

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K15686

研究課題名(和文) コモンマーモセットの消耗性症候群の病態解明と治療/予防法確立

研究課題名(英文) Elucidation of the Pathogenesis and Establishment of Treatment and Prevention Methods for Wasting Syndrome in Common Marmosets

研究代表者

峰重 隆幸 (Mineshige, Takayuki)

麻布大学・獣医学部・客員研究員

研究者番号：00791584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：コモンマーモセット(マーモセット)は研究に有用な霊長類モデルであるが、成長後に原因不明の消耗性症候群(MWS)を自然発症し、研究の障害となることがある。本研究では、MWSとビタミンDの関与を臨床的および病理学的に解析し、症状がヒトのビタミンD依存症2型の診断基準と一致することを確認した。さらに、関連疾患である十二指腸拡張症について臨床的・病理学的に解析し、Scientific Reports誌にて新規疾患として提唱した。加えて、造影レントゲン検査、単純レントゲン検査、腹部超音波検査の診断精度を評価し、十二指腸-結腸間の癒着や十二指腸潰瘍が病態進展に関与している可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究の学術的意義は、マーモセット消耗性症候群(MWS)の病態解明に貢献し、ビタミンDの関与を示したことにある。これにより、ヒトのビタミンD依存症2型との類似点が明らかになり、新たな治療法や予防策の開発に寄与した。また、十二指腸拡張症の新規疾患としての提唱は、さらなる研究と診断法の発展を促進する。社会的意義としては、MWSの理解が深まることで、研究用マーモセットの健康管理が改善され、研究効率の向上につながると思う。さらに、ヒトのビタミンD関連疾患の研究にも波及効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The common marmoset is a useful primate model for research due to its small size, ease of handling, and high reproductive efficiency. However, mature marmosets can develop marmoset wasting syndrome (MWS), a chronic disease that prevents research. MWS is characterized by emaciation, bone calcification disorders, muscle atrophy, and hair loss.

This study analyzed the role of vitamin D in MWS. Clinical findings in marmosets with MWS matched those of human type 2 vitamin D-dependent rickets (hypocalcemia, high 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels, rickets/osteomalacia, etc.). Additionally, we studied duodenal dilation as a related disease. Clinical and pathological analyses were conducted, and it was proposed as a new disease in "Scientific Reports". The diagnostic accuracy of contrast radiography, plain radiography, and ultrasound was evaluated. While the precise pathogenesis of the syndrome remains unclear, adhesions and ulcers may be involved in disease progression.

研究分野：獣医病理学

キーワード：コモンマーモセット 消耗性症候群 ビタミンD

## 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。申請者の前所属機関である公益財団法人実中研 (以下、実中研) では、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、マーモセットは消耗性症候群を含む様々な自然発症疾患を高率で罹患し、これが再現性の高い動物実験実施のおおきな障害となっている。本研究では、2009 年頃から実中研のマーモセットコロニーで発生する原因不明の十二指腸拡張について着目をした。この十二指腸拡張は嘔吐や体重減少を主徴とし、飼育および研究の現場で大きな問題となっている。一方で、本研究計画の申請書作成時において、論文報告はなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は、十二指腸拡張罹患マーモセットの病態解明と獣医学的管理方法の確立を目指した。

マーモセットにおける新しい消化器疾患である「マーモセットの十二指腸拡張症」を新規の消化器疾患として国際的に提唱し、その臨床的および病理学的特徴を解明することを目的とする。この症候群の適切な診断方法を確立するために、造影レントゲンを用いた診断イメージング手法を確立する。さらに、造影レントゲンを使用しない簡便なスクリーニング検査方法を確立する。

## 3. 研究の方法

本研究では、以下の方法を用いて研究を進めた：

回顧的分析：2016 年から 2018 年にかけて川崎市の実験動物中央研究所で行われた 224 匹のマーモセットの剖検記録を分析し、その中で十二指腸拡張が確認された 49 匹のデータを収集した。

臨床および病理学的検査：十二指腸拡張が確認された 14 匹のマーモセットに対して詳細な臨床および病理学的検査を実施した。

イメージング検査：造影レントゲン、単純レントゲン撮影および超音波検査を用いて十二指腸拡張の診断を行い、その有効性を評価した。

#### 4. 研究成果

研究の結果、以下の知見が得られた：

- i) マーモセット十二指腸拡張症候群は、全体の剖検ケースの 21.9%を占める重要な疾患であることが確認された。この疾患は、近位十二指腸の閉塞および拡張を特徴とし（図 1）、嘔吐、膨満感、体重減少などの臨床症状を引き起こす。
- ii) 臨床症状としては、嘔吐、体重減少、膨満感などが観察され、血液検査では低アルブミン血症、低クロール血症、高クレアチニン血症などが確認された。
- iii) 病理学的には、すべての症例で十二指腸の著しい拡張が認められ、慢性腹膜炎（図 2）、胆管炎、胆嚢炎などの合併症も確認された。
- iii) 造影レントゲンは、十二指腸拡張症候群の診断において高い感度と特異性を示し、確定診断法として有用であることが明らかになった。また、単純レントゲン撮影および超音波検査との組み合わせがスクリーニング検査法として効果的であることが示された。

以上の内容の一部は Scientific reports にて誌上報告をおこなった。



図 1. 拡張した十二指腸  
(解剖所見)

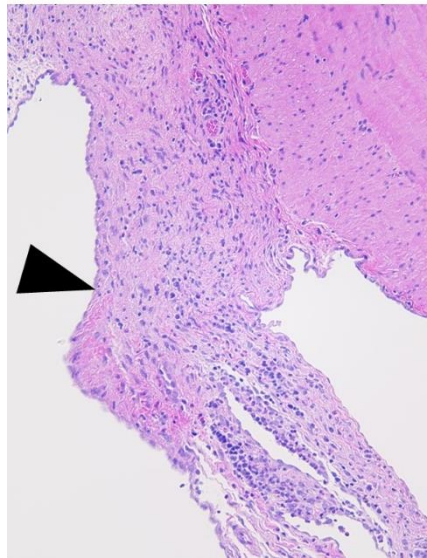


図 2. 腹膜炎に伴う十二指腸-結腸  
間の結合組織の線維化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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, Kawai Kenji, Seki Fumiko, Yurimoto Terumi, Hata Jun ichi, Watanabe Kenichi, Kobayashi Yoshiyasu, Sasaki Erika	4. 巻 50
2. 論文標題 Spontaneous pulmonary adenocarcinoma in a common marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> )	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Primatology	6. 最初と最後の頁 335 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jmp.12540	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

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 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、坂本晃海、佐藤賢哉、川井健司、佐々木えりか、井上貴史
2. 発表標題 実験動物中央研究所におけるコモンマーモセットに認められる疾患についての後ろ向き研究
3. 学会等名 第10回 日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------