

医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センターの現状と
国内カニクイザルの繁殖・供給拠点を見据えた規模拡大の可能性

研究分担者	山海 直	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター
研究協力者	渡部一人 鈴木 睦 橋本道子 三好一郎 塩谷恭子	日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会 日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会 日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会 日本実験動物学会（東北大学） 日本実験動物学会（国立循環器病研究センター）

研究要旨

社会情勢の影響を受けることなく、医科学領域の基礎研究や医薬品・ワクチン開発等を維持する国策を持つことは極めて重要である。COVID-19の世界的蔓延を経験し、次のパンデミックに備えるべくカニクイザル等の実験用サルを国内の各研究機関等に安定供給する体制を整える必要がある。そこで、国立機関として最大のカニクイザル繁殖施設である医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター（以降、医薬健栄研TPRCという）について、生産実績、生産能力、施設の現状等を調査し、当該センターが国内におけるカニクイザルの繁殖・供給拠点となり得る可能性、また、そのために対応が必要な課題を検討することを本分担研究の目的とした。

医薬健栄研TPRCでは、近親交配を避ける手法や人工哺育など、安定してサルを繁殖させるために必要な技術が確立されていた。これにより、9世代にわたり、フィリピン、インドネシア、マレーシアといった産地の系統を保ちながら、カニクイザルのコロニーが維持されていた。現体制においては、様々な医科学研究の実施を目的とし、2019年以降の5年間で、年間250例を超える妊娠数を得ていた。また、医薬健栄研TPRCでは、バイオセーフティ管理体制が確立されており、COVID-19蔓延時においては、その病原ウイルスであるSARS-CoV-2の感染を制御しつつ、COVID-19モデルザルを作出することに成功していた。

一方、近々の課題として、医薬健栄研TPRCの施設設備は老朽化が進んでおり、現在の生産規模を維持するにしても早急に対応する必要があることが明確であった。また、各国の基準を満たすよう複数頭飼育の実現、すなわちケージの大型化を検討する必要があると思われた。医薬健栄研TPRCの現有の感染症実験施設においては、例えば、BSL2で扱うことができる病原体を題材とし、4カ月で実験が終了できる性質のものと仮定した場合には、年間約1,000頭規模の実験を行うことは可能である。ただし、確保すべき繁殖数は、国内および国際状況、平常時の需要状況、今後の代替法の開発状況などを総合的に判断して決定する必要がある。また、地震、大雨等の災害発生時、万が一コロニーに感染症が蔓延した時にもサルを用いた医科学研究の機能を止めないように、複数の箇所に繁殖・供給施設を設立するなどのリスク分散の要否も含めて検討することが推奨される。

A. 研究目的

COVID-19のパンデミックをきっかけにワクチン開発、治療薬開発の緊急性が増し、これらの開発研究に用いられるカニクイザルの需要が拡大した。しかし、各国の政策、種の保存の観点等から世界的にカニクイザルの不足と高騰が生じている。その経験から、自国における医科学領域の基礎研究や医薬品・ワクチン開発等を維持する国策を持つことが極めて重要

な状況となった。一方、科学技術立国を標榜する日本という観点からも、貴重な研究資材であるカニクイザルを安定的に確保する必要性が増してきており、自国におけるカニクイザル供給体制を直ちに整備することが求められている。なお、世界的に自国で使うカニクイザルは自国で生産するという流れになっている。サルを用いた医科学研究を進めている国々における生産供給体制は、質も規模も日本を超えてい

る。日本は、自国生産が必要か否かを探っている段階であり、明らかに後進国となってしまっているといえる。

本研究は、日本におけるカニクイザル確保の体制について整理することを目的としている。そこでこの分担研究では、医薬健栄研 TPRC がわが国のカニクイザルの生産拠点となり得るか否かを考えるために、実態を調査し、その現状から将来を見越したカニクイザルの繁殖・供給体制の在り方を提案することを目的とした。

B. 研究方法

医薬健栄研 TPRC は、厚生労働分野の科学研究の場を提供する施設として存在する。そこで、現有施設が国内におけるカニクイザルの生産・供給拠点となり得るか否かという観点から現状について調査した。調査項目は以下の通りとした。

1) 施設の概要

a. 沿革

医薬健栄研 TPRC の設立目的、経緯等について調査した。

b. 施設

動物棟、研究棟、その他運営に関連する施設について調査した。

2) 飼育規模・形態と個体管理

2024年3月13日時点の状況について調査した。

a. 飼育規模と飼育形態

保有されているサルのうち主要サル種であるカニクイザルの飼育規模、飼育形態について調査した。また、保有カニクイザルの年齢分布、利用目的に応じたグループ分け等についても調査した。

b. 個体ごとの健康管理と個体情報管理

個体ごとの健康管理体制と個体情報管理の方法について調査した。また、繁殖コロニーからの病原体除去、すなわち SPF 化の経緯につ

いて調査した。

3) 繁殖のための雌雄同居

a. 繁殖手法の現状

特定の親からの継続性を保持して繁殖する具体的手法について調査した。

b. 産地維持、近親交配、遺伝子疾患モデル保持等への配慮

カニクイザルの原産国系統の維持、近親交配をさけるための工夫、遺伝性疾患モデルザルの作成と保持について調査した。

c. 安定した繁殖を実施するための手法の検証実験

長期にわたり安定した繁殖を継続するための技術の背景にある科学的根拠を明らかにするため、実証実験を行った。日常の繁殖業務の中で195頭（繁殖候補群102頭、繁殖群93頭（群の分類については後述あり））を対象として、排卵の有無を推定するために血中性ホルモン（17 β -Estradiol および Progesterone）濃度を測定し（図1の1）、同時に膣内洗浄液に含まれる精子の有無から交尾が成立しているか否かについて調査した（図1の2）。これらの結果と妊娠診断結果の関係を解析した。

