

令和 3 年 10 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14364

研究課題名（和文）非ヒト霊長類の痛みに関する多面的研究

研究課題名（英文）Multifaceted pain research in nonhuman primates

研究代表者

宮部 貴子（Miyabe, Takako）

京都大学・霊長類研究所・助教

研究者番号：10437288

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、ヒトに近い非ヒト霊長類の、痛みに関連する行動や表情を明らかにし、痛みの評価法の検証をすることであった。痛みの表情、行動評価のために、外傷を負ったニホンザルや、他の研究目的で開腹手術等を行ったニホンザルおよびコモンマモセットをビデオ撮影した。多機関共同研究として、撮影した画像から表情解析および行動解析を行った。また、「ヒトがサルの痛みをどのように認識しているか」という点について、サル類に関わる獣医師を対象としたアンケート調査を、Association of Primate Veterinarians、日本野生動物医学会、サル類の疾病と病理のための研究会の協力を得て、実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サル類は、ヒトに近い実験動物として様々な医学、生命科学研究に使用されている。人道的配慮として苦痛軽減が必須であるが、痛みを評価するのは難しい。本研究により、ニホンザルにおける痛みに関連する表情は口元の緊張や目元に表れることが示唆された。さらなる検証が必要であるが、他の行動指標と合わせて表情にも注目することで、より良い疼痛管理が可能となることが期待できる。また、サル類を扱う獣医師を対象としたアンケート調査により、痛みに関する意識、関心は高いと考えられ、痛みの指標となる行動や表情のリストを作成することができた。本研究の成果をもとに、さらなる研究を発展させ、動物福祉に配慮した社会の推進に貢献したい。

研究成果の概要（英文）：The objectives of this study was to evaluate pain in nonhuman primates using facial expression and behavior. Injured Japanese macaques by natural causes, and Japanese macaques and common marmosets that went through surgeries such as laparotomy for other research purposes were video recorded before or during the painful situations. As a multi institutional collaborative study, facial expressions and behavior were evaluated using computer software. In addition, questionnaire surveys for primate veterinarians were conducted. The aim of the surveys were 1) to investigate current knowledge and attitudes of veterinarians who work with nonhuman on acute pain and assess the effect of demographics including gender and years of experience and 2) to share the knowledge on clinical signs of acute pain in macaques to create better pain assessment tools.

研究分野：実験動物学

キーワード：痛み 非ヒト霊長類 行動 表情 疼痛管理 疼痛評価 サル

1. 研究開始当初の背景

痛みを伴う処置を受けることがある実験動物、伴侶動物、産業動物の痛みを評価することは動物福祉の観点から非常に重要である。しかし、言葉を話さない動物の痛みを評価することは困難である。イヌ、ネコ、ウマなどの伴侶動物については、いくつかの疼痛スケールが報告されており、マウスやラットの実験的な疼痛モデルやその評価方法はいくつか確立されていたが、限定的であった。

そうした中で、2010年にマウスの表情から痛みを評価する「マウス・グリマス・スケール」が発表され、大きなインパクトを与えた。以来、さまざまな動物の表情を用いて痛みを評価する研究が盛んになり、マウス、ラット、ウマ、ヒツジなどの痛み表情の研究が報告されていた。しかし、遺伝的、生理的、進化的にヒトに近く、実験動物として様々な分野で用いられている非ヒト霊長類の痛み表情および行動に関する研究は少なかった。

ヒトにおいて、痛みは「実質的または潜在的な組織損傷に伴う、またはそのような損傷を表す言葉を使って述べられる、不快な感覚・情動体験」と定義されている(国際疼痛学会)。従来、実験動物を用いた痛みの研究の多くは、主に痛みの感覚面を主眼に置いていた。しかし、近年の認知科学の発展に伴い、ヒト以外の動物の痛みに関する感情・情動についても科学的に検証できる可能性が出てきた。ヒトでは、facial action coding system (FACS)という表情解析法を用いて痛み表情の研究がおこなわれており、痛みの感覚と情動は別の表情に表れるという研究もある(Kunzら、2012)。非ヒト霊長類でも表情研究は発展しつつあり、チンパンジーおよびアカゲザルのFACSが作成されていた。

