

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間評価報告書

研究開発課題名	創薬に資する高度実験動物霊長類の作成と疾患モデルの構築・解析
代表機関名	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
研究開発代表者名	保富 康宏
全研究開発期間	平成28年度～平成32年度(予定)

1. 研究開発成果

霊長類を用いた医科学研究は世界中で推進され、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により研究規模は著しく拡大している。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・健康・栄養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1,600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。また、世界で唯一の高齢(25歳以上)カニクイザルコロニー(Aging Farm)をも保持している。さらに、実験・研究を行う高度設備を保持し、平成26年からは世界最大の霊長類感染症施設も稼働を開始した。本研究ではこれらカニクイザルを用いて、創薬につながる霊長類資源の高度化、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。具体的には動物資源の高度化においては1)カニクイザル生産技術に関する研究、と2)繁殖技術高度化を目指す繁殖特性の解析、さらにこれら高度化されたカニクイザルを用い、疾患モデルとして霊長類以外では検討の困難な1)循環器疾患、2)結核感染症、3)ウイルス感染症、4)プリオン病(クライツェン・ヤコブ病(CJD))、5)高齢カニクイザルにおけるタウオパチー、6)アレルギー・アトピー性疾患のモデル開発並びに病態解析を行った。1)カニクイザル生産技術に関する研究に関しては、雌カニクイザルはヒト思春期と同様な変化を示しことが判明した。また、受胎率向上のためにオスのメス選抜傾向の解析や受胎率低下につながる子宮内膜症の検討も行った。2)繁殖技術高度化を目指す繁殖特性の解析に関しては卵胞発育誘起法ならびに人工授精の可能性を検討した。また、卵や精子の凍結方に関しても検討を行った。疾患モデルの作出と解析においては3)循環器疾患では拡張型心筋症等の循環器疾患を中心に臨床所見や病理組織学的所見等も含めて改めて精査を行い、血中ANP、BNPに高い相関性があることが示された。新たな疾患モデルとして実験的自己免疫性心筋炎モデルの作製を開始した。4)結核感染症においては完全な発症モデルの作製に成功し、免疫学的解析ならびにワクチンの評価への利用を検討した。また、新規ワクチンの開発も行った。5)ウイルス感染症に関してはエイズウイルスの粘膜感染モデルを作製した。このモデルは多くのエイズウイルスで樹立された。これらエイズウイルス間での免疫反応の差異についても解析を行った。6)プリオン病(クライツェン・ヤコブ病(CJD))に関しては非定型L-BSE由来プリオン発症カニクイザル脳乳剤を接種し

たモデルを作製した。血液、唾液、尿、脊髄液中からはプリオンの検出が未だ認められていない。既に作製した CJD モデルの解析においては定期的にビデオ撮影を行い、発症前にあくびの回数が増える傾向が認められた。7) 高齢カニクイザルにおけるタウオパチーに関しては、病理組織検索と生化学検索を行った結果、カニクイザル脳で老年性に確認される Tau 病変はヒトの神経難病である前頭側頭変性症および進行性核上性麻痺タイプであることが明らかとなった。一方、様々なリン酸化 Tau 抗体を用いて Tau のリン酸化と病変形成との関係を検索したところ、病変形成の 15 年以上前から Ser199、Ser202、および Thr205 のリン酸化が上昇していた。また、in vitro における神経原線維変化の人為的誘導法の開発を試みており、蛋白代謝機能を低下させただけでは内因性 Tau に病的変化は生じず、長期抑制 (LTD) を持続的に誘導することによりリン酸化と蓄積が誘導できることが明らかとなった。8) アレルギー・アトピー性疾患のモデル開発並びに病態解析に関してはアレルギー・アトピー性疾患の誘導には重要である IL-4 をカニクイザル IL-4 DNA ワクチンとして作製した。また、新たにカニクイザルに DNFB 誘導におけるアトピー性皮膚炎の作製を試み成功した。IL-4 DNA ワクチンはアレルギー・アトピー性疾患誘導のみならず、感染症個体においても検討し、ウイルス抗原に対する免疫反応を検討中である。

以上の如く、実験動物カニクイザルを用いて新たな繁殖技術等を用いて効率よく高度化する手法並びに、これら高度化したカニクイザルを用いて循環器、脳神経、感染症、アレルギー・アトピー性疾患等のモデルの作製と解析を行った。これら結果はヒトに近い霊長類での知見であることから、医科学研究の基盤として極めて有用であり、疾患モデルの研究においてもヒトでの臨床応用に直結する可能性が極めて高い有意義な研究と考えられた。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

大部分の項目で予定通りの進行が見られる。疾患カニクイザルを実験動物として創薬に貢献させることを、種々の疾患モデルを作製して具体的に示して、施設が一体となって取り組んでいる。カニクイザルの生産技術の開発と繁殖技術の高度化に資する繁殖特性の解析が本研究の 2 大要素であり、更に加速した研究開発が望まれる。

人為発症の CJD モデル構築では、プリオン脳内接種での発症の兆候は見られているが発症が確定的ではないので、発症までの各データを取得しつつ発症との関連を注視すること。研究が多岐になっているので、研究成果が見られる課題等にメリハリを付けるなど、本事業での優先順位を明確にするために、モデル作成の進捗度を勘案し、企業とのコラボ等の更なる外部活用も考慮してリソース配分を考慮すること。

以上