

[県からの話題提供]

先端医療・医学分野におけるブタのニーズと 静岡県畜産技術研究所の取り組み

大竹 正剛・梶原 一洋・鈴木 駿

(静岡県畜産技術研究所 中小家畜研究センター 〒439-0037 静岡県菊川市西方2780)

Otake, M., Kajiwara, K. and Suzuki, T. (2024): Research on the Advanced Medicine of the Shizuoka Prefectural Research Institute of Animal Industry

All about SWINE 65, 20-24

1. はじめに

ブタは食用だけでなく、実験用途にも広く使われてきました。海外ではギリシア時代にはヒトの解剖学研究にブタが使用された記録があり¹⁾、実験動物としても広く認知されています。少し古い情報ですが2008年にはヨーロッパでは9万頭、アメリカでは5万頭以上が年間に使用されています²⁾。国内でも近年ニーズが高まっており、少なくともイヌやサルを上回る年間4,000～5,000頭が流通しています³⁾。ブタの実験用途としてのメリットには、①臓器の大きさや解剖学・生理学的な特徴（循環器系、皮膚、消化器系、泌尿器系、免疫系）がヒトに近い、②人に慣れやすく飼育しやすい、③繁殖が容易で多産で早熟、④免疫系が十分に発達、⑤微生物制御が可能である特徴が挙げられ⁴⁾、主に医療機器の評価や医薬品の薬効や毒性の研究で利用されています。新しい医療機器や新薬の開発においては、治療効果や傷害・薬害が出る条件を検討する必要があります。ヒトにより近い薬物代謝能や体格、臓器の配置を持つ動物を使用することでヒトにおける条件を推定しやすくな

る（外挿性）ことから、ブタは有用な動物種です。一般的には、長期観察が必要な用途にはミニブタが、飼育を伴わない用途には安価な家畜子ブタが用いられる傾向にあります。

最近では、難治性疾患や事故による損傷への新しい治療方法として期待されている再生医療や異種移植医療において、ブタの医療素材としての使用が注目されています。海外では古くからブタの異種移植の臨床例⁵⁾がありましたが、近年遺伝子を改変したブタが異種移植に用いられる臨床例が発表されて以降⁶⁾、実用化に向けた研究が加速しています。ただし実際に国内でブタが実用化されるには、技術的、社会的水準を満たす必要があります。技術的課題では免疫面や衛生面などが挙げられ、免疫面では、ヒトに細胞などを移植した際に拒絶反応が起こりにくいブタや技術の開発が進められています⁶⁾。衛生面では、海外でブタ豚島細胞移植の研究実績から、国際学会でガイドラインが設けられました。この結果を受け、国内でも平成28年6月に厚生労働省からヒトに移植する上でブタに求められる衛生指針が公表されました⁷⁾。

これら先端医療産業・医学研究分野の背景を踏まえ、当センターでは平成20年からブタの繁殖工学を中心として実験用ブタの研究開発について取り組んできました。そこで本報では、最近の研究トピックとして特にブタの衛生面からアプローチし社会実装された研究成果について2つご紹介いたします。

2. 長期無菌ブタ飼育アイソレーターシステムの開発

上述のとおり、近年先進医療や医学研究においてブタのニーズが高まってきており、今後これら産業分野で高度に微生物制御されたブタが求められることが予想されます。微生物制御には、コンベンショナル (Conventional), SPF (Specific Pathogen Free), DPF (Designated Pathogen Free), 無菌 (Germ Free), ノトバイオオート (Gnotobiot) が挙げられますが、異種移植では衛生指針⁸⁾からDPF水準が求められます。なお無菌ではウイルスや寄生虫は対象外となりますが、いずれにおいても環境から持ち込まれやすい細菌や真菌を制御する無菌環境の構築が重要です。無菌動物の研究は、1895年から始まり1960年代に精力的に研究されました。これまでに少なくともマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ウマ、サル、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、カエル、サカナ、カイコが作出されていますが、実用化に至っているものはマウスやラットなどの一部のみとなります⁹⁾。ブタにおいても1960年代には国内で無菌化技術が確立されましたが¹⁰⁾、現在は養豚におけるSPF化技術として活用されています。

