

第18回運営評議会

霊長類医科学研究センター・保富康宏

- 医科学研究用霊長類リソースの生産、供給、開発
- 霊長類を用いた医科学研究
- 共同利用施設の運営

霊長類医科学研究センターのミッション

我が国唯一の医学実験用霊長類センターとして霊長類を用いた個体レベルから遺伝子レベルまでの医科学研究を推進し、さらに霊長類研究リソースを総合的に整備・維持・供給するシステムを構築することにより、創薬・医科学研究に貢献する。

高品質医科学研究用霊長類

多目的/高品質サルの供給

- ・SPF以上にクリーンかつ年齢、履歴、家系、検査値などの個体情報が明らかなサルの供給
- ・妊娠ザル、胎児、高齢ザルなど特殊なサルの供給

技術と情報の提供

- ・繁殖育成技術
- ・高品質化技術
- ・個体情報データベース

霊長類を用いた医科学研究

自然発症疾患モデル開発

- ・網膜黄斑変性症、高脂血症などの家族性(遺伝性)疾患モデル
- ・アルツハイマー病、子宮内膜症、心疾患、などの疾患モデル

実験誘発疾患モデル開発

- ・感染症、循環器疾患等

基盤技術開発

- ・幹細胞研究、生殖工学技術等



動物福祉への配慮



高品質の医科学研究用霊長類の 繁殖、育成、品質管理、供給

カニクイザルの繁殖・育成と高品質化
多目的/高品質サルの供給



高品質カニクイザルの生産

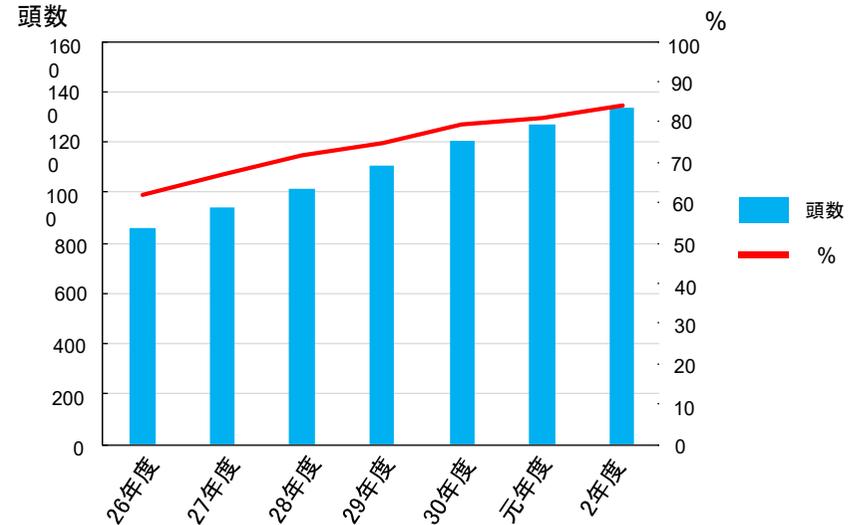
SPF個体数の推移

26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	元年度	2年度
852頭	939頭	1013頭	1109頭	1205頭	1271頭	1339頭

SPF産仔

離乳した仔ザル193頭中192頭がSPFであった。この192頭中135頭がSPF両親からの出生であり、残り57頭はSRV抗体のみ陽性母ザルからの出生であった。

SPF個体数およびその割合の推移



- ・ 繁殖棟内のSPFサルの割合は、19年度で14.0%であったが、令和2年度末時点には84.0%に達した。

各年度別のカニクイザル生産頭数およびサル類供給頭数

	区分	27年度	28年度	29年度	30年度	元年度	2年度
生産頭数		180	210	219	214	210	222
供給頭数	正常ザル	195	189	187	143	196	163
	特殊ザル*	3	8	24	15	4	10
	計	198	197	211	158	200	173

* 特殊ザル：妊娠個体、胎児、高齢、新生児、黄斑変性、心疾患、糖尿病など

令和2年度*における実験用サル類管理頭数

*2月末時点

飼育施設	区分	カニクイザル	ミドリザル	アカゲザル	タマリン	マーモセット	計
第一棟	繁殖・育成	537					繁殖・育成 1625
第二棟	繁殖・育成	369					
第七棟	繁殖・育成	642					
第三棟	育成	64	3	9	1		研究 290
	一般実験	51					
高度感染症実験施設(P2)	感染実験	65		12		9	
高度感染症実験施設(P3)	感染実験	42		10			
医科学実験施設	一般実験	101					
計		1871	3	31	1	9	1915

