

霊長類医科学 研究センターにおける カニクイザルの健康管理



目 次

1. カニクイザルの健康管理.....	3
2. 定期健康診断で発見された異常所見.....	5
3. 検査項目.....	6
4. カニクイザルコロニーのSPF化計画と実績.....	10
5. サル類の感染症 図説.....	11

社団法人 予防衛生協会
独立行政法人 医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター

はじめに

社団法人予防衛生協会は、1978年から国立感染症研究所の委託を受け、筑波医学実験用霊長類センター（TPC）で実験用サル類の繁殖育成と健康管理業務に従事して参りました。

2005年からは、TPCは独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センターとなり、協会は今まで同様業務を委託されました。

また、1994年からは、サル類を取り扱う研究者の支援を目的として、サル類の一般臨床および微生物検査の受託事業も行っています。特に、微生物検査においては、エボラウイルス、Bウイルス等危険度が高く国内では取り扱うことが出来ない病原体について、米国BioReliance社とのライセンス契約により不活化抗原の提供を受けて検査を実施しています。

さらに、サル類の疾病解析及び診断技術開発等の事業も行っています。

この小冊子では、実験用サル類の健康管理の実際や、サル類の感染症とその検査方法を紹介します。健康なサルを用いて効率良く、精度の高い研究が行われるための一助になれば幸いです。

表紙写真

1963年（昭和38年）、国立予防衛生研究所・獣疫部（現国立感染症研究所・村山分室 武蔵村山市）生まれ。「太郎」の愛称で親しまれた。1978年、村山分室からTPCに移り長年種オスとして活躍し、約30歳（ヒトの90歳に相当）の高齢で死亡した。



① カニクイザルの健康管理

カニクイザルの健康管理は、コロニーにおける毎日の健康観察、定期健康診断と離乳時のウイルス抗体検査（仔ザル）及び定期体重測定などが行われます。

（１）毎日の健康観察

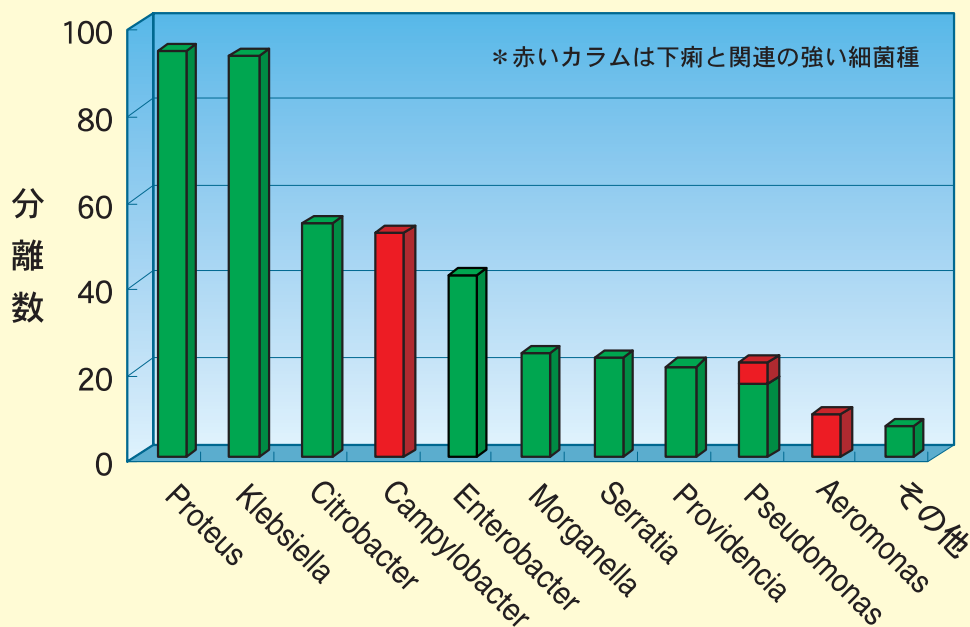
毎日の健康観察において、異常が認められた場合は、臨床検査を実施します。たとえば、下痢が続き、整腸剤等の治療によって症状の改善が認められない場合は、細菌検査や寄生虫検査を行い、原因を調べます。



