厚生労働科学研究費補助金

（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

令和７年度 分担研究報告書

非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究
感染症研究における非ヒト霊長類に代わるフェレットの調査研究

研究分担者　　花木　賢一

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所　安全管理研究センター長

研究要旨

非ヒト霊長類（NHP）の使用が倫理的・制度的・実務的観点から困難になりつつある現状を踏まえ、フェレットに着目してヒト感染症モデルとしての有用性を調査した。その結果、フェレットはヒトと類似した呼吸器構造と受容体分布を有し、インフルエンザウイルスやSARS-CoV-2をはじめとする呼吸器ウイルスに対して自然感受性を示すことから、感染成立様式や伝播動態を解析する上で極めて有用なモデルであることが確認された。特に、飛沫・空気感染の再現やヒト様の臨床症候を呈する点は、他の小型動物モデルにはない重要な特性である。一方、フェレットは全身性病態や免疫応答の詳細解析において制約があるため、NHP の完全な代替とはなり得ない。しかし、フェレットはNHP を部分的に代替・補完する動物モデルとして位置付けることで、NHP の使用数を削減し、持続可能なヒト感染症研究体制の構築に貢献しうると考えられる。

A. 研究目的

ヒト感染症の発症機構や病態、ならびに治療薬・ワクチンの有効性を評価するためには、ヒトの生理学的特徴や免疫応答を高い精度で再現可能な動物モデルが不可欠である。これまで非ヒト霊長類（Non-Human Primates; NHP）は、ヒトと進化的・生物学的に近縁であることから、感染症研究において極めて重要な役割を担ってきた。しかし、NHP を用いた動物実験は、倫理的配慮の高度化と国際的な規制強化、飼育・管理に伴う高額なコスト、さらには世界的な需給バランスの悪化による入手難易度の上昇などにより、実施が年々難しくなっている。この状況は、今後の感染症研究の継続性や新興感染症に対する迅速な危機管理対応に大きな悪影響を及ぼす可能性がある。一方、ヒトへの伝播力が高い新興・再興呼吸器感染症の頻発が、世界的な喫緊の課題となっている。2019 年末に出現した SARS-CoV-2 は、その高い感染力により社会構造を激変させた。また、近年では、高病原性鳥インフルエンザ（H5N1 等）の哺乳類適応が進行しており、米国での乳牛への感染やそれに伴うヒトへの感染例が報告されるなど、パンデミックの潜在的リスクが極めて高い状況にある。こうした呼吸器感染症については、単なる発症機序の解明に留まらず、個体間の伝播様式を精密に評価できる系が不可欠である。COVID-19 や H5N1 インフルエンザの研究において、フェレット（*Mustela putorius furo*）

はヒトに近い受容体分布を持つことから、感染・伝播評価の要を担ってきた。今後も出現する新興呼吸器感染症に対しても、NHP に依存しすぎない、実用的かつ精度の高い評価基盤の確立が強く求められる。

本研究では、これらの背景を踏まえ、昨年度に続きフェレットについて調査した。フェレットは呼吸器の解剖学的構造や受容体分布がヒトに近く、インフルエンザウイルスをはじめとするヒト呼吸器感染症に対して高い感受性を示すことが知られている。また、発熱や鼻汁、嗜眠（活動性低下）など、ヒトに類似した臨床症候を呈し、さらに飛沫やエアロゾルを介した自然感染経路の再現が可能である点で、小型実験動物にはない優れた利点を有する。

本研究の目的は、フェレットをヒト感染症モデルとして体系的に評価し、その有用性と生物学的な限界を明らかにすることである。具体的には、病態再現性、感染成立様式、免疫応答の特徴などを既存の動物モデルと比較検討し、NHP の使用を補完、あるいは一部代替し得る有力な実験モデルとしての適性を検証する。

B. 研究方法

直近 10 年間に発表されたフェレットを用いた感染症研究に関する原著論文および総説を中心に、必要に応じて基盤的な重要文献も含めて PubMed で検索し、NHP との比較という観点からフェレットモデルの位置付けを検討した。

（倫理面への配慮）
文献等調査に基づく研究であるため、該当しない。

C. 研究結果

フェレットはインフルエンザウイルスおよび SARS-CoV-2 などの呼吸器感染症を中心に、NHP とは異なる特性と強みを有する補完的モデルとして評価されている［Belser JA, et al. J Infect Dis. 2018; Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024; Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。複数の動物モデル比較レビューでは、NHP は全身性病態や免疫応答の再現性に優れる一方、実験規模や条件設定に大きな制約があることが強く指摘されている［Hemmink JD, et al. Methods Mol Biol. 2018; Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。これに対して、フェレットはヒトに類似した呼吸器解剖学的構造とシアル酸受容体分布を有し、インフルエンザウイルスや SARS-CoV-2 に対して自然感受性を示す点が高く評価されていた［Belser JA, et al. J Infect Dis. 2018; Xiao F, et al. Viruses. 2025］。特に、発熱、鼻汁、活動性低下といったヒトと共通する臨床症候を呈すること、飛沫・空気感染を含む伝播様式を実験的に再現できることは、マウスやハムスターなどの小型実験動物では実現できないフェレット特有の利点である［Maines TR, et al. Nature. 2011; Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。

