

# 令和7年度運営評議会

霊長類医科学研究センター



**NIBN**

National  
Institutes of  
Biomedical Innovation, Health and  
Nutrition

# 『霊長類医科学研究センター』

## ▶ 背景・社会的意義等

治療薬やワクチン等の開発におけるSPF等の霊長類を実験動物として高度化することは極めて重要であり、高品質の霊長類として医科学研究を行う上での意義は大きい。霊長類医科学研究センターでは高品質なカニクイザルを効率的かつ安定的供給体制を構築、医科学の発展に貢献するという意義は大きく、厚生科学研究の推進に極めて重要である。これらのサルは医科学への有用性を検討するために感染症や難病等の疾患モデルの解析を行っている。さらに高齢のカニクイザルのコロナ、代謝病の解析等を目的とした肥満グループのコロニーを樹立している。また、世界最大の感染症施設を保持し、世界の先端に加わる研究が可能となることから、それに備え研究を研鑽する意義は極めて高い。

## ▶ 目標・令和7年度実績・成果・課題

- ・生産性の向上を図りホルモン測定による解析を行った。
- ・自然発生疾患モデルの抽出解析を行った。
- ・感染症モデルの開発と解析を行った。
- ・エイズワクチンのさらなる改良を行った。
- ・新規の結核ワクチンの開発を行った。

## ▶ ポイント

- ・繁殖の効率的な向上は常時検討されており、ホルモン測定がその一助になるかを検討した。
- ・動物モデルにおいては自然発生疾患の抽出解析を行い、肥満個体においてはさらなる抽出と解析を行った。
- ・感染症モデルにおいては詳細な解析とCOVID-19における現行のワクチンの解析を行った。
- ・エイズ治療用ワクチンの改良を進め、新たなモデルにおける作出を行った。
- ・新規の結核ワクチンを作製した。



