

第1回 霊長類医科学フォーラム
霊長類医科学研究センターのグランドデザイン

抄録集

日時：平成17年12月8日(木)

場所：文部科学省研究交流センター

(茨城県つくば市竹園2-20-5)

主催：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
社団法人 予防衛生協会

後援：厚生労働省

文部科学省

農林水産省

協賛：国立感染症研究所

<プログラム>

<開会>

9:00 開会の挨拶 独立行政法人 医薬基盤研究所 理事長 山西 弘一
社団法人 予防衛生協会 理事長 吉倉 廣

<午前：一般講演> 霊長類におけるリサーチリソースの開発

	座長	基盤研	吉田 高志	
9:20	霊長類におけるリサーチリソースの開発	基盤研	吉田 高志	2 頁
9:35	カニクイザルの繁殖・育成のための技術的戦略	基盤研	山海 直	3 頁
10:05	カニクイザル繁殖コロニーの微生物学的モニタリングと SPF 化	予防衛生協会	藤本 浩二	5 頁
10:35	<休憩> 15 分			
10:50	ニホンザルバイオリソースプロジェクトの現況と将来展望	生理研	伊佐 正	6 頁

<トピックス>

	座長	基盤研	明里 宏文	
11:20	バイオサンプル、病原体の航空機輸送	(株)ワールド・クウリアー	市村 哲也	7 頁

11:50 <昼食> 第2会議室

<予防衛生協会研究助成事業>

12:45 研究奨励賞および技術奨励賞授与式
研究奨励賞：「カニクイザル眼におけるレーザー照射誘発高眼圧の網膜及び視神経への影響」 岐阜薬科大 嶋澤 雅光
技術奨励賞：「心と施設の豊かさ」 京大霊長研 熊崎 清則
技術奨励賞：「サルを用いた神経生理学的研究用の実験システムの構築」 筑波大 小林 浩三

<前年度受賞者講演>

	座長	予防衛生協会	藤本 浩二	
13:00	マカカ属サルのアルファヘルペスウイルスの体系的遺伝子解析	長崎大	大沢 一貴	9 頁

<特別講演>

	座長	予防衛生協会	向井 隼三郎	
13:30	米国チューレーン霊長類センターの戦略	チューレーン霊長類センター	Marcelo J Kuroda	11 頁
14:30	<休憩> 15 分			

<午後：一般講演> 霊長類を用いた疾患モデルの開発

	座長	基盤研	明里 宏文	
14:45	霊長類を用いた疾患モデルの開発	基盤研	明里 宏文	12 頁
15:00	サル類を用いた AIDS モデルの歴史と展望	感染研	森 一泰	13 頁
15:30	加齢性脳神経疾患の霊長類モデル	基盤研	木村 展之	14 頁
16:00	カニクイザルを用いた脳神経疾患モデル	名古屋市大	間瀬 光人	15 頁

<総括>

16:30 基盤研霊長類センター長 寺尾 恵治
16:45 懇親会会場へ移動
17:00 懇親会 (90 分)「エポカル 1 F 会議室 102」
18:30 閉会

< 午前の部 >

霊長類におけるリサーチリソースの開発

座長 基盤研 吉田 高志

「霊長類におけるリサーチリソースの開発」

基盤研 吉田 高志

「カニクイザルの繁殖・育成のための技術的戦略」

基盤研 山海 直

カニクイザル繁殖コロニーの微生物学的モニタリングとSPF化」

予防衛生協会 藤本 浩二

「ニホンザルバイオリソースプロジェクトの現況と将来展望」

生理研 伊佐 正

トピックス

座長 基盤研 明里 宏文

「バイオサンプル、病原体の航空機輸送」

株式会社ワールド・クウリアー 市村 哲也

霊長類におけるリサーチリソースの開発

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
資源開発研究室 吉田 高志

霊長類医科学研究センターは、サル類を用いて医薬品や医療技術の開発を実施するとともにそのために必要とされるサル類研究資源の開発・保存・品質管理および供給を行っている。

