

学 術

実験動物としてのブタの可能性

兼 平 雅 彦

東北大学先端医療技術トレーニングセンター

I. はじめに

実験動物はこれまでに、医学の発展において大きな役割を果たしてきた。例えば、医薬品の開発は、まず非臨床試験として実験動物を用いて有効性、安全性ならびに薬物動態が検証されたのち、実際の患者を用いた臨床試験（治験）が行われる。また、新たな医療用器具やデバイスの開発には、ヒトに近い大きさの動物を用いて実験が行われる。

実験動物といえば、マウス、ラットなどのげっ歯類、ビーグル犬、ならびにサルなどを思い浮かべる方が多いと思われる。そんな中、近年、実験動物としてのブタの有用性が注目されている。本稿では、ブタが実験動物として用いられるようになった経緯とその有用性を概説するとともに、東北大学先端医療技術トレーニングセンターで行われている、ブタを用いた外科手術トレーニングの概要について紹介したい。

II. 実験動物としてのブタの有用性

医学研究における実験動物として、マウスやラットなどのげっ歯類は極めて有用である。特にマウスは、①ヒトと同じ哺乳類である ②小型で扱いやすい ③ライフサイクルが短く（メスは約4週齢で性成熟に達し、妊娠期間は約20日など）、多産である

④全ゲノム塩基配列の解読から、ヒト遺伝子の99%以上がマウスにも保存されている ⑤胚性幹細胞（ES細胞）や受精卵を用いた発生工学の進展により、特定の遺伝子を発現しないマウス（ノックア

ウトマウス）、もしくは過剰に発現するマウス（トランスジェニックマウス）が作出可能、などの点から、基礎医学研究には欠かせない存在となっている。同様に、種々の免疫不全マウス、例えば、ヌードマウス（胸腺欠損のためT細胞を持たない）は、ヒトがん細胞の移植実験に汎用されている。また、T細胞、B細胞いずれも持たないSCIDマウス、さらにNOD/SCIDやNOGマウスなどの超免疫不全マウスも開発され、ヒト細胞の移植によるヒト化マウスの作成等の研究に利用されている¹⁾。一方で、マウスでは再現できないヒトの疾病は多い。例えば、マウスは高脂血症や動脈硬化に対し抵抗性を示すため、これらの疾患をマウスで再現することは非常に困難であることが知られている²⁾。また、小動物であるマウスは、医療用器具や外科的治療法の開発、ならびに外科手術トレーニングに不向きであることはいうまでもない。

これまでに日本では、保健所が収容した保護イヌを譲り受け、実験に供していた時代がある。これらのイヌは、当然ながら遺伝的背景は一定ではない。また、十分な健康管理を受けておらず、ジステンパーやレストスピラ症などの感染症に罹患している可能性がある。特に保護イヌのフィラリア感染率は50%近いことが報告されており、これらの点から、保護イヌを用いた実験は、データの信頼性や実験の再現性に問題があることが指摘されてきた^{3,4)}。また、イヌは愛玩動物の一種であるため、医学実験に供することに関し、動物愛護団体からの反対意見が多い。このような事例は、1990年に、動物愛護団体が動物実験施設から実験用のイヌを逃がしたという

村山病院事件が有名である。この事例では、保健所からの保護イヌが実験のために脊髄を切断されるといふ手術を受けたが、十分な術後処置もなされずに放置されていたことがマスコミに取り上げられ、問題となった。現在、医学研究には、実験用に系統管理されたビーグル犬が用いられているが、やはり動物愛護の観点から減少傾向にある⁵⁾。