健康観察

1頭毎に活動性、食欲、便性状等を観察し、データをコンピュータに転送します。

下痢便から分離された細菌（1998年～2000年；361検体）





(2) 定期健康診断

定期健康診断は全頭について2年に1回実施され、その結果をもとに他の検査や治療等が行なわれるとともに、全ての検査データはコンピュータで管理、解析されます。



外部および触診検査と採血



聴 診

定期健康診断の目的

- 1：繁殖コロニーの健康管理
- 2：微生物学的モニタリング
- 3：生理学的基础データの解析
- 4：血清保存
(60,000本以上を保存)

定期健康診断の検査項目

- 1：外部検査、口腔内検査、触診、聴診
- 2：体重測定
- 3：血液・血清生化学検査
- 4：ツベルクリン反応試験
- 5：ウイルス抗体検査
(Bウイルス、サル水痘ウイルス)
- 6：眼科学検査

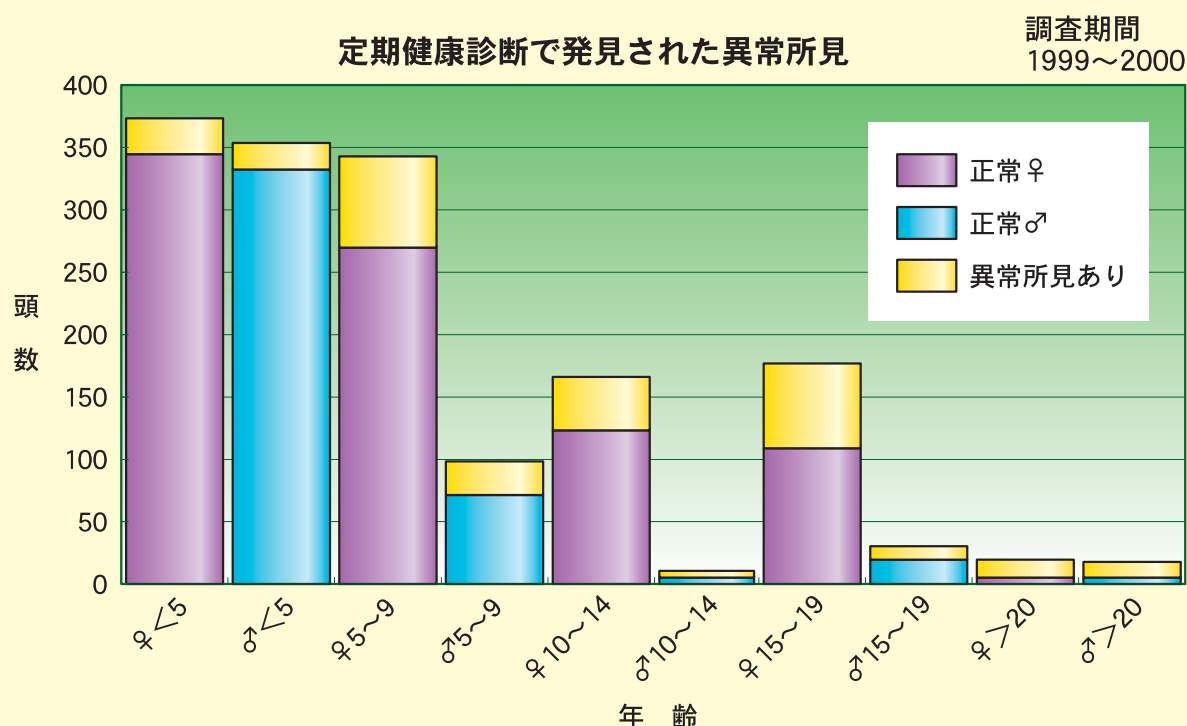
定期健康診断では上記項目が検査されますが、ワクチンの検定や実験に用いられるサルは必要に応じてその他の検査が追加されます。