一方、非ヒト霊長類と関わる人が、サル類の痛みについてどのような認識をもっているか、科学的に検証した研究はほとんどなかった。イヌやネコ等の小動物や、産業動物の痛みに関して獣医師の認識を調査した研究は2000年代以降から報告が出始め、2010年代以降、報告数が徐々に増えていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1)非ヒト霊長類の「痛み」に関連する行動及び表情を明らかにすること、および、2)非ヒト霊長類に関わる人が非ヒト霊長類の痛みについてどのような認識を持っているかを調査することであった。

3. 研究の方法

1)本研究では、痛みに関連する表情や行動を研究するために実験的にサル類に痛みを与えることはせず、外傷や他の研究目的で痛みを伴う処置を受ける個体を対象とした。ニホンザルやコモンマーモセットが外傷等を負った際、あるいは、他の研究目的等により開腹手術等が必要になった際、痛みがあると想定される状況と、痛みがないと想定される状

況(術前等)でビデオ撮影をおこなった。画像解析ソフトウェアおよび行動解析ソフトウェアを用いて、表情解析、行動解析をおこなった。

また、2)非ヒト霊長類に関わる獣医師を対象にアンケート調査をおこなった。アンケート調査は英語版と日本語版を作成し、Association of Primate Veterinarians (APV)、日本野生動物医学会、サル類の疾病と病理のための研究会を通じて周知し、オンラインで実施した。項目は、背景情報 Background Information、痛みに対する姿勢や経験について Attitudes toward pain、痛みの強さと鎮痛薬について Pain rating and analgesia、痛みの認識 Pain recognition、情報源について Source of Information の5項目とした。

4. 研究成果

1)ニホンザルについては、他の研究目的で開腹手術が必要であったメス8個体について、手術前および手術翌日の鎮痛薬投与前に、ビデオ撮影をおこなった。形態計測の方法(Geometric morphometrics)に基づき、撮影した動画より顔の静止画を抽出し、画像ソフトウェア ImageJ を用いてランドマークをつけた(図1)。

形態解析ソフトウェア MorphoJ を用い、術前(痛み無しと想定)および術後1日鎮痛薬投与前(痛みありと想定)の顔画像のランドマークを比較した。その結果、口元の緊張や目の変化が示唆された。しかし、本研究期間中には統計解析に十分な量のデータを得ることができなかったため、後継の研究として例数を増やして解析中である。

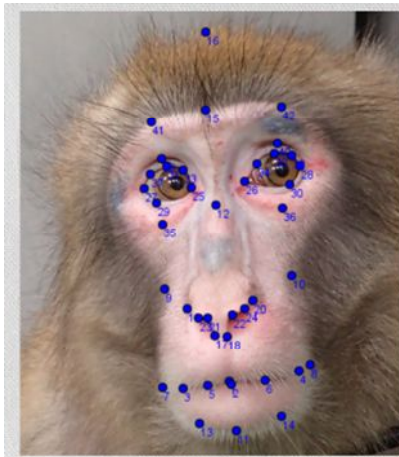


図1

本研究の研究協力者である Daniel Mills 教授のグループは、ネコにおいて同様の方法を用い、痛み表情に関する先行研究を発表した(Finkaら、2019)。

コモンマーモセットについても、研究協力者の施設において他の研究目的で手術を受けた個体について、ビデオ撮影し、同様の解析をおこなった(図2)。予備的な結果が得られたが、個体数が不十分であった。コモンマーモセットについては、後継の研究として Duncan Wilson 博士が外国人特別研究員とし

