

命が短く実験の再現性が得やすいこと、遺伝子発現のプログラムが理解されている点、環境要因の影響が少ないことが利点である。欠点は人を含む高等動物への直接的な外挿が困難な点である。しかし、齧歯類をはじめ霊長類でもカロリー制限食(CR)が寿命の延長に関連することは古くから知られており、最近では線虫やショウジョウバエで得られた成果の分子生物学的な外挿がなされつつある。

線虫 (*C. elegans*)

線虫では変異原物質に暴露し、得られた個体群の中から長寿変異体として1988年、age-1遺伝子(後に、この変異遺伝子はIP3キナーゼであることが解明された)が明らかになった。また長寿命と関連してdaf-2 (dauer formation: 1993年) 遺伝子が発見され、さらにdaf16遺伝子はdaf2を抑制することが明らかにされた。その後、これらの遺伝子は、いずれもIGF-1のシグナル伝達系の重要な構成要素であることが明らかにされた。糖代謝と糖酸化反応が老化に関連することを示唆するものである。また酵母菌の研究から発見されたSir2 (silence information regulation) 遺伝子はNAD依存性脱アセチル化酵素で、進化的に高度に保存されており、線虫ではSir2・1 遺伝子を過剰発現すると、寿命が最大1.5倍になる。この遺伝子は線虫では熱ショック、浸透圧ショックのようなストレスやカロリー制限による寿命の延長と関連する可能性が指摘されている。また、アセチルコリン受容体のサブユニットをコードするeat-2遺伝子の変異体は長寿命であるが、野生型に比べ食餌量が少ないことが知られている。

ショウジョウバエ

歴史的にストレス抵抗性の個体選抜で長寿の系統を作る(1992年)実験や、ショウジョウバエのSOD遺伝子、カタラーゼ遺伝子など抗酸化ストレス遺伝子の導入で、ショウジョウバエが長寿になるという実験が行われた。しかし、最近では線虫と同様にインスリンシグナル伝達系変異体(InR)を用いた研究と、インスリンシグナル伝達系・幼若ホルモン調節と老化の関連を追及する研究が進んでいる。エネルギー系と神経・内分泌系を含めた老化研究の

始まりであり、より複雑化する傾向がみられる。

マウスほか

IGF-1受容体(Igf-1r)ノックアウトマウスのヘテロ接合体で寿命が長いこと、酸化ストレスに対して抵抗性であることが見出された(2003年)。また脂肪組織特異的インスリン受容体(FIR)のノックアウトマウスで平均寿命の延長が認められている(2003年)。なお、マウス、アカゲザルで老化との関連を追うため、カロリー制限食群を用いたDNAアレイによる遺伝子発現の比較研究が行われている。

病的老化(遺伝性)

ヒトの早老症でよく知られているものは、ウェルナー症(Werner syndrome; WS)と小児期早老症といわれるハッチンソン・ギルフォード症(Hutchinson-Gilford progeria syndrome; HGPS)である。これらの疾患の原因遺伝子が最近、相次いで明らかになった。ウェルナー症はヘリカーゼ遺伝子(WRN)異常(1996年)であり、HGPS症は、核内の中間径フィラメントをコードするラミンA遺伝子(LMNA)の異常(2003年)であることが明らかにされた。しかし、これらの遺伝子が人の正常な老化に関わっているか否かは、まだ不明である。

SAM(老化促進モデル)マウス

竹田らにより選抜された老化促進モデルマウスの系統である。国内ではSLCが、海外ではHarlanにより販売されている。1968年、ジャクソン研究所から導入したAKR/Jの中に、1972~73年頃から若齢期より老化徴候を示し短命な個体が見出され、その形質が遺伝することが明らかとなった。1975年、老化の最も激しい5腹を選び選抜交配した(P1~P5系統)。また正常老化を示す3腹を選び対照として選抜交配した(R1~R3系統)。遺伝子型からみると、AKR/Jと他の系統との予期しない交雑が1975年以前に発生し、その後の選抜操作で遺伝子型、表現型が安定的に固定化した。その意味ではリコンビナント近交系に近いかもしれない。SAMマウスの命名に関しては近交系化前に分与された場合には、維持機関により性質が異なってくる可能性が高いため、現在では京都大学

再生医科学研究所のコロニーをSAM系マウスの原種とし、その他の機関の系統は亜系統 (substrain) にしている。

P系統は正常に発達した後、6カ月齢頃から急速に老化が促進する。老人病モデルとしてみたとき系統により表現系が異なり、SAMP1は老人性アミロイドーシス、老人性肺機能不全、難聴など、SAMP3は変形性関節症、SAMP6は骨粗鬆症、SAMP8、P10は学習記憶障害、脳萎縮などのモデルとして適している。SAMマウスではミトコンドリア異常が報告されており、電子伝達系の活性亢進状態が持続すること、加齢に伴い急速にATPの合成が低下する特性が報告されている。多量のフリーラジカルの生成が原因の1つとして有力視されている。

クロトー (Klotho) マウス

鍋島らにより発見された老化モデルマウス。生命の糸を紡ぐ女神にちなんでクロトーと命名された。Klotho蛋白により、活性型ビタミンD合成の律速酵素である1 α 水酸化酵素が抑制される。クロトーマウスでは1 α 水酸化酵素が亢進し、血清中の活性型ビタミンD、カルシウム、リンが上昇する。カルシウム依存性の蛋白分解酵素 μ カルパインが活性化され、細胞膜裏打ち蛋白が分解され、細胞崩壊が起こりやすく、種々の症状が発現する。皮膚のたるみ、骨粗鬆症、発育不全などを示し、短命である。

ラミンAトランスジェニックマウス

HGPS症のモデルマウス。ラミンA遺伝子に変異を持たせたTGマウスで(2003年)、成長が遅く、寿命は1カ月程度。核内での遺伝子の修復、核のラミナ構造の維持、核内での分子の輸送などに関連する異常が、早期の老化に関連すると考えられる。ウェルナー症 (WS) のモデルマウスはまだ作成されていない。

gad (UCHL-1欠損) マウス

八木らにより発見された、加齢により運動失調などの神経症状を示す突然変異マウス系統。原因遺伝子は神経系、生殖器系で特異的に発現しているユビキチンC末端水酸化酵素 (UCHL1) の欠損であることが明らかにされた。神経細胞では

UCHL1の欠損により β アミロイド蛋白をはじめ種々の蛋白の蓄積が起こり、神経細胞が消失する。長い軸索をもつ神経細胞の軸索に変性がみられたことからgracile axon dystrophy (gad) マウスと命名された。生殖系では加齢により精粗細胞の減少、精巢の萎縮がみられる。最近、もう1つの重要なユビキチンC末端水酸化酵素であるUCHL3をノックアウトしたマウスが作製された。権らの研究では、精巢の発達及び精巢の熱ストレスに対し、UCHL1はアポトーシスの誘導を、UCHL3はアポトーシスの阻害を起こすことが明らかにされた(2004年)。

老人病モデル(実験的、自然発生的)

これまでに実験に使用された自然発生的老人病モデル動物は、マウス、ラットからイヌ、サル類に至るまで沢山ある。また食餌性、あるいは外科手術や薬物投与などにより実験的に作成したものの、マウス・ラットのように遺伝子改変動物モデルのようなものもある。紙面が限られているので、ここではすべてを網羅することはできない。最近の動向を踏まえて、主なものを取り上げる。

神経系:アルツハイマー病モデル、パーキンソン病モデル、プリオン病モデル

ヒトの重要な認知症としてアルツハイマー病とCJD (クロイツフェルト・ヤコブ病)、パーキンソン病がある。それぞれ遺伝性の疾患があり、家族性アルツハイマー病、遺伝性プリオン病 (GSS, FFI)、家族性パーキンソン病とよばれている。アルツハイマー病は β アミロイドからなる老人斑と神経細胞内の神経原線維変化 (PHF) および神経細胞の消失、大脳の萎縮が特徴である。プリオン病はプリオン遺伝子の変異によるものであり、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome; GSS)、致死性家族性不眠症 (Fatal familial insomnia; FFI) などでは脳内に異常プリオン蛋白が蓄積する。ヒトのプリオン病にはこの他に最大数を占める孤発型プリオン病、医原性プリオン病、変異型プリオン病がある。プリオン病の特徴

は患者の脳乳剤により実験動物にプリオン病を伝達できることである。パーキンソン病は中脳黒質のドーパミンニューロンの変性（レビー小体）、消失が原因である。

遺伝性のアルツハイマー病モデルに関しては、すでにヒトのアミロイド β （その前駆体のAPPに遺伝子異常のあるもの）、プレセニリン（PS1, PS2）の遺伝子異常などを導入したTGマウス、ノックインマウスモデルが多数作製されている。正常のマウスでは脳内に老人斑が形成されないが、これらのモデルマウスでは老人斑が形成される。加齢性の自然発症モデルとしては、イヌが比較的若齢期からびまん性老人斑を形成し、サル類は加齢に伴いびまん型、古典型老人斑を形成することが知られている。最近、木村らは初代神経系培養細胞においても、齧歯類と霊長類ではアミロイド β に対する反応が異なることを報告しており、動物モデルを用いる場合、種差の問題に考慮する必要がある。

