパイク熱もみられた。ウイルス接種後 13 週目に脳波を測定したところ、皮質脳波では背景脳波の平坦化と左側頭部、後頭部を中心とする群発棘波を認めた(図 1)。病理組織学的にはウイルス抗原陽性のマクロファージを主体とする囲管性細胞浸潤および巨細胞の形成が中枢神経系に認められ、また大脳皮質より SIV ウイルスが分離された。この結果、SIV 脳症と診断された。我々のグループでエイズ脳炎を認めた SIV 感染サルは、この個体を含めて 30 頭のサルのうち 4 例である。

III Long-term non-progressor

非進行型長期生存 SIV 感染サルのことである。先に述べたように、SIV 感染後アカゲザルは 3 年以内にその 8 割がエイズで死亡する。ところが、3 年を過ぎても CD4 陽性リンパ球や体重の減少がほとんど見られず、血中感染リンパ球も増加しないサルがいる。1 頭は 8

年間、もう 1 頭は 6 年 6 ヶ月間生存している。エイズを発症死亡する直前に低下する env や gag に対する抗体もこれらのサルでは保たれている。この Long-term non-progressor の非発病性持続感染系の解析もエイズ克服の糸口を切り開くものとして注目されている。

以上、述べたようにヒトエイズでみられる病態のうちカポジ肉腫以外、ほとんどがサルエイズでみられる。

〔サル類でのエイズ治療薬の評価〕

I サルエイズモデルの有用性

昨年裏磐梯で開催された第 9 回国際抗ウイルス学会での話題を紹介する。抗ウイルス剤として最初の薬物はヘルペスウイルスに対するアシクロビルであるが、抗ウイルス剤のスクリーニングには細胞培養系の利用が不可欠であった。この例に習って抗エイズ薬も細胞培養系での抗ウイルス作用を指標にスクリーニングされ、いくつかの薬剤は、動物を用いた毒性試験のあと、治験に回された。有効なものもあったが、無効であった薬剤をサルエイズモデルで再検討したところ、やはり無効であったそうである。従って、サルエイズモデルで有効な薬剤はヒトでも有望である。

II 抗エイズ(抗 HIV)薬

エイズの主な症状としては、先に述べたように、各種の日和見感染症、悪性腫瘍の発生、中枢神経症(エイズ脳症)が知られている。日和見感染症や悪性腫瘍に対しては、各種の抗菌薬、筋腫瘍剤により、その発病抑制や治療がある程度可能であるが、中枢神経症に対して

は、AZT に若干の改善効果が報告されているのみである。また、その有効性が認められた 3 剤併用療法でも、末梢血中のウイルス量の低下のみで中枢神経内のウイルス量の低下は望めない。従って、今後、治療法の開発により、末梢の症状が著しく改善されても、エイズ脳症だけは、治療が難しいことが予測される。このような状況の中で、日本製紙生物科学研究所(現岩国技術研究所)で開発された、6-C1-ddG (6-Chloro- 2', 3'-dideoxyguanosine)をエイズ脳症にも効果の可能性を持つモデル薬物として選んだ。その理由を以下に述べる。

①6-C1-ddG は元の化合物 ddG の 6 位に C1 基を導入したものであるが、ddG が水溶性であるのに対して、6-C1-ddG は脂溶性を獲得しており、AZT よりも脂溶性が高い¹¹⁾。②一般的に、薬物の脂溶性が高くなると、細胞の脂質二重膜への親和性が増し、結果的に血中から細胞内への薬物の透過性や、血液脳関門への透過性が高まると考えられている。③実際、齧歯類を用いた検討により、6-C1-ddG は元の化合物 ddG よりも、血液脳関門を通過しやすく、脳脊髄系への移行性に優れていることが確認されていた。④いまひとつの理由は、4 種のヌクレオシドがあるなかで、現在臨床で用いられているヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は 3 種のヌクレオシド(T: AZT, A: ddI, C: ddC)に対応しており、逆転写の際に DNA の中に取り込まれて DNA 合成を停止させるが、グアノシン系の抗 HIV 薬はその合成の難しさから、用いられていなかったことによる。このようなわけで、4 年半程前に我々は 6-C1-ddG をモデル薬物として選び、サルで抗

エイズ薬の評価実験に着手した。

III エイズウイルス感染サルへの投薬

A 感染末期・ARC/AIDS 期の治療

SIV 感染アカゲザルで、日和見感染症は明らかでなかったが、臨床症状異常(行動異常、振戦、下痢、座り込み)と顕著な CD4⁺リンパ球数の減少が確認されたアカゲザルにウイルス接種 68 週目から 2 週間(1 日 3 回、8 時間毎)、50mg/kg の 6-C1-ddG を皮下投与した。

投与前の CD4⁺及び CD8⁺リンパ球数がそれぞれ 15 μ l, 122 μ l であったが、投薬により、72 μ l, 436 μ l と増加した(図 2)。臨床的には、SIV 接種 40 週目あたりから減少し続けていた体重が投薬を境にして増加した(図 2)。投薬開始 4 日目には歩行回復、下痢の停止、投薬開始 5 日目には振戦の停止、を認めた。また、SIV 接種 68 週目の投薬開始時に、瀕死の状態であったアカゲザルは投薬により、24 週間の延命効果がみられた¹²⁾。

B 感染初期のアカゲザルでの抗エイズ薬の評価

次には、感染初期で薬物がウイルスの増殖を抑えるかどうかを検討することを目的とし、3 頭の投薬群と 3 頭の子投薬群の 2 群で SIV 感染による急性期の臨床メーカを比較検討することにより、薬効を試験した。

p27 antigen assay kit を用いた、プラズマ中 SIV 量の測定の結果、投薬群では p27 抗原の出現が非投薬群より 6~9 日遅延することがあきらかになった。また、抗体産生に関しても同様の遅延がみられた(図 3)。投薬中に行っ

た感染リンパ球数の定量の結果、投薬群では 1×10^6 個の末梢血 PBMC からウイルス分離ができなかったが、非投薬群では $6 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ 個の PBMC からウイルスが分離された。また、感染リンパ球数を比較することにより、感染初期の投薬期間中は、体内のウイルスの増殖を $1/1000$ 以下に抑制していることが示唆された。リンパ球サブセット及び血液検査値に関しては、赤血球数の若干の低下が投薬中にみられた。また、投薬実験期間を通じて体重変動、活動性、食欲及び便性状に異常はみられなかったが、投薬群でリンパ節の腫脹が確認される時期は、非投薬群より、遅延する傾向があった。

C 感染中期・AC 期での抗エイズ薬の評価

この病期は無症状のため、検討できる臨床マーカーが最も少なく、投薬はあまり行われていない時期であるが、今回用いた抗ウイルス薬がこの時期のサルにどのような薬効を持つのかを明らかにするため、3 頭のアカゲザルを用いた。

3 頭の投薬中の感染 PBMC 数は、投薬前に比較して $1/5 \sim 1/100$ に低下していた。2 頭について、投薬前、投薬中及び投薬後に体表リンパ節を摘出し、その感染リンパ球数の定量を行ったところ、投薬中はそれぞれ、 $1/500$ 、 $1/1000$ に低下していた。従って、体表リンパ節中の感染リンパ球数の減少率は PBMC 中の感染リンパ球数の減少率と比べて 10 倍程度の開きがあることが明らかになった(図 4 前ページ右上)。他方、血中 SIV 量を定量したところ、p27 抗原が検出感度以下であったので、

RT-PCR 法を用いてプラズマ中の SIV 量を測定した結果、3 頭の AC 期のアカゲザルでは、投薬中には血中ウイルス量が $1/15 \sim 1/40$ に低下していた(図 4 下)。