4) 繁殖実績

直近の5年間の妊娠成績と共に人工哺育の状況について調査した。

5) 共同利用施設の稼働実績

外部機関（主として大学）の研究者のために運用されている共同利用の仕組みについて把握し、その実績について調査した。

6) パンデミック（COVID-19 蔓延）時の対応実績

COVID-19 蔓延時の医薬健栄研 TPRC の状況について調査し、具体的にどのような対応をとったか、さらにどのような問題があったかを

理解することとした。

7) 医薬健栄研 TPRC における喫緊の課題の抽出

医薬健栄研 TPRC において、現状の供給頭数の維持のために、喫緊に解決しなければならない事項について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究におけるホルモン動態と繁殖成績の関係の検証実験は、医薬健栄研の動物実験委員会の審査の後、理事長の承認を得て実施した。また、医薬健栄研 TPRC のカニクイザルの飼育、繁殖については同委員会での審査を経て理事長承認下で日常業務として実施されていた。なお、本研究においてヒトサンプルは一切用いていない。

C. 研究結果

1) 施設の概要

a. 沿革

医薬健栄研 TPRC は、1978 年に国立予防衛生研究所（現在の国立感染症研究所）の支所としてつくば市に設立された。当初の主たる業務は、ウイルス生ワクチン（ポリオ、ムンプス、風疹、麻疹）の国家検定に使用するカニクイザルを繁殖して供給することであった。その後、2005 年に医薬健栄研に移管され、霊長類研究資源の開発、保存、品質管理を行い、さらに創薬、新規治療、新規医療技術等の開発研究がなされてきた。感染症を含む疾患モデルの作成を通じて各種疾患そのものの研究も多数なされており、現在の医科学研究の発展に大きく貢献する施設へと進化を続けていた。また、共同利用施設の運用により、アカデミアを中心とした外部研究者も多数利用しており多くの研究成果が発信されていた。

世界的パンデミックを引き起こした 2020 年の COVID-19 蔓延時には、日常からのバイオセーフティ管理によりサルへの感染防御がな

されていた。そのためパンデミック時においても特別な対応を行うこともなく日常の方法で飼育管理等がなされていた。感染症実験施設を有していることから COVID-19 の疾患モデルザルが構築され、その感染系を用いた多くの研究の成果が発信されていた。2022 年度厚生労働科学特別研究事業「結核蔓延防止のためのサルにおける検査方法および診断手法の見直しに資する研究（代表：山海 直）」における結核感染ザルを用いた検討も医薬健栄研 TPRC スタッフにより同施設で実施されており、その成果を踏まえて 2024 年 3 月 6 日付で「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」第 13 条第 1 項に基づく届出の基準「獣医師の届出基準」及び届出様式が改正された。

2 年度厚生労働科学特別研究事業「結核蔓延防止のためのサルにおける検査方法および診断手法の見直しに資する研究（代表：山海直）」における結核感染ザルを用いた検討も医薬健栄研 TPRC スタッフにより同施設で実施されており、その成果を踏まえて 2024 年 3 月 6 日付で「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」第 13 条第 1 項に基づく届出の基準「獣医師の届出基準」及び届出様式が改正された。

このように、存在目的が社会の状況に合わせて変遷していたが、厚生労働科学において重要な役割を継続的に担っている施設であった。カニクイザルの安定した繁殖技術を有していることが根幹にあることにより、それらの継続的運営を可能にしていた。

b. 施設

医薬健栄研 TPRC の施設は、研究棟、動物飼育棟、飼料棟、機械棟、汚水処理棟、焼却棟で構成されていた。

研究棟は敷地内に複数存在し、実験室とともに研究者や施設運営をつかさどる事務等のための居室を有していた。動物飼育棟は複数存在し、病原体の取り扱いが可能な感染症実験施設

や外部研究者のために開放された共同利用施設も備えられていた。各施設に手術室や CT スキャン、MRI、X 線撮影室なども設置されていた。繁殖を主目的とした棟には人工哺育のための飼育室も設置されていた。飼育されているサル種は、主にカニクイザルであるが、研究内容によってはアカゲザル、ニホンザルといったマカカ属サルやマーモセットなどの新世界ザルを飼育し各種研究に対応していた。飼料棟は、すべてのサルの飼料を保管、調整して、複数の動物飼育棟に配分することを目的とした施設であった（図 2 の 1）。機械棟は、動物室の温度、湿度、空調管理を 24 時間体制でモニタリングと制御する施設であり（図 2 の 2）、動物飼育棟は、感染症実験施設に限らず全ての棟が陰圧管理されるなど、バイオセーフティに配慮されていた。汚水処理棟は、動物棟から出る排水をつくば市の下水に排出するための処理機能を有しており、感染症実験施設においては施設からでる全ての汚水が排水滅菌装置（図 2 の 3）で処理されてから汚水処理棟に流入するという壮大の設備が機能していた。医薬健栄研 TPRC 全体の年間の総排水量は約 88,000m³（1 日あたり約 240m³）であった。焼却棟は、サルの死体を焼却することを目的として設置されていた。医薬健栄研 TPRC では感染症研究を行っており、また、サルは新興・再興感染症に関わる病原体や未知の病原体を有している可能性があるという考え方から、サルの死体は敷地外に出すことなく全て焼却処理されていた。その他、外部研究者が研究できる実験室や宿舍も有していた。

2) 飼育規模・形態と個体管理

a. 飼育規模と飼育形態

飼育、繁殖、研究使用の主体となっているカニクイザルについて調査した結果を示した。2024 年 3 月 13 日現在の飼育個体数は 1,866 頭（オス 674 頭、メス 1,192 頭）であった。年齢

分布と繁殖に使用している個体分布は図 3 に示すとおりであり、その個体の状況、目的にあわせて、グループ分類されていた。出生後の育成群、繁殖のための試し交配を行う繁殖候補群、妊娠経験のある（オスは妊娠させた経験のある）繁殖群、研究に供給するための研究資源群、研究に使用している研究群であった。