霊長類を用いた医学科学研究による 疾患モデル開発・整備、基盤技術開発、 病態解析

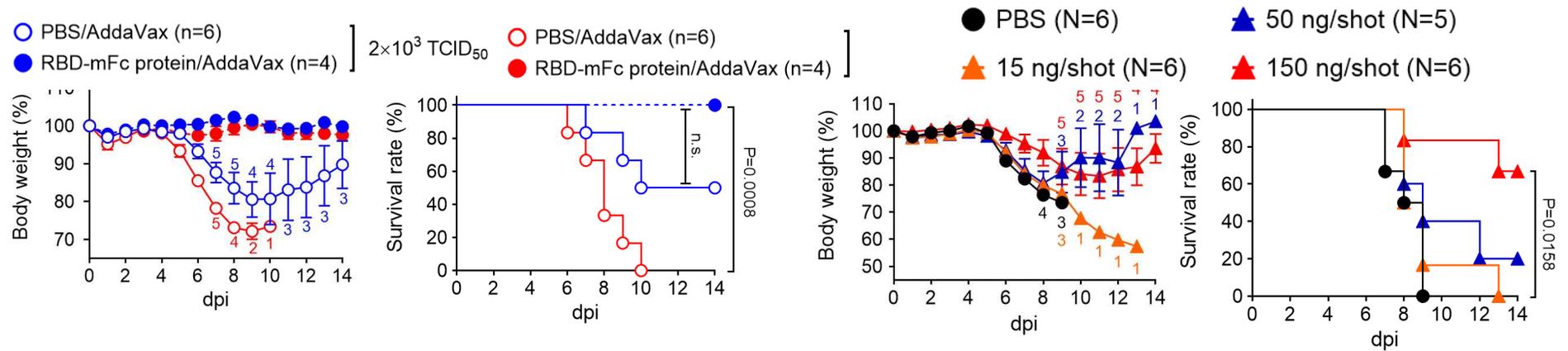
霊長類を用いた医学科学研究

疾患モデル開発
疾患の病態解析
基盤技術開発

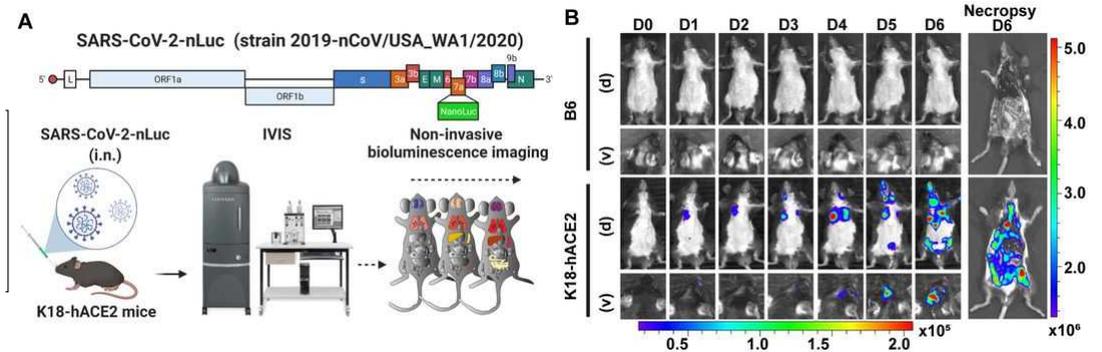
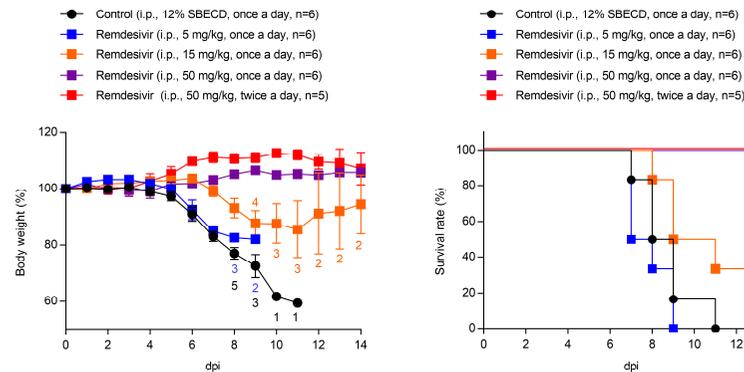


COVID-19評価系の樹立(1)