AZT をはじめとするジデオキシヌクレオシド誘導体は、一般的に、赤血球減少等の造血障害があるため、長期投薬は望めない。そこで、培養細胞系で、抗 HIV-1・SIV 効果を持つ非ヌクレオシド系新規化合物であるミリストイル化合物 DMT(MW:983.48)の単独投与を試みた。用いたアカゲザルは、SIV 接種後 96 週目の感染中期・AC 期の個体で、2 ヶ月間(1 日 2 回、12 時間毎)投薬したところ、末梢血リンパ球中の感染細胞が消失した。他方、DMT を投与しなかった対照感染個体 3 頭では、この間感染 PBMC 数に変化がなかった。この DMT の効果はリンパ節細胞においても同様で、投薬中、感染細胞の減少が認められた。

以上をまとめると、①エイズ発症サル動物モデル系で感染初期、中期、末期において、いずれの病期でも、感染リンパ球数を混合培養法で、また、血中ウイルス量を RT-PCR 法で定量すれば、新抗エイズ薬の評価をとりあえず行える。②6-Cl-ddG とは構造と作用点が異なる DMT をはじめとして、副作用の少ない薬剤による combination therapy の長期継続により、エイズウイルス感染細胞数を効果的に減少もしくは消失させる可能性が示唆された。③6-Cl-ddG の中枢神経系への効果を検討するために、エイズ脳症を高率に発症する動物モデル系の開発が必要である。

〔SIV-HIV キメラウイルス〕

エイズの治療法としては、現在抗逆転写酵素(抗RT)薬と抗プロテアーゼ薬を中心に臨床試験が行われているが、SIVとHIVのRTやプロテアーゼはそのアミノ酸配列が多少異なるので、サルエイズモデルで有効であっても必ずしもヒトで有効であるとは限らない。この問題を解決したのが、ドイツのグループの試みで、SIVのRTをコードするpol領域をHIVのpol領域と交換したキメラウイルスSHIVである。実際、このSHIVはサルでエイズを発症し抗RT薬の有効性も確認できたとのことである¹³⁾。

もう一つの問題はワクチン開発のための動物モデルである。HIV-1は実験用アジア産マカク属サルには感染せずチンパンジーにしか感染しない。しかしチンパンジーは高価なことから、ワシントン条約に基づく国際保護動物であることからその使用には限度がある。速水らや、米国の数グループはSIVのLTR, gag, pol遺伝子領域を残しHIVのenvを組み込んだキメラウイルス(SHIV)を作製し、このウイルスが実験用アジア産マカク属サルで感染増殖し長期間持続感染することを発表した¹⁴⁾。感染防御抗原としてはenv蛋白(ウイルス外皮蛋白)が最も強く働くことから、このSHIVは実験用サルを用いての抗HIV-1ワクチン開発のために有用であると考えられる。

もし、env領域とpol領域両方をHIVのものに組換えたエイズ発症キメラSHIVの構築に成功すれば、抗HIVワクチンはもちろんのこと、細胞培養系の抗HIVスクリーニングで選別された種々の抗エイズ薬を、そのまま、サル-SHIVエイズ発症動物モデル系で検討

することが可能になる。今後の課題としては、当センターでも、より病原性の強いキメラSHIVを構築し、抗エイズ薬の評価を行うことが必要であろう。

本研究は、脳波の測定をお願いした小野文子博士、リンパ球サブセットの定量を行った村山裕一博士、病理組織学的解析を行った国立感染症研究所佐多徹太郎博士、倉田毅部長をはじめ、筑波医学実験用霊長類センターの方々のご協力を頂いた。

参考文献

- 1) Daniel M.D. et al.: Science 228: 1201 1985
- 2) Murphey-Corb M. et al.: Nature 321: 435 1986
- 3) Benveniste R.E. et al.: J. Virol. 60: 483 1986
- 4) Ohta Y. et al.: Int. J. Cancer 41: 115 1988
- 5) Fukawawa M. et al.: Nature 333 457 1988
- 6) Tsujimoto H. et al.: Nature 341: 539 1989
- 7) 向井鐔三郎他: アカゲザルの AIDS の臨床と病態。Medical Immunology 23: 215 1992
- 8) 向井鐔三郎, 佐多徹太郎「AIDS 発症アカゲザルの日和見感染」 感染・炎症・免疫 115: 41 1993
- 9) Furuta, T et al Parasitol. Res. 79: 625 1993
- 10) 佐多徹太郎他「SIV アカゲザルのリンパ節病変の推移」 Medical Immunology 26: 581 1993
- 11) Shirasaka, T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87: 9426 1990
- 12) Fujii Y. et al. Exp Anim. 46: 83 1997
- 13) Uberla K. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92: 8210 1995

14) Shibata R. et al. J Vriol 64: 5861 1990

《繁殖育成情報》

繁殖育成ザルの哺育能

Nursing ability of laboratory-bred breeders

小野孝浩, 長 文昭

TPC における繁殖育成ザルの哺育能については、これまでに「繁殖用育成種ザルの哺育能について」(Winter 1990, Vol.9 No.2, 通巻 17)と、「妊娠率・哺育率」(Fall 1991, Vol.10 No.1, 通巻 18)と題して本誌に報告されているが、この度、育成ザルでの分娩数が 2,000 例を越えたことにともない、育成種雌ザルの哺育能について取りまとめて検討し、第 3 報として報告する。なお、1997 年 2 月末における繁殖群の構成は野生の種ザルはなく、種ザルは育成ザルのみとなった(図 1)。

経産歴のある育成ザル 590 頭の正産例 2039 例について、特に哺育率に着目し集計した結果を図 2～図 6 に示した。

正産 2039 例は初産次 590 例から最高 11 産次に至る。なお、7 産次、8 産次、9 産次、11 産次ではそれぞれに未だ例数が少数例であるため 7 産次以上としてまとめている(図 2)。産次別にみた哺育率は初産次に 52.2%と 2 産次以降産次を追って上昇する哺育率と比べ有意に低率であった($p<0.05$)。

初産次に低率であった哺育率については、さらに、世代別(図 3)、妊娠の由来する交配方法別(図 4)、初産次年齢別(図 5)、分娩年次別(図 6)に分析を試みた。

世代別にみた初産次の哺育率(図 3)には、例

数の多少を勘案して、F1～3 の間には有意差はない。妊娠の由来する交配方法別(図 4)には、例数の少ない群交配を除いた 3 交配方式間に有意差は認められない。3 歳齢から 13 歳齢に至る広域の初産年齢別の哺育率には 4 歳齢から 9 歳齢の域で有意差はない($p<0.05$, 図 5)。10 歳齢から 13 歳齢で初産を迎えた個体の大部分は、1979 年から 1982 年にかけて出生し、長期の試験に組み入れられていたために繁殖適齢期を迎えた頃に交配される機会がなかった故に高齢初産例となった。今後生産を目的とした個体においては同様な事例の発生する可能性は少ないであろう。図 6 に示した分娩年次別の初産次哺育率では発生母数を勘案すると 1984 年から 1989 年に向け、飼育技術員にサル類育成技術が向上していく様子が哺育率の向上に反映していると思われる。しかし、1989 年末に発生した“サル水痘様ヘルペスウイルス感染症”TPC News, 1990, Vol.9, No.2 参照)が、6 ヶ月の繁殖活動停止、感染個体の排除などをおし、その後の繁殖効率を決定づけ、図 6 のような哺育率が低下する結果となって現れているものと考えられる。

ともあれ、本報告により、これまでに報告した育成種ザルの哺育能に関する結論を再確認し、一層確実なものとなることが出来た。すなわち、①育成種ザルの初産での哺育能は野生由来種ザルの哺育能より劣っている。②野生ザルの哺育率 97.0%(1973/2033)にはおよばないものの、育成種ザルでも第 2 産次以降は哺育能が漸次改善され、90.9%(第 5 産次 146/186)まで向上する。③したがって、初産を成るべく若いうちに抑えさせることが、第 2