2 定期健康診断で発見された異常所見

定期健康診断により、異常なサルが発見された場合は、適切な処置を行うとともに、疾患モデルとしての利用について検討します。

5歳齢以下の幼若期に認められた異常は加齢とともに消失する場合があります。また、加齢に伴って糖尿病等の代謝性疾患や子宮内膜症等の生殖器疾患が増えてきます。



神経筋運動器疾患；骨格の異常や全身の発達障害
循環器疾患；弁膜症、不整脈
代謝性疾患；糖尿病、高脂血症、肥満
眼疾患；黄斑変性、白内障

消化器疾患；下痢症、鼓腸症、鼠径ヘルニア
血液疾患；貧血、白血病
生殖器疾患；子宮内膜症

眼底像

眼底黄斑部（図の中央部）に微細な灰白色から黄白色の斑点が観察される。



正常



黄斑変性

3 検査項目

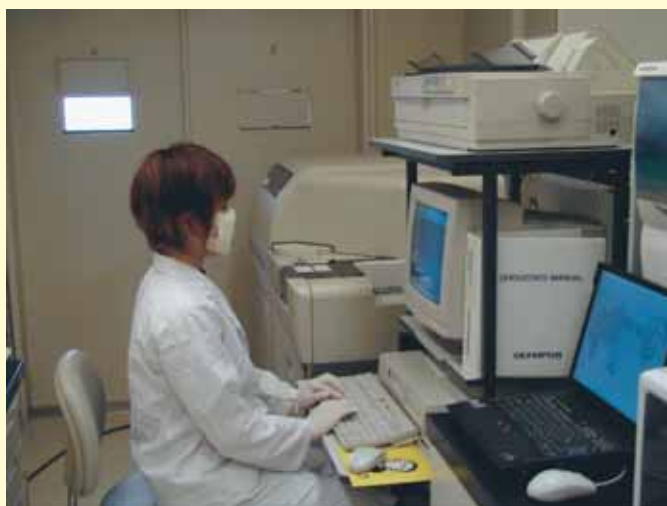
(1) 血液・血清生化学検査

血液・血清生化学検査の値は、動物種、年齢、性別、飼育条件等により異なります。

TPCでは年齢の明らかな約2,000頭のカニクイザルについて、各検査値の正常範囲を決め、異常値が認められた個体については、原因究明のための追加検査を実施しています。



血球計算機（バイオセーフティ対応密閉型）



オートアナライザー

TPCにおけるメスカニクイザルの血液及び血清生化学値

9～10歳齢メスカニクイザルの平均値

項 目	平均値	単位
白血球数 (WBC)	93	$\times 10^2 / \mu\text{l}$
赤血球数 (RBC)	561	$\times 10^4 / \mu\text{l}$
血色素量 (HGB)	12.3	g/dl
ヘマトクリット値 (HCT)	38.2	%
平均赤血球容積 (MCV)	68.3	fl
平均赤血球血色素量 (MCH)	22.1	pg
血小板数 (PLT)	42.3	$\times 10^4 / \mu\text{l}$
小型白血球比率 (W-SCR)	38.7	%
大型白血球比率 (W-LCR)	61.3	%

5～20歳齢メスカニクイザルの平均値

項 目	平均値	単位
総蛋白 (TP)	7.2	g/dl
アルブミン (ALB)	4.0	g/dl
尿素窒素 (BUN)	16.9	mg/dl
グルコース (GLU)	47	mg/dl
総コレステロール (T-CHO)	167	mg/dl
中性脂肪 (TG)	30	mg/dl
無機リン (P)	3.9	mg/dl
カルシウム (Ca)	8.8	mg/dl
G O T	42	IU/l
G P T	47	IU/l
アルカリフォスファターゼ (ALP)	453	IU/l
C 反応性蛋白 (CRP)	<0.22	mg/dl



(2) ツベルクリン反応試験（結核検査）

サル類のツベルクリン反応試験では0.1mlの動物用オールドツベルクリン液（2,000 IU）を眼瞼皮内に接種後48時間、72時間における結核菌に対する遅延型アレルギー反応を観察します。写真は結核死菌を実験接種したアカゲザルで観察されたツベルクリン陽性反応（右眼瞼）です。

結核はヒトの社会でも再興感染症として問題になっており、サルの飼育者、研究者がサルコロニー内に結核菌を持ち込まないよう注意が必要です。

結核の最終診断は結核菌分離、レントゲン検査、PCR検査、抗結核菌抗体および細胞性免疫検査を組み合わせで行います。



ツベルクリン反応試験陽性例

ツベルクリン反応試験判定基準（OIE基準）

陰 性	0	反応無し。
	1	注射針を刺した局所が青または紫色。
	2	紅斑が認められるが腫脹無し。
疑陽性	3	わずかに腫脹と紅斑あり。 わずかに腫脹が認められるが紅斑無し。
陽 性	4	紅斑と明瞭な腫脹あり。眼瞼下垂。
	5	眼瞼閉塞、腫脹、壊死。

