

や情報の更新を怠らない努力が重要であろう。そして忘れてはならないのは、動物の「声」を聞くこと—文字通りの耳に聞こえる音声だけでなく、姿形や表情、行動やしぐさ、におい、雰囲気といった対象動物の出す様々なサインを読み取り、彼らが何を欲しているのか、何を感じているのかを推察していく。そのような心がけを積み重ねることによって、動物が本格的な病態に陥る前に対処が可能となり、より安定した適切な飼育管理が実現する。(図2)

1) 臨床治療例

1-1) 下痢

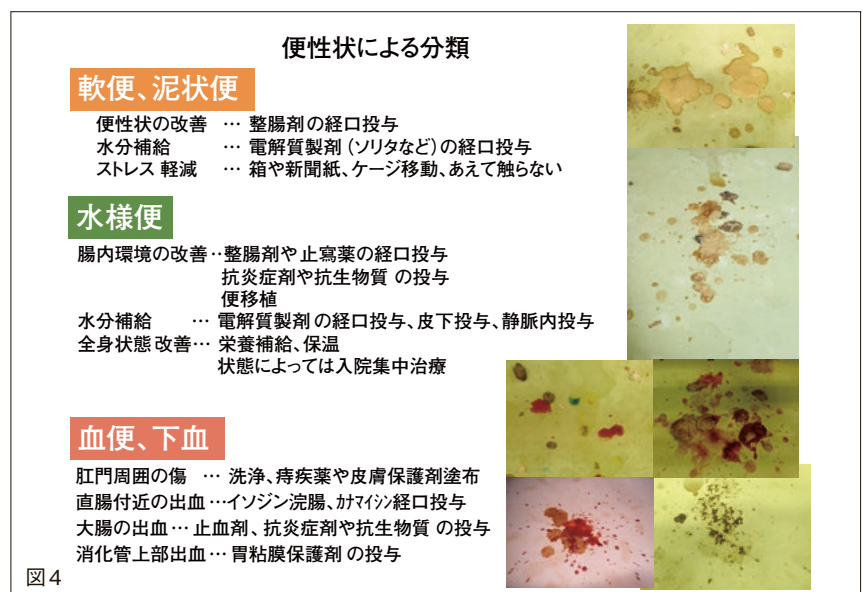
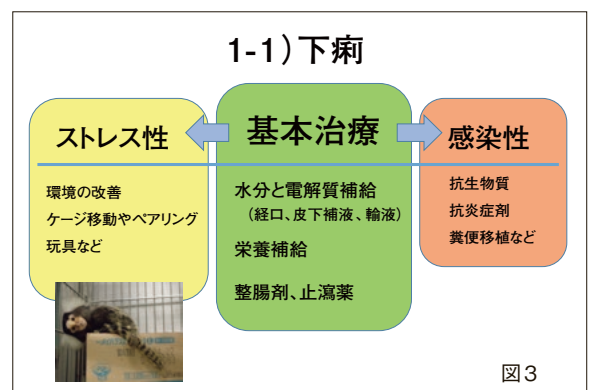
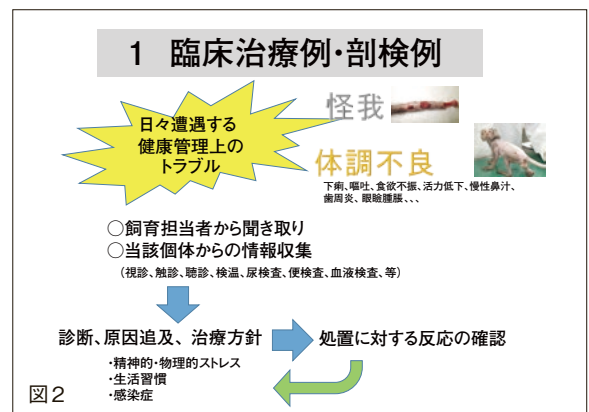
実験用霊長類を飼育する上で、健康トラブルはケガと体調不良の二つに大別される。マーモセットにおいて、最も高頻度にかかる体調不良は下痢である。どのような疾病においても同様だが、下痢も軽症のうちに対処することが望ましい。喪失した水分と電解質の補給、整腸剤投与による腸内環境改善は、原因を問わず実施可能な処置である。下痢が泥状を超えて水様便になったときは、速やかに電解質製剤を皮下や静脈内に投与し、脱水の防止が肝要である。脱水を起こすと治癒機転は著しく遅延する。