1978年に国立予防衛生研究所(現 国立感染症研究所)筑波支所として発足し、2005年に大阪府に本部のある独立行政法人医薬基盤研究所に移管された。

当センターは医薬基盤研究所のリソース(生物資源)部門に属している。霊長類センターで繁殖・育成されたサルを医科学研究用の生物資源(リソース)と考えたとき、医学基盤研究所の中での霊長類センターの役割は、リソース整備事業・リソース活用事業そして医科学研究施設(非感染実験区)・P2, P3施設(感染実験区)の運営事業の3本の柱をあげることが出来る。

これらの事業を実現するために「遺伝学的・微生物学的に統御された健康なサル類の管理システムの構築」を目指したリソースの開発・保存及び供給、そしてその為の「繁殖育成効率の向上を目指した技術の確立と生殖補助技術の開発に関する研究」さらにリソースの付加価値の付与とその活用として「疾患モデルザルの開発及びそれらの解析に関する研究」に取り組んでいる。また、必ずしも疾患モデルとはいえないが、霊長類センターの繁殖コロニーから退役してくる個体は、長寿科学研究の貴重なリソースとなる。霊長類センターのカニクイザルはおおよそ23歳齢頃に閉経を迎え、閉経後骨粗鬆のモデルにもなりうるようである。

さらにサル類をリソースとして考える場合に、個体レベルでのリソース、組織・細胞レベルでのリソースそして遺伝子レベルでのリソースを考えることも可能である。基盤研究所と(社)予防衛生協会が共同して主催する第一回目のフォーラムとしては主に個体レベルのリソースとしてのサルについて考え、両者が一体となりサルを用いて新規医薬品・医療技術の開発、安全性・有効性の評価を行い実用化の方途を歩んでゆきたい。

施設概要

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、サル類を用いて医薬品や医療に係わる研究、医療技術の開発、さらにサル類研究資源の開発、保存、品質管理及び供給を行っている研究機関である。

事業概要

当施設は、サルの個別飼育ケージの大型化に伴い、既存施設でのサルの収容頭数の減少を補填するために、新たに建設された飼育棟である。サルを健康に管理するための人工保育室や手術室・回復室・レントゲン室等の診断・治療のための設備もそなえられている。

カニクイザルの繁殖・育成のための技術的戦略

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
山海 直

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、使用目的に応じた医科学研究用サル類を繁殖、供給することが大きな役割の一つとなっている。繁殖、育成功率を向上させることは、コロニーの維持、研究利用などの規模に直接関わる重要な課題である。設立から現在に至るまで、生殖生理学的研究が継続して実施され、多くの基礎データが蓄積している。これらのデータは、繁殖コロニーに適したサルの選定、繁殖方式の選択、胎児発育のモニタリング、分娩・育成時の事故防止などに反映されている。

当センターで採用している繁殖方式はメスの排卵時期にあわせてオスと3日間同居させる方法である。月経周期が不規則であり排卵時期の推定が困難な個体に対しては、1日おきに同じオスと同居させる方法や長期間オスと同居させる交配方法を採用している。いずれの方法もメスとオスを1対1で同居させることが基本となっており生まれる個体の親が明確になっている。また、確実に妊娠を判定することができる技術として二つの方法を確立している。もっとも簡便な方法として超音波診断法があげられ交配後5週目以降の診断が可能である。また、胎盤から放出される β -CGの血中濃度を測定することにより交配後3?4週目の早期診断ができる。これらの診断技術と併用して、E2の濃度を測定することで正確に排卵日を把握することができ、妊娠日齢が明確な胎児を得ることができる。

現在、当センターのカニクイザルはフィリピン、インドネシア、マレーシアに由来し、生息地域間での交雑が無いように維持管理されている。また、近郊退化が生じないようにある一定の幅の遺伝的な差異を維持するような計画的な交配が実施されている。また、積極的な兄弟の作成、多世代にわたる家系の維持などにも配慮された交配システムが構築されている。このように遺伝学的に考慮された繁殖管理のもとで構築されたコロニーのサルは生息地域間の差を見出すという生物学的解析を可能にしている。すべての個体は毎日ていねいに観察され、その観察データや維持管理に関わる交配、治療、さらに実験処理などのあらゆるデータがコンピューターに記録される。このコンピュータシステムを用いることで近交化の回避や様々な解析が可能となっている。当センターのような大規模コロニーを維持する過程で骨粗鬆症、糖尿病、心疾患、黄斑変性、子宮内膜症、高脂血症などの自然発生疾患を検出している。このような疾患ザルの解析ツールの一つとして家系管理情報は有用なものとなっている。本システムにより黄斑変性、高脂血症、心疾患などの遺伝性疾患の家系調査とこのような医科学的解析が実施されている。