再 検 査：2週間以上の間隔において再度ツベルクリン反応試験を実施
（初回ツベルクリンがブースター効果をもつ）
鳥型PPDによるツベルクリン反応試験

確 認 検 査：結核菌分離、レントゲン撮影、PCR検査、抗結核菌抗体検査、細胞性免疫検査

予防と治療：サル類におけるBCGの予防効果は不確定
頻回ツベルクリン反応試験による感染ザルの早期検出と排除
ヒトからの感染防御体制



(3) ウイルス抗体検査

① B ウイルス



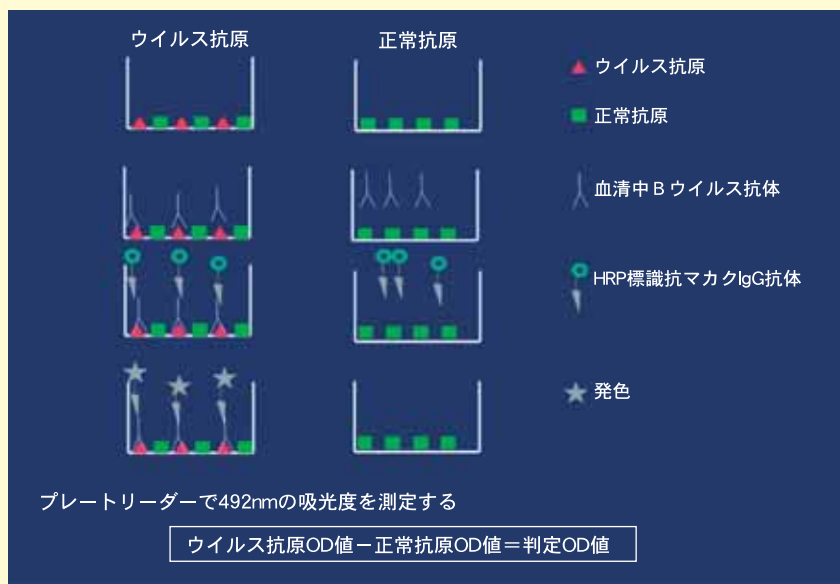
Bウイルス感染によるサル口腔内潰瘍

Bウイルス病

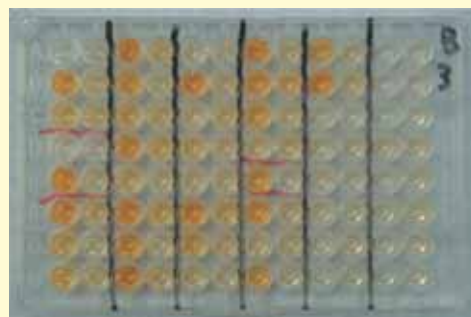
Bウイルスはマカク属サル類に広範に感染しているヘルペスウイルスの一種です。マカク属サルはBウイルスに感染してもほとんどの場合は無症状ですが、口腔内潰瘍等の軽い症状を示すこともあります。

一方、ヒトがBウイルスに感染した場合は致死的な脳脊髄炎を起こすため、早期診断と抗ウイルス剤治療が重要です。

測定方法

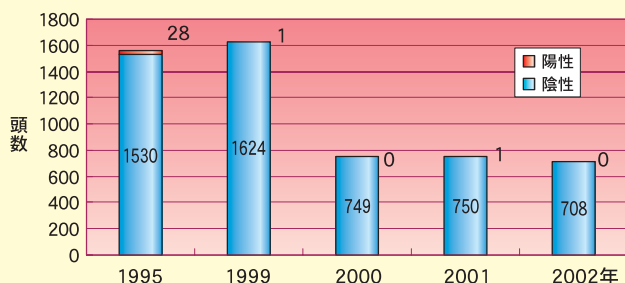


酵素免疫吸着法 (ELISA)によるBウイルス抗体検査



上の写真で発色している所が抗体陽性

TPCでのBウイルス抗体検査結果



TPCでは1995年よりBウイルスのSPF化計画を開始しました。

1995年に28頭のBウイルス抗体陽性ザルを繁殖コロニーから排除後、1999年と2001年に1頭の陽性ザルが検出されましたが、それ以来、繁殖コロニーで陽性ザルは認められていません。



②サル水痘ウイルス (SVV)