Highly susceptible SARS-CoV-2 model in hACE2 Tg mice

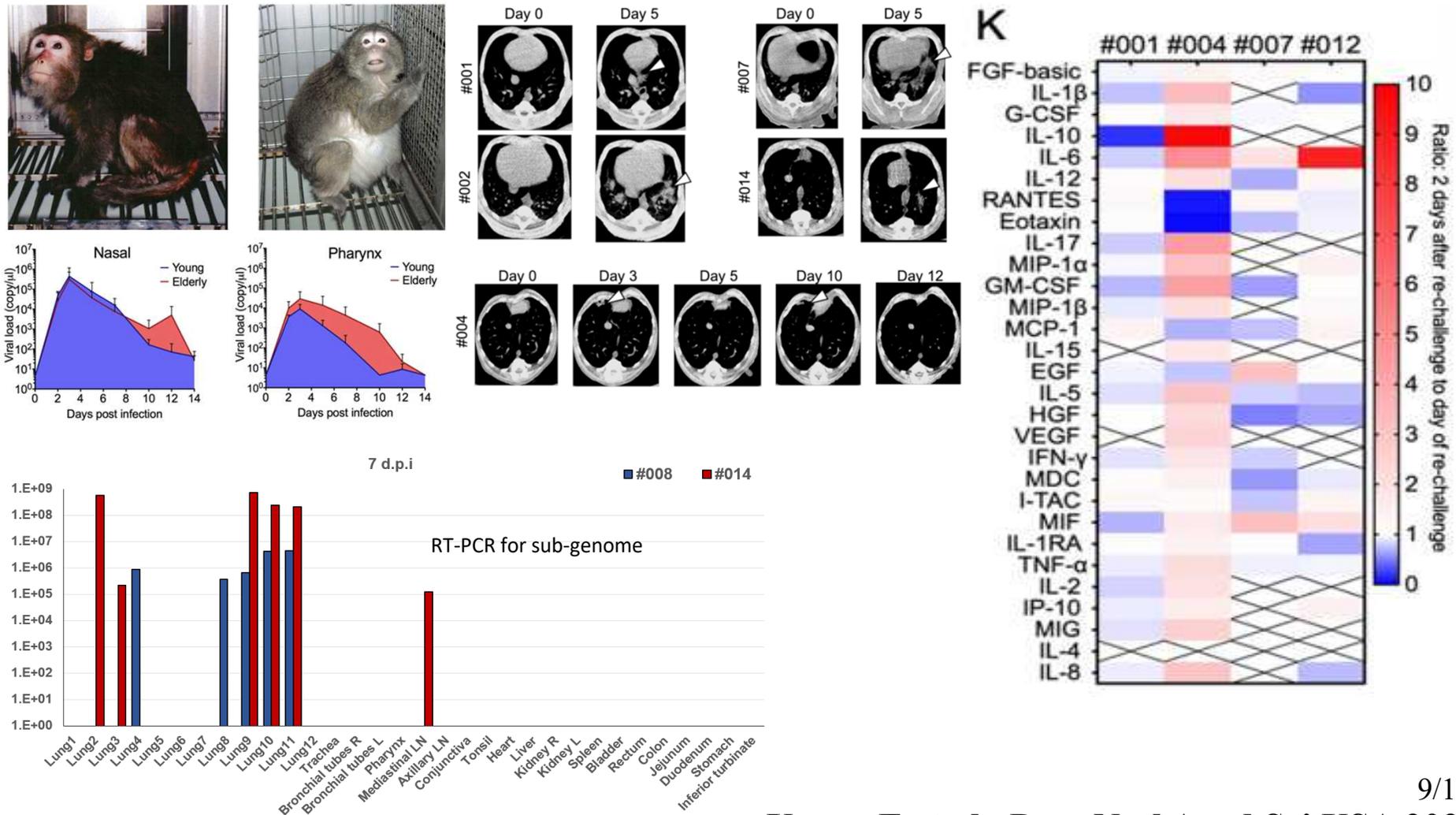


Asaka MN et al., JCI Insight 2021



COVID-19評価系の樹立(2)

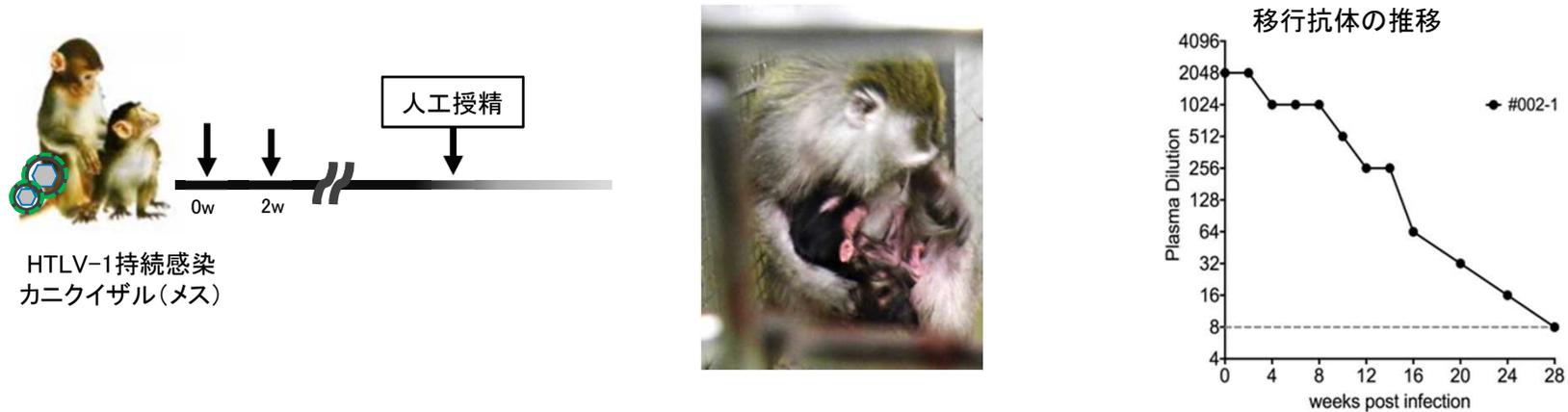
Establishment of COVID-19 cynomolgus macaque model reflecting human COVID-19 pathological conditions



