

食用以外に利用される豚について

齋藤 敏樹 (日本生物科学研究所)

Saitoh, T. (2009). Nutlization of a swine other than food 

ALL about SWINE 35, 14-20

はじめに

豚の食用以外の利用目的としては、実験用と愛玩用が知られているのではないだろうか。実験用の豚については、筆者がこれまで関わってきた実験用小型豚（所謂ミニブタ）を用いた経験を基に現状を紹介させて頂く。愛玩用の豚については、筆者は殆ど知識がないために最後に少しだけふれさせて頂きたい。

1. 実験用豚

1) 現在の利用状況

実験用に使用される豚の使用分野は安全性試験、循環器系試験および代謝・薬物動態試験といった医薬品開発分野、再生医療・移植（異種・同種）分野、医療用具の開発、医師の手術トレーニングなどが挙げられる。これまでは2～3ヶ月齢の若齢家畜豚が主に使用されてきたが、近年ミニブタの利用が増加している。その理由として、取扱い

易さ、遺伝的均一性、そして微生物学的に制御されていることが挙げられる。

実験用豚はその大きさから概ね3つ（大型、中型および小型）に分類される。大型豚は12ヶ月齢の体重が160～180 kgに達し、ランドレース、ヨークシャーなど通常の家畜豚がこれに該当する。中型豚は12ヶ月齢の体重が60～80 kgに達し、シンクレア系、ハンフォード系、ピットマンムーア系などがある。小型豚（ミニブタ）は、12ヶ月齢の体重が約30 kgに達し、当研究所のNIBS系（Fig. 1）、ゲッチングン系、クラウン系などがある。

1995年から2007年までの実験動物の総販売数（Table 1）をみると、豚の販売数は年々減少しており、2007年度で年間約1,300頭が販売されている。しかしながら、NIBS系ミニブタの年間利用頭数は逆に増加傾向にあること（Fig. 2）、PubMed等で検索してみると豚を用いた論文は

Table 1 実験動物の年間総販売数（匹数）

動物種	1995年	1998年	2001年	2004年	2007年
マウス・ラット	10,034,695	9,812,055	8,708,608	8,812,943	6,208,830
遺伝子改変マウス	762	1,677	2,744	15,232	23,682
豚（ミニブタを含む）	2,079	3,081	1,829	1,358	1,301
イヌ	22,646	17,634	17,838	12,759	12,376
サル	1,951	1,584	2,155	2,248	3,462

(社)日本実験動物協会, 2008)



Fig. 1 NIBS系ミニブタ

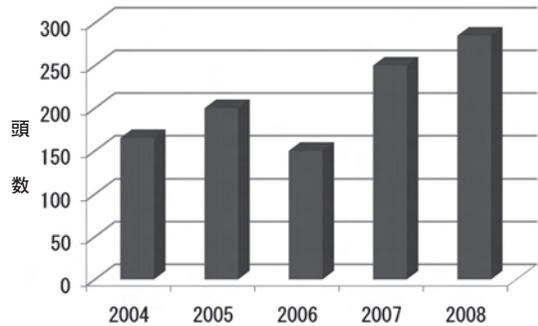


Fig. 2 NIBS系ミニブタの利用頭数の推移

年々増えていることから、実験用豚の販売数は減少しているもののミニブタの利用数は逆に増加傾向にあると考えられる。

2) NIBS系ミニブタについて

当研究所は1967年にピットマンムーア系を米国より導入後、実験動物用ミニブタとして維持してきた。しかし、この系統は前述の中型豚に属し、体毛および皮膚の色が有色であったため実験動物としては不利な条件が多かった。そこで、1988年に台湾小耳種を導入し、さらに、CSKリサーチパークよりミニブタの分与を受け、これら3種類のミニブタを起源とする小型、白毛色で成体重約20kgのミニブタの開発を目指した。その後、約10年に渡る造成を経て白毛色の小型で均

整がとれたミニブタの作出に成功した。作出したミニブタの性質は温順であり、安定した繁殖成績が得られたことから、1998年にNIBS系ミニブタと命名した。さらに一部のコロニーではあるが、SLAクラスII領域(DRBI(D/D), DQA(D/D), DQB(S09あるいはS10/S10)座位)がホモに固定されていることも判明した。以下に微生物学的制御の状況と生物学的背景データについてご紹介する。