パーキンソン病モデルは、古くからドーパミン類似の化学合成物質であるMPTPの投与モデルが用いられてきた。急性の大量投与は短期間に黒質のドーパミンニューロンを消失させるが、持続性のパーキンソンモデルを作ることが難しい。最近、筑波霊長類センターでは、サル類の個体管理と肝機能モニターリングを行いながら、低容量のMPTPを持続的に投与することにより、投与を中止してもパーキンソン病症状が持続し、認知障害を示す個体を再現性よく作成することに成功した。このモデルに関しては現在*ex vivo*の遺伝子治療、再生医療による治療の有効性評価が進められている。

プリオン病モデルはクールーから変異型CJD（vCJD）に至るまで、実験動物に伝達して作成したモデル、家族性変異遺伝子を導入したマウスモデル、あるいはプリオン遺伝子をノックアウトしたマウスモデル等、多くの種類の疾患モデルが作成されている。しかし、その多くはプリオンの種差（種の壁）、侵入、増殖、病変形成などに関するもので、初老性痴呆といわれるCJDの臨床モデルとして研究されることは比較的少ない。

感覚器系：網膜黄斑変性症モデル

加齢性疾患の中でも感覚器疾患は患者さんのQOLの低下をもたらすため、特に重要である。古くからある視覚系疾患の白内障および緑内障については、近年外科的治療法の著しい進歩があった。他方、網膜の黄斑部の変性に関してはその原因が不明で、有効な治療法がないため、先進国では白内障、緑内障を上回る問題となっている。霊長類は昼行性で齧歯類と異なり聴覚、嗅覚よりも視覚情報の処理に重きを置いてきた。このため網膜の中心部に色覚細胞を集中させ黄斑を形成させた。加齢性変化として、この黄斑部にdrusenという蓄積蛋白を伴う変性と脈絡膜からの血管新生を伴う治療法のない疾患、すなわち網膜黄斑変性症（macular degeneration；MD）がある。鈴木らは、筑波霊長類センターで飼育しているカニクイザルに、常染色体優勢のMD家系を発見し維持している（2003年）。また梅田らは、カニクイザルにおいて加齢性の網膜黄斑変性症（age-related macular degeneration；AMD）を見つけ、このdrusen蛋白がヒトのAMD、および上記カニクイザルMD家系のもものと類似していること、カニクイザルMD家系の遺伝子が、ヒトで報告されているMD遺伝子とは異なる遺伝子によるものであることを、遺伝子配列と連鎖解析の結果から報告している（2004年）。

骨格系：骨粗鬆症モデル

骨粗鬆症は主として初老期の女性に起こる。最大骨量（PBM）に達した後、骨量（BMD）は加齢性に減少し、特に閉経に伴いエストロゲンの分泌が減少し、骨量が急速に減少して一定量以下になった場合に発症し、骨折などのリスクが高まる。霊長類は骨に関してリモデリング動物であり、齧歯類のようなモデリング動物とは異なる。骨量は、基本的に骨芽細胞による骨の造成と破骨細胞による骨の吸収のバランスによっている。イヌやサル類では、卵巣摘出あるいは卵巣摘出と低カルシウム食による骨量低下動物をモデルとして用いることがある。しかし、しばしば若齢あるいは成熟動物で得られた実験データと閉経後のヒトの骨代謝

のデータとの差が問題となる。また、マウスでは骨代謝の突然変異マウス (op/op) やノックアウトマウスが作成されているが、ヒトの完全な骨粗鬆症のモデルとしては不十分である。しかし、骨代謝不全のメカニズムの解明には有用である。

循環器系：動脈硬化症、脳梗塞モデル

1973年、渡辺により発見され、系統化された WHHL (Watanabe heritable hyperlipidemic) ウサギが、高コレステロール血症、粥状動脈硬化症を自然発症するモデルとして世界的に用いられている。ヒトの家族性高コレステロール血症と同様に LDL 受容体の異常が原因である。最近、マウスでは脂質代謝系の遺伝子をノックアウトした種々のモデルマウスの系統が開発されている。しかし、ハムスターを除きマウス・ラットのような齧歯類は、一部ヒトと脂質代謝が違っているため、モデル動物として外挿が困難な場合がある。また従来から高脂肪食の摂取と卵巣摘出などを組み合わせ、実験的負荷を与え、加齢動物に動脈硬化症を誘発する系も、治療薬開発などでは各種動物を使って行われている。

全脳虚血モデルは、脳血管走行の単純さからスナネズミが用いられてきた。全脳虚血・再疎通後の海馬錐体細胞の遅発性細胞死を保護する方法として、センダイウイルスベクターを用いた遺伝子治療の有用性が白倉らにより報告された (2004年)。また久恒らは、ローズベンガルと光照射で脳の微小血管梗塞モデルをカニクイザルで作成し、ヒトのラクナ梗塞モデルとしての有用性を報告している (2004年)。マイクロバルーン・カテーテルによる中大脳動脈梗塞モデルを含め、脳梗塞モデルは齧歯類から霊長類を用いたモデルに移行しつつある。

ここで述べられなかった、免疫系、内分泌系、泌尿・生殖器系、皮膚などの老化と老人病モデルについても研究は進められている。

おわりに

わが国の人口動態では2005年が総人口のピークで約1億3000万人弱。以後は少子化の影響を受け、次第に人口が減少する見通しである。第二次大戦

後、右肩上がりできた人口、経済規模、科学的進歩も、新しい状況に応じたパラダイムの転換が求められている。

特に二世代にわたる団塊の世代が老齢期に入る近未来は、健全に老化する方法が見つからない限り、若齢層の過剰負担は軽減されない。基礎科学だけでなく臨床、応用科学あるいは社会科学としての老人学の展開が必要とされている。

【参考文献】

- 1) 特集「老化・寿命制御のメカニズム解明に挑む」. 実験医学. 羊土社, 22, 2004.
- 2) 特集「寿命」. 科学. 岩波書店, 74, No.12, 2004.
- 3) (疾患別) モデル動物の作製と新薬開発のための試験・実験法. 内貴正治・浅野敏彦監修. 技術情報協会, 1993.
- 4) SAMマウスのホームページ: <http://samrc.md.shinshu-u.ac.jp>
- 5) 千葉陽一, 山下剛徳, 島田厚良, 細川昌則: 老化促進モデルマウス (SAM). アニテックス 2003; 15: 211-215.
- 6) Kimura N, Negishi T, Ishii Y, Kyuwa S, Yoshikawa Y: Astroglial responses against A-beta initially occur in cerebral primary cortical cultures. Species differences between rat and cynomolgus monkey. *Neurosci Res* 2004; 49: 339-346.
- 7) Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Muramatsu S, et al.: Behavioral recovery in primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associate viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. *Human Gene Therapy* 2002; 13: 345-354.
- 8) Kwong J, Wang Y, Setsuie R, Sekiguchi S, Sato Y, Sakurai M, et al.: Two closely related UCH isozyme function as reciprocal modulators of germ cell apoptosis in cryptorchid testis. *American J Pathol* 2004; 165: 1367-1374.
- 9) Mounkes LC, Kozlov S, Hernandez L, Sullivan T, Stewart CL: A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins. *Nature* 2003; 423: 298-301.
- 10) Shirakura M, Inoue M, Fujikawa S, Washizawa K, Komaba S, Maeda M, et al.: Postischemic administration of Sendai virus vector carrying neurotrophic factor genes prevents delayed neuronal death in gerbils. *Gene Ther* 2004; 11: 784-790.
- 11) Umeda S, Ayyagari R, Allikmets R, Suzuki M, et al.: Early-onset macular degeneration with drusen in a cynomolgus monkey pedigree: Exclusion of 13 candidate genes and loci. *Invest. Ophthalmol Visual Sci* 2005; 46: 683-691.
- 12) Yoshida T, Fujimori T, Nabeshima Y: Mediation of unusually high concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal alpha-hydroxylase gene. *Endocrinol* 2002; 143: 683-689.

概 論

輸入動物および媒介動物由来感染症の
現状・対策・課題

吉川 泰弘

Present status, measure and future problems on the zoonoses
from imported animals and vectors

Yasuhiro Yoshikawa

Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo

Abstract

Revision of the protection law for infectious diseases was conducted on 2004, which had been settled on 1999. Practical zoonosis control was one of the hot spot in this revision and policy making was done according to the scientific risk assessment. Thus, the newly settled measure is divided into more complex methods from simple ban or quarantine, to those proportionate to the risk levels. They are importation ban of the risk animals, mooring of wild birds, notification of certain zoonosis from veterinarian, notification with health certification papers for the imported animals, active surveillance and new vector control and so on. Present status, measure and future problems on zoonoses derived from imported animals and vectors are discussed.

