

令和5年度運営評議会

A decorative horizontal bar composed of three parallel lines in blue, green, and orange, matching the colors in the NIBIOHN logo.

霊長類医科学研究センター

▶ 背景・社会的意義等

- 創薬における実験動物霊長類は極めて重要な位置を占める。
- 現在世界的に実験動物霊長類の供給が滞る中で、当センターではSPFカニクイザルを安定的に生産している。
- 当センターで維持されている老齢や肥満カニクイザルコロニーは世界でも類を見ない。
- 難病等の希少なモデルザルコロニーも同様に維持されている。
- 感染症をはじめ数多くの疾患モデルの樹立と解析を行っている。
- COVID-19でみられたようなパンデミックにも対応し、SCARDAにも参画している（代表1課題、分担2課題）。

▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

- 繁殖飼育に関して人工保育と自然保育における興味深い差異が認められた。
- 従来から確認されている拡張型心筋症に加え、肥大型心筋症の遺伝的な発症が疑われる家系が認められた。
- SOCSシグナルを抑制する組み換えBCGがエイズウイルス感染において著明な効果を示すことが確認された。
- Mpox感染モデルを樹立した。
- エイズ治療用ワクチンのプロトコルの検証を開始した。
- SARS-CoV-2に対するACE2デコイの効果を発表した(Sci Trans Med 2023)。
- HTLV-1感染カニクイザルモデルを用いて腎移植の影響を検証した。
- HTLV-1感染において感染制御をもたらす中和抗体を確認し、長期にわたり病態を制御することが示された。

▶ ポイント

- 世界的に極めて高度かつ洗練されたセンターであり、次年度以降カニクイザルコロニーの全遺伝子配列の解析が行われる予定であり、これにより世界的にも特筆したセンターとなることが期待される。

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



繁殖育成コロニー

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



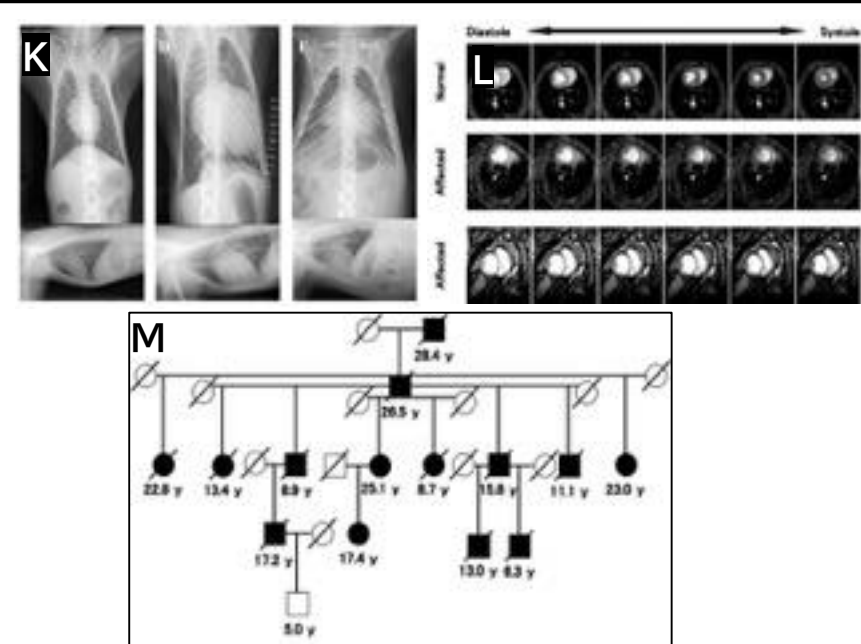
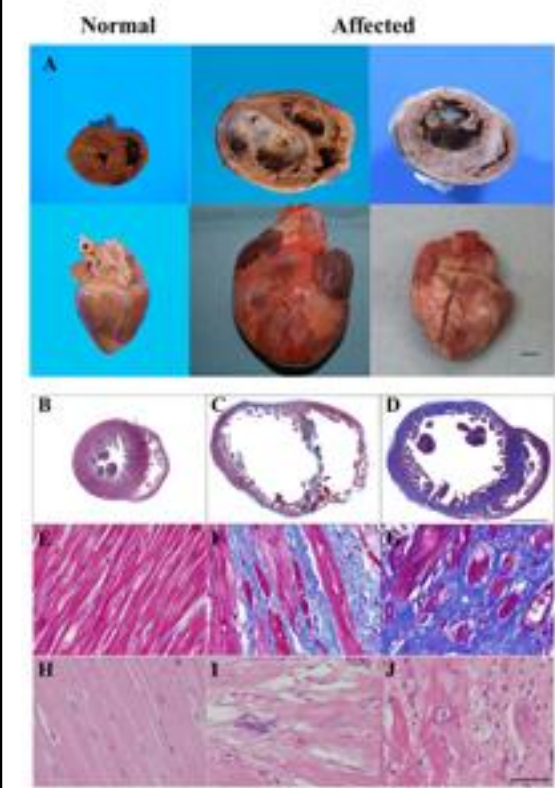
各年度別のカニクイザル生産頭数及びサル類供給頭数

	区分	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (12月末)
生産頭数		214	210	222	220	189	179
供給頭数	正常ザル	189	187	143	196	163	187
	特殊ザル*	8	24	15	4	10	10
	計	197	211	158	200	173	197