HTLV-1垂直感染カニクイザルモデルの検討

ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染は母乳を介した母子感染によって伝播し、ATLは主に乳児期に垂直感染したキャリアより発症する。そこで、確立したHTLV-1感染カニクイザルモデル(投稿中)を用いて垂直感染サルモデルの検討を行った。

HTLV-1感染カニクイザル(メス)への人工授精により、妊娠・出産に成功



移行抗体陰性新生時カニクイザルのHTLV-1感染母ザルによる母乳育児

移行抗体がない状態で母乳感染が成立するか？

仔ザルの離乳のタイミングでHTLV-1非感染ザルより帝王切開にて生まれた新生児ザルと入れ替え、HTLV-1感染母ザルによる母乳保育を開始



HTLV-1持続感染母ザル
X
HTLV-1持続感染ザル
より生まれた仔



HTLV-1持続感染母ザル
X
HTLV-1非感染ザル
より生まれた仔

Switching



アジュバント抗原組み込み弱毒エイズウイルスの霊長類を用いた評価

研究目的

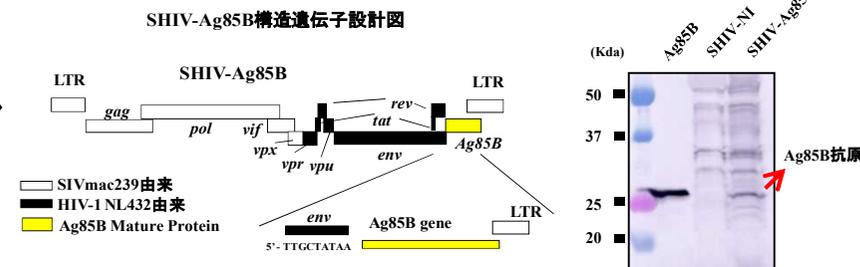
・Ag85B発現弱毒エイズウイルス(SHIV-Ag85B)を構築し、強毒株SHIV89.6Pに対する防御効果を検討した

抗酸菌分泌抗原; Antigen85B (Ag85B)

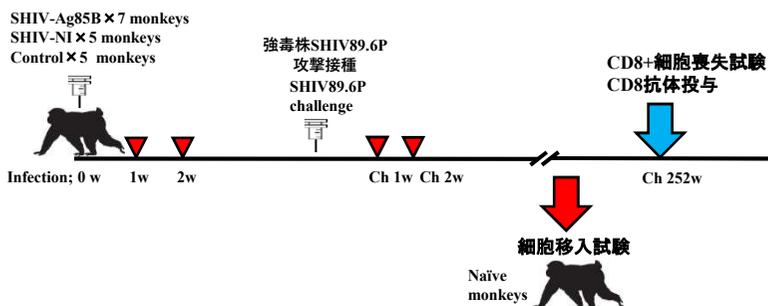
- 抗酸菌が分泌する主要な蛋白(325aa)
- 結核菌に対し、ワクチン効果 (*Vaccine* 2014)
- マウス喘息モデルに対する治療効果. (*PLoS One* 2014)
- HIVDNAワクチンのTh1指向性アジュバント効果 (*J.Immunol.* 2005)
- アトピー性皮膚炎の治療効果. (*Arch. Dermatol. Res.*2008)

アジュバント発現弱毒ウイルス作製

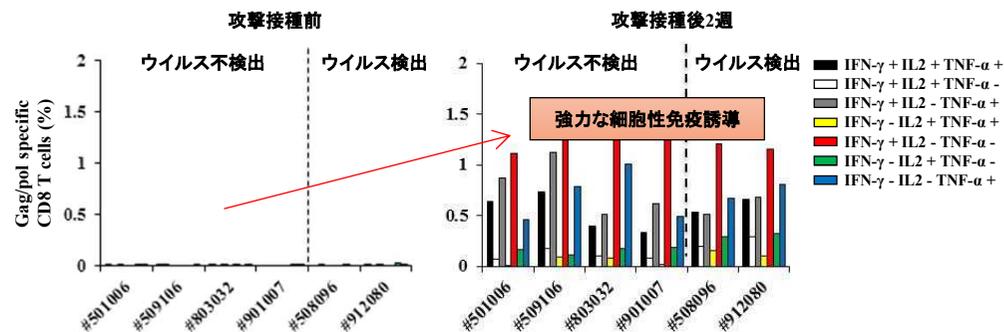
Ag85B発現弱毒エイズウイルス作製(SHIV-Ag85B)