Key words: zoonosis control, risk assessment, importation report, health certification

はじめに

世界貿易機構(World Trade Organization: WTO)が推し進める自由市場(free market)の拡大路線は食品だけでなくペットや野生動物の自由な移動や輸出入にも影響している。我が国には世界各地から種々の動物が輸入されており、新しい動物由来感染症(newly emerging zoonosis)が侵入するリスクが指摘されてきた。BSEのように実際に侵入され、大きなパニックを起こした例がある。また高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)の国内発生により、学校飼育動物(チャボやニワトリ)に関して必要以上の危機感が生まれた。HPAIは現在、東南アジアの国々

に定着する傾向を示し、またヒトに直接感染するケースが増えており世界保健機関(World Health Organization: WHO)が注意を喚起している。

動物由来感染症に関しては、その制御に最も熱心な米国においてさえ、近年、アライグマの狂犬病、野鳥を介したウエストナイル熱、アフリカの齧歯類からプレーリードッグを介したサル痘の感染が起り、野生動物を媒介する感染症の制御が困難なことが明らかになった。またヨーロッパでもコウモリリッサウイルス感染症やエキノコックス症、野兎病、腸管出血性大腸菌症(O157)などが問題となっている。

1. 輸入動物および媒介動物由来感染症の現状

a. 我が国の状況

リスクが高いにもかかわらず、我が国がこうした感染症の被害を受けることが比較的少ない原因として、公衆衛生レベルの向上、インフラ整備、国民の健康志向への意識改革がある。また大陸国家と違い海に隔てられていて水際でのコントロールで感染症の侵入を阻止する方法がある程度有効に働いていることが考えられる。確かに狂犬病のように、よくコントロールされ、世界でもまれな清浄国の状態を維持している例がある。しかし、航空機輸送の発達した現在では、重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome: SARS) の例を待つまでもなく、この方法の有効性は急激に低下しつつある。また戦後の高度経済成長後、社会制度や価値観の急激な変化により核家族化、少子化が進み、ペット動物が伴侶動物として人の代替の役を果たすようになった。更にバブル経済期を経て、従来のペット動物種とは異なるエキゾチックアニマルが投機の対象になり、また珍獣・奇獣に対する社会的ニーズも高まった。我が国の少子高齢化の速度は先進国の中でも群を抜いており、また輸入野生動物の多様性・多さでも群を抜いている。

b. これまでのリスク管理

輸入動物に関してはワシントン条約に関連して経済産業省や環境省、通関時の関税に関して財務省、2 国間交渉 (Sanitary Phyto-Sanitary Agreement: SPS 協定) は農水省や厚生省というように責任を分担しており、輸入の実態は把握されていなかった。こうした事態を受けて、感染症法の制定 (伝染病予防法の百年ぶりの見直し、1999 年施行) にあたり、初めてヒトからヒトへの感染症のほかに、動物由来感染症が取り上げられ、サル類のエボラ出血熱・マールブルグ病および狂犬病予防法の対象動物の拡大 (イヌのほかにネコ、スカンク、アライグマ、キツネ) により、法定検疫が実施されるようになった。しかし、このときはこれ以外の感染症・動

物種に関しては感染症法では規制対象とされなかった。感染症法の作成時には時間的余裕がなかったこと、我が国の動物由来感染症の実態が不明であったこと、輸入動物の実態が明らかでなく、そのリスクがどの程度のものか判らなかったことなどのためである。感染症法制定後、5 年後の見直し時に対策の強化を検討することとした。今回の動物由来感染症に対する対策の強化はこのような背景のうえになされたものである。

c. 輸入動物数の推移

1999 年、厚労省研究班が行った調査では輸入動物の 88% がペット用で、サル類では約 10%、イヌ、ネコでは 70-80%、キツネ、スカンクは全頭がペットとして輸入されていた。また年間約 400 万頭の動物が輸入されていることが示唆された。財務省の 2001 年の動物別輸入データでは、哺乳類は 40 カ国から 120 万頭輸入されており、オランダとチェコからハムスター 100 万頭、米国からフェレット、プレーリードッグがそれぞれ 3 万頭、1 万頭以上、中国からリスが約 7 万頭輸入されていた。サル類はアジア、南米、アフリカから約 6 千頭輸入され、中国、ベトナムが 80% を占めていた。イヌは約 90 カ国から 1 万 2 千頭輸入され、米国、台湾が全体の 75% を占め、ネコは 80 カ国から 2 千頭輸入されていた。

2002 年、哺乳類の輸入は前年に比べ約 35 万頭減少し 85 万頭となった。一方、鳥類は 40 カ国から約 17 万羽輸入されており、台湾からの輸入が最も多く全体の 24%、次いでパキスタン、韓国、オランダ、ミャンマーの順であった。爬虫類は約 50 カ国から 88 万匹輸入されており、両生類は約 10 カ国から 1 万匹輸入されていた。

d. 輸入動物に由来する感染症事例

こうした状況で、我が国に侵入した、あるいは侵入する直前でリスク回避した動物由来感染症がある。2002 年 8 月、CDC からプレーリードッグ出荷施設で野兎病が発生し、感染した可能性のある動物が 314 頭我が国に輸出されたという連絡が入った。厚労省の追跡調査により感染の疑いのある人は発見されなかった。プレーリードッグは野兎病とともにペストを持ち込む

危険性があるため2003年3月全面輸入禁止となった。2003年5月米国でプレーリードッグからサル痘がヒトに感染したとき、アフリカ産の野生齧歯類と同居したプレーリードッグが原因であることが突き止められた。米国ではアフリカからの野生齧歯類の商業目的の輸入・販売を禁止した。2003年7月WHOから米国でサル痘の原因となったアフリカ産ヤマネと米国にいた他のアフリカヤマネの17匹が米国から我が国に再輸出されたという報告があった。厚労省で輸入動物を特定し調査したが陰性であった。2004年10月から施行されているサル類の赤痢の届出では、既に国内で10件の報告がある。最近の輸入調査では1万頭で50頭前後の汚染例が認められている。幸いヒトへの感染例は報告されていない。また2005年には野生輸入齧歯類に由来する急性のレプトスピラ症の感染例が報告されている。

2. 輸入動物および媒介動物由来感染症の対策

a. リスク評価

感染症のリスクはダイナミックに変動するものである。また感染症ごとにリスクの高さにも差がある。こうしたリスクの違いに応じた管理を行うにはリスクレベルに対応するきめ細かい管理法をとる必要がある。そのためには定量的なリスク評価が前提となる。今回の見直しにあたっては動物由来感染症に関する情報、輸入動物の実態、疾病の重要度評価などのデータを入手し、分析する時間的余裕があった。そこで感染症法見直しに先立ち、厚労省の動物由来感染症検討班で動物由来感染症のリスク分析を行った。

リスク評価の手順は危害の同定として感染症法1-4類に含まれる動物由来感染症および前回ワーキンググループ(WG)が行った動物種別感染症重要度分類を対象に評価した。これに、導入リスクとして動物輸出国の当該疾病発生状況をGIDEON, OIE, WHOなどが公表している国別、地域別データベースに基づき、過去5-10年間検索し、'清浄国(地域)'から'高度汚

染国'まで5段階に分類した。当該疾病を媒介する可能性のある動物に関しては、前述した貿易税関統計、農水省統計などをもとに、'少ない'から'非常に多い'まで4段階に分類した。これを縦横の行列に組み合わせ、リスクレベルを'問題なし'から'非常に危険'まで6段階に分類した。次いで動物由来感染症重要度分類のレベルを組み合わせ付帯評価とした。そのうえで包括的リスク分析として地域・動物種別総合評価を行った。

b. 輸入動物別リスク評価とリスク管理

リスク評価に基づく動物別の総合評価およびリスク管理のための行政対応の概要は以下のようにした。

1) 翼手目

狂犬病、リッサウイルス感染症の媒介動物。ヘンドラウ、ニパウイルス感染症の自然宿主。コウモリの輸入量はペット用として年間数百頭に限られているが、これらの疾病は治療法がなく致死性であることから輸入禁止すべき(展示・研究用は除く)。

2) 齧歯目

ペスト、ラッサ熱、ハンタウイルス肺症候群、腎症候性出血熱、レプトスピラ病、野兎病、サル痘など多くの重篤な新興・再興感染症の媒介動物。年間100万匹前後が輸入されている。原則として野生齧歯類は輸入禁止(展示・研究用は除く)。実験動物やペット用ハムスターなど、衛生管理下で繁殖された個体は輸出国政府証明書の提出を義務化し、安全を確認する。

3) 鳥類

ウエストナイル熱、高病原性鳥インフルエンザおよびオウム病の重要な媒介動物であり、クリミアコンゴ出血熱も媒介する。我が国にはペット用鳥類が年間20-30万羽程度輸入されている。ウエストナイル熱対策には流行地や過去に発生があった地域からの輸入について、輸出国で一定期間の係留により安全を確認する。高病原性鳥インフルエンザ対策は国際動物衛生規約(OIE規約)に準拠し、流行地からは輸入禁止。クリミアコンゴ出血熱対策には流行地からの輸入についてはモニタリングを行うことにより安

全を確認する。

4) 食肉類

狂犬病の主たる媒介動物。輸入規制がないフェレットをはじめとする食肉類についても年間3万頭前後の輸入があること、OIE規約で狂犬病に関する国際獣医証明書の取得が可能であることから、食肉類全般について安全の確認を行うことが必要である。ほかにエキノコックス症などを媒介することが知られていることから、特定の疾患についてはフリーである証明を含む届出制度などを導入し、安全を確保する。

5) サル類

エボラ出血熱、マールブルグ病侵入防止のため法定検疫などが行われているが結核、赤痢などの安全確認は行われていない。OIE規約では上記疾病に関する国際獣医証明書の取得が可能であること、ペットとしての輸入を認めるべきではないとしていることを踏まえ、現行の輸入規制に加え一層の安全の確保を図る。

6) ウサギ類

我が国に年間7千頭以上輸入されている。野兎病の媒介動物であることが知られている。OIE規約で野兎病などに関する国際獣医証明書の取得が可能であることを考慮し、安全の確認を行うべきである。

3. 感染症法の見直しと対策の強化

a. 動物由来感染症対策強化

感染症法の見直しにより翼手目(コウモリ)とヤワゲネズミ科の動物(ラッサ熱の自然宿主であるマストミスを含む)は2003年11月から全面輸入禁止となった。既に輸入禁止となっているプレーリードッグなど、および法定検疫の対象であるサル類は別として、その他の動物に関しては輸入時に届出、証明書の添付、係留などの対応を求めることとなった。更に侵入動物(航空機の蚊、コンテナ内の鼠族その他の節足動物)、国内動物に由来する感染症を防止するため以下のように大幅に法改正がなされた。