サル類の生殖補助技術は、研究資源の保存、提供、またそれらの価値を向上させるものとして期待されている。しかし、カニクイザルのように通常の月経周期で1個しか排卵しない動物種では、卵を用いた各種検討が制限される。ホルモン処理は一度に

多数の卵の採取を可能にし、体外受精や顕微授精などに利用される。ここで作出した受精卵を母体内に移植することで産児が得られる。また、凍結保存技術は、貴重な遺伝形質を有した個体の保存方法として有用であり、重篤な感染症が蔓延した時の繁殖コロニーのバックアップとなるだろう。

現在、これまでに蓄積されたデータをもとに繁殖コロニーの再構築を計画している。長年にわたり培われた技術を十分に活用し繁殖率の高いコロニーを作り上げることを目指している。本フォーラムではこれまでのシステムを紹介することで利点と問題点を提示し、これからの戦略を考えるための情報を提供したい。



独 医薬基盤研究所・霊長類医科学研究センターの飼育室

ケージは1段であり糞尿に手がとどかないようになっている。また、ケージの左右の壁が開閉できるようになっており複数のケージを連結することができる。



体外受精・胚移植により生まれた雄カニクイザル

卵胞発育誘起を施した個体より卵を採取し体外受精により受精卵を作出した。その受精卵の発育ステージと同期した雌ザルの卵管に卵を移植して得られたカニクイザルである。

カニクイザル繁殖コロニーの微生物学的モニタリングとSPF化

社団法人 予防衛生協会
藤本 浩二

霊長類医科学研究センターのカニクイザル繁殖コロニーは、1978年のセンター開設後数年間で輸入した約2,000頭の野生由来繁殖用サルを母集団として、以来、自足型屋内継代繁殖を進めている。現在は、野生メスザルから数えて二世代(F2)、三世代(F3)を中心とした約1,500頭の繁殖コロニーを形成している。カニクイザル繁殖コロニーのSPF化に当たっては、対象の病原体を、人獣共通感染症に係わる病原体、サル特異病原体、日和見感染に係わる病原体に大別して、順次SPF化を進め、定期的なモニタリングによりSPFコロニーを維持している。

人獣共通感染症に係わる病原体のうち、赤痢菌、サルモネラ、結核菌については、検疫時検査を実施し、治療処置も含めて未感染ザルを選別した。Bウイルスについては、野生由来ザルの90%以上が抗体陽性であることを確認し、F1ザルについて早期離乳と定期検査を組み合わせ、SPF化を進め、現在、全コロニーでSPF化が完了している。

サル特異病原体のうち、サル水痘ウイルスについては、1989年に霊長類医科学研究センターのカニクイザルコロニーで流行が起こり、その感染力と病原性の強さを体験した。サル水痘ウイルスについては流行終息後、感染ザルを繁殖コロニーから移動させることで、コロニー全体のSPF化を完了している。サルD型レトロウイルスは免疫不全型レトロウイルスであり、コロニーの重度感染が明らかとなり、一段ケージ化など飼育方式の変更も含めて全コロニーのSPF化を進めている。

病原性は低い、免疫抑制下で再活性化が起こり、日和見感染の原因となる病原体については、最近の臓器移植研究や遺伝子治療研究分野で未感染ザルの要求が大きい。このうちサルEBウイルスについては、哺育中の母子感染が主な感染経路であることが明らかとなり、0日齢からの人工哺育実施により陰性ザルを得ることが可能となった。現在、EBウイルスに加え、サルサイトメガロウイルス、サルフォーミーウイルスについても未感染ザルを分離し、小規模のSPFコロニーを維持し、研究に供給している。

講演では、これまで霊長類医科学研究センターで進めてきたカニクイザル繁殖コロニーSPF化の具体例を紹介し、効率的な未感染ザルの検出方法とSPFコロニーの管理について検討したい。