マーモセットの下痢の大半は、精神的なものに起因している場合が多い。理由は様々で「見慣れぬ人間がイヤ」「実験に連れ出されるのがイヤ」「同居個体がイヤ」「ケージの場所がイヤ」、時には周囲の個体が連れ出されるのを見るだけで下痢をするものもいる。ストレスの原因除去に努めることが重要だが、そもそも何がストレスナーなのか判明しないケースも多

い。そのようなときは、棒や箱、フードパズルなどの遊具を与えたり、ヒトが遊んでやったり、ケージの一部に遮蔽物となる目隠しを作って落ち着けるスペースを作ったり、またケージ交換や場所の移動が思いがけない効果を発揮することもある。(図3)

下痢と併せて、血便が大変頻繁に見られる。便に混じる血液の色や形状によって出血の原因が推察できる。①明らかな鮮血が付着しているケースは、脱肛や切痔など肛門付近の外傷性のものである。②血液が軟便や泥状便に混ぜ込まれたようなものは、直腸や結腸など比較的下部の消化管粘膜からの出血である。③完全に血液が練りこまれて赤レンガ色の便になっているものは、小腸粘膜の出血と想像される。④墨のような真っ黒な便は、胃の出血あるいは血液を

大量に経口摂取した場合である。それぞれに原因ならびに処置法が異なるので、量や排出した時間帯、下痢との兼ね合いも加味して処置を検討する。①では、肛門周囲を洗浄し痔疾薬や皮膚保護剤を塗布する。②と③では、トラネキサム酸の経口投与、腸管粘膜の傷からの感染防止にカナマイシンの経口投与を行う。④では止血剤をはじ



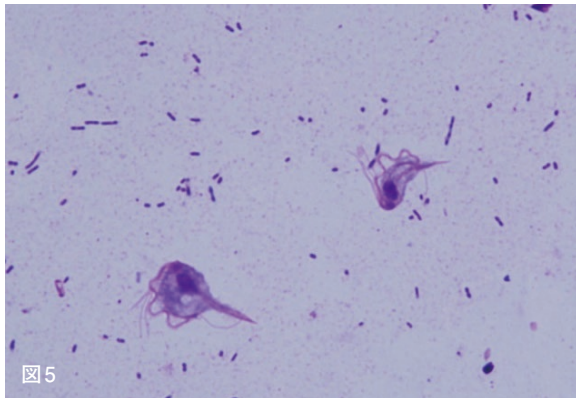


図5

逆に腸管機能が弱体化して、いわゆる「ヒネ」に陥る危険性が高くなる。育成仔のしつこい下痢は感染性のものであることが多い。生後2～6ヶ月齢仔で粘液便や血便を排出するような難治性の下痢

め出血を止める処置を急ぐべきである。(図4)

幼若個体の下痢には特に注意が必要である。成体と異なり、発育に重大な影響を及ぼす恐れがあるため、出来る限り早い対処が望まれる。離乳前後に慢性的な下痢を繰り返すと、発育が停滞し、不可

では、しばしば腸トリコモナスが見られる(図5)。トリコモナスが増殖したから下痢になったのか、下痢で腸内環境が変わったためにトリコモナスが増殖したのか、賛否分かれるところであるが、いずれにせよ重度感染が認められた場

合には速やかな駆虫薬の投与(メトロニダゾールやパロモマイシンの経口投与)が有効である。感染を一定レベル以下に抑制すれば、幼若個体の発育は回復し、成長に伴って自身でコントロールできるようになる。(図6)

1-2) 肺炎等の呼吸器疾患

成獣において健康上深刻な問題となるような呼吸器疾患は、別に存在する基礎疾患に因る体調低下から来る合併症であることがほとんどである。逆に言えば、全身性消耗性疾患があると肺炎等の呼吸器疾患を起こしやすく、それは容易に致死要因となり得る。

臨床所見としては、活動性や摂餌量の低下、体温異常(40度以上の高温或いは37度以下の低温)、呼吸促迫等が見られる。直ちに温度コントロールの可能な安静に落着ける環境に置き、皮下補液と輸液で水分及び電解質バランスを適正に維持、抗生物質と抗炎症剤の投与で感染・炎症をコントロールする。呼吸促迫が観られるようなら、酸素供給も効果的である。動物の体力を奪わない範囲で血液検査を行って状態を確認しつつ、補液と抗生物質の内容を調整する。体力のある通常の成獣ならば、これでおおよそ治癒する。