て研究を開始し、その後常勤の職を得て、研究を継続している。

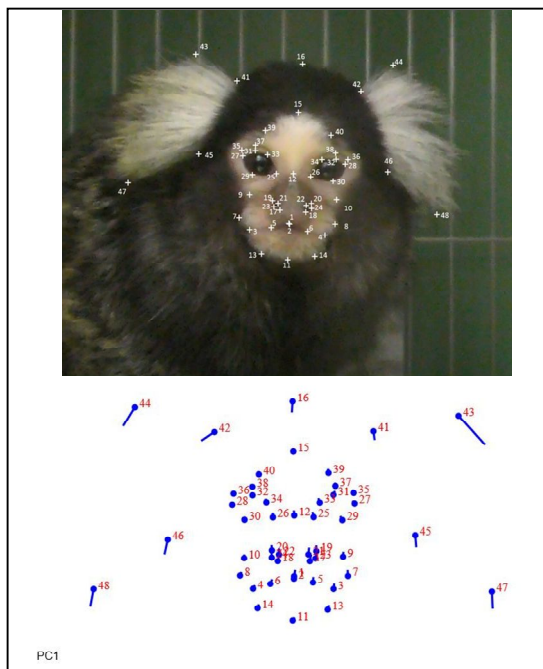


図 2

外傷等の自然発症の痛みについても、動画を撮影して解析する予定であったが、治療が優先であるため、タイミングよく動画を撮影するのは困難であった。これについては、長期的に機会があれば撮影をするよう心掛け、十分なデータが集まり次第、解析したいと考えている。

また、本研究の実施過程でニホンザルおよびコモンマーモセットの FACS の必要性も実感し、動物 FACS の専門家である Catia Correia-Caeiro 博士との共同研究につながった (Correia-Caeiro ら、2021)。

2) 非ヒト霊長類に関わる獣医師を対象とした急性痛に関するアンケート調査は、英語版を 2018 年 9 月より 2019 年 1 月、日本語版を 2018 年 10 月より 2019 年 3 月に実施した。その結果、マカカ属のサル類 (以下、マカクとする) に関しては英語版が 81、日本語版が 35 回答集まり、非ヒト霊長類を扱う獣医師の規模から考えると妥当な回答数であると考えられた。しかし、実際には無回答のもの等が含まれており、有効な回答数は英語版が 57、日本語版が 8 であったため、合わせて 65 回答として解析した。コモンマーモセットに関するアンケート調査は十分な回答数が得られず、残念ながら解析できなかった。

マカクの急性痛に関するアンケート調査について、回答者の基礎情報としては、女性が半数より多く、北米の獣医師が多数という結果であった。獣医師の職場としては、霊長類に関する研究所および大学の医学部が多く、大学のその他の学部、動物園、委託研究、製薬企業等が続いた。マカクを扱っている年数は、3 - 38 年で、平均 16 年という結果であ

った。扱っている種はアカゲザル、カニクイザルが多く、ニホンザルおよびブタオザルが続いた。

本研究では、疼痛評価についての自信の程度によって、疼痛の認識、痛みに対する姿勢や経験、鎮痛薬の選択や使用のタイミング、情報源に関して違いがあるか検討した。疼痛評価の自信については、性別、職種、経験年数による差はなかったが、英語の回答では日本語の回答より有意に自信が強いという結果であった。これは文化的な差であると考えられたが、日本語回答数が少なく、それ以上の解析はできなかった。

痛みに対する姿勢や経験について、では小動物獣医師を対象にした調査と同様の傾向が見られた。今回の調査でも、小動物対象の調査でも、「副作用が心配で鎮痛薬を控える」、「麻酔からの回復時間の延長」、「予算の問題」、「痛みによって安静にさせるために使わない」等の古い考え方には、賛成しない人が多かった。また、ほとんどの人は、マカクは痛みを隠すというよりは、痛みを隠すという方に賛成した。全体として、鎮痛薬の有用性が認められるような方向性が示唆された。より自信のある人たちは、マカクは痛みを耐える、という項目にはより強く反対し、マカクが行動や表情で痛みを見せるという項目により強く賛成した。ただ、表情については、まだコンセンサスが少なくであった。