* 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

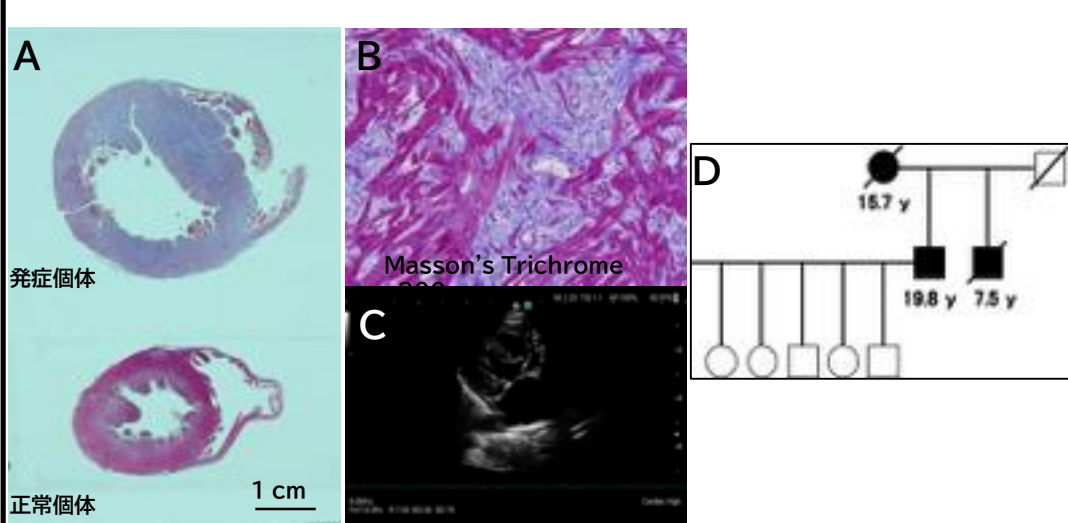
カニクイザル拡張型心筋症及び肥大型心筋症家系の解析

拡張型心筋症



病理組織学的検査で左室の著しい拡張(A)及び心筋の広範な線維化(C, D)、錯綜配列(F, G)、空胞変性(I, J)を認めた。レントゲン撮影で心陰影の拡大(K)、MRI(L)及び心エコー図検査で心不全病態を確認した。家系は4世代に渡り維持されていることが明らかとなった(M)。

肥大型心筋症

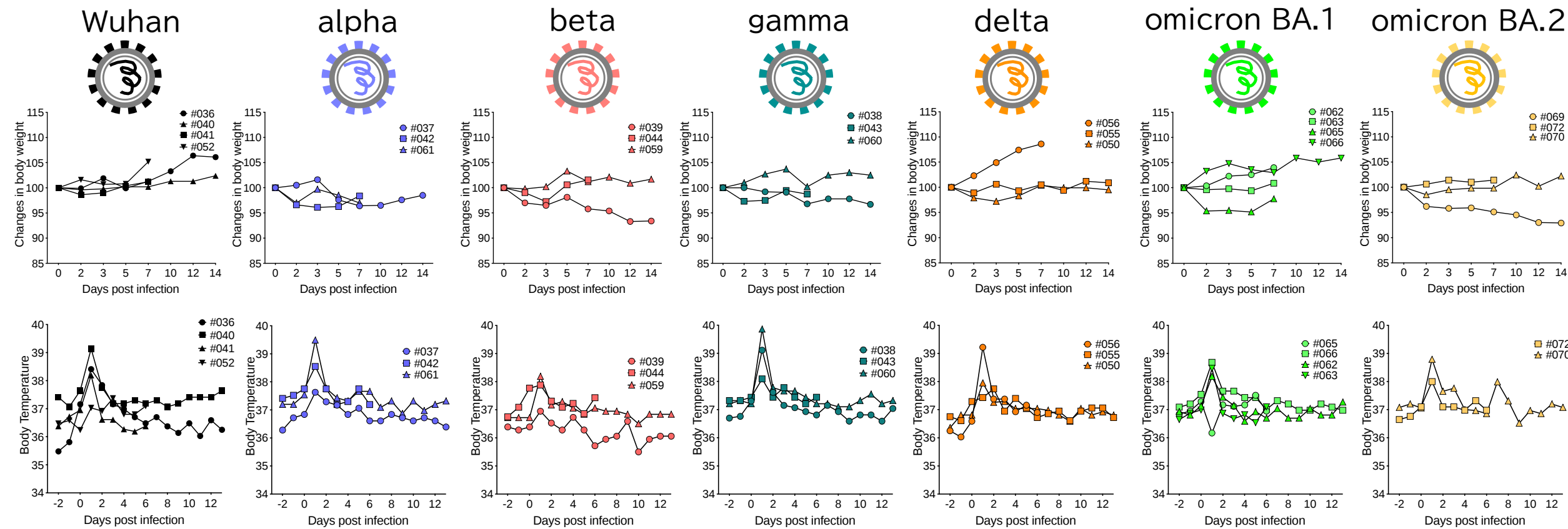
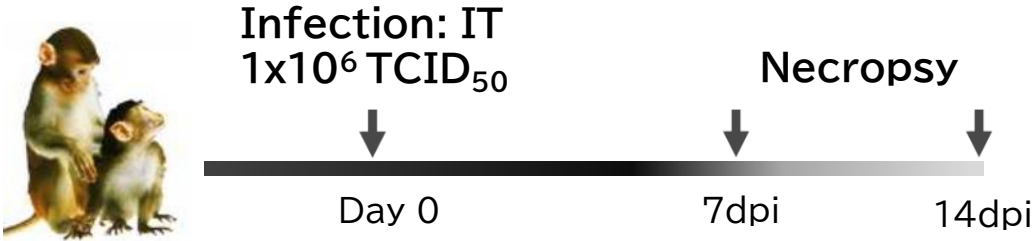