そのような背景から、近年、実験動物としてのブタの需要が高まってきている。その理由として、①体、臓器の大きさ、代謝、生化学性状がヒトに似ている②消化生理や腸内フローラがヒトに似ている、等の理由が挙げられる(表1)。特に、豚の心血管系の解剖学的構造はヒトと酷似しており、冠動脈をバルーンカテーテルで閉塞することで誘導される心筋梗塞モデルは、ヒトの心筋梗塞の病態をよく反映することが知られている。同様に、人工血管やステントの開発にはブタは欠かせない存在となってきた。また、ブタは家畜であり、愛玩動物ではないため、動物愛護の対象とはなりにくいとの理由が挙げられる。1985年以降、実験動物としてイヌを用いた論文が減少傾向にあるのに対し、ブタを用いた論文数が増加している事実は、そのような事情を反映しているものと思われる^{6,7,8,9)}。

表1 ブタの実験動物としての有用性

・ 体の大きさがヒトに近い
・ 昼行性である(マウスは夜行性)
・ 臓器の大きさがヒトに近い
・ 解剖学的にヒトに似る
- 心臓・血管系
- 消化器系(単胃動物)
- 皮膚
- 眼
- など
・ 嗜好性がヒトに似る
- 雑食性(腸内フローラがヒトに近い)
- アルコールを好む(マウスはアルコールを嫌う)
・ 血液生化学性状がヒトに近い
- リポタンパク質
- 赤血球数、大きさ
- 電解質の値
- など

Ⅲ. ブタを用いた動物実験の実際

1. 歴史

人類とブタの関わりは古く、約1万年前から8千年前とされている。ユーラシア大陸、アフリカ大陸

北部、及びアジア周辺の島々に広く生育していた猪を家畜化(domestication)したものがブタである。このことは、養豚が世界各地で行われていることから窺える。また、実験動物としてのブタの歴史も古い。紀元前2世紀頃、ローマ帝国時代のギリシアの医学者であったガレノスが、生きたブタを使って臨床実験を行ったという報告がある。その際、解剖学的な観点から、ブタとヒトの類似性について強調している。このような背景から、欧米ではいち早く実験動物としてのブタの有用性が認識されており、実験用の小型のブタ(ミニブタ)の開発が行われていた⁸⁾。

2. 品種

一般の家畜として飼育されているブタは、3種類の品種を掛け合わせた雑種であり、三元豚と呼ばれる。具体例として、生育が早く多産のランドレース種(L)と大ヨークシャー種(W)を交雑したブタ(LW)を母豚とし、肉質の優れた(霜降り)デュロック種(D)を種雄豚とすることで生まれるLWDが挙げられる。これらのブタは、子ブタの段階で農家もしくは業者より購入し、馴化(後述)期間を経た後、実験に供される。比較的安価(数万円)で入手可能であるが、極めて早く成長し、生後6か月で100kgを超えるものもいるため、実験結果を短期間モニタリングする際に用いられる。

一方で、実験結果を長期間モニタリングする際にはミニブタが用いられる。ミニブタは、成長しても体重が100kgを超えないように改良された品種である(すなわち、食用として飼育されることはない)。しかし、産仔数も少なく、体重の増加も遅いため、生産コストがかかり、高価である(1匹20万円程)¹⁰⁾。実際の実験では、実験の目的に応じて、使用するブタを選定する(表2)。

表2 家畜ブタとミニブタの違い

	家畜ブタ(SPF)	ミニブタ
価格/頭	約5万円	約20万円
産仔数	約10頭	約5頭
品種	ランドレース ヨークシャー パークシャー ハンプシャー デュロック など	メキシカンヘアレス系 クラウン系 ゲッチングン系 会津系 など
成長	早い	遅い
用途	短期モニタリング	長期モニタリング

3. 微生物学的制御

ブタを実験に用いる際に注意すべき点として、人畜共通感染症が挙げられる。特に、E型肝炎ウイルス (Hepatitis E virus ; HEV) は、HEV抗体陽性養豚場から搬入した幼ブタはウイルスを保有する可能性があるため注意が必要である。家畜ブタを実験に用いる際には、HEVの抗体検査を定期的に行うことが望ましい¹¹⁾。一般に、業者より購入するブタはSPF (Specific Pathogen Free) であり、人畜共通感染症であるトキソプラズマ病を始め、オーエスキー病、萎縮性鼻炎、豚赤痢、マイコプラズマ肺炎、豚流行性下痢症、伝染性下痢症、サルモネラ・コレラ・スuis感染症などを保有しないことが微生物モニタリングにより保証されている。