これらの個体は、すべてステンレス製のケージで飼育されており、ケージ形態はそのときの個体の状況で変化させていた。分娩後、哺育中は親子で飼育されていた。離乳後は体重が近い個体を選別し複数で育成されていた。繁殖可能年齢になると排卵時期を推定してオスと同居されるが、待機している時期は単独飼育となっていた。また、研究使用中は個別飼育となることが多く、感染症実験施設では陰圧のアイソレーター内で飼育されていた。

b. 個体ごとの健康管理と個体情報管理

全ての個体の誕生から死亡までのカルテ、体重変化や血液検査結果等の健康管理情報は、ホストコンピューターに保管されていて、研究者が端末コンピューターで検索できるよう設計されていた（図 4 の 1）。出生年月日、親や子孫の家系情報、産地などの基本情報とともに、繁殖、健康管理、研究使用時に有用と思われる情報が個体番号やケージアドレスから検索できる仕組みであった。

毎日の作業として、個体ごとに 4 つの情報、すなわち、「元気があるか否か」「残餌の有無とその状況」「糞便の状態」「メスの外陰部からの出血の有無」がポータブルコンピューター（図 4 の 2）により入力され、ホストコンピューターに保管されるようになっていた。また、長期間飼育されている全ての個体を対象に、個体あたり 2 年に 1 回の頻度で定期健康診断が実施されていた。主たる検査項目は、聴診、触診等による一般外部検査、体重測定、血液・血清生化学検査、病原体検査（ウイルス、細菌、寄生虫）であり、必要に応じて心電図、尿、眼底等

についても検査が実施されていた。なお、血液および生化学検査の項目を表1に示した。

既知の病原体をコロニーから除去する取り組みもなされていた。対象としている病原体は表2、これまでの経緯は表3に示すとおりであり、現在、取り組まれているレトロウイルス、EBウイルスもほぼフリーという状況であった。基本的な病原体がフリーの個体をSPF (Specific Pathogen Free) 個体として、さらにレトロウイルス、サイトメガロウイルス、フォーミーウイルス、EBウイルスがフリーの個体をSuper SPFと称して管理されていた。

3) 繁殖のための雌雄同居

a. 繁殖手法の現状

交配は、メスの排卵時期にオスを同居させる方法が採用されていた。しかし、月経周期が不安定な個体や妊娠経験のない若い個体に対しては排卵時期が推察できないため、長期間、雌雄同居する方法がとられていた。いずれの場合も同居後3から4週間後に超音波診断装置により妊娠の成否が確認されていた。

b. 近親交配への配慮、遺伝的管理

設立時にフィリピン産、インドネシア産、マレーシア産のカニクイザルが導入されており、その産地ごとのグループ内で継代されて現在9世代に到達していた。繁殖は3から5世代の個体を中心に実施されていた。交配相手は近親交配を避けるため、各個体情報をもとに4親等以上離れた関係で組み合わせが決められていた。遺伝性疾患を有する個体については、常法に従って継代されていた。

c. 安定した繁殖を実施するための手法の検証実験

雌雄同居は、月経初日から数えて11日目からの3日間を基本としていたが、個体ごとに臨機応変に対応しており、実験期間中では1-12日間の同居を実施した。その期間内での解析で、排卵があったと推定された割合は繁殖候補群

(未経産個体)と繁殖群(経産個体)で、それぞれ51.0と74.2%であった。交尾の成立率はそれぞれ19.6と67.7%であった(表4)。繁殖候補群と繁殖群の妊娠率を比較したところ、解析対象個体全体の妊娠率はそれぞれ10.8と44.1%であり(表5)、雌雄同居期間中に排卵と交尾の両方が確認された個体を対象としたとき、その妊娠率はそれぞれ53.3と76.5%と高い割合を示した(表6)。両群を比較したグラフを図5に示した。

4) 繁殖実績

過去5年間、2019、2020、2021、2022、2023年度の妊娠数は、それぞれ264、289、256、256、276例であった。超音波診断装置による妊娠確認作業数、すなわち個体を選抜して雌雄同居をセットした作業数はそれぞれの年度で、1,795、1,781、1,765、1,520、1,456回であった。

哺育拒否された産児に対し人工哺育を行う部屋が設置されていた(図6の1~3)。2023年度に対象となった個体数は 66.0 ± 11.7 頭(月ごとの平均 \pm 標準偏差)であり、多いときは80頭を超える子ザルが人工哺育の対象となっていた。

5) 共同利用施設の稼働実績

大学を中心とする外部アカデミア研究機関に対して研究課題が公募され、外部委員を含む運営委員会で審査され採択課題が選定されるというシステムが構築されていた。また、外部研究者が利用可能な実験室、宿泊施設も完備されていた。過去5年間、すなわち2019、2020、2021、2022および2023年度の研究採択数は、それぞれ21、22、22、19および18課題であった。

6) パンデミック(COVID-19蔓延)時の対応実績

医薬健栄研TPRCは日常から徹底したバイ

オセーフティ管理がなされており、COVID-19 蔓延時においても日常と変わらない動物管理体制で運営されていた。その管理下にあったカニクイザルでは SARS-CoV-2 感染が防御されていたことから、COVID-19 に関わる研究が可能な霊長類施設の一つとなっていた。さらに、COVID-19 のウイルスである SARS-CoV-2 の扱い分類は BSL3 (Bio Safety Level 3) であり、感染実験の遂行が可能な機関も限られていた。医薬健栄研 TPRC の感染症実験施設の BSL3 区域は、1 部屋 20 頭のカニクイザルが飼育可能であり 8 部屋整備されていた。COVID-19 蔓延時には特定病原体を扱えるエリアが優先的に確保され安全な体制で実験が遂行されていた。

