ブタ・アラカルト(4)
実験動物としてのブタ・I

北海道大学名誉教授　波　岡　茂　郎

わが国で約30年前，科学技術庁が実験動物のノトバイオート・SPF化に関する重要性を認め，私どもはそのうちのブタの無菌化・SPF化についてのプロジェクトに参加することになりました。その頃にはすでに，欧米ではブタは実験動物としての有用性が認められ，さかんに実験用小型ブタ（ミニブタ）の開発がすすめられており，その集大成として1965年9月には“Swine in Biomedical Research”というシンポジウムがPacific Northwest Laboratory（ワシントン州リッチランド）で開催されています。そしてこのときのproceedingは1966年に出版されました。しかしその後1986年に本書の改訂版ともいうべき同一タイトルのものがPlenum Press, New Yorkから発行されており，これは全3巻からなる総ページ数1,800の膨大なものです。実験動物としてのブタに関する進展ぶりを感じざるをえません。現在ブタは臓器移植，循環器，消化管，代謝，栄養，新生子，皮膚，神経系・行動，免疫システム，骨格・歯学，放射線，遺伝など，きわめて広範囲の実験動物として用いられており,とくに米国では，そのニーズは毎年増加の一途を辿っています。そのために，主としてミニブタが使用され，これにはノトバイオートやSPF化されたものも多い。さらに臓器移植などの動物実験のためSLA（ブタMHC：主要組織適合性抗原）特定のハプロタイプを有する種々の近交系も確立されています。

このように，実験動物としてのブタの開発は，世界的に比較的順調に進展してきてはいますが，わが国では未だ普遍性をもって利用されるには至っていないのが現状です。ひとつの理由として，その取扱いに戸惑いがあるのではないでしょうか。飼育が面倒だ，保定が厄介だ，採血や麻酔がむずかしいなどの先入観があります。

わが国では，実験動物として使い慣れたイヌも，最近の高まる動物愛護団体の圧力や動物保護法の運用の強化によって，だんだんその利用が制限されてきたことは周知のことです。ここでわが国としても後述するように，きわめて多彩な目的に対応しうる実験動物としてのブタの利用を一刻も早く軌道にのせる必要があります。1992年8月23日付読売新聞に，すでに“異種移植：進む研究”という見出しで「動物の臓器を人間に，将来ブタが本命」という内容が紹介されています。すなわち，パリで開かれた第14回国際移植学会が8月21日に閉幕したのを受けて，世界の移植研究の潮流は，家畜の臓器をヒトに移植しようという方向へ種々の困難な問題を残しながらも進みつつあります。また1992年8月30日付朝日新聞に「農水省実験動物作りに関与，無菌・高血圧……要求が高度に，新たなブタ・ヤギ活用も」と題する記事が掲載されました。ここでも，実験動物の生産には先端技術が要求されており，これまでのような態勢では追いつかないので民間が対応しき

れない基礎研究部門に，国としてどうかかわるべきかなどを検討してゆくことになってきました。このため日本実験動物協会は，農林水産省に対しヒト疾患モデルの開発と維持管理などを行なう施設づくりや，ブタ，ヤギなど従来の家畜の実験動物化などを求めてゆくようです。

さて，いままでに医学，獣医学の分野で，実験動物としてのブタが広範囲に利用されてきていますが，しばらく興味深いと考えられる一端を紹介し，ミニブタやノトバイオートについても言及したいと思います。

1．実験動物としてのブタ

1）循環器系における研究：循環器系の研究分野では，ブタが比較的多くの実験に使用されていますが，これに関する総説が Detweiler と Engelhardt によって述べられています。

Booth らによる心臓における圧（baro-）および化学受容体（chemo-receptor）について，また流量計の挿入による心血拍出量モニターの研究があります。また，ある遺伝子保有ブタでは実験的に心不全を起こすことが可能で，これは最近ヒトの麻酔下でみられる悪性高温症の病因の解析上有用なモデルです。ブタの場合の悪性高温症（通称むれ肉）はストレス性症候群の1症状としてみられます。またブタは後述するように，心臓手術の研究分野の実験動物として高く評価され，ヒトの心肺移植の有力な実験動物です。とくにそのサイズがヒトのそれとほぼ同一であることから，今後この分野での主流となることは間違いありません。

ブタにおける冠状動脈の分布はヒトのそれときわめて類似しており，このことから心房，心室に分布する結節および房室束への血液供給を遮断し，副枝血行形成の観察および心筋梗塞に対する薬剤効果の検討がなされています。