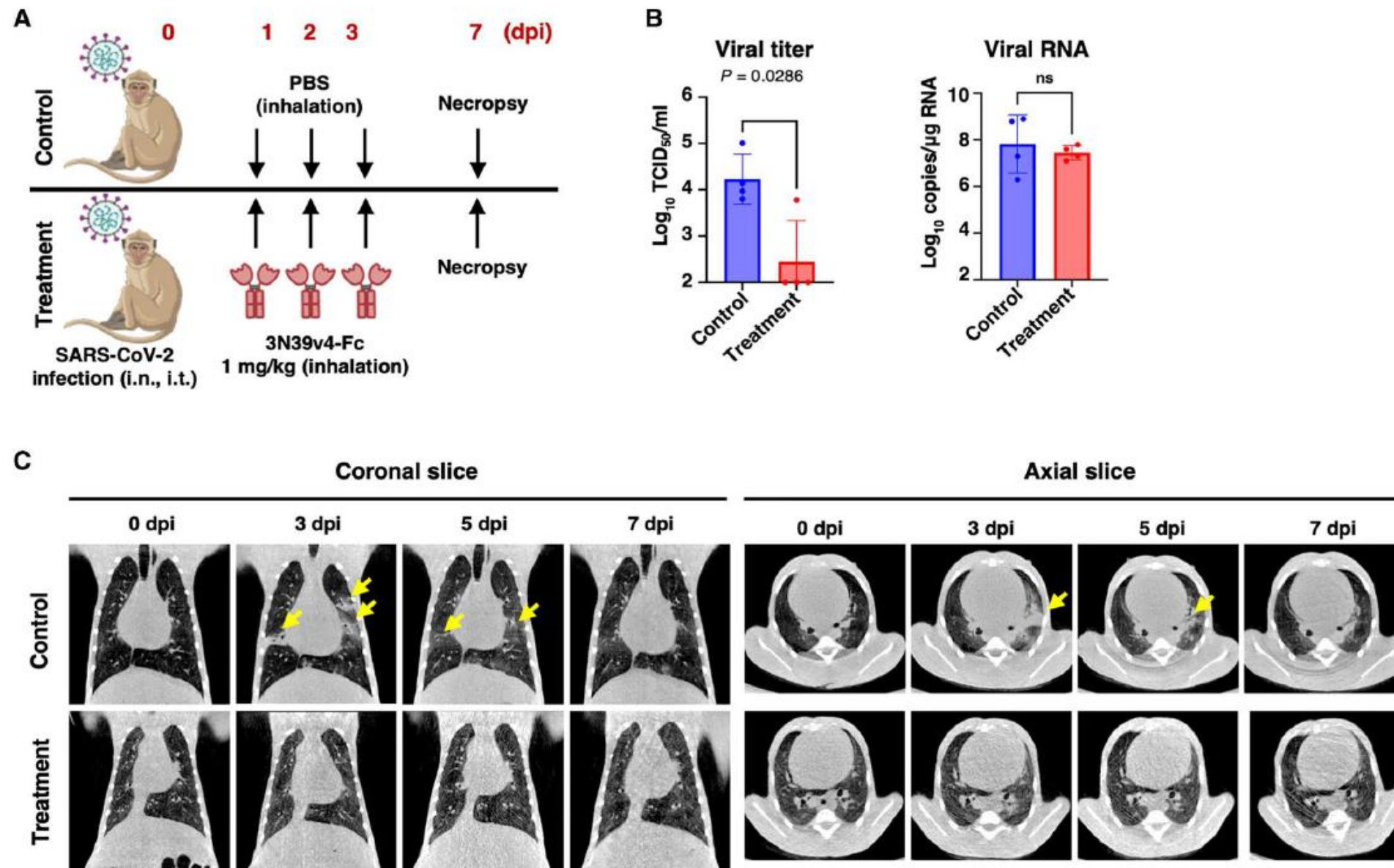
親子で突然死した親子の病理組織検索から心筋の肥大(A)、錯綜配列及びびまん性の線維化(B)を広範囲に認め、肥大型心筋症と診断した。その兄弟である生存個体に心エコー図検査で左室心筋の肥大所見が認められ(C)、肥大型心筋症のカニクイザル家系が維持されていることが明らかとなった(D)。

結論

- カニクイザル繁殖コロニー内に拡張型心筋症及び肥大型心筋症の家系が数世代に渡り維持されていることが明らかとなった。
- 何れの心筋症も臨床および病理学的検査においてヒト病態を反映しモデルとして有用である事が明らかとなった。
- 今後はこれらの家系の保護及び先祖や子孫の調査を進める予定。