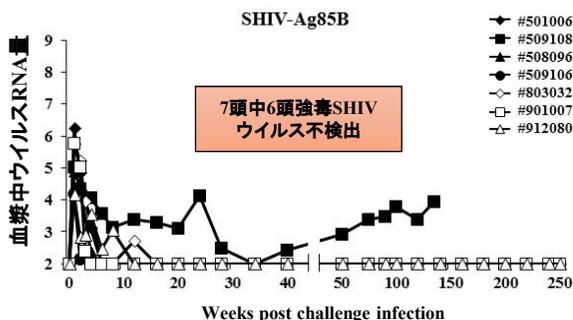
実験スケジュール



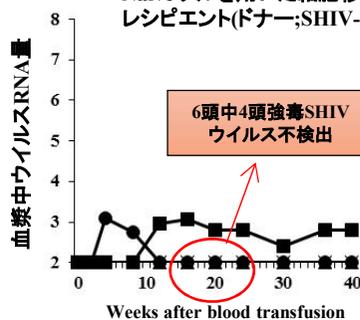
強毒株SHIVを制御した6頭における攻撃接種後の細胞性免疫(マルチサイトカイン産生細胞)の解析



SHIV-Ag85B接種サルにおける強毒株SHIV89.6P攻撃接種試験

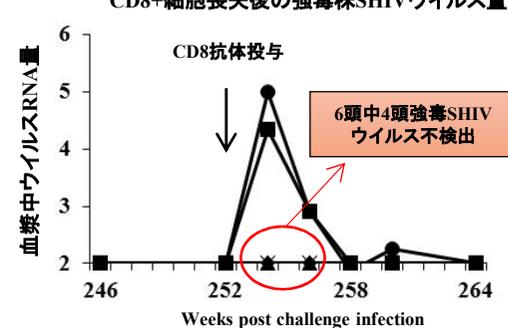


Naïveサルを用いた細胞移入試験 レシピエント(ドナー;SHIV-Ag85B接種サル)



SHIV-Ag85B接種サル6頭中4頭で、強毒株SHIVのウイルス量を完全に抑える。

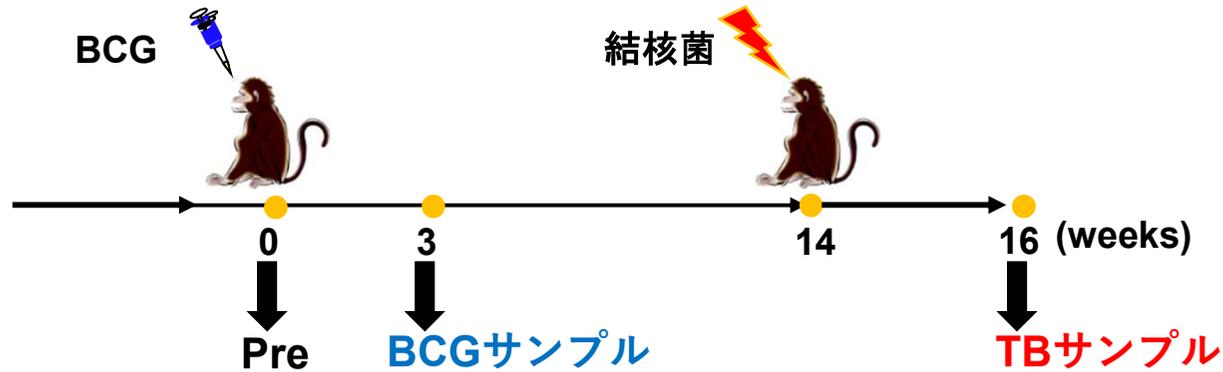
SHIV-Ag85B接種サルにおけるCD8+細胞喪失後の強毒株SHIVウイルス量



SHIV-Ag85B免疫は強毒株SHIVを排除する (Okamura T et al., npj Vaccines)