パンデミック直後から COVID-19 モデルザルの作出実験に取り組まれていた。カニクイザルを用いた感染手法を確立するとともに同サル種で認められる病態について解析され、本モデルザルがヒトの COVID-19 の病態を反映していることを見出していた。この COVID-19 サルモデルを用いてワクチンの効果や安全性、治療効果等の解析が進められていた。

これらの評価モデルとしての有効性が認められ、多くの研究成果が論文や学会等で発信されていた。一方、このように場所と実験ザルが優先的に確保されて成果を挙げていたが、実験を遂行するスタッフがかなり不足していたという状況もあった。

7) 医薬健栄研 TPRC における喫緊の課題の抽出

現在のカニクイザルの供給頭数を維持するため、さらに繁殖規模を拡大する可能性を加味した上で、喫緊に対応が必要と思われる課題が二つ挙げられた。施設全体が老朽化しており、特に、感染症制御の観点から空調および排水関連設備を中心とした更新が求められていた。医薬健栄研 TPRC は完全インドアで管理されており、すべてのカニクイザルが病原体制御下にあ

るが、その動物飼育環境はどのような状況下であっても保持されなければならない。温度、湿度のみならず空調管理による動物室内の空気の流れ、部屋ごとの空気圧の差の管理が保障されなければならない。また、日々の洗浄や水を回した温度管理は必須であるが、老朽化による設備の破損等が原因で、空調管理設備、使用電気容量や污水处理施設等に関して危機的状況であった。

もう一つは、動物福祉、倫理の観点から複数頭飼育に対する対応であった。現状は米国 NIH 基準に合わせた飼育ケージサイズで、左右の壁を開放することで横に連結することができるものであった。これは高さ等で EU 基準をクリアできていないため、全世界の基準を満たすべく、複数頭飼育を可能にするなど、十分に配慮された飼育形態を検討することが推奨される。

D. 考察

カニクイザルの国内繁殖・供給体制の構築を考えたときに、医薬健栄研 TPRC が拠点となり得るか否かを判断するために実態調査を行った。

医薬健栄研 TPRC のカニクイザルの繁殖に関わる場所では、使用目的に合わせて群分けして管理されていた。初めての妊娠を確認するまでは繁殖候補群として分類され、排卵時期に合わせて雌雄を同居させるという作業と超音波診断装置による妊娠診断が繰り返されていた。妊娠が確認されたところで、妊孕性を有する個体として繁殖群という分類で管理されていた。繁殖候補群として雌雄あわせて約 300 頭、繁殖群として雌雄で約 500 頭、計 800 頭で繁殖作業が実施されており、年間約 300 例弱の妊娠個体を得ていた。ただし、雌雄同居をセットするという作業あたりの妊娠率は繁殖候補群約 11%、繁殖群約 44% と大きな差があった。すなわち初めての妊娠を得るためにかなりの労力が使われていることになる。カニクイザルの妊娠期間は約 165 日であり分娩後約 10 か月を

目途に母子分離されることを考えると、個体あたり1から2年に1度の頻度での妊娠するのが理想であり、医薬健栄研TPRCはそれに近い状況であった。ただし、1回の雌雄同居で必ず妊娠するというものではないため、それに関連した作業に甚大な労力が使われているということになる。妊娠確率を向上させることは、作業の効率化に直接影響することであり、「効率良い繁殖」については常に意識していることが重要であると思われた。

本分担研究では、繁殖効率について精査するために、医薬健栄研TPRCで実施されている同居交配について検証した。個体ごとの性ホルモン動態を把握し、さらに交尾の成立を膣洗浄液中の精子の有無で検索している。これらの結果、排卵時に交尾が成立していた経産カニクイザルの妊娠率は7割以上の高値であった。ただし、雌雄同居をセットしても排卵のタイミングが一致していない、あるいは交尾が不成立であった個体が存在することから、今後、的確に排卵と交尾を確認して雌雄同居の期間を決定していくことができればさらに成績を上げることができるとも思われる。ただし、この作業は、手間がかかる、資金がかかるといった課題を解決しなければ日常的に実施することは難しいと思われる。系統保持個体や遺伝性疾患モデルなどの特定の個体の子孫を残すためには有用な手法にはなるだろう。また、未経産個体は、排卵が確認されたとしても交尾が成立していないケースが極めて多く認められた。これらの個体に対しては子宮内人工授精を実施することも一案である。カニクイザルの子宮内にプローブを挿入して精子を注入するためには、手法習得のための訓練が必要になるが、筆者のグループは子宮内人工授精の実績を有している。感染症実験施設で雌雄同居できない個体に対して子宮内人工授精を実施することで、複数頭の個体が妊娠している。

医薬健栄研TPRCのカニクイザルの特徴として、産地の系統を保持しながら継代していると

いうことが挙げられる。設立当時に導入されたフィリピン産、インドネシア産、マレーシア産の野生由来のカニクイザルは現在生存していないが、各産地の系統の子孫でコロニーが形成されている。現在9世代目の個体が誕生しているが、設立時から継続して実施されてきた近親交配を避ける配慮が長期にわたる継代を可能にしてきたといえる。医薬健栄研TPRCの繁殖は、4親等以上離れた雌雄の組み合わせで実施されており、この手法適用は繁殖コロニーを保持するためには必須であると考えられる。また、平成29年にABS指針（遺伝資源の取得の機会及びその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分に関する指針）が公布されており、新規のカニクイザルを海外から導入するときにはその扱いに注意が必要となる可能性がある。医薬健栄研TPRCで保有されている個体は、ABS指針に抵触することがない個体であり、繁殖・供給構想を実現するときの親ザルとして極めて有用である。

人工哺育技術を有していることも繁殖コロニーを運営するうえで優位となる。かなりの労力のかかる作業ではあるが、長年にわたる工夫の結果、現在は安定した技術となっている。2023年度は平均66頭/月という多くの子ザルが対象となっており、この規模で人工哺育が実施されている施設は他には存在しないと思われる。