ニホンザルバイオリソースプロジェクトの現況と将来展望

自然科学研究機構 生理学研究所
伊佐 正

日本国内の医学・生命科学研究の中でも特に脳科学の領域では、高次脳機能の研究のためにニホンザルが重要な役割を果たしている。しかし、それらのサルのソースは、有害鳥獣駆除によって捕獲された野生由来のものや、動物園などの繁殖群において余剰とされたものであった。しかし、近年環境省による鳥獣保護事業計画の手直しや、動物実験反対団体の活動などによってこれらのソースからのサルの入手が大変困難になってきている。また、今後の研究の高度化にむけ、コザルを含めた計画繁殖された動物の供給体制の整備を望む声も高くなってきている。このような事情から、一部の神経科学者が霊長類学者と協力して、平成14年度より始まった文部科学省のナショナルバイオリソースプロジェクトに申請し、採択されて開始されたのが本プロジェクトである。このプロジェクトは研究者コミュニティの代表としての自然科学研究機構生理学研究所を中核機関とし、研究者コミュニティの代表者によって構成される運営委員会によって方針を決定しているが、実際の繁殖事業は再委託先である京都大学霊長類研究所と民間業者の施設において行なっている。今年度で4年目を迎え、民間施設での飼育繁殖は順調に展開され、現在供給事業の開始に向けて準備を進めているところである。また、本年度より京都大学霊長類研究所の施設が予算化され、その建設に向けての準備も進んでいる。本日は、これまで私達が行なってきたプロジェクトの概要、これまでの経緯、さらには今後の展望、問題点も含めて概説する。

バイオサンプル、病原体の航空機輸送

株式会社ワールド・クウリアー
市村 哲也

現在、医学、製薬分野の国際化に伴い、バイオ検体の国際輸送が当然のものとなり頻繁に行われています。輸送されるバイオ検体の中には、航空輸送では、“危険”とされているものも少なくありません。航空機による危険物の輸送に関する知識を向上させることは、荷物を確実に輸送するためだけでなく、航空機および乗客乗員の安全を確保する上で重要かつ必須となっています。

危険物の航空輸送に関しては、ICAO (国際民間航空機関)の危険物輸送規則が国際標準として制定されており ICAO 規則をより使いやすく実務的に行えるよう IATA (国際航空運送協会) Dangerous Goods Regulations(危険物規則書)が編纂されています。

ここでは、この IATA Dangerous Goods Regulations のうち、Division 6.2 Infectious Substances (区分 6.2 病気を移しやすい物質)について、そのレギュレーションの理解、航空機搭載に必要な梱包資材、梱包方法、マーキング、ラベル表示、提出書類作成などについての説明を行います。

Dangerous Goods Regulations によれば Division 6.2 Infectious Substances の航空機輸送では、1: 国連規格容器を使用するの梱包、2: 外装梱包への正しいマーキング、ラベルの貼付、3: 航空会社への提出書類である危険物申告書の作成が、荷送人の責任において遂行されなければならないとされていますが、現在、荷送人がこれらのレギュレーションを正しく理解しているケースは稀であると考えられます。Dangerous Goods Regulations においても“危険物輸送の発送に携わるすべての者は教育訓練を受けなければならない。”と明記されていることから、今回お話しすることが Infectious Substances 取り扱いの知識向上のお役に立つことを期待しています。また、あわせて、ヒト、動物由来のバイオ検体輸送についてもそのレギュレーション等の説明を行います。