COVID-19 VOCのカニクイザルにおける病態



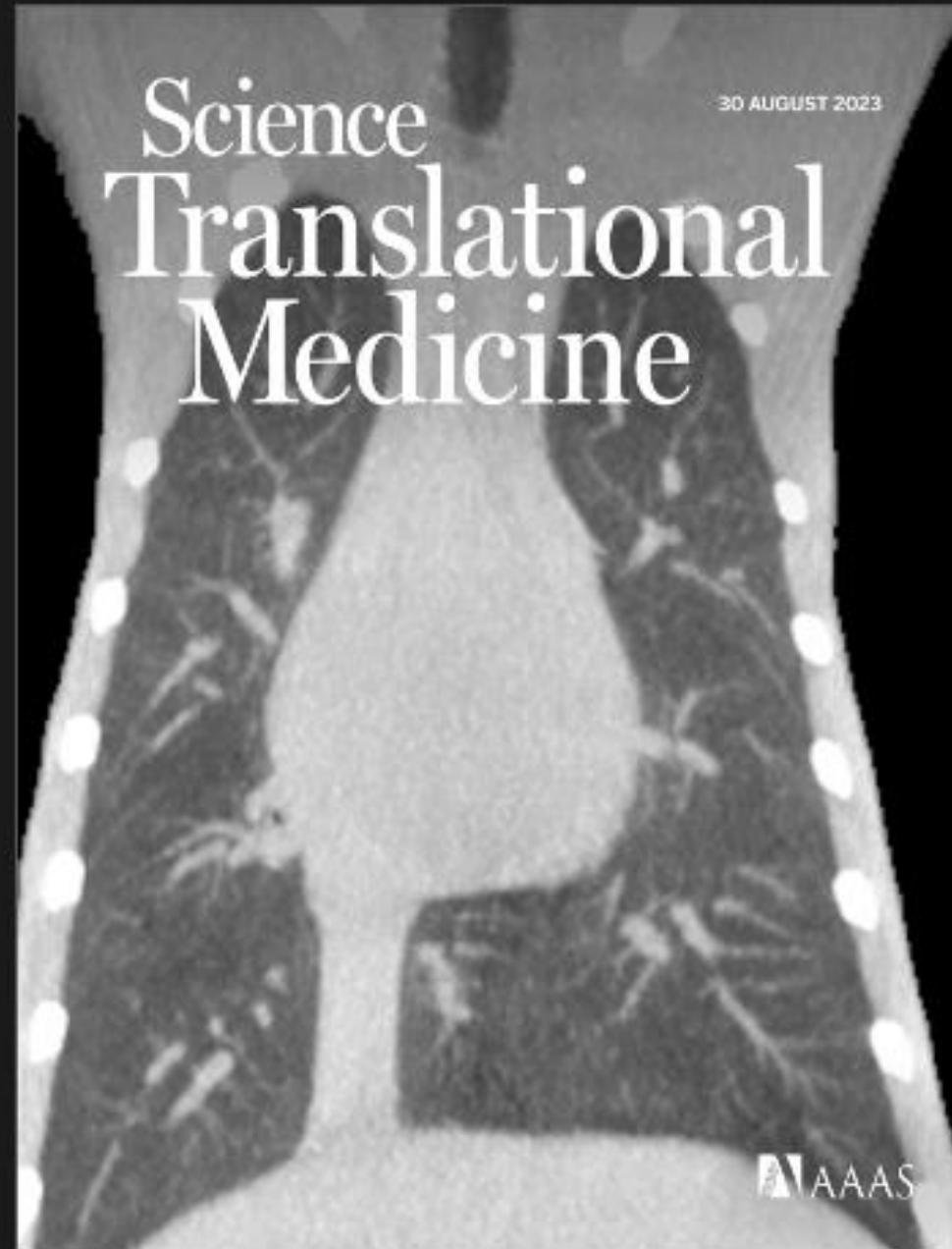


SCIENCE TRANSLATIONAL

CORONAVIRUS

An inhaled ACE2 inhibitor protects against SARS-CoV-2 infection in mice

Emiko Urano^{1†}, Yumi Itoh^{2†}, Kanako Akamatsu^{6†}, Yusuke Akamatsu³, Fuminori Sugihara¹⁰, Akihiro Tadahiro Sasaki¹¹, Ritsuko Eiji Hara^{12,14}, Satoaki Matsuda⁴, Masato Okada^{6,14,16,17}, Junichi Kishikawa^{5†}, Yasuhiro Yasutomi^{1,19*}, Akihiro Tadahiro Sasaki¹¹



ARTICLE

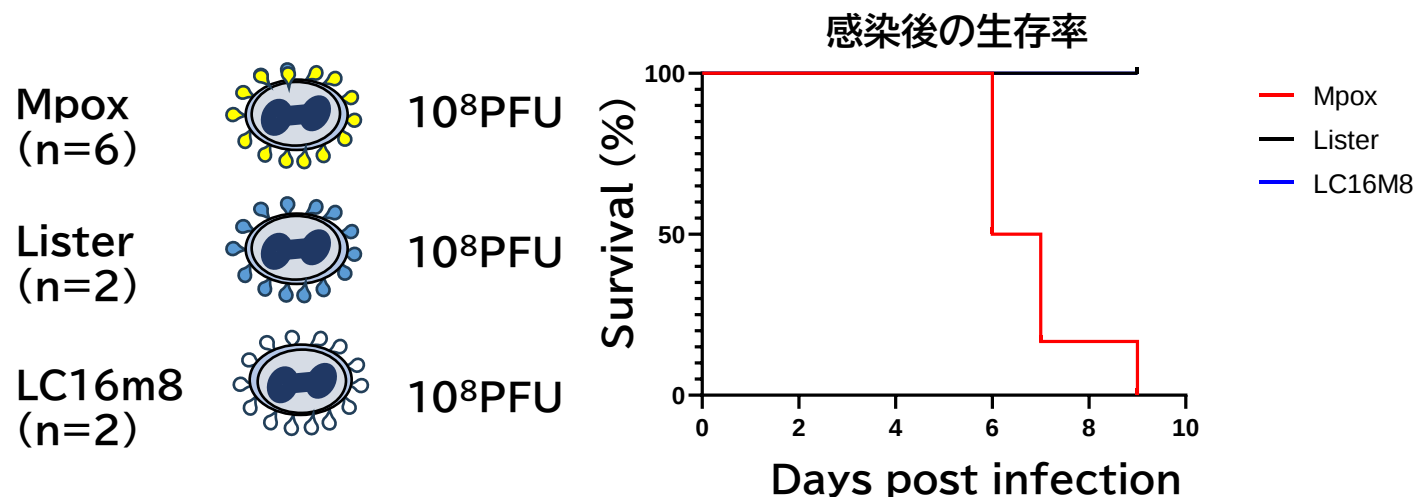
Protection against SARS-CoV-2 infection in mice

Emiko Urano^{1†}, Jun-ichi Kishikawa^{5†}, Kanako Akamatsu^{6†}, Shuya Mitoma⁹, Yusuke Akamatsu³, Mika Hirose⁵, Akihiro Tadahiro Sasaki^{11,14}, Tatsuo Shioda^{11,14}, Masato Okada¹³, Hisashi Arase^{14,15,16}, Junichi Kishikawa^{7*}, Yasuhiro Yasutomi^{1,19*}, Akihiro Tadahiro Sasaki¹¹