しかし、近年の先端医療産業用途で利用できるブタの長期無菌飼育管理技術では、無菌環境の構築だけでなく「長期飼育」「動物福祉に準拠」「日常作業の省力化」が求められます。そこで当センターでは、新たにこれら条件を満たした、ブタを長期無菌飼育できるアイソレーターを開発するとともに、マイクロミニピッグ¹¹⁾と呼ばれるミニブタを使用した実証試験により製品化し、併せて周辺技術を確立しました。開発したアイソレーターシステムは、蘇生・長期飼育・輸送/資材の3つのアイソレーターで構成されています (図1)。蘇生アイソレーターは硬質塩化ビニル製で、子宮切断法等で子豚を無菌的に蘇生させる機能を持ち、人工哺乳などの細かい作業も可能です。長期飼育アイソレーターは、ステンレスケージに軟質ビニルを被覆した構造で、飼育面積は1.44m²でありILAR (Institute of Laboratory Animal Resources) 指針の飼育面積に準拠した頭数を必要に応じて群飼育や単独飼育でき、玩具も設置されています。また給餌や除糞作業の簡便化や、採血や注射等の動物の取り扱いもできる構造としています。輸送/資材アイソレーターは、ステンレス製バスタブ構造で衝撃に強い特徴を有します。これらアイソレーターを運用するに当たっては無菌空間を作る必要がありますが、過酢酸や二酸化塩素製剤等の強力な酸化剤や塩素剤を用いる従来法の他、過酸化水素ガス殺菌装置で殺菌する方法も確立しました。また飼育に必要な資材や飼料はEOG滅菌やγ線照射滅菌 (50kGy) にて処理、給水はオートクレーブ (127℃ 2時間) 処理を行います。なお無菌性評価は、定法¹²⁾に基づいて糞便等の検体を4種の培地 (TGC, HIF, CM, PDA) で37℃および20℃で14日間培養し



図1 長期無菌ブタ飼育アイソレーターシステム

て判定します。実証試験では、通常環境下と同様の給餌プログラムを用いてマイクロミニピッグを13ヶ月齢まで無菌状態で飼育することに成功しました¹³⁾。本アイソレーターは令和4年4月から共同開発企業から市販されており、またニーズに応じてカスタマイズも可能です。

3. 実験用家畜ブタ「SHIZUOKA EXPIG®」の開発

一般に家畜ブタは食用を目的にしていることから、産肉性、肉質、多産性等の形質が遺伝的に改良されています。一方実験用途に求められる形質は、ヒトに感染する病原体を保有しない、反応が安定している（ばらつきが小さい）、取り扱いやすい、豊富な基礎情報を持つ等の特徴となります。ただし家畜ブタは、SPF環境で微生物制御されている点や畜産業のベースがあることでコストパフォーマンスが高い点に優位性があります。そこで当センターでは、医学研究者の要望にこたえるべく、家畜ブタをベースに医学実験用途に特化

したブタを開発しました。素材のブタは、当センターで遺伝管理して斉一性の高い大ヨークシャー種（純粹種）とし、衛生面ではSPF環境に加えてE型肝炎の陰性が確認された個体を、専用の給餌プログラムで育てます。また他の家畜ブタと隔離して専用施設で動物福祉に準拠した環境でヒトに近い体重30-40kgまで飼育します。名称は、“SHIZUOKA EXPIG®（シズオカ エクスピッグ）（図2）”として商標登録し、令和元年12月から医科系大学等に提供されています¹⁴⁾。