しかし、新生仔では肺炎は高確率で致命的である(図7)。授乳トラブルや下痢から来る低栄養と脱水、親からの離脱による体温低下、尾鬚りなどの外傷によって容易に感染を起こす。新生仔の死亡は出生後3～4日がピークで、その直接の死因はほとんどが肺炎である。新生仔の病態進行は非常に速く、朝元気にミルクを飲んでいった仔が夕方には死亡することも稀

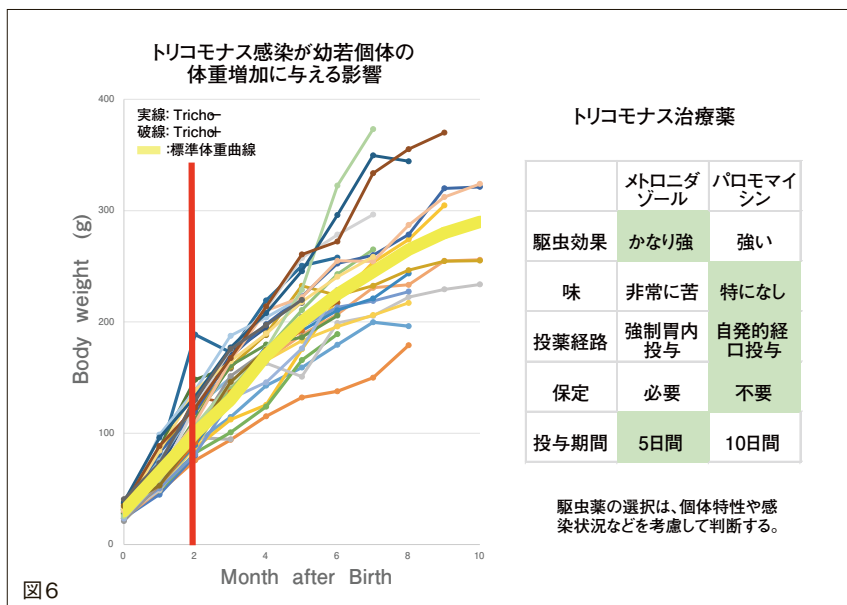


図6

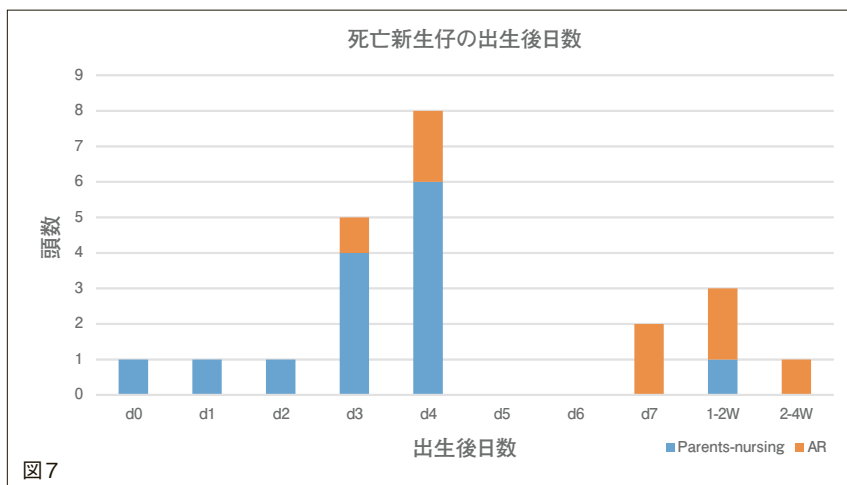


図7

ではない。成獣以上に早めの治療が肝要である。

1-3) 歯周炎

飼育下でのマーモセットでは、歯牙や歯肉の歯周トラブルが多い。加齢に伴う歯牙喪失のみならず、若齢個体でも歯周炎から来る歯牙喪失がしばしば起こる。その場合、まず一部の歯肉が発赤腫脹し、徐々に炎症の範囲が拡大してゆき、やがて歯列不整、歯牙浮動及び歯肉からの易出血性をきたし、少しづつ歯牙が浮いてきて、ついには脱落してしまう。