IV. ブタを用いた外科手術トレーニング (東北大学先端医療技術トレーニングセンターの例)

1. 外科手術トレーニングについて

外科手術のトレーニングには、主に献体 (cadaver)、シミュレーターならびに実験動物が用いられる。献体を用いた手術トレーニングは、欧米では盛んに行われているが、日本では法制度の関係上、まだ一般的とはいえない。一方、シミュレーターは、実際のヒト組織に似た質感をもつ器具や、動物の屠体を使って、頻繁に行われている。例えば、白内障の手術トレーニングには豚眼が用いられている (これまでは牛の眼球が用いられていたが、BSE問題により入手不可となった)。倫理的な問題がないため理想的であるが、トレーニングの対象とする疾患によっては限界がある。これらの点から、現在、生きた動物を用いた外科手術トレーニングの需要が増大している。

東北大学先端医療技術トレーニングセンターは、初期・後期研修医を対象として、ブタを用いた外科手術トレーニングを実施している。本トレーニングは、動物倫理に基づいた教育研修計画書を東北大学動物実験委員会へ提出し、厳密な審査の後に承認される。飼育技術者は、計画書を遵守し、搬入されたブタの恐怖や不安、ストレス軽減に配慮しながら、馴化や給餌を行う。同様に受講生は、動物倫理・福祉の精神について、専門家の集中講義を受講した後、

手術手技や器具の扱い方について実際の外科手術と同様の実習を行う。以下、その概要を紹介する。

2. 馴化

馴化 (acclimation) とは、本来、心理学の用語であり、ある刺激が繰り返し行われることで、その刺激に対する反応が徐々に認められなくなる現象である。動物実験においては、搬入された動物が、その新しい環境へ適応することをいう。

通常の養豚施設では、数頭単位で飼育される群飼育と不断給餌が行われる。ところが、実験施設へ搬入されると、1頭単位でケージに入れられる個別飼育と制限給餌へと変化する。この飼育環境の変化は、ブタにとっては非常に大きなストレスとなり、種々の異常な行動を誘発する。例えば、パニックに陥りケージに何度も何度も突進したり、拒食になったり、意味もなく同じ行動を繰り返す常同行動 (犬座姿勢、行ったり来たりを繰り返す、柵かじりなど) などを引き起こす。本トレーニングセンターでは、そのようなブタのストレスを軽減するよう、飼育技術者は、群飼育に運動と遊具を取り入れ、動物の成長に必要なエネルギー量を計算し、1日に3回に分けて給餌を行う。また、楽しい食事の時間を増やしたり、入浴や温水シャワー、おやつを用いたコミュニケーションを通して、最低でも2週間、長い場合は4週間の馴化期間の後、実験に供している。このようなストレスの軽減は、豚の体調を良好に保ち、ひいては再現性・信頼性のあるデータが得られることにも繋がることが明らかとなっている^{6,8)} (写真1-6)。