① 獣医師などの責務(5条2)、獣医師、獣医療関係者の国・地方公共団体の公衆衛生施策への協力および動物取り扱い業者の動物の適切管

理、必要措置をとる責務が明確化された。② 感染症の類型見直し(6条)、動物由来感染症の追加(レプトスピラ症、野兎病、リッサウイルス感染症、ニパウイルス感染症、サル痘、高病原性鳥インフルエンザ、E型肝炎、いずれも4類)、4類感染症のうち媒介動物の輸入規制、消毒・駆除を可能にするよう規定された。③ 獣医師の届出義務(13条)、1-4類感染症であって政令で定める動物・感染症を診断したときの届出義務。④ 動物由来感染症の調査(15条)、感染症発生状況調査で、感染症の恐れのある動物、死体の所有者に対し、質問・調査が可能であることを明確化し(35条：質問および調査)、地方公共団体の調査体制の強化・連携が規定された。⑤ 都道府県の迅速措置(27, 28, 29条)、鼠族・昆虫の駆除を知事が独自に指示できること。⑥ 輸入動物の届出制度(56条2)。感染症の恐れのある動物、死体を輸入する者は輸出国の検査結果、感染症フリーの証明書、動物種、数量、輸入時期を届け出る。感染症法見直しにより獣医師の責務と活動範囲が拡大し、医師・獣医師などが連携して、動物由来感染症の疫学調査や流行時の原因究明のためのサーベイランスを行うことが法的に可能となった。

b. 輸入動物に関する届出制度

今回の対策強化は単純に検疫動物種を増加させるのではなく、輸入禁止動物種の追加、係留措置、侵入動物・国内動物由来感染症の対策強化、感染症発生時の動物調査・措置の強化を盛り込んだ。特に輸入動物に関する届出制度と健康証明書の添付、特定の病原体に関するフリーの証明書の要求は、野放しであった野生動物の輸入を事実上禁止するものであり、検疫に代わってリスクを回避する有効な措置である。輸入動物に関する届出制度の施行は2005年9月1日と定められた。

1) 輸入届出

届出対象動物(届出動物)は哺乳類、鳥類、および齧歯類の死体。届出内容は輸入時(動物到着前-後)に主要空港検疫所に届出書と衛生証明書を提出する。届出書には① 動物情報(種類、数量、用途、原産国、由来)、② 輸送情報(積出

国, 積出地, 搭載機, 到着地, 到着月日), ③輸
出者, 輸入者情報(住所氏名), ④その他参考事
項を記入する。

2) 衛生証明書

衛生証明書は①齧歯類およびその死体はペ
スト, 狂犬病, サル痘, 腎症候性出血熱, ハン
タウイルス肺症候群, 野兎病, レプトスピラ症
に関し1年間施設内で感染症がなかったこと,
出生以来その施設で保管されていたこと, 生
きた動物では狂犬病を発症していないことの政府
機関の発行した証明書を添付。なお実験動物で
SPFレベルのマウス・ラットについては政府機
関の認定した施設で発行される証明書を政府機
関が追認する形で認められる(省令に関しては
2005年9月までに交付される)。②すべての陸
棲哺乳類(指定動物, 検疫動物, 家畜を除く)で
は, 狂犬病を発症していないこと, 清浄国で出
生・捕獲以来6カ月間保管されていたこと, 汚
染国では1年間狂犬病の発生のない施設で出生
以来, あるいは発送前1年間保管されていたこ
と, あるいは検疫施設で6カ月間係留されてい
たことの証明書が必要。ウサギ目ではこのほ
かに野兎病フリーである証明が必要。③鳥類(家
禽を除く)は, ウエストナイル熱(WNF), 高病
原性鳥インフルエンザ(HPAI)を発症してい
ないこと, 繁殖された鳥類ではWNF, HPAIの清
浄国で出生以来あるいは発送前21日間施設で
保管されていたこと, 野生の鳥類ではHPAI清
浄国の検疫施設で出生以来あるいは発送前21
日間係留されていたことの証明が必要となる。

④霊長類は従来の届出のほかに, 結核, 赤痢フ
リーの証明書と輸入目的がペット用でない旨の
記載が必要(ペット用の輸入禁止は2005年7月
に省令で公布された)。

c. 獣医師の届出義務

これまでサル類のエボラ出血熱・マールブル
グ病, プレーリードッグのペスト, およびイタ
チアナグマ・タヌキ・ハクビシンを対象とする
SARSコロナウイルスによる感染症(これらの
動物は発症しない可能性がある)を診断した場
合に, 獣医師は届出の義務があった。今回の見
直しではサル類の細菌性赤痢, 鳥類のウエスト

ナイル熱, イヌのエキノコックスのように,
輸入動物および国内の動物でもみられる可能性
のある感染症が新たに届出対象となった(政令
第231号, 公布・2004年7月9日)。施行期日は
2004年10月1日。届出基準は現在, 感染症部
会のワーキンググループでヒトの届出様式と合
わせて見直しており, 2005年9月までには改定
される。エキノコックスのガイドラインは
2004年12月に作成され配布されている。サル
類の赤痢に関するガイドラインは2005年6月
に完成し配布された。この場合は赤痢を発症し
ていなくても, 健全なサルの糞便から菌が分離
された場合も届出対象となる。またサル類の赤
痢に関する行政対応は研究機関, 動物園など展
示施設, 個人飼育などのケースに分けて, 届出
と管理措置が詳しく書かれている。

d. 情報提供対象の感染症

重要な感染症の発生動向調査体制の整備を
図る目的で, 感染源動物に関する情報の提供を
求めるもので, 届出義務と異なり獣医師の責務に
該当する。対象動物と病原体はウエストナイル
熱の蚊, 展示用動物のオウム病, インフルエン
ザ, 炭疽などの発生情報, およびその他動物の
大量死などの異常である(具体的な公布はまだ
なされていない)。

4. 輸入動物および媒介動物由来感染症 の今後の課題

a. 地方自治体・検疫所など現場の対応

1類感染症のようなアウトブレイクの危険性
が高いもの, 県を越えて対応が必要なものを除
き, 感染症法は地方自治体が現場で感染症の拡
大を制御することを基本にしている。今回の見
直しで国内にある動物由来感染症に対しても届
出や対物措置, 感染症発生時の能動的サーベイ
ランスを行うようになった。したがって, 地方
自治体は獣医師からの届出があった場合, 必要
に応じて疫学調査や診断, 適切な行政措置をと
る必要がある。そのための人材の開発, システ
ムの構築, 技術の移転・標準化, リスクコミュ
ニケーションなどに取り組まなくてはならない。
厚生行政が感染症から福祉・介護, 老人病対策

などに重点を移して久しい。そのため、地方自治体では動物由来感染症に対応する人材や部署がないケースが多い。時間がかかるかもしれないが、予算化と体制作りが必要である。

また 2005 年 10 月 1 日から全国の検疫所は輸入動物届出に対応する業務を負うことになった。かつて財務省に貿易税関統計の対象動物を拡大してもらう際にも大変な努力を要した。今回は届出書類だけでなく、相手国政府機関の発行した衛生証明書の確認も必要な作業となる。現場での対応は書類内容の確認だけでなく、輸入動物の健康チェックや異常時の対応、危機管理、書類が不備であったときの対応など、いろいろなシナリオに対する適切な対応が求められる。実際には現場で一つ一つ解決していかなくてはならない範例法になるであろう、検疫所同士の情報交換が肝要となる。

b. 法の遵守と検証システム

動物由来感染症に関する法は、ほぼ整備されたといってよい。しかし、法ができて実際の運用にあたって問題が多く実行を伴わないようでは意味がない。また、しばしば法が整備されると、それだけで遵守されると考えがちである。法はそれだけで自己完結性をもつように作られるが、遵守されるかどうかを科学的に検証する必要がある。添付された書類の内容に関して動物由来感染症の回避に有効に働いているか否かをランダム・モニタリングなどの制度により、検証していかなくてはならない。また、法が整備されたといっても破綻する可能性はゼロではない。危機管理体制と国内に入ってから動物のトレーサビリティ制度の確立を目指す必要がある。

おわりに

動物由来感染症を阻止するためには、各感

症の実態を把握する必要がある。そのためには国内だけでなく国外における感染症発生状況についても、常に情報の収集と把握が必要である。しかし実際には、問題となる国・地域のサーベイランスシステムの程度の違いによる情報の不確かさや遅れなどが起こる。特に野生動物では一部サーベイランスが行われるもの以外、十分な情報を入手することは困難である。したがって、動物由来感染症の国内への侵入を阻止するという観点から、動物の輸入に対して輸入届出などの対応は必須である。また EU では各国の個別対応だけでなく、国を超えた有機的なリスク管理を行うために、欧州の 19 カ国をカバーする ECDC (European Center for Disease Control) を立ち上げた。近年、世界を震撼させる動物由来感染症の原因がアジアにあることを考えると、アジアに関しても類似のセンターを組織することが必要であろう。

国内に存在している動物由来感染症に対しては、日常の動物サーベイランスが重要であり、このために動物の感染の診断を行うシステムを確立することが必要である。現在、家畜に関しては恒常的なサーベイランスシステムはできているが、野生動物に対してはほとんど存在しない。リスクの高い、特定の感染症については港湾地区や空港などのハイリスク地域、動物が侵入してくると考えられる県・地域、当該感染症の病原体を保有する野生動物の生息地域などに調査ポイントを絞って、対象疾患の広がり、自然宿主・媒介動物の生息数や生息域、侵入後の駆除などに関して、総合的な調査を行う必要がある。5 年前までのリスク状況を考えると、動物由来感染症に関して法的にはずいぶんと対応が進んだ。今後は、整備された法を絵に描いた餅にならないように、実りあるものにしていく努力が必要となる。

■ 文 献

- 1) 吉川泰弘：新しい動物由来感染症対策について。オベリスク 10: 3-10, 2005.
- 2) 吉川泰弘：家畜からうつる病気。からだの科学 242: 72-77, 2005.
- 3) 吉川泰弘, 黒田洋一郎：新しい人獣共通感染症の流行とグローバルな環境化学物質汚染。科学 74: 403-406, 2004.
- 4) 吉川泰弘：人類への警告—なぜいま動物由来感染症なのか？ エコソフィア 14: 30-37, 2004.
- 5) 吉川泰弘：動物由来感染症対策。現代科学 404: 41-44, 2004.