# 『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する。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



# カニクイザルコロニー・モデルを用いた全ゲノム解析

## 霊長類医科学研究センターの カニクイザルコロニー

### カニクイザル (*Macaca fascicularis*)



- Aging Farm -

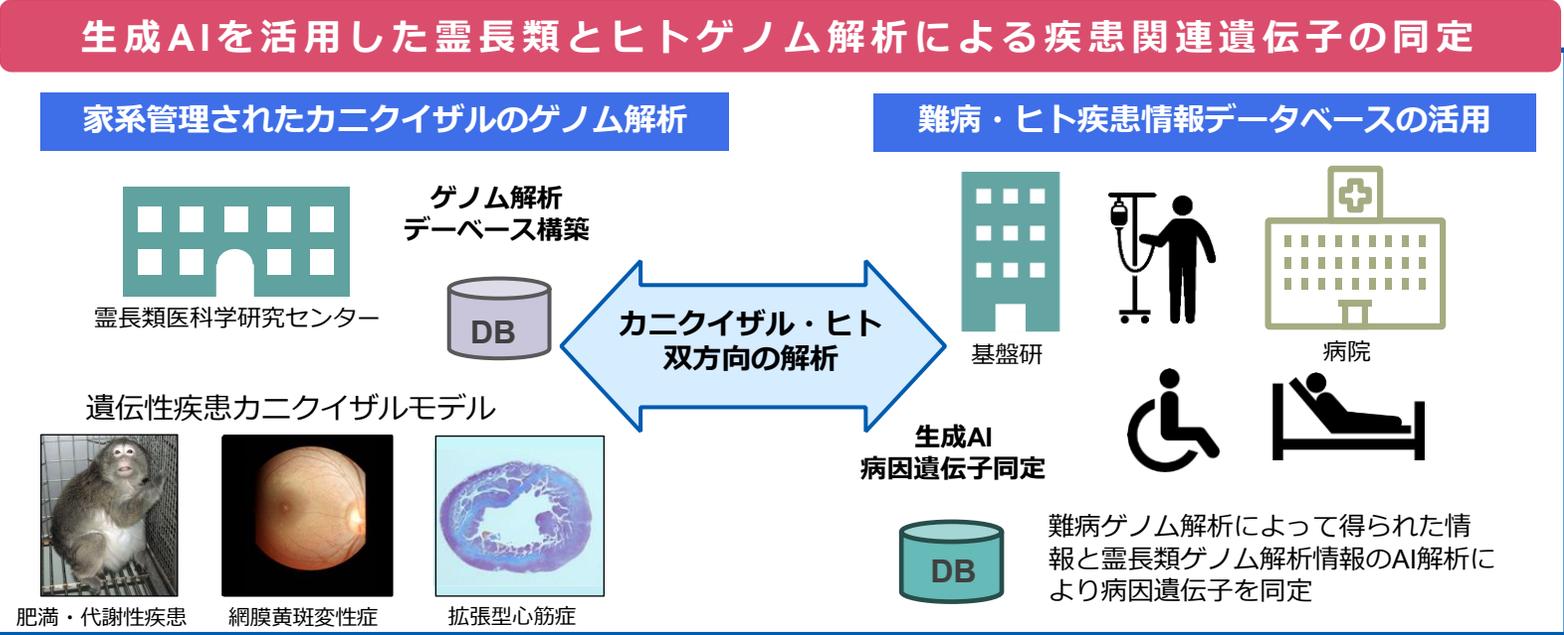


- Obesity Farm -



- Origin of monkeys
- From Indonesia
  - From Philippine
  - From Malaysia

霊長類医科学研究センターでは、完全な自家繁殖により系統・遺伝統御されたカニクイザルコロニーを有している。カニクイザルは遺伝学的にもヒトに近く、人の遺伝性疾患や生活習慣病等に類似した病気を発症し、加齢や代謝性疾患に伴う免疫機能変化や機能低下がヒトと同様に認められる。そこで、遺伝性疾患難病克服を目指し、カニクイザルとヒトの双方向のゲノム解析による病因遺伝子の同定を目的とし、疾患家系個体および正常個体の全ゲノム解析を行う。



### 脂質代謝等に関連するマーカーモニタリング

個体番号	採血日	GLU(mg/dl)	T-CHO(mg/dl)	TG(mg/dl)	LDL-CHO(mg/dl)	HDL-CHO(mg/dl)	HbA1C(%)	L/H Ratio
1310505066	2024/12/18	68	136	175	86	36	4.9	2.39
	2025/7/7	89	125	283	78	27	7.2	2.89
1319606037	2025/1/8	91	138	217	68	46	5.6	1.48
	2025/6/30	134	195	592	97	38	7.7	2.55



肥満・代謝性疾患      網膜黄斑変性症      拡張型心筋症

成体を対象とし、全ゲノム解析用に182頭の検体送付を行った。これまでに、疾患家系個体、代謝性疾患個体、正常個体、計1246頭の採血を実施した。また、血液検査のモニタリングにより、半年から1年で検査値が悪化する個体が認められた。継続してモニタリングをしていきたい。

# カニクイザルに認められた右室二腔症

## 背景

これまでにカニクイザル繁殖コロニー内から家系性の拡張型心筋症や肥大型心筋症が存在する事を明らかとしてきた。今回そのスクリーニング過程でカニクイザルで初めて認められた右室二腔症の2症例を紹介する。

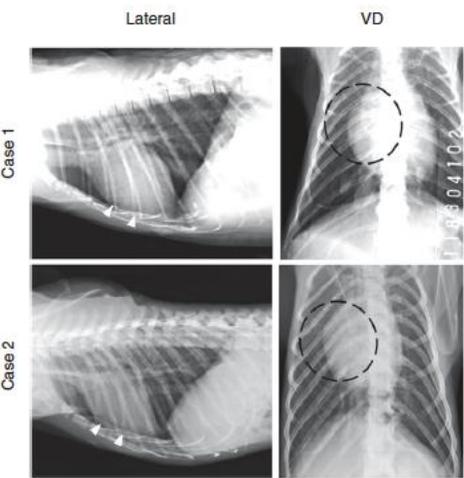
## 方法

血液検査で心臓ホルモン (ANP, BNP) に高値 (Table 1) が認められた下記2例に胸部X線検査、心エコー図検査、心電図検査、病理組織学的検査を行った。  
Case1 : 21歳齢, ♀, 4.3kg、Case2 : 9歳齢, ♂, 4.2kg