図2 SHIZUOKA EXPIG

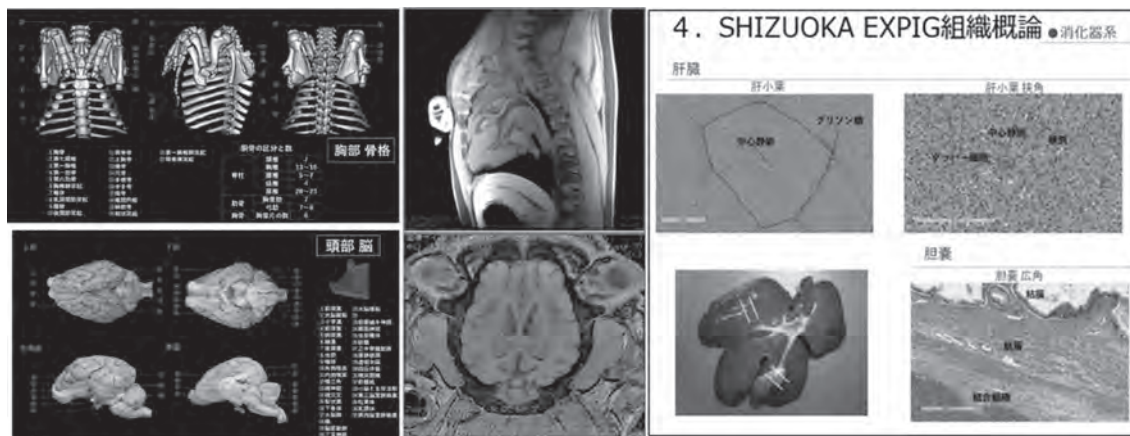


図3 EXPIG ATLAS の一例

さらに「これからブタを使用したいけれどもイメージがわからない」、「より詳細な情報が欲しい」等ユーザーの幅広い要望にこたえるために、血液情報、解剖学的情報、CT/MRI 画像および組織標本のバーチャルスライドの基礎情報を編纂した“EXPIG-ATLAS (図3)”を無償で配布しています。EXPIG-ATLAS はオンライン申請制で、「しずおか電子申請システム (https://apply.e-tumo.jp/pref-shizuoka-u/offer/offerList_initDisplay.action)」にて検索ワード欄で「EXPIG」と検索いただき、専用サイトから申請することで入手可能です。自身でMRI撮影したいユーザーは、当センターでMRI撮影専用洗浄したEXPIGも提供しており、ATLAS撮影に協力いただいた浜松医科大学で撮影することが可能です。

4. 今後の展望

今回は衛生面の観点からお話しましたが、ブタには高い外挿性にもメリットがあり、最近では遺伝性疾患の治療法開発にブタを用いることが注目されるなど、今後ますます医学や医療分野におい

てブタのニーズは高まることが予想されます。当センターでは、上記成果のほか、繁殖工学や遺伝育種学に基づき近交系ミニブタやゲノム編集技術を用いたヒト疾患モデルブタについても、実用化を目指し開発しています。近交系ミニブタは、同種移植研究用途や移植用素材として利用価値があると考えます。ヒト疾患モデルブタでは、筋ジストロフィーブタを発表しました¹⁵⁾。当センターではこれら研究成果を通し、養豚技術を用いた先端医療・医学分野への貢献を目指しています。

参考文献

- 1) Peter A. Mcanulty, Anthony D. Dayan, Niels-Christian Ganderup, Kenneth L. Hastings, The Minipig in Biomedical Research, CRC Press; 2011, p3-15
- 2) M. Michael Swindle, Alison C. Smith. Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques, Third Edition. CRC Press; 2016, p523-535
- 3) 令和4年度 実験動物総販売数調査. 日本

- 実験動物協会 <https://www.nichidokyo.or.jp/pdf/production/R4-souhanbaisu.pdf>
- 4) 光岡知足：獣医実験動物学，川嶋書店；1995，p71-73.
 - 5) Jaboulay, M, Greffe du Reins au pli du Coude par Soudures Arteriellles et Veineuses. Lyon Med 1906; 107: 575-577.
 - 6) Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, Lorber M, Grazioli A, Saharia KK, Hong SN, Joseph SM, Ayares D, Mohiuddin MM. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. N Engl J Med. 387(1): 35-44, 2022.
 - 7) 厚生労働省通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」の改定について（医政研発 0613 第 1 号 平成 28 年 6 月 13 日）<https://square.umin.ac.jp/xeno/img/6renraku2.pdf>
 - 8) 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkan-boukouseikagakuka/0000133010.pdf>
 - 9) 長澤 弘・藤原公策・前島一淑・松下 宏・山田淳三・横山 昭：実験動物ハンドブック，養賢堂；1983，p565.
 - 10) 柏崎 守・波岡茂郎・湯本健吾・柴田重孝・赤池洋二：無菌豚の飼育に関する研究 I. 飼育装置および子豚摘出について。実験動物，1967; 16: 93-98.
 - 11) Kaneko, N., Itoh, K., Sugiyama, A. and Izumi, Y., Microminipig, a non-rodent experimental animal optimized for life science research: Preface. J. Pharmacol. Sci. 115: 112-114, 2011.
 - 12) 日本実験動物研究会 無菌試験の規準に関する委員会，実験動物。1972; 21: 35-38.
 - 13) 大竹正剛・佐藤剛司・塩谷聡子・伊神悠祐・寒川彰久・金森健太・網野 信・柴田昌利：新たに開発した長期無菌飼育アイソレーターで飼育された Germ-Free ブタの解剖学的性状日本実験動物学会総会講演要旨集（Web），69th, 2022 年.
 - 14) 伊神悠祐・前畑隼一・大竹正剛・内山長久・古川文夫・山本雄治・寒川彰久・塩谷聡子・高木久宜・柴田昌利：純粋品種（大ヨークシャー）の実験用家畜ブタ SHIZUOKA EXPIG の特性検討，日本実験動物学会総会講演要旨集（Web），69th, 2022 年.
 - 15) Otake M, Imamura M, Enya S, Kangawa A, Shibata M, Ozaki K, Kimura K, Ono E, Aoki Y. Severe cardiac and skeletal manifestations in DMD-edited microminipigs: an advanced surrogate for Duchenne muscular dystrophy. Commun Biol. May 3; 7(1): 523, 2024.