微生物学的検査は年4回、Table 2に示す22項目について検査を実施し、陰性であることを確認している。その他、豚サーコウイルス(1,2型)、サイトメガロウイルス、E型肝炎ウイルスについても不定期(年1~2回)で検査している。飼育環境はコンベンショナルであるが微生物学的検査で

Table 2 微生物学的検査項目 (4回/年)

日本脳炎ウイルス	豚ゲタウイルス	豚パルボウイルス	豚伝染性胃腸炎ウイルス
豚流行性下痢症ウイルス	豚オーエスキー病ウイルス	豚コレラウイルス	豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス
アクチノバシラス・プルロニューモニエ(1,2,5型)	ヘモフィルス・パラシス(2,5型)	ボルデテラ・ブロンキセプチカ	パストレラ・ムルトシダ
豚丹毒菌	マイコプラズマ・ハイオニューモニエ	トキソプラズマ	豚肺虫
豚回虫	大腸バランチジウム	サルモネラ菌	

陰性を確認していることから、微生物学的グレードをクリーンと定めている。

次に生物学的背景データの一部を示す。詳細なデータはアニテックス (Vol.20, No.6, 2008) に報告しているので参照されたい。発育曲線 (Fig. 3) は雌雄共にほぼ同様で、6ヶ月齢で約20 kgに達する。繁殖成績 (Table 3) は、発情周期は約21日、妊娠期間は114日、出産産児数は一腹当たり4.4頭、離乳児数は一腹当たり3.4頭である。直近の

データでは出産産児数は一腹当たり約5頭、離乳児数は一腹当たり約4頭と増加傾向にある。飼料は、繁殖用母豚を除き当研究所で開発した実験用ミニブタ飼料NSを使用している。

血液学的検査成績を Table 4 および 5 に、血液生化学的検査成績を Table 6 および 7 に示す。血液は頸部の静脈から採血し、血液学的検査試料には EDTA・2K 加血液を、血液生化学的検査試料はヘパリンナトリウム加血漿を用いた。測定値

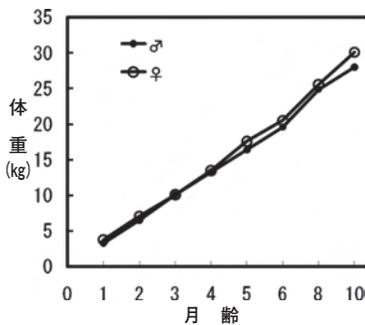


Fig. 3 発育曲線

Table 3 繁殖成績

項目	動物数	
発情周期 (日)	8	20.5 ± 2.3
妊娠期間 (日)	52	114.0 ± 1.5
産児数 (匹)	40	4.4 ± 1.5
離乳児数 (匹)	40	3.4 ± 1.3
出産時体重 (g)	雄 (n=32) :	452.0 ± 95.5
	雌 (n=32) :	403.0 ± 75.3

Table 4 血液学的検査成績 (雄)

検査項目	3ヶ月齢 (n=9)	5ヶ月齢 (n=9)	7ヶ月齢 (n=9)	10ヶ月齢 (n=9)
WBC (x10 ² counts/μL)	114 ± 16	109 ± 8	129 ± 21	99 ± 16
RBC (x10 ⁴ counts/μL)	861 ± 72	892 ± 73	877 ± 80	898 ± 135
HGB (g/dL)	14.4 ± 1.0	15.9 ± 0.7	15.3 ± 0.7	16.9 ± 1.6
HCT (%)	47.0 ± 2.8	49.9 ± 2.3	47.9 ± 2.1	—
MCV (fL)	55 ± 4	56 ± 4	55 ± 5	—
MCH (pg)	16.8 ± 1.3	18.0 ± 1.5	17.5 ± 1.7	—
MCHC (%)	30.6 ± 0.5	31.9 ± 0.7	31.9 ± 0.6	—

—: 検査せず

(平均値±標準偏差)

Table 5 血液学的検査成績 (雌)

