

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
独立行政法人 医薬基盤研究所 センター長

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。本研究では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行った。また、それに関わる繁殖技術の向上に向けマウスでのPTENも試みた。カニクイザル資源に関わるものとしては受精卵の保存技術の開発と受精卵の質的評価法を樹立した。繁殖技術の開発においてはホルモン測定による排卵日の確定法を取り入れた。さらにカニクイザルの生物資源の高度化としてMHCの測定も行った。これらに加え疾患モデルの作製と解析においては循環器疾患に対し重要な測定項目である血液ガスの標準値を作製した。また、感染症研究において呼吸器での感染における病態の変化およびサルエイズウイルス(SIV)のカニクイザルモデルを作製した。

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	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	主任研究員
下澤 律浩	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	主任研究員
揚山 直英	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	主任研究員
岡村 智崇	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	研究員
鈴木 治	独立行政法人医薬基盤研究所	難病・疾患資源研究部	主任研究員
高橋 一朗	独立行政法人医薬基盤研究所	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いといけない。さらに近年、治験段階を迎えるには霊長類を用いた解析、検討の必要性も要求されるようになった。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。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。

1. 霊長類由来研究資源の保存技術の高度化 : カニクイザル凍結保存受精卵の質的な評価法をメチレーション関連遺伝子および免疫染色法を用いた新規手法を樹立した。
2. カニクイザルのホルモン解析による繁殖技術の確立 : カニクイザルホルモン測定による交配を行っているが、当該年度まで、従来の発情から計算したホルモン日測定法との受胎率の際は認められなかった。
3. カニクイザルのMHC 遺伝子発現解析 : 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クラスIの解析を行った。
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 : カニクイザルに感受性を持ち、新規ワクチンベクターとして期待されるヒトパラインフルエンザ2型ウイルスの経鼻投与における病変を検討したところ、病理学的な変化は認められなかったが、感受性のないマウスでは変化が認められた。
5. 循環器疾患モデルの作製とその解析 : 循環器疾患の測定値となる血液ガスについて調べ、ヒトと相同性のある測定項目と無い測定項目に知見を得た。
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 : 産地の異なるSPF カニ病態に差異はなかった。
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た PTEN 阻害剤投与はマウスにおいて時期特異的に性腺刺激ホルモンによる誘起排卵数を増加させ、その作用点は卵胞の顆粒層細胞および莢膜細胞であることが明らかとなった。

D. 考 察

医学研究、創薬研究における実験動物の役割は極めて大きく、特にヒトに近い霊長類を用いた研究の重要性は近年世界中で認識されている。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。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い。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、高度化に結びつく種々の情報、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、創薬への有用性を示したと考えられたが、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)

分担研究報告書参照