インフルエンザ研究分野では、フェレットは長年にわたり伝播研究の標準モデルとして位置付けられてきた。パンデミックリスク評価を扱った総説では、NHP はヒトへの外挿性という点で重要である一方、実験実施の現実性や再現性を考慮すると、ウイルスのヒト適応性や伝播能の初期評価にはフェレットモデルが最も実用的であると結論付けられていた［Fouchier RAM, et al. Science. 2012; Belser JA, et al. Emerg Infect Dis. 2018］。さらに、病理学的比較研究においても、フェレットは上気道を中心とした感染様式やウイルス排出動態の解析において、NHP と同等に有用な情報を提供できることが示された［Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。

SARS-CoV-2 に関する研究においても同様の傾向が認められた。NHP はヒトに近い免疫応答を示し、ワクチンや治療薬の最終非臨床評価に適しているが、感染・伝播実験の実施数には限界がある［Munster VJ, et al. Nature. 2020; Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024］。一方、フェレットは感染後の臨床症状が比較的軽度であるものの、上気道におけるウイルス複製と個体間伝播を安定して再現できることから、感染動態や伝播阻止効果の評価に有用なモデルとして位置付けられている［Zhao Y, et al. Zool Res. 2023; Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024］。これらの総説では、フェレットは NHP の完全な代替ではなく、研究目的を限定することで NHP を機能的に代替し得るモデルであると明確に整理されていた［Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024; Xiao F, et al. Viruses. 2025］。

マールブルグウイルス（MARV）に関する研究では、2025 年に大きな進展があった。従来、野生型 MARV をフェレットに接種した場合、感染成立および抗体産生は認められるものの、ウイルス血症や臨床症状、致死性は認められないことが一貫して報告されている［Cross RW, et al. J Infect Dis. 2018; Schiffman Z, et al. J Infect Dis. 2023］。そのため、フェレットは野生型 MARV による自然発症マールブルグ病のモデルにはならないことを昨年度の研究報告書で言及した。この非感受性の分子機構については、詳細な解析が行われている。MARV はフェレット細胞への侵入自体は可能であり、単純な受容体欠如が原因ではないことが示されている［Schiffman Z, et al. J Infect Dis. 2023］。さらに、MARV glycoprotein（GP）をエボラウイルスに組み込んだ組換えウイルスは、フェレットで致死的疾患を引き起こすことから、病原性の不成立は GP 単独の問題ではなく、非構造タンパク質や宿主免疫制御との相互作用に起因する可能性があると考えられている［Schiffman Z, et al. J Infect Dis. 2023］。すなわち、フェレット体内では MARV の複製効率が極めて低く、自然免疫を十分に回避できないことが病原性欠如の主要因と推定されている。一方、2025 年に発表された研究論文により、この従来の理解を部分的に修正する重要な知見が示された［Schiffman Z, et al. npj Viruses. 2025］。齧歯類馴化 MARV を用いることで、フェレットにおいて初めて致死的マールブルグ病モデルが成立することが報告された。特に、モルモット馴化 MARV では、フェレットは高ウイルス血症、血小板減少、凝固異常、皮下出血、免疫応答の破綻といった、ヒトのマールブルグ病に高度に類似した病態を呈し、ほぼ全例が致死的経過を示した。この成果は、フェレットを用いたマールブルグ病研究の可能性を大きく拡張するものである。

免疫学的観点からは、フェレットモデルは NHP やマウスと比較して利用可能な免疫試薬や遺伝子改変技術が限られるという制約を有することが指摘されている［Wong J, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2019］。しかし、倫理的・社会的負担を相対的に低減しつつ、ヒト呼吸器感染症の病態および伝播様式を高い再現性で解析できる点において、フェレットは実験可能性と生物学的妥当性のバランスに優れたモデルであると評価されていた［Wong J, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2019; Subbarao K, et al. Nat Rev Microbiol. 2020.］。