原因は、ヒトでよく言われているような歯周病菌によるものとは考え難い。同一条件で飼育しているにも拘らず、2～3歳の若齢期にも発症する個体がいる一方で、10歳を超えても歯牙健全な個体もいる。また、一個体の口腔内でも、歯肉炎は歯一本単位で発生し、その個体の歯肉が一斉に炎症を起こすわけではない。治療としては、口腔内洗浄、抗炎症性の軟膏塗布、アスコルビン酸の経口投与などが挙げられる。ただしいずれも対症療法であり、病態の進行遅延が期待できる程度である。唯一の根本的治療は抜歯であるが、個体の全身状態をよく考慮したうえで行うべきであり、また抜歯後の摂餌に十分注意するなどケアが必要である。(図8)

近年、歯肉炎の発生機序に自己免疫的な機序が介在すると言われている。歯肉からの出血等をきっかけとしてある種の線維芽細胞が活性化し、歯肉上皮細胞との相互作用によりコラーゲナーゼ産生が促され、歯を支えるコラーゲンが分解される一方、結合の緩くなった歯が異物として認識されてしまい排除機構が働く。

マーモセットの免疫系はまだ不明な点が多く、上記仮説が当てはまるか検証には至っていないが、このような可能性を考慮した治療法の検討は有意義であろう。

1-4) 出血性致死性病変

本病変については未だ原因不明で、病態のカテゴライズさえ出来ていない。しかし、散発的ではあるが確実に存在すると見られ、マーモセットならではの病態として紹介する。

本症の発生は、6～10歳前後のフルアダルトにみられ、性差はない。それまで特に重大な既往はなく、繁殖適齢期の健康な個体である。初期は、慢性的な下痢と緩やかな体重減少を見ることが多い。食欲は正常である。非特異的かつ緩徐な病態進行がしばらく続いた後、突如として鼻腔口腔・皮下・肺・腸管等の出血傾向が現れ始める。すると、その後の経過は非常に早い。肉眼的に血管や組織の破綻は視られないにも拘らず出血が止まらず、急激に貧血となり失血性ショックで死亡する。出血部位は個体により多少の差異はあるが、共通するのは回腸下部から結腸にかけての粘膜の著しい出血である(図9)。現在、病態解析と原因究明ならびに治療法の探索を続けている。

2) 感染症モデル

コモンマーモセットは、丈夫な



図8



図9

わりに易感染性である。その点を利用して、様々な感染実験モデルが作出されている。特に、旧世界ザルではなかなか感染が成立しなかったウイルスがマーモットには定着することが判明し、様々な感染モデルならびに病態モデルが報告されている。

2-1) C型肝炎モデル

この肝炎モデルに使われる病原体はGB virus B (GBV-B) で、ヒトC型肝炎ウイルスHuman hepatitis C virus (HCV) と同じFlavivirus科Hepacivirus属のウイルスである。GBV-Bは1960年代に肝炎患者血清を投与したタマリンから分離されたもので、HCVとGBV-Bはアミノ酸レベルで25～30%のホモロジーがある。それ故、GBV-B感染動物モデルには従来タマリンが使われてきた。近年、マーモセットも感受性を持つことが判明し、精力的な研究の結果、

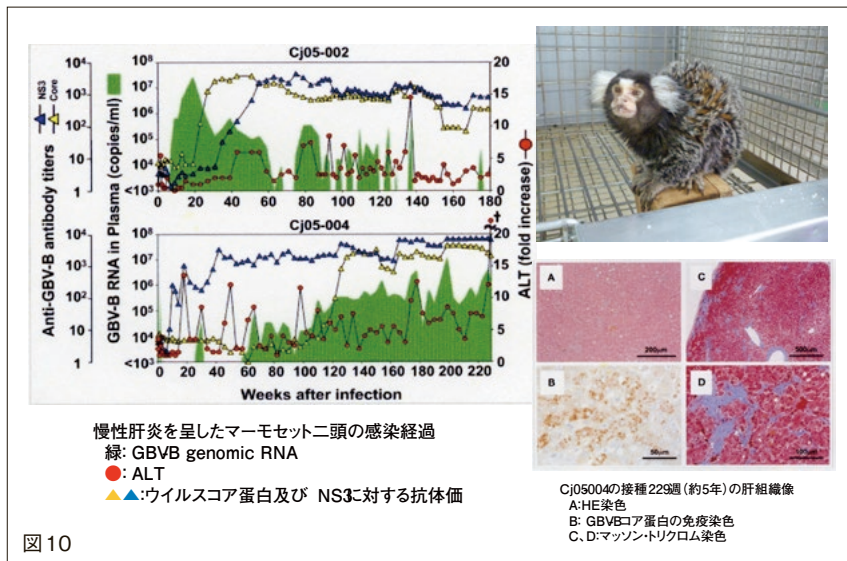


図10

マーモセットを使ったHCVのサロゲートモデルシステムが確立された。(図10)