産次以降の生産効率の向上につながる。④飼育技術員のサル類育成技術の向上をもって、将来長じて哺育能のあるサルを育成するシステムを確立する必要がある。

かつて、野生種ザルと育成種ザルが併存していた時期、生まれた新生仔を哺育しない場合は野生種ザルによって、里仔哺育されていたが (Adoption Success Under Single-Cage Conditions by *Cynomolgus Macaque Mothers* (*Macaca fascicularis*). *AmJ Primat*, 10: 119-124 1986), 育成ザルは里仔を受けつけようとしなかった。なぜ、育成ザルは受け入れないのであろうか。今日、人工哺育仔は年間 60 頭に及ぶ。人工哺育を成功裡に遂行することは繁殖育成システムの一環であると位置付け、これまでに集積された哺育能に関するデータを参考に真剣に対応しなければならないであろう。

《検査情報》

サルレトロウイルス/タイプ D(SRV/D)の DNA 検査

Use of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosis of simian retrovirus/ type D (SRV/D) infection

成田豊子

はじめに

サルレトロウイルス/タイプ D(SRV/D)マカカ属サル類に自然感染している抗原的に近縁なウイルス群である。1980 年代にこのウイルスがマカカ属サルに重篤な免疫不全を起こすことが明かとなり注目された。これまで

SRV/D を原因とするマカカ属サルの免疫不全症は、米国内 7 つの地域霊長類センターのうち 5 ケ所のセンターで、8 種類のサルで報告されている。マカカ属サルの SRV/D 感染は、初感染後十分な中和抗体が惹起されその後潜伏感染に到る場合が多いが、抗体産生を伴わずに免疫不全症に移行する場合、あるいは抗体産生を伴わずに無症状キャリアーになる場合など多様である。このうち特に抗体産生を伴わないウイルスキャリアーはコロニー内の感染源になる危険性が大きくコロニーからの排除が重要となる。

本報では、筑波霊長類センターで計画中の SRV/D 感染のない SPF カニクイザルコロニー作成のため、検査に導入している PCR による SRV/D プロウイルス遺伝子の検出法を紹介する。

1.nested PCR による SRV/D 遺伝子の検出

図 1 に Raji 細胞で継代されている SRV/D-1 と筑波霊長類センターで分離された SRV/D-tsukuba 株を用いた nested PCR の結果を示す。

PCR プライマーは SRV/D-1 型から 3 型の env 遺伝子に共通な部分について設計した。SRV/D-1 型で期待される PCR 産物は 1 回目 PCR で 728bp, 2 回目 PCR で 442bp である。図 1 に示した様に 1 回目の PCR で期待されたほぼ 700bp の産物が検出され、この 700bp の産物を template とした 2 回目の PCR で、予想されたほぼ 400bp の産物が検出された。

2.末梢血リンパ球からのプロウイルスの検出

末梢血リンパ球(PBMC)からの直接 PCR による SRV/D 遺伝子の検出は感度の点で不十分であるため、PBMC を Raji 細胞と 2 週間混合培養してウイルスコピー数を増やした後 PCR で SRV/D 遺伝子を検出した。図 2 に混合培養 1 週目、2 週目、3 週目での PCR 産物を示す。1 週目でわずかにバンドが確認でき、2 週、3 週ではほぼ同量の産物が検出できた。

3.SRV/D 抗体とプロウイルス検出の関係

図 3 に 8 頭のカニクイサルについてウエスタンブロットによる抗体検査結果とプロウイルス検出結果を示した。

8 頭のサルのうち、抗体陰性あるいは不確定の 4 頭のサルからは SRV/D 遺伝子は検出されなかった。抗体陽性の 4 頭のうちウイルスが検出された 2 頭のサルでは抗体価は極めて低く、中和活性が期待される env 関連蛋白に対する抗体は検出されなかった。この低抗体価および抗 env 抗体の非検出とウイルスキャリアーの関係は興味深く今後検索を進めて行きたい。

8 頭の検査では抗体産生を伴わないウイルスキャリアーは検出されなかったが、プロウイルス検査は抗体産生に到らない感染初期のサルの検出に必要であるため、SPF 化のための SRV/D ルーチン検査にプロウイルス検出検査を導入した。

おわりに

SRV/D 感染フリーSPF カニクイザルコロニー作出に当たっては、ウイルス遺伝子検査においても多検体処理と敏速な検査結果が要求される。PCR 検査前の 2 週間の培養時間はなお問題であるが、PCR 検査そのものはキット化されておりルーチン検査が可能である。ウエスタンブロットによる抗体検査とプロウイルス検査を併用することで、効率的に SRV/D 未感染サルを選別し、また選別コロニーの頻回検査により SPF 化が図れると考える。

《症例報告》

カニクイザルの肺過誤腫

Hamartoma of the lung in a cynomolgus fetus
榊原一兵

過誤腫とは真の意味の腫瘍と言うよりは限局性発育障害による形態異常、すなわち、腫瘍様の奇形とされている。またサル類でこの種の報告例は見あたらず、また当センターでもはじめての症例である。

症例:前置胎盤と診断されたため胎齢 171 日で帝王切開されたが、すぐ死亡した。

病理学的所見:全身の皮下組織には著しい水腫が見られ、胸腔内には左肺上葉より生じた巨大(28.5g)な腫瘍が左右胸腔を占めている。(Fig.1)腫瘍表面は被膜に覆われ平滑で乳白色で、その断面はスポンジ状で均一である。

心臓や胸壁などの周囲組織への癒着はない。腫瘍部の組織像は正常な胎児肺組織に類似している。すなわち腺癌様の管腔があり、呼吸

器の各種上皮細胞(肺胞細胞, 気管支上皮, 線毛門柱上皮), 気管支軟骨, 結合組織および血管が認められる。また管腔の間の結合組織は水腫状である。(Fig.2)

胸腺は肉眼的にも組織学的にも見あたらず。胸腺無形成が疑われる。肝臓はわずかに腫大し, その表面はびまん性にでこぼこしていた。肝臓包膜下では肝細胞の萎縮や変性および肝細胞細胞質内やクッパー星細胞内に淡黄色色素の沈着がみられる。また膠原繊維の増生がみとめられる。

《臨床ノート》

こちら TPC 診療所

“This is the TPC Clinic”

小野文子

前回の TPC ニュースでは下痢の発現とその治療システムについて紹介した。これらの治療処置に関して, 動物データを管理している汎用コンピューターの更新と併せて, 電子診療カルテシステム化の導入準備を進めている。これまで, 体重変化, 繁殖育成スケジュールなど数値化できるデータについては TPC 創立当初からコンピュータによる管理を行ってきたが, 診療カルテのような細部にわたる処置を記載しなければならない内容に関しては紙媒体への手書きにより管理され, データベース化はなされていなかった。そこで 3 年前からこれらの処置内容のデータベース化の準備のためのデータのパソコン入力を行ってきた。今回は, これら一部データベース化されたデ

ータをもとに 96 年度の主な症例, 治療例について報告する。

96 年度の診療カルテの集計によると治療処置件数は約 1 万件であった。サル種別に飼育頭数に対する治療率をみると, カニクイザルでは約 35%, ミドリザルでは 8%, リスザルでは 11% であった。カニクイザルについてみると, 治療例のうち最も多いのが下痢の処置で全体の 40% を占めていた。次いで多い症例は外傷で, 指先の軽傷から瀕死の重症まで含め加療した個体は 161 頭(24%)にのぼった。特に注意を要するのが交配中の雄による雌の咬傷で, 主として頭部, 背部, 前腕部および尾に内出血, 裂傷が認められた(fig.1)。咬傷を受けた動物を発見した場合にはすみやかに交配を中止し, 局所の殺菌, 抗生物質軟膏および組織修復剤の塗布, 抗生物質の全身投与, 状態に応じて血液検査, 輸液治療を行った。このような処置によって順調に回復すると 2 週間程度で治癒した(fig.2)。しかし, 穿孔創からの皮下膿瘍, 蜂下織炎, さらに全身性の敗血症へと症状が悪化し肺炎, 心筋炎等を併発して死亡する場合があります。96 年度は交配中の咬傷に起因すると思われる死亡が 5 例であった。