バイオセーフティ管理という観点で調査したところ、医薬健栄研TPRCは、サル水痘ウイルス（SVV: Simian Varicella Virus）の感染がコロニー内で拡大するという事象を経験していた。一頭のサルの腹部に発疹が認められ、その後、毎日のように発症ザルが増えていった。その原因病原体を究明し感染拡大を終局させた経験は、その後のコロニーのSPF化に役立っていると思われる。バイオセーフティに関して徹底した管理がなされることで、世界に類を見ない高いクリーンレベルでのコロニー構築が可能になったと考えられる。

将来構想の中で、新興再興感染症や新規病原体による感染症の拡大で生じるパンデミックを想定する場合、日ごろからどのようなレベルでバイオセーフティに関する対応を行っているかが重要なポイントとなるだろう。ヒトに罹患する病原体はおおむねサルに対しても罹患する人獣共通感染症であると考えべきである。ウイルスや細菌などの感染症に関する研究を行う場合、その病原体に罹患している動物は使用できないが、COVID-19蔓延時においても、医薬健栄研TPRCでは飼育下のカニクイザルへの感染は完全に防御されていた。特別な対応が行われていたわけではなく、日常のバイオセーフティ管理で感染防御できていたことは高く評価できる。防御できていたからこそ、医薬健栄研TPRCではCOVID-19の研究が展開できていた。COVID-19の実験は、特定病原体の実験が可能な感染症実験施設で実施されていた。BSL2およびBSL3の病原体の取り扱いが可能な部屋はそれぞれ8部屋（計320頭分）あり、緊急性等を考慮しながらも他の実験への影響が最小限となるよう対応できていた。今回のパンデミックの経験を活かし、次のパンデミックに備えておくのは当然のことと考えるが、実験の優先基準や運用方針等が再整理されることが期待される。また、COVID-19蔓延時に対応した研究者が共通して挙げた課題が、凄まじい勢いでスタートした様々な実験を遂行するための研究者の不足であった。感染実験スペースとカニクイザルが確保できたとしても、それを解析するスタッフの人数に限界があったということである。今後のパンデミックに対応するためには継続的な人材育成と日ごろからのシミュレーションが重要になってくる。医薬健栄研TPRCの感染症実験施設は極めて大きな規模であるが、それであっても要望される実験課題は多く、常に施設全体が稼働している現状がある。コロナ禍においても多くのSARS-CoV-2関連の課題が提案された中、厳選された課題のみが採用されており、多くの課題が不採択となっていた。今後のパンデミックに備えるために

は、さらに規模を大きくする、あるいは別の場所にも新設するなどの対応を検討することは意味があると思われる。

国内で新たにカニクイザルの繁殖・供給の仕組みを考えると、親となる性成熟個体を確保しなければならない。同一国の同一業者から導入される実験用カニクイザルは医薬健栄研TPRCで配慮されているような4親等以上離れた関係であるという保証はない。また、過去に例があるようにサルの感染症が出たときにその国から輸入できなくなることもある。これらのリスクを軽減させるためには、少しでも多くの国からの輸入を考える必要がある。ただし、相手国によっては「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第五十四条第一号の輸入禁止地域等を定める省令」の改正を検討しなければならない場合もあるため時間を要することを承知していなければならない。新興再興感染症や新規の感染症などが蔓延したとき、海外からサルを輸入できない状況になることも想定しておかなければならない。国内の動物園や野猿公苑等のカニクイザルを繁殖コロニーに導入することも現実的な対策なのかもしれない。その場合も導入個体そのものを医科学研究には使用できないという世界共通のルールがあるため、子孫をとる、すなわち繁殖させる必要がある。

以上のような状況から、カニクイザルを輸入のみに頼ることは極めて危険であり、国内で使用するサルは国内で繁殖する体制の構築を検討しておくべきだという結論になる。その場合、カニクイザルの繁殖や感染症対応の実績がある医薬健栄研TPRCは多大に貢献できる可能性を有した施設であるといえるだろう。

医薬健栄研TPRCは、繁殖・供給のための拠点として十分にその役割を担うことが可能と思われる。拠点施設として求められる繁殖実績、育成実績、病原体制御実績、病原体解析実績、遺伝的解析実績を合わせて有しており、医薬健栄研TPRCを拠点施設として体制を構築するこ

とが一案と考えられる。新規の独立した機関を構築することも考えられるが、その際も医薬健栄研TPRCを参考にするか転用することになるだろう。方法としては、医薬健栄研TPRCのカニクイザルの生産力を拡大して外部の施設への個体の供給を可能とすること、あるいは医薬健栄研TPRCで生産された親ザルを用いて新規に構築した繁殖・供給施設で生産させるなどの方法が考えられるが、いずれにせよ、医薬健栄研TPRCで培ってきた知識等が必要となる。

一方では、医薬健栄研TPRCの施設、設備等について、様々な観点からの課題も明確になっている。医薬健栄研TPRCは、1978年に設立され、常時1,500から2,000頭のカニクイザルを管理し続けて46年目を迎えている。施設のあらゆるところに老朽化による不備が見つかっており、空調設備や排水、廃棄設備の不具合は危機的状況とも言えるレベルである。重大な事故が発生する前の迅速な対応が求められる。

医薬健栄研TPRCの飼育形態にも課題は見える。国際的な動物福祉、倫理の概念を十分に反映させた形を構築しなければ、将来的に実験そのものが実施できなくなる可能性もある。具体的には、ケージの大型化による複数頭での繁殖と飼育が可能な施設の構築である。さらにエンリッチメントに配慮した対応についても、大がかりな改修や新規施設の設立時には解決できるものと期待したい。