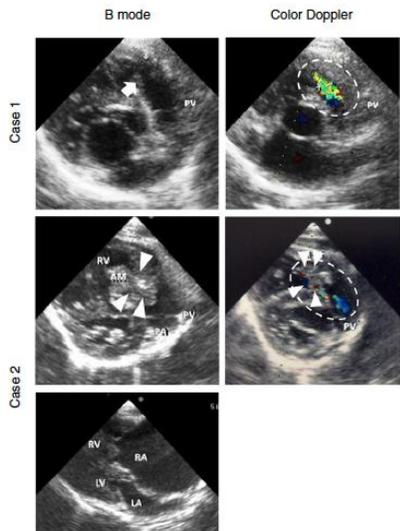
	ANP (pg/mL)	BNP (pg/mL)
Case 1	165.00	91.10
Case 2	106.00	67.30
Reference values <sup>20</sup>	25.63 ± 18.62	4.69 ± 10.00

ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain type natriuretic peptide.

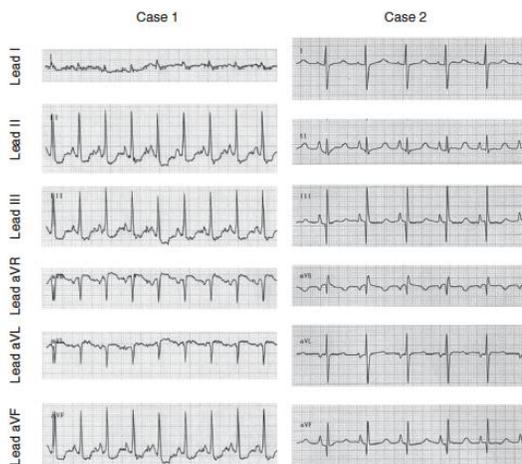
## 結果



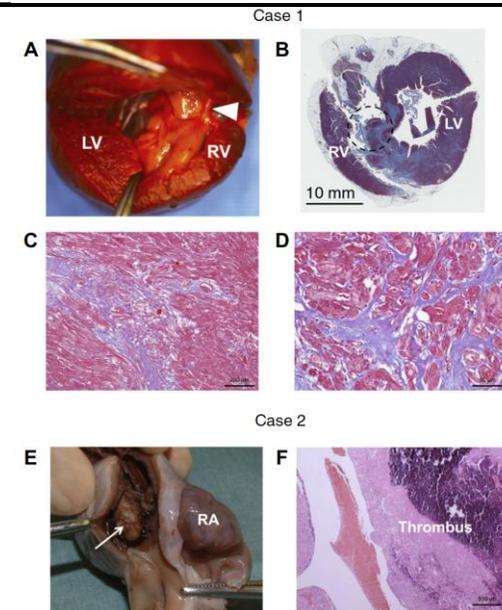
**Fig1. 胸部X線検査**  
軽度から中等度の右心房および右心室拡大が認められた。



**Fig2. 心エコー図検査**  
肺動脈弁下近位の狭窄および高エコー構造物(矢頭)が認められ、右心室の二腔構造が明らかとなった。



**Fig3. 心電図検査**  
いずれCaseもQTcの延長や異常Q波を認めた。



**Fig4. 病理組織学的検査**  
Case1では構造物による右室流出路の狭窄(矢頭)、心筋の線維化を認め、Case2では右室流出路の腫瘍(矢印)が石灰化を伴う血栓である事が判明した。

## 結論

- カニクイザルで初めて、先天性の右室二腔症および血栓由来の右室二腔症様病態を発見した。
- いずれのケースもヒトの右室二腔症と同様の症状が認められた。
- 2例に家系関連性は無かったが、同一家系に同症状のものがあるか解析を進めたい。

Yoneda I, Ageyama N et al., J Am Assoc Lab Anim Sci. 2025; 64:860-864.