これまでタマリンはGBV-Bに対して感受性を有することは分かっていたが、殆どが野生由来で個体差が大であること、抗体等の解析ツールの入手が難しいこと、急性肝炎は成立するが慢性化が困難である点等が課題とされてきた。タマリンにGBV-Bを実験感染させると、GBV-B遺伝子が接種後数ヶ月間血液中に検出され、ALTが半年から一年間高値を示した後、徐々に正常値に戻っていく。マーモセットにGBV-Bを感染させると、タマリンと同様に急性肝炎の状態を示す個体がいる一方、これまでタマリンでは見られなかった持続感染に移行し慢性肝炎の病態を呈する個体の存在することが、四年以上にわたる実験によって確認された。

2-2) デング熱モデル

デングウイルスは、Flavivirus科Flavivirus属のRNAウイルスで、1型から4型に分けられる。この感染実験系ではヒトのデング熱及びデング出血熱の病原体その

ものを用いる。これまでげっ歯類やマカクザル、チンパンジーなどが実験感染モデルとして使われてきたが、十分な感染状態を得ることが難しいという問題があった。一方、マーモセットに感染させると、非常に均一で高率な感染を得られることが分かってきた。マーモセットにデングウイルスを接種すると、ほぼ確実に血中ウイルス価が上昇し、数週間持続する。肝臓や脾臓など全身の臓器組織にウイルスが分布し、尿中にもウイルスが検出される。また、個体によっては血色素尿や腎炎など病態を伴うケースもある。さらに、ヒトでは型の異なるデングウイルスに再感染したとき致死性の高い出血熱に重篤化することが知られており、再感染時の免疫反応が病態進行のカギとされているが、マーモセットにおいても一つの型のウイルス単独感染時と、異なる型のウイルスを再感染させた時とで特異抗体価の反応性に違いのあることが報告されている。すなわち、感染時の免疫学的反応がヒトと同様であることが明らかとなり、重篤化の解析に非常に有用なモデルと期待される。

なお、最近では、同じFlavivirus属のジカウイルスの感染モデルとしても多数の報告がなされている。感染症分野において、マーモセットは新しい有用なモデル動物として、今後更に注目を集めていくであろう。

(写真提供: 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター、国立研究開発法人 精神・神経医療研究センター 神経研究所)

参考文献

- 1) コモンマーモセットの感染症—総論— (2018) LABIO21 APR, 6-8
- 2) 菌周炎薬物治療のパラダイムシフト (2013) 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 141, 314-320
- 3) RE Lanford, et al. (2003) Comparison of tamarins and marmosets as hosts for GBV-B infections and the effect of immunosuppression on duration of viremia. *Virology* 311, 72-80
- 4) Y Iwasaki, et al. (2011) Long-term persistent GBV-B infection and development of a chronic and progressive hepatitis C-like disease in marmosets. *Frontiers in Microbiology* vol.2, Article 240
- 5) T Omatsu, et al. (2011) Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viremia and demonstration of protective immunity. *Journal of General Virology* 92, 2272-2280
- 6) ML Moi, et al. (2013) Presence of viral genome in urine and development of hematuria and pathological changes in kidney in common marmoset (*Callithrix jacchus*) after inoculation with Dengue virus. *Pathogens* 2, 357-363
- 7) ML Moi, et al. (2014) Demonstration of marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for secondary dengue virus infection: high levels of viraemia and serotype cross-reactive antibody responses consistent with secondary infection of humans. *Journal of General Virology* 95, 591-600
- 8) M Seferovic, et al. (2018) Experimental Zika virus infection in the pregnant common marmoset induces spontaneous fetal loss and neurodevelopmental abnormalities. *Scientific Reports* 8: 6851

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)