

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者： 保富 康宏
(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)

3. 研究開発の成果

創薬研究においては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。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、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、医科学研究の基盤の構築を以下の如く行った。

1. 粘膜免疫を誘導するワクチン手法として消化器粘膜からは経口感染を示す E 型肝炎ウイルス (HEV) のウイルス用中空粒子 (VLP) を用い、気道粘膜からは経気道感染を示すヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルス (HPIV2) を用いて、経口および経気道ワクチンの特性を検討した。経口ワクチンにおいては主に消化器粘膜において免疫誘導が認められ、経気道ワクチンにおいては呼吸器粘膜、肺胞内に加え消化器リンパ節においても免疫反応が認められた。

2. 微弱エネルギー (磁場) 暴露下で凍結したカニクイザルのまるごと卵巣を融解し、元の個体に移植した結果、性ホルモンが再度分泌したことが確認された。しかし、長期観察によりその卵巣の機能が低下したことを示唆する結果を得て、一部の個体で組織学的に検索したところ移植した卵巣の細胞は脂肪に代わっていることが観察された。また、カニクイザルの繁殖特性の一端を明らかにし繁殖コロニーをスリム化したにも関わらず年間妊娠数を増加させることができた。

3. ホルモン測定することによって推定した排卵時期に人工授精および胚移植を行うことで妊娠を得ることができた。凍結保存された精子については、融解後に短期間で運動性が極めて低下するため、人工授精への利用にはさらなる検討が必要であると考えられた。

4. 画像診断や血液ガス測定などの最先端技術を駆使し、霊長類循環器疾患モデルの詳細な解析を行う事によって、その付加価値を探り、新たな生物資源としての有用性を明らかにした。さらに MRI を用いた移植細胞動態追跡法を新たに樹立した。

5. SIV および SHIV 感染カニクイザルにおけるエイズ発症の進行と宿主因子 (Trim5 α 遺伝子型、MHC class 1A および 1B) との関連性について検討した。これらの遺伝子型によるウイルスの複製やエイズ発症の進行への影響はみられなかった。これらの結果、アジア原産カニクイザルにおける Trim5 α 遺伝子型は SIV や SHIV のウイルス複製やエイズ発症に対し関連性は低く、また本研究で確認された MHC class 1A および 1B のハプロタイプは、SIV および SHIV に対し抵抗性を持たなかった。

6. サルエイズウイルスを感染させたサルから作成した B-LCL で発現している MHC 遺伝子の解析を行った。サルエイズウイルス感染と MHC のタイプの関係から、従来アカゲザルで報告されていた感染抵抗性を示した MHC のタイプと相同性のあるカニクイザルの MHC のタイプが発現していたが、感染抵抗性に主体的に関与しているとは必ずしも言えなかった。サルの頭数を増やしサンプル数を増やして考察する必要性が示された。

7. PTEN 抑制物質投与 24 時間後の卵巣では発育卵胞数の指標である AMH は有意に増加したが、卵胞閉鎖の指標であるアポトーシス関連蛋白質に変化はなかった。未成熟マウス誘起排卵数の増加は主に卵胞発育促進によると思われた。一方、成熟マウスでは排卵数増加は無く投与適期の相違が示唆された。