検査項目	3ヶ月齢 (n=9)	5ヶ月齢 (n=9)	7ヶ月齢 (n=9)	10ヶ月齢 (n=9)
WBC (x10 ² counts/μL)	125 ± 24	122 ± 21	118 ± 17	108 ± 14
RBC (x10 ⁴ counts/μL)	840 ± 57	943 ± 95	924 ± 47	888 ± 77
HGB (g/dL)	13.4 ± 0.7	16.9 ± 0.6	15.7 ± 0.9	16.8 ± 1.4
HCT (%)	44.4 ± 1.8	52.9 ± 2.1	49.6 ± 2.9	—
MCV (fL)	53 ± 3	56 ± 4	54 ± 4	—
MCH (pg)	16.0 ± 1.1	18.0 ± 1.8	17.0 ± 1.1	—
MCHC (%)	30.1 ± 0.8	31.9 ± 1.0	31.6 ± 0.4	—

—: 検査せず

(平均値±標準偏差)

食用以外に利用される豚について

Table 6 血液生化学検査成績 (雄)

検査項目 (単位)	3ヶ月齢 (n=9)	5ヶ月齢 (n=9)	7ヶ月齢 (n=9)	10ヶ月齢 (n=9)
LDH (IU/L)	868 ± 162	735 ± 117	678 ± 210	571 ± 137
AST (IU/L)	52.0 ± 15.4	57.7 ± 15.4	66.7 ± 41.7	59.5 ± 18.2
ALT (IU/L)	67.0 ± 14.6	52.8 ± 9.9	40.1 ± 7.9	37.5 ± 6.2
ALP (IU/L)	685 ± 238	517 ± 185	465 ± 169	451 ± 145
LAP (IU/L)	163.0 ± 32.3	189.2 ± 36.7	209.0 ± 38.5	229.9 ± 43.6
γ-GT (IU/L)	97.96 ± 33.23	108.84 ± 31.93	136.72 ± 36.92	167.28 ± 35.33
UN (mg/dL)	5.2 ± 1.4	3.9 ± 1.3	6.2 ± 1.2	7.7 ± 1.3
CRE (mg/dL)	0.504 ± 0.057	0.615 ± 0.119	0.813 ± 0.145	0.811 ± 0.143
GLU (mg/dL)	105 ± 20	92 ± 8	94 ± 12	99 ± 14
TB (mg/dL)	0.344 ± 0.087	0.478 ± 0.074	0.410 ± 0.078	0.196 ± 0.050
Ca (mg/dL)	11.65 ± 0.57	12.05 ± 0.33	12.06 ± 0.43	11.09 ± 0.44
IP (mg/dL)	9.51 ± 0.98	7.98 ± 0.49	7.83 ± 0.65	6.91 ± 0.69
UA (mg/dL)	0.012 ± 0.012	0.135 ± 0.092	0.070 ± 0.071	0.041 ± 0.041
TCHO (mg/dL)	82.3 ± 10.4	55.5 ± 17.5	57.9 ± 14.5	46.8 ± 12.0
FCHO (mg/dL)	19.4 ± 3.2	14.6 ± 4.2	13.8 ± 3.2	12.2 ± 2.8
E/T	0.76 ± 0.01	0.73 ± 0.02	0.76 ± 0.02	0.74 ± 0.01
TGL (mg/dL)	40.0 ± 11.2	22.3 ± 11.6	21.0 ± 7.3	14.8 ± 5.7
PL (mg/dL)	104 ± 6	68 ± 18	67 ± 14	56 ± 12
NEFA (mEq/dL)	0.216 ± 0.096	0.166 ± 0.059	0.169 ± 0.040	0.135 ± 0.047
TP (g/dL)	5.98 ± 0.26	7.39 ± 0.34	7.66 ± 0.38	7.65 ± 0.39
ALB (g/dL)	4.18 ± 0.22	4.46 ± 0.33	4.62 ± 0.35	4.32 ± 0.22
A/G	2.33 ± 0.24	1.55 ± 0.28	1.55 ± 0.26	1.30 ± 0.12

(平均値±標準偏差)

Table 7 血液生化学検査成績 (雌)