カニクイザルを用いたMpox感染モデルの検討

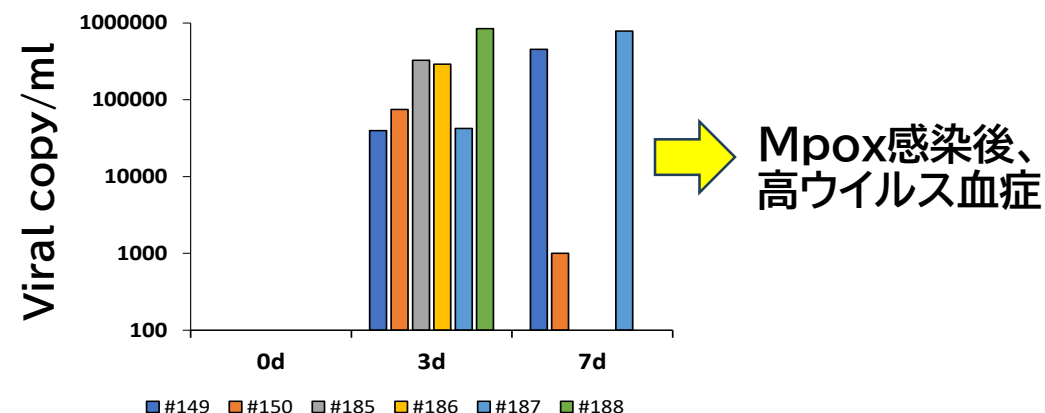
- Mpox患者は2022年5月以降、世界各国にて報告されており、国内においても散発的な患者の発生が報告されている。感染予防対策としてワクチン開発が進められており、ワクチン評価モデルとしてサルモデルは重要である。本研究はMpox感染サルモデルを確立し、病態解析、ウイルス組織分布、免疫応答を解析する。