< 午後の部 >

前年度予防衛生協会研究奨励賞受賞者講演

座長 予防衛生協会 藤本 浩二

「マカカ属サルのアルファヘルペスウイルスの体系的遺伝子解析」

長崎大 大沢 一貴

特別講演

座長 予防衛生協会 向井 鎌三郎

米国チューレーン霊長類センターの戦略」

チューレーン霊長類センター Marcelo J Kuroda

霊長類を用いた疾患モデルの開発

座長 基盤研 明里 宏文

「霊長類を用いた疾患モデルの開発」

基盤研 明里 宏文

「サル類を用いたAIDSモデルの歴史と展望」

感染研 森 一泰

「加齢性脳神経疾患の霊長類モデル」

基盤研 木村 展之

「カニクイザルを用いた脳神経疾患モデル」

名古屋市大 間瀬 光人

総括

基盤研 霊長類センター長 寺尾 恵治

マカカ属サルのアルファヘルペスウイルスの体系的遺伝子解析

長崎大学 先端生命科学研究支援センター
大沢 一貴

B ウイルス(*Cercopithecine herpesvirus 1*)は、マカカ属サル(マカク)が保有するヘルペスウイルスで、ヒトの単純ヘルペスウイルス(HSV: HHV-1、HHV-2)と同群のアルファヘルペスウイルス亜科、Simplexvirs 属に分類される。ミドリザルの SA8 (CeHV-2)やヒヒの HVP2 (CeHV-16)、クモザルの AtHV-1、マーモセットの SaHV-1 などとともに、近年この属を γ 1-herpesvirus と呼ぶことが提唱されている。

演者の B ウイルス研究の歴史は未だ浅く 10 年に満たない。その頃、国立大学の動物実験施設で飼育されているマカクの B ウイルス抗体検査を行ったところ、アカゲザルで 53%(102/191 頭)、カニクイザルで 60%(57/95)、タイワンザルで 36%(5/14)、ニホンザルでも 34%(211/629)の個体が陽性であり、ニホンザルも例外ではないことが明らかになった。この結果は、野生ニホンザルの B ウイルス感染を暗示するものであるが、ヒトの HSV がマカクに感染したのでは? という疑念は解消されなかった。

間もなく、米国アトランタのヤーキス霊長類センターの女性職員の死亡事故が発生し(1997 年 12 月)、マカクにおける B ウイルス診断を主なテーマにした国際共同研究が始まった(米国オクラホマ州立大 Dr. Eberle)。診断用代替抗原としてヒヒの HVP2 が優れていることを実験的に証明した後、ニホンザルの B ウイルス(BVjp)のゲノム分析に着手した。

地球上で、マカカ属サルとして 5 群、約 15 種が知られているが、B ウイルスが分離されているマカク種は、アカゲザル、カニクイザル、ブタオザル、シシオザルの 4 種である。各 B ウイルスのゲノム解析の結果、マカク種ごとに BV の遺伝子型が異なることが示唆されている。すなわち、「4 種のマカクは、マカク種固有の BV を保有している」ということであり、種名を後付けして BVrh、BVcy、BVpt、BVlt と呼んでいる。一方、米国テキサス州で飼育されていたニホンザルからも B ウイルスが分離されたが、このウイルスの塩基配列が BVrh のものとほぼ一致したため、ニホンザル固有の B ウイルスではないと考えられている。また、1960 年に遠藤らがニホンザル、タイワンザル、カニクイザルでヘルペス潰瘍を確認し、タイワンザルから B ウイルスを分離報告している。その後国内では、バイオハザード対策の向上とともに、残念ながら B ウイルスの研究環境が消滅してしまった。BVjp は未だに分離されていないものの、本州産(中地区)ニホンザルの三叉神経節から B ウイルスのゲノム断片が PCR 法によって検出されている。

演者は、McGeoch の「宿主とヘルペスウイルスの共進化説」を支持するとともに、マカクの地理学的分化とを関連づけて「マカクと B ウイルスの共進化・大陸間移動説」を提唱している。B ウイルスがマカクの三叉神経節や腰仙神経節に潜伏感染するという、ヘルペスウイルス特有の「宿主との緊密な関

係」を維持していることから、マカクの共通祖先がすでに先祖型 B ウイルスを保有しており、マカクの大移動に伴ってウイルスも移動し、かつ変化してきたものと推察している。

2003 年に全ゲノム情報が公開された B ウイルスは、アカゲザルに由来する BVrh であるが、過去にヒトのワクチン開発のためにマウスにおいて馴化された株(E2490)であり、 10^6 個のウイルス粒子をマウスの腹腔に接種してもマウスは急性発症しないという。病原性責任遺伝子の特定や治療薬の効果判定などの点で、野生株のゲノム情報に寄せられる期待は大きいと考え、カニクイザル由来の E90-136 株のゲノム解析を行っているが、残り 3kb のところまできて今年一年の進展が 400b にとどまっている。