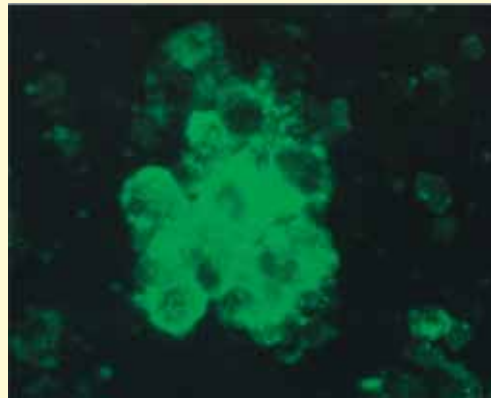
サル水痘症で見られる全身性発疹

サル水痘症

ヘルペスウイルスの一種であるサル水痘ウイルスの感染により発症する全身性発疹疾患で死亡率の高い疾病です。サルコロニーでの集団感染例では、治療をしない場合、死亡率は40～60%と報告されています。

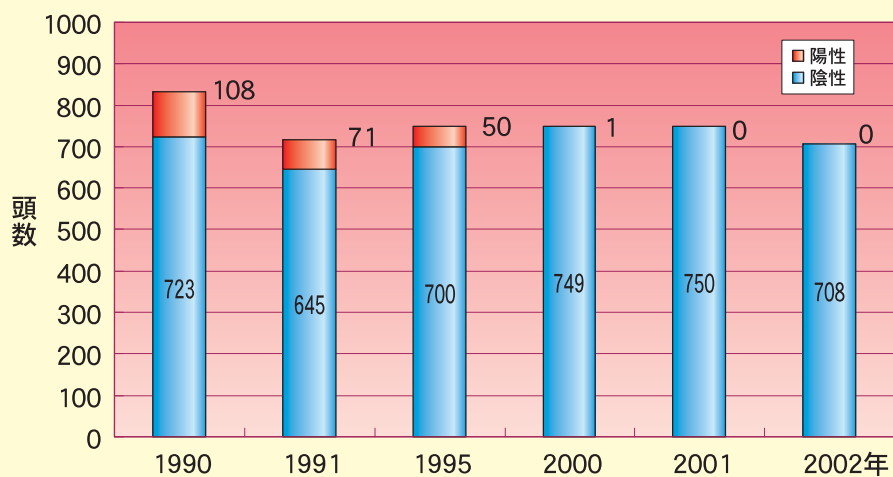
感染サルは抗体検査等で検出します。

ヒトには感染しません。



間接蛍光抗体法 (IFA)によるSVV抗体陽性例

TPCコロニーにおけるSVV抗体検査結果



1989年11月から翌年4月にかけてTPCでサル水痘症の流行が発生しました。流行終息後1990年より、定期健康診断や離乳時の抗体検査を重ね、感染ザルをコロニーから排除した結果、2000年に1頭の抗体陽性ザルを検出した。以降、繁殖コロニーで陽性ザルは認められていません。

4

カニクイザルコロニーのSPF化計画と実績

1978年～1982年
対象病原体

Bウイルス
麻疹ウイルス
赤痢菌
サルモネラ
結核菌
蠕虫

第1期SPF化計画
ワクチン国家検定、
一般研究用SPFサル
生産

1983年～1994年
対象病原体

Bウイルス
サル水痘ウイルス (SVV)
サルエイズウイルス (SIV)
サルT細胞白血病ウイルス (STLV-1)
サルD型レトロウイルス (SRV/D)
蠕虫

第2期SPF化計画
AIDS研究、遺伝子治療研究用
SPFサル生産

1995年～2002年
対象病原体

Bウイルス
サル水痘ウイルス
サルD型レトロウイルス
蠕虫

2003年以降
対象病原体

サルEBV
サルサイトメガロウイルス
サルフォーミーウイルス
蠕虫

第3期SPF化計画
臓器移植等
高度免疫抑制実験用
SPFサル生産

排除

麻疹ウイルス
赤痢菌
サルモネラ
結核菌

排除

サルエイズウイルス
サルT細胞白血病ウイルス

排除

Bウイルス
サル水痘ウイルス
サルD型レトロウイルス
(一部のコロニー)



5 サル類の感染症 図説

ヒトと動物の両方に感染する病気を人獣共通感染症といいます。サル類は系統学的にヒトに近縁であるため、人獣共通感染症が多数報告されています。

また、ヒトには感染しませんが、サル類に対しては重篤な症状を引き起こすサル特異感染症もあります。

サル類の主な感染症

ウイルス	細菌	原虫
サル天然痘*	赤痢*	マラリア
Bウイルス病*	サルモネラ症*	アメーバ赤痢*
サル水痘症	エルシニア症*	大腸バランチジウム症*
ヘルペスサイミリ感染症	キャンピロバクター症*	ジアルジア症*
ヘルペスタマリヌス感染症	結核*	
サルエイズ (SIV)	非定型抗酸菌症*	
サルD型レトロウイルス (SRV/D) 症	ハンセン氏病*	寄生虫
サルT細胞白血病	野兎病*	蠕虫感染症*
エボラ、マールブルグ病*	類鼻そ病*	フィラリア症*
肝炎 (A型、B型)	レプトスピラ病*	
麻疹*		
狂犬病*		
黄熱*		