# カニクイザルにおける卵胞発育刺激中のホルモン動態による採卵数の予測

人為的な個体の作出や発生の研究などを目的とした体外操作には習慣的に多くの卵が利用される。一般的にカニクイザルにおいては、その採取される数には個体間で大きなバラツキが見られ、少ない採卵数により予定していた実験に十分に利用できないこともある。そこで本研究では、卵胞発育誘起中のカニクイザルにおける内在性ホルモン動態を調べることで、採取される卵数を予め予測することが可能であるか否かについて調べた。

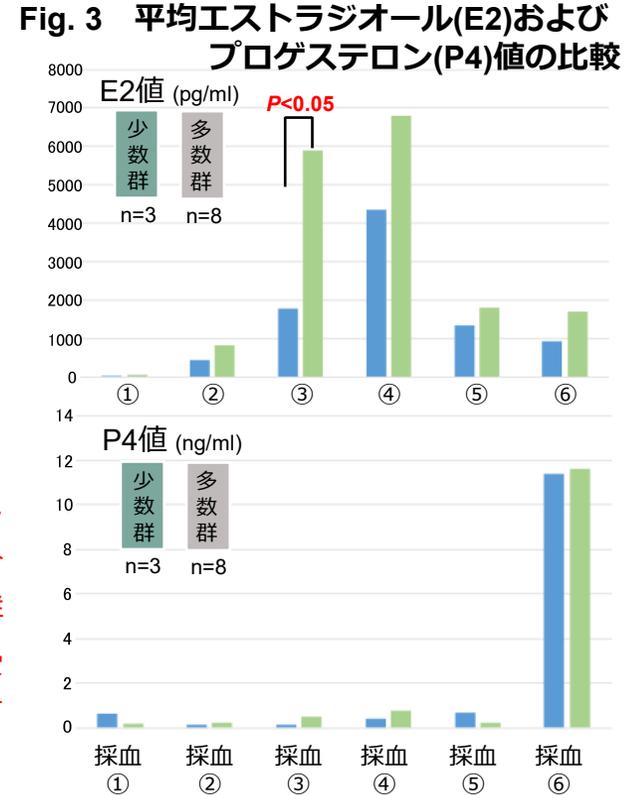
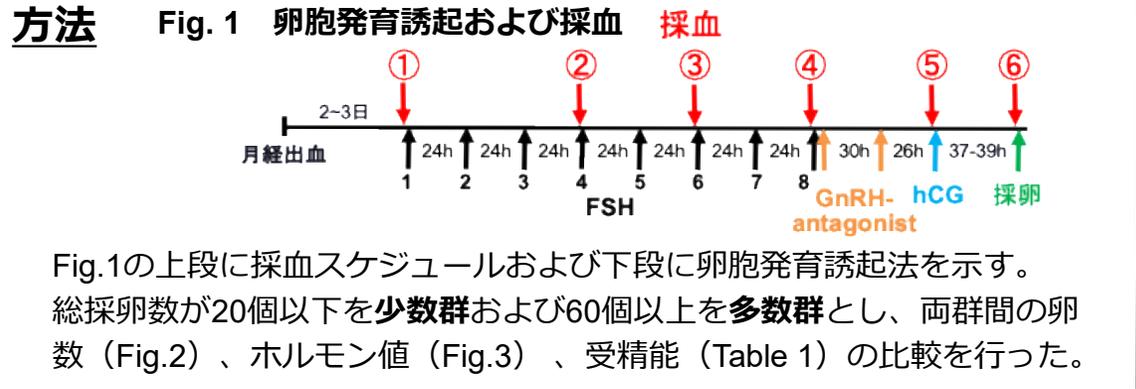