マカクの B ウイルス診断用の代替抗原として利用しているヒビの HVP2 が、はたしてどのくらい B ウイルスに近縁なのかを明らかにするために、ゲノム解析を行ってきた。時を同じくして、HVP2 をマウスに感染させたところ、分離株によって無症状から死亡まで病原性が異なることが明らかになり、HVP2 強毒株と弱毒株の比較ゲノム解析を行っている。HVP2 の分離株による病原性の違いが、ヒトでの B ウイルスの病原性解明に直接結びつくとは考えていないが、人の B ウイルス感染治療薬の開発などの有用なツールとなるのではないかと考えている。

? 1-herpesvirus の人での病原性を判定する場合、HSV(HHV-1&-2)とどのくらい近縁のウイルスで、人が感染する危険がどの程度あり、再活性化の可能性や既存の治療薬の有効性などがあわせて議論されると思われる。しかしながら、これまでのゲノム情報から、B ウイルス、SA8、HVP2 の 3 種のウイルスは、HHV-1/-2 間よりも互いに近縁のウイルスであることが判明している。また昨年、米国において野生のチンパンジーから、ヒトの HHV-2 に類似するウイルスが分離された(ChHV)。1980 年代後半から、ゴリラやチンパンジーがヒトの HHV-2 と近縁のウイルスに感染していることが血清学的に示唆されていたが、ようやくその正体が明らかにされようとしている。ChHV の断片的なゲノム情報によれば、ヒトと HHV-2 に関しては McGeoch の共進化説に則っており、著者らは逆に HHV-1 の起源に大変興味を持っている。こうなってくると、ヒトが感受性を持つと考えられる? 1-herpesvirus の数は増えるばかりであり、一方で病原性の推定は迷宮入りするという悪循環に陥ることになる。正確なゲノム情報は、その後の研究展開の一里塚であり、GC 率が 80%を超えるリピート領域の解析にあえて拘る理由はこんなところにもあるのである。

米国チューレーン霊長類センターの戦略

チューレーン霊長類センター

Marcelo J Kuroda

霊長類を用いた疾患モデルの開発

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
疾患制御研究室 明里 宏文

今日、基礎・臨床分野における医科学研究の進展に相まって、多種多様な医薬品の開発が進むと共に飛躍的な医療技術の向上が見られている。このことは、平均寿命の延長と密接に関連しており、特に日本人のそれは現在世界一（平均 82 歳）となっている。しかしその反面、こうした高齢化社会に伴う加齢性疾患や生活習慣の変化に伴う疾患の顕在化が懸案となっている。ところで一方、国際間の人的物的流通が多様化・高速化するに従い、様々な感染症の国際化が現実のものとなっている。その代表例であるエイズ、C型肝炎、マラリア等に加えて昨今では SARS、狂牛病（vCJD）、そして鳥インフルエンザが連日マスコミにより報道がなされており、その社会的・経済的影響は深刻化しつつある。

こうした状況を踏まえ、多様な疾患の制圧に向けてその新規治療法の開発が急務となっている。その目標を実現するための基盤研究や創薬において、実験用霊長類（non-human primate）を用いた疾患モデルの必要性は近年特に増大している。そこで今回は「霊長類疾患モデルの開発」と題した本セッションに於いて、まず霊長類疾患モデルの意義並びに当センターにおける疾患モデル開発の現状について概説する。さらに、創薬に向けた霊長類疾患モデルの基盤・応用研究の代表例として、AIDS 及び脳神経疾患に関する最新の研究成果を紹介して頂く。

サル類を用いたAIDSモデルの歴史と展望

国立感染症研究所
エイズ研究センター
森 一泰

HIV-1 の発見から2年後 1985 年、サルエイズウイルス (SIV) が病気のマカクザルから米国ニューイングランド霊長類研究センターで発見されました。その後の研究から、アフリカにおいて SIV が種々のサル類に自然感染していること、HIV はアフリカのサル類に感染している SIV を起源とすること、SIV 感染は自然宿主の感染では病気を起こさないが SIV 感染がないアジア産のサルに感染すると HIV 感染がヒトに起こすと同様の免疫機能障害を起こすことが明らかになりました。以降エイズ発症サルモデルは、他の動物モデルでは代替できないことから、エイズウイルスの病原性の研究、エイズ治療法、ワクチン開発研究において多くの研究が行われている。対照的に自然感染モデルは少数の研究グループ以外その重要性はあまり認識されていなかった。しかしエイズウイルスに対する有効なワクチンの開発が難しい理由が次々に明らかとなったことから数年前からエイズウイルスの感染と宿主応答の機序の解明を研究する機運が高まり、病気を起こさない SIV 感染モデルの研究の重要性も再認識され、自然感染モデルについても宿主応答研究の重要な対象となっている。