他に交配に伴って認められる疾病として雄では長期にわたる過食が誘因と考えられる過肥, 糖尿病, また雌では雄の迫害によるストレスや餌をとられてしまうことによる栄養失調, 低血糖が認められた。これまでこれらの動物には対症療法のみを実施していたが, 原因除去として現在は給餌時の交配分離を実施している。また原因の明らかでない著しい貧血が認められた動物が繁殖群に 9 例認められ

た。発症の誘因としては交配のストレスや妊娠、分娩等が考えられるが、感染症の可能性について現在検討をおこなっている。

一方遺伝子因子と考えられるが、他の要因も考慮しなければならない疾病のひとつである腫瘍の発生もみられた。TPC ニュース Vol.15 で自然発症性腫瘍について報告したが96 年度には6 例を発見した(これはこれまでになく異常に多い発症数である)。

症例 1;カニクイザル、雌、3 歳、左大腿骨頭に軟骨腫を疑う腫瘍が認められた。

症例 2;カニクイザル、雌、3 歳、頬、下顎リンパ節にリンパ腫を疑う腫瘍が認められた。発見時右頬の軽度の腫脹が認められたためレントゲン撮影をおこなったところ頬部に多数の埋伏歯様構造を含んでいた。腫瘍部は急速に増大、その後、頬部、眼窩底の骨吸収は進行し下顎リンパ節への転移も認められ増生した腫瘍により鼻腔、眼窩を著しく圧迫していた(fig.3,4)。

症例 3;ミドリザル、雌、野生、乳腺周囲から腋窩にかけて基底細胞腫を疑う腫瘍が認められた。

症例 4;ミドリザル、雄、16 歳、5 年前より肝臓の硬結腫大が観察されて、肝臓は臍部まで到達し、生検をおこなったところ胆管もしくは肝細胞の腫瘍が疑われた。なお、これらの症例については現在生存中であるが、組織検査を行ったのみで治療は行っていない。

症例 5;カニクイザル、雄、1 歳、死亡1 ヶ月前頃より斜視に気づいた。剖検時に、頭蓋から生じたと思われる脳腫瘍が認められた。

症例 6;リスザル、雄、13 歳、体表リンパ節著

しく腫脹しリンパ性白血病と診断された。

病気の発症には環境因子、病原体因子そして遺伝的因子が複雑に絡み合っている。また一個体を調べるだけではなく集団として調査することにより疾病要因を解明することが可能となる場合がある。それには、病歴、治療歴、検査結果のデータベース化が必要不可欠である。このデータを活用することによりこれまで以上に予防および早期に適切な治療をおこなうことが可能となり、感染症等が発生した時には迅速に疫学的検証をおこない早期対応のとれる体制を確立することができる。

また、このようにしてより良質のサルを繁殖育成していく一方で、これらの情報から貴重な疾患動物モデルとなりうる可能性を引き出すことができるであろう。その情報を有効に活用していくためには、広範な分野の研究者とのネットワークを確立し、ニーズに対してアンテナを張り状況に応じて情報公開をするとともに、本来私の使命である動物の治療に関して適切なアドバイスをご教示いただければと願う。

《トピックス》

サル類の輸入と検疫について

Importation and quarantine of primates

吉川泰弘

編集委員会から輸入動物と人獣共通感染症に関連して何か書いて欲しいという依頼がありました。1997 年岩波の科学1 月号に輸入野生動物と人獣共通感染症という題で既にかいてしまったので、興味のある方はそちらを見

て下さい。そういうわけで手持ちのデータが無く、同じことを TPC ニュースに書くのもおかしいので、つつい原稿の締切をオーバーしてしまいました。

今年は厚生省が約 100 年ぶりに伝染病予防法を根本的に見直します。人獣共通感染症もその中に加えるかどうか検討されています。輸入動物の中でサル類は特に問題が指摘され、国際的にも厳しく扱われています。昨年は厚生行政科学事業の 1 つとしてスタートした、サル類を媒介とする人畜共通感染症の予防に関する研究という課題の班長を勤めました。今度報告書を纏めましたので、その概要を示して編集委員の依頼に対する答えにしたいと思います。

この研究班は、TPC から僕他に高阪、長の両室長が参加しました。また厚生省からは、生活衛生局検疫業務管理室、成田および神戸の検疫所長、オブザーバーとして乳肉衛生課などが参加しました。以下に概要を示します。

はじめに

インターネットという新しいマスメディアが台頭し、専門家に限られていた情報の発信が自由化され、世界的に個人レベルでの情報の発信と受け取りが可能になった。地球の裏側で起きている事象に管する情報がその日の内に入手出来るようになってみると、現在、地球上の多くの地域で深刻な感染症が流行していることが分かる。

こうした疾病の多くはヒトからヒトへ伝播するもの、および動物を介してヒトに感染するもの(人獣共通感染症, Zoonosis)である。こ

の うち 新 興 感 染 症 (Emerging infectious diseases)と呼ばれるものの多くは、ヒト以外の動物からヒトの社会に新しく病原体が侵入し、ヒトからヒトに伝播して深刻な社会的影響を与えるものである。最近、新興感染症の発生頻度が高くなっている原因としては、1)熱帯雨林の開発などを中心とする生態系の攪乱、2)開発途上国での内戦や都市化による大規模な人口移動、3)航空輸送等による保菌動物や感染者の急速な移動が挙げられる。

こうしてみると、わが国への新興感染症の侵入の危険性は、今後けして減るものではないし、またペットや昆虫、野生動物等を介して侵入する可能性は高いと思われる。諸外国では、生きた動物の輸入を原則的に禁止したり、輸入に当たって健康証明書やワクチン接種証明書の提示を義務づけたり、動物検疫を実施している。また多くの国では野生動物やペットの輸入を禁止している。わが国では動物輸入に関しては、「狂犬病予防法」と「家畜伝染病予防法」の適用以外には規制が無く、家畜とイヌを除いて動物検疫は行われていない。

この研究班の設置とその目的

こうした状況に鑑み新興感染症侵入の危険性を回避するため、現状の調査とその対策について、既に長年にわたって厚生科学研究事業で研究されてきた。すなわち平成に入ってからでも以下のような報告がなされている。

「航空貨物の検疫に関する調査研究(H1, 2年)」

「実験用動物等の健康監視のあり方に関す

る研(H3)」

「輸入動物による人畜共通感染症予防対策に関する研究(H4, 5 年)」

「諸外国における検疫方式の比較と輸入感染症対策に関する研究(H5)」

「我が国における今後の検疫業務のあり方に関する総合的研究(H6)」

「人獣共通感染症動物の検疫に関する研究(H7)」

これらの研究活動とその成果を現実に反映させるため、本年度は海外から国内に持ち込まれるサル類を対象として、人獣共通感染症の侵入を防止するために、その輸入手続き、安全輸送と平時の検疫措置の具体案の策定を行うこと、および緊急時の対応について方策を立てることを目的とした。