* サル-ヒト共通感染症

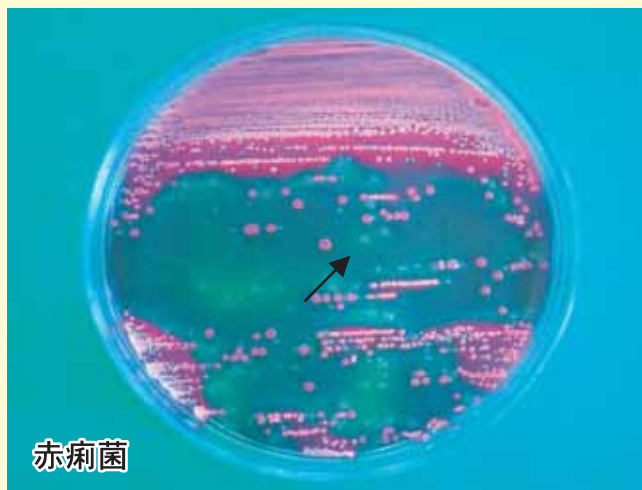
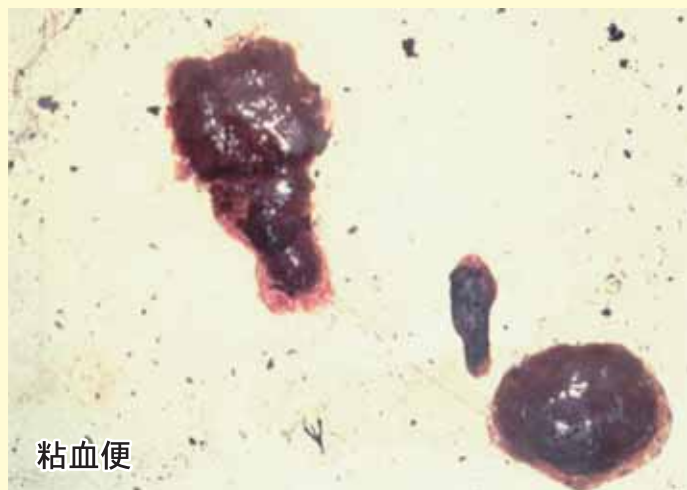
(社) 予防衛生協会では、これら感染症に係る検査を行っています。

病原体に感染しても、無症状期、不顕性感染、潜伏感染状態では症状が確認されません。サル類を取り扱う場合は防護衣、手袋などの予防安全対策を講ずることが重要です。

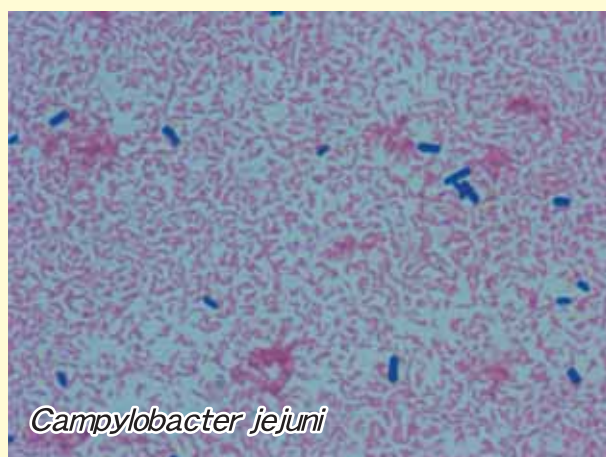


(1) 細菌感染症

輸入検疫期間中のサルでは赤痢菌が検出されることがあります。赤痢症では写真の様な粘血便を排出します。糞便検査で赤痢菌が検出されたサルに対しては抗生物質による治療を行い、治療後赤痢菌陰性を確認することが必要です。