検査項目 (単位)	3ヶ月齢 (n=9)	5ヶ月齢 (n=9)	7ヶ月齢 (n=9)	10ヶ月齢 (n=9)
LDH (IU/L)	839 ± 143	905 ± 237	857 ± 141	711 ± 87
AST (IU/L)	48.4 ± 10.1	65.0 ± 30.4	67.7 ± 29.1	51.6 ± 9.7
ALT (IU/L)	68.9 ± 12.8	54.6 ± 8.0	56.6 ± 12.4	43.9 ± 7.3
ALP (IU/L)	600 ± 164	583 ± 182	486 ± 220	413 ± 266
LAP (IU/L)	129.2 ± 15.7	135.3 ± 29.2	130.9 ± 34.8	120.4 ± 21.2
γ-GT (IU/L)	92.67 ± 23.98	124.94 ± 32.39	148.72 ± 50.41	143.80 ± 58.24
UN (mg/dL)	6.5 ± 1.0	11.4 ± 3.1	11.6 ± 2.3	11.8 ± 2.2
CRE (mg/dL)	0.450 ± 0.060	0.714 ± 0.083	0.852 ± 0.100	0.909 ± 0.101
GLU (mg/dL)	107 ± 22	84 ± 10	64 ± 11	77 ± 9
TB (mg/dL)	0.305 ± 0.128	0.426 ± 0.080	0.410 ± 0.055	0.212 ± 0.038
Ca (mg/dL)	11.83 ± 0.51	12.61 ± 0.41	12.38 ± 0.30	11.73 ± 0.36
IP (mg/dL)	8.74 ± 0.74	9.14 ± 0.87	10.07 ± 1.02	6.73 ± 0.69
UA (mg/dL)	0.013 ± 0.015	0.104 ± 0.084	0.188 ± 0.079	0.091 ± 0.050
TCHO (mg/dL)	98.2 ± 14.9	98.5 ± 9.2	98.6 ± 11.5	81.3 ± 14.4
FCHO (mg/dL)	22.5 ± 3.8	22.9 ± 2.3	23.9 ± 3.0	21.1 ± 3.4
E/T	0.77 ± 0.01	0.77 ± 0.01	0.76 ± 0.01	0.74 ± 0.02
TGL (mg/dL)	36.1 ± 13.9	33.0 ± 12.0	38.9 ± 18.1	40.9 ± 20.2
PL (mg/dL)	136 ± 18	125 ± 8	115 ± 6	109 ± 14
NEFA (mEq/dL)	0.170 ± 0.042	0.215 ± 0.058	0.207 ± 0.030	0.163 ± 0.026
TP (g/dL)	6.01 ± 0.25	7.17 ± 0.41	8.25 ± 0.51	8.19 ± 0.54
ALB (g/dL)	4.01 ± 0.14	4.57 ± 0.28	4.87 ± 0.30	4.66 ± 0.13
A/G	2.04 ± 0.35	1.77 ± 0.21	1.45 ± 0.18	1.34 ± 0.17

(平均値±標準偏差)

Table 8 CYP 活性 (5 ヶ月齢)

検査項目	♂ (n=5)	♀ (n=5)
CYP (nmol/mg protein)	0.47 ± 0.13	0.45 ± 0.08
EROD (Vmax, nmol/mg/min)	0.037 ± 0.025	0.337 ± 0.252
TBH (Vmax, nmol/mg/min)	0.258 ± 0.140	0.364 ± 0.063
MDZH (Vmax, nmol/mg/min)	0.545 ± 0.204	1.54 ± 0.31

(平均値±標準偏差)

EROD: エトキシレゾルフィン-*O*-脱エチル化

TBH: トルブタミド水酸化

MDZH: ミダゾラム-4-水酸化

には施設間差があるため当研究所で調査したところ、例えば白血球数 ($\times 10^2$ counts/ μ L) は1万から1万千位、赤血球数 ($\times 10^4$ counts/ μ L) は850万から1,100万位の範囲内の値を示していた。

最近ミニブタが代謝・薬物動態試験に多く使用されるようになってきたため、CYP活性および肝酸化の代謝能のプローブであるアンチピリンの動態パラメーターについて調べたところ、雄におけるエトキシレゾルフィン-*O*-脱エチル化 (EROD) およびミダゾラム-4-水酸化 (MDZH) 反応のVmaxは、雌よりも明らかに低値を示したが (Table 8, CYP含量およびVmaxを示す)、アンチピリンの動態パラメーターに雌雄間で差は認められなかった。

3) 最近の利用動向

① ヒト疾患モデルブタの開発

現在遺伝子改変ブタの開発が様々な研究機関で進められている。当研究所においてもクローン技術を用いた遺伝子改変ミニブタの開発を進めている。現在開発中あるいは既に開発されたモデルブタとしては、Galactose- α 1.3-galactose ノックアウト (GALKO) ブタ、DAF ブタやMCP ブタ、狭心症モデルブタ、高脂血症や糖尿病モデルブタ等がある。Table 9に報告されている遺伝子改変