対象をサル類に限定した理由は

- 1) 家畜とイヌを除く輸入動物の大半はペットと実験用・展示用動物であるが、その中で鳥類を除くとサル類は毎年 4000～5000 頭が輸入され、これらの動物種のなかで最大規模であること。
- 2) 実験動物のなかでサル類のみが野生動物レベルの品質であること。
- 3) ペット全体の輸入禁止や輸入規制は問題が大きく、検疫等その実施に当たっては社会的コンセンサスを得るのに十分な討議が必要であること。
- 4) サル類はヒトに近縁であるため、ヒトに感染する危険性のある感染症に汚染されている率が高いこと。
- 5) 既にサル類に関しては 2 度にわたる「ヒトに対する健康被害の防止について」の

通知が厚生省より出されており、輸入サル類の約 70～80%を占める実験用サル類に関して自主検疫が行われていること。

- 6) サル類でのコントロールが成功すれば、ペット等他の輸入野生動物に関するコントロールも可能になるであろうと考えたからである。

I)サル類の輸入と原産国の状況

サル類の貿易はすべてワシントン条約(絶滅の恐れのある野生動植物種の国際取引に関する条約;CITES)に基づき行われなければならない。

平成 4 年までの我が国におけるサル類の輸入数は年間 5000 頭以上であったが、平成 5 年以後の 4 年間は 4000 頭前後で安定している。平成 8 年 1 月から 11 月までの輸入頭数は 4211 頭であり、このうち 3808 頭(90%)が成田空港扱いとなっている。アジア産のサル(マカカ属が主体)が全頭の 60%(2536 頭)で、中国が 1625 頭とその大半を占めている。平成 6 年まではインドネシアから輸入されたカニクイザルなどが 2000 頭前後で第 1 位であったが、平成 7、8 年は中国産が 1822、1625 頭と第 1 位を占めている。

次いで南米産の新世界ザルが 1435 頭(34%)で、そのうちガイアナ産(リスザルが主体)が 1022 頭を占めている。南米産のサルは平成 3、4 年は 2000 頭弱と多く輸入されていたが、その後平成 5 年から 7 年まで 603、2、281 頭と著しく減少し平成 8 年に 1435 頭に増えている。

平成 8 年のアフリカ産のサルは 133 頭と少ない(全頭成田空港扱い)が、平成 6、7 年には

645, 411 頭と多かった。ガーナ、トーゴ、タンザニア、カメルーン、モーリシャスから輸入している。モーリシャスからの輸入はカニクイザルである。

アジア産サル類の主たる原産国である中国、インドネシア、フィリピンは国家として野生ザルの輸入を禁じており、公的な繁殖育成施設で育成されたサル類を輸出している。中国(14 施設)ではカニクイザルとアカゲザルの繁殖が主体を占めている。フィリピンでは5ヶ所の繁殖施設でカニクイザルが育成されていた。しかし、米国(1989, 1990, 1996 年)とイタリア(1992 年)でサルフィロウイルスの発症がみられたファーライト社のコロニーについては施設閉鎖命令がでて、1997 年に閉鎖したため、現在は4ヶ所で繁殖されている。インドネシアでは施設繁殖(5ヶ所)の他に島繁殖も行われている。これ以外の国は原則としてサル類の輸出は禁止しているが、平成8年の輸入実績ではベトナムから196頭(ベトナムでは3ヶ所で繁殖育成が行われている)、マレーシアから25頭が輸入されている。

南米では PAHO(Pan American Health Organization)が主力となってリスザルの繁殖育成を進めているが、アジア産のサル類ほどシステム化されてはいない。まだ多くの輸出用サルは野生の捕獲ザルである。ペルーとボリビアは育成ザルを輸出する意向を表明している。

アフリカ産のサルは野生捕獲ザルである。モーリシャス島は人工的に移入したカニクイザルを繁殖させている。

II)サル類の安全輸送

輸送されるサル類は上記のサルの何れかになるわけであるが、使用される目的ではなく、感染症の予防対策という視点から危険度に応じて以下のように分類した。下記の条件を満たせば、それぞれのレベルのサル類を安全に輸送できると考えられる。

レベル 1, 繁殖育成サル類:原産国の政府または公的機関により認可された施設内で、繁殖育成され、当該政府の規定により、一定期間の検疫がおこなわれ、輸出前健康証明書(当該施設獣医師による、輸出を目的とし個別飼育期間の明示された健康証明書)が添付され、梱包し発送されるサル類。島繁殖ザルは除く。

レベル 2, 再輸出サル類:野生、育成を問わず、政府または公的機関により認可された施設内で、当該政府の定める一定期間検疫され、再輸出用検疫証明書(当該施設獣医師による、個別飼育期間の明示された検疫証明書)が添付され、当該施設から梱包し発送されるサル類。

レベル 3, 前項レベル 1, 2 以外のサル類:輸出国で 30 日以上個別飼育観察を実施し(関係者の随時査察を許可すること), この間に下痢、発疹を観察しなかった健康サル個体について、獣医師による健康証明書が添付されるサル類。

上記のサル類であっても、輸出国でウイルス性出血熱、モンキーポックス、黄熱病などの急性感染症が流行している場合は、流行が終焉するまでの間、当該国からのサル類の輸送は停止する。

III) 空港における通関時の対応

空港における感染症予防対策および後述する緊急時対応を考えた場合、また現実の輸入サル類取り扱い実績を考慮すると、サル類の輸入港は成田空港 1 ヵ所にすべきである。

平時の対応は検疫所職員が以下のことを行う。

- 1) 上記のサル類輸送に関する書類の回収,
- 2) 健康状態の目視検査,
- 3) 個体識別のためのマイクロチップ埋め込み。

緊急時の対応: 成田空港にサル類の隔離施設を設ける(P3 レベルの施設)。

空港到着時サル類が重篤な症状を示したり、病死しており、急性の危険な感染症が疑われる場合は、速やかに全頭を隔離施設に回収し、以下のことを行う。当該サル類の国内の移動は行わない。

- 1) 異常個体から材料を採取する。病死個体は焼却処分とする。
- 2) 国立感染症研究所、国立医療センター、米国 CDC などと共同して、感染症の原因を明らかにする。隔離中は給餌・観察のみとし、治療は行わない。動物との緊密な接触は避ける。なお、平常時、隔離施設(研究区域を含む)は、P2 レベルの研究(人獣共通感染症の診断技術の開発)、研修および民間検疫施設職員への技術移転等に利用する。従って、こうした技術水準の開発・維持を担当する検疫所職員が必要である。

IV) 検疫

輸入されたサル類に関しては、全て最低 31 日間の検疫を行う。検疫中に危険な感染症の流行が疑われる場合は、検疫期間をさらに 1 ヶ月延長すると同時に、適切な対応を取る。検疫は民間の動物検疫施設、受託試験機関等で行う。現在、我が国にはサル類の動物検疫を行っている施設が 5 ヵ所以上あり、常時 500 ～600 頭の収容が可能である。このほかに受託試験機関では自社の動物検疫施設を有しており自主検疫を行っている。製薬企業の検疫施設も含めると、常時 300～400 頭以上の収容が可能であると思われる。上述したように年間 4000～5000 頭のサル類が輸入されるが、検疫期間を 31 日とすれば、これらの施設で輸入サルを全て検疫することは十分に可能である。

検疫の結果は全て厚生省の担当部局に報告させる。また検疫所職員はこれらの検疫施設の安全管理に関する随時の査察を行う必要がある。

V) 検査

検疫中の諸検査のうち、ヒトへの感染症予防の観点から必要な検査は以下のものであると考えられる。

- 1) マールブルグ、エボラ出血熱ウイルスおよびサルフィロウイルスを含む抗体検査。発症個体が出た場合は全群殺処分する。抗体陽性の個体がいる場合は検疫期間中に異常が無く、抗体価の上昇が無ければ検疫終了。
- 2) 赤痢、アメーバ赤痢、糞便検査で陽性個体は投薬、治療する。

