

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：72611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15374

研究課題名(和文) コモンマーモセットの衰弱の主因である消耗性症候群(WMS)の病態解明

研究課題名(英文) A clinical and pathological study of wasting marmoset syndrome in common marmoset

研究代表者

峰重 隆幸(Mineshige, Takayuki)

公益財団法人実験動物中央研究所・マーモセット医学生物学研究部・研究員

研究者番号：00791584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：消耗性症候群(WMS)は飼育環境下のコモンマーモセットの重要な消化器疾患であり、その衰弱の主因である。WMSは進行性の体重減少、筋萎縮、脱毛症、下痢などを主徴とするが、その病態については不明な点が多い。そこでWMSの臨床的および病理学的な検索をおこなった。WMSの新規管理法としてパンクレリパーゼとコバラミンの複合プロトコルの有効性を明らかにした。

加えて、コモンマーモセットの新規消化器疾患として"コモンマーモセットの十二指腸拡張症"を提唱し、その病態を明らかにした。また、本疾患の消化管造影を必要としない簡易なスクリーニング検査法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WMSの病態解明と治療予防法確立は緊急の課題である。しかしながら、WMSの先行研究は一部の臓器の病理検索や試験的薬剤投与に関する報告が大半であり、国際的に認知された病態仮説や予防治療法は確立されていない。本研究の成果はマーモセットの獣医師のみでなく、マーモセットを使用する全ての生命科学研究者にも貢献をもたらすと考える。

研究成果の概要(英文)：Marmoset wasting syndrome (MWS) is important and poorly understood gastrointestinal (GI) disease in captive common marmoset colonies. MWS is characterized by progressive weight loss, muscle atrophy, alopecia, diarrhea and enteritis. I reveal the clinical and pathological findings of MWS. We clarify the efficacy of combined protocols with pancrelipase and cobalamin for the treatment of marmosets with MWS.

Additionally, I described a novel chronic GI disease with proximal duodenal obstruction and dilation in marmosets. I revealed the pathogenesis of the novel GI disease and determine simple and easy screening test, without using contrast radiology.

研究分野：獣医実験動物学

キーワード：コモンマーモセット 非ヒト霊長類 小腸 消耗性症候群

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*, マーモセット) はヒトに近縁な真猿類でありながら、小型で安全に取扱いやすく、繁殖効率がよく発生工学研究に適している利点から、神経科学研究などにおいて霊長類モデル動物として有用性が示されている。申請者所属施設（公益財団法人実験動物中央研究所、実中研）は、霊長類としては世界初となるトランスジェニックマーモセットの作出と継代に成功し、現在世界に先駆けてゲノム編集技術による疾患モデルマーモセットの作製を進めている。

一方で、成長期以降のマーモセットは消耗性症候群（Wasting marmoset syndrome: WMS）と呼ばれる消瘦、骨石灰化障害、筋委縮、脱毛を主徴とする原因不明の慢性難治性疾患を自然発症し、これがマーモセットの研究利用における最大の障害となっている（有病率 28~60%）。多くの先行研究においては WMS の基礎疾患として小腸炎が有力視されているが、必ずしも全ての WMS 個体の小腸に病変が認められないことから、WMS は発症進展に多くの要素が関与する多因子疾患と考えられている。

### 2. 研究の目的

#### (1) WMS

WMS の主病態を小腸における主病態が栄養吸収消化不良と仮説して、病態解明と管理法の確立を目指した。

#### (2) 十二指腸拡張症

WMS の病態解明をおこなうなかで、国内マーモセット飼育施設で原因不明に多発する十二指腸拡張を示す消化器疾患に着目した。本疾患は実中研において散発し、いずれの罹患個体も致死性であった。研究計画での研究対象であった WMS に加えて、本疾患の病態解明と検査方法の確立を新たな目標とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) WMS