加齢性脳神経疾患の霊長類モデル

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
木村 展之

(要旨)

今後確実なる高齢化社会を迎える我が国において、既に世界的規模で問題となっているアルツハイマー病(AD)をはじめとする加齢性神経変性疾患の病態解明、およびその克服は急務となっている。ADはヒト特有の疾患であることから、一部の遺伝子導入マウスを除けば、げっ歯類実験動物を用いた研究が困難となっている。その理由の一つとしてAD病変関連因子のヒトとの相同性の低さがあげられる。さらに、現在世界中で頻繁に用いられている遺伝子導入マウスについても、それらはあくまでも家族性(遺伝性)ADの原因とされるヒト由来変異遺伝子の過剰発現マウスであって、AD患者の8割以上を占めるとされる孤発性(加齢性)ADの病態機構解明のための研究に供するには疑問点が残る。なぜならば、孤発性ADの最大危険因子は「加齢」であり、「遺伝子の変異」ではないからである。

AD脳では、老人斑(SP)および神経原線維変化(NFT)という2つの主病変が存在する。SPは主に大脳皮質において確認されるアミノ酸数39-43のアミロイドβ蛋白(Aβ)の細胞外沈着病変であり、NFTは神経細胞内において微小管結合蛋白tauが異常リン酸化・凝集した結果、蓄積する病変である。これら2つの病変は健常老齢脳組織でも確認されるが、AD患者脳では数的および領域的にも大幅に増加していることが知られている。また、SP形成がNFT形成よりも先に生じる、つまり加齢に伴いまずSPが沈着し、更なる加齢を経てNFTが形成されることも明らかになっている。さらに最新の研究報告によれば、SP構成主要因子であるAβがtauのリン酸化に影響を与えることや、神経細胞のシナプス障害を引き起こすことを示唆する結果が多数寄せられており、加齢によって生じるAβ病態を解明することはAD発症機構の解明に繋がることが予想される。

当霊長類医科学研究センターにて飼育されているカニクイザルはMacaca属の旧世界ザルであるが、その大脳皮質においては加齢性にSPが形成され、またAβのアミノ酸配列もヒトと100%一致することからも、孤発性ADの自然発症モデルとして極めて有用な動物種であると考えられる。これら自然発症的に加齢性神経変性疾患病変を再現できる霊長類を用いた研究は、病態機構の解明に大いに貢献するのみならず、研究結果の最終的なヒトへの外挿がげっ歯類よりも確実であることから、非常に有用性の高いものであると考えられる。しかしながら、カニクイザルを用いた加齢性神経変性疾患研究にも問題はあり、より完全なモデル動物の作成が要求されることもまた事実である。そこで今回のフォーラムでは、主にAD研究モデルとしてのカニクイザルにおける長所と短所を併せて紹介したい。

カニクイザルを用いた脳神経疾患モデル

名古屋市立大学大学院 医学研究科
神経機能回復学 (脳神経外科)
間瀬 光人

脳神経疾患研究において霊長類の疾患モデルの有用性は論を待たない。脳卒中研究においても単に神経損傷の範囲のみならず、高次脳機能を含めた神経機能回復の評価が治療研究には必須であり、再現性のある霊長類モデルの確立が望まれる。われわれは、優れたマイクロカテーテルなどの開発によって急速に進歩している脳血管内手術の技術を導入し、きわめて低侵襲な3つの脳卒中モデルの作製した(腰椎クモ膜下腔から導入したマクロカテーテルを大槽内に留置し、自家血動脈注入によりくも膜下出血モデルを作製、マイクロカテーテルにより中大脳動脈を閉塞再灌流して局所脳虚血モデルを作製、アガロースビーズをマイクロカテーテルで内頸動脈から注入してラクナ梗塞モデルを作製)。これらのモデル作製の実際と問題点、MRIによる評価、高次脳機能評価などについて報告する。