わが国は地震や大雨による大きな災害が多いため、日ごろから災害時の対応に備えて構想することも期待したい。2024年1月1日には能登の大震災があり現在も完全復興の目途は立っていない状況である。人命第一の考え方は言うまでもないが、いかなる時にも厚生労働行政のための科学研究を止めることはできないため、多数のサルを管理する施設においては、あらかじめの災害対策を講じておくことが必須と考える。医薬健栄研TPRCはつくば市に存在し、東日本大震災のときは大きく揺れ、いくつかの被害はあったが、幸い

動物棟はほとんど無傷であった。震災時、動物棟内で作業していた者は自らの身を守ることを第一優先としつつ動物の安全、扱っている病原体等の安全確保についてすみやかな確認がなされたという実績も評価できる。また、どんなに注意していたとしても、災害とは関係なくコロニー内で感染症が拡大することも考えられる。このようなことから、今後の生産頭数の拡大、施設の増設を検討する際には、リスク分散についても検討する必要があるだろう。

つくば市の医薬健栄研TPRCは、繁殖・供給体制の拠点になり得ると述べたが、そのための施設拡大、改修とともに、別の地域にも新規施設を設置するというリスク分散についても検討することを勧めたい。その場合、現有の医薬健栄研TPRCは、世代を繋ぐことを意識しながら親ザルの生産を行う施設として機能させ、繁殖・供給のための複数の新規施設に医薬健栄研TPRCから親ザルを供給する仕組みが提案できる。関東エリアの新規施設においては、医薬健栄研TPRCと併設することができればサルの運搬等の効率化を図れるかもしれない。新規の繁殖・供給施設は、既存の医薬健栄研TPRCを進化させて、1頭のオスに対して複数頭のメスでグループ飼育、繁殖させる形態をとることができるように計画することを勧めたい。

医薬健栄研TPRCの現有のケージスペースなど、施設設備面での対応力を考慮すると、現在の年間約250頭の妊娠数を直ちに増加させることは容易ではないが、その実現のためには施設の拡大とともに、親ザルを確保していかなければならない。親ザルの生産と供給用サルの生産を分離させ、医薬健栄研TPRCでは遺伝系統保持にこだわった繁殖を行い、遺伝学的背景が明確な個体を新規繁殖施設に導入していくことが理想である。新規繁殖施設では供給ザルの生産を目的とするため、オス1に対して複数頭のメスを同居させるグループ交配で効率よく繁殖することを目指す。たとえば、医薬健栄研を

中心に考えたときの施設構想案を図7に示した。

確保すべき繁殖数は、平常時の供給範囲をどのように想定するか、感染症拡大などのパンデミック時にどの程度のサルを確保すべきか、そのとき何名くらいの研究者を動員できるか等を総合的に判断して決定しなければならない。パンデミック対応を中心に考えると、医薬健栄研TPRCの現有の感染症実験施設は、BSL2およびBSL3で計320頭での実験ができる規模である。この施設において3クールの実験を行うと想定すれば960頭のサルが必要となる。その疾患がどのレベルの感染症として定義されるか、潜伏期間、病原性レベルなどの病原体の特性、その他様々な状況を総合的に判断して実験規模は決めなければならない。そのため、3クールという設定の妥当性については議論の余地があるが、緊急対応の期間を1年と考えたとき、4カ月を1クールとする実験が3回可能な設定である。このように繁殖・供給の目標をあえて数値化すれば、計画の開始時は、前述の仮定下では年間1,000頭程度の感染実験が可能なることを踏まえて設定することが一案として挙げられる。ただし、確保すべき繁殖数は、平常時の需要状況、今後の代替法の開発状況などを総合的に判断して決定していく必要がある。また、この規模は既に自国繁殖を開始している国々よりも劣っていることを承知しておくべきであり、この目標は国内事情や海外の状況を鑑みながら、さらに拡大変更していくことが必要になる可能性もある。

今後は、国内における実験用サル生産拠点として医薬健栄研TPRCが果たすべき役割をさらに明確にし、それを踏まえて生産すべき頭数、飼養規模の設定精度を向上させる必要がある。いずれにせよ、老朽化対応を含めて国内繁殖・供給体制について速やかに検討することが重要と考える。

E. 結論

- 1) 医薬健栄研TPRCは、近親交配に配慮され長期にわたる継代を可能にする繁殖技術を有している。
- 2) 医薬健栄研TPRCは、特定の病原体フリーのカニクイザルを作出するなど、バイオセーフティの観点から必要な技術や管理体制を有している。
- 3) 国内でカニクイザルの繁殖を拡大するためには、医薬健栄研TPRCの施設管理手法や繁殖技術を活用することが一案として考えられた。
- 4) 様々な制度上の検討は必要であるが、現在の施設内使用を継続しながら、医薬健栄研TPRCが直接国内の他の施設にサルを供給することも可能であると考えられた。
- 5) 施設の老朽化は深刻であり、その対応や海外の動物福祉・倫理を考慮した飼養施設の導入等を検討していく必要性が見受けられた。
- 6) 確保すべき繁殖数は、平常時の需要状況や今後の代替法の開発状況などを総合的に判断して決定する必要があるが、一定の仮定下では感染実験が年間1,000頭程度のカニクイザルで可能なことを踏まえて設定することが一案として挙げられる。
- 7) 医薬健栄研TPRCがわが国における生産拠点としての機能を強化する必要がある際には、自然災害の多発国であること、繁殖コロニー内での感染症拡大などのリスクも考えて検討する必要があると考えられた。

既存の医薬健栄研TPRCは繁殖可能な親個体の供給を主目的とし、試験に利用する個体の供給を目的とした繁殖はグループ繁殖が可能な新規施設でなされる形態が提案できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