ブタの一覧を示す。異種移植モデル、心血管系モデル、医薬品開発モデル、ヒト疾患モデル等が数多く作出されている。

② 再生医療・移植 (異種・同種)

近年、様々な臓器 (心臓, 肝臓, 軟骨, 再生歯等) 移植, 細胞移植におけるミニブタの利用頭数が増加傾向にある。当研究所においても歯および軟骨膜 (膝関節) の移植試験を実施しているが、この分野でのミニブタの使用例はまだまだ少ないのが現状である。

異種移植における超急性拒絶反応の抑制とその後続く拒絶反応への対応のために前述の通り遺伝子改変ブタの研究が進んでいる。前者にはGALKOブタ、後者にはDAFブタやMCPブタなどが知られている (Table 9参照)。また、ブタ主要組織適合抗原 (Swine leukocyte antigen, SLA) クラス I および II 両遺伝子が固定されたSLA固定ブタが開発されており、免疫反応のバラツキが少なく免疫機能の解析に有用で考えられている。現在日本国内におけるSLAクラス I および II 固定ブタは、家畜豚ではSLA固定デュロック種、ミニブタではクラウン系がある (NIBS系はクラス IIのみ固定)。今後、移植研究の発展のためには遺伝子改変ブタあるいはSLA固定ブタの重要

Table 9 報告されている遺伝子改変ブタ

Gene	Type*	Function	Use
CD46: Membrane cofactor protein (MCP) ^{97,98}	A	Complement inhibitor	Xenotransplantation
CD55: Decay accelerating factor (DAF) ⁹⁹	A	Complement inhibitor	Xenotransplantation
CD59 ¹⁰⁰	A	Complement inhibitor	Xenotransplantation
1,4-N-acetylglucosaminyl-transferase III ¹⁰¹	A	Reduce alpha-Gal epitopes from forming	Xenotransplantation
Alpha-1,3-galactosyltransferase ^{90,102}	KO	Prevent alpha-Gal epitopes from forming	Xenotransplantation
Alpha-1,2-fucosyltransferase ¹⁰³	A	Reduce alpha-Gal epitopes from forming	Xenotransplantation
Human leukocyte antigen II, DP/DQ ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶	A	Prevent xenograft rejection	Xenotransplantation
Enhanced fluorescent proteins ^{1,5,42,72,107,108}	A	Tracking of cells	Many basic science uses
Thymidine kinase ⁸⁹	A	Liver-specific	Hepatocyte growth and transplantation
Cytosine deaminase ⁸⁸	A	Liver-specific	Hepatocyte growth and transplantation
Endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) ¹⁰⁹	A	Overexpress eNOS	Cardiovascular studies
Endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) ¹¹⁰	KO	Eliminate eNOS	Cardiovascular studies
Human alpha and beta hemoglobin ¹¹¹	A	Human hemoglobin production	Pharmaceutical
Protein C ¹¹²	A	Human protein C	Pharmaceutical
Coagulation factor VIII ¹¹³	A	Treat hemophiliacs	Pharmaceutical
Coagulation factor IX ¹¹⁴	A	Treat hemophiliacs	Pharmaceutical
Rhodopsin ¹¹⁵	A	Produce defective rhodopsin	Model of retinitis pigmentosa
Cystic fibrosis transmembrane receptor ¹¹⁰	KO	Produce defective CFTR	Model of cystic fibrosis
Heat shock protein 70.2 ¹¹⁶	A	Protect against heat stress	Production agriculture
Growth hormone ¹¹⁷⁻¹²⁰	A	Improve growth and carcass quality	Meat production
Insulin like growth factor I (IGF1) ¹²¹	A	Improve growth and carcass quality	Meat production
Alpha-lactalbumin ¹²²	A	Improve milk quality	Increase weaning weight of piglet
Phytase ¹²³	A	Improve phosphorus utilization	Decrease pollution
Huntington ¹²⁴	A	Expand a CAG trinucleotide repeat	Model of Huntington disease
Delta 12 fatty acid desaturase ¹²⁵	A	Plant gene expression in a pig	Meat quality