Fig. 3 : 多数群において少数群よりも、有意に高い値が認められたのは、採血③でのE2値のみであった ( $5893.3 \pm 1270.3$ ,  $P < 0.05$ )。多数群では卵胞が多く成長していることからE2が多く産生されていることを反映しているものと考えられた。また、両群のP4値において、hCG投与までその産生は抑えられていることが確認できた。

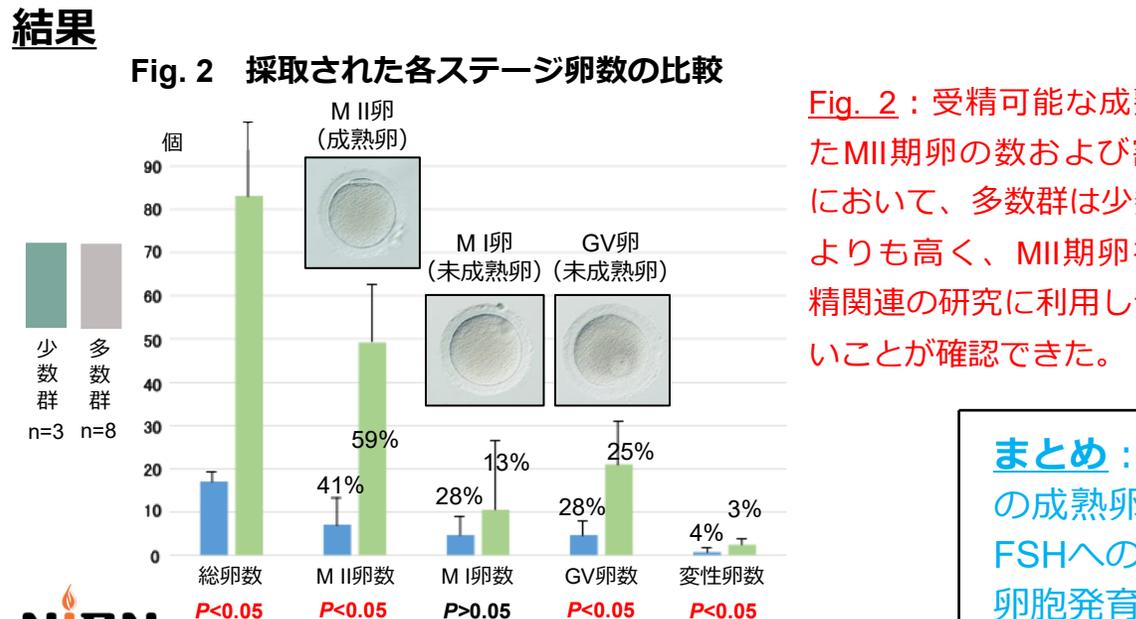


Fig. 2 : 受精可能な成熟したMII期卵の数および割合において、多数群は少数群よりも高く、MII期卵を受精関連の研究に利用しやすいことが確認できた。

**Table 1. 受精能の比較**

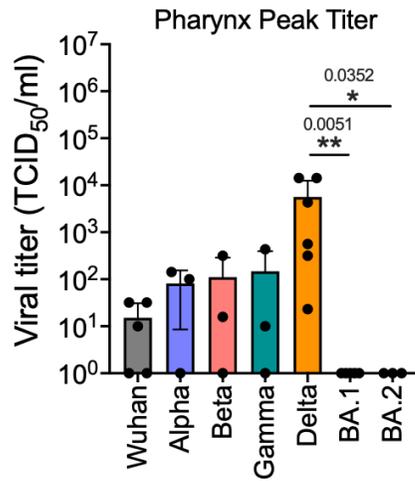
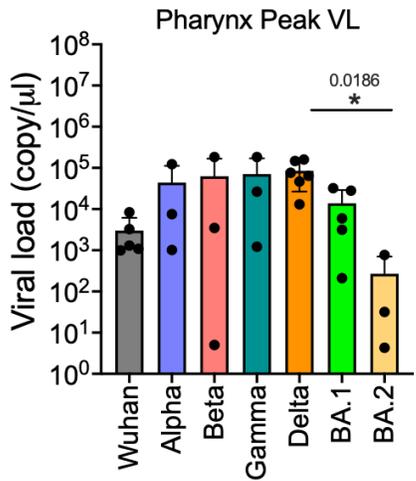