特集 最近のサル類を用いた実験動物への応用

トキシコロジーへの霊長類の利用と課題

吉川 泰弘

東京大学大学院農学生命科学研究科

はじめに

霊長目が樹上生活を選び、空を飛んだ翼手目や地に潜った食虫目・齧歯目など他の哺乳類と分岐したのが約7000万年前と考えられている。その後原猿類と真猿類がわかれ、約4000万年前に新世界ザル（リスザル、マーモセットなど）と旧世界ザル（マカカ属サル、ヒヒなど）が分岐したと推定されている。ヒト上科ではオラウータンが1600万年前に分岐し、650万年前にゴリラが分かれた。ヒトとチンパンジーが共通の祖先から分かれたのが500万年前と考えられる。その後200万年前にチンパンジーはボノボと分かれて、両方が現存している。他方人類は猿人、原人、旧人、新人と進化し、現在の直接の祖先は約5～6万年前にアフリカ大陸を出て、それまでの人類を凌駕して全世界に放散したと考えられている。ヒトが霊長類に属し、チンパンジーが「ヒトの進化の隣人」と言われる所以である。本稿では毒性学に利用される霊長類（ヒトを除く）の特性と検討すべき課題について述べる。

1. 実験用霊長類の利点と欠点

現存する約200種の霊長類（類人猿、旧世界ザル、新世界ザル）のうち実験に使用されるサル類は主に類人猿ではチンパンジー、旧世界ザルではアカゲザル、カニクイザル、ニホンザル、アフリカミドリザルなどであり、新世界ザルではリスザ

ル、マーモセット、タマリンなどがある。霊長類を実験に用いる利点は遺伝子のみならず、その形態、機能及び生態、行動、知能などすべての点でヒトと共通点が多く、齧歯類やウサギ目、イヌなどに比べ毒性実験のデータが外挿しやすいことである。またヒトで開発されたモノクローナル抗体、遺伝子組換え蛋白、先端医療技術などが容易に利用可能であることも挙げられる。

他方、欠点としては実験動物としてのバイオハザード・コントロール、遺伝的統御という点で劣ること、飼育管理や投薬などに経験と技術が必要で、専門の研究支援者を必要とすること、高価であり、輸入個体については法定検疫等の措置が必要であることなどである。以下に、類人猿、旧世界ザル、新世界ザルについてその利用と問題点を論じる。

2-1. 類人猿

チンパンジーは100年前には50～100万頭生存していたと推定されているが、現在はアフリカに約10万頭が生息しているにすぎない。これは森林破壊・狩猟などにより、急速にその生息数が減少した結果である。ワシントン条約で「絶滅危惧種」に指定されており、国際商取引は厳禁されている。ゴリラ、オラウータンも類似の状況である。

自然生息地以外ではチンパンジーは米国が約

2800個体、日本が360個体を保有しており、わが国は世界で第2位の保有国となっている。第3位はウガンダで100頭保有している。かつてB型肝炎ワクチンを開発するために、シエラレオネから100頭を越すチンパンジーを輸入したこともあったが、今後このような入手は不可能である。その意味では多数のチンパンジーを保有しているわが国にとって、類人猿は世界をリードしうる貴重な研究資源であるといえる。実際ポストゲノム戦略の対象として、米国や欧州ではすでに生命科学をはじめ多様な研究に用いている。

2-2. ナショナルバイオリソース事業

類人猿（チンパンジー、ゴリラ、オラウータンなど）が研究資源として利用可能であることはあまり知られていない。平成14年、文部科学省は生命科学の基盤整備事業として研究資源（リサーチ・リソース）の安定した開発・収集・提供を目指したナショナルバイオリソース・プロジェクト（NBRP）を開始した。この中でチンパンジーは平成14、15年度調査研究を進め、平成16年度から情報機構の一環として類人猿情報機構（Great Ape Information Network: GAIN）を組織し、本格的な研究資源分配を開始した。

基本的戦略は他の実験動物のように繁殖して、その動物を供給するというものではなく、動物園や研究機関で飼育されている類人猿をそのまま利

用するものである。全国50カ所を超える類人猿飼育施設では毎年10～20頭の類人猿が死亡している。このプロジェクトは死亡個体由来材料を有効利用し、ニーズのある登録された研究者に供給しようというものである（すでに15個体以上の資源が分配された）。また生体であっても非侵襲的に得られる資源に関しては供給することを考えている。ただし、個体の研究利用は「非侵襲的」なものに限定されるという制約あり、生きた個体を侵襲的な毒性実験などに利用することはできない。類人猿を用いた侵襲的な実験と非侵襲的な実験の例を表1に示した。

2-3. 類人猿の特性・有用性

上述のように類人猿の研究利用には大きな制限があるが、それでも得られる情報は多い。現存する人類は5、6万年前にアフリカ大陸から放散した1属1種であるが、チンパンジーは3種の亜種とボノボという多様性があり、またゴリラ、オラウータンも亜種が生存している。このため遺伝子の多様性は絶対多数を誇るヒトよりもこれらの類人猿のほうが大きい。両者の遺伝子を比較することにより、ヒトの突然変異か、ヒトの中の多型か、ヒトとチンパンジーに共通した多型か、チンパンジーのみの多型かなどを知ることができる。テーラーメイド治療やオーダーメイド医療が目指され、SNPが問題となる時代である。体系的な個体

表1

生 体		死亡個体
侵襲的	非侵襲的	研究資源採取は特に制限なし
死に至る実験 実験目的の安楽殺	体毛、糞、尿などの採取、 精液、卵採取、採血	
不可逆的ダメージを与える外科手術 (脳破壊、感覚器損傷)	MRI, CT, 超音波検査、 内視鏡によるバイオプシー コンピュータによる認知試験	
感染性病原体接種 有毒物質投与	ワクチン投与 精製蛋白抗原投与 ヒト第1相薬理試験 (フェーズ1相当)	

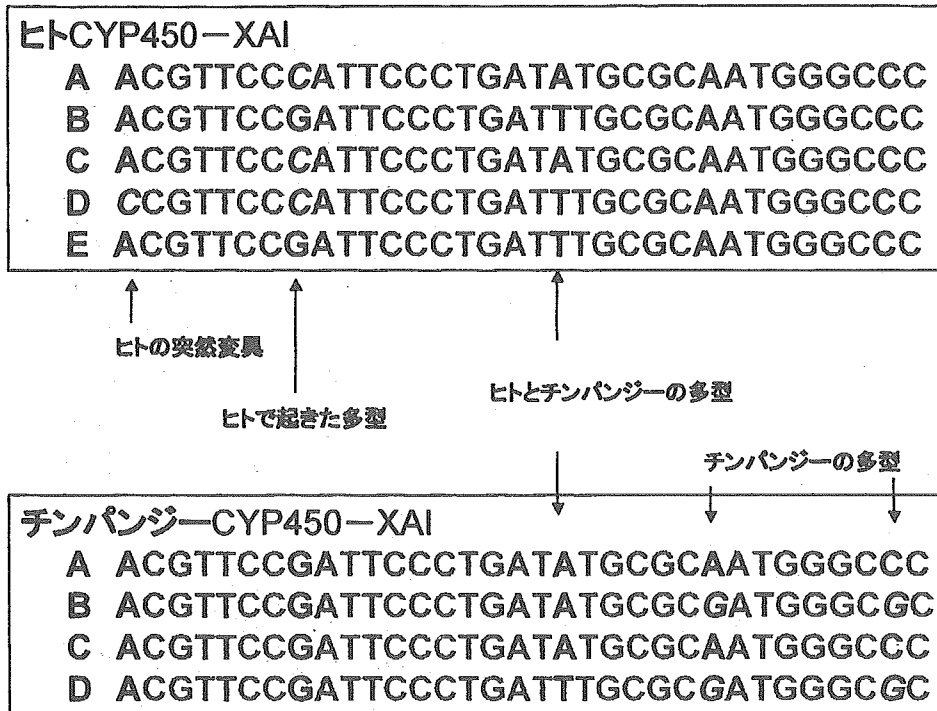
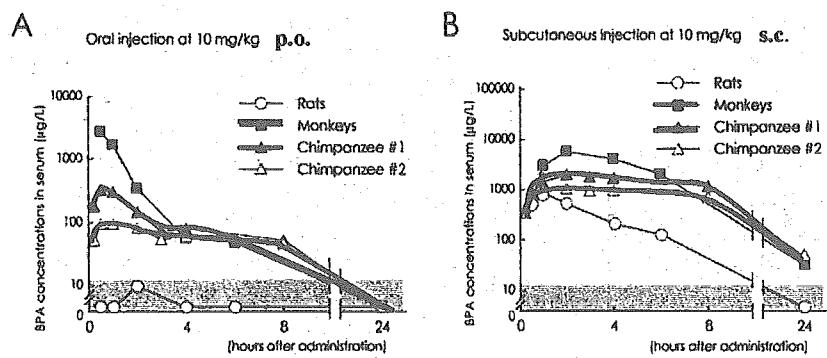


図 1

ビスフェノールAの薬物動態における種差
 分子レベル、細胞レベルの種差よりも体内分布(吸収、代謝、排泄)に種差

ラット
 カニクイザル
 チンパンジー

BPA 10 mg/kg
 p.o. or s.c.