開胸術、骨折の整復、開腹術等の痛みの強さに関する質問では、痛いと思定される処置の順番は小動物と同様であった。小動物の調査では性別による有意差があったが、今回は見られなかった。

鎮痛薬を使うタイミングについては、処置前から処置後 3 日まで使う人が多いという結果であった。使わないと答えた人はいなかった。痛みの兆候が見られた時に使用するという回答が少ないのは、兆候の有無にかかわらず処置の前後には使うということかもしれない。また、サルたちが痛みを隠す傾向にあり、兆候を見つけるのが難しいというのも一因かもしれない。

痛みの認識については、より自信のある回答者は、術創や傷をかばう、不自然な姿勢、落ち着きがないという項目がより重要であると回答した。作業者の安全のため、触診は推奨されないとの指摘があった。

全体としては、霊長類獣医師の疼痛評価・疼痛管理に関する意識や関心は高いことが明らかになった。作業者の安全のため触診は推奨されないことから、観察による痛みの評価が重要である。しかし、マカクは人前では痛みを隠す傾向にあるため、ビデオによるモニタリングが推奨される。今後は、リアルタイム観察や AI の活用の可能性も検討する必要があると考えている。

Descovich ら (2019) がアカゲザルにおいて痛みに関連する行動および表情を検証した研究において、口元の緊張および噛む行動が

痛みに関連していると報告したが、本研究では、これらを痛みの指標とするという回答はなかった。痛み関連表情については、今後のさらなる研究および周知の必要性がある。本研究後でも、エビデンスはまだ不足しており、本研究の痛み兆候リストをもとに、引き続き検証する必要がある。

<参考文献>

Kunz et al 2012 *PAIN* 153, 350-358
Finka et al 2019 *Scientific Reports* 9(1) 9883
Correia-Caeiro et al 2021 *PLOS ONE* 16(1) e0245117
Descovich et al 2019 *Altex* 36(4) 535-554

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Miyabe-Nishiwaki T, Gris V, Muta K, Nishimura R, Mills DS (2021)
Primate veterinarians' knowledge and attitudes regarding pain in macaques, *Journal of Medical Primatology* 50(5), 259-269 査読有

[学会発表](計 4 件)

牟田佳那子, 宮部貴子, 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚, Daniel Mills, 西村亮平 Development of an assessment method of acute pain in common marmosets. 第7回日本マーモセット研究会 2018/01 京都

Gris V, Miyabe-Nishiwaki T, Muta K, Broshe Jr N, Kaneko A, Okamoto M, Huffman MA, Suzuki J, Nishimura R, Mills DS Facial Expressions of Acute Pain in Japanese Macaques: development of an assessment tool. The 14th International Conference on Environmental Enrichment 2019/06 京都

Miyabe-Nishiwaki T

Facial expression as a tool for assessment of pain in animals
The 14th International Conference on Environmental Enrichment 2019/06 京都

Gris V, Miyabe-Nishiwaki T, Muta K, Broshe Jr N, Kaneko A, Okamoto M, Huffman MA, Suzuki J, Nishimura R, Mills D: Facial Expressions of acute pain in Japanese macaques: development of an assessment tool. The 18th Brazilian Congress of Primatology. 2019/11/6-10, Rio de Janeiro, Brazil

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

[その他]
ホームページ

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮部 貴子 (MIYABE, Takako)
京都大学・霊長類研究所・助教
研究者番号: 10437288

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)研究協力者

Daniel Mills (MILLS Daniel)
牟田 佳那子 (MUTA Kanako)
西村 亮平 (NISHIMURA Ryohei)
岡野ジェイムス洋尚 (OKANO J Hirotaka)
太田 裕貴 (OHOTA Hiroki)