3) 結核，ツベルクリン反応陽性個体は殺処分する，治療はしない。

4) B ウイルス，アジア産マカカ属サルのみ抗体検査する。陽性個体は取り扱いに注意する。

検査は検疫施設で行えるものは当該施設で行う。またウイルスの抗体検査には(社)予防衛生協会，SRL，微生物研究所などの民間検査機関が利用出来る。

なお，上記検査の結果は厚生省担当部局に提出させる。また検査機関の検疫所職員による査察が必要である。

VI)情報の収集と提供

厚生省の担当部局には，サル類に関して以下の情報が収集される。

- 1) 原産国の施設の飼育環境等に関する視察結果
- 2) 航空輸送時に関連した個体別の輸出前健康証明書，再輸出検疫証明書，輸出前健康観察記録
- 3) マイクロチップによる個体識別データ
- 4) 検疫結果と検疫施設の安全管理査察データ
- 5) 抗体検査の結果

この他に，CDC，WHO，OIE などからインターネットにより，海外の人獣共通感染症や新興・再興感染症に関する情報が得られる。また国内では感染症情報センターなどから情報が得られる。これらの情報を整理し，関係機関に提供する必要があり，そのためには担当部局に情報処理のためのハードウェアと人員が必要である。

おわりに

海により隔離されていたこと，さらに教育効果や公衆衛生行政の適切な対応などの成果により，我が国は確かに感染症からみても非常に安全な国になった。そのため平和慣れがおこり，危機管理感覚が欠落してしまっていることが，最近になっていろいろな局面で屢々指摘されている。他方地球環境の変化は，感染症の出現様式やその種類の変化を引き起こしており，我が国も蚊帳の外にいつまでも居続けるわけにはいかない。

規制緩和が叫ばれているが，人獣共通感染症に関わる新興・再興感染症の侵入を防ぎ国民の健康を守るための基本ルールの確立とシステムの整備は，どの国でも行っている当然のことであり，規制とは別の問題である。むしろ危険の可能性を知らながら規制緩和の名目で無為無策を続ける方が問題が大きい。

サル類をはじめとして，人獣共通感染症の原因となりうる輸入野生動物の，原産国から国内への移入過程の明確化を計ること，これには動物検疫システムの確立が必要である。また新興・再興感染症の侵入予防のためにも人獣共通感染症のサーベイランスシステムを確立する必要がある。

《施設紹介》

筑波霊長類共同利用施設・情報センター(仮称)

Information center of joint use facility for research with monkeys

吉田高志

はじめに

平成7年度予算により、筑波霊長類センターの敷地内に厚生省霊長類共同利用施設が、建設されるようになったことを、前回のTPCnewsで報告しました。建築は現在進行中であり、外観がほぼ予想される程度にまですすんでいます。この共同利用施設に情報センターが付置されることが決まり、この6月にも着工される運びとなりました。建物は2階建てであり、その1階部分の略図を示しておきます。

詳細については、これから変更の可能性もありますが、概略をここで紹介いたします。

情報センター(仮称)という名称のとおり、まず三つの情報室を備えることになります。

情報室(1)

これは、コンピュータ室であり、(a)共同利用施設でおこなわれる研究のデータのうちの各種のデジタル動画の解析、(b)高速用光ケーブルで厚生省の他の研究所と結び、霊長類を用いた高次神経、行動研究などで得られたデジタル画像の運送をおこない共同研究を推進する、(c)共同利用施設での主たる研究対象となる老齢個体、遺伝子治療個体、疾患モデル個体などの飼育状況、その他の個体管理データの集中処理をおこなう、等を目的とします。

情報室(2)

ここは、霊長類センターおよび共同利用施設の広報活動をおこなうことを目的としています。たとえば、TPCnewsの編集あるいはコンピュータ・ネット活動等は、現在、霊長類センターの図書室に間借りしておこなわれていますが、将来的にはこの部屋に移ることを

考えています。具体的に述べますと、(a)既刊のTPCnews(年2回程度発行)を霊長類センター・共同利用施設ニュース(仮称)に拡張・再編成する、(b)インターネット・ホームページのバージョンアップ、PCネット(ニフティーサーブ)による情報交換の拡大、(c)共同利用施設でおこなわれる研究の公募、研究成果の発表、シンポジウムの企画等、についての情報提供等を目的とします。

情報室(3)

ここは、データベースとしての機能を持つ部屋です。プライメート・データベース、メドライン等の研究情報のデータベース利用と、新しいデータベースの作成と管理をおこないます。また共同利用の施設の運営事務をおこなう機能をかねています。

さらに、共同利用施設運営のための会議室や施設利用の研究者のためのセミナー室も設置することになっています。

これらのほかに、共同利用者が利用する各個室が1階に5室、2階に6室の計11室がもうけられることになっています。この個室からは、24時間対応で国内・外の研究所と情報交換ができるように、デスクトップあるいはラップトップ用の端末を設置する予定です。

この情報センター(仮称)の設置によって、共同利用施設のさらなる有効利用が期待されると思います。開設を楽しみにお待ち下さい。

《実習生メモ》

二つのファントム

Two phantoms

宇佐美芳和

3 年ほど前、私はサル類へのハイドロキシアパタイトの投与試験を行うために株式会社サンギから TPC に派遣されてきた。ご存知(?)のように、ハイドロキシアパタイトはリン酸カルシウムの 1 種で、骨のミネラルの主成分である。日本人では小魚を骨ごと食する習慣があり、欧米人ではこのような習慣は少ない。他方、欧米人では日本人より骨粗鬆症の発症頻度が高い。このことから、当節はやりの骨粗鬆症などの骨量減少を伴う疾患に、骨のミネラル分そのものの摂取が効果を有するのではないかと考えたのである。一説には、日本人の骨粗鬆症発症頻度にも、地域によってばらつきがあり、それは、なんと納豆の消費量と相関するという。すなわち、納豆中のビタミン K が骨量減少の予防に効果を有するとされている。が、それが全てであるとは断言できない。

話が本題からずれてきたので、元に戻そう。とにかく、3 年前の 2 月 14 日珍しく大雪の日、に当時の愛車(ちなみに 4WD)で TPC にやってきた(初日から大幅に遅刻したのを鮮明に覚えている)。ところで、サルの骨へのハイドロキシアパタイトの効果を検出するためには、サルの骨量・骨密度が測定できなくてはならない。そのための装置、二波長 X 線密度測定装置(DXA)は、実験動物関係の施設としては珍しく、すでに TPC に設置されていた。当時は、医療用にもまだ普及段階でサル類での研究も国内では TPC しか行われていなかったようだ。ところが、1 年ほどすると、国内のサルを保持している研究機関で「サルの骨を測

る」ことを始めた。そして、問題が生じた。というより、私がサルの骨を測る上で、世界のサルの骨の測定法を何らかの方法で標準化する必要性が生じたのだ。予防衛生研究所(当時)の吉田先生をはじめとする私たちは、まず最初に摘出したサルの腰椎骨を樹脂中に埋め込み標準品とした。が、これは、測定時の振動でぶれて、測定値の誤差を大きく持ってしまう、標準となる骨が世界に一つしかない等の問題を有していた。そこで、アルミの板を骨として、樹脂を筋肉・脂肪などの軟部組織とするファントム(骨測定の標準品)を考案した。具体的には、吉田先生がデザインした(腰椎骨を幾何学的に単純化した)画期的な形状のアルミ板をエポキシ樹脂中に埋め込み、その上にアクリル樹脂、ABS 樹脂を重ね、直方体のブロックとした(図 A)。これは、測定時の振動でぶれることもなく、さらに、何個でも同じものが作成可能である。さらには、類似した方法で、全身の骨のファントムをも作成した(別名:平面ガエル、図 B)。吉田先生が骨部分をデザインし、私が実際のカニクイザルの測定値に類似した値が得られるようにと工夫・作成したこの二つのファントムは国内をはじめ、世界の数カ所の研究機関で使われている(世界制覇も夢じゃない?)。このファントムの作成をはじめとして、本題の実験も無事終了し、非常に興味深い結果を得ることができた。最後になりましたが、お世話になった TPC の皆様に深謝いたします。