Bioavailability of BPA
 ラット << チンパンジー < カニクイザル

ヒト?
 進化の外挿は不成立

図 2

別の比較ゲノム研究はこれからの創薬や毒性学研究に有用であり（図1）、ヒトの多様性の限界として類人猿の遺伝子配列を見ることができる。

図2は薬物代謝の種差に関するデータである。対象動物はラット（各時点n=6）とカニクイザル（n=6頭の経時的採血）とチンパンジー（n=2頭）で、化学物質はビスフェノール（BPA）である。BPAは非常に代謝が早く、霊長類と齧歯類では排出様式が少し異なる。霊長類ではグルクロン酸抱合され腎から排出されるが、ラットではグルクロン酸抱合後、主に肝から胆汁を介して糞中に排出される。次世代での影響を見るために妊娠動物に投与する場合、ラットは21日間経口投与すればよい。しかし、カニクイザルでは平均155日の妊娠期間中、一定量を投与するためには浸透圧ポンプを皮下に埋める方法しかない。そのため、経口投与と皮下投与の差、及び種差を知る必要があった。ラットは経口でも皮下投与でも非常に早く排出するのに対し、サルは吸収がよく、血中濃度も高く、排出が遅い。結果として経口投与に対し皮下投与はどちらの動物種も10倍効率が良く、またラットとサルの種差は10倍となった。人への外挿を考え、チンパンジーを2頭使って調べた。予想ではラットとサルの差が10倍なので、チンパンジーでは100倍位（ヒトの安全係数も通常ラットの100倍）と考えた。しかし、チンパンジーはどちらの個体も再現性を持って、経口投与も皮下投与もラットとサルの中間になった。このことは単純に系統発生的外挿で係数をかければよいというものではないこと、類人猿の個体を用いた試験が必要なことを示している。

3-1. 旧世界ザル

医学実験用に用いられるもっとも多い霊長類は旧世界ザルである。米国では伝統的にアカゲザルが利用されてきたが、近年カニクイザルも用いら

れている。ポリオワクチンの製造にはアフリカミドリザルが用いられるが、わが国は伝統的にカニクイザルとニホンザルを実験に用いてきた（ニホンザルの繁殖は上述の文部科学省のNBRPで平成14年度は調査研究、15年度からは事業化されている）。カニクイザルの需要は多く、わが国では海外から毎年4,000～5,000頭が輸入されている。国内で繁殖されるもの、輸入個体の再利用を考えると、さらに多くの個体が研究に利用されていると考えられる。

旧世界ザルの利点の一つは豊富なモデルが作成されていることである。例えば感染症モデル（AIDS、成人T細胞白血病、腸管出血性大腸菌症など）や生活習慣病・老人病モデル（糖尿病、骨粗鬆症、動脈硬化症、脳梗塞、パーキンソン病など）である。またヒト型蛋白に対して異物反応が少ないため、トランスレーショナル研究の一環として組換え蛋白を用いた新規治療薬や先端医療の有効性評価に利用されることが多い。さらに一般毒性試験や特殊毒性（催奇形性や神経毒性）試験にも広く利用されている。

3-2. 旧世界ザルを実験に利用する利点

類人猿と異なり、国際的にも必要があれば実験殺が認められている。またヒトに近縁であり、昼行性で孤立生活よりは集団生活を営み、他の動物種に比べネオテニー（幼形成熟）の特性を示し、長寿命と高い認知・記憶能力を示すことは類人猿と並んで、旧世界ザルの特性である。そのため、齧歯類では見られない特徴のある疾患モデルが発見される。例えば昼行性の視覚動物である鳥類と霊長類では網膜に明瞭な黄斑部が発達する。ヒトの黄斑部には、しばしばdrusenという蓄積蛋白を伴う変性と脈絡膜からの血管新生を伴う網膜黄斑変性症（MD）が起こる。鈴木らは筑波霊長類センターで飼育しているカニクイザルに常染色体優

勢のMD家系を発見し維持している。また梅田らはカニクイザルにおいて加齢性の網膜黄斑変性症(AMD)を見つけ、このdrusen蛋白がヒトのAMD、および上記カニクイザルMD家系のものと類似していること、カニクイザルMD家系の遺伝子がヒトで報告されているMD遺伝子とは異なることを報告している。ヒトのAMDに関しては原因が不明で、有効な治療法がないため、先進国では白内障、緑内障を上回る問題となっている。同様にサル類では長寿命の反映として、中枢神経系に齧歯類では見られない老人斑の出現が見られる。加齢性の自然発症モデルとしてはイヌが比較的若齢期から彌慢性老人斑を形成し、サル類は加齢に伴い彌慢性、古典型老人斑を形成することが知られている。最近、木村らは胎児由来の初代神

経系培養細胞においても齧歯類と霊長類ではアミロイド β に対する反応が異なることを報告している(図3)。

同様の種差はMPTPを用いたパーキンソン病モデルの作成やそのモデルを用いた遺伝子治療、再生医療の評価系にも見られる。また実験的に作成した微小血管脳梗塞モデルにおける白質病変でも霊長類と齧歯類ではグリア細胞の反応が異なることが指摘されている。特定の疾患に関しては、このようにヒトへの外挿に旧世界ザルの疾患モデルが必須である。

3-3. 旧世界ザルの課題

広く実験に使用されている旧世界ザルであるが、毒性学的観点からすると、一般的なADME情

疾患モデルー遺伝性・加齢性(昼行性、長寿命)

網膜黄斑変性家系(TPC)

アルツハイマー病(老人斑)

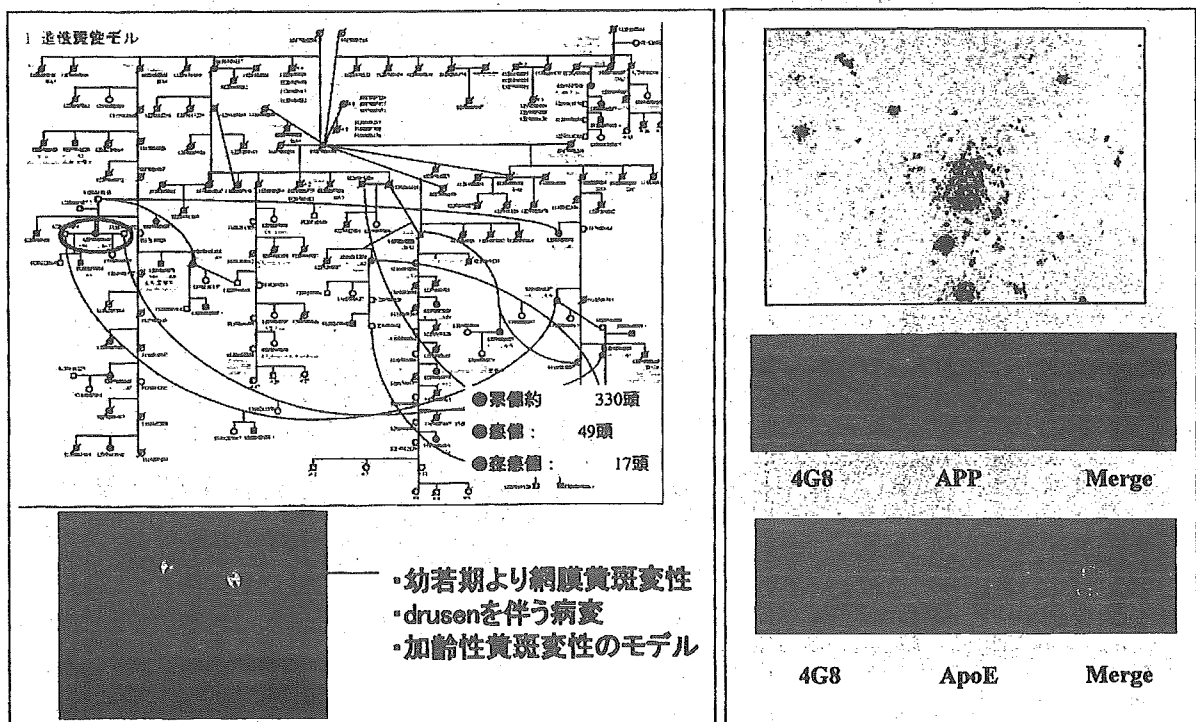


図 3

報, 産地による偏りの有無, 年齢・性差による影響などの共有すべき基盤情報がまったく不足している。ヒトの治療は前述したようにオーダーメイド, テーラーメイド医療に向かっていること, 食品や医薬品でハイリスク者のリスク評価が問題になっていることなど, ヒトの多様性を考えるとサル類でもヒトのように共有可能なDBやガイドラインの作成が必要である。