白い半透明の点が赤痢菌のコロニーです。



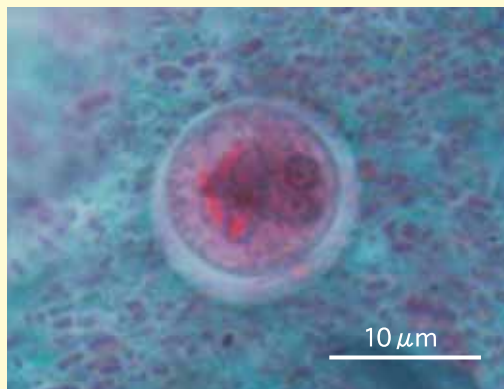
長期下痢症ザルからキャンピロバクターが検出されることがあります。(3ページ参照)

幼若ザルでは重篤な症状を示すことがあるので、早期治療が必要です。

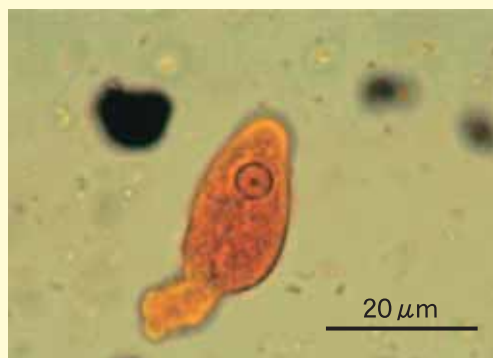


(2) 原虫感染症

赤痢アメーバ



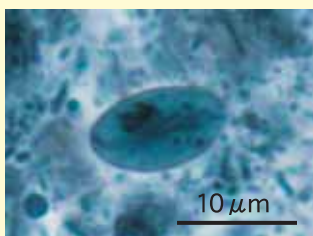
赤痢アメーバシスト



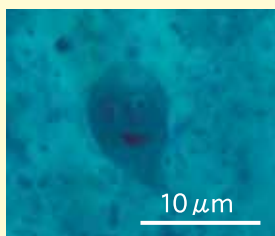
赤痢アメーバ栄養体

赤痢アメーバの検査では、形態学的に区別ができない赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) と非病原性アメーバである *E. dispar* との判別が重要です。ザイモデーム検査、PCR法等の検査で確定診断を行います。

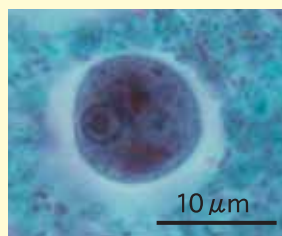
サル類で見られるその他の糞便内原虫



ランブル鞭毛虫
シスト



ランブル鞭毛虫
栄養体



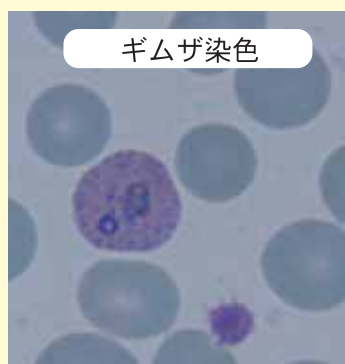
E. Chattoni
シスト



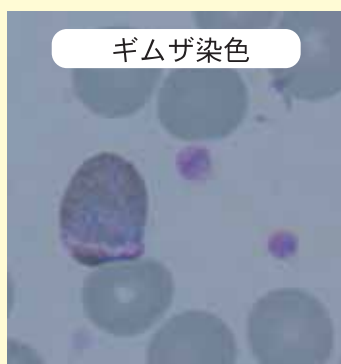
大腸バランチジウム
シスト

サル類のマラリア原虫

サル類にはヒトのマラリアとは別のサル固有マラリア原虫が感染します。ヒトのマラリア原虫には、4種類（三日熱マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、卵型マラリア原虫）ありますが、サルのマラリア原虫もこれに相当するものが報告されています。