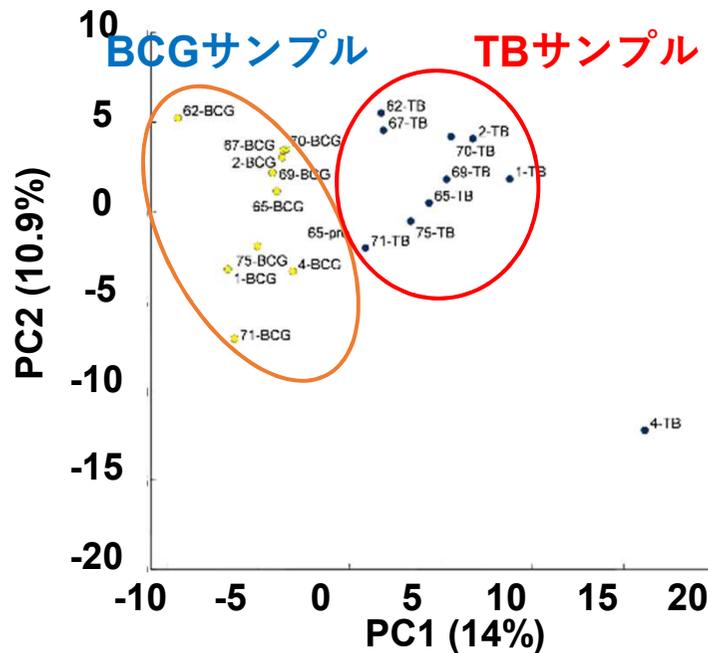
BCGおよび結核感染サル血浆を用いたメタボローム解析

カニクイザル血浆を用いたメタボローム解析の概要



メタボロームによる主成分分析

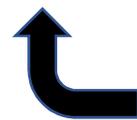
BCG群とTB群で発現量に大きな差のある代謝物



BCGサンプル

TBサンプル

Compound name+A3/A3/N19	1-BCG	2-BCG	65-BCG	67-BCG	69-BCG	70-BCG	4-BCG	62-BCG	71-BCG	75-BCG	1-TB	2-TB	65-TB	67-TB	69-TB	70-TB	4-TB	62-TB	71-TB	75-TB	
Glyoxylic acid	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183	-0.183
Tiglic acid	-1.324	-1.324	0.254	-1.324	-1.324	0.190	-1.324	0.330	-1.324	-1.324	1.123	0.662	0.710	1.030	-1.324	0.989	0.809	0.636	1.386	0.645	
Butyric acid	-1.670	-1.320	-0.925	-1.200	-0.811	-0.594	-0.273	-0.659	-1.228	-0.480	1.703	1.233	0.129	0.882	1.369	1.421	1.000	0.537	1.115	1.435	
Tyramine	-0.501	-0.997	-0.373	-0.514	-0.665	-0.576	-1.367	-1.659	-1.070	-0.929	1.154	0.994	0.793	0.092	1.052	2.373	1.674	1.263	1.882	0.133	
Undecanoic acid(11)	-0.928	-0.941	-0.761	-0.452	-1.006	-0.698	-1.184	-1.452	-1.354	-0.855	0.940	0.947	1.387	0.874	0.249	2.180	0.656	1.623	1.146	0.939	
Lauric acid(12)	-1.036	-1.122	-0.362	-0.190	-0.917	-0.458	-0.899	-1.275	-1.381	-1.343	1.208	0.711	1.309	0.754	0.819	1.612	0.693	1.768	1.323	1.063	
Decanoic acid(10)	-0.792	-1.182	-0.366	-0.645	-1.101	-0.572	-1.314	-1.952	-0.910	-1.274	1.214	0.756	1.123	0.850	1.050	1.495	0.986	1.634	0.350	0.740	
Octanoic acid(8)	-1.250	-1.499	-0.739	-0.369	-1.081	-0.368	-1.429	-1.929	-1.234	-1.002	1.450	0.324	1.330	0.381	0.129	1.198	0.718	1.615	0.807	0.787	
5-Oxohexanoic acid	-1.054	-1.123	-0.929	-0.923	-1.155	-1.168	-0.993	-1.358	-1.350	-0.972	1.173	0.146	0.948	0.747	0.755	1.366	0.602	1.239	1.147	1.249	
Cumic acid	-0.943	-1.290	-0.749	-0.991	-1.132	-1.336	-1.133	-1.450	-1.419	-1.158	1.206	0.645	0.871	0.748	0.369	1.240	0.482	1.160	0.827	1.276	
Mevalolactone	-1.088	-1.143	-1.132	-0.595	-0.988	-1.437	-1.053	-1.317	-1.313	-1.171	1.077	-0.082	0.899	0.134	0.497	1.222	0.973	1.054	1.451	1.819	
Isovaleric acid	-1.484	-0.867	-1.129	-0.731	-1.115	-1.035	-0.851	-1.213	-1.639	-0.716	0.858	1.175	1.428	0.914	0.732	0.849	0.780	1.077	1.261	1.152	
Valeric acid	-1.150	-0.937	0.098	-0.594	-0.353	-0.881	-1.520	-1.482	-1.317	-0.880	-0.200	0.910	0.974	1.041	0.217	1.245	0.620	1.946	0.300	0.273	
Pelargonic acid(9)	-1.769	-0.316	-0.243	0.658	-0.303	-0.127	-0.802	-1.145	-1.285	-0.269	0.778	0.453	0.875	0.671	0.360	1.981	0.670	1.828	1.050	0.639	
XA0027	-0.246	-0.858	-0.627	0.281	-0.878	-0.287	-0.568	-0.472	-0.390	-0.552	0.723	0.718	0.655	0.728	0.780	1.184	1.009	0.883	1.327	0.603	
Myristoleic acid(14)																					



