

Ⅶ. 実中研におけるサル類の実験動物化

伊藤 豊志雄・日置 恭司・横山 峯介

実中研は開所以来、実験動物としてのサル類の開発、実験使用に関わってきました。アカゲザル、カニクイザル、ニホンザルといったマカクサル類、その後マーモセットという小型の新世界ザルの種動物の選抜、計画繁殖、そして動物実験法の開発といった実験動物化の取り組みです。

最初の取り組みはアカゲザル、カニクイザル、ニホンザルといったマカクサルというアジアに生息する中型のサル類で、実験動物化の第一段階として野生捕獲個体の室内繁殖技術の確立が課題でした。実中研では室内繁殖ではなく、隔離された無人島（鹿児島県奄美大島・枝手久島）でのニホンザルの繁殖プロジェクトに、米国のフォード財団の資金を導入して1967年から取り組みましたが、その計画は円のドルに対する変動相場制と第一次オイルショックなどのためにとん挫しました。マウスやラットに比べ、マカクサルの繁殖親個体を得るにあたっての効率の悪さ（出産から繁殖可能となるまでに数年要する、産子数が1匹と少ない）やマカクサルを多数飼育するための飼育場所の確保が困難であるという理由で、実中研ではマカクサルの実験動物化をあきらめ、環境庁からの委託研究「イタイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する研究」と、医学研究部門の前臨床医学研究所における薬剤の依存性試験にマカクサルを使用するのみとなりました。しかし、げっ歯類との相違点としての感染症研究やサリドマイド禍に代表されるような感受性や代謝の違いから、どうしても実験動物としてのサル類の確立が必要であるという考えに変わりはありませんでした。それを踏まえて、対象サル類をマカクサルに比して産子数が多く小型のサル類である中南米に生息する新世界サル類に変更し、谷岡功邦氏が責任者となり、1976年から小型霊長類の実験動物化として取り組みました。そこで導入した新世界サル種は、シルバーマーモセット、ワタボウシタマリン、クチヒゲタマリンでした。その比較検討の結果と欧米で室内繁殖コロニーが複数維持されていたという理由でコモンマーモセット（以下マーモセット）に絞り込み、1981年英国の製薬企業ICI（Imperial Chemical Industry）社から繁殖用種親を40匹導入し、飼育・繁殖方法の検討を開始するも、Klebsiella 症や消耗病（貧血を主徴とするおそらくレトロウイルス感染）で多くが死亡しました。当時の実中研サル施設では上記動物種以外に野生捕獲のサル種も維持されており、マカクサルや新世界ザルが同じ動物室に混飼されている状況と飼育管理方法の稚拙さが原因で、このような感染症が蔓延したものと考えます。そこで、飼育管理方法の見直しと対象をマーモセットに絞り込むといった対策を行い、1983年に再度ICIからマーモセットを導入しました。現在、日本クレア社で維持されているマーモセットの大元です。以来、10年余をかけ、繁殖、生理・生化学特性検索、実験手技等の研究が行われ、1996年にその成果は「マーモセットの飼育繁殖・実験手技・解剖組織」としてアドスリー社から出版され、さらに動物の生産業務は実中研から日本クレア社に移管されました。その後、2000年以降、佐々木えりか氏の参画を得て、マーモセットの生殖工学の確立、



ワタボウシタマリンの幼若個体



実中研生態観察室のコモンマーモセットの家族

ES 細胞の樹立、トランスジェニックマーモセットの作出、そして遺伝子操作技術によるヒト疾患モデルマーモセットの作出での最前線を走るといふ状況は衆目の認めるどころです。

先にも触れたところですが、サル類の実験動物化といってもヨーロッパにマーモセットが持ち込まれたのはペットとして絵画に描かれていたように 17 世紀、人の手で維持された歴史も新しく、繁殖効率もマウスに比べて格段に低く、人工環境下での世代交代数も少ない動物種についてはマウス・ラットレベルの品質の動物を必要数維持供給することには時間的、経済的に大きな困難があります。そのような状況ですので遺伝統御として

近交系は作出できず、アウトブリードコロニーとして維持されています。飼育繁殖技術については飼料は改良の余地を残し、感染症統御はコロニー内での重篤な伝染病発生を経験していないものの、細菌感染によると思われる下痢や血便の散発が認められています。

動物実験についてみると、年間の国内動物供給数は 2,000 頭に達しておらず、毎年 5,000 頭以上が輸入されているカンクイザルのように安全性試験に用いられるような動物数の確保は困難です。しかし、遺伝子操作技術や胚操作技術の開発改良によって特にヒト中枢神経系の遺伝疾患モデル、免疫不全あるいは無菌マーモセットを作出し、げっ歯類やマカクサルではできない独自のモデル動物を用い、少数の動物であっても病態の継時的変化を観察できるイメージング技術などを駆使することによる病態評価や治療法の開発検討に有用性が期待されています。



17 世紀の絵画に描かれたマーモセット

Guido Reni: Abduction of Helen (1631), Louvre Museum

写真・画像提供：佐々木 えりか、井上 貴史