《セミナー報告》

予防衛生協会セミナー'97を開催して

テーマ:「実験用霊長類の麻酔の基礎と実際」

Report on the Seminar '97 by the CPRLP

冷岡昭雄

第3回予防衛生協会セミナーを平成9年2月14日(金)、つくば市の科学技術庁研究交流センターに於いて開催いたしました。

実験動物を取り扱っている我々にとって、動物を麻酔する事は必須の技術です。しかしながら麻酔は、1)動物の健康にどのような影響を与えるのか、2)どのような作用機序なのか、3)術後の疼痛管理について検討しなくて良いのか、4)各実験や研究にどのような影響を与えるのか、5)麻酔がかけられない時は、どう対応を取っているのか等課題があります。そこで今一度参加者の方々と勉強したいと言う声が実行委員から持ち上がり今回のテーマといたしました。

開催日は、午前9時30分より当協会理事長の松浦十四郎と国立予研筑波医学実験用霊長類センター長 吉川泰弘先生より御挨拶をいただきました。その後、筑波大学臨床医学系麻酔科の田中誠先生から「ヒトにおける臨床麻酔の実際」と題して、全身麻酔の方法や麻酔薬の種類とその作用機序を解説していただきました。また近年、麻酔前投与としてよく使われている、副作用の少ないクロニジンの紹介がありました。さらに、術後鎮痛薬としてモルヒネやフェンタミンのデータを示いただき、ヒトでの麻酔法の現状と最近の知見についてのご講演でした。

次に、東京大学農学部獣医外科の西村亮平先生から、獣医臨床麻酔からイヌ・ネコを中

心とした周術期麻酔管理の解説がありました。麻酔をかける前の術前評価として、動物の健康状態からクラス分けに分類している事や麻酔方法のプランニングはどのように行うか、麻酔前投与薬の目的、吸入麻酔、麻酔の維持方法、術後の疼痛管理など、我々が日頃から問題としている事について詳しい解説がありました。

午後からは、「実験に及ぼす麻酔の影響とその対応」として予研 筑波霊長類センターの吉田高志先生からは、カニクイザルを用いての塩酸ケタミン麻酔が視床下部、下垂体に及ぼす影響と血液学的及び血清生化学的測定値に及ぼす影響についてご講演がありました。また、(株)CSK リサーチパークの古藤正男先生からは、モンキーチェアーを用いての無麻酔下サルでの体温、心拍数の日内変動の紹介をしていただきました。さらに、第一製薬(株)貝原剛規先生からは、先生の今までの御経験から麻酔の使用方法について動物福祉の観点からご講演していただきました。

次に「各施設における無麻酔下サル類の取扱い手技紹介」では、当協会の浜野より筑波霊長類センターで行っている手技の報告がありました。追加発表として三共(株)佐藤 透先生、水町涼治先生からは筒状保定器を用いた保定方法を紹介していただきました。また、山之内製薬(株)成田 幸先生、真鍋 洋先生、日本E.D.M.斉藤亮一先生、武田薬品(株)中下富雄先生の方々にはモンキーチェアーを用いての取扱い手技の報告でした。さらに、塩野義製薬(株)山下武夫先生にはサル類の保定台調教について、京大霊長研 前田典彦先生には狭

体ケージを用いての取扱い手技のご発表をいただき無麻酔下でのサル類の取扱いについて各施設でいろんな工夫がなされており、とても参考になりました。

以上のように、どのセッションでも多くの参加者から質問があいつぎ、総合討論では今後の麻酔の取り扱いについて活発な意見交換がありました。さらに、懇親会でも参加者の方々との意見交換の場として盛大に盛り上がり、セミナーを無事に終了する事ができました。また、アンケート調査に御協力してくださったすべての皆様から勉強になったとの御感想をいただき実行委員一同、企画した甲斐があったと喜んでいます。

今後は、当協会のセミナーが広く知られるように、E-mail 等も活用し、皆様とともに講習できる場、意見交換ができる「予防衛生協会セミナー」にしたいと考えております。

稿を終えるにあたって今回のセミナーに御協力をいただきました講師の先生、追加発表に対して快くお引き受けいただきました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

《学会報告》

14th Symposium on Non-human Primate Model for AIDS

森 一泰

今年のシンポジウムは、オレゴン霊長類研究センターにより企画運営されるが、私にとっては、'89年に参加して以来2回目のポートランド訪問となった。前回のシンポジウムでは、type-D retrovirus の発表があったことが、

思い出される。TPC では、昨今関心を集めているが、このシンポジウムでは、それ以後ほとんど注目されなかった。サルの病気は、ヒトの病気との関連性がある価値が有るという現実があらためて痛感される。

霊長類センターを訪問したのは、今回が初めてだ。日本から来ると研究施設見学も重要な仕事となる。ポートランドから、タクシーで約 30 分の郊外の山野の中にオレゴン霊長類研究センターはあった。ここでは、Dr. Axthelium に動物実験棟を案内してもらった。2 年前に約 700 万ドルの建設費で建てられた最新鋭の建物だ。建物は、外科的処置を伴う動物実験区域と P3 感染実験区域からなる。surgery の区域は、3 つの手術室、集中治療室、解剖室、処置室、器具滅菌の部屋、医薬品保存室、などからなり、常勤の医師、獣医師、研究補助員が働いている。私にとって印象的であったことは、今まで訪問したいくつかの霊長類センターでは感じなかった設備の充実と清潔さであった。解剖室に備えられていたバイオセフティ対応の解剖台は、TPC にも将来導入できればと思った。この区域に収容されているサルは、ほとんど特殊な手術をされ頭、首にカテーテルがつながっていた。サルを用いた医学実験施設という言葉がふさわしい。

次に P3 施設を見せてもらった。ここでは、マスクとガウンを着けなければならない。surgery の区域と同様に手術室、集中治療室、解剖室、処置室があった。ここでは、動物室に併設されていた大型のサルケージの滅菌機と洗浄機が目についた。衛生上問題となるケ

ージの滅菌洗浄が完全自動化されている。約 120 頭のサルが収容が可能で、SIV 等の感染実験が行われている。P2 レベルの SIV 実験を P3 で行っているのは、政治的理由と施設建設費が、P2 と比べ若干高い程度だからだそうである。日本では考えられない話だ。

シンポジウムは、ポートランド・ヒルトンホテルで 10/23～10/26 におこなわれた。印象に残った発表を簡単に以下に紹介する。

まず Aaron Diamond AIDS 研究センターからの 3 報告

David Ho: 彼は、昨年の週刊誌タイムの Man of The Year に選ばれたことは記憶に新しい。combination therapy による AIDS 治療研究データの解析とこれからの必要とされる治療法について述べた。ウイルスは、活性化 T 細胞、マクロファージ、不顕性感染細胞から産生されるが、約 90%のウイルスは活性化 T 細胞から産生され、これらの細胞は combination therapy により短期間に除くことができるようになった。今後の課題は、ウイルスが感染しているマクロファージ、不顕性感染細胞を完全に除くことだ。方法としては、これらの細胞を活性化し免疫系による認識を容易にする。より強いウイルス合成阻害剤を治療薬に加えることなどが考えられる。