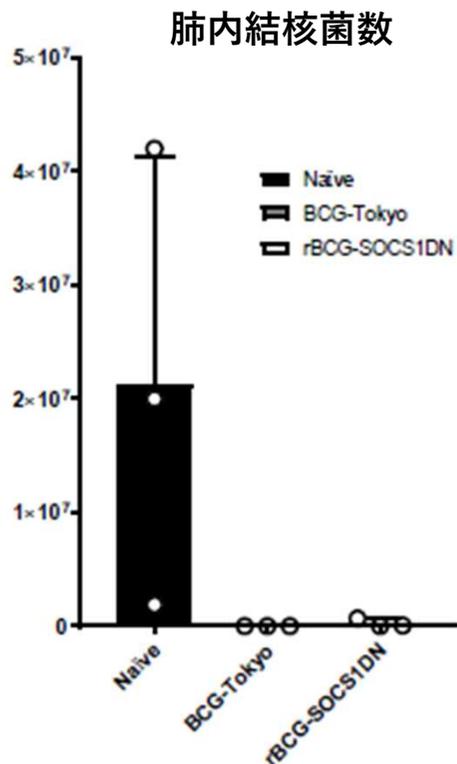
赤字で示してるものは短鎖脂肪酸
青字で示してあるのは中鎖脂肪酸

結核感染カニクイザルモデルを用いた新規組換えBCGワクチン (rBCG-SOCS1DN)の検証

・ 特許：欧州特許番号2757155、国内特許番号5994127 *Infect Immunol 2018, J Immunol 2019*

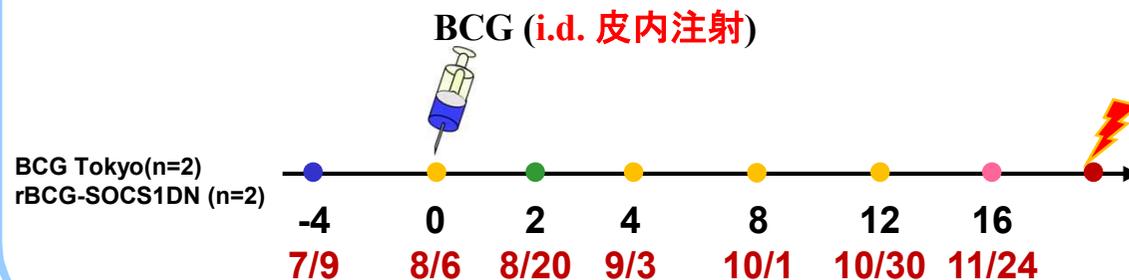
① ワクチン投与経路

2020年度はワクチンの投与経路を皮内投与 (i.d.) から静脈投与 (i.v.) へ変更し、結核感染防御効果を検証した。



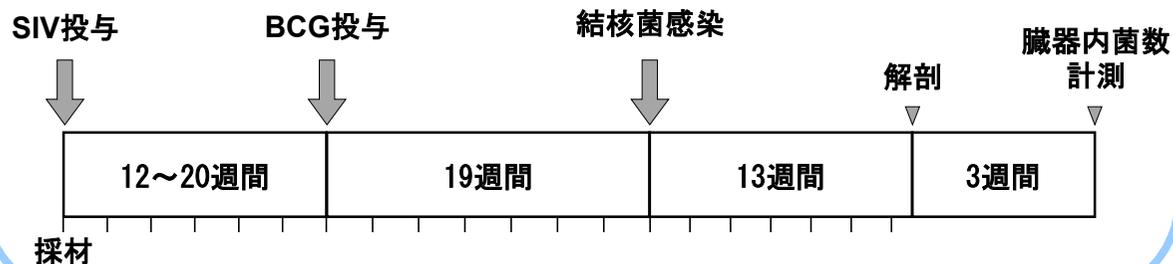
② 免疫持続期間

生後1歳前後のカニクイザルへBCGワクチンを皮内投与し、免疫持続期間の検証を行っている。



③ サル免疫不全ウイルス感染下におけるワクチンの効果

サル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルを準備している。既存BCGワクチンの投与が禁忌であるHIV陽性患者等へも投与できる、より安全性の高いワクチン開発を目標としている。