Mpoxウイルス、ワクシニアウイルスLister株、LC16m8株を用いた感染実験

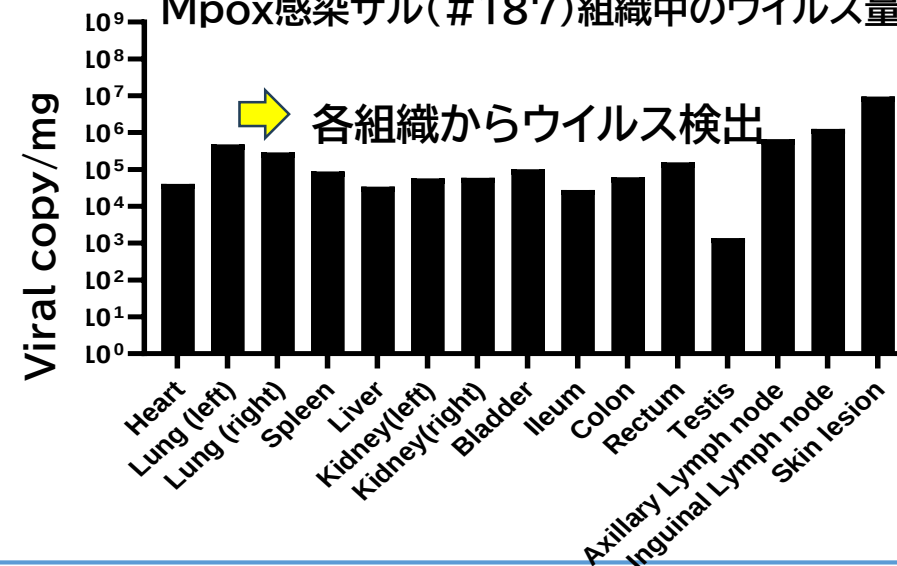


➡ Mpox感染後の皮膚症状。病態悪化のため全頭実験殺。

Mpox感染後の血中ウイルス量

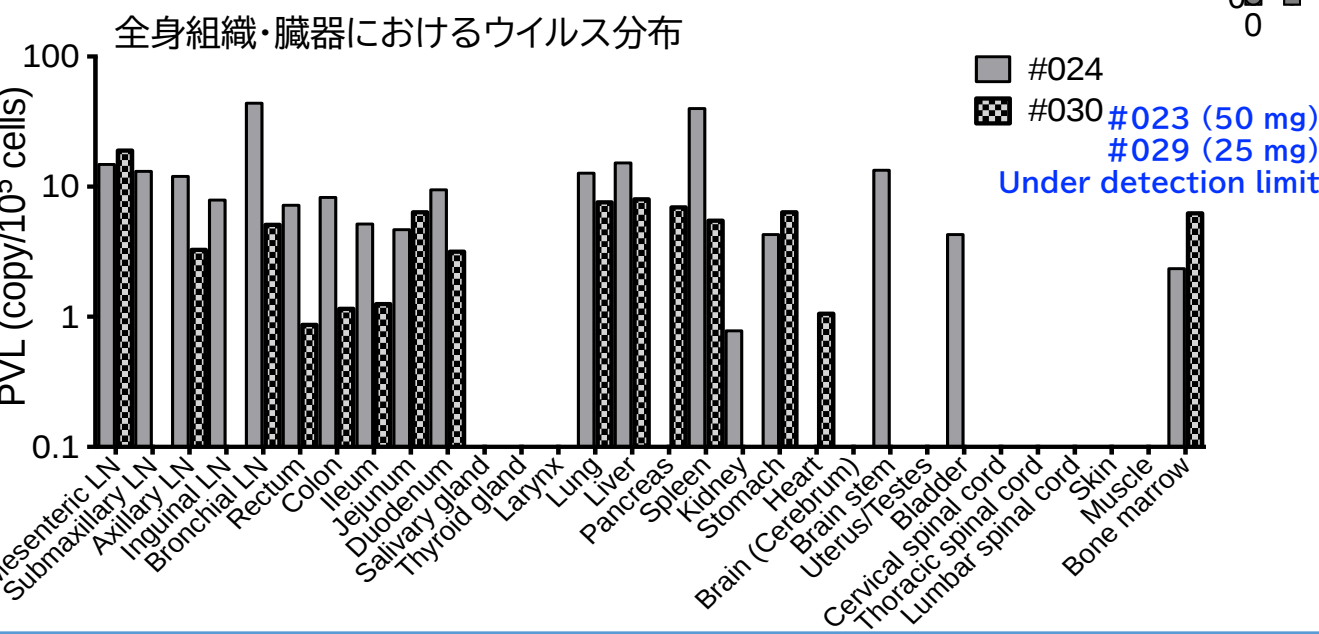
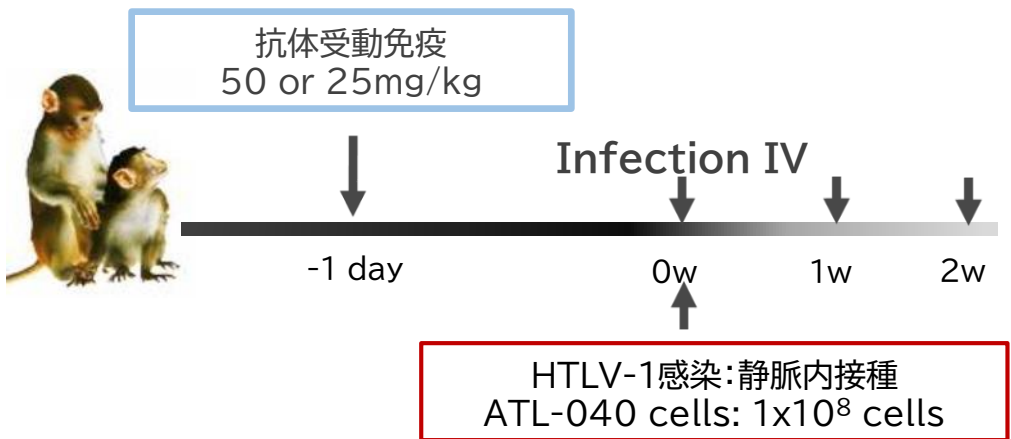


Mpox感染サル(#187)組織中のウイルス量

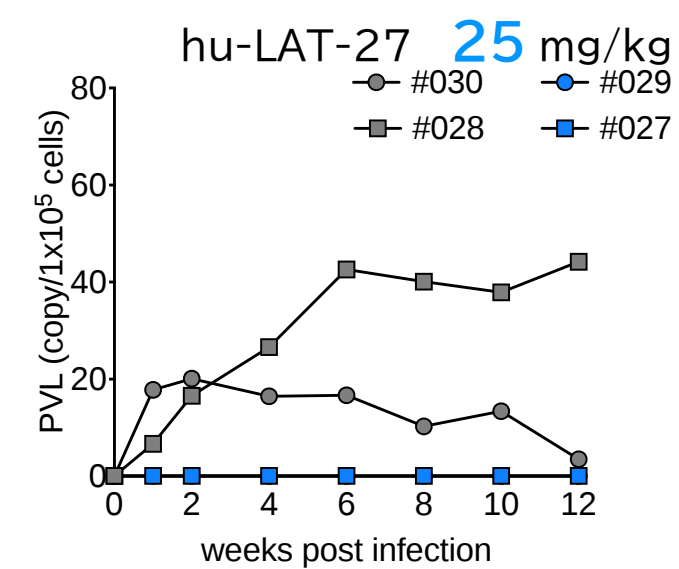
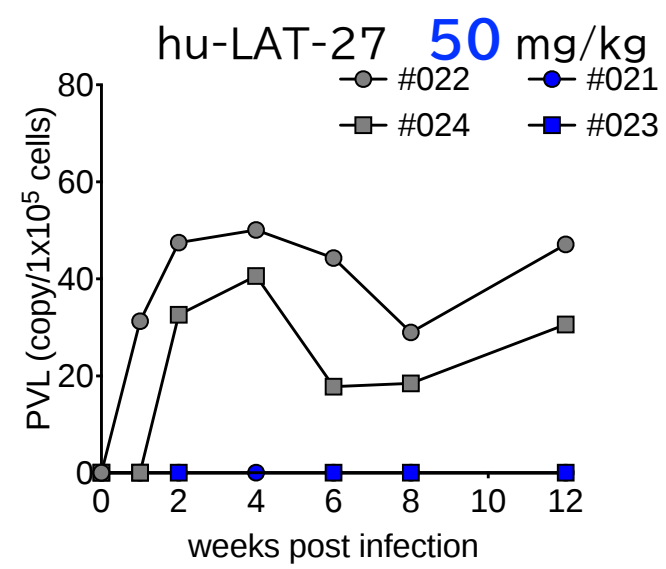