ヒト感染症モデル（特に呼吸器ウイルス研究における）比較を表 1 にまとめた。

D. 考察

NHP はヒト感染症研究において依然と

して高い外挿性を有する重要な動物モデルであるが、その使用をめぐる倫理的、制度的、実務的困難が近年顕在化している。特に、動物福祉意識の高まりや国際的規制の強化、飼育・管理コストの増大、供給不安定性は、NHP を用いた研究の持続性に重大な制約を与えている。このような背景において、NHP の役割を一部でも補完し得る代替モデルの探索は、感染症研究の継続性を確保するために必要である。本研究で整理した文献からは、フェレットが特に呼吸器感染症領域において、NHP と異なる強みを有するモデルとして確固たる地位を築いていることが確認された。フェレットはヒトと類似した呼吸器解剖学的特徴と受容体分布を持ち、インフルエンザウイルスや SARS-CoV-2 に対して自然感受性を示す点で、マウスや他の小型動物モデルに対して明確な優位性を有する。加えて、発熱や鼻汁といった臨床症候や、飛沫・空気感染を含む伝播様式を再現可能であることは、ヒト集団における感染動態を理解する上で極めて重要であり、NHP の使用が制限される状況において特に高い価値を持つ。

一方、フェレットが NHP の完全な代替となり得ないことも一貫して指摘されている。フェレットでは重症化や多臓器障害といった全身性病態の再現性が限られており、免疫学的解析においても、利用可能な試薬や遺伝子改変技術が制約となる場合が多い。この点において、NHP はヒト免疫応答との近縁性という点で依然として不可欠なモデルであり、とりわけワクチンや治療薬の最終非臨床評価段階では、その重要性は揺るがない。また、マールブルグ病研究において、フェレットモデルは宿主適応 MARV を用いることで大きく進展した。しかし、宿主適応ウイルスはゲノム上に複数の変異を蓄積しており、その病原性はヒトや NHP における野生型 MARV 感染と完全に同一ではないと考えられる。したがって、宿主適応 MARV を用いたフェレットモデルは、ヒト類似の致死的病態を再現できる補完的モデルと位置付けられる。以上のことから、NHP とフェレットの関係は「代替」ではなく「役割分担」として捉えることが妥当である。すなわち、フェレットは感染成立様式、上気道におけるウイルス複製、個体間伝播、感染阻止効果の評価といった初期～中期評価において中核的役割を担い、NHP はその知見をヒトに外挿するための最終確認モデルとして位置付ける。このような多層的モデル戦略は、倫理的・社会的負担を軽減しつつ、科学的妥当性を維持する現実的アプローチである。

フェレットはヒト呼吸器感染症研究において高い病態再現性を示す一方、免疫学的解析手法や遺伝子操作技術が十分に整備されていないという技術的制約がある。今後、フェレットモデルを継続的かつ社会的に受容可能な形で発展させ、NHP の使用を必要最小限に抑えるためには、倫理的配慮と規制遵守を前提とした技術的高度化が不可欠である。その一つの有効な方策として、フェレット由来 iPS 細胞の作製と活用が挙げられる。iPS 細胞技術は、動物個体を用いない *in vitro* 解析系を構築できる点で、Replacement（代替）と Reduction（使用数削減）の観点から倫理的意義が高い。フェレット体細胞から iPS 細胞を樹立し、気道上皮細胞や免疫関連細胞へ分化誘導することが可能になれば、生体感染実験に先立つスクリーニングや機構解析を *in vitro* で実施できるようになる。これにより、生体フェレットの使用数を減らしつつ、実験計画の精度を高めることが可能となる。また、同一個体由来のフェレット iPS 細胞と *in vivo* 感染モデルを組み合わせた解析

は、非近交系実験動物であるフェレットの個体差の影響を低減しつつ情報価値を最大化する手法として有用であり、Reduction と Refinement の両立に資する。遺伝子組換えフェレットの作製については、特に、ACE2 やインターフェロン関連分子など、NHP で解析されてきた重要経路をフェレットで部分的に再現できれば、NHP 使用の代替・削減に貢献できる点で倫理的意義は大きい。

E. 結論

本研究では、NHP の使用が倫理的・制度的・実務的観点から困難になりつつある現状を踏まえ、フェレットに着目してヒト感染症研究モデルとしての有用性を調査した。その結果、フェレットは、飛沫・空気感染の再現やヒト様の臨床症候を呈する点が他の小型動物モデルにはない重要な特性である。一方、フェレットは全身性病態や免疫応答の詳細解析において制約があるため、NHP の完全な代替とはなり得ないことが確認された。しかし、フェレットは NHP を部分的に代替・補完する実用的モデルとして位置付けることで、NHP の使用数削減に貢献できると考えられる。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

なし

F.2 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表１．ヒト感染症モデル比較（特に呼吸器ウイルス研究）

項目	非ヒト霊長類	フェレット	マウス	ハムスター
ヒトの病態再現性	◎◎	◎	△	○
呼吸器構造の類似性	◎◎	◎	△	○
自然感染経路の再現	◎◎	◎	×	○
症状（発熱・咳など）	◎◎	◎	×	△
感染伝播モデル	◎	◎	×	△
遺伝子改変の容易さ	×	×	◎◎	△
実験コスト	非常に高い	高い	低い	低い
倫理・規制	非常に高い	中程度	低い	低い