サルマラリア原虫
輪状体



サルマラリア原虫
生殖母体



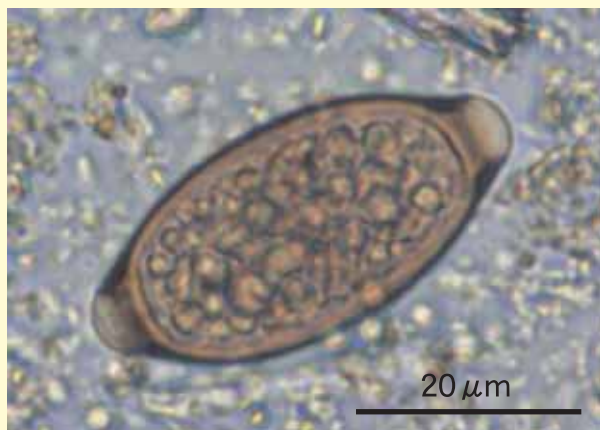
サルマラリア原虫生殖母体分裂



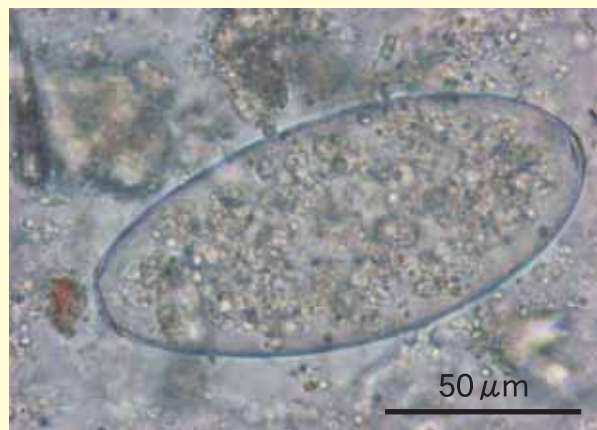
(3) 寄生虫感染症

寄生虫感染症はサル類で多く見られますが、無症状の場合が多い感染症です。しかし、実験中のストレス等で症状が顕性化する場合があります。

サル類に見られる寄生虫



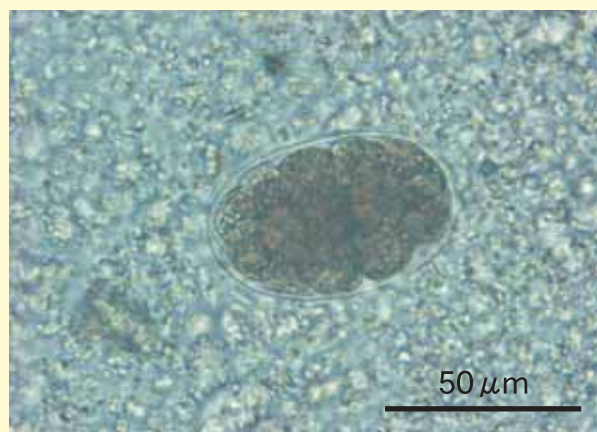
鞭虫卵



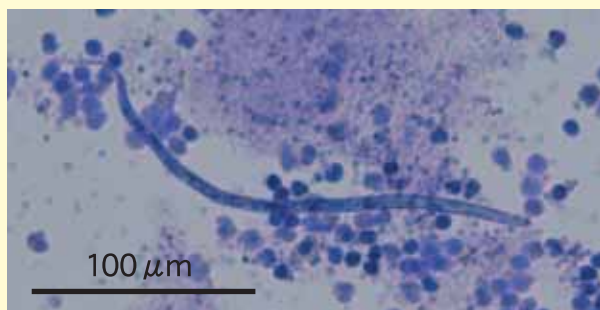
双口吸虫卵



糞線虫卵



腸結節虫卵



ミクロフィラリア



シラミ卵

社団法人 予防衛生協会

事業内容

1. 独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター及び霊長類医科学実験施設の委託管理
2. 輸入サル類の受託検疫
3. サル類の各種受託検査
4. サル類を用いた受託試験・研究支援
5. 研究奨励賞・技術奨励賞の授与等の公益事業

*サル類の受託検査については米国BioReliance社と提携し、エボラウイルス等日本では取り扱いできないウイルス検査に係る試薬の提供を受けています。

予防衛生協会では、霊長類医科学研究センターにおける約1,500頭のカニクイザル繁殖コロニーの飼育・健康管理業務に加えて、受託検疫、受託検査、センター内の霊長類医科学実験施設あるいは霊長類感染症実験施設で実施されている各種研究の支援事業を実施しています。



施設までの経路〈交通案内〉

- つくばエクスプレス 万博記念公園駅 タクシー 5分
- つくばエクスプレス 研究学園駅 タクシー 5分
- つくばエクスプレス つくば駅 タクシー 10分
- J R 常磐線 牛久駅 タクシー 25分
- 常磐自動車高速バス J R 東京駅八重洲南口発
- 常磐自動車高速バス つくばバスセンター下車
- 常磐自動車高速バス バスセンター タクシー 10分
- 常磐高速自動車道 谷田部 I.C. より約 7 分

発行 社団法人 予防衛生協会

〒305-0843 茨城県つくば市八幡台 1
Tel. 029-837-2121 Fax. 029-837-2299
<http://www.primate.or.jp>

平成17年 6 月 1 日発行