結核対策のためのアジア臨床試験センター

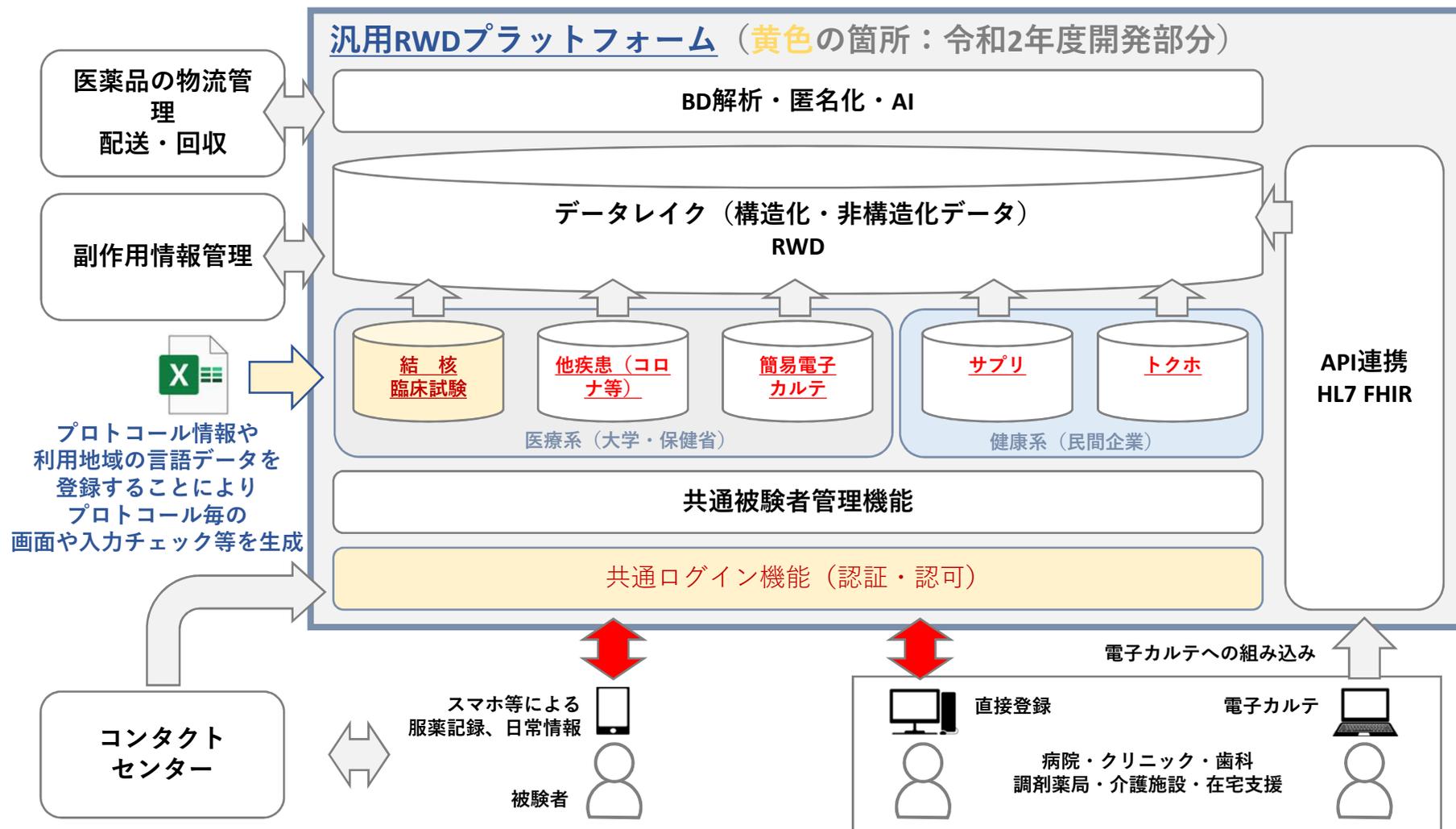
UNIVERSITAS INDONESIA
KAMPUS SALEMBA



Eijkman Oxford Clinical Research Unit (EOCRU)



結核に対する臨床試験基盤のレジストリーの構築



共同利用施設運営

医薬基盤研究所研究員以外のセンターの利用

霊長類医科学研究センター 共同利用施設 運営

2020年度	共同利用施設利用申請数	継続・変更申請数	新規申請数	計
	医科学実験施設：	6	13	19
	感染症実験施設：	5	3	8
	(BSL2)：	(2)	(2)	
	(BSL3)：	(3)	(1)	
	計：	11	16	27

2020年度	共同利用施設利用採択数	継続・変更採択数	新規採択数	計
	医科学実験施設：	5	9	14
	感染症実験施設：	5	3	8
	(BSL2)：	(2)	(2)	
	(BSL3)：	(3)	(1)	
	計：	10	12	22

採択率	継続・変更申請	新規申請	計
医科学実験施設:	83.3%	69.2%	73.7%
感染症実験施設:	100%	100%	100%
計:	90.9%	75%	81.5%

令和2年度*サル類実験施設における所外研究者研究課題数およびサル類使用頭数の実績

提供先	カニクイザル		その他のサル類		計	
	研究課題数	頭数	研究課題数	頭数	研究課題数	頭数
医科学実験施設	10	92			10	92
民間企業等との共同研究	2	43			2	43
所外研究者	8	49			8	49
高度感染症実験施設(P2)	1	27	2	12	3	39
民間企業等との共同研究	1	27			1	27
所外研究者			2	12	2	12
高度感染症実験施設(P3)	2	15	2	19	4	34
民間企業等との共同研究						
所外研究者	2	15	2	19	4	34
計	13	134	4	31	17	165