基盤データの不足している例を以下に3つ紹介する。①人の妊娠期間は260~270日で, カニクイザルは150~160日である。カニクイザルでは器官形成期が終わる胎齢50日, 組織形成期が終わる80日齢, 機能成熟期の120日齢について, 母体と胎児及びそれぞれの組織のBPAの分布がどう

なるか経時的に調べてみた。この間, 形態学的にも脳・胎盤の発達は著しく変動する。BPAの経胎盤移行はどうかという点, 50日齢では母体の代謝に依存しており24時間で大部分が尿に排出される。しかし, 80日齢になると血中濃度も血清中濃度も, 投与4時間後も24時間後も胎児のほうが高値を示す。120日齢も同様の逆転現象が見られる。思った以上に胎盤はバリアーとしての役を果たしていない(図4)。

②胎児ほどではないが, 新生児期・幼若期, 成熟期, 老化に伴い, カニクイザルの免疫機能が変化していく様子をTPCのカニクイザルコロニーを用いて南らが報告している。母親由来の移行抗体が6か月から1年以内に消失することは良く知ら

基盤情報の不足 胎児と妊娠ステージ

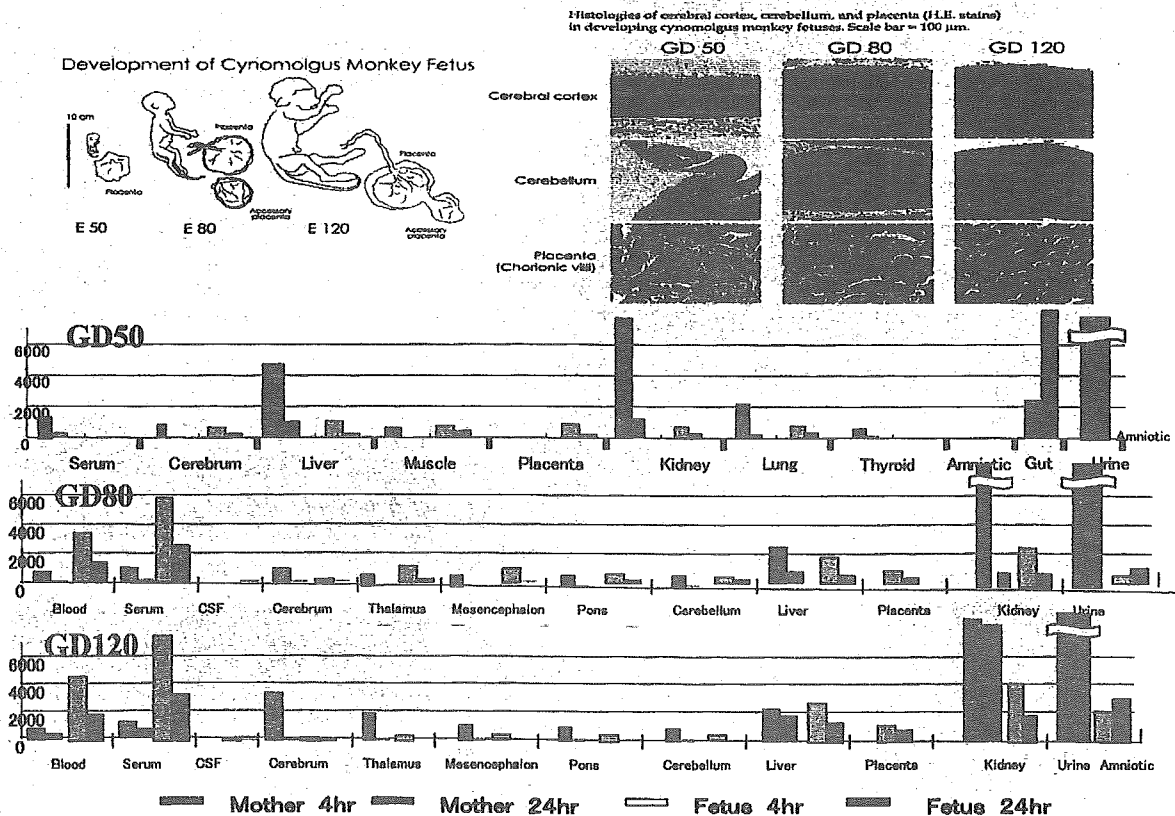
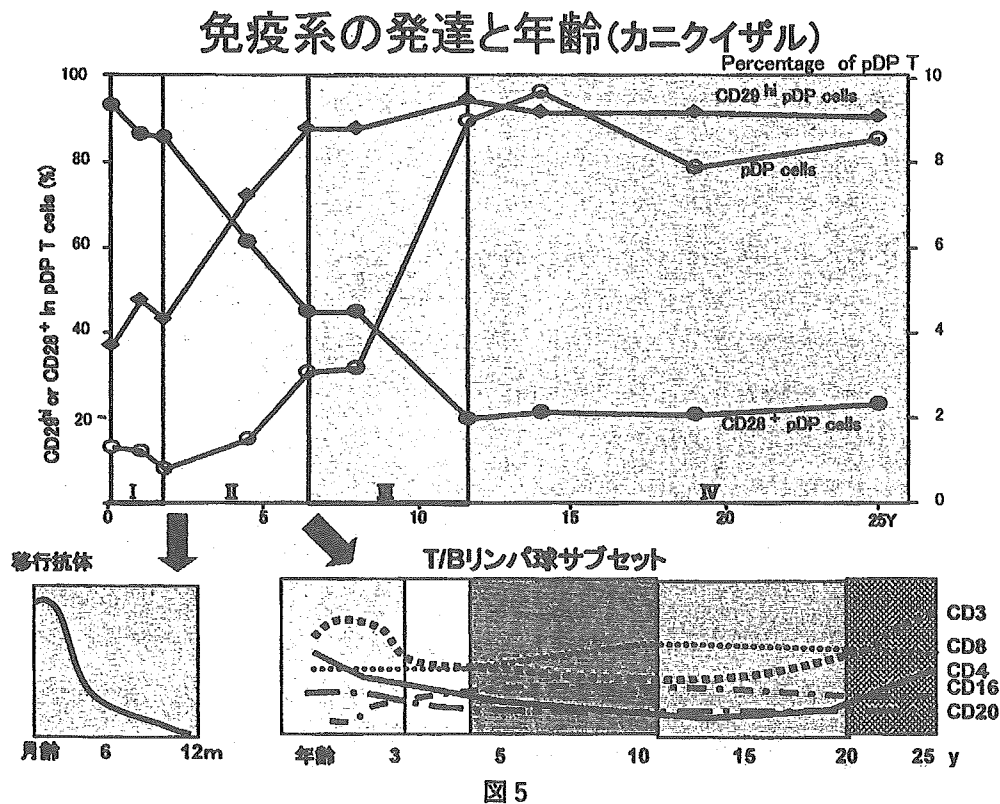


図 4



れているが、T、Bリンパ球、NK細胞、あるいはTリンパ球のCD4、CD8細胞、CD28、CD29などのマーカーを対象に、そのポピュレーションの変動を追うと、免疫系の未成熟な1歳齢以下、3歳まで、性成熟期で内分泌の変動する5～6歳まで、胸腺の消失する10歳齢以上、老化の進行する20歳齢以上に大きく分けられるようである(図5)。こうした基盤情報はより多数の個体を用いて検索し、また環境の与えるバイアスも合わせて評価すること、データの標準化をはかり情報を共有することが必要である。

③TPCでは創設以来フィリピン、インドネシア、マレーシアの産地別にコロニーを管理し、基本的にローテーション交配によるクローズドコロニーで維持する方針で進んできた。サル水痘ウイルスの流行やコロニーからのBウイルスの排除など差し迫った問題もあり、実際に長期間にわたりクローズドコロニーを維持することは困難であった。

しかし産地別のコロニー維持は現在も続けられている。クローズドコロニーでは遺伝子の多型と分布頻度のバラツキは世代を超えて維持される。実際血液型の産地別特性はその結果をよく示している。今回の興味は毒性学の基本となるCYP450の発現も血液型同様に産地による遺伝的偏りを反映するか、あるいはエピゲネティックで環境影響のほうが強いかを知りたかった。

赤堀らはTPCのカニクイザル(2～3歳齢)を用いて産地別に肝臓のCYP450の総発現量、各分子種の発現量をウエスタンブロット法で比較した。その結果、各群10例という少数例ではあるがCYP450の発現は産地による遺伝的背景よりも飼育環境の均質性のほうが強いと考えられた。例数が少ないこと、CYP450の遺伝子型が解析されていないこと、他の環境で飼育された群にも再現性が見られるか?といった問題はあるが、こうした基盤情報はサル類を用いて行なう毒性試験にもつ