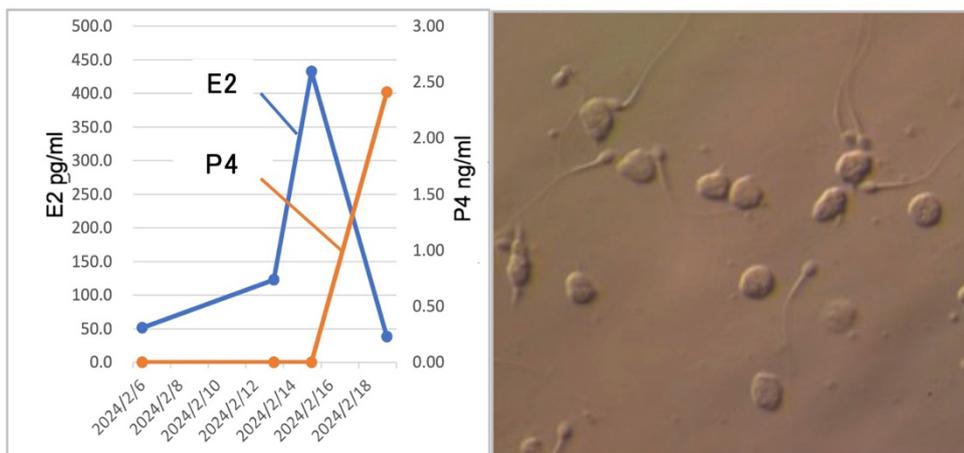


図1 排卵と交尾成立の根拠

1) 左の図。雌雄同居中の性ホルモン（17β-Estradiol(E2)および Progesterone(P4)）の動態例。E2 値の急激な低下あるいは P4 値の上昇を認めたときに排卵したと推定した。2) 右の写真。膣洗浄液中の精子。雌雄同居解散時に膣洗浄を行い精子が確認できたときに交尾が成立したと判断した。

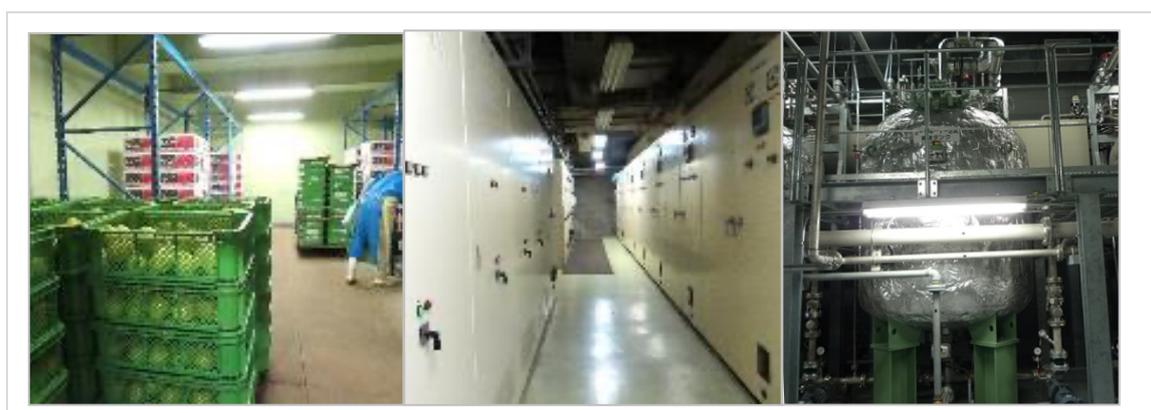


図2 飼料調整室、機械棟、感染症実験施設

1) 左の写真。飼料調整室。すべてのサルの飼料がこの部屋で調整されて各動物棟に配布されていた。
 2) 真ん中の写真。機械棟の施設。24 時間体制で動物室内の温度、湿度、空調などが制御されていた。
 3) 右の写真。感染症実験施設の排水滅菌装置。施設内から排出されるすべての汚水がこの装置で滅菌されて排水される。1 機あたり 4 t の処理能力を有しており BSL2 および 3 のそれぞれに対し 4 機ずつ設置されている。