主に臨床的および病理学組織学的な研究をおこなった。WMS の新規治療管理法として消化酵素剤の試験的治療を実施した。また、WMS の血中バイオマーカーを模索した。

#### (2) 十二指腸拡張症

同じく臨床的および病理学組織学的な研究をおこなった。これまで文献上の報告のなかった十二指腸拡張症の疾患定義、臨床徴候、病理学的特徴について検索をおこなった。十二指腸拡張症の生前診断法として、造影レントゲン検査、単純レントゲン検査および腹部超音波検査の診断精度について検索した。

### 4. 研究成果

#### (1) WMS

研究者所属機関で WMS と診断したマーモセットに対し消化酵素剤の試験的治療を実施したところ、一部個体で著しい臨床徴候の改善が認められた。このことは研究者の仮説通り、WMS の病態に消化吸収が深く関与していることを示唆している。また WMS の血中バイオマーカーとして、ある物質が非常に有用であることを明らかにした。

WMS の病理学的な解析として、病理組織学的な解析を実施している。その結果として、多くの罹患個体の空腸に特異的な病理組織学的な異常が確認された（現在投稿準備中のため詳細は述べない）

#### (2) 十二指腸拡張症

また、WMS の関連疾患として “コモンマーモセットの十二指腸拡張症” を臨床的および病理学的に解析し、新規消化器疾患として提唱した（図 1）。検索の結果、本疾患は実中研コロニーの死因の約 21% を占め、その主徴候は嘔吐や食欲不振であった。またその病態機序として、十二指腸と結腸の癒着、腹膜炎や胆管炎の関与が考慮された。我々が知る限り、高頻度に十二指腸が拡張する疾患はヒトや他動物では報告がなく非常にユニークな疾患と考えられた。本疾患の確定検査法として造影レントゲン検査、簡易スクリーニング検査法としてエコー検査と単純レントゲン検査の複合法を確立した（図 2）。これらの研究成果は国際雑誌である scientific reports に報告した。

#### (3) WMS、十二指腸拡張症共通

国内外の他のマーモセット飼育施設の視察は順次実施した。これまでに国外 3 施設、国内 3 施設の視察を実施してきた。その結果として、WMS の罹患率は各施設によってさまざまであり、海外施設において明らかに低かった。また血縁関係を研究者所属施設と同じくする国内施設におい

でもかなりの差があることが明らかになった。このことは WMS の病因に外因（食餌やその他飼育環境）などが関与していることを示唆するが、これは今後も確認していく必要がある。現在は、これらのデータを学術雑誌に投稿準備中である。

実中研での十二指腸拡張症の発生状況（2016-2018）	
実験と関連のない死亡/安楽死個体数: <b>224 cases</b>	
マーモセットの十二指腸拡張症	
罹患個体数	<b>49匹</b> (21.9%)
月齢 (死亡時)	26-128m (平均 76m)
性別	オス 24匹, メス 25匹
体重 (死亡時)	239±38g
臨床徴候	嘔吐 (11 of 14), 体重減少 (10 of 14), 腹囲膨満 (7 of 14), 下痢 (6 of 14), 食欲低下(2 of 14)

図 1. 実中研での十二指腸拡張症の発生状況

十二指腸拡張症【診断】					
各検査法による十二指腸拡張症の診断精度					
検査法	感度	特異性	陽性的中率	陰性的中率	P value
造影レントゲン (n=11)	100%	100%	100%	100%	<0.001
単純レントゲン (n=36)	50%	100%	100%	75.9%	<0.001
超音波検査 (n=34)	91.7%	90.9%	84.6%	95.2%	<0.001
単純レントゲンと超音波検査の複合 (n=34)	100%	90.9%	85.7%	100%	<0.001

図 2. 十二指腸拡張症の各検査法による診断精度

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mineshige Takayuki、Inoue Takashi、Yasuda Masahiko、Yurimoto Terumi、Kawai Kenji、Sasaki Erika	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel gastrointestinal disease in common marmosets characterised by duodenal dilation: a clinical and pathological study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10(1):3793.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-60398-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 峰重隆幸、井上貴史、保田昌彦、坂本晃海、川井健司、佐々木えりか
2. 発表標題 臨床-病理カンファレンス コモンマーモセットの十二指腸拡張症
3. 学会等名 第28回サル疾病ワークショップ
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----