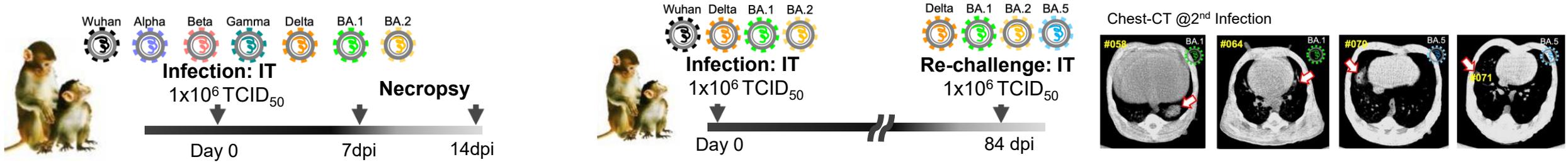
	供試卵数	正常受精卵数	受精率
少数群	23	17	73.9%
多数群	430	334	77.7%

両群間の受精率に有意差は認められず ( $P > 0.05$ )、受精能に卵数やホルモン動態との関連は見られなかった。

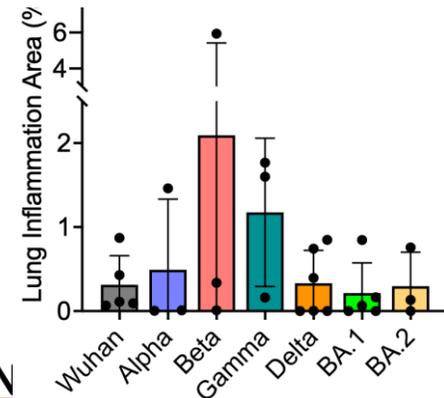
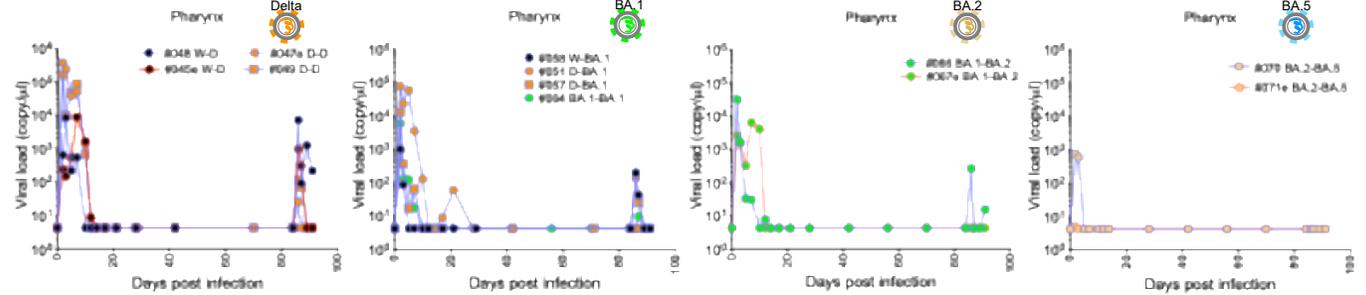
**まとめ** : 6回目のFSH投与直前 (採血③) のE2値が4000pg/ml以上であるならば、多数の成熟卵の採取が期待できる。また、両群の受精率に差がなかったため、投与されるFSHへの反応が良い個体を選別することができれば、効率的な卵の採取も期待できる。卵胞発育誘起中におけるE2測定は、採卵数の予測に利用できるものと考えられた。