HTLV-1感染カニクイザルモデルを用いたhu-LAT-27抗体による感染予防法の検討

確立したHTLV-1感染カニクイザルを用いた感染予防を目的とした抗体医薬品開発研究

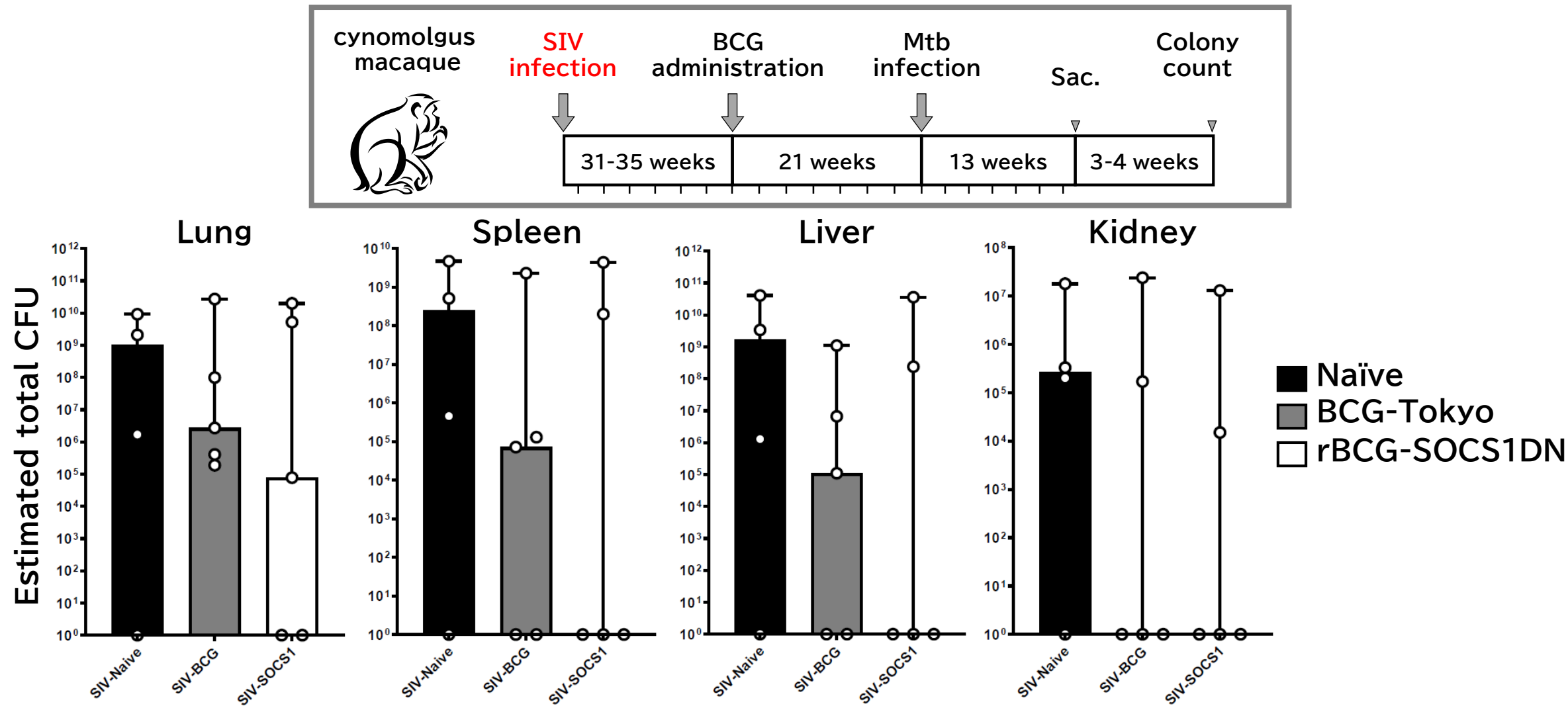


PBMC中のプロウイルス量



hu-LAT-27 50mg/kgまたは25mg/kgの事前投与により、HTLV-1感染予防効果が4/4頭で認められた。さらに、その内剖検した2頭については全身組織・臓器においてもプロウイルスが検出されず、hu-LAT-27抗体はHTLV-1感染拡大阻止を目的とした抗体医薬候補であることが示唆された。また、本モデルが評価系として有用であることが示された。

The rBCG-SOCS1DN vaccine in a SIV-TB co-infection model

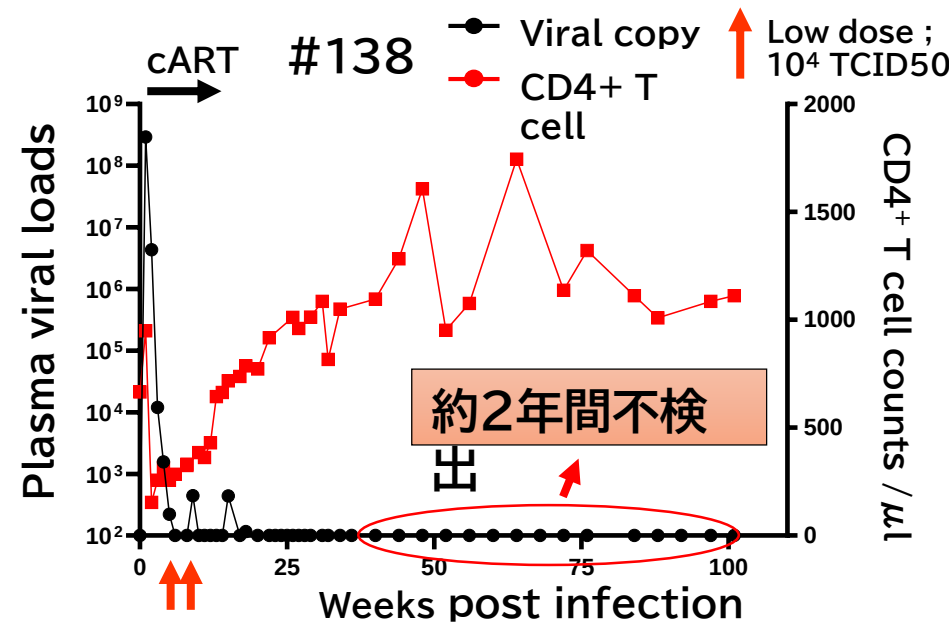
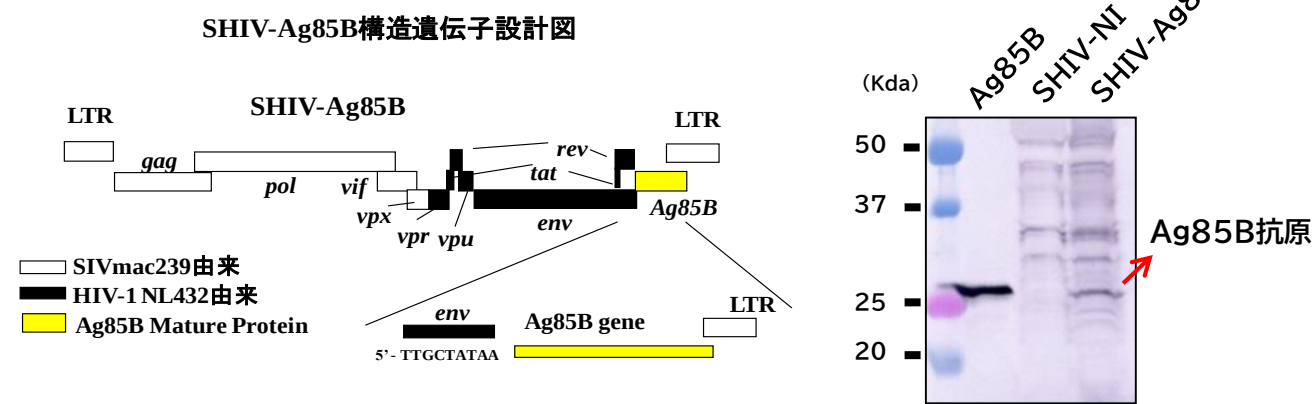


