

厚生労働科学研究費 創薬基盤推進研究事業  
総括研究報告書

医科学研究に重要な霊長類資源の繁殖・育成と疾患モデルの作製・解析

研究代表者 保富康宏 医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター センター長

霊長類医科学研究センターのカニクイザルコロニーに対して、実験動物として創薬につながる霊長類資源の繁殖技術の向上、動物資源の高度化、および疾患モデルを検討し、医科学研究の基盤の構築を試みた。霊長類由来研究資源の保存技術の高度化のためにカニクイザル卵巣の凍結、移植を試み性周期の回帰の検討を行い、性周期の回帰を確認した。さらに若齢カニクイザルの排卵を血中ホルモン動態から排卵時期とのズレが確認された。個別の疾患に対する感受性と MHC の関係を明らかにするために SPF カニクイザル各 SIV を接種したところ、産地に差異はなく、MHC の解析を開始した。また、ワクチン開発における霊長類を用いた基盤的技術の開発のために呼吸器粘膜における病原体に対する反応を検討した。さらに遺伝的な循環器系疾患の基盤技術を確立するために MRI を用いた造影、心電同期や呼吸同期等の撮像法を樹立し、霊長類における心臓、肝臓等の病態を解析した。以上の事から霊長類を用いた資源高度化およびヒト疾患モデルへの対応を試み、霊長類資源の創薬への有用性が示唆された。

研究分担者

山海 直	医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター 主任研究員
下澤 律浩	医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター 主任研究員
揚山 直英	医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター 主任研究員
岡村 智崇	医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター 研究員
鈴木 治	医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 主任研究員
高橋 一朗	医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 主任研究員

A. 研究目的

創薬研究においては詳細な分子メカニズムの解析に続き、高度な動物実験により、効果や毒性の解析を行うことが必要である。さらに治験段階を迎えるには霊長類を用いた解析、検討は必須であり、その霊長類ももちろん実験動物として高度化されていなければならない。医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターは我が国で唯一の医科学研究を目的とした霊長類センターであり、さらに 1,500 頭以上のカニクイザル系統を維持し SPF 化している世界で唯一の機関である。近年は当センターカニクイザルの全ゲノムシー

クエンスの解析にも成功している。本研究ではこれら高度な霊長類を用い、創薬につながる動物資源の繁殖技術の向上、動物資源の高度化および疾患モデルを検討し、医科学研究の基盤を構築することを目的とした。

B. 研究方法

分担報告書参照

C. 研究結果

以下の如く結果を得た。

11. 霊長類由来研究資源の保存技術の高度化 :カニクイザル卵巣の凍結、移植

を試み性周期の回帰の検討を行い、性周期の回帰を確認した。

2. カニクイザルのホルモン解析による繁殖技術の確立:若齢サルの排卵を血中ホルモン動態から調べたところ、通常想定される排卵時期とのズレが確認された、通常の交配方式に適さない個体に対応する必要性が認められた。

3. カニクイザルの MHC 遺伝子発現解析:カニクイザルにおける MHC の検討を疾患にリンクしている発現を調べるために、サルエイズウイルス(SIV)に感受性、抵抗性を付与するであろう MHC のタイプの解析を行っている。

4. ワクチン開発における霊長類を用いた基盤的技術の開発:呼吸器粘膜における病原体に対する反応を検討するためにカニクイザル呼吸器粘膜に不活化および複製不能ウイルスを投与したところ炎症反応および免疫反応の差異が確認された。

5. 循環器疾患モデルの作製とその解析: MRI を用いた造影、心電同期や呼吸同期等の撮像法を樹立し、霊長類における心臓、肝臓等の病態を解析した。

6. カニクイザルモデルを用いたウイルス感染症に関する研究:SPFカニクイザル各7頭にSIVを接種したところ、産地に差異はなかった。

7. PTEN 抑制物質投与による霊長類誘起排卵数増加法の基礎的検討:カニクイザルでの排卵の上昇を期待し、PMSG と同時に PTEN 阻害剤 (bpV(pic), 30 $\mu$ g) を A/J マウスに投与すると非投与に比べ排卵数の増加傾向が認められ、カニクイザルへの基礎的データが得られた。

#### D. 考 察

霊長類を用いた医科学研究は世界中で推進され、世界的にも新規の霊長類センターの開設や既存の霊長類センターの拡大を行っている。これら霊長類を用いた研究の主たる目的は基礎医学から臨床医

学、創薬への発展を目的としたものであり、その成果も著しい。医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターは我が国で唯一の医科学研究を目的とした霊長類センターであり、さらに1,500頭以上のカニクイザルの系統を維持し、SPF化している世界で唯一の機関である。これらカニクイザル資源に関しては世界的にも評価が高く、近年は当センターカニクイザルの全ゲノムシーケンスの解析にも成功している。本研究ではこれらカニクイザルをさらに高度化し、創薬への利用の促進につなげることを試みている。

実験動物としての霊長類はそれ自体をSPF等で高度化していくこと、さらにはモデル動物の作製や解析により、具体的な疾患への対応に対し高度化して有用性を高める必要がある。本研究ではこれらを同時に行い、創薬への有用性を氏名s多と考えられたが、さらなる疾患への対応が今後も継続されることが必要であると考えられた。

#### E. 結 論

カニクイザルを実験動物としての高度化を行い、創薬への有用性を示した。

#### F. 研究発表

分担研究報告書参照

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし。