



霊長類医科学研究センターの 取組と今後の展開

霊長類医科学研究センター長
保富 康宏

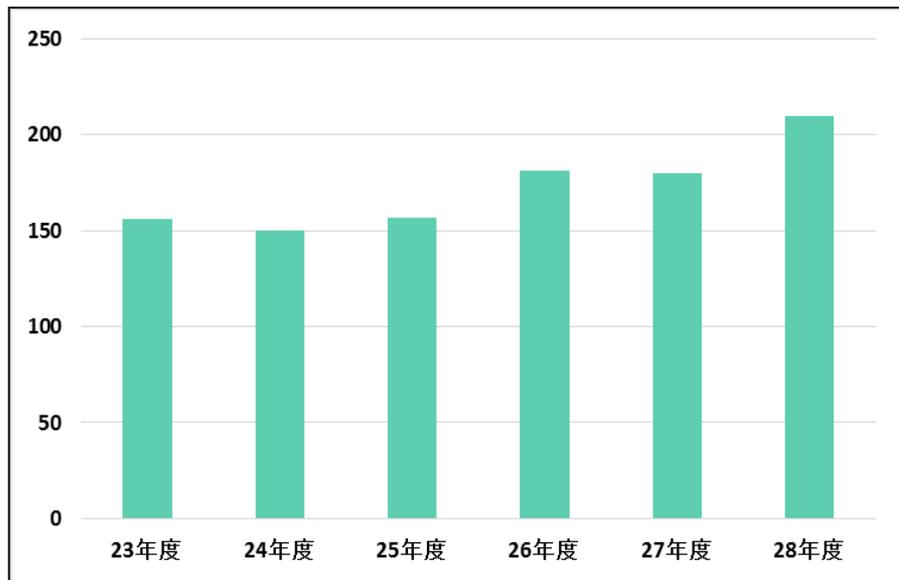
高品質の医科学研究用霊長類の繁殖・育成・品質管理・供給

各年度別のSPFサル数の推移

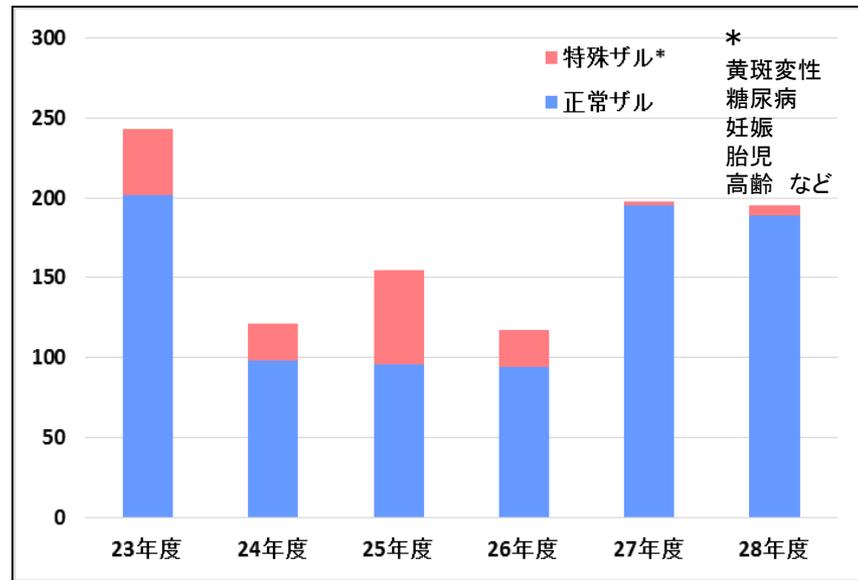
23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
537	624	732	852	939	1,013

世界的にも貴重なSPFサルを継続的に増やすことに成功している（左上図）。また、安定的なカニクイザルの生産（左下図）及び供給（右下図）を行っている。

各年度別のカニクイザル生産頭数



各年度別のカニクイザル供給頭数



カニクイザルの安定的な生産と供給が可能！！

多目的高資質力ニクイザル

繁殖用コロニー1部屋に100頭収容

キーワード

SPF
年齢
家系
履歴
生理的指標



妊娠ザル
胎児
高齢ザル

帝王切開



人工保育



品質管理技術
情報整備

霊長類医科学研究センターのカニクイザル

カニクイザル

ヒトに最も近縁な霊長動物

寿命が長い

ワクチン国家検定に利用
約1,700頭のコロニー
約500頭の実験用飼育
胎齢の把握が可能



微生物学的

統御

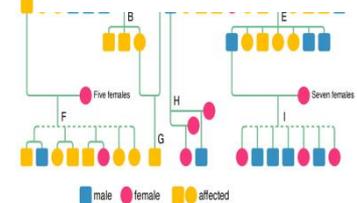
麻疹、サ
病、B、
ウイルス、サイトメガロウイルス、
フォーミーウイルス、EBウイルス
赤痢菌、結核菌、サルモネラ、
蠕虫...

白血
病

SPFサルの生産・供給

遺伝学的

統御



厳密な家系管理

発生初期から過齢性疾患までの幅広い研究に対応したカニクイザルコロニー



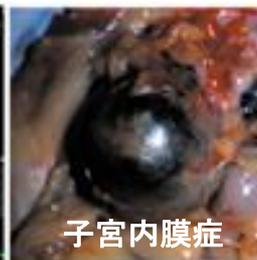
胎齢33日



遺伝性
網膜黄斑変性



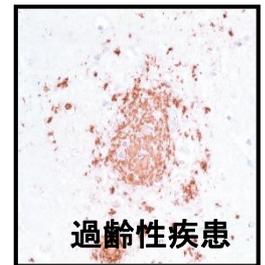
心疾患



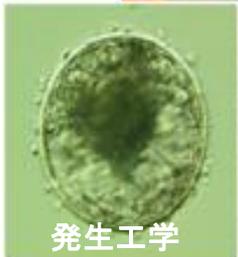
子宮内膜症



感染症研究



過齢性疾患



発生工学



多能性幹細胞



心理・行動研究



糖尿病



高脂血症



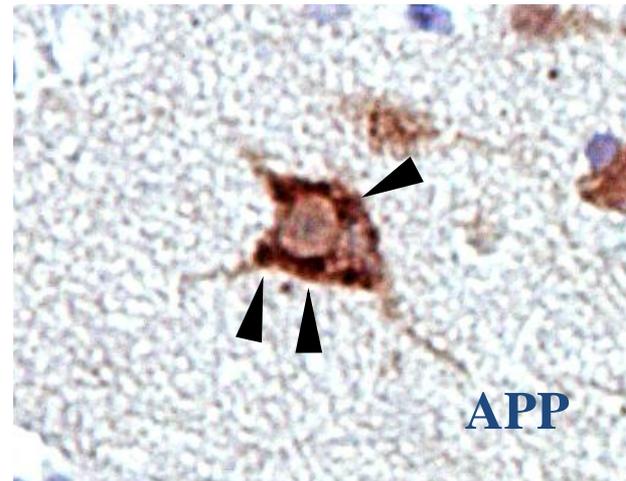
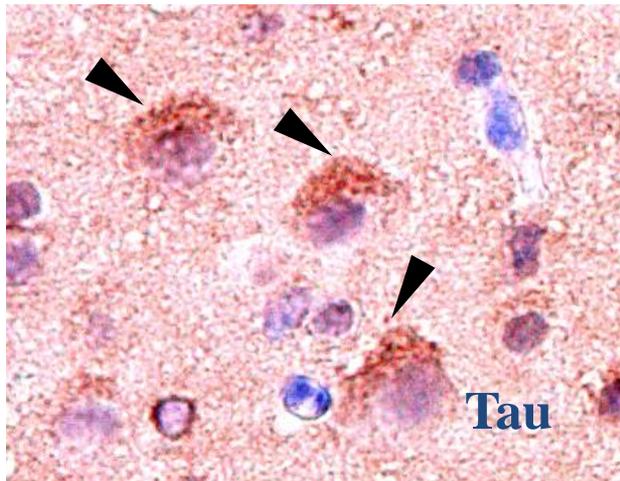
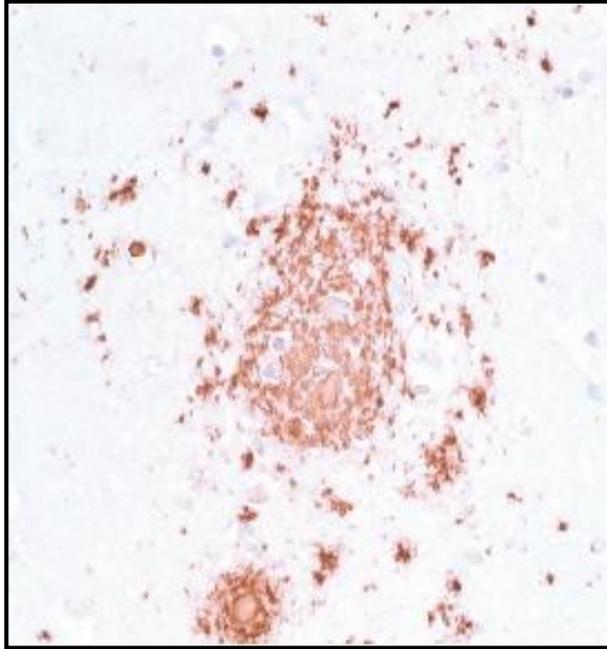
パーキンソン病誘発



老齢個体

- Aging Farm -

Alzheimer disease



Age-related changes in immune function using Epstein-Barr virus reactivation mechanism

Background

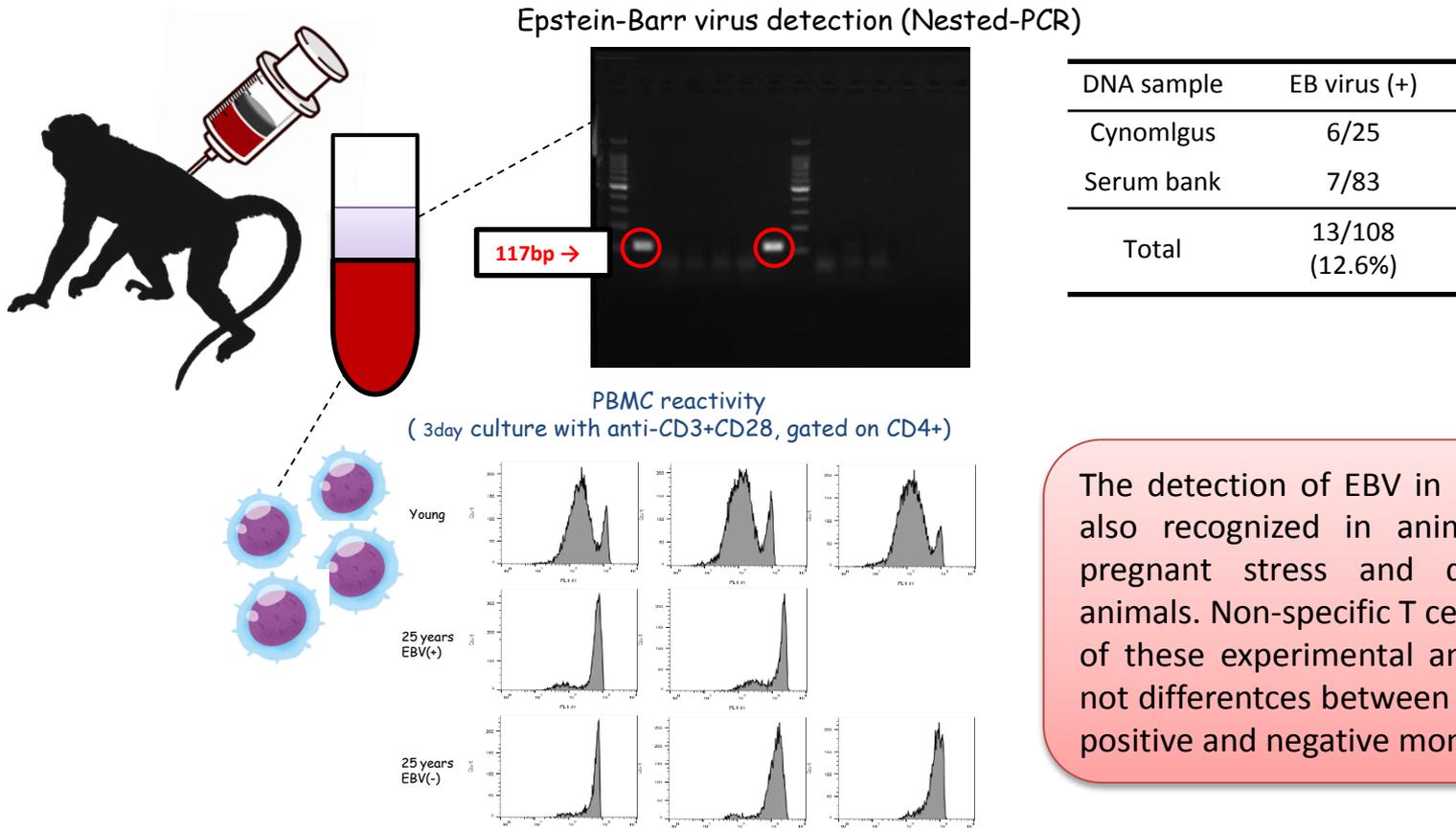
Epstein-Barr virus (EBV) is a gamma herpesvirus that establishes a lifelong, latent infection in >90% of adults worldwide. In general, viral products could not be detected in plasma, and the control of EBV is considered to be associated with host immune system.

Objectives

Elucidating age-associated changes in immunity using the mechanism of EB virus reactivation.

Materials & Methods

- Plasma of cynomolgus macaques were analyzed to detect EBV by PCR.
- Function of PBMC from cynomolgus monkeys were examined concerned with the control of EBV.



The detection of EBV in plasma was also recognized in animals having pregnant stress and dyslipidemia animals. Non-specific T cell responses of these experimental animals were not different between plasma EBV positive and negative monkeys.

Obesity Group



Obesity Group Selection

- Weight: more than 5 kg Ave. 3-3.5 kg
- Blood exam: Glu (>80 mg/dl), T-CHO (>150 mg/dl), or TG (>100 mg/dl)

Hyperlipidemia

- T-CHO (>150 mg/dl) or TG (>100 mg/dl)

Diabetes Mellitus

- Glu (>90 mg/dl)
- HbA1c (>6 %), weight loss?

Hyperlipidemia and Diabetes



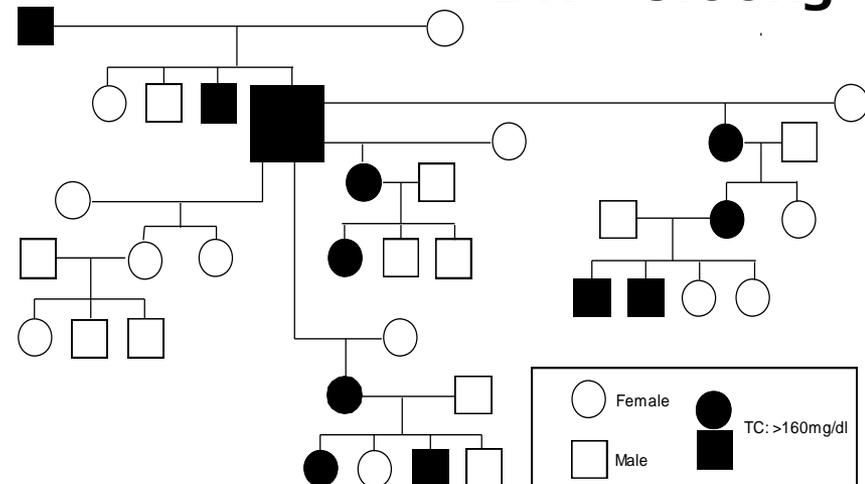
18 ys
BW 2.36kg



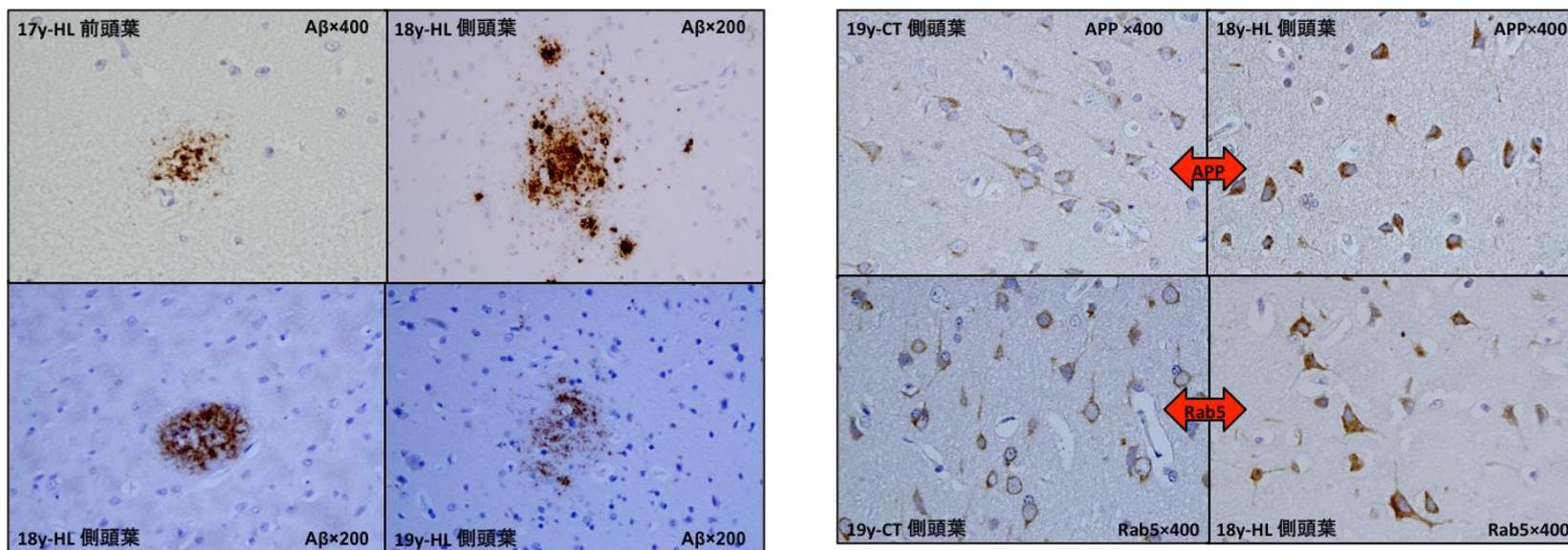
17 ys
BW 3.56kg



16 ys
BW 8.00kg



Life style-related Diseases in humans



RESEARCH ARTICLE

Diabetes Mellitus Accelerates A β Pathology in Brain Accompanied by Enhanced GA β Generation in Nonhuman Primates

Sachi Okabayashi^{1,2}, Nobuhiro Shimosawa¹, Yasuhiro Yasutomi¹,
Katsuhiko Yanagisawa³, Nobuyuki Kimura^{1,3*}

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0117362 February 12, 2015

Infectious Disease Experimental Facility (World's biggest)



Architecture area: 3,754.27 m²

Total floor area: 12,131.50 m²

ABSL2: 160 monkeys

ABSL3: 160 monkeys, 50 Cages for
small animals

ABSL3 area Isolater & Special Cage Super Well-sealed Door

ABSL3 Room



Animal Treatment Room



Chemical Shower Room



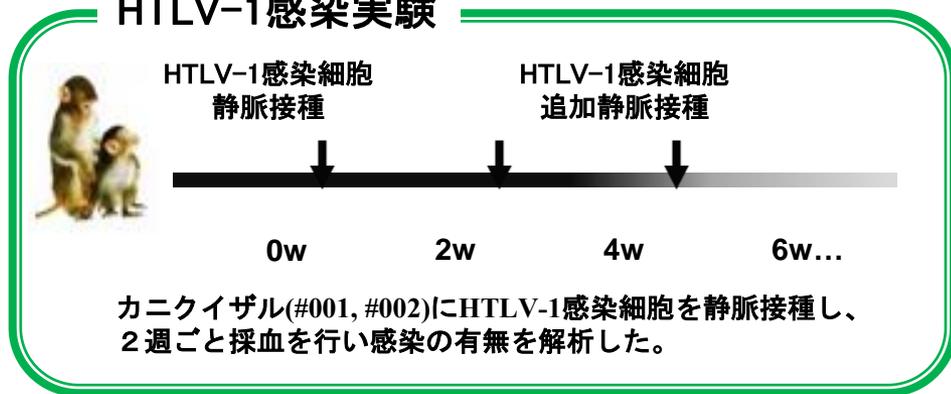
Biohazard Suits



HTLV-1感染カニクイザルモデルの確立

ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染は、一部の感染者に成人T細胞白血病(ATL)、痙性脊髄麻痺(HAM/TSP)を引き起こすことが知られているが、その発症メカニズムについては未だ不明な点が多く、予防法も確立されていない。本研究では、HTLV-1感染疾患の病態解析および予防法の開発を目指し、その基盤となるHTLV-1感染カニクイザルの確立を試みた。

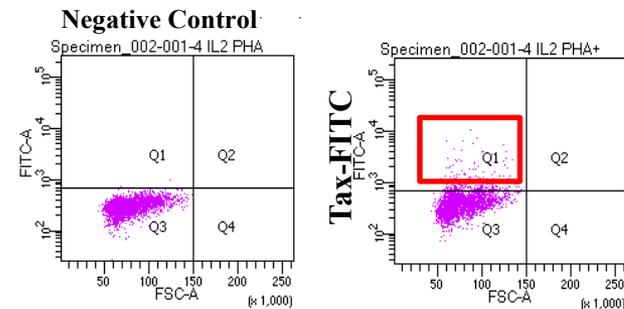
HTLV-1感染実験



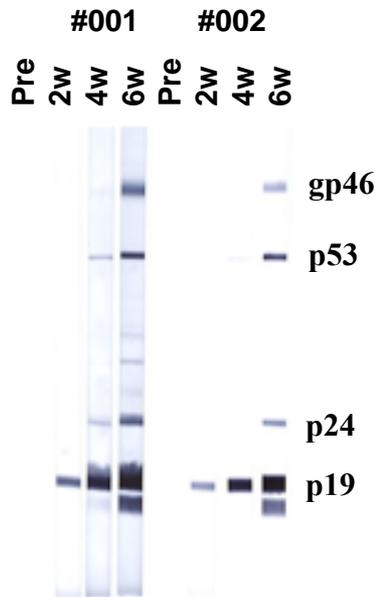
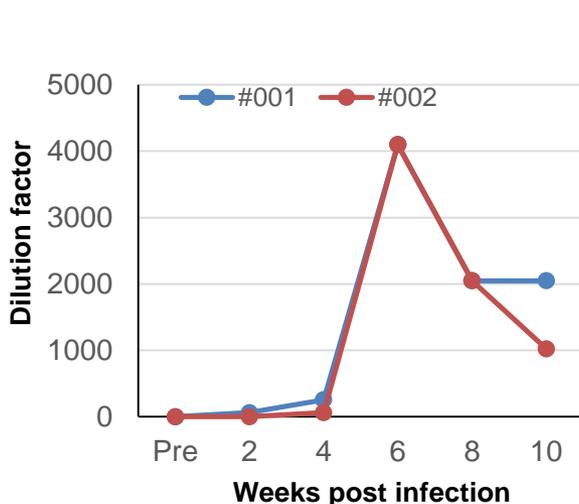
プロウイルスDNAの検出



HTLV-1 Tax発現細胞の検出



血漿中の抗HTLV-1抗体の検出



HTLV-1感染細胞を接種したカニクイザルより、抗HTLV-1抗体、プロウイルスDNA、ウイルスタンパク質発現細胞が検出された。

HTLV-1感染カニクイザルが確立された。



カニクイザルを用いたMERS(中東呼吸器症候群) コロナウイルス感染モデルの作製

MERSコロナウイルス(MERS-CoV)のワクチン・治療薬等の開発を目的としてカニクイザルを用いた感染動物モデルの作製を検討した。

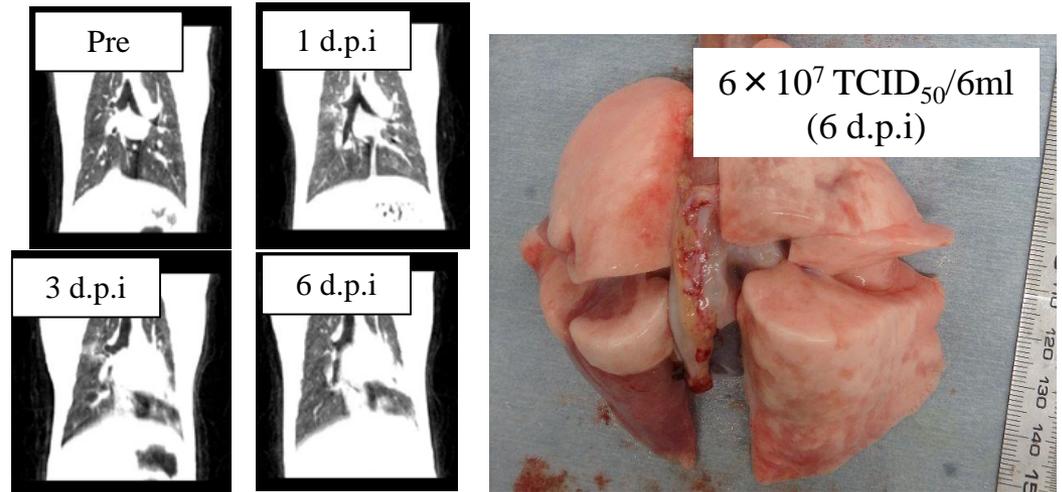
実験で使用するウイルスは、臨床材料や培養株では無く、リバーズジェネティック法で全ウイルスゲノムをBACベクターに組み込んだ分子クローンDNAを用いた。分子クローンDNAを細胞株にトランスフェクションし、培養上清中に産生されたウイルスをカニクイザルに接種し、病原性および免疫応答について解析を行った。

MERS-CoVの定量結果

P0ウイルスストック: 2.5×10^6 TCID₅₀/ml
HuH-7細胞へのトランスフェクションで作成
P1ウイルスストック: 3.9×10^7 TCID₅₀/ml
P0ストックをVero細胞に感染させて作成

カニクイザルへの感染実験結果

P1ウイルスストックを眼・鼻・口腔・気道に
 6×10^5 TCID₅₀/6ml × 2頭
 6×10^6 TCID₅₀/6ml × 2頭
 6×10^7 TCID₅₀/6ml × 2頭
の計6頭に接種し、経時的な採材とCT撮像を行い、感染後3日目および6日目に解剖を行った。



- ・BACクローンDNAを基にして、感染実験に十分な量のウイルスの調整が可能となった。
- ・ウイルス量の定量や病理検査は解析途中の段階であるが、CT画像解析および解剖時の肉眼所見において、分子クローン由来のウイルスを使用し、カニクイザルでの感染実験として世界初となるMERS-CoV感染を強く示唆する肺の変化を確認した。