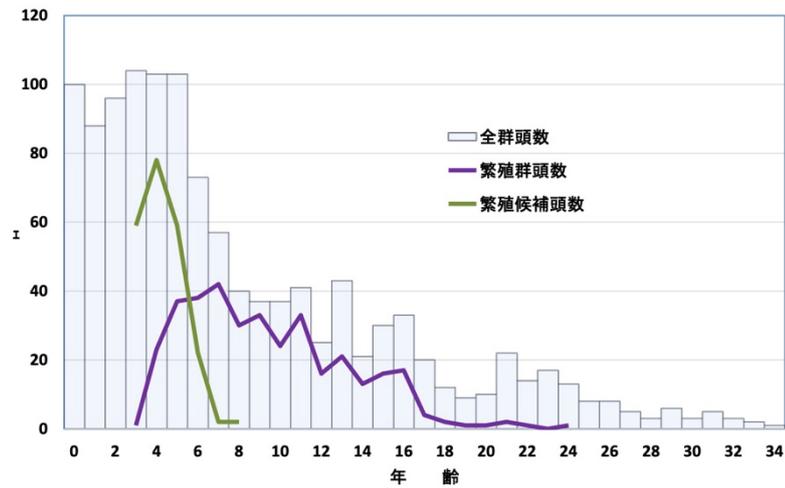


図3 医薬健栄研 TPRC で管理されているカニクイザルの年齢分布

飼育個体全体の分布図が棒グラフで示されており、繁殖候補群が緑色の折れ線グラフ、繁殖群が紫色の折れ線グラフで示されている。



図4 健康管理および個体情報管理のためのコンピューター

1) 左の写真。個体情報を検索できる端末コンピューターの画面。2) 右の写真。毎日の個体情報を入力するためのポータブルコンピューター。

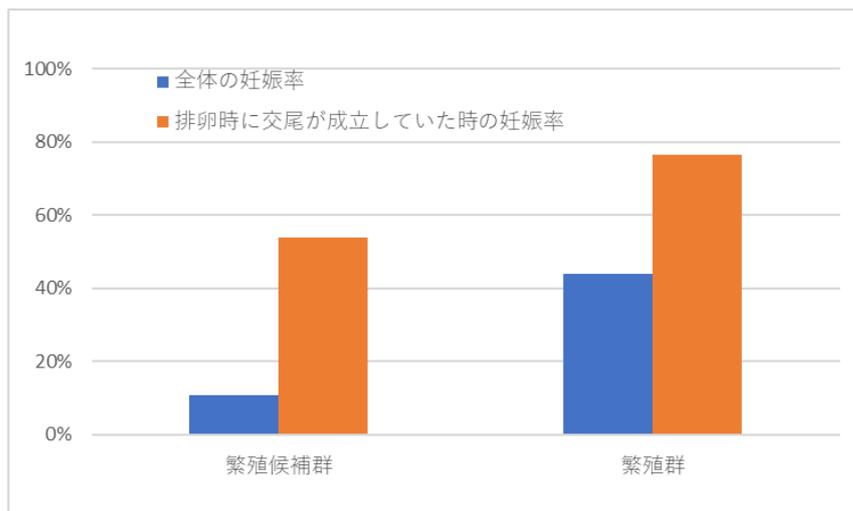


図5 繁殖候補群と繁殖群の妊娠率の比較

医薬健栄研 TPRC の繁殖手法での検索個体全体の妊娠率を青色で示した。検索期間中に排卵と交尾成立が確認できたときの妊娠率をオレンジ色で示した。



図6 カニクイザルの人工哺育

- 1) 左の写真。人工哺育用ケース。保温パネルや酸素吸入装置が設置できるようになっている。
- 2) 真ん中の写真。哺乳瓶差し込み穴から顔をだすカニクイザル。
- 3) 右の写真。離乳前の人工哺育ザルのケージ。哺乳瓶と固形飼料の両方を入れることができる。

わが国のカニクイザルの繁殖と供給のための施設構想案

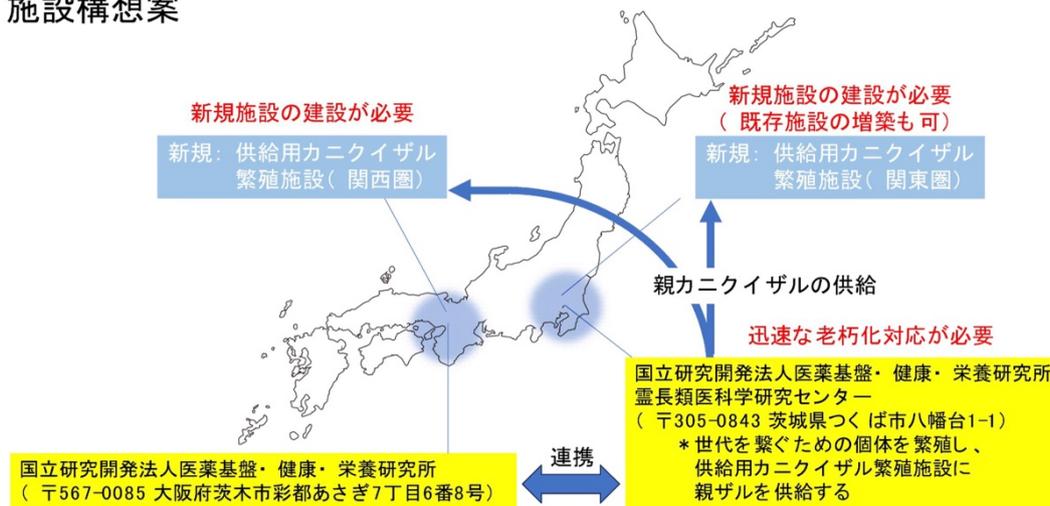


図7 国内でカニクイザルを繁殖・供給体制を構築するための具体的一例（イメージ図）
既存の医薬健栄研 TPRC で親となるカニクイザルを繁殖し、新規施設で供給するための繁殖を行う。

表1 定期健康診断で実施されている血液および生化学検査の項目

検査の種類	検査項目
血液検査	WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT, W-SCR, W-LCR, W-SCC, W-LCC, RDW-SD, PDW, MPV, BSR
生化学検査	TP, ALB, BUN, GLU, T-CHO, TG, P, Ca, GOT, GPT, ALP, CRP

表2 医薬健栄研TPRCのカニクイザルコロニーにおける排除対象とされている病原体

病原体の特性	病原体
ヒトとカニクイザルに共通の病原体	結核菌、赤痢菌、麻疹ウイルス（はしか）、Bウイルス、インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2（新型コロナウイルス(COVID-19)）、など
カニクイザルに病気を起こす病原体	サル水痘ウイルス、サルエイズウイルス、サルD型レトロウイルスなど
実験に影響を与える可能性がある病原体	サルEBウイルス、サルサイトメガロウイルス、サルフォーミーウイルスなど

年	積極的に排除された病原体
1978-1982	麻疹（はしか）ウイルス、結核菌、赤痢菌、サルモネラ菌
1983-1994	サルエイズウイルス、サルT細胞白血病ウイルス
1995-2002	Bウイルス、サル水痘ウイルス、サルD型レトロウイルス
2003-	サルサイトメガロウイルス、サルフォーミーウイルス、サルEBウイルス

群名	解析対象 個体数	排卵確認 個体数	交尾確認 個体数	交尾および排卵確認 個体数 (%)
繁殖候補群	102	52 (51.0)	20 (19.6)	13 (12.7)
繁殖群	93	69 (74.2)	63 (67.7)	51 (54.8)

群名	解析対象 個体数	妊娠数 (%)
繁殖候補群	102	11 (10.8)
繁殖群	93	41 (44.1)

群名	解析対象 個体数	妊娠数 (%)
繁殖候補群	13	7 (53.8)
繁殖群	51	39 (76.5)