2）消化管：ハイデンハイン嚢あるいは胃腺からの胃液分泌の解明や，膵液分泌生理について研究が進められています。ブタにおける胃食道部の潰瘍の成因はヒトのそれに類似し，これは食餌の種類に大きく影響されることが近年明らかになりつつあります。しかしヒトでは *Helicobacter pyroli* と胃潰瘍との相関が問題となっていますが，ブタではこれに関しまだ明らかではありません。またブタは，単胃動物で雑食性であるところから，その消化生理や腸内フローラがヒトのそれに類似する一方，とくに新生児のウイルスや大腸菌による腸管感染の病因論は子ブタのそれと似ており，これらの疾患モデルの実験動物として有用です。なお Mc Cance と Wilkinson は，体重3～4kg の子ブタ（2週齢）の回腸を数センチ残す下半部の小腸切除を行い，これを生存させています。

3）代謝および栄養：ブタを正常に保ちかつ急速に成長させるための研究は多数にのぼります。ブタの栄養要求に関する資料は英国では Agricultural Research Council（ARC）が，また米国では Cunha によってまとめられています。ブタのおかれた環境が異なることによって生ずるエネルギー消費の差異については Mount が検討しています。子ブタが離乳時（4週齢）から3週間低タンパク条件（可消化タンパク3%以下，これは通常の必要量の 1/10 に相当）で飼育すると，小児にみられるタンパク欠乏症（kwashiorkor）に類似する兆候がみれます。Filer らは成長期のブタ（20～50kg：ヒトの3

～10歳に相当）は小児における年齢，性および食餌が成長に際し，体の組成にどのような変化を与えるかのモデルとして比較できると述べています。小児の場合，出生時の体重が2倍になるには6ヵ月を要する反面，ブタの場合はそれがわずか1週間です。したがって初生ブタは，小児の成長の過程の解析について期間を短縮した型で観察することができる一方小児の成長促進に関する研究の実験モデルとして利用できます。

4）新生ブタ：新生ブタとヒトの新生児とはいくつかの点で類似するところがあり，とくにヒトの未熟児についてそれがいえます。後述するように新生ブタ血中胎児性タンパク（α-fetoprotein: については私どもの研究があり，哺乳期にそれが高濃度（4日齢で1.1mg/ml）にみられます。これは正常に分娩された子ブタは生理的に胎児の状態が継続されていることを物語っています。また外温と体温および代謝との相関性について比較検討しうるので，新生児の冷感症による障害に関する研究の実験モデルに適しています。これらのひとつに新生児の低血糖症があります。新生ブタは出生時から18時間齢までは体温調節機能はなく，かつ飢餓状態にすることによってすみやかに血糖値は低下し低血糖症になり死に至ります。しかし，1週齢以降になると低血糖症に対して抵抗性になります。

5）皮膚：ブタの皮膚は種々の点でヒトのそれに共通し，とくに他の動物とは異なり外観上は類似しており，また両者の皮膚を比較した場合，少なくともタンパク組成およびそれらの量については似ています。このように，ブタではその被毛は疎で白色種の場合，皮膚の反応が明瞭になるため，塗布薬や化粧品の開発には欠かせません。しかし，皮膚からの水分発散量はヒトのそれに比べて少なく，Ingramは，ブタのアポクリン腺からの発汗を認めておらず，また高温下での水分発散率はきわめて低いことを観察しています。このように，高温下における発汗状態がブタとヒトでは異なるため，ヒトの皮膚に関する研究材料としてブタを使用する場合，その目的を十分考慮する必要があります。

6）神経系および動行：2，3の研究者によって，ブタの動行に関する研究が行われています。Klopferはブタにおける識別の研究を行い，波長の識別および光視覚，暗黒順応視曲線（scopic visibility curve）がヒトのそれに一致することについて述べています。また眼の解剖学的構造がヒトのそれにきわめて似ていて，そのひとつが壁層障板（tapetum: 夜間反射光によって，夜行動物の眼を可視的にする光彩層で眼球内面の血管の脈絡毛細管膜との間にある反射性膜）で，これがヒトと同様に欠けています。

ブタはまた動行試験に用いられ，この場合報酬を得るためにスイッチあるいはレバーを作動します。したがって，寒さによってヒーターのスイッチをひねり，通気が悪く高温になるとこれを切ります。一般にブタはヒステリー性で，些細なことで鋭く呼び，ヒトに協力的でないことが，実験動物としての使用に難点を示しています。

（この項つづく）