Preston Marx: エイズウイルスの感染ルートとして重要な生殖器からの感染モデルとして SIV による経腔感染(vaginal infection)について研究を行っているが、今回は、粘膜上皮(mucosal epithelium)が感染性の効率を決めていることを報告した。性ホルモンの一つ progesterone が腔粘膜上皮(vaginal mucosal

epithelium)を薄し、その結果、ウイルスの感染性が高くなる(約 8 倍)ことがその理由である。

Zwei Chen: 今年の AIDS 研究の重要な発見の一つである Chemokine receptors について、種々の SIV を用い調べたところ CCR-5 が SIV の co-receptor として機能することが判明した。ところが、SIV の増殖に用いられる T 細胞 CEM × 174 は、CCR-5 を発現しないこと、CCR5 のリガンドである RANTES, MIP1alpha, MIP1beta は SIV 感染を抑制しないことから SIV は、別のレセプターを使っていると考えた。彼らは GTP binding 7 transmembrane receptors の共通 DNA 配列から SIV の co-receptor をとして機能する新しい cDNA を単離した。

pathogenic SHIV については、Keith Reimann (Beth Israel Hospital), Riri Shibata (NIAD, NIH), P. Luciw (UC Davis)が HIV-1 env による病原性を持つ SHIV を報告した。

エイズワクチンについては、S L. Hu(Bristol Meyers and Squibb)は recombinant vaccinia がワクチンとして有効であることを、SHIVIIIIB(vpu+)を用いた感染実験から、Norman Letvin (Beth Israel Hospital)は、DNA ワクチンがエイズワクチンとして有効であることを、env 遺伝子を cytomegalo virus promoter により発現する plasmid を用いた実験により報告した。nef deletion SIV による attenuated virus vaccine については、EJ Stott(National Institute for Biological Standard)が HIV-1 env, HIV-1 nef をもつ SHIV 感染に対しても有効であるが、感染防御の機序については、依然として不明であると述べた。

nef の function については, UC Davis の I. H. Kahn は, SH3 Ligand homology domain の重要性について, ET Sawai は, nef と associate している 2 の蛋白のひとつが p21 associated kinases(PAK)であると報告した。

《霊長類フォーラム便り》

霊長類フォーラム連続講座の紹介(その 2)

From the Primate Forum

1997 年 4 月現在, 霊長類フォーラムでは以下の三つの連続講座が行われております。

そのタイトルを前号に引き続き掲載いたします。

山内一也先生による「人獣共通感染症」

後藤信男先生による「成長研究と実験動物」, 「ウルグアイ便り」

安田徳一先生による「集団遺伝学」

「人獣共通感染症」:現在 52 回を数えています。前号で, 山内先生のご紹介と, 43 回までのタイトルをお知らせいたしました。それ以降のタイトルを下記にご案内いたします。

第 44 回 牛海綿状脳症をめぐる最近の話題

第 45 回 牛海綿状脳症(BSE)をめぐる話題:サル海綿状脳症と麻疹猫

第 46 回 馬モービリウイルス感染とその自然宿主

第 47 回 新型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)と牛海綿状脳症(BSE)の関係について

第 48 回 コーモリからの狂犬病感染

第 49 回 伝達性海綿状脳症(TSE)の研究に関する英国, フランスの最近の状況

第 50 回 SV40 と人の癌の関連が再燃

第 51 回 動物バイオテクノロジーの進展:クローン羊の技術開発の背景

第 52 回 異種移植の倫理に関する報告書

「成長研究と実験動物」:講師は元神戸大学農学部教授の後藤信男先生です。先生は, 「成長談話会」の設立や, わが国最初の成長に関する雑誌, 「成長」の創刊に関われ, 「成長」研究の第一人者でいらっしゃいます。先生の御造詣の深さは, フォーラムの講師として最適であり, その暖い御人柄が, 講座の行間に溢れています。

尚「成長研究と実験動物」は, 先生がこの一月から半年間, JICA のお仕事で, 南米のウルグアイに滞在されることになった為, 20 回をもって終了いたしました。しかし, 先生のウルグアイ滞在は, 私どもにとって, ウルグアイという国を知る良いチャンスなので, 「ウルグアイ便り」として, 講座を続けていただいております。

- 第1回 はじめに
- 第2回 成長の研究の特徴
- 第3回 成長にかかわる研究分野
- 第4回 清水三雄先生と成長談話会
- 第5回 成長解析における実験動物の利点
- 第6回 成長の解析
- 第7回 個成長と平均成長
- 第8回 成長曲線
- 第9回 増加量・増加率
- 第10回 成長のリズム
- 第11回 生物(生理)学的時間
- 第12回 相対成長多相アロメトリー(変移点)
- 第13回 変移点の検出
- 第14回 α のその他の生物学的意味
- 第15回 多変量アロメトリー
- 第16回 相対変異と相対成長
- 第17回 アロメトリーに関する問題点
- 第18回 成長研究と疾患モデル動物
- 第19回 成長研究と形質転換動物
- 第20回 成長研究と多変量解析

(追補)サル類を対象とした成長データ解析例

(吉田高志)

「ウルグアイ便り」

- 第1回 ラ・プラタ河, ポシートス近辺
- 第2回 物価について
- 第3回 はじめての腎症候性出血熱か?
- 第4回 ウルグアイのポピュラー音楽
- 第5回 ウルグアイの大学

「集団遺伝学」;講師の安田徳一先生は、科学技術庁放射線医学総合研究所(放医研)を御定年退職されて、現在は、(財)遺伝学普及会(遺伝研)にお勤めです。数学のご出身で、遺伝学に進まれたというご経歴をおもちで、その後、何度も海外留学をなさっていらっしゃいます。特に、ハワイ

大学では、木村、ライト、クロー、モルトンといった集団遺伝学の大先生方との幸運な出会いがあったということです。フォーラム上ではテキストスタイルと制約がありますが、先生はいろいろと工夫されて、お忙しい時間を割いて、講義を続けて下さいます。以下にこれまでのタイトルを掲載いたします。

第1回

自己紹介と講義の予定

第2回

1. 遺伝子の概念

1.1 因子としての遺伝子

1.2 遺伝子の物理

1.3 遺伝子の生物学

2. 遺伝子の年表

3. 古典および分子集団遺伝学

第3回

2. 遺伝子プール

2.1 遺伝子, 遺伝子型, 表現型

2.2 個体と集団

2.3 交配

2.4 メンデル集団の例

2.5 対立遺伝子の数

第4回

第1回～第3回の講義の復習。トライ&チェック

第5回

3. 遺伝子頻度

4. 遺伝子型の対合: 交配頻度

4.1 任意交配

4.2 任意交配から予測される子どもの遺伝子型頻度

4.3.1 ハーディ・ワインベルグの法則の科学史

第6回

4.3.2 ハーディ・ワインベルグの法則(一般化)

4.3.2.1 復対立遺伝子座への拡張

4.3.2.2 X連鎖遺伝子

4.3.2.3 2 遺伝子座:配偶子の頻度

第 7 回

4.3.3 ハーディ・ワインベルグの法則(応用例)

4.3.3.1 遺伝子頻度の推定とハーディ・ワインベルグ(HW)の法則

第 8 回

4.3.3.2 X 連鎖遺伝子の頻度

4.3.3.3 ハプロタイプ haplotype の頻度

第 9 回

5. 遺伝子の対合

5.1 近親交配(同系交配)inbreeding

5.1.1 親縁係数と近交系数

5.1.2 その他のパラメータ

5.1.3 同系交配の基礎理論の科学史

第 10 回

5.2 同系交配によるヘテロ個体の減少率

5.3 集団がいくつかの部分集団で構成されている場合

第 11 回

5.4 表現型への近親婚の効果

5.5 2 座位近交系数

第 12 回

5.6 統計の尺度

5.7 量的形質のモデル

5.8 量的形質の値

5.9 集団の平均

第 13 回

5.10 集団の分散

第 14 回

5.10 近親の間の相関

5.10.1 コッターマンの k 係数(Cotterman 1940)

5.11 量的形質への近交の影響