「NOVEL RECOMBINANT BCG VACCINE」欧州特許番号:2757155 「新規な組換えBCGワクチン」国内特許番号:5994127

アジュバント発現弱毒エイズワクチンを用いた抗HIV治療ワクチンの開発

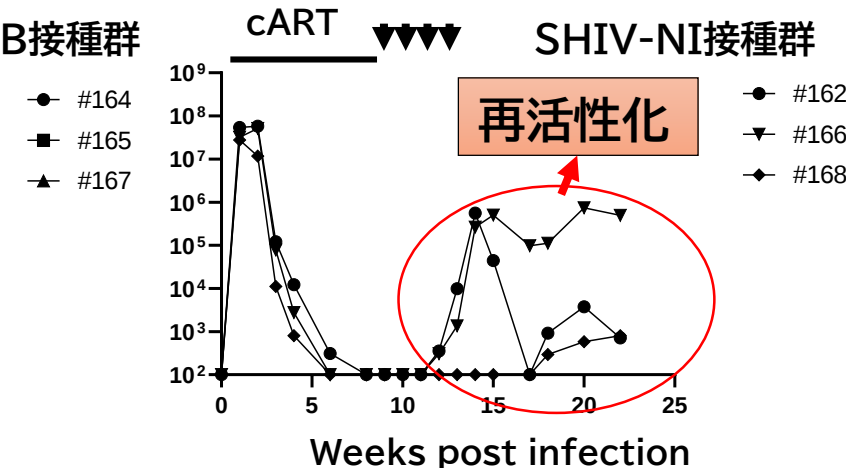
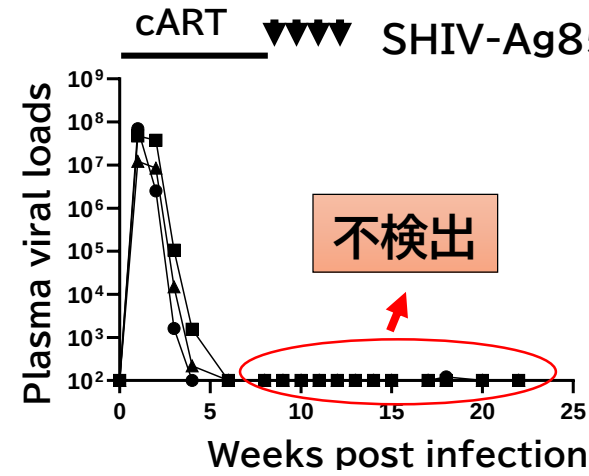
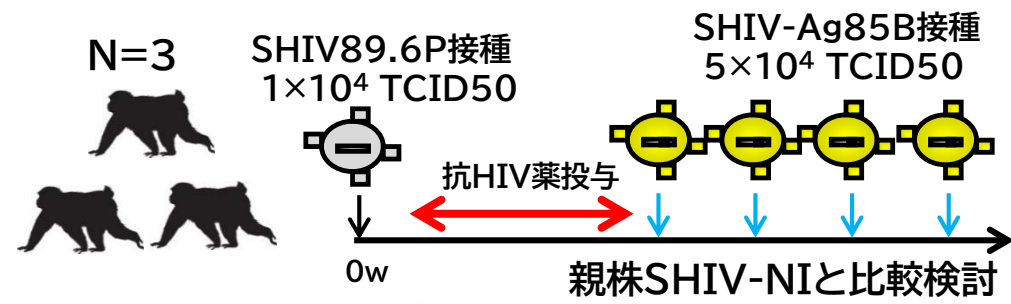
- 本研究はSHIV-Ag85Bの免疫誘導能の機序を利用し、HIV治療ワクチンの開発を検討する。

Ag85B発現弱毒エイズウイルス作製(SHIV-Ag85B)



SHIV-Ag85Bを用いた治療プロトコル最適化の検討

SHIV-Ag85B接種群; #164, 165, 167



SHIV-Ag85Bを用いた治療ワクチンは、強毒株SHIVの再活性化を制御する

■カニクイザルコロニーの生産 安定的な生産と高度化

- － 年間の生産数を120頭以上確保
- － 家系の記録
- － SPFによる生産
- － 家系性疾患を中心としたゲノム解析の促進
- － 家系性疾患の計画的繁殖

■医科学研究の推進

- － 疾患モデルの解析
- － 疾患モデルの樹立
- － カニクイザルを用いたワクチン等の作製
- － カニクイザルにおけるワクチン、治療薬の評価系樹立
- － カニクイザルにおけるワクチン、治療薬等の評価