A : gene addition KO : gene knockout

(Somatic cell nuclear transfer.
*Advances in experimental medicine and
 biology*, Vol.591, 2007, Springer)

性が増すものとする。

③ 医療器具の開発

医療機器メーカーで冠動脈ステント (Fig. 4)、留置カテーテルなどの開発に利用されている。これまでは主に家畜豚が使用されてきたが、微生物学的に制御されたミニブタの使用数が着実に増えてきている。当研究所でも外科用 X 線テレビジョン装置を使用した循環不全モデルミニブタの作製の検討を開始している。

④ 脳科学分野

非侵襲的検査法である MRI を用いて、薬効評価あるいは生体デバイスの新たな評価系にミニブタを利用する研究が進んでいる。Fig. 5a ~ c に NIBS 系ミニブタの脳の MRI 画像を示す (岩手医大, 遠山先生ご提供)。今後、ミニブタの新たな

利用分野となるであろう。

⑤ 医薬品開発 (薬効薬理試験, 安全性試験等)

豚の皮膚あるいは心臓 (冠動脈の分岐) はヒトと構造が類似すると言われており、従来から皮膚試験あるいは循環器系の試験に利用されている。皮膚試験では薬物の刺激性や経皮吸収性が評価され、循環器系試験では心電図, 血圧, 心拍数, 左心室内圧, 心収縮力, 冠動脈血流量の検査から薬効評価が行われる。現在はほとんど全ての試験においてミニブタが使用されている。

2. 愛玩用豚

WEB で検索してみたところ数多くのホームページがヒットしてきた。多くがミニブタに関するサイトであり、多くの愛好家グループが存在することがわかる。これらのホームページを閲覧す



Fig. 4 冠動脈造影



Fig. 5a 横断面

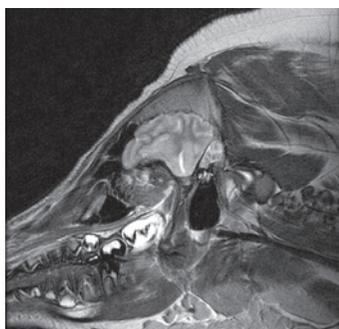


Fig. 5b 縦断面

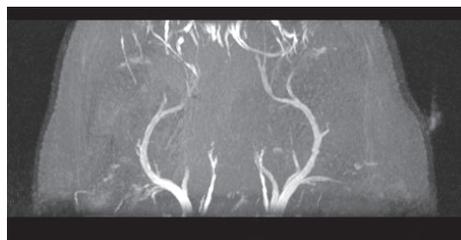


Fig. 5c 脳血管 (3次元)

ることでミニブタの特性，飼育管理方法，購入方法に関する多くの情報が得られることから，今後も愛玩用ミニブタは増えると思われる。しかしながら，愛玩用であってもミニブタは豚であり，家畜伝染病予防法に関することを飼育している人は知っているのか，実験動物として繁殖されたミニブタがペットとして出回る可能性は無いのかなど，これからも実験用ミニブタを維持生産している立場として注意を払う必要があると思われた。

最後に

最近のミニブタの利用動向についてご紹介したが，当研究所では様々な分野で実験用ミニブタを普及させたいと考えている。その問題点として，

安定した需要が見込め無いために安定供給（生産体制拡充）が出来ないことが挙げられる。その解決のためにはミニブタの有用性の啓蒙活動も重要であるが，利用者側の意識の転換，つまりミニブタは家畜豚の代用ではなく実験動物である事を認識して頂きたい。実験動物としての環境下で飼育管理されているので，家畜ブタ同様の価格での供給は困難である。加えて，遺伝的均一性を有し微生物学的に制御されているミニブタの供給，医学領域に関わる特殊な形質を持ったモデルミニブタの作出，背景データの蓄積，そしてミニブタを扱う実験技術者の育成が不可欠であろう。最後に，このような発表の場を与えて頂いた関係者の方々にこの場を借りて深謝致します。

お詫びと訂正

AAS 35号(2009.9)「食用以外に利用される豚について」の英文タイトルに誤りがありました。正誤タイトルを掲載するとともに、本誌編集での誤りであることをお詫び申し上げます。

タイトルの英文

(誤) : Nutlization of a swine other than food

(正) : Utilization of a swine other than food