# SARS-CoV-2感染カニクイザルモデルを用いた変異株と再感染の検討

新型コロナウイルス感染症では継続的な変異株の出現と流行が大きな問題となっている。そこで、カニクイザルを用いて各変異株のウイルス動態・病態の解析を行った。また、再感染の検討を行い、ウイルス感染により誘導される免疫応答を解析した。

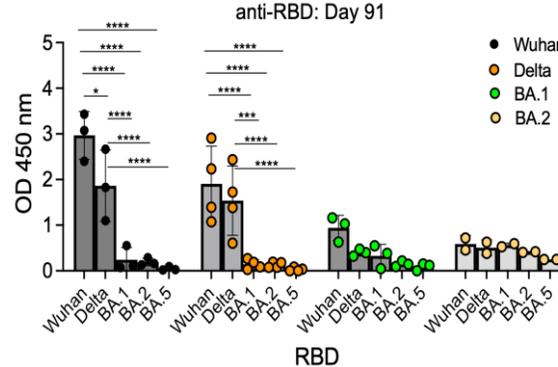


PCR-Positive @2<sup>nd</sup> Infection

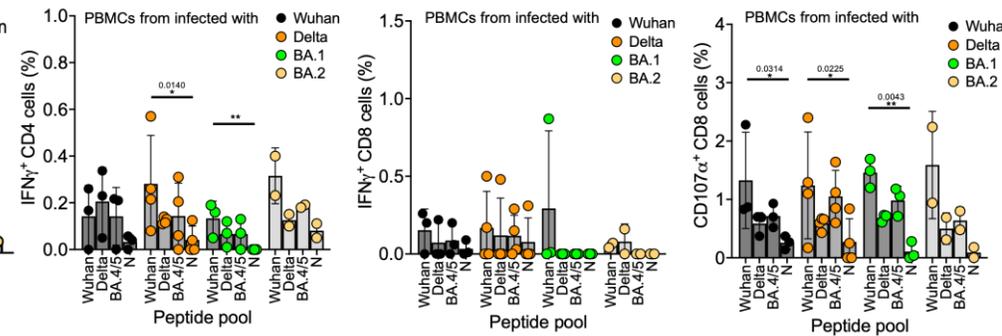


ウイルス排出量・期間の差異がVOC間で観察された。デルタ株の咽頭スワブ中のウイルス排出が最も高く・長く、生体内における高いウイルス増殖能が示された。一方で、ウイルス増殖や肺における炎症は、オミクロン株が最も低く、定病原性を示した。

anti-RBD Abs titer



T cell responses



異なる変異株間および同一変異株間の再接種では一部の個体において再感染が認められた。また接種ウイルスに関係なく、武漢・アルファ株・デルタ株に対するRBD抗体が効率的に誘導されたのに対して、オミクロン株に対する抗体はあまり誘導されず、同様の傾向が抗原得意的T細胞応答でも観察された。

## 『霊長類医科学研究センター』における今後の取組

- ・ カニクイザルコロニーの精査

さらなる精査により遺伝子疾患等の解析と病態解明、予後等のヒトへ反映する情報の習得

- ・ 繁殖技術の向上

現状の交配法に加え人為的に受胎率を上げていく試みや交配率を上げていくことによるコロニーの質の向上を行う。

- ・ モデルの構築

動物モデルのさらなる構築は必要であり、要求にも対処していく。

- ・ 評価系の構築

治療薬やワクチンの評価系の構築は引き続き必要であり、文献的に報告のある物も含めて構築を進めていく。

- ・ 高度な毒性判断

GLP準拠に近い試験法の開発と評価を行い、創薬にスムーズに移していく道筋を作る。