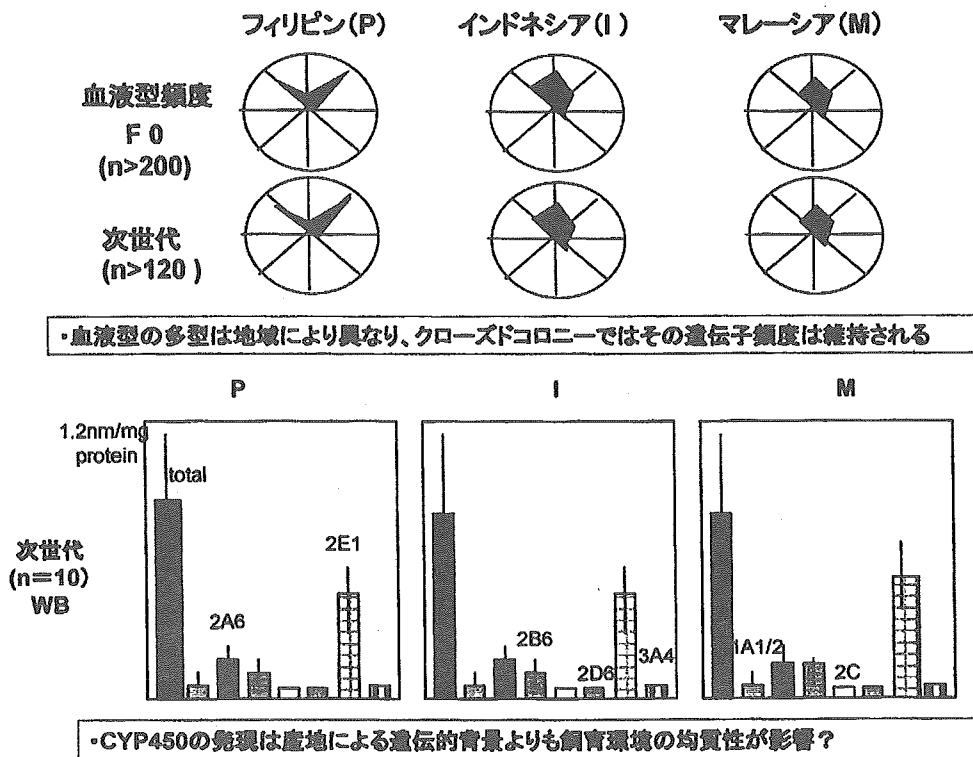


図 6

とも必要な情報である。系統だった多数頭による成績が必要である。すでに10年以上前、カンクイザルの肝のデータライブラリー作成を提唱したが未だにスタートしていない。残念である (図6)。

4. 新世界ザル

リスザルやマーモセットは小型で、性成熟も早く、取り扱いも旧世界サルほどの熟練は要らない。一般の研究者でも少し訓練をつめば容易に利用できる点では他のサル類よりも敷居は低い。またマーモセットは多胎で同腹の子で比較できること、体重が軽いため投薬量が少なくすむので、開発中の薬物を投与して検索するには適している。しかし系統的には旧世界ザルほどはヒトとの近縁性はない。もっとも霊長類以外の他の動物種よりは得られた結果をヒトに外挿しやすい。前述したように、従来多くの毒性実験が米国ではアカゲザル、日本ではカンクイザルで行なわれてきたため、基

礎データが乏しく、そのことが新世界ザルの利用を少なくしているし、入手を困難にしている。他の実験動物と同様、利用される動物種ほど基盤データがそろい、それがまたユーザーの幅を広げていくという拡大循環と、その反対の縮小循環がある。

新世界ザルには新世界ザルの特性があり、利点もあるので、優秀なデベロッパーと大口のユーザーが付き、基盤情報が確立されてくれば、将来利用価値が上がると考えられる。

新世界ザルのおもな特性と実験利用について表にまとめた (表2)。

サル類を用いた安全性試験は若齢の健常サルから患者の副作用を外挿することが求められているが、これは実際不可能なことである。

健常サルから外挿できるのは、論理的に第1相の健常者の安全性である。臨床試験で第2相、第3相の試験及びGPMSP (市販後追跡調査) が行な

表2

	コモンマーモセット	コモンリスザル
実験動物の歴史	1927年室内繁殖に成功 1960年代実験動物化 1970年代サリドマイドによる奇形	1930年代に行動研究 1940年代に人工繁殖 1958年宇宙実験
特性	・多卵生，多胎で胎盤が吻合 胎児間の血液吻合 ・子の間で移植拒否がない ・クル病モデル ・先端医療モデル	・冠状動脈の粥状硬化症 ・老人斑が早期に出現 ・旧世界の病原体（麻疹，CDV，トキソプラズマなど）に高い感受性
離乳	80日	4～6カ月
性成熟	1.5～2歳，周年繁殖	2.5～4.5歳，季節繁殖
妊娠期間	144±20日	137～175日
体長	♂ 20～35cm	♂ 25～38cm
体重	♂ 200～500g ♀ 280～450g	♂ 600～1200g ♀ 400～800g
寿命	10～16年	15～20年

ハイリスク者と安全性試験 (食品・化学物質)

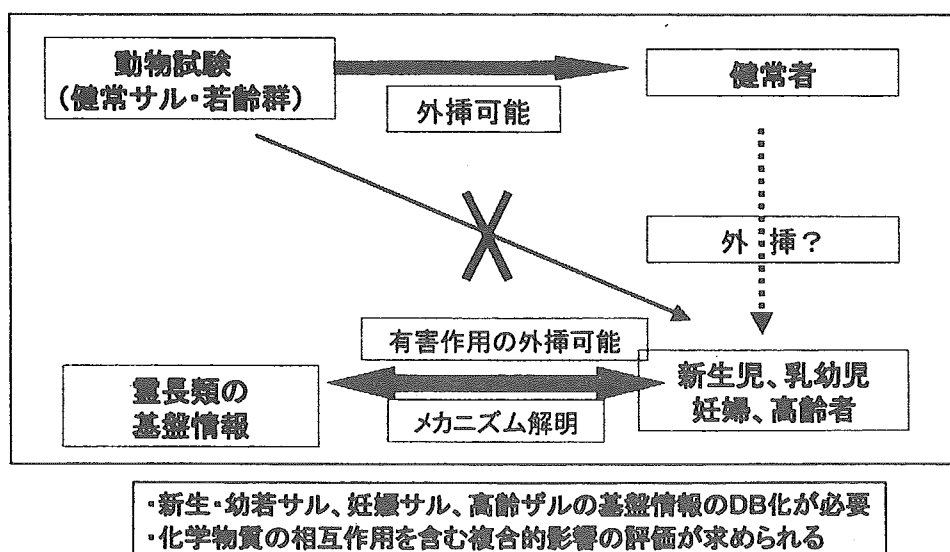


図7

われるのは，第1相から2，3相以上を外挿することが困難なためである。

患者さんの副作用を外挿し，その機序を明らかにするためには疾患モデルが必要である。現在疾患モデルサルは有効性評価に用いられることはあ

るが，有効性評価だけではなく安全性試験にも必要である。安全評価に必要であれば疾患モデルに過度の負荷をかけて評価することも考えられる（この場合は少数でも患者さんの多様性を外挿できる）。そのためには豊富な疾患モデルサルの作

成や選抜が必要である。同様の問題はハイリスク者（胎児，新生児，乳幼児，妊婦，高齢者）のリスク評価にも起こっている。ハイリスク者に対応する実験用サル類の供給と基盤情報の整備が急がれる（図7）。

終わりに

ヒトにもっとも近縁な霊長類から得る情報は非常に多く、有用である。しかし、情報の公開と共有化ができなければ、個々の試験は非効率で無駄な実験となってしまう。時代に即した新しい基準が必要ではないかと考える。この原稿は2005年7月の日本トキシコロジー学会の教育講演をもとに作成したものである。資料はそのとき使用したものの一部をそのまま利用した。大会長の土井邦雄先生からこのテーマをいただいた時、軽く引き受けたことを後悔した。しかし、このような機会がなければ考えを纏めることがなかったと思い、今は感謝している。また講演内容を記録に残すように勧めてくださった宮脇宏彰先生に感謝します。なおチンパンジーの研究資源は文部科学省の振興調整費，サル類の疾患モデルは厚生労働省の長寿科学総合研究，ヒトゲノム・再生医療等研究事業，BPAの胎児影響に関してはCRESTと文部科学省の基盤Sの研究費をいただいた。

参考文献

1) 赤見理恵，落合一平知美，倉島治他 学術プロ

ジェクト・大学と動物園 文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクト，チンパンジーフィージビリティースタディーの概要と成果 生物歌学55, 149-155, 2004.

- 2) Negishi, T. et al., Comparative study on toxicokinetics of bisphenol A in F344 rats, monkeys, and chimpanzees. *Exp. Animal*, 54, 391-394, 2004.
- 3) Umeda, S. et al. Early-onset macular degeneration with drusen in a cynomolgus monkey pedigree: Exclusion of 13 candidate genes and loci. *Inv. Ophthalmol. Visual Sci.*, 46, 683-691, 2005.
- 4) Suzuki, M., Terao, K., Yoshikawa, Y. Familial early onset macular Degeneration in cynomolgus monkeys. *Primates*, 44, 291-294, 2003.
- 5) Kimura, N., et al. Astroglial responses against A β initially occur in cerebral primary cortical cultures. Species differences between rat and cynomolgus monkey. *Neurosci. Res.* 49, 339-346, 2004.
- 6) Nam KH., et al. Age-related changes in major lymphocyte subsets in cynomolgus monkeys. *Exp. Animal*. 47, 159-166, 1998.
- 7) Nam KH., et al. Age-dependent remodeling of peripheral blood CD4 CD8 T lymphocytes in cynomolgus monkeys. *Dev. Comp. Immunol.* 22, 239-248, 1998.
- 8) Akahori, M., et al. No regional differences of cytochrome p450 expression in the liver of cynomolgus monkeys. *Exp. Anim.* 54, 131-136, 2005.
- 9) 吉川泰弘 薬物代謝スクリーニングのためのサル肝臓ライブラリーの利用 アニテックス, 242-247, 1996.
- 10) 吉川泰弘 環境化学物質の脳への影響の動物行動による評価 日本神経精神薬理学雑誌, 25, 115-124, 2005.