写真1 群飼育している様子



写真2 馴化を行う飼育技術者



写真6 おやつを用いたコミュニケーションの様子



写真3 運動している様子

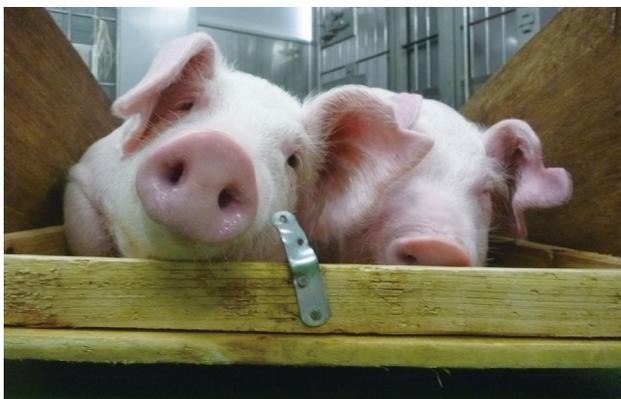


写真4 遊んでいる様子



写真5 入浴している様子

3. 給餌法

家畜ブタは生後2ヶ月程度で体重が30kg前後のものを農家や業者から購入し、約2週間の馴化期間の後、実験に供する。この時期の家畜ブタは、人間でいう成長期に相当するため、骨格や筋肉の形成に十分なビタミンやミネラルなどの栄養素を必要とする。成長期の家畜ブタは体重の増加が極めて早いため、実験開始時の体重を少しでも長く維持しようとするため、これまでは食餌量の制限による体重制限が行われてきた。成長期に食餌量を抑えて発育を抑制することは、動物倫理上問題があるだけでなく、動物の性格を凶暴にし、抵抗力の低下に伴う感染症や、種々の疾患のリスクを高める。本トレーニングセンターでは、科学的根拠に基づき、離乳後30kgまでは自由給餌で、その後は必要量の8割を与える制限給餌を行っている。そして現在は、研究者の都合に合わせて動物の体重増加をコントロールするのではなく、長期の実験にはミニブタを用いるなど、ブタの体重増加に合わせて実験のプロトコルを精査しよう、理解を求めている¹²⁾。

4. 外科手術トレーニングの実際

① 動物実験倫理ならびに動物福祉に関する講義（写真7）

実験動物の歴史について概説し、動物実験の基本理念である3つのR（Replacement（代替）、Reduction（削減）、Refinement（苦痛の軽減））について解説する。また、動物が感じる苦痛のカテゴリーや、実験を終了する人道的エンドポ

イントについて説明する。同時に、ブタの行動や生理について解説する。講義を終える際、講師は常に受講者に、マハトマ・ガンジーの有名な言葉をアレンジした、「大学（国）の偉大さと道徳的発展は、その大学（国）における動物の扱い方で判る」という言葉を贈る。受講者はその言葉を深く心に刻み、外科手術トレーニングに臨む。

② 麻酔前投与

全身麻酔を行うに先立ち、麻酔前投与による鎮静、鎮痛ならびに筋弛緩を誘導する。薬剤は、塩酸メデトミジンとミダゾラムの混合液を耳の後ろの柔らかい部位に翼状針を使って筋肉注射する。ブタは神経質で臆病な動物であるため、馴化に携わってきた技術職員が、食餌（薄めたミルク）を与え、注意を逸らしている間に行う。

③ 全身麻酔

気管挿管を行い、イソフルランの吸入麻酔を行う。ブタの気管挿管はヒトに比べてやや難しく、この時点で既に外科手術トレーニングは始まっているといえる。同時に心電図、心拍、血圧、体温の変化をモニタリングする。

④ 手術トレーニング（写真8）

- ・胸部のトレーニング：開胸、肺の部分切除、気管切開、胸腔ドレーン留置など。
- ・腹部のトレーニング：開腹、脾臓摘出、腸管切除・吻合など。
- ・産婦人科の腹腔鏡（ラパロ）のトレーニング：子宮の切断・縫合、尿管剥離、膀胱切断、骨盤リンパ節の郭清など。

⑤ 安楽死

一通りのトレーニングが終了した後、吸入麻酔を全開にし、塩化カリウムを静脈内より大量に投与し、安楽死を行う。尊い命を捧げてくれたブタに哀悼の意を示し、黙祷する。

これらの豚を用いた外科手術トレーニングに加え、市販の豚肉を用いた手術トレーニングや、山羊の頭を用いた耳鼻咽喉科のトレーニングも実施している。興味のある方は、本トレーニングセンターのホームページをご覧ください

(<http://www.astc.med.tohoku.ac.jp/>)。



写真7 動物実験倫理ならびに動物福祉に関する講義



写真8 外科手術トレーニングに臨む受講生

V. おわりに

本稿では触れなかったが、ブタの子宮より回収した卵子を除核し、代わりに体細胞の核を注入することで、体細胞クローンブタの作成が可能になっている。同様に、遺伝子操作した核を用いることで、特定の遺伝子を欠失または過剰発現したブタの作成も可能になっている¹³⁾。また、近年注目されている再生医療の分野では、特定の臓器を欠損するよう遺伝子操作したブタの胚盤胞へ、ヒトの幹細胞を移植することで、ヒト細胞に由来する臓器をブタの体内で作成するという試みもなされており、臓器移植への応用が期待されている¹⁴⁾。一方で、腹腔鏡手術にお

ける手術ミスなどの増加は、大きな社会問題となっている。このことから、実験動物としてのブタの有用性や、ブタを用いた外科手術トレーニングの重要性は、今後ますます増加するものと思われる。ブタといえば、「臭い」、「汚い」、「頭が悪い」というイメージを持つ方が多いが、個性があり、ヒトに良くなつき、非常にきれい好きでストレスに弱い繊細な動物である。ブタを用いた動物実験が、高尚な動物実験倫理のもとで行われ、そして医学の発展に大いに寄与することを切に願い、稿を終える。

参考文献

- 1) *In Vivo* 実験医学のこれから—ライフサイエンスの発展に向けて (2011) 公益財団法人 実験動物中央研究所
- 2) 松島芳文 (2006) 日本産野生由来マウスに発見した新しい疾患モデル動物 モダンメディア 52巻2号
- 3) 片岡康 (2014) 人獣共通感染症 (ズーノーシス)—犬猫における細菌性ズーノーシス—
- 4) Gemma, T., Watari, T., Akiyama K., et al. Epidemiological observation on recent outbreak of canine distemper in Tokyo area. *J Vet Med Sci.* 58(6) : 547-550 (1996)
- 5) 実験動物の年間 (平成25年度) 総販売数調査 公益社団法人日本実験動物協会
- 6) 笠井憲雪 監修、太田京子 著 (2015) ありがとう実験動物たち 岩崎書店
- 7) 小林英司 (2002) Topics 豚の食用以外の新たな付加価値 JRD vol.48, No.3
- 8) シンポジウム 医療用モデル動物としてのブタ開発の現状と可能性 講演要旨集 (2008) 独立行政法人農業生物資源研究所
- 9) 波岡茂郎 (2003) ブタ・アラカルト(4)実験動物としてのブタ・I 日本SPFブタ研究会
- 10) 齋藤敏樹 (2009) 食用以外に利用される豚について 日本SPF豚研究会
- 11) 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル—ブタ肉におけるE型肝炎ウイルス— (改訂版) (2012) 食品安全委員会
- 12) 未田輝子 (2008) 実験動物としての家畜子ブタの適正な飼育管理を考える —日本飼養標準の80%カロリー制限給餌法の提案— アニテックス vol.20, No.3
- 13) Polejaeva, I.A., Chen, S., Vaught, T.D., et al. Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature* 407 : 86-90 (2000)
- 14) 小林英司 (2009) ブタを医学・医療に使う意義 —現状と将来 Biophilia vol.5, No.2

緊急災害時動物救護コーディネーター育成事業 ワーキングショップ講習会

日 時：平成28年2月18日 (木) 13:30~16:30

場 所：宮城県獣医師会館 3階 会議室

演 題：「避難所での動物同行避難者の受け入れにおける、
行政と獣医師会との連携と役割を考える」

講 師：平井潤